



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Desenvolupament d'una síntesi industrialitzable d'un fàrmac

Blanca López Barallobre

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

Programa de Doctorat en Química Orgànica

DESENVOLUPAMENT D'UNA SÍNTESI INDUSTRIALITZABLE D'UN FÀRMAC

Blanca López Barallobre

Directors:

Dr. Martí Bartra Sanmartí
Esteve Química S.A.

Dr. Jordi García Gómez
Departament Química Inorgànica i Orgànica
Universitat de Barcelona

Facultat de Química
Departament de Química Inorgànica i Orgànica
Secció Química Orgànica
Universitat de Barcelona



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

EQ ESTEVE

Memòria presentada per Blanca López Barallobre per optar al grau de Doctor per
la Universitat de Barcelona

Dirigida i revisada per:

Dr. Jordi García Gómez

Dr. Martí Bartra Sanmartí

Agraïments

Aquesta tesi doctoral ha estat realitzada entre febrer de 2013 i gener de 2016 al departament de química orgànica de la facultat de química de la Universitat de Barcelona i al departament d'I+D de Esteve Química S.A. sota la direcció del Dr. Jordi García Gómez i del Dr. Martí Bartra Sanmartí i la col·laboració del Dr. Xavier Ariza Piquer i del Dr. Jaume Farràs Soler als quals vull agrair l'oportunitat de fer aquesta Tesi però, sobretot, el temps dedicat, l'ajuda i els coneixements transmesos durant aquests anys.

També a tots els companys amb els que he compartit laboratori per fer-me més amena i divertida aquesta experiència i pels bons moments viscuts, els quals han passat a formar part de la meva vida convertint-se en grans amics. Us trobaré molt a faltar!

Per una altra banda, també voldria donar les gràcies a Esteve Química S.A. i a AGAUR (Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca) de la Generalitat de Catalunya pel finançament prestat i, sobretot, per la confiança dipositada i la formació rebuda, així com també als companys d'Esteve Química per la seva ajuda i suport.

També vull agrair a la meva família pel seu suport incondicional i a Salva pel seu recolzament i la seva paciència en els moments més durs.

Per últim vull dedicar aquests treball als meus pares, sense els quals no seria la persona que sóc avui.

“Todos los problemas son llamadas de atención para nuestra creatividad. No hay problemas, sólo oportunidades disfrazadas”

John W. Gardner

ÍNDEX GENERAL

PART TEÒRICA

INTRODUCCIÓ GENERAL.....	15
1. SÍNTESE D'UN FRAGMENT D'UN COMPOST ANTIVÍRIC.....	23
2. NOVA APROXIMACIÓ A UN FÀRMAC ANTIHIPERTENSIU.....	93
3. RESUM I CONCLUSIONS.....	147

PART EXPERIMENTAL

INSTRUMENTACIÓ, DISSOLVENTS I TÈCNIQUES.....	161
1. SÍNTESE D'UN FRAGMENT D'UN COMPOST ANTIVÍRIC.....	165
2. NOVA APROXIMACIÓ A UN FÀRMAC ANTIHIPERTENSIU.....	223

<i>ACRÒNIMS I ABREVIATURES.....</i>	265
--	------------

<i>LLISTA DE COMPOSTOS UTILITZATS EN AQUEST TREBALL.....</i>	273
---	------------

<i>BIBLIOGRAFIA.....</i>	285
---------------------------------	------------

PART TEÒRICA

Introducció general

INTRODUCCIÓ GENERAL

Posar al mercat un nou fàrmac és un procés molt llarg i costós i que comporta un risc econòmic important per una empresa farmacèutica. Les inversions necessàries per al llançament d'un nou fàrmac han crescut molt a causa de l'increment en el nombre i complexitat dels assajos clínics exigits abans de comercialitzar-lo. Aquest augment és el resultat d'una legislació més estricta que procura millorar la seguretat dels pacients, però també del fet que sovint els nous fàrmacs s'assemblen molt a d'altres més antics, cosa que obliga a realitzar més proves per poder demostrar les millores (sovint petites) respecte als fàrmacs ja existents.

El desenvolupament d'un procediment millorat per a la producció d'un principi actiu conegut (component més important d'un fàrmac) pot generar propietat industrial valuosa i una possibilitat de negoci. El canvi d'escala necessari per la fabricació de lots industrials d'aquests genèrics requereix una adaptació de medis personals, equips, instal·lacions i mètodes de treball dirigits a un objectiu prioritari: produir medicaments de qualitat.

Un medicament genèric es aquell que es venut sota la denominació del principi actiu que incorpora, i és bioequivalent a la marca original, es a dir, igual en composició, forma farmacèutica i biodisponibilitat. Els genèrics poden ser comercialitzats una vegada ha vençut la patent del medicament original. El desenvolupament d'una nova ruta per a la fabricació d'un fàrmac ja conegut implica fomentar la innovació i la millora continuada en els processos de fabricació augmentant la competitivitat en els plans de producció, el que exigeix un coneixement exhaustiu i científic de tot el procés.

L'objectiu del present Projecte, en el marc d'una col·laboració entre la Universitat de Barcelona i Esteve Química, és el desenvolupament de rutes sintètiques potencialment patentables i industrialitzables d'un antivíric d'interès (o bé d'un intermedi avançat d'aquest) i d'un producte utilitzat per a malalties d'insuficiència cardíaca que es troben ja en el mercat o en fases clíniques molt avançades.

Etapes del desenvolupament industrial d'un nou procés de producció d'un principi actiu

En primer lloc, hi ha una etapa d'avaluació on es realitza un estudi bibliogràfic dels precedents en la síntesi de les molècules susceptibles de ser comercialitzades així com la seva viabilitat tècnica. En el cas d'un potencial genèric, un cop s'arriba a la conclusió que la molècula presenta interès comercial es realitza un estudi exploratori de les possibles rutes per la síntesi del fàrmac en qüestió. Aquesta etapa consisteix en l'estudi exhaustiu de les patents existents, l'anàlisi bibliogràfica de treballs científics relacionats i el treball de laboratori. Un cop triada una nova ruta potencial amb viabilitat industrial, es procedeix a l'etapa de desenvolupament. En aquesta etapa es realitza l'optimització de la ruta sintètica més favorable per a la preparació del principi actiu, així com el seu escalat abans del traspàs a escala industrial.

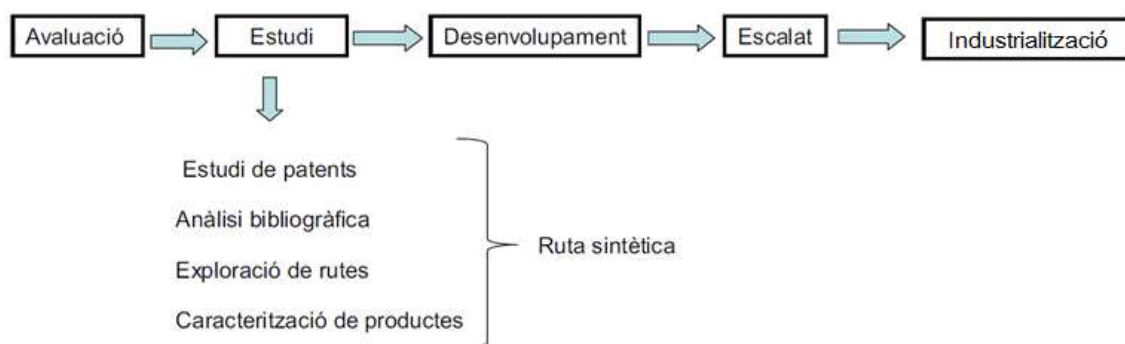


Figura 1

En aquest context, el temps és un factor crític que pot determinar l'èxit o el fracàs de tot el projecte. Per aquest motiu, durant l'exploració de possibles rutes sintètiques s'avaluen diferents aproximacions en paral·lel, escollint com a opció preferent la que ofereix els millors resultats en un temps raonable. Cal destacar que l'esforç en aquesta etapa del projecte està més enfocada a la recerca bàsica d'una nova via d'accés al fàrmac que a l'optimització dels procediments experimentals o a la caracterització completa dels compostos preparats.

Durant el desenvolupament inicial de la ruta, els esforços es centren en adaptar els processos de laboratori a escales superiors. Cal afegir que en aquesta part de la

recerca es poden incloure petites modificacions sintètiques que facilitin l'escalat o l'aïllament d'una etapa de reacció.

Un cop la ruta està ben definida, és el moment d'estudiar i determinar totes les variables de reacció crítiques per a cada etapa del procés, assegurant uns intervals segurs en les condicions de treball que permetin procedir al posterior escalat amb efectivitat. Cal afegir que en procediments sintètics llargs en el desenvolupament es diferencien dos parts de la ruta. Per una banda, per a les etapes inicials (considerades suficientment allunyades del producte final), s'aplica un grau de desenvolupament moderat, on l'objectiu principal és la reproductibilitat de la reacció i el coneixement i control de les impureses majoritàries amb possibilitats d'arribar al final de la síntesi. Per l'altra banda, a partir d'un determinat intermedi avançat, s'aplica un grau de desenvolupament més rigorós amb l'objectiu de poder produir de manera regulatòria el fàrmac. Així l'objectiu principal és la reproductibilitat de la reacció en les condicions òptimes i assegurar la qualitat del producte final.

Finalment, un cop el desenvolupament ha estat completat, es procedeix a l'escalat sota la normativa GMP (good manufacturing practices), la preparació dels lots de registre, de validació, etc.

Aquests passos entre d'altres, són imprescindibles per a la producció industrial i comercialització de qualsevol fàrmac.

És en aquest context, que en la present tesi ens vàrem plantejar com a objectiu el desenvolupament d'una nova aproximació estereoselectiva de dues estructures diferents que presentessin inventiva i valor afegit sobre les existents, i que per tant, fossin patentables i que, poguessin ser desenvolupades industrialment.

CAPÍTOL 1

Síntesi d'un fragment d'un compost antivíric

ÍNDEX

1. SÍNTESE D'UN FRAGMENT D'UN COMPOST ANTIVÍRIC	23
1.1 Introducció i objectius.....	23
1.1.1 L'hepatitis C.....	24
1.1.2 Precedents sintètics en l'obtenció de Boc-amino àcid 2	29
1.1.2.1 Síntesi de 2 a partir de derivats de la <i>L</i> -hidroxiprolina.....	29
<i>Síntesi d'un intermedi amb doble enllaç exocíclic</i>	29
<i>Mètodes de ciclopropanació</i>	31
1.1.2.2 Síntesi del precursor 2 a partir del Boc-Gly-O ^t Bu o del Boc-Gly-OEt	33
1.1.2.3 Formació de l'anell d'imidazole. Obtenció del fragment 1	34
1.1.2.4 Millores més recents.....	35
1.1.3 Objectius	35
1.2 A: Aproximació basada en reaccions de cicloaddició de Trost.....	36
1.2.1 Obtenció dels materials de partida	38
1.2.1.1 Preparació de les imines 21-24	38
1.2.1.2 Síntesi del lligand quirals (25)	40
1.2.2 Proves de cicloaddició basades en el mètode de Trost	41
1.2.3 Resum i discussió de resultats	45
1.3 B: Aproximació basada en una reacció descrita per Wipf i col.	46
1.3.1 Obtenció de l'alquí de partida (39).....	47
1.3.2 Proves de la reacció de Wipf amb l'alquí 39	49
1.3.3 Resum i discussió de resultats	50
1.4 C: Aproximació basada en la monoaddició d'imidazole a l'anhídrid itacònic i derivats.....	51
1.4.1 Proves d'alquilació amb l'anhídrid itacònic.....	52
1.4.2 Utilització de derivats de l'anhídrid itacònic.....	53

1.4.2.1 Síntesi dels derivats de l'anhídrid itacònic.....	54
1.4.2.2 Proves d'addició amb els derivats de l'anhídrid itacònic.....	55
1.4.3 Resum.....	55
1.5 D: Aproximació basada en alquilacions de l'<i>N</i>-Boc piroglutamat d'etil	57
1.5.1 Proves d'enolització	58
1.5.2 Proves d'alquilació del piroglutamat.....	59
1.5.3 Alternatives sintètiques.....	61
1.5.4 Adaptació d'un procediment de la bibliografia	64
1.5.5 Resum i discussió de resultats	67
1.6 E: Aproximació basada en alquilacions descrites per Myers utilitzant un auxiliar quiral (pseudoefedrina).....	69
1.6.1 Proves d'alquilació.....	71
1.7 F: Aproximació basada en l'alquilació enantioselectiva d'una imina derivada de la glicina	73
1.7.1 Proves utilitzant el catalitzador de Maruoka (81)	76
1.7.2 Proves utilitzant el catalitzador 80 derivat de la cinconidina.....	77
1.7.3 Ús de dihalurs al·lílics.....	79
1.7.3.1 Proves d'alquilacions amb els agents alquilants 86 i 87	79
1.7.3.2 Proves de ciclopropanació	81
1.7.4 Resum de la síntesi.....	84
1.8 RESULTATS I DISCUSSIÓ	86

1. SÍNTESI D'UN FRAGMENT D'UN COMPOST ANTIVÍRIC

1.1 Introducció i objectius

L'objectiu marcat en aquest primer capítol va ser el desenvolupament d'una nova síntesi del compost **1** o del seu derivat **2** (Figura 1).

Algunes molècules que contenen aquestes subestructures presenten una elevada activitat antiviral enfront el virus de l'hepatitis C (VHC). Concretament **1** s'ha fet servir en la síntesi de molècules biològicament actives com és el cas de **3** (fàrmac Ledispavir, patentat per Gilead Sciences),¹ que és un inhibidor de la proteïna NS5A codificada per el virus de l'hepatitis C i que està implicada en la replicació d'aquest.²

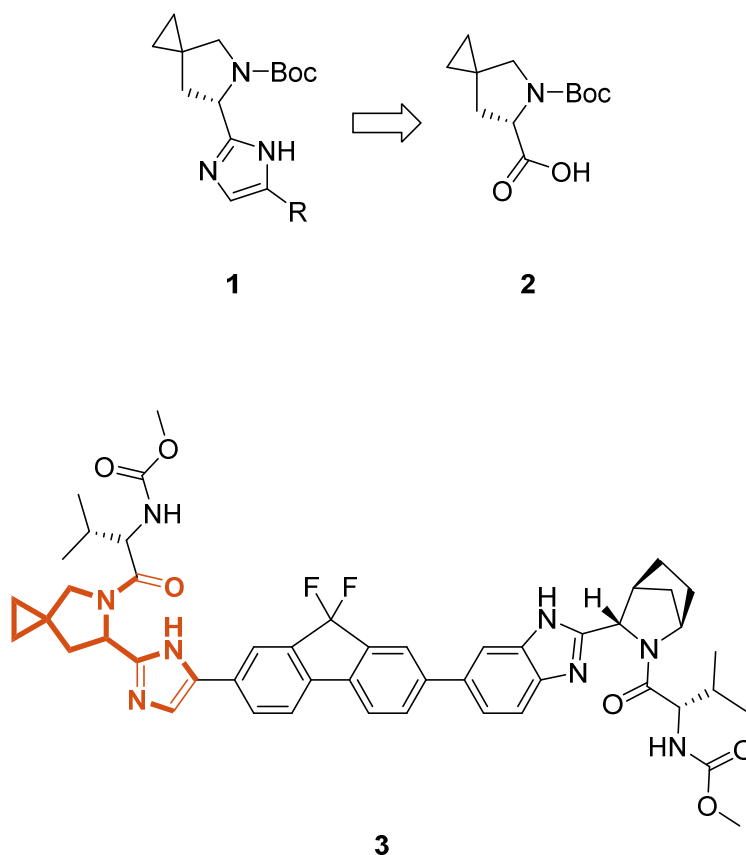
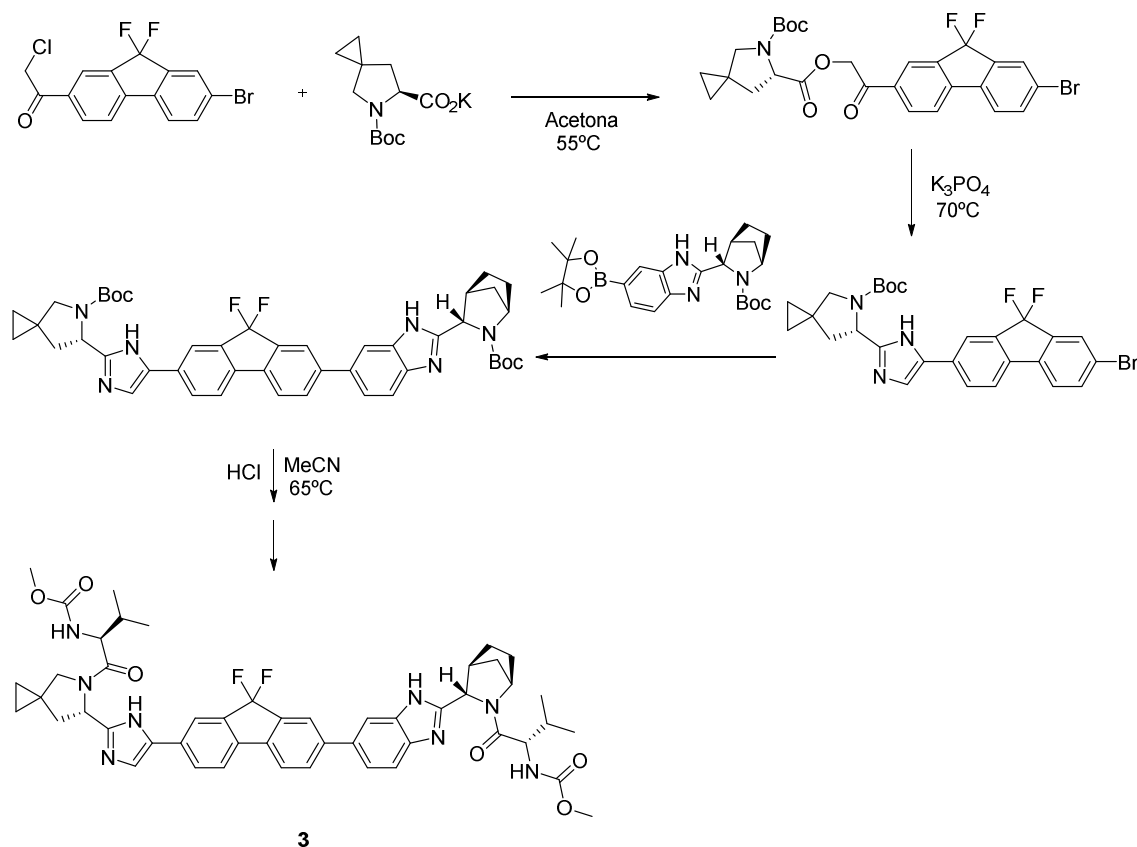


Figura 1

A continuació es mostra un esquema resumit de la síntesi de **3** descrita a la patent de Gilead:¹



Resum de la síntesi descrita per Gilead per al compost 3

1.1.1 L'hepatitis C

L'hepatitis C és un dels diferents tipus d'hepatitis coneguts i és causada pel virus de l'hepatitis C (VHC). Aproximadament un 15% dels casos és de tipus agut, és a dir, el virus acaba sent eliminat de l'organisme sense conseqüències greus a llarg termini. Però en la majoria dels casos (85%) la infecció esdevé crònica i pot afectar el fetge durant molts anys.³ L'hepatitis C pot derivar en cirrosi del fetge i càncer de fetge.

Síntomes

Les persones infectades amb l'hepatitis C acostumen a estar llargs períodes (de vegades molts anys) sense mostrar-ne símptomes i la malaltia roman desapercebuda. De fet, no és gens estrany que la malaltia sigui diagnosticada a conseqüència d'algun fet casual. Els seus símptomes, quan n'hi ha, poden ser dolor

abdominal, cansament, nàusees, vòmits, pèrdua de gana, febre lleu, icterícia (coloració groga de la pell i dels ulls), l'orina fosca i la femta blanquinosa. Sovint l'hepatitis C no causa molèsties a l'infectat fins que no es troba en una fase ja molt avançada, cosa que complica i dificulta l'eficiència del seu tractament. D'aquí ve la importància de fer-ne una detecció precoç.⁴

Epidemiologia

La prevalença mundial de la infecció pel virus de l'hepatitis C és del 3% amb 170 milions de persones infectades. Egipte és el país amb major prevalença, prop del 13% de la població, encara que la infecció es presenta en tot el món amb una ampla variabilitat geogràfica en la seva distribució, com s'observa a la Figura 2.

Els països amb major prevalença es troben a Àfrica i Àsia, mentres que en països com Alemanya, Canadà, i França l'incidència és molt menor.⁵

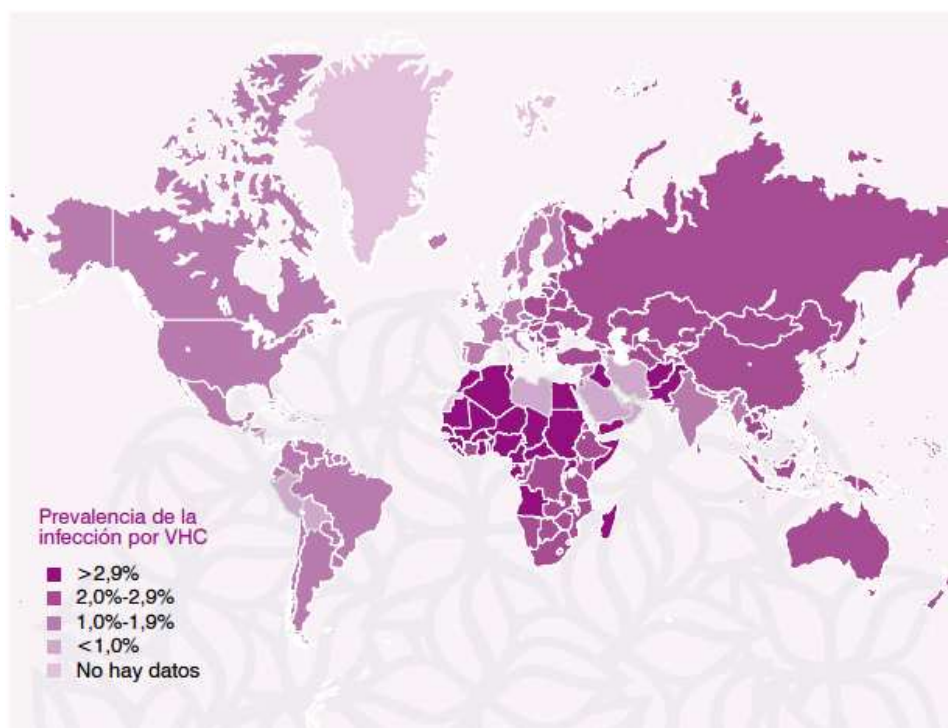


Figura 2. Distribució geogràfica d'infecció per el virus de la hepatitis C (extret ref. 5)

Amb relació a l'edat, als Estats Units i a Europa Occidental, la majoria de les infeccions agudes son d'adults amb edats d'entre 30 i 49 anys, i son rares en els infants.⁵

Transmissió

El virus de l'hepatitis C pot ser transmès per la sang d'una persona infectada. Perquè aquest virus infecti algú cal que la persona sana tingui una ferida a la pell o una punxada que la travessi, de manera que hi pugui haver contacte entre les sangs. Per tant, la majoria dels contagis es produeixen pel fet de compartir agulles, fulles d'afaitar, raspalls de dents o d'altres eines amb restes de sang de persones infectades, o pel fet de fer-se pírcings, tatuatges o tractaments d'acupuntura amb instruments contaminats. És important destacar que la transmissió per via sexual entre infectats únicament pel virus de l'hepatitis C és rara.⁴

Una altra via possible de transmissió és de la mare gestant infectada cap al fill, però és un risc petit, molt menys freqüent que la transmissió de l'hepatitis B. Abans de 1989, la majoria dels contagis es produïen durant les transfusions de sang atès que no se'n podien detectar el virus.⁴

Aspectes microbiològics del VHC⁶

El centre del virus de l'hepatitis C allotja un bri d'àcid ribonucleic (ARN), que conté tota la informació genètica per a la replicació del virus. Menys estable que l'ADN, l'ARN del virus té una gran tendència a la mutació, per aquest motiu existeixen diferents genotips d'aquest. Això pot canviar la forma del virus en una infecció aguda o crònica. El virus de l'hepatitis C (VHC) pertany a la família Flaviviridae, que només afecta els ximpanzés i els humans. Aquest bri d'ARN conté unes 9.600 bases genètiques per determinar la fabricació de 10 proteïnes, però sense una cèl·lula hoste, l'ARN no pot replicar-se.

Una capa de proteïnes envolta l'ARN del virus de l'hepatitis C (embolcall intern o càpsida nuclear). L'exterior del virus està completament cobert per una capa lipídica. Aquesta membrana manté segura el bri d'ARN fins que el virus pugui trobar una cèl·lula hoste i envair-la per començar la seva replicació. En general, el virus complet en solitari mesura entre 50 i 60 nanòmetres i té 20 cares triangulars, és a dir té forma d'icosàedre (Figura 3).⁷

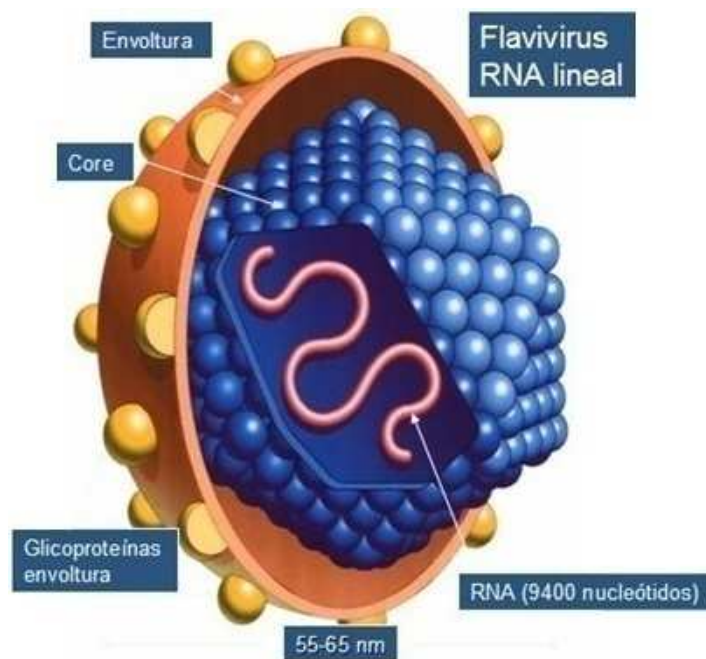


Figura 3. Representació del virus de l'hepatitis C (extret ref. 7)

Patogènesi

Les partícules víriques s'uneixen a receptors de la superfície de les cèl·lules hepàtiques, és a dir, als hepatòcits, entrant en la cèl·lula. Una vegada dins el citoplasma, el VHC utilitza la maquinària intracel·lular per portar a terme la seva pròpia replicació. Aquestes noves partícules víriques són presumiblement alliberades per exocitosi.

El virus de l'hepatitis C té una alta taxa de replicació, amb aproximadament un bilió de nous virus al dia en un individu infectat. El virus posseeix una taxa de mutació excepcionalment alta, un factor que pot ajudar-lo a eludir les defenses de l'hoste.

Per tant, una característica molt important del VHC és la variabilitat genètica, és a dir, l'alt grau d'heterogeneïtat en les seqüències genòmiques. Aquesta característica té implicacions en la patogènia i la persistència del virus, el disseny de vacunes i la selecció de mutants resistents durant el tractament. És a dir, que un aïllament únic del VHC, comprèn molts milions de seqüències diferents però íntimament relacionades.⁸

Tractament

De 15% a 20% dels casos aguts es curen espontàniament, però la majoria de les hepatitis C evolucionen cap a la cronicitat. Quan es diagnostica una hepatitis C crònica cal fer un seguiment mèdic i anàlisis periòdiques dels marcadors hepàtics durant tota la vida, tant si la malaltia remet del tot com si evoluciona activament o es desenvolupa una cirrosi. En aquest darrer cas, el malalt pot arribar a requerir un trasplantament de fetge.⁴

Des de la introducció d'interferó estàndard (proteïna produïda de forma natural pel sistema immunitari dels animals com a resposta a agents patògens, com ara els virus) l'any 1991 per al tractament del VHC crònic van anar augmentant lentament els percentatges de curació, primer amb la incorporació de ribavirina (nucleòsid sintètic, que actua com antiviral) i més tard amb la incorporació d'interferó pegilat.

Actualment, hem passat de disposar d'un arsenal terapèutic escàs, basat en interferó pegilat i ribavirina, amb una eficàcia que amb prou feines sobrepassava el 50%, a disposar dels medicament inhibidors de la proteasa que van aconseguir augmentar les taxes de curació. Trobem ara disponibles una varietat d'agents antivirals directes (AAD) capaços d'eliminar de forma sostinguda la replicació viral entre el 85 i el 100% dels casos, segons el grau de malaltia del pacient. Aquests règims terapèutics causen escassos efectes adversos, permeten tractaments de durada molt més breu i gairebé no requereixen monitorització.⁹

Des del 1 d'abril de 2015, a Espanya, han estat aprovats diferents Antivirals d'Acció Directa (AAD) que combinats entre ells tenen un alt potencial de curació per a tots els genotips del VHC, el que permet prescindir d'interferó i també de la ribavirina en la majoria de pacients.⁹

1.1.2 Precedents sintètics en l'obtenció de Boc-amino àcid 2

1.1.2.1 Síntesi de 2 a partir de derivats de la *L*-hidroxiprolina

Síntesi d'un intermedi amb doble enllaç exocíclic

L'estratègia més habitual per a la obtenció del fragment 1 (i del seu precursor 2) passa per l'ús d'un intermedi amb un doble enllaç exocíclic (Figura 4), que pot derivar de la *L*-hidroxiprolina.

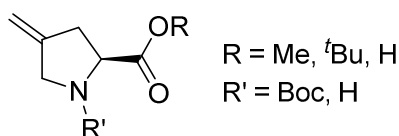
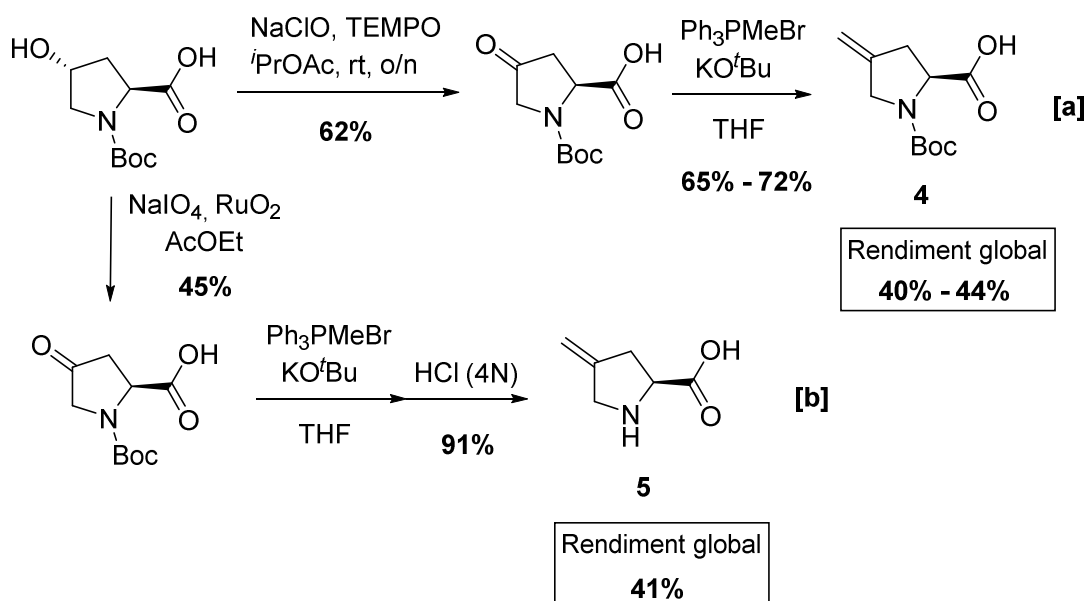


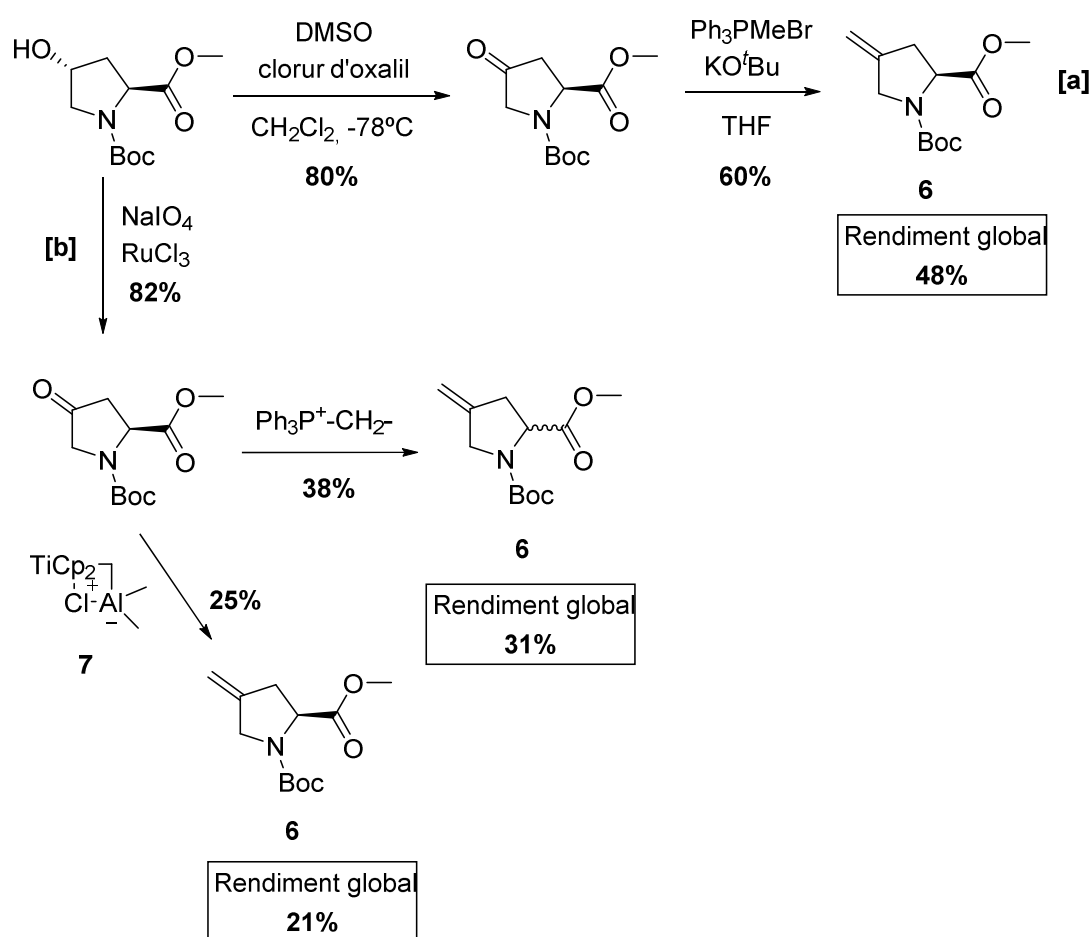
Figura 4. Intermedi amb doble enllaç exocíclic

Si es parteix de l'*N*-Boc-*L*-hidroxiprolina, en una primera etapa cal l'oxidació de l'hidroxil secundari per obtenir la corresponent cetona. Això s'ha fet emprant NaClO i TEMPO (Esquema 1, [a]),¹⁰⁻¹² o bé amb NaIO₄ i RuO₂ amb rendiments més discrets (Esquema 1, [b]).¹³ A continuació, en la formació del doble enllaç exocíclic i l'obtenció dels intermedis 4 i 5, els autors fan servir una reacció de Wittig¹⁰⁻¹² que ofereix uns rendiments prou bons.¹³



Esquema 1. Formació dels intermedis 4 i 5 amb doble enllaç exocíclic

També trobem a la literatura altres variants en l'oxidació de l'èster metílic derivat de l'*N*-Boc-*L*-hidroxiprolina, com per exemple l'oxidació de Swern (Esquema 2, [a])¹⁴ o la utilització de RuCl₃/IO₄⁻ (Esquema 2, [b]).¹⁵ Sobre l'èster metílic, la reacció de Wittig per introduir el doble enllaç exocíclic presenta alguns problemes. Així, Wei Shi i *col.*¹⁴ reporten l'obtenció de **6** amb un 60% de rendiment (Esquema 2, [a]). En canvi, Tymtsunik i *col.*¹⁵ descriuen una ampla racemització durant aquest procés resultant un 38% d'un producte amb només el 3% d'excés enantiomèric, per lo que es van decantar per la utilització del reactiu de Tebbe (**7**) amb què obtingueren **6** amb només un 25% de rendiment.

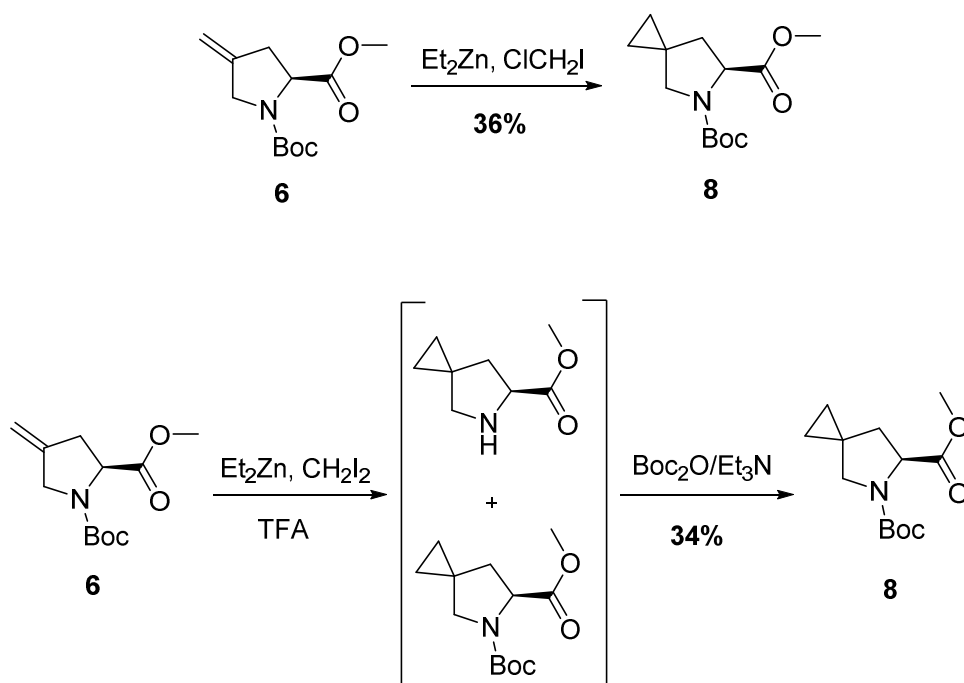


Esquema 2. Metilenciació de l'èster metílic de l'*N*-Boc-*L*-4-hidroxiprolina

Mètodes de ciclopropanació

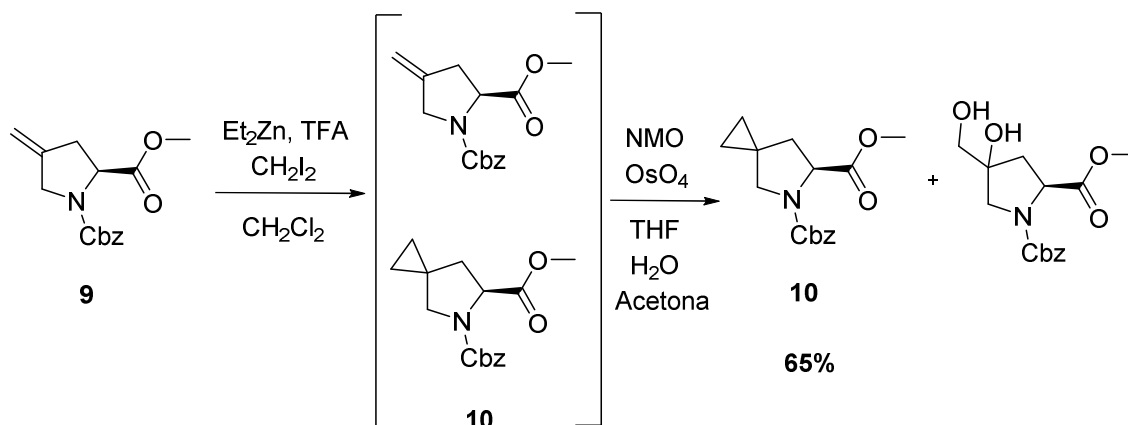
Per la ciclopropanació del doble enllaç, podem trobar a la bibliografia diferents alternatives. La combinació de Et_2Zn amb CH_2I_2 o ClCH_2I per formar el carbè intermedi està àmpliament descrita en diferents patents i articles però sempre amb rendiments discrets o baixos (Esquema 3).

Així, l'ús de Et_2Zn i ClCH_2I condueix a **8** amb rendiments entre 26-36%.^{10,11,16,17} Un rendiment semblant (34%) resulta de l'ús de Et_2Zn , CH_2I_2 i TFA. En aquest cas cal una posterior re-introducció del grup Boc en el subproducte hidrolitzat que es forma durant la ciclopropanació.¹⁵



Esquema 3. Ciclopropanació de **6** amb $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CH}_2\text{I}_2$

Aquests rendiments poden millorar fins a arribar al 65% quan s'utilitzà com a protector del NH un grup Cbz en lloc del Boc (Esquema 4).¹⁸ La ciclopropanació de **9** amb Et_2Zn , CH_2I_2 i TFA dóna una barreja del producte ciclopropanat **10** i material de partida de difícil separació. El tractament posterior de la mescla amb el procediment d'Upjohn amb NMO i OsO_4 permet de separar el material de partida que queda sense reaccionar en forma del seu derivat dihidroxilat.



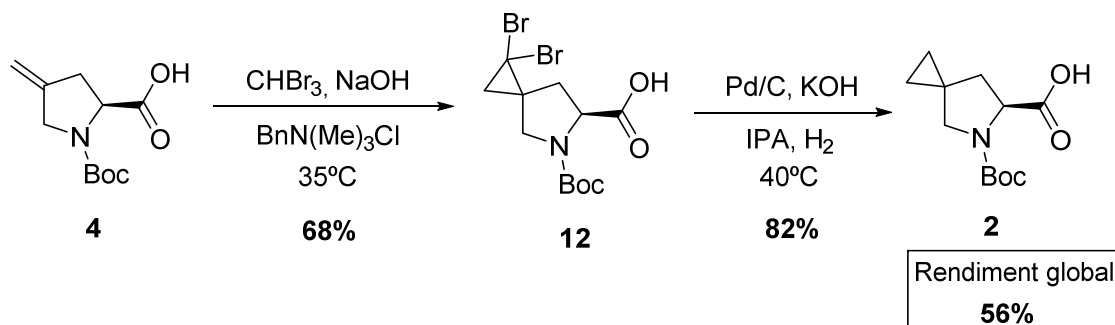
Esquema 4. Ciclopropanació de **9** amb $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CH}_2\text{I}_2$

Una altra opció per a la ciclopropanació del doble enllaç exocíclic utilitzada en algunes patents es basa en l'utilització del dibromocarbè que condueix al ciclopropà dibromat. Cal llavors una etapa posterior de desbromació.

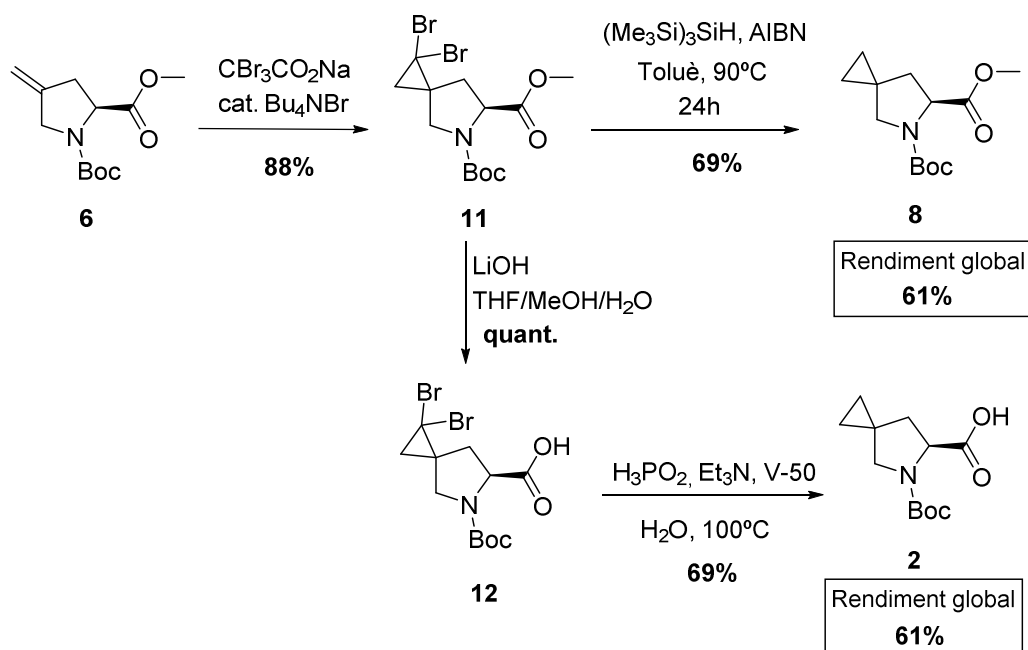
L'accés a l'intermedi dibromat pot fer-se de diferents maneres (Esquema 5), com ara amb CHBr_3 pel derivat àcid **4**² o $\text{CBr}_3\text{CO}_2\text{Na}$ sobre l'ester **6**.^{12,19}

L'etapa de desbromació s'ha portat també a terme de diferents maneres. A partir de l'ester metílic **11**, s'ha descrit l'ús d'una reacció radicalària amb un R_3SiH com a reductor,^{12,19} mentre que partint de l'àcid **12** s'ha emprat àcid hipofosforós amb catalisi de V-50 [dihidroclorur de 2,2'-azobis(2-metilpropionamidina)],^{12,19} o també hidrogenació catalítica amb Pd/C .²

Els rendiments globals descrits per aquests processos oscil·len entre 56-61%.



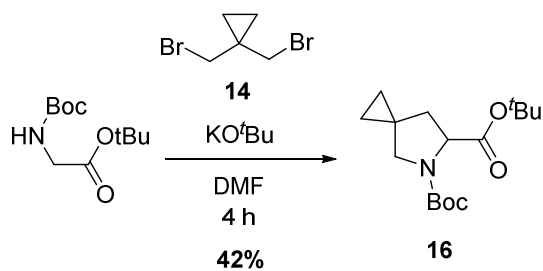
Esquema 5. Obtenció dels derivats ciclopropanats **2** i **8** a través d'intermedis dibromats



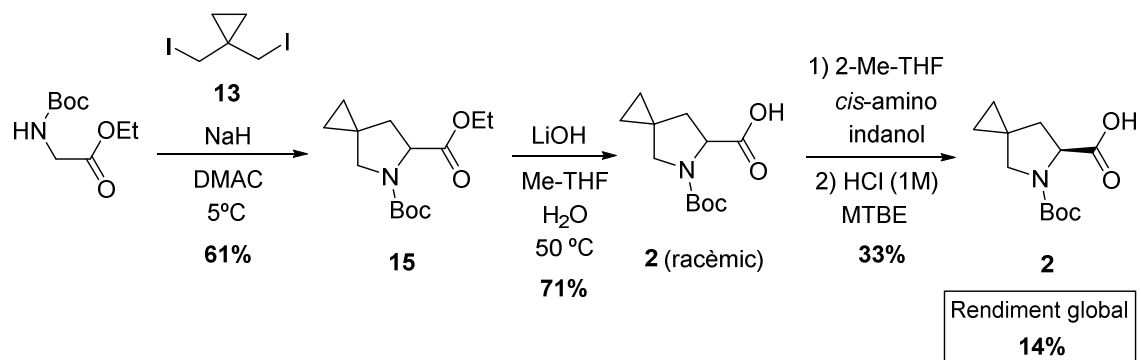
Esquema 5 (continuació)

1.1.2.2 Síntesi del precursor **2** a partir del Boc-Gly-O^tBu o del Boc-Gly-OEt

Una altra aproximació descrita per al precursor ciclopropànic es basa en una doble alquilació del Boc-Gly-O^tBu o del Boc-Gly-OEt amb reactius dihalogenats com **13** o **14**. Aquesta doble alquilació, sobre C i sobre N, crea l'anell pirrolidínic present en els compostos **15** i **16**, respectivament, com a mescla racèmica. Un cop hidrolitzat l'ester, i obtingut l'àcid **2** racèmic els autors efectuen una resolució amb *cis*-amino indanol^{1,2} enantiopur (Esquema 6). Els millors rendiments en l'alquilació s'obtenen utilitzant el reactiu diiodat **13** (61%) però el rendiment global descrit es menor que en els casos anteriors (14%), degut sobretot a l'etapa de resolució.



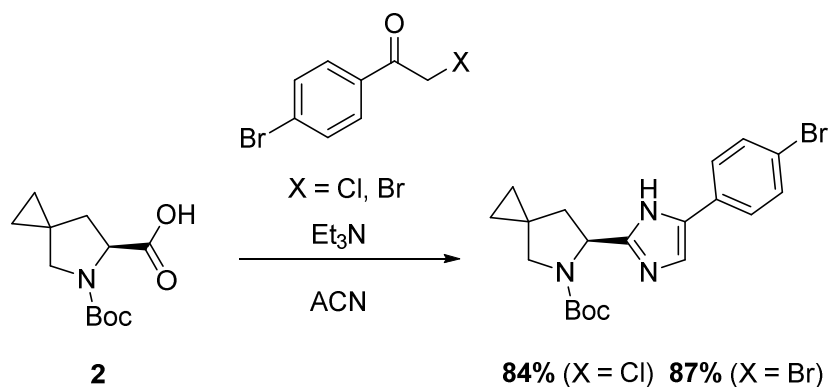
Esquema 6



Esquema 6 (continuació)

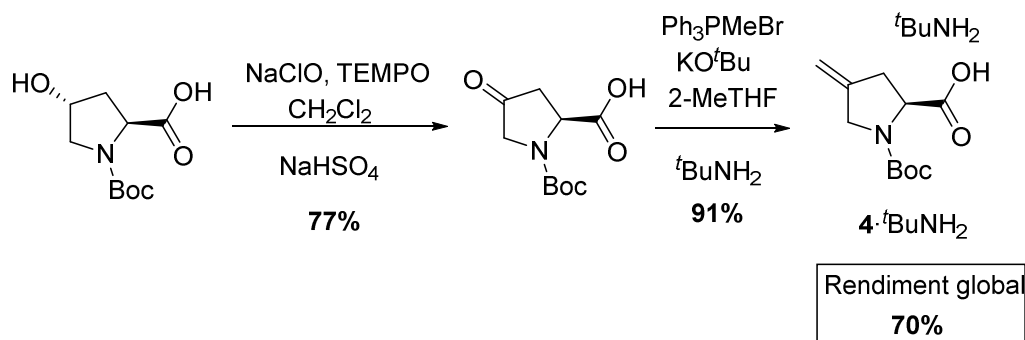
1.1.2.3 Formació de l'anell d'imidazole. Obtenció del fragment **1**

La metodologia més estesa per la transformació de **2** en el derivat imidazòlic buscat es la utilització de diferents α -halo cetones^{20,21} com es mostra a la Esquema 7.



Esquema 7. Formació de l'anell d'imidazole

1.1.2.4 Millores més recents



Esquema 8

Després de la finalització del treball experimental corresponent al present capítol va aparèixer una publicació d'interès.²² Tot i que es basava en estratègies ja conegudes (vegeu Esquema 1) amb petites variants millorava els rendiments descrits prèviament. Consistia en l'oxidació de l'*N*-Boc-*L*-hidroxiprolina a escala de Kilograms en planta pilot utilitzant TEMPO i NaOCl (com en el cas de l'Esquema 1 però amb rendiments millorats i augmentant l'escala) i seguit de la reacció de Wittig amb $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$ (com en el cas de l'esquema 2 però augmentant l'escala i disminuint els equivalents necessaris de Ph_3PMeBr). Es formava així el compost 4 en forma de sal amb un rendiment global del 70%.

1.1.3 Objectius

Com ja hem avançat, el nostre objectiu en el Capítol 1 del present treball ha estat el desenvolupament de rutes sintètiques patentables i industrialitzables per al fragment 1 present en alguns antivírics o bé del precursor d'aquest, el *N*-Boc amino àcid 2.

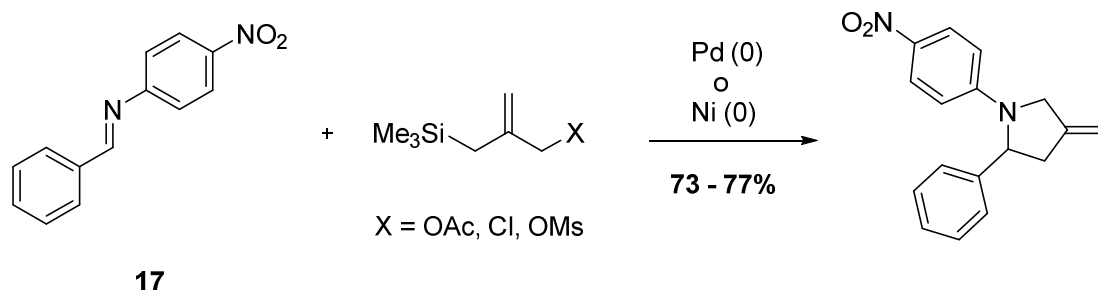
Tot i que ja existien una sèrie d'articles científics i de patents que protegien les vies d'accés més evidents, encara quedaven vies per explorar que donessin la possibilitat d'innovació en un temps raonable i amb possibilitat de ser escalada.

Així, a continuació es discutiran breument les aproximacions estudiades més rellevants. En alguns casos l'exploració va ser relativament breu i es va descartar. En d'altres l'esforç va ser més prolongat i ens va ocupar mesos.

1.2 A: Aproximació basada en reaccions de cicloaddició de Trost

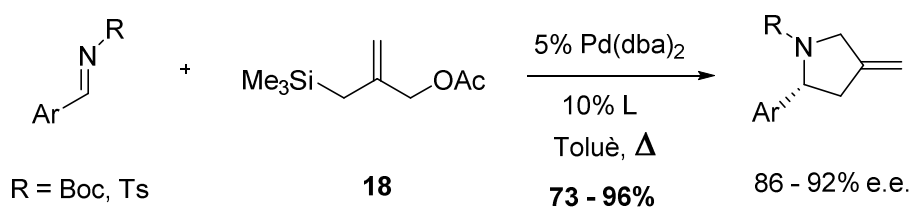
Ens vam plantejar fer ús d'unes cicloaddicions [3+2] d'un sistema al·lílic sobre imines descrites pel grup de Trost.²³⁻²⁶ Aquesta reacció pot esdevenir enantioselectiva si s'utilitzen certs additius quirals.²³⁻²⁵

Un dels primers exemples de la bibliografia per aquest tipus de cicloaddicions [3+2] va ser descrit per Jones i Kemmitt.²⁷ Consistia en cicloaddicions no estereoselectives utilitzant catalitzadors de Pd(0) o Ni(0) [Ni[P(OEt)₃]₄], [Pd₂(dba)₃·CHCl₃]-8P(OEt)₃ i Pd(PPh₃)₄] amb diferents sistemes al·lílics i la imina **17** tal i com es mostra a l'Esquema 9.



Esquema 9. *Cicloaddicions no enantioselectives*

Trost explorà més àmpliament aquest tipus de reaccions i realitzà proves amb diferents tipus de imines, Pd(OAc)₂ com a catalitzador i trifenilfosfina o triisopropil fosfina com a lligand.²⁶ A més, si s'utilitzaven fosfines quirals (L)²³⁻²⁵ com a lligands s'obtenien bones enantioselectivitats (Esquema 10).

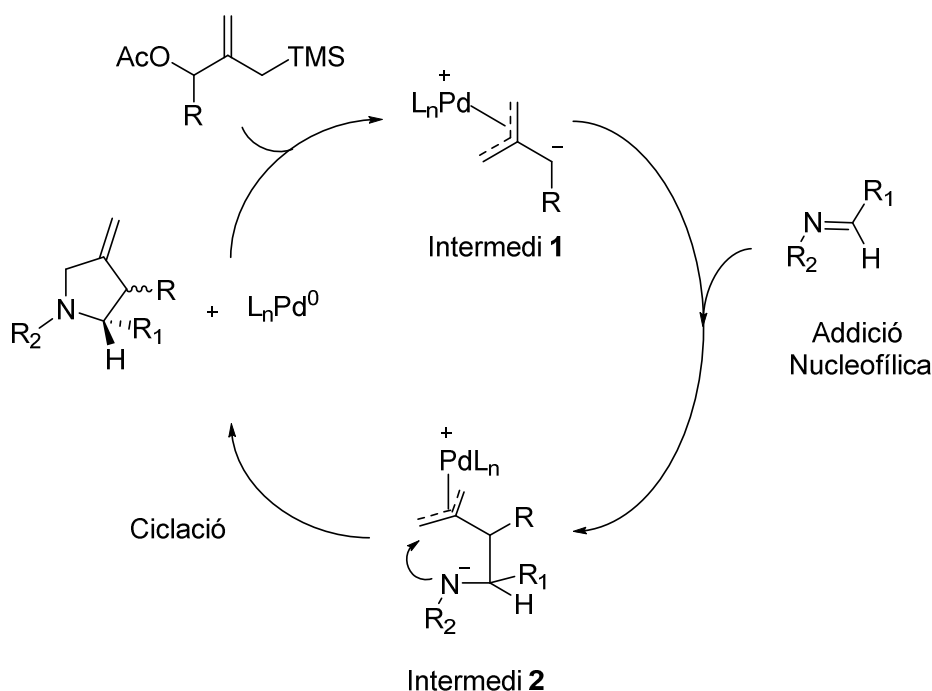


Esquema 10. *Cicloaddicions de Trost enantioselectives*

Els rendiments descrits, així com els excessos enantiomèrics (e.e.) eren excel·lents (73-96%).

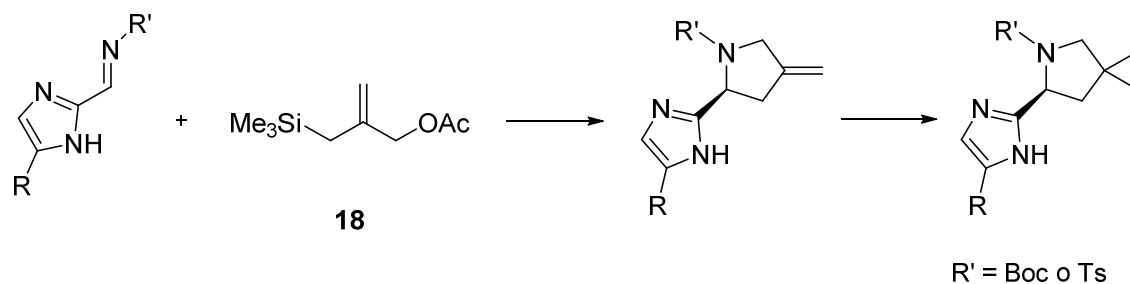
El cicle catalític proposat per a aquest procés es mostra en l'Esquema 11.²⁴ Es creu que la reacció passa a través d'un intermedi zwitteriònic Pd-TMM (intermedi **1**), generat per la ionització *in situ* del donant seguit de la desililació promoguda pel grup acetat.

L'addició d'aquest complex Pd-TMM a la imina, a través d'una addició nucleofílica, seguida del col·lapse de l'intermedi **2** a través de l'atac del nitrogen nucleofílic sobre la espècies π -al·lil pal·ladi dóna el producte final desitjat.



Esquema 11. Cicle catalític de les cicloaddicions de Trost (extret de ref. 24)

A la vista d'aquests precedents, i com s'ha esmentat anteriorment, ens plantejarem una aproximació al compost **1** fent ús de cicloaddicions [3+2] de l'acetat d'al·lil **18** sobre imines que porten incorporat l'anell d'imidazole, com les que es mostren a l'Esquema 12. Tot seguit s'assajaria la ciclopropanació del doble enllaç exocíclic, que en cas de tenir èxit conduiria a l'estructura buscada.

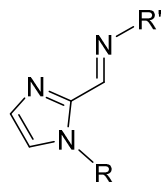


Esquema 12. Proposta sintètica per a l'aproximació A al fragment 1

1.2.1 Obtenció dels materials de partida

1.2.1.1 Preparació de les imines **21-24**

Es va treballar en l'obtenció de diferents imines (Figura 5) per realitzar proves de les cicloadicions descrites per Trost. Això no sempre va ser possible i en algun cas les imines van resultar ser força inestables i/o fàcilment hidrolitzables.



R = H, Me
R' = Boc, Ts

Figura 5. Imines amb un anell d'imidazole

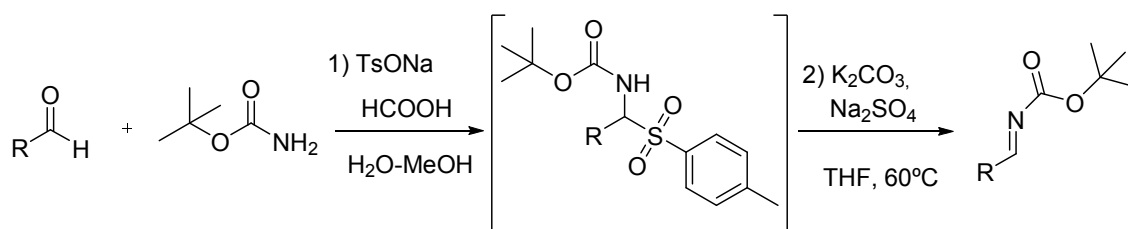
Per a la síntesi de les imines provistes d'un grup Boc es va utilitzar un procediment descrit a la bibliografia que utilitza Ph-SO₃Na i ^tBuO₂C-NH₂.

El mecanisme de reacció, en dues etapes, passa per un intermedi de reacció de tipus α-amino sulfona que no s'aïlla (Esquema 13, a).²⁸ Aquest protocol ha estat emprat per aldehids amb diferents grups R, com per exemple grups alquil o fenil, però no amb grups derivats de l'imidazole com es el nostre cas (Esquema 13).

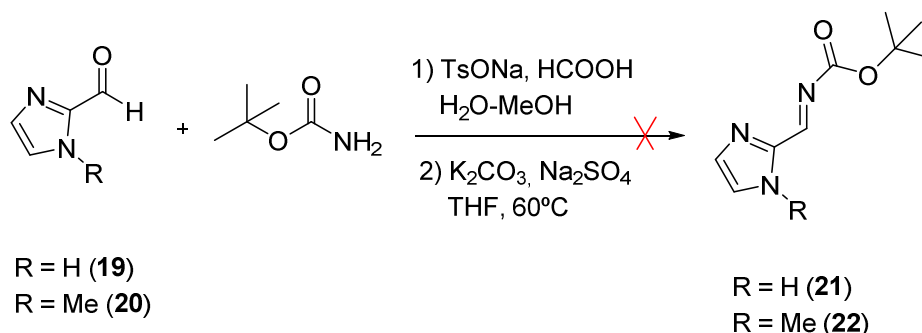
Es van utilitzar dos aldehyds, un d'ells derivat de l'imidazole (**19**) i l'altre de l'*N*-metilimidazole (**20**).

Els resultats no van ser del tot satisfactoris, doncs en tots dos casos les imines **21** i **22** van resultar ser inestables i no es van poder aïllar. S'obtenien mescles on majoritàriament hi havia material de partida degut a la ràpida degradació de les mateixes (Esquema 13).

a) procediment descrit



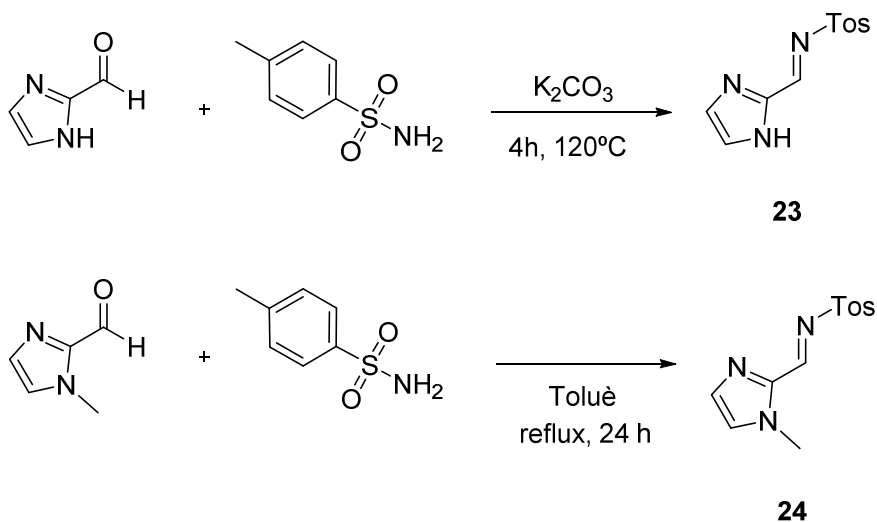
b) proves amb els nostres aldehyds



Esquema 13. Síntesi de les imines amb grup protector Boc

Més fàcil va ser l'obtenció de les imines amb un grup tosil (**23**, **24**) a partir de l'aldehid corresponent i tosílida (Tos-NH₂) (Esquema 14).²⁹

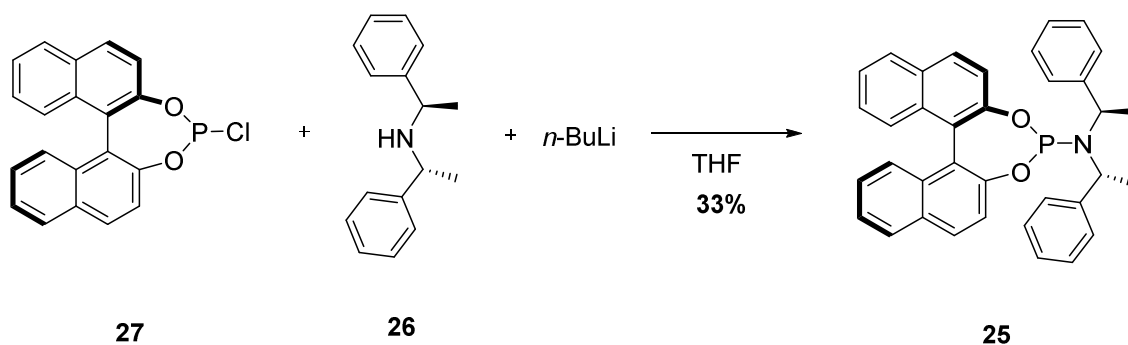
En aquest cas també s'observà certa inestabilitat de les imines tot i que podíem obtenir-les mesclades amb restes de l'aldehid de partida. Les imines s'hidrolitzaven amb el temps i descomposaven quan intentàvem purificar-les per columna cromatogràfica, amb què optarem per fer servir la mescla sense cap purificació en la etapa de cicloaddició.



Esquema 14. *Obtenció de les imines amb grup protector tosil*

1.2.1.2 Síntesi del lligand quiral (**25**)

El lligand quiral emprat en les proves de cicloadició enantioselectiva va ser preparat tal i com es descriu a la bibliografia a partir de reactius comercials. S'utilitzà la amina quiral **26**, la clorofosfina **27** i *n*-BuLi, obtenint **25** amb un rendiment del 33% (Esquema 15).^{30,31}



Esquema 15. *Síntesi del lligand quiral 25*

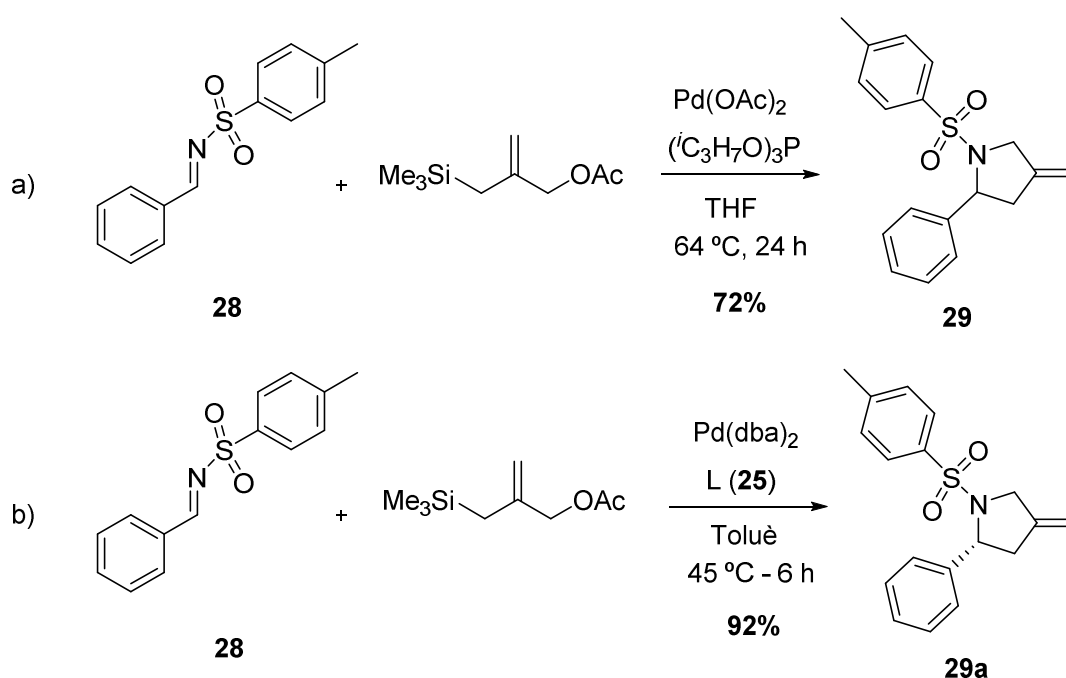
Altres proves utilitzant DMAP i Et₃N enlloc de *n*-BuLi o l'utilització de (R)-BINOL, la amina **26** i PCl₃ no milloraren el rendiment anterior.

1.2.2 Proves de cicloaddició basades en el mètode de Trost

D'entrada volíem veure si érem capaços de reproduir els resultats descrits per Trost i *col.* Per això, es va preparar una de les imines utilitzades per Trost (**28**), derivada del benzaldehyd. Amb aquesta imina es van realitzar un parell de les proves descrites per Trost.^{24,26}

Vam comprovar amb satisfacció que vam ser capaços de reproduir amb èxit les cicloaddicions descrites a la bibliografia, tant la versió no enantioselectiva com la versió enantioselectiva.

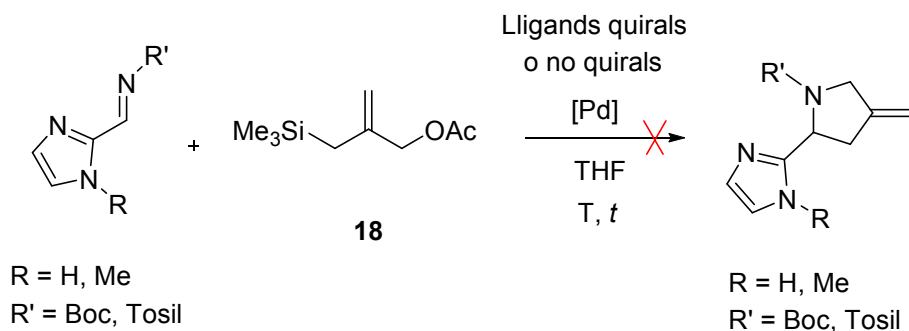
A la versió no enantioselectiva (Esquema 16, a) s'obtingué el producte **29** amb un rendiment del 72%, mentre que a la versió enantioselectiva (Esquema 16, b) utilitzant el lligand quirals **25**, s'obtingué **29a** amb un rendiment del 92% (no es va comprovar l'excés enantiomèric).



Esquema 16. Reproducció de les cicloaddicions descrites a la bibliografia

Seguidament vam procedir a realitzar les proves de cicloaddició amb les nostres imines, utilitzant diferents lligands quirals (compost **25**, (S)-PipPhos) o fosfines no quirals [PPh₃, (i-C₃H₇O)₃P], catalitzadors de Pd (Pd(dba)₂, Pd(OAc)₂) i el compost **18** a diferents temperatures i temps de reacció.

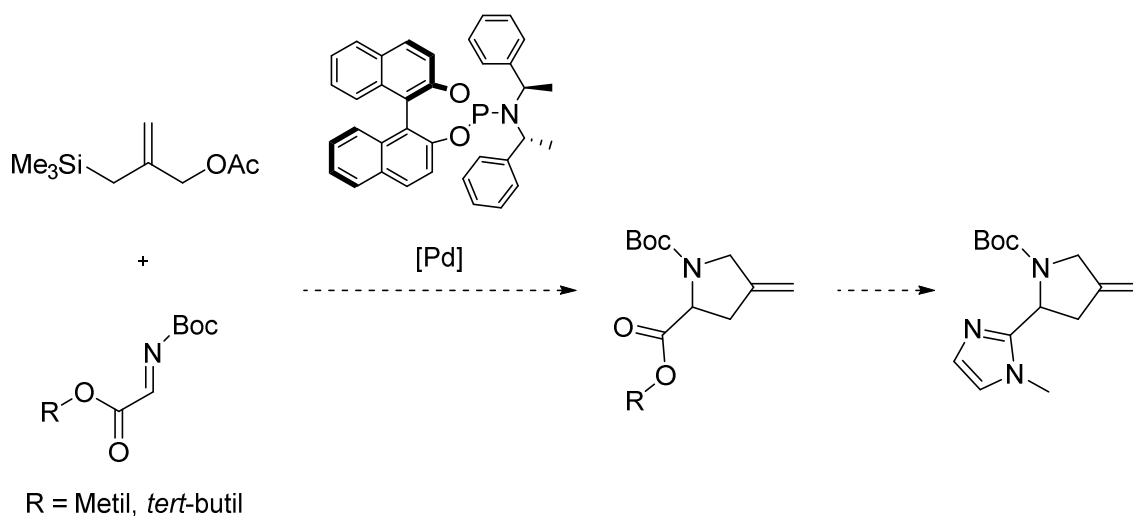
El resultat va ser decebedor. En les diferents proves realitzades vam recuperar sempre el material de partida o bé obteníem una barreja complexa de productes (Esquema 17).



Esquema 17. Proves de cicloaddició amb els nostres substractes

A la vista d'aquests resultats negatius quedava palès que tot i que les cicloaddicions de Trost son reproduïbles sobre els substrats que es descriuen a la bibliografia no eren aplicables a les nostres imines. Aquest fet podria ser degut a la presència de l'anell d'imidazole que podria formar un complex amb el Pd i enverinar el catalitzador, o bé a l'instabilitat de les imines.

