Síntesi i caracterització de lligands fosfit-fosforoamidit quirals derivats de la D-(+)-glucosa



Dirigit per la Dra. Montserrat Diéguez Fernández

TREBALL FI DE GRAU

Grau de Química

Guillem Garcia Sanchez

Tarragona, 2021



Universitat Rovira i Virgili

AGRAÏMENTS

En primer lloc, m'agradaria agrair als professors Montserrat Diéguez i Òscar Pàmies per ser els meus mentors i ajudar-me tant sempre i donar-me consell durant la realització d'aquest treball.

Als meus companys de laboratori, al Pol, el Jordi, el Valero i sobretot a la Jèssica per ensenyar-me a treballar al laboratori i guiar-me en el seu dia a dia.

Als professors de la carrera, per haver-me format, ensenyant-me el camí que m'ha portat fins aquí.

A la meva família, amics, companys del grau de química i en especial a la meva parella, per fer-me costat i companyia durant aquests 4 anys.

Moltes gràcies a tots.

ÍNDEX DE CONTINGUTS

1. ABSTRACT	1
2. INTRODUCCIÓ	2
2.1. Àrea de treball	2
2.2. Importància, context i fonaments de la catàlisi asimètrica	2
3. OBJECTIUS	5
4. RESULTATS I DISCUSSIÓ	6
5. PART EXPERIMENTAL	24
5.1. Consideracions generals	24
5.2. Procediments de síntesi	24
5.3 Llistat dels reactius emprats i manipulació	26
6. CONCLUSIONS	29
7. BIBLIOGRAFIA	
8. ANNEXOS	32
8.1 Espectres RMN	32

1. ABSTRACT

S'ha plantejat una ruta sintètica, de 7 etapes, per a l'obtenció de nous lligands fosfitfosforoamidit quirals derivats de la D-(+)-glucosa. Tot i no haver completat la ruta sintètica, s'han sintetitzat amb èxit els compostos resultants de les 6 primeres etapes, els quals han estat caracteritzats mitjançant tècniques espectroscòpiques de RMN ¹H i ${}^{13}C{}^{1}H$. Per a l'assignació dels senyals s'han usat les tècniques COSY { ${}^{1}H,{}^{1}H$ } i HSQC{ ${}^{1}H,{}^{13}C$ } i pels compostos amino-alcohol finals s'han realitzat experiments HMBC{ ${}^{1}H,{}^{13}C$ } i NOE.

A synthetic pathway, of 7 steps, has been proposed for the synthesis of new chiral phosphite-phosphoramidite ligands derived from D-(+)-glucose. Although the synthetic pathway has not been completed, the new compounds resulting from the first 6 steps have been successfully synthesized, which have been characterized by ¹H and ¹³C{¹H} NMR spectroscopic techniques. The COSY {¹H,¹H] and HSQC{¹H,¹³C} techniques have been used for the assignation of the signals, and for the final amino-alcohol compounds HMBC{¹H,¹³C} and NOE experiments have also been performed.

2. INTRODUCCIÓ

2.1. Àrea de treball

El treball s'ha realitzat al departament de Química Física i Inorgànica, en el grup Innovation in Catalysis (Inncat), de l'àrea de Química Inorgànica. Concretament, el treball s'ha realitzat al grup de la Dra. Montserrat Diéguez, on es treballa en el disseny, síntesi i aplicació sostenible de catalitzadors quirals per a reaccions enantioselectives d'interès farmacèutic i orgànic.

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 venta 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). L'ús de compostos enantiomèricament purs permet una acció més específica d'un fàrmac determinat i una reducció en la quantitat a administrar.

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.² 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 rebaixa del cost econòmic.



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

Per tal de maximitzar la reactivitat i selectivitat de les reaccions catalítiques enantioselectives s'han de tenir en compte molts paràmetres, ja sigui el mateix catalitzador i/o les condicions de reacció. De tots ells, el disseny i elecció del lligand quiral és fonamental.³ Per tant, la síntesi de nous lligands quirals és essencial pel desenvolupament de nous sistemes catalítics que donin lloc a bons resultats en catàlisi asimètrica.

Una font important de lligands quirals són els sucres i els seus derivats. En aquest context, parlem de "chiral pool" quan s'utilitzen productes naturals enantiomèricament purs, com són els propis sucres, per a sintetitzar els compostos quirals desitjats, que en aquest cas serien els lligands que formen part dels catalitzadors. Degut a l'elevada disponibilitat – s'obtenen per transformació o derivatització de compostos naturals quirals abundants- i també, baix cost, els sucres es postulen com a excel·lents materials de partida per a la síntesi de lligands quirals. A més, són compostos altament funcionalitzats amb centres estereogènics que permeten la introducció de diferents funcionalitats⁴. Una de les principals limitacions de l'ús de productes naturals com a precursors dels lligands és que sovint només hi ha disponible un dels enantiòmers (en el cas dels carbohidrats, la sèrie D). Tot i això, aquesta limitació es pot superar mitjançant l'ús de lligands pseudo-enantiomèrics.⁴ La naturalesa modular dels lligands carbohidrats i la seva química ben establerta permet la síntesi de sèries sistemàtiques de lligands amb l'objectiu d'obtenir altes activitats i selectivitats en reaccions de catàlisi asimètrica, al mateix temps d'ajudar a incrementar la informació sobre l'origen de l'estereoselectivitat d'aquestes.

Actualment, una gran varietat de lligands carbohidrats han estat aplicats amb bons resultats en diferents tipus de reaccions catalítiques enantioselectives.^{3,4} El grup de la Dra. Diéguez té una elevada experiència en el cerca de nous catalitzadors basats en carbohidrats per reaccions de catàlisi asimètrica.^{3,4} En el marc d'una col·laboració recent amb els grups del Dr. A. Börner (Universitat Rostock) i el Dr. C. Godard (URV), el grup ha desenvolupat una nova família de lligands fosfit-fosforoamidit derivats de la xilosa (Figura 2.2). D'aquests lligands els que contenen un grup ciclohexil a l'amina i amb una configuració (*S*) al carboni 3, han estat aplicats amb èxit en la hidroaminometilació d'acrilamides substituïdes en α amb catalitzadors de Rh.⁵



Figura 2.2. Lligands fosfit-fosforoamidit derivats de la D-(+)-xilosa i la seva aplicació en la reacció d'hidroaminometilació asimètrica de substrats 1,1'-disubstituïts catalitzada per Rh.

