

Lourdes Gil Navarro

SÍNTESI I CARACTERITZACIÓ D'OLEFINES D'INTERÈS EN HIDROGENACIÓ ASIMÈTRICA

Dirigit per la Prof. Montserrat Diéguez Fernández

TREBALL FI DE GRAU

Grau de Química



UNIVERSITAT
ROVIRA i VIRGILI

Tarragona

2023

ÍNDEX DE CONTINGUTS

1. Resum	2
2. Introducció	3
2.1. Àrea de treball.....	3
2.2. Importància, context i fonaments de la catàlisi asimètrica.....	3
2.3 Importància de la hidrogenació asimètrica.	4
3. Objectius	7
4. Resultats i discussió	8
4.1. Síntesi i caracterització de les enones insaturades exocícliques 1a-d	8
4.1.1. Síntesi de les enones insaturades exocícliques simètriques 1a-b	8
4.1.2. Síntesi de les enones insaturades exocícliques no simètriques 1c-d	12
4.2. Síntesi i caracterització de la 2,5-dicetopiperazina insaturada exocíclica 2a	16
5. Part experimental	20
5.1. Consideracions generals	20
5.2. Síntesi dels substrats 1a-d i 2a	20
5.2.1. Síntesi dels substrats 1a-b	20
5.2.2. Síntesi dels substrats 1c-d	20
5.2.3. Síntesi del substrat 2a	21
5.3. Toxicitat i manipulació dels reactius utilitzats.....	22
6. Conclusions	24
7. Bibliografia	25
8. Annexos	28

1. Resum

S'han sintetitzat i caracteritzat una sèrie d'olefines exocíciques per la seva futura aplicació en la reacció d'hidrogenació asimètrica. La seva síntesi s'ha dut a terme mitjançant rutes sintètiques prèviament descrites a la bibliografia i la caracterització s'ha realitzat a través de tècniques espectroscòpiques de ressonància magnètica nuclear (RMN).

A collection of exocyclic olefins have been synthesized and characterized for their future application in the asymmetric hydrogenation reaction. Their syntheses have been carried out using previously reported synthetic routes and their characterization has been performed by nuclear magnetic resonance (NMR) techniques.

2. Introducció

2.1. Àrea de treball

Aquest treball ha estat realitzat al Departament de Química Física i Inorgànica de la Facultat de Química de la Universitat Rovira i Virgili en el grup Innovation in Catalysis (Inncat). Concretament, el treball ha estat realitzat al grup dels Profs. M. Diéguez i O. Pàmies, on es treballa en el disseny, la síntesi i aplicació de catalitzadors quirals actius i selectius per a reaccions d'interès industrial, com la hidrogenació asimètrica.

2.2. Importància, context i fonaments de la catàlisi asimètrica

Són nombrosos els compostos en l'àmbit farmacològic i agroquímic on només un dels enantiòmers és actiu mentre que l'altre, o bé és inactiu o contràriament pot pertorbar altres processos biològics donant lloc a efectes secundaris no desitjats, essent famós el cas de la talidomida i les conseqüències que va comportar la venda del compost racèmic.¹ També existeix el cas que mentre un dels enantiòmers proporciona unes característiques desitjades, l'altre enantiòmer en proporciona unes altres. Per exemple mentre el fàrmac Darvon és un analgèsic, el seu enantiòmer Novrad és un agent contra la tos (Figura 2.1).² L'ús de compostos enantiomèricament purs permet una acció més específica d'un fàrmac determinat i una reducció en la quantitat a administrar.

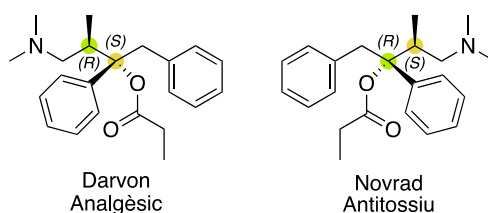
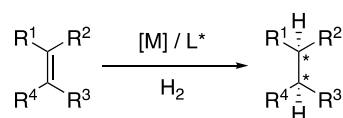


Figura 2.1. Estructura del Darvon (analgèsic) i del Novrad (antitossiú).

En aquest sentit, una gran llista de formulacions farmacèutiques, agroquímiques i de productes de química fina es fabriquen utilitzant productes químics quirals. El mercat mundial de productes químics quirals es va estimar en 58.000 milions de dòlars el 2021 i es preveu que arribi als 150.000 milions de dòlars el 2030.³ La necessitat d'obtenir productes enantiomèricament purs minimitzant el consum energètic i la generació de residus, ha conduït a un important avanç en la catàlisi asimètrica emprant compostos organometàl·lics quirals.⁴ Enfront d'altres tècniques, la catàlisi asimètrica presenta l'avantatge que amb una petita quantitat de catalitzador quiral es poden obtenir activitats i selectivitats elevades que eviten la formació de subproductes i els problemes derivats de la presència de metalls en els productes finals. També presenta l'avantatge de reduir el nombre total de passos de reacció i d'operacions totals amb la conseqüent reducció del cost econòmic.

2.3. Importància de la hidrogenació asimètrica

Un dels mètodes més importants per la producció de productes enantiomèricament purs és la hidrogenació asimètrica d'olefines. Aquest procés és 100% econòmic i s'ha utilitzat amb èxit per produir productes enantiomèricament purs, especialment a la indústria farmacèutica. En general en aquesta estratègia, un complex metàl·lic quiral catalitza l'addició d'hidrogen a un substrat proquiral amb un doble enllaç per donar lloc a un nou enllaç C-H quiral (Esquema 2.1).^{4,5} Els primers avenços en la hidrogenació asimètrica d'olefines van sorgir en la dècada de 1970 amb la utilització de catalitzadors de rodi i ruteni modificats amb lligands difosfina quirals. El procés de fabricació de L-Dopa, el qual va ser establert per Monsanto,⁶ va demostrar que aquests catalitzadors es poden aplicar a escala industrial. Des d'aquest moment, la hidrogenació ha esdevingut una metodologia dominant en la catàlisi asimètrica tan a nivell acadèmic com industrial.



Esquema 2.1. Hidrogenació asimètrica d'olefines.

La rellevància d'aquest procés explica l'interès de les principals empreses farmacèutiques i de química fina, com AstraZeneca, Novartis, Roche, Merck, Johnson Matthey i Bayer entre d'altres.⁷ Una recent revisió de patents per part de Glorius, Leker et al. destaca la rellevància industrial de la hidrogenació asimètrica i conclou que encara que es tracta d'un camp d'estudi madur, encara no ha assolit la seva màxima rellevància econòmica i continuarà generant patents i innovacions molt valuoses.⁸

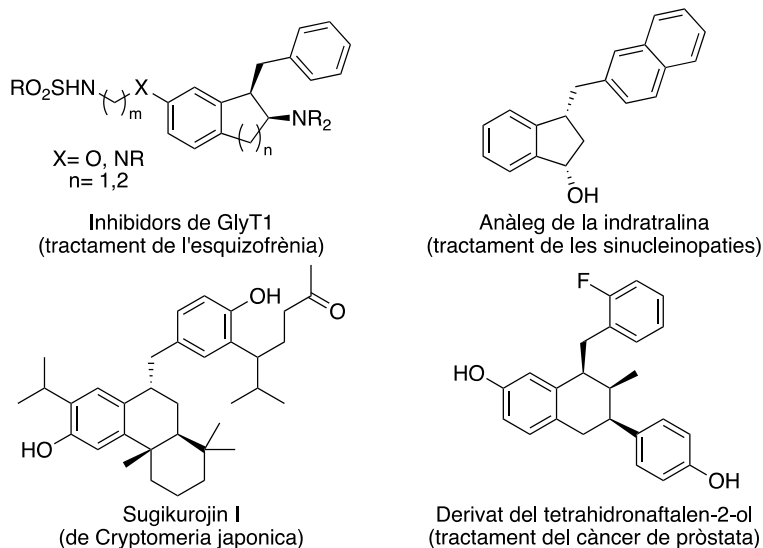


Figura 2.2. Exemples representatius de compostos naturals i fàrmacs que podrien provenir de la hidrogenació d'olefines exocícliques.

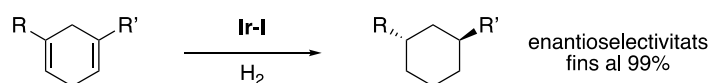
Per explotar al màxim l'aplicació de la hidrogenació asimètrica encara hi ha una necessitat constant d'ampliar el ventall de substrats, fent possible així la síntesi de les més diverses molècules quirals. Entre els substrats més difícils, les olefines exocícliques,

la hidrogenació de les quals està present en productes naturals farmacèutics i intermedis clau de fàrmacs bioactius, són un objectiu no assolit (Figura 2.2).⁹

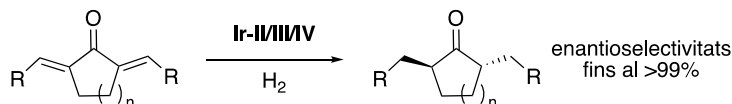
Per altra banda, estudis sobre la doble hidrogenació asimètrica d'enllaços C=C no han estat ben desenvolupats i els exemples publicats són molt limitats.¹⁰ Al 2016, Andersson i col·laboradors van publicar la hidrogenació enantioselectiva de 1,4-ciclohexadiens, proporcionant ciclohexans quirals amb dos centres estereogènics (Esquema 2.2a).^{10a} En quan a la doble hidrogenació d'olefines exocícliques, només s'han publicat quatre estudis molt recents.^{10b-e} Així, els grups de Zhang i Ding van realitzar amb èxit la doble hidrogenació asimètrica de 2,6/5-dialquilidenciclohexanones/pentanones i 3,6-dialquiliden-2,5-dicetopiperazines, donant les ciclohexanones/pentanones quirals^{10b-d} i els dipèptids cíclics^{10e}, respectivament (Esquema 2.2b i 2.2c). Si bé els resultats obtinguts són excel·lents, els catalitzadors utilitzats són diferents per cada tipus de compostos. Per exemple, mentre que per la hidrogenació de les 2,6-dialquilidenciclohexanones s'utilitzen catalitzadors d'iridi amb lligands SpinPHOX (**Ir-II**)^{10b} o bé PHOX (**Ir-III**)^{10c}, la hidrogenació de 2,5-dialquilidenciclopentanones es du a terme utilitzant catalitzadors Ir-BiphPHOX (**Ir-IV**)^{10d}. Per tant, encara persisteix el repte de trobar un catalitzador amb una àmplia adaptabilitat a tots aquests substrats.

Treball previ:

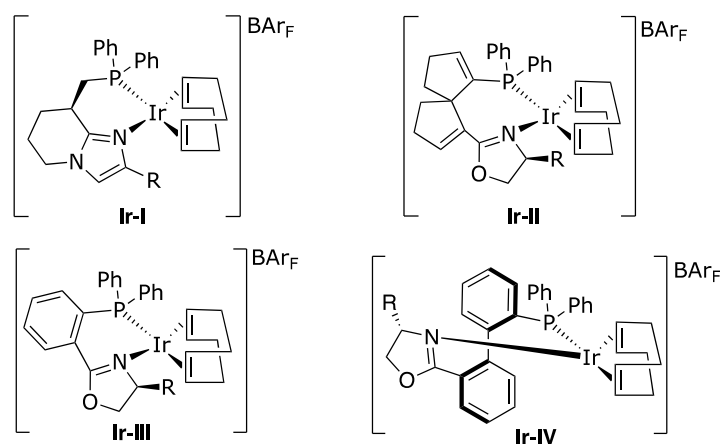
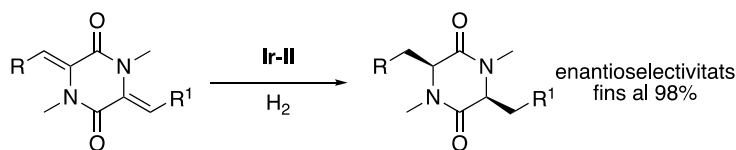
a) Doble hidrogenació asimètrica de 1,4-ciclohexadiens



b) Doble hidrogenació asimètrica de 2,6/5-dialquilidenciclohexanones/pentanones



c) Doble hidrogenació asimètrica de 3,6-dialquiliden-2,5-dicetopiperazines



Esquema 2.2. Treballs previs en la doble hidrogenació asimètrica d'enllaços C=C.