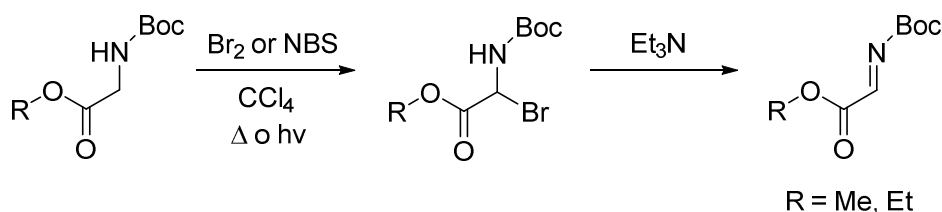
Com a alternativa es va proposar d'utilitzar imines que no continguessin el grup imidazole sinó un grup precursor d'aquest com per exemple un ester, com es mostra a l'Esquema 18.



Esquema 18. Alternativa sintètica a les imines 23 i 24

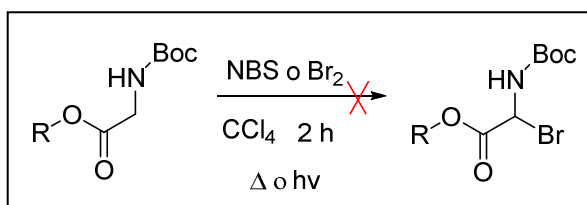
Per posar a prova aquesta opció calia preparar les corresponents imines. Es van provar dos mètodes.

a) Primerament es va provar una reacció descrita a la bibliografia³²⁻³⁶ en la qual utilitzen *N*-Boc-glicinat de metil o d'etil com a material de partida. Aquest procés constava d'una primera etapa de fotobromació seguida d'una dehidrohalogenació de les haloglicines amb trietilamina que condueix a la formació del doble enllaç imínic i s'obtidrien les imines desitjades (Esquema 19).



Esquema 19

Vam realitzar proves utilitzant els glicinats de metil i *tert*-butil. Però en cap cas vam ser capaços de detectar el producte bromat derivat de la primera etapa de bromació radicalària. Algunes de les condicions assajades a les proves de bromació es mostren a la Taula 1.



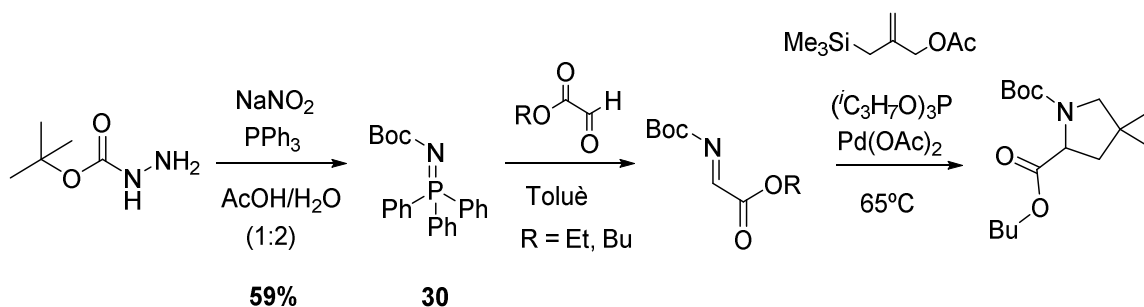
Entrada	R	Font de Brom	T (°C)	hv	Conversió (%)
1	Me	NBS	77	-	0
2	Me	NBS	≤ 30	500 W	0
3	Me	Br ₂	≤ 30	500 W	0
4	^t Bu	NBS	77	-	0
5	^t Bu	Br ₂	≤ 30	500 W	0

Taula 1. Proves de fotobromació

Cal també tenir en compte que aquests derivats bromats dels glicinats son coneguts per la seva inestabilitat. A més, a la literatura s'obtenen com a barreja

amb els materials de partida o amb altres possibles subproductes, per la qual cosa el seu ús en química orgànica es limita.³⁵

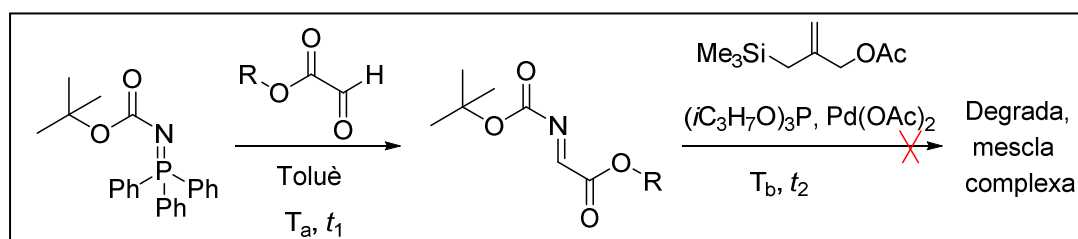
b) Una alternativa per a la obtenció d'aquestes imines descrites a la literatura es basava en una reacció de aza-Wittig^{37,38} com es mostra en l'Esquema 20.



Esquema 20

Utilitzant com a material de partida l'hidrazocarboxilat de *tert*-butil, vam obtenir l'imino fosforat derivat (**30**). Aquest hauria de reaccionar amb un glicoxal per donar la imina desitjada. Tot seguit, en una etapa posterior, es realitzaria la cicloadició.

A la pràctica, es va observar que els glicoxals polimeritzaven amb facilitat i d'altra banda les imines resultants no es podien aïllar, degut a la seva inestabilitat. Per tant, vam realitzar la prova de cicloadició amb la dissolució resultant sense aïllar l'intermedi.



Entrada	R	T _a (°C)	t ₁ (h)	T _b (°C)	t ₂ (h)	Conversió (%)
1	Et	100	18	65	6	0
2	Et	100	10	100	6	0
3	<i>n</i> -Bu	t.a.	0,5	65	18	0
4	<i>n</i> -Bu	100	1	65	18	0

Taula 2

La Taula 2 recull algunes de les condicions de reacció assajades. Per desgracia només s'obtingueren barreges complexes de productes.

A la vista dels problemes derivats de la inestabilitat d'aquestes imines i la polimerització dels glioxalats, es va decidir abandonar aquesta via sintètica.

1.2.3 Resum i discussió de resultats

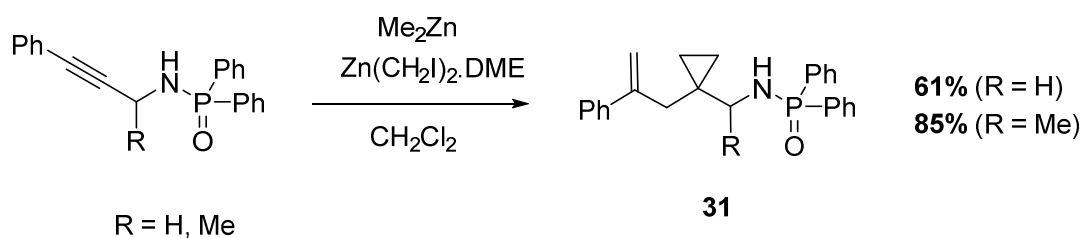
En l'aproximació **A** havíem plantejat cicloaddicions [3+2] d'un sistema al·lílic **18** sobre imines per analogia als resultats descrits pel grup de Trost sobre altres substrats. A més, aquesta reacció podia fer-se potencialment enantioselectiva si s'utilitzen certs additius quirals.

Es realitzaren proves de cicloaddició amb imines derivades de l'imidazole (**21-24**) per obtenir l'intermedi desitjat que seria un precursor per al nostre producte d'interès **1**. Però en tots els casos recuperàvem material de partida o obteníem una barreja complexa de productes. Vam poder concloure que, tot i que érem capaços de reproduir les cicloaddicions de Trost en els substrats de la bibliografia la reacció no funcionava amb les nostres imines. Aquest fet podria ser degut a la presència de l'anell d'imidazole que podria formar un complex amb el Pd i enverinar el catalitzador.

Com a alternativa es va proposar utilitzar imines que no tinguessin el grup imidazole quelatant sinó un grup ester que podia ser precursor d'aquest. Aquesta alternativa va esdevenir inviable a les nostres mans per la dificultat d'obtenir i manipular aquestes imines que resultaren ser inestables. D'altra banda els glioxilats emprats resultaren inestables en les condicions de reacció emprades. A la vista dels resultats negatius obtinguts en les cicloaddicions i les dificultats en la manipulació dels reactius implicats, es va decidir abandonar aquesta via sintètica.

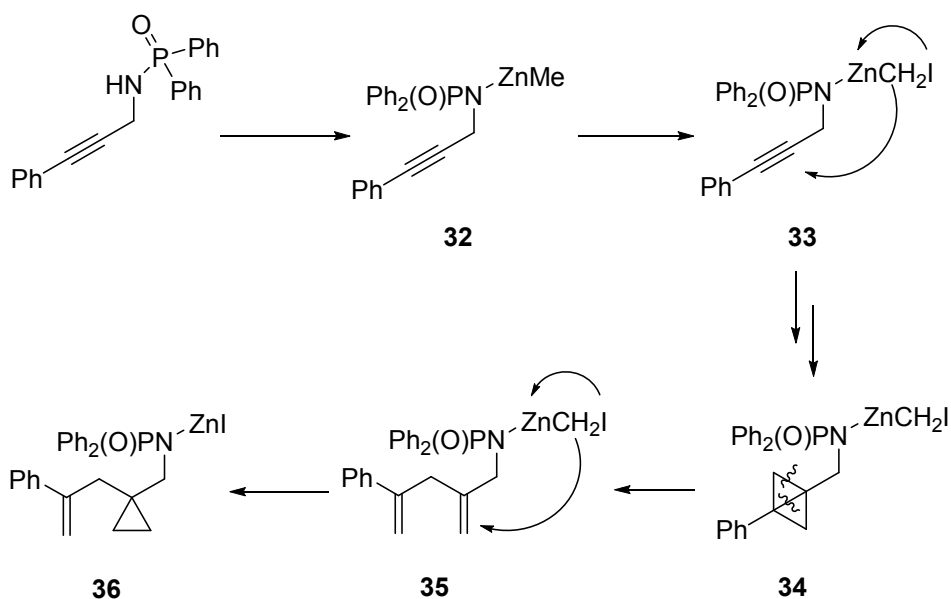
1.3 B: Aproximació basada en una reacció descrita per Wipf i col.

L'aproximació **B** està inspirada en un treball de Wipf i col. que condueix a compostos com ara **31** amb estructura ciclopropànica (Esquema 21)³⁹ a partir de Me_2Zn , $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2\cdot\text{DME}$ i diferents *N*-propargil fosfinamides com a materials de partida.



Esquema 21. Reacció descrita per Wipf i col.

El mecanisme proposat per Wipf i col. per aquesta reacció és bastant complex, i s'esbossa en l'Esquema 22.⁴⁰⁻⁴²

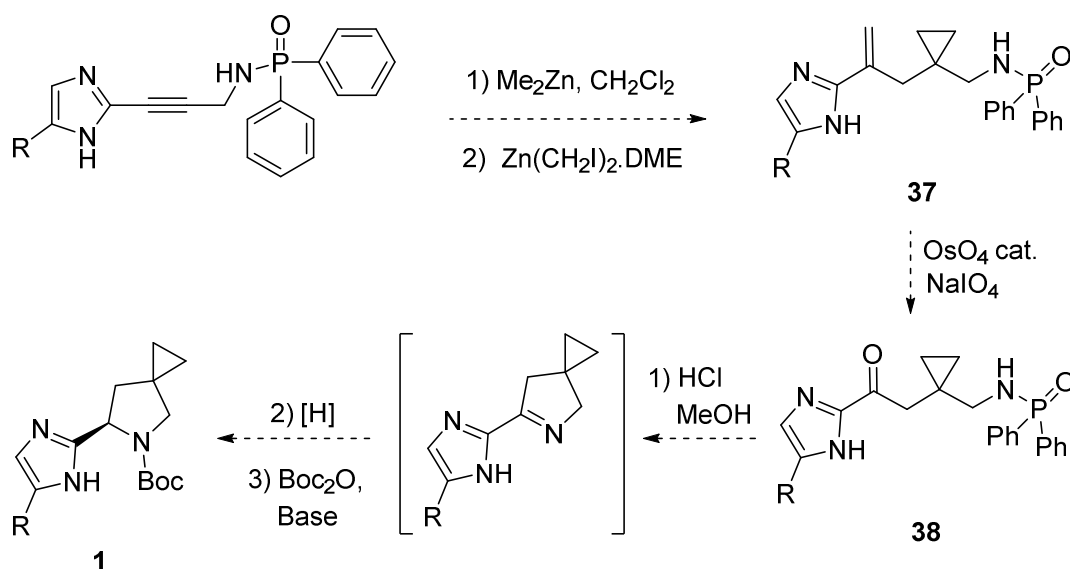


Esquema 22. Mecanisme proposat per la reacció de Wipf

S'ha proposat que el procés s'inicia amb la coordinació del ZnMe_2 a l'àtom del N obtenint l'intermedi **32** i sortida de metà. El posterior bescanvi del Me per CH_2I sobre l'àtom de Zn, genera **33** en el que té lloc una doble ciclopropanació (varies etapes) en el grup alquí per donar l'intermedi bicíclic **34**. Aquests intermedis

reactius són coneguts per la facilitat amb que experimenten a una inserció d'un enllaç- σ amb carbens, produint així el diè **35**. Una última ciclopropanació de l'amina al·lílica, amb la probable assistència de l'amida metal·lada propera al doble enllaç, dona **36**.

La nostra proposta consistia en assajar la reacció de Wipf utilitzant alquins amb anell d'imidazole incorporat (Esquema 23). Una posterior oxidació del doble enllaç de **37** conduiria a la cetona corresponent (**38**) la qual a través de la desprotecció de la fosforamida conduiria a una imina cíclica que podria ser reduïda (si fos possible, enantioselectivament) per obtenir el producte desitjat (**1**).



Esquema 23. Proposta sintètica de l'aproximació B

1.3.1 Obtenció de l'alquí de partida (39)

Vam procedir a l'obtenció de l'alquí de partida **39** (derivat de l'*N*-metil imidazole, Figura 6) per poder fer-lo servir en algunes proves de la reacció de Wipf.

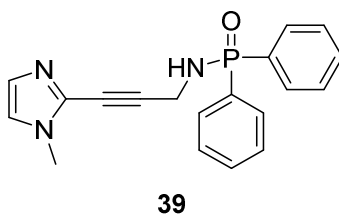
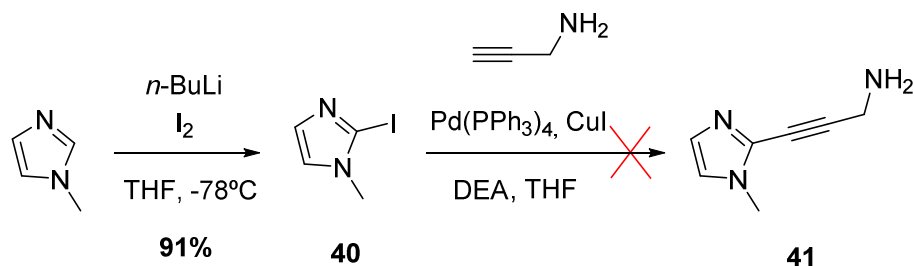


Figura 6

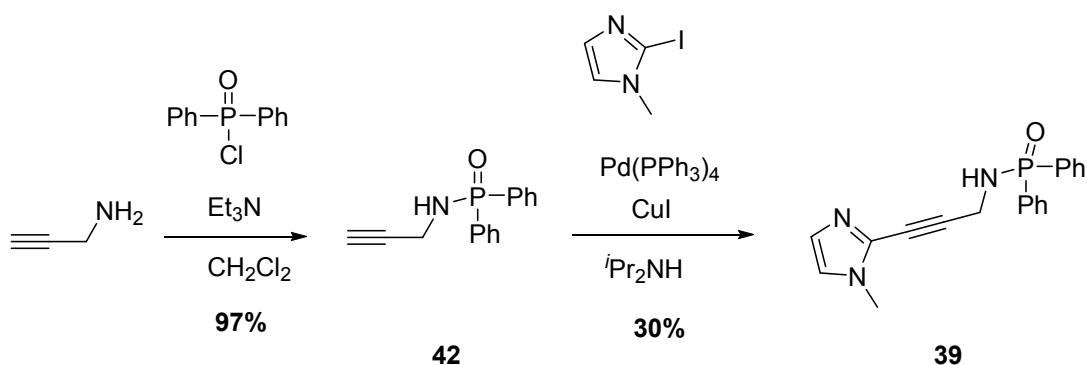
En una primera aproximació (Esquema 24), vam iodar l'*N*-metil imidazole i sobre el compost **40** resultant varem provar un acoblament de Sonogashira per obtenir la amina **41**. A la literatura es troben exemples d'aquesta reacció amb substrats semblants⁴³. Per últim la introducció del grup fosfínic donaria l'alquí **39**.

Malgrat els precedents alentadors, en portar a terme la reacció de Sonogashira, s'obtingué una barreja complexa de productes.



Esquema 24. Síntesi de l'alquí de partida

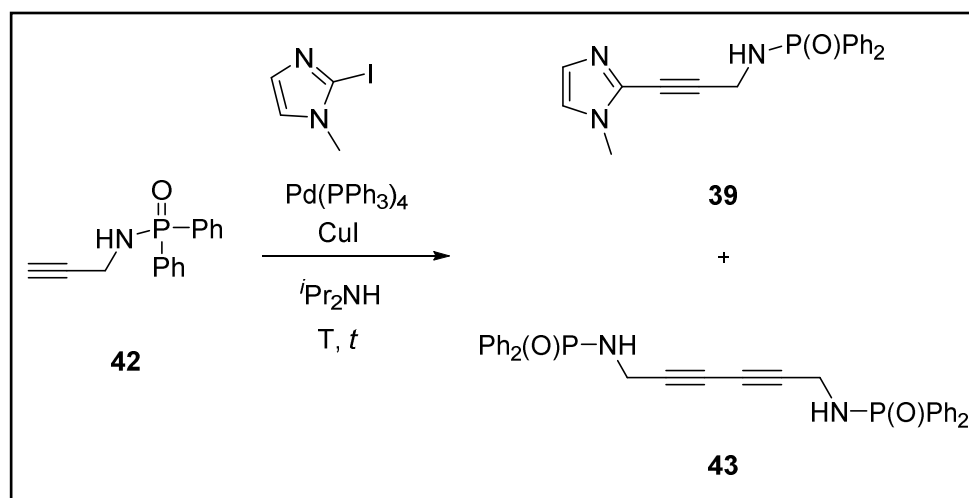
Degut a aquests resultats vam optar per abordar l'acoblament de Sonogashira sobre l'amina amb el grup fosfinamida ja incorporat. Es sintetitzà l'intermedi **42** a partir de la propargilamina i Ph_2POCl i a continuació es provà la reacció d'acoblament. S'obtingué així l'alquí **39**, tot i que amb un rendiment discret (Esquema 25).



Esquema 25. Síntesi de l'alquí de partida

En les diferents proves realitzades (Taula 3) s'observà una formació extensa del subproducte **43**, derivat de la reacció d'autoacoblament.

Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la **Taula 3**.



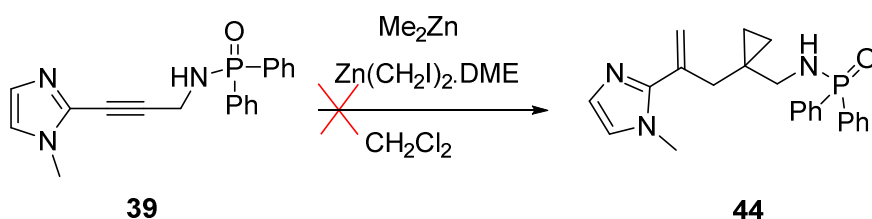
Entrada	T (°C)	t (h)	42 (%)	39 (%)	43 (%)
1	0	2	100	0	0
2	t.a.	48	0	27	50
3*	t.a.	48	0	30	54

* Addició lenta 42 (1 h addició)

Taula 3. Proves d'acoblament de Sonogashira

1.3.2 Proves de la reacció de Wipf amb l'alquí 39

Malgrat que l'obtenció de **39** no havia estat molt eficient, es van dur a terme diverses proves per a la reacció de Wipf sobre aquest substrat. Per desgràcia, en les diferents proves realitzades varem obtenir una barreja complexa de productes en la que el producte desitjat no era abundant.



Esquema 26

Aquests resultats poc prometedors ens van fer decidir abandonar aquesta via ja que ni l'obtenció de l'alquí ni la reacció de Wipf pròpiament dita havien funcionat de forma eficient amb el nostre substrat en les condicions assajades.

1.3.3 Resum i discussió de resultats

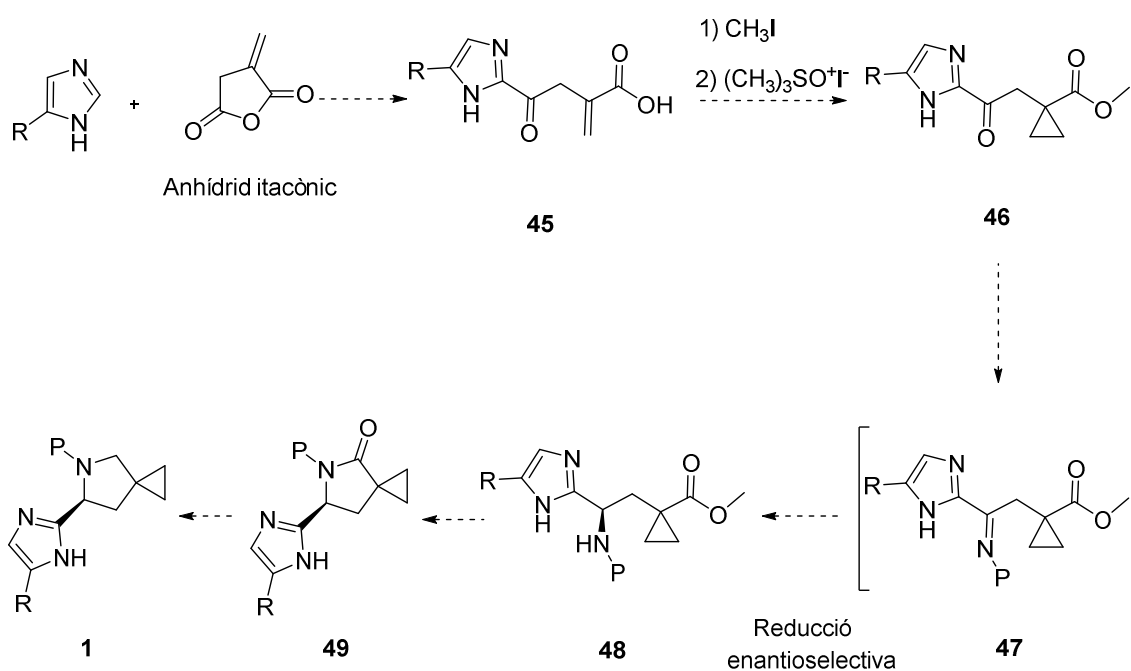
L'aproximació **B** es basava en un treball de Wipf i *col.* i estava dirigida a l'obtenció de la cetona **38**, es un potencial intermedi sintètic per assolir el nostre producte objectiu **1**.

Després de diferents intents, es va aconseguir d'obtenir l'alquí precursor **39** necessari. Però les proves realitzades de la reacció de Wipf van ser infructuoses, i es va obtenir una barreja de productes. A la vista d'aquests resultats vam decidir no insistir més i abandonar aquesta via.

1.4 C: Aproximació basada en la monoaddició d'imidazole a l'anhídrid itacònic i derivats

En l'aproximació C vam buscar la monoaddició regioselectiva d'un anell d'imidazole a l'anhídrid itacònic, un reactiu comercial molt assequible.

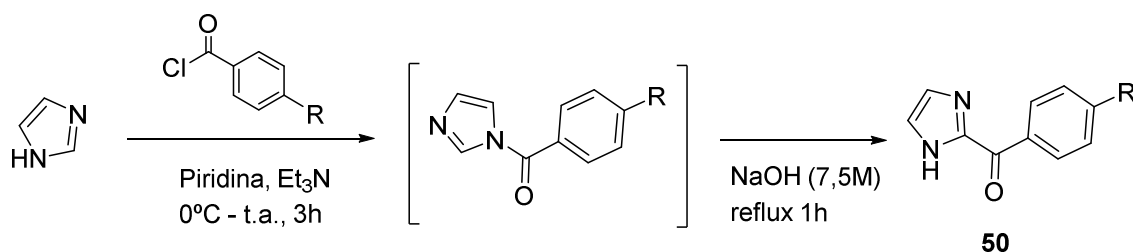
La nostra hipòtesi era que la monoaddició esmentada, es podria aconseguir que fos preferentment sobre el CO no conjugat, més reactiu, obtenint l'intermedi **45** sobre el que posteriorment es realitzaria la ciclopropanació del doble enllaç per donar la cetona **46**. La imina derivada **47**, podria posteriorment ser reduïda enantioselectivament per donar lloc a la amina quiral **48**. La ciclació d'aquesta amina i per últim la eliminació reductiva del grup carbonil podria donar lloc al producte desitjat **1** (Esquema 27).



Esquema 27. Proposta sintètica per a l'aproximació C

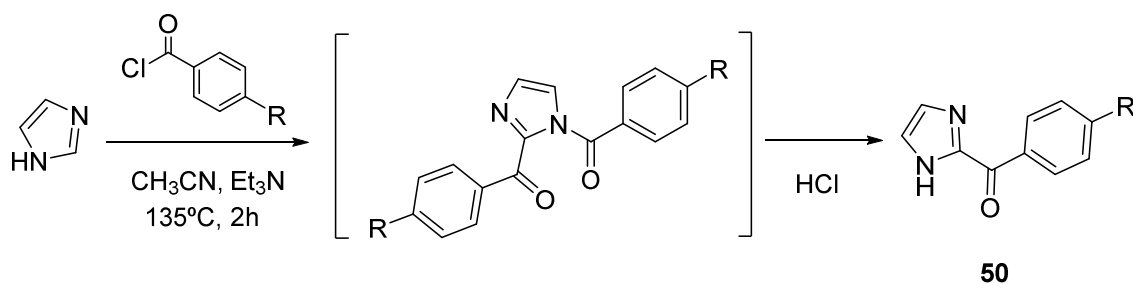
A la bibliografia vam trobar alguns exemples de C-acilació de l'anell d'imidazole en la posició C(2).⁴⁴⁻⁴⁶ Un d'ells es mostra a l'Esquema 28 on s'utilitza un clorur d'àcid amb piridina i Et₃N. Els autors mostren que la reacció es produeix a través d'un intermedi derivat de l'acilació d'un àtom de N que posteriorment experimentarà la

transposició del grup acil a l'àtom de C adjacent donant el compost **50** en un medi fortament bàsic.⁴⁵



Esquema 28

En un altre exemple, en acetonitril a reflux, es produeix una doble addició, tant a l'àtom de C com a l'àtom de N de l'imidazole. En fer un tractament àcid aquós té lloc la hidròlisi del grup acil unit al N per formar el compost **50** (Esquema 29).⁴⁶

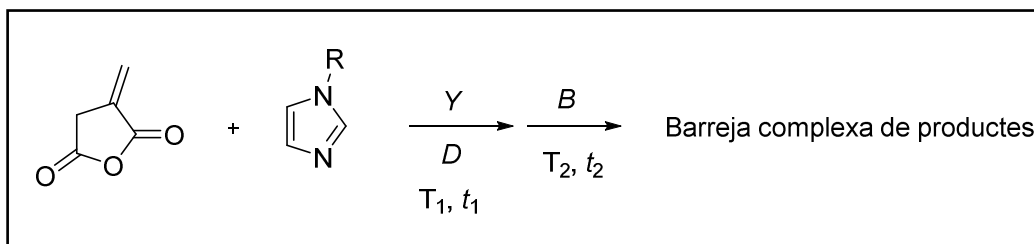


Esquema 29

1.4.1 Proves d'alquilació amb l'anhídrid itacònic

Així doncs vam realitzar un seguit d'intents de monoaddició tant de l'imidazole com de l'*N*-metil imidazole directament a l'anhídrid itacònic. Per desgràcia, l'anhídrid itacònic no va resultar un bon substrat ja que en les condicions emprades l'anhídrid polimeritzava i obteníem majoritàriament un residu intractable de color negre. En cap cas vam detectar l'adducte desitjat.

El conjunt de condicions experimentals en les proves realitzades es resumeixen a la Taula 4.



Entrada	R	Y	D	B	t ₁ (h)	T ₁ (°C)	t ₂ (h)	T ₂ (°C)
1	H	Et ₃ N anh.	Piridina	2,5 mL NaOH (7,5 M)	3	t.a.	1	reflux
2	H	Et ₃ N anh.	ACN	2,5 mL NaOH (7,5 M)	3	t.a.	1	reflux
3	H	Et ₃ N anh.	ACN	15 mL HCl (7%)	2	reflux	1,5	reflux
4	H	-	THF	NaH	2	t.a.	2	t.a.
5	Me	K ₂ CO ₃	THF	-	3	t.a.	-	-

Taula 4. *Condicions experimentals en les proves d'addició d'imidazole sobre l'anhídrid itacònic*

1.4.2 Utilització de derivats de l'anhídrid itacònic

Degut als resultats negatius obtinguts amb l'anhídrid itacònic, atribuïbles a la reactivitat del doble enllaç exocíclic, ens vam plantejar l'utilització d'alguns equivalents sintètics com ara el derivat ciclopropanat de l'anhídrid itacònic (**51**), o també un mono clorur d'àcid (**52**), per tal d'evitar els problemes de polimerització observats.

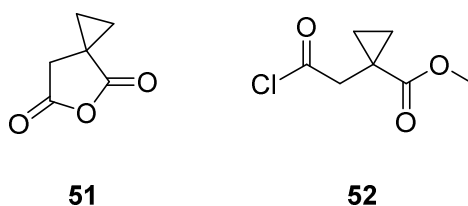
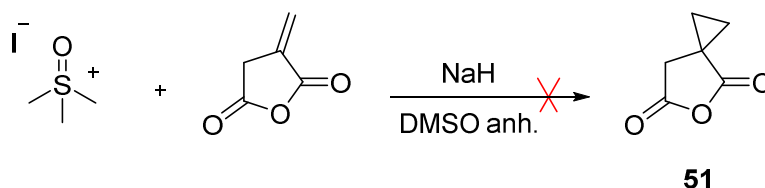


Figura 7

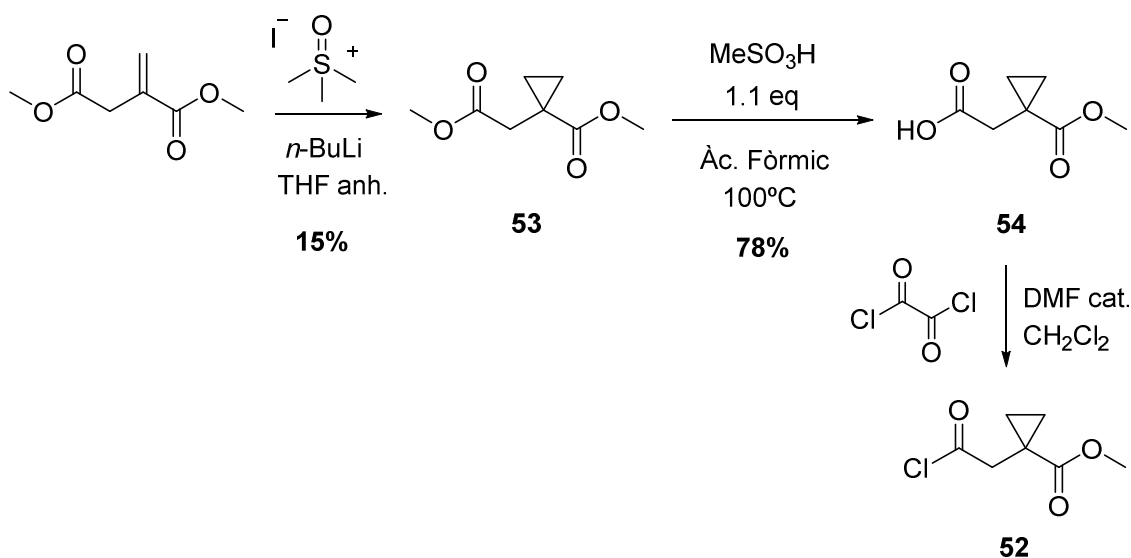
1.4.2.1 Síntesi dels derivats de l'anhídrid itacònic

No va ser cap bon presagi que a la bibliografia no es trobés cap exemple de ciclopropanació de l'anhídrid itacònic. Amb tot, es va realitzar una prova de l'acció del iodur de trimetilsulfoxoni en medi bàsic sobre l'anhídrid itacònic, en l'intent d'obtenir **51**. La reacció no va funcionar com volíem, tot conduint a una barreja complexa de productes:



Esquema 30. Prova de ciclopropanació de l'anhídrid itacònic

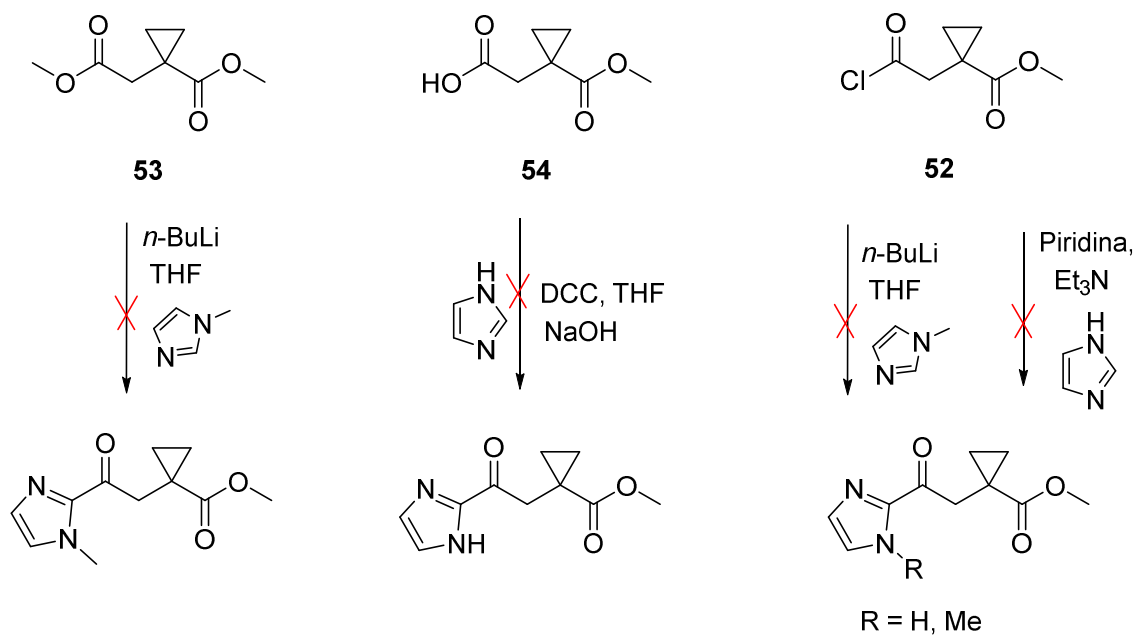
Pel que fa a la síntesi del clorur d'àcid vam utilitzar l'itaconat de dimetil com a material de partida (Esquema 31). La ciclopropanació amb l'ilur de sulfoxoni obtingut *in situ* per acció de *n*-BuLi sobre la sal de sulfoxoni conduí a l'aïllament del diester **53**, tot i que en baix rendiment. L'hidròlisi selectiva posterior de l'ester metílic menys impedit donà lloc a l'àcid **54**. Per últim, la reacció amb clorur d'oxalil donà el compost **52**. De l'última etapa de la síntesi del clorur d'àcid no disposem del càlcul d'un rendiment acurat, ja que no vam poder eliminar la DMF degut a la volatilitat del producte.



Esquema 31. Síntesi del clorur d'àcid **52**

1.4.2.2 Proves d'addició amb els derivats de l'anhidrid itacònic

Es van realitzar diferents intents d'addició tant de l'imidazole com del metilimidazole amb els derivats **52**, **53** i **54**. Malgrat els esforços, en cap cas vam obtenir els compostos esperats en quantitats detectables. Les diferents reaccions conduïen a una barreja complexa de productes o recuperàvem l'imidazole de partida (Esquema 32).



Esquema 32

Finalment, a la vista dels resultats negatius obtinguts es va decidir tancar aquesta via sintètica.

1.4.3 Resum

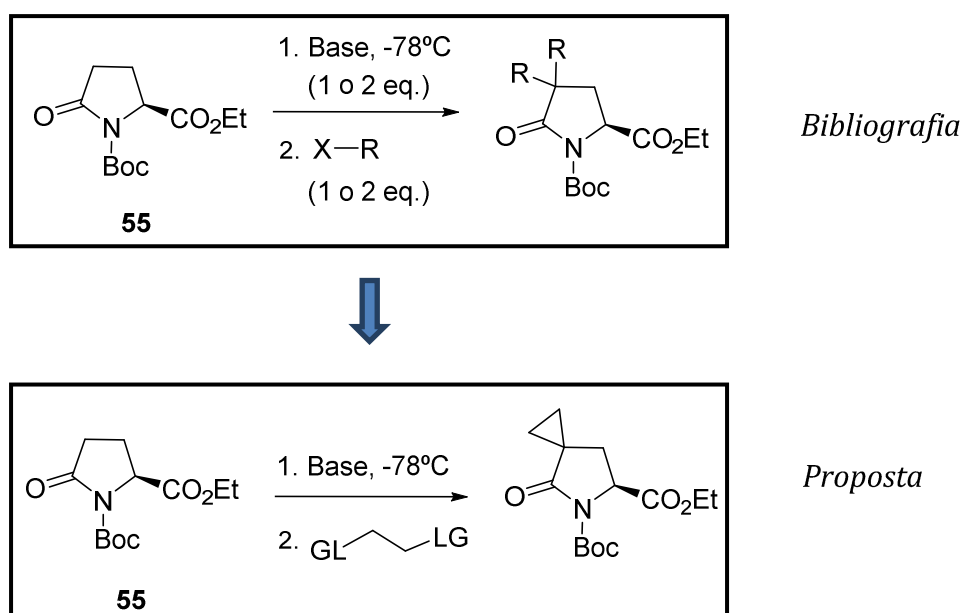
L'aproximació **C** buscava la monoaddició selectiva d'un anell d'imidazole a l'anhidrid itacònic, que es un reactiu comercial atractiu per la seva funcionalització i el baix preu.

Vam realitzar un seguit de proves de la monoaddició selectiva de l'anell d'imidazole i *N*-metilimidazole amb l'anhidrid itacònic però no van tenir bons resultats ja que l'anhidrid itacònic en aquestes condicions polimeritzava.

Com alternativa sintètica vam provar l'àcid **54**, l'ester **53** i el clorur d'àcid **52** derivats de l'anhídrid itacònic ciclopropanat, però en els diferents intents varem obtenir sempre una barreja complexa de productes o recuperàvem l'imidazole de partida. No es van realitzar més esforços amb derivats de l'àcid itacònic.

1.5 D: Aproximació basada en alquilacions de l'*N*-Boc piroglutamat d'etil

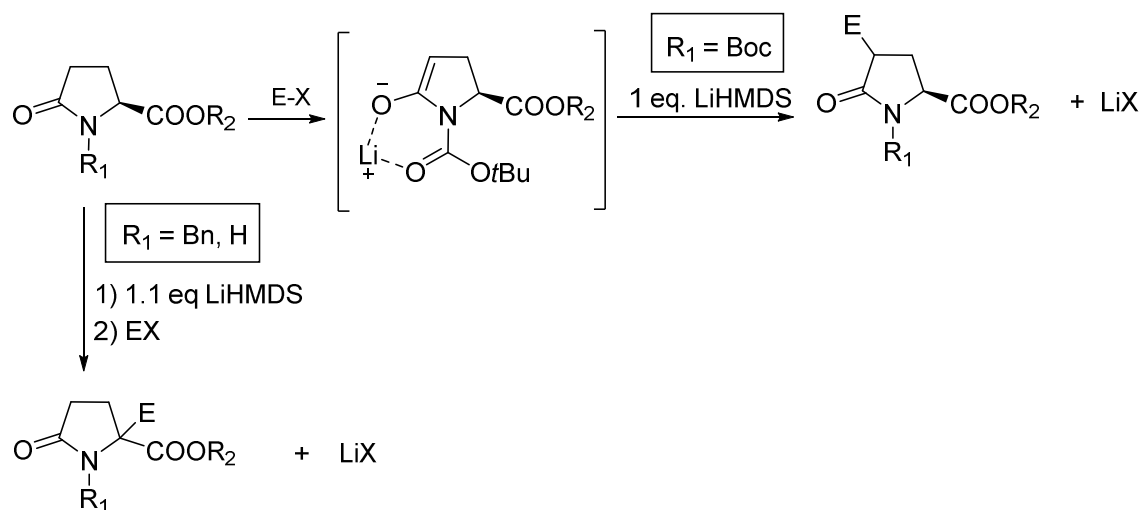
Una altre possibilitat (aproximació **D**), es basa en una doble alquilació d'un piroglutamat comercial (compost **55**) utilitzant agents alquilants que poguessin donar lloc a un grup ciclopropil espiràmic. A la bibliografia vam veure que hi havien precedents d'alquilacions relacionades amb bons rendiments (Esquema 33):⁴⁷⁻⁵¹



Esquema 33. Proposta sintètica per a l'aproximació **D**

En aquests precedents es destaca la importància del grup protector Boc a l'àtom de N del piroglutamat per l'èxit d'aquesta alquilació.⁵¹ Un dels atractius de l'utilització de derivats piroglutàmics resideix en el fet que el lloc d'alquilació es pot dirigir mitjançant aquest grup protector (Esquema 34). L'alquilació dels derivats amb grup *N*-Boc té lloc en el C4, mentre que l'alquilació dels derivats amb un grup *N*-benzil o sense grup protector es produeix en la posició 2.

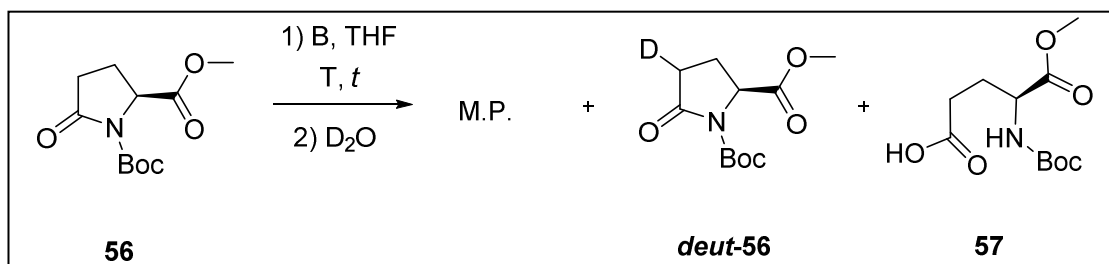
Aquesta regioselectivitat de l'alquilació en els derivats amb grups *N*-Boc s'explica per la capacitat quelatant del grup Boc que permet la formació d'un enolat de Li prou estable, dirigint d'aquesta forma l'alquilació a la posició 4. Aquest intermedi estable no es pot formar en els derivats *N*-benzil o *N*-H, donant com a resultat l'alquilació en la posició 2.



Esquema 34

1.5.1 Proves d'enolització

Es van realitzar diverses proves prèvies de deuteració per avaluar el grau d'enolització del piroglutamat amb diferents bases i es comprovà que les millors condicions per a la formació de l'enolat desitjat consistien en l'utilització de LiHMDS com a base i THF a -78°C . Amb l'utilització de LDA com a base es recuperà majoritàriament **56** i el producte **57**, derivat de la seva hidròlisi. A la Taula 5 es resumeixen algunes de les proves realitzades.



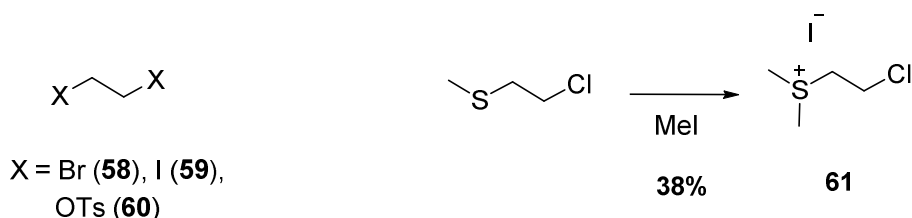
Entrada	B	T ($^{\circ}\text{C}$)	t (h)	M.P.	deut-56	57
1	LDA*	-78	1	75	0	25
2	LDA*	-78	6	75	0	25
3	LDA comercial	-78	1	100	0	0
4	LiHMDS	-78	1	11	89	0
5	LiHMDS	-40	1	0	100	0

*Es sintetitzà el LDA *in situ*

Taula 5. Proves de deuteració

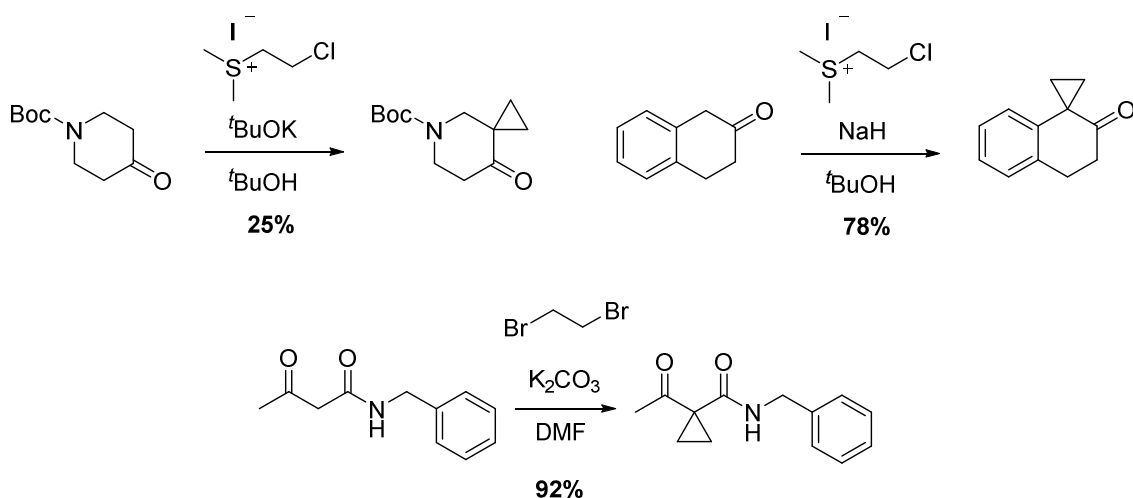
1.5.2 Proves d'alquilació del piroglutamat

Per a portar a terme les proves d'alquilació es van plantejar diferents agents alquilants, com ara el dibromoetà (**58**), el diiodoetà (**59**) o el compost ditosilat (**60**) que són productes comercials. Per una altra banda també es sintetitzà el compost **61** utilitzant un protocol prèviament descrit (Esquema 35).⁵²



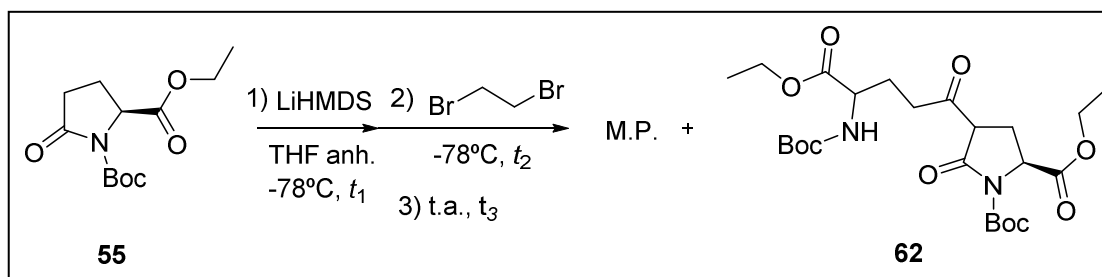
Esquema 35. Agents alquilants utilitzats

A la bibliografia es poden trobar exemples de l'utilització d'aquest tipus de compostos alquilants per a l'introducció d'un grup ciclopropil⁵³⁻⁵⁵ amb millors rendiments en el cas d'enolats estabilitzats tal i com es mostra a l'Esquema 36.



Esquema 36. Exemples descrits de ciclopropanació

Les primeres proves d'alquilació amb el piroglutamat **55**, es van fer amb 1,2-dibromoetà, però únicament vam recuperar el material de partida o un dímer (**62**) derivat de l'autocondensació del piroglutamat. Alguns dels resultats obtinguts es mostren a la Taula 6.

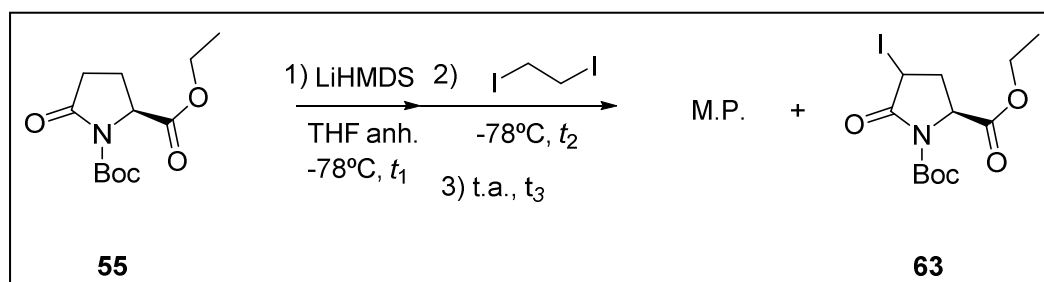


Entrada	LiHMDS	t_1	t_2	t_3	M.P. (%)	62 (%)
1*	1,2 eq	1 h	2 h	-	89	0
2	1,2 eq	1 h	2 h	18 h	0	89
3	2,1 eq	20 min	15 min	2 h	0	90

*La reacció es va parar després de 2 h a -78°C .

Taula 6. Resultats de les alquilacions amb dibromoetà

Calia acceptar que el dibromoetà no era prou electròfil i l'enolat format condensava amb una altra molècula de piroglutamat. En canvi, quan s'utilitzava 1,2-diiodoetà com a agent alquilant i 1.2 eq. de base obteníem majoritàriament els dos diastereòmers del producte monoiodat (**63**) derivats de l'atac sobre un dels àtoms de iode. Alguns dels resultats obtinguts es mostren a la Taula 7.



Entrada	LiHMDS	t_1	t_2	t_3 (h)	M.P. (%)	63 (%)
1 ^a	1,2 eq	1 h	2 h	-	0	96
2 ^b	2 eq	20 min	15 min	18	50	0
3 ^b	2 eq	20 min	15 min	2	42	0

^aLa reacció es va parar després de 2 h a -78°C .

^bS'obtingué una barreja complexa de productes i es recuperà en part **55**.

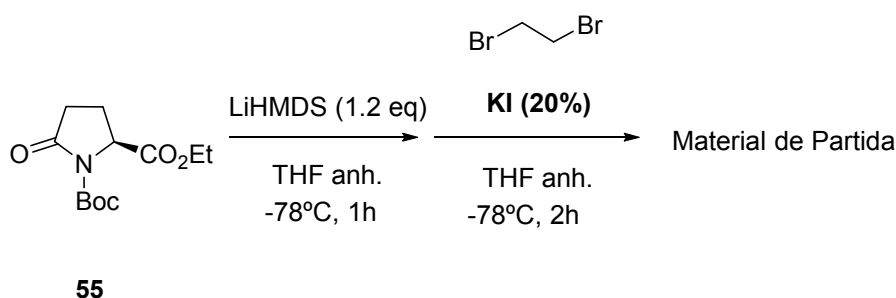
Taula 7. Resultats de les alquilacions amb diiodoetà

Pel que fa a les proves amb el producte ditosilat **60** i el compost **61** van donar resultats semblats als obtinguts amb el dibromoetà, es a dir, majoritàriament s'obtingueren barreges de material de partida i del dímer derivat del mateix.

Veient aquests resultats vam arribar a la conclusió que necessitàvem un electròfil més reactiu o un enolat que afavorís més l'alquilació per poder evitar els problemes derivats de la formació del dímer **62**.

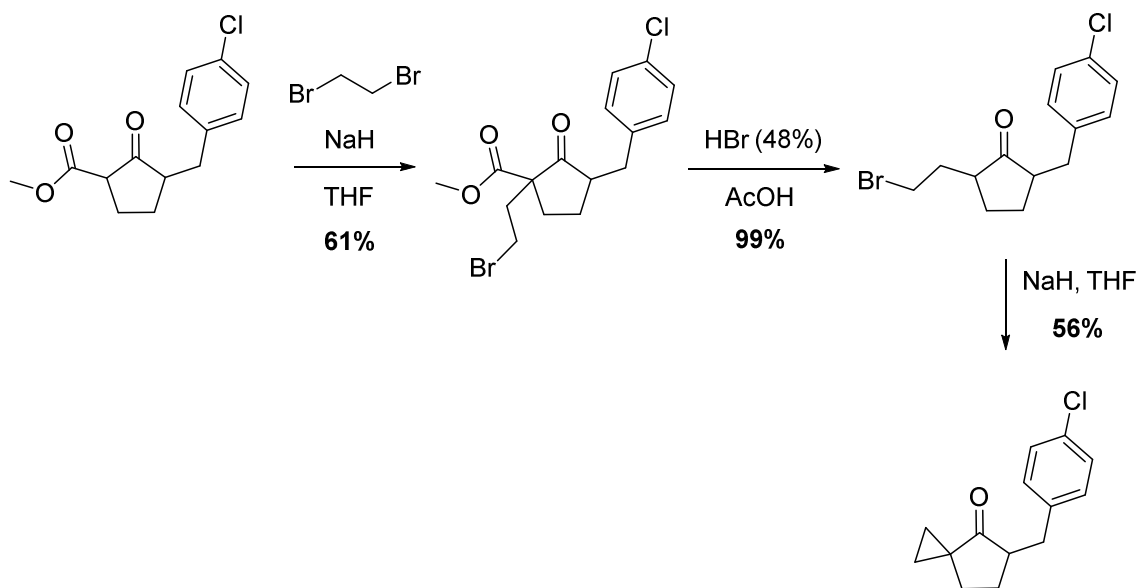
1.5.3 Alternatives sintètiques

Buscant alternatives vam realitzar una prova amb una mescla de dibromoetà i KI (20%) com es mostra a l'Esquema 37, tot esperant que es pogués formar *in situ* una petita quantitat de ICH₂CH₂Br reactiu. Però en els diferents assajos realitzats únicament es recuperà material de partida, en cap cas s'observà el producte derivat de l'alquilació.



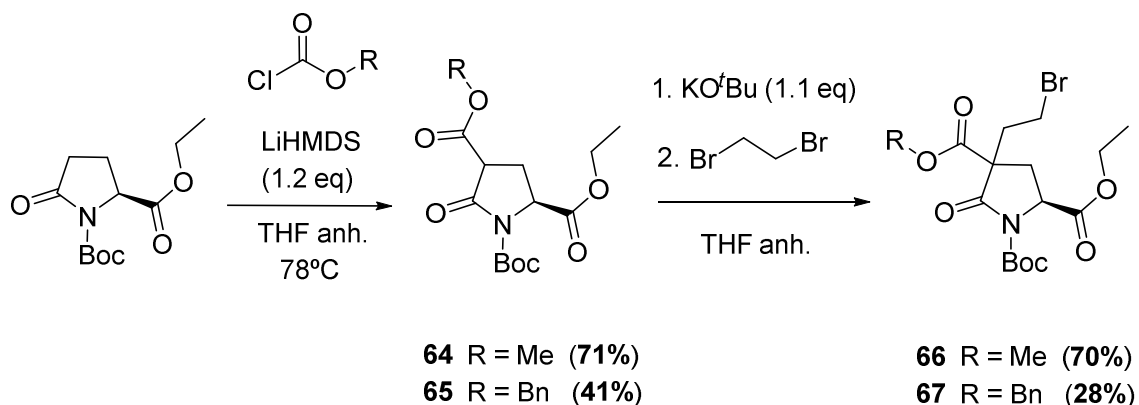
Esquema 37

Una altra opció consistia en fer reaccionar un enolat estabilitzat tot introduint prèviament un grup ester. A la bibliografia vam trobar un exemple d'aquesta metodologia on s'utilitzava un derivat de la ciclopentanona i dibromoetà (Esquema 38).⁵⁶ Els autors activaven la posició a alquilar amb l'introducció temporal d'un segon grup ester.



Esquema 38

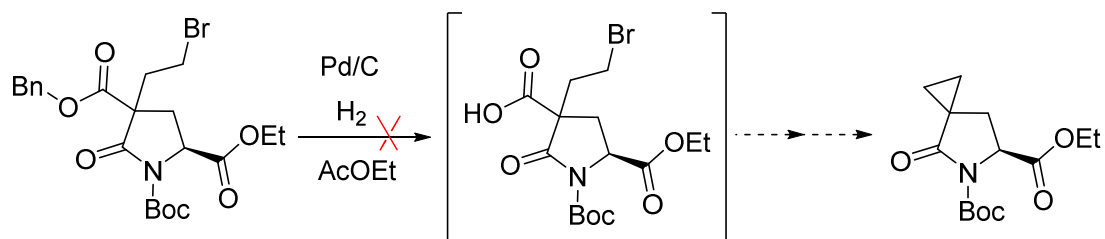
Aquest exemple ens va fer pensar en la preparació dels compostos **64** i **65** introduint grups metoxicarbonil o benziloxicarbonil. A continuació vam realitzar l'alquilació d'aquests intermedis fent servir dibromoetà i K^tBuO . S'obtingueren així els productes **66** i **67**, el primer, en millor rendiment global (Esquema 39).



Esquema 39

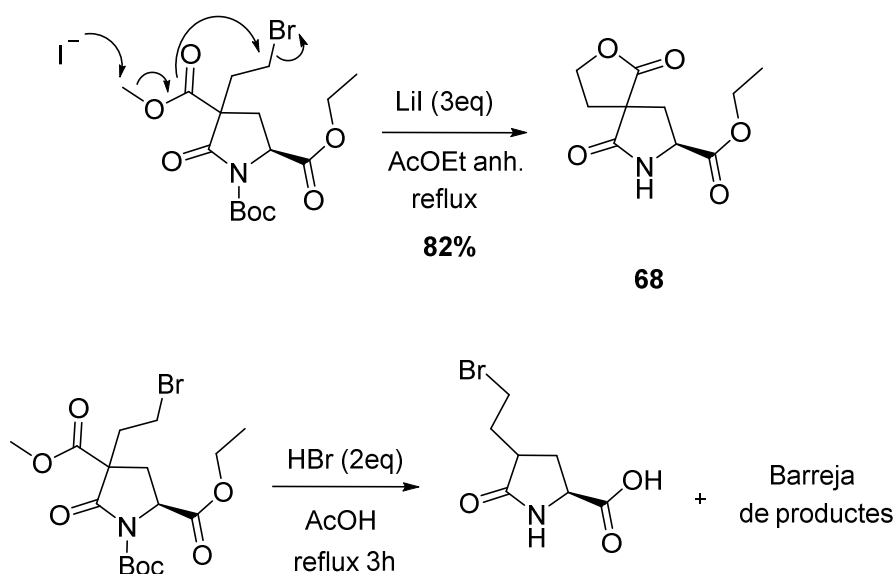
Calia llavors transformar l'ester (metílic o benzílic) en àcid sense tocar l'ester etílic i procedir a la descarboxilació.

En el cas de l'ester benzílic es van realitzar diferents proves d'hidrogenació però només es va recuperar material de partida (Esquema 40).



Esquema 40. Proves d'hidrogenació de l'ester benzílic

En canvi la hidròlisi de l'ester metílic amb LiI, en piridina o AcOEt va tenir lloc, però es va obtenir majoritàriament el producte derivat de la ciclació de la molècula obtenint així la lactona **68** (Esquema 41).



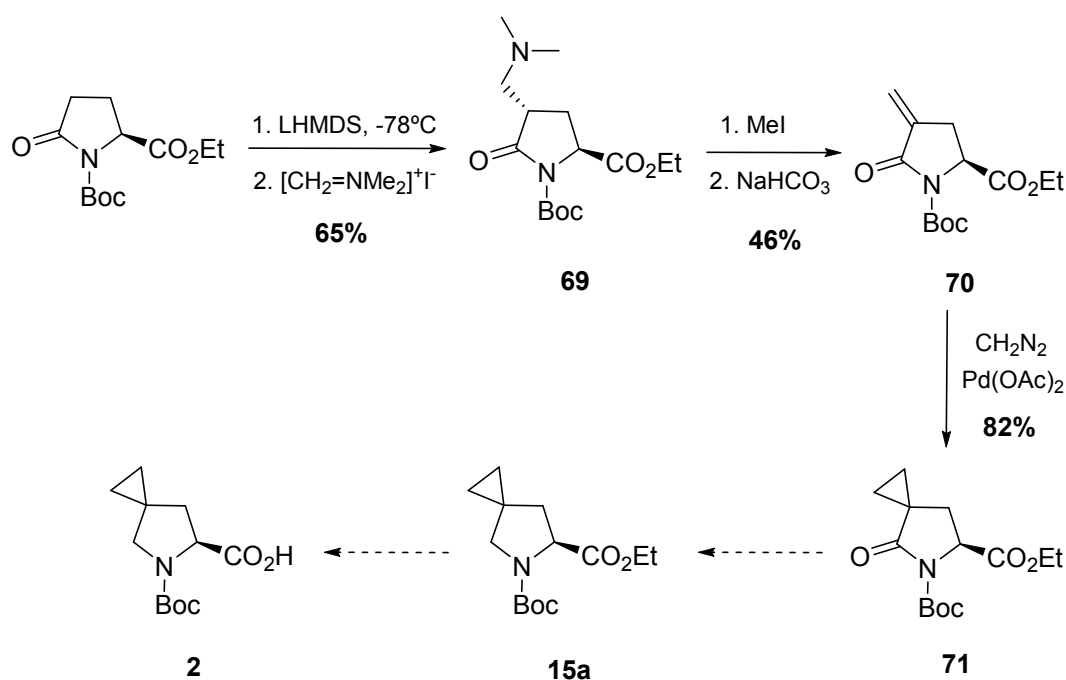
Esquema 41. Hidròlisi de l'ester metílic

D'una altra banda, utilitzant HBr en àcid acètic es va obtenir una barreja de productes on observàvem la formació del producte descarboxilat però que a més, havia experimentat l'eliminació del grup Boc i la hidròlisi de l'ester etílic (Esquema 41).

Aquests resultats no eren gaire alentadors i ens vam plantejar reconsiderar l'hidrogenació catalítica de l'ester benzílic en noves condicions de reacció, o bé, buscar alguna alternativa de transformació d'ester metílic en àcid, però aquesta via va perdre interès pels resultats més prometedors que s'anaven produint en altres rutes sintètiques.

1.5.4 Adaptació d'un procediment de la bibliografia

Una altra opció que ens vam plantejar i que es va desenvolupar de forma paral·lela a l'anterior es basava en un treball de Jesús Ezquerro i Concepción Pedregal⁵⁷ en el que es descriu la formació del compost **71**. A partir d'aquí, la reducció del grup carbonil (procediment no descrit a la bibliografia) i la hidròlisi de l'èster podria conduir al nostre producte **2**. En l'Esquema 42 es mostra la seqüència descrita fins a **71** i la nostra proposta fins a **2**.



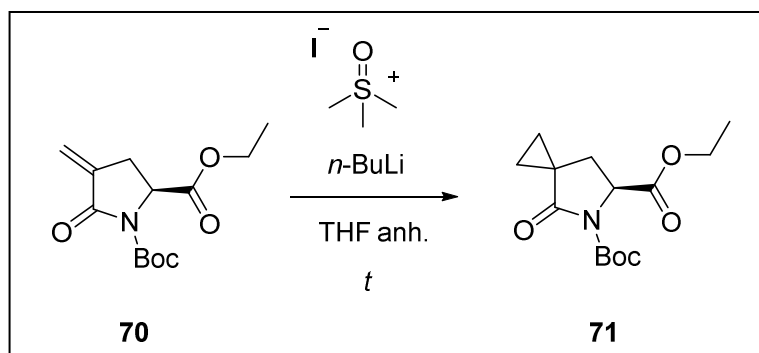
Esquema 42. Alternativa sintètica

Les dues primeres etapes de la síntesi fins a **70** es van reproduir amb rendiments comparables (56% i 56%).

Seguidament es van abordar les proves de ciclopropanació. La metodologia més utilitzada a la bibliografia per la ciclopropanació de derivats del piroglutamat és l'utilització del diazometà, com en el cas descrit per Ezquerro i Pedregal.⁵⁷⁻⁶⁰ Però també hi havia alguns exemples descrits emprant altres reactius com el iodur de trimetilsulfoxoni.⁶¹⁻⁶³

Així doncs, vam decidir realitzar proves de ciclopropanació amb l'ilur de sulfoni derivat del trimetilsulfoxoni ja que el diazometà no és un reactiu fàcil de manipular per ser tòxic i explosiu, i no és, per tant, d'ús industrial.

A la Taula 8 es mostren els resultats d'algunes de les proves realitzades.



Entrada	<i>n</i> -BuLi (<i>n</i> eq)	<i>t</i> (h)	Observacions
1	1,4	18	Barreja complexa
2	1	18	Barreja complexa (Traces 71)
3	1	6	71 (7%)

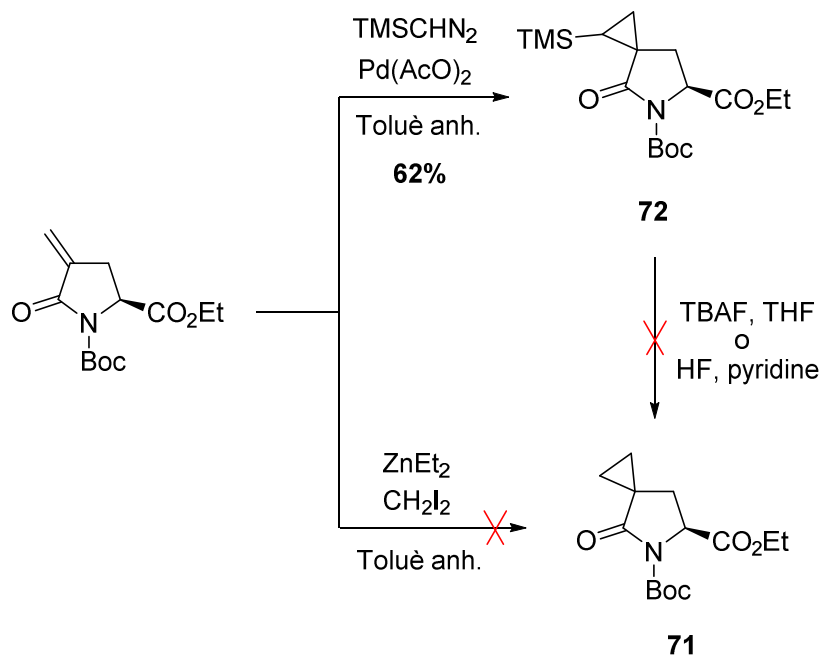
Taula 8

Vam aconseguir obtenir el producte ciclopropanat **71** utilitzant iodur de trimetilsulfoxoni però amb un rendiment molt baix (7%) (entrada 3, Taula 8).

Tot seguit es va realitzar una petita prova de la darrera etapa de la síntesi, la reducció del grup carbonil, utilitzant LiBHET₃, Et₃SiH i BF₃:Et₂O per contrastar la viabilitat d'aquesta ruta sintètica. Hi havia exemples descrits a la bibliografia sobre d'altres substrats fent servir aquest protocol, ja que no afecta als grups esters.⁶⁴⁻⁶⁷ Es va obtenir una barreja de productes però s'observava en el cru el producte desitjat.

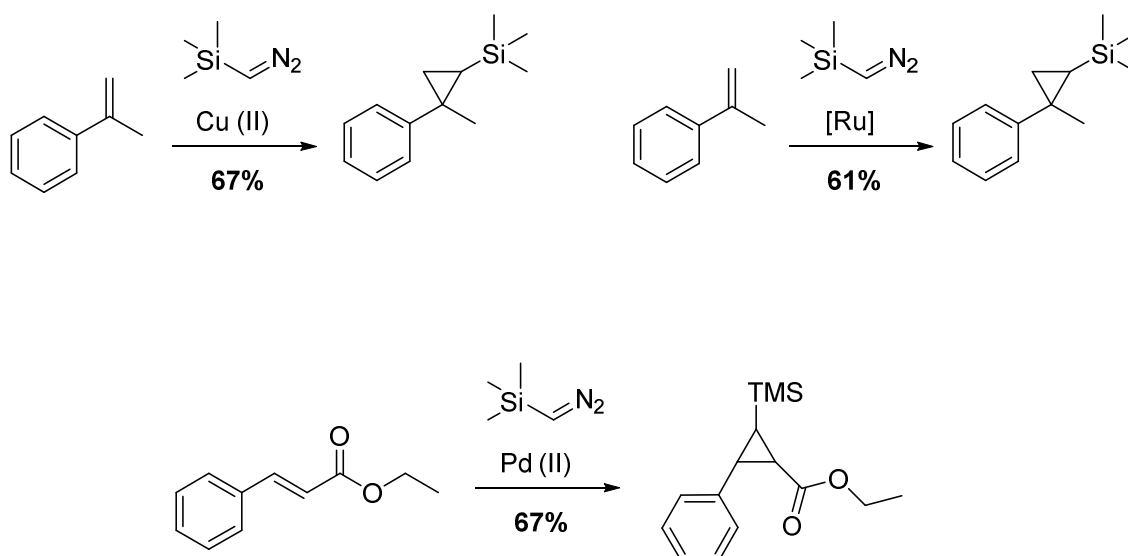
Així doncs, abans de treballar sobre l'etapa de reducció del carbonil, la nostra prioritat va ser millorar el rendiment de la etapa de ciclopropanació per poder realitzar més proves de reducció.

Un mètode de ciclopropanació conegut i àmpliament utilitzat consisteix en emprar ZnEt_2 i CH_2I_2 . En el nostre cas, però, no millorà els resultats obtinguts fins al moment (Esquema 43).



Esquema 43. Resultats de les ciclopropanacions

Una variant d'aquesta ciclopropanació utilitza TMSCHN_2 , ja que així s'eviten els problemes de inestabilitat i de manipulació del diazometà.⁶⁸⁻⁷² En l'Esquema 44 es mostren alguns exemples.



Esquema 44. Exemples de la bibliografia emprant TMSCHN_2

Posteriorment s'hauria d'eliminar el grup TMS. Podem trobar a la bibliografia diferents precedents per aquesta transformació⁷³ utilitzant TBAF, HF, etc.

Els resultats de ciclopropanació amb TMSCHN₂ i Pd(AcO)₂ van ser positius. En canvi, les proves realitzades per a l'eliminació del grup TMS no van donar lloc al producte desitjat **71** (Esquema 43) i vam decidir tancar la via de la ciclopropanació.

1.5.5 Resum i discussió de resultats

En l'aproximació **D** s'han intentat alquilacions del piroglutamat **55** utilitzant agents alquilants que poguessin donar lloc al grup ciclopropil basant-nos en alguns precedents bibliogràfics.

Es van fer servir diferents agents alquilants però recuperàvem sempre material de partida o un dímer derivat del piroglutamat (**62**). En canvi, quan s'utilitzava diiodometà obteníem majoritàriament el producte monoiodat **63**.

Degut a aquests resultats es va decidir fer l'enolat més reactiu i per aquest motiu vam sintetitzar els diesters **64** i **65** que posteriorment es van poder monoalquilar amb 1,2-dibromoetà. Es va intentar la hidròlisi selectiva i posterior descarboxilació d'aquests productes per accedir al precursor del grup ciclopropil desitjat. Però en el cas de l'ester benzílic **67** la hidrogenació catalítica no va funcionar en les condicions assajades i, en canvi, la hidròlisi de l'ester metílic amb LiI va tenir lloc però es va obtenir el producte derivat de la ciclació de la molècula obtenint així la lactona **68**.

Vam provar llavors una alternativa inspirada en un treball d'Ezquerria i Pedregal que descriuen l'obtenció del piroglutamat d'etil **71**. Aquest compost, a través d'una reducció del grup carbonil i la hidròlisi de l'ester podria conduir al producte **2**. Les proves realitzades per a la ciclopropanació utilitzant iodur de trimetil sulfoxoni donaren el producte ciclopropanat **71** en un rendiment molt baix (7%). En realitzar una prova exploratòria de la darrera etapa de la síntesi, la reducció del

grup carbonil, vam observar una barreja de productes tot i que era possible detectar el producte desitjat.

Vam intentar de millorar el rendiment de la etapa de ciclopropanació, però els mètodes de ciclopropanació alternatius no van donar millors resultats. Així, utilitzant ZnEt_2 i CH_2I_2 obteníem una barreja complexa de productes, i quan vam usar TMSCHN_2 amb catàlisi de Pd(II) obteníem certament el producte ciclopropanat amb el grup TMS, però diferents condicions per a l'eliminació d'aquest grup no van donar lloc al producte desitjat (**71**).

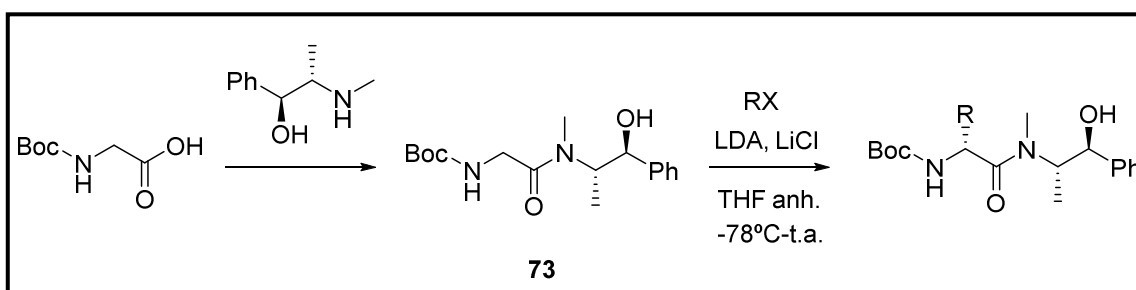
A la vista de les dificultats trobades en l'aproximació **D**, es va desestimar aquesta via i no li vam dedicar més esforços.