En base amb aquests antecedents en aquest treball es proposa la síntesi de nous lligands fosfit-fosforoamidit per modificació dels lligands fosfit-fosforoamidit mostrats a la Figura 2.2 amb l'objectiu de poder-los suportar a catalitzadors de rodi, per fer un estudi futur del reciclatge del catalitzador en la reacció d'hidroaminometilació. Per aquest motiu, es vol instal·lar un grup protector a la posició 6 adient que permetrà el seu anclatge a diferents suports (Figura 2.3). La instal·lació d'aquest grup protector planteja la necessitat d'utilitzar una nova ruta de síntesi diferent a la utilitzada pels lligands de la Figura 2.2, així com partir d'un carbohidrat de partida diferent (veure Esquema 4.1; secció 4).



GP= Grup Protector

Figura 2.3. Estructura general dels lligands a sintetitzar.

3. OBJECTIUS

L'objectiu d'aquest treball és la síntesi i caracterització dels lligands fosfit-fosforoamidit quirals **L1a** i **L1b**, derivats de la D-glucosa (Figura 3.1). Els lligands es diferencien en la introducció de dos grups amino diferents.



Figura3.1. Lligands quirals L1a i L1b, molècules objectiu en aquest treball.

4. RESULTATS I DISCUSSIÓ

La via de síntesi dels lligands fosfit-fosforoamidit **L1a** i **L1b** es mostra en l'Esquema 4.1 i es descriu detalladament a la part experimental. El producte de partida és el carbohidrat D-(+)-glucosa, un producte comercial. A continuació s'explicaran les etapes més detalladament. Els compostos **2–4** s'han sintetitzat seguint la metodologia descrita a la bibliografia i seva formació s'ha confirmat mitjançant l'espectroscòpia de ressonància magnètica nuclear de protó (RMN ¹H). Els compostos **5–7** són nous i la seva formació s'ha confirmat també per l'espectroscòpia de ressonància magnètica nuclear de protó dels senyals de ¹H s'ha realitzat a través de l'espectroscòpia bidimensional COSY {¹H, ¹H}, mentre que l'assignació dels senyals del ¹³C s'ha realitzat a través d'espectres bidimensionals HSQC {¹H, ¹³C}.



Esquema 4.1. Ruta de síntesi: (a) I₂, acetona; (b) BzCl, Et₃N/DMAP, CH₂Cl₂; (c) AcOH (90%), 60 °C; (d) TBDMSCl, imidazole, DMF; (e) MsCl, Et₃N/CH₂Cl₂, (f) NRH₂, 150 °C, (g) (*S*)-BINOL/PCl₃, Et₃N/toluè, 50 °C.

Les tres primeres etapes de síntesi s'han dut a terme seguint la metodologia descrita en la bibliografia. La primera etapa (Esquema 4.1; etapa a) consisteix en la ciclació i protecció dels grups hidroxils de les posicions 1, 2, 5 i 6 mitjançant grups cetals, per reacció de la D-(+)-glucosa amb acetona i iode, que actua com a catalitzador.⁶ El següent pas és protegir el grup hidroxil en posició 3 (etapa b), per formar el compost **3**. Consisteix en una substitució nucleòfila acílica, per reacció del compost **2** amb clorur de benzoïl (BzCl), excés de trietilamina (Et₃N) i 4-dimetilaminopiridina (DMAP), que actua com a activador del BzCl.^{7,8} La reacció segueix el següent mecanisme (Esquema 4.2):



Esquema 4.2. Mecanisme de reacció de la etapa b.

La tercera etapa consisteix en la desprotecció selectiva del cetal sobre les posicions 5,6 per donar lloc al compost **4**. La desprotecció és quimioselectiva per control cinètic, ja que reacciona exclusivament amb el cetal de les posicions 5,6 degut a que aquest es troba sobre una posició primària, la 6, molt menys impedida. Així, fent reaccionar el compost **3** amb una solució aquosa d'àcid acètic al 90% a 60 °C durant 1 hora i 20 minuts, permet desprotegir el cetal de les posicions 5,6 selectivament amb un rendiment alt (92%).⁹

La formació dels compostos **2–4** es confirma mitjançant RMN de ¹H. A l'espectre del compost **2** (Taula 4.1 i Figura 8.1 de l'annex) es poden identificar els quatre singlets a 1.50, 1.44, 1.36 i 1.32 ppm dels quatre metils dels dos grup cetals i els senyals dels protons de l'anell furanòsid (H1, H2, H3, H4, H5, H6 i H6'). El senyal del protó anomèric, H1, anomenat així perquè es troba sobre el carboni anomèric, és característic en sucres i apareix molt desapantallat degut als dos àtoms d'oxigen en posicions veïnes, fent fàcil la seva identificació. En el cas del producte **2**, el H1 apareix a 5.94 ppm en forma de doblet, degut al seu acoblament amb el H2. Finalment, també s'observa el senyal del grup hidroxil.

El compost **3** presenta a l'espectre els senyals esperats (Taula 4.1 i Figura 8.2 de l'annex). Es poden identificar els senyals dels quatre metils representats com a singlets i també els senyals de l'anell furanòsid. Com es d'esperar també s'observen els senyals de l'anell aromàtic del grup protector benzoat (Bz), en forma de tres multiplets a 8.04-8.01, 7.61-7.57 i 7.48-7.44 ppm, que integren 2, 1 i 2 protons respectivament. La presencia dels senyals aromàtics, juntament amb la desaparició del protó del grup hidroxil, confirma la correcte instal·lació del grup protector.

A l'espectre de ¹H del producte **4** (Taula 4.1 i Figura 8.3 de l'annex) només apareixen dos senyals corresponents als metils del grup cetal en posició 1,2. També s'observen els senyals característics de l'anell furanòsid, del grup benzoat i dos senyals amples a 3.18 i 2.27 ppm que integren un protó cadascun, i que corresponen als dos nous alcohols presents en la molècula un cop desprotegit el cetal a les posicions 5,6.

d'acoblament expressades en Hz.			
Posició	2	3	4
H1	5.94 (d); ³ J ₁₋₂ = 3.6	5.95(d); ³ J ₁₋₂ = 3.7	6.00 (d); ${}^{3}J_{1-2}=3.7$
H2	4.53 (d); ³ J ₂₋₁ = 3.6	4.63(d); ³ J ₂₋₁ = 3.7	4.71 (d); ³ J ₂₋₁ = 3.7
H3	4.36-4.31 (m)	5.50(d); ³ J ₃₋₄ = 2.6	5.52 (d); ³ J ₃₋₄ = 2.5
H4	4.07 (dd); ${}^{3}J_{3-4}=2.8$, ${}^{3}J_{4-5}=$	4.39-4.32 (m)	4.30 (dd); ³ J ₃₋₄ = 2.5,
	7.5		$^{3}J_{4-5}$ = 8.7
H5	4.36-4.31 (m)	4.39-4.32 (m)	3.89-3.84 (m)
H6 i H6'	4.17 i 3.98 (dd);	4.12-4.06 (m)	3.78-3.72 (m)
	${}^{3}J_{6-5}$ = 6.2, 5.6, ${}^{2}J_{6-6}$ = 8.6		
CH ₃ (cetal)	1.50, 1.44, 1.36, 1.32 (s)	1.55, 1.41, 1.32, 1.27 (s)	1.55 (s), 1.34 (s)
C ₆ H ₅ (Bz)	-	8.04-8.01 (m),	8.04-8.02 (m),
		7.61-7.57 (m),	7.63-7.58 (m),
		7.48-7.44 (m)	7.48-7.44 (m)
CH ₂ (PMB)	-	-	
OCH ₃ (PMB)	-	-	
C_6H_5 (PMB)	-	-	
OH	2.55 (a)	-	3.18 (a), 2.27 (a)