La hidrogenació d'aquests compostos és d'especial importància ja que dona lloc a motius estructurals bàsics presents en algunes molècules bioactives, com és el cas dels derivats de les ciclopentanones quirals amb substituents en les posicions 2 i 5 (Figura 2.3a). Per exemple, la ciclopentanona **A** és un antiqüistosomal¹¹ i el ciclopentanol **B**, derivat d'una ciclopentanona 2,5-disubstituida, és un inhibidor del creixement de les plantes¹². També trobem exemples de molècules bioactives que contenen unitats bàsiques estructurals derivades de les 3,6-dialquiliden-2,5-dicetopiperazines (Figura 2.3b). Per exemple, el retosiban i l'epelsiban que són antagonistes de l'oxitocina molt potents i el retosiban ha estat aprovat com a fàrmac oral per al tractament del part prematur.¹³ O bé, la triprostatina A i la fumitremorgina C que són inhibidors de la proteïna multiresistent (BCRP/ABCG2) que medien la resistència a la quimioteràpia en el tractament del càncer de mama.¹⁴

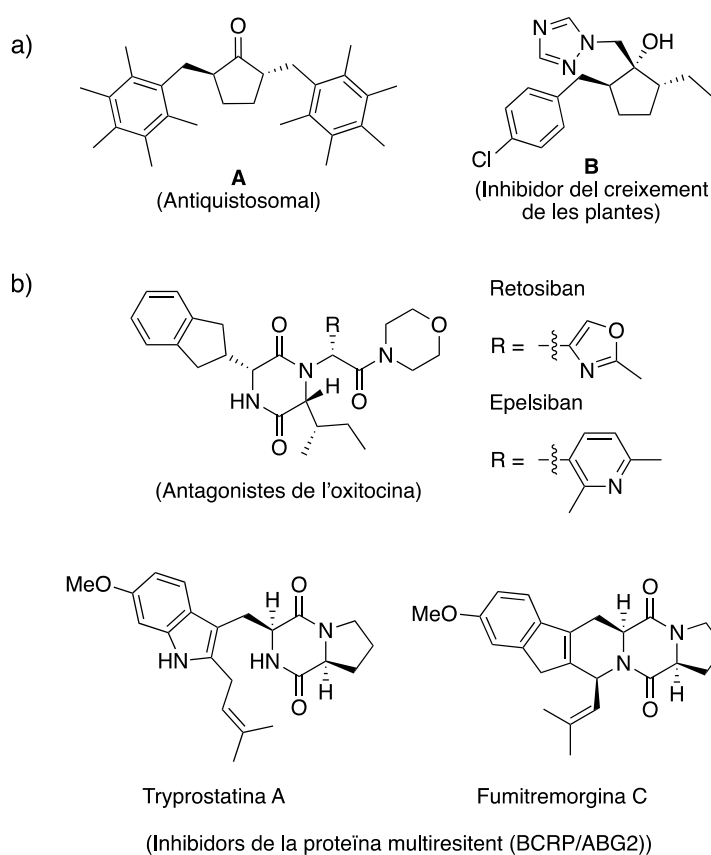


Figura 2.3. Molècules bioactives representatives: a) de derivats de 2,5-dialquilidenpentanones i b) de derivats de 3,6-dialquiliden-2,5-dicetopiperazines.

En base amb aquests antecedents en aquest treball es proposa la síntesis de substrats amb dues olefines exocíclics amb diferent mida de cicles i substituents, per tal de ser hidrogenades en un futur treball amb els catalitzadors enantioselectius desenvolupats al grup dels Drs. Diéguez i Pàmies. En aquest treball futur es pretén hidrogenar amb èxit les olefines exocíclics de l'esquema 2.2b i c i modificacions d'aquestes amb el mateix catalitzador.

3. Objectius

L'objectiu d'aquest treball és la síntesi i caracterització d'una sèrie de substrats (**1a-d** i **2a**) amb interès en hidrogenació asimètrica. Concretament, s'ha sintetitzat i caracteritzat:

1. Quatre enones insaturades exocícliques **1a-d** (Figura 3.1), les quals es diferencien en la mida del cycle ($n = 1-3$) i en els substituents d'una de les olefines ($R = H, CH_3$). Així, els substrats **1a-b** contenen dues olefines trisubstituïdes susceptibles de hidrogenació, mentre que els substrats **1c-d** presenten una mescla d'olefines, trisubstituïda i tetrasubstituïda, augmentant el grau de complexitat alhora de ser hidrogenades.

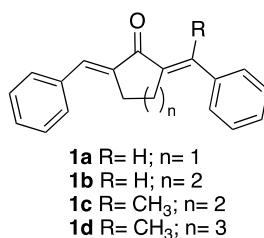


Figura 3.1. Enones insaturades exocícliques **1a-d**.

2. La 2,5-dicetopiperazina insaturada exocíclica **2a** (Figura 3.2).

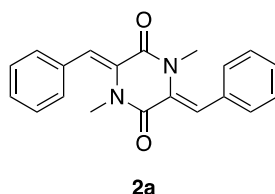
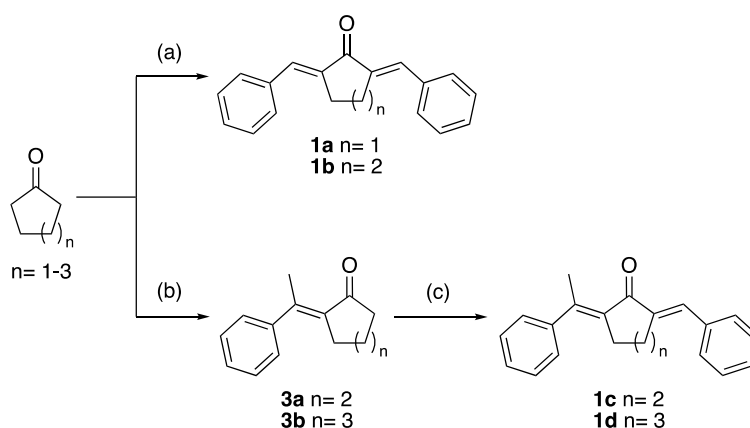


Figura 3.2. 2,5-Dicetopiperazina insaturada exocíclica **2a**.

4. Resultats i discussió

4.1. Síntesi i caracterització de les enones insaturades exocícliques **1a-d**

La síntesi dels substrats **1a-d** es mostra a l'esquema 4.1. La preparació dels compostos **1a-b** s'han dut a terme en una sola etapa, mitjançant dues reaccions de condensació aldòlica consecutives. En canvi, els substrats **1c-d** s'han preparat en dues etapes mitjançant una reacció de carbometal·lació i una posterior condensació aldòlica. En tots els casos, s'ha partit de productes de partida comercials.



Esquema 4.1. Síntesi dels substrats **1a-d**. Condicions de reacció: (a) NaOH (aq), benzaldehyd, etanol (EtOH), 0°C – temperatura ambient (t.a.), 12 h; (b) SnCl₄, tributilamina (nBu₃N), fenilacetilè, 1,2-dicloroetà (DCE)/acetonitril (ACN), 70°C, 4 h; (c) NaOH (aq), benzaldehyd, EtOH, 0°C – t.a., 12 h.

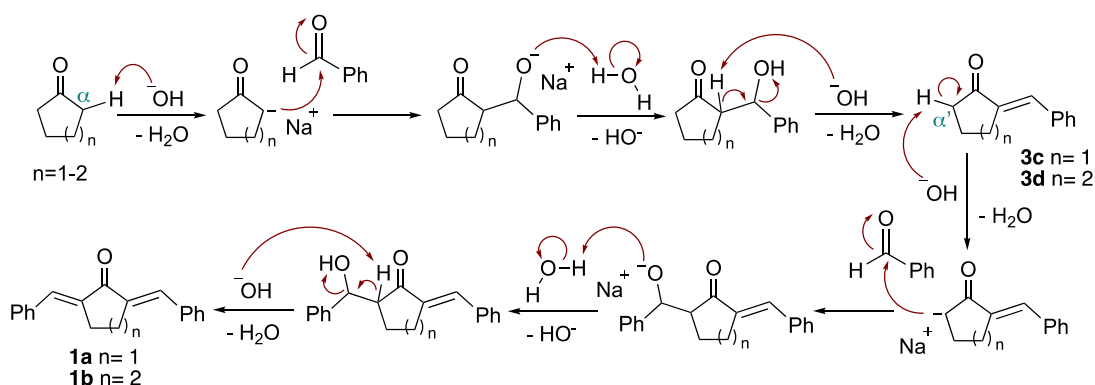
Els compostos **1a-b** i **3a-b** s'han sintetitzat seguint les metodologies descrites prèviament a la bibliografia^{10d,15}. La seva formació s'ha confirmat mitjançant RMN de ¹H i comparant-los amb els espectres de la bibliografia^{10d,15}, si bé la formació del compost **1c** no s'ha aconseguit. El compost **1d** és nou i la seva formació s'ha confirmat per RMN de ¹H i ¹³C {¹H}. L'assignació dels senyals de ¹H i de ¹³C s'ha dut a terme mitjançant espectres bidimensionals de correlació COSY {¹H, ¹H} i HSQC {¹H, ¹³C}.

A continuació s'explicaran més detalladament les etapes implicades per la síntesi dels compostos **1a-d**, com també les seves caracteritzacions. Primerament, en l'apartat 4.1.1, es comentaran la síntesi i caracterització dels compostos simètrics **1a-b** i seguidament, a l'apartat 4.1.2 es comentaran les etapes implicades en la síntesi dels compostos no simètrics **1c-d** i la caracterització del compost **1d**.

4.1.1. Síntesi de les enones insaturades exocícliques simètriques **1a-b**

Tal i com s'ha comentat anteriorment, la síntesi dels substrats **1a-b** s'ha dut a terme en una sola etapa (Esquema 4.1, etapa a)^{10d}, on la ciclohexanona (per la preparació d'**1a**) i la ciclohexanona (per la preparació d'**1b**) es fa reaccionar amb el benzaldehyd. Aquesta síntesi consisteix en dues reaccions de condensació aldòlica consecutives (Esquema 4.2).

Inicialment el NaOH desprotona un dels carbonis en posició α de la ciclopentanona ($n=1$) o ciclohexanona ($n=2$), generant els enolats corresponents que estan estabilitzats per ressonància. Seguidament, es produeix l'addició nucleòfila de l'enolat al carboni carbonílic del benzaldehyd produint la sal d'alcòxid corresponent. Aquestes sals són posteriorment protonades per un dissolvent pròtic, en aquest cas l'aigua, formant els corresponents aldols, els qual sofreixen una deshidratació en medi bàsic per així obtenir les enones exocícliques insaturades **3c-3d**. A l'utilitzar un excés de NaOH i benzaldehyd, la reacció segueix amb una segona desprotonació del carboni α' restant de la enona, donant-se així altre cop el mateix mecanisme prèviament explicat per aconseguir els compostos desitjats **1a-b**, on ambdues olefines exocícliques presenten geometria *E*.



Esquema 4.2. Mecanisme per la formació dels substrats **1a-b**.

Aquesta geometria es determina durant el procés d'eliminació, quan es forma el doble enllaç. Si ens fixem en l'intermedi posterior a l'eliminació, aquest presenta quatre diastereòmers, que es mostren en la Figura 4.1, degut a que l'atac nucleòfil de l'enolat al benzaldehyd es pot produir per ambdues cares del benzaldehyd i de l'enolat. En tots els diastereoisòmers, per a què es produeixi l'eliminació, els enllaços dels grups que s'eliminaran han d'estar en el mateix pla. Per tant, la molècula pot adoptar una conformació *anti*-coplanar o *sin*-coplanar respecte el grup sortint i el protó, que s'ha d'abstraure. Normalment, en aquest tipus d'estats de transició s'afavoreix l'eliminació a través d'una conformació *anti*-coplanar, com la que presenten les estructures de la Figura 4.1, perquè això condueix a un estat de transició més estable a causa del menor impediment estèric. Així doncs, esperariem trobar una distribució 50/50 del producte *E* i *Z*. No obstant, el que es veu realment és la preferència exclusiva per la geometria *E*. Tenint en compte la conclusió reportada per Zimmerman,¹⁶ aquests estats de transició es veuen molt afectats per les interaccions estèriques que afecten el carbonil ja que aquest grup està implicat en l'estabilització del parell d'electrons i la càrrega negativa que l'acompanya en l'estat de transició. En el intermedi **B** (i també en el seu corresponent enantiòmer, **C**) s'observa una interacció estèrica entre el carbonil i el fenil provinent del benzaldehyd, la qual força el grup carbonil fora del pla del doble enllaç incipient fent així que la superposició dels orbitals entre el grup carbonil i el carboni que suporta la càrrega negativa estigui desfavorida. Segons Zimmerman, és molt més estable

un estat de transició on hi pot haver un bon solapament dels orbitals i per tant, la deslocalització completa del parell d'electrons, que no pas un estat de transició sense interaccions estèriques entre els seus substituents (*anti*-coplanar). Per tant, en els intermedis **B** i **C** tindrà lloc l'eliminació *sin*-coplanar, mentre que en el **A** i **D** es donarà l'eliminació *anti*-coplanar, obtenint així el mateix producte amb tots els intermedis.