1.6 E: Aproximació basada en alquilacions descrites per Myers utilitzant un auxiliar quiral (pseudofedrina)

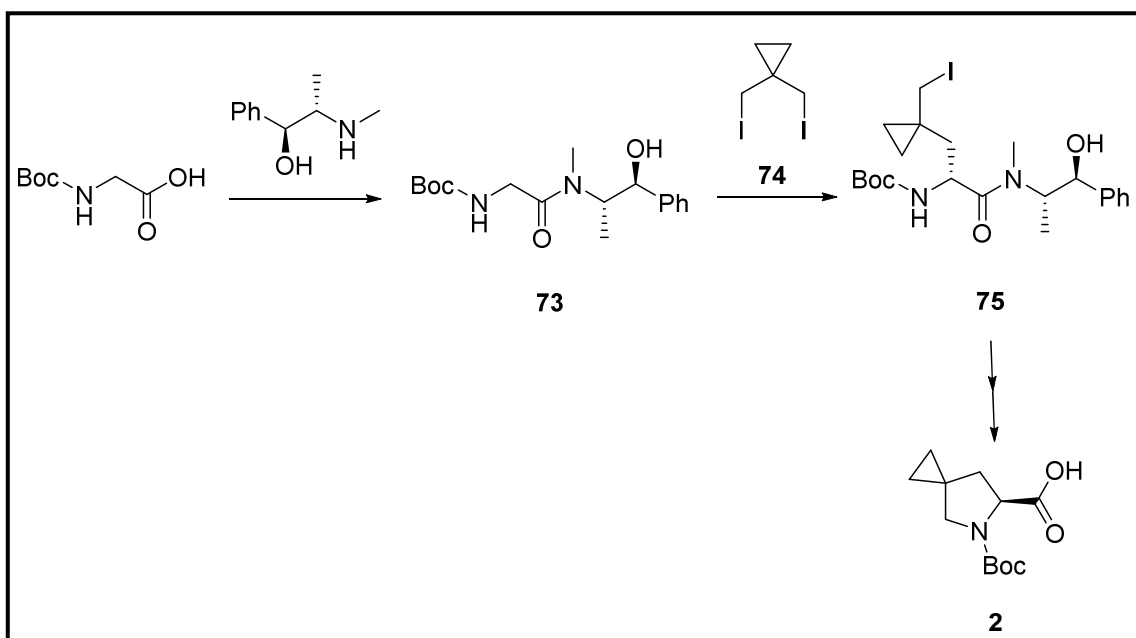
La darrera aproximació que es va plantejar per a l'obtenció de l'*N*-Boc amino àcid d'interès **2** pretenia fer ús d'un tipus d'alquilacions descrites per Myers,⁷⁴ on s'utilitzen amides derivades de la pseudofedrina com a auxiliar quiral i la Boc-glicina.

Aquesta reacció aplicada al diiododerivat **74** conduiria a l'intermedi **73** el qual es, per la seva banda, un precursor de **2** (Esquema 45).

Bibliografia:



Proposta:



Esquema 45. Proposta sintètica per a l'aproximació *E*

Aquest tipus de reaccions està ben documentada i ofereix avantatges pràctics sobre els procediments existents per a la construcció asimètrica d'aquestes

estructures. Aquests inclouen el baix cost i la disponibilitat industrial de les dues formes enantiomèriques de pseudoefedrina, la tendència de moltes amides derivades de la pseudoefedrina a cristal·litzar, l'alta diastereoselectivitat de les reaccions d'alquilació i la manca de racemització en l'eliminació hidrolítica de l'auxiliar quiral.

Les diastereoselectivitats descrites en les alquilacions d'enolats d'amides derivades de pseudoefedrina són excepcionalment altes i estan ben contrastades per diferents autors. La base d'aquesta alta diastereoselectivitat no és òbvia. La predicció de l'estructura de l'enolat en solució en el medi de reacció és una tasca incerta donat el nombre de centres de coordinació potencials a la molècula i es complica encara més per qüestions d'agregació i de solvatació, en particular amb la presència del clorur de liti en solució.

A la bibliografia hi ha descrites diferents propostes per a l'estructura de l'enolat actiu,^{74,75} una de les quals representa l'enolat com es mostra a la Figura 8. Aquesta proposta comporta el bloqueig d'una cara de l'enolat pel alcòxid de liti secundari i, potser més important, les molècules de dissolvent (tetrahidrofurà) associades amb aquest catió de liti.

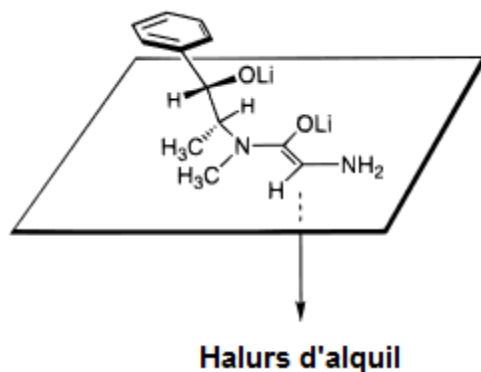


Figura 8. Proposta de la conformació reactiva de l'enolat (tret de ref. 74 i 75)

Observem que en aquest model, la cadena lateral de la pseudoefedrina adopta una conformació escalonada en la qual l'enllaç C-H α al nitrogen es troba en el pla amb l'oxigen enolat. Els oxianions poden compartir un o més cations liti en aquest model.

És interessant comparar el model proposat a la Figura 8 amb l'estructura cristal·lina del monohidrat de l'amida derivada de la glicina i la pseudoefedrina (Figura 9). Moltes de les característiques estructurals de la conformació reactiva de l'enolat apareixen en l'estructura del cristall d'aquest hidrat, incloent les minimitzacions de les tensions al·lítica i el posicionament del grup hidroxil secundari per sobre del plànol del residu amida. Encara que aquesta comparació és, sens dubte, un mal model per descriure l'enolat, les mateixes característiques estructurals que condueixen a aquest hidrat a adoptar la conformació mostrada també poden tenir un paper en la conformació de l'enolat en el medi de reacció.

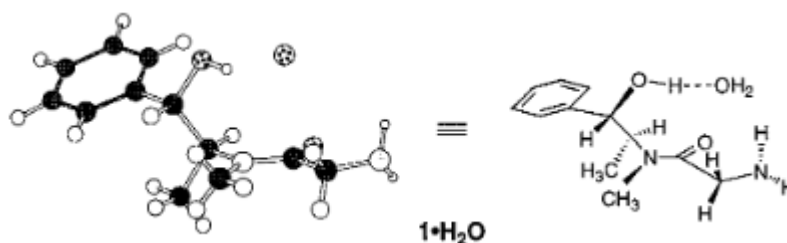
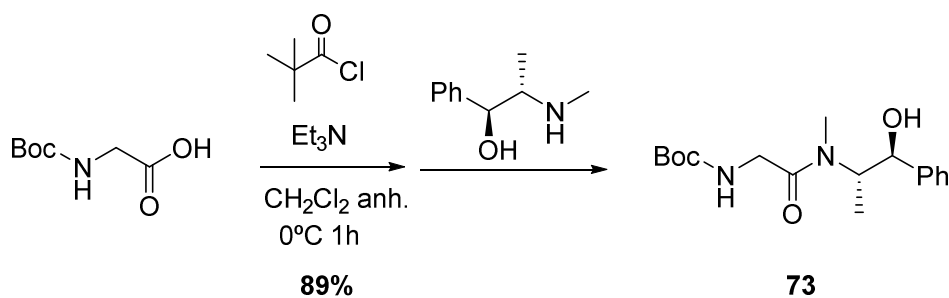


Figura 9. Estructura cristal·lina del monohidrat de la glicinamida pseudoefedrina (tret de la ref. 74)

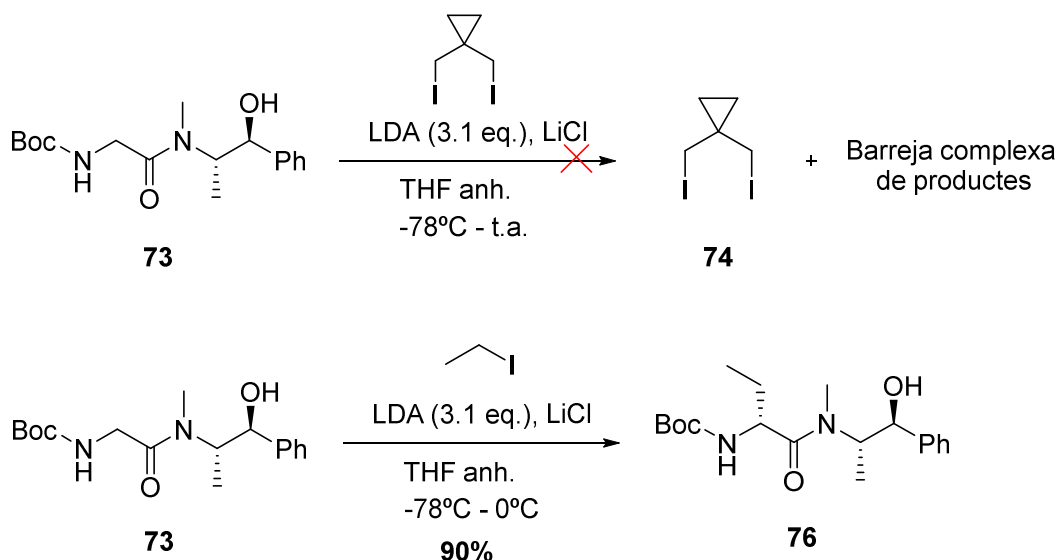
1.6.1 Proves d'alquilació

En primer lloc vam preparar la amida derivada de la pseudoefedrina. Els millors resultats s'obtingueren amb clorur de pivaloil i Et₃N com a base.⁷⁴ Altres proves utilitzant EDC·HCl i HOBT donaren rendiments més baixos.



Esquema 46. Obtenció de l'amida de partida

Quan vam realitzar proves d'alquilació amb el reactiu **74**, es van recuperar majoritàriament el reactiu diiodat en una barreja complexa de productes. A la vista del resultat negatiu, ens vam plantejar si seriem capaços de reproduir la reacció amb un agent alquilant més reactiu descrit a la bibliografia (iodur d'etil). Efectivament, vam poder reproduir els resultats descrits obtenint el producte **76** amb un rendiment excel·lent (Esquema 47).



Esquema 47. Proves d'alquilació

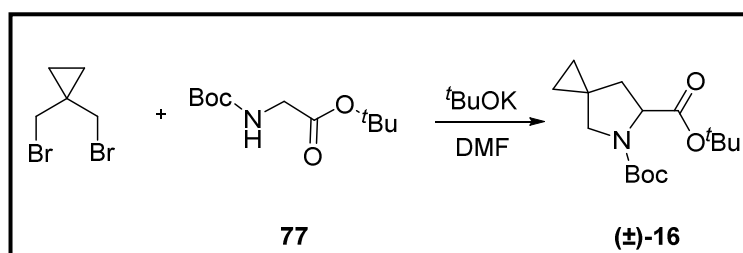
Val a dir que es va comprovar que aquesta reacció es molt sensible a la humitat. Per obtenir el resultat desitjat, el iodur d'etil va ser destil·lat sobre CaH_2 , el LDA fet *in situ* i es va utilitzar LiCl en solució 0.5 M en THF anhidre.

En definitiva, donat que la alquilació de Myers amb EtI es reproduïx tal i com està descrita però en canvi no funcionen amb el nostre reactiu diiodat (**74**), calia acceptar que el problema radicava en el nostre agent alquilant menys reactiu.

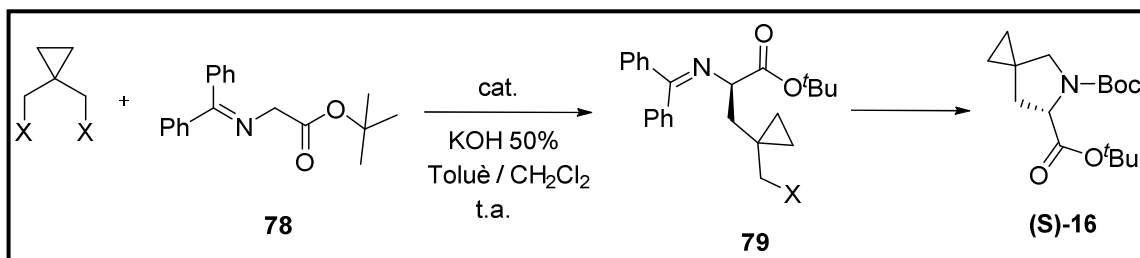
1.7 F: Aproximació basada en l'alquilació enantioselectiva d'una imina derivada de la glicina

A l'aproximació **F** es va intentar millorar la ruta de síntesi del proveïdor actual del producte **16** racèmic, fent ús d'alquilacions enantioselectives amb agents de transferència de fase quirals descrits a la bibliografia,⁷⁶ d'aquesta manera obtindríem el producte enantiomèricament pur a la etapa d'alquilació a diferència del proveïdor actual (Esquema 48) que efectua una resolució posterior:

Ruta proveïdor actual



Alternativa enantioselectiva



Esquema 48. Proposta sintètica per a l'aproximació **F**

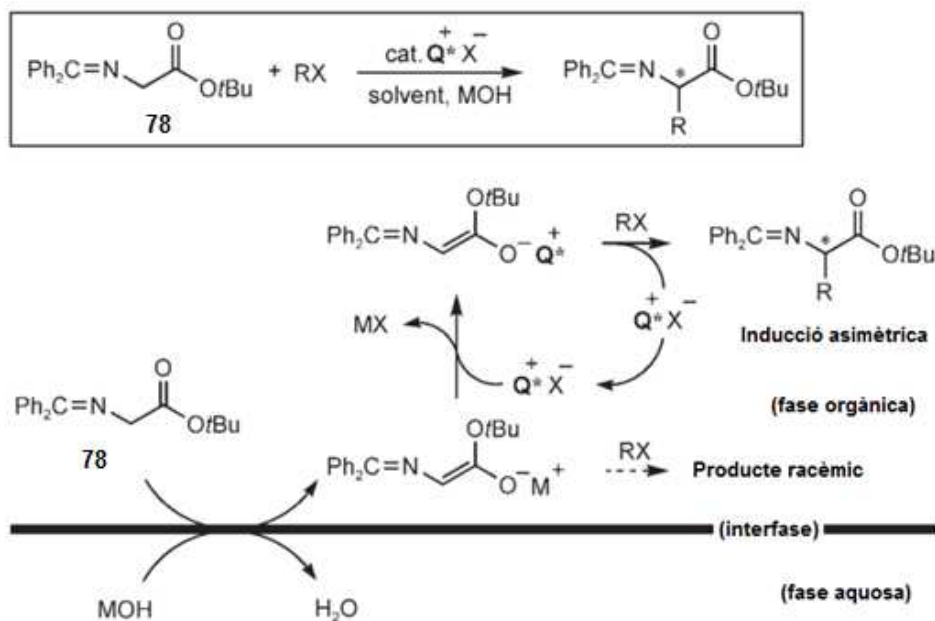
Les alquilacions enantioselectives amb catalitzadors de transferència de fase quirals han estat reconegudes durant molt de temps com un mètode versàtil per a la síntesi orgànica tant a la indústria com en el món acadèmic, ja que compta amb operacions experimentalment simples, condicions de reacció suaus, reactius i dissolvents de baix cost, i es possible dur a terme el procés a gran escala. A més, sovint es tracta de processos poc contaminants. Les reaccions catalitzades amb agents de transferència de fase basades en l'ús de catalitzadors quirals, no racèmics, estructuralment ben definits s'ha convertit en un tema de gran interès científic, en particular en els últims 20 anys.⁷⁶

En el nostre cas el que busquem és una doble alquilació, sobre C i sobre N, d'una imina de glicinat de *tert*-butil en condicions de transferència de fase.

El mecanisme per aquests tipus de reaccions de transferència de fase s'inicia amb la desprotonació del substrat que es produeix a la interfase. La base (OH^-) present en la fase aquosa desprotona la imina **78** a la interfase per donar la base conjugada corresponent, que es manté entre les dues fases. Posteriorment, es produeix un procés d'intercanvi d'ions entre el catalitzador de transferència de fase (Q^+X^-) i la sal derivada de **78** amb K^+ per generar un enolat lipòfil quiral, que podria difondre ràpidament a la fase orgànica. A continuació l'enolat reaccionaria amb l'electròfil RX per proporcionar el producte de monoalquilació òpticament actiu. En canvi, l'enolat generat en la interfase mostra una baixa reactivitat a causa del menor contacte amb electròfil (Esquema 49). Aquest tipus de reaccions només funcionen bé si es compleixen dues condicions:

1. L'etapa d'intercanvi d'ions és prou ràpida i l'enolat quiral resultant és altament reactiu.
2. El catalitzador de transferència de fase quiral Q^+ hauria de proporcionar una protecció eficaç de una de les dues cares enantiotòpiques de l'anió enolat.

La primera condició minimitza l'alquilació directa de l'enolat metàl·lic per donar el producte racèmic, i la segona garanteix un control rigorós de l'estereoquímica absoluta.⁷⁷



Esquema 49. Mecanisme de la reacció de transferència de fase

Per realitzar aquestes alquilacions enantioselectives a la bibliografia es fan servir diferents tipus de catalitzadors, sovint derivats de productes naturals, com per exemple, els catalitzadors derivats de la cinconidina. D'altres són sintètics com els descrits per Maruoka i *col.*

Nosaltres hem realitzat proves amb dos catalitzadors diferents (Figura 10), el catalitzador derivat de la cinconidina **80** i el catalitzador de Maruoka **81**, ambdós comercials.

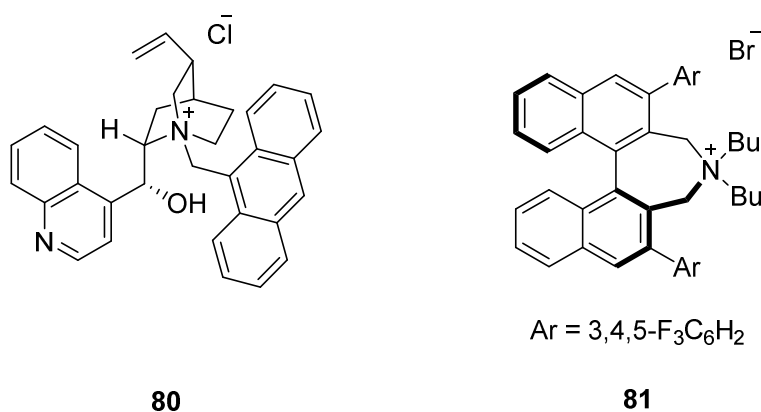
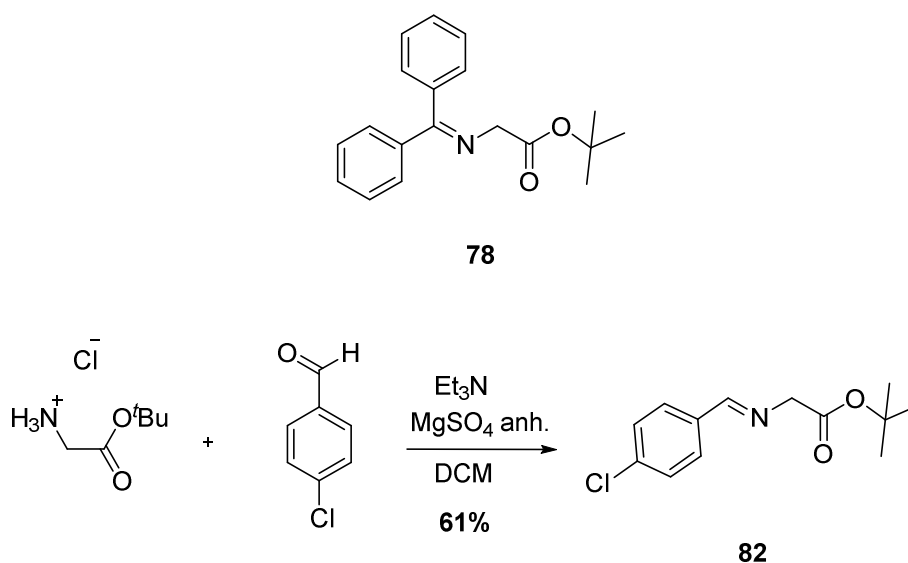


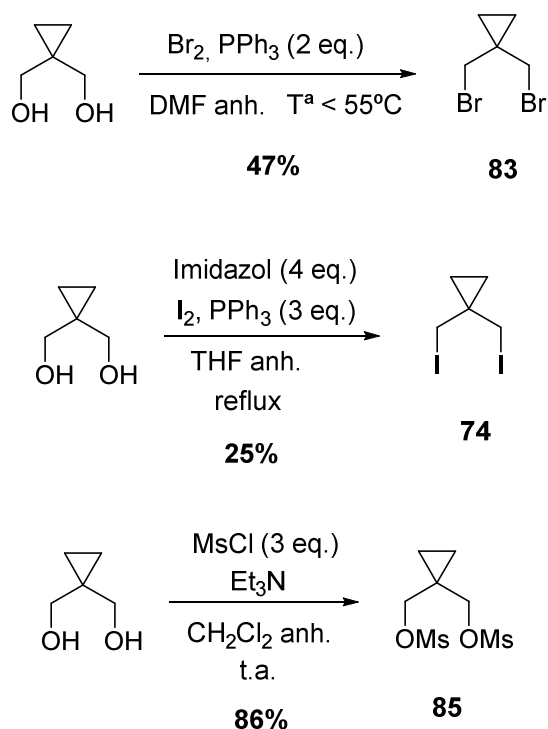
Figura 10. Catalitzadors quirals emprats

Es van fer servir dues imines diferents, **78** i **82**. La primera es un producte comercial mentre que la imina **82** es va sintetitzar fàcilment a partir de l'hidroclorur de glicinat de *tert*-butil i el 4-clorobenzaldehyd (Esquema 50).⁷⁸



Esquema 50. Imines emprades

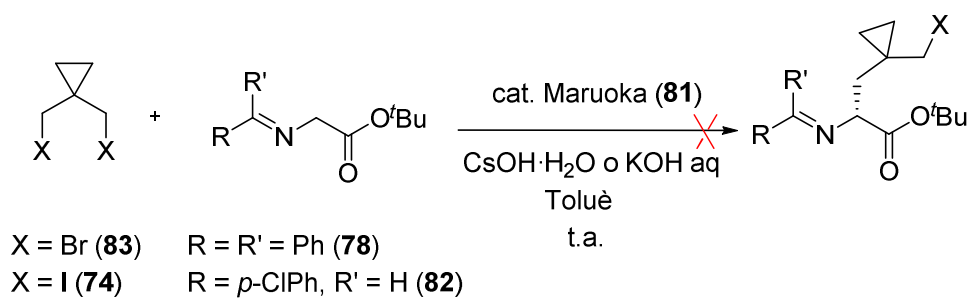
També es van provar diferents agents alquilants (**83**, **74**, **85**) els quals es van preparar a partir del diol corresponent (Esquema 51).^{79,80}



Esquema 51. Agents alquilants emprats

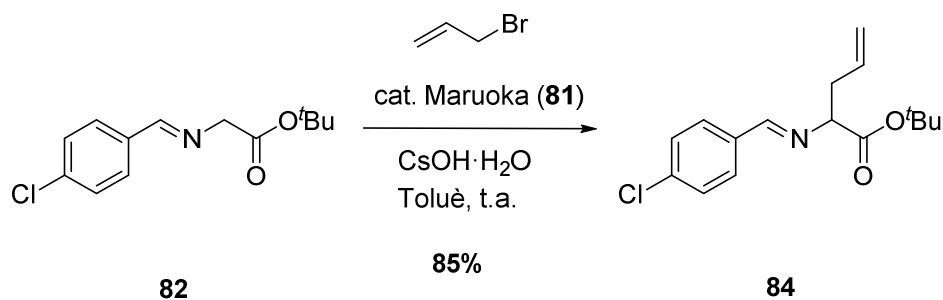
1.7.1 Proves utilitzant el catalitzador de Maruoka (**81**)

Es realitzaren proves d'alquilació enantioselectiva utilitzant el catalitzador de Maruoka **81**, CsOH·H₂O o KOH com a base i emprant com a agents alquilants els compostos **83** i **74**. Els resultats d'aquestes alquilacions no van resultar satisfactoris, ja que en tots els casos recuperàvem material de partida o obteníem els productes derivats de la hidròlisi de la imina (Esquema 52).



Esquema 52. Proves de l'alquilació amb el catalitzador de Maruoka

Per tal d'assegurar que realitzàvem el procediment correctament, vam reproduir una prova descrita a la bibliografia amb bromur d'al·lil i la imina **82**. Efectivament, es va obtenir el producte final esperat **84** amb un 85% de rendiment (Esquema 53).^{81a}



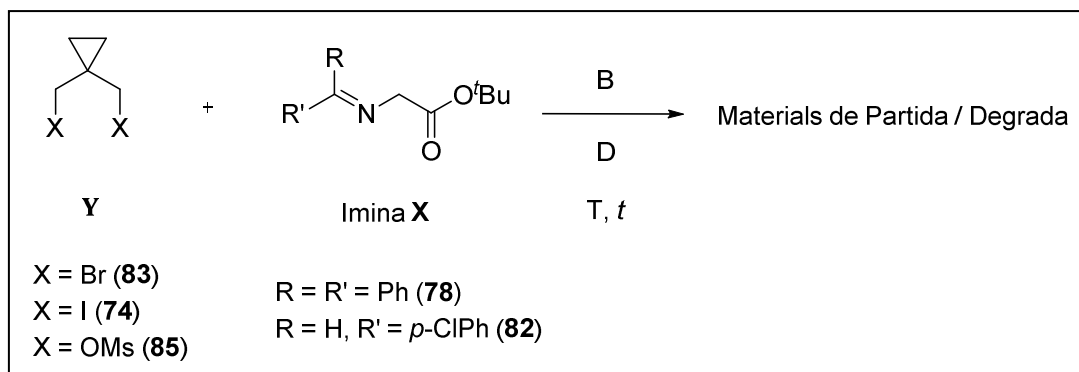
Esquema 53. Proves de l'alquilació amb bromur d'al·lil

Per tant, semblava que el problema era el nostre agent alquilant, menys reactiu que el bromur d'al·lil, que no presentava un bon comportament en les condicions de Maruoka. Es decidí realitzar proves amb el catalitzador **80**, també comercial, derivat de la cinconidina.

1.7.2 Proves utilitzant el catalitzador **80** derivat de la cinconidina

En les diferents proves d'alquilacions realitzades es van emprar també les imines **78** i **82** i diferents agents alquilants. Com a base es va utilitzar CsOH, KOH o un fosfatzè comercial (BTPP).

A la Taula 9 es mostren els resultats d'algunes de les proves realitzades per a aquestes alquilacions.



Entrada	X	Y	B (excés)	D	T (°C)	t (h)	Observacions
1	78	83 (1.1 eq)	KOH _{aq}	CH ₂ Cl ₂	t.a.	48	MP
2	78	83 (1.1 eq)	KOH _{aq}	Toluè	t.a.	48	MP
3	78	83 (5 eq)	CsOH	CH ₂ Cl ₂	0	7	83 + degradació imina
4	78	83 (5 eq)	CsOH	CH ₂ Cl ₂	-10	4	83 + degradació imina
5	78	74 (5 eq)	KOH _{aq}	Toluè	t.a.	18	MP
6	78	74 (5 eq)	KOH _{aq}	CH ₂ Cl ₂	t.a.	18	74 + degradació imina
7	82	74 (5 eq)	KOH _{aq}	Toluè/CH ₂ Cl ₂ (2:1)	t.a.	18	MP
8	78	74 (1.3 eq)	BTPP	CH ₂ Cl ₂	-50	6	74 + degradació imina
9	78	74 (1.3 eq)	BTPP	CH ₂ Cl ₂	-50	2	74 + degradació imina
10	78	85 (5 eq)	KOH _{aq}	Toluè/CH ₂ Cl ₂ (2:1)	50	12	85 + degradació imina
11	82	85 (5 eq)	KOH _{aq}	Toluè/CH ₂ Cl ₂ (2:1)	50	12	85 + degradació imina

Taula 9. Proves d'alquilació amb el catalitzador derivat de la cinconidina

Com la taula mostra clarament, els resultats d'aquestes alquilacions no van resultar gens satisfactoris. Majoritàriament recuperàvem material de partida o obteníem els productes derivats de la hidròlisi de la imina.

1.7.3 Ús de dihalurs al·lílics

Degut als resultats negatius obtinguts en les proves anteriors utilitzant agents alquilants que ja incorporaven el grup ciclopropil, vam plantejar l'utilització dels reactius **86** i **87** com a alternativa sintètica (Figura 11). Aquests reactius són de tipus al·lílic, en comptes de tipus "neopentílic" com els agents alquilants emprats anteriorment, el que els hauria de fer molt més reactius.

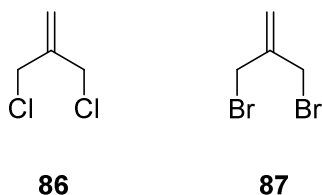


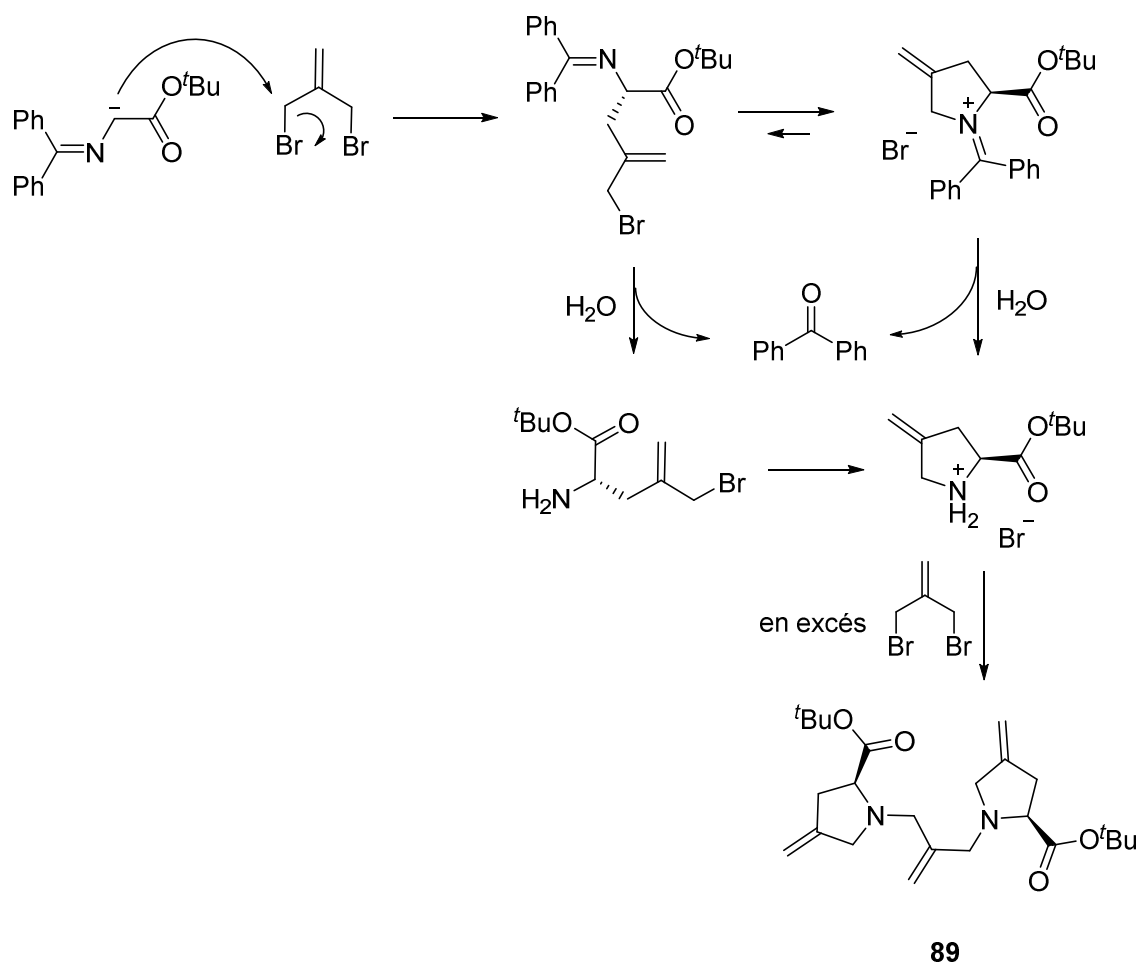
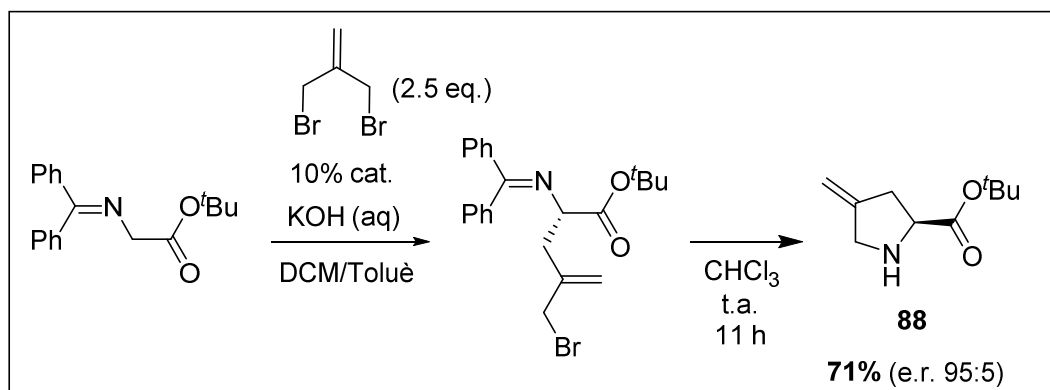
Figura 11

A la bibliografia podem trobar exemples d'alquilacions enantioselectives descrites utilitzant reactius d'aquests tipus amb bons resultats.^{76,77}

1.7.3.1 Proves d'alquilacions amb els agents alquilants **86** i **87**

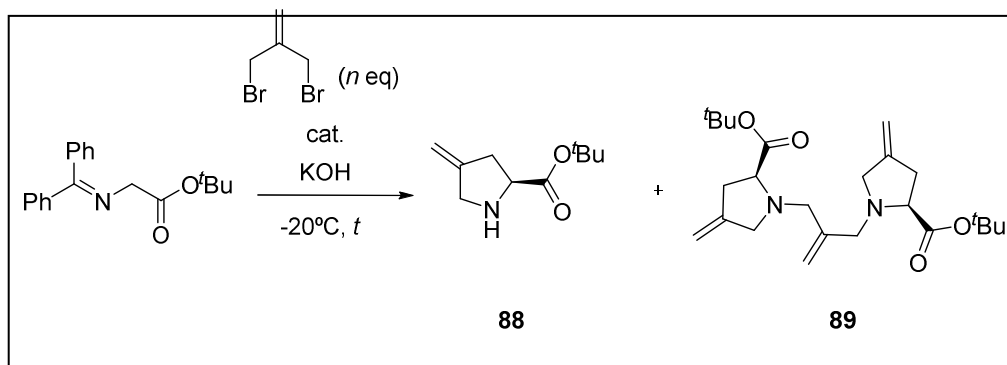
Les proves realitzades amb el compost clorat **86** no van tenir èxit i conduïen a la recuperació del material de partida. En canvi, les proves fetes amb el dibromoderivat **87** van ser molt més satisfactòries i obtinguérem el producte de monoalquilació amb bons rendiments. Però, a més a més, s'observà el fet que a l'hora de caracteritzar l'adducte aquest evolucionava en el tub de RMN en CDCl₃ cap a la formació d'un producte majoritari que resultà ser el producte desitjat **88**, derivat de l'hidròlisi i ciclació de la imina alquilada (Taula 10). En un dels casos es va mesurar la puresa enantiomèrica resultant ser de 95:5.

El millor rendiment es va obtenir utilitzant 2.5 eq. del reactiu dibromat **87** i deixant el cru en agitació amb cloroform a temperatura ambient durant 11h per tal de que es produís l'hidròlisi i ciclació de la imina (71%, Esquema 54). En canvi si utilitzàvem més equivalents de **87** obteníem una certa quantitat del subproducte **89** (derivat de la reacció del producte alquilat amb una altra molècula de l'enolat del piroglutamat).



Esquema 54

A la Taula 10 es mostren els resultats obtinguts en algunes d'aquestes proves.



Entrada	<i>t</i> (h)	(<i>n</i> eq)	88 (%)	89 (%)
1	4	5	59	10
2	7	2,5	71	5
3	18	1,3	67	7

Taula 10. Proves d'alquilacions amb el reactiu dibromat

Val la pena destacar que no va ser necessari purificar el producte mitjançant columna cromatogràfica ja que amb un tractament àcid-base posterior es podia separar el producte pur de les impureses.

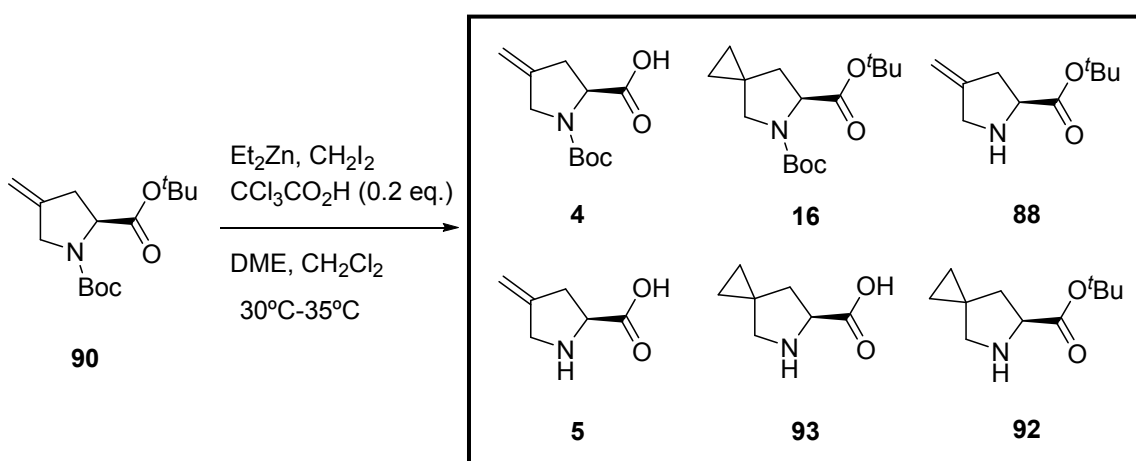
1.7.3.2 Proves de ciclopropanació

Animats pels bons resultats obtinguts a l'alquilació vam continuar la seqüència introduint primerament el grup protector Boc (compost **90**) amb bons rendiments (85%).

A continuació vam procedir a la ciclopropanació del doble enllaç exocíclic utilitzant Et₂Zn i CH₂I₂. De forma paral·lela, també es realitzaren proves de ciclopropanació amb els productes anàlegs amb N-Cbz (**91**) i N-H (**88**).

En totes aquestes proves o recuperàvem material de partida o bé obteníem una barreja complexa de productes.

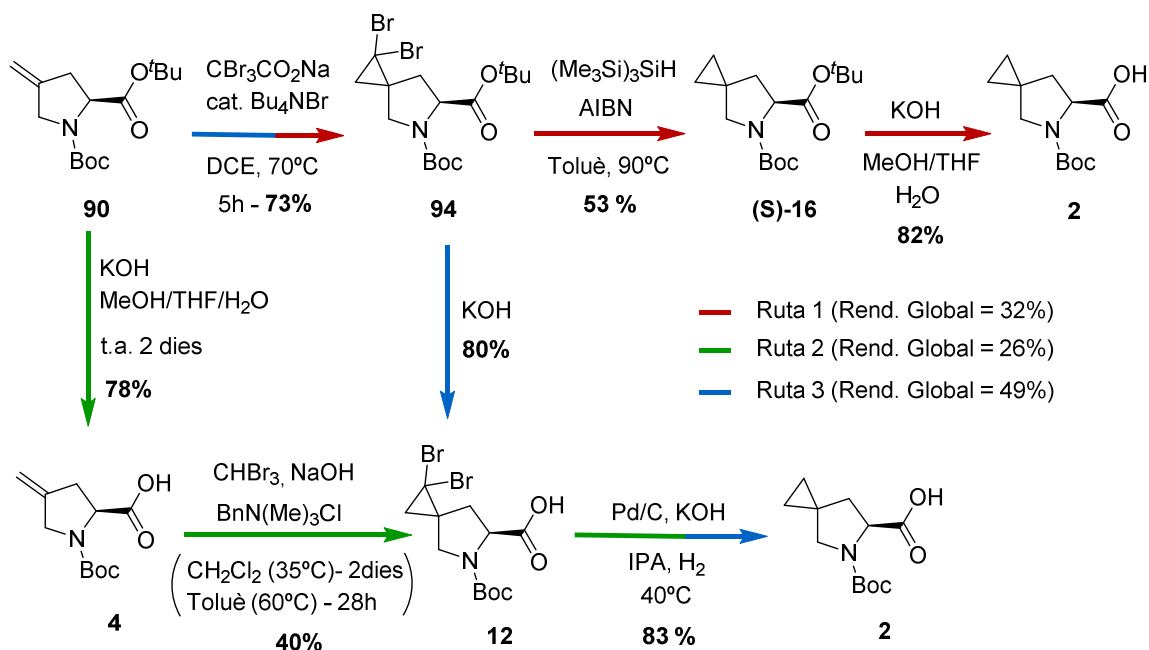
En una de les proves en que s'utilitzà el producte amb *N*-Boc (**90**), àcid tricloroacètic en una mescla de DME i CH₂Cl₂ com a dissolvent, s'obtingué una barreja de productes on es detectava per HPLC-MS el Boc-amino àcid (**4**), material de partida sense el Boc (**88**) així com pics assignables a altres productes com ara material de partida sense Boc i amb l'èster hidrolitzat (**5**), el producte desitjat (**16**), producte final sense Boc (**92**) i producte final sense Boc i amb l'èster hidrolitzat (**93**) (Esquema 55).



Esquema 55

A la vista de la dificultat en l'obtenció d'un producte molt majoritari amb Et₂Zn i CH₂I₂, es va decidir afrontar la ciclopropanació en dues etapes, primer formant un intermedi dibromat i després realitzant la desbromació obtenint així el producte ciclopropanat tal i com es descriu a la bibliografia.^{12,19}

D'aquesta forma es va arribar a la molècula final (**2**) a través de tres rutes diferents basades en els precedents de la bibliografia ja esmentades a la introducció d'aquest capítol (Esquema 56).



Esquema 56

La Ruta 1 s'inicia amb una primera etapa de ciclopropanació amb $\text{CBr}_3\text{CO}_2\text{Na}$ per obtenir el dibromociclopropà **94**. A continuació s'eliminaren els àtoms de brom a través d'una reducció radicalària amb $(\text{TMS})_3\text{SiH}$ i AIBN, tot obtenint **(S)-16**. Per últim, s'hidrolitzà l'ester amb KOH obtenint el producte **2** amb un rendiment global del 32%.

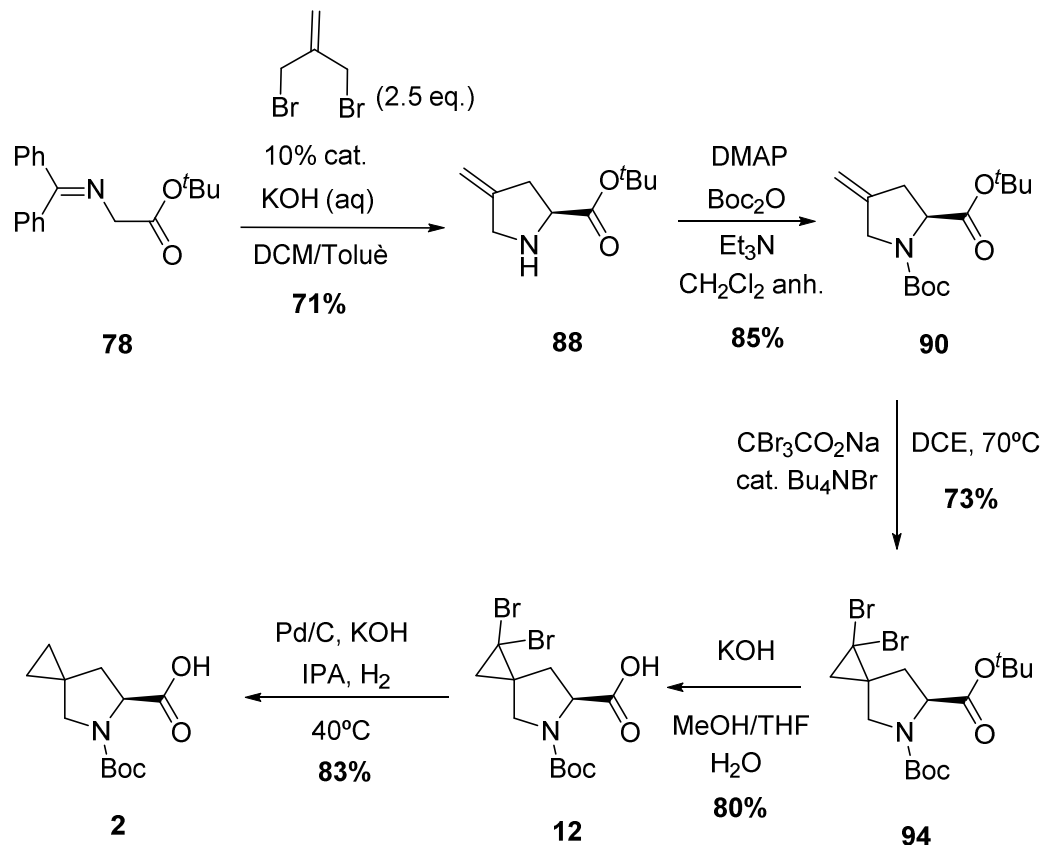
A la Ruta 2 es procedeix amb una primera etapa d'hidròlisi de l'ester *tert*-butílic amb KOH obtenint-se l'àcid **4**, seguida de la ciclopropanació del doble enllaç exocíclic amb CHBr_3 i per últim la desbromació de **12** amb Pd/C per a obtenir el producte final desitjat **2** amb un rendiment global del 26%.

Els millors resultats, però, es van obtenir en una aproximació una mica diferent (Ruta 3). La primera etapa consistia en la mateixa ciclopropanació amb $\text{CBr}_3\text{CO}_2\text{Na}$ de la Ruta 1. A continuació es realitzà primer l'hidròlisi de l'ester **94** amb KOH, i per últim la mateixa etapa de desbromació de **12** amb Pd/C de la Ruta 2. S'obté així el producte **2** amb un rendiment global del 49%.

Finalment ens vam decantar per la ruta 3 degut a que obteníem millors rendiments i a més a més s'utilitzaven reactius més innocus (com per exemple el Pd/C en comptes de AIBN) que serien més adients a l'hora d'escalar el procés.

1.7.4 Resum de la síntesi

A l'Esquema 57 es mostra el resum de la ruta obtinguda per a la síntesi de **2** a partir de la imina **78** amb un rendiment global del 29%.



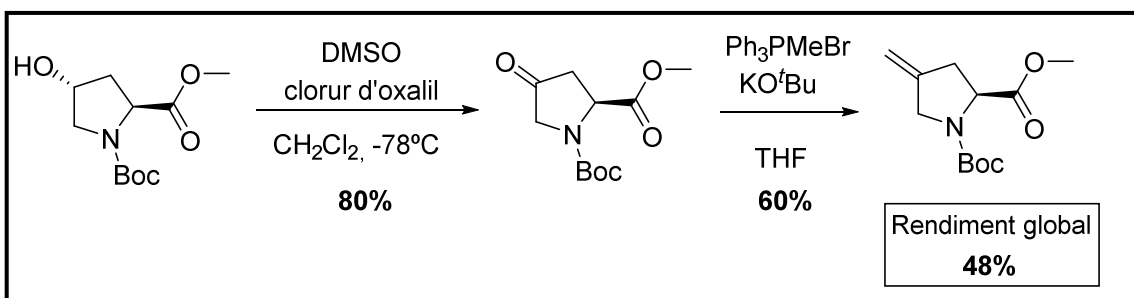
Rend. global **29%**

Esquema 57

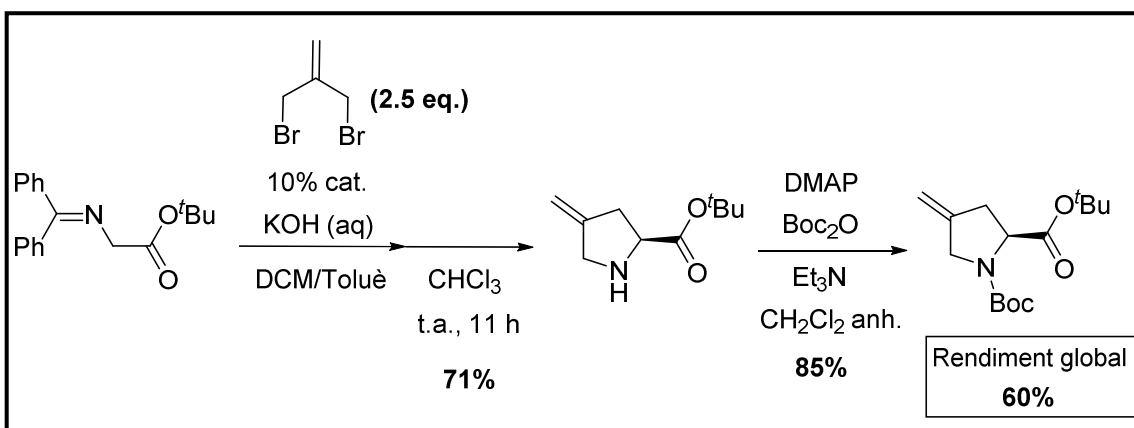
Amb tot, aquest rendiment global sembla millorable en diferents etapes. Així, la etapa de ciclopropanació amb $\text{CBr}_3\text{CO}_2\text{Na}$ per a obtenir l'intermedi dibromat **94** està descrita a la bibliografia^{12,19} amb el derivat **11** amb l'ester metílic (Esquema 5), en comptes de l'ester *tert*-butílic emprat en el nostre cas, amb un rendiment del 88%, el que fa pensar en una probable millora en l'etapa d'escalat.

Tot i els bons resultats obtinguts, i de les possibilitats d'optimització dels rendiments d'aquest procés, aquesta nova via s'està valorant ja que la via actual de preparació del precursor olefínic descrita a la bibliografia (Esquema 58), tot i tenir rendiments més baixos, econòmicament es més competitiva ja que els materials de partida necessaris són més econòmics.

Bibliografia



Via desenvolupada



Esquema 58

Com s'ha esmentat a l'apartat 1.1.2.4, un cop finalitzat aquest capítol, es va publicar un treball en el qual obtenen l'àcid **4**, a gran escala, amb un rendiment del 70%. Tot i això, els rendiments no són comparables amb els nostres resultats degut al fet que el procés d'escalat d'aquest mètode no s'ha portat a terme.

1.8 RESULTATS I DISCUSSIÓ

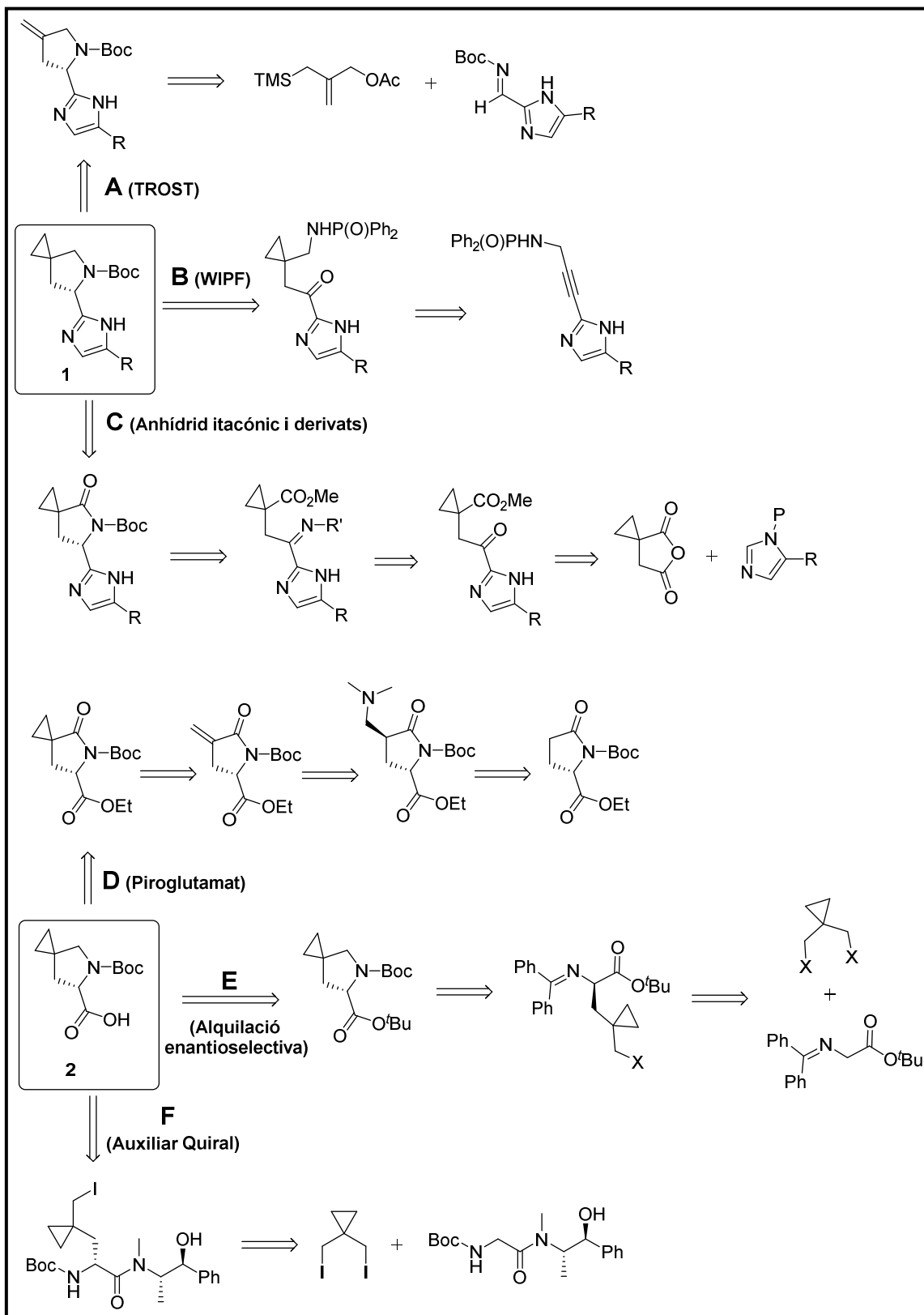
En aquest primer capítol s'han explorat diferents rutes sintètiques en l'afany de trobar una alternativa d'ús industrial a la via actual de preparació del compost **1**, un fragment d'un fàrmac antivíric en el que l'empresa EQ estava interessat. Alternativament també hagués estat profitós una nova preparació del compost **2**, un intermedi avançat d'**1**.

En el marc d'aquest capítol hem plantejat fins a 6 aproximacions (**A-F**), tres d'elles (**A-C**), orientades a l'obtenció del compost **1**, mentre que les altres tres s'encaminaven a l'obtenció de **2** (Esquema 59).

En les vies (**A-E**) no es va assolir el producte final per diferents motius. Així, en les aproximacions **A** i **B** els nostre substrats no era prou reactius en les condicions de cicloaddició de Trost, o en la reacció descrita per Wipf. La utilització de derivats de l'àcid itacònic (aproximació **C**) tenia l'atractiu de partir d'un material econòmic, però l'anhídrid va resultar massa reactiu mentre que els diferents derivats ciclopropanats (clorurs d'àcid, esters,...) ho van ser molt poc o amb un comportament no esperat. Tampoc les alquilacions de *N-Boc* piroglutamats de l'aproximació **D** van donar bons resultats. En l'intent de desenvolupar una versió enantioselectiva de la ruta del proveïdor actual utilitzant amides de Myers (ruta **E**), la poca reactivitat de l'agent alquilant diiodat (**74**) amb el grup ciclopropil incorporat va fer fracassar l'intent. Vam poder comprovar, no obstant, que tot i que podíem reproduir una alquilació de Myers amb Et-I de la bibliografia, en canvi la reacció no va funcionar amb **74**.

De totes elles, només l'aproximació **F** ha donat uns resultats prou positius, tot obtenint el producte **2** amb un rendiment global del 29%. La doble alquilació estereoselectiva de les imines de glicinats en condicions de transferència de fase no té precedents en la literatura i serà objecte d'una futura publicació. Amb tot, la seqüència desenvolupada no és clarament competitiva respecte a la millor alternativa sintètica descrita a la bibliografia (Esquema 58) per al producte **2**. En efecte, la nova via tot i tenir millors rendiments i amb clares perspectives de millora en les etapes d'escalat, parteix d'uns materials de partida més cars (la 4-hidroxiprolina industrial és molt barata, degut a que és un producte natural la

síntesi del qual està àmpliament estudiada i s'obté a partir de l'hidroxilació de la prolina amb diferents enzims^{81b}).



Esquema 59. Resum Aproximacions sintètiques utilitzades

CAPÍTOL 2

Nova Aproximació a un fàrmac antihipertensiu

ÍNDEX

2. NOVA APROXIMACIÓ A UN FÀRMAC ANTIHIPERTENSIU	93
2.1 Introducció i objectius.....	93
2.1.1 Combinació de fàrmacs 96/95	94
2.1.2 Precedents sintètics	98
2.1.2.1 Síntesi de 95 partint de derivats de la pirrolidinona.....	98
2.1.2.2 Síntesi de 95 partint d'un derivat del naftol	102
2.1.2.3 Síntesi de 95 emprant de l'aldehid 112	103
<i>Síntesi de l'aldehid 112</i>	103
<i>Reacció de Wittig i hidrogenació del doble enllaç</i>	105
<i>Introducció de la cadena de butandioil</i>	107
2.1.3 Objectius	109
2.2 Una nova aproximació estereoselectiva al compost 95.....	110
2.2.1 Introducció	110
2.2.2 Preparació dels materials de partida	114
2.2.2.1 Amides derivades de la pseudoefedrina (120a, 120b).....	114
2.2.2.2 Preparació de les aziridines (Mètode 1)	114
2.2.2.3 Preparació de l'aziridina 121b (Mètode 2)	117
2.2.2.4 Preparació de l'aziridina 121a (Mètode 3)	124
2.2.3 Proves d'alquilació.....	124
2.2.3.1 Proves d'alquilació utilitzant l'aziridina amb grup Boc (128b)	124
2.2.3.2 Proves d'alquilació utilitzant aziridines amb grup Tosil.....	125
2.2.4 Síntesi del compost 95 : Mètode 1.....	129
2.2.4.1 Hidròlisi de l'amida	129
2.2.4.2 Esterificació.....	130
2.2.4.3 Introducció cadena lateral amb anhídrid succínic.....	131

2.2.4.4 Introducció de la cadena lateral utilitzant un derivat de l'àcid succínic	134
2.2.4.5 Destosilació	136
2.2.5 Síntesi del compost 95 : Mètode 2.....	137
2.2.5.1 Hidròlisi i destosilació	138
2.2.5.2 Esterificació.....	140
2.2.5.3 Introducció cadena lateral	141
2.2.6 Resultats i discussió	141

2. NOVA APROXIMACIÓ A UN FÀRMAC ANTIHIPERTENSIU

2.1 Introducció i objectius

L'objectiu marcat en el capítol 2 ha estat el desenvolupament d'una nova síntesi del compost **95** utilitzat com a fàrmac per la insuficiència cardíaca.

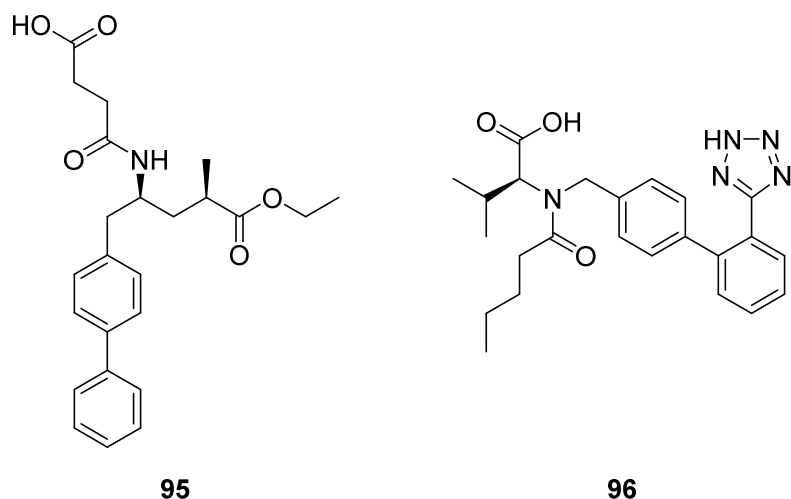


Figura 12

El compost **95** té activitat com a antihipertensiu i s'utilitza en el tractament de la insuficiència cardíaca en combinació amb el compost **96** (Figura 12). Es el primer d'un nou grup de fàrmacs amb acció inhibidora de la neprilisina. La combinació (1:1) de **95/96**, anomenada en els assajos clínics LCZ696®,^{82,83} es un medicament desenvolupat per Novartis aprovat el 7 de juliol de 2015 per la FDA de Estats Units per al tractament de la insuficiència cardíaca. La combinació de vegades es descriu com un inhibidor del receptor de l'angiotensina-neprilisina (ARNi).

Durant un extens estudi clínic realitzat per la companyia farmacèutica, el nou medicament ha aconseguit reduir la mortalitat i morbiditat derivada de la insuficiència cardíaca en un 20%.

Insuficiència cardíaca

La insuficiència cardíaca és una malaltia en la qual el cor no és capaç de bombar suficient quantitat de sang a tots els òrgans, sent el seu primer signe clínic la

retenció de fluids (edema); i els seus primers símptomes, entre d'altres, son la insuficiència respiratòria (dispnea), la fatiga, i en últim terme, l'aturada cardíaca.

Segons algunes estimacions, més de 26 milions de persones pateixen insuficiència cardíaca a tot el món, sent la causa principal d'ingressos hospitalaris en Estats Units i la Unió Europea, segons un estudi publicat a *Journal of the American College of Cardiology*.⁸⁴

2.1.1 Combinació de fàrmacs 96/95

Estudis clínics i usos mèdics

La combinació **96/95** està indicada per la insuficiència cardíaca en persones amb reducció de la fracció d'ejecció ventricular esquerra (FEVE). Sense entrar en el significat mèdic exacte, la FEVE és l'indicador més utilitzat per expressar com de fort o de feble es contreu el ventricle esquerre i s'expressa com a percentatge (%). La FEVE d'un cor normal és superior al 50%. Si està per sota d'aquesta xifra significa que el ventricle esquerre no es contreu amb la força habitual, i es parla de "disfunció ventricular esquerra".

L'estudi, (**PARADIGM-HF**)⁸⁴ [*Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure*] realitzat per Novartis va incloure a 8.442 pacients de 47 països amb insuficiència cardíaca de diferents graus i fraccions d'ejecció $\leq 40\%$. Els pacients van rebre, de manera aleatòria, LCZ696 o enalapril.

Ja des dels primers mesos de l'estudi s'observà una millora significativa i contundent del benefici clínic de LCZ696 davant dels pacients tractats amb el tractament habitual amb l'enalapril.

Va produir una reducció de la mortalitat total, així com una reducció significativa del risc d'hospitalització per insuficiència cardíaca, i va millorar els símptomes i la puntuació en els tests de qualitat de vida.⁸⁵

Efectes adversos

Amb tot, com tots els medicaments, aquesta medicació presenta alguns efectes secundaris. Els més comuns son la tos, la hiperpotassèmia (nivells alts de potassi a la sang, que pot ser causada per **96**), disfunció renal i hipotensió (pressió arterial baixa, un efecte secundari comú dels vasodilatadors). També està contraindicat en l'embaràs.

LCZ696® serà probablement un tractament relativament car, considerant el potencialment elevat nombre de possibles usuaris. Als Estats Units el cost serà de $\approx 7\$$ diaris (2.500\$/any). Aquesta xifra es superior al cost d'un tractament amb les versions genèriques dels medicaments disponibles en l'actualitat.

Es previsible, doncs, una gran competència per abaixar costos i el disposar d'una via sintètica protegida i competitiva és un objectiu interessant per qualsevol empresa farmacèutica.

Mecanisme d'acció

El compost **95** es un profàrmac que es transforma en el compost **97** per acció d'esterases (Figura 13).

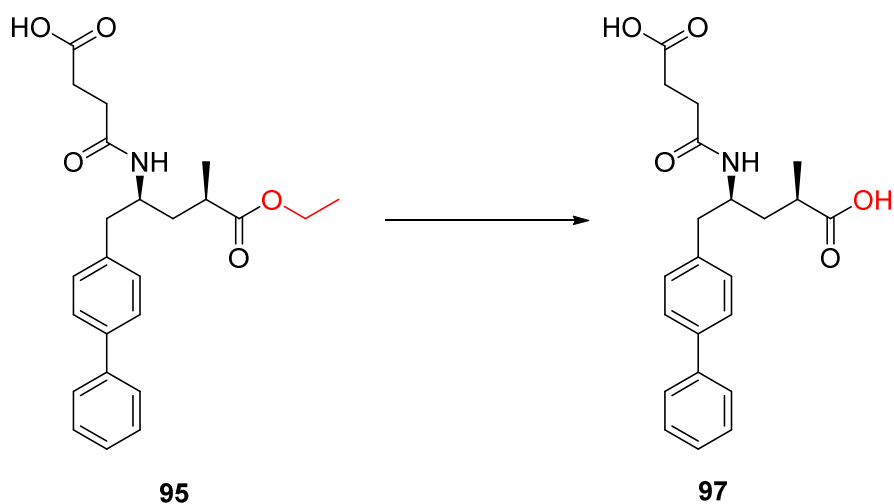


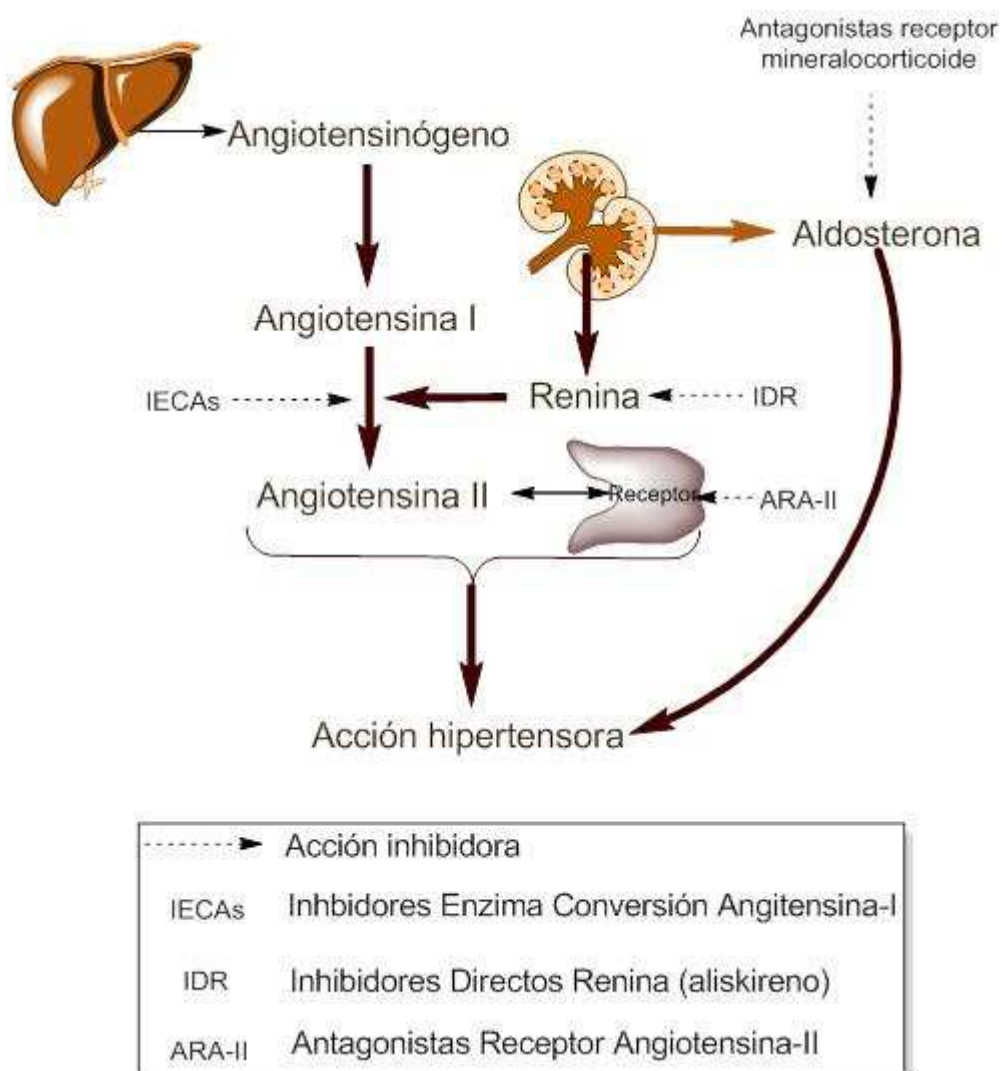
Figura 13

El compost **97** inhibeix l'enzim neprilisina, una endopeptidasa responsable de la degradació del pèptid natriurètic auricular i del pèptid natriurètic cerebral, dos

pèptids que produeixen disminució de la pressió arterial mitjançant la reducció del volum sanguini.

Mecanisme d'acció de la combinació 95/96:

El compost **96** (ARA-II en Esquema 60) és un antagonista del receptor per l'angiotensina-II. Els fàrmacs d'aquest grup farmacològic representen, fins ara, la segona línia de tractament de l'aturada cardíaca, després dels inhibidors de l'enzim de conversió d'angiotensina.⁸⁶

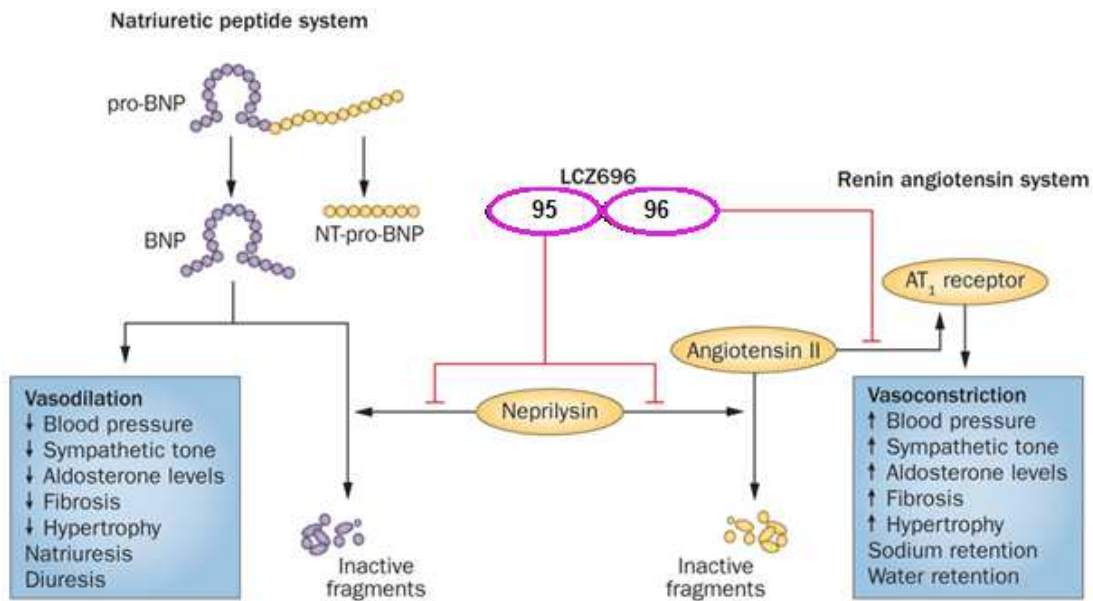


Esquema 60. Mecanisme d'acció del compost **96** (de ref. 3)

Els inhibidors de l'enzim de conversió d'angiotensina tenen la tos com a principal problema per l'acceptació dels pacients. En canvi, els antagonistes del receptor per

L'angiotensina-II no tenen aquest efecte advers, gaudint a més d'una excel·lent tolerància, similar al placebo en els estudis clínics realitzats. Dins el grup, els inhibidors no-competitius del receptor per l'angiotensina-II tenen més durada d'acció al unir-se fortament al receptor de manera irreversible, en comparació als inhibidors competitius coneguts.

L'altre element de la parella terapèutica, el compost **95** es transforma en **97**, que actua com a inhibidor de l'enzim neprilisina (Esquema 61). Aquest enzim presenta activitat endopeptidasa, i és una metal·loproteasa que conté zinc.⁸⁷



Esquema 61. Mecanisme d'acció de la combinació LCZ696 (de ref. 6)

La neprilisina es una endopeptidasa que té la capacitat de degradar els peptidus natriurètics, els quals exerceixen diversos efectes fisiològics. L'augment de la concentració dels peptidus natriurètics com a conseqüència de la inhibició de la neprilisina, té un paper terapèutic ja que proporciona protecció cardíaca, vascular i renal, inhibint els mecanismes neurohormonals que contribueixen a la retenció del catió Na⁺. Una menor retenció de Na⁺ redueix l'augment de la volèmia (volum total de sang en el sistema circulatori d'un individu) associat a la fallada cardíaca amb la subsegüent relaxació del to vascular (Esquema 61).⁸⁸

La inhibició de la neprilisina per sí sola no té efectes antihipertensius significatius, però en canvi, l'efecte beneficiós de la seva inhibició pot ser evidenciat amb la

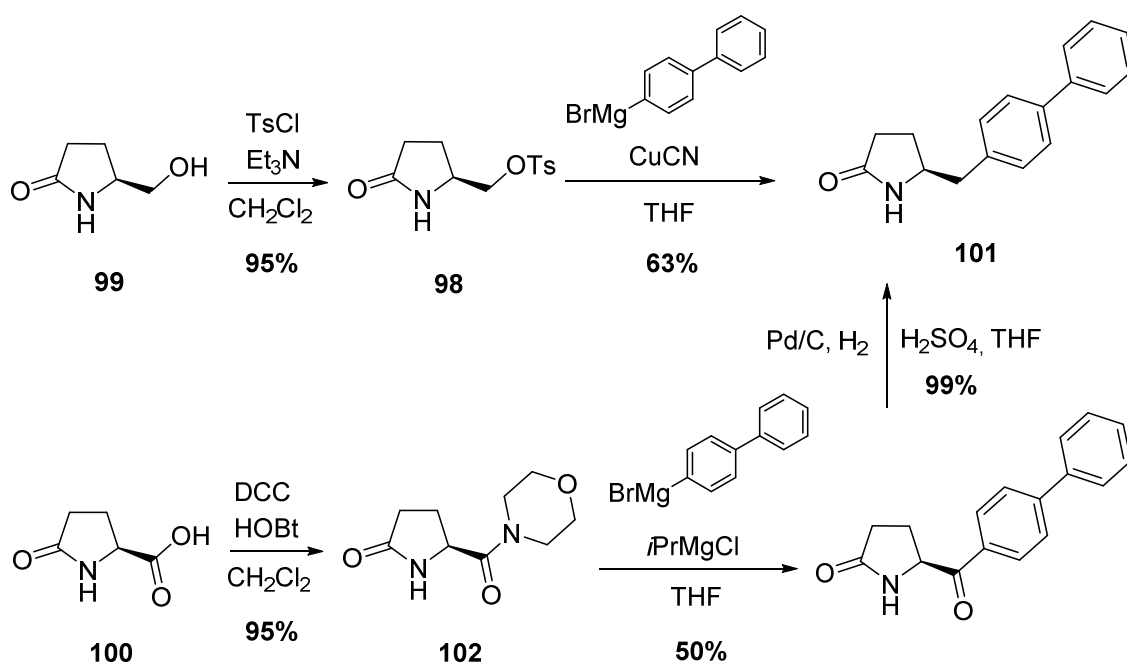
inhibició concomitant del sistema renina-angiotensina-aldosterona (realitzat per el compost **96**). Aquesta combinació d'inhibidors redueixen la vasoconstricció i augmenten la vasodilatació i amb aquest el to vascular i la pressió arterial.⁸⁸ Amb les dosis de **95** establertes s'assoleix una inhibició de l'activitat enzimàtica de la neprilisina del 90%.

