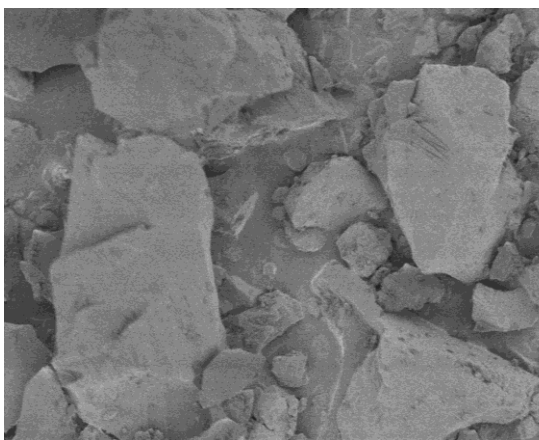


Avenços en la preparació d'organosíliques derivades de sals d'imidazoli i de prolinsulfonamides



**Màster Universitari en Ciència i Tecnologia
Químiques**

**Mòdul d'Iniciació a la Recerca i Treball Fi de
Màster**

Meritxell Ferré Romeu

Directora: Roser Pleixats i Rovira

Departament de Química

Facultat de Ciències

Setembre de 2011

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

Vist-i-plau:

Meritxell Ferré Romeu

Roser Pleixats i Rovira

Bellaterra, 1 de Setembre de 2011

ÍNDEX

ÍNDEX.....	i
PRÒLEG.....	iii
ÍNDEX DE FÓRMULES.....	vii
RESUM.....	ix
1. INTRODUCCIÓ.....	1
1.1 Materials híbrids orgànico-inorgànics derivats de sílice.....	1
1.2 Caracterització de materials híbrids orgànico-inorgànics.....	3
1.3 Prolinsulfonamides com a organocatalitzadors.....	4
1.4 Carbens <i>N</i> -heterocíclics i sals d'imidazoli com a organocatalitzadors.....	6
1.5 Antecedents en el grup en organocatalitzadors immobilitzats.....	7
2. OBJECTIUS.....	8
3. RESULTATS I DISCUSSIÓ.....	9
3.1. Preparació del material híbrid M1 derivat d'una sal d'imidazoli monosililada.....	9
3.1.1 Síntesi del clorur d'1-mesitil-3-(3-(trietoxisilil)propil)imidazoli, 2	9
3.1.2 Preparació i caracterització del material híbrid M1 derivat del monòmer monosililat 2 mitjançant metodologia sol-gel.....	9
3.1.3 Protecció dels grups silanol del material M1 per obtenir M2	11
3.2. Preparació del material híbrid M3 derivat d'una sal de dihidroimidazoli bisililada.....	12
3.2.1 Preparació del clorur d'1,3-dimesitil-4,5-bis[3-(trietoxisilil)propil]-4,5-dihidroimidazoli, 6	12
3.2.2 Preparació del material híbrid derivat del monòmer bisililat 6 , per procés de condensació, M3	13
3.3. Intents de preparació de monòmers monosililats derivats de prolinsulfonamides 9 i 16	14
3.3.1 Intent de preparació del (3 <i>R</i> , 5 <i>S</i>)-5-(tosilcarbamoil)pirrolidin-3-il-(trietoxisilil)propil carbamat, 9	14
3.3.2 Intent de preparació de (<i>S</i>)- <i>N</i> -((4-(2-(trietoxisilil)etil)fenil)sulfonyl)pirrolidina-2-carboxamida, 16	17
4. CONCLUSIONS.....	20
5. PART EXPERIMENTAL.....	21
5.1 Consideracions generals.....	21

5.2 Síntesi del material híbrid orgànic-inorgànic M1 derivat de la sal d'imidazoli.....	22
5.2.1 Preparació d'1-mesitilimidazole, 1	22
5.2.2 Preparació del clorur d'1-mesitil-3-(3-trietoxisilil)propil)imidazoli, 2	22
5.2.3 Preparació del material híbrid orgànic-inorgànic M1	23
5.2.4 Preparació del material híbrid orgànic-inorgànic M2	23
5.3 Síntesi del material híbrid orgànic-inorgànic derivat d'una sal de dihidroimidazoli, M3	24
5.3.1 Preparació de la bis-(2,4,6-trimetilfenil)imina del glioxal, 3	24
5.3.2 Preparació de la (4 <i>R</i> , 5 <i>S</i>)- <i>N,N</i> -dimesitiloctan-1,7-dien-4,5-diamina, meso-4	24
5.3.3 Preparació del clorur de 4,5-dial·lil-1,3-dimesitil-4,5-dihidroimidazoli, meso-5	25
5.3.4 Preparació del clorur d'1,3-dimesitil-4,5-bis[3-(trietoxisilil)propil]-4,5-dihidroimidazoli, meso-6	25
5.3.5 Preparació del material híbrid orgànic-inorgànic M3	26
5.4 Intents de preparació de prolinsulfonamides 7 , 11 i 17	26
5.4.1 Intent de preparació de (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-hidroxi-2-(tosilcarbamoïl)pirrolidina-1-carboxilat de benzil, 7	26
5.4.2 Preparació de <i>N</i> -benziloxilcarbonil- <i>trans</i> -4-((<i>tert</i> -butildifeilsilil)oxi)-L-prolina, 10	26
5.4.3 Intent de preparació de (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-((<i>tert</i> -butildifenilsilil)oxi)-2-(tosilcarbamoïl)pirrolidina-1-carboxilat de benzil, 11	27
5.4.4 Preparació de <i>N</i> -benziloxilcarbonil-L-prolina, 12	27
5.4.5 Preparació de (<i>S</i>)- 2-(tosilcarbamoïl)pirrolidina-1-carboxilat de benzil, 17	28
6. BIBLIOGRAFIA.....	29

AGRAÏMENTS

Aquest treball s'ha dut a terme a la Unitat de Química Orgànica del Departament de Química de la Universitat Autònoma de Barcelona, sota la direcció de la Dra. Roser Pleixats i Rovira, a qui li estic profundament agraïda per la confiança que ha depositat en mi i tot el temps i consells que m'ha dedicat.

Al mateix temps, també vull agrair als altres professors del grup, la Dra. Adelina Vallribera, la Dra. Rosa M. Sebastián i el Dr. Alexander Shafir per la seva disponibilitat a ajudar-me i la seva bona acollida al grup.

També vull agrair al Servei de Ressonància Magnètica Nuclear de la UAB, als Serveis Científicotècnics de la UB i a la Univesitat de Montpellier II dels quals l'ajuda del seu personal i els seus equips han fet possible la interpretació dels resultats d'aquest treball.

Pel que fa als meus companys del laboratori no puc dir més que coses bones, tots ells han contribuït a que anés a treballar cada dia de gust i amb ganes d'aprendre. Especialment, voldria agrair tot el suport que m'ha donat l'Amàlia, des del primer dia que vaig començar fins ara, que encara em resol dubtes. També vull donar-li les gràcies al Jordi Rull, la seva experiència i consells també s'han vist reflectits en alguns experiments i al Marc Soto, l'expert en cromatografia de gasos. I a tots amb els qui comparteixo les estones del cafè i dinars, el César, la Lynay, el Jia, el Marc Planelles, la Nere, la Laura, el Jordi Salabert, el Lewis, el Martí, el Wusheng i la Mari.

No em puc oblidar de tota la gent de la Unitat de Química Inorgànica, on vaig tenir el primer contacte amb el món de la investigació des de molt al principi de la carrera, amb ells vaig agafar una experiència que m'ha permès avançar més ràpid en alguns punts.

Als meus amics, la Bea, la Lúdia, la Roser i el Toni, que sempre m'han donat suport i ànims per seguir endavant, amb trucades, correus i sopars. La majoria de nosaltres hem entès tot el que representa fer un màster.

I finalment, vull donar les gràcies a les persones més properes a mi i que més estimo, que sempre estan al meu costat, per les coses bones i per les que no ho són tant, per tant, gràcies a la meva mare, al meu germà i a la meva àvia, i evidentment, al Jordi, perquè per més coses que ens passin sempre podem comptar l'un amb l'altre, incondicionalment.

ABREVIATURES

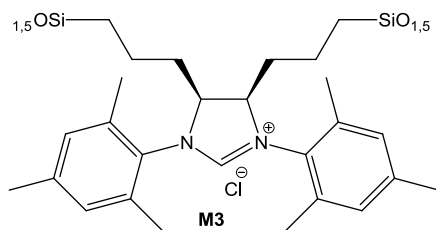
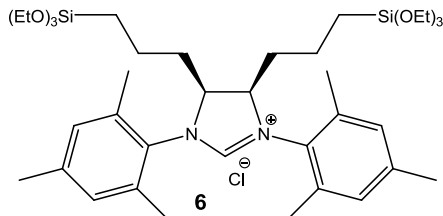
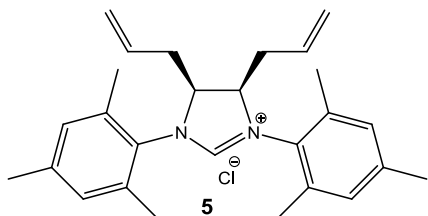
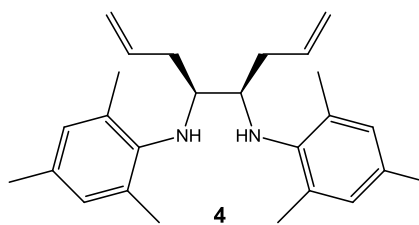
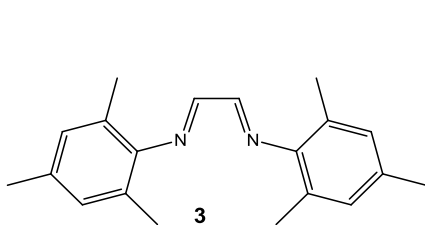
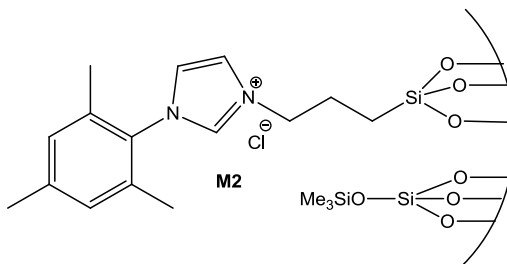
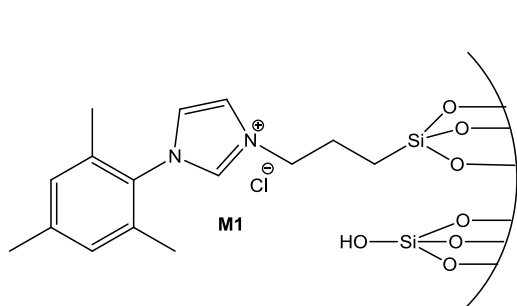
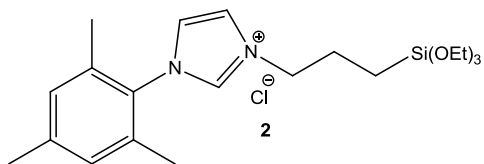
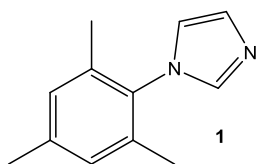
δ (a RMN):	desplaçament químic
ν (a IR):	freqüència
AcOEt:	acetat d'etil
anh:	anhidre
aq.:	aquós
atm:	atmosfera
ATR (a IR):	<i>Attenuated Total Reflectance</i>
Cat.:	catalitzador
^{13}C -RMN:	Ressonància Magnètica Nuclear de Carboni-13
CP-MAS:	<i>Cross Polarized Magic Angle Spinning</i>
Cbz:	benziloxicarbonil
d (a RMN):	doblet
DCC:	diciclohexilcarbodiimida
dd (a RMN):	doble doblet
ddt (a RMN):	doble doble triplet
DIC:	diisopropilcarbodiimida
DMAP:	dimetilaminopiridina
DMF:	dimetilformamida
dq (a RMN):	doble quartet
dt (a RMN):	doble triplet
dvnt:	dissolvent
EDC:	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

EtOH:	etanol
Exp.:	experiment
FTAB:	fluorur de tetrabutilamoni
g:	grams
h:	hores
H _{arom} :	hidrògens aromàtics
HOBt:	N-hidroxibenzotriazole
¹ H- RMN:	Ressonància Magnètica Nuclear de Protó
ICP:	Inductively Coupled Plasma
ⁱ PrOH:	isopropanol
J (a RMN):	constant d'acoblament
lit.:	literatura
M:	molar
m (a RMN):	multiplet
min:	minuts
Me:	metil
MeOH:	metanol
Mes:	mesitil
NHC:	carbens <i>N</i> -heterocíclics
pàg.:	pàgina
P.f.:	punt de fusió
Ph:	fenil
P:	grup protector
P123:	poli(etilenglicol)-poli(propilenglicol)-poli(etilenglicol)

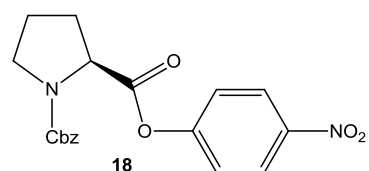
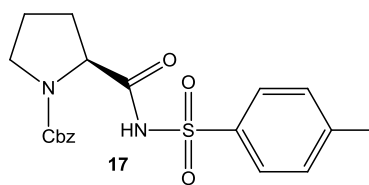
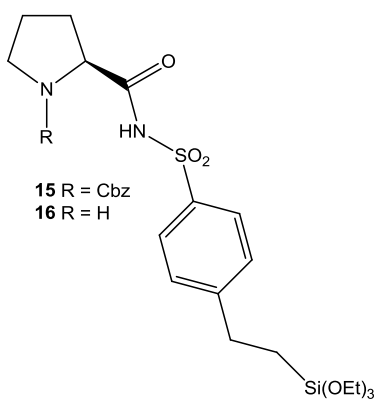
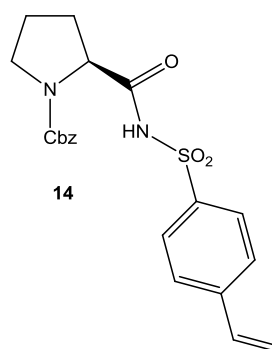
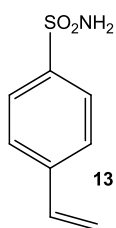
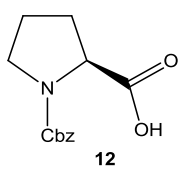
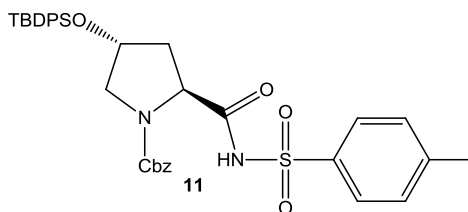
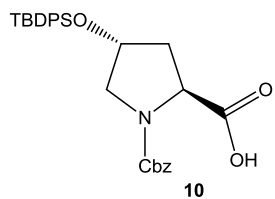
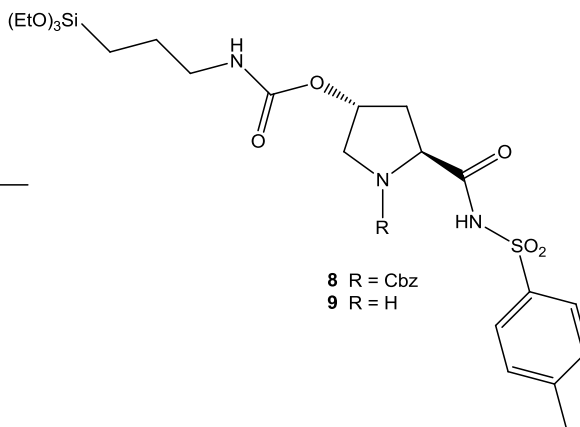
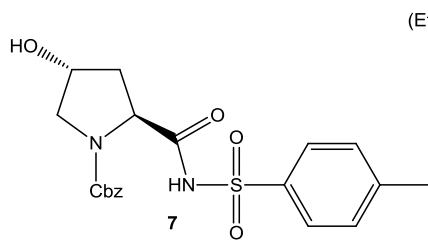
Pròleg

<i>p</i> -TSA:	para-toluensulfonamida
q (a RMN):	quadruplet
quint (a RMN):	quintuplet
rel.:	relació
Rdt.:	rendiment
Rf:	factor de retenció
s (a RMN):	singlet
sept (a RMN):	septuplet
t (a RMN):	triplet
t.a.:	temperatura ambient
tBu:	<i>tert</i> -butil
TBDPS:	<i>tert</i> -butildifenilsilil
TEOS:	tetraetoxisilà
THF:	tetrahidrofurà
TMS:	trimetilsilil

ÍNDIX DE FÓRMULES

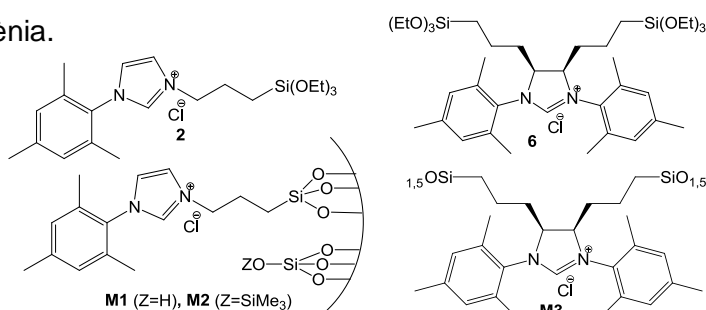


Índex de fórmules

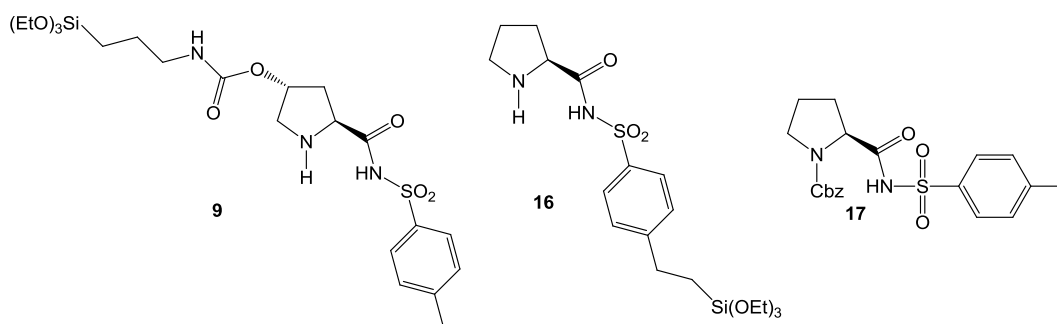


RESUM

Durant la última dècada l'organocatàlisi ha suscitat molt d'interès en la comunitat científica. Per una banda, els carbens *N*-heterocíclics (NHC) són capaços de catalitzar un ampli ventall de reaccions (condensacions benzoíniques, condensacions creuades d'enals amb aldehids o imines, reaccions de Stetter, transesterificacions, reaccions de polimerització,...). Aquesta recerca s'ha centrat en processos homogenis. La immobilització de l'organocatalitzador a un suport polimèric insoluble en permetria una fàcil separació per filtració, possibilitant el seu reciclatge. Representa un repte científic que reportaria beneficis des del punt de vista econòmic i medi-ambiental. En aquest treball s'han preparat els monòmers sililats **2** i **6** i les organosílques **M1**, **M2** i **M3** pel procés sol-gel, per a ser assajades en un futur com a organocatalitzadors en fase heterogènia.



Per una altra banda, les prolinsulfonamides representen la última incorporació a la família dels derivats de prolina i han mostrat molt bons resultats com a organocatalitzadors quirals en fase homogènia en reaccions aldòliques, addicions de Michael, reaccions de Mannich i d'aza-Diels Alder. Per aquest motiu, i tenint en compte les mateixes raons abans esmentades, en aquest treball es va plantejar la síntesi del monòmer sililat **9** per a poder preparar posteriorment la corresponent organosíllica mitjançant el procés sol-gel. La preparació del producte **9** no ha estat possible i s'ha canviat l'estratègia sintètica per tal de sintetitzar un altre monòmer sililat, **16**, que s'utilitzarà per la preparació del material corresponent. S'ha fet estudis per obtenir un substrat model **17** a fi de trobar les condicions adients de l'acoblament entre *N*-Cbz-L-prolina i arilsulfonamides.