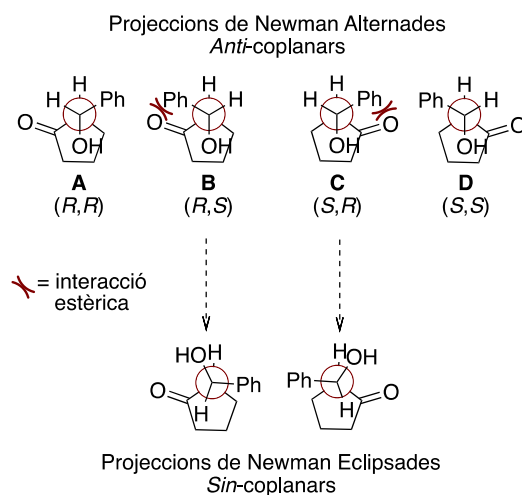


Figura 4.1. Projeccions de Newman dels quatre possibles diastereoisòmers de l'intermedi posterior a l'eliminació.

La formació dels compostos **1a-b** s'ha confirmat mitjançant RMN de ^1H (Figures 4.2 i 4.3). Ambdós espectres de RMN ^1H tenen les mateixes senyals, multiplicitats i desplaçaments que els descrits a la literatura.^{10d} Si bé, els RMN de ^1H estan descrits en la bibliografia, l'assignació concreta dels senyals no està inclosa, per la qual cosa hem realitzat els espectres bidimensionals de correlació COSY $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ que han permès la seva assignació concreta.

Pel compost **1a** (Figura 4.2), d'esquerra a dreta veiem un multiplet que apareix a δ 7.61 ppm i integra 6 protons. Aquest multiplet conté 4 protons aromàtics dels grups fenils i els 2 protons vinílics. L'assignació dels protons vinílics s'ha realitzat amb l'ajuda de l'espectre bidimensional COSY $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ (l'espectre bidimensional COSY $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ es troba a la Figura 8.1 de l'apartat Annexos), on s'observa la correlació entre els protons vinílics i els metilènics de les posicions 3 i 3'. El següents senyals apareixen a δ 7.44 ppm i δ 7.37 ppm com a multiplets que integren 4 i 2 protons, respectivament. Aquests pertanyen als protons restants dels anells aromàtics. Per últim, es pot observar un pseudo-singlet a δ 3.14 ppm que integra 4 protons corresponent als protons metilènics de les posicions 3 i 3'.

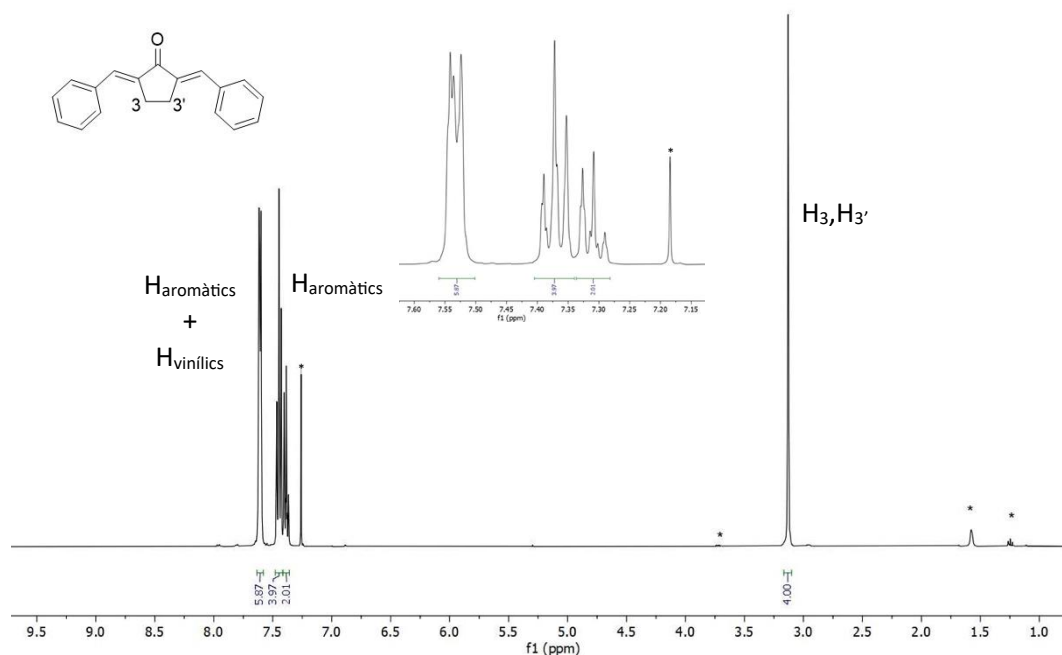


Figura 4.2. RMN ^1H del substrat **1a** en CDCl_3 . *= Dissolvents: CHCl_3 (δ 7.26 (s) ppm), H_2O (δ 1.59 (s) ppm), EtOH (δ 1.25 (t), 3.72 (q) ppm).

En canvi pel compost **1b** (Figura 4.3), començant pel desplaçament químic més elevat, es poden identificar els protons vinílics a δ 7.80 ppm com un pseudo-singlet que integra 2 protons. A diferència del compost **1a**, el senyal dels protons vinílics es desajusta i apareix sense solapar-se amb els protons dels grups fenils. De nou, aquesta assignació s'ha determinat amb l'ajuda de l'espectre bidimensional COSY $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ (l'espectre bidimensional de correlació COSY $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ es troba a la Figura 8.2 de l'apartat Annexos). Seguint, apareixen varis multiplets entre δ 7.47 – 7.31 ppm que integra 10 protons i corresponen als protons dels anells aromàtics. Després, s'observa un multiplet entre δ 2.93 ppm que integra 4 protons corresponent als protons metilènics de les posicions 3 i 3'. Finalment, es pot observar un multiplet a δ 1.79 ppm que integra 2 protons corresponent als protons metilènics de la posició 4.

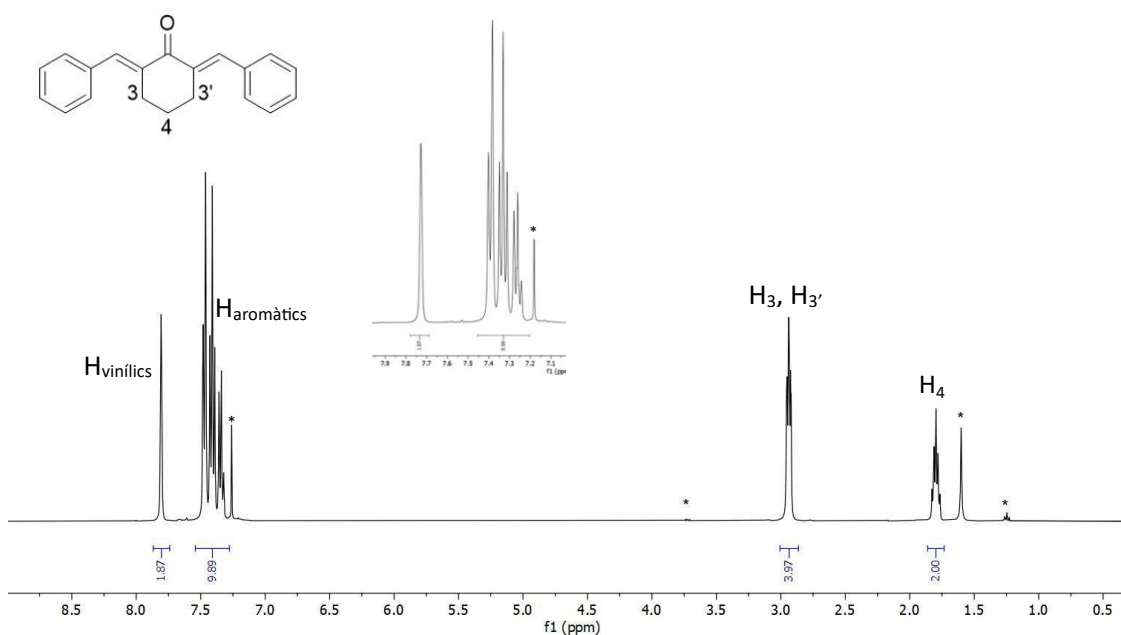
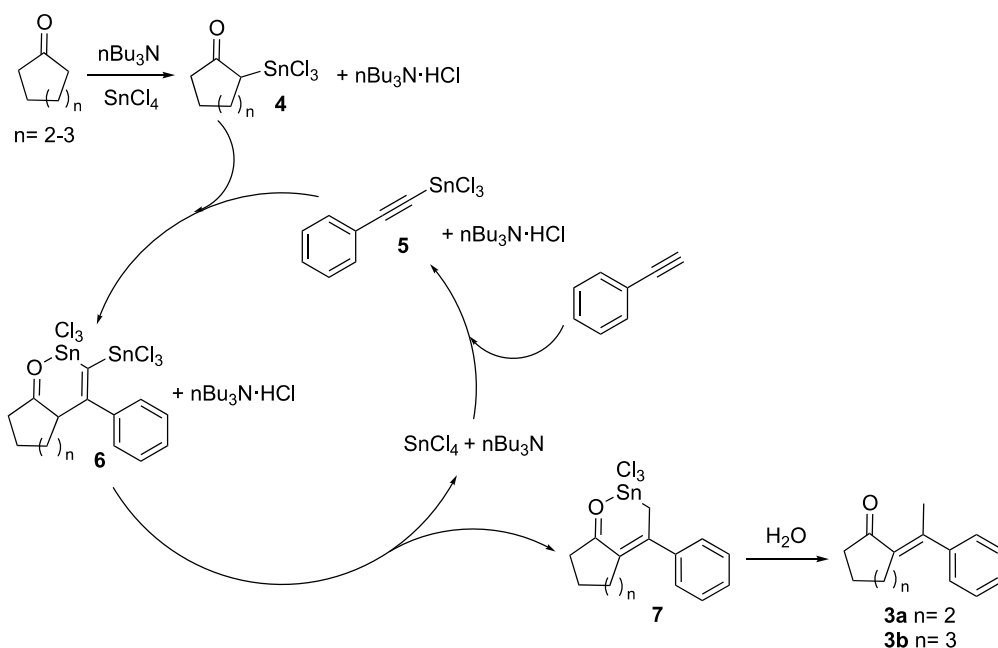


Figura 4.3. RMN ^1H del substrat **1b** en CDCl_3 . *= Dissolvents: CHCl_3 (δ 7.26 (s) ppm), H_2O (δ 1.59 (s) ppm), EtOH (δ 1.25 (t), 3.72 (q) ppm).

4.1.2. Síntesi de les enones insaturades exocícliques no simètriques **1c-d**

La preparació dels substrats **1c-d** s'ha realitzat en dues etapes (Esquema 4.1, etapes b i c). La primera etapa consisteix en la formació de les enones exocícliques insaturades **3a-b** a partir d'una reacció de carbometal·lació generat-se la olefina tetrasubstituïda. En quan al mecanisme de la reacció (Esquema 4.3), suposem que, primerament té lloc l'estanil·lació del carboni α de la cetona amb el tetraclorur d'estany i la tributilamina per donar lloc a l'intermedi **4**.^{15b} Seguidament, l'alquil d'estany **5**, prèviament format per reacció de l'acetilè amb el tetraclorur d'estany i la tributilamina, reacciona amb l'intermedi **4** per donar lloc a l'intermedi dimetal·lat **6**. En aquest pas, l'enllaç carboni-metall ($\alpha\text{C-Sn}$) de la cetona α -estanil·lada **4** reacciona amb l'enllaç π carboni-carboni de l'alquil d'estany **5** per produir un nou enllaç σ carboni-carboni ($\alpha\text{C-C}$) i un enllaç σ carboni-metall (C-Sn). L'intermedi **6** es posteriorment protonat per la sal de tributilamina ($\text{nBu}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$) per donar lloc a una espècie d'al·lil metàl·lic **7** i a la regeneració del tetraclorur d'estany i la tributilamina. Aquest compost **7** es finalment protonat amb aigua per tal d'obtenir la corresponent enona exocíclica insaturada (**3a-b**) amb geometria *E* al doble enllaç. La geometria d'aquest doble enllaç tetrasubstituït ve, probablement, determinada per l'intermedi **7**, el qual per poder tenir l'estany coordinat al oxigen de la cetona ha d'adoptar una geometria *Z*, que posteriorment amb la protonació i canvi de l'estany per un protó passa a ser *E*.