2.1.2 Precedents sintètics

2.1.2.1 Síntesi de **95** partint de derivats de la pirrolidinona

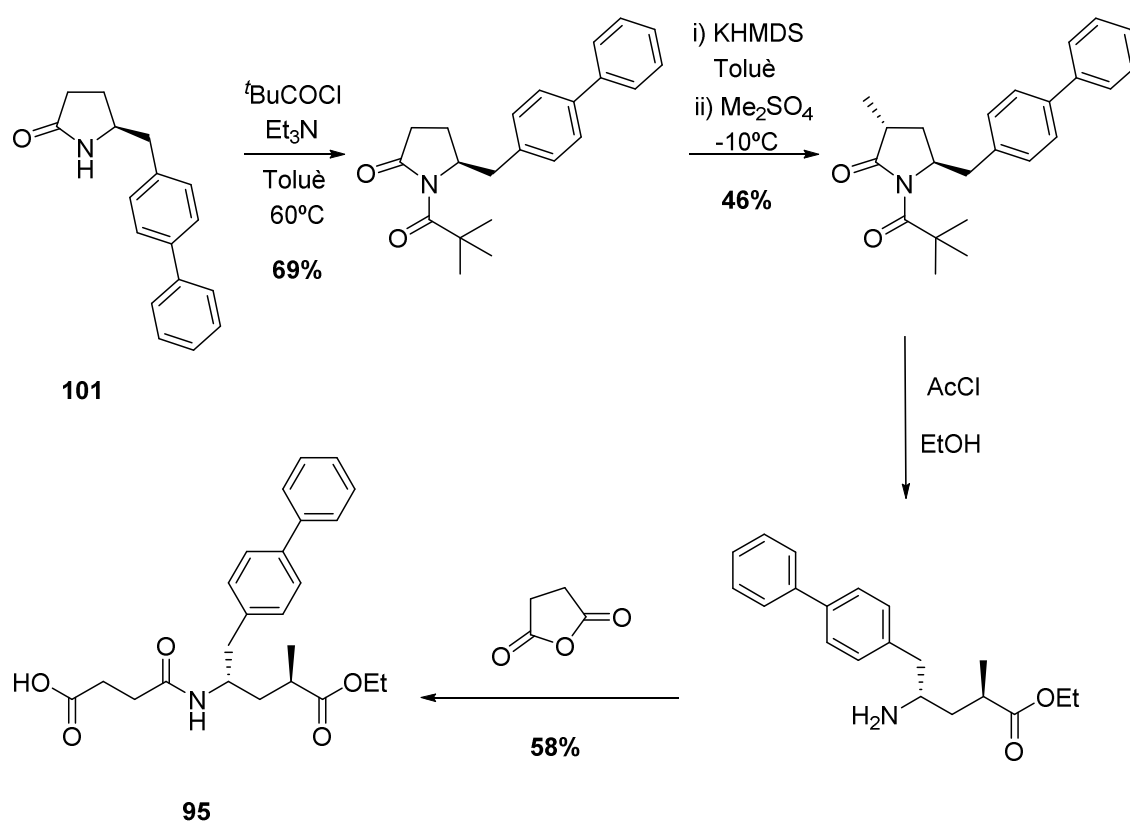
A la bibliografia hi han descrites diferents aproximacions, en la major part protegides com a patents, per a la síntesi de l'estructura **95**. Així, en molts casos s'utilitza un alcohol o àcid derivat de la pirrolidinona (**99** i **100** respectivament) com a material de partida.⁸⁹⁻⁹²

La tosilació de l'alcohol **99** seguida de l'incorporació d'un grup bifenil utilitzant un organocuprat condueix a l'intermedi **101** amb un 60% de rendiment. Alternativament, si es parteix de l'àcid **100** es pot obtenir l'amida activa **102** amb DCC i HOBt. Tot seguit, s'utilitza un magnesià per introduir el grup bifenil i, per últim, la reducció del grup cetona dóna lloc a l'intermedi **101** amb un 48% de rendiment global, més baix que en el cas anterior (Esquema 62).



Esquema 62. Obtenció de l'intermedi **101**

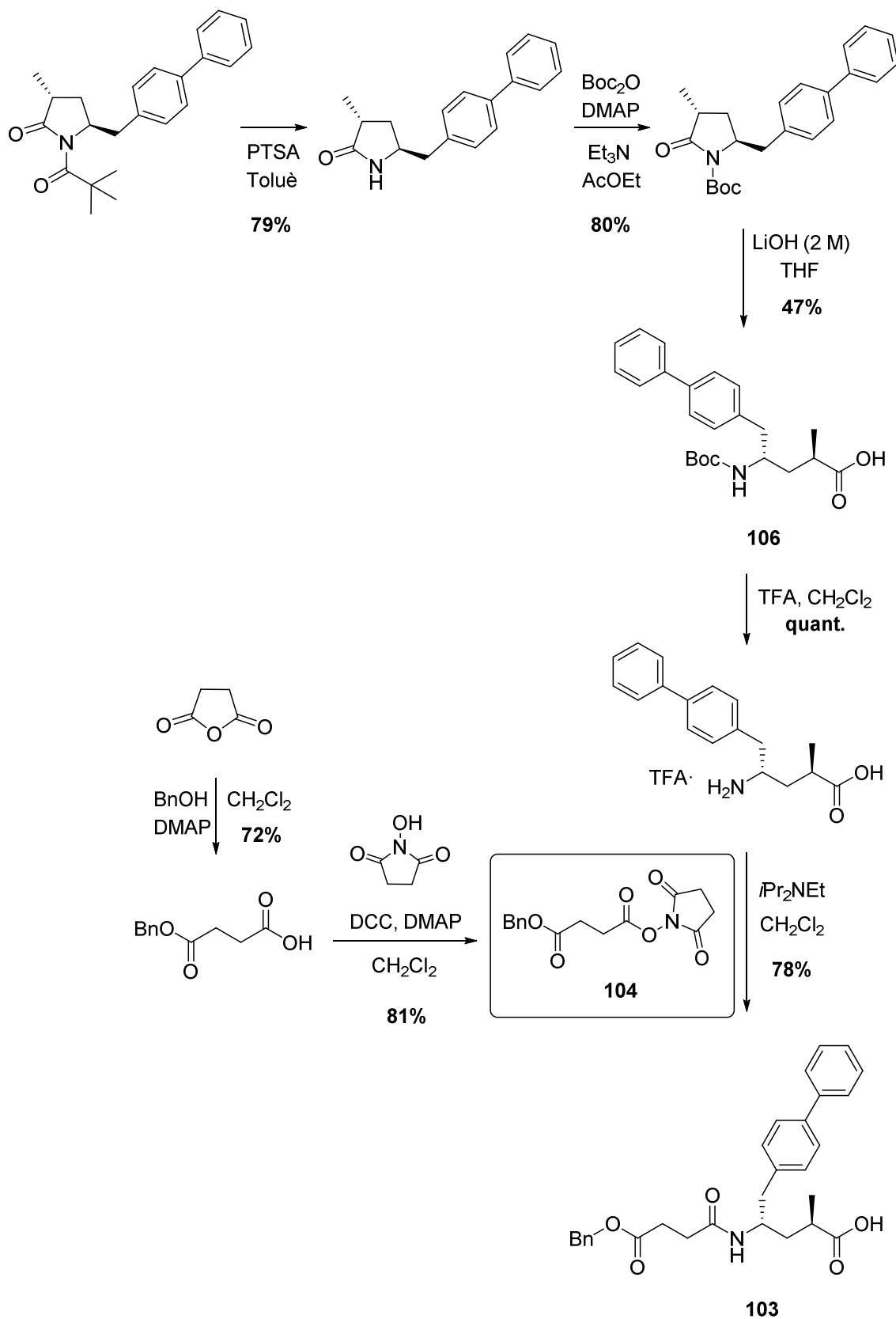
El N de l'intermedi **101** es pot protegir amb un grup pivaloil i seguidament efectuar una metilació diastereoselectiva utilitzant KHMDS i Me₂SO₄. El diastereòmer desitjat derivat de l'atac del nucleòfil per la cara inferior s'obté amb un 46% de rendiment. A continuació, l'obertura de l'anell de pirrolidinona amb EtOH/AcCl i la introducció de la cadena de butandioil utilitzant l'anhídrid succínic dona **95** amb un 58% de rendiment en conjunt per les dues etapes (Esquema 63). El rendiment global resulta del 11%.



Esquema 63. Obtenció del producte final **95**

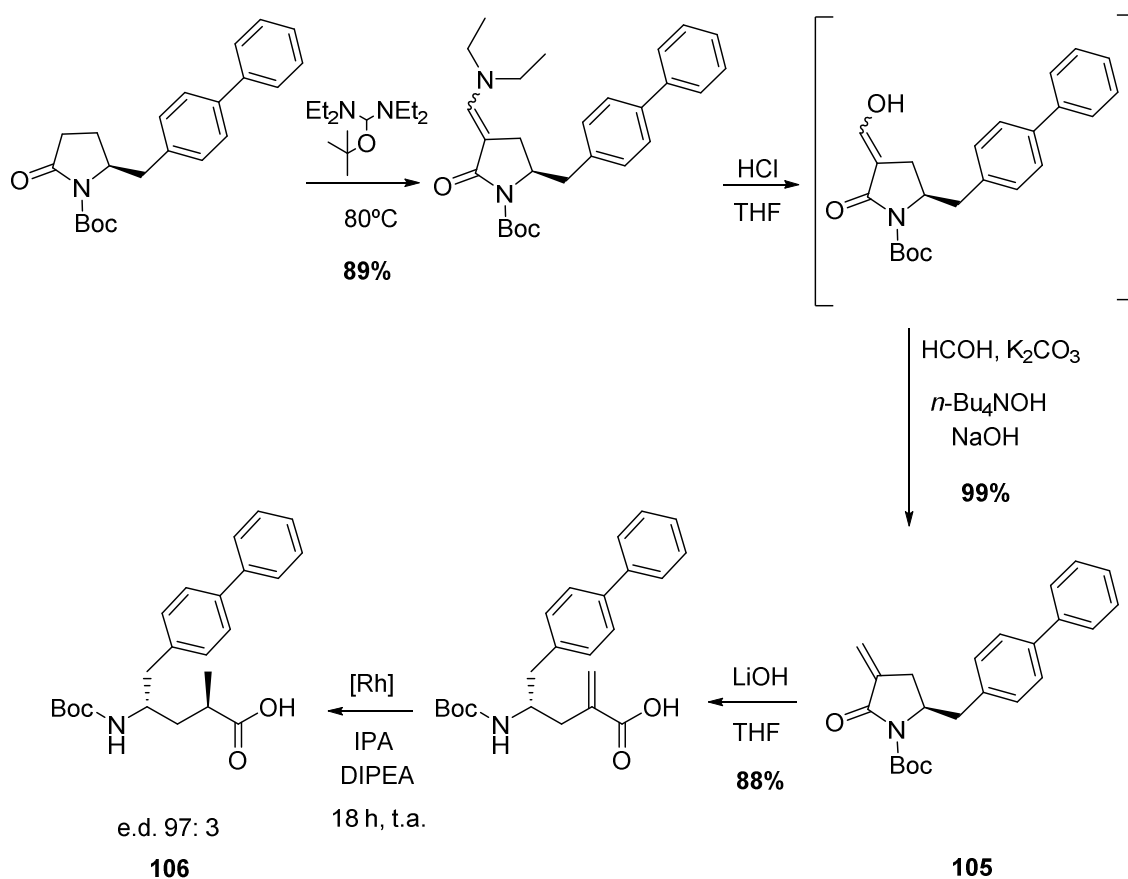
Altrament, també es va trobar a la bibliografia la síntesi de l'ester benzílic **103**, derivat de **95** com es mostra en l'Esquema 64.

En una primera etapa es substitueix el grup pivaloil per un grup Boc. A continuació, es pot obrir l'anell de pirrolidona en medi bàsic per atac preferent de l' OH^- sobre el CO d'amida en relació al carbamat del Boc. La posterior eliminació del grup Boc i la introducció de la cadena lateral utilitzant l'ester actiu **104** (sintetitzat a partir de l'anhídrid succínic)⁹¹ dona lloc a **103** amb un rendiment global del 5%.



Esquema 64. Obtenció de l'ester benzílic **103**

Una altra aproximació per a arribar a l'*N*-Boc amino àcid **106** està descrita en una de les patents de Novartis (Esquema 64).⁹³ En la seqüència s'introdueixen un grup formil en forma de dietilenamina en α a la pirrolidona. La seva hidròlisi genera el compost 1,3-dicarbonílic que s'addiciona *in situ* a formaldehid per generar un doble enllaç conjugat amb el CO de la lactama (compost **105**). Tot seguit realitzen l'obertura de l'anell de pirrolidinona amb LiOH i, per últim, el segon estereocentre es forma per hidrogenació estereoselectiva del doble enllaç en una proporció 97:3. En la patent es descriuen proves per a la hidrogenació amb diferents catalitzadors, lligands i dissolvents. Els millors resultats s'obtingueren utilitzant [(L)Rh(COD)]BF₄ com a catalitzador (L = (R)-CatASium® M) i IPA com a dissolvent (Esquema 65).



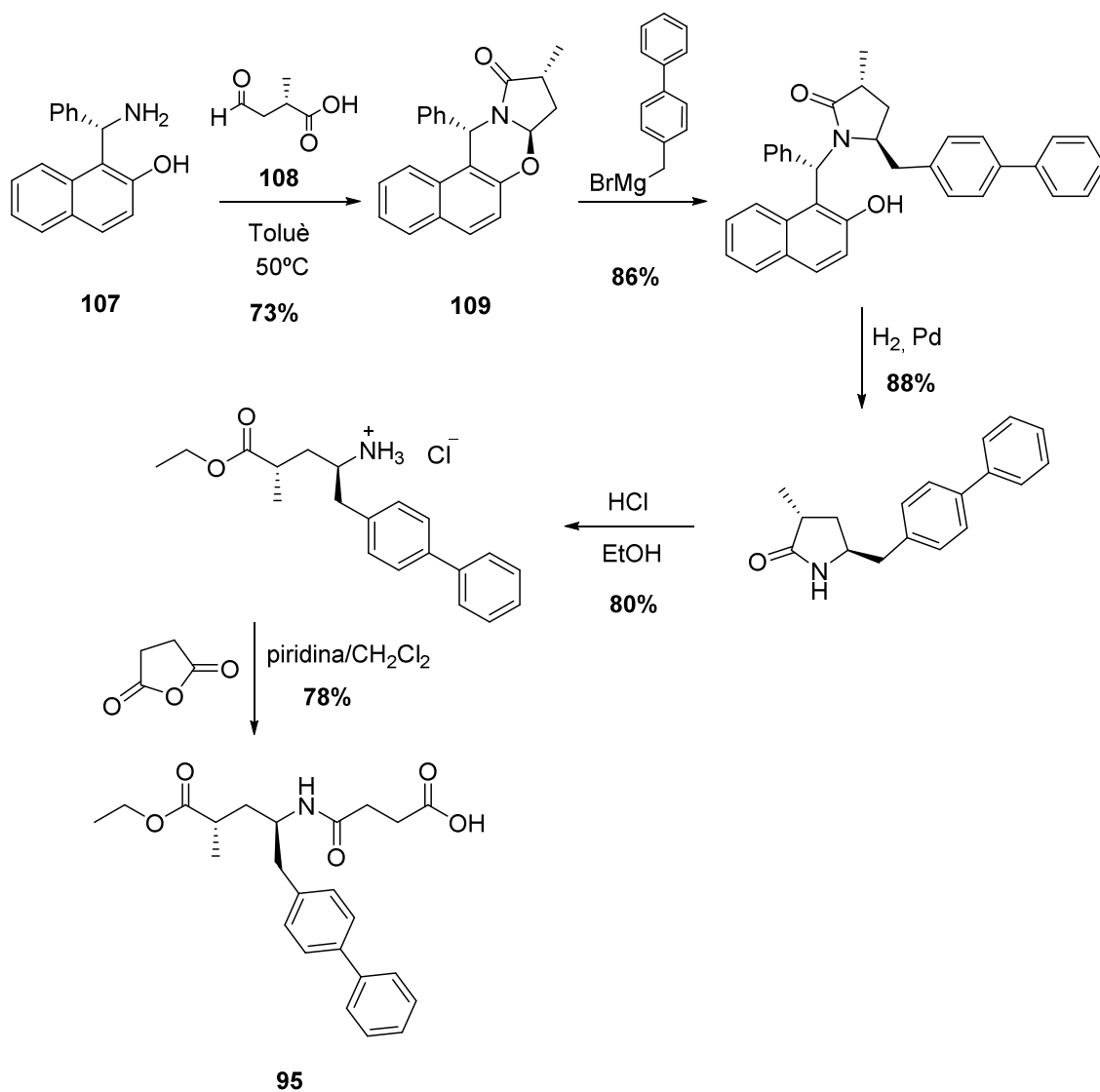
Esquema 65

Utilitzant aquesta metodologia s'obté el l'intermedi **106** amb un rendiment global del 41%.

2.1.2.2 Síntesi de **95** partint d'un derivat del naftol

En una altra aproximació a l'antihipertensiu **95** es fa servir un amino naftol (**107**) com a plantilla quiral.⁹⁴

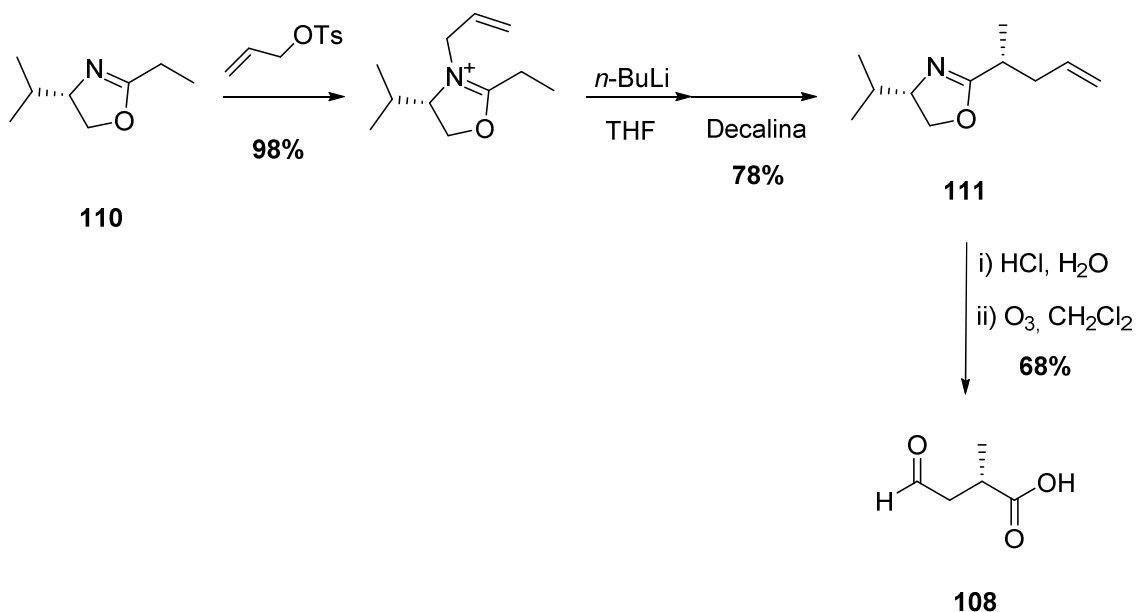
En una primera etapa, la condensació de **107** amb l'aldehid **108** condueix a l'intermedi **109**. El grup arilòxid es pot substituir llavors estereoselectivament per un grup bifenil utilitzant un organomagnesià. Tot seguit l'hidrogenació sobre Pd allibera la lactama de l'auxiliar quiral i es procedeix a l'obertura de l'anell de pirrolidinona amb HCl i EtOH. Per últim l'acilació del grup amino amb l'anhídrid succínic dona lloc al producte **95** (Esquema 66) amb un rendiment global del 34%, rendiment superior al descrit en la síntesi anterior.



Esquema 66. Síntesi del compost **95** emprant un amino naftol com a auxiliar quiral

Per una altra banda, el compost **108** utilitzat en la primera etapa, no es comercial i el sintetitzaren a partir del dihidroxazole comercial **110** derivat del valinol, d'acord amb l'Esquema 67.⁹⁵

En una primera etapa s'alquila el N amb un grup al·lil, i tot seguit, utilitzant *n*-BuLi, té lloc una migració [3,3]-sigmatròpica diastereoselectiva. S'obté l'intermedi **111** amb la creació d'un nou estereocentre. Per últim, a través de la hidròlisi de l'anell de dihidroxazole i l'ozonòlisi de l'alquè s'obté **108** amb un rendiment global del 52%.



Esquema 67. Obtenció de l'aldehyd **108**

2.1.2.3 Síntesi de **95** emprant l'aldehyd **112**

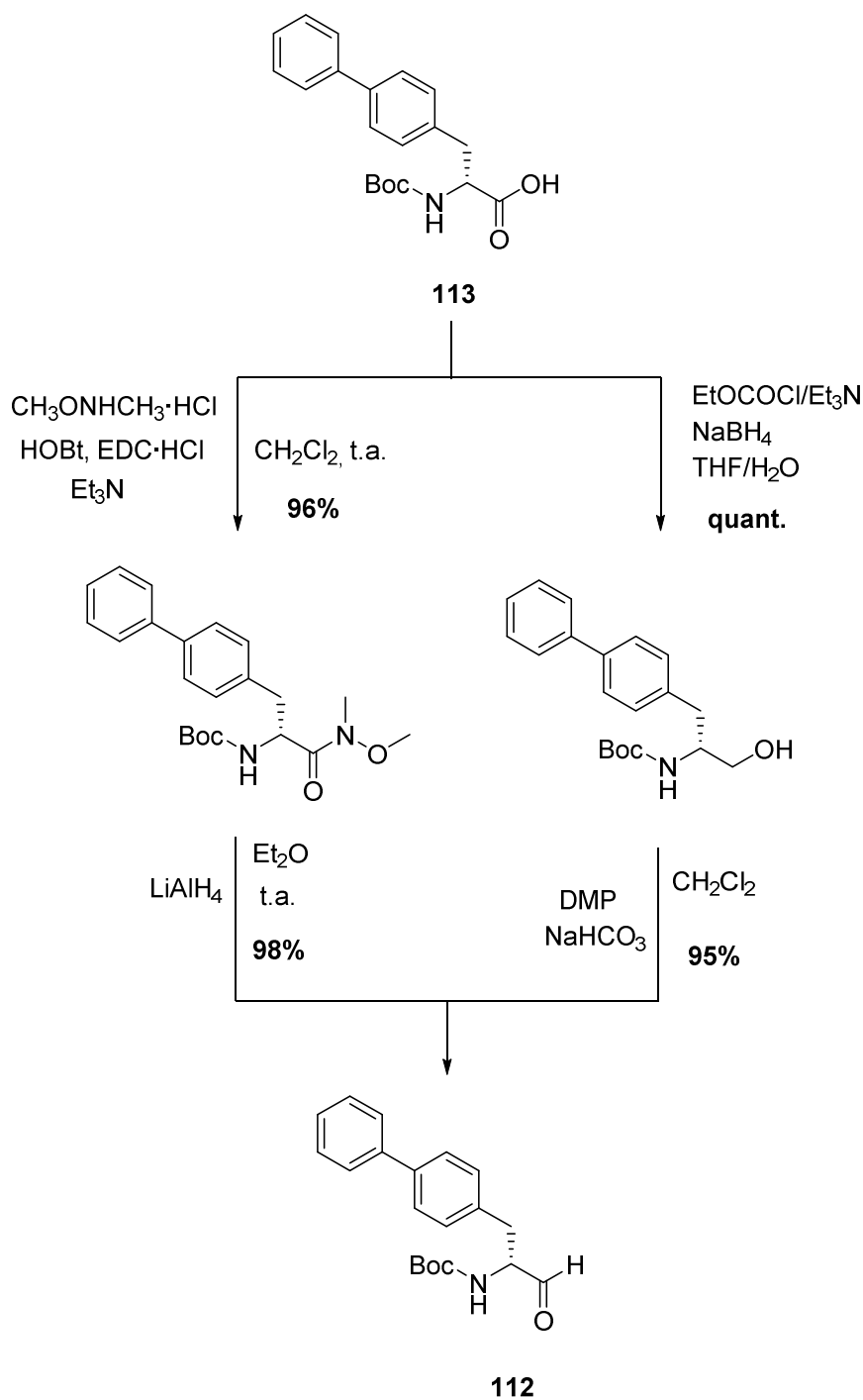
Síntesi de l'aldehyd **112**

L'estratègia més emprada a la bibliografia per a la formació del producte **95** passa per la utilització de l'aldehyd **112** com a material de partida.⁹²

Aquest aldehyd es pot obtenir de diverses maneres. Una de les opcions, descrita per Richter i *col.*, consisteix en utilitzar l'àcid **113** (Esquema 68).⁹⁶ Aquest *N*-Boc-

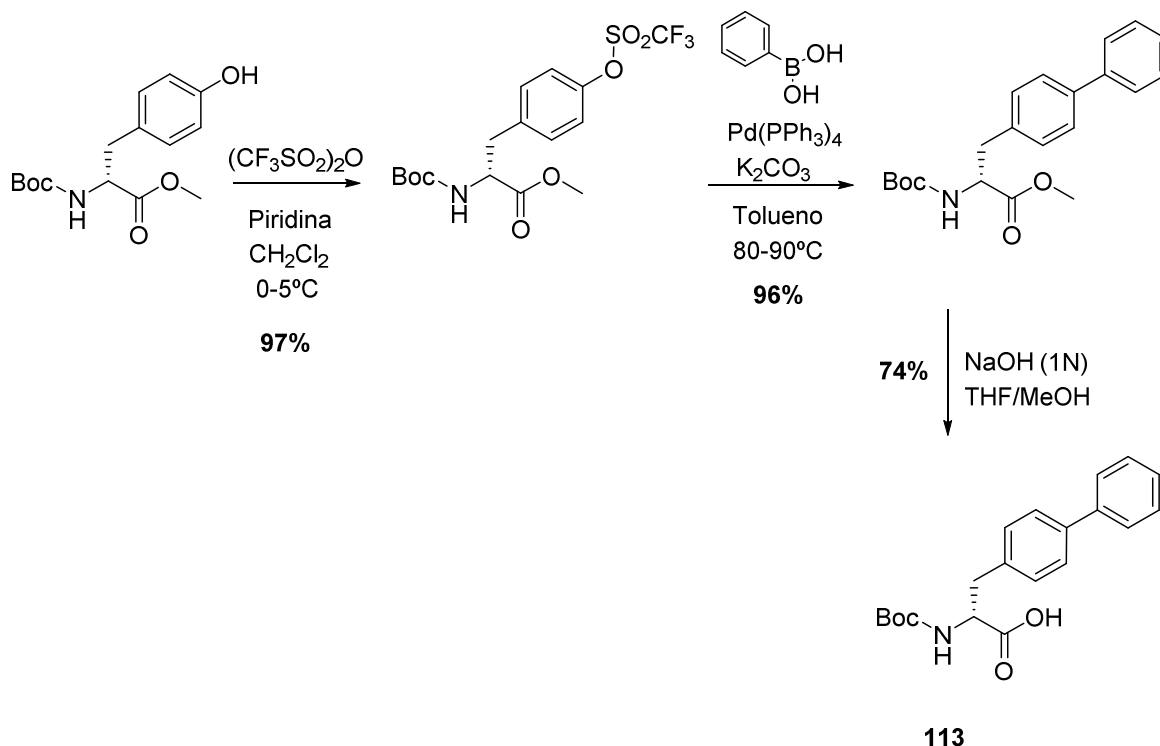
amino àcid es redueix a l'alcohol derivat i tot seguit, a través d'una oxidació de Dess-Martin, dona lloc a s'obté l'aldehid **112** amb un excel·lent rendiment del 95%.

Una alternativa, partint igualment de l'àcid **113**, consisteix en transformar-lo en l'amida de Weinreb derivada i tot seguit reduir-la amb LiAlH_4 . S'obté així l'aldehid **112** amb un rendiment del 94% (Esquema 68).⁹⁷



Esquema 68. Síntesi de l'aldehid **112**

L'àcid **113** es ara un producte comercial, i en algunes patents es protegeix la seva síntesi partint de l'*N*-Boc-Tyr-OMe.⁹⁷ La primera etapa es la triflació del grup alcohol per després realitzar un acoblament de Suzuki i per últim la hidròlisi del grup ester amb NaOH que condueix a l'àcid **113** (Esquema 69). El rendiment global descrit per a la formació de l'àcid **113** es del 69%.



Esquema 69. Síntesi de l'àcid **113**

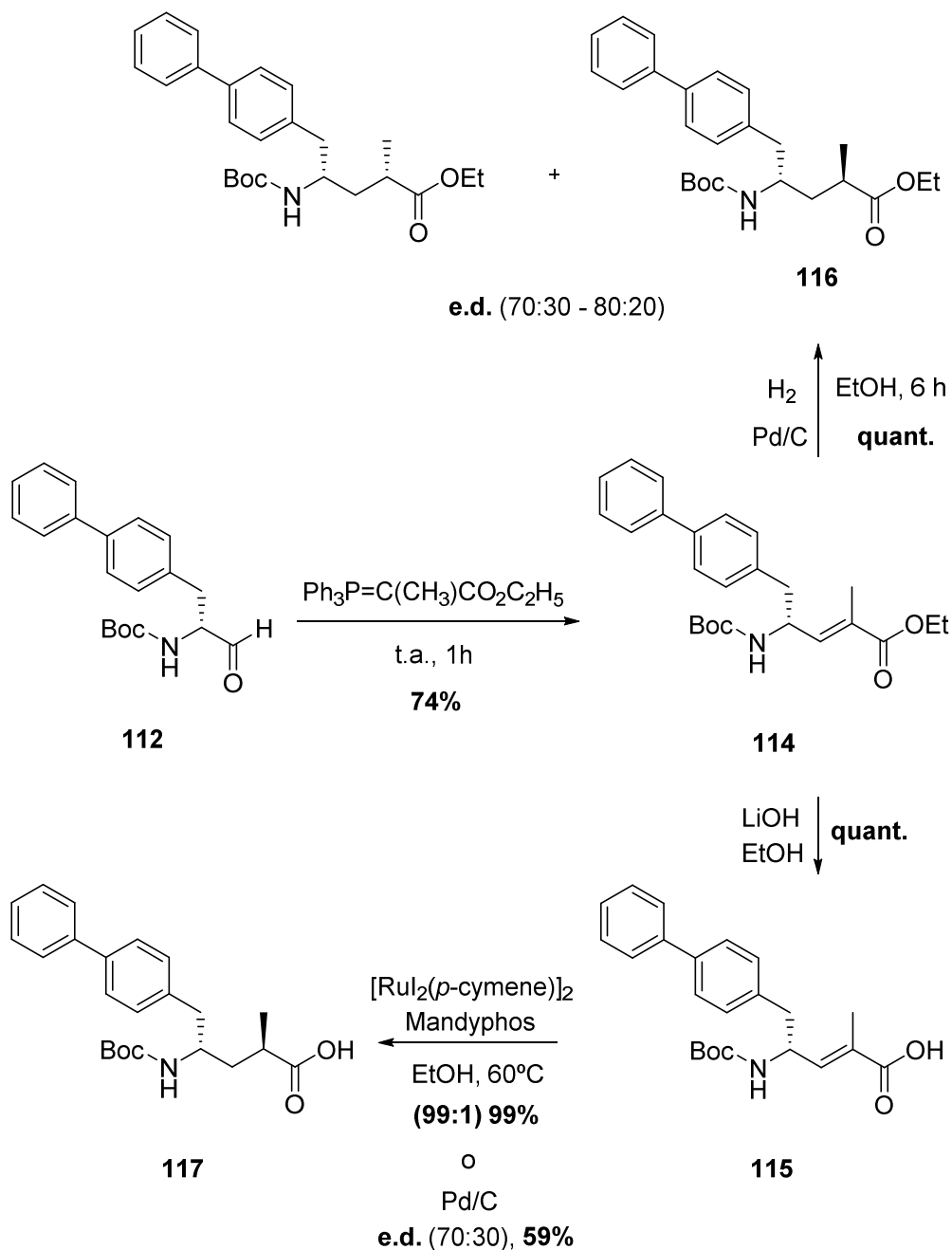
Reacció de Wittig i hidrogenació del doble enllaç

Un cop obtingut l'aldehid **112**, la següent etapa és una reacció tipus Wittig per donar l'alquè **114**. Tot seguit la reducció del doble enllaç conjugat resultant genera un nou estereocentre.⁹⁷⁻¹⁰¹

A la bibliografia trobem descrits diferents condicions d'hidrogenació d'aquest doble enllaç partint tant de l'ester etílic **114** com del derivat àcid **115**. La reducció de **114** s'ha descrit emprant Pd/C que condueix a l'intermedi **116** com a barreja de diastereòmers entre 70:30 i 80:20.^{97,98} Aquesta hidrogenació també està descrita a partir de l'àcid derivat **115**, el qual prové de la hidròlisi quantitativa de l'ester **114** amb LiOH.^{89,99} En aquest cas trobem exemples utilitzant Pd/C (com en el cas de

l'ester **114**) obtenint l'intermedi **117** amb un 59% de rendiment del diastereòmer desitjat.

En un altre treball els autors proven un gran número de catalitzadors i lligands quirals, i els millors resultats s'obtingueren amb un catalitzador de Ru ($[\text{RuI}_2(p\text{-cymene})]_2$) i el lligand quiral Mandyphos SL-M004-1 amb què s'obtingué el diastereòmer amb alts rendiments i estereoselectivitats (Esquema 70).⁹⁹



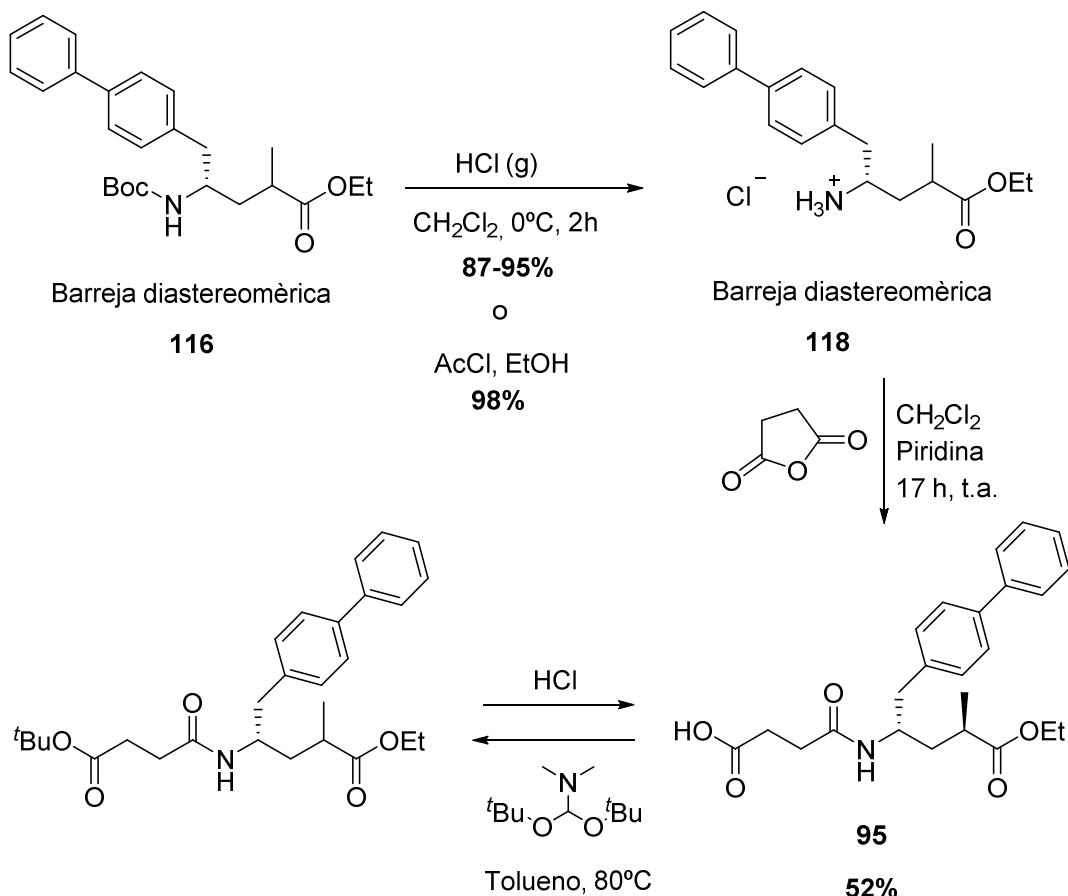
Esquema 70. Reacció de Wittig i hidrogenació del doble enllaç per l'obtenció de **116**

o **117**

Introducció de la cadena de butandioil

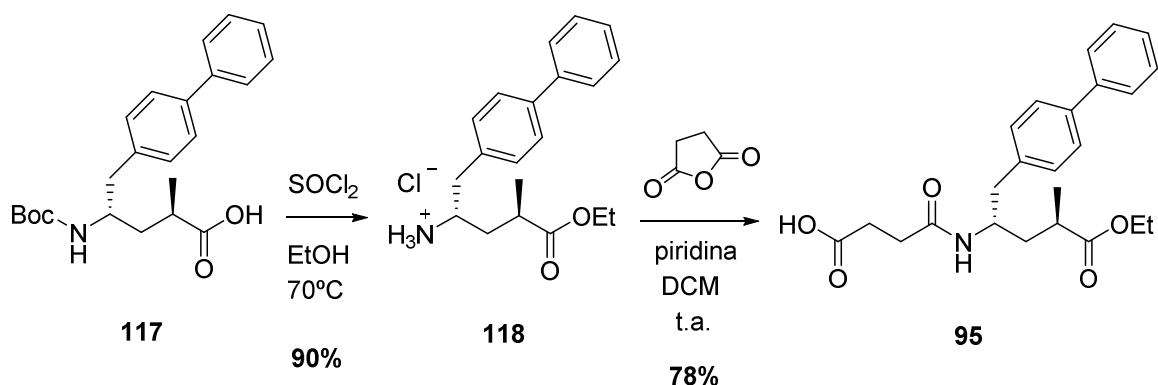
L'addició de la cadena lateral es realitza gairebé sempre mitjançant una condensació amb l'anhídrid succínic. Així, partint de l'ester **116** com a barreja diastereomèrica, després d'alliberar el grup protector Boc amb HCl gas (els rendiments varien entre 87-95%), s'introdueix la cadena lateral per reacció amb l'anhídrid succínic obtenint així el compost **95** com a barreja diastereomèrica.¹⁰² Una alternativa descrita per l'eliminació del Boc és emprar AcCl en EtOH⁹⁸ amb un rendiment del 98% (Esquema 71).

També està descrit que **95** es pot obtenir com a únic diastereòmer per separació mitjançant columna cromatogràfica de la barreja diastereomèrica dels esters *tert*-butílics. La posterior hidròlisi àcida de l'ester estereopur condueix a **95** com a únic diastereòmer amb un rendiment del 52%.⁹⁷



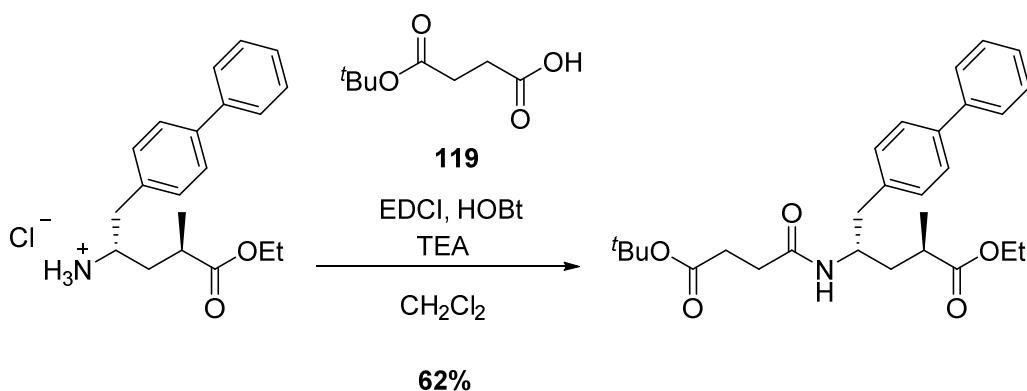
Esquema 71. Introducció de la cadena de butandioil

Per suposat, es pot obtenir **95** com a únic estereoisòmer si es parteix d'un àcid **117** que també ho sigui ($\geq 99\%$) com es mostra en l'Esquema 72.⁹⁴



Esquema 72. Introducció de la cadena d'àcid succínic

Per últim, també trobem a la literatura algun exemple en que no s'utilitza l'anhídrid succínic sinó un monoester (**119**), com es mostra a l'Esquema 73.⁹⁸



Esquema 73

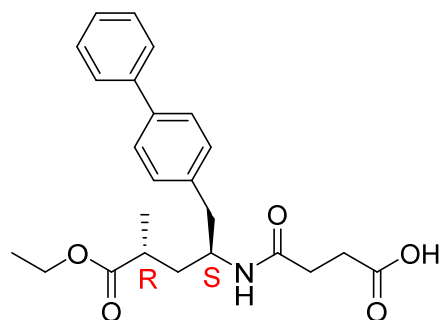
En resum, els rendiments globals trobats per a la síntesis del compost **95**, a partir de l'aldehid **112** oscil·len entre el 31-46%. Si els rendiments es calculen partint de la Boc-Tyr-OMe (material de partida necessari per a la síntesis de l'aldehid **112**) oscil·len entre el 21-32%.

2.1.3 Objectius

L'objectiu general del treball desenvolupat en el capítol 2 no és altre que la búsqueda d'alguna ruta patentable i industrialitzable per a l'obtenció del compost **95**, del que ja hem comentat l'interès farmacèutic i econòmic.

Queda clar que existeixen una sèrie de patents que protegeixen moltes vies d'accés i que probablement d'altres laboratoris estan treballant actualment en el mateix objectiu. Amb tot, pensem que encara queden vies per explorar i marge per l'innovació.

Per arribar al compost **95** (Figura 14) es va treballar sobre una aproximació sintètica que contenia com etapa clau una alquilació diastereoselectiva d'una amida derivada de la pseudoefedrina (auxiliar quiral). Es tractava de trobar, en un temps raonable, una ruta sintètica amb possibilitats de ser escalada. Així, a continuació es descriuran els resultats obtinguts en la nostra aproximació.



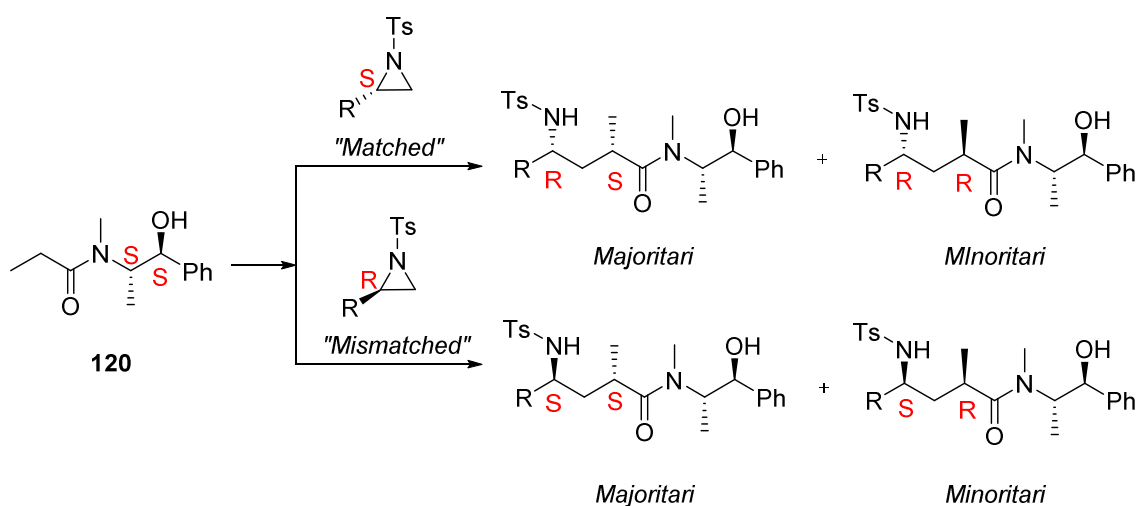
95

Figura 14

2.2 Una nova aproximació estereoselectiva al compost 95

2.2.1 Introducció

La ruta sintètica plantejada té el seu origen en una reacció d'alquilació descrita per Vicario i col.¹⁰³ on s'utilitza una amida derivada de la pseudoefedrina (**120**) i aziridines quirals amb diferents grups R per a obtenir majoritàriament un dels dos diastereòmers possibles (Esquema 74).



Esquema 74. Addició de l'amida **120** a tosilaziridines descrita a la bibliografia

Les aziridines quirals han demostrat ser intermedis importants en Química Orgànica Sintètica per a l'obtenció de molècules que contenen nitrogen, com ara aminoàcids, heterocicles o alcaloides, entre d'altres.¹⁰⁴ Com a conseqüència de la tensió de l'anell present en la molècula, la química d'aziridines està dominada principalment per reaccions nucleofíliques d'obertura de l'anell¹⁰⁵ i, en aquest context, es poden trobar molts exemples a la literatura en els quals molècules amb àtoms de nitrogen, sofre i carboni nucleòfils reaccionen de manera eficient i selectiva amb diferents tipus d'aziridines, el que ofereix un accés senzill a un ampli nombre de compostos nitrogenats.¹⁰⁶⁻¹⁰⁹

Encara que l'ús de reactius organometàl·lics en les reaccions d'obertura de l'anell d'aziridina està ben documentada, el nombre d'exemples que es troben a la literatura en què es fan servir els enolats de metall com nucleòfils és encara molt limitada.¹¹⁰⁻¹¹² En particular, quan l'enolat esmentat promou la reacció d'obertura

de l'anell d'aziridina de manera estereoselectiva,¹¹³⁻¹¹⁵ la majoria d'aquests documents es refereixen a substrats específics. Només un treball d'Enders i *col.* que descriu un procediment prou general per dur a terme reaccions d'obertura d'anell d'aziridines utilitzant aza-enolats quirals¹¹⁶ i el treball esmentat de Vicario i *col.*¹⁰³ descriuen procediments generals per dur a terme reaccions d'obertura d'anell d'aziridines estereoselectivament.

D'igual manera, a la bibliografia trobem molts exemples d'alquilacions utilitzant amides amb la pseudoefedrina com a auxiliar quiral,¹¹⁷ i l'exemple més important són les alquilacions descrites per Myers.⁷⁴

Aquests tipus d'alquilacions ja han sigut comentades en el capítol 1 (apartat 1.7), i ofereixen certs avantatges pràctics sobre altres procediments. Aquests inclouen el baix cost i la disponibilitat a granel de les dues formes enantiomèriques de pseudoefedrina, la tendència de moltes amides derivades de la pseudoefedrina a cristal·litzar, l'alta diastereoselectivitat de les reaccions d'alquilació i la manca de racemització en l'eliminació hidrolítica de l'auxiliar quiral.

Aquest procediment amb enolats quirals d'amides derivades de la (*S,S*)-(+)-pseudoefedrina també s'han aplicat per l'obertura estereocontrolada de l'anell d'aziridina donant lloc a γ -amino amides amb bons rendiments.

El caràcter electrofílic de la aziridina sembla insuficient per produir l'obertura de l'anell amb el nucleòfil i per aquest motiu, es requereix la presència de sals de liti que millorin la reactivitat de l'enolat.

La reacció d'obertura de les aziridines monosubstituïdes en un carboni es regioselectiva, ja que només s'obtenen els productes derivats de l'atac de l'enolat en l'àtom de carboni menys substituït de l'anell de l'aziridina.

Pel que fa a la diastereoselectivitat, està controlada formalment per l'auxiliar quiral de l'enolat, encara que el centre estereogènic contingut en l'estructura de la aziridina juga un paper notable en el curs estereoquímic de la reacció que dona lloc a les corresponents combinacions de reforçament (*matched*) o contraposició (*mismatched*) de les estereoselectivitats induïdes per enolat i aziridina.

Així, la reacció de la aziridina (*S*) amb la amida (*S,S*) procedeix amb una alta diastereoselectivitat. D'altra banda, la diastereoselectivitat disminueix quan s'utilitza l'enantiòmer (*R*) de l'aziridina.

Per tant, la amida (*S,S*) (**120b**) i la aziridina (*S*) formen una combinació *matched* que porta a bons excessos diastereomèrics. Per contra, amb l'aziridina (*R*) formen una combinació *mismatched* amb l'amida (*S,S*) i aquesta combinació condueix a diastereoselectivitats pitjors (Esquema 74).

Pel que fa al mecanisme, cal acceptar que l'atac sobre l'electròfil (aziridina) per la cara π de l'enolat es produeix de manera semblant a la descrita per als epòxids, amb el mateix tipus de selectivitat facial i de correlació *matched/mismatched*.^{118,119} En canvi l'atac es produeix per l'altra cara quan s'utilitzen aldehids, imines o halurs d'alquil com a electròfils (Figura 15).

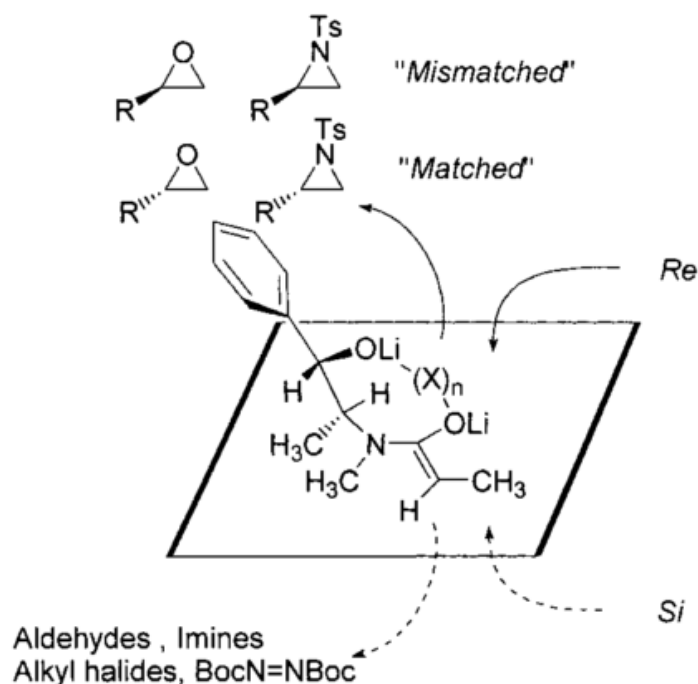


Figura 15. Selectivitat facial per a les reaccions d'alquilació amb diferents substrats (de ref. 22)

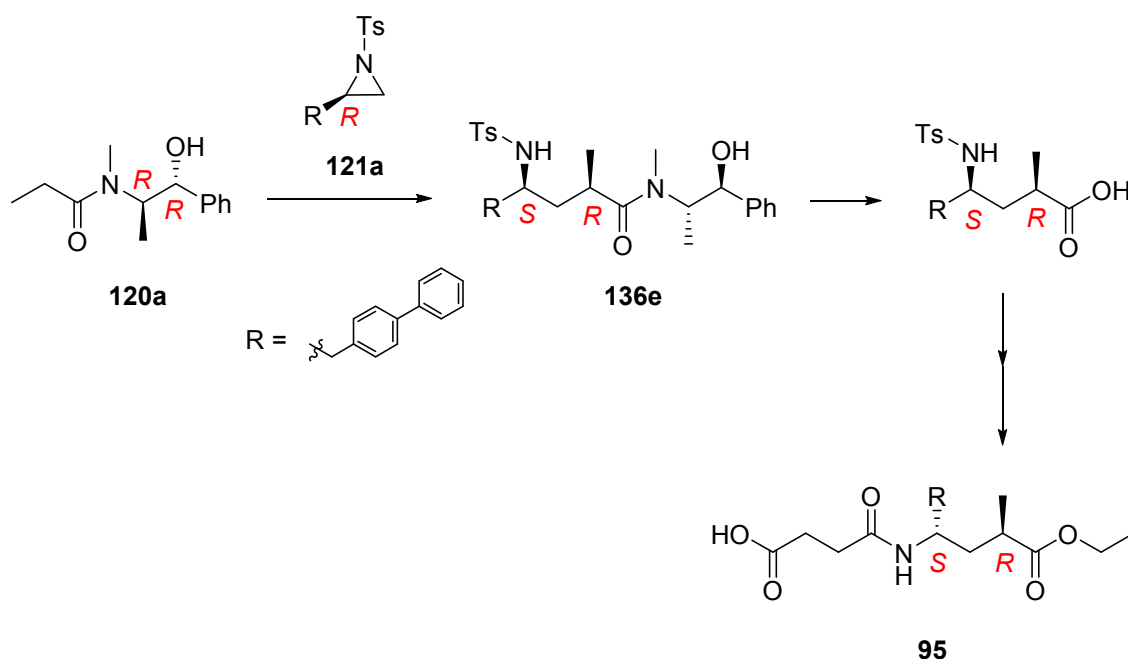
La raó última de la reversió de la selectivitat facial de l'enolat en l'alquilació amb diferents electròfils segueix sent poc clara. Una possibilitat que ho explicaria fora que la quelació intermolecular de l'oxigen bàsic dels epòxids o del nitrogen de les

aziridines amb el grup de liti-alcoximetil dirigeix la alquilació per la cara de l'enolat aparentment més impedida estèricament.

La Figura 15 il·lustra una conformació determinada de l'enolat de l'amida de pseudoefedrina que està d'acord amb els productes de reacció que es formen preferentment utilitzant halurs d'alquil i epòxids o aziridines.

Les qüestions relacionades amb el grau d'agregació dels respectius estats de transició, les seves estructures detallades (per incloure la distribució dels diferents rotàmers, l'estat de ionització, el grau de piramidalització de l'àtom de nitrogen, la definició de les trajectòries de la ruptura d'enllaç i la formació d'un de nou) són poc conegudes ara per ara, tot i tractar-se d'una reacció orgànica relativament simple com la present.

Així doncs, la nostra proposta consisteix en realitzar aquesta reacció utilitzant la aziridina **121a** i la amida **120a** amb l'idea d'arribar majoritàriament a l'intermedi **136e**, precursor del compost desitjat **95**, com es mostra a l'Esquema 75:



Esquema 75. Proposta sintètica

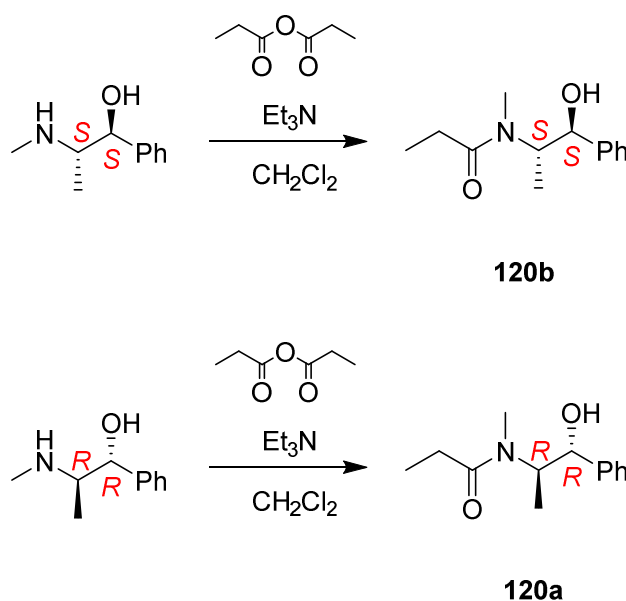
2.2.2 Preparació dels materials de partida

2.2.2.1 Amides derivades de la pseudoefedrina (**120a**, **120b**)

Les amides derivades de la pseudoefedrina es van preparar segons un mètode estàndard de la bibliografia.¹²⁰

La venta i ús de les diferents efedrines, pseudoefedrines i anàlegs estan especialment controlats per ser substàncies estupefacients o els seus potencials precursors. Ja que en un primer moment només disposàvem de la pseudoefedrina (*S,S*) i l'arribada de l'isòmer (*R,R*) anava per llarg, vam preparar l'enantiòmer de l'amida necessària per a la nostra proposta de síntesi per a realitzar les primeres proves d'alquilació. Més tard, vam aconseguir l'isòmer (*R,R*).

Les amides **120a** i **120b** es van obtenir amb rendiments al voltant del 80% emprant anhídrid propiònic i Et₃N com a base (Esquema 76).



Esquema 76. Síntesi de les amides derivades de la pseudoefedrina

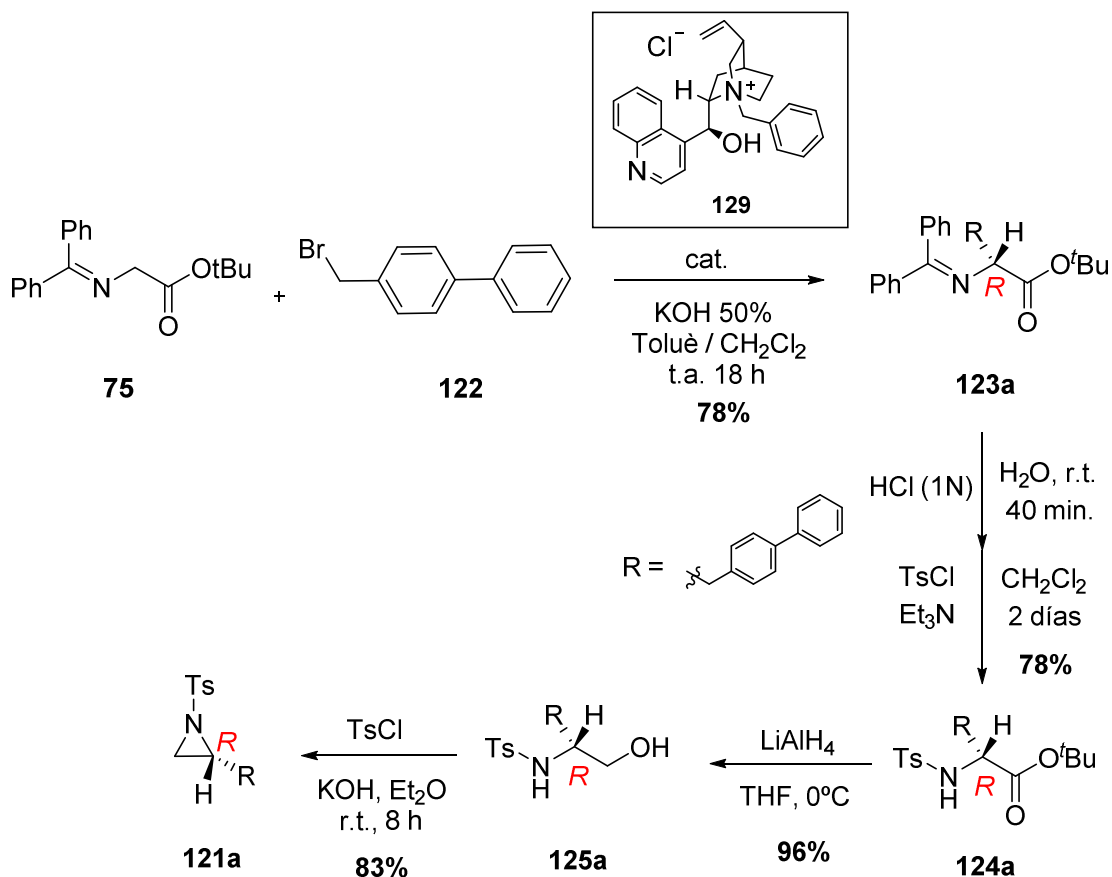
2.2.2.2 Preparació de les aziridines (Mètode 1)

Ens vam plantejar la preparació de les aziridines d'interès segons una seqüència en 4 passos com es mostra en els Esquemes 77 (per **121a**) i 78 (per **121b**). La

primera etapa es va plantejar com una alquilació enantioselectiva amb agents de transferència de fase quirals de forma anàloga a la descrita al capítol 1 (apartat 1.6).

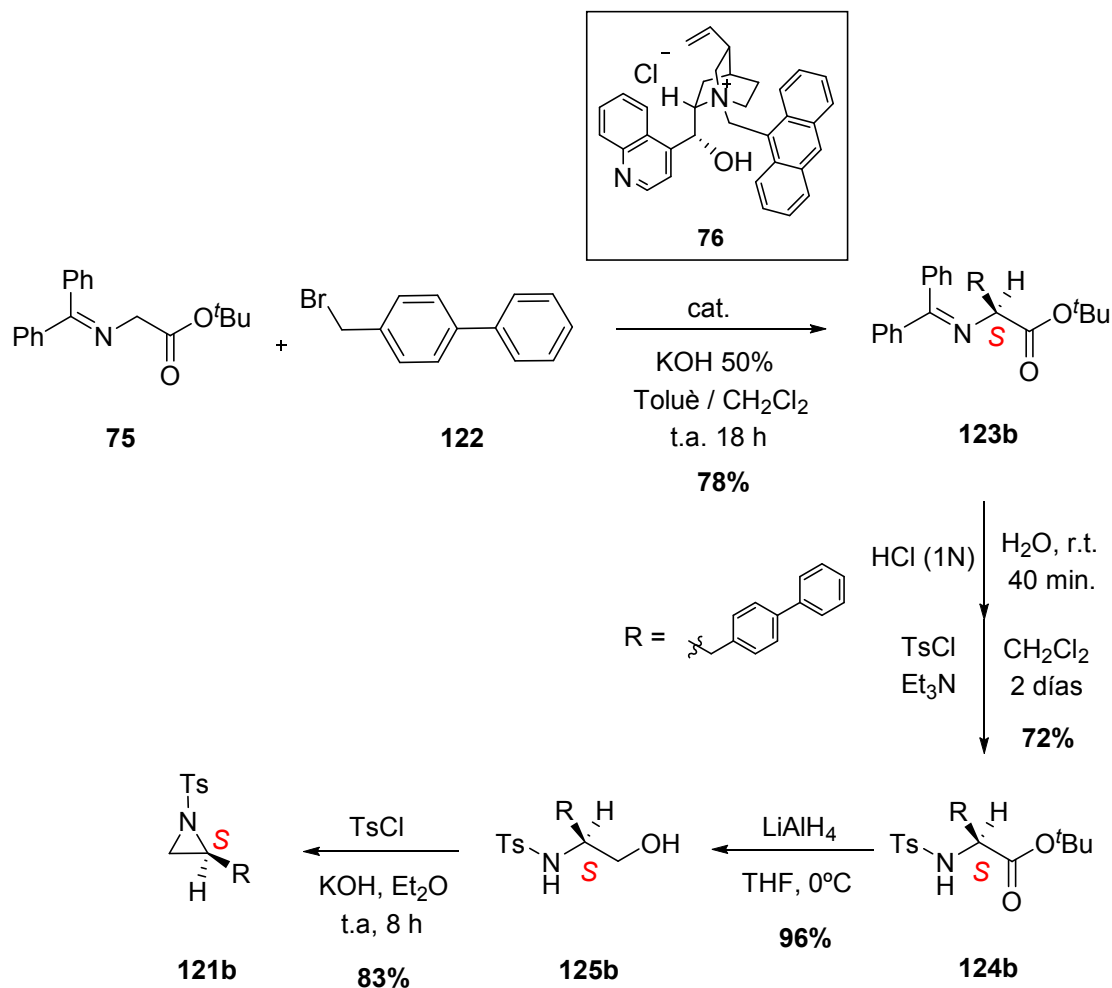
Per aquesta primera etapa d'alquilació enantioselectiva amb agents de transferència de fase quirals⁷⁶ es va utilitzar el catalitzador derivat de la cinconidina **129**, la imina **75** i el bromur d'aril **122** (obtingut a partir del corresponent alcohol).¹²¹

L'imina monoalquilada, **123a**, es va hidrolitzar en medi àcid i a continuació es va introduir fàcilment un grup tosil obtenint el producte **124a**, tal i com es descriu a la bibliografia per a substrats semblants.¹²² La reducció de l'ester a l'alcohol amb LiAlH_4 va conduir al producte **125a**. Basant-se en un precedent per productes semblants, es realitza la ciclació amb TsCl i KOH ,¹²³ amb que vam obtenir l'aziridina **121a** (*R*) amb un rendiment global del 49% i un excés enantiomèric només discret (82:18).



Esquema 77. Síntesi de l'aziridina **121a**

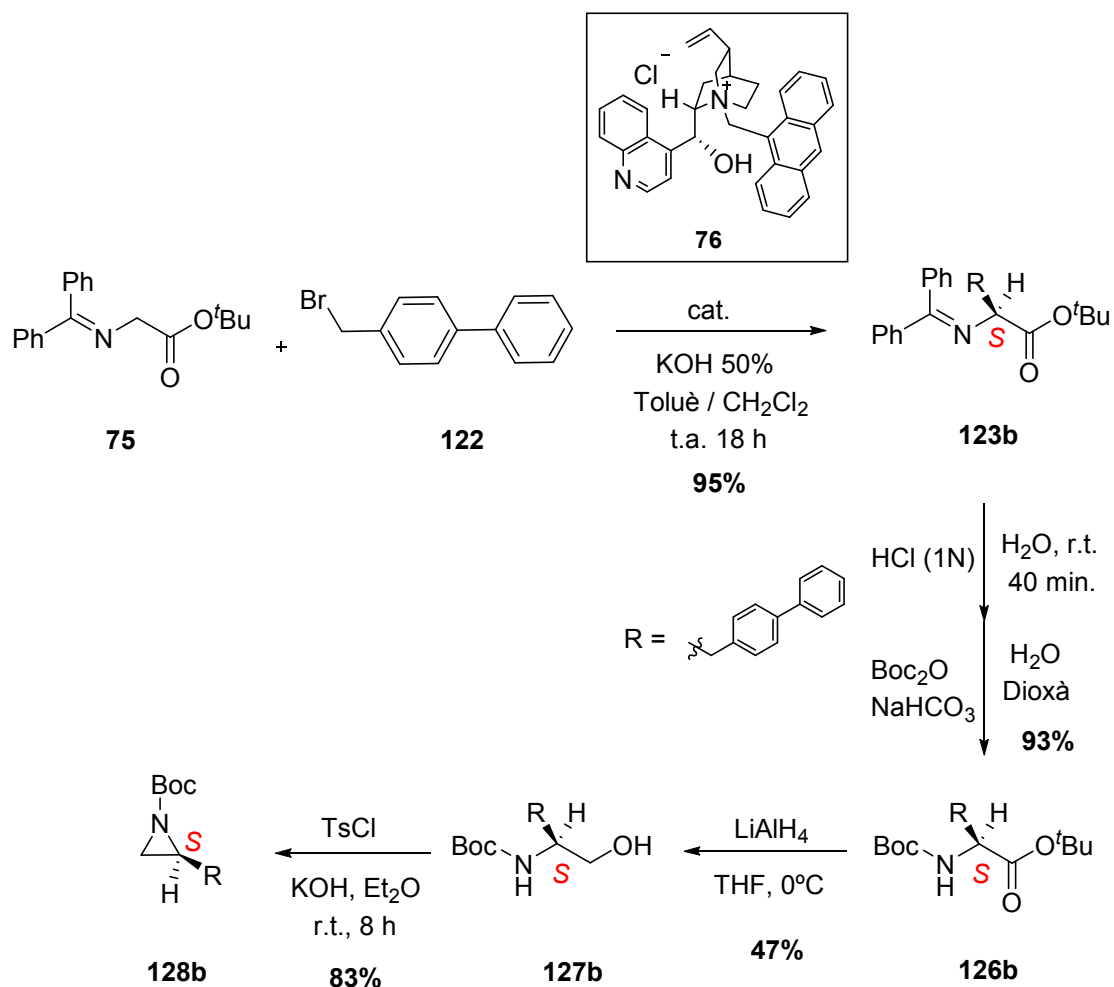
D'igual manera es sintetitzà l'enantiòmer de la aziridina anterior, l'aziridina **121b** de configuració *S*, fent ús del catalitzador derivat de la cinconidina **76**, amb un rendiment global del 56% i un excés enantiomèric del 85:15, lleugerament més alt que en el cas de l'aziridina **121a** de configuració *R* (Esquema 78).



Esquema 78. Síntesi de l'aziridina **121b**

Per una altra banda també vam obtenir la aziridina **128b**, molt semblant, en la que el grup tosil està substituït per un grup Boc, amb un rendiment global del 35%. El protocol, també semblant als anteriors, es mostra a l'Esquema 79.

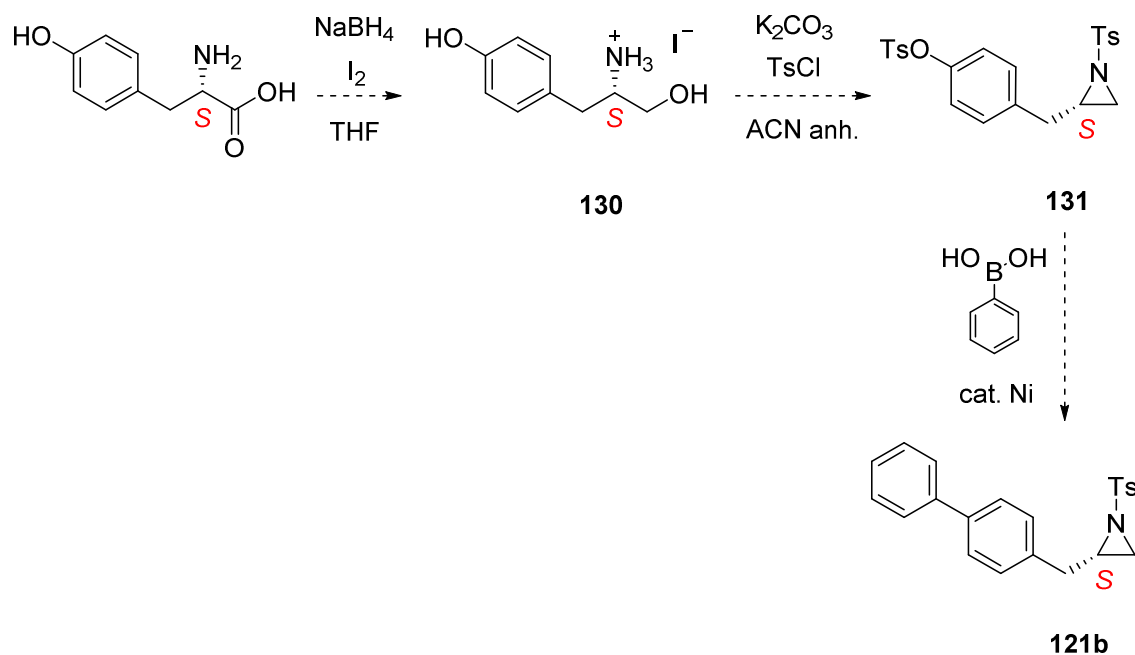
Així, una alquilació enantioselectiva utilitzant el catalitzador derivat de la cinconidina **76** donà el producte **123b**. Seguidament s'hidrolitzà la imina en medi àcid i introduïm el grup Boc emprant Boc₂O i NaHCO₃ en aigua i dioxà.



Esquema 79. Síntesi de l'aziridina **128b**

2.2.2.3 Preparació de l'aziridina **121b** (Mètode 2)

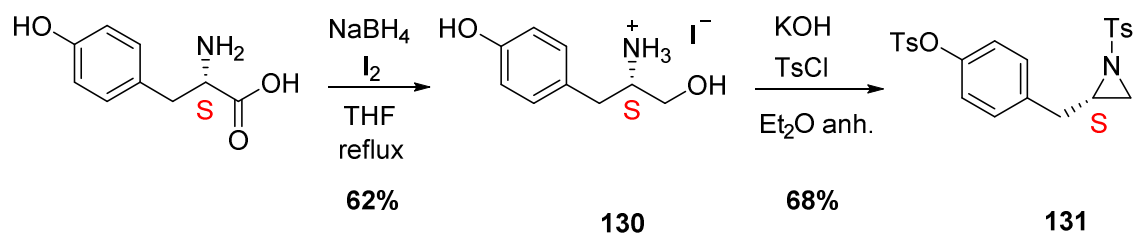
També es va treballar en una ruta alternativa per a la síntesi de l'aziridina utilitzant com a material de partida la *L*-tirosina. Aquesta aproximació presentava l'avantatge de que partim directament d'una molècula enantiomèricament pura. Per una altra banda podríem arribar al producte final (**121b**) en només 3 etapes (Esquema 80).



Esquema 80. Proposta per a la síntesi de l'aziridina **121b**

La primera etapa, descrita a la bibliografia¹²⁴ i ben coneguda al nostre laboratori, consisteix en una reducció amb NaBH_4 i I_2 que porta a l'aminoalcohol corresponent. El següent pas seria la tosilació (tres grups tosil) i la ciclació concomitant en el medi bàsic per obtenir l'aziridina ditosilada.¹²⁵ Per últim obtindríem l'aziridina final a través d'un acoblament de Suzuki utilitzant l'àcid fenilborònic. Aquest acoblament no el vam trobar descrit per al nostre substrat però es prou conegut amb grups aromàtics.¹²⁶

Els millors resultats per a les dues primeres etapes els vam obtenir utilitzant les següents condicions (Esquema 81).



Esquema 81. Síntesi de l'aziridina **131**

Per a l'última etapa de síntesis (acoblament de Suzuki) es va provar un catalitzador de Ni(II) sota diferents condicions de reacció i també un catalitzador de Ni(0).

Proves d'acoblament amb un catalitzador de Ni (II)

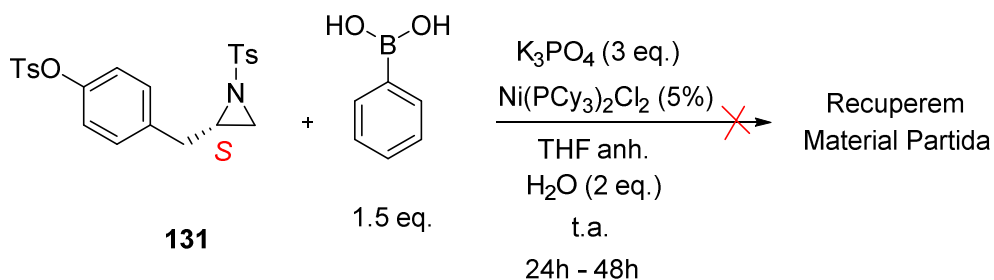
Es realitzaren diferents proves utilitzant $\text{Ni}(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2$ com a catalitzador, K_3PO_4 , THF com a dissolvent i 2 eq. d'aigua.

A la literatura es descriuen alguns detalls importants per tal de que reaccions semblants funcionin satisfactòriament amb bons rendiments.¹²⁶ Per exemple, els autors trituren el K_3PO_4 durant 10 min. en un morter de porcellana per tal de fer una pols fina ja que és una base insoluble en THF. L'àcid fenilborònic s'ha d'assecar sota buit per eliminar les traces d'aigua que pugui contenir. També observaren que l'addició de K_3PO_4 en porcions millorava la conversió de la reacció.