INTRODUCCIÓ

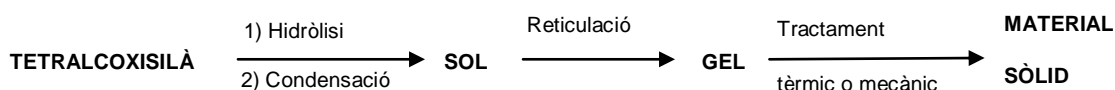
1.1 Materials híbrids orgànico-inorgànics derivats de sílice

Els materials híbrids que es tractaran en el present treball estan formats per components orgànics units a una matriu inorgànica, en el nostre cas un gel de sílice, a nivell molecular i mitjançant un enllaç covalent C-Si (organosílques). Aquest tipus de materials representen una classe de sòlids molt interessants, ja que les propietats no són només el resultat de la suma dels dos components sinó que n'hi poden haver d'addicionals degut a un efecte sinèrgic.

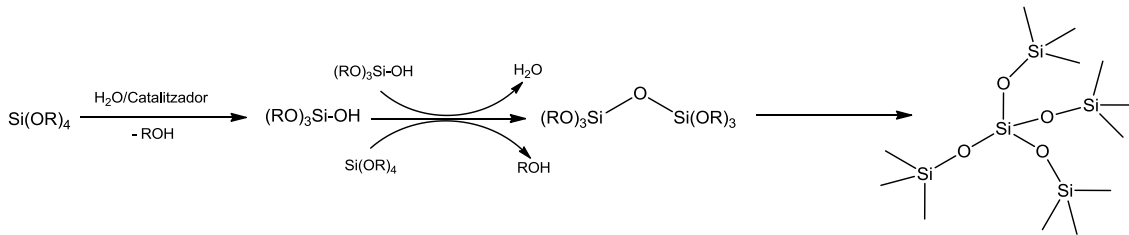
La immobilització de catalitzadors homogenis per formació de materials híbrids ha estat un camp de recerca molt estudiat degut als avantatges que aporta aquesta metodologia.¹ Els catalitzadors immobilitzats poden ser fàcilment separats del medi de reacció, per aquest motiu es pot parlar d'un procés més verd i econòmic, ja que es consumeix menys quantitat dels catalitzadors cars i/o tòxics en permetre la reutilització del catalitzador suportat. Per una altra part, al no ser necessària la solubilització del catalitzador, es pot explorar l'ús de diferents dissolvents per a la optimització de les condicions de reacció. Finalment, la immobilització permet estudiar les diferències en les propietats del catalitzador suportat mitjançant l'ús de característiques específiques del suport.²

Existeixen diferents mètodes de preparació d'aquests materials híbrids: a) per post-funcionalització de síliques pre-fabricades (procés *grafting*); b) per incorporació del fragment orgànic durant la formació de la xarxa inorgànica mitjançant el procés sol-gel (co-condensació amb tetraetoxisilà).

La metodologia sol-gel³ permet la preparació de materials inorgànics purs, homogenis i reproduïbles. El procés comença generalment quan un tetraalcoxisilà com el tetraetoxisilà (TEOS) és hidrolitzat en un solvent adient (etanol, THF, DMF...) mitjançant l'us d'un catalitzador per tal d'obtenir el *sol* (Esquema 1), una suspensió col·loidal d'espècies silanol, oligòmers i clústers petits. Aquests clústers i oligòmers condensen formant més ponts siloxà, convertint-se llavors en una xarxa tridimensional que atrapa molècules de dissolvent a dins, donant lloc a un *gel*. Aquest gel necessita reposar durant un temps per tal que augmenti la reticulació. Finalment el gel s'asseca i es tracta tèrmica o mecànicament per tal d'obtenir el material en forma de pols.

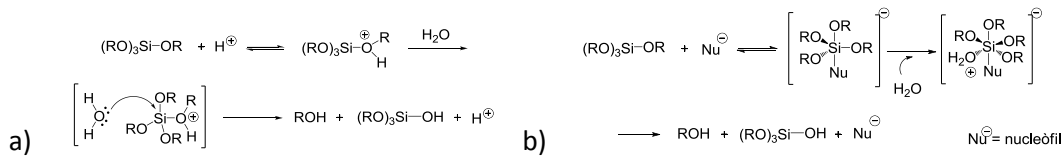


Introducció



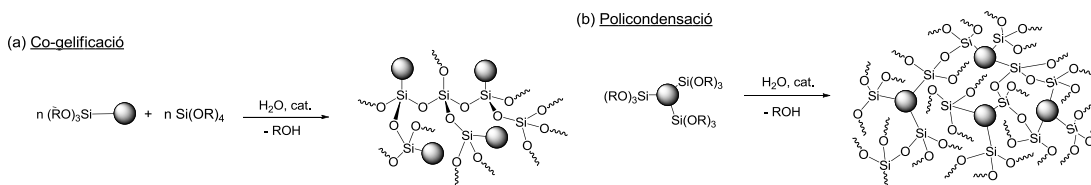
Esquema 1. Procés sol-gel per a l'obtenció d'un gel de sílice.

L'atac nucleofílic de l'aigua a l'àtom de silici en el pas de la hidròlisi presenta un mecanisme diferent en funció del catalitzador utilitzat:⁴ àcid, bàsic o nucleofílic. Es forma un intermedi de silici pentacoordinat diferent per cadascun d'ells (Esquema 2). Les propietats finals del material, com l'àrea superficial, depenen fortament dels paràmetres experimentals utilitzats en el procés sol-gel, com ara temperatura, dissolvent, concentració de reactius, catalitzador, temps reticulació, ...



Esquema 2. Mecanisme de catàlisi a) àcida; b) nucleofílica.

La incorporació de la part orgànica durant el procés sol-gel es pot dur a terme directament partint de la barreja d'un organotrietoxisilà i tetraalcoxisilà (co-gelificació) (Esquema 3a). Després de la hidròlisi i la condensació el sòlid final conté grups orgànics dispersats en la matriu sililada. A més, quan el monòmer orgànic conté dos o més grups trialcòxisilil el procés sol-gel es pot dur a terme sense l'addició de tetraetoxisilà, donant lloc a un sòlid homogeni on la part orgànica està integrada en l'estructura de la xarxa polimèrica. En aquest últim cas, la càrrega orgànica és més gran, però la porositat sol ser baixa (Esquema 3b).



Esquema 3. a) Co-gelificació. b) Policondensació.

Els materials es poden classificar en tres categories en funció de la seva mida de porus: microporosos (< 20 Å), mesoporosos (20 - 500 Å) i macroporosos (> 500 Å). Malgrat la seva homogeneïtat, el control de la porositat o de l'àrea superficial no és possible quan els materials híbrids són preparats pel procés sol-gel. Per a solucionar

aquest problema, s'utilitza un agent estructurant (*template* o motlle), que sol ser un tensioactiu catiónic o neutre.⁵

En medi aquós, els tensioactius s'organitzen en micel·les, les quals actuen de motlle, ja que les reaccions d'hidròlisi i condensació tenen lloc en la seva superfície. La porositat i l'àrea superficial es poden ajustar controlant la concentració i/o la llargada de la cadena alquílica del tensioactiu. Posteriorment, l'agent estructurant s'elimina per calcinació (sílice) o extracció amb un dissolvent orgànic (organosílica) i el material final presenta porus en els llocs que prèviament eren ocupats pel tensioactiu. En resulten síliques o organosíliques estructurades.

1.2 Caracterització de materials híbrids orgànico-inorgànics.

Paràmetres físics com àrea superficial, mida i distribució de mida de porus o morfologia del material, són importants en catàlisi ja que afecten a la difusió dels reactius i dels productes. Una sola tècnica no és suficient per caracteritzar completament un material híbrid, generalment es compara la informació obtinguda amb les diferents tècniques d'anàlisi per tal d'entendre millor l'estructura i morfologia del material. Algunes de les tècniques de caracterització més emprades són:

- *Anàlisi elemental*: Ens permet conèixer la composició en C, H, N, o halurs per combustió, així com Si o metalls per ICP (*Inductively Coupled Plasma*).
- *Espectroscòpia d'infraroig (IR)*: Ens dona informació qualitativa sobre grups funcionals presents en el material si la dilució de la part orgànica no es massa gran (ex: carbonil, nitril...). Quan la relació tetralcoxisilà/organosilà és superior a 10, s'observen, fonamentalment, les bandes vibracionals Si-O-Si (1100 cm^{-1}) i espècies silanol ($3200\text{-}2900\text{ cm}^{-1}$).⁶
- *Ressonància Magnètica Nuclear en estat sòlid*: La ressonància magnètica nuclear de carboni (^{13}C -RMN CP-MAS) ens permet comprovar que la funcionalització orgànica es troba realment present al material. La ressonància magnètica nuclear de silici en estat sòlid (^{29}Si -RMN CP-MAS) s'utilitza per conèixer el grau de condensació del material. Segons el diferent nombre de grups alcoxilà que envolta a l'àtom de silici els diferents grups de senyals es classifiquen en: silicis monofuncionals (M) que provenen de monoalcoxilsilans, difuncionals (D) de dialcoxilsilans, trifuncionals (T) de trialcoxilsilans i els quadrifuncionals (Q) de tetraalcoxilsilans. A més, s'utilitza un superíndex numèric de 0 a 4 per indicar el nombre de grups alcoxil- que han condensat. Cada senyal té un desplaçament característic que ens permet diferenciar-los (vegeu exemples a l'apartat 3.1.2).

Introducció

- *Determinació de la superfície específica*: El mètode BET (Brunauer-Emmet-Teller)⁷ ens dona informació de la porositat dels materials, de la seva superfície específica i de la mida de porus. Es basa en mesures d'adsorció i desorció de $N_{2(g)}$. La representació de la quantitat de gas adsorbit a una temperatura determinada i per un rang de pressions relatives entre 0 i 1 atmosfera dona lloc a una isoterma. L'any 1985 la IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*) va classificar les isotermes en sis tipus.⁸ El mètode de Barret-Joyner-Holenda (BJH)⁹ determina la distribució de la mida de porus a partir de la funció $dV/d\log(D)$.

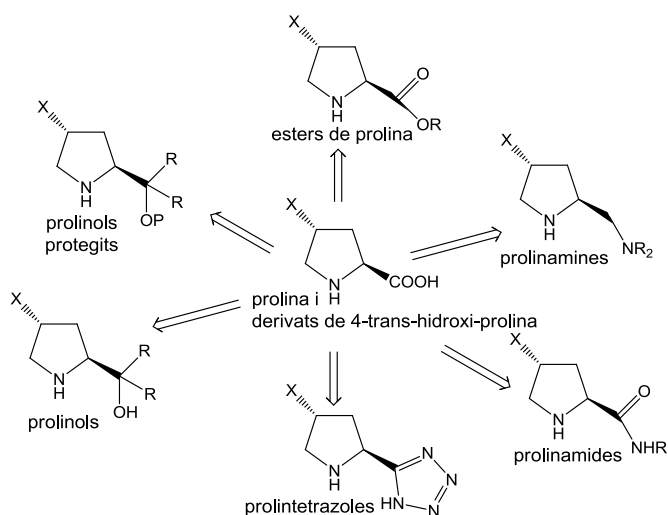
- *Difracció de Raigs X en pols*: L'organització dels materials híbrids (amorf, *worm-like*, cúbica, hexagonal...) pot ser determinada mitjançant aquesta tècnica que es basa en la Llei de Bragg.

1.3 Prolinsulfonamides com a organocatalitzadors.

L'interès per l'ús de molècules orgàniques senzilles enriquides enantiomèricament com a catalitzadors per facilitar transformacions enantioselectives, especialment les reaccions de formació d'enllaços carboni-carboni, ha crescut notablement durant la última dècada, des dels treballs de List, Lerner i Barbas¹⁰ i de MacMillan¹¹ l'any 2000. Curiosament, tot i que el terme organocatàlisi va ser reintroduït per MacMillan en el treball mencionat, el concepte en sí ja havia estat descobert anys enrere. Al 1954, Prelog havia publicat l'ús d'alcaloides de cincona per una reacció asimètrica de formació de cianohidrines.¹² Altrament, Hajos i Parrish van publicar al 1970 un treball basat en una reacció aldòlica intramolecular per preparar sistemes bicíclics catalitzada per prolina.¹³ Aquests i alguns descobriments previs més han establert les bases del ressorgiment d'aquest camp en el segle XXI.

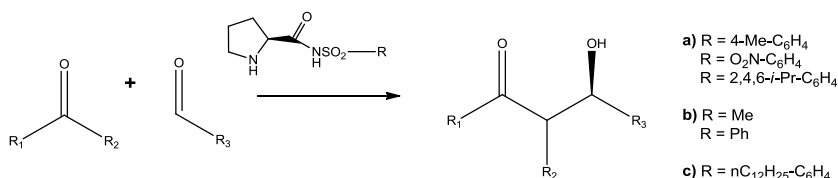
Els organocatalitzadors basats en prolina es poden dividir en set grups: L-prolina i derivats de 4-*trans*-hidroxi-L-prolina, esters de prolina, prolinamines, prolinamides, prolintetrazoles, prolinols i prolinols protegits (Esquema 4).¹⁴

El grup de les prolinamides es pot subdividir en 3 classes: *amides simples*, les quals no contenen funcionalitats ni estereoquímica addicionals, *amides poliestereogèniques* i *sulfonamides*.



Esquema 4. Tipus de derivats de la prolina usats com a organocatalitzadors

Les prolinsulfonamides representen una de les incorporacions més recents a aquesta gran família de compostos. L'any 2004, Berkessel i col van publicar la síntesi dels primers organocatalitzadors basats en N-arilsulfonilcarboxamides derivades de prolina (Esquema 5, a))¹⁵ i en van estudiar l'activitat catalítica en una reacció aldòica asimètrica entre acetona i *p*-nitrobenzaldehyd. Altres grups d'investigació que han estudiat aquest tipus d'organocatalitzadors en la reacció aldòica asimètrica són Kokotos i col·laboradors¹⁶ (Esquema 5, b)) i el grup de Carter que ha millorat la solubilitat de la prolinsulfonamida emprant com a grup aril un grup *p*-dodecilfenil.¹⁷ Aquest organocatalitzador és avui en dia comercialment assequible (Esquema 5, c)).¹⁴



Esquema 5. Condensació aldòica asimètrica amb N-arilsulfonilcarboxamides derivades de prolina.

Carter i Cheong proposen, en base a càlculs DFT, que la millora en la diastereoselectivitat seria deguda a la formació d'un pont d'hidrogen no gaire usual entre el C-H de l'al·dehid i l'oxigen d'un S=O de l'enamina intermèdia formada entre la cetona i el catalitzador, que afavoriria l'estat de transició *Anti-Re* en la reacció aldòica entre ciclohexanona i benzaldehyd (Figura 1).^{17b}



Figura 1. Estat de transició *Anti-Re* preferit.

Les prolinsulfonamides també s'han usat com a organocatalitzadors en addicions de Michael intramoleculars pel grup de Carter¹⁸, així com en reaccions de Mannich per part de Toma¹⁹, Carter²⁰ i Ley²¹ i en reaccions formals aza-Diels-Alder per part del grup de Córdova²² i del grup de Carter.²³

1.4 Carbens N-heterocíclics (NHC) i salts d'imidazoli com a organocatalitzadors.

Els primers NHCs van ser preparats per Wanzlick i Schönherr²⁴ i Öfele²⁵ l'any 1968, però no es va despertar l'interès de la comunitat científica fins que Arduengo i col·laboradors varen obtenir el primer carbè estable l'any 1991.²⁶ Actualment, podem classificar els NHCs en quatre tipus diferents (Figura 2), els tiazolilidè (A), els triazolilidè (B), els imidazolilidè (C) i els imidazolinilidè (D).²⁷

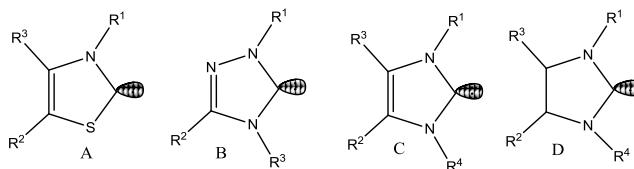
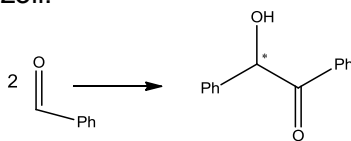


Figura 2. Classificació general de carbens N-heterocíclics.

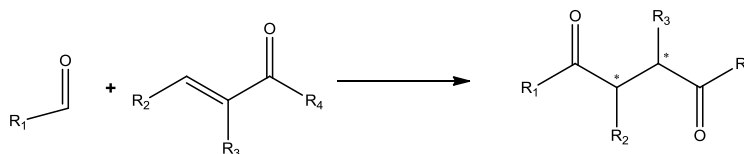
Els carbens N-heterocíclics també s'han utilitzat com a organocatalitzadors en diferents tipus de reaccions, essent les més estudiades la condensació benzoïnica i la reacció de Stetter.

La condensació benzoïnica (Esquema 6) va ser primerament investigada per Wöhler i Liebig el 1832²⁸, però no va ser fins el 1958 que Breslow va proposar el mecanisme encara vàlid avui en dia, en el qual es generava el carbè *in situ* a partir de la desprotonació d'una sal de tiazoli.²⁹



Esquema 6. Condensació benzoïnica.

Per una altra banda, a principis dels anys 1970, Stetter i col·laboradors van descobrir les acilacions nucleofíliques d'acceptors de Michael catalitzades per sals de tiazoli.³⁰ La reacció de Stetter (Esquema 7) és una nova via catalítica per la síntesi de molècules 1,4-bifuncionals com 1,4-dicetones, 4-cetoesters i 4-cetonitrils.



Esquema 7. Reacció de Stetter.

També s'han estudiat reaccions de transesterificació,³¹ condensacions creuades d'enals amb aldehids per formar γ -butirolactones,³² així com reaccions de polimerització³³ i d'obertura d'aziridines³⁴ entre moltes d'altres.

Per altra banda, sals d'imidazoli o dihidroimidazoli, que poden ser precursors de carbens *N*-heterocíclics, també s'han emprat com a organocatalitzadors, en absència de base, en condensacions de Knoevenagel³⁵ i en reaccions de cicloadició entre epòxids i diòxid de carboni per donar carbonats cíclics.³⁶

1.5 Antecedents en el grup en organocatalitzadors immobilitzats.

En el grup de recerca, la Dra. Montse Trilla³⁷ va preparar diferents materials híbrids derivats de sals d'imidazoli i dihidroimidazoli com els representats a la Figura 3 que resultaren organocatalitzadors eficients i reciclables en condensacions de Knoevenagel.

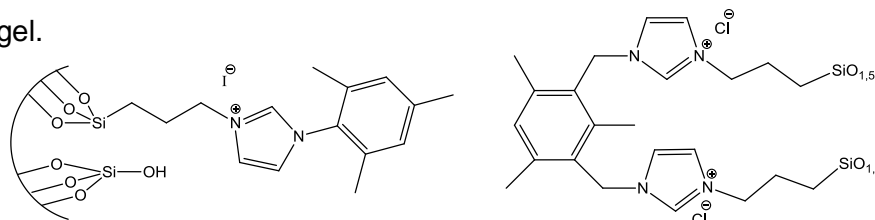


Figura 3. Materials híbrids preparats per la Dra. Montse Trilla per condensacions de Knoevenagel.

A la seva tesi doctoral, Amàlia Monge ha preparat materials híbrids derivats de prolinamides (Figura 4) i els ha assajat com a organocatalitzadors en reaccions aldòliques i de Michael enantioselectives.