La formació dels compostos **3a-b** s'ha confirmat mitjançant RMN de ^1H comparant-los amb els de la bibliografia¹⁵ (els espectres de protó es troben a les Figures 8.3 i 8.4 de l'apartat Annexos).



Esquema 4.3. Mecanisme de la reacció de carbometal·lació per la formació dels compostos **3a-b**.

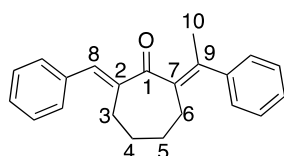
La segona etapa per la síntesi dels compostos **1c-d**, consisteix, com en la síntesi dels compostos **1a-b**, en una reacció de condensació aldòlica per donar lloc a la segona olefina del compost, en aquest cas trisubstituída. Aquesta etapa de síntesi és anàloga a la que s'utilitza per la síntesi dels compostos anteriorment descrits **1a-b** i per tant, el mecanisme de la reacció involucrat és el mateix (Esquema 4.2). L'única diferència entre ambdós apartats recau en que en aquest segon cas, només hi ha un carboni α susceptible de desprotonació i per tant, només es produeix una condensació aldòlica. Pel compost **3b**, la reacció ha donat lloc al producte desitjat **1d**. En canvi, pel compost **3a**, la reacció ha donat lloc a una mescla complexa on no s'han pogut identificar senyals del producte desitjat **1c** o aquestes eren molt minoritàries.

Els compost **1d** és nou i per tant la seva formació s'ha confirmat per RMN de ^1H i també de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$. L'assignació dels senyals de ^1H i de ^{13}C s'ha dut a terme mitjançant espectres bidimensionals de correlació COSY $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ i HSQC $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$.

Observant l'espectre de ^1H (Taula 4.1, Figura 4.4) i amb l'ajuda de l'espectre bidimensional de correlació COSY $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ (Figura 4.6), es poden identificar els senyals dels protons. Començant pel senyal amb el desplaçament químic més elevat s'observa un singlet a δ 7.69 ppm que integra 1 protó corresponent al protó vinílic (H_8). Com a singlet el seu senyal al COSY $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ (Figura 4.6) no mostra correlació amb cap altre protó de la molècula i l'espectre bidimensional HSQC $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ (Figura 4.7) mostra correlació amb un carboni que pertany a un grup $\text{CH}=\text{}$. Seguint es troben varis multiplets entre δ 7.50-7.19 ppm, que integren 10 protons, els quals corresponen als protons aromàtics dels dos substituents fenil. L'espectre HSQC $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ indica que les senyals a δ 2.75, 2.21, 1.85 i 1.63 ppm corresponen a protons metilènics i la senyal a δ 2.08 ppm a protons metínics o metílics. Així, el següent senyal, que apareix com un multiplet a δ 2.75 i integra

2 protons correspon al protons de la posició 3, ja que en l'espectre COSY $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ només s'observa la correlació amb un altre senyal corresponent a protons metilènics. Després, s'observa un altre multiplet a δ 2.21 ppm que integra 2 protons associat als protons de la posició 6, degut a que en l'espectre COSY $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ s'observa la correlació amb dues senyals, una corresponent a protons metílics i l'altra a metilènics. Després, a δ 2.08 ppm apareix un pseudo-singlet que integra 3 protons corresponents als protons metílics del grup metil. Seguidament, apareix un multiplet a δ 1.85 ppm que integra 2 protons corresponent als protons de la posició 4. En aquest cas, en l'espectre COSY $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ veiem la correlació amb el protó de la posició 3 i amb una senyal de protons metilènics. Finalment, l'últim senyal apareix a δ 1.63 ppm com un multiplet corresponents als 2 protons de la posició 5, ja que en l'espectre COSY $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ s'aprecia la correlació amb els protons de les posicions 6 i 4.

Taula 4.1. Dades RMN ^1H i ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ del compost **1d** en CDCl_3 . Desplaçaments químics expressats en ppm.



1d	^1H	^{13}C
1	-	201.2
3	2.75 (m)	27.9
4	1.85 (m)	29.8
5	1.63 (m)	29.7
6	2.21 (m)	30.4
8	7.69 (s)	139.0
10	2.08 (ps)	22.9
2 C ₅ H ₆ + 2 + 7 + 9	7.19-7.50 (m)	142.9-127.0

ps = singlet, m = multiplet

Utilitzant l'espectre de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (Figura 4.5 i amb l'ajuda de l'espectre HSQC $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ (Figura 4.7) es poden assignar els senyals als carbonis corresponents. D'esquerra a dreta, s'observa una senyal a δ 201.2 ppm corresponent al carboni carbonílic de la cetona, ja que es tracta d'un carboni sp^2 unit a un àtom electroattractor, fet que causa un desapantallament elevat. Entre δ 142.9-127.0 ppm, es troben els carbonis aromàtics dels dos substituents fenils i els 4 carbonis dels dobles enllaços (carbonis olefínics en posicions 2, 7, 8 i 9). Dins d'aquesta regió s'ha pogut assignar el carboni de la posició 8 a δ 139.0 ppm, ja que en l'espectre HSQC $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ es pot observar una correlació amb el protó vinílic. El següent senyal, apareix a δ 30.4 ppm i correspon al carboni de la posició 6. Després, s'observen dos senyals a δ 29.8 i 29.7 ppm que corresponen als carbonis de les posicions 4 i 5, respectivament. Seguidament, apareix una senyal a δ 27.9 ppm corresponent al carboni de la posició 3. Finalment, l'últim senyal apareix a δ 22.9 ppm i s'associa al carboni metílic de la posició 10.

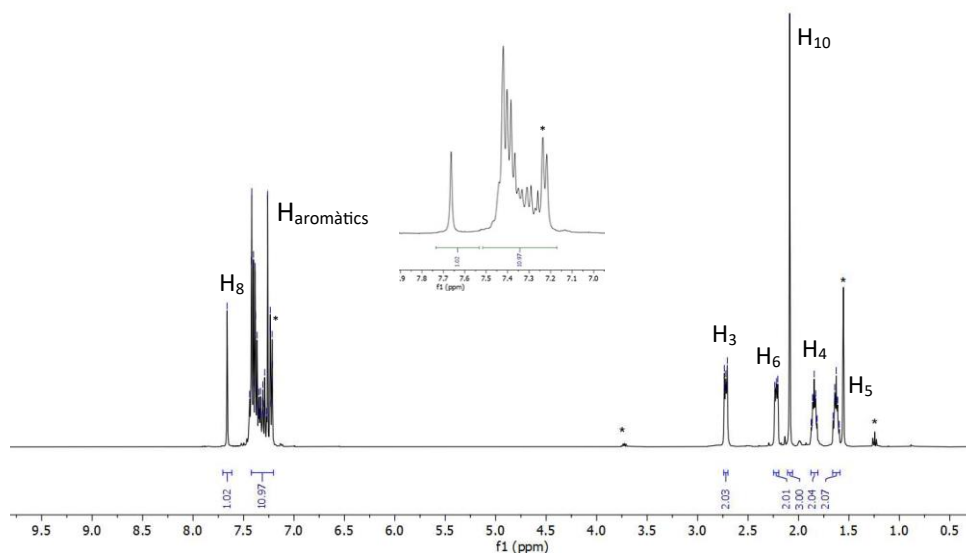


Figura 4.4. RMN ^1H del substrat **1d** en CDCl_3 . *= Dissolvents: CHCl_3 (δ 7.26 (s) ppm), H_2O (δ 1.59 (s) ppm), EtOH (δ 1.25 (t), 3.72 (q) ppm).

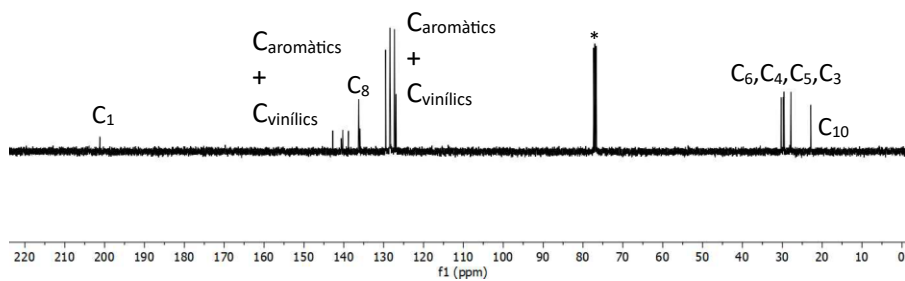


Figura 4.5. RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del substrat **1d** en CDCl_3 . *= Solvent: CDCl_3 (δ 77.4 ppm)

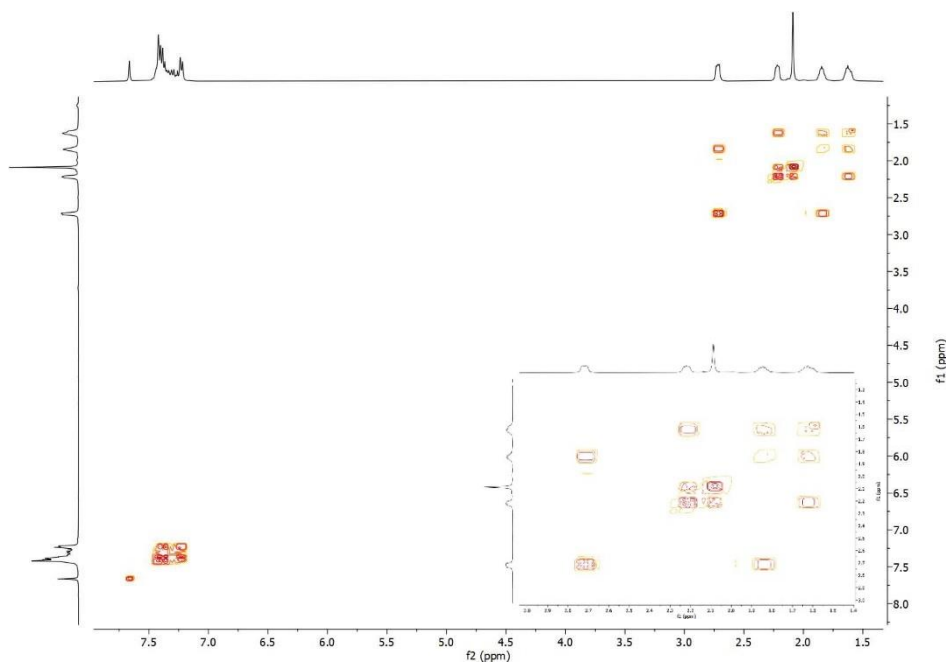


Figura 4.6. Espectre bidimensional COSY $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ del substrat **1d** en CDCl_3 amb la corresponent ampliació per facilitar l'assignació.

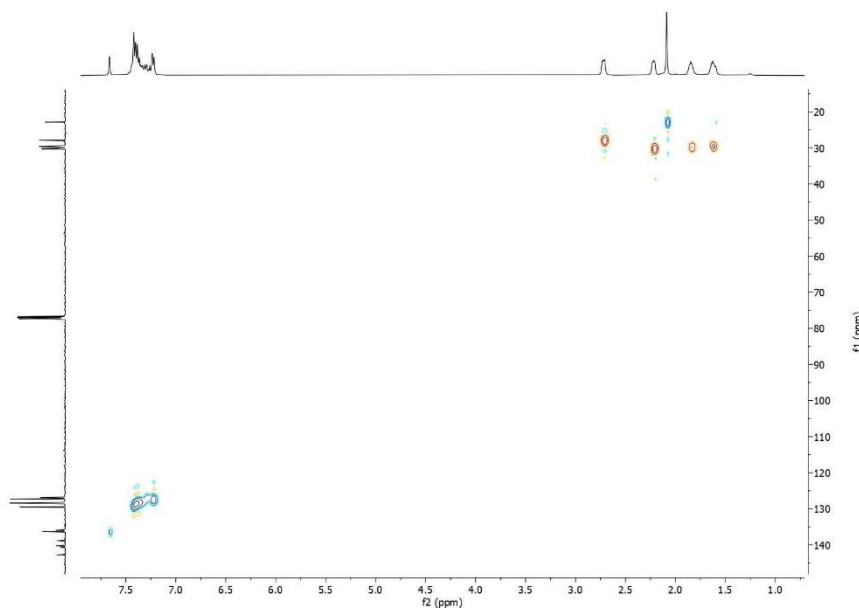
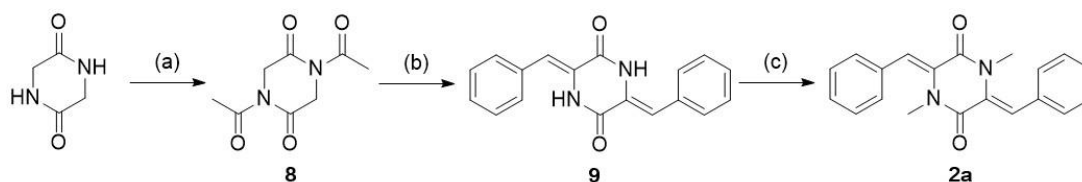


Figura 4.7. Espectre bidimensional HSQC $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ del substrat **1d** en CDCl_3 .