Aquests autors suggereixen que la quantitat d'aigua és clau per a l'èxit d'aquests catalitzadors de la reacció d'acoblament creuat. Es va trobar que si el sistema de reacció s'assecava (tant el K_3PO_4 com l'àcid fenilborònic), el procés de generació del Ni(0) (espècies de Ni catalíticament activa) era lent. D'altra banda si la quantitat d'aigua es excessiva, provoca que el complex $\text{Ni}(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2$ es converteixi en un catalitzador incolor inactiu. S'ha de trobar, doncs, una relació de compromís per la generació de l'espècie catalíticament activa Ni(0). Es va observar que l'addició de 1-3 equivalents d'aigua al sistema de reacció després de la generació de l'espècie de Ni (0) va ser beneficiós per a la reacció, això podria ser degut pel fet que l'aigua podria ajudar a dissoldre K_3PO_4 , facilitant així el procés de transmetal·lació.

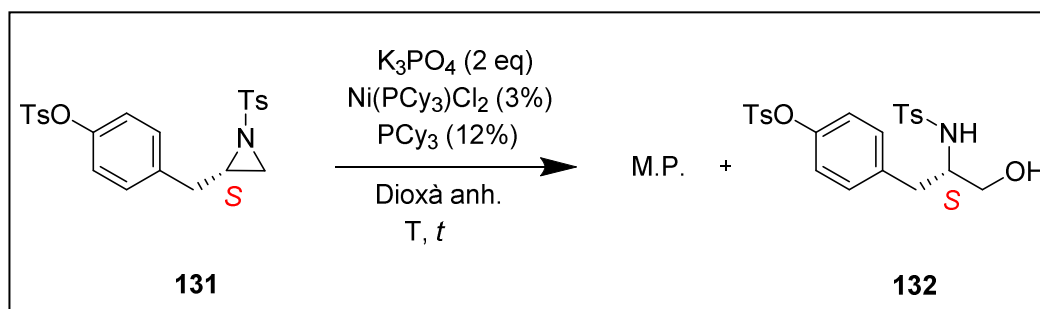
En el nostre cas, es van realitzar diverses proves d'acoblament entre l'àcid fenilborònic i el ditosilat **131** catalitzades per $\text{Ni}(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2$. En aquestes proves es van cuidar els detalls esmentats: l'àcid fenilborònic es va assecar a la línia de buit en presència de P_2O_5 , el K_3PO_4 fou mòlt, també assecant-lo al buit i amb P_2O_5 , i es va utilitzar THF anhidre (desgasat o no) i s'afegiren 2 eq. d'aigua deixant el cru en agitació durant diferents temps de reacció.

Per desgràcia, en tots els cassos recuperàvem el material de partida (Esquema 82).



Esquema 82. Intent d'acoblament de Suzuki amb un catalitzador de Ni(II)

Altrament també es realitzaren un seguit de proves emprant dioxà com a dissolvent d'acord amb un altre protocol de la bibliografia.¹²⁷ En aquestes proves, però, només recuperàvem material de partida o bé obteníem el producte **132** derivat de la hidròlisi de l'aziridina. Els resultats es resumeixen a la Taula 11.

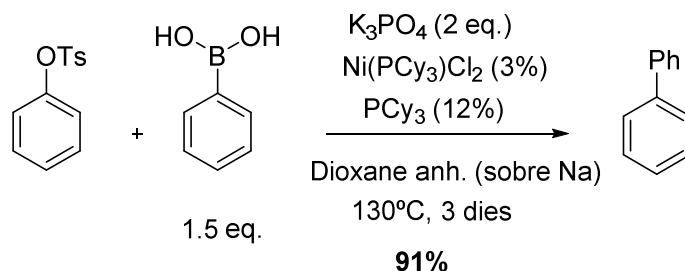


Entrada	t (h)	T (°C)	Observacions
1	2,5	t.a.	M.P.
2	2	50	M.P.
3	18	75	M.P.
4	4	100	M.P.
5	18	110	Majoritàriament 132
6	18	120	Quantitativament 132
7*	24	50	Barreja complexa productes
8*	18	100	Barreja complexa productes

*Dioxà sec sobre Na

Taula 11. Resultats de les proves d'acoblament amb catalitzador de Ni(II)

Per assegurar-nos del bon estat de reactius i catalitzadors, vam reproduir un dels experiments descrits a la bibliografia utilitzant el derivat tosilat del fenol i àcid fenil borònic. El resultat fou que s'obtingué el producte d'acoblament amb un rendiment excel·lent (Esquema 83). Així doncs, vam poder concloure que els problemes de la reacció eren atribuïbles al nostre substrat i no als reactius i condicions emprades.



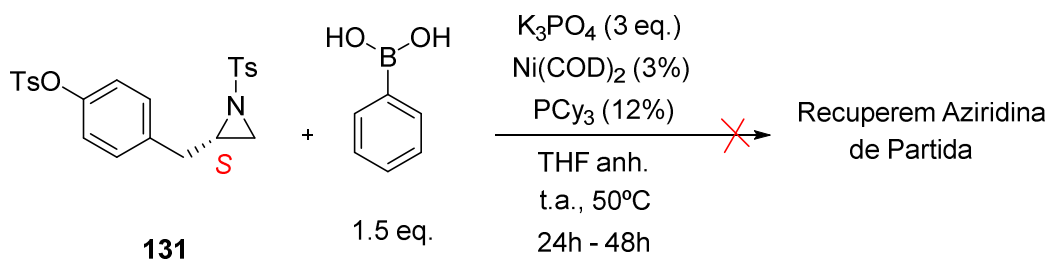
Esquema 83. Obtenció de bifenil catalitzada per Ni(II)

Proves amb catalitzador de Ni(0)

Degut als resultats negatius obtinguts amb el catalitzador de Ni(II) es va decidir fer alguna prova amb un catalitzador de Ni(0), ja que era l'espècie de Ni catalíticament activa, tot i que en principi el Ni(0) és més delicat de manipular.

Es va utilitzar Ni(COD)₂, PCy₃, K₃PO₄ en THF anh. d'acord amb alguns exemples de la literatura per altres substrats.¹²⁸

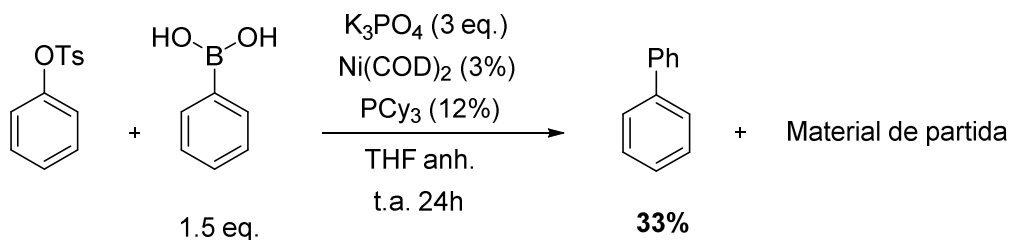
Es realitzaren proves a diferents temperatures, diferents temps de reacció i sempre manipulant el catalitzador utilitzant una *dry-bag*. En contra dels nostres desitjos en totes les proves es recuperà l'aziridina de partida (Esquema 84).



Esquema 84. Reacció de Suzuki. Proves amb catalitzador de Ni(0)

Quan vam mirar de reproduir un dels experiments descrits a la bibliografia utilitzant el derivat tosilat del fenol i àcid fenil borònic, s'obtingué el producte d'acoblament amb un rendiment del 33% (Esquema 85).

Així doncs, vam poder concloure que la reacció amb el nostre substrat no tenia lloc però si en canvi, en certa extensió, sobre altres tipus de compostos tal i com es descrivia a la literatura.



Esquema 85. Obtenció de bifenil catalitzada per $Ni(0)$

Intents per a la síntesi de l'aziridina amb grup triflat

Com a última opció es va proposar la síntesi de l'aziridina amb un grup triflat (**133**), en lloc del grup tosil, amb la qual podria provar-se la reacció de Suzuki en un substrat més reactiu que la aziridina **131**.

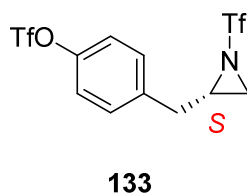
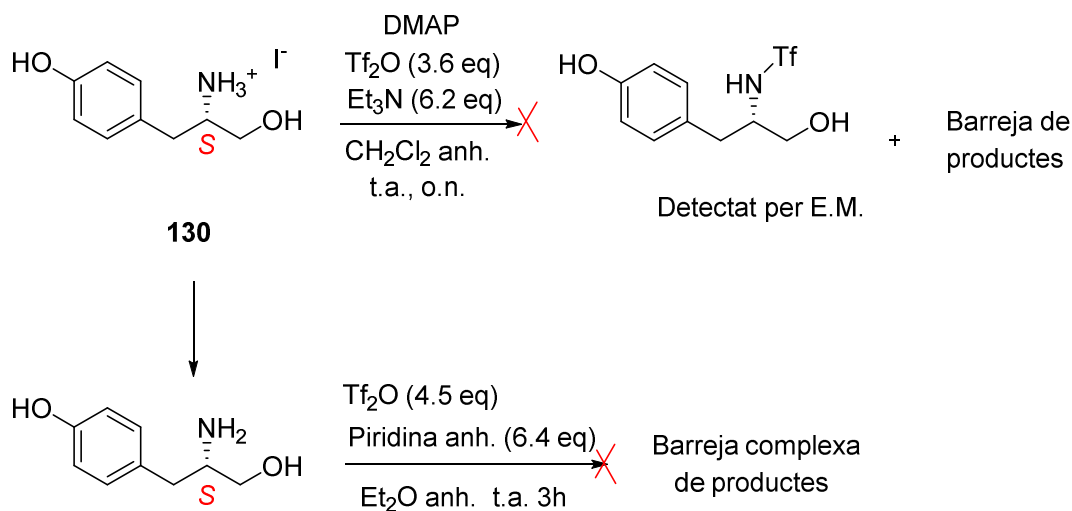


Figura 16

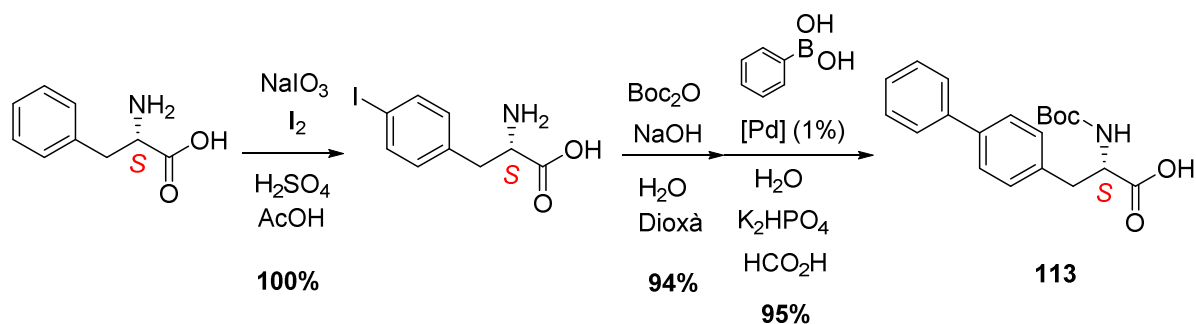
Però les diferents proves per a l'obtenció de l'aziridina amb grup triflat a partir de l'amino alcohol **130** només donaren lloc a una barreja complexa de productes i només en alguns cassos s'observà el producte monotriflat (Esquema 86).



Esquema 86

Els resultats negatius fins ara descrits en aquest acoblament no van ser un entrebanc insalvable ja que va resultar que l'aminoàcid bifenílic va resultar finalment assequible a nivell industrial. Per tant, vam perdre interès en continuar insistint en aquesta reacció.

La preparació de l'àcid bifenílic (**113**) està descrita per una iodació de la fenilalanina i tot seguit la protecció de l'amina en forma de Boc derivat i l'acoblament amb àcid fenilborònic^{129,130} (Esquema 87).



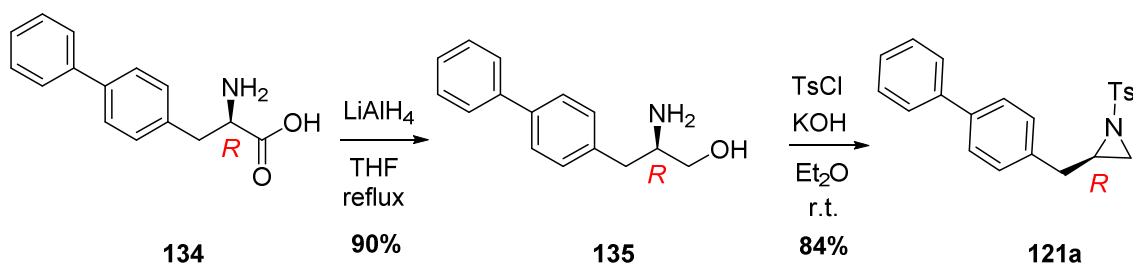
Esquema 87. Esquema sintètic descrit per l'obtenció de **113**

L'empresa va trobar un subministrador industrial de l'aminoàcid sense el grup Boc a preu assequible i vam passar a utilitzar aquest àcid com a material de partida.

2.2.2.4 Preparació de l'aziridina **121a** (Mètode 3)

L'alternativa triada per a la síntesi de l'aziridina fou, doncs, l'utilització de l'aminoàcid derivat de la *D*-fenilalanina com a material de partida (**134**) (Esquema 88).

En el nostre cas vam realitzar a petita escala la seqüència mostrada en l'Esquema 88 que ens conduí a **121a**. L'aminoàcid **134** es va reduir amb LiAlH_4 per a obtenir l'alcohol derivat. Posteriorment es va obtenir l'aziridina **121a** per ditosilació i ciclació en medi bàsic.



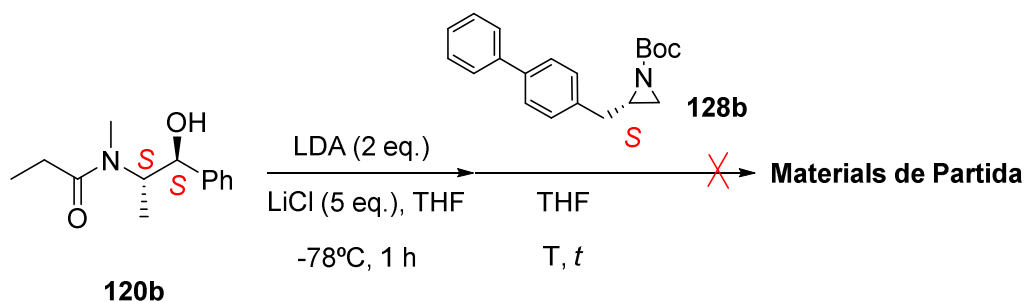
Esquema 88. Obtenció de l'aziridina **121a**

Es va obtenir així l'aziridina **121a** enantiomèricament pura amb un rendiment global del 76%.

2.2.3 Proves d'alquilació

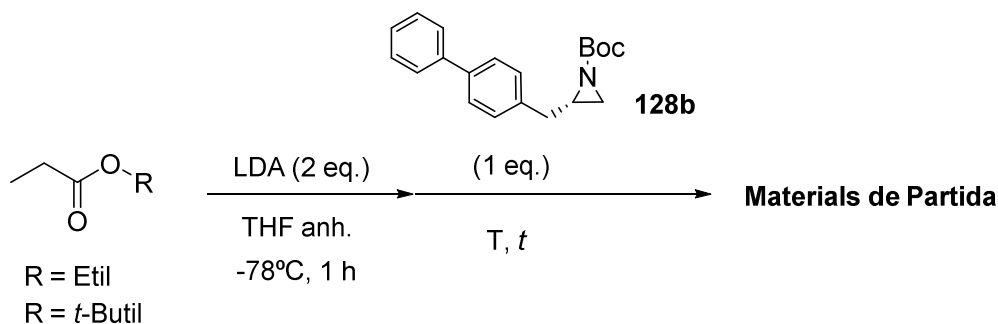
2.2.3.1 Proves d'alquilació utilitzant l'aziridina amb grup Boc (**128b**)

Les primeres proves d'obertura d'aziridina es van fer amb l'amida **120b** i la aziridina **128b** protegida amb el grup Boc a diferents temps (1,5 h fins 18 h) i temperatures de treball (-20°C fins 60°C), però en tots els casos vam recuperar únicament els materials de partida (Esquema 89).



Esquema 89. Proves alquilació amb l'aziridina **128b** amb grup Boc

D'altra banda, altres proves d'alquilació utilitzant un enolat més senzill com el derivat dels propionats d'etil i *tert*-butil donaren, d'igual manera, la recuperació dels materials de partida. Es portaren a terme diferents reaccions en un rang de temps (4 h fins 24 h) i temperatures de treball (-20°C fins 60°C) (Esquema 90).



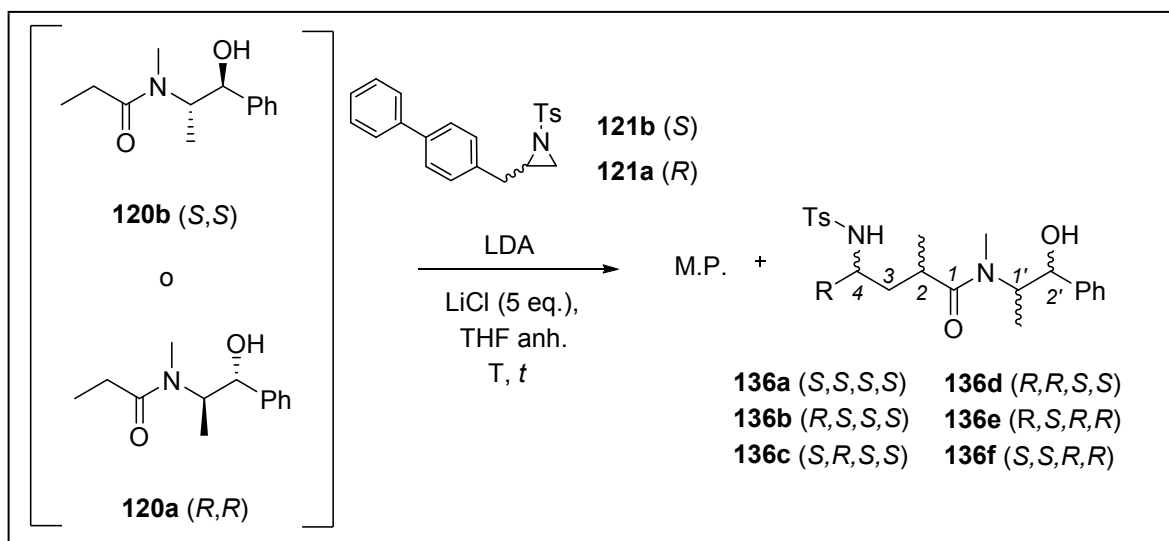
Esquema 90. Altres proves amb l'aziridina **128b**

2.2.3.2 Proves d'alquilació utilitzant aziridines amb grup Tosil

Els resultats negatius obtinguts ens suggerien que l'aziridina **128b** amb grup Boc no era prou electròfila. Així, es va decidir realitzar les proves d'alquilació amb les aziridines **121a** i **121b** amb grup tosíl.

En aquestes reaccions es va utilitzar les amides **120a** i **120b** amb les aziridines *R* o *S*, realitzant proves tant de les combinacions *matched* com les *mismatched* d'acord amb els precedents en aziridines semblants de la literatura.¹⁰³

Els resultats obtinguts en algunes de les proves realitzades es resumeixen a la Taula 12.



Entrada	Aziridina	Amida	LDA	T (°C)	t (h)	Productes
1	121a (0,1 g)	120b (1 eq)	in situ (2 eq)	-20	2	M.P.
2	121a (0,1 g)	120b (1 eq)	in situ (2 eq)	t.a.	18	9% (136a)
3	121a (0,1 g)	120b (1 eq)	in situ (3 eq)	60	7	29% (62:38, 136a:136b)
4	121a (0,1 g)	120b (1,5 eq)	in situ (3,2 eq)	t.a.	48	M.P.
5	121b (0,5 g)	120b (1 eq)	comercial (2 eq)	t.a.	48	75% (70:30, 136c:136d)
6	121a (4 g)	120a (1 eq)	comercial (2 eq)	t.a.	24	25% (57:43, 136e:136f)
7*	121a (4 g)	120a (1 eq)	comercial (2,2 eq)	t.a.	24	M.P.
8	121a (2,2 g)	120a (1 eq)	comercial (2 eq)	t.a.	24	9% (136e)
9	121a (1,17 g)	120a (1 eq)	comercial (2,2 eq)	t.a.	24	53% (68:32, 136e:136f)
10	121a (1,15 g)	120a (1,2 eq)	comercial (2,7 eq)	t.a.	24	55% (60:40, 136e:136f)

* Es va emprar LiCl sòlid mentre que a la resta es va fer servir LiCl (0.5M en THF anhidre)

Taula 12. Resultats de les proves d'alquilació amb les aziridines **121a** i **121b**

Com s'observa a la Taula 12 els resultats son molt variables. Es va comprovar que en els casos *mismatched* (entrades 1-4) es recuperaven els materials de partida o s'obtenia el producte d'addició amb rendiments baixos. Només en l'entrada 3, escalfant a 60°C va millorar lleugerament els resultats però la selectivitat es perdia, obtenint-se tots dos diastereòmers en proporcions $\approx 2:1$.

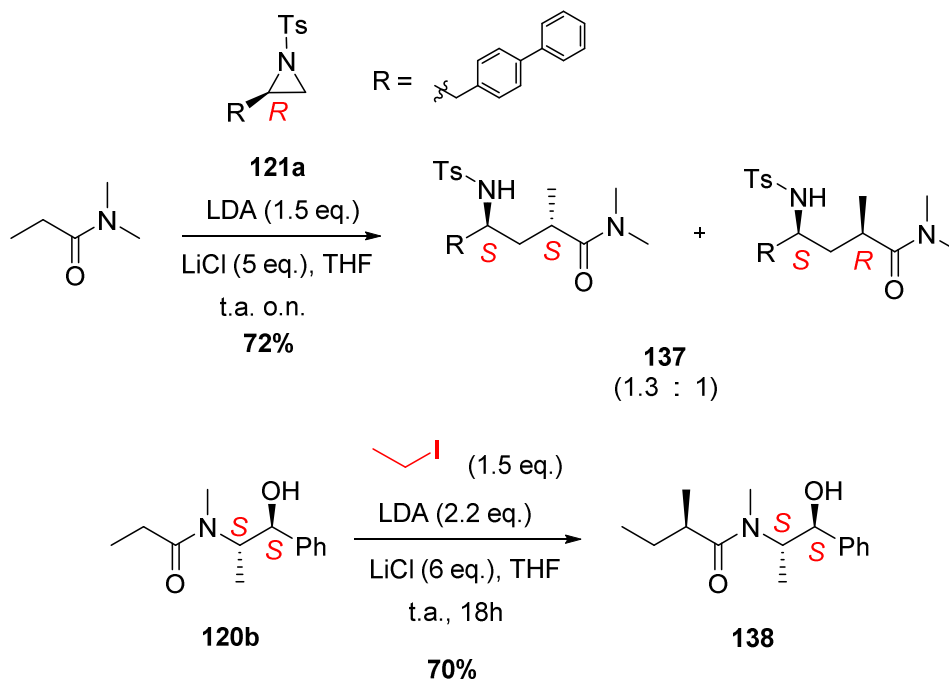
Els millors resultats es van obtenir en l'entrada 5 amb els materials de partida **120b** i **121b**, amb què s'obtingueren els diastereòmers corresponents **136c** i **136d** amb un excés diastereomèric de 7:3 i un rendiment del 75%. No obstant, aquest resultat notable no va ser reproduïble i en condicions aparentment iguals els resultats resultaren irregulars. La dificultat de reproductibilitat de les alquilacions i el fet de que aquestes reaccions son extremadament sensibles a l'aigua, ens va fer plantejar verificar la quantitat d'aigua present en ppm tant dels dissolvents emprats, com de la dissolució de LiCl, així com l'anàlisi d'aigua de cristal·lització en els materials de partida (sòlids) i la valoració de la base (LDA) just abans de realitzar les reaccions (entrades 6-10) (estudis gravimètrics i valoracions Karl Fischer realitzades a les instal·lacions d'Esteve Química). Un cop sota control la presència d'aigua, els resultats no van millorar. Es va comprovar que, a diferencia dels exemples descrits a la bibliografia,¹⁰³ la reacció no tenia lloc a -20°C, essent necessari l'augment de la temperatura fins a temperatura ambient. Això podria explicar els excessos diastereomèrics discrets obtinguts ja que es conegut que els excessos diastereomèrics acostumen a disminuir amb la temperatura.

Es va dedicar un esforç considerable a l'optimització i estudi d'aquesta reacció però encara són necessàries més proves per establir la temperatura òptima a la qual la reacció té lloc a una velocitat suficient i els excessos diastereomèrics són suficientment bons. Per falta de temps aquest estudi més exhaustiu no s'ha realitzat però està dintre del treball pendent pel futur.

Per tal de comprovar que estàvem realitzant aquestes alquilacions de Myers de forma correcte es realitzaren proves amb la *N,N*-dimetilpropionamida per comprovar si la reacció funcionava amb altres substrats. Efectivament vam obtenir els diastereòmers esperats (**137**) en bons rendiments (Esquema 91).

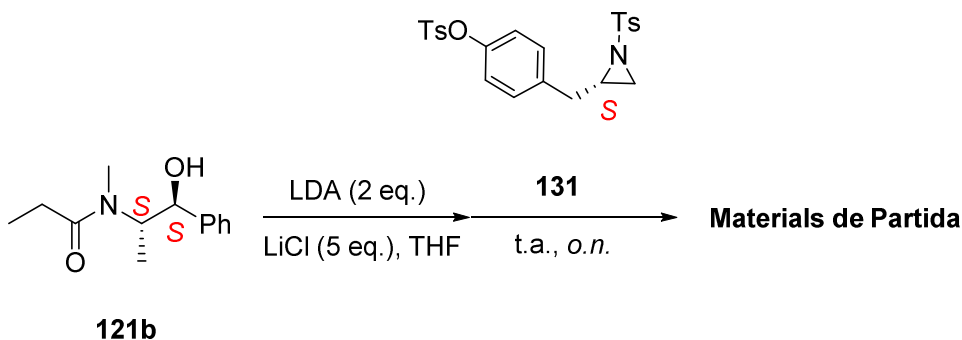
De la mateixa manera es va procedir a la reproducció d'un exemple de la bibliografia utilitzant la amida **120b** i iodur d'etil.

La amida es va assecar al buit amb P₂O₅ i el iodur d'etil va ser filtrat sobre alúmina just abans d'afegir-ho al cru de reacció, amb què s'obtingué el producte esperat com a únic diastereòmer amb un rendiment del 70% com s'observa a l'esquema 91.



Esquema 91. Proves d'alquilació de control amb l'aziridina **121a** i l'amida de Myers

Per una altra banda, també es va provar la reacció d'alquilació amb la aziridina ditosilada **131** sense èxit. Majoritàriament es recuperaren els materials de partida (Esquema 92).

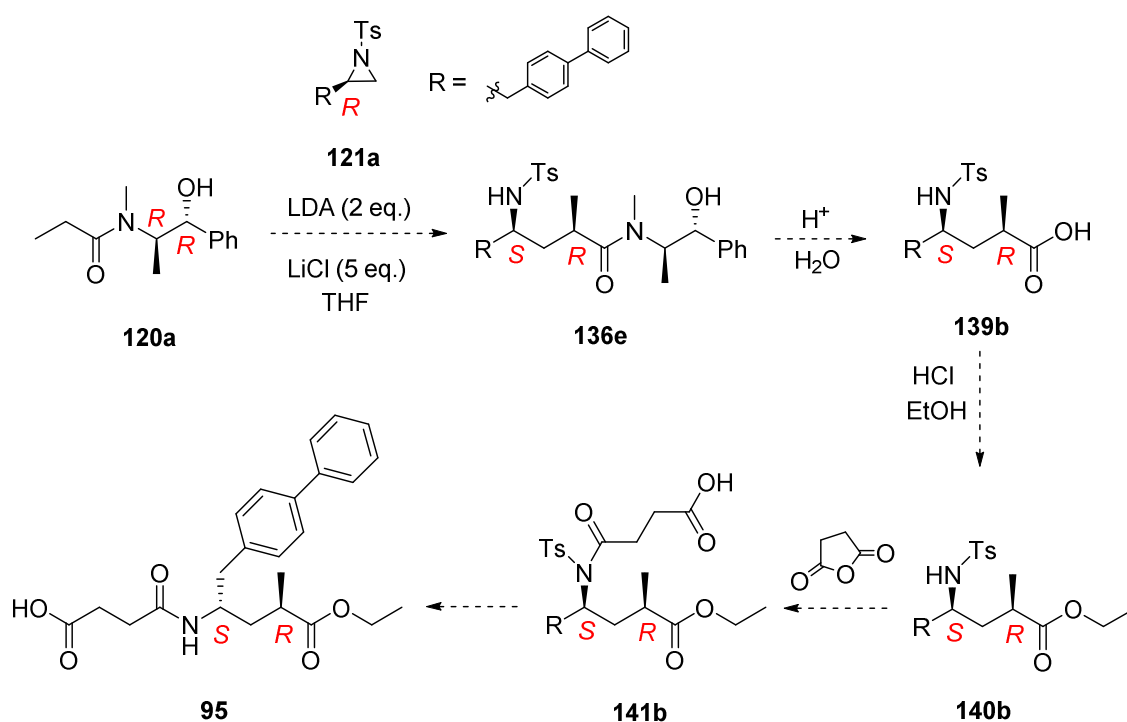


Esquema 92. Proves d'alquilació amb l'aziridina ditosilada **129**

2.2.4 Síntesi del compost 95: Mètode 1

Pendants d'afirmar la fiabilitat en l'obtenció de **136e**, es va continuar amb la síntesi per tal d'assolir el nostre objectiu (compost **95**).

L'esquema 93 mostra les etapes planificades. En la primera es plantejà una hidròlisi de la amida per tal d'eliminar l'auxiliar quiral. Tot seguit es realitzaria l'esterificació de l'àcid amb HCl i EtOH, introduiríem la cadena lateral utilitzant l'anhídrid itacònic i per últim la destosilació de l'intermedi **141b** donaria lloc al producte **95**.



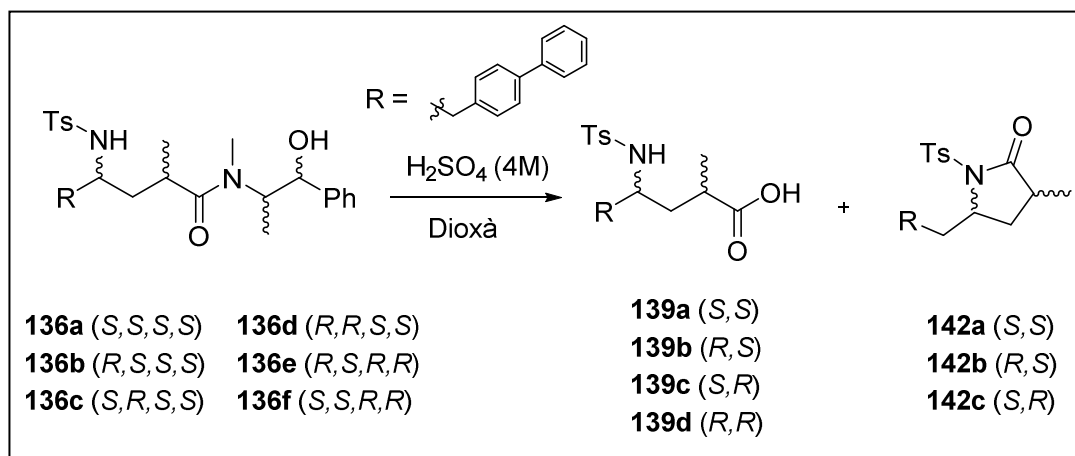
Esquema 93. Proposta per la síntesi del compost **95**. Mètode 1

2.2.4.1 Hidròlisi de l'amida

L'hidròlisi de la amida **139b** es va portar a terme amb èxit amb H_2SO_4 en dioxà tal i com es descriu a la bibliografia en exemples d'alquilació amb aziridines amb diferents grups R.^{103,131,132}

Es realitzaren les hidròlisis dels diferents diastereòmers obtinguts en les reaccions d'alquilacions. Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la

Taula 13, on es mostren els estereoisòmers (o mescles d'estereoisòmers) de **139** obtinguts.



Entrada	H ₂ SO ₄ (4M)	Amida	Dioxà	t (h)	Productes
1	1,5 mL	136a (43 mg)	2 mL	5	38 % de 139a + M.P.
2	0,8 mL	136a (50 mg)	1 mL	8	62% de 139a + 31% de 142a
3	1 mL	136b (18 mg)	1,5 mL	5	38 % de 139b + M.P.
4	0,8 mL	136c (50 mg)	1 mL	8	70% de 139c + 11% de 142c
5	0,8 mL	136d (50 mg)	1 mL	8	81% de 139d
6	3,8 mL	136e (261 mg)	5 mL	5	69% de 139b + 16% de 142b
7	9 mL	136e (570 mg)	10 mL	5	70% de 139b + 14% de 142b

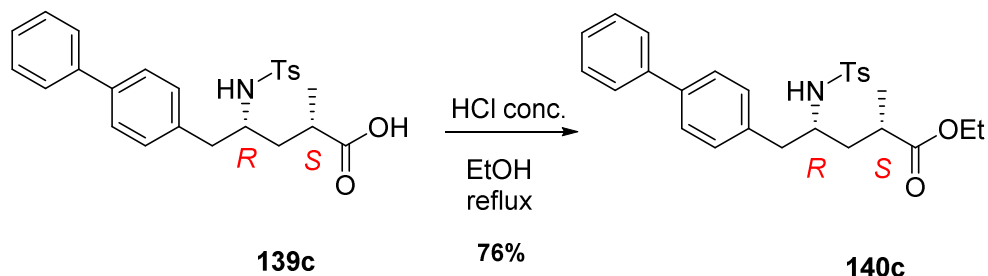
Taula 13. Resultats de les proves de hidròlisi de les amides de Myers

En alguns casos es va obtenir com a subproducte les corresponents lactames **142a-c**.

2.2.4.2 Esterificació

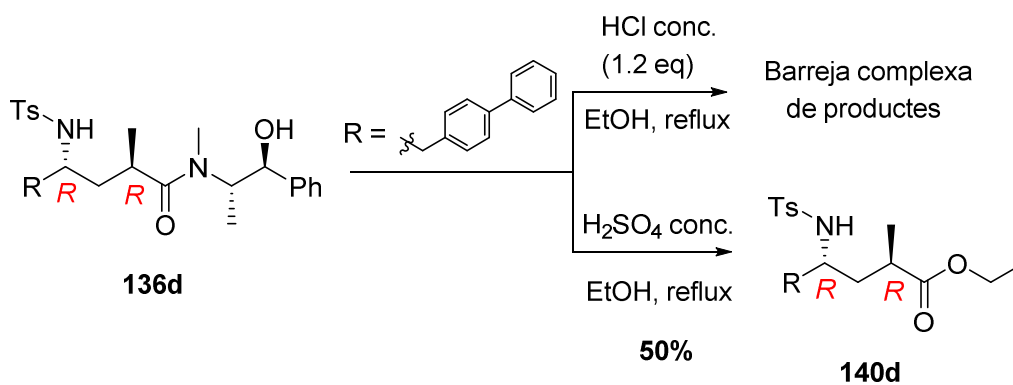
El següent pas de la ruta va consistir en la formació de l'ester etílic. Es va utilitzar com a àcid de partida **139c**, l'enantiòmer del producte que ens interessava, per tal de no consumir d'entrada el intermedi **139b**, material més valuós, que donava lloc

al producte desitjat. Es realitzà una prova emprant HCl en EtOH amb que s'obtingué l'ester etílic **140c** amb un 76% de rendiment (Esquema 94). Val a dir que aquesta reacció estava descrita a la literatura per a compostos semblants.^{103,131,132}



Esquema 94

Per una altra banda també es va intentar realitzar sobre l'amida **136d** directament la seva hidròlisi i esterificació en una sola etapa (Esquema 95). A la pràctica, utilitzant HCl en EtOH a reflux varem obtenir una barreja complexa de productes. En canvi, amb H₂SO₄ conc. en EtOH a reflux s'obtingué l'ester etílic **140d** amb un 50% de rendiment.



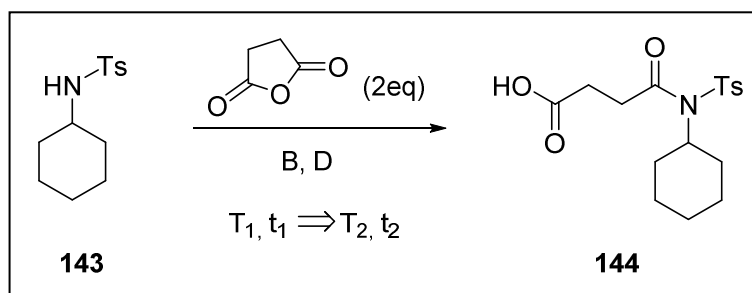
Esquema 95

2.2.4.3 Introducció cadena lateral amb anhídrid succínic

La següent etapa de la síntesi va ser la introducció de la cadena lateral utilitzant anhídrid succínic tal i com estava descrit a la literatura en altres substrats.⁹⁴ Primerament es realitzaren proves amb una tosilamida model, la derivada de la

tosilació de la ciclohexilamina, degut al fet que no disposàvem de molta quantitat dels esters etílics **140** necessaris i, a més a més, la seva síntesis era més llarga i costosa. Una vegada trobéssim les condicions òptimes per al patró **143** les utilitzaríem per al nostre substrat.

Varies proves foren realitzades variant la base, el temps, la temperatura de reacció i els dissolvents. Els resultats obtinguts a les proves realitzades amb **143** es resumeixen a la Taula 14.



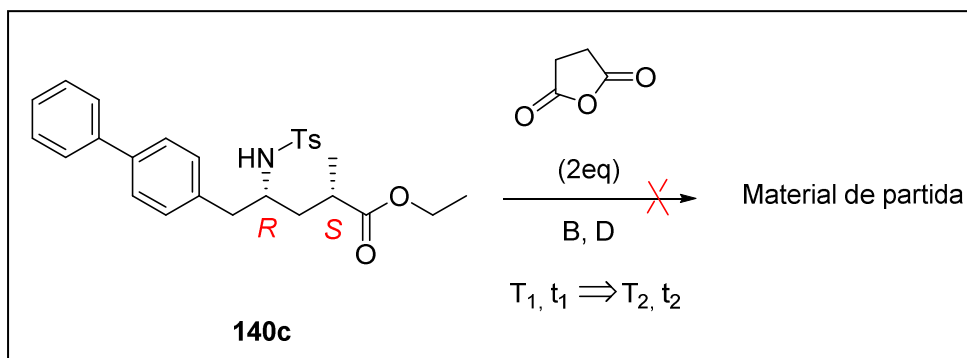
Entrada	143 (g)	B (eq)	D (mL)	T ₁ (°C)	t ₁ (h)	T ₂ (°C)	t ₂ (h)	Producte ¹
1 ²	0,05	Et ₃ N (1,5)	CH ₂ Cl ₂ (2)	0	1	40	18	143
2 ²	0,75	Et ₃ N (1,5)	CH ₂ Cl ₂ (20)	0	1	40	18	143
3	0,05	DMAP (2)	CH ₂ Cl ₂ (2)	t.a.	5	60	18	143
4 ²	1	DMAP (2,5)	CH ₂ Cl ₂ (2)	t.a.	3	t.a.	18	143
5	0,05	LiHMDS (1,1)	THF anh (2)	-78	0,5	t.a.	18	143:144 (94:6)
6	1	LiHMDS (1,1)	THF anh (15)	-78	1,5	t.a.	18	143:144 (44:56)
7	1	LiHMDS (1,5)	THF anh (30)	0	1	t.a.	3	143:144 (83:17)

¹Anàlisi per HPLC. Relació directe d'àrees.

²S'afegí DMAP junt amb el material de partida **143**

Taula 14. Introducció de la cadena lateral utilitzant anhídrid succínic i una tosilamida **143**

Com reflecteix la taula, amb Et₃N o DMAP com a bases es recuperà tan sols el material de partida. Quan s'utilitzà LiHMDS com a base en THF s'aconseguí parcialment el producte desitjat. Es van provar les mateixes condicions amb l'ester **140c** (enantiòmer del nostre producte d'interès) (entrades 5 i 6, Taula 15), però els resultats van ser completament negatius (Taula 15).



Entrada	B (eq)	D anh.	T ₁ (°C)	t ₁ (h)	T ₂ (°C)	t ₂ (h)	Productes
1*	Et ₃ N (1,5)	CH ₂ Cl ₂	0	2	t.a.	24	140c
2*	Et ₃ N (1,5)	CH ₂ Cl ₂	0	1	40	24	140c
3	DMAP (2)	CH ₂ Cl ₂	t.a.	2,5	65	48	140c
5	LiHMDS (1,1)	THF	-78	1	5	24	140c
6	LiHMDS (1,2)	THF	-78	1	t.a.	24	140c + traces de producte

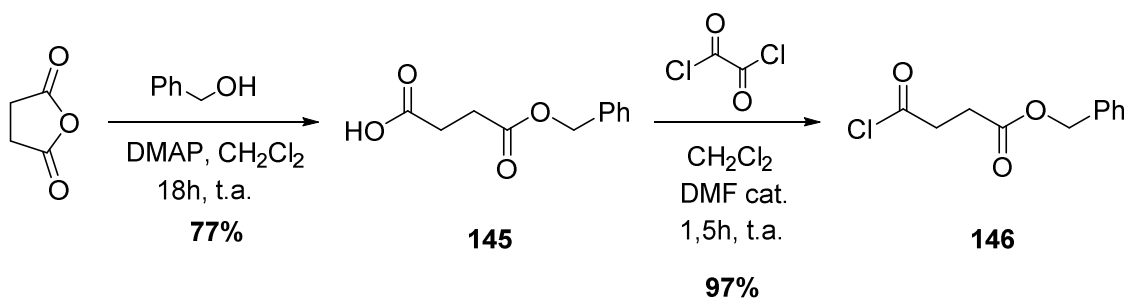
*S'afegí una punta d'espàtula de DMAP junt amb el material de partida

Taula 15. Resultats de les proves de l'introducció de la cadena lateral amb anhídrid succínic utilitzant el compost **140c**

A la vista de la poca reactivitat mostrada es decidí utilitzar un clorur d'àcid derivat de l'anhídrid succínic **146**.

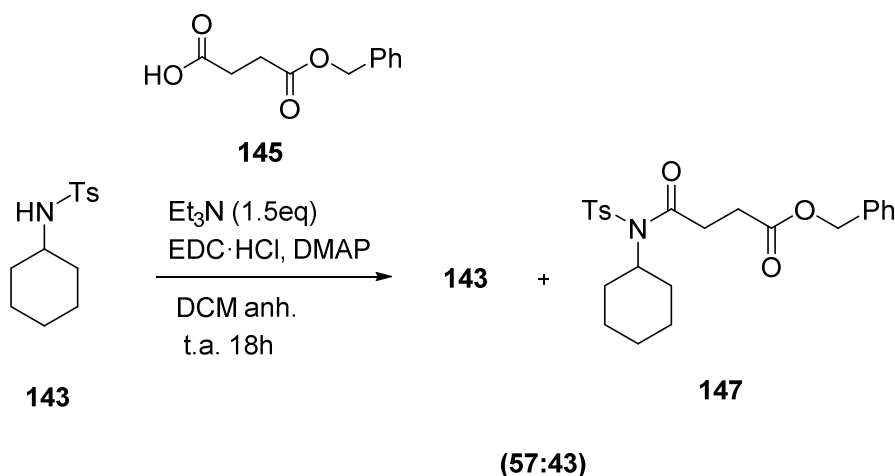
2.2.4.4 Introducció de la cadena lateral utilitzant un derivat de l'àcid succínic

Es va sintetitzar el clorur d'àcid **146** tal i com es descrivia a la literatura (Esquema 96).^{133,134} La primera reacció consistia en l'obertura de l'anhídrid succínic amb alcohol benzílic per formar el monoester benzílic **145** i tot seguit la formació del clorur d'àcid amb clorur d'oxalil. Aquests productes s'obtingueren sense problemes.



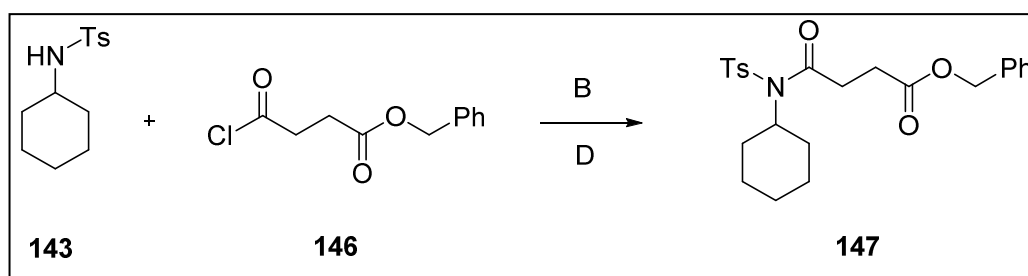
Esquema 96. Síntesi del clorur d'àcid 146

Abans d'emprar el clorur d'àcid, es realitzaren algunes proves amb el patró **143** i l'àcid **145** amb Et₃N, EDC·HCl en CH₂Cl₂ anh. La reacció no va ser completa però s'obtingué el producte desitjat amb una conversió del 43% (Esquema 97).



Esquema 97

Altres proves foren realitzades per tal de millorar aquest rendiment utilitzant el clorur d'àcid **146** (Taula 16). El millor resultat es va obtenir utilitzant 6 eq. de Et₃N (entrada 2, Taula 16) amb un 76% de rendiment.

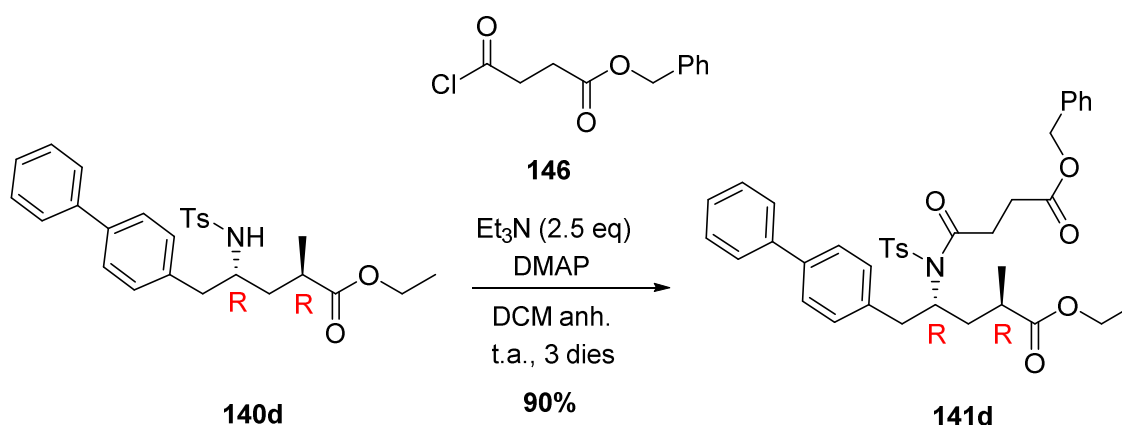


Entrada	146 (eq)	B (eq)	D	Observacions
1*	2	Et ₃ N (2 eq)	CH ₂ Cl ₂ anh	147 (35%)
2*	5	Et ₃ N (6 eq)	CH ₂ Cl ₂ anh	147 (76%)
3	1,2	NaH (1,2 eq)	THF anh	147 (50%)

*S'afegí DMAP cat. junt amb el material de partida **143**

Taula 16. Reacció del clorur d'àcid **146** i el patró **143**

Amb l'experiència adquirida amb l'amida **143**, vam passar a utilitzar l'ester **140d**, el qual es un diastereòmer de l'intermedi que donaria lloc al nostre producte final **95**. S'utilitzà l'ester **140d** amb l'objectiu de no consumir encara el intermedi que donava lloc a l'estereoisòmer d'interès (**140b**). Es van fer servir les condicions amb els millors resultats trobades per al patró **143**. Així doncs, s'utilitzà el clorur d'àcid **146**, Et₃N i DMAP cat. en CH₂Cl₂ anh. arribant al producte desitjat **141d** amb un reconfortant 90% de rendiment (Esquema 98).

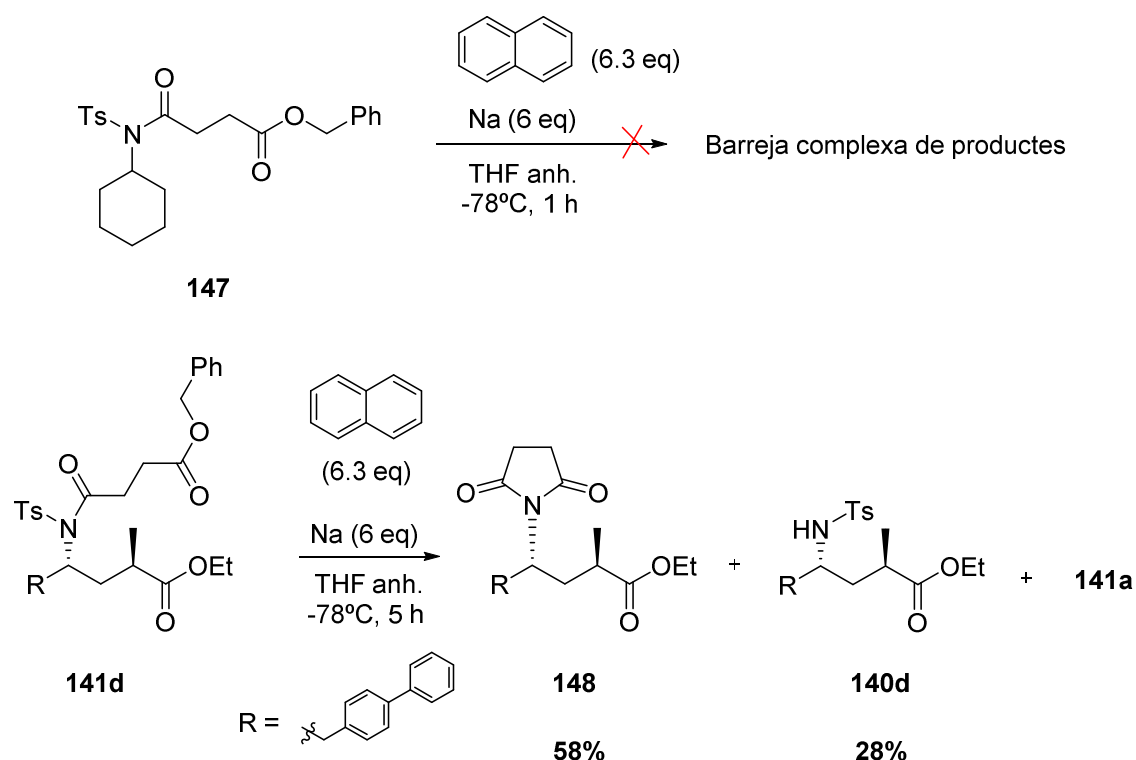


Esquema 98. Introducció de la cadena lateral amb el clorur d'àcid **146** i **140d**

2.2.4.5 Destosilació

La última etapa havia de ser la destosilació del compost **141d** per tal d'obtenir el diastereòmer del producte final desitjat **95**. A la bibliografia hi han prous exemples per a la destosilació reductiva de diverses estructures utilitzant Na i naftalè.¹³⁵⁻¹³⁷ Es va fer servir aquest reactiu per a la destosilació de **141d** tot i que la primera prova amb el patró **147** donà una barreja complexa de productes (Esquema 99).

Malgrat això, ens vam decidir intentar la destosilació de **141d**. La reacció no va donar el resultat desitjat, ja que es va recuperar part del material de partida, el compost **140d** derivat de la hidròlisi de l'amida i per últim vam obtenir de manera majoritària el compost **148**, derivat de la destosilació i la ciclació de la molècula formant la succinimida (Esquema 99).



Esquema 99. Proves de la reacció de destosilació

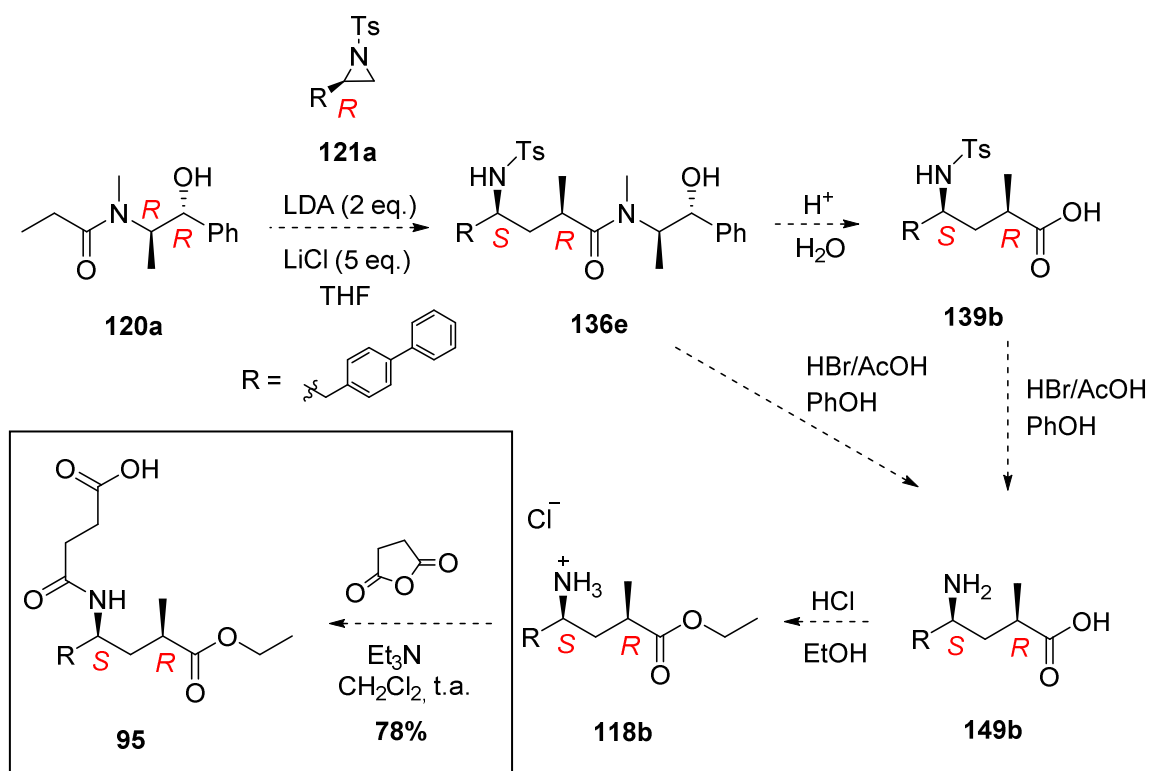
Per desgràcia, en el procés de reducció, l'amidur format, abans de protonar-se, ataca l'èster a 5 àtoms de distància per formar una imida cíclica. Ens vam plantejar llavors eliminar el grup tosilat abans d'esterificar.

2.2.5 Síntesi del compost 95: Mètode 2

Una ruta alternativa plantejada per a l'obtenció del compost **95** s'iniciava amb l'hidròlisi de l'amida **136e** per tal d'eliminar l'auxiliar quiral (pseudofedrina) com en la ruta anterior.

Per tal d'evitar els problemes observats anteriorment, provaríem la destosilació de l'àcid resultant **139b**. L'esterificació de l'amino àcid resultant **149b** amb HCl i EtOH ens portaria a l'intermedi **118b** i per últim, tal i com està descrit a la literatura⁹⁴ s'introduiria la cadena lateral utilitzant l'anhidrid succínic.

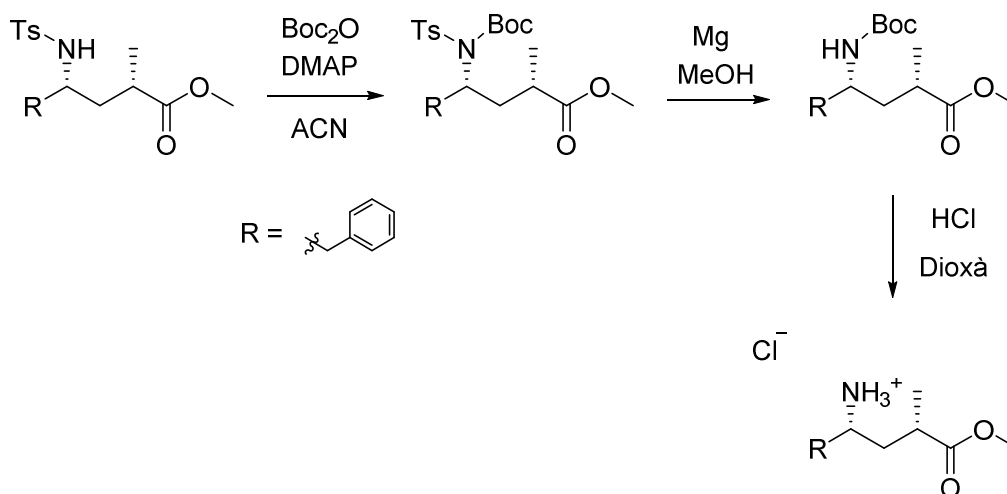
A la bibliografia es descriuen alguns exemples de destosilació utilitzant HBr/AcOH i fenol, pel que també ens plantejarem realitzar l'hidròlisi de l'amida **136e** i la destosilació en una sola etapa amb l'ajut d'aquest protocol (Esquema 100).



Esquema 100. Proposta per la síntesi del compost **95**. Mètode 2

Val a dir que aquesta destosilació amb substrats semblants estava descrita de forma diferent: introduint primerament un grup Boc i tot seguit procedint a la destosilació amb Mg en MeOH (Esquema 101) tal i com descriuen *Octapharma*

Biopharmaceuticals GmbH a la seva patent.^{131,132} Però això allargaria la seqüència sintètica i ho vam descartar.



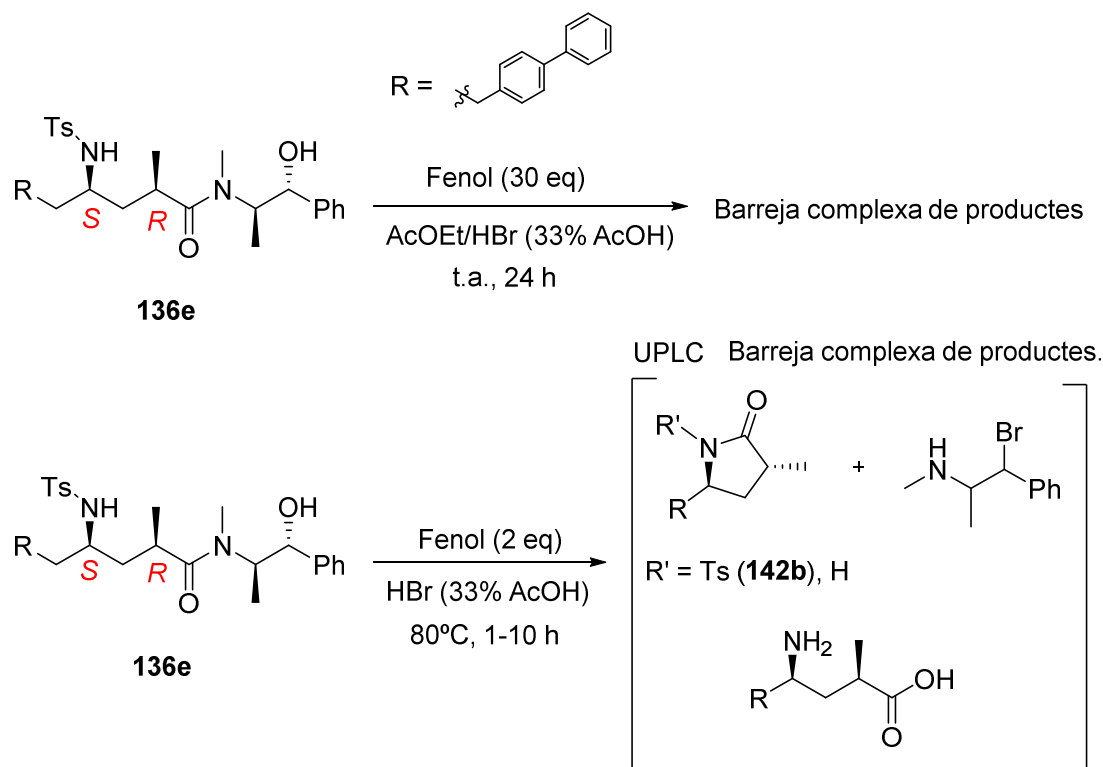
Esquema 101. Destosilació descrita a la bibliografia

2.2.5.1 Hidròlisi i destosilació

Així doncs, el primer pas de l'aproximació de l'Esquema 100 requereix en l'hidròlisi de l'amida **136e**. A l'apartat 2.2.3.1 s'han descrit les proves realitzades per aquesta hidròlisi. Ara volíem intentar realitzar a l'hora la hidròlisi i la destosilació utilitzant HBr/AcOH.

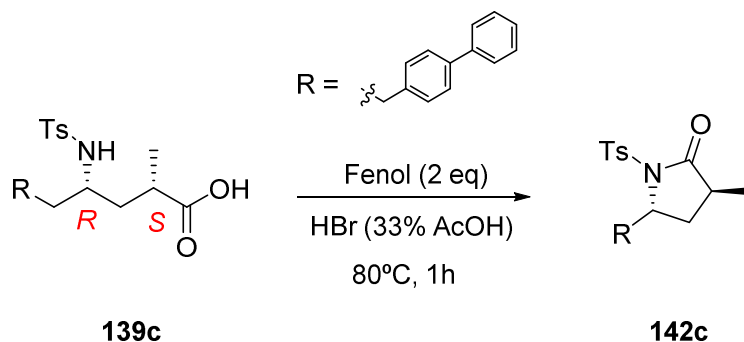
Els resultats de les proves amb HBr/AcOH no donaren bons resultats (Esquema 102). L'utilització d'un excés de fenol (30 eq.) a t.a. donà una barreja complexa de productes a on per UPLC podíem observar la formació de la lactama **142b**.

D'igual manera, utilitzant 2 eq de fenol i escalfant a 80°C (condicions de treball habituals en les referències consultades) es va obtenir un cru brut on es podia observar també la lactama **142b**, la bromació del fragment de pseudoefedrina i tracs de l'amino àcid desitjat (Esquema 102).



Esquema 102. Proves per a la hidròlisi i destosilació en una sola etapa

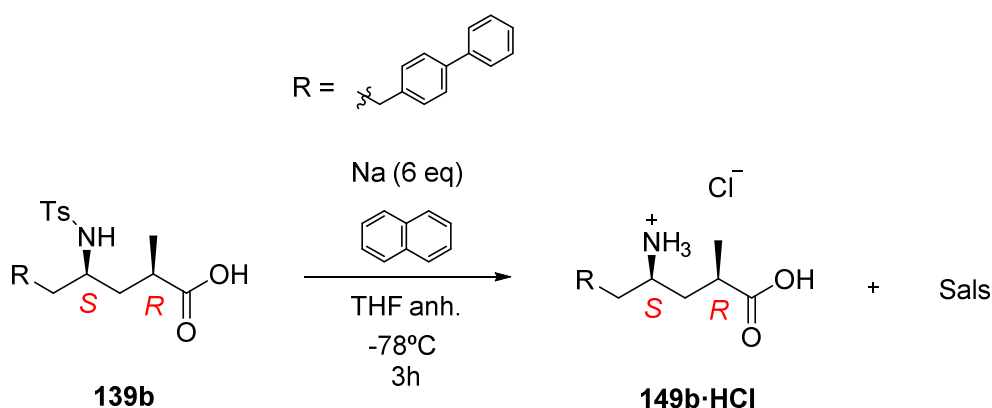
En una prova final de destosilació amb l'àcid **139c** (enantiòmer de l'àcid necessari per obtenir el producte final **95**) i es va poder comprovar que en aquestes condicions s'observava la conversió total del material de partida a la lactama **142c** (Esquema 103).



Esquema 103

Degut als resultats observats, vam decidir que seria més favorable el realitzar primerament l'hidròlisi de l'amida **135e** amb H_2SO_4 ¹⁰³ d'acord amb els referents bibliogràfics, per tot seguit, abordar la destosilació amb Na i naftalè.¹³⁵⁻¹³⁷ La reacció semblava funcionar bé en aquest cas i per RMN de ^1H es va observar la

conversió total de l'àcid de partida **139b** a l'amino àcid desitjat **149b·HCl** (Esquema 104).

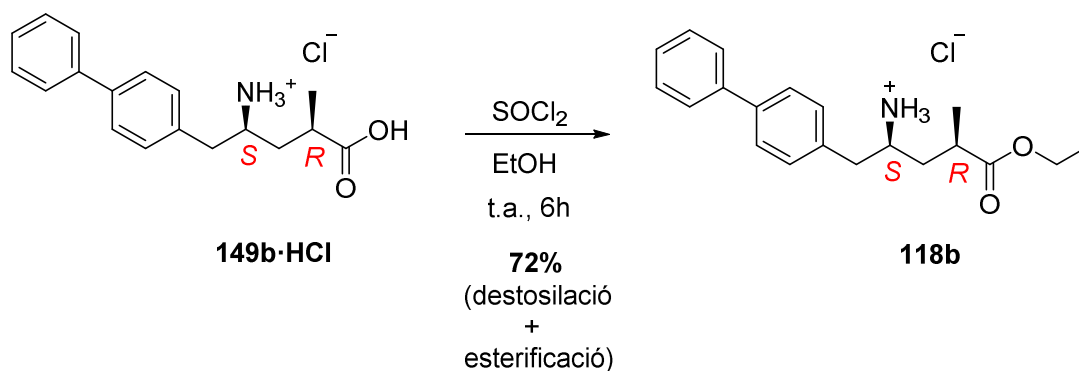


Esquema 104. Destosilació de l'àcid **139b**

No es va calcular el rendiment d'aquesta etapa ja que obteníem una barreja del producte final amb sals inorgàniques que no vam poder separar, a més a més tampoc disposàvem de patró del producte **149b** per realitzar un anàlisi quantitatiu per HPLC.

2.2.5.2 Esterificació

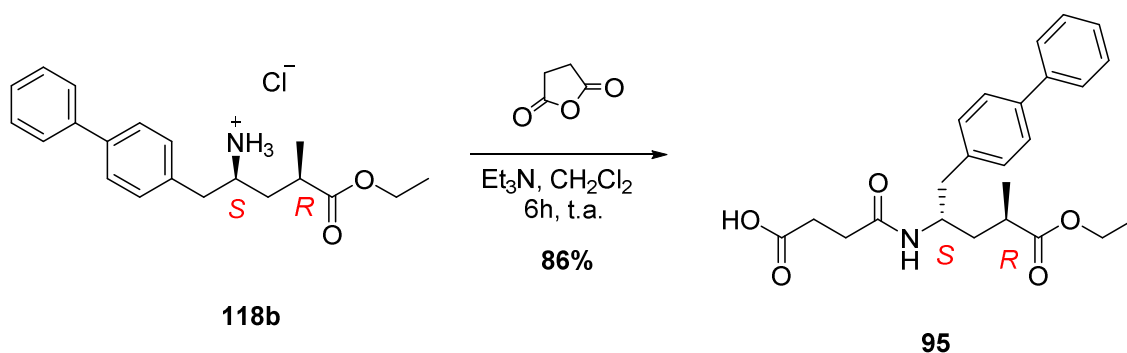
La següent etapa va consistir en l'esterificació de l'amino àcid **149b·HCl** utilitzant SOCl_2 i EtOH, amb què s'obtingué l'ester etílic **118b** amb un rendiment del 72%, el qual correspon al rendiment de les dues etapes, destosilació i esterificació calculat per HPLC comparant amb patró de **118b** (Esquema 105).



Esquema 105. Esterificació de l'àcid **149b·HCl**

2.2.5.3 Introducció cadena lateral

La última etapa va consistir en la introducció de la cadena lateral utilitzant l'anhidrid succínic tal i com descriu Ksander i *col.* en una patent.¹³⁸ En el nostre cas vam fer servir trietilamina en lloc de piridina com a base.⁹⁷ S'aconseguí d'aquesta manera arribar al producte desitjat.



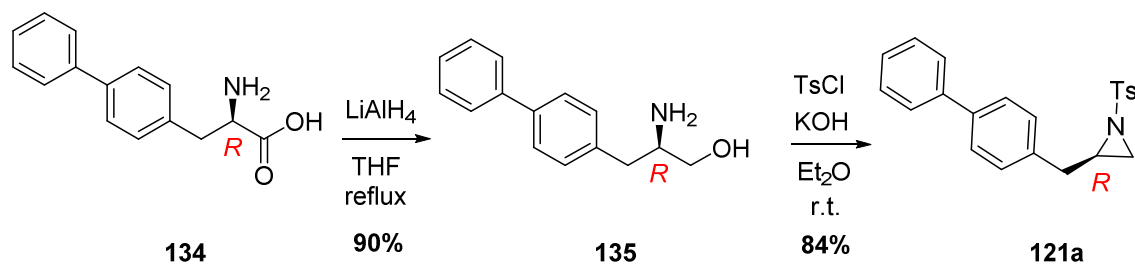
Esquema 106. *Introducció cadena lateral utilitzant l'anhidrid succínic*

2.2.6 Resultats i discussió

L'objectiu d'aquest segon capítol ha estat la cerca d'una nova síntesi del compost **95** que tingués aplicabilitat industrial. Aquesta molècula forma part d'un medicament antihipertensiu que s'utilitza en el tractament de la insuficiència cardíaca i que té un indubtable interès econòmic.

Dins d'aquest marc ens vam proposar explorar una ruta sintètica basada en una reacció d'alquilació d'enolat descrita per Vicario i *col.*¹⁰³ on l'utilització d'una amida derivada de la pseudoefedrina (**120a**) i la aziridina quirals **121a** donaria lloc a l'obtenció majoritàriament del diastereòmer **136e**, el qual és un intermedi avançat per a la síntesi de **95**.

Per a la síntesi de l'aziridina **121a**, necessària a la etapa clau de la ruta sintètica, es provaren tres aproximacions diferents. S'observà que la metodologia més idònia fou la utilització de l'amino àcid **134** (derivat de la *D*-fenilalanina i que és accessible a l'escala industrial requerida) com a material de partida. En tres etapes es va obtenir la aziridina amb un rendiment global del 76% (Esquema 107).



Esquema 107. *Obtenció de l'aziridina 121a.*

Es realitzaren diverses proves orientatives amb diferents aziridines per tal de conèixer millor la reacció d'alquilació, etapa clau de la síntesi.

Es va comprovar que, aquestes reaccions son extremadament sensibles a l'aigua i que, a diferencia dels exemples descrits a la bibliografia,¹⁰³ la reacció no té lloc a -20°C . Per tant, va ser necessari l'augment de la temperatura fins a temperatura ambient. Això podria explicar els excessos diastereomèrics moderats obtinguts ja que, els excessos diastereomèrics probablement disminueixen amb la temperatura.

Els resultats obtinguts en les proves d'alquilació no han estat prou concloents i la reacció s'ha mostrat erràtica. Queda pendent l'optimització i un estudi més aprofundit de la reacció per a establir les condicions a les que la reacció tingui lloc a una velocitat suficient i amb uns excessos diastereomèrics suficientment bons. Per falta de temps aquest estudi més exhaustiu no s'ha realitzat però està dintre del treball pendent pel futur.

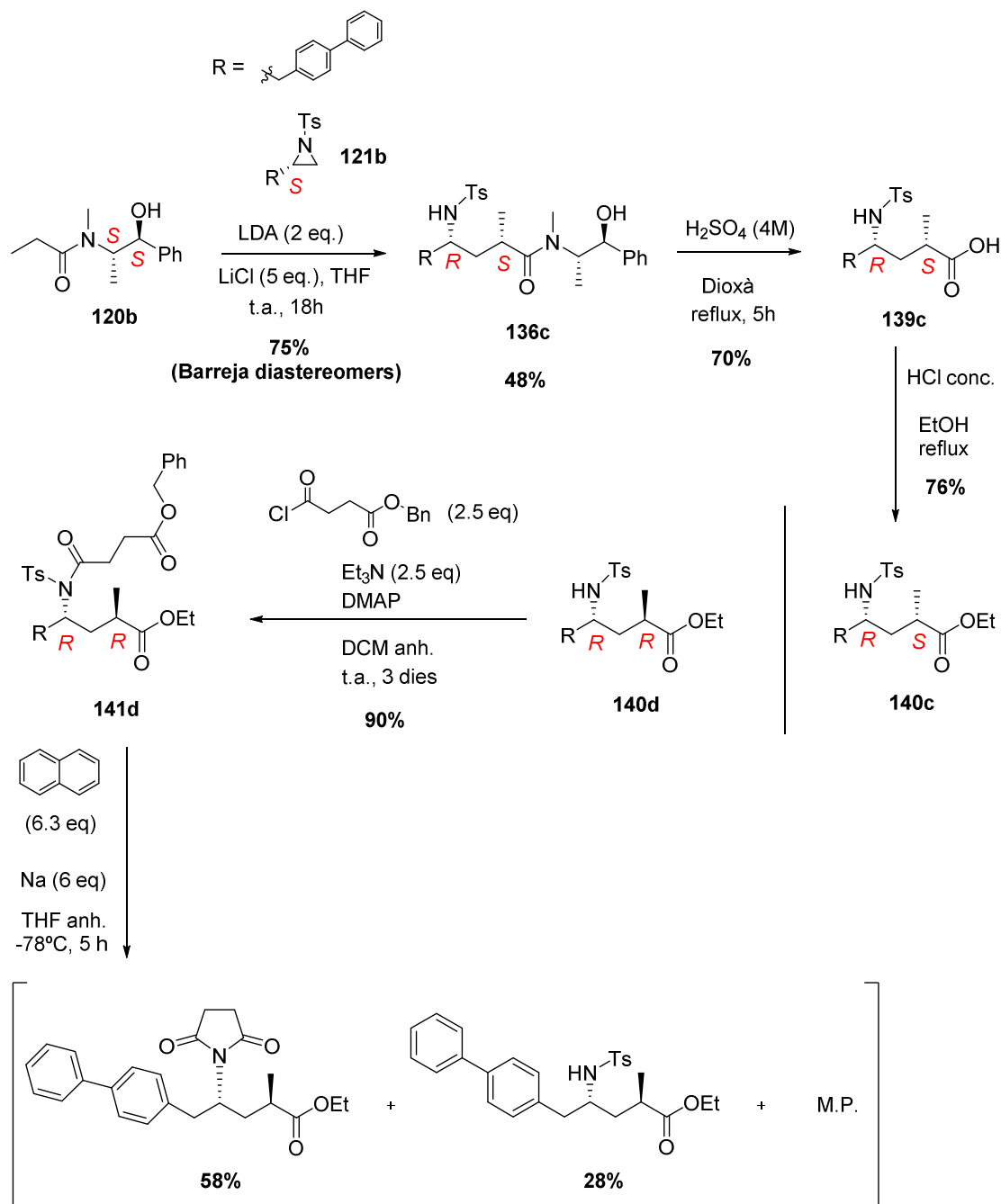
Per últim, es portaren a terme dues aproximacions diferents per a la obtenció del nostre objectiu sintètic (**95**) partint de l'intermedi **136e**.