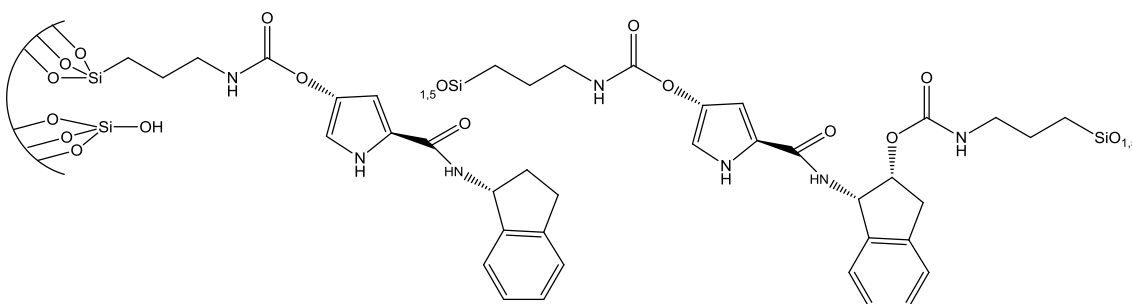


Figura 4. Materials híbrids preparats per Amàlia Monge per reaccions aldòliques.

OBJECTIUS

Amb el que s'ha comentat a la introducció, els objectius plantejats van ser:

- Síntesi de la sal d'imidazoli monosililada **2** (Figura 5) i preparació, mitjançant el procés sol-gel, de les corresponents salts d'imidazoli immobilitzades **M1** i **M2**, precursors de carbens *N*-heterocíclics (NHC). L'organosilica **M2** s'assajaria en el futur com a organocatalitzador reciclable, generant el carbè en presència d'una base.

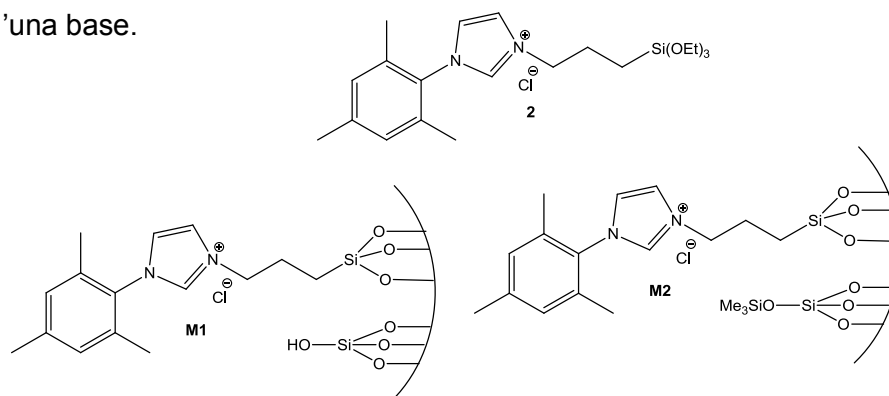


Figura 5. Sal d'imidazoli monosililada **2** i materials híbrids **M1** i **M2** corresponents.

- Síntesi de la sal de dihidroimidazoli bisililada **6** (Figura 6) i preparació del material **M3** per tal de poder-lo assajar en un futur com a organocatalitzador suportat (generació del carbè en presència d'una base).

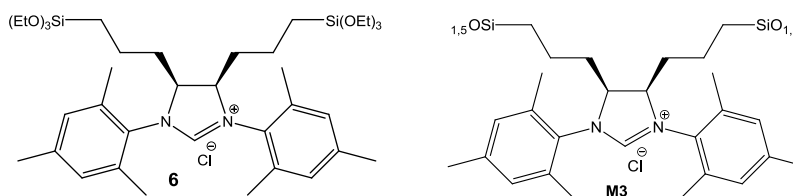


Figura 6. Sal de dihidroimidazoli bisililada **6** i material híbrid corresponent **M3**.

- Síntesi dels monòmers monosililats derivats de prolinsulfonamides **9** i **16** (Figura 7), els quals permetrien en un futur la preparació dels corresponents materials híbrids i el seu assaig com a organocatalitzadors quirals reciclables.

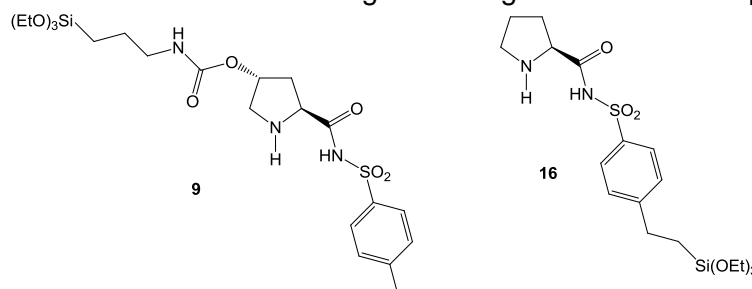


Figura 7. Monòmers monosililats derivats de prolinsulfonamides **9** i **16**.

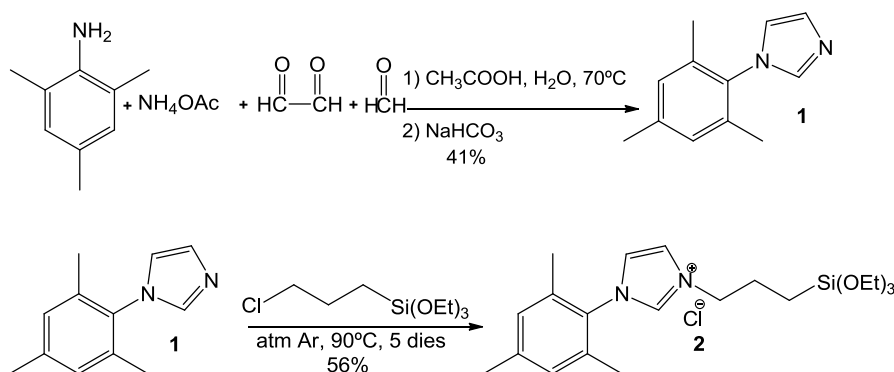
3. RESULTATS I DISCUSSIÓ

3.1. Preparació del material híbrid M1 derivat d'una sal d'imidazoli monosililada.

En aquest apartat es descriu la preparació del material híbrid orgànic-inorgànic **M1**, derivat d'una sal d'imidazoli, que posteriorment es vol utilitzar com a organocatalitzador suportat. Prèviament calia sintetitzar el monòmer monosililat corresponent.

3.1.1. Síntesi del clorur d'1-mesitil-3-(3-(trietoxisilil)propil)imidazoli, 2.

L'1-mesitilimidazole **1** es va preparar a partir de 2,4,6-trimetilanilina, glicoxal, formaldehid i acetat amònic segons un procediment sintètic descrit a la literatura de patents.³⁸ La seva posterior alquilació amb (3-cloropropil)trietoxisilà en absència de dissolvent a 90°C va portar a l'obtenció del precursor monosililat desitjat, **2** (Esquema 8).³⁹



Esquema 8. Síntesi del monòmer monosililat 2.

3.1.2. Preparació i caracterització del material híbrid M1 derivat del monòmer monosililat 2 mitjançant metodologia sol-gel.

A partir del monòmer **2**, el qual presenta un grup trietoxisilil en la seva estructura, es va preparar la sal d'imidazoli immobilitzada **M1** mitjançant la seva cogelificació amb tetraetoxisilà (TEOS), amb una relació molar TEOS:2 de 10:1 (Esquema 9).



Esquema 9. Preparació del material M1.

Resultats i discussió

El procés sol-gel es va dur a terme a temperatura ambient, usant DMF anhidre com a dissolvent, la quantitat d'aigua requerida (un equivalent per cada grup etoxi que cal hidrolitzar) i fluorur de tetrabutilamoni (FTAB) com a catalitzador (1%). Es va obtenir un gel de color groguenc al cap de dues hores, que es va deixar envellir deixant-lo en repòs durant 4 dies. Posteriorment aquest gel es va filtrar, rentar, triturar i assecar, donant com a resultat un sòlid blanc en forma de pols fina.

El material **M1** es va caracteritzar per anàlisi elemental de C, N, H i Si, per espectroscopies de ^{13}C -RMN i ^{29}Si -RMN en estat sòlid, espectroscopia IR, determinació de la superfície específica per adsorció de nitrogen (mètode BET), microscopies SEM i TEM i difracció de Raigs X en pols.

A la taula 1 es troben recollides algunes característiques físiques i espectroscòpiques del material **M1**. Amb l'anàlisi elemental de N i l'espectre de ^{13}C -RMN en estat sòlid (Figura 8a) podem confirmar la incorporació de l'anell d'imidazoli. La superfície específica determinada pel mètode BET (Brunauer-Emmet-Teller) és de $248.0 \text{ m}^2/\text{g}$, el diàmetre de porus de $38.3 - 46.0 \text{ \AA}$ i el volum de porus de $0.211 - 0.238 \text{ cm}^3/\text{g}$.

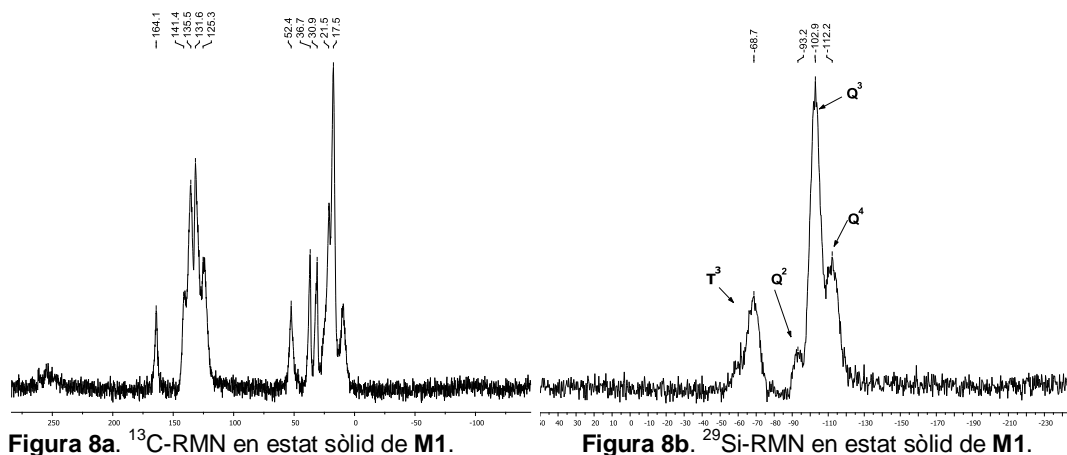
AE	^{29}Si RMN	^{13}C RMN	S_{BET} (m^2/g)	Diàmetre de porus (\AA)	Volum de porus (cm^3/g)
3.50% N	-68.7 (T^3),	141.4, 135.6,	248.0	38.3^{a} -	0.211^{b} -
	-93.2 (Q^2),	131.6, 125.3,		46.0^{b}	0.238^{a}
(1.25 mmol lligand/ g material)	-102.9 (Q^3),	52.4, 21.5,			
	-112.2 (Q^4)	17.5, 9.9			

^a valor corresponent a la desorció.

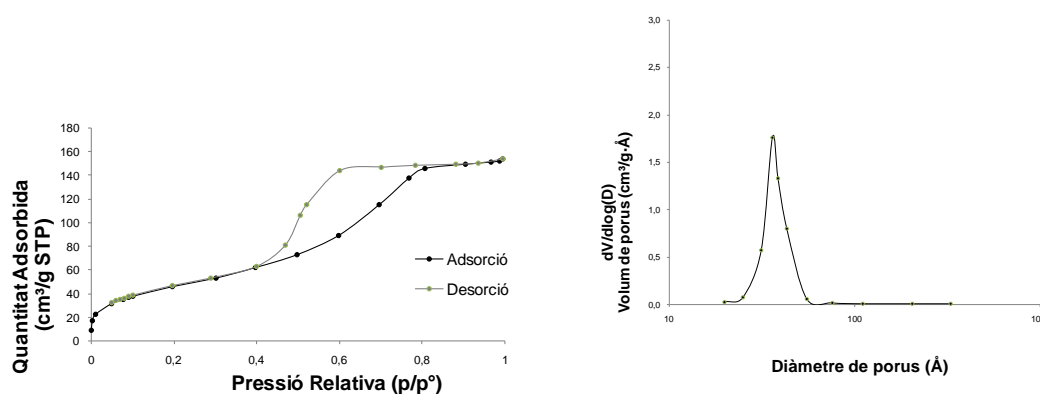
^b valor corresponent a l'adsorció.

Taula 1. Caracterització del material **M1**.

La RMN de ^{29}Si presenta els senyals Q^2 , Q^3 i Q^4 provinents de la condensació del tetraetoxisilà. També mostra el senyal T^3 provinent del monòmer, que demostra que l'enllaç Si-C s'ha mantingut intacte durant la síntesi del material i, per tant, confirma la unió covalent entre el fragment orgànic i la matriu inorgànica (Figura 8b).

Figura 8a. ^{13}C -RMN en estat sòlid de M1.Figura 8b. ^{29}Si -RMN en estat sòlid de M1.

El material **M1** presenta una isoterma d'adsorció de nitrogen tipus IV, segons la classificació de la IUPAC, característica dels materials mesoporosos. El càlcul BJH (Barret, Joyner i Halenda) de distribució de mida de porus mostra una distribució unimodal centrada a 36 Å (Figura 9).

Figura 9. Isotherma d'adsorció de N_2 i distribució de la mida de porus de M1.

El perfil de difracció de raigs X en pols (p-XRD, *powder X-Ray Diffraction*) mostra que el material no presenta cap tipus d'estructuració, és a dir, que el material és de tipus amorf. Aquest resultat concorda amb l'esperat, ja que no s'ha utilitzat cap tensioactiu o agent estructurant en la síntesi de **M1** i, per tant, no hi hauria d'haver organització.

3.1.3. Protecció dels grups silanol del material M1 per obtenir M2.

Un cop obtingut el material híbrid **M1** es va considerar convenient protegir els grups silanol residuals, relativament àcids, per tal que aquests no consumeixin part de la base que caldrà addicionar per generar el carbè en les reaccions organocatalítiques. Recordem que els senyals Q^2 i Q^3 de l'espectre de ^{29}Si RMN indicaven que la condensació del tetrametoxisilà no havia estat completa.

Segons un procediment descrit a la bibliografia,⁴⁰ es van fer reaccionar els grups silanol amb bromotrimetilsilà i trietilamina, en el si de toluè anhidre com a dissolvent, per tal d'obtenir el material desitjat, **M2** (Esquema 10).



Esquema 10. Protecció dels grups silanol de M1 per obtenir M2.

Als espectres de ^{13}C RMN i ^{29}Si RMN s'observa l'aparició de nous senyals que corresponen al grups OSiMe_3 formats (Figura 10). En comparació als espectres de **M1** en el ^{13}C RMN apareix un nou senyal que correspon als metils units a silici i en el ^{29}Si RMN apareix el nou senyal M^1 (OSiR_3).

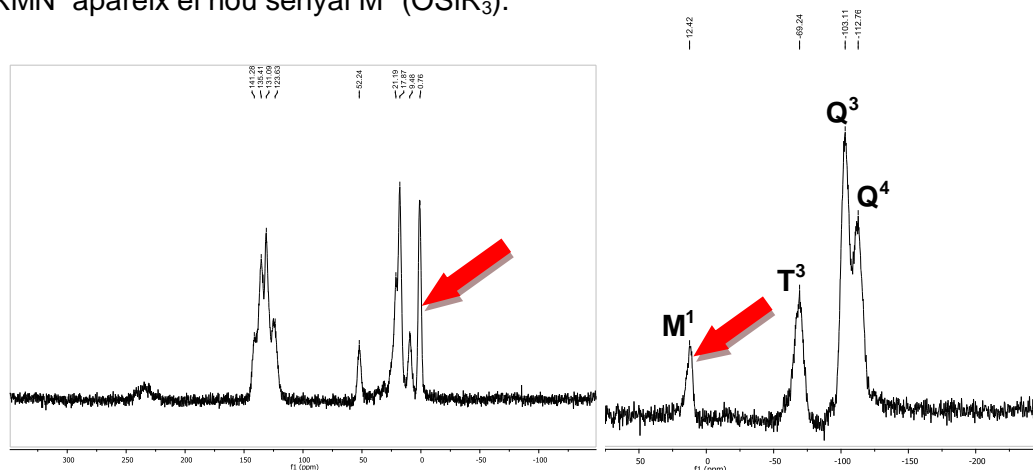


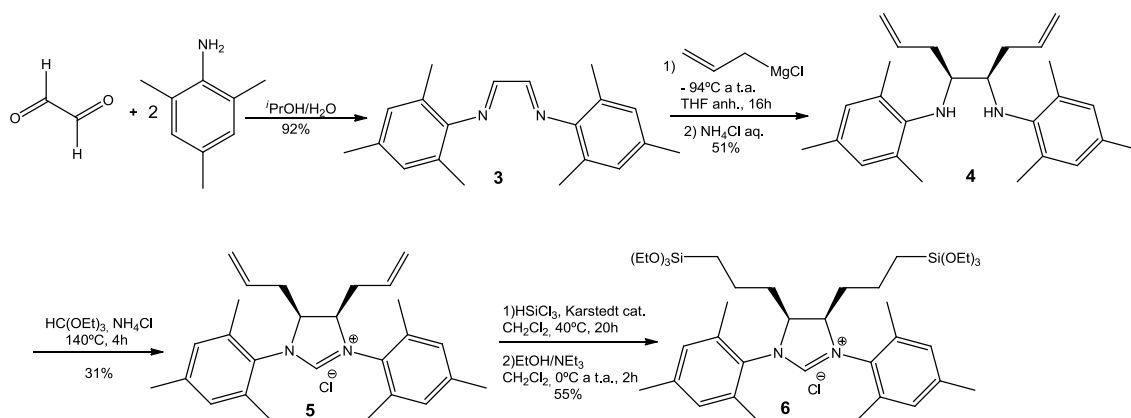
Figura 10. ^{13}C -RMN i ^{29}Si -RMN en estat sòlid de **M2**.

3.2. Preparació del material híbrid **M3** derivat d'una sal de dihidroimidazoli bisililada.

En aquest apartat es descriu els resultats obtinguts fins al moment en la preparació de materials híbrids derivats d'una sal de dihidroimidazoli bisililada (material **M3**). Descriurem prèviament la obtenció del monòmer bisililat corresponent.

3.2.1. Preparació del clorur d'1,3-dimesitil-4,5-bis[3-(triètoxisilil)propil]-4,5-dihidroimidazoli, **6**.

Per a la preparació de la sal de dihidroimidazoli **6**, es va seguir la ruta sintètica representada a l'esquema **11**, la qual ja havia estat assajada prèviament per Amàlia Monge a la seva tesi doctoral amb la intenció de sintetitzar complexes alquilidènics de ruteni de Grubbs-Hoveyda a partir d'aquesta sal de dihidroimidazoli.

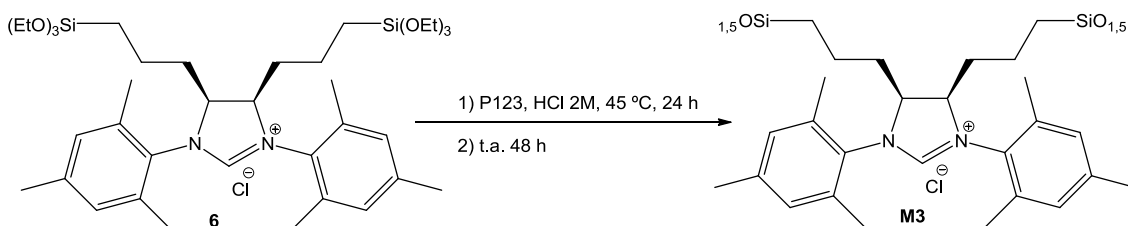


Esquema 11. Ruta sintètica per a l'obtenció de 6.