Taula 4.1. Dades RMN de ¹H dels compostos **2–4** en cloroform deuterat. Desplaçaments químics expressats en ppm respecte a tetrametilsilà. Constants d'acoblament expressades en Hz.

s= singlet, d= doblet, dd= doble doblet; m=multiplet; a= senyal ample.

L'etapa d consisteix en la protecció de l'alcohol primari que es troba sobre la posició 6 amb un grup *tert*-butildimetilsilà. La reacció es duu a terme amb clorur de *tert*butildimetilsilà (TBDMSCI) en presència d'imidazole, que actua com a base desprotonant l'intermedi de reacció oxoni.¹⁰ El solvent és la *N*,*N*-dimetilformamida (DMF) que a més a més actua com a catalitzador, tal i com és mostra en el següent mecanisme (Figura 4.2).¹¹



Esquema 4.3. Mecanisme de reacció de la etapa d.

Cal destacar que aquesta reacció és selectiva a la protecció de l'alcohol primari sobre la posició 6 en presència d'un alcohol secundari sobre la posició 5. Això és degut a que el grup TBDMS està molt impedit, i per tant, gràcies al control cinètic de la reacció, es pot protegir el alcohol primari molt menys impedit, sense que es protegeixi el secundari i obtenir el producte **5**. Es tracta d'un nou producte i per tant es va fer una caracterització mitjançant RMN ¹H (Figura 4.1) i RMN ¹³C{1H} (Figura 4.2). Per assignar els senyals s'han utilitzat els espectres bidimensionals COSY{¹H,¹H} (Figura 4.3) i HSQC{¹H,¹³C} (Figura 4.4).

En l'espectre de RMN de ¹H (Taula 4.2; Figura 4.1) s'observen els singlets dels protons metílics del grup cetal a 1.56 i 1.37 ppm, i els senyals dels protons aromàtics del grup benzoat (δ =7.42–8.06 ppm). El *tert*-butil del grup TBDMS és fàcilment identificable gràcies a la seva intensitat (ja que integra 9 protons en un sol singlet) a 0.90 ppm, de la mateixa forma que els metils del mateix grup ja que surten molt apantallats, a 0.09 ppm, en un sol singlet que integra 6 protons. També s'identifiquen

els senyals dels protons de l'anell furanòsid, l'assignació dels quals s'ha fet amb l'ajuda de l'espectre de correlació ¹H-¹H (Figura 4.3). Així, s'observa un senyal de correlació entre el protó anomèric (H1) i el doblet a 4.65 ppm, indicant que aquest últim correspon al H2. Si es segueix analitzant l'espectre, s'observa com hi ha un acoblament entre el doblet a 5.59 ppm i el senyal a 4.32 ppm, i que aquest últim s'acobla també amb el senyal a 3.89 ppm. Això indica que el doblet a 5.59 ppm correspon al H3 (degut a que H3 únicament s'acobla amb H4 i no amb H2 degut a la seva disposició en *anti* entre ells), els senyals a 4.32 i 3.89 ppm corresponen als protons H4 i H5, respectivament. Finalment, el protó H5 s'acobla també amb el doblet a 2.64 ppm que es correspon amb el protó de l'alcohol i amb un dels dos protons diastereotòpics de la posició 6. Els senyals dels protons H6 i H6' surten a desplaçaments diferents ja que són diastereotòpics, acoblant-se entre ells i amb el H5.

Taula 4.2. Dades RMN de ¹H i ¹³C{¹H} del compost **5** en cloroform deuterat. Desplaçaments químics expressats en ppm respecte a tetrametilsilà. Constants d'acoblament expressades en Hz.

Posició	¹ H	¹³ C{ ¹ H}
H1	5.96 (d); ³ J ₁₋₂ = 3.7	105
H2	4.65 (d); ³ J ₂₋₁ = 3.7	83.3
H3	5.59 (d); ³ J ₃₋₄ = 2.1	77.2
H4	4.32 (pdd); ³ J ₃₋₄ = 2.1, ³ J ₄₋₅ = 8.9	78.5
H5	3.89 (m)	68.4
H6 i H6'	3.87 (m), 3.78 (dd); ${}^{3}J_{6-5}=5$, ${}^{2}J_{6-6}=10.7$	64.2
CH ₃ (cetal)	1.53, 1.32 (s)	26.2, 26.6
CMe ₂ (cetal)	-	112.2
C ₆ H ₅ (Bz)	7.42-7.47 (m), 7.56-7.60 (m), 8.03-8.06 (m)	128.5, 133.5, 129.8
C=O (Bz)	-	165.5
C (Bz)	-	129.4
CH _{3,} ^t Bu (TBDMS)	0.90 (s)	25.9
CH ₃ (TBDMS)	0.09 (s)	-5.5, -5.4
C, ^t Bu (TBDMS)	-	18.3
OH	2.64 (d); ³ J _{OH-5} = 6.1	-

s= singlet, d= doblet, pdd= pseudo doble doblet, m=multiplet



Figura 4.1. Espectre RMN de ¹H del producte 5 en CDCl_{3.}

En l'espectre de ¹³C{¹H} (Taula 4.2; Figura 4.2) s'observen els senyals corresponents als carbonis de l'anell furanòsid, els del grup isopropiliden, els carbonis de l'anell aromàtic i els del grup TBDMS. Els senyals dels metils del grup TBDMS surten a desplaçaments negatius degut a l'apantallament provocat pel silici.



Figura 4.2. Espectre RMN de ¹³C{¹H} del producte 5 en CDCI_{3.}

SÍNTESI I CARACTERITZACIÓ DE LLIGANDS FOSFIT-FOSFOROAMIDIT QUIRALS DERIVATS DE LA D-(+)-GLUCOSA



Figura 4.3. Espectre RMN bidimensional COSY{¹H, ¹H} del producte 5 en CDCl₃.