La primera aproximació, s'inicià amb l'hidròlisi de la amida per tal d'eliminar l'auxiliar quiral. Tot seguit es va esterificar l'àcid resultant amb HCl i EtOH, i es va introduir la cadena lateral utilitzant l'anhídrid succínic. Per últim la destosilació de l'intermedi **141** hauria d'haver donat lloc al producte **95** (Esquema 108), però aquesta etapa no donà bons resultats.

Es va comprovar que es recuperava part del material de partida, compost **140a**, derivat de la hidròlisi de l'amida i que el producte majoritari era el compost **148**

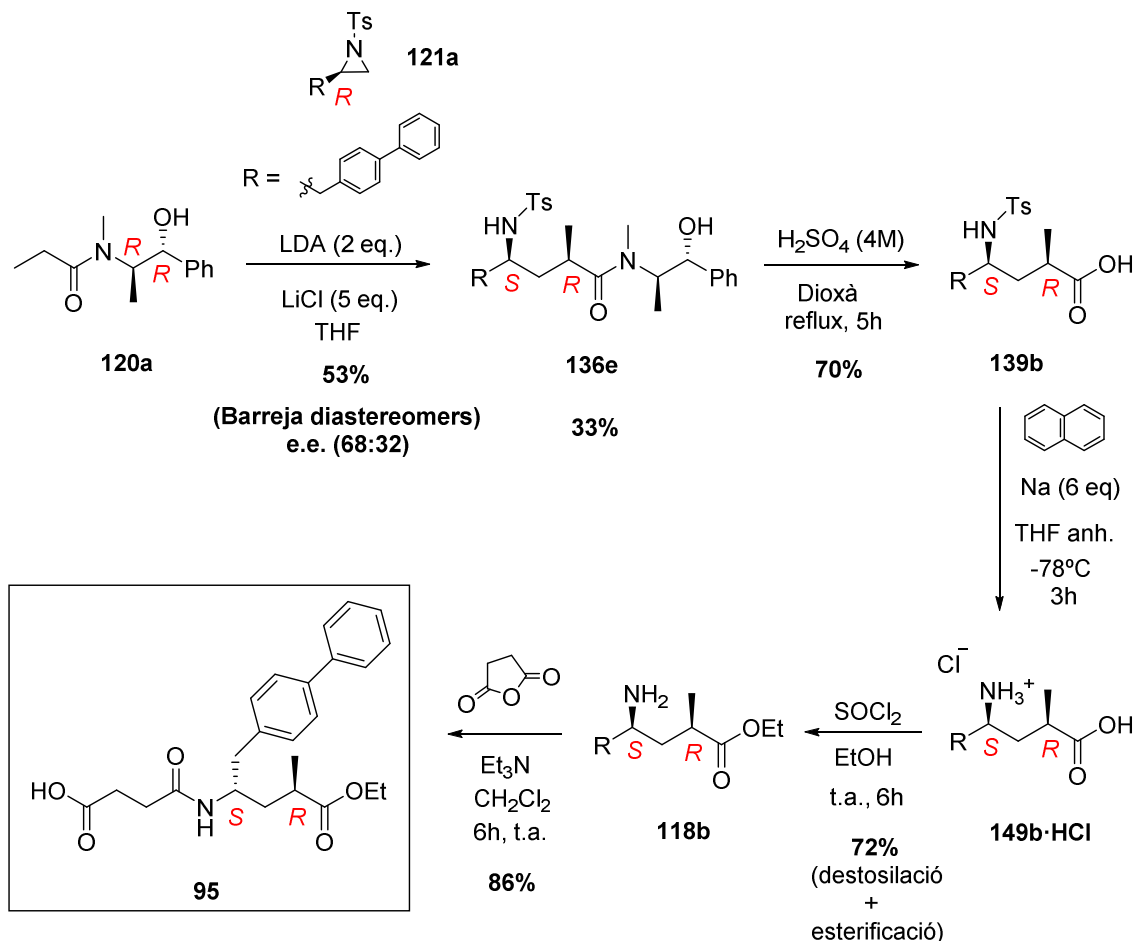
derivat de la destosilació i lactamització de la molècula formant una succinimida (Esquema 108).

Amb l'objectiu de no consumir el intermedi que donava lloc al producte del nostre interès (95), les proves realitzades en aquesta aproximació es realitzaren fent servir estereoisòmers (enantiòmers o diastereòmers) d'aquest del que disposàvem.



Esquema 108

Per la segona aproximació, en canvi, es va arribar al producte final desitjat (**95**). La síntesis es va dur a terme en un total de 5 etapes amb un rendiment global del 14% (Esquema 109).



Esquema 109

Amb tot, aquest rendiment global del 14% per a la síntesis de **95** es susceptible de millora. La etapa clau que consisteix en una alquilació diastereoselectiva amb l'amida **120a** i l'aziridina **121a**, s'hauria d'optimitzar i estudiar més a fons per a establir les condicions òptimes en les quals la reacció té lloc a una velocitat raonable amb excessos diastereomèrics prou bons.

A part de la reacció d'obertura de l'aziridina, altres etapes son optimitzables com per exemple, la hidròlisi de l'amida **136e** per eliminar l'auxiliar quiral.

A través d'aquests estudis de millora i optimització albirem una ruta sintètica competitiva amb avantatge als resultats descrits fins ara a la bibliografia.

Resum i conclusions

3. RESUM I CONCLUSIONS

L'objectiu d'aquest treball ha estat la recerca de noves rutes sintètiques patentables i escalables per a l'obtenció més econòmica d'intermedis de síntesi d'interès farmacèutic.

En la primera part d'aquesta tesi es van explorar fins a sis rutes diferents per a arribar a l'estructura **2** (fragment d'un antivíric). S'ha trobat una aproximació inèdita basada en la doble alquilació estereoselectiva de les imines de glicinats en condicions de transferència de fase. Hem aconseguit arribar a l'estructura desitjada amb un rendiment global del 29%. Tot i els bons resultats obtinguts, la síntesi desenvolupada no és clarament competitiva respecte a la alternativa descrita a la bibliografia, ja que, tot i que té millors rendiments i conté etapes fàcilment millorables en els processos d'escalat, els materials de partida resulten ser més cars.

En el capítol 2 d'aquesta memòria s'ha afrontat l'objectiu d'obtenir el compost **95**, (producte utilitzat en el tractament de la insuficiència cardíaca) basant-nos en una reacció d'alquilació descrita per Vicario i *col.*¹⁰³ utilitzant una amida derivada de la pseudoefedrina com a etapa clau de la síntesi. Tot i que vam aconseguir arribar a l'estructura d'interès en 5 etapes i amb un rendiment global del 14%, la etapa clau del procés donà resultats irregulars i d'altra banda els excessos diastereomèrics eren només discrets. Aquests resultats podrien ser potser millorables, si es dugués a terme un estudi més exhaustiu de la reacció d'alquilació per tal d'arribar a les condicions òptimes que donin bons rendiments i excessos diastereomèrics acceptables. Així doncs, si es supera aquest escull, la síntesi proposada pel compost **95** seria nova i probablement competitiva respecte als resultats que hi han descrits fins al moment a la bibliografia.

En general, doncs, es pot dir que, en les dues parts d'aquests treball s'ha arribat als productes desitjats, a través de nous processos, amb rendiments del rang dels descrits a la bibliografia. Tot i això, la viabilitat industrial no està assegurada i són necessaris estudis més profunds i l'optimització d'algunes etapes.

PART EXPERIMENTAL

ÍNDIX

INSTRUMENTACIÓ, DISSOLVENTS I TÈCNiques	161
1. SÍNTESI D'UN FRAGMENT D'UN COMPOST ANTIVÍRIC	165
1.1 A: Aproximació basada en reaccions de cicloaddició de Trost i col	165
1.1.1 Preparació de materials de partida.....	165
1.1.1.1 Obtenció del 2-[(acetoximetil)alil]trimetilsilà (18).....	165
<i>Obtenció [2-[[[trimetilsilil]oxi]metil]-2-propenil](trimetil)silà</i>	165
<i>Obtenció del 2-trimetilsililmetil-prop-2-en-1-ol</i>	166
<i>Obtenció del (2-(acetoximetil)-3-alil)trimetilsilà (18)</i>	166
1.1.1.2 Intent de preparació del <i>tert</i> -butil (<i>E</i>)-((1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metilen)carbamat (21).....	167
<i>Obtenció de la N-((1H-imidazol-1-il)metil)-N-etiletanamina</i>	167
<i>Obtenció del 1H-imidazol-2-carbaldehid (19)</i>	167
<i>Prova per a la preparació del tert-butil (E)-((1H-imidazol-2-il)metilen)carbamat (21)</i>	168
1.1.1.3 Intent de preparació del <i>tert</i> -butil (<i>E</i>)-((1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metilen)carbamat (22).....	168
1.1.1.4 Obtenció de la imina 23	169
1.1.1.5 Obtenció de la imina 24	170
1.1.1.6 Obtenció de la (<i>E</i>)- <i>N</i> -benziliden-4-metilbenzensulfonamida (28).....	170
1.1.2 Obtenció del lligand quiral 25	171
1.1.3 Proves de la cicloaddició de Trost.....	171
1.1.3.1 Proves utilitzant la imina 23	171
<i>Intent de cicloaddició amb PPh₃</i>	171
<i>Intent de cicloaddició amb P(ⁱC₃H₇O)₃</i>	172
<i>Intent de cicloaddició utilitzant el lligand (S)-PipPhos</i>	172

1.1.3.2 Proves utilitzant la imina 24	172
<i>Intent de cicloaddició amb $P(iC_3H_7O)_3$</i>	172
<i>Intents de cicloaddició amb el lligand 25</i>	173
1.1.3.3 Proves utilitzant la imina descrita a la bibliografia 28	173
<i>Cicloaddició amb $P(iC_3H_7O)_3$. Obtenció de 29</i>	173
<i>Cicloaddició utilitzant el lligand 25. Obtenció de 29a</i>	174
1.1.4 Alternativa sintètica.....	174
1.1.4.1 Intents de síntesi de imines amb un grup ester (Mètode 1)	174
1.1.4.2 Intents de síntesi i cicloaddició de les imines amb un grup ester (Mètode 2).....	175
<i>Obtenció de la tert-Butoxicarbonilaminotrifetilfosfina (30)</i>	175
<i>Obtenció del butil 2-oxoacetat</i>	176
<i>Intents de formació de les imines i cicloaddició no enantioselectiva</i>	176
1.2 B: Aproximació basada en una reacció descrita per Wipf i col.	177
1.2.1 Preparació de materials de partida.....	177
1.2.1.1 Obtenció del 2-iodo-1-metil-1 <i>H</i> -imidazole (40)	177
1.2.1.2 Obtenció de la <i>P,P</i> -difetil- <i>N</i> -(prop-2-in-1-il)fosfínic amida (43)	178
1.2.1.3 Obtenció de l'alquí (42).....	178
1.2.2 Prova de la reacció de Wipf utilitzant l'alquí 42	180
1.3 C: Aproximació basada en la monoaddició d'imidazole a l'anhídrid itaconic i derivats	181
1.3.1 Preparació dels derivats de l'anhídrid itaconic.....	181
1.3.1.1 Obtenció del 1-metil itaconat.....	181
1.3.1.2 Obtenció del diester 53	181
1.3.1.3 Obtenció de l'àcid 54	182
1.3.1.4 Obtenció del clorur d'àcid 52	182

1.3.2 Proves d'alquilació amb l'anhídrid itacònic.....	183
1.3.3 Proves d'alquilació amb els derivats de l'anhídrid itacònic	184
1.3.3.1 Prova amb l'1-metil itaconat.....	184
1.3.3.2 Prova amb el diester 53	184
1.3.3.3 Prova amb l'àcid 54	184
1.3.3.4 Prova amb el clorur d'àcid 52 i imidazole	185
1.3.3.5 Prova amb el clorur d'àcid 52 i <i>N</i> -metilimidazole	185
1.4 D: Aproximació basada en alquilacions de l'<i>N</i>-Boc piroglutamat d'etil..	186
1.4.1 Proves d'enolització del piroglutamat d'etil.....	186
1.4.2 Proves d'alquilació del piroglutamat.....	187
1.4.2.1 Utilitzant dibromoetà.....	187
1.4.2.2 Proves amb diiodoetà.....	188
1.4.2.3 Proves amb (2-cloroetil)dimetilsulfoni (61)	189
1.4.2.4 Proves amb etilen di(<i>p</i> -toluenesulfonat) (60)	190
1.4.3 Alternativa: Electròfil mixta.....	191
1.4.4 Alternativa: Enolat més reactiu	192
1.4.4.1 Utilitzant cloroformiat de metil.....	192
<i>Obtenció del compost 64</i>	192
<i>Obtenció del compost 66</i>	193
<i>Intents d'hidròlisi de 66</i>	194
1.4.4.2 Utilitzant cloroformiat de benzil.....	195
<i>Obtenció del compost 65</i>	195
<i>Obtenció del compost 67</i>	195
<i>Intents d'hidrogenació de 67</i>	196
1.4.5 Reproducció de la bibliografia	197
1.4.5.1 Obtenció de la dimetilamina 69	197

1.4.5.2 Formació del doble enllaç exocíclic. Obtenció de 70	197
1.4.5.3 Intents de ciclopropanació de 70 . Obtenció de 71	198
<i>Utilitzant iodur de trimetilsulfoxoni</i>	198
<i>Utilitzant dietilzinc i diiodometà</i>	199
<i>Utilitzant TMSCHN₂</i>	200
<i>Intents d'eliminació del grup TMS del 72 utilitzant TBAF</i>	200
<i>Intents d'eliminació del grup TMS del 72 utilitzant HF</i>	201
1.4.5.4 Intents de reducció del 71	201
1.5 E: Aproximació basada en alquilacions descrites per Myers utilitzant un auxiliar quirals (pseudoefedrina)	202
1.5.1 Síntesi dels materials de partida.....	202
1.5.1.1 Obtenció de 73 . Utilitzant EDC·HCl i HOBT	202
1.5.1.2 Obtenció de 73 . Utilitzant clorur de pivaloil.....	202
1.5.2 Proves d'alquilació de 73	203
1.6 F: Aproximació basada en l'alquilació enantioselectiva d'una imina derivada de la glicina	205
1.6.1 Síntesi dels materials de partida.....	205
1.6.1.1 Obtenció de la imina 82	205
1.6.1.2 Obtenció del compost dibromat 83	205
1.6.1.3 Obtenció del compost diiodat 74	206
1.6.1.4 Obtenció del compost dimesilat 85	206
1.6.2 Proves d'alquilació.....	207
1.6.2.1 Utilitzant el catalitzador de Maruoka (81)	207
<i>Proves amb el compost diiodat 74 i la imina 78</i>	207
<i>Prova amb el compost diiodat 74 i la imina 82</i>	207
<i>Prova amb el compost dibromat 87 i la imina 82</i>	208

<i>Repetició bibliografia. Prova amb bromur d'al·lil i la imina 82</i>	208
1.6.2.2 Utilitzant catalitzadors derivats de la chinconidina (80)	209
<i>Proves amb 83, 74 i 85</i>	209
<i>Proves amb 86 (3-cloro-2-clorometil-1-propè)</i>	211
<i>Proves amb 87 (3-brom-2-bromometil-1-propè)</i>	211
1.6.3 Síntesi de 2 . Ruta 1	213
1.6.3.1 Benzilació de 88 i càlcul de l'excés enantiomèric. Obtenció del compost 91	213
1.6.3.2 Introducció del grup Boc i obtenció del compost 90	214
1.6.3.3 Proves de ciclopropanació.	214
<i>Utilitzant Et₂Zn</i>	214
<i>Utilitzant Br₃CCO₂Na. Obtenció de 94</i>	215
1.6.3.4 Desbromació de 94 . Obtenció de (S)- 16	216
1.6.3.5 Hidròlisi de (S)- 16 . Obtenció de 2	217
1.6.4 Síntesi de 2 . Ruta 2	217
1.6.4.1 Hidròlisi de 90 . Obtenció de 4	217
1.6.4.2 Proves de ciclopropanació de 4 . Obtenció de 12	218
<i>Utilitzant Br₃CCO₂Na</i>	218
<i>Utilitzant CHBr₃</i>	218
1.6.4.3 Desbromació de 12 . Obtenció de 2	219
1.6.5 Alternativa. Hidròlisi de 94 i obtenció de 12 . Ruta 3	220
2. NOVA APROXIMACIÓ A UN FÀRMAC ANTIHIPERTENSIU	223
2.1 Síntesi dels materials de partida	223
2.1.1 Síntesi de les amides 120a i 120b	223
2.1.2 Síntesi del producte bromat 122	223
2.1.3 Síntesi de l'aziridina amb grup Boc 128b	224

2.1.3.1	Obtenció de la imina 123b	224
2.1.3.2	Obtenció de 126b	225
2.1.3.3	Obtenció de l'alcohol 127b	225
2.1.3.4	Obtenció de l'aziridina amb grup Boc 128b (S)	226
2.1.4	Síntesi de l'aziridina amb grup tosil 121a i 121b (Mètode 1)	227
2.1.4.1	Obtenció de la imina 123a	227
2.1.4.2	Obtenció dels compostos 124a i 124b	227
2.1.4.3	Obtenció dels alcohols 125a i 125b	228
2.1.4.4	Obtenció de les aziridines amb grup tosil 121a i 121b	229
2.1.5	Síntesi de les aziridines amb grup Tosil 121a i 121b (Mètode 2)	230
2.1.5.1	Obtenció de l'aminoalcohol 130	230
2.1.5.2	Obtenció de l'aziridina 131	231
2.1.5.3	Proves d'acoblament de Suzuki.....	232
	<i>Proves amb Ni (II) (Mètode 1)</i>	232
	<i>Proves amb Ni (II) (Mètode 2)</i>	233
	<i>Proves amb Ni (0)</i>	234
	<i>Altres proves utilitzant com a patró p-toluensulfonat de fenil</i>	235
2.1.6	Síntesi de l'aziridina amb grup tosil 121b (Mètode 3: L-fenilalanina)	236
2.1.6.1	Obtenció de 135	236
2.1.6.2	Obtenció de la aziridina amb grup tosil 121b	237
2.1.7	Intents de síntesi de l'aziridina amb grup triflat (133)	238
2.1.7.1	Utilitzant Et ₃ N	238
2.1.7.2	Utilitzant 130 i piridina.....	238
2.2	Proves d'apertura de les aziridines	238
2.2.1	Utilitzant l'aziridina amb grup Boc (128b).....	238
2.2.2	Altres proves utilitzant l'aziridina amb grup Boc (128b).....	240

2.2.3 Utilitzant l'aziridina amb grup tosil (121a 121b)	241
2.2.4 Utilitzant l'aziridina 131	245
2.2.5 Altres proves utilitzant iodur d'etil.....	246
2.2.6 Altres proves utilitzant <i>N,N</i> -dimetilpropionamida.....	247
2.3 Síntesi del compost 95. Mètode 1	248
2.3.1 Hidròlisi de les amides 136a-f . Obtenció dels àcids 139a-d	248
2.3.2 Esterificació.....	251
2.3.2.1 Esterificació de 139c . Obtenció de 140c	251
2.3.2.2 Formació de l'èster 140d partint de l'amida 136d	251
2.3.3 Introducció de la cadena lateral	252
2.3.3.1 Síntesi dels materials de partida.....	252
<i>Obtenció del patró 143</i>	252
<i>Obtenció de l'èster derivat de l'anhídrid succínic (145)</i>	253
<i>Obtenció del clorur d'àcid 146</i>	253
2.3.3.2 Proves amb anhídrid succínic i el patró derivat de la ciclohexilamina 143	253
2.3.3.3 Proves amb anhídrid succínic i 140c	255
2.3.3.4 Proves amb l'àcid 145 i el patró derivat de la ciclohexilamina 143 ...	256
2.3.3.5 Proves amb el clorur d'àcid 146 i el patró derivat de la ciclohexilamina 143	256
2.3.3.6 Prova amb el clorur d'àcid 146 i l'èster 140d	257
2.3.3.7 Destosilació de 141d	258
2.4 Síntesi del compost 95. Mètode 2	259
2.4.1 Proves de hidròlisi i destosilació de 136e amb HBr/AcOH	259
2.4.1.1 Mètode 1.....	259
2.4.1.2 Mètode 2.....	260

2.4.2 Destosilació de l'àcid 139b . Obtenció 149b·HCl	260
2.4.2.1 Utilitzant HBr.....	260
2.4.2.2 Utilitzant Na/Naftalè.....	260
2.4.3 Esterificació de 149b·HCl . Obtenció de 118b	261
2.4.4 Introducció de la cadena lateral. Obtenció del producte 95	262
ACRÒNIMS I ABREVIATURES	265
LLISTA DE COMPOSTOS UTILITZATS EN AQUEST TREBALL	273
BIBLIOGRAFIA	285

**INSTRUMENTACIÓ, DISSOLVENTS I
TÈCNIQUES**

INSTRUMENTACIÓ, DISSOLVENTS I TÈCNIQUES

La descripció experimental de les proves realitzades durant la present recerca ha estat redactada tenint en compte que la recerca ha estat desenvolupada amb finançament privat.

Els dissolvents emprats en les reaccions s'han purificat i secats segons les tècniques rutinàries, mentre que els emprats en les cromatografies en columna, filtracions i altres mètodes de purificació han estat destil·lats.

Les cromatografies en capa fina (**CCF**) foren realitzades sobre plaques analítiques de gel de sílice (F254 Merck) amb un gruix de 0.25 mm. L'eluent emprat s'indica entre parèntesi en cadascun dels casos i els valors de **R_f** descrits són aproximats. Els reveladors usats foren la llum **UV** (254 nm) i solucions d'àcid fosfomolibdic, *p*-anisaldehyd i permanganat potàssic.

Les rotacions específiques (**[α]_D**) foren determinades a temperatura ambient amb un polarímetre Perkin-Elmer 241 MC emprant la longitud d'ona corresponent a la ratlla D del sodi (589 nm). La concentració i el dissolvent emprats s'indiquen entre parèntesi.

Els espectres de **IR** foren enregistrats amb un espectrofotòmetre Jasco FT/IR 4200 o Nicolet 510 FT-IR. En la caracterització de compostos només s'indiquen les absorcions en cm⁻¹ més significatives.

Els espectres de **RMN** de ¹H (300 MHz) i ¹³C (75 MHz) foren enregistrats en un aparell Varian 300 Unity Plus. Els espectres de ¹H (400 MHz) i de ¹³C (101 MHz) foren enregistrats en un aparell Mercury 400 tant a les instal·lacions de la UB com a Esteve Química. Es va utilitzar com a dissolvent el CDCl₃, CD₃OD, DMSO i el D₂O, i com a referència, tetrametilsilà (TMS). Les constants d'acoblament (*J*) es donen en Hz, els desplaçaments en (ppm), i les multiplicitats de les senyals s'indiquen amb les següents abreviatures: s (singlet), d (doblet), t (triplet), c (quadruplet), q (quintuplet), sex (sextuplet), m (multiplet), sa (singlet ample). Els sistemes més complexes es descriuen com a combinació de les abreviatures indicades: dd (doblet de doblats), dt (doblet de triplets), etc. Per a confirmar les assignacions i

les estereoquímiques, en alguns casos s'han realitzat experiments bidimensionals (COSY, NOESY, HSQC y HMBC).

Les cromatografies en columna sobre gel de sílice foren realitzades a baixa pressió (*flash*) amb gel de sílice de 0.035-0.070 mm de grandària de partícula (SDS). L'eluent emprat s'indica en cada cas.

Els cromatogrames de **HPLC** foren enregistrats en un aparell SHIMADZU LC – 20AD amb detector UV/vis SPD – 20AD.

Els punts de fusió (**P_f**) foren realitzats amb un aparell Gallenkamp.

Els espectres de masses de baixa i alta resolució (**ESI**) foren realitzats en un aparell Agilent LC/MSD-TOF, en els Serveis Científicotècnics de la Universitat de Barcelona (SCT-UB).

CAPÍTOL 1

Síntesi fragment d'un antivíric

1. SÍNTESI D'UN FRAGMENT D'UN COMPOST ANTIVÍRIC

1.1 A: Aproximació basada en reaccions de cicloadició de Trost i col.

1.1.1 Preparació de materials de partida

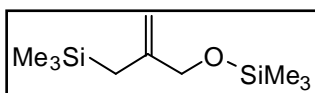
1.1.1.1 Obtenció del 2-[[[trimetilsilil]oxi]metil]-2-propenil(trimetil)silà **(18)**¹³⁹

Obtenció del [2-[[[trimetilsilil]oxi]metil]-2-propenil](trimetil)silà

Sobre una solució de Et₂O anhidre (12 ml) i *n*-BuLi (2.5M en hexà, 12 ml, 30 mmol) a 0 °C sota atmosfera de N₂, s'addicionà TMEDA (destil·lat abans de la seva utilització, 8 mL, 53 mmol) i 2-metil-2-propen-1-ol (0.84 ml, 10 mmol) mantenint la barreja a 0 °C. A continuació s'afegiren 8 mL THF anhidre. La mescla resultant s'agità durant 1 h a 0 °C i després es sonicà a temperatura ambient durant 3 h. S'observà la formació d'un precipitat vermell fosc.

A continuació es refredà la mescla a -78 °C i s'afegí TMSCl (3.8 ml, 30 mmol) lentament (10 min. d'addició). S'agità la mescla a aquesta temperatura durant 30 min. A continuació es deixà escalfar fins a temperatura ambient.

S'afegiren 10 mL H₂O i s'acidificà amb HCl aq (1M), s'extragué amb Et₂O (3 x 40 mL). Les fases orgàniques s'adjuntaren, es rentaren amb una dissolució saturada de CuSO₄ (2 x 10 mL) i H₂O (2 x 10 mL), s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'evaporaren els dissolvents sense escalfar el bany del rotavapor. S'obtingueren 850 mg d'un oli groguenc que es purificà per destil·lació (70 °C, 10 mmHg) donant 1.04 g del producte desitjat com un oli groguenc (48%).



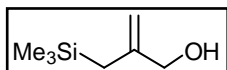
[2-[[[trimetilsilil]oxi]metil]-2-propenil](trimetil)silà.

Oli groguenc. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4.92 (m, C=CH₂, 1H), 4.63 (m, C=CH₂, 1H), 3.95 (br s, CH₂OSiMe₃, 2H), 1.49 (br s, CH₂SiMe₃, 2H), 0.13 (s, SiMe₃, 9H), 0.03 (s, SiMe₃, 9H); IR (ATR): 2943, 1641, 1245, 1081, 880, 836.

Obtenció del 2-trimetilsililmetil-prop-2-en-1-ol

Sobre una solució del producte obtingut anteriorment (780 mg, 3.6 mmol) en 10 mL THF s'afegiren 2 mL H₂SO₄ (1N). La mescla s'agità a temperatura ambient durant 30 min.

A continuació s'afegí K₂CO₃ lentament fins que acabà el bombolleig i 40 mL Et₂O, es decantaren les fases i es rentaren amb una solució saturada de Na₂CO₃ (30 ml) i una solució saturada de NaCl (30 ml). Les fases orgàniques s'adjuntaren, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'evaporaren els dissolvents obtenint 466 mg del 2-trimetilsililmetil-prop-2-en-1-ol (90%).

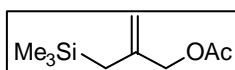


2-trimetilsililmetil-prop-2-en-1-ol. Oli groguenc. **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 4.87 (s, C=CH₂, 1H), 4.63 (s, C=CH₂, 1H), 3.95 (s, CH₂OH, 2H), 1.50 (s, CH₂-TMS, 2H), 0.00 (s, TMS, 9H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 148.7, 108.6, 68.0, 25.3, 0.0.

Obtenció del (2-(acetoximetil)-3-alil)trimetilsilà (18)

Sobre una solució del 2-trimetilsililmetil-prop-2-en-1-ol (466 mg, 3.23 mmol), 1.5 mL piridina i 6 mL CH₂Cl₂ a 0 °C s'afegí CH₃COCl (0.5 ml, 6.9 mmol, 10 min. adició), es formà un precipitat blanc i es deixà la mescla en agitació a 0 °C durant 30 min.

S'afegiren 40 mL de Et₂O i es decantaren les fases. La fase orgànica es rentà amb una dissolució saturada de NaHCO₃ (2 x 10 ml), amb una dissolució saturada de CuSO₄ (3 x 10 ml), amb 10 mL H₂O i 10 mL d'una dissolució saturada de NaCl. La fase orgànica es va assecar amb MgSO₄ anhidre i s'evaporaren els dissolvents obtenint 487 mg de **18** (81%).



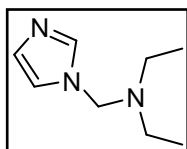
18. Oli groguenc. **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 4.88 (m, C=CH₂, 1H), 4.72 (br s, C=CH₂, 1H), 4.43 (br s, CH₂O 2H), 2.10 (s, COCH₃, 3H), 1.54 (s, CH₂SiMe₃, 2H), 0.04 (s, SiMe₃, 9H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 170.4, 141.7, 109.6, 67.84, 23.61, 20.86, -1.43.

1.1.1.2 Intent de preparació del *tert*-butil (*E*)-((1*H*-imidazol-2-il)metilen)carbamat (21)

Obtenció de la *N*-((1*H*-imidazol-1-il)metil)-*N*-etiletanamina¹⁴⁰

Sobre una solució d'imidazole (10 g, 150 mmol), Et₂NH (15.6 ml, 150 mmol) i 25 mL H₂O s'afegí HCl concentrat fins a arribar a pH 5. Sobre la mescla resultant s'afegí formaldehid (12.75 ml, 170 mmol) i es deixà la mescla en agitació a temperatura ambient durant 48 h.

A continuació s'afegí KOH aquós fins arribar a pH fortament bàsic, 2 g de K₂CO₃ i 100 mL CH₂Cl₂. Es decantaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb CH₂Cl₂ (2 x 100 ml). Les fases orgàniques s'adjuntaren, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'evaporaren els dissolvents obtenint 20.64 g de la dietilamina desitjada (90%).



***N*-((1*H*-imidazol-1-il)metil)-*N*-etiletanamina.** Oli groguenc. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (s, N=CH-N, 1H), 6.91 (d, *J* = 31.4 Hz, N-CH=CH-N, 2H), 4.72 (d, *J* = 2.4 Hz, N-CH₂-N, 2H), 2.54 – 2.46 (m, CH₂-N-CH₂, 4H), 1.09 – 1.01 (m, 2CH₂-CH₃, 6H).

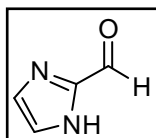
Obtenció del 1*H*-imidazol-2-carbaldehid (19)¹⁴⁰

Sobre una solució de *N*-((1*H*-imidazol-1-il)metil)-*N*-etiletanamina (5 g, 33 mmol) i 40 mL THF anhidre a -40 °C sota atmosfera de N₂ s'afegí *n*-BuLi (2.5 M en hexà, 15.7 ml, 39 mmol, 15 min. adició). La mescla resultant es deixà en agitació a aquesta temperatura durant 1 h.

S'afegí formiat d'etil anhidre (3.06 ml, 50 mmol), es deixà atemperar la mescla fins a temperatura ambient i després es mantingué en agitació a aquesta temperatura durant 18 h.

S'evaporà el dissolvent, s'afegiren 40 mL de AcOEt i 70 mL HCl aquós (2N). Es decantaren les fases, la fase aquosa àcida es basificà fins a pH fortament bàsic amb una dissolució saturada de Na₂CO₃ i s'extragué amb AcOEt (3 x 50 ml). Les fases

orgàniques s'adjuntaren, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'evaporaren els dissolvents obtenint 1.928 g de **19** (62%).



19. Sòlid groguenc. Rf (CH₂Cl₂:MeOH 85:15) = 0.51. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 9.64 (s, COH, 1H), 7.42 (s, 2CH, 2H). RMN de ¹³C (101 MHz, DMSO) δ 181.3, 145.6, 131.9, 122.7.

Prova per a la preparació del tert-butil (E)-((1H-imidazol-2-il)metilen)carbamat (21)

Sobre una solució de *p*-toluensulfinat de sodi (371 mg, 2.08 mmol), carbamat de *tert*-butil (82 mg, 0.7 mmol), 2 mL de H₂O i 1 mL MeOH s'afegí **19** (100 mg, 1.04 mmol) i àcid fórmic (0.08 ml, 2.11 mmol). Es deixà la mescla resultant en agitació a temperatura ambient durant 48 h.

S'evaporaren els dissolvents fins a la meitat del seu volum i precipità un sòlid, es filtrà el sòlid i es netejà amb Et₂O.

Al sòlid obtingut s'afegí K₂CO₃ (580 mg, 4.2 mmol), Na₂SO₄ (746 mg, 5.25 mmol) i 3 mL THF. La mescla resultant es mantingué en agitació a 60 °C durant 12 h.

Es deixà refredar la mescla fins a temperatura ambient i es filtrà sobre Celite®. S'evaporà el dissolvent i s'analitzà el cru per ¹H-RMN. S'observà de manera majoritària la recuperació dels materials de partida i unes senyals minoritàries (≥5%) corresponents a la imina (**21**).

1.1.1.3 Intent de preparació del tert-butil (E)-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metilen)carbamat (22)

Sobre una solució de *p*-toluensulfinat de sodi (371 mg, 2.08 mmol), carbamat de *tert*-butil (82 mg, 0.7 mmol), 2 mL de H₂O i 1 mL MeOH s'afegí 1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehid (114 mg, 1.04 mmol) i àcid fórmic (0.08 ml, 2.11 mmol). Es deixà la mescla resultant en agitació a temperatura ambient durant 48 h.

S'evaporaren els dissolvents obtenint un sòlid blanquinós.

Al sòlid obtingut s'afegí K_2CO_3 (580 mg, 4.2 mmol), Na_2SO_4 (746 mg, 5.25 mmol) i 3 mL THF. La mescla resultant es mantingué en agitació a 60 °C durant 12 h.

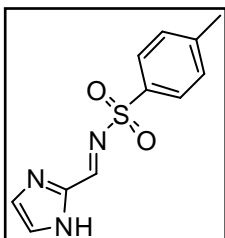
Es deixà refredar la mescla fins a temperatura ambient i es filtrà sobre Celite®. S'evaporà el dissolvent i s'analitzà el cru per 1H -RMN. S'observà de manera majoritària la recuperació dels materials de partida i unes senyals minoritàries ($\geq 5\%$) corresponents a la imina (**22**).

1.1.1.4 Obtenció de la imina **23**

En un tub tancat s'afegí l'aldehid **19** (200 mg, 2.08 mmol), p-toluensulfonamida (190 mg, 1.04 mmol), K_2CO_3 (290 mg, 1.04 mmol) i s'escalfà la mescla a 120 °C durant 3 h.

Es rentà el sòlid obtingut amb AcOEt i Et₂O per tal d'eliminar els materials de partida sense reaccionar. S'obtingueren 205 mg d'una barreja d'aldehid de partida **19** i la imina **23** (1:10) en forma de sòlid blanquinós.

S'utilitzà la imina **23** impurificada amb l'aldehid **19** en les proves següents degut al fet que els intents de purificació per columna cromatogràfica en gel de sílice donaren la degradació total de la imina **23**. S'observà que la imina **23** era inestable i s'utilitzà tot seguit en les següents proves, per aquest motiu tampoc es calcularen rendiments.



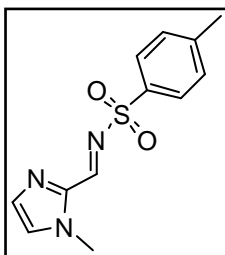
23. Sòlid blanquinós. **RMN de 1H** (400 MHz, DMSO) δ 8.67 (s, Ts-N=CH, 1H), 7.83 (d, $J = 8.2$ Hz, ArH, 2H), 7.53 (br s, N-CH=CH-N, 2H), 7.47 (d, $J = 8.1$ Hz, ArH, 2H), 2.41 (s, CH₃, 3H).

1.1.1.5 Obtenció de la imina **24**

Una mescla formada per 1-metilimidazol-2-carbaldehid (200 mg, 1.82 mmol), *p*-toluensulfonamida (311 mg, 1.82 mmol) i 10 mL toluè s'escalfà a reflux utilitzant un muntatge Dean-Stark durant 24 h.

S'evaporà el dissolvent i s'obtingueren 503 mg de una barreja de l'aldehid de partida i la imina **24** (16:84).

S'utilitzà la imina **24** impurificada amb l'aldehid de partida en les proves següents degut al fet que els intents de purificació per columna cromatogràfica en gel de sílice donaren la degradació total de la imina **24**. S'observà que la imina **24** era inestable i s'utilitzà tot seguit en les següents proves, per aquest motiu tampoc es calcularen rendiments.

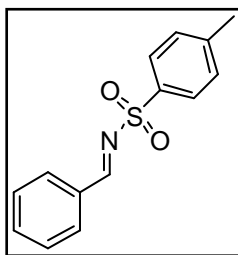


24. Sòlid marronós. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.84 (s, N=CH, 1H), 7.87 – 7.83 (m, ArH, 2H), 7.37 – 7.33 (m, ArH, 2H), 7.17 – 7.15 (m, N-CH=CH-N, 2H), 4.03 (s, N-CH₃, 3H), 2.45 (s, J = 4.7 Hz, CCH₃, 3H).

1.1.1.6 Obtenció de la (*E*)-*N*-benziliden-4-metilbenzensulfonamida (**28**)²⁹

Una mescla formada per benzaldehyd (0.3 mL, 2.9 mmol), *p*-toluensulfonamida (500 mg, 2.9 mmol) i 20 mL toluè s'escalfà a reflux utilitzant un muntatge Dean-Stark durant 18 h.

S'evaporà el dissolvent i s'obtingueren 734 mg de **28** (97%).



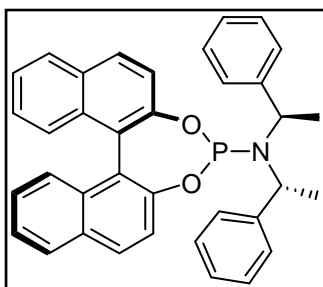
28. Sòlid oliós. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 9.04 (s, N=CH, 1H), 7.97-7.88 (m, ArH, 4H), 7.65 – 7.59 (tt, J = 6.6, 1.2, ArH, 1H), 7.52 – 7.46 (t, J = 7.8, ArH, 2H), 7.35 (dd, J = 8.6, 0.6 Hz, ArH, 2H), 2.44 (s, CH₃, 3H). **LRMS** (ESI): trobat per a C₁₄H₁₃NO₂S [M+H]⁺ 260.0748.

1.1.2 Obtenció del lligand quiral **25**³⁰

Sobre una solució de *R*-bis(*R*-1-fenil)amina (0.06 mL, 0.259 mmol) i 3 mL de THF anhidre a -78 °C sota atmosfera de N₂ s'afegí *n*-BuLi (2.5 M en hexà, 0.104 mL, 0.259 mmol, 5 min. addició). S'augmentà la temperatura a -30 °C i tot seguit es refredà de nou a -78 °C, es deixà la mescla resultant en agitació durant 1 h.

A continuació s'afegí *R*-(1,1'-Binaftalen-2,2'-dioxi)clorofosfina dissolta en 1 mL THF anhidre (100 mg, 0.285 mmol). Es deixà la mescla resultant en agitació a -78 °C durant 2 h i a continuació a temperatura ambient 18 h.

Es filtrà el cru sobre Celite® netejant la Celite® amb Et₂O i s'evaporaren els dissolvents. El sòlid resultant es purificà mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:CH₂Cl₂ 60:40) amb què s'obtingueren 46 mg de **25** (33%).



25. Sòlid blanc. R_f (Hexà:CH₂Cl₂ 60:40) = 0.76 **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (d, *J* = 8.8 Hz, ArH, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.2 Hz, ArH, 1H), 7.81 (dd, *J* = 5.8, 2.9 Hz, ArH, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.8 Hz, ArH, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.7, 0.9 Hz, ArH, 1H), 7.41 (ddd, *J* = 8.1, 6.5, 1.4 Hz, ArH, 1H), 7.35 (ddd, *J* = 6.1, 4.6, 3.8 Hz, ArH, 3H), 7.29 – 7.19 (m, ArH, 3H), 7.19 – 7.14 (m, ArH, 10H), 4.42 (dq, *J* = 10.9, 7.0 Hz, 2CH-CH₃, 2H), 1.68 (d, *J* = 7.1 Hz, 2CH₃, 6H). **RMN de ¹³P** (101.3 MHz, CDCl₃) δ 150.41. **LRMS** (ESI): trobat per a C₃₆H₃₀NO₂P [M+H]⁺ 540.2171.

1.1.3 Proves de la cicloadició de Trost

1.1.3.1 Proves utilitzant la imina **23**

Intent de cicloadició amb PPh₃

Sobre una solució de la imina **23** (48.5 mg, 0.2 mmol), el compost **18** (0.1 ml, 0.47 mmol) i 1 mL THF anhidre sota atmosfera de N₂ s'afegí Pd(OAc)₂ (4.8 mg, 0.02 mmol, 0.5 mL d'una dissolució de 23 mg de Pd(OAc)₂ en 2.5 mL THF anhidre). Tot seguit s'afegí PPh₃ (136 mg, 0.52 mmol) i *n*-BuLi (2.5 M en hexà, 0.1 ml, 0.2 mmol),

es tornà a purgà el sistema i es deixà la mescla resultant en agitació a reflux durant 1.5 h.

S'evaporaren els dissolvents i es purificà el cru resultant mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH 90:10) amb què s'obtingué una barreja complexa de productes a on no s'observà el producte final desitjat.

*Intent de cicloaddició amb P(*i*C₃H₇O)₃*

Sobre una solució de la imina **23** (48.5 mg, 0.2 mmol), el compost **18** (0.05 mL, 0.23 mmol) i 1 mL THF anhidre sota atmosfera de N₂ s'afegí Pd(OAc)₂ (9 mg, 0.04 mmol, dissolts en 0.5 mL THF anhidre). Tot seguit s'afegí P(*i*C₃H₇O)₃ (0.06 mL, 0.24 mmol), es tornà a purgà el sistema i es deixà la mescla resultant en agitació a 64 °C durant 24 h.

S'evaporaren els dissolvents i s'obtingué una barreja complexa de productes a on no s'observà el producte final desitjat.

*Intent de cicloaddició utilitzant el lligand (*S*)-PipPhos*

Una solució de la imina **23** (48.5 mg, 0.2 mmol), Pd(dba)₂ (5.8 mg, 0.01 mmol), el lligand ((*S*)-PipPhos) i 1 mL toluè anhidre sota atmosfera de N₂ es mantingué en agitació a temperatura ambient durant 5 min. Tot seguit s'afegí **18** (0.07 mL, 0.32 mmol) es tornà a purgà el sistema i es deixà la mescla en agitació a 100 °C durant 5 h. S'evaporaren els dissolvents i es recuperaren els materials de partida.

1.1.3.2 Proves utilitzant la imina **24**

*Intent de cicloaddició amb P(*i*C₃H₇O)₃*

Sobre una solució de la imina **24** (52.7 mg, 0.2 mmol), el compost **18** (0.05 mL, 0.23 mmol) i 1 mL THF anhidre sota atmosfera de N₂ s'afegí Pd(OAc)₂ (9 mg, 0.04 mmol, dissolts en 0.5 mL THF anhidre). Tot seguit s'afegí el P(*i*C₃H₇O)₃ (0.06 mL,

0.24 mmol), es tornà a purgà el sistema i es deixà la mescla resultant en agitació a 64 °C durant 24 h.

S'evaporaren els dissolvents i es purificà el cru resultant mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 60:40) amb què s'obtingué 42 mg d'una barreja complexa de productes a on per ¹H-RMN i masses s'observà el producte final desitjat però molt minoritàriament.

Intents de cicloaddició amb el lligand 25

Una solució de Pd(dba)₂ (5.8 mg, 0.01 mmol), el lligand **25** (10.4 mg, 0.019 mmol) i 1 mL toluè anhidre sota atmosfera de N₂ es mantingué en agitació a temperatura ambient durant 5 min. Tot seguit s'afegí la imina **24** (50 mg, 0.19 mmol) dissolta en 2 mL toluè anhidre i **18** (0.07 mL, 0.32 mmol) es tornà a purgà el sistema i es deixà la mescla resultant en agitació a diferents temperatures 45 °C-120 °C durant 18 h.

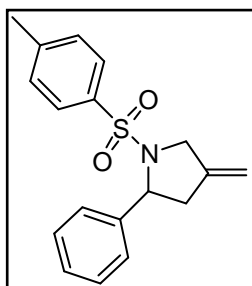
S'evaporaren els dissolvents i en totes les proves s'observà una barreja complexa de productes.

1.1.3.3 Proves utilitzant la imina descrita a la bibliografia 28

Cicloaddició amb P(ⁱC₃H₇O)₃. Obtenció de 29²⁶

Sobre una solució de la imina **28** (51.9 mg, 0.2 mmol), el compost **18** (0.05 mL, 0.23 mmol) i 1 mL THF anhidre sota atmosfera de N₂ s'afegí Pd(OAc)₂ (9 mg, 0.04 mmol, dissolts en 0.5 mL THF anhidre). Tot seguit s'afegí el P(ⁱC₃H₇O)₃ (0.06 mL, 0.24 mmol), es tornà a purgà el sistema i es deixà la mescla resultant en agitació a 64 °C durant 24 h.

S'evaporarà el dissolvent i es purificà el cru mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 50:50) amb què s'obtingueren 52 mg de **29** (82%).

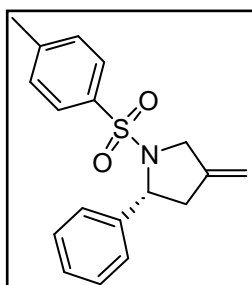


29. Sòlid blanc. **Rf** (CH₂Cl₂:MeOH 90:10) = 0.76 **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 – 7.55 (d, *J* = 10 Hz, ArH, 2 H), 7.25 – 7.20 (m, ArH, 7H), 4.99 (s, C=CH₂, 1H), 4.97 – 4.90 (m, C=CH₂, N-CH, 2H), 4.17 – 4.03 (m, N-CH₂, 2H), 2.77 (m, C-CH₂-C, 1H), 2.48 (ddd, *J* = 15.4, 3.0, 1.5 Hz, C-CH₂-C, 1H), 2.40 (s, CH₃, 3H). **LRMS** (ESI): trobat per a C₁₈H₁₉NO₂S [M+H]⁺ 336.1041.

Cicloaddició utilitzant el lligand **25**. Obtenció de **29a**²³

Una solució de Pd(dba)₂ (5.8 mg, 0.01 mmol), el lligand **25** (10.4 mg, 0.019 mmol) i 1 mL toluè anhidre sota atmosfera de N₂ es mantingué en agitació a temperatura ambient durant 5 min. Tot seguit s'afegí la imina **28** (50 mg, 0.19 mmol) dissolta en 2 mL toluè anhidre i **18** (0.07 mL, 0.32 mmol) es tornà a purgà el sistema i es deixà la mescla resultant en agitació a 45 °C durant 4 h.

S'evaporarà el dissolvent i es purificà el cru mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 60:40) amb què s'obtingueren 55 mg de **29a** (92%).



29a. Sòlid blanc. **Rf** (CH₂Cl₂:MeOH 90:10) = 0.76 **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 – 7.55 (d, *J* = 10 Hz, ArH, 2 H), 7.25 – 7.20 (m, ArH, 7H), 4.99 (s, C=CH₂, 1H), 4.97 – 4.90 (m, C=CH₂, N-CH, 2H), 4.17 – 4.03 (m, N-CH₂, 2H), 2.77 (m, C-CH₂-C, 1H), 2.48 (ddd, *J* = 15.4, 3.0, 1.5 Hz, C-CH₂-C, 1H), 2.40 (s, CH₃, 3H). **LRMS** (ESI): trobat per a C₁₈H₁₉NO₂S [M+H]⁺ 336.1041.

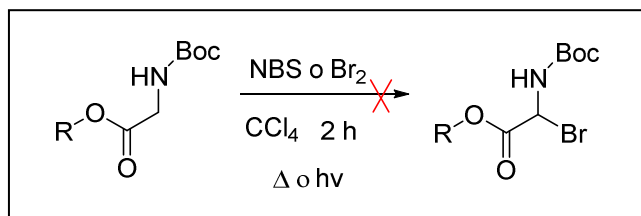
1.1.4 Alternativa sintètica

1.1.4.1 Intents de síntesi de imines amb un grup ester (Mètode 1)

Sobre una solució del corresponent glicinat (0.528 mmol, R = Me, R = ^tBu) i 3 mL CCl₄ sota atmosfera de N₂ s'afegí la Font de Brom (*N*-Bromosuccinimida 1.1 eq o Br₂ 1 eq) i es deixà la mescla resultant en agitació a una temperatura T, durant 2 h.

S'evaporà el dissolvent i no s'observà producte final, només una barreja complexa de productes.

Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la **Taula 1**.



Entrada	R	Font de Brom	T (°C)	hv	Conversió (%)
1	Me	NBS	77	-	0
2	Me	NBS	≥ 30	500 W	0
3	Me	Br ₂	≥ 30	500 W	0
4	^t Bu	NBS	77	-	0
5	^t Bu	Br ₂	≥ 30	500 W	0

Taula 1

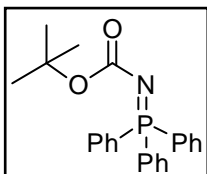
1.1.4.2 Intents de síntesi i cicloaddició de les imines amb un grup ester (Mètode 2)

Obtenció de la tert-Butoxicarbonilaminotrifetilfosfina (30)

Sobre una solució formada per el *tert*-butil *N*-aminocarbamat (264 mg, 2 mmol), 1.6 mL H₂O i 0.8 mL AcOH a 0 °C s'afegí NaNO₂ en porcions (152 mg, 2.2 mmol, 15 min. addició). La mescla resultant es deixà en agitació a 0 °C durant 2 h.

S'extragué la mescla resultant amb Et₂O (3 x 5 ml), les fases orgàniques s'adjuntaren, es rentaren amb una dissolució saturada de NaHCO₃ i s'assecaren amb MgSO₄ anhidre. S'utilitzà la mescla sense evaporar els dissolvents a la següent etapa.

La mescla resultant s'afegí a una dissolució de PPh₃ (524 mg, 2 mmol) en 2 mL Et₂O anhidre a 0 °C, es deixà en agitació a temperatura ambient 1 h. Es formà un precipitat blanc que es va filtrar i netejar amb Et₂O fred obtenint 428 mg de **30** (57%).

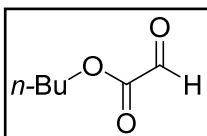


30. Sòlid blanc. $P_f = 145-147\text{ }^\circ\text{C}$. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 – 7.68 (m, ArH, 6H), 7.48 (ddd, $J = 11.9, 7.4, 3.0\text{ Hz}$, ArH, 9H), 1.36 (s, $\text{O}(\text{CH}_3)_3$, 9H). **IR** (ATR): 3054, 2980, 1656, 1629, 1439, 1306, 1265, 1172, 1115. **LRMS** (ESI): trobat per a $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 378.1643.

Obtenció del butil 2-oxoacetat

Sobre una solució de dibutil *L*-tartrat (1 g, 3.8 mmol) i Et_2O a $0\text{ }^\circ\text{C}$ sota atmosfera de N_2 s'afegí H_5IO_6 (866 mg, 3.8 mmol) en porcions durant 1 h (3 x 289 mg). A continuació es deixà la mescla resultant en agitació a temperatura ambient 4 h. Es filtrà el sòlid format, s'assecaren les aigües mares amb MgSO_4 i s'evaporà el dissolvent obtenint 878 mg de una barreja del butil 2-oxoacetat i producte polimeritzat.

Es destil·là el cru al buit amb un destil·lador de boles a $70\text{ }^\circ\text{C}$ amb què s'obtení 260 mg de la mateixa barreja (s'observà que el producte final polimeritzava amb el temps). S'utilitzarà ràpidament a les següents etapes.



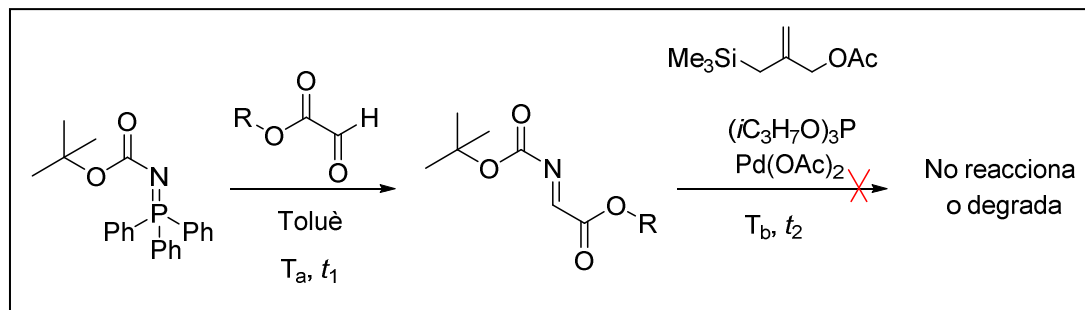
Butil 2-oxoacetat. Sòlid blanc. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 9.39 (s, COH, 1H), 4.31 (t, $J = 6.6\text{ Hz}$, O- CH_2 , 2H), 1.68 1.76 (m, $\text{OCH}_2\text{-CH}_2$, 2H), 1.37 1.47 (m, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, 2H), 0.94 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, CH_3 , 3H).

Intents de formació de les imines i cicloaddició no enantioselectiva.

Una solució del glioxalat corresponent ($\text{R} = \text{Et}$, $\text{R} = n\text{-Bu}$, 0.3 mmol), **30** (100 mg, 0.265 mmol) i 3 mL toluè anhidre sota atmosfera de N_2 es deixà en agitació a la temperatura de treball T_a durant un temps t_1 . Seguidament s'afegí a temperatura ambient el compost **18** (0.08 mL, 0.36 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (13.5 mg, 0.06 mmol, dissolt en la mínima quantitat de toluè anhidre) i $\text{P}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O})_3$ (0.09 mL, 0.36 mmol). Es tornà a purgà el sistema i es deixà la mescla resultant en agitació a la

temperatura de treball T_b durant un temps t_2 . S'evaporà el dissolvent i no s'observà producte final, només una barreja complexa de productes.

Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la **Taula 2**.



Entrada	R	T _a (°C)	t ₁ (h)	T _b (°C)	t ₂ (h)	Conversió (%)
1	Et	100	18	65	6	0
2	Et	100	10	100	6	0
3	<i>n</i> -Bu	t.a.	0,5	65	18	0
4	<i>n</i> -Bu	100	1	65	18	0

Taula 2

1.2 B: Aproximació basada en una reacció descrita per Wipf i col.

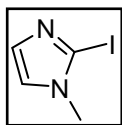
1.2.1 Preparació de materials de partida

1.2.1.1 Obtenció del 2-iodo-1-metil-1*H*-imidazole (**40**)¹⁴¹

Sobre una solució de 1-metil imidazole (2 g, 24.4 mmol) i 25 mL THF anhidre sota atmosfera de N₂ a -78 °C s'afegí *n*-BuLi (2.5 M, 9.8 mL, 24.5 mmol), es deixà la mescla resultant en agitació a 0 °C durant 10 min. a continuació es refredà de nou a -60 °C. S'afegí I₂ lentament (6.8 g, 26.8 mmol, dissolt en 8 mL THF anhidre) i es deixà la mescla resultant en agitació a 0 °C durant 30 min.

S'addicionaren 50 mL d'una dissolució saturada de Na₂S₂O₃ i es deixà atemperar la mescla a temperatura ambient. S'afegiren 25 mL CH₂Cl₂, es decantaren les fases i la fase aquosa s'extragué amb més CH₂Cl₂ (3 x 25 mL). S'ajuntaren les fases

orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent obtenint 4.63 g de **40** (91%).



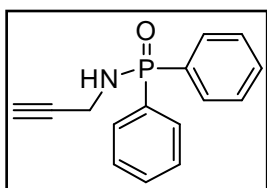
40. Sòlid groguenc. **P_f** = 86-88 °C. **R_f** (CH₂Cl₂:MeOH 90:10) = 0.83 **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) **δ** 7.06 (d, *J* = 1.2 Hz, N-CH, 1H), 7.02 (d, *J* = 1.3 Hz, N-CH, 1H), 3.61 (s, CH₃, 3H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) **δ** 34.14, 120.42, 125.64, 135.44. **LRMS** (ESI): trobat per a C₄H₅IN₂ [M+H]⁺ 208.9521.

1.2.1.2 Obtenció de la *P,P*-difeníl-*N*-(prop-2-in-1-il)fosfínic amida (**43**)

Sobre una solució de propargilamina (1.2 mL, 18.7 mmol) i 70 CH₂Cl₂ anhidre a 0 °C s'afegí Et₃N (8.9 mL, 63.6 mmol) i àcid difenílfosfínic clorur (4.3 mL, 22.5 mmol, en 10 mL CH₂Cl₂ anhidre). Es deixà la mescla resultant en agitació a 0 °C 15 min. i després a temperatura ambient 4 h.

S'addicionaren 20 mL CH₂Cl₂ i 40 mL HCl aquòs (10%), es decantaren les fases i la fase aquosa s'extragué amb CH₂Cl₂ (2 x 20 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄, s'evaporà el dissolvent i es purificà el cru mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH 90:10).

Finalment s'obtingueren 4.65 g de **43** (97%).



43. Oli groguenc. **R_f** (CH₂Cl₂:MeOH 90:10) = 0.51 **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) **δ** 7.91 (ddd, *J* = 12.1, 8.3, 1.1 Hz, ArH, 4H), 7.56 – 7.41 (m, ArH, 6H), 3.74 (dd, *J* = 8.4, 2.5 Hz, N-CH₂, 2H), 3.20 (br s, NH, 1H), 2.26 (t, *J* = 2.4 Hz, C≡CH, 1H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) **δ** 132.2, 132.1, 131.6, 129.0, 128.6, 81.3, 71.7. **LRMS** (ESI+) [M+H]⁺ 256.09, [M+Na]⁺ 278.0732.

1.2.1.3 Obtenció de l'alquí (**42**)

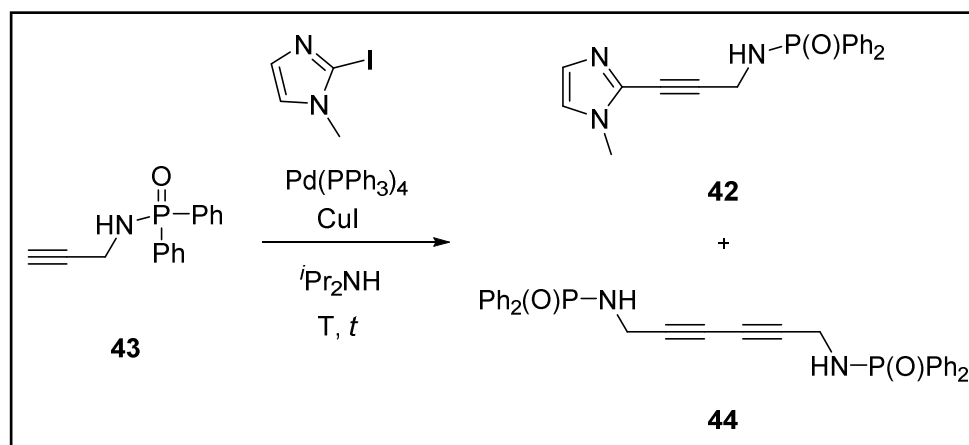
Sobre una solució de CuI (19.2 mg, 0.096 mmol), Pd(PPh₃)₄ (58 mg, 0.05 mmol) i 30 mL DIPA anhidre sota atmosfera de N₂ a 0 °C s'afegí **40** (200 mg, 0.96 mmol,

dissolt en 5 mL THF anhidre), **43** (246 mg, 0.96 mmol, dissolt en 5 mL THF anhidre) i es deixà la mescla resultant en agitació a la temperatura de treball T durant un temps t .

S'addicionaren 30 mL d'una dissolució saturada de NH_4Cl , es decantaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb AcOEt (3 x 30 mL) s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 i s'evaporà el dissolvent.

Es purificà el cru mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 90:10).

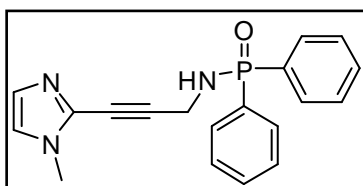
Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la **Taula 3**.



Entrada	T (°C)	t (h)	43 (%)	42 (%)	44 (%)
1	0	2	100	0	0
2	t.a.	48	0	27	50
3*	t.a.	48	0	30	54

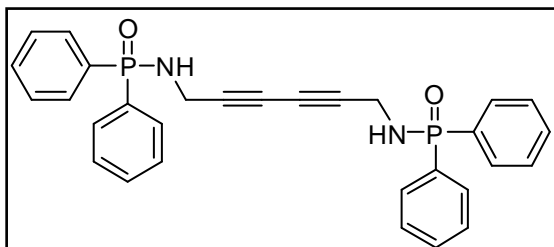
* Addició lenta **43** (1 h addició)

Taula 3. Proves d'acoblament de Sonogashira



42. Oli groguenc. **Rf** ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 90:10) = 0.30 **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96 – 7.87 (m, ArH, 4H), 7.53 – 7.41 (m, ArH, 6H), 6.96 (d, J = 0.8 Hz, N-CH, 1H), 6.85 (d, J = 0.8 Hz, N-CH, 1H), 4.02 (dd, J = 9.4, 7.0 Hz,

N-CH₂, 2H), 3.83 – 3.70 (m, NH, 1H), 3.63 (s, N-CH₃, 3H). **IR** (ATR): 3072, 2872, 1658, 1436, 1180, 1111, 1082, 860, 732, 691; **HRMS** (ESI+) calculada para C₁₉H₁₉N₃OP [M+H]⁺ 336.1260, encontrada 336.1263.



44. Oli transparent. **Rf** (CH₂Cl₂:MeOH 90:10) = 0.38 **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 – 7.78 (m, ArH, 8H), 7.55 – 7.37 (m, ArH, 12H), 3.74 (d, *J* = 9.1 Hz, 2CH₂, 4H), 2.81 (br s, 2NH, 2H). **LRMS**

(ESI): trobat per a C₃₀H₂₆N₂O₂P₂ [M+H]⁺ 509.1573.

1.2.2 Prova de la reacció de Wipf utilitzant l'alquí 42

A una solució de Et₂Zn (1M en hexà, 0.74 mL, 0.735 mmol), dimetoxietà i 1 mL CH₂Cl₂ anhidre a -30 °C sota atmosfera de N₂ s'afegí CH₂I₂ (0.12 mL, 1.47 mmol) i es deixà la mescla resultant en agitació a aquesta temperatura 30 min. obtenint una dissolució de Zn(CH₂I)₂·DME.

Per una altra banda, sobre una solució de **42** (82 mg, 0.245 mmol) i 1.5 mL CH₂Cl₂ anhidre a 0 °C sota atmosfera de N₂ s'afegí ZnMe₂ (2M en toluè, 0.123 mL, 0.245 mmol) i es deixà en agitació a temperatura ambient 1 h. A continuació refredem la mescla de reacció a -20 °C i afegim la dissolució de Zn(CH₂I)₂·DME formada anteriorment via cànula. La mescla resultant es deixà en agitació a temperatura ambient durant 4 h.

S'addicionaren 10 mL d'una dissolució saturada de NH₄Cl, es diluí amb 10 mL AcOEt i es filtrà sobre Celite®. Es decantaren les fases, s'extragué la fase aquosa amb AcOEt (2 x 10 mL), s'ajuntaren les fases orgàniques i es rentaren amb una dissolució saturada de NaCl. S'assecaren amb MgSO₄, s'evaporà el dissolvent i es purificà el cru mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH 90:10) però només s'obtingué una barreja complexa de productes on no s'observà el producte final.

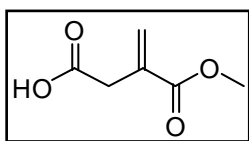
1.3 C: Aproximació basada en la monoaddició d'imidazole a l'anhídrid itacònic i derivats

1.3.1 Preparació dels derivats de l'anhídrid itacònic

1.3.1.1 Obtenció del 1-metil itaconat

Sobre una solució formada per dimetil itaconat (4.48 mL, 31.8 mmol) i 15 mL HCOOH s'afegiren 2.5 mL CH₃SO₃H (2.5 mL, 63.6 mmol) i es deixà la mescla resultant en agitació a 100 °C durant 30 min.

Es refredà la mescla a temperatura ambient i s'abocà en 50 mL de gel. S'afegiren 20 mL CH₂Cl₂, es decantaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb CH₂Cl₂ (2 x 20 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, es rentaren amb una dissolució saturada de NaHCO₃, s'assecaren amb MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent (sense escalfar el bany del rotavapor degut a que el producte final es volàtil) obtenint 1.69 g de **1-metil itaconat** (36%).



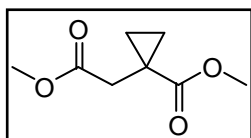
1-Metil itaconat. Oli groguenc. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 6.34 (s, C=CH₂, 1H), 5.73 (s, C=CH₂, 1H), 3.76 (s, OCH₃, 3H) 3.38 (s, HO₂C-CH₂, 2H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 177.03, 166.65, 132.99, 129.220, 52.27, 37.46.

1.3.1.2 Obtenció del diester **53**

Sobre una solució de iodur de trimetilsulfoxoni (3.76 g, 17 mmol) i THF anhidre a -20 °C sota atmosfera de N₂ s'afegí *n*-BuLi (2.5 M, 7.8 mL, 19.8 mmol) i es deixà la mescla resultant a temperatura ambient durant 1 h.

A continuació s'addicionà itaconat de dimetil (2 mL, 14.2 mmol) i es deixà la mescla a temperatura ambient durant 3 h.

Es filtrà el cru per eliminar la dispersió formada i s'evaporà el dissolvent sense escalfar el bany del rotavapor obtenint-se 1.75 g de **53** (72%).

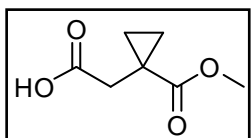


53. Oli groguenc. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 3.65 (s, OCH_3 , 3H), 3.61 (s, OCH_3 , 3H), 2.51 (s, $\text{MeO}_2\text{C}-\text{CH}_2$, 2H), 1.31 (q, $J = 4.3$ Hz, CH_2-CH_2 , 2H), 0.79 (q, $J = 4.3$ Hz, CH_2-CH_2 , 2H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 174.80, 172.21, 52.18, 51.79, 38.62, 20.30, 15.61. **IR** (ATR): 1740, 1735.

1.3.1.3 Obtenció de l'àcid **54**

Sobre una solució de **53** (180 mg, 1.045 mmol) i 2 mL HCOOH s'afegí $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ (0.136 mL, 2.09 mmol) i s'escalfà la mescla resultant a 100°C , es deixà 50 min. en agitació.

Es refredà la mescla a temperatura ambient i s'abocà en 5 mL de gel. S'afegiren 10 mL CH_2Cl_2 , es decantaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, es rentaren amb una dissolució saturada de NaHCO_3 , s'assecaren amb MgSO_4 i s'evaporà el dissolvent (sense escalfar el bany) obtenint 130 mg de **54** (78%).

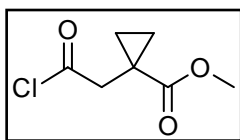


54. Oli groguenc. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 3.67 (s, OCH_3 , 3H), 2.60 (s, $\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}_2$, 2H), 1.38 (q, $J = 4.5$ Hz, CH_2-CH_2 , 2H), 0.86 (q, $J = 4.5$ Hz, CH_2-CH_2 , 2H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 177.87, 174.92, 52.32, 38.63, 20.09, 15.64. **IR** (ATR): 2956, 2635, 1702, 1678, 1431, 1340, 1217, 1174, 916, 894, 729.

1.3.1.4 Obtenció del clorur d'àcid **52**

Una solució de **54** (130 mg, 0.822 mmol), 3 mL CH_2Cl_2 i 1 gota de DMF es refredà a 0°C , s'afegí clorur d'oxalil (0.14 mL, 1.64 mmol) i es deixà en agitació a 0°C durant 15 min. i a temperatura ambient durant 1h.

S'evaporà el CH_2Cl_2 (sense escalfar el bany del rotavapor ja que el producte es volàtil) i s'obtingué **52** (no calculem rendiment ja que no hem pogut eliminar la DMF degut a la volatilitat del producte final).



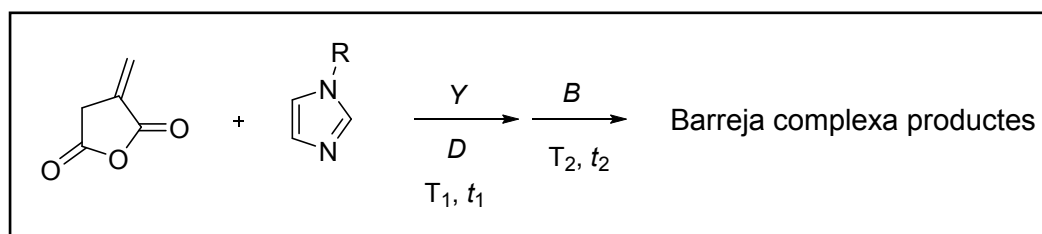
52. Oli groguenc. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 3.69 (s, CH_3 , 3H), 3.11 (s, ClOC-CH_2 , 2H), 1.43 (q, $J = 4.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, 2H), 0.89 (q, $J = 4.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, 2H).

1.3.2 Proves d'alquilació amb l'anhídrid itacònic

Sobre una solució formada pel compost **X** (14.7 mmol), el compost **Y** (29.4 mmol) i el dissolvent anhidre **D** (4 mL) a la temperatura T_1 sota atmosfera de N_2 s'afegí anhídrid itacònic (3.3 g, 29.4 mmol) i es deixà la mescla resultant a la temperatura T_2 durant un temps t_1 . A continuació s'addicionà la base **B**, s'escalfà la barreja a la temperatura T_3 i es deixà en agitació durant un temps t_2 .

S'addicionà 15 mL H_2O , es decantaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb AcOEt (2 x 10 mL). Si la fase aquosa no es àcida s'acidificà amb HCl aq (2N) i es tornà a extreure amb AcOEt (3 x 10 mL). Les fases orgàniques obtingudes s'assecaren amb MgSO_4 i s'evaporà el dissolvent.

Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la **Taula 4**.



Entrada	R	Y	D	B	t_1 (h)	T_1 (°C)	t_2 (h)	T_2 (°C)
1	H	Et_3N anh.	Piridina	2,5 mL NaOH (7,5 M)	3	t.a.	1	reflux
2	H	Et_3N anh.	ACN	2,5 mL NaOH (7,5 M)	3	t.a.	1	reflux
3	H	Et_3N anh.	ACN	15 mL HCl (7%)	2	reflux	1,5	reflux
4	H	-	THF	NaH	2	t.a.	2	t.a.
5	Me	K_2CO_3	THF	-	3	t.a.	-	-

Taula 4. Condicions experimentals en les proves d'addició sobre l'anhídrid itacònic

1.3.3 Proves d'alquilació amb els derivats de l'anhídrid itacònic

1.3.3.1 Prova amb l'1-metil itaconat

Sobre una solució de l'1-metil itaconat (109 mg, 0.756 mmol), DMAPcat. i 3 mL CH₂Cl₂ a 0 °C sota atmosfera de N₂ s'afegí imidazole (57 mg, 0.83 mmol), DCC (156 mg, 0.756 mmol) i es deixà en agitació a 0 °C durant 15 min. Tot seguit es mantingué a temperatura ambient durant 4 h.

S'evaporà el dissolvent i s'addicionaren 4 mL ACN i 2 mL NaOH (7.5M). Es deixà la mescla resultant a reflux 1h.

S'addicionaren 10 mL H₂O i 10 mL AcOEt, es decantaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb AcOEt (2 x 10 mL). Les fases orgàniques s'adjuntaren, s'assecaren amb MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent obtenint una barreja complexa de productes.

1.3.3.2 Prova amb el diester **53**

Sobre una solució de *N*-metilimidazole (0.041 mL, 0.51 mmol) i THF anhidre a -78 °C sota atmosfera de N₂ s'afegí *n*-BuLi (2.5 M, 0.245 mL, 0.61 mmol), s'escalfà la mescla resultant a temperatura ambient i es deixà en agitació 30 min.

Es tornà a refredà la mescla a -78 °C i es mantingué en agitació 20 min. A continuació s'addicionà **53** i es deixà en agitació a -78 °C durant 2.5 h.

S'addicionaren 5 mL H₂O i 10 mL Et₂O, es decantaren les fases, s'extragué la fase aquosa amb Et₂O (2 x 10 mL). Les fases orgàniques s'adjuntaren, es rentaren amb una dissolució saturada de NaCl, s'assecaren amb MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent obtenint una barreja complexa de productes.

1.3.3.3 Prova amb l'àcid **54**

Sobre una solució de **54** (50 mg, 0.316 mmol) i 2 mL THF anhidre sota atmosfera de N₂ s'afegí DCC (65 mg, 0.316 mmol), imidazole (23 mg, 0.332 mmol) i es deixà la mescla resultant en agitació a temperatura ambient durant 24 h.

S'evaporaren els dissolvents, s'addicionà 1.5 mL ACN, NaOH (7.5 M, 0.15 mL, 1.125 mmol) i es mantingué la mescla resultant en agitació a reflux durant 1 h.

Es refredà la mescla a temperatura ambient i s'addicionaren 3 mL H₂O. S'observà la precipitació d'un sòlid. S'obtingué una barreja complexa de productes tant a la fase aquosa com al sòlid obtingut.

1.3.3.4 Prova amb el clorur d'àcid **52** i imidazole

Sobre una solució formada per imidazole (28 mg, 0.41 mmol), Et₃N (0.114 mL, 0.82 mmol) i piridina (1 mL) a 0 °C sota atmosfera de N₂ s'afegí **52** (145 mg, 0.82 mmol) i es deixà la mescla resultant en agitació a temperatura ambient 3 h.

A continuació s'addicionaren 0.2 mL NaOH (7.5 M), s'escalfà la barreja a reflux i es deixà en agitació 1 h.

S'addicionà 5 mL H₂O, i s'extragué amb AcOEt (3 x 10 mL). Tot seguit s'acidificà la fase aquosa amb HCl aq (2 N) i es tornà a extreure amb AcOEt (3 x 10 mL). Les fases orgàniques obtingudes s'assecaren amb MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent sense observà en cap cas la formació del producte desitjat.

1.3.3.5 Prova amb el clorur d'àcid **52** i *N*-metilimidazole

Sobre una solució de *N*-metilimidazole (0.041 mL, 0.51 mmol) i 5 mL THF anhidre a -78 °C sota atmosfera de N₂ s'afegí *n*-BuLi (2.5 M, 0.185 mL, 0.46 mmol) i es deixà en agitació a aquesta temperatura 30 min.

A continuació s'addicionà **52** (dissolt en 1 mL THF anhidre via cànula) s'escalfà la mescla resultant a temperatura ambient i es deixà en agitació durant 2 h.