El primer pas de la ruta sintètica consisteix en la formació de la bisimina **3** a partir de glicoxal i 2,4,6-trimetilanilina. La posterior addició de dos equivalents de clorur d'al·lilmagnesi permet obtenir el diastereòmer *meso* **4**, aïllat en forma pura en un 51% de rendiment després de cristallització del cru de reacció (mescla de *meso* i *d,l*).⁴¹ La ciclació de **4** per reacció amb ortoforminat d'etil dona com a resultat la sal de dihidroimidazoli **5**, la qual conté cadenes al·líliques sobre els carbonis C₄ i C₅. Finalment, l'obtenció de **6** s'aconsegueix mitjançant una reacció d'hidrosililació de **5** amb tricloorsilà en CH₂Cl₂ en presència del catalitzador de Pt de Karstedt i el posterior tractament amb EtOH i NEt₃ anhidres. En treballs anteriors del grup s'havia observat que la hidrosililació directa amb trietoxisilà donava mesclades complexes que presentaven productes secundaris de reducció dels dobles enllaços C-C.

3.2.2. Preparació del material híbrid derivat del monòmer bisililat **6**, per procés de policondensació, **M3**.

A partir del monòmer **6**, el qual presenta dos grups trietoxisilil en la seva estructura, es va assajar la preparació del material **M3** mitjançant la seva policondensació en condicions àcides (HCl aquós 2M) en presència del tensioactiu neutre P123 i en absència de TEOS, tal i com planteja l'esquema **12**.⁴²

Esquema 12. Preparació de **M3**.

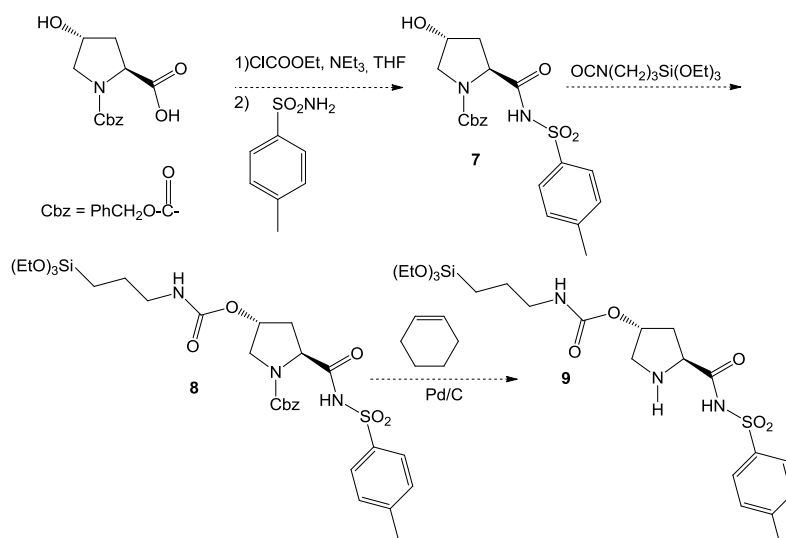
Es va preparar una solució homogènia del tensioactiu P123 en HCl 2M per agitació de la mescla a 45°C, a la qual es va afegir una solució del precursor **6** en la mínima quantitat d'etanol anhidre. Després de 24 h a aquesta temperatura, es va aturar l'agitació i es va deixar la mescla a temperatura ambient durant 48 h. Durant aquest temps es va formar un sòlid, que es va filtrar i rentar amb aigua. Degut a que era molt fi ens varem trobar amb dificultats en la filtració i es va separar per centrifugació. Després es va extreure en un soxhlet amb una mescla EtOH-HCl (200 mL / 3 mL HCl 32%) per tal d'eliminar el tensioactiu. Malhauradament, després de tot el procés es va recollir una quantitat de producte força petita, que s'ha enviat per tal de fer la determinació de la superfície específica (BET). Aquesta i les altres anàlisis queden pendents. De tota manera, el mètode no ha funcionat bé i sembla que no s'ha produït la policondensació d'una forma eficient en les condicions emprades. En el futur es preveu assajar una metodologia anàloga, però afegint una certa quantitat de TEOS (10 equivalents) per afavorir la policondensació.

3.3 Intents de preparació dels monòmers monosililats derivats de prolinsulfonamides **9 i **16**.**

El tercer objectiu que ens havíem plantejat era la preparació d'un material híbrid derivat d'una prolinsulfonamida per tal d'utilitzar-lo com a organocatalitzador immobilitzat. Calia, doncs, sintetitzar en primer lloc el monòmer monosililat requerit per fer el material.

3.3.1. Intent de preparació de (3R, 5S)-5-(tosilcarbamoïl)pirrolidin-3-il-(trietoxisilil)propil carbamat, **9.**

La primera aproximació que vàrem considerar contemplava partir d'*N*-((benziloxi)carbonil)-*trans*-4-hidroxi-L-prolina comercial, de manera que la introducció del grup trietoxisilil es faria a través del grup hidroxil. La molècula objectiu fou la **9** i la ruta sintètica plantejada es mostra a l'esquema **13**. El primer pas a abordar era la reacció entre *N*-Cbz-*trans*-4-hidroxi-L-prolina i *p*-toluensulfonamida (*p*-TSA), per obtenir la prolinsulfonamida **7**, de la qual se'n faria reaccionar el grup hidroxil amb 3-(trietoxisilil)propil isocianat per formar el carbamat sililat **8**. Finalment, l'eliminació del grup protector benziloxicarbonil (Cbz) es portaria a terme mitjançant tractament amb ciclohexè i Pd/C en condicions anhidres.



Esquema 13. Ruta sintètica plantejada per a l'obtenció de 9.

L'obtenció de la prolinsulfonamida **7** es va assajar per diferents mètodes sense èxit (taula 2).

Exp	Ref	Reactius	Dissolvent	Resultat
1	43	ClCOOEt, NEt ₃ ; pTSA	THF	Producte de partida
2	44	ClCOOEt, NEt ₃ , DMAP; p-TSA	THF	Producte de partida
3	16	DMAP, DCC; p-TSA	CH ₂ Cl ₂	Producte de partida

Taula 2. Mètodes emprats per a l'obtenció de 7.

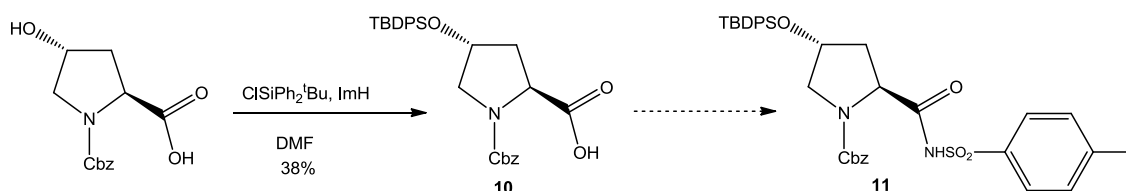
En un primer assaig, es va fer reaccionar *N*-Cbz-*trans*-4-hidroxi-L-prolina amb cloroforniat d'etil i trietilamina, per tal de generar un anhidrid mixt intermedi que seria molt més reactiu enfront de *p*-toluensulfonamida. Aquest mètode s'ha usat en el grup i també en altres grups⁴³ per a la formació de prolinaamides a partir de derivats de 4-hidroxi-prolina amb el grup hidroxil sense protegir i el grup protector Cbz al nitrogen. L'anàlisi del cru de reacció per ¹H-RMN va mostrar la simple barreja dels dos reactius de partida. Cal tenir en compte que la *p*-toluensulfonamida es menys nucleòfila que una amina i això podria explicar que no s'hagi format el producte desitjat.

Es va tornar a provar la reacció anterior, però afegint dimetilaminopiridina (DMAP) en quantitat catalítica.⁴⁴ L'espectre d'¹H-RMN evidenciava que no s'havia format cap producte nou.

Donat que el mètode de generar l'anhidrid mixt no va donar bons resultats es va recórrer al que havien utilitzat Kokotos i col.¹⁶ per a preparar arilsulfonilcarboxamides derivades de prolina l'any 2005. El mètode es basava en la utilització de diciclohexilcarbodiimida (DCC) i DMAP com a agents d'acoblament, tot i que partien

d'*N*-Boc-*trans*-4-benziloxi-L-prolina. A diferència del nostre cas, tenien un grup protector diferent sobre el N i el grup hidroxil de la posició C-4 estava protegit. L'espectre d'¹H-RMN mostrava que en el nostre cas la reacció no s'havia produït.

En aquest punt es va decidir protegir⁴⁵ el grup hidroxil d'*N*-Cbz-*trans*-4-hidroxi-L-prolina amb un grup protector *tert*-butildifenilsilil (TBDPS) per obtenir el derivat **10** (Esquema **14**). Es va escollir el grup TBDPS ja que la seva eliminació pot ser selectiva (sense que s'elimini al mateix temps el grup Cbz) i necessita condicions suaus que no afecten al centre quiral.



Esquema 14. Síntesi del producte **10** i intents de preparació de la prolinsulfonamida **11**.

Un cop protegit el grup hidroxil, es va tornar a provar el procediment anterior (DCC, DMAP, *p*-TSA) amb el derivat **10** per tal d'obtenir la prolinsulfonamida desitjada **11** (esquema **14**, taula **3**, exp. **1**). En aquestes condicions no es va obtenir el producte desitjat segons l'espectre d'¹H-RMN.

Els agents d'acoblament N-hidroxibenzotriazole (HOBt) i 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) són sovint utilitzats conjuntament en la síntesi de pèptids⁴⁶. En el nostre cas no varen resultar efectius i la reacció no va tenir lloc segons mostrava l'espectre d'¹H-RMN (Taula 3, exp 2).

Exp	Ref	Reactius	Dissolvent	Resultat
1	16	DMAP, DCC, <i>p</i> -TSA	CH ₂ Cl ₂	Producte de partida
2	46	EDC, HOBt, <i>p</i> -TSA	DMF	Producte de partida
3	15, 47	i) ClCOOEt, NEt ₃ ii) NaH, <i>p</i> -TSA	THF	<i>p</i> -TSA, tBuPh ₂ SiOH, N-Cbz-4-hidroxi-prolina
4	48	i) PivCl ii) LiCl, <i>p</i> -TSA	THF	Productes de partida i N-tosilpivalamida

Taula 3. Mètodes emprats per a l'obtenció de la prolinsulfonamida **11** a partir de **10**.

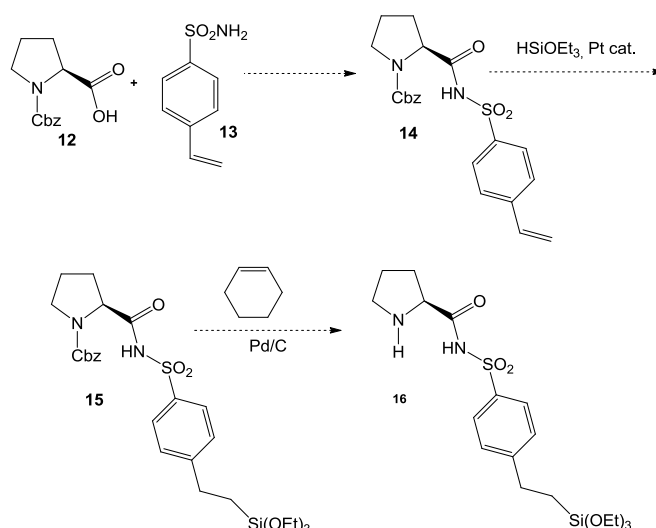
A continuació es va adaptar un mètode de síntesi que proposava generar la base conjugada de la *p*-toluensulfonamida amb NaH per tal de fer-la més nucleòfila i afavorir la reacció.^{15,47} Així, en el següent assaig (Taula **3**, exp **3**) es va generar l'anhídrid mixt del derivat de prolina **10** i posteriorment s'hi va afegir la base

conjugada de la *p*-toluensulfonamida. L'espectre d'¹H-RMN mostrava l'aparició de nous senyals i es va sotmetre el cru de reacció a cromatografia en gel de sílice per separar els diferents productes. Malgrat haver incrementat la reactivitat dels dos substrats de partida, els senyals nous simplement provenien de la desprotecció del grup hidroxil de **10**. Per tant, s'havia obtingut ^tBuPh₂SiOH, *N*-Cbz-*trans*-4-hidroxi-L-prolina i *p*-toluensulfonamida.

H.-G. Schmalz i col⁴⁸ han aconseguit l'acoblament entre *N*-Boc-L-prolina i una oxazolidinona d'Evans, un carbamat poc nucleòfil, mitjançant la formació d'un anhidrid mixt usant clorur de pivaloil. Aquest mètode tampoc va funcionar en el nostre cas i es van recollir els dos productes de partida i *N*-tosilpivalamida formada per reacció entre el clorur de pivaloil i *p*-toluensulfonamida (Taula 3, exp 4).

3.3.2. Intent de preparació de (S)-N-((4-(2-(trietoxisilil)etil)fenil)sulfonyl)pirrolidina-2-carboxamida, **16**.

Davant dels nombrosos problemes trobats fins ara, que podrien ser deguts en part al grup hidroxil de la posició C-4 de l'anell de prolina, es va decidir canviar la molècula objectiu i la ruta sintètica. A l'esquema **15**, es mostra la nova estratègia que es basa en situar el grup trietoxisilil en un altre punt de la molècula i així s'evita la necessitat de tenir un grup hidroxil a l'anell de prolina. En aquest cas es partiria d'*N*-Cbz-L-prolina, **12**, i de *p*-vinilfenilsulfonamida, **13**, compost prèviament descrit a la bibliografia.⁴⁹ La funció sililada s'introduiria per hidrosililació d'un doble enllaç C-C.



Esquema 15. Plantejament sintètic per a l'obtenció de **16**.

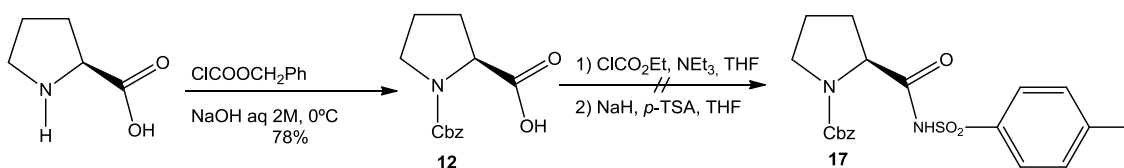
La nova estratègia planteja l'acoblament entre *N*-Cbz-L-prolina **12** i *p*-vinilfenilsulfonamida **13** per tal d'obtenir **14**. Una posterior hidrosililació amb HSi(OEt)₃ i

Resultats i discussió

un catalitzador de platí, seguida de desprotecció del grup Cbz donaria lloc al monòmer monosililat **16**.

Abans de preparar *p*-vinilfenilsulfonamida **13**, es va decidir estudiar l'acoblament d'*N*-Cbz-L-prolina amb *p*-toluensulfonamida ja que aquesta és comercialment assequible, per tal de trobar un bon mètode de formació.

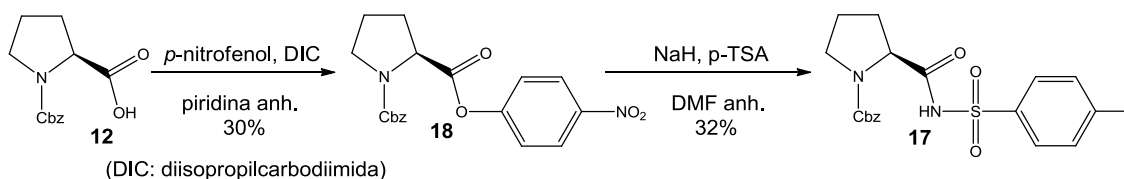
El compost **12** es va obtenir a partir de L-prolina per un mètode convencional⁵⁰ (Esquema **16**).



Esquema 16. Preparació de **12** i intent de preparació de **17**.

Es va tornar a provar el mètode que, fins llavors, semblava que havia de ser més eficaç, és a dir, generar l'anhidrid mixt amb cloroformiat d'etil i afegir-hi la base conjugada de la *p*-toluensulfonamida,^{15,47} però la reacció no va funcionar i es van recuperar els dos reactius de partida.

Després de tots aquests intents, es va usar el mètode de Berkessel i col.¹⁵ (Esquema **17**), els quals generaven l'ester d'un derivat de prolina amb *p*-nitrofenol i després afegien la base conjugada de *p*-toluensulfonamida, generada *in situ* amb hidrur de sodi. Aquesta seqüència de dos passos va funcionar de manera reproducible per a la *N*-Cbz-L-prolina, **12**.



Esquema 17. Preparació de **18** i de **17**.

L'espectre d'¹H-RMN de l'ester **18** mostra l'existència de dos rotàmers (aproximadament 1:1 a temperatura ambient), tal i com queda demostrat a l'espectre d'¹H-RMN enregistrat en DMSO-d⁶ a diferents temperatures (Figura **11**). S'observa la coalescència a una temperatura de 60°C.

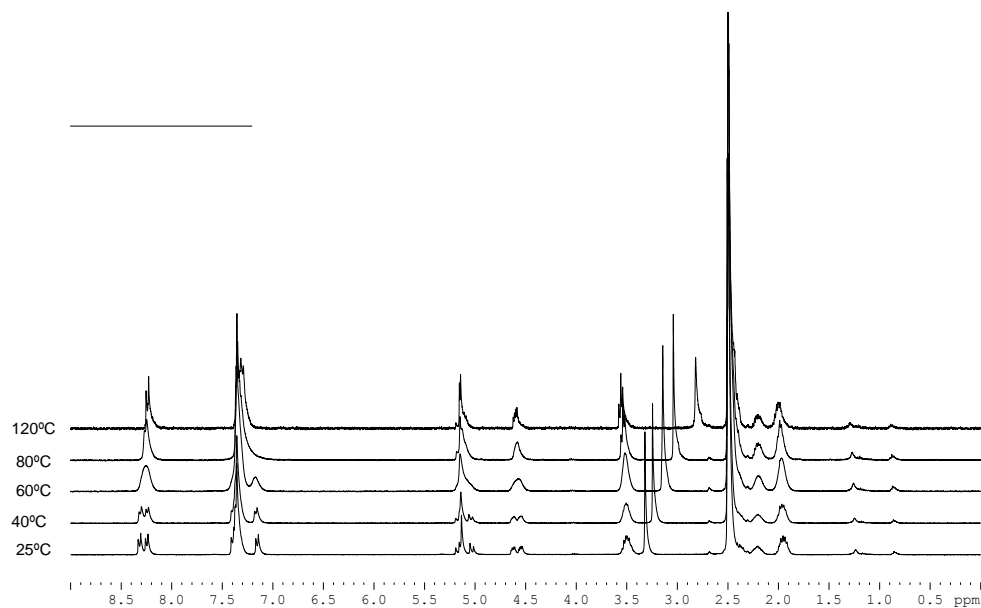


Figura 11. Espectres de ^1H -RMN a diferents temperatures de l'ester **18**.

L'espectre d' ^1H -RMN de **17** mostra el senyal de protó d'amida (Figura 12).