4.2. Síntesi i caracterització de la 2,5-dicetopiperazina insaturada exocíclica **2a**

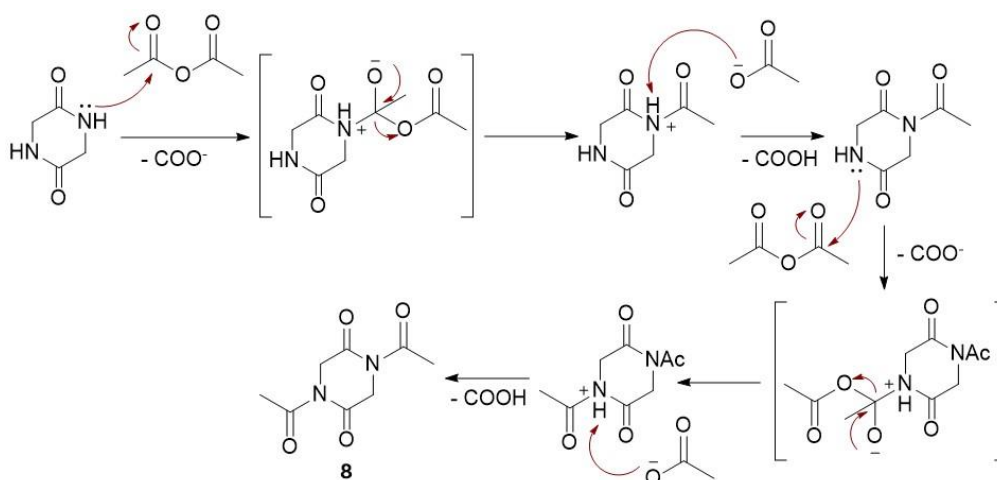
La síntesi del substrat **2a** s'ha dut a terme en tres etapes i es mostra a continuació, en l'esquema 4.4. Com en les síntesis anteriors, s'ha partit de productes de partida comercials i seguint la metodologia prèviament descrita a la bibliografia i la seva formació s'ha confirmat mitjançant RMN de ^1H i comparant-lo amb el de la bibliografia.^{17,18}



Esquema 4.4. Síntesi del substrat **2a**. Condicions de la reacció: (a) Anhídric acètic, 120 °C, 12 h; (b) Benzaldehyd, trietilamina (Et_3N), dimetilformamida (DMF), 120 °C, 12 h; (c) NaH, MeI, DMF, 0°C – t.a., 12 h.

La primera etapa de la síntesi d'aquest substrat **2a** consisteix en la formació del compost **8** mitjançant una reacció d'acetilació de la glicina anhidra. En quan al mecanisme de reacció (Esquema 4.5), primerament es produeix l'atac nucleòfil del parell d'electrons lliures del nitrogen de l'amida sobre el carboni carbonílic de l'anhídrid acètic, formant un intermedi tetraèdric. Posteriorment es restableix el doble enllaç carboni-oxygen i s'elimina l'anió acetat com a grup sortint, el qual seguidament actua com a base, arrencant un protó de l'amida protonada i generant així la glicina monoacetilada. Al tenir dos grups amida dins la glicina anhidra i utilitzar un excés d'anhídrid acètic, la reacció segueix amb una segona acetilació la qual dona lloc al compost desitjat, la glicina diacetilada **8**.

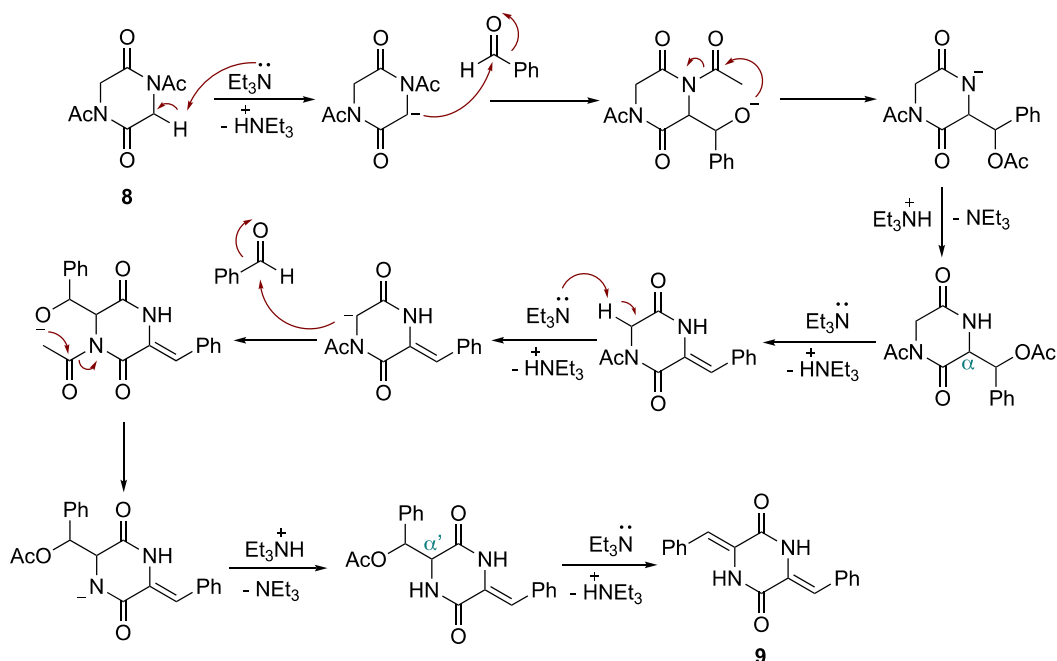
La formació del compost **8** s'ha confirmat mitjançant RMN de ^1H comparant-lo amb l'espectre descrit a la bibliografia¹⁷ (l'espectre de protó es troba a la Figura 8.5 de l'apartat Annexos).



Esquema 4.5. Mecanisme per la reacció d'acetilació de la glicina anhidra per la formació del compost **8**.

La segona etapa d'aquesta reacció comença amb una desprotonació, on la trietilamina actua com a base arrencant un dels protons metilènics de la glicina diacetilada **8** i generant el corresponent enolat (Esquema 4.6). Aquest enolat ataca al carboni carbonílic del benzaldehyd produint així l'alcòxid corresponent. Després es produeix una transferència intramolecular del grup acil. Seguidament, la base arrenca el protó restant en α del carbonil de l'amida donant lloc a la eliminació d'un ió acetat i la generació de l'olefina exocíclica trisubstituída amb geometria *Z*. La explicació de la formació exclusiva d'aquesta geometria és anàloga a la que es descriu en la síntesi dels compostos **1a-b**

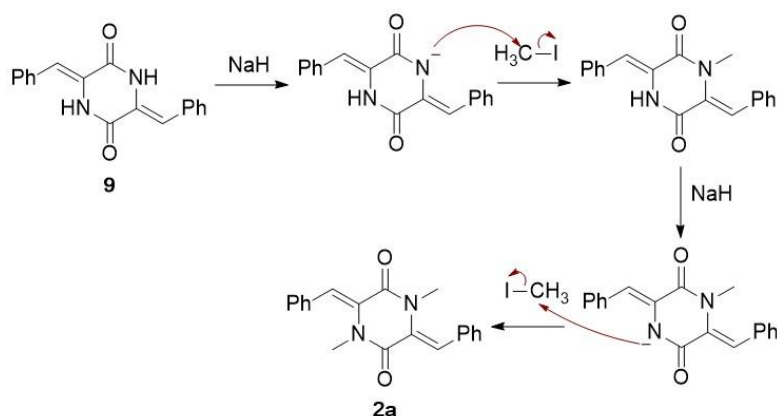
(Figura 4.1). Al utilitzar un excés de trimetilamina i benzaldehid, la reacció segueix amb una segona desprotonació (Esquema 4.6), donant-se així altre cop el mateix mecanisme prèviament explicat per aconseguir el compost desitjat **9**.



Esquema 4.6. Mecanisme per la formació del compost **9**.

De nou, la formació del compost **9** s'ha confirmat mitjançant RMN de ^1H comparant-lo amb l'espectre descrit a la bibliografia¹⁸ (l'espectre de protó es troba a la Figura 8.6 de l'apartat Annexos).

La última etapa de la síntesi consisteix en la metilació del compost **9** (Esquema 4.7). Inicialment, l'hidrur de sodi arrenca el protó d'una de les amides, que és el més àcid. A continuació, es produeix una reacció de substitució nucleòfila del tipus $\text{S}_{\text{N}}2$ entre l'amida desprotonada i el iodur de metil on el iode actua com a grup sortint. Aquest procés es repeteix un altre cop per donar lloc al substrat desitjat **2a**, ja que la base i l'electròfil s'utilitzen en excés.



Esquema 4.7. Mecanisme per la formació del substrat **2a**.

La formació del compost **2a** s'ha confirmat mitjançant RMN de ^1H (Figures 4.8) i l'espectre RMN ^1H és igual al descrit en la bibliografia.¹⁸ Començant per l'esquerra, apareixen varis multiplets entre δ 7.41-7.31 ppm que integra 10 protons corresponents als protons aromàtics dels dos substituents fenils. El següent senyal apareix a δ 7.23 ppm com un singlet que integra 2 protons i que correspon als protons vinílics (1 i 1'). Per últim, s'observa un singlet a δ 2.98 ppm que integra 6 protons corresponent als protons metàlics dels grups metil de les amides (2 i 2').

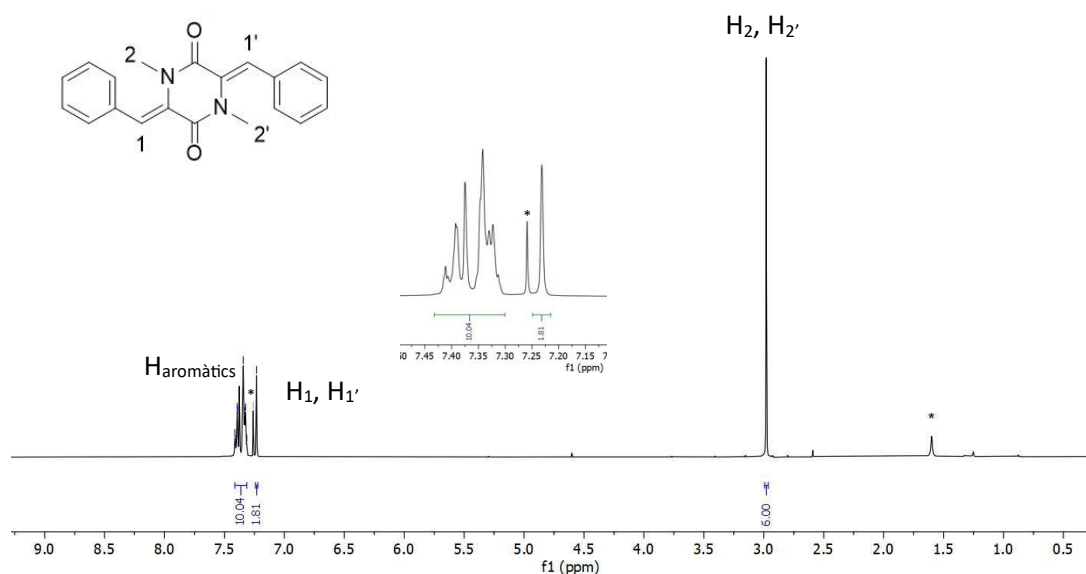


Figura 4.8. RMN ^1H del substrat **2a** en CDCl_3 . *= Dissolvent: CHCl_3 (δ 7.26 (s) ppm), H_2O (δ 1.59 (s) ppm).