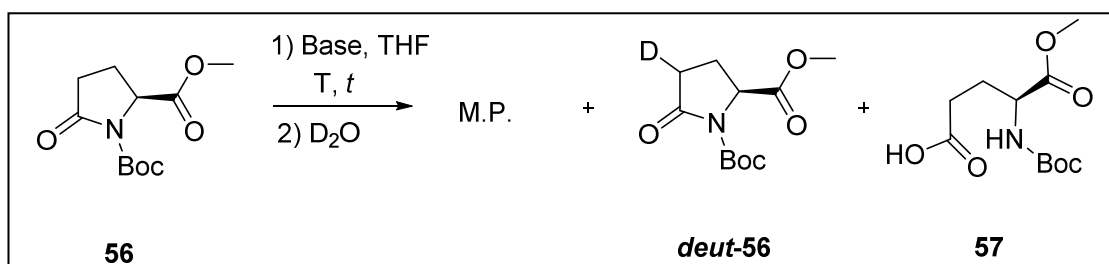
S'addicionaren 10 mL d'una dissolució saturada de NaHCO₃ i 10 mL Et₂O, es decantaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb Et₂O (2 x 10 mL). Les fases orgàniques s'adjuntaren, s'assecaren amb MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent recuperant el *N*-metilimidazole de partida.

1.4 D: Aproximació basada en alquilacions de l'*N*-Boc piroglutamat d'etil

1.4.1 Proves d'enolització del piroglutamat d'etil

Sobre una solució de *N*-Boc piroglutamat de metil (50 mg, 0.21 mmol) i 2 mL THF anhidre a -78 °C sota atmosfera de N₂ s'afegí **B** (0.25 mmol) i es deixà la mescla resultant en agitació a la temperatura de treball T un temps *t*.

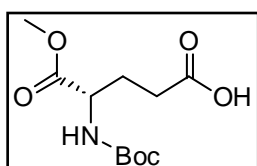
A continuació s'addicionà CD₃CO₂D (0.012 mL, 0.21 mmol), 1 mL D₂O i es deixà atemperà la barreja fins a temperatura ambient. Es decantaren les fases, la fase aquosa s'extragué amb CH₂Cl₂ (2 x 10 mL), S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent. Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la **Taula 5**.



Entrada	B	T (°C)	<i>t</i> (h)	M.P.	deut-56	57
1	LDA*	-78	1	75	0	25
2	LDA*	-78	6	75	0	25
3	LDA comercial	-78	1	100	0	0
4	LiHMDS	-78	1	11	89	0
5	LiHMDS	-40	1	0	100	0

*Es sintetitzà el LDA *in situ*

Taula 5. Proves de deuteració



57. Oli groguenc. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.30 – 5.13 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.74 (s, OCH₃, 3H), 2.53 – 2.35 (m, HO₂C-CH₂, 2H), 2.25 – 2.12 (m, CH₂-CH-N, 1H), 2.02 – 1.87 (m, CH₂-CH-N, 1H), 1.43 (s, C(CH₃)₃, 9H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 177.93, 172.89, 155.69, 80.44, 52.85, 52.61, 30.14, 28.37, 27.72.

1.4.2 Proves d'alquilació del piroglutamat

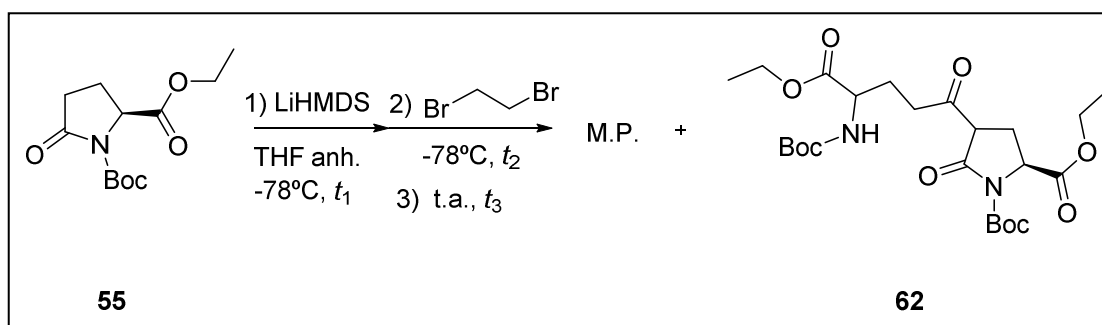
1.4.2.1 Utilitzant dibromoetà

Sobre una solució de *N*-Boc piroglutamat d'etil (100 mg, 0.39 mmol) i 4 mL THF anhidre a -78 °C sota atmosfera de N₂ s'afegí LiHMDS (*n* eq.) i es deixà la mescla resultant en agitació a -78 °C un temps *t*₁.

A continuació s'addicionà dibromoetà (dissolt en 1 mL THF anhidre, 73 mg, 0.39 mmol), es mantingué la mescla resultant en agitació a la temperatura de treball T₁ un temps *t*₂ i després a una temperatura T₂ un temps *t*₃.

S'addicionaren 10 mL d'una dissolució saturada de NH₄Cl i 10 mL CH₂Cl₂, es decantaren les fases, la fase aquosa s'extragué amb CH₂Cl₂ (3 x 10 mL), s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent.

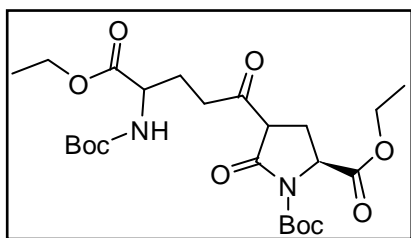
Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la **Taula 6**.



Entrada	LiHMDS	<i>t</i> ₁	<i>t</i> ₂	<i>t</i> ₃	M.P.	62
1*	1,2 eq	1 h	2 h	-	89	0
2	1,2 eq	1 h	2 h	18 h	0	89
3	2,1 eq	20 min	15 min	2 h	0	90

*La reacció es va parar després de 2 h a -78°C

Taula 6. Resultats de les alquilacions amb dibromoetà



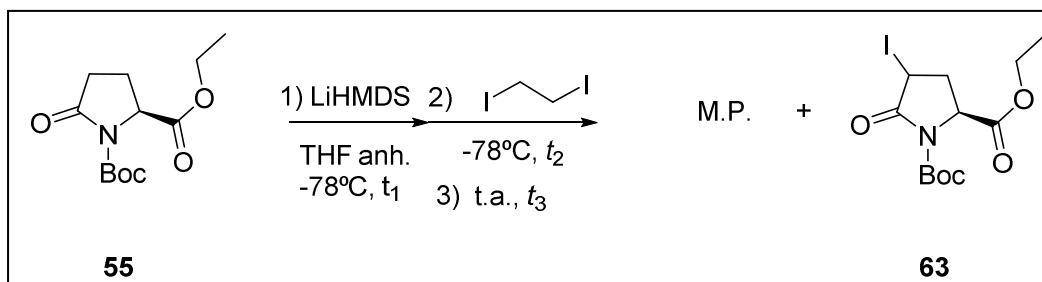
62. Oli groguenc. **Rf** (CH₂Cl₂:MeOH 99:1) = 0.40
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) **δ** 5.15 – 5.01 (m, NH, 1H), 4.60 (m, EtO₂C-CH-N, 1H), 4.20 (m, EtO₂C-CH-N, 2 OCH₂CH₃, 5H), 3.67 (m, CO-CH-CO, 1H), 3.15 – 1.96 (m, 3CH₂, 6H), 1.47 (s, C(CH₃)₃, 9H), 1.41 (s, C(CH₃)₃, 9H), 1.27 (m, 2 OCH₂CH₃, 6H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) **δ** 202.28 (s), 200.86 (s), 172.41 (s), 171.30 (s), 170.60 (s), 169.56 (s), 168.73 (s), 168.65 (s), 155.70 (s), 149.04 (s), 84.27 (s), 84.18 (s), 80.19 (s), 80.01 (s), 61.92 (s), 61.65 (s), 57.79 (s), 57.21 (s), 56.05 (s), 54.78 (s), 52.99 (s), 52.45 (s), 38.72 (s), 37.58 (s), 28.38 (s), 27.92 (s), 26.71 (s), 26.29 (s), 23.13 (s), 22.72 (s), 14.24. **IR** (ATR): 3369, 2976, 2933, 1787, 1720, 1710 (br), 1511, 1449, 1367, 1140, 1023. **LRMS** (ESI): trobat per a C₂₄H₃₈N₂O₁₀ [M+NH₄]⁺ 532.2878.

1.4.2.2 Proves amb diiodoetà

Sobre una solució de *N*-Boc piroglutamat d'etil (100 mg, 0.39 mmol) i 4 mL THF anhidre a -78 °C sota atmosfera de N₂ s'afegí LiHMDS (*n* eq.) i es deixà la mescla resultant en agitació a -78 °C un temps *t*₁. A continuació s'addicionà diiodoetà (dissolt en 1 mL THF anhidre, 109 mg, 0.39 mmol), es mantingué la mescla resultant en agitació a la temperatura de treball T₁ un temps *t*₂ i després a una temperatura T₂ un temps *t*₃.

S'addicionaren 10 mL d'una dissolució saturada de NH₄Cl i 10 mL CH₂Cl₂, es decantaren les fases, la fase aquosa s'extragué amb CH₂Cl₂ (3 x 10 mL), s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄, s'evaporà el dissolvent i es purificà el cru mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 70:30).

Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la **Taula 7**.

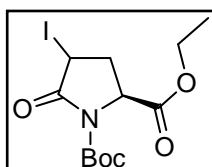


Entrada	LiHMDS	t_1	t_2	t_3	M.P. (%)	63 (%)
1 ^a	1,2 eq	1 h	2 h	-	0	96
2 ^b	2 eq	20 min	15 min	18 h	50	0
3 ^b	2 eq	20 min	15 min	2 h	42	0

^aLa reacció es va parar després de 2 h a -78°C.

^bS'obtingué una barreja complexa de productes i es recuperà en part 55.

Taula 7. Resultats de les alquilacions amb diiodoetà



63. Sòlid groguenc. (55:45 diastereòmer ratio, l'asterix indica els pics del diastereòmer minoritari). $P_f = 78-82$ °C. **Rf** (Hexà:AcOt 70:30) = 0.50, 0.37*. **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.72 (dd, $J = 7.6, 6.5$ Hz, CH-I, 1H), 4.70* (dd, $J = 9.4, 2.3$ Hz, CH-I, 1H), 4.62 (dd, $J = 7.7, 5.9$ Hz, $EtO_2C-CH-N$, 1H), 4.61* (dd, $J = 8.3, 2.5$ Hz, $EtO_2C-CH-N$, 1H), 4.39 – 4.22* (m, OCH_2CH_3 , 2H), 4.25 (q, $J = 7.2$ Hz, OCH_2CH_3 , 2H), 2.99* (ddd, $J = 15.2, 9.4, 8.3$ Hz, CH_2-CH-I , 1H), 2.65 – 2.51 (m, CH_2-CH-I , 2H), 2.53* (dt, $J = 15.2, 2.4$ Hz, CH_2-CH-I , 1H), 1.53* (s, $C(CH_3)_3$, 9H), 1.52 (s, $C(CH_3)_3$, 9H), 1.35* (t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3 , 3H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3 , 3H). **RMN de ^{13}C** (barreja diastereòmers) (101 MHz, $CDCl_3$) δ 170.5, 170.2, 170.1, 169.9, 149.2, 149.1, 84.6, 84.3, 62.3, 62.1, 58.5, 57.9, 34.4, 33.7, 27.9, 15.3, 14.2, 13.3. **IR** (ATR): 2979, 2932, 1781, 1739 (br), 1461, 1306, 1198, 1147, 1023, 772. **LRMS** (ESI): trobat per a $C_{12}H_{18}INO_5$ $[M+H]^+$ 384.0327.

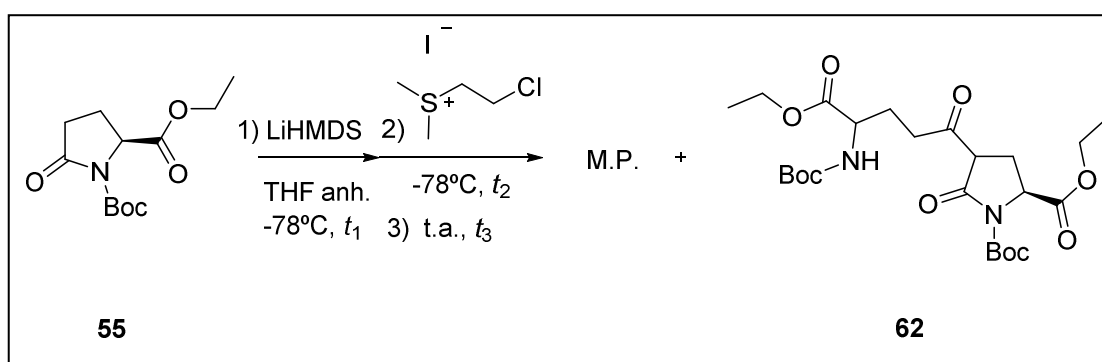
1.4.2.3 Proves amb (2-cloroetil)dimetilsulfoni (61)

Sobre una solució de *N*-Boc piroglutamat d'etil (100 mg, 0.39 mmol) i 4 mL THF anhidre a -78 °C sota atmosfera de N_2 s'afegí LiHMDS (n eq.) i es deixà la mescla resultant en agitació a -78 °C un temps t_1 .

A continuació s'addicionà (2-cloroetil)dimetilsulfoni (dissolt en 1 mL THF anhidre, 99 mg, 0.41 mmol), es mantingué la mescla resultant en agitació a la temperatura de treball T_1 un temps t_2 i després a una temperatura T_2 un temps t_3 .

S'addicionaren 10 mL d'una dissolució saturada de NH_4Cl i 10 mL CH_2Cl_2 , es decantaren les fases, la fase aquosa s'extragué amb CH_2Cl_2 (3 x 10 mL), s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 , s'evaporà el dissolvent i es purificà el cru mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 50:50).

Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la **Taula 17**.



Entrada	LiHMDS	t_1	t_2	t_3	M.P.	62
1	1,2 eq	1 h	2 h	-	90	0
2*	2,1 eq	20 min	15 min	2 h	0	60
3	2 eq	20 min	15 min	18 h	0	94

*La reacció es va parar després de 2 h a -78°C .

*S'obtingué una barreja complexa de productes i **55**

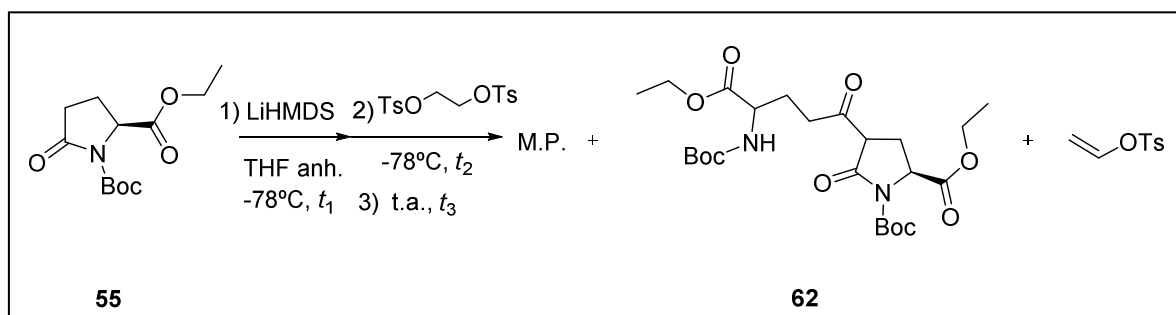
Taula 17. Resultats de les alquilacions amb (2-cloroetil)dimetilsulfoni

1.4.2.4 Proves amb etilen di(*p*-toluenesulfonat) (**60**)

Sobre una solució de *N*-Boc piroglutamat d'etil (100 mg, 0.39 mmol) i 4 mL THF anhidre a -78°C sota atmosfera de N_2 s'afegí LiHMDS (n eq.) i es deixà la mescla resultant en agitació a -78°C un temps t_1 . A continuació s'addicionà etilen di(*p*-toluenesulfonat) (dissolt en 1 mL THF anhidre, 144 mg, 0.39 mmol), es mantingué la mescla resultant en agitació a la temperatura de treball T_1 un temps t_2 i després

a una temperatura T_2 un temps t_3 . S'addicionaren 10 mL d'una dissolució saturada de NH_4Cl i 10 mL CH_2Cl_2 , es decantaren les fases, la fase aquosa s'extragué amb CH_2Cl_2 (3 x 10 mL), s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 , s'evaporà el dissolvent i es purificà el cru mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 60:40).

Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la **Taula 18**.

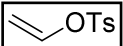


Entrada	LiHMDS	t_1	t_2	t_3	55 (%)	62 (%)	Derivat al·lílic (%)
1	1,2 eq	1 h	2 h	-	quant.	0	0
2	2,1 eq	20 min	15 min	2 h	0	91	56
3	2 eq	1 h	15 min	2 h	0	majoritari	0

^aLa reacció es va parar després de 2 h a -78°C .

^bS'obtingué una barreja complexa de productes i 55

Taula 18. Resultats de les alquilacions amb etilen di(*p*-toluenesulfonat)

 ***p*-Toluenesulfonat d'a·lil.** Oli groguenc. Rf (Hexà:AcOt 60:40) = 0.83

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (d, $J = 8.3$ Hz, ArH, 2H), 7.35 (d, $J = 8.3$ Hz, ArH, 2H), 6.60 (dd, $J = 13.5, 5.9$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CH}$, 1H), 4.88 (dd, $J = 13.6, 2.4$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CH}$, 1H), 4.68 (dd, $J = 5.9, 2.4$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CH}$, 1H), 2.45 (s, CH_3 , 2H).

1.4.3 Alternativa: Electròfil mixta

Sobre una solució de *N*-Boc piroglutamat d'etil 55 (100 mg, 0.39 mmol) i 4 mL THF anhidre a -78°C sota atmosfera de N_2 s'afegí LiHMDS (1M en hexà, 0.47 mL, 0.47 mmol) i es deixà la mescla resultant en agitació a -78°C durant 1 h.

A continuació s'addicionà dibromoetà (73 mg, 0.39 mmol) i KI (13 mg, 0.078 mmol) dissolts en 1 mL THF anhidre, i es mantingué la mescla resultant en agitació a -78°C durant 2 h.

S'addicionaren 10 mL d'una dissolució saturada de NH_4Cl i 10 mL CH_2Cl_2 , es decantaren les fases, la fase aquosa s'extragué amb CH_2Cl_2 (3 x 10 mL), s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 i s'evaporà el dissolvent recuperant únicament materials de partida.

1.4.4 Alternativa: Enolat més reactiu

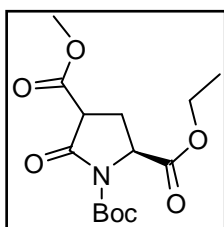
1.4.4.1 Utilitzant cloroformiat de metil

Obtenció del compost **64**

Sobre una solució de **55** (500 mg, 1.95 mmol) i 10 mL THF anhidre a -78°C sota atmosfera de N_2 s'afegí LiHMDS (1M en hexà, 2.34 mL, 2.34 mmol) i es deixà la mescla resultant en agitació a -78°C 1 h. A continuació s'afegí cloroformiat de metil (322 mg, 2.34 mmol) i es mantingué l'agitació a -78°C durant 8 h.

S'addicionaren 20 mL d'una dissolució saturada de NH_4Cl i 20 mL CH_2Cl_2 , es decantaren les fases, la fase aquosa s'extragué amb CH_2Cl_2 (3 x 20 mL), s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 , s'evaporà el dissolvent i es purificà el cru mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 60:40).

Finalment s'obtingueren 440 mg de **64** (71%).



64. Oli groguenc. (6:4 diastereòmer ratio, l'asterix indica els pics del diastereòmer minoritari). **Rf** (Hexà:AcOEt 60:40) = 0.49.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4.66 (dd, $J = 9.5, 2.5$ Hz, $\text{EtO}_2\text{C-CH-N}$, 1H), 4.59* (dd, $J = 8.5, 5.0$ Hz, $\text{EtO}_2\text{C-CH-N}$, 1H), 4.30 – 4.16 (m, OCH_2CH_3 , 2H), 3.79 (s, OCH_3 , 3H), 3.77* (s, OCH_3 , 3H), 3.68 (dd, $J = 10.3, 9.0$ Hz, CO-CH-CO , 1H), 3.53* (dd, $J = 8.9, 5.7$ Hz, CO-CH-CO , 1H), 2.73 (ddd, $J = 13.5, 10.3, 9.6$ Hz, $\text{CH-CH}_2\text{-CH}$, 1H), 2.60 – 2.49* (m, $\text{CH-CH}_2\text{-CH}$, 2H), 2.23 (ddd, $J = 13.5, 9.0, 2.5$ Hz, $\text{CH-CH}_2\text{-CH}$, 1H), 1.49 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 9H), 1.29 (td, $J = 7.1, 0.9$ Hz, OCH_2CH_3 , 3H). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 170.9, 170.4*, 168.6, 167.9*,

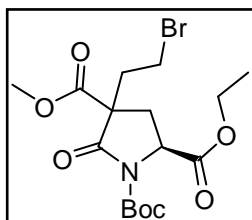
167.8, 167.6*, 149.2*, 149.1, 84.3, 84.2*, 62.0, 61.9*, 57.7*, 57.3, 53.2*, 53.1, 48.7*, 48.5, 27.9, 27.8*, 25.5, 24.8*, 14.2. **IR** (ATR): 2981, 1794, 1738 (br), 1452, 1370, 1311, 1253, 1205, 1154, 1028. **LRMS** (ESI): trobat per a $C_{14}H_{21}NO_7$ $[M+Na]^+$ 338.1214.

Obtenció del compost **66**

Sobre una solució de **64** (230 mg, 0.73 mmol) i 7 mL THF anhidre a temperatura ambient sota atmosfera de N_2 s'afegí KOTBu (purificat per sublimació, 90 mg, 0.803 mmol) i es deixà la mescla de reacció en agitació a temperatura ambient 30 min.

A continuació s'afegí dibromoetà (165 mg, 0.876 mmol), s'escalfà la mescla resultant a reflux i es mantingué en agitació durant 18 h.

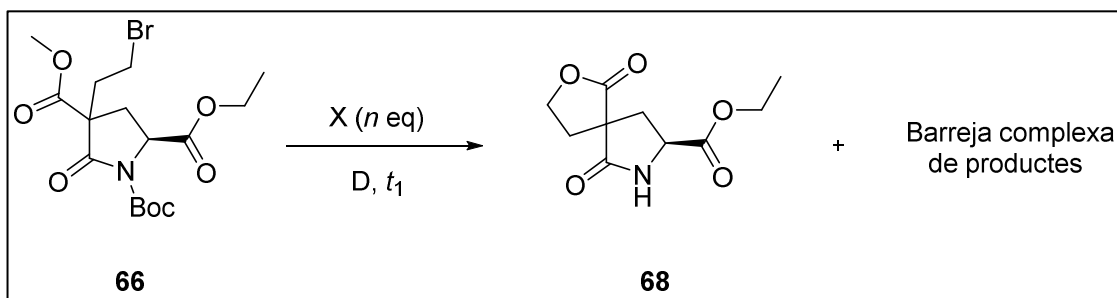
S'addicionaren 20 mL H_2O i 20 mL AcOEt, es decantaren les fases, la fase aquosa s'extragué amb AcOEt (3 x 20 mL), s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb $MgSO_4$, s'evaporà el dissolvent i es purificà el cru mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 60:40) amb què s'obtingueren 217 mg de **66** (70%).



66. Oli groguenc. (6:4 diastereòmer ratio, l'asterix indica els pics del diastereòmer minoritari). **Rf** (Hexà:AcOEt 60:40) = 0.64. **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.66 – 4.56 (m, $EtO_2C-CH-N$, 1H), 4.29 – 4.15 (m, OCH_2CH_3 , 2H), 3.78 (s, OCH_3 , 3H), 3.73* (s, OCH_3 , 3H), 3.52 – 3.25 (m, CH_2-CH_2Br , 2H), 2.90 (ddd, $J = 14.6, 9.2, 5.4$ Hz, $CO-C-CH_2$, 1H), 2.74 – 2.64 (m, $CO-C-CH_2$, 1H), 2.40 – 2.24 (m, CH_2-CH_2Br , 1H), 1.98 (dd, $J = 13.6, 7.0$ Hz, CH_2-CH_2Br , 1H), 1.50* (s, $C(CH_3)_3$, 9H), 1.49 (s, $C(CH_3)_3$, 9H), 1.33 – 1.26 (m, OCH_2CH_3 , 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 171.5, 170.7*, 170.2, 170.0*, 169.8, 169.7*, 149.6*, 149.5, 84.7, 84.4*, 62.0, 61.9*, 57.0, 56.9*, 56.4*, 56.3, 53.4, 53.3*, 38.4*, 37.2, 31.1*, 30.9, 27.7, 27.6*, 26.5, 26.3*, 13.8. **LRMS** (ESI): trobat per a $C_{16}H_{24}BrNO_7$ $[M+Na]^+$ 444.0633, 446.0633.

Intents d'hidròlisi de **66**

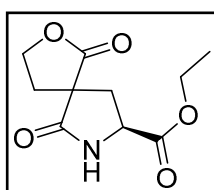
Una solució de **66** (50 mg, 0.12 mmol), el reactiu **X** (n eq.) i el dissolvent **D** (3 mL) s'escalfà a reflux durant un temps T. S'addicionaren 25 mL de **Y** i 25 mL AcOEt, es decantaren les fases, la fase aquosa s'extragué amb AcOEt (3 x 20 mL), s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent. Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la **Taula 19**.



Entrada	X	D	t ₁	Y	Observacions*
1	LiCl 3 eq	Piridina	2 h	HCl (2N)	Barreja complexa + 68
2	LiCl 3 eq	Piridina	18 h	HCl (2N)	Barreja complexa + 68
3	LiCl 3 eq	AcOEt	8 h	H ₂ O	Majoritàriament 68
4	HBr (48%)	CH ₃ CO ₂ H	3 h	HCl (2N)	Barreja complexa

*Observacions realitzades a partir dels corresponents RMN de ¹H. Senyals no quantificables.

Taula 19



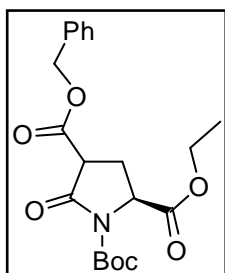
68. Oli groguenc. (6:4 diastereòmer ratio, l'asterix indica els pics del diastereòmer minoritari). **Rf** (Hexà:AcOEt 60:40) = 0.52. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.64 – 4.49 (m, OCH₂CH₂, 1H), 4.37 (td, *J* = 8.8, 3.3 Hz, OCH₂CH₂, 1H), 4.30 – 4.18 (m, OCH₂CH₃, NH-CH-CO, 3H), 2.95 (ddd, *J* = 18.0, 13.5, 6.4 Hz, HN-CHCH₂, 1H), 2.78 (ddd, *J* = 13.0, 7.2, 3.3 Hz, HN-CHCH₂, 1H), 2.48* (dd, *J* = 13.6, 9.2 Hz, OCH₂CH₂, 1H), 2.33 – 2.16 (m, OCH₂CH₂, 2H), 1.33 – 1.28 (m, OCH₂CH₃, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 174.7, 174.3*, 173.1*, 172.9, 170.0, 169.5*, 65.8, 65.6*, 61.2*, 61.1, 52.4*, 52.3, 33.8, 33.3*, 31.7*, 31.6, 28.6, 27.2*, 13.1. **IR** (ATR): 3300, 2919, 2850, 1737, 1725, 1710, 1691, 1600, 1461, 1151, 1024, 799. **LRMS** (ESI): trobat per a C₁₀H₁₃NO₅ [M+H]⁺ 228.0886.

1.4.4.2 Utilitzant cloroformiat de benzil

Obtenció del compost 65

Sobre una solució de **55** (500 mg, 1.95 mmol) i 10 mL THF anhidre a -78 °C sota atmosfera de N₂ s'afegí LiHMDS (1M en hexà, 2.34 mL, 2.34 mmol) i es deixà la mescla resultant en agitació a -78 °C durant 1 h. A continuació s'afegí cloroformiat de benzil (400 mg, 2.34 mmol) i es mantingué l'agitació a -78 °C durant 18 h.

S'addicionaren 20 mL d'una dissolució saturada de NH₄Cl i 20 mL CH₂Cl₂, es decantaren les fases, la fase aquosa s'extragué amb CH₂Cl₂ (3 x 20 mL), s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄, s'evaporà el dissolvent i es purificà el cru mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 60:40) amb què s'obtingueren 310 mg de **65** (41%).



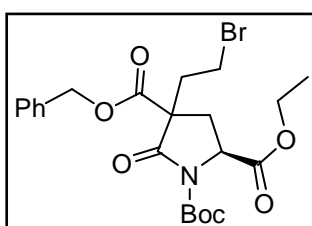
65. Oli groguenc. (7:3 diastereòmer ratio, l'asterix indica els pics del diastereòmer minoritari). **Rf** (Hexà:AcOEt 60:40) = 0.63. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 – 7.27 (m, ArH, 5H), 5.26 – 5.16 (m, CH₂Ph, 2H), 4.65 (dd, *J* = 9.5, 2.3 Hz, N-CH-CO, 1H), 4.61 – 4.55* (m, N-CH-CO, 1H), 4.26 – 4.15 (m, OCH₂CH₃, 2H), 3.76 – 3.69 (m, CO-CH-CO, 1H), 3.61 – 3.55* (m, CO-CH-CO, 1H), 2.73 (dt, *J* = 13.5, 10.1 Hz, CHCH₂CH, 1H), 2.54* (dd, *J* = 11.0, 4.8 Hz, CHCH₂CH, 2H), 2.24 (ddd, *J* = 13.5, 8.9, 2.3 Hz, CHCH₂CH, 1H), 1.49 (s, C(CH₃)₃, 9H), 1.31 – 1.24 (m, OCH₂CH₃, 3H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 171.3, 170.8*, 168.4, 168.3*, 167.9*, 167.7, 149.4*, 149.3, 135.5*, 135.4, 128.8, 128.7*, 128.7, 128.6*, 128.5, 128.4*, 84.1, 83.9*, 67.5, 61.8, 61.6*, 57.4*, 57.1, 48.5*, 48.3, 27.5, 27.4*, 25.0, 24.3*, 13.7, 13.6*. **IR** (ATR): 2978, 2932, 1793, 1735, 1726 (br), 1368, 1144, 1026, 747. **LRMS** (ESI): trobat per a C₂₀H₂₅NO₇ [M+Na]⁺ 414.1538.

Obtenció del compost 67

Sobre una solució de **65** (150 mg, 0.38 mmol) i 5 mL THF anhidre a temperatura ambient sota atmosfera de N₂ s'afegí KOtBu (purificat per sublimació, 47 mg, 0.418 mmol) i es deixà la mescla de reacció en agitació a temperatura ambient 30 min.

A continuació s'afegí dibromoetà (86 mg, 0.456 mmol), s'escalfà la mescla resultant a reflux i es mantingué en agitació durant 18 h.

S'addicionaren 15 mL H₂O i 15 mL AcOEt, es decantaren les fases, la fase aquosa s'extragué amb AcOEt (3 x 20 mL), s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄, s'evaporà el dissolvent i es purificà el cru mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 60:40) amb què s'obtingueren 53 mg de **67** (28%).



67. Oli groguenc. (6:4 diastereòmer ratio, l'asterix indica els pics del diastereòmer minoritari). **Rf** (Hexà:AcOEt 60:40) = 0.84. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.30 (m, ArH, 5H), 5.22 – 5.06 (m, CH₂Ph, 2H), 4.63 – 4.54 (m, N-CH-CO, 1H), 4.28 – 4.00 (m, OCH₂CH₃, 2H), 3.49 – 3.15 (m, CH₂-CH₂Br, 2H), 2.94 – 2.82 (m, CO-C-CH₂, 1H), 2.81 – 2.64 (m, CO-C-CH₂, 1H), 2.42 – 2.18 (m, CH₂-CH₂Br, 1H), 1.97 (dd, J = 13.6, 7.1 Hz, CH₂-CH₂Br, 1H), 1.50* (s, C(CH₃)₃, 9H), 1.48 (s, C(CH₃)₃, 9H), 1.23 – 1.16 (m, OCH₂CH₃, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 170.9, 170.1, 169.4, 169.1, 169.0, 168.4, 149.2*, 149.0, 135.1*, 134.9, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.3, 128.2, 84.6, 84.4*, 68.3, 68.1*, 62.1, 62.0*, 57.2*, 57.1, 56.7*, 56.4, 38.8*, 37.4, 31.3*, 31.2, 28.0*, 27.9, 26.8, 26.5*, 14.3, 14.2*. **IR** (ATR): 2956, 2923, 2853, 1792, 1729 (br), 1369, 1182. **HRMS** (ESI): calculat per a C₁₆H₂₈NO₄ [M+Na]⁺ 520.0941, trobada 520.0947.

Intents d'hidrogenació de **67**

Una solució formada per **67** (40 mg, 0.08 mmol), Pd/C (4-8 mg, 0.004-0.008 mmol) i 4 mL AcOEt a temperatura ambient sota atmosfera de N₂ es purgà amb H₂ i es mantingué en agitació durant diferents temps (de 3 h a 3 dies).

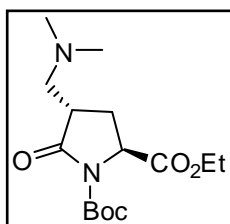
Es filtrà el cru sobre Celite® i s'evaporà el dissolvent recuperant en tots els casos el material de partida.

1.4.5 Reproducció de la bibliografia⁵⁷

1.4.5.1 Obtenció de la dimetilamina **69**

Sobre una solució formada per **55** (3 g, 11.65 mmol) i 30 mL THF anhidre a -78 °C sota atmosfera de N₂ s'afegí LiHMDS (1M en hexà, 14 mL, 14 mmol) i es deixà la mescla resultant a -78 °C durant 1 h. Tot seguit s'afegí la sal d'Eschenmoser en 10 mL THF anhidre via cànula (2.6 g, 14 mmol), es mantingué en agitació a -78 °C 15 min. més i després a temperatura ambient 18 h.

S'addicionaren 40 mL H₂O i 30 mL AcOEt, es decantaren les fases, la fase aquosa s'extragué amb AcOEt (3 x 30 mL), s'ajuntaren les fases orgàniques, es rentaren amb una dissolució de HCl (2N) (3 x 30 mL). S'ajuntaren les fases aquoses àcides i es basificaren amb una dissolució saturada de Na₂CO₃. La fase aquosa bàsica s'extragué amb AcOEt (3 x 40 mL), S'ajuntaren les fases orgàniques, es rentaren amb una dissolució saturada de NaCl, s'assecaren amb MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent obtenint 1.71 g de **69** (47%).



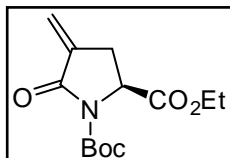
69. Oli groguenc. **Rf** (Hexà:AcOEt 50:50) = 0.13. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.60 (dd, *J* = 9.9, 5.9 Hz, N-CH-CO, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃, 2H), 2.55 – 2.12 (m, CH₂CHCH₂, 5H), 2.22 (s, NCH₃, 3H), 2.16 (s, NCH₃, 3H), 1.48 (s, C(CH₃)₃, 9H), 1.30 – 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 177.1, 171.5, 149.3, 82.9, 62.9, 61.1, 57.1, 47.7, 47.2, 28.1, 27.7, 14.0. **IR** (ATR): 2975, 2885, 1732, 1707, 1620, 1447, 1366, 1216, 1142, 691. **LRMS** (ESI): trobat per a C₁₅H₂₆N₂O₅ [M+H]⁺ 315.1825.

1.4.5.2 Formació del doble enllaç exocíclic. Obtenció de **70**

Una mescla formada per **69** (1.70 g, 5.41 mmol), CH₃I (15 mL, 241 mmol) i 20 mL MeOH es deixà en agitació a temperatura ambient 48 h.

S'addicionaren 20 mL d'una dissolució saturada de NaHCO₃ i 20 mL AcOEt, es decantaren les fases, la fase aquosa s'extragué amb AcOEt (3 x 20 mL), s'ajuntaren les fases orgàniques, es rentaren amb una dissolució saturada de NaCl, s'assecaren

amb MgSO_4 , s'evaporà el dissolvent i es purificà el cru mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 50:50) amb què s'obtingueren 802 mg de **70** (56%).



70. Oli groguenc. **R_f** (Hexà:AcOEt 50:50) = 0.60. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl_3) δ 6.24 – 6.22 (t, $J = 2.5$ Hz, $\text{CH}_2=\text{C}$, 1H), 5.51 (t, $J = 2.5$ Hz, $\text{CH}_2=\text{C}$, 1H), 4.60 (dd, $J = 10.1, 3.3$ Hz, N-CH, 1H), 4.22 (m, OCH_2CH_3 , 2H), 3.06 (ddt, $J = 17.4, 10.1, 3.0$ Hz, NCH- CH_2 , 1H), 2.70 (ddd, $J = 17.5, 5.5, 2.3$ Hz, NCH- CH_2 , 1H), 1.51 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 9H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3 , 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl_3) δ 170.9, 165.4, 149.8, 136.6, 120.8, 83.7, 61.7, 55.7, 27.9, 27.8, 14.1. **IR** (ATR): 2979, 2929, 1782, 1742, 1713, 1310, 1145, 991 773. **LRMS** (ESI): trobat per a $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 270.1707.

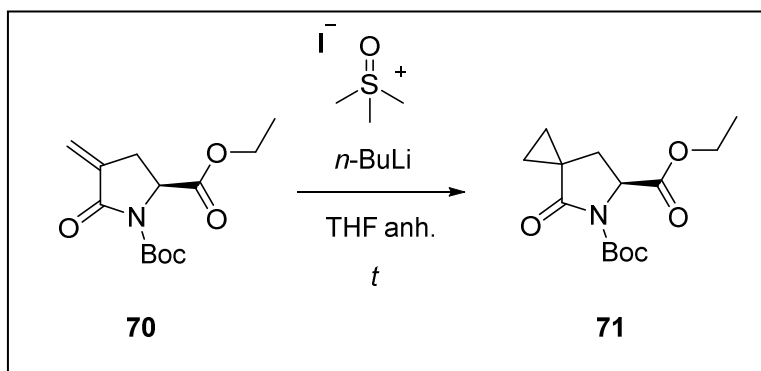
1.4.5.3 Intents de ciclopropanació de **70**. Obtenció de **71**

Utilitzant iodur de trimetilsulfoxoni

Sobre una solució de iodur de trimetilsulfoxoni (98 mg, 0.44 mmol) i 3 mL THF anhidre a -20 °C sota atmosfera de N_2 s'afegí $n\text{-BuLi}$ (2.5 M en hexà, n mmols) i es deixà la mescla resultant en agitació a -20 °C durant 5 min. i després a temperatura ambient 1 h. A continuació s'addicionà **70** (100 mg, 0.37 mmol) dissolt en 1 mL THF anhidre i es mantingué la mescla de reacció en agitació un temps t .

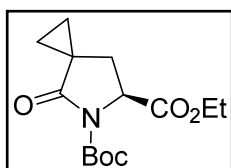
S'addicionaren 10 mL d'una dissolució saturada de NaHCO_3 i 10 mL CH_2Cl_2 , es decantaren les fases, la fase aquosa s'extragué amb CH_2Cl_2 (3 x 10 mL), s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 , s'evaporà el dissolvent i es purificà el cru obtingut mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 70:30).

Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la **Taula 8**.



Entrada	<i>n</i> -BuLi (<i>n</i> eq)	<i>t</i>	Observacions
1	1,4	18 h	Barreja complexa
2	1	18 h	Barreja complexa (Traces 71)
3	1	6 h	71 (7%)

Taula 8



71. Oli groguenc. **R_f** (Hexà:AcOEt 70:30) = 0.34. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.66 (dd, *J* = 10.0, 3.4 Hz, N-CH, 1H), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃, 2H), 2.52 (dd, *J* = 13.3, 10.0 Hz, N-CHCH₂, 1H), 1.94 (dd, *J* = 13.3, 3.4 Hz, N-CHCH₂, 1H), 1.50 (s, C(CH₃)₃, 9H), 1.31 – 1.20 (m, CH₂CH₂, OCH₂CH₃, 5H), 0.86 – 0.81 (m, CH₂CH₂, 2H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 175.2, 171.3, 149.4, 83.3, 61.5, 56.6, 29.9, 27.8, 16.9, 22.7, 14.0. **LRMS** (ESI): calculat per a C₁₄H₂₁NO₅ [M+H]⁺ 284.1412.

Utilitzant dietilzinc i diiodometà

Sobre una solució de **70** (50 mg, 0.19 mmol) i 2 mL toluè anhidre a -25 °C sota atmosfera de N₂ s'afegí Et₂Zn (gota a gota, 10 min addició, 49 mg, 0.22 mmol) i CH₂I₂ (gota a gota, 5 min addició, 0.074 mL, 0.19 mmol) i es deixà la mescla resultant en agitació a -25 °C durant 4 h.

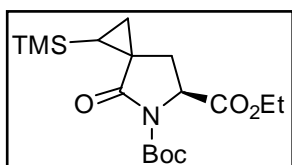
S'evaporà el dissolvent, s'addicionaren 10 mL d'una dissolució saturada de NH₄Cl i 10 mL CH₂Cl₂, es decantaren les fases, la fase aquosa s'extragué amb CH₂Cl₂ (3 x 10 mL), s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ i s'evaporà el

dissolvent obtenint una barreja complexa de productes on no s'observà ni material de partida ni producte final.

Utilitzant TMSCHN₂

Sobre una solució de **70** (100 mg, 0.37 mmol), Pd(OAc)₂ (8.3 mg, 0.037 mmol) i 4 mL toluè anhidre a temperatura ambient sota atmosfera de N₂ s'afegí TMSCHN₂ (gota a gota, 2M en THF, 0.46 mL, 0.925 mmol) i es deixà la mescla resultant en agitació 48 h.

Es filtrà la solució obtinguda sobre Celite®, s'evaporà el dissolvent i es purificà el cru mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 60:40) obtenint 122 mg de **72** (91%).



72. Oli-pasta marronós. **Rf** (Hexà:AcOEt 70:30) = 0.34. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.61 (dd, J = 9.6, 3.3 Hz, NCH, 1H), 4.27 – 4.16 (m, OCH₂CH₃, 3H), 2.49 (dd, J = 13.2, 9.7 Hz, NCHCH₂, 1H), 1.89 (dd, J = 13.2, 3.4 Hz, NCHCH₂, 1H), 1.47 (s, C(CH₃)₃, 9H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, OCH₂CH₃, 3H), 1.21 (dd, J = 9.2, 3.3 Hz, CH₂CHTMS, 1H), 1.07 (dd, J = 10.6, 3.2 Hz, CH₂CHTMS, 1H), 0.09 (s, TMS, 9H), 0.04 – -0.02 (m, CHTMS, 1H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 175.2, 171.6, 149.3, 83.1, 61.6, 57.0, 32.4, 27.9, 27.8, 21.7, 16.3, 14.3, -0.57. **IR** (ATR): 2978, 2951, 2894, 1779, 1743, 1720, 1368, 1319, 1193, 995, 820. **HRMS** (ESI): calculat per a C₁₇H₂₉NO₅Si [M+Na]⁺ 378.1707, trobada 378.1709.

Intents d'eliminació del grup TMS del **72** utilitzant TBAF

Sobre una solució de **72** (40 mg, 0.113 mmol) i 5 mL THF anhidre a 0 °C sota atmosfera de N₂ s'afegí gota a gota TBAF (1M en hexà, 0.14 mL, 0.14 mmol) i es deixà la mescla resultant en agitació a temperatura ambient durant 18 h.

S'evaporà el dissolvent i es purificà el cru mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 50:50) obtenint una barreja complexa de productes i recuperant un 80% del material de partida.

Intents d'eliminació del grup TMS del 72 utilitzant HF

Sobre una solució de **72** (40 mg, 0.113 mmol), 0.6 mL de piridina i 3 mL ACN a 0 °C s'afegí HF (48%) (8.3 mg, 0.19 mmol) i es deixà la mescla resultant en agitació a temperatura ambient 18 h.

S'addicionaren 10 mL d'una dissolució saturada de NaHCO₃ i 10 mL AcOEt, es decantaren les fases, la fase aquosa s'extragué amb AcOEt (3 x 10 mL), s'ajuntaren les fases orgàniques, es rentaren amb HCl (0.1 M), s'assecaren amb MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent amb que es recuperà tot el material de partida.

1.4.5.4 Intents de reducció del 71

Sobre una solució de **71** (36 mg, 0.127 mmol) i 3 mL THF anhidre a -78 °C sota atmosfera de N₂ s'afegí gota a gota trietilborohidrur de liti (1.7M en THF, 0.09 mL, 0.153 mmol) i es deixà la mescla resultant en agitació a -78 °C durant 30 min.

S'addicionaren 3 mL d'una dissolució saturada de NaHCO₃, es pujà la temperatura a 0 °C, s'afegí 0.5 mL H₂O₂ (30%) i es mantingué la barreja en agitació a aquesta temperatura durant 20 min.

S'evaporà el THF, s'addicionaren 10 mL CH₂Cl₂, es decantaren les fases i es rentà la fase orgànica amb H₂O (3 x 5 mL). S'assecà la fase orgànica amb MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent. Al cru obtingut s'afegiren 3 mL CH₂Cl₂ anhidre sota atmosfera de N₂ i tot seguit trietilsilà (0.021 mL, 0.131 mmol), es refredà la mescla resultant a -78 °C i s'addicionà gota a gota BF₃:Et₂O (0.018 mL, 0.143 mmol), es deixà la mescla resultant en agitació a -78 °C durant 30 min.

A continuació s'afegí trietilsilà (0.021 mL, 0.131 mmol) i BF₃:Et₂O (0.018 mL, 0.143 mmol) i es mantingué la barreja a -78 °C durant 2 h.

S'addicionaren 10 mL d'una dissolució saturada de NaHCO₃ i 10 mL CH₂Cl₂, es decantaren les fases, la fase aquosa s'extragué amb CH₂Cl₂ (3 x 10 mL), s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent amb que s'obtingueren 22 mg d'una barreja de productes a on veiem el producte final de manera molt minoritària.

1.5 E: Aproximació basada en alquilacions descrites per Myers utilitzant un auxiliar quirals (pseudofedrina)

1.5.1 Síntesi dels materials de partida

1.5.1.1 Obtenció de **73**. Utilitzant EDC·HCl i HOBt

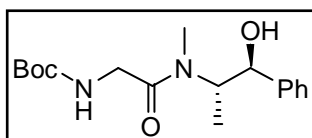
Sobre una solució de Boc-glicina (1.5 g, 8.6 mmol) i 15 mL CH₂Cl₂ anhidre a 0 °C sota atmosfera de N₂ s'afegí EDC·HCl (1.33 g, 8.6 mmol), HOBt·H₂O (1.45 g, 9.46 mmol) i pseudofedrina dissolta en 5 mL CH₂Cl₂ anhidre (1.42 g, 8.6 mmol) i es deixà la mescla resultant en agitació a temperatura ambient 48 h.

S'evaporà el dissolvent, s'addicionaren 20 mL H₂O i 20 mL AcOEt, es decantaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb AcOEt (3 x 15 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄, s'evaporà el dissolvent i es purificà el cru mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 60:40) amb què s'obtingueren 1.19 g de **73** (43%).

1.5.1.2 Obtenció de **73**. Utilitzant clorur de pivaloil⁷⁴

Sobre una solució de Boc-glicina (1 g, 5.71 mmol), Et₃N anhidre (0.88 mL, 6.28 mmol) i 20 mL CH₂Cl₂ anhidre a 0 °C sota atmosfera de N₂ s'afegí gota a gota clorur de pivaloil (0.7 mL, 5.71 mmol) i es deixà la mescla resultant en agitació a 0 °C durant 30 min. A continuació s'afegiren 1.1 eq més de Et₃N (0.88 mL, 6.28 mmol) i pseudofedrina (0.94 g, 5.71 mmol) i es deixà la mescla resultant en agitació a 0 °C durant 1 h.

Es deixà atemperar la mescla a temperatura ambient, s'addicionaren 20 mL HCl (1 M), es decantaren les fases, la fase orgànica es rentà amb una solució saturada de NaCl i s'extragué la fase aquosa amb AcOEt (3 x 20 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, es rentaren amb una dissolució saturada de K₂CO₃, s'assecaren amb MgSO₄, s'evaporà el dissolvent i es purificà el cru mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 50:50) amb què s'obtingueren 1.65 g de **73** (89%).



73. Oli transparent. (55:45 rotàmer ratio, l'asterix indica els pics del rotàmer minoritari). **Rf** (Hexà:AcOEt 60:40) = 0.48. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.20 (m, ArH, 5H), 5.57 (m, CH-OH, 1H), 4.63 – 3.77 (m, CH-CH₃, N-CH₂, NH, 4H), 2.95* (s, N-CH₃, 3H), 2.81 (s, N-CH₃, 3H), 1.45 (s, C(CH₃)₃, 9H), 1.07 (d, $J = 6.7$ Hz, CH-CH₃, 3H), 0.97* (d, $J = 6.7$ Hz, CH-CH₃, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 170.0, 169.7, 155.9, 155.8, 141.6, 141.3, 128.5, 128.3, 128.1, 127.8, 126.8, 126.6, 79.5, 79.4, 75.4, 74.9, 57.5, 56.6, 42.7, 42.4, 29.9, 28.3, 26.9, 15.1, 14.1. **LRMS** (ESI): trobat per a $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 345.1823.

1.5.2 Proves d'alquilació de 73

Sobre una solució de LiCl anhidre (0.5 M en THF anhidre, 4 mL, 2 mmol), DIPA (0.14 mL, 0.992 mmol) i THF anhidre a -78 °C sota atmosfera de N_2 s'afegí *n*-BuLi (2.5 M en hexà, 0.38 mL, 0.96 mmol) i es deixà la mescla resultant en agitació a -78 °C durant 30 min.

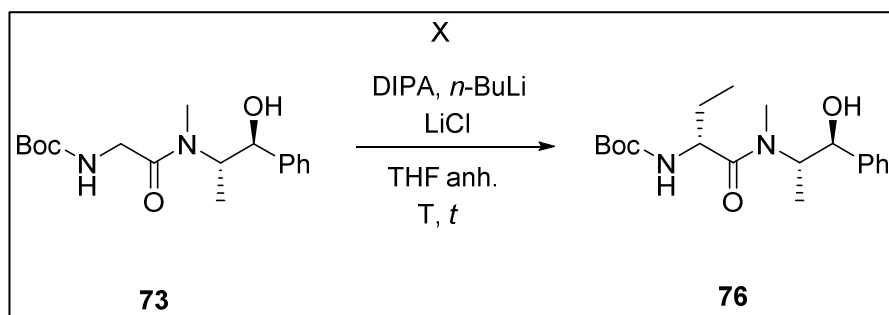
S'afegí **73** dissolt en 4 mL THF anhidre (100 mg, 0.31 mmol) i es deixà en agitació a -78 °C durant 20 min. i a 0 °C 20 min. més.

S'afegí el reactiu iodat **X** (iodur d'etil o **74**) (0.37 mmol) i es mantingué en agitació a la temperatura de treball *T*, un temps *t*.

S'afegiren 20 mL d'una dissolució saturada de NH_4Cl i s'extragué la barreja amb CH_2Cl_2 (2 x 20 mL) i amb AcOEt (2 x 20 mL), s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 , s'evaporà el dissolvent i es purificà el cru mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 60:40).

Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la **Taula 20**.

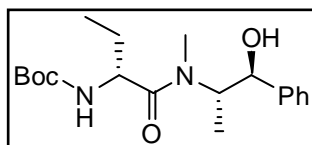
NOTA: Proves utilitzant LiCl sòlid assecat a 150 °C al buit durant 18 h només donaren la recuperació del material de partida. El iodur d'etil es destil·la sobre CaH_2 .



Entrada	X	t	T (°C)	Observacions
1*	Iodur d'etil	5 h	0	76 (75%)
2	Iodur d'etil	1 h	0	76 (92%)
3*	74	4 h	0	M.P. + Barreja complexa
4*	74	18 h	t.a.	M.P. + Barreja complexa
5	74	18 h	t.a.	74 + Barreja complexa

*Proves sense afegir LiCl

Taula 20



76. Oli transparent. **Rf** (Hexà:AcOEt 60:40) = 0.52. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) (3:1 rotàmer ratio, l'asterix indica els pics del rotàmer minoritari) δ 7.43 – 7.17 (m, ArH, 5H), 5.31 (t, J = 8.8 Hz, CH-OH, 1H), 4.65 – 4.38 (m, NCH-CH₃, NCH-CH₂, NH, 3H), 2.94* (s, N-CH₃, 3H), 2.93 (s, N-CH₃, 3H), 1.63 (d, J = 7.1 Hz, CH₂-CH₃, 2H), 1.42 (s, C(CH₃)₃, 9H), 1.40* (s, C(CH₃)₃, 9H), 1.07 (d, J = 7.0 Hz, CH-CH₃, 3H), 0.98* (d, J = 6.7 Hz, CH-CH₃, 3H), 0.93* (t, J = 7.4 Hz, CH₂-CH₃, 3H), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, CH₂-CH₃, 3H). **LRMS** (ESI): trobat per a C₁₉H₃₀N₂O₄ [M+Na]⁺ 351.2202.

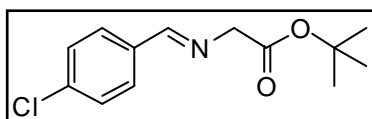
1.6 F: Aproximació basada en l'alquilació enantioselectiva d'una imina derivada de la glicina

1.6.1 Síntesi dels materials de partida

1.6.1.1 Obtenció de la imina **82**⁷⁸

Sobre una solució formada per MgSO₄ (538 mg, 4.47 mmol), hidrocloreur de glicinat de *tert*-butil (500 mg, 2.98 mmol), 4-clorobenzaldehid (419 mg, 2.98 mmol) i 5 mL CH₂Cl₂ a temperatura ambient s'afegí Et₃N en 5 mL CH₂Cl₂ gota a gota (0.83 mL, 5.96 mmol) i es deixà la mescla resultant en agitació a temperatura ambient.

Es filtrà la mescla, s'evaporà el dissolvent, s'addicionaren 10 mL d'una dissolució saturada de NaHCO₃ i 10 mL Et₂O, es decantaren les fases, la fase aquosa s'extragué amb Et₂O (3 x 10 mL), s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent amb que s'obtingueren 460 mg de **82** (61%).

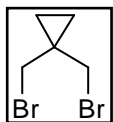


82. Oli transparent. **Rf** (Hexà:AcOEt 90:10) = 0.48. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (s, CH=N, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.5 Hz, ArH, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.6 Hz, ArH, 2H), 4.31 (d, *J* = 1.3 Hz, NCH₂, 2H), 1.49 (s, C(CH₃)₃, 9H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 169.2, 163.7, 137.1, 134.2, 129.6, 128.8, 81.5, 62.5, 28.1. **IR** (ATR): 2978, 2929, 1730, 1648, 1593, 1366, 1218, 1150, 829, 756. **LRMS** (ESI): trobat per a C₁₃H₁₆ClNO₂ [M+H]⁺ 254.0910.

1.6.1.2 Obtenció del compost dibromat **83**⁸⁰

Sobre una solució de ciclopropà-1,1-diildimetanol (500 mg, 4.9 mmol), PPh₃ (3.21 g, 12.25 mmol) i 5 mL CH₂Cl₂ anhidre a temperatura ambient sota atmosfera de N₂ s'afegí Br₂ gota a gota mantenint la temperatura per sota de 55 °C (es deixà d'afegir Br₂ quan s'observà que dues gotes seguides de brom mantingueren la solució de color taronja). Es deixà la mescla resultant en agitació a temperatura ambient durant 18 h.

Es refredà la mescla de reacció i s'addicionaren 10 mL H₂O, es decantaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb CH₂Cl₂ (3 x 10 mL), s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent amb que s'obtingueren 520 mg de **83** (47%)

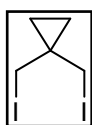


83. Oli ataronjat. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 3.52 (s, 2 CH₂Br, 4H), 0.93 (s, CH₂CH₂, 4H).

1.6.1.3 Obtenció del compost diiodat **74**⁷⁹

Sobre una solució de ciclopropà-1,1-diildimetanol (3 g, 29.4 mmol), PPh₃ (23.1 g, 88.1 mmol) imidazole (8 g, 117.6 mmol) i 100 mL THF anhidre a 0 °C sota atmosfera de N₂ s'afegí I₂ gota a gota dissolt en 20 mL THF anhidre (22.4 g, 88.1 mmol). S'escalfà la mescla resultant a reflux i es deixà en agitació durant 2 h.

Es refredà la barreja de reacció i s'addicionaren 70 mL d'una solució saturada de Na₂S₂O₃ i 70 mL CH₂Cl₂, es decantaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb CH₂Cl₂ (3 x 50 mL), s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent amb que s'obtingueren 23 g d'un sòlid groguenc que es netejà varies vegades amb hexà. S'evaporarà l'hexà obtingut de les rentades amb que s'obtingueren 6.21 g de **74** (66%).

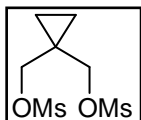


74. Oli ataronjat. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 3.35 (s, 2 CH₂I, 4H), 1.03 (s, CH₂CH₂, 4H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 26.3, 23.0, 19.5.

1.6.1.4 Obtenció del compost dimesilat **85**

Sobre una solució de ciclopropà-1,1-diildimetanol (1 g, 10 mmol) i 15 mL CH₂Cl₂ anhidre a 0 °C sota atmosfera de N₂ s'afegí Et₃N anhidre (5.6 mL, 40 mmol), MsCl (2.33 mL, 30 mmol) i es deixà la mescla resultant en agitació a temperatura ambient durant 3.5 h.

S'addicionaren 20 mL H₂O, es decantaren les fases, es rentà la fase orgànica amb 20 mL H₂O, s'assecà amb MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent amb que s'obtingueren 2.164 g de **85** (86%).



85. Sòlid groguenc. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.16 (s, 2 CH₂OMs, 4H), 3.05 (s, 2 OMs, 6H), 0.83 (s, CH₂CH₂, 4H). **LRMS** (ESI): trobat per a C₇H₁₄O₆S₂ [M+Na]⁺ 281.0212.

1.6.2 Proves d'alquilació

1.6.2.1 Utilitzant el catalitzador de Maruoka (**81**)

*Proves amb el compost diiodat **74** i la imina **78***

Una solució de la imina **78** (100 mg, 0.34 mmol), **74** (109 mg, 0.34 mmol), el catalitzador de Maruoka (2.5 mg, 0.0034mmol), la base (es realitzaren proves amb CsOH: 143 mg, 0.85 mmol o KOH (50%) aquós: 1.5 mL) i 2 mL toluè es deixà en agitació a 0 °C durant 3.5 h i després a temperatura ambient durant 2 h.

S'addicionaren 10 mL H₂O i 10 mL Et₂O, es decantaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb Et₂O (2 x 10 mL), s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent amb que s'observà la recuperació de **74** i la possible hidròlisi de **78**.

*Prova amb el compost diiodat **74** i la imina **82***

Una solució de la imina **82** (50 mg, 0.20 mmol), **74** (64 mg, 0.20 mmol), el catalitzador de Maruoka (1.3 mg, 0.0020mmol), CsOH (84 mg, 0.50 mmol) i 2 mL Toluè es deixà en agitació a 0 °C durant 7 h i després a temperatura ambient durant 18 h.

S'addicionaren 10 mL H₂O i 10 mL Et₂O, es decantaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb Et₂O (2 x 10 mL), s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb

MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent amb que s'observà la recuperació de **74** i la possible hidròlisi de **82**.

*Prova amb el compost dibromat **87** i la imina **82***

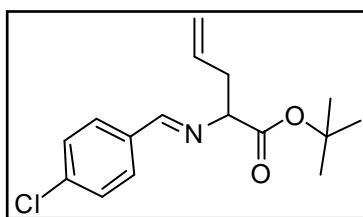
Una solució de la imina **82** (50 mg, 0.20 mmol), **87** (3-brom-2-bromometil-1-propè) (0.023 mL, 0.20 mmol), el catalitzador de Maruoka (1.3 mg, 0.0020mmol), CsOH (84 mg, 0.50 mmol) i 2 mL toluè es deixà en agitació a 0 °C durant 6 h i després a temperatura ambient 18 h.

S'addicionaren 10 mL H₂O i 10 mL Et₂O, es decantaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb Et₂O (2 x 10 mL), s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent amb que s'observà la recuperació de **87**, la possible hidròlisi de **82** i traces del producte final.

*Repetició de la bibliografia. Prova amb bromur d'al·lil i la imina **82**⁷⁶*

Una solució de la imina **82** (50 mg, 0.20 mmol), bromur d'al·lil (0.017 mL, 0.20 mmol), el catalitzador de Maruoka (1.3 mg, 0.0020mmol), CsOH (84 mg, 0.50 mmol) i 2 mL toluè es deixà en agitació a 0 °C durant 4 h i després a temperatura ambient 18 h.

S'addicionaren 10 mL H₂O i 10 mL Et₂O, es decantaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb Et₂O (2 x 10 mL), s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent amb que s'obtingueren 50 mg de **84** (85%).



84. Oli ataronjat. **Rf** (Hexà:AcOEt 90:10) = 0.57. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) **δ** 8.21 (s, CH=N, 1H), 7.74 – 7.69 (m, ArH, 2H), 7.41 – 7.35 (m, ArH, 2H), 5.83 – 5.68 (m, CH=CH₂, 1H), 5.15 – 5.03 (m, CH=CH₂, 2H), 3.92 (m, N-CH, 1H), 2.79 – 2.51 (m, CH₂-CH=CH₂, 2H), 1.47 (s, C(CH₃)₃, 9H). **LRMS** (ESI): trobat per a C₁₆H₂₀ClNO₂ [M+H]⁺ 294.1205.

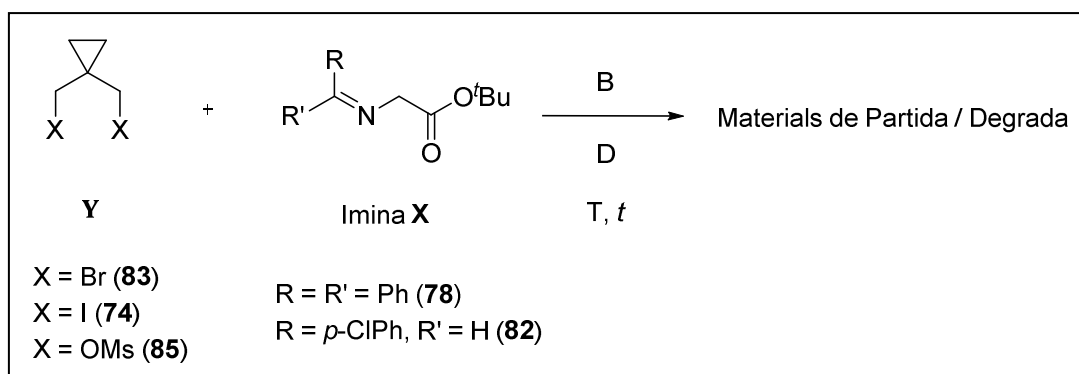
1.6.2.2 Utilitzant catalitzadors derivats de la chinconidina (80)

Proves amb 83, 74 i 85

Una solució de la imina corresponent **X** (0.34 mmol), **Y** (n mmol), el catalitzador **80** (0.034 mmol), KOH (n mmol) i 5 mL de dissolvent **D** es deixà en agitació a la temperatura de treball T durant un temps t .

S'addicionaren 10 mL H₂O i 10 mL Et₂O, es decantaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb Et₂O (2 x 10 mL), s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent.

Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la **Taula 9**.



Entrada	X	Y	B (excés)	D	T (°C)	t (h)	Observacions
1	78	83 (1.1 eq)	KOH _{aq}	CH ₂ Cl ₂	t.a.	48	MP
2	78	83 (1.1 eq)	KOH _{aq}	Toluè	t.a.	48	MP
3	78	83 (5 eq)	CsOH	CH ₂ Cl ₂	0	7	79 + degradació imina
4	78	83 (5 eq)	CsOH	CH ₂ Cl ₂	-10	4	79 + degradació imina
5	78	74 (5 eq)	KOH _{aq}	Toluè	t.a.	18	MP
6	78	74 (5 eq)	KOH _{aq}	CH ₂ Cl ₂	t.a.	18	80 + degradació imina
7	82	74 (5 eq)	KOH _{aq}	Toluè/CH ₂ Cl ₂ (2:1)	t.a.	18	MP
8	78	74 (1.3 eq)	BTPP	CH ₂ Cl ₂	-50	6	80 + degradació imina
9	78	74 (1.3 eq)	BTPP	CH ₂ Cl ₂	-50	2	80 + degradació imina
10	78	85 (5 eq)	KOH _{aq}	Toluè/CH ₂ Cl ₂ (2:1)	50	12	81 + degradació imina
11	82	85 (5 eq)	KOH _{aq}	Toluè/CH ₂ Cl ₂ (2:1)	50	12	81 + degradació imina

Taula 9. Proves d'alkilació amb el catalitzador derivat de la cinconidina

Proves amb 86 (3-cloro-2-clorometil-1-propè)

Una solució de la imina **78** (0.34 mmol), **86** (3-cloro-2-clorometil-1-propè) (0.38 mmol), el catalitzador **80** (18 mg, 0.034 mmol), KOH aquós (50%) (19.6 mmol) i 3 mL CH₂Cl₂ es deixà en agitació a temperatura ambient durant 18 h.

S'addicionaren 10 mL H₂O, es decantaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb CH₂Cl₂ (2 x 10 mL), s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent amb que únicament es recuperaren materials de partida.

NOTA: Una prova afegint iodur de potassi (11 mg, 0.068 mmol) a la mescla de reacció donà els mateixos resultats.

Proves amb 87 (3-brom-2-bromometil-1-propè)

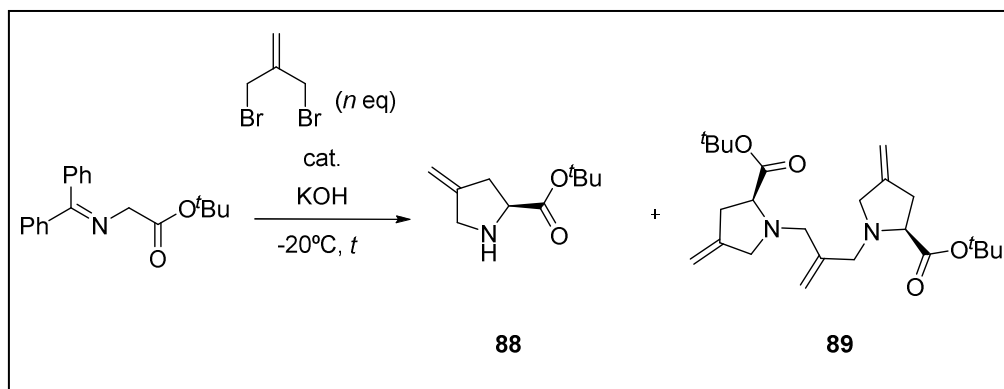
A una solució de la imina **78** (3.4 mmol), el catalitzador **80** (18 mg, 0.34 mmol) i 10 mL Toluè:CH₂Cl₂ (7:3) a -20 °C s'afegí **87** (3-brom-2-bromometil-1-propè) (*n* eq) dissolt en 10 mL Toluè:CH₂Cl₂ (7:3), a continuació s'addicionaren 7.6 mL KOH aquós (50%) i es deixà en agitació a la temperatura de treball T durant un temps *t*.

Es decantaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb CH₂Cl₂ (2 x 10 mL), S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent.

Al cru resultant s'addicionaren 15 mL de CHCl₃ i es deixà en agitació a temperatura ambient 18 h.

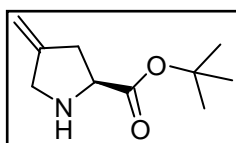
S'addicionaren 10 mL H₂O i es decantaren les fases, la fase orgànica s'extragué amb H₂O (3 x 15 mL), s'ajuntaren les fases aquoses i es basificaren fins a pH 10-11. La fase aquosa bàsica s'extragué amb CH₂Cl₂ (3 x 20 mL), s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄, s'evaporà el dissolvent i es purificà el cru mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 90:10)

Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la **Taula 10**.

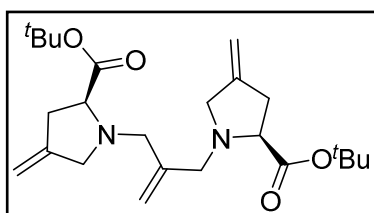


Entrada	T (°C)	t	(n eq)	88 (%)	89 (%)
1	-20	4 h	5	59	10
2	-20	7 h	2,5	71	5
3	-20	18 h	1,3	67	7

Taula 10. Proves d'alquilacions amb el reactiu dibromat



88. Oli groguenc. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 4.96 (p, $J = 2.2$ Hz, $\text{C}=\text{CH}_2$, 1H), 4.92 (p, $J = 2.2$ Hz, $\text{C}=\text{CH}_2$, 1H), 3.78 (dd, $J = 8.1$, 6.2 Hz, $\text{NH}-\text{CH}$, 1H), 3.69 (dd, $J = 14.6$, 1.9 Hz, CH_2-NH , 1H), 3.52 (dd, $J = 14.6$, 1.0 Hz, CH_2-NH , 1H), 2.84 – 2.74 (m, $\text{NH}-\text{CH}-\text{CH}_2$, 1H), 2.71 (br s, NH , 1H), 2.56 – 2.46 (m, $\text{NH}-\text{CH}-\text{CH}_2$, 1H), 1.46 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 9H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 173.7, 148.0, 105.4, 81.4, 61.1, 51.3, 37.1, 28.2. **IR** (ATR): 2974, 2929, 1725, 1658, 1366, 1145, 702. **HRMS** (ESI): calculat per a $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 184.1332, trobada 184.1334. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -20.37 (c 1.00, MeOH).



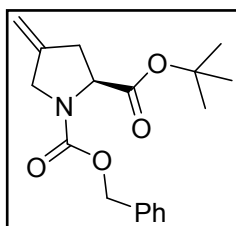
89. Oli ataronjat. **Rf** (Hexà:AcOEt 90:10) = 0.73. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 5.01 (s, $\text{C}=\text{CH}_2$, 2H), 4.83 – 4.76 (m, 2 $\text{C}=\text{CH}_2$, 4H), 3.55 (dd, $J = 13.6$, 1.4 Hz, 2 $\text{N}-\text{CH}$, 2H), 3.25 (dd, $J = 7.8$, 6.2 Hz, 2 $\text{N}-\text{CH}_2$, 4H), 3.09 – 3.01 (m, 2 $\text{N}-\text{CH}_2$, 4H), 2.68 (dd, $J = 16.2$, 7.8 Hz, $\text{CH}_2=\text{C}-\text{CH}_2$, 2H), 2.48 (ddd, $J = 16.2$, 5.9, 1.8 Hz, $\text{CH}_2=\text{C}-\text{CH}_2$, 2H), 1.37 (s, 2 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 18H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 172.7, 146.4, 143.9, 114.4, 105.3, 80.8, 66.1, 57.8, 57.2, 36.6, 28.2. **IR** (ATR): 2974, 2927, 1735, 1723, 1366, 1275, 1144, 701. **LRMS** (ESI): trobat per a $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 419.2950.

1.6.3 Síntesi de 2. Ruta 1

1.6.3.1 Benzilació de **88** i càlcul de l'excés enantiomèric. Obtenció del compost **91**

Sobre una solució de **88** (22 mg, 0.12 mmol) i 2 mL CH₂Cl₂ anhidre a 0 °C sota atmosfera de N₂ s'afegí Et₃N anhidre (0.017 mL, 0.12 mmol), cloroformat de benzil (0.017 mL, 0.12 mmol) i es deixà la mescla resultant en agitació a temperatura ambient 48 h.

S'addicionaren 5 mL H₂O i 5 mL CH₂Cl₂, es decantaren les fases, s'extragué la fase aquosa amb CH₂Cl₂ (2 x 10 mL), s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄, s'evaporà el dissolvent i es purificà el cru mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 90:10) amb què s'obtingueren 19 mg de **91** (53%).



91. Oli groguenc. (Mescla rotàmers). **Rf** (Hexà:AcOEt 90:10) = 0.20. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 – 7.17 (m, ArH, 5H), 5.22 – 5.07 (m, C=CH₂, 2H), 5.06 – 4.95 (m, Ph-CH₂, 2H), 4.42 (ddd, *J* = 20.5, 9.6, 2.6 Hz, N-CH, 1H), 4.23 – 4.07 (m, N-CH₂, 2H), 2.96 (dd, *J* = 26.7, 16.9 Hz, CH₂=C-CH₂, 1H), 2.60 (d, *J* = 15.9 Hz, CH₂=C-CH₂, 1H), 1.44, 1.35 (2 s, C(CH₃)₃, 9H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 171.5, 171.4, 154.9, 154.5, 143.4, 142.4, 136.8, 136.6, 128.7, 128.6, 128.5, 128.1, 128.0, 127.9, 108.1, 108.0, 81.7, 67.2, 59.8, 59.6, 51.2, 50.7, 37.1, 36.3, 28.1, 27.9. **IR** (ATR): 2975, 2929, 1735, 1705, 1409, 1350, 1147, 1106, 696. **LRMS** (ESI): trobat per a C₁₈H₂₃NO₄ [M+Na]⁺ 340.1524. $[\alpha]_D^{25}$ -22.24 (c 1.00, MeOH).

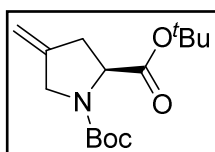
Determinació de la puresa enantiomèrica per **HPLC**

La determinació de la puresa enantiomèrica de **91** s'obtingué mitjançant HPLC, el producte racèmic va ser preparat i separat en dos pics anàlegs amb *t_R* 6.97 min (*R* enantiòmer) y 7.39 min (*S* enantiòmer) utilitzant una columna CHIRALPAK® IA (0.46 cm Ø x 25 cm) i una barreja d'eluent hexà/isopropanol 90:10. Vam obtenir l'enantiòmer *S* (**91**) amb una relació enantiomèrica de 95:5.

1.6.3.2 Introducció del grup Boc i obtenció del compost **90**

Sobre una solució de **88** (410 mg, 2.23 mmol), Et₃N anhidre (0.62 mL, 4.46 mmol), DMAP (27 mg, 0.223 mmol) i 5 mL CH₂Cl₂ anhidre a temperatura ambient sota atmosfera de N₂ s'afegí Boc₂O (537 mg, 2.46 mmol) i es deixà la mescla resultant en agitació a temperatura ambient 48 h.

S'addicionaren 5 mL HCl (1 M), es decantaren les fases, es rentà la fase orgànica amb una dissolució saturada de NaCl, s'assecà amb MgSO₄, i s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren 575 mg de **90** (85%).