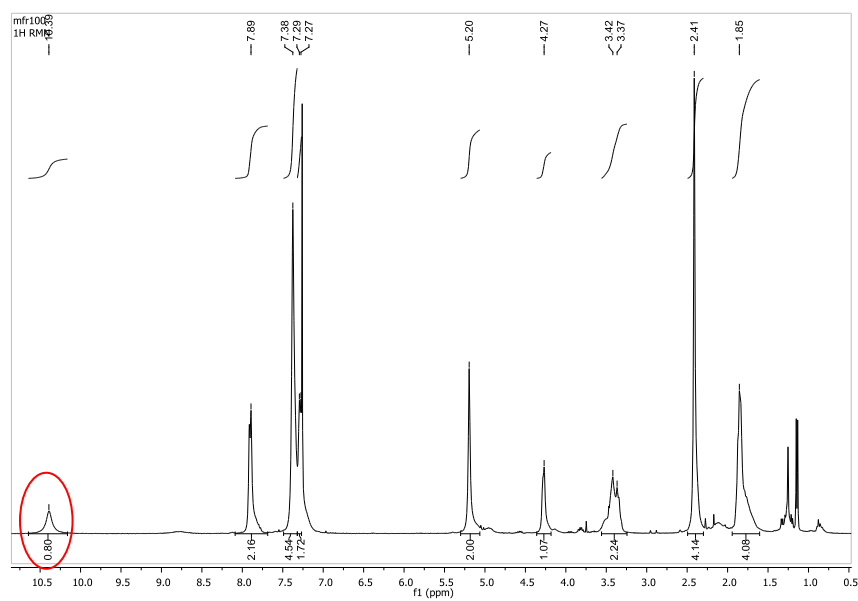
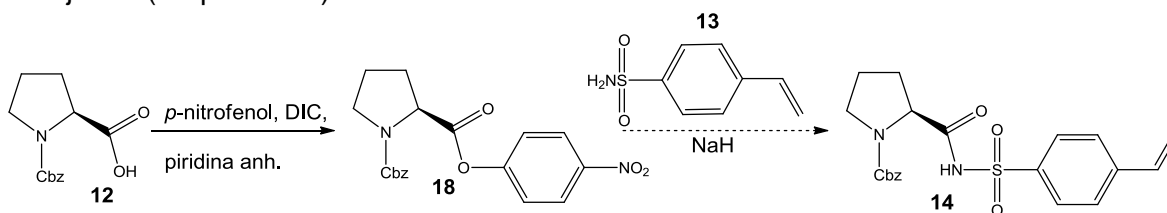


Figura 12. Espectre de ^1H -RMN del producte **17**.

El següent pas serà en un futur aplicar aquesta metodologia per obtenir el producte desitjat **14** (Esquema 18).



Esquema 18. Ruta prevista per a l'obtenció de **14** a partir de **12**.

CONCLUSIONS

- S'ha reproduït la síntesi de la sal d'imidazoli monosililada **2**, la qual s'ha utilitzat per la preparació del material híbrid orgànic-inorgànic **M1** per co-gelificació amb TEOS. Posteriorment s'han protegit els grups silanol residuals de **M1**, donant lloc a **M2**. Aquest material s'assajarà en un futur com a organocatalitzador de tipus NHC immobilitzat (generació del carbè amb una base).
- S'ha reproduït la síntesi de la sal de dihidroimidazoli bisililada **6**, amb la qual s'ha fet un intent de preparar el material híbrid orgànic-inorgànic **M3** per policondensació. No s'ha tingut èxit en aquest procés d'hidròlisi i policondensació i caldrà, en un futur, variar les condicions o efectuar la co-gelificació amb TEOS per afavorir la formació d'un material híbrid.
- S'ha assajat la reacció entre *N*-Cbz-4-*trans*-hidroxi-L-prolina i *p*-toluensulfonamida per tal d'obtenir **7** per diferents mètodes, però no ha estat possible aconseguir-ho. Com a alternativa, s'ha preparat el derivat de 4-hidroxiprolina protegit **10** i s'ha assajat, també sense èxit, la reacció entre **10** i *p*-toluensulfonamida per tal d'obtenir **11**, sota diferents condicions. Aquests resultats negatius ens han fet abandonar la síntesi de la prolinsulfonamida sililada **9**, molècula objectiu plantejada inicialment.
- Finalment, s'ha preparat el derivat de L-prolina **12**, a partir del qual s'ha pogut obtenir la prolinsulfonamida model **17** a través de l'ester **18**. En un futur caldrà aplicar aquesta metodologia assajada amb el model **17** a la síntesi de la nova molècula objectiu, la prolinsulfonamida monosililada **16**.

5. PART EXPERIMENTAL

5.1 Consideracions generals

Espectroscòpia de Ressonància Magnètica Nuclear: Els espectres de ressonància magnètica nuclear (RMN) s'han enregistrat al *Servei de Ressonància Magnètica Nuclear de la Universitat Autònoma de Barcelona*. Els espectres d'¹H-RMN i ¹³C-RMN han estat enregistrats en els espectròmetres Bruker DPX-250 MHz, DPX-360 MHz. Els espectres es donen en δ (ppm), usant com a referència interna el propi dissolvent residual no deuterat. Els espectres en estat sòlid de ²⁹Si-RMN i ¹³C RMN han estat enregistrats al servei de RMN de la UAB a 79.5 MHz i 100.62 MHz respectivament en un espectròmetre Bruker AV400WB.

Espectroscòpia d'Infraroig (IR): Els espectres d'infraroig han estat enregistrats en un espectrofotòmetre model Bruker Tensor 27 amb ATR Golden Gate amb finestra de diamant.

Anàlisis Elementals (AE): Les anàlisis elementals de C, N, H han estat realitzades pels Serveis Científico-Tècnics de la Universitat de Barcelona (UB). Les anàlisis de Si s'han efectuat per la tècnica de plasma d'inducció acoblat (*Inductively Coupled Plasma*, ICP) en un aparell multicanal "Perkin Elmer" model Optima 3200 RL, als Serveis Científico-Tècnics de la Universitat de Barcelona (UB).

Àrees superficials: Han estat determinades pel mètode BET a la *Universitat de Montpel·lier II* amb un aparell *Micromeritics ASAP2020*, després de desgasar el material durant 30 h a 55°C.

Cromatografia en columna: s'han realitzat sota pressió amb gel de sílice SDS, mida de partícula 35-70 μm i mida de porus de 60 Å.

Cromatografia en capa fina: s'han realitzat en cromatofolis Alugram Sil G/UV₂₅₄ de 0.25 mm de gruix.

Punts de fusió: s'han determinat en un bloc Kofler de la marca Reichert i no han estat corregits.

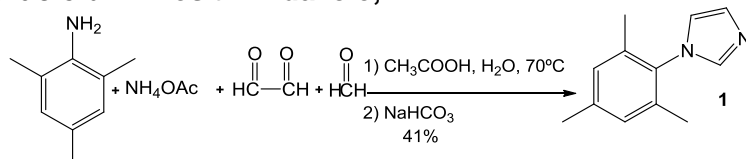
Altres: Les reaccions que requereixen atmosfera de N₂ o Ar s'han realitzat en dissolvents anhidres, desgasats i transferits amb cànules o xeringues utilitzant tècniques Schlenk convencionals. L'atmosfera de N₂ s'ha utilitzat mentre es treballava en corrent continu a la línia de N₂ i l'atmosfera d'Ar s'ha aplicat posteriorment amb un globus, a excepció de la preparació del producte **2** en que s'ha treballat amb línia d'Ar. Als experiments que requereixen dissolvents anhidres es van usar els següents mètodes: CH₂Cl₂, THF i pentà es varen obtenir en un instrument *PureSolv* (Innovative Technologies), la DMF es va destil·lar a pressió reduïda, després de passar tota la nit en tamisos moleculars (4 Å), el toluè s'ha destil·lat sobre Na/benzofenona i l'EtOH

Part experimental

sobre Mg/iode. L'H₂O usada és destil·lada i en la preparació de materials híbrids s'utilitza aigua Milli-Q destil·lada i desionitzada. El Na₂SO₄ utilitzat per assecar fases orgàniques és anhidre. Dels productes ja descrits se n'aporta exclusivament l'¹H-RMN. Als espectres d'¹H-RMN de les sals de dihidroimidazoli, el desplaçament químic dels protons imidazòlics varia amb la concentració de la mostra.

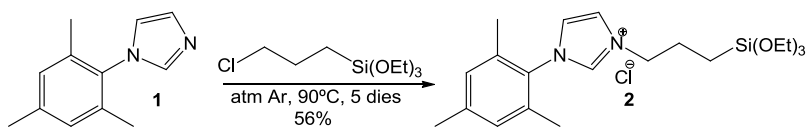
5.2. Síntesi del material híbrid orgànic-inorgànic M1 derivat d'una sal d'imidazoli.

5.2.1 Preparació d' 1-mesitilimidazole, 1.³⁸



Una solució preparada a partir d'àcid acètic glacial (10 mL), acetat amònic (3.099 g, 40.2 mmol), aigua (1 mL) i mesitilamina 97% (5.6 mL, 0.94 g/cm³, 38.6 mmol) s'addiciona durant 30 minuts a una barreja formada per àcid acètic glacial (10 mL), una solució aquosa de formaldehid 35-40% (3 mL, 1.09 g/cm³, 40.3 mmol) i una solució aquosa de glioxal 40% (5.3 mL, 1.27 g/cm³, 46.0 mmol). S'agita la mescla de reacció a 70°C tota la nit. Passat aquest temps, s'afegeix la mescla de reacció sobre una solució aquosa de bicarbonat sòdic (29.570 g, 300 mL) i el precipitat format es filtra i es renta amb aigua abundant. S'obté un sòlid marró que s'asseca a la línia de buit. El producte obtingut es cromatografia en gel de sílice (hexà:AcOEt 3:1 i després es va augmentant progressivament la polaritat). S'obté el producte desitjat en forma de sòlid de color marró clar, **1**, (2.947 g, 41% rdt.). **P.f.:** 93 – 94°C. **¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm):** 7.45 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.99 (s, 6H).

5.2.2 Preparació del clorur d'1-mesitil-3-(3-(trietoxisilil)propil)imidazoli, 2.³⁹



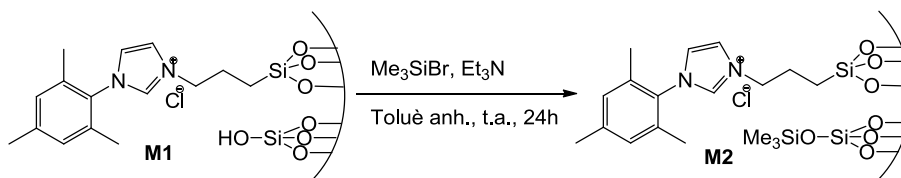
En un schlenk de 10 mL proveït d'agitació magnètica i d'atmosfera d'Ar s'afegeix **1** (0.613 g, 3.29 mmol) i (3-cloropropil)trietoxisilà 95% (0.9 mL, 1.0 g/mL (25°C), 3.55 mmol). S'agita la mescla de reacció a 90°C sota atmosfera d'Ar durant 5 dies. A continuació, s'evaporen els components volàtils al buit i es renta el residu obtingut amb pentà anhidre fins que els filtrats no presentin color, obtenint 0.787g (56 % rdt) d'un sòlid marró clar, **2**. **¹HRMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm):** 10.84 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.77 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.84 (q, J = 5.0 Hz, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.07 (s, 6H + m, 2H), 1.21 (t, J = 7.5 Hz, 9H), 0.70-0.63 (t, J ca 7.5 Hz, 2H).

5.2.3 Preparació del material híbrid orgànic-inorgànic M1.



En un matràs Schlenk proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de N_2 es dissol **2** (0.787 g, 1.85 mmol) i TEOS 98% (4.2 ml, 0.94 g·cm⁻³, 18.54 mmol) en DMF anhidre (10 mL) a temperatura ambient. Seguidament, s'afegeix una solució de TBAF 1M en THF anhidre (0.2 mL, 0.2 mmol) i aigua (1.4 mL, 79.7 mmol) en DMF anhidre (10 mL). S'atura l'agitació, la barreja final gelifica a les 2 hores i el gel es deixa reposar a temperatura ambient durant 4 dies. Passat aquest temps, el gel es tritura i es renta amb aigua (3 x 10 mL), EtOH (3 x 5 mL) i acetona (3 x 5 mL). El material resultant s'asseca al buit i a 50°C tota la nit obtenint un sòlid blanc **M1** (1.686 g). **IR (ATR) (cm⁻¹):** 3150, 1389, 1048, 960, 795, 666. **²⁹Si-RMN (79.5 MHz, CP-MAS) δ (ppm):** -68.7 (T³), -93.2 (Q²), -102.9 (Q³), -112.2 (Q⁴). **¹³C-RMN (100.62 MHz, CP-MAS) δ (ppm):** 9.9, 17.5, 21.5, 52.4, 125.3, 131.6, 135.6, 141.4. **AE calculat per C₁₅H₂₀N₂SiClO_{1.5}·10 SiO₂ (considerant condensació completa):** 20.43% C, 2.27 % H, 3.18 % N, 35.1 % Si; **trobat:** 18.23 % C, 2.13 % H, 3.50 % N, 27.84 % Si. **BET: superfície específica:** 248.0 m²/g; **diàmetre de porus:** 38.3 Å (desorció), 46.0 Å (adsorció), **volum de porus:** 0.21 cm³/g (adsorció), 0.28 cm³/g (desorció).

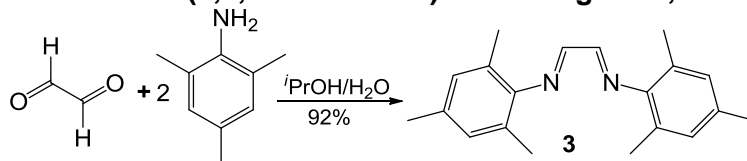
5.2.4 Preparació del material híbrid orgànic-inorgànic M2.



En un schlenk de 50 mL proveït d'agitació magnètica i atmosfera de N_2 , es dispersa **M1** (0.253 g) en 15 mL de toluè anhidre. S'afegeix Me₃SiBr (1.0 mL, 0.774 g/cm³, 4.80 mmol) i NEt₃ anhidre (0.7 mL, 0.727 g/cm³, 5.03 mmol). Es deixa en agitació, sota atmosfera d'Ar i a temperatura ambient durant 24 hores. Passat aquest temps s'atura l'agitació i es deixa dipositar el sòlid, es filtra i es renta amb toluè (3 x 5 mL), MeOH (3 x 5 mL) i èter dietílic (3 x 5 mL). El material resultant s'asseca al buit i a 110°C tota la nit obtenint un sòlid blanc **M2** (0.133). **²⁹Si-RMN (79.5 MHz, CP-MAS) δ (ppm):** 12.42 (M¹), -62.4 (T³), -103.1 (Q³), -111.6 (Q⁴). **¹³C-RMN (100.62 MHz, CP-MAS) δ (ppm):** 1.2, 9.2, 17.8, 21.2, 52.1, 123.6, 131.1, 135.4, 141.3.

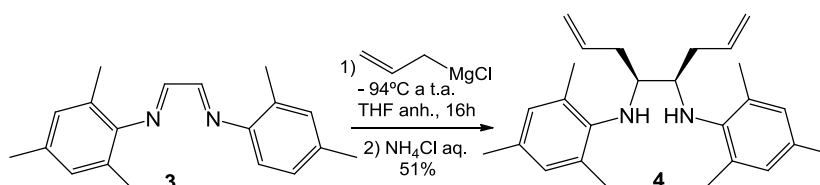
5.3 Síntesi del material híbrid orgànic-inorgànic derivat de la sal de dihidroimidazoli, M3.

5.3.1 Preparació de la bis-(2,4,6-trimetilfenil)imina del glicoxal, **3**.



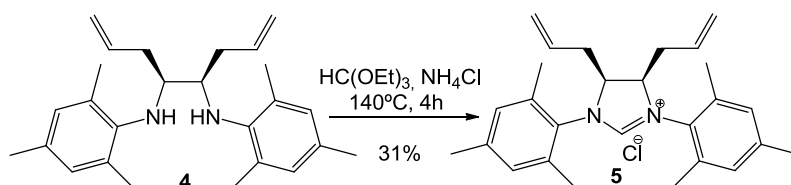
Es dissol 2,4,6-trimetilanilina (7 mL, 0.963 g/cm³, 49.85 mmol) en 2-propanol (20 mL) i a continuació, sota agitació magnètica i a temperatura ambient, s'hi afegeix una barreja d'una solució aquosa al 40% de glicoxal (3.40 mL, 1.27 g/cm³, 29.8 mmol) en 2-propanol (10 mL) i aigua (5 mL). Es deixa la barreja sota agitació a temperatura ambient durant tota la nit i finalment s'escalfa a 60°C durant 4h. Passat aquest temps s'afegeix aigua (10 mL) i el sòlid groc resultant es recristal·litza en hexà per tal d'obtenir **3**. (6.715 g, 92% rdt.). **P.f.:** 158 – 160°C (lit.^{41b} 157-158°C) **¹HRMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm):** 8.12 (s, 2H), 6.79 (s, 4H), 2.31 (s, 12H), 2.18 (s, 6H).

5.3.2 Preparació de (4*R*,5*S*)-*N,N'*-dimesitiloctan-1,7-dien-4,5-diamina, *meso*-**4**.



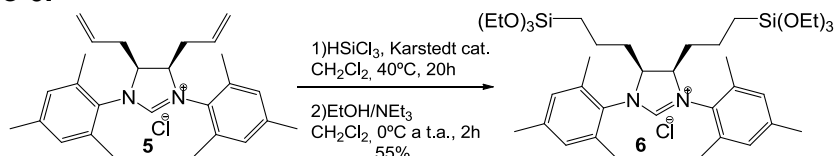
En un matràs Schlenk proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de N₂ s'hi dissol **3** (2.005 g, 6.85 mmol) en THF anhidre (20 mL) i la barreja es refreda a -94°C (bany de N₂ líquid/hexà). A continuació, sota una vigorosa agitació, s'hi afegeix molt lentament amb un embut d'addició de pressió compensada el clorur d'al·lilmagnesi (17.5 mL, 35.0 mmol, solució comercial 2M en THF anhidre) i es deixa la barreja en agitació tota la nit permetent que la temperatura augmenti fins a l'ambiental. Passat aquest temps es refreda la mescla a 0°C amb un bany de gel i s'afegeix amb molta cura NH₄Cl (dissolució de 2.234 g en 40 mL d'aigua). La fase orgànica se separa i l'aquosa s'extreu amb èter dietílic (3 x 25 mL). S'ajunten les fases orgàniques, s'assequen amb Na₂SO₄ anhidre i es concentren al rotavapor. S'obté un oli marró, del qual en cristal·litza la forma *meso* després de 4 dies a temperatura ambient. Els cristalls es renten amb metanol fred, es filtren i s'assequen per obtenir un sòlid blanc, **4**^{41c} (1.281 g, 51% rdt.). **P.f.:** 77 – 78°C (lit.^{41c} 76°C). **¹HRMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm):** 6.80 (s, 4H), 5.73 (ddt, *J* = 17.1 Hz, *J* = 10.1 Hz, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.11 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 5.00 (m, 1H), 3.69 (m, 4H), 2.26 (m, parcialment enmascarat, 4H), 2.24 (s, 12H), 2.23 (s, 6H).

5.3.3 Preparació del clorur de 4,5-dial·lil-1,3-dimesitil-4,5-dihidroimidazoli, *meso*-5.



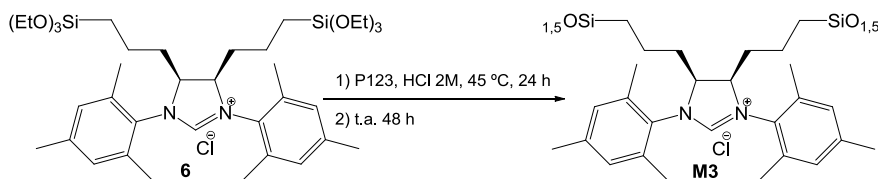
En un baló de 10 mL proveït d'agitació magnètica es posa **4** (0.8023 g, 2.22 mmol), NH_4Cl (0.748 g, 13.9 mmol) i ortoformiat de trietil 98% (1.8 mL, 0.891 g/cm³, 10.2 mmol). La mescla s'agita a 140°C sota atmosfera d'argó durant 4h. Passat aquest temps es refreda la mescla a 40°C i s'evaporen els volàtils fins a obtenir una pasta marró, a la qual s'afegeix el mínim volum de CH_2Cl_2 fins a l'aparició d'un precipitat. Es filtra i es concentren els filtrats al rotavapor fins a obtenir una pasta, la qual es digereix en pentà (5 mL). Es forma un sòlid que es tritura, es filtra i es renta amb pentà (3 x 1 mL) obtenint un sòlid marró clar, **5**^{4b}, (0.279 g, 31% rdt.). **P.f.:** 258 – 259°C (lit.^{41c} 258°C). **¹HRMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ (ppm):** 10.48 (s, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.94 (s, 2H), 5.48 (m, 2H), 5.02 (m, 6H), 2.70 (dt, $J = 14$ Hz, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.47 (s, 6H), 2.38 (s, 6H), 2.27 (s, 6H).