5. Part experimental

5.1. Consideracions generals

L'etapa b de l'esquema de síntesi 4.1 i les etapes b i c de l'esquema de síntesi 4.4 s'han realitzat sota atmosfera inert d'argó utilitzant la tècnica Schlenck en una línia de buit/argó. Els dissolvents que es requerien anhidres s'han assecats sobre tamís molecular de 4 Å, exceptuant la DMF comprada comercialment anhidra. Tots els reactius s'empraven tal i com arribaven. Pels espectres de ressonància magnètica nuclear, s'ha emprat un espectròmetre de 400 MHz. Les dades dels desplaçaments químics de RMN $\{^1\text{H}\}$ i $\{^{13}\text{C}\}$ es donen amb parts per milió respecte al pic residual del solvent deuterat corresponent, cloroform deuterat o dimetilsulfòxid (DMSO) deuterat.

5.2. Síntesi dels substrats 1a-d i 2a

5.2.1. Síntesi dels substrats 1a-b

A una solució a 0°C de EtOH (20.0 mL), benzaldehid (2.1 g, 20.0 mmol) i la corresponent cetona (10.0 mmol), s'addiciona una solució de NaOH 1M (18 mL, EtOH:H₂O 1:1). Es deixa agitar la mescla durant una 1 h a la mateixa temperatura. Posteriorment, la reacció es porta a temperatura ambient i es deixa agitar durant 12 h. Passat aquest temps, apareix un precipitat groc que es filtra, es renta amb EtOH i s'asseca al buit per obtenir el producte pur.

- **2,5-di((E)-Benziliden)ciclopentan-1-ona (1a)**. S'obté un sòlid groc (1.4 g, 55%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.61 (m, 6H), 7.44 (m, 4H), 7.37 (m, 2H), 3.14 (s, 4H) ppm.
- **2,6-di((E)-Benziliden)ciclohexan-1-ona (1b)**. S'obté un sòlid groc (1.3 g, 48%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.80 (ps, 2H), 7.47-7.31 (m, 10H), 2.93 (m, 4H), 1.79 (m, 2H) ppm.

5.2.2. Síntesi dels substrats 1c-d

En un Schlenck, s'afegeix la cetona corresponent (15.5 mmol), dicloroetà (9 mL) i acetonitril (36 mL). Seguidament, s'afegeix el fenilacetilè (1.1 mL, 10.0 mmol), SnCl₄ (2.0 mL, 17.3 mmol) i per últim la tributilamina (2.6 mL, 18.6 mmol). Es deixa agitar la mescla durant 4 h a 70°C. Passat aquest temps, s'aboca la mescla en una solució saturada de bicarbonat de sodi i es deixa agitar durant 30 min. Després, s'extreu 3 cops amb diclorometà i la fase orgànica es renta un cop amb àcid clorhídric i un cop amb una solució saturada de clorur de sodi. S'asseca la fase orgànica amb MgSO₄ i es filtra. Finalment, s'evapora el solvent al rotavapor. El producte es purifica per cromatografia en columna de SiO₂ (èter de petroli/acetat d'etil = 30:1) per obtenir els producte desitjat **4a** o **4b**.

- **(E)-2-(1-Feniletiliden)ciclohexan-1-ona (4a)**. S'obté un oli marró (0.49 g, 17%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.27 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.65 (m, 2H) ppm.

- **(E)-2-(1-Feniletilden)cicloheptan-1-ona (4b)**. S'obté un oli marró (0.78 g, 25%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 7.36 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.14 (m, 3H), 1.76 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.51 (m, 2H) ppm.

A una solució a 0°C de EtOH (4.0 mL), benzaldehyd (0.74 g, 7.0 mmol) i la corresponent enona **4b** (0.78 g, 4.0 mmol), s'addiciona una solució de NaOH 1M (4 mL, EtOH:H₂O 10:2). Es deixa agitar la mescla durant una 1 h a la mateixa temperatura. Posteriorment, la reacció es porta a temperatura ambient i es deixa agitar durant 12 h. Passat aquest temps, apareix un precipitat groc que es filtra, es renta amb EtOH i s'asseca al buit per obtenir el producte pur.

- **2-((E)-Benziliden)-6-(1-feniletilden)cicloheptan-1-ona (1d)**. S'obté un sòlid blanquinós (0.41 g, 36%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 7.59 (s, 1H), 7.50-7.19 (m, 10H), 2.75 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 1.85 (ps, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.65 (m, 2H) ppm. RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ= 201.2, 142.9, 140.7, 140.4, 139.0, 136.4, 136.1, 129.6, 128.6, 128.5, 128.4, 127.4, 127.0, 30.4, 29.8, 29.7, 27.9, 22.9 ppm.

5.2.3. Síntesi del substrat 2a

Es dissol la glicina anhidre (2.0 g, 17.5 mmol) en anhidrid acètic (30 mL). Es deixar agitar la mescla durant 16 h a 120°C. L'excés d'anhidrid acètic s'elimina per pressió reduïda.

- **1,4-Diacetilpiperazina-2,5-diona (9)**. S'obté un sòlid blanc (2.98 g, 86%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 4.58 (s, 4H), 2.57 (s, 6H) ppm.

En un Schlenck, es dissol el compost **9** (0.80 g, 4.0 mmol) en DMF (8 mL). Seguidament, s'afegeix la Et₃N (2.3 mL, 16.8 mmol) i el benzaldehyd (1.2 mL, 12.3 mmol). Aquesta solució es porta a 120°C i es deixa agitant durant 16 hores. Un cop passat aquest temps, la reacció es deixa refreda fins a temperatura ambient. S'addiciona la mescla en un bany d'aigua i gel, on el compost desitjat precipita. El precipitat es filtra i es renta amb EtOH.













- **3,6-Dialquilidenpiperazina-2,5-diona (10)**. S'obté un sòlid groc pàl·lid (1.0 g, 84%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ= 10.51 (s, 2H), 7.51 (d, *J*_{H-H}= 7.5 Hz, 4H), 7.36 (m, 4H), 7.29 (m, 2H), 6.74 (s, 2H) ppm.

En un Schlenck, es dissol el compost **10** (0.40 g, 1.9 mmol) en DMF (6 mL). Posteriorment, s'afegeix el NaH (60% en oli mineral, 0.22 g, 5.5 mmol) i el MeI (0.46 mL, 7.4 mmol) a 0°C. Un cop completada l'addició, la mescla de reacció es deixa agitant a temperatura ambient durant 12 h. Passat aquest temps, s'afegeix acetat d'etil a la mescla resultant. Seguidament, la mescla es renta tres cops amb aigua i amb una solució saturada de clorur de sodi, s'asseca sobre MgSO₄ i es concentra al buit. El cru de la reacció es purifica per cromatografia en columna de SiO₂ (èter de petroli/acetat d'etil = 5:1) per obtenir el producte desitjat **2a**.

- **3,6-di((Z)-Benziliden)-1,4-dimetillpiperacina-2,5-diona (2a)**. S'obté un sòlid blanc (0.09 g, 15%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 7.41-7.31 (m, 10H), 7.23 (s, 2H), 2.98 (s, 6H) ppm.

5.3. Toxicitat i manipulació dels reactius utilitzats

Taula 5.1. Llistat dels diferents reactius emprats, dades de la seva perillositat i la manipulació recomanada.

Reactiu	Puresa Casa Comercial	Perillositat (Pictogrames)	Manipulació
Acetat d'etil	>=99.8% Thermofisher		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Acetonitril	>99.9% Thermofisher		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Àcid clorhídric (solució aquosa)	36.5% Scharlau		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Benzaldehid	99% Arcros		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Cicloheptanona	99% Arcros		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Ciclohexanona	99% Arcros		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Ciclopentatona	99% Arcros		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
1,2-Dicloroetà	99.8% Sigma-Aldrich		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Diclorometà	>=99% Thermofisher		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Etanol	99% ChemReac		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Èter de petroli	>=99.9% Carlo Erba		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Fenilacetilè	98% Sigma-Aldrich		Bata, ulleres de seguretat, guants, vitrina

Glicina Anhidra	98% Thermoscientific	-	Bata, ulleres de seguretat i guants.
Hidròxid de sodi	>97% Sigma-Aldrich		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
DMF	≥99.8% Across Organics		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Sulfat de Magnesi	≥98% Thermofisher	-	Bata, ulleres de seguretat i guants
Tetraclorur d'estany	99% Arcros		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Trietilamina	≥99.5% Sigma-Aldrich		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina
Tri-n-butilamina	99% Arcros		Bata, ulleres de seguretat, guants i vitrina

6. Conclusions

En aquest treball, s'ha aconseguit sintetitzar les quatre olefines insaturades exocícliques **1a-b,d** i **2a** amb rendiments de 55%, 48%, 10% i 9%, respectivament. La síntesi dels substrats **1a-b** i **2a** ha estat confirmada per RMN de ^1H i comparant-los amb els espectres de la bibliografia. El nou substrat **1d** ha estat caracteritzat per RMN de ^1H i també ^{13}C $\{^1\text{H}\}$. Les assignacions espectrals ^1H i ^{13}C s'han fet sobre la base dels espectres bidimensionals de correlació $\{^1\text{H},^1\text{H}\}$ i $\{^1\text{H},^{13}\text{C}\}$.

Els substrats **1a-b** són enones amb dos alquens exocíclics trisubstituïts idèntics. La diferència entre elles recau en la mida de l'anell (de cinc o sis membres). En canvi, el substrat **1d** té un anell de set membres i dues olefines exocícliques diferents, sent una tetrasubstituïda i l'altra trisubstituïda. Inicialment s'ha intentat la síntesi de l'anàleg al substrat **1d**, el compost **1c** amb un anell de sis membre, però la seva síntesi no ha estat possible. Finalment, el substrat **2a** es basa en un anell de piperazina amb dues olefines trisubstituïdes exocícliques idèntiques. Totes aquestes modificacions sobre els substrats s'han provat per tal d'estudiar el seu efecte en la catàlisi.

Tots els objectius del treball, excepte la síntesi del substrat **1c**, s'han assolit. No obstant, cal mencionar, que algunes de les etapes de síntesi haurien de ser optimitzades per tal d'augmentar els seus rendiments.

In this work, the four exocyclic unsaturated olefins **1a-b,d** and **2a** have been synthesized in 55%, 48%, 10% i 9% yield, respectively. The synthesis of substrates **1a-b** and **2a** have been confirmed by ^1H NMR according to the bibliography. New substrate **1d** has been characterized by ^1H and ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR spectra. ^1H and ^{13}C spectral assignments have been made on the basis of $\{^1\text{H},^1\text{H}\}$ and $\{^1\text{H},^{13}\text{C}\}$ correlation experiments.

Substrates **1a-b** are enones with two identical trisubstituted exocyclic alkenes. The difference between them relays on the size of the ring (five- or six-membered). In contrast, substrate **1d** has a seven-membered ring and two different exocyclic olefins, being one tetrasubstituted and the other trisubstituted. The synthesis of the analogue to substrate **1d**, compound **1c** with a six-membered ring, was initially attempted, but its synthesis was not possible. Finally, substrate **2a** is based on a piperazine ring with two identical exocyclic trisubstituted olefins. All these modifications on the substrates have been tried in order to test their effect on the catalytic performance.

All the objectives of the work, except the synthesis of substrate **1c**, have been achieved. However, it should be mentioned, that some of the synthetic steps should be further optimized to increase yields.