Figura 4.4. Espectre RMN bidimensional HSQC{¹H,¹³C} del producte 5 en CDCl₃.

A continuació té lloc la introducció dels grups amina (compostos **6a** i **6b**; Esquema 4.1) mitjançant dues etapes e i f. L'etapa e correspon a la transformació de l'alcohol sobre la posició 5 en un bon grup sortint, i la etapa f és la substitució nucleòfila d'aquest grup sortint per part de l'amina corresponent. La introducció del grup amina va presentar dificultats importants, havent-se de realitzar aproximacions diferents per aconseguir la seva introducció exitosa.

Primerament, es va provar de fer l'etapa e fent reaccionar el compost **5** amb anhídrid tríflic (Tf₂O) en presència de piridina (pyr) durant 1 hora per a formar el compost **8** amb el grup trifluorometansulfonat, també anomenat triflat (Tf).¹⁰ Un cop format es fa reaccionar en la següent etapa sense purificar, degut a que el grup triflat és inestable i pot descomposar, amb ciclohexilamina (CyNH₂) i DMF a 45 °C durant 12 hores (veure Esquema 4.4).¹² Malauradament, aquest procediment no va donar el producte desitjat degut a la eliminació del grup triflat.



Esquema 4.4. Etapes de reacció per la síntesi del compostos **6a** i **6b** utilitzant el grup triflat com a grup sortint.

La segona aproximació va ser introduir un grup metansulfonat, també anomenat mesilat (Ms), com a grup sortint, ja que és més estable que el grup triflat i pot escalfarse més sense produir eliminació, i segueix sent un excel·lent grup sortint. Així, es fa reaccionar el compost **5** amb clorur de metansulfonil (MsCl) i trietilamina en CH₂Cl₂.¹⁰ El mecanisme de reacció consisteix en que la trietilamina desprotona el metil del grup MsCl per a formar un sulfè, i és aquesta espècie la que reacciona amb el compost **5** formant el compost mesilat corresponent **7**, segons el mecanisme mostrat a l'Esquema 4.5.¹³



Esquema 4.5. Mecanisme de reacció de la etapa e.

Inicialment, per la introducció de les corresponents amines es va fer reaccionar el compost **7** tant amb la ciclohexilamina com la benzilamina en DMF a 110 °C durant 24 hores. En aquestes condicions tot i que es va observar la formació dels compostos esperats **6a** i **6b**, malauradament les conversions van ser molt petites (<5%). A continuació és va decidir augmentar la temperatura a 150 °C i utilitzar les amines com a dissolvents. Les reaccions es van dur a terme en un tub d'alta pressió tancat hermèticament. En aquestes condicions, els compostos **6a** i **6b** es van aconseguir amb un rendiment del 28% i 80%, respectivament. Destacar que també es produeix la desprotecció del grup benzoat (veure Esquema 4.1).

El compostos **7**, **6a** i **6b** son nous i per tant es van caracteritzar mitjançant RMN ¹H i RMN ¹³C{¹H} i per l'assignació dels senyals es van utilitzar els espectres bidimensionals $COSY{^{1}H, ^{1}H}$ i $HSQC{^{1}H, ^{13}C}$ (veure Figures 8.4-8.9 de l'Annex). Pels compostos **6a** i **6b** han estat necessaris experiments de caracterització addicionals (HMBC{¹H, ¹³C} i NOE selectiu) per tal de confirmar la introducció dels grups amina en la posició 5.

En l'espectre de RMN de ¹H del compost **7** (Taula 4.3; Figura 4.5) s'observen els singlets dels protons metílics del grup cetal a 1.53 i 1.31 ppm, els senyals dels protons aromàtics del grup benzoat (δ =7.42–8.05 ppm), i el *tert*-butil i els metils del grup TBDMS a 0.90 i 0.09 ppm. També s'identifiquen els senyals dels protons de l'anell

furanòsid. També s'observa un nou senyal singlet a 2.96 ppm que integra 3 protons, que correspon al metil del grup mesilat. Destacar un important desapantallament del H5, degut a la introducció del grup mesilat que retira densitat electrònica.

En l'espectre de ¹³C{¹H} (Taula 4.3; Figura 4.6) s'observen els senyals corresponents als carbonis de l'anell furanòsid, els del grup isopropiliden, els carbonis de l'anell aromàtic, els del grup TBDMS i el carboni del metil del grup mesilat.

Taula 4.3. Dades RMN de ¹H i ${}^{13}C{}^{1}H$ del compost **7** en cloroform deuterat. Desplaçaments químics expressats en ppm respecte a tetrametilsilà. Constants d'acoblament expressades en Hz.

Posició	¹ H	¹³ C{ ¹ H}
H1	5.94 (d); ³ J ₁₋₂ = 3.6 Hz	105
H2	4.63 (d); ³ J ₂₋₁ = 3.6 Hz	83.2
H3	5.53 (d); ³ J ₃₋₄ = 2.8 Hz	75.8
H4	4.60 (dd); ³ J ₄₋₅ = 8.5 Hz, ³ J ₄₋₃ = 2.8 Hz	76.1
H5	5.02 (m)	77.9
H6 i H6'	4.10 i 3.93 (dd i dd); ² J ₆₋₆ = 11.9,	62.8
	³ Ј ₆₋₅ = 4.9 і 2.7 Нz	
CH ₃ (cetal)	1.53 i 1.31 (s)	26.6 i 26.2
CMe ₂ (cetal)	-	112.5
C ₆ H ₅ (Bz)	7.42-7.46 (m), 7.54-7.58 (m), 8.02-	128.5, 133.5, 129.9
	8.05 (m)	
C=O (Bz)	-	165.5
C (Bz)	-	129.3
CH ₃ (Ms)	2.96 (s)	38.8
^t Bu (TBDMS)	0.90 (s)	25.8
CH₃ (TBDMS)	0.09 (s)	-5.5 i -5.4
C (TBDMS)	-	18.3

s= singlet, d= doblet, dd= doble doblet, m=multiplet



Figura 4.5. Espectre RMN de ¹H del producte 7 en CDCI_{3.}



Figura 4.6. Espectre RMN de ¹³C{¹H} del producte 7 en CDCI_{3.}

En l'espectre de RMN de ¹H (Taula 4.4; Figura 4.7) del compost **6a** s'observen els singlets dels protons metílics del grup cetal a 1.44 i 1.28 ppm, el *tert*-butil i els metils del grup TBDMS a 0.87 i 0.06 ppm. També s'identifiquen els senyals dels protons de l'anell furanòsid. Com era d'esperar, el senyal del metil del grup mesilat ha desaparegut, d'igual forma que han desaparegut els senyals dels protons aromàtics del grup benzoat. Degut a la instal·lació de la ciclohexilamina, apareixen senyals de CH₂ a la zona d'alifàtics en tres grups de multiplets, en un rang que va des de 1 a 2.02 ppm. També es pot veure el senyal de l'únic CH del grup ciclohexil a 2.67 ppm en forma de multiplet degut a l'acoblament amb els dos CH₂ veïns.