5.3.4 Preparació del clorur d'1,3-dimesitil-4,5-bis[3-(triètoxissilil)propil]-4,5-dihidroimidazoli, *meso*-6.



En un matràs Schlenk tancat de 100 mL, preparat per altes pressions, es dissol el compost **5** (1.307 g, 3.10 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (30 mL) sota atmosfera de N_2 . S'afegeix el catalitzador de Karstedt (2.0 mL, 0.2 mmol, solució comercial 0.1 M en polidimetilsiloxà) i HSiCl_3 destil·lat (8 mL, 1.34 g/cm³, 79.2 mmol). La mescla de reacció es deixa en agitació i sota atmosfera de N_2 a 40°C durant 20 h. Passat aquest temps, l'excés de HSiCl_3 es destil·la i es recull en un trap secundari. El residu es redissol en CH_2Cl_2 anhidre (15 mL), la barreja es refreda a 0°C amb un bany de gel, s'hi afegeix lentament una solució d' EtOH anhidre i NEt_3 (1/1, 9 mL) i es deixa sota agitació durant 2 h a temperatura ambient. Seguidament, s'evaporen els volàtils al buit, el residu es tracta amb toluè anhidre i es filtra per separar les sals d'amoni. Es concentren els filtrats i s'afegeix pentà anhidre per tal que precipiti el producte desitjat, el qual se separa per filtració i es renta amb més pentà fins a obtenir un sòlid blanc, **6**,⁵¹ (1.312 g, 55% rdt.). **¹HRMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ (ppm):** 10.54 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.92 (s, 2H), 4.62 (s ample, 2H), 3.70 (q, $J = 6.8$ Hz, 12H), 2.45 (s, 6H), 2.35 (s, 6H), 2.26 (s, 6H), 1.90 (m, 4H), 1.73 (m, 4H), 1.14 (t, $J = 6.8$ Hz, 18H), 0.51 (m, 4H).

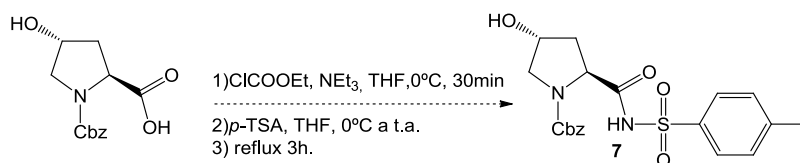
5.3.5 Preparació del material híbrid orgànic-inorgànic M3.



En un matràs de fons rodó de 250 mL proveït d'agitació magnètica, es dissol P123 (0.672 g, 0.12 mmol) en HCl aquós (2 M, 20 mL, 40 mmol) a 45°C. Quan la solució és completament homogènia s'hi afegeix **6** (1.312 g, 1.71 mmol) dissolt en la mínima quantitat d'EtOH anhidre (10 mL), s'adapta un refrigerant de reflux i es deixa la mescla final en agitació i a 45°C durant 24 h. Passat aquest temps, s'atura l'agitació i es deixa durant 48h a temperatura ambient, observant-se la formació d'un sòlid. Es filtra el sòlid i es renta amb aigua. Degut a que era molt fi ens varem trobar amb dificultats en la filtració i es va separar per centrifugació. Després es va extreure en un soxhlet amb una mescla EtOH-HCl (200 mL / 3 mL HCl 32%) per tal d'eliminar el tensioactiu. Es va obtenir una quantitat molt petita de sòlid (57 mg).

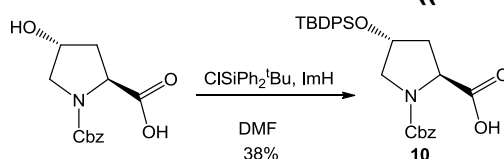
5.4 Intents de preparació de prolinsulfonamides **7**, **11** i **17**.

5.4.1. Intent de preparació de (2S,4R)-benzil-4-hidroxi-2-(tosilcarbamoïl)pirrolidina-1-carboxilat de benzil, **7** (Exp 1, Taula 2).



En un matràs de fons rodó de 50 mL proveït d'agitació magnètica es dissol *N*-Cbz-*trans*-4-hidroxi-L-prolina (0.508 g, 1.92 mmol) i NEt₃ (0.3 mL, 0.726 g/cm³, 2.15 mmol) en THF anhidre (10 mL). Es refreda a 0°C amb un bany de gel, s'hi afegeix molt lentament cloroformiat d'etil (0.2 mL, 1.319 g/cm³, 2.43 mmol) i es deixa sota agitació durant 30 min a aquesta temperatura. Passat aquest temps s'hi addiciona *p*-toluensulfonamida (0.3345 g, 1.95 mmol). La solució es deixa en agitació durant 30 minuts a 0°C i després tota la nit a temperatura ambient. El dia següent es reflueix durant 3 hores. S'afegeixen 10 mL d'AcOEt i precipita un sòlid blanc, el qual es filtra, es renta amb 5 mL d'AcOEt i s'asseca a la línia de buit. A la cromatografia de capa fina (CCF) i a l'espectre d'¹H-RMN només s'observen els productes de partida.

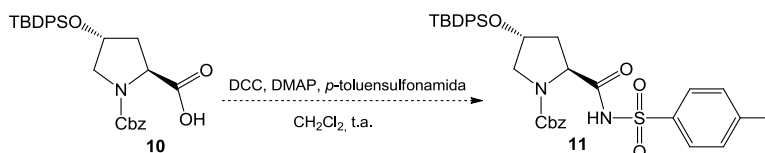
5.4.2. Preparació de *N*-benziloxycarbonil-*trans*-4-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-L-prolina, **10**.



En un matràs de fons rodó de 100 mL proveït d'agitació magnètica i atmosfera d'Ar es

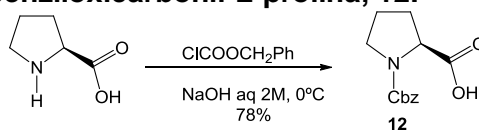
dissol *N*-Cbz-*trans*-4-hidroxi-L-prolina (1.337 g, 5.02 mmol) en DMF anhidre (25 mL). S'hi afegeix imidazole (0.850 g, 12.5 mmol) i clorur de *tert*-butildifenilsilil (1.43 mL, 1.06 g/cm³, 5.49 mmol) i es deixa en agitació durant 24 h a temperatura ambient. Passat aquest temps s'hi afegeix èter dietílic (50 mL) i es renta la solució orgànica resultant amb HCl aq. 0.1 M (2 x 50 mL) i després amb una dissolució aquosa saturada de NaCl (2 x 50 mL). S'asseca la fase orgànica amb Na₂SO₄ anhidre i s'evapora el dissolvent al rotavapor. S'obté un oli transparent que es purifica per cromatografia en columna (gel de sílice, hexà:acetat d'etil (2:1)) (oli transparent, 0.959 g, 38% rdt). ¹HRMN (DMSO-d⁶, 250 MHz) δ (ppm)⁴⁵: 7.54 – 7.33 (m, 15H), 5.23 - 4.87 (m, 2H), 4.56 - 4.42 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 0.97 (s, 9H).

5.4.3 Intent de preparació de (2S,4R)-4-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-2-(tosilcarbamoïl)pirrolidina-1-carboxilat de benzil, **11** (Exp 1, Taula 3).

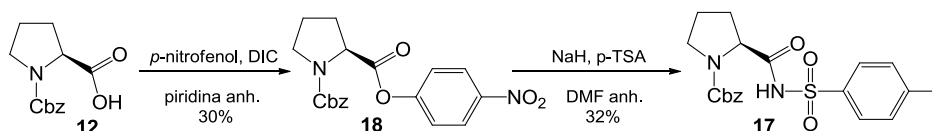


En un matràs de fons rodó de 50 mL proveït d'agitació magnètica i atmosfera d'Ar es dissol **10** (0.2006 g, 0.40 mmol) en una mescla de CH₂Cl₂ (12 mL) i DMF (1 mL) anhidres. S'hi afegeix *p*-toluenesulfonamida (0.0687 g, 0.40 mmol), DCC (0.0952 g, 0.41 mmol) i DMAP (0.0528 g, 0.43 mmol). La solució es deixa en agitació durant 72 h a temperatura ambient. Es forma un precipitat que es filtra. El dissolvent del filtrat s'evapora a sequedat i s'analitza el residu per ¹H-RMN i només s'observen els productes de partida.

5.4.4 Preparació d'*N*-benziloxicarbonil-L-prolina, **12**.⁵⁰



En un baló de 3 boques de 250 mL proveït d'agitació magnètica i atmosfera d'Ar es dissol L-prolina (2.345 g, 20.4 mmol) en NaOH aq 2 M (10 mL, 20 mmol). Es refreda a 0°C i s'hi afegeix lenta i simultàniament, en embuts d'addició de pressió compensada diferents, el cloroformat de benzil (3.3 mL, 1.20 g/cm³, 23.21 mmol) i NaOH aq 2 M (15 mL, 30 mmol) durant 15 minuts. Es deixa en agitació i a 0°C durant 5 minuts més. S'extreu la mescla de reacció amb èter dietílic (2 x 25 mL) i s'acidifica la fase aquosa amb HCl aq 6 M fins a pH = 4. S'extreu la fase aquosa àcida amb AcOEt (100 mL) i es renta la fase orgànica amb H₂O (2 x 50 mL). S'asseca la fase orgànica amb Na₂SO₄ anhidre i s'evapora el dissolvent al rotavapor. S'obté un oli transparent, **12**,⁵⁰ (3.978 g, 78% rdt). ¹HRMN (DMSO-d⁶, 250 MHz) δ (ppm): 7.34 (m, 5H), 5.06 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 1.84 (m, 3H).

5.4.5 Preparació de (S)-2-(tosilcarbamoïl)pirrolidina-1-carboxilat de benzil, **17**.

En un matràs schlenk de 50 mL proveït d'agitació magnètica i atmosfera de N₂ es dissol **12** (0.700 g, 2.80 mmol) en 20 mL de piridina anhidre. S'afegeix diisopropilcarbodiimada (DIC) (0.5 mL, 0.806 g/cm³, 3.19 mmol) i *p*-nitrofenol (0.623 g, 4.48 mmol). Es deixa en agitació durant 24 h, sota atmosfera d'Ar i a temperatura ambient. Passat aquest temps s'afegeix CH₂Cl₂ (30 mL). La fase orgànica es renta amb una solució preparada a partir de H₂SO₄ concentrat i gel picat (2 mL/100 g) fins que la fase aquosa presenta pH àcid (pH = 4-5) i després amb una dissolució aquosa de Na₂CO₃ al 10% en pes fins que la fase aquosa ja no presenta color groc. S'asseca la fase orgànica amb Na₂SO₄ anhidre i es concentra al rotavapor. S'obté un sòlid que es purifica per cromatografia en columna (gel de sílice, hexà:acetat d'etil (70:30)). S'obté l'ester **18** com un sòlid, el qual es recristal·litza en AcOEt/hexà (0.315 g, 30.3 % rdt). **P.f.:** 111 – 112°C. **v (IR) (ATR) (cm⁻¹):** 2980, 2985, 1765, 1696, 1518, 1423, 1346, 1133, 860, 753, 696. **¹HRMN (DMSO-d⁶, 120°C, 360 MHz) δ (ppm):** 8.25 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 7.37 – 7.29 (d + m, 7H), 5.16 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 3.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.01 (m, 1H). **¹HRMN (DMSO-d⁶, 25°C, 360 MHz) δ (ppm):** mescla de rotàmers 1:1. **¹³CRMN (CDCl₃, 25°C, 90 MHz) δ (ppm):** 171.23, 170.96, 155.51, 155.23, 154.68, 153.68, 145.68, 137.21, 136.98, 128.94, 128.84, 128.01, 125.86, 125.75, 123.41, 123.23, 66.90, 66.76, 59.58, 58.53, 47.38, 46.81, 30.80, 29.73, 24.67, 23.70.

En un matràs schlenk de 100 mL proveït d'agitació magnètica i atmosfera de N₂ es renta una dispersió de NaH en oli mineral al 60% (0.0867 g, 2.16 mmol) amb pentà anhidre, s'asseca i s'hi afegeix DMF anhidre (20 mL). S'hi afegeix *p*-toluensulfonamida (0.3536 g, 2.02 mmol) i es deixa en agitació a temperatura ambient durant 30 min. Després s'hi addiciona una dissolució de **18** (0.748 g, 2.02 mmol) en DMF anhidre (10 mL). Es deixa la mescla de reacció en agitació durant tota la nit, sota atmosfera d'Ar i a temperatura ambient. Passat aquest temps s'aboca la mescla de reacció sobre uns 100 g de gel picat i s'espera a que es fongui el gel. S'acidifica amb àcid cítric (10.5 g / 100 mL) fins a pH = 3 i apareix terbolesa. La fase aquosa s'extreu amb AcOEt (3 x 30 mL), s'ajunten els extractes orgànics i es renten amb aigua (2 x 50 mL). S'asseca la fase orgànica amb Na₂SO₄ anhidre i s'evapora el dissolvent al rotavapor. S'obté un sòlid que es purifica per cromatografia en columna (gel de sílice, hexà : acetat d'etil (70:30)). S'obté **17** com un sòlid (0.341 g, 32 % rdt). **¹HRMN (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm):** 10.38 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.38 (m, 5H), 7.28 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.85 (m, 4H). **¹³CRMN (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm):** 129.60, 128.78, 128.55, 128.43, 128.33, 68.33, 60.97, 51.84, 47.33, 24.48, 21.81.

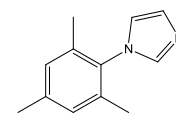
BIBLIOGRAFIA

1. Zamboulis, A.; Moitra, N.; Moreau, J. J. E.; Cattoën, X.; Wong Chi Man, M. *J. Mater. Chem.*, **2010**, *20*, 9338.
2. Gruttadauria, M.; Giacalone, F.; Noto, R. *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, 1666.
3. The Physics and Chemistry of Sol-Gel Processing: ed. Brinker, C. J.; Scherer, G. W. ACADEMIC PRESS: Boston, MA, 1990.
4. Corriu, R. J. P.; Leclercq, D., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 1421.
5. a) Inagaki, S.; Fukushima, Y.; Kuroda, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 680. b) Kresge, C. T.; Leonowicz, M. E.; Roth, W. J.; Vartuli, J.C.; Beck, J. S. *Nature*, **1992**, *359*, 710. c) Beck, J. S.; Vartuli, J. C.; Roth, W. J.; Leonowicz, M.E.; Kresge, C. T.; Schmitt, K.D.; Chu, C. T.-W.; Olson, D.H.; Sheppard, E. W.; McCullen, S.B.; Higgins, J.B.; J.L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 10834.
6. Sassi, Z.; Bureau, J.C., Bakkali, A. *Vibrational Spectroscopy*, **2002**, *28*, 251.
7. Brunauer, S.; Emmet, P.H.; Teller, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 309.
8. Sing, K. S. W.; Everett, D. H.; Haul, R. A. W.; Moscou, L.; Pierotti, R. A.; Rouquérol, J.; Siemieniewska, T. *Pure Appl. Chem.*, **1985**, *4*, 603.
9. Barrett, E.P.; Joyner, L.G.; Halenda, P. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 373.
10. List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 2395.
11. Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.
12. Prelog, V.; Wihelm, M. *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 1634.
13. Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 1615.
14. Yang, H.; Carter, R.G.; *Synlett* **2010**, *19*, 2827.
15. Berkessel, A.; Koch, B.; Lex, J. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1141.
16. Bellis, E.; Vasilatou, K.; Kokotos, G. *Synthesis* **2005**, *14*, 2447.
17. (a) Yang, H.; Carter, R. G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4649. (b) Yang, H.; Mahapatra, S.; Cheong, P. Y.-H.; Carter, R. G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7279.
18. Yang, H.; Carter, R. G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4929.
19. Veverkova, E.; Štrasserova, J.; Šebesta, R.; Toma, S. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, *21*, 58.
20. Yang, H.; Carter, R. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2246.
21. Cobb, A. J. A.; Shaw, D. M.; Longbottom, D. A.; Gold, J. B.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 84.
22. Sundén, H.; Ibrahem, I.; Eriksson, L.; Córdova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4877.
23. Yang, H.; Carter, R. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5151.
24. Wanzlick, H.-W.; SchÖnherr, H.-J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 141.
25. Öfele, K. *J. Organomet. Chem.* **1968**, *12*, 42.
26. Arduengo, A.J.; Harlow, R.L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361.
27. a) Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606. b) Marion, N.; Díez-González, S.; Nolan, S.P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2988.
28. Wöhler, F.; Liebig, J. *Ann. Pharm.* **1832**, *3*, 249.
29. Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3719.
30. Stetter, H. *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 695; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1976**, *15*, 639.
31. (a) Grasa, G. A.; Kissling, R. M.; Nolan, S. P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3583. (b) Nyce, G. W.; Lamboy, J. A.; Connor, E. F.; Waymouth, R. M.; Hedrick, J. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3587. (c) Grasa, G. A.; Guveli, T.; Singh, R.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2812.
32. a) Sohn, S. S.; Rosen, E.L.; Bode, J.W. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14370. b) Burstein, C.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6205.
33. Coulembier, O.; Mesoupille, L.; Hedrick, J. L.; Waymouth, R. M.; Dubois, P. *Macromolecules* **2006**, *39*, 4001.
34. (a) Wu, J.; Sun, X. Y.; Ye, S. Q.; Sun, W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4813. (b)

Bibliografia

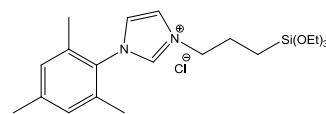
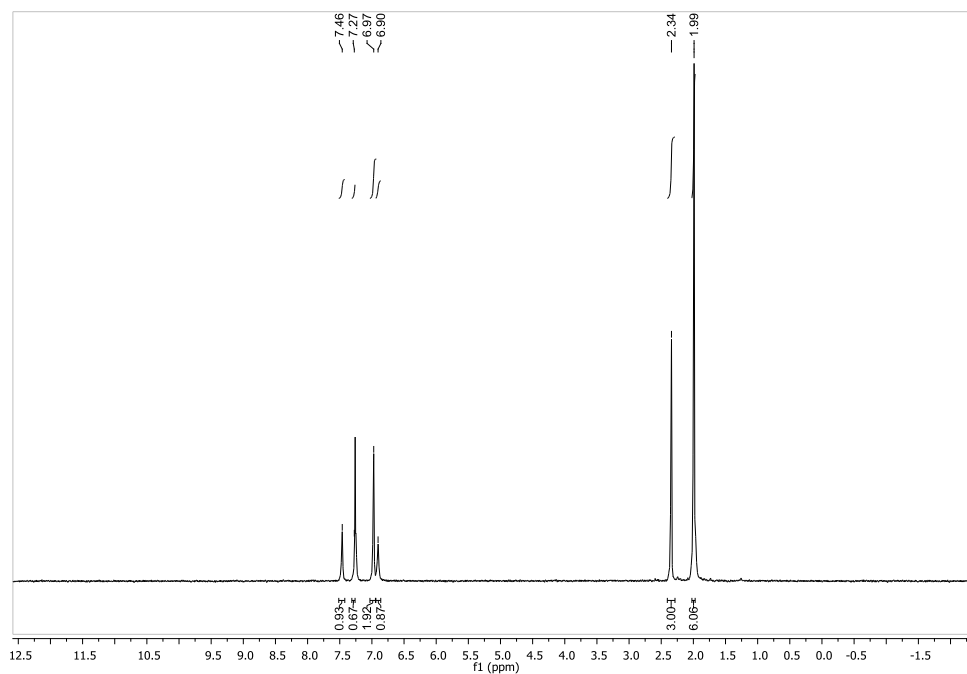
- Sun, X. Y.; Ye, S. Q.; Wu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4787.
35. Fan, X.; Hu, X.; Zhang, Wang, J. *Aust J Chem* **2004**, 57, 1067.
36. Dharman, M. M.; Choi, H.-J.; Park, S.-W.; Park, D.-W. *Top Catal* **2010**, 53, 462
37. a) Trilla, M. *Tesi Doctoral*, Universitat Autònoma de Barcelona, **2008**. b) Trilla, M.; Pleixats, R.; Wong Chi Man, M.; Bied, C. *Green Chem.* **2009**, 11, 1815.
38. E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY. "Process for the manufacture of imidazoles". Arduengo III, A. J.; Gentry Jr, F. P.; Taverkere, P. K.; Simmons III, H.E. United States. US Patent 6, 177, 575 B1. **2001**.
39. a) MERCK PATENT GMBH. "Imidazolium salts that can be immobilized". Koehler, K.; Weigl, K. Deutschland, WO 2005/016940. 2005. b) Borja, G. *Tesi Doctoral*, Universitat Autònoma de Barcelona, **2010**.
40. Karamé, I.; Boualleg, M; Camus, J. M. ; Maishal, T.K.; Alauzun, J.; Basset, J.M.; Copéret, C.; Corriu, R.J. P.; Jeanneau, E.; Mehdi, A.; Reyé, C.; Veyre, L.; Thieuleux, C. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 11820.
41. a) Weigl, K.; Köhler, K., Dechert, S., Meyer, F. *Organometallics* **2005**, 16, 4049. b) Arduengo III, A.J.; Krafczyk, R.; Schmultzer, R. *Tetrahedron* **1999**, 55, 14523. c) Weigl, K. *Doctoral Thesis*. Universitat de Kaiserslautern, **2006**.
42. Nguyen, T.-P.; Hesemann, P.; Gaveau, P.; Moreau, J. E. J. *J. Mater. Chem* **2009**, 19, 4164
43. Almaşi, D.; Alonso, D.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 2064.
44. Blanco, B. *Tesi Doctoral*, Universitat Autònoma de Barcelona, **2004**.
45. Palomo, C.; Oiarbide, M.; Landa, A. *J Org Chem* **2000**, 65, 41.
46. Han, S.-Y.; Kim, Y.-A. *Tetrahedron* **2004**, 60, 2447 (article de revisió.)
47. A. Hartikka et al. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 1403.
48. Huy, P.; Schmalz, H.-G. *Synthesis* **2011**, 6, 954.
49. a) Wiley, R.H.; Schmitt, J.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 10, 2169. b) Cortes, J.; Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 239.
50. Berger, A.; Kurtz, J.; Tchalsk, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 5552.
51. Monge, A. *Tesi Doctoral*, Universitat Autònoma de Barcelona, *en curs*.