7. Bibliografia

- ¹ Papaseit, E.; García-Algar, O.; Farré, M. Talidomida: una historia inacabada. *An. Pediatria* **2013**, *78*, 283–287.
- ² Thall, E. When Drug Molecules Look in the Mirror. *J. Chem. Educ.* **1996**, *73*, 481–484.
- ³ Chiral Chemicals Market report, <https://www.nextmsc.com/report/chiral-chemicals-market>, accedit 12, Juny, 2023.
- ⁴ Veure per exemple: a) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; Wiley: New York, 1994. b) Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Wiley: New York, 2000. c) Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Springer: Berlin, 1999. d) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis: Science and Opportunities (Nobel Lecture 2001)*. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 15–32.
- ⁵ Veure per exemple: a) Blaser, H.-U.; Federsel, H.-J. *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solutions*, 2nd ed; Wiley-VCH: Weinheim, 2010. b) Busacca, C. A.; Fandrick, D. R.; Song, J. J.; Senanayake, C. H. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1825–1864. c) Ager, D. J.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3340–3380. d) Diéguez, M.; Pizzano, A. *Metal-catalyzed Asymmetric Hydrogenation. Evolution and Prospect in Advances in Catalysis*; Elsevier: Oxford, Vol. 68, 2021.
- ⁶ Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998.
- ⁷ Veure per exemple: a) Biosca, M.; Diéguez, M.; Zanotti-Gerosa, A. Chapter 5 - Asymmetric hydrogenation in industry in *Advances in Catalysis*, Elsevier: Oxford, Vol. 68, pg 341–383, 2021. b) Saudan, A. L. Hydrogenation Processes in the Synthesis of Perfumery Ingredients. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1309–1319. c) Blaser, H. U.; Spindler, F.; Thommen, M. *In Industrial Applications, The Handbook of Homogeneous Hydrogenation*, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, 2007. d) Shimizu, H.; Nagasaki, I.; Matsumura, K.; Sayo, N.; Saito, T. Developments in Asymmetric Hydrogenation from an Industrial Perspective. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1385–1393. e) Palmer, A. M.; Zanotti-Gerosa, A. Homogeneous Asymmetric Hydrogenation: Recent Trends and Industrial Applications. *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2010**, *13*, 698–716. f) Busacca, C. A.; Fandrick, D. R.; Song, J. J.; Senanayake, C. H. The Growing Impact of Catalysis in the Pharmaceutical Industry. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1825–1864. g) Blaser, H. U. *In Industrial Asymmetric Hydrogenation, Applications of Transition Metal Catalysis in Drug Discovery and Development: An Industrial Perspective*. John Wiley & Sons, 2012. h) Ager, D. J.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G. Asymmetric Homogeneous Hydrogenations at Scale. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3340–3380. i) Magano, J.; Dunetz, J. R. Large-Scale Carbonyl Reductions in the Pharmaceutical Industry. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1156–1184. j) Seo, C. S. G.; Morris, R. H. Catalytic Homogeneous Asymmetric Hydrogenation: Successes and Opportunities. *Organometallics* **2019**, *38*, 47–65.

⁸ Stoffels, M. A.; Klauck, F. J. R.; Hamadi, T.; Glorius, F.; Leker, J. Technology Trends of Catalysts in Hydrogenation Reactions: A Patent Landscape Analysis. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 1258-1274.

⁹ Veure per exemple: a) Shao, S.-Y.; Wang, C.; Han, S.-W.; Suna, M.-H.; Li, S. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 567–572. b) Amberg, W.; Lange, U. E. W.; Ochse, M.; Pohlki, F.; Behl, B.; Relo, A. L.; Hornberger, W.; Hoft, C.; Mezler, M.; Sydor, J.; Wang, Y.; Zhao, H.; Brewer, J. T.; Dietrich, J.; Li, H.; Akritopoulou-Zanze, I.; Lao, Y.; Hannick, S. M.; Ku, Y.-Y.; Vasudevan, A. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 7503–7524. c) Donde, Y.; Nguyen, J. H. WO2015048553 A1, **2015**. d) Pohlki, F.; Lange, U.; Ochse, M.; Behi, B.; Hutchins, C. W. US2012040948 A1, **2012**. e) Sock, H. T.; Teerhuis, N. M.; Veeneman, G. H. US20100240748 A1, **2010**. f) Lansbury, P. T.; Justman, C. J. WO2009036275 A1, **2009**. g) Yoshikawa, K.; Suzuki, K.; Umeyama, A.; Arihara, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 574–578. h) Numazawa, M.; Ando, M.; Watari, Y.; Tominaga, T.; Hayata, Y.; Yoshimura, A. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2005**, *96*, 51–58. i) Kolanos, R.; Siripurapu, U.; Pullagurla, M.; Riaz, M.; Setola, V.; Roth, B. L.; Dukata, M.; Glennona, R. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1987–1991.

¹⁰ a) Peters, B. K.; Liu, J.; Margarita, C.; Rabten, W.; Kerdphon, S.; Orebom, A.; Morsch, T.; Andersson, P. G. Enantio- and Regioselective Ir-Catalyzed Hydrogenation of Di- and Trisubstituted Cycloalkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 11930–11935. b) Wang, X.; Han, Z.; Wang, Z.; Ding, K. Catalytic Asymmetric Synthesis of Aromatic Spiroketal by SpinPhox/Iridium(I)-Catalyzed Hydrogenation and Spiroketalization of α,α' -Bis(2-hydroxyarylidene) Ketones. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 936–940. c) Zheng, Z.; Cao, Y.; Chong, Q.; Han, Z.; Ding, J.; Luo, C.; Wang, Z.; Zhu, D.; Zhou, Q.-L.; Ding, K. Chiral Cyclohexyl-Fused Spirobiindanes: Practical Synthesis, Ligand Development, and Asymmetric Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 10374–10381. d) Nie, Y.; Yuan, Q.; Gao, F.; Terada, M.; Zhang, W. Iridium-Catalyzed Double Asymmetric Hydrogenation of 2,5-Dialkylidenecyclopentanones for the Synthesis of Chiral Cyclopentanones. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 7878–7882. e) Ge, Y.; Han, Z.; Wang, Z.; Ding, K. Ir-Catalyzed Double Asymmetric Hydrogenation of 3,6-Dialkylidene-2,5-diketopiperazines for Enantioselective Synthesis of Cyclic Dipeptides. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 8981–8988.

¹¹ Liu, J.; Dyer, D. H.; Cheng, J.; Wang, J.; Wang, S.; Yang, Z.; Wang, X.; Hu, W. Aldose Reductase from *Schistosoma Japonicum*: Crystallization and Structure-Based Inhibitor Screening for Discovering Antischistosomal Lead Compounds. *Parasite Vectors* **2013**, *6*, 162.

¹² Saishoji, T.; Ito, A.; Kumazawa, S.; Chuman, H. Structure-Activity Relationships of Enantiomers of the Azole Fungicide Iaconazole and Its Related Compounds Fungicidal and Plant Growth Inhibitory Activities. *J. Pesticide Sci.* **1998**, *23*, 129–136.

¹³ a) Borthwick, A. D. 2,5-Diketopiperazines: Synthesis, reactions, medicinal chemistry, and bioactive natural products. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3641-3716. b) Borthwick, A. D. Oral oxytocin antagonists. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 6525-6538.

- ¹⁴ a) Borthwick, A. D.; Liddle, J.; Davies, D. E.; Exall, A. M.; Hamlett, C.; Hickey, D. M.; Mason, A. M.; Smith, I. E. D.; Nerozzi, F.; Peace, S.; Pollard, D.; Sollis, S. L.; Allen, M. J.; Woollard, P. M.; Pullen, M. A.; Westfall, T. D.; Stanislaus, D. J. Pyridyl-2,5-diketopiperazines as potent, selective, and orally bioavailable oxytocin antagonists: Synthesis, pharmacokinetics, and in vivo potency. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 783-796. b) Woehlecke, H.; Osada, H.; Herrmann, A.; Lage, H. Reversal of breast cancer resistance protein-mediated drug resistance by Tryprostatin A. *Int. J. Cancer* **2003**, *107*, 721-728.
- ¹⁵ a) Yamaguchi, M.; Hayashi, A.; Hiramata, M. Carbometalation of ketone enolates with 1-alkynes: an alkylidenation reaction of silyl enol ethers promoted by stannic chloride-tri-n-butylamine (SnCl₄-Bu₃N) reagent. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3362–3363. b) Hayashi, A.; Yamaguchi, M.; Hiramata, M. α -Alkenylation of Ketones with 1-Alkynes. *Synlett* **1995**, 51-52.
- ¹⁶ Zimmerman, H. H. Overlap control of carbanionoid reactions. II. The stereochemistry of the Perkin reaction and related condensation reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2086-2091.
- ¹⁷ Sivanathan, S.; Körber, F.; Tent, J. A.; Werner, S.; Scherkenbeck, J. Enantiomerically Pure 3-Aryl- and 3-Heteraryl-2-hydroxypropanoic Acids by Chemoenzymatic Reduction of 2-Oxo Acids. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2554–2561.
- ¹⁸ Ando, S.; Grote, A. L.; Koide, K. Diastereoselective Synthesis of Diketopiperazine Bis- α,β -epoxides. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1155–1158.

8. Annexos

Espectres de RMN ^1H i espectres bidimensionals COSY $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$

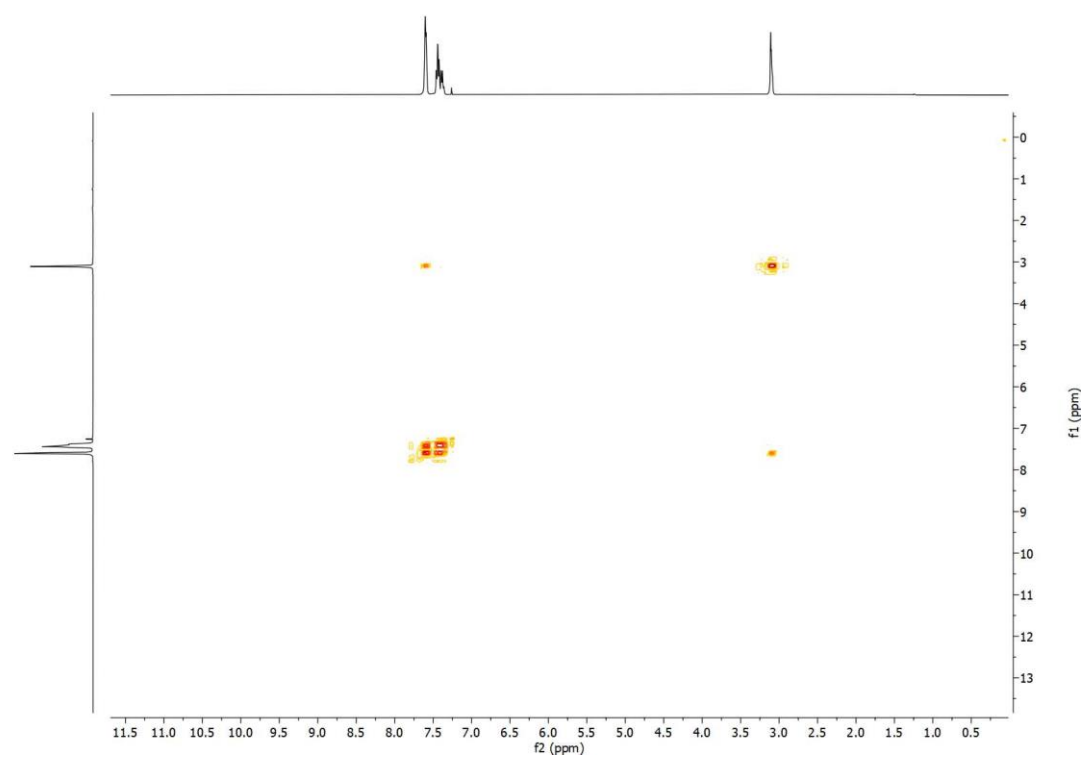


Figura 8.1 Espectre COSY $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ del substrat **1a** en CDCl_3 .

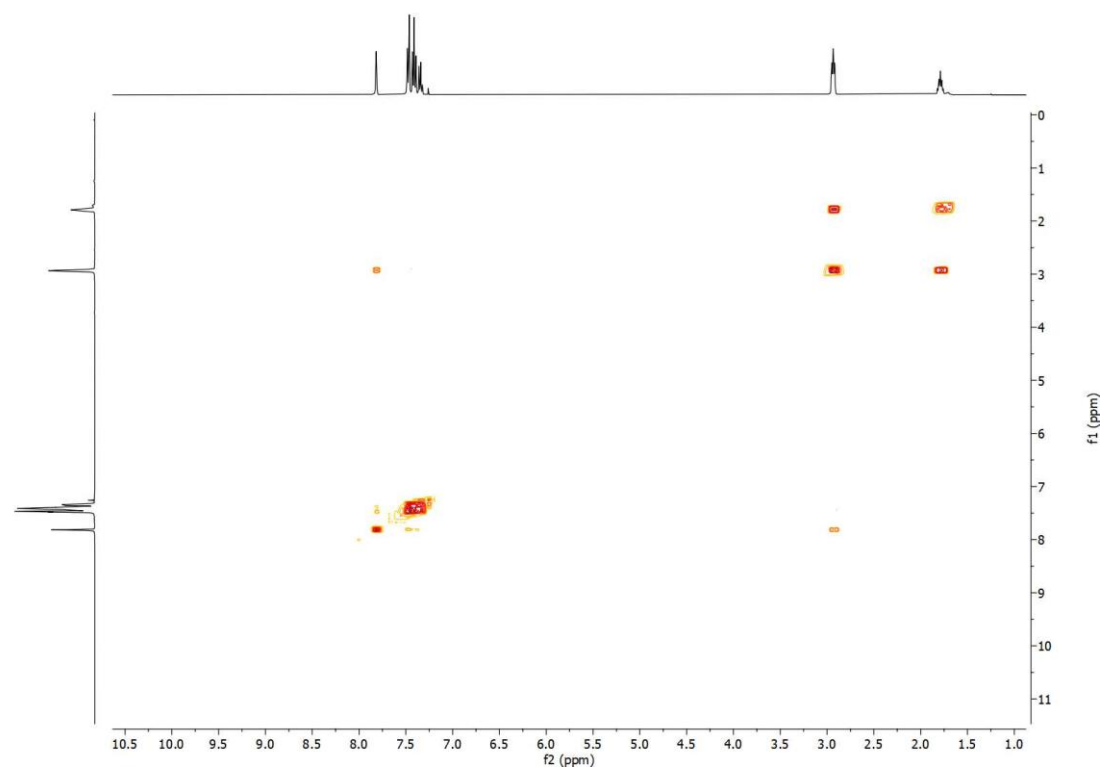


Figura 8.2 Espectre COSY $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ del substrat **1b** en CDCl_3 .