En l'espectre de ¹³C{¹H} (Taula 4.4; Figura 4.8) s'observen els senyals corresponents als carbonis de l'anell furanòsid, els del grup isopropiliden, els del grup TBDMS i els carbonis del grup ciclohexilamina.

Taula 4.4. Dades RMN de ¹H i ¹³C{¹H} del compost **6a** en cloroform deuterat. Desplaçaments químics expressats en ppm respecte a tetrametilsilà. Constants d'acoblament expressades en Hz.

Posició	¹ H	¹³ C{ ¹ H}
H1	5.89 (d); ³ J ₁₋₂ = 3.7 Hz	105
H2	4.43 (d); ³ J ₂₋₁ = 3.7 Hz	85.8
H3 i H4	4.26-4.22 (m)	77.6 i 76.3
H5	3.25-3.21 (m)	55.3
H6 i H6'	3.75 (dd) i 3.56 (pdd); ² J ₆₋₆ = 9.8 Hz, ³ J ₆₋	62.8
	₅ = 4.8 Hz	
CH ₂ (Cy)	2.02-1.96, 1.74-1.53 i 1.27-1.00 (m)	34.8, 32.3, 25.8, 24.9 i 24.4
CH (Cy)	2.67 (m)	53.2
CH_3 (cetal)	1.44 (s) i 1.28 (s)	26.8, 26.2
CMe ₂ (cetal)	-	111
^t Bu (TBDMS)	0.87 (s)	25.9
CH₃ (TBDMS)	0.06 (s)	-5.5 i -5.4
C (TBDMS)	-	18.2

s= singlet, d= doblet, dd= doble doblet, pdd= pseudo doble doblet, m=multiplet

En la Figura 4.9 es mostra l'espectre bidimensional de correlació HMBC{¹H,¹³C}, que indica acoblament a més d'un enllaç. En aquest espectre podem veure els senyals d'acoblament entre el H5 i el carboni del CH(Cy) i també, tot i que menys intens, l'acoblament entre el protó del CH(Cy) i el C5 de l'anell furanòsid. La Figura 4.10 mostra l'espectre de l'experiment NOE, que s'ha realitzat irradiant selectivament el protó CH(Cy) a 2.67 ppm. En aquest espectre, els senyals que mostren intensitat es corresponen a aquells protons que estiguin pròxims en l'espai al protó irradiat. D'aquesta forma, es pot veure com el CH del grup ciclohexil es troba pròxim al grup TBDMS, a H5, a H6, i a més, als altres protons del grup ciclohexil, mentre que no hi ha cap mena de senyal amb els metils del grup cetal. Així doncs podem concloure que el grup ciclohexilamino es troba sobre el C5 i que s'ha obtingut el producte desitjat **6a**.



Figura 4.7. Espectre RMN de ¹H del producte 6a en CDCI_{3.}



Figura 4.8. Espectre RMN de ¹³C{¹H} del producte 6a en CDCl₃.



Figura 4.9. Espectre RMN bidimensional HMBC{¹H,¹³C} del producte **6a** en CDCl₃. L'ampliació mostra la zona d'acoblament H5-CH(Cy) i CH(Cy)-C5.



Figura 4.10. Espectre RMN NOE del producte 6a en CDCl₃.

Finalment, en l'espectre de RMN de ¹H del producte **6b** (Taula 4.5; Figura 4.11) s'observen els singlets dels protons metílics del grup isopropiliden a 1.46 i 1.30 ppm, el *tert*-butil i els metils del grup TBDMS a 0.90 i 0.09 ppm. També s'identifiquen els senyals dels protons de l'anell furanòsid. Han desaparegut els senyals del grup mesilat i els del grup benzoat. Apareixen els nous senyals corresponents de la benzilamina a 7.34-7.24 ppm, per als protons aromàtics, i a 4.02 i 3.78 ppm, pels senyals dels dos protons diastereotòpics del grup CH₂.

En l'espectre de ¹³C{¹H} (Taula 4.5; Figura 4.12) s'observen els senyals corresponents als carbonis de l'anell furanòsid, els del grup isopropiliden, els del grup TBDMS i els carbonis de la benzilamina.

Posició	¹ H	¹³ C{ ¹ H}
H1	5.89 (d); ³ J ₁₋₂ = 3.6 Hz	104.9
H2	4.46 (d); ³ J ₂₋₁ = 3.6 Hz	85.5
H3	4.26 (m)	77.5
H4	4.24 (m)	76.8
H5	3.20 (m)	58.8
H6 i H6'	3.93-3.89 (dd) i 3.69-3.65 (dd);	62.9
	² J ₆₋₆ = 9.90 Hz, ³ J ₆₋₅ = 7.9 i 5.2 Hz	
CH ₂ (BnNH)	4.02 (d) i 3.78 (d); ² J _{H-H} = 12.5 Hz	51.3
CH (Ar)	7.34-7.24 (m)	128.6, 128.3 i 127.4
C (Ar)	-	138.9
CH ₃ (cetal)	1.46 (s), 1.30 (s)	26.8, 26.2
CMe ₂ (cetal)	-	111.4
^t Bu (TBDMS)	0.90 (s)	25.8
CH ₃ (TBDMS)	0.09 (s)	-5.5 i -5.4
C (TBDMS)	-	18.2
NH	1.8-1.5 (a)	-

Taula 4.5. Dades RMN de ¹H i ¹³C{¹H} del compost **6b** en cloroform deuterat. Desplaçaments químics expressats en ppm respecte a tetrametilsilà. Constants d'acoblament expressades en Hz.

s= singlet, d= doblet, dd= doble doblet, m=multiplet, a= senyal ample

La Figura 4.13 mostra l'espectre bidimensional de correlació HMBC{¹H,¹³C}. En aquest espectre podem veure els senyals d'acoblament entre el H5 i el carboni del CH₂ de la benzilamina, i també l'acoblament entre aquests protons diastereotòpics i el C5. La Figura 4.14 mostra l'espectre de l'experiment NOE, que s'ha realitzat irradiant selectivament un dels protons del CH₂ del grup benzilamino, concretament el que surt a 4.02 ppm. Així, es pot veure com el grup benzilamino es troba pròxim al grup TBDMS, a H5, a H6, i a més, als altres protons de l'anell aromàtic, mentre que no hi ha cap mena de senyal amb els metils del grup cetal. Es pot concloure que el grup benzilamino esta sobre el C5 i que s'ha obtingut el producte desitjat **6b**. Resulta interessant observar que en el cas del grup benzilamino, l'espectre NOE és menys intens i clar que amb el grup ciclohexilamino. Això és degut a que el grup ciclohexilamino és més voluminós i és més fàcil que es trobi proper en l'espai amb els altres grups sobre la molècula de producte.