ANNEX: Col·lecció d'espectres i informació complementària



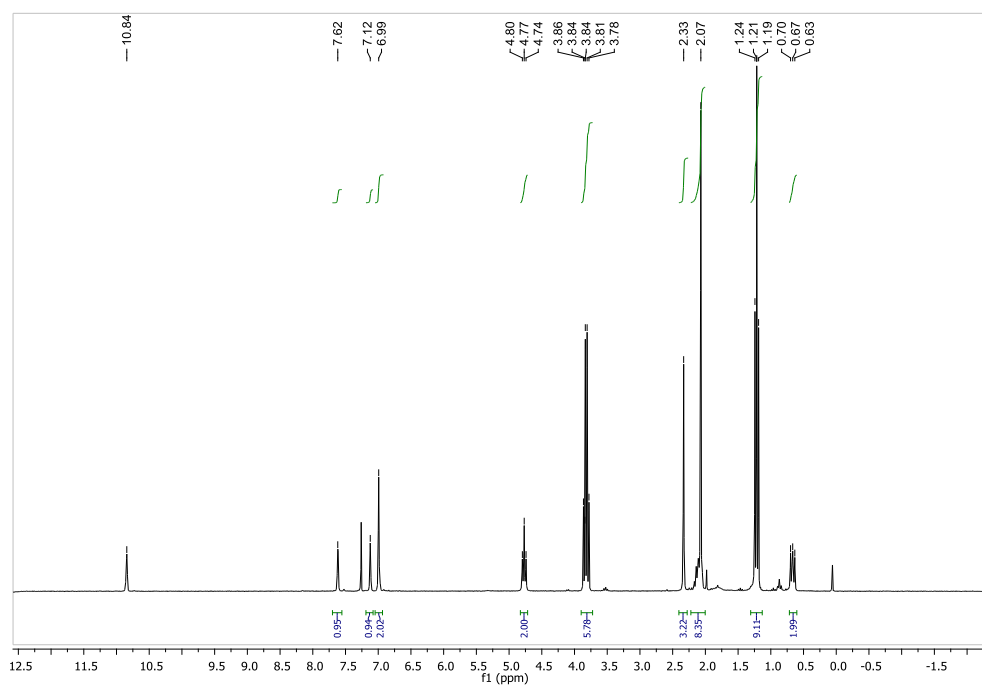
1-mesitylimidazole, 1

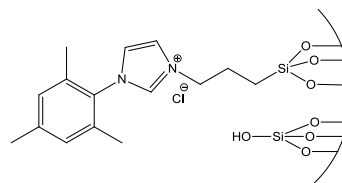
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz)



Clorur d'1-mesityl-3-(3-(triétoxisilil)propil)imidazoli, 2

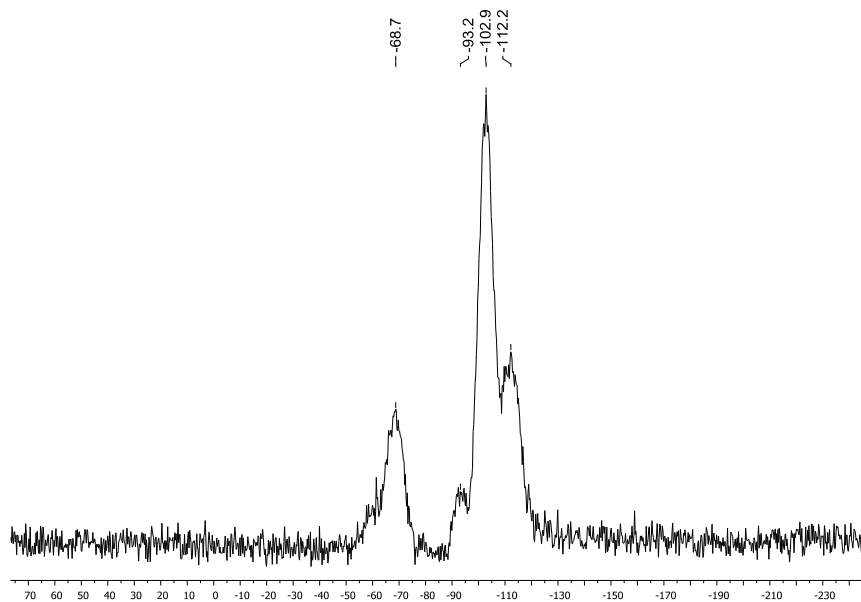
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz)



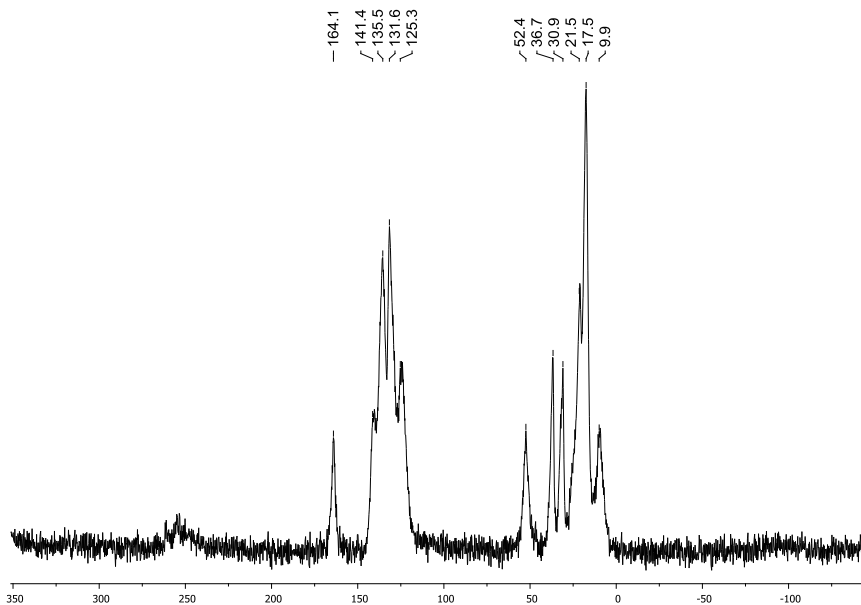


Material híbrid orgànic-inorgànic, M1

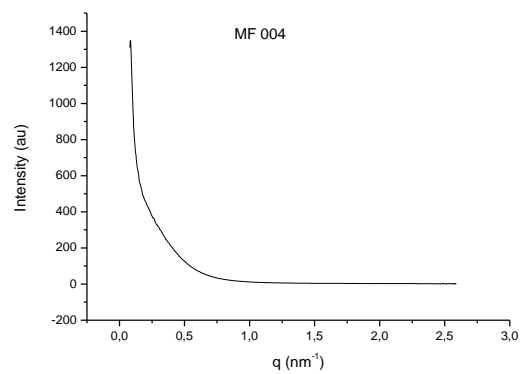
^{29}Si -RMN CP-MAS (79.5 MHz, CP-MAS)



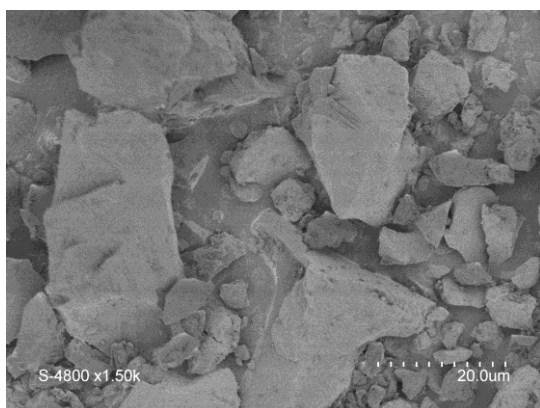
^{13}C -RMN CP-MAS (100.62 MHz, CP-MAS)



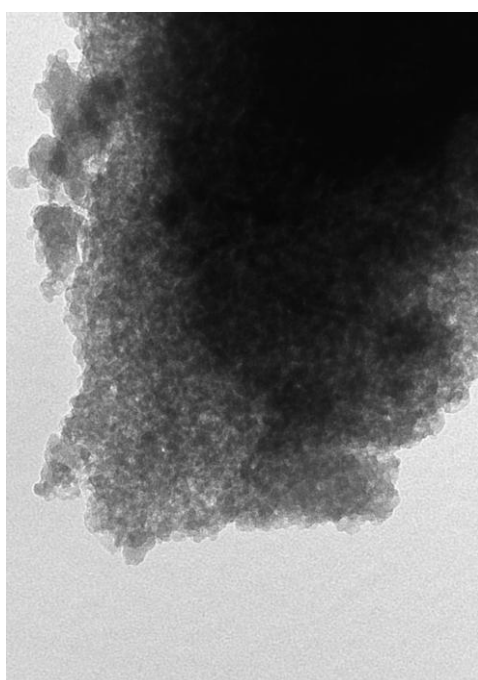
RAIGS-X en pols (p-XRD)

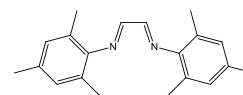
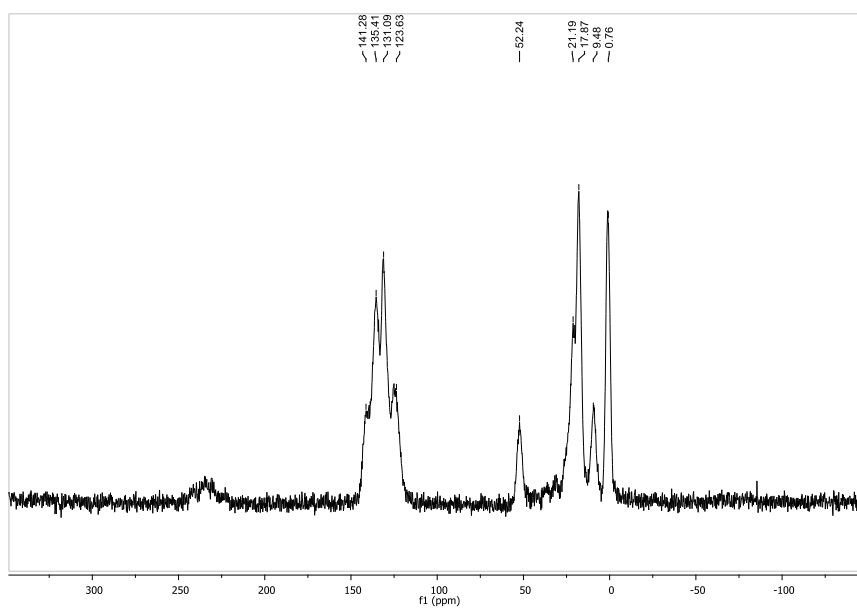
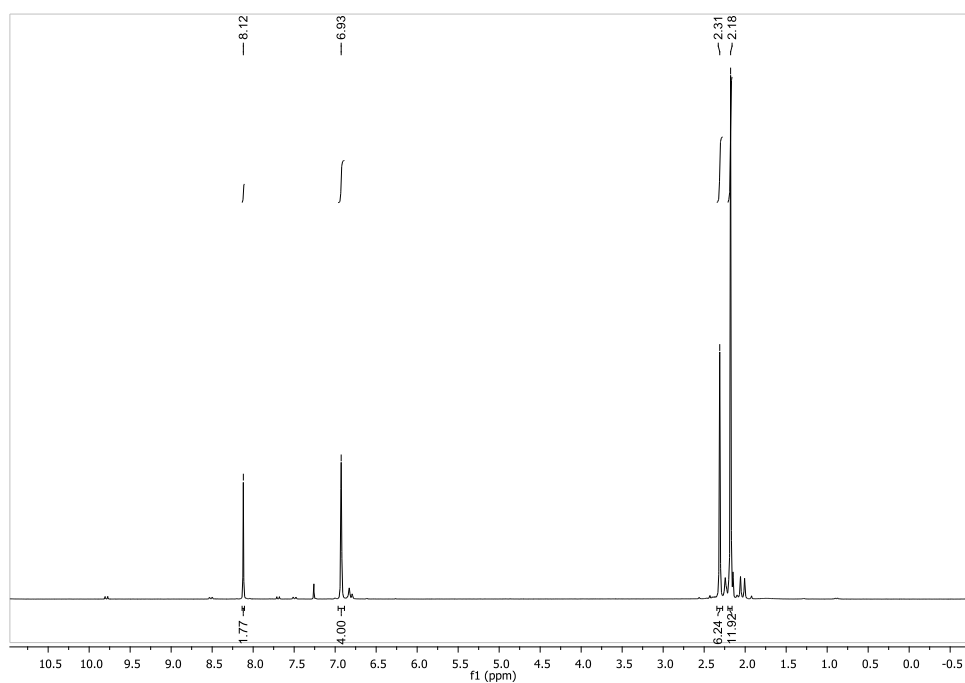


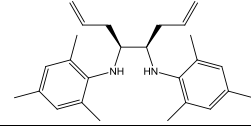
SEM



TEM

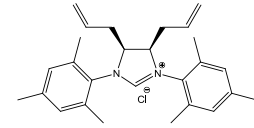
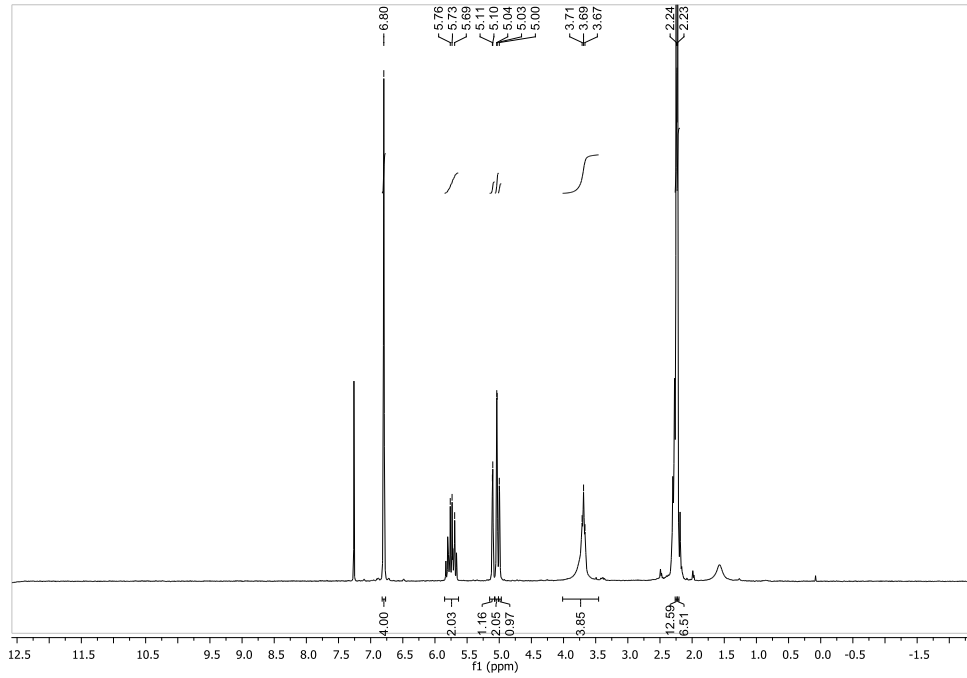


^{13}C -RMN (100.62 MHz, CP-MAS)**Bis-(2,4,6-trimetilfenil)imina del glioxal, 3** **^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz)**



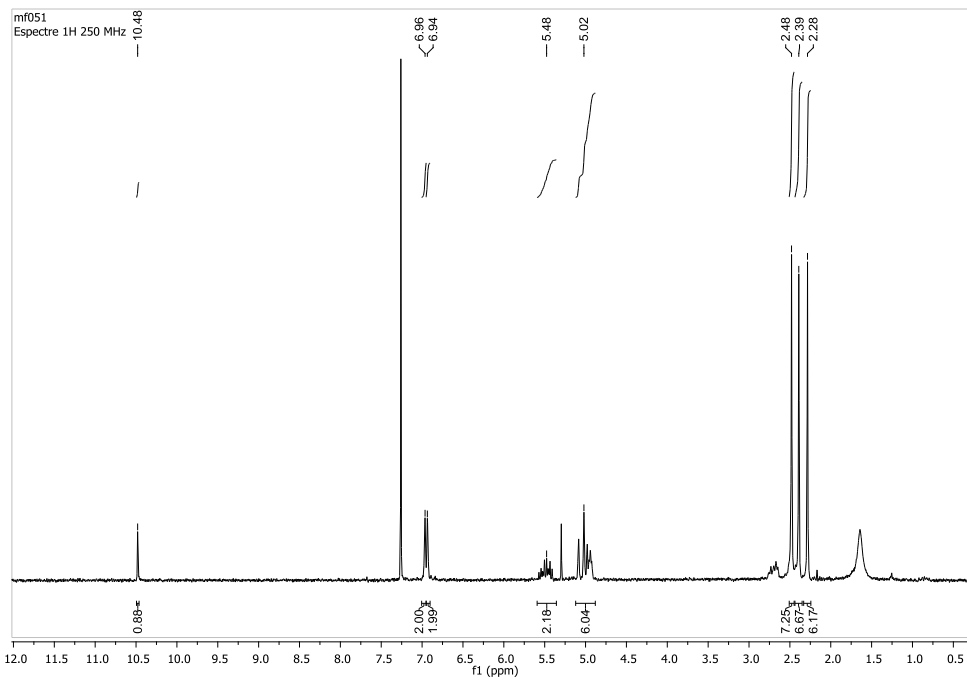
(4R,5S)-N,N'-dimesitiloctan-1,7-dien-4,5-diamina, meso-4