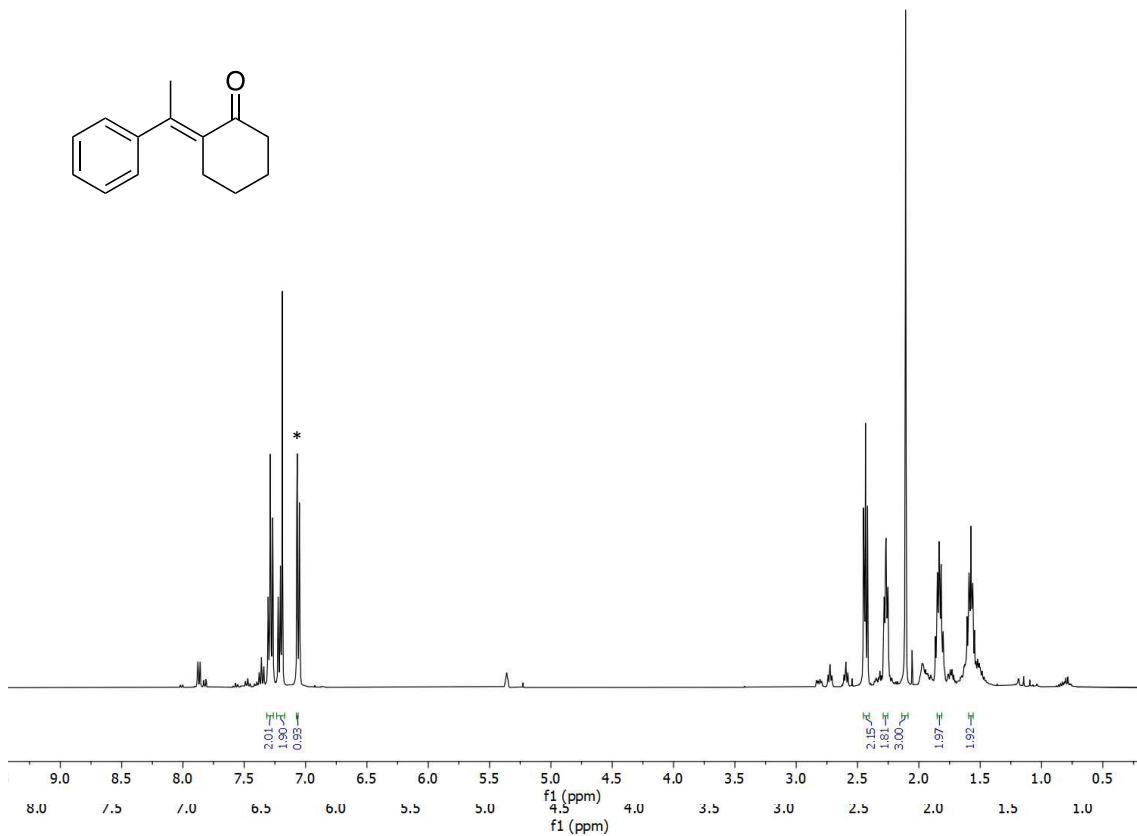


Figura 8.3. RMN ¹H de l'intermedi **3a** en CDCl₃. *= Solvent: CHCl₃ (δ 7.26 (s) ppm).

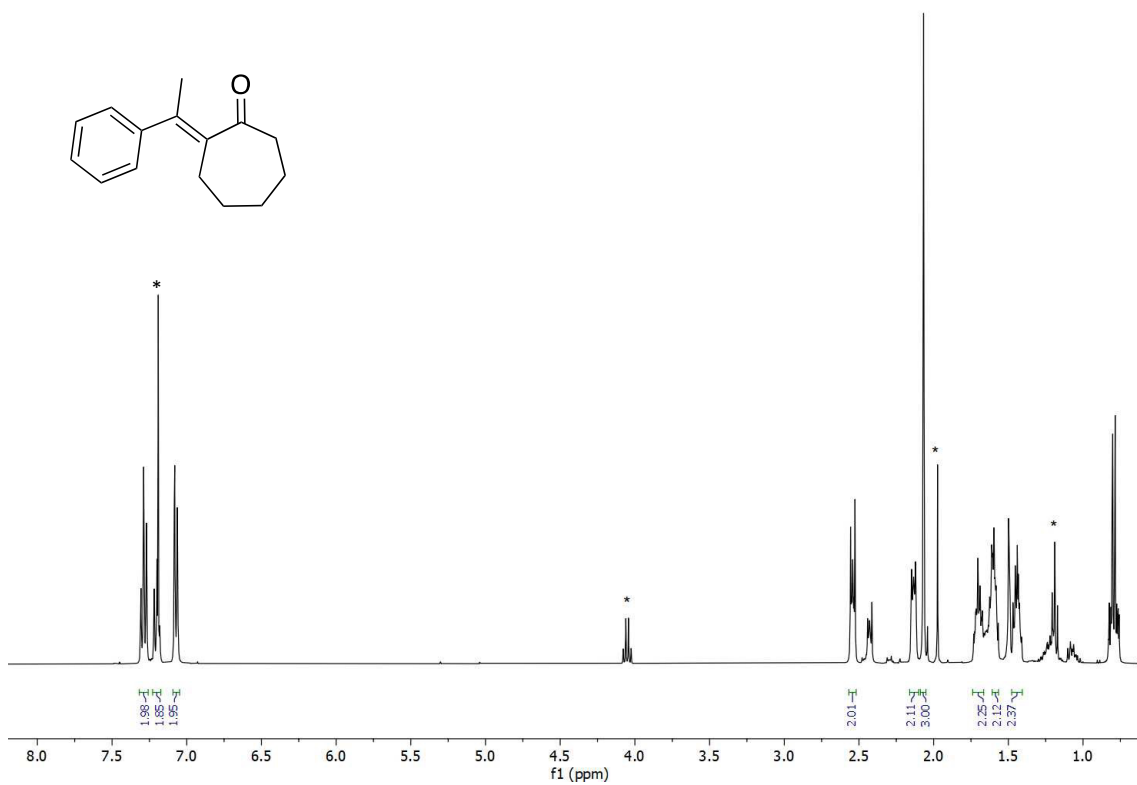


Figura 8.4. RMN ¹H de l'intermedi **3b** en CDCl₃. *= Dissolvents: CHCl₃ (δ 7.26 (s) ppm), Acetat d'etil (δ 4.11, 1.89, 1.34).

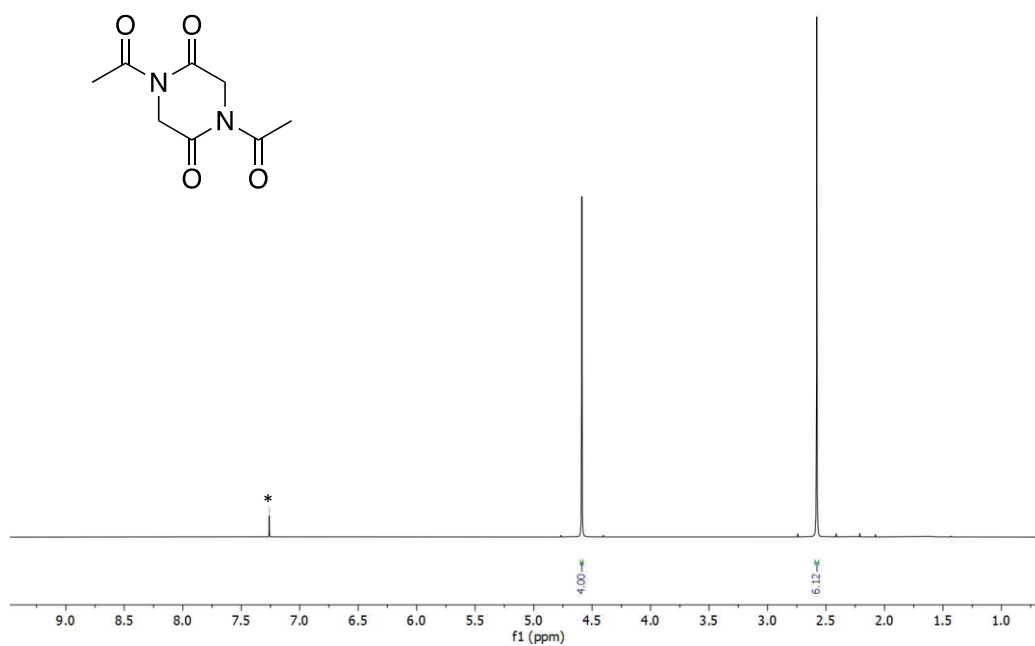


Figura 8.5. RMN ^1H de l'intermedi **8** en CDCl_3 . *= Solvent: CHCl_3 (δ 7.26 (s) ppm).

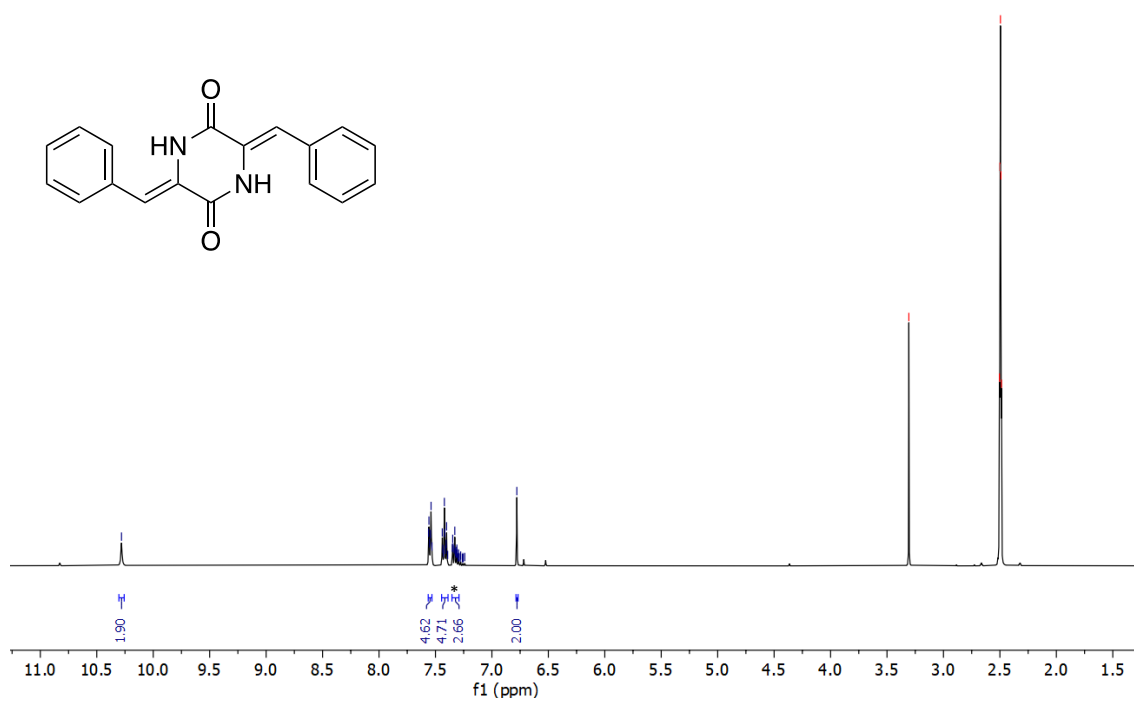


Figura 8.6. RMN ^1H de l'intermedi **9** en DMSO deuterat. *= Dissolvents: H_2O (δ 3.33 (s) ppm), DMSO (δ 2.54 (s) ppm).