Figura 4.11. Espectre RMN de ¹H del producte 6b en CDCI_{3.}



Figura 4.12. Espectre RMN de ¹³C{¹H} del producte 6b en CDCI_{3.}

SÍNTESI I CARACTERITZACIÓ DE LLIGANDS FOSFIT-FOSFOROAMIDIT QUIRALS DERIVATS DE LA D-(+)-GLUCOSA



Figura 4.13. Espectre RMN bidimensional HMBC $\{^{1}H, ^{13}C\}$ del producte **6b** en CDCl₃. L'ampliació mostra la zona d'acoblament H5-CH₂(Bn) i CH₂(Bn)-C5.



Figura 4.14. Espectre RMN NOE del producte 6b en CDCl₃.

5. PART EXPERIMENTAL

5.1. Consideracions generals

Les etapes de síntesi b, d i e s'han realitzat en atmosfera inert d'argó utilitzant les tècniques Schlenck en una línia buit/argó. Els dissolvents s'obtenien secs d'un equip purificador de dissolvents i eren reservats sota atmosfera d'argó, exceptuant la *N*,*N*-dimetilformamida que es compra seca emmagatzemada sobre tamís molecular de 4 Å, la trietilamina que s'asseca amb hidrur de calci a reflux durant 24 hores i la piridina que s'asseca amb hidrur de calci a reflux durant 24 hores. Tots els reactius s'empraven tal i com arribaven de la casa comercial, sense cap mena de tractament ni transformació prèvia.

Per a la caracterització dels productes s'ha emprat un espectròmetre variant Germini de 400 MHz. Les dades de desplaçaments químic de RMN ¹H i ¹³C{¹H} es donen en parts per milió respecte al tetrametilsilà (TMS) com a referència interna i utilitzant cloroform deuterat com a dissolvent.

5.2. Procediments de síntesi

Síntesi de 1,2:5,6-di-*O*-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (**2**): A una dissolució de I₂ (12 g, 47 mmol) i 1.5 L d' acetona, s'hi afegeix la D-(+)-glucosa (40 g, 165 mmol). Es deixa reaccionar a temperatura ambient durant tota la nit. Al dia següent es para la reacció afegint una solució saturada de tiosulfat sòdic (Na₂S₂O₃) fins que la solució queda incolora. A continuació s'evapora l'acetona al rotavapor i el producte s'extreu amb diclorometà (3x100 mL). La fase orgànica s'asseca amb sulfat de magnesi anhidre i s'elimina el dissolvent al rotavapor. S'obté el compost **2** en forma de sòlid groc pàl·lid (37.7 g, 65% rendiment).

Síntesi de 3-benzoïl-1,2:5,6-di-*O*-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (**3**): Es dissol el compost **2** (12 g, 46.1 mmol) en diclorometà anhidre (92 mL) i s'afegeix trietilamina (46.3 mL, 332 mmol) i 4-dimetilaminopiridina (0.62 g, 5 mmol). Aquesta solució es refreda fins a 0 °C, i s'afegeix clorur de benzoïl (5.90 mL, 50.7 mmol) gota a gota. Es deixa la reacció agitant tota la nit a temperatura ambient. Al dia següent, es para la reacció afegint aigua freda i s'extreu la fase orgànica amb diclorometà (3x50 mL). La fase orgànica s'asseca amb sulfat de magnesi anhidre. Es purifica el producte mitjançant columna cromatogràfica de sílica utilitzant com a solvent èter de petroli/acetat d'etil (9/1). S'obté el compost **3** en forma d'un xarop groguenc (14.1 g, 84% rendiment).

Síntesi de 3-benzoïl-1,2-*O*-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (**4**): Es dissol el compost **3** (12.5 g, 34.3 mmol) en d'una solució aquosa d'àcid acètic al 90% (171.5 mL). La solució es calenta fins a 60°C i es deixa en agitació durant una hora i 20 minuts. Passat aquest temps, s'evapora el solvent i es fan assecats azeotròpics amb toluè (3x20 mL). Es purifica el producte mitjançant columna cromatogràfica de sílica utilitzant com a solvent èter de petroli/acetat d'etil (1/1). S'obté el compost **4** com a sòlid blanc (10.2 g, 92% rendiment).

Síntesi de 3-benzoïl-1,2-*O*-isopropiliden-6-*O*-[(1,1-dimetilletil)dimetilsilil]- α -D-glucofuranosa (**5**): Es dissol el compost **4** (1.5 g, 4.6 mmol) en DMF anhidre (9.25 mL) i s'afegeix la imidazole (787.2 mg, 11.56 mmol). Aquesta solució es refreda fins a -15 °C i s'afegeix gota a gota una solució de de clorur de *tert*-butildimetilsilà (836.5 mg, 5.55 mmol) en 4.6 mL de DMF anhidre. La reacció es deixa en agitació 1.5 hores a temperatura ambient. Un cop finalitzat aquest temps, s'afegeix aigua (10 mL) i la fase aquosa s'extreu amb èter dietílic (3x10 mL). La fracció orgànica s'asseca amb sulfat de magnesi anhidre. Es purifica el producte mitjançant columna cromatogràfica de sílica utilitzant com a solvent èter de petroli/acetat d'etil (9/1). S'obté el compost **5** com un oli incolor (1.5 g, 89% rendiment).

Síntesi de 3-benzoïl-1,2-*O*-isopropiliden-5-trifluorometansulfonil-6-*O*-[(1,1-dimetilletil) dimetilsilil]- α -D-glucofuranosa (**8**): Es dissol el compost **5** (182.2 mg, 0.54 mmol) en diclorometà anhidre (2.3 mL). Aquesta solució es refreda a -25 °C i s'hi afegeix gota a gota anhídrid trifluorometansulfònic (0.13 mL, 0.75 mmol) i piridina anhidre (0.1 mL, 1.1 mmol). Es deixa la reacció 1 hora agitant a temperatura ambient. A continuació, s'afegeix solució saturada d'hidrogencarbonat de sodi (5 mL) i s'extreu la fase orgànica amb diclorometà (3x5 mL). S'asseca la fase orgànica amb sulfat de magnesi anhidre. S'obté el compost **8** com un oli ataronjat (294.7 mg, 96% rendiment).