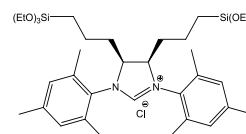
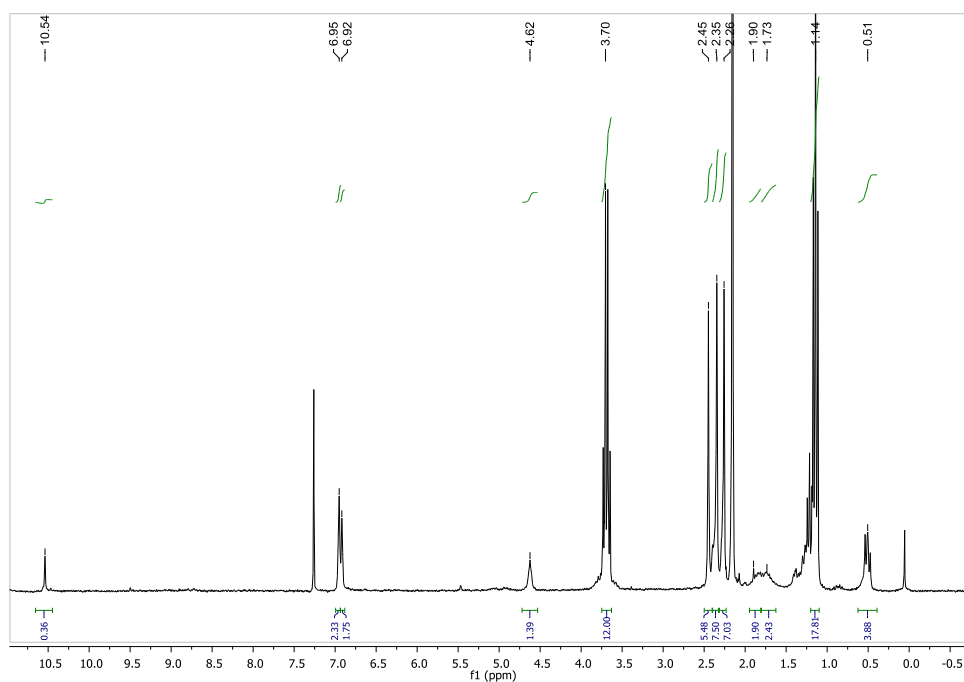
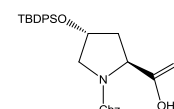
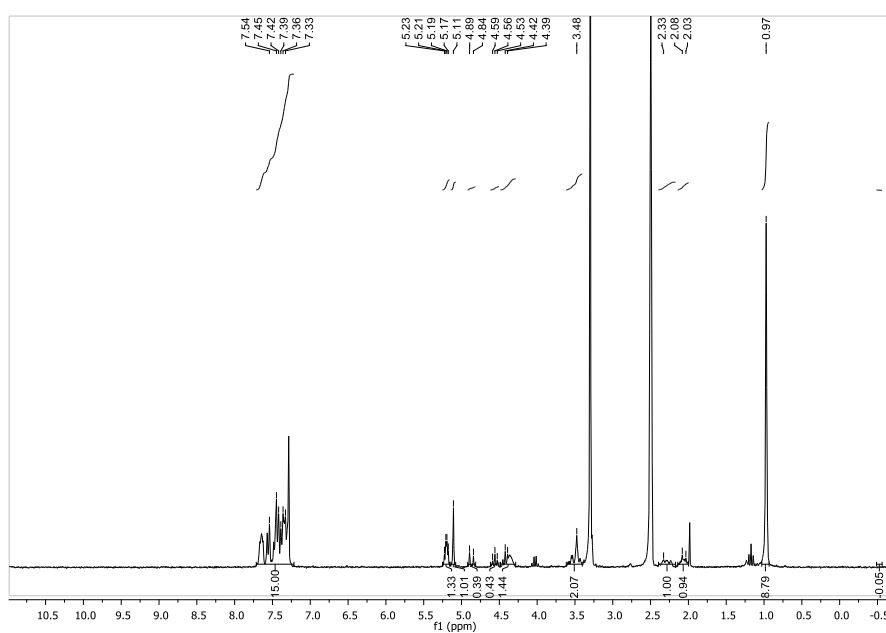
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)

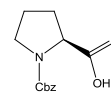
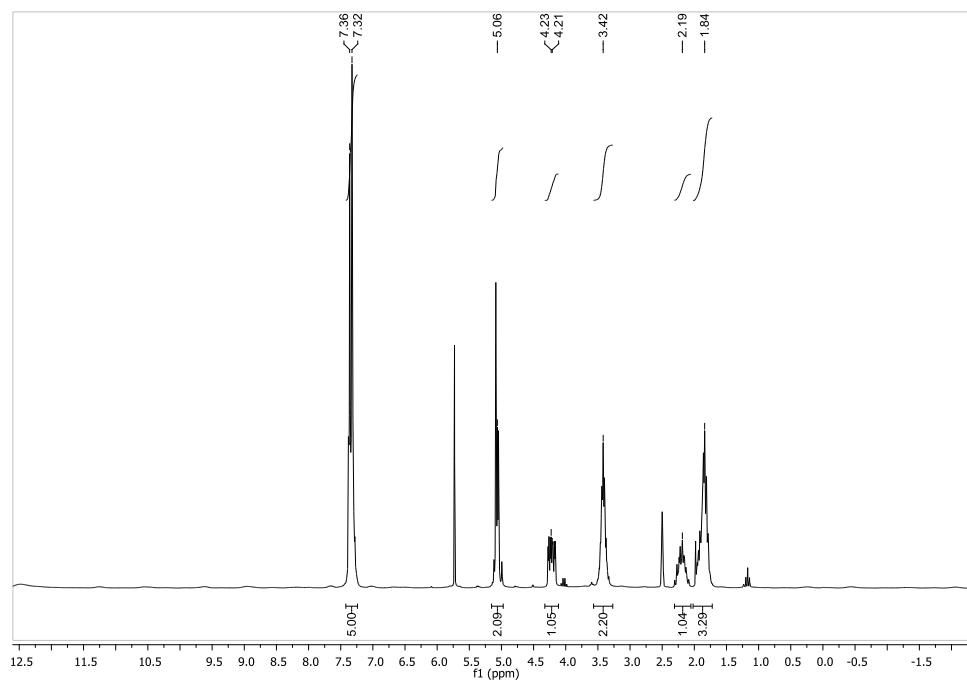


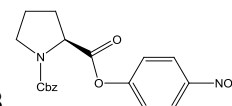
Clorur de 4,5-dialil-1,3-dimesitil-4,5-dihidroimidazoli, meso-5

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)



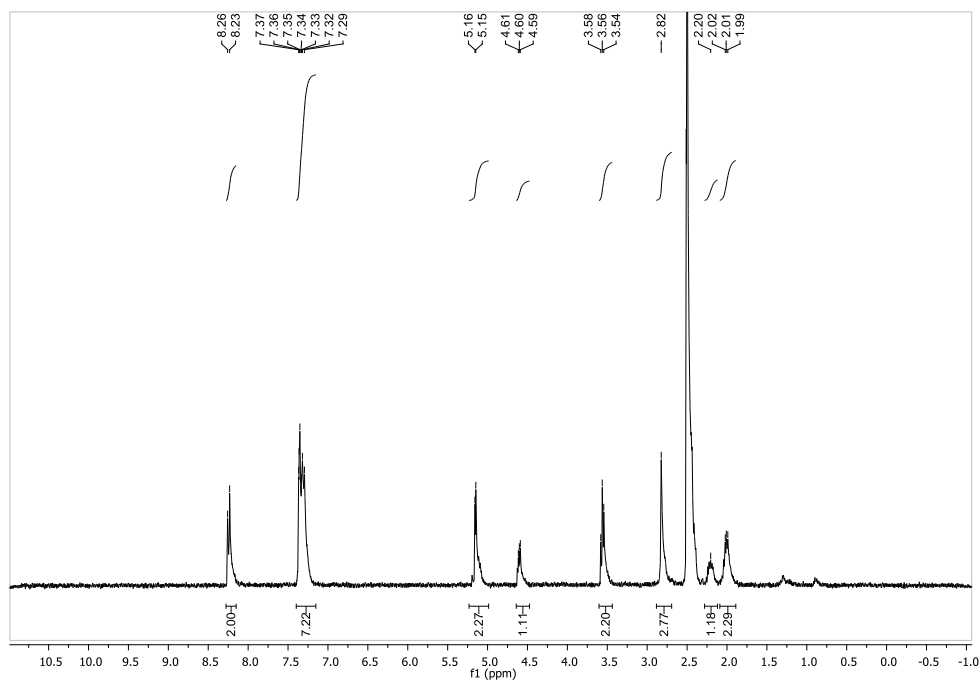
Clorur d'1,3-dimesitil-4,5-bis[3-(triétoxisilil)propil]-**4,5-dihidroimidazoli, meso-6****¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz)****N-benziloxycarboniltrans-4-((tert-butildifenilsilil)oxi)-L-prolina, 10****¹H-RMN (DMSO-d₆, 250 MHz)**

**N-benzyloxycarbonyl-L-proline, 12****¹H-RMN (DMSO-d⁶, 250 MHz)**

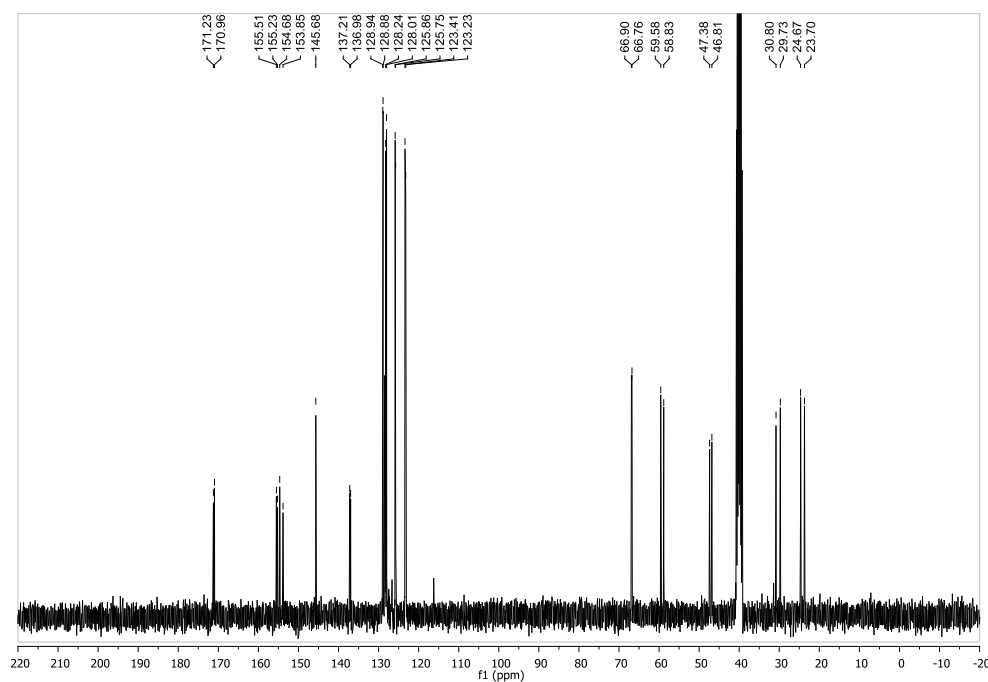


(S)- pirrolidina-1,2-dicarboxilat d'1-benzil i 2-(4-nitrofenil), 18

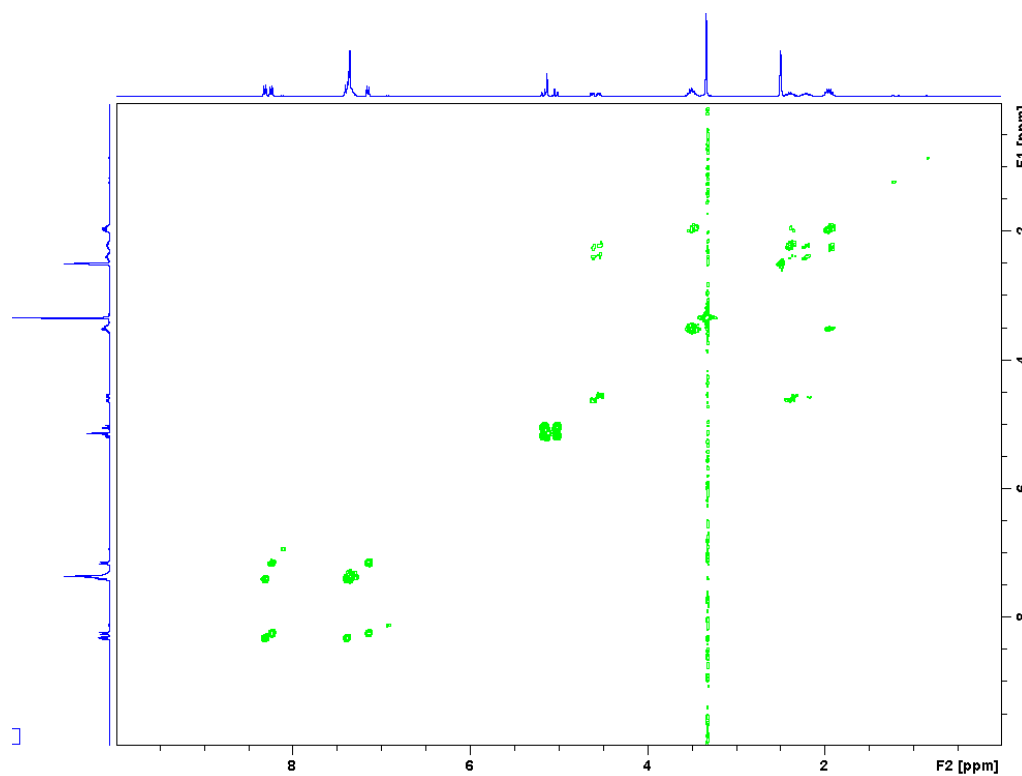
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 360 MHz, 120°C)



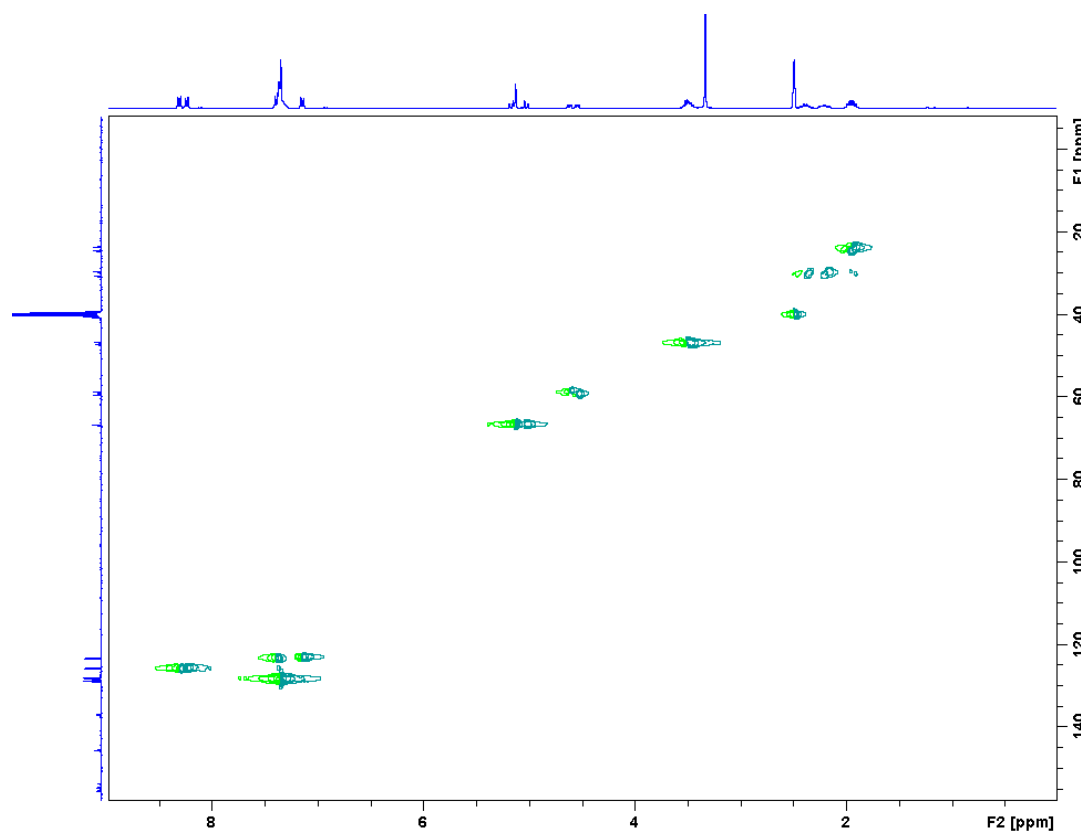
$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6 , 90 MHz, 25°C)

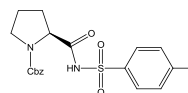
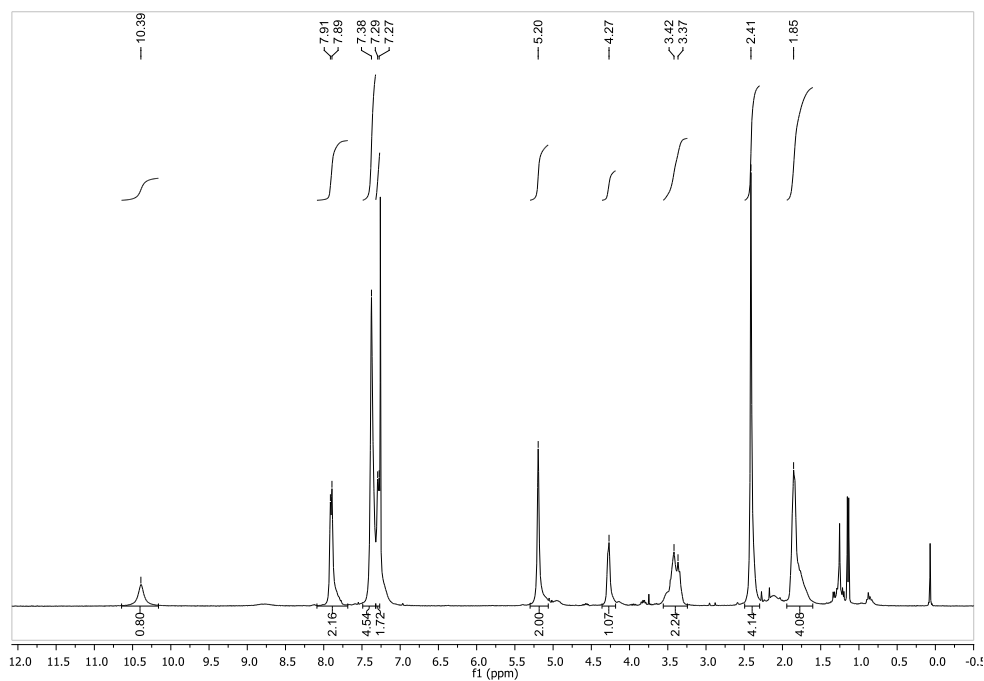


^1H - ^1H COSY (DMSO- d_6 , 360 MHz)



^1H - ^{13}C HSQC (DMSO- d_6 , ^1H : 360 MHz, ^{13}C : 90 MHz)



**(S)-2-(tosylcarbamoyl)pyrrolidina-1-carboxilat de benzil, 17** **^1H -RMN (DMSO- d_6 , 360 MHz)** **^{13}C -RMN (DMSO- d_6 , 90 MHz)**