Síntesi de 3-benzoïl-1,2-*O*-isopropiliden-5-metansulfonil-6-*O*-[(1,1-dimetilletil) dimetilsili]- α -D-glucofuranosa (**7**): Es dissol el compost **5** (1.4 g, 3.2 mmol) en diclorometà anhidre (25 mL). Aquesta solució es refreda a 0 °C i s'hi afegeix trietilamina anhidre (1.34 mL, 9.6 mmol) i gota a gota clorur de metansulfonil (0.74 mL, 9.6 mmol). Es deixa la reacció 1 hora agitant a temperatura ambient. A continuació, s'afegeix aigua (10 mL) i s'extreu la fase orgànica amb diclorometà (3x15 mL). S'asseca la fase orgànica amb sulfat de magnesi anhidre. Es purifica el producte mitjançant columna cromatogràfica de sílica utilitzant com a solvent èter de petroli/acetat d'etil (4/1). S'obté el compost **7** com un oli incolor (1.55 g, 94% rendiment).

Síntesi de 1,2-O-isopropiliden-5-ciclohexilamino-6-O-[(1,1-dimetilletil)dimetilsilil]-β-Lidofuranosa (**6a**): Es dissol el compost **7** (369 mg, 0.71 mmol) en ciclohexilamina (3 mL , 24.4 mmol) dins un tub de pressió. Es deixa reaccionar tota la nit a 150 °C amb agitació. A continuació s'afegeix solució saturada d'hidrogencarbonat de sodi (10 mL) i s'extreu la fase orgànica amb èter dietílic (3x10 mL). Es purifica el producte mitjançant columna cromatogràfica de sílica utilitzant com a solvent èter de petroli/acetat d'etil (4/1) i trimetilamina al 1,5%. S'obté el producte **6a** en forma de sòlid marró (83 mg, 28% rendiment).

Síntesi de 1,2-*O*-isopropiliden-5-benzilamino-6-*O*-[(1,1-dimetilletil)dimetilsilil]-β-Lidofuranosa (**6b**): Es dissol el compost **7** (399 mg, 0.77 mmol) en benzilamina (3 mL, 24.4 mmol) dins un tub de pressió. Es deixa reaccionar tota la nit a 150 °C amb agitació. A continuació s'afegeix una solució saturada d'hidrogencarbonat de sodi (10 mL) i s'extreu la fase orgànica amb èter dietílic (3x10 mL). Es purifica el producte mitjançant columna cromatogràfica de sílica utilitzant com a solvent èter de petroli/acetat d'etil (4/1) i trimetilamina al 1%. S'obté el producte **6b** en forma d'oli grocataronjat (263 mg, 80% rendiment).

5.3 Llistat dels reactius emprats i manipulació

En la taula 5.1 es pot veure un resum dels reactius emprats en aquest treball, la seva perillositat i consells de manipulació.

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

Compost	Puresa i casa	Perillositat	Manipulació
	comercial	(Pictogrames)	
4-Dimetilaminopiridina	≥99%,		Guants de nitril, ulleres de
	Sigma-Aldrich		seguretat, bata. Manipular
		• • • •	en vitrina.
Acetat d'etil	≥99.5 %,		Guants de nitril, ulleres de
	Thermofisher	\bigvee	seguretat, bata. Manipular
			en vitrina.
Acetona	≥99.5%,		Guants de nitril, ulleres de
	Thermofisher	\checkmark	seguretat, bata. Manipular
			en vitrina.

Àcid acètic glacial	≥99.8%,		Guants de nitril, ulleres de
	Thermofisher		seguretat, bata. Manipular
			en vitrina.
Anhídrid	≥99%,		Guants de nitril, ulleres de
trifluorometansulfònic	Sigma-Aldrich		seguretat, bata. Manipular
			en vitrina.
Benzilamina	≥99%,		Guants de nitril, ulleres de
	Sigma-Aldrich		seguretat, bata. Manipular
			en vitrina.
Bicarbonat de sodi	≥99.8%,	No perillós	Guants de nitril, ulleres de
	Across Org		seguretat, bata.
Ciclohexilamina	≥99.9%,		Guants de nitril, ulleres de
	Sigma-Aldrich		seguretat, bata. Manipular
			en vitrina.
Clorur de benzoïl	99.%,		Guants de nitril, ulleres de
	Across Org.		seguretat, bata. Manipular
			en vitrina.
Clorur de metansulfonil	≥99.5%,		Guants de nitril, ulleres de
	Sigma-Aldrich		seguretat, bata. Manipular
			en vitrina.
Clorur de tert-	97%,		Guants de nitril, ulleres de
butildimetilsilà	Sigma-Aldrich		seguretat, bata. Manipular
			en vitrina.
D-(+)-glucosa	≥99.5%,	No perillós	Guants de nitril, ulleres de
	Across Org.		seguretat, bata.
Diclorometà	≥99.8%,		Guants de nitril, ulleres de
	Thermofisher		seguretat, bata. Manipular
			en vitrina.
Èter de petroli	≥99.9 %,		Guants de nitril, ulleres de
	Thermofisher		seguretat, bata. Manipular
			en vitrina.
Èter dietílic	≥99.9 %,		Guants de nitril, ulleres de
	Thermofisher		seguretat, bata. Manipular
			en vitrina.

Imidazole	99.%,		Guants de nitril, ulleres de
	Across Org.		seguretat, bata. Manipular
			en vitrina.
lode	≥99.8%,		Guants de nitril, ulleres de
	Across Org		seguretat, bata. Manipular
			en vitrina. Sublima.
N,N-dimetilformamida	≥99.8%,		Guants de nitril, ulleres de
	Across Org		seguretat, bata. Manipular
			en vitrina.
Sulfat de magnesi	≥98%,	No perillós	Guants de nitril, ulleres de
	Sigma-Aldrich		seguretat, bata.
Tiosulfat de sodi	≥99%,	No perillós	Guants de nitril, ulleres de
	Sigma-Aldrich		seguretat, bata.
Toluè	≥99.8%,	~ ~ ^	Guants de nitril, ulleres de
	Thermofisher		seguretat, bata. Manipular
		• • •	en vitrina.
Trietilamina	≥99.5%,		Guants de nitril, ulleres de
	Sigma-Aldrich		seguretat, bata. Manipular
		• • •	en vitrina.

6. CONCLUSIONS

En aquest treball s'ha aconseguit sintetitzar amb èxit els compostos resultants de les sis primeres etapes d'una ruta de síntesi total de set etapes per la síntesi dels lligands fosfit-fosforoamidit **L1a** i **L1b**. Així s'ha aconseguit un rendiment total del 12% per l'amino-alcohol **6a** (que conté el grup ciclohexilamino) i del 34% per l'amino-alcohol **6b** (que conté el grup benzilamino). El menor rendiment en l'obtenció del producte **6a** es degut al major impediment estèric del grup ciclohexilamino.

S'ha pogut confirmar la identitat dels productes nous, **5–7**, mitjançant tècniques espectroscòpiques RMN.

In this work, the compounds resulting from the first six steps of a seven-step total synthesis proposed for the preparation of the phosphite-phosphoroamidite ligands L1a and L1b have been successfully achieved. Thus, a total yield of 12% for amino-alcohol **6a** (containing the cyclohexylamino group) and of 34% for amino-alcohol **6b** (containing the benzylamino group) was achieved. The lower yield in the product **6a** is due to the higher steric hindrance of the cyclohexylamino group.

The identity of the new products, **5–7**, has been confirmed by NMR spectroscopic techniques.

7. BIBLIOGRAFIA

- 1. Papaseit, E.; García-Algar, O.; Farré, M. Talidomida: una historia inacabada. *An. Pediatría* **2013**, *78*, 283–287.
- 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 Asymetric Catalysis; Springer: Berlin, 1999. d) Noyori, R. Asymmetric Catalysis: Science and Opportunities (Nobel Lecture 2001). Adv. Synth. Catal. 2003, 345, 15–32.
- a) Zhou, Q.-L. Privileged chiral ligands and Catalysis; Wiley-VCH: Weinheim, 2011. b) Diéguez, M. Chiral ligands. Evolution of ligand libraries for asymmetric Catalysis; CRC Press: Boca Raton, 2021.
- Per revisions veure per exemple: a) Diéguez, M.; Pàmies, O.; Claver, C. Ligands Derived from Carbohydrates for Asymmetric Catalysis. *Chem. Rev.* 2004, *104*, 3189–3216. b) Boysen, M. M. K. Carbohydrates as Synthetic Tools in Organic Chemistry. *Chem. Eur. J.* 2007, *13*, 8648–8659. c) Benessere, V.; Del Litto, R.; De Roma, A.; Ruffo, F. Carbohydrates as building blocks of privileged ligands. *Coord. Chem. Rev.* 2010, *254*, 390–401. d) Woodward, S.; Diéguez, M.; Pàmies, O. Use of sugar-based ligands in selective catalysis: Recent developments. *Coord. Chem. Rev.* 2010, *254*, 2007–2030. e) Boysen, M. M. K. *Carbohydrates-Tools for Stereoselective Synthesis*; Wiley-VCH, Weinheim, 2013.
- Miró, R.; Cunillera, A.; Margalef, J.; Lutz, D.; Börner, A.; Pamies, O.; Diéguez, M.; Godard, C. Rh-Catalyzed Asymmetric Hydroaminomethylation of α-Substituted Acrylamides: Application in the Synthesis of RWAY. *Org. Lett.* 2020, *22*, 9036–9040.
- 6. Kartha, K. P. R. Iodine, a Novel Catalyst in Carbohydrate Reactions I. O-Isopropylidination of Carbohydrates. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3415–3416.
- Margalef, J.; Slagbrand, T.; Tinnis, F.; Adolfsson, H.; Diéguez, M.; Pàmies, O. Third-Generation Amino Acid Furanoside-Based Ligands from D-Mannose for the Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketones: Catalysts with an Exceptionally Wide Substrate Scope. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 4006–4018.
- Xu, S.; Held, I.; Kempf, B.; Mayr, H.; Steglich, W.; Zipse, H. The DMAP-Catalyzed Acetylation of Alcohols - A Mechanistic Study (DMAP = 4-(Dimethylamino)Pyridine). *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4751–4757.

- Gallier, F.; Peyrottes, S.; Périgaud, C. Ex-Chiral-Pool Synthesis of β-Hydroxyphosphonate Nucleoside Analogues. *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 925– 933.
- Margalef, J.; Borràs, C.; Alegre, S.; Alberico, E.; Pàmies, O.; Diéguez, M. Phosphite-Thioether/Selenoether Ligands from Carbohydrates: An Easily Accessible Ligand Library for the Asymmetric Hydrogenation of Functionalized and Unfunctionalized Olefins. *ChemCatChem.* **2019**, *11*, 2142–2168.
- a) Patschinski, P.; Zhang, C.; Zipse, H. The Lewis Base-Catalyzed Silylation of Alcohols-a Mechanistic Analysis. *J. Org. Chem.* 2014, *79*, 8348–8357. b) Lv, J.; Luo, T.; Zou, D.; Dong, H. Using DMF as Both a Catalyst and Cosolvent for the Regioselective Silylation of Polyols and Diols. *Eur. J. Org. Chem.* 2019, 6383– 6395.
- 12. Ágoston, K.; Fügedi, P. Preparation of New Type of Organocatalysts Having a Carbohydrate Scaffold. *Carbohydr. Res.* **2014**, *389*, 50–56.
- a) King, J. F. The Return of Sulfenes. *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 10–17. b) King, J. F.; Lam, J. Y. L.; Skonieczny, S. Mechanisms of Hydrolysis and Related Nucleophilic Displacement Reactions of Alkanesulfonyl Chlorides: PH Dependence and the Mechanism of Hydration of Sulfenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1743–1749.

8. ANNEXOS

8.1 Espectres RMN ¹H



Figura 8.1. Espectre RMN de ¹H del producte 2 en CDCI_{3.}







Figura 8.3. Espectre RMN de ¹H del producte 4 en CDCI_{3.}



Figura 8.4. Espectre RMN bidimensional COSY{¹H,¹H} del producte 7 en CDCl₃.

SÍNTESI I CARACTERITZACIÓ DE LLIGANDS FOSFIT-FOSFOROAMIDIT QUIRALS DERIVATS DE LA D-(+)-GLUCOSA



Figura 8.5. Espectre RMN bidimensional HSQC{¹H,¹³C} del producte 7 en CDCl₃.



Figura 8.6. Espectre RMN bidimensional COSY{¹H, ¹H} del producte 6a en CDCl₃.

SÍNTESI I CARACTERITZACIÓ DE LLIGANDS FOSFIT-FOSFOROAMIDIT QUIRALS DERIVATS DE LA D-(+)-GLUCOSA



Figura 8.7. Espectre RMN bidimensional HSQC{¹H,¹³C} del producte 6a en CDCl₃.



Figura 8.8. Espectre RMN bidimensional COSY{¹H, ¹H} del producte 6b en CDCl₃.

SÍNTESI I CARACTERITZACIÓ DE LLIGANDS FOSFIT-FOSFOROAMIDIT QUIRALS DERIVATS DE LA D-(+)-GLUCOSA



Figura 8.9. Espectre RMN bidimensional HSQC{¹H,¹³C} del producte 6b en CDCl₃.