90. Oli ataronjat. (7:3 rotàmer ratio, l'asterix indica els pics del rotàmer minoritari). R_f (Hexà:AcOEt 90:10) = 0.35. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.00* (s, C=CH₂, 2H), 4.97 (s, C=CH₂, 2H), 4.36* (dd, *J* = 9.5, 2.4 Hz, N-CH, 1H), 4.27 (dd, *J* = 9.6, 2.5 Hz, N-CH, 1H), 4.06 (s, N-CH₂, 2H), 4.02* (s, -CH₂, 2H), 3.02 – 2.83 (m, CH₂-CH-N, 1H), 2.56 (d, *J* = 16.0 Hz, CH₂-CH-N, 1H), 1.44* (s, 9H), 1.44 (s, 9H). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 171.7, 143.8, 142.7, 107.6, 107.4, 81.2, 79.9, 79.8, 59.6, 59.4, 50.8, 50.6, 36.9, 36.1, 28.4, 28.3, 27.9. **IR** (ATR): 2923, 2853, 1725, 1710, 1367, 1049. **LRMS** (ESI): trobat per a C₁₅H₂₅NO₄ [M+Na]⁺ 306.1681. [α]_D²⁵ -21.92 (c 1.00, CDCl₃).

1.6.3.3 Proves de ciclopropanació.

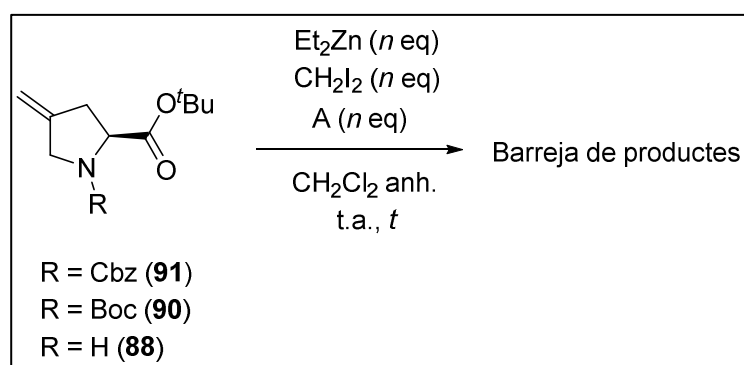
Utilitzant Et₂Zn

Sobre una solució de Et₂Zn (1 M en hexà, *n* mmol) i 2 mL CH₂Cl₂ anhidre a 0 °C sota atmosfera de N₂ s'afegí l'àcid **A** gota a gota (*n* mmol) i es deixà la mescla resultant en agitació a 0 °C durant 20 min. A continuació s'afegí CH₂I₂ dissolt en 1 mL CH₂Cl₂ anhidre (*n* mmol) i es deixà en agitació a 0 °C durant 20 min més. Per últim s'addicionà el material de partida corresponent dissolt en 1 mL CH₂Cl₂ anhidre (**88**, **91** o **90**, 50 mg, 0.16 mmol) i es deixà la mescla en agitació a la temperatura de treball T durant un temps *t*.

S'addicionaren 10 mL d'una dissolució saturada de NH_4Cl , es decantaren les fases, s'extragué la fase aquosa amb CH_2Cl_2 (2 x 10 mL), S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 i s'evaporà el dissolvent.

NOTA: En les proves en les que es va utilitzar el material de partida **88** a continuació s'afegí Et_3N anhidre (2 eq), Boc_2O (2 eq), DMAP (0.1 eq) i 2 mL CH_2Cl_2 i es deixà la mescla en agitació a t.a. 7 h. A continuació s'addicionaren 5 mL HCl (0.1 M), es decantaren les fases, s'extragué la fase aquosa amb CH_2Cl_2 (2 x 10 mL), s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 i s'evaporà el dissolvent.

Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la **Taula 21**.



Entrada	R	Et_2Zn	CH_2Cl_2	A (eq)	<i>t</i> (h)	T (°C)	Observacions
1	91	4 eq	4 eq	TFA (4)	48	t.a.	Barreja complexa de productes
2	91	2 eq	2 eq	TFA (2)	48	t.a.	Barreja complexa de productes
3*	90	2 eq	4 eq	TCA (0,2)	24	t.a.	Material de partida
4*	90	2 eq	4 eq	TCA (0,2)	24	35	Barreja complexa de productes
5	88	2 eq	2 eq	TFA (2)	24	t.a.	Barreja complexa de productes

*s'afegí DME (1 eq) abans del CH_2Cl_2

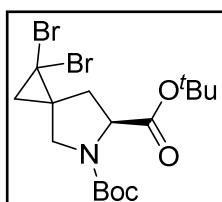
Taula 21

Utilitzant $\text{Br}_3\text{CCO}_2\text{Na}$. Obtenció de **94**

Sobre una solució de **90** (900 mg, 3.18 mmol), Bu_4NBr (21 mg, 0.064 mmol) i 15 mL DCE anhidre a temperatura ambient sota atmosfera de N_2 s'afegí $\text{Br}_3\text{CCO}_2\text{Na}$ i

es tornà a purgar el sistema amb N₂. La mescla resultant es deixà en agitació a 70 °C durant 2.5 h, seguidament s'addicionaren 0.3 eq més de Br₃CCO₂Na (304 mg, 0.954 mmol) i es deixà la mescla a 70 °C durant 3 h.

Es refredà la barreja de reacció a temperatura ambient, s'evaporà el dissolvent i s'addicionaren 20 mL hexà:*tert*-butil metil èter (3:7). La solució es filtrà sobre Celite®, es rentà amb 20mL H₂O i 20 mL d'una dissolució saturada de NaCl, s'assecà amb MgSO₄, s'evaporà el dissolvent i es purificà el cru mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 90:10) amb què s'obtingueren 1.056 g de **94** (73%).

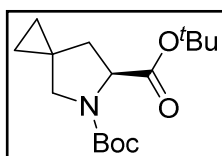


94. Oli groguenc. (6:4 diastereòmer ratio, l'asterix indica els pics del diastereòmer minoritari) **Rf** (Hexà:AcOEt 90:10) = 0.38. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.49* (d, *J* = 8.4 Hz, N-CH, 1H), 4.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.84* (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.46 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.38* (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.84 – 2.68 (m, 1H), 1.85 – 1.74 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.46* (s, 18H), 1.45 (s, 18H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 171.1, 171.0*, 153.7*, 153.4, 81.3, 80.1*, 60.6, 60.4*, 54.1, 39.5, 38.7*, 36.1, 35.9*, 34.7*, 33.9, 29.4*, 29.2, 28.3*, 28.2, 27.8. **IR** (ATR): 2976, 2924, 1726, 1622, 1431, 1255, 1150, 1132, 856, 695. **HRMS** (ESI): calculat per a C₁₆H₂₅Br₂NO₄ [M+Na]⁺ 476.0043, trobada 476.0047. [α]_D²⁵ +3.53 (c 1.00, MeOH).

1.6.3.4 Desbromació de **94**. Obtenció de **(S)**-16

Sobre una solució de **94** (101 mg, 0.22 mmol) i toluè anhidre a 0 °C sota atmosfera de N₂ s'afegí (Me₃Si)₃SiH (166 mg, 0.67 mmol), AIBN (3.6 mg, 0.022 mmol), s'escalfà la mescla resultant a 90 °C i es deixà en agitació 18 h.

S'evaporà el dissolvent i es purificà el cru mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 90:10) amb què s'obtingueren 34 mg de **94** (53%).



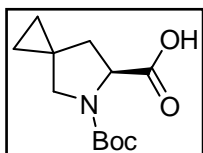
(S)-16. Oli transparent. (7:3 rotàmer ratio, l'asterix indica els pics del rotàmer minoritari). **Rf** (Hexà:AcOEt 90:10) = 0.19. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.34* (dd, *J* = 8.5, 3.2 Hz, N-CH, 1H), 4.25 (dd, *J* = 8.6, 3.3 Hz, N-CH, 1H), 3.43 (d, *J* = 10.2 Hz, N-CH₂, 1H), 3.37* (d, *J* = 10.2

Hz, N-CH₂, 1H), 3.30 (d, $J = 10.2$ Hz, N-CH₂, 1H), 3.23* (d, $J = 10.2$ Hz, N-CH₂, 1H), 2.32 (dd, $J = 12.7, 8.7$ Hz, N-CH-CH₂, 1H), 1.71 (dt, $J = 12.8, 3.2$ Hz, N-CH-CH₂, 1H), 1.50-1.42 (m, 2 C(CH₃)₃, 9H), 0.63-0.45 (m, CH₂-CH₂, 4H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 172.0, 153.9, 80.8, 79.6*, 79.4, 60.3, 60.1*, 54.1*, 53.7, 39.2, 38.3*, 28.4*, 28.3, 27.9, 20.5*, 19.8, 13.4*, 13.3, 8.3. **IR** (ATR): 2975, 2929, 2872, 1741, 1703, 1390, 1365, 1146, 842, 770. **HRMS** (ESI): calculat per a C₁₆H₂₈NO₄ [M+H]⁺ 298.2013, trobada 298.2020.

1.6.3.5 Hidròlisi de **(S)**-16. Obtenció de **2**

Una solució formada per **(S)**-16 (50 mg, 0.17 mmol), 2 mL MeOH, 1 mL THF, 1 mL H₂O i 1 mL KOH aq (50%) es deixà en agitació a temperatura ambient 24 h.

S'evaporaren els dissolvents orgànics i s'acidificà la fase aquosa amb HCl aq (2 M) fins a pH 2, s'addicionaren 10 mL AcOEt, es decantaren les fases, s'extragué la fase aquosa amb AcOEt (2 x 10 mL), s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren 34 mg de **2** (82%).



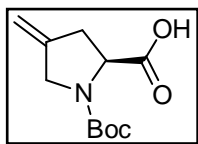
2. Sòlid marronós. (55:45 rotàmer ratio, l'asterix indica els pics del rotàmer minoritari). $P_f = 68-71$ °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.48 (br s, N-CH, 1H), 4.39* (br s, N-CH, 1H), 3.44 – 3.39 (m, N-CH₂, 2H), 3.15* (d, $J = 10.2$ Hz, N-CH₂, 1H), 2.33 – 2.19 (m, N-CH-CH₂, 1H), 2.03-1.91 (m, N-CH-CH₂, 1H), 1.47 (s, C(CH₃)₃, 9H), 1.43* (s, C(CH₃)₃, 9H), 0.59 (m, CH₂-CH₂, 4H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 178.5, 175.9, 155.8, 154.0, 81.1, 80.5, 59.5, 59.5, 54.4, 53.7, 39.0, 37.1, 28.4, 28.3, 20.7, 20.2, 13.1, 11.8, 9.4, 8.0. **IR** (ATR): 3210, 2980, 2925, 2880, 1698 (br), 1422, 1396, 1232, 1158, 1110, 772. **HRMS** (ESI): calculat per a C₁₂H₁₉NO₄ [M-H]⁻ 240.1241, trobada 240.1236. $[\alpha]_D^{25} -18.25$ (c 1.00, MeOH).

1.6.4 Síntesi de **2**. Ruta 2

1.6.4.1 Hidròlisi de **90**. Obtenció de **4**

Una solució formada per **90** (436 mg, 1.54 mmol), 10 mL MeOH, 5 mL THF, 5 mL H₂O i 5 mL KOH aq (50%) es deixà en agitació a temperatura ambient 32 h.

S'evaporaren els dissolvents orgànics i s'acidificà la fase aquosa amb HCl aq (2 M) fins a pH 2, s'addicionaren 20 mL AcOEt, es decantaren les fases, s'extragué la fase aquosa amb AcOEt (2 x 20 mL), s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren 349 mg de **4** (78%).



4. Oli groc pàl·lid. (6:4 rotàmer ratio, l'asterix indica els pics del rotàmer minoritari). **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.99* (br s, C=CH₂, 2H), 4.97 (br s, C=CH₂, 2H), 4.43 (m, N-CH, 1H), 4.04 (d, J = 16.3 Hz, N-CH₂, 2H), 2.96 (dd, J = 26.0, 16.3 Hz, N-CH-CH₂, 1H), 2.62 (d, J = 15.9 Hz, N-CH-CH₂, 1H), 1.43* (s, C(CH₃)₃, 9H), 1.39 (s, C(CH₃)₃, 9H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 177.4, 176.0, 155.2, 154.0, 142.9, 142.2, 108.2, 81.0, 80.7, 58.9, 58.6, 50.9, 50.5, 36.7, 35.6, 28.4, 28.3, 28.14. **LRMS** (ESI): trobat per a C₁₁H₁₇NO₄ [M-H]⁻ 226.1054. $[\alpha]_D^{25}$ -27.7 (c 1.00, CHCl₃).

1.6.4.2 Proves de ciclopropanació de **4**. Obtenció de **12**

Utilitzant Br₃CCO₂Na

Sobre una solució de **4** (173 mg, 0.76 mmol), Bu₄NBr (5 mg, 0.015 mmol) i 8 mL DCE anhidre a temperatura ambient sota atmosfera de N₂ s'afegí Br₃CCO₂Na (1.06 g, 3.34 mmol) i es tornà a purgar el sistema amb N₂. La mescla resultant es deixà en agitació a 70 °C durant 2.5 h, tot seguit s'addicionaren 0.3 eq més de Br₃CCO₂Na i es deixà la mescla a 70 °C durant 3 h.

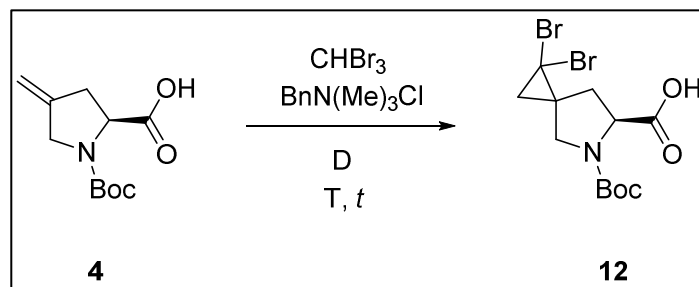
Es refredà la barreja de reacció a temperatura ambient, s'evaporà el dissolvent i s'addicionaren 15 mL CH₂Cl₂ es rentà amb 15 mL HCl (2 M) i amb una dissolució saturada de NaCl (20 mL), s'assecà amb MgSO₄, s'evaporà el dissolvent amb què s'observà un cru brut on majoritàriament es recuperà el material de partida.

Utilitzant CHBr₃¹⁰

Sobre una solució de **4** (250 mg, 1.1 mmol), BnN(Me)₃Cl (14 mg, 0.077 mmol), CHBr₃ (834 mg, 3.3 mmol) i 3 mL del dissolvent **D** a temperatura ambient s'afegiren 7.6 mL NaOH aq (50%) gota a gota i es deixà la mescla resultant en agitació a la temperatura de treball T un temps *t*.

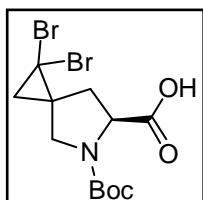
S'addicionaren 10 mL del dissolvent **D** i 10 mL H₂O, es decantaren les fases, es rentà la fase orgànica amb 10 mL HCl (2 N), s'assecà amb Mg₂SO₄ i s'evaporà el dissolvent.

Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la **Taula 22**.



Entrada	D	t	T (°C)	12 (%)
1	CH ₂ Cl ₂	48 h	t.a.	0
2	Toluè	28 h	60	40

Taula 22



12. Sòlid marronós. (6:4 diastereòmer ratio, l'asterix indica els pics del diastereòmer minoritari). $P_f = 124-127$ °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.64-4.53 (m, N-CH, 1H), 3.93-3.87 (m, N-CH₂, 1H), 3.49* (d, $J = 11.1$ Hz, N-CH₂, 1H), 3.33 (d, $J = 10.9$ Hz, N-CH₂, 1H), 2.92 – 1.95 (m, N-CH-CH₂, 2H), 1.90 – 1.72 (m, CH₂CBr₂, 2H), 1.48 (s, C(CH₃)₃, 9H), 1.43* (s, C(CH₃)₃, 9H). **HRMS** (ESI): calculat per a C₁₂H₁₇Br₂NO₄ [M-H]⁻ 395.9452, trobada 395.9456. $[\alpha]_D^{25} -12.45$ (c 1.00, MeOH).

1.6.4.3 Desbromació de **12**. Obtenció de **2**¹⁰

Una suspensió formada per **12** (330 mg, 0.83 mmol) i 8 mL IPA s'escalfà a 40 °C, s'afegí KOH (277 mg, 1.5 mmol) i es deixà la mescla resultant en agitació fins que el sòlid es dissol. Es purgà el sistema amb N₂, s'addicionà Pd/C 10% (66 mg, 0.062 mmol), es purgà el sistema amb H₂ i es mantingué la barreja en agitació a 40 °C

durant 48 h. Es refredà la mescla a temperatura ambient, es filtrà sobre Celite®, es netejà la Celite® amb 10 mL H₂O i s'evaporaren els dissolvents orgànics. S'addicionaren 10 mL *t*-butil metil èter i 10 mL HCl (2 M), es decantaren les fases, s'extragué la fase aquosa amb *t*-Butil metil èter (2 x 10 mL), s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren 166 mg de **2** (83%).

1.6.5 Alternativa. Hidròlisi de **94** i obtenció de **12**. Ruta 3

Una solució formada per **94** (892 mg, 1.96 mmol), 20 mL MeOH, 10 mL THF, 10 mL H₂O i 10 mL KOH aq (50%) es deixà en agitació a temperatura ambient 48 h.

S'evaporaren els dissolvents orgànics i s'acidificà la fase aquosa amb HCl aq (2 M) fins a pH 2. S'addicionaren 30 mL AcOEt, es decantaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb AcOEt (2 x 25 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄, s'evaporà el dissolvent i es purificà el cru mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH 90:10) amb què s'obtingueren 620 mg de **12** (80%).

CAPÍTOL 2

Nova aproximació a un fàrmac antihipertensiu

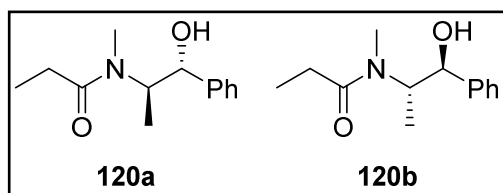
2. NOVA APROXIMACIÓ A UN FÀRMAC ANTIHIPERTENSIU

2.1 Síntesi dels materials de partida

2.1.1 Síntesi de les amides **120a** i **120b**¹¹⁶

Sobre una solució de pseudoefedrina (*S,S* per a la formació de **120a** i *R,R* per a la formació de **120b**) (1 g, 6.05 mmol), Et₃N anhidre (1 mL, 7.26 mmol) i 12 mL CH₂Cl₂ anhidre a temperatura ambient sota atmosfera de N₂ s'afegí l'anhídrid propiònic gota a gota (0.85 mL, 6.657 mmol) i es deixà la mescla resultant en agitació 3 h.

S'addicionaren 4 mL H₂O, es decantaren les fases i es rentà la fase orgànica amb 10 mL d'una dissolució saturada de NaHCO₃ i 10 mL d'una dissolució HCl (1 M). S'assecà la fase orgànica amb MgSO₄, s'evaporà el dissolvent i es purificà el cru mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (AcOEt) amb què s'obtingueren 1.09 g de **120a** (82%, utilitzant *S,S*-pseudoefedrina) i 1.19 g de **120b** (89%, utilitzant *R,R*-pseudoefedrina).



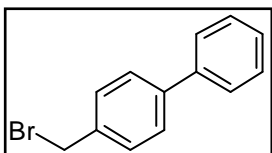
120a i **120b**. Sòlid blanc. (3:1 rotàmer ratio, l'asterix indica els pics del rotàmer minoritari). **Pf** 113-115 °C. **Rf** (AcOEt) = 0.48. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22-

7.41 (m, ArH, 5H), 4.52-4.59 (m, CHOH, 1H), 4.35-4.53 (m, NCHCH₃, 1H), 4.33 (br s, OH, 1H), 3.93-4.03* (m, NCHCH₃, 1H), 2.91* (s, NCH₃, 3H), 2.80 (s, NCH₃, 3H), 2.41-2.56* (m, CH₂CH₃, 2H), 2.22-2.41 (m, CH₂CH₃, 2H), 1.06-1.22 (m, CHCH₃, CH₂CH₃, 6H), 0.97* (d, J = 6.8 Hz, CHCH₃, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 9.3, 9.7*, 14.5, 15.3*, 26.8*, 26.9, 27.6, 32.7*, 58.3, 58.5*, 75.5*, 76.6, 126.5, 127.0, 127.7, 128.4, 128.7, 141.4*, 142.5, 175.1*, 176.2. **IR** (ATR): 3375, 2980-2870, 1611, 1398, 1377, 1121, 1024, 978, 700. **LRMS** (ESI): trobat per a C₁₃H₁₉NO₂ [M+H]⁺ 222.1486.

2.1.2 Síntesi del producte bromat **122**¹²¹

Una solució formada per bifenil-4-metanol (1 g, 5.43 mmol) i 15 mL HBr aq (48%) es deixà en agitació a 100 °C durant 3 h.

S'addicionaren 20 mL H₂O a 0 °C, s'extragué la fase aquosa amb AcOEt (3 x 25 mL), s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren 1.26 g de **122** (94%).



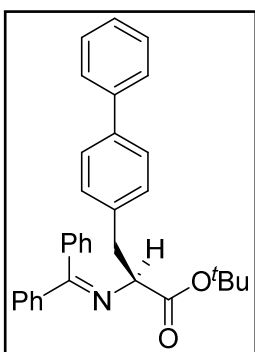
122. Sòlid blanc. **Pf** 84-86 °C. **Rf** (Hexà:AcOEt 80:20) = 0.75. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 – 7.57 (m, ArH, 4H), 7.50 – 7.43 (m, ArH, 4H), 7.41 – 7.35 (m, ArH, 1H), 4.57 (s, CH₂, 2H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 141.51, 140.56, 136.89, 129.63, 128.96, 127.67, 127.24, 33.51. **LRMS** (ESI): trobat per a C₁₃H₁₁Br [M-Br]⁺ 167.0849.

2.1.3 Síntesi de l'aziridina amb grup Boc **128b**

2.1.3.1 Obtenció de la imina **123b**

Sobre una solució de la imina **78** (919 mg, 3.11 mmol), el catalitzador derivat de la cinconidina **80** (162 mg, 0.311 mmol) i 10 mL Toluè:CH₂Cl₂ (7:3) a 0 °C s'afegí **122** (1 g, 4.04 mmol), a continuació s'addicionaren 7 mL KOH (50%) aquós i es deixà en agitació a temperatura ambient 18 h.

Es decantaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄, s'evaporà el dissolvent i es purificà el cru mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 90:10) amb què s'obtingueren 1.36 g de **123b** (95%).



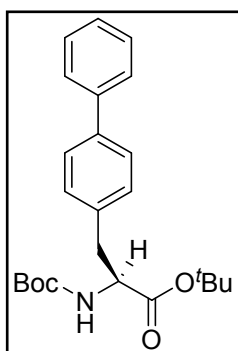
123b. Oli-pasta groguenca. **Rf** (Hexà:AcOEt 90:10) = 0.43. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 – 7.54 (m, ArH, 4H), 7.46 – 7.24 (m, ArH, 11H), 7.13 (d, *J* = 8.2 Hz, ArH, 2H), 6.65 (d, *J* = 6.8 Hz, ArH, 2H), 4.16 (dd, *J* = 9.1, 4.3 Hz, NCH, 1H), 3.24 (qd, *J* = 13.4, 6.7 Hz, CHCH₂, 2H), 1.46 (s, C(CH₃)₃, 9H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 170.94, 170.45, 141.19, 139.69, 139.21, 137.70, 136.47, 130.43, 130.25, 128.87, 128.86, 128.34, 128.20, 128.08, 127.82, 127.20, 127.07, 126.89, 81.31, 68.07, 39.36, 28.21. **IR** (ATR): 3000-2880, 1733, 1621, 1447, 1366, 1216, 1145, 847. **LRMS** (ESI): trobat per a C₃₂H₃₁NO₂ [M+H]⁺ 462.2419.

2.1.3.2 Obtenció de **126b**

Sobre una solució de **123a** (500 mg, 1.08 mmol) i 10 mL THF sota atmosfera de N₂ s'afegí HCl aq (1N, 10.8 mL, 10.8 mmol) i es deixà la mescla resultant en agitació a temperatura ambient 40 min.

La barreja es basificà afegint 1.3 g NaHCO₃ i s'extragué la fase aquosa amb AcOEt (3 x 20 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent. Tot seguit s'addicionaren 6 mL de dioxà, 4 mL H₂O, NaHCO₃ (172 mg, 2.05 mmol) i Boc₂O (330 mg, 1.5 mmol) al cru obtingut i es deixà la mescla resultant en agitació a temperatura ambient 1.5 h. A continuació s'afegiren 0.2 eq més de Boc₂O i es mantingué la barreja en agitació 45 min més.

S'addicionaren 15 mL H₂O i s'extragué la fase aquosa amb Et₂O (3 x 15 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄, s'evaporà el dissolvent i es purificà el cru mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 95:5) amb què s'obtingueren 400 mg de **126b** (93%).



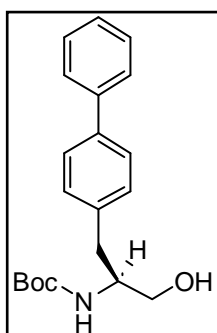
126b. Oli groguenc. **R_f** (Hexà:AcOEt 95:5) = 0.32. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 – 7.55 (m, ArH, 2H), 7.55 – 7.50 (m, ArH, 2H), 7.43 (t, *J* = 7.7 Hz, ArH, 2H), 7.37 – 7.31 (m, ArH, 1H), 7.28 – 7.22 (m, ArH, 2H), 5.05 (d, *J* = 7.8 Hz, NH, 1H), 4.50 (dd, *J* = 13.8, 6.3 Hz, N-CH, 1H), 3.10 (d, *J* = 5.9 Hz, CH-CH₂, 2H), 1.44 (s, C(CH₃)₃, 9H), 1.42 (s, C(CH₃)₃, 9H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 171.0, 155.2, 141.0, 139.8, 135.6, 130.1, 128.8, 127.3, 127.1, 127.1, 82.2, 79.8, 54.9, 38.3, 28.4, 28.1. **IR** (ATR): 3356, 2975, 2930, 1708, 1486, 1364, 1149, 1056, 760. **LRMS** (ESI): trobat per a C₂₄H₃₁NO₄ [M+H]⁺ 398.2321.

2.1.3.3 Obtenció de l'alcohol **127b**

Sobre una solució de **126b** (1.1 g, 2.76 mmol) i 25 mL THF anhidre a 0 °C sota atmosfera de N₂ s'afegí en porcions LiAlH₄ (315 mg, 8.3 mmol, 10 min addició) i es deixà la mescla resultant en agitació a temperatura ambient 18 h.

Es refredà la barreja a 0 °C, s'addicionaren 1.6 mL de MeOH gota a gota, 50 mL d'una dissolució saturada de la sal de Rochelle i es mantingué la mescla resultant en agitació a temperatura ambient durant 30 min.

Es decantaren les fases i la fase aquosa s'extragué amb AcOEt (3 x 25 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, es rentaren amb 20 mL H₂O i 20 mL d'una dissolució saturada de NaCl, s'assecaren amb MgSO₄, s'evaporà el dissolvent i es purificà el cru mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 50:50) amb què s'obtingueren 420 mg de **127b** (47%).

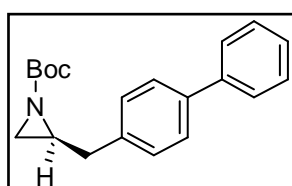


127b. Sòlid groc pàl·lid. P_f = 107-109 °C. R_f (Hexà:AcOEt 50:50) = 0.40. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 – 7.50 (m, ArH, 4H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, ArH, 2H), 7.37 – 7.25 (m, ArH, 3H), 4.81 (m, NH, 1H), 3.91 (br s, N-CH, 1H), 3.75 – 3.65 (m, CH₂-OH, 1H), 3.65 – 3.56 (m, CH₂-OH, 1H), 2.89 (d, J = 7.1 Hz, Ar-CH₂, 2H), 2.44 (br d, J = 28.3 Hz, OH, 1H), 1.42 (s, C(CH₃)₃, 9H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 156.3, 140.9, 139.6, 137.0, 129.8, 128.8, 127.3, 127.3, 127.1, 79.9, 64.4, 53.8, 37.2, 28.4. **LRMS** (ESI): trobat per a C₂₀H₂₅NO₃ [M+H]⁺ 350.1741.

2.1.3.4 Obtenció de l'aziridina amb grup Boc **128b** (S)

Sobre una solució formada per **127b** (120 mg, 0.366 mmol), TsCl (84 mg, 0.44 mmol) i 8 mL Et₂O anhidre s'afegí KOH triturat (82 mg, 1.46 mmol) i es deixà en agitació a temperatura ambient durant 7 h.

S'addicionaren 15 mL H₂O a 0 °C, es decantaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb Et₂O (2 x 15 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, es rentaren amb una dissolució saturada de NaCl, s'assecaren amb MgSO₄, s'evaporà el dissolvent i es purificà el cru mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 50:50) amb què s'obtingueren 95 mg de **128b** (83%).



128b. Sòlid blanc. R_f (Hexà:AcOEt 50:50) = 0.85. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 – 7.53 (m, ArH, 4H), 7.47 – 7.37 (m, ArH, 4H), 7.37 – 7.32 (m, ArH, 1H), 2.99 (dd, J = 14.6, 6.1

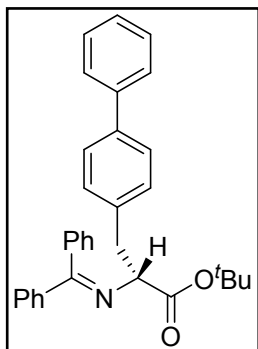
Hz, Ar-CH₂, 1H), 2.74 (dd, *J* = 14.6, 6.0 Hz, Ar-CH₂, 1H), 2.67 (qd, *J* = 6.0, 3.7 Hz, N-CH, 1H), 2.35 (d, *J* = 5.9 Hz, N-CH₂, 1H), 2.07 (d, *J* = 3.6 Hz, N-CH₂, 1H), 1.46 (s, C(CH₃)₃, 9H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 162.5, 141.1, 139.6, 137.2, 129.3, 128.8, 127.3, 127.2, 127.1, 81.2, 38.4, 38.2, 31.5, 28.0. **LRMS** (ESI): trobat per a C₂₀H₂₃NO₂ [M+H]⁺ 309.1745.

2.1.4 Síntesi de l'aziridina amb grup tosil **121a** i **121b** (Mètode 1)

2.1.4.1 Obtenció de la imina **123a**

Sobre una solució de la imina **78** (2.5 g, 8.46 mmol), el catalitzador derivat de la cinconidina **71** (356 mg, 0.846 mmol) i 25 mL Toluè:CH₂Cl₂ (7:3) a 0 °C s'afegí **122** (2.72 g, 11 mmol), a continuació s'addicionaren 18 mL KOH (50%) aquós i es deixà en agitació a temperatura ambient 18 h.

Es decantaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄, s'evaporà el dissolvent i es purificà el cru mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 90:10) amb què s'obtingueren 3.03 g de **123a** (78%).



123a. Oli groguenc. **Rf** (Hexà:AcOEt 90:10) = 0.43. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 – 7.54 (m, ArH, 4H), 7.46 – 7.24 (m, ArH, 11H), 7.13 (d, *J* = 8.2 Hz, ArH, 2H), 6.65 (d, *J* = 6.8 Hz, ArH, 2H), 4.16 (dd, *J* = 9.1, 4.3 Hz, NCH, 1H), 3.24 (qd, *J* = 13.4, 6.7 Hz, CHCH₂, 2H), 1.46 (s, C(CH₃)₃, 9H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 170.94, 170.45, 141.19, 139.69, 139.21, 137.70, 136.47, 130.43, 130.25, 128.87, 128.86, 128.34, 128.20, 128.08, 127.82, 127.20, 127.07, 126.89, 81.31, 68.07, 39.36, 28.21. **IR** (ATR): 3000-2880, 1733, 1621, 1447, 1366, 1216, 1145, 847. **LRMS** (ESI): trobat per a C₃₂H₃₁NO₂ [M+H]⁺ 462.2419.

2.1.4.2 Obtenció dels compostos **124a** i **124b**

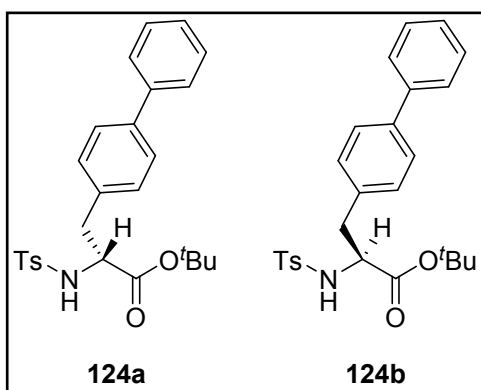
Sobre una solució de **123a** (per a la formació de **124a**) o **123b** (per a la formació de **124b**) (2.95 g, 6.39 mmol) i 50 mL THF s'afegí una dissolució de HCl (1 N, 64

mL, 64 mmol) i es deixà la mescla resultant en agitació a temperatura ambient durant 40 min.

La barreja es basificà afegint 7.5 g de NaHCO₃, es decantaren les fases, s'extragué la fase aquosa amb AcOEt (3 x 30mL), s'assecà amb MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent.

Al cru obtingut sota atmosfera de N₂ s'addicionaren 20 mL CH₂Cl₂ anhidre, TsCl (1.34 g, 7.03 mmol), DMAPcat., Et₃N anhidre gota a gota (1.07 mL, 7.67 mmol) i es deixà la mescla resultant en agitació a temperatura ambient 48 h.

S'addicionaren 20 mL H₂O, es decantaren les fases, la fase orgànica es rentà amb 20 mL H₂O i s'assecà amb MgSO₄. S'evaporà el dissolvent i es purificà el cru mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 90:10) amb què s'obtingueren 2.05 g de **124a** (72%) o 2.22 g de **124b** (78%).



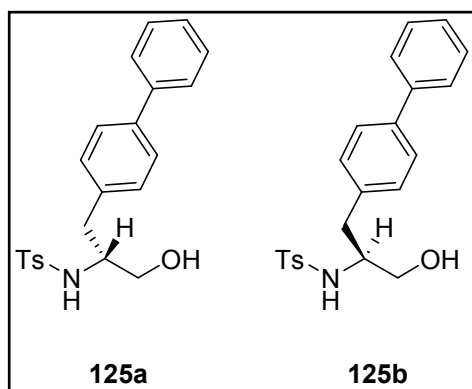
124a i **124b**. Sòlid blanquinós. **P_f** = 127-130 °C. **R_f** (Hexà:AcOEt 90:10) = 0.37. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) **δ** 7.73 – 7.62 (m, ArH, 2H), 7.62 – 7.52 (m, ArH, 2H), 7.52 – 7.38 (m, ArH, 4H), 7.35 (dt, *J* = 9.3, 4.3 Hz, ArH, 1H), 7.29 – 7.16 (m, ArH, 4H), 5.11 (d, *J* = 9.2 Hz, NH, 1H), 4.11 (dt, *J* = 9.2, 6.1 Hz, N-CH, 1H), 3.05 (d, *J* = 6.1 Hz, Ar-CH₂, 2H), 2.35 (s, Ar-CH₃, 3H), 1.22 (s, C(CH₃)₃, 9H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) **δ** 169.9, 143.6, 140.8, 140.1, 136.9, 134.5, 130.2, 129.7, 128.9, 127.4, 127.3, 127.1, 127.1, 82.8, 57.0, 39.4, 27.8, 21.5. **IR** (ATR): 3291, 3029, 2977, 1705, 1596, 1337, 1155, 1082, 758; **LRMS** (ESI): trobat per a C₂₆H₂₉NO₄S [M+NH₄]⁺ 469.2141.

2.1.4.3 Obtenció dels alcohols **125a** i **125b**

Sobre una solució de **124a** (per a la formació de **125a**) o **124b** (per a la formació de **125b**) (2 g, 4.4 mmol) i 30 mL THF anhidre a 0 °C sota atmosfera de N₂ s'afegí en porcions LiAlH₄ (505 mg, 13.3 mmol, 10 min addició) i es deixà la mescla resultant en agitació a temperatura ambient 18 h.

Es refredà la barreja a 0 °C, s'addicionaren 3 mL de MeOH gota a gota, 40 mL d'una dissolució saturada de la sal de Rochelle i es mantingué la mescla resultant en agitació a temperatura ambient durant 30 min.

Es decantaren les fases i la fase aquosa s'extragué amb AcOEt (3 x 30 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, es rentaren amb 30 mL H₂O i 30 mL d'una dissolució saturada de NaCl, s'assecaren amb MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren 1.67 g de **125** (96%).



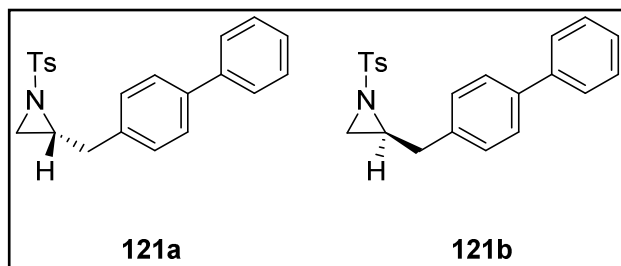
125a i **125b**. Sòlid blanc. $P_f = 122-125$ °C. **Rf** (Hexà:AcOEt 50:50) = 0.33. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 – 7.52 (m, ArH, 4H), 7.49 – 7.41 (m, ArH, 2H), 7.41 – 7.32 (m, ArH, 3H), 7.15 (d, $J = 7.9$ Hz, ArH, 2H), 7.04 (d, $J = 8.2$ Hz, ArH, 2H), 4.89 (br s, NH, 1H), 3.70 (ddd, $J = 11.1, 4.0, 1.5$ Hz, CH₂-OH, 1H), 3.59 (dd, $J = 11.2, 4.8$ Hz, CH₂-OH, 1H), 3.50 (br s, N-CH, 1H), 2.84 (dd, $J = 13.9, 6.6$ Hz, Ar-CH₂, 1H), 2.71 (dd, $J = 13.9, 7.7$ Hz, Ar-CH₂, 1H), 2.29 (s, CH₃, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 143.4, 140.6, 139.6, 137.0, 135.9, 129.7, 129.6, 128.9, 127.4, 127.3, 127.1, 126.9, 64.5, 56.9, 37.5, 21.5. **IR** (ATR): 3460, 3155, 2930, 1598, 1486, 1301, 1150, 1091, 1038, 760. **HRMS** (ESI): calculat per a C₂₂H₂₄NO₃S [M+H]⁺ 382.1471, trobada 382.1477.

2.1.4.4 Obtenció de les aziridines amb grup tosil **121a** i **121b**

Sobre una solució formada per **125** (1.65 g, 4.3 mmol), TsCl (990 mg, 5.2 mmol) i 70 mL Et₂O anhidre sota atmosfera de N₂ s'afegí KOH triturat (965 mg, 17.2 mmol) i es deixà en agitació a temperatura ambient durant 18 h.

S'addicionaren 100 mL H₂O a 0 °C, es decantaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb Et₂O (2 x 100 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, es rentaren amb una dissolució saturada de NaCl, s'assecaren amb MgSO₄, s'evaporà el dissolvent i es purificà el cru mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 50:50).

Finalment s'obtingueren 1.28 g de **121** (83%).



121a i **121b**. Sòlid blanc. $P_f = 135-138$ °C. R_f (Hexà:AcOEt 50:50) = 0.33. **RMN de 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 – 7.65 (m, ArH, 2H), 7.59 – 7.54 (m, ArH, 2H), 7.48 – 7.41 (m, ArH, 2H), 7.39 – 7.32 (m, ArH, 3H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, ArH, 2H), 7.13 – 7.08 (m, ArH, 2H), 3.03 – 2.94 (m, N-CH, 1H), 2.90 (dd, $J = 14.4, 4.9$ Hz, Ar- CH_2 , 1H), 2.76 (d, $J = 6.8$ Hz, N- CH_2 , 1H), 2.66 (dd, $J = 14.4, 7.5$ Hz, Ar- CH_2 , 1H), 2.25 (s, CH_3 , 3H), 2.21 (d, $J = 4.5$ Hz, N- CH_2 , 1H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 144.4, 140.8, 139.5, 136.2, 134.9, 129.6, 129.2, 128.9, 127.9, 127.3, 127.1, 127.0, 41.5, 37.2, 32.8, 21.5. **IR** (ATR): 2920, 2853, 1595, 1485, 1316, 1160, 1088, 939, 764. **HRMS** (ESI): calculat per a $C_{22}H_{22}NO_2S$ $[M+H]^+$ 364.1366, trobada 364.1371. $[\alpha]_D^{25}$ (**121a**) +23.7 (c 1.00, $CHCl_3$). $[\alpha]_D^{25}$ (**121b**) -22.8 (c 1.00, $CHCl_3$).

Determinació de la puresa enantiomèrica per HPLC

La determinació de la puresa enantiomèrica de **121a** i **121b** s'obtingué mitjançant HPLC, els productes van ser separats en dos pics anàlegs amb t_R 20.8 min (*R* enantiòmer) y t_R 22.9 min (*S* enantiòmer) utilitzant una columna CHIRALPAK® IA (0.46 cm Ø x 25 cm) i una barreja d'eluent hexà/isopropanol 90:10. Vam obtenir **121a** amb una relació enantiomèrica de 85:15 i **121b** amb una relació enantiomèrica de 82:18.

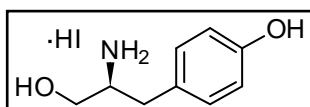
2.1.5 Síntesi de les aziridines amb grup Tosil **121a** i **121b** (Mètode 2)

2.1.5.1 Obtenció de l'aminoalcohol **130**¹²⁴

Sobre una solució de *L*-tirosina (5 g, 27.6 mmol), $NaBH_4$ (2.5 g, 66.24 mmol) i THF anhidre a temperatura ambient sota atmosfera de N_2 s'afegí I_2 (7 g, 27.6 mmol) dissolt en 20 mL THF anhidre gota a gota durant 40 min. Tot seguit s'escalfà la mescla resultant a reflux i es deixà en agitació 18 h.

Es refredà la barreja a temperatura ambient, s'addicionaren 15 mL MeOH gota a gota i s'evaporà el dissolvent. S'afegiren 30 mL HCl (2 M) i es tornà evaporà el dissolvent. S'addicionaren 50 mL EtOH i s'evaporà el dissolvent (aquest procés es repetí dues vegades més). S'addicionaren 50 mL EtOH a 40 °C i es filtrà la suspensió obtinguda. S'evaporà el dissolvent fins que es començà a observar l'aparició d'un precipitat blanc. Es deixà la mescla a 5 °C durant 24 h per tal de que precipités el sòlid.

Es filtrà el sòlid amb que s'obtingueren 5.037 g de **130** (62%).



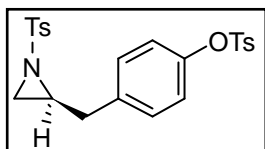
130. Sòlid blanc. $P_f = 210-215$ °C. **RMN de 1H** (400 MHz, DMSO) δ 7.03 (d, $J = 8.4$ Hz, ArH, 2H), 6.70 (d, $J = 8.4$ Hz, ArH, 2H), 3.48 (dd, $J = 11.4, 3.4$ Hz, CH_2-OH , 1H), 3.34 (dd, $J = 11.4, 6.0$ Hz, CH_2-OH , 1H), 3.22 (m, NH_2-CH , 1H), 2.75 (dd, $J = 13.7, 5.6$ Hz, Ar- CH_2 , 1H), 2.67 (dd, $J = 13.6, 8.8$ Hz, Ar- CH_2 , 1H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, DMSO) δ 156.1, 130.1, 126.3, 115.3, 59.6, 53.9, 34.0.

2.1.5.2 Obtenció de l'aziridina **131**

A una solució de **130** (200 mg, 0.68 mmol), TsCl (547 mg, 2.71 mmol) i 5 mL Et₂O anhidre sota atmosfera de N₂ s'afegí KOH triturat (458 mg, 8.16 mmol) i es deixà la mescla resultant en agitació a temperatura ambient 18 h.

S'addicionaren 20 mL H₂O a 0 °C i es decantaren les fases. La fase aquosa s'extragué amb Et₂O (2 x 20 mL), s'ajuntaren les fases orgàniques i s'assecaren amb MgSO₄. S'evaporà el dissolvent i es purificà el cru mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 50:50) amb què s'obtingueren 210 mg de **131** (68%).

NOTA: Altres proves utilitzant com a base Et₃N o K₂CO₃ donaren rendiments més baixos.



131. Sòlid blanc. $P_f = 106-110$ °C. R_f (Hexà:AcOEt 50:50) = 0.64. **RMN de 1H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (d, $J = 8.3$ Hz, ArH,

2H), 7.64 (d, $J = 8.3$ Hz, ArH, 2H), 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz, ArH, 2H), 7.23 (d, $J = 8.0$ Hz, ArH, 2H), 6.95 (d, $J = 8.6$ Hz, ArH, 2H), 6.75 (d, $J = 8.6$ Hz, ArH, 2H), 2.92 – 2.79 (m, N-CH, Ar-CH₂, 2H), 2.70 (d, $J = 6.7$ Hz, N-CH₂, 1H), 2.56 (dd, $J = 14.3, 7.3$ Hz, Ar-CH₂, 1H), 2.45 (s, CH₃, 3H), 2.44 (s, CH₃, 3H), 2.12 (d, $J = 4.4$ Hz, N-CH₂, 1H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 148.3, 145.4, 144.7, 136.1, 134.6, 132.3, 129.8, 129.8, 129.6, 128.4, 127.8, 122.2, 40.9, 36.7, 32.7, 21.7, 21.6. **IR** (ATR): 2923, 2851, 1596, 1502, 1363, 1155, 813, 727. **HRMS** (ESI): calculat per a C₂₃H₂₃NO₅S₂ [M+H]⁺ 458.1021.

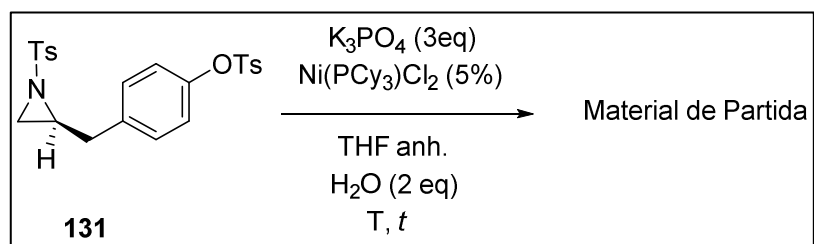
2.1.5.3 Proves d'acoblament de Suzuki

Proves amb Ni (II) (Mètode 1)

Una barreja formada per **131** (100 mg, 0.219 mmol)(assecat al dessecador amb P₂O₅), àcid borònic (40 mg, 0.328 mmol)(assecat al dessecador amb P₂O₅), Ni(PCy₃)Cl₂ (8 mg, 0.011 mmol), K₃PO₄ (139 mg, 0.657 mmol)(triturat en un morter) i 3 mL THF anhidre sota atmosfera de N₂ es mantingué en agitació a temperatura ambient durant 1 h. A continuació s'afegí K₃PO₄ (111 mg, 2.4 eq) es deixà la mescla resultant 10 min. a temperatura ambient i tot seguit s'addicionà H₂O (0.08 mL, 0.438 mmol). La barreja es mantingué en agitació a la temperatura de treball T un temps *t*.

S'addicionaren 10mL H₂O i 10 mL CH₂Cl₂, es decantaren les fases i la fase aquosa s'extragué amb CH₂Cl₂ (2 x 10 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent.

Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la **Taula 23**.



Entrada	t (h)	T	Observacions
1	24	t.a.	Recuperació Material de Partida
2	48	t.a.	Recuperació Material de Partida
3 ¹	48	t.a.	Recuperació Material de Partida
4 ²	48	t.a.	Recuperació Material de Partida

¹ K_3PO_4 triturat en un morter i assecat al dessecador amb P_2O_5

²THF desgasat

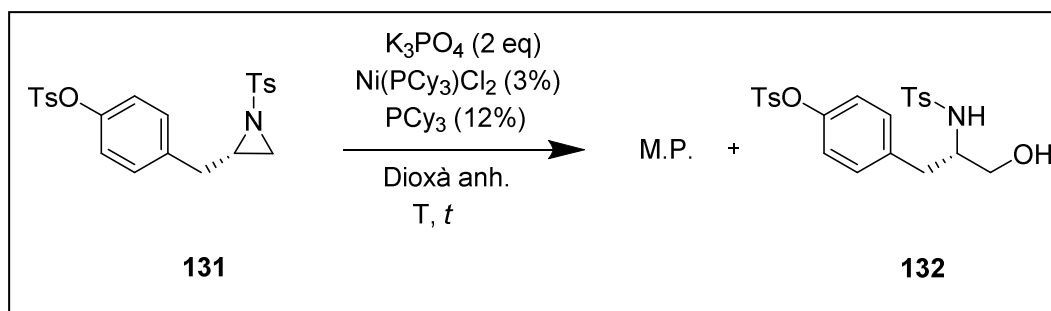
Taula 23

Proves amb Ni (II) (Mètode 2)

Una barreja formada per **131** (100 mg, 0.219 mmol), àcid borònic (40 mg, 0.328 mmol), $\text{Ni}(\text{PCy}_3)\text{Cl}_2$ (4.5 mg, 0.007 mmol), PCy_3 (7.4 mg, 0.026 mmol), K_3PO_4 (93 mg, 0.438 mmol) (tots els reactius assecats al dessecador amb P_2O_5) i 3 mL Dioxà anhidre sota atmosfera de N_2 es mantingué en agitació a la temperatura de treball T durant un temps t.

S'addicionaren 10 mL d'una dissolució de NaOH (1 M) i 10 mL Et_2O , es decantaren les fases, la fase orgànica es rentà amb una dissolució saturada de NaCl, s'assecà amb MgSO_4 i s'evaporà el dissolvent.

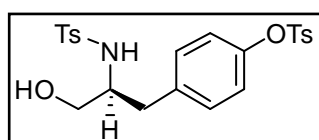
Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la **Taula 11**.



Entrada	t (h)	T (°C)	Observacions
1	2,5	t.a.	M.P.
2	2	50	M.P.
3	18	75	M.P.
4	4	100	M.P.
5	18	110	Majoritàriament 132
6	18	120	Quantitativament 132
7*	24	50	Barreja complexa productes
8*	18	100	Barreja complexa productes

*Dioxà sec sobre Na

Taula 11. Resultats de les proves amb catalitzador de Ni(II)



132. Sòlid blanc. $P_f = 89-92$ °C. R_f (Hexà:AcOEt 50:50) = 0.20. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, ArH, 2H), 7.56 (d, $J = 8.3$ Hz, ArH, 2H), 7.31 (dd, $J = 8.5, 0.6$ Hz, ArH, 2H), 7.22 (dd, $J = 8.5, 0.5$ Hz, ArH, 2H), 6.90 (d, $J = 8.6$ Hz, ArH, 2H), 6.79 (d, $J = 8.6$ Hz, ArH, 2H), 4.80 (d, $J = 7.4$ Hz, NH, 1H), 3.64 – 3.54 (m, $\text{CH}_2\text{-OH}$, 1H), 3.51 – 3.36 (m, $\text{CH}_2\text{-OH}$, N-CH, 2H), 2.76 (dd, $J = 13.9, 6.8$ Hz, Ar- CH_2 , 1H), 2.65 (dd, $J = 13.9, 7.5$ Hz, Ar- CH_2 , 1H), 2.45 (s, CH_3 , 3H), 2.42 (s, CH_3 , 3H). **LRMS** (ESI): trobat per a $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 476.1229.

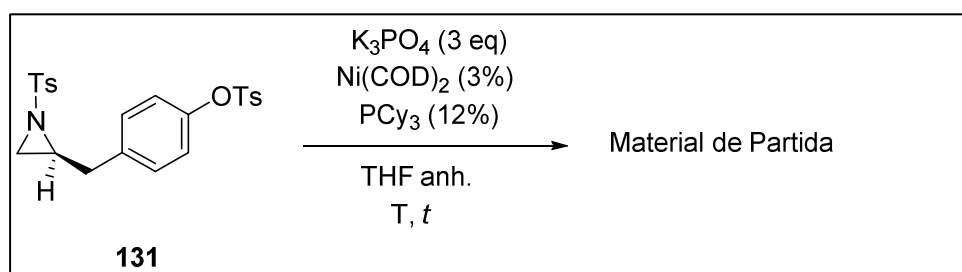
Proves amb Ni (0)

Sobre una solució de l'àcid borònic (40 mg, 0.328 mmol), K_3PO_4 (139 mg, 0.657 mmol) (assecats al dessecador amb P_2O_5) i 2 mL THF anhidre sota atmosfera de N_2 s'afegí $\text{Ni}(\text{COD})_2$ (2 mg, 0.007 mmol) i PCy_3 (7.4 mg, 0.026 mmol) (pesats en una

dry-bag) i dissolts en 1 mL THF anhidre via cànula. La mescla resultant es mantingué en agitació a temperatura ambient durant 10 min. A continuació s'afegí **131** (100 mg, 0.219 mmol) (assecat al dessecador amb P₂O₅) dissolt en 1 mL THF anhidre via cànula, es deixà la barreja en agitació a la temperatura de treball T durant un temps *t*.

S'addicionaren 10mL H₂O i 10 mL AcOEt, es decantaren les fases, la fase aquosa s'extragué amb AcOEt (2 x 10 mL), s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent.

Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la **Taula 24**.



Entrada	<i>t</i> (h)	T (°C)	Observacions
1	5	t.a.	M.P.
2	48	t.a.	M.P.
3	24	50	M.P.

Taula 24

Altres proves utilitzant com a patró el p-toluensulfonat de fenil

Prova 1

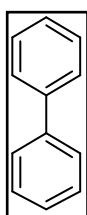
Una barreja formada per el *p*-toluensulfonat de fenil (54 mg, 0.219 mmol), àcid borònic (40 mg, 0.328 mmol), Ni(PCy₃)Cl₂ (4.5 mg, 0.007 mmol), PCy₃ (7.4 mg, 0.026 mmol), K₃PO₄ (93 mg, 0.438 mmol) (tots els reactius assecats al dessecador amb P₂O₅) i 3 mL Dioxà anhidre sota atmosfera de N₂ es mantingué en agitació a 130 °C durant 48 h.

S'addicionaren 10 mL d'una dissolució de NaOH (1 M) i 10 mL Et₂O i es decantaren les fases. La fase orgànica es rentà amb una dissolució saturada de NaCl, s'assecà amb MgSO₄, s'evaporà el dissolvent i es purificà el cru mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 90:10) amb què s'obtingueren 30 mg de **bifenil** (91%).

Prova 2

Sobre una solució de l'àcid borònic (40 mg, 0.328 mmol), K₃PO₄ (139 mg, 0.657 mmol) (assecats al dessecador amb P₂O₅) i 2 mL THF anhidre sota atmosfera de N₂ s'afegí Ni(COD)₂ (2 mg, 0.007 mmol) i PCy₃ (7.4 mg, 0.026 mmol) (pesats en una *dry bag*) i dissolts en 1 mL THF anhidre via cànula i la mescla resultant es mantingué en agitació a temperatura ambient durant 10 min. A continuació s'afegí el *p*-toluensulfonat de fenil (54 mg, 0.219 mmol) (assecat al dessecador amb P₂O₅) dissolt en 1 mL THF anhidre via cànula, es deixà la barreja en agitació a temperatura ambient 24 h.

S'addicionaren 10 mL H₂O i 10 mL AcOEt, es decantaren les fases i la fase aquosa s'extragué amb AcOEt (2 x 10 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄, s'evaporà el dissolvent i es purificà el cru mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 90:10) amb què s'obtingueren 11 mg de **bifenil** (33%).



Bifenil. Sòlid blanc. **R_f** (Hexà:AcOEt 90:10) = 0.85. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, *J* = 7.3 Hz, *ArH*, 4H), 7.45 (t, *J* = 7.6 Hz, *ArH*, 4H), 7.35 (t, *J* = 7.3 Hz, *ArH*, 2H).

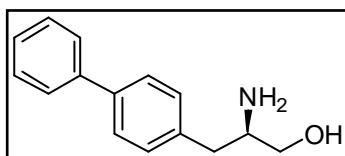
2.1.6 Síntesi de l'aziridina amb grup tosil 121b (Mètode 3: *L*-fenilalanina)

2.1.6.1 Obtenció de 135

Sobre una solució de LiAlH₄ (236 mg, 6.21 mmol) i 20 mL THF anhidre a 0 °C sota atmosfera de N₂ s'afegí l'àcid (R)-3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-aminopropanoic en 5 mL

THF anhidre gota a gota (500 mg, 2.07 mmol) i es deixà la mescla resultant en agitació a 0 °C durant 1 h i després a reflux durant 48 h.

Es refredà la mescla a 0 °C, s'addicionaren 2.1 mL NaOH (1 M), filtrem la barreja i netegem el sòlid amb 20 mL AcOEt. Les aigües mares s'acidificaren amb HCl (1 M), es decantaren les fases, la fase aquosa àcida es basificà amb una dissolució saturada de Na₂CO₃ fins a pH≈9-10 i s'extragué la fase aquosa amb AcOEt (3 x 25 mL) i CH₂Cl₂ (3 x 25 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren 420 mg de **135** (90%).



135. Sòlid blanc. $P_f = 143-147$ °C. R_f (Hexà:AcOEt 90:10) = 0.85. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 – 7.49 (m, ArH, 4H), 7.44 (dd, $J = 10.4, 4.8$ Hz, ArH, 2H), 7.38 – 7.30 (m, ArH, 1H), 7.27 (d, $J = 8.3$ Hz, ArH, 2H), 3.67 (dd, $J = 10.5, 3.9$ Hz, CH₂-OH, 1H), 3.41 (dd, $J = 10.5, 7.2$ Hz, CH₂-OH, 1H), 3.16 (tdd, $J = 7.2, 4.2, 2.6$ Hz, CH-NH₂, 1H), 2.84 (dd, $J = 13.5, 5.2$ Hz, Ar-CH₂, 1H), 2.58 (dd, $J = 13.5, 8.6$ Hz, Ar-CH₂, 1H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 140.1, 139.1, 137.7, 129.7, 128.8, 127.1, 126.4, 126.4, 65.6, 54.3, 39.6. **IR** (ATR): 3345, 3272, 3172, 2841, 1601, 1487, 1125, 1062, 705. **HRMS** (ESI): calculat per a C₁₅H₁₈NO [M+H]⁺ 228.1383, trobada 228.1380.

2.1.6.2 Obtenció de la aziridina amb grup tosil **121b**

Sobre una solució de **135** (7.3 g, 32.1 mmol), TsCl (15.3 g, 80.25 mmol), i 500 mL Et₂O anhidre a temperatura ambient sota atmosfera de N₂ s'afegí KOH triturat (10.8 g, 193 mmol) i es deixà la mescla en agitació a temperatura ambient 24 h.

S'addicionaren 500 mL de gel, s'extragué la fase aquosa amb Et₂O (2 x 300 mL) i 300 mL CH₂Cl₂. S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄, s'evaporà el dissolvent i es purificà el cru mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (Heptà:AcOEt 50:50) amb què s'obtingueren 8.012 g de **121b** (87%).

2.1.7 Intents de síntesi de l'aziridina amb grup triflat (133)

2.1.7.1 Utilitzant Et₃N

Sobre una solució de **130** (200 mg, 0.68 mmol), DMAPcat. i 3 mL CH₂Cl₂ anhidre a temperatura ambient sota atmosfera de N₂ s'afegí Et₃N anhidre gota a gota (0.59 mL, 4.22 mmol). A continuació es refredà la barreja resultant a 0 °C, s'addicionà Tf₂O gota a gota [(1M en CH₂Cl₂, 2.44 mL, 2.44 mmol) o (pur, 0.41 mL, 2.44 mmol)] i es deixà la mescla en agitació a temperatura ambient durant 18 h.

S'addicionaren 10 mL H₂O, es decantaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent. Es purificà el cru mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 90:10) amb què s'obtingué una barreja complexa de productes on no s'observà material de partida ni producte final però per masses s'observà l'obtenció d'un possible producte monotriflat [M+H]⁺: 299.04.

2.1.7.2 Utilitzant **130** i piridina

Sobre una solució de l'amina lliure de **130** (97 mg, 0.58 mmol), 3 mL Et₂O anhidre i piridina anhidre (0.3 mL, 3.7 mmol) a 0 °C sota atmosfera de N₂ s'afegí Tf₂O gota a gota (0.44 mL, 2.61 mmol) i es deixà la mescla en agitació a 0 °C durant 20 min i a temperatura ambient durant 48 h.

S'evaporà el dissolvent amb què s'obtingué una barreja complexa de productes on no s'observà material de partida ni producte final.

2.2 Proves d'apertura de les aziridines

2.2.1 Utilitzant l'aziridina amb grup Boc (128b)

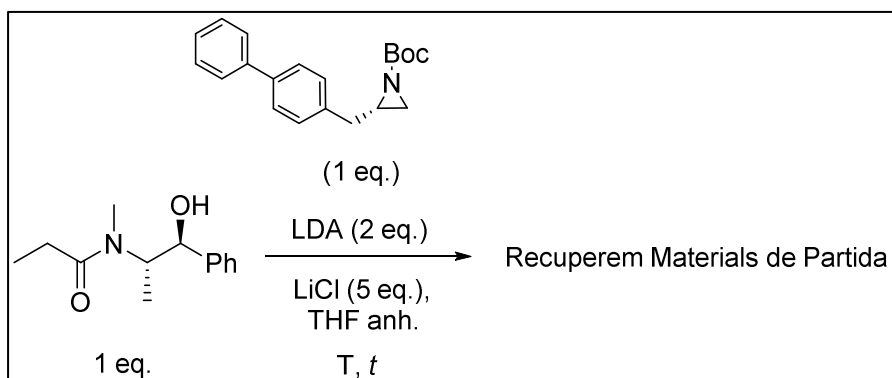
Sobre una solució de LiCl (0.5 M en THF anh., 1.45 mL, 0.727 mmol), DIPA anhidre (0.043 mL, 0.305 mmol) i 1 mL THF anhidre a -78 °C sota atmosfera de N₂ s'afegí *n*-BuLi (2.5 M en hexà, 0.116 mL, 0.291 mmol) i es deixà la mescla resultant en

agitació a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ durant 30 min. Es refredà la mescla a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, s'afegí **120a** dissolt en 1 mL THF anhidre (32 mg, 0.145 mmol) i es deixà la mescla resultant en agitació a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durant 1 h.

La barreja s'escalfà a temperatura ambient i tot seguit es tornà a refredà a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, s'addicionà la aziridina **128b** dissolta en 1 mL THF anhidre gota a gota (45 mg, 0.145 mmol) i es deixà la mescla en agitació a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durant 1 h i després a la temperatura de treball T durant un temps t.

S'addicionaren 10 mL d'una dissolució saturada de NH_4Cl i 10 mL CH_2Cl_2 , es decantaren les fases i la fase aquosa s'extragué amb CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 , s'evaporà el dissolvent i es purificà el cru mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 50:50).

Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la **Taula 25**.



Entrada	t (h)	T ($^{\circ}\text{C}$)	Observacions
1	4	t.a.	M.P.
2	1,5	40	M.P.
3	2,5	50	M.P.
4	18	63	M.P.

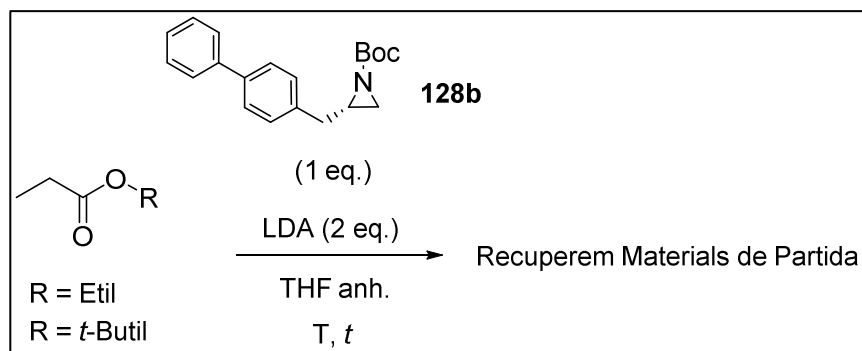
Taula 25

2.2.2 Altres proves utilitzant l'aziridina amb grup Boc (128b)

Sobre una solució de DIPA anhidre (0.043 mL, 0.305 mmol) i 2 mL THF anhidre a -78 °C sota atmosfera de N₂ s'afegí *n*-BuLi (2.5 M en hexà, 0.083 mL, 0.208 mmol) i es deixà la mescla resultant en agitació a -30 °C durant 30 min. Es refredà la mescla a -78 °C, s'afegí l'èster corresponent dissolt en 1 mL THF anhidre (0.222 mmol) i es deixà la mescla resultant en agitació a -78 °C durant 1 h.

La barreja s'escalfà a temperatura ambient i tot seguit es tornà a refredà a -20 °C, s'addicionà l'aziridina **128b** dissolta en 1 mL THF anhidre gota a gota (43 mg, 0.139 mmol) i es deixà la mescla en agitació a -20 °C durant 1 h i després a la temperatura de treball T durant un temps *t*.

S'addicionaren 10 mL d'una dissolució saturada de NH₄Cl i 10 mL CH₂Cl₂, es decantaren les fases i la fase aquosa s'extragué amb CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄, s'evaporà el dissolvent i es purificà el cru mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 50:50). Els resultats obtinguts a les proves es resumeixen a la **Taula 26**.



Entrada	R	<i>t</i> (h)	T (°C)	Observacions
1	Etil	4	t.a.	M.P.
2	<i>t</i> -Butil	18	t.a.	M.P.
3	<i>t</i> -Butil	7	60	M.P.
4*	<i>t</i> -Butil	24	60	M.P.

*S'afegiren 3,5 eq de LiCl anhidre (0,5 M en THF).

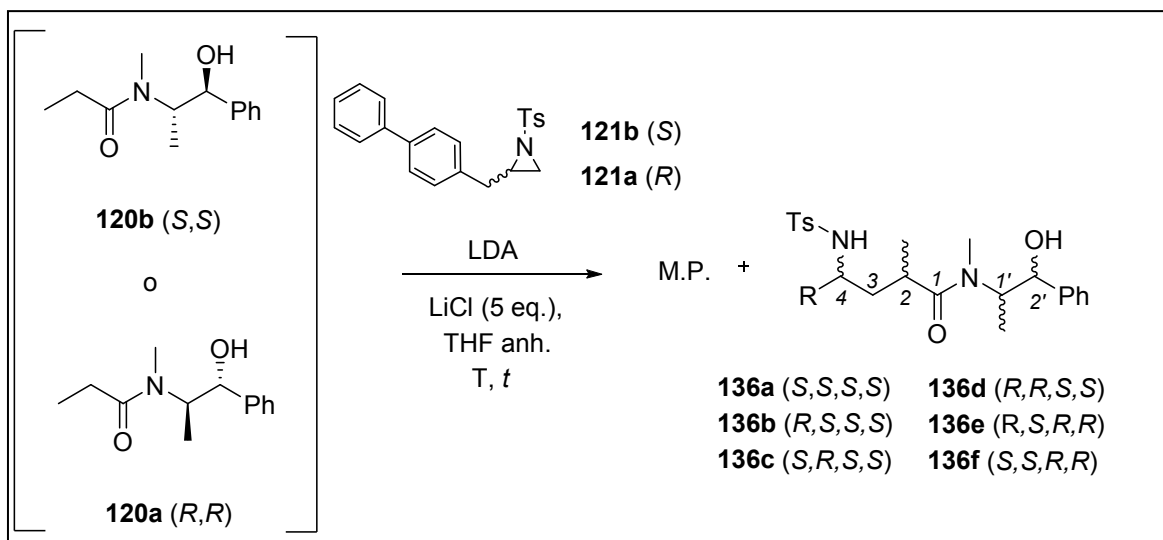
Taula 26

2.2.3 Utilitzant l'aziridina amb grup tosil (**121a** **121b**)

Sobre una solució de LiCl (5 eq) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ sota atmosfera de N_2 s'afegí LDA (n eq), tot seguit **120a** dissolt en THF anhidre (n eq) i es deixà la mescla resultant en agitació a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durant 1 h. La barreja s'escalfà a temperatura ambient i tot seguit es tornà a refredà a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, s'addicionà la aziridina corresponent (**121a**, **121b**) dissolta en THF anhidre gota a gota (1 eq) i es deixà la mescla en agitació a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durant 2 h i després a la temperatura de treball T durant un temps t .

S'addicionà una dissolució saturada de NH_4Cl i CH_2Cl_2 , es decantaren les fases, la fase aquosa s'extragué amb CH_2Cl_2 (x 3), s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 , s'evaporà el dissolvent i es purificà el cru mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 50:50).

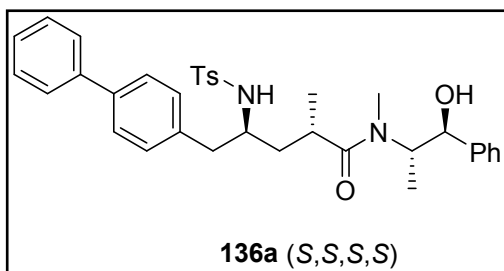
Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la **Taula 12**.



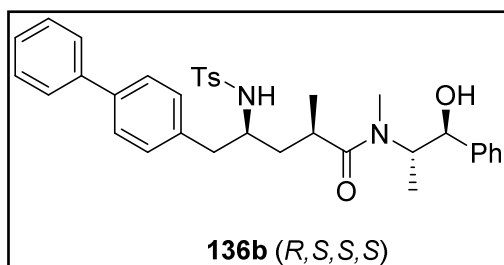
Entrada	Aziridina	Amida	LDA	T (°C)	t (h)	Observacions
1	121a (0,1 g)	120b (1 eq)	in situ (2 eq)	-20	2	M.P.
2	121a (0,1 g)	120b (1 eq)	in situ (2 eq)	t.a.	18	9% (136a)
3	121a (0,1 g)	120b (1 eq)	in situ (3 eq)	60	7	29% (62:38, 136a:136b)
4	121a (0,1 g)	120b (1,5 eq)	in situ (3,2 eq)	t.a.	48	M.P.
5	121b (0,5 g)	120b (1 eq)	comercial (2 eq)	t.a.	48	75% (70:30, 136c:136d)
6	121a (4 g)	120a (1 eq)	comercial (2 eq)	t.a.	24	25% (57:43, 136e:136f)
7*	121a (4 g)	120a (1 eq)	comercial (2,2 eq)	t.a.	24	M.P.
8	121a (2,2 g)	120a (1 eq)	comercial (2 eq)	t.a.	24	9% (136e)
9	121a (1,17 g)	120a (1 eq)	comercial (2,2 eq)	t.a.	24	53% (68:32, 136e:136f)
10	121a (1,15 g)	120a (1,2 eq)	comercial (2,7 eq)	t.a.	24	55% (60:40, 136e:136f)

* Es va emprar LiCl sòlid mentre que a la resta es va fer servir LiCl (0.5M en THF anhidre)

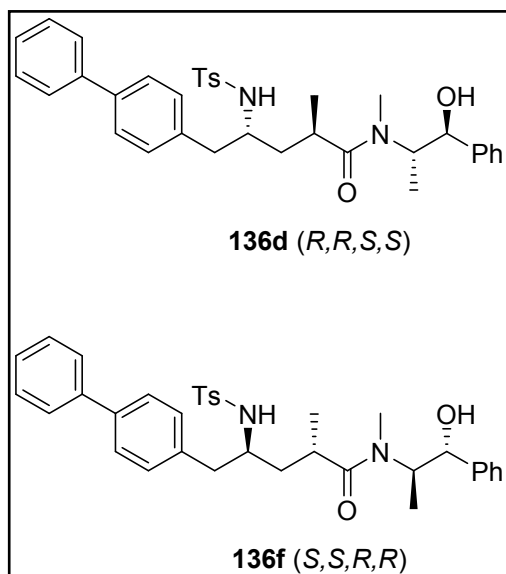
Taula 12. Resultats de les proves d'alquilació amb les aziridines **121a** i **121b**



136a. Sòlid blanc. (7:3 rotàmer ratio, l'asterisc indica els pics del rotàmer minoritari). **Rf** (Hexà:AcOEt 50:50) = 0.30. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63* (d, $J = 8.3$ Hz, ArH, 0.6H), 7.61 – 7.52 (m, ArH, 3.4H), 7.47 – 7.28 (m, ArH, 10H), 7.18 (t, $J = 6.3$ Hz, ArH, 2H), 7.00* (d, $J = 8.1$ Hz, ArH, 0.6H), 6.93 (d, $J = 8.2$ Hz, ArH, 1.4H), 4.92* (d, $J = 8.4$ Hz, NH, 0.25H), 4.78 (m, CH-OH, 0.7H), 4.60 – 4.52* (m, CH-OH, 0.3H), 4.33 (d, $J = 9.5$ Hz, NH, 0.75H), 3.69 – 3.53 (m, Me-N-CH, 1H), 3.15 – 3.07 (m, NH-CH, 1H), 3.07 (s, N-CH₃, 2.2H), 3.01* (s, N-CH₃, 0.8H), 2.73 – 2.46 (m, Ar-CH₂, 2H), 2.29* (s, Ar-CH₃, 0.8H), 2.27 (s, Ar-CH₃, 2.2H), 2.33 – 2.14 (m, CH-CH₃, 1H), 1.30 – 1.21 (m, CH-CH₂-CH, 2H), 1.11 – 1.00 (m, 2 CH-CH₃, 6H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 177.8, 176.5*, 143.3*, 143.2, 142.3, 141.8*, 140.8*, 140.7, 139.5, 139.4*, 138.2, 137.8*, 136.1*, 135.5, 130.1, 130.0, 129.8, 129.7, 129.9, 128.9, 128.8, 128.5, 128.3, 127.8, 127.4, 127.3, 127.2, 127.1, 127.1, 127.0, 126.9, 126.8, 76.5, 76.0*, 53.8*, 53.3, 41.3, 41.0*, 40.2 (2C), 40.0* (2C), 33.6, 32.9, 32.0, 27.3, 22.8*, 21.5, 19.4*, 18.3, 16.3*, 14.3. **HRMS** (ESI): calculat per a $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 585.2782, trobada 585.2795. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -14.7 (c 1.00, CHCl_3).

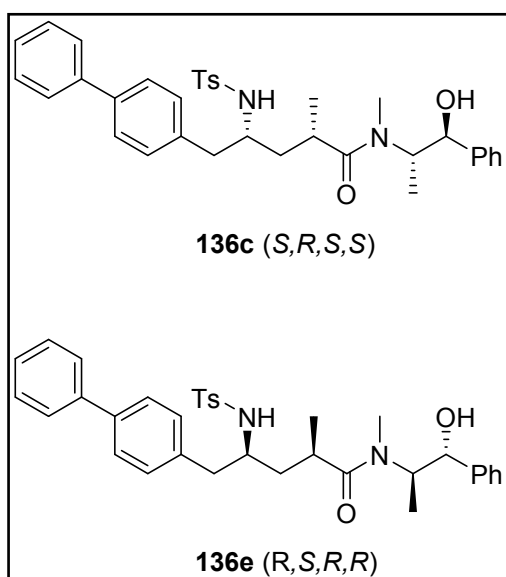


136b. Sòlid blanc. **Rf** (Hexà:AcOEt 50:50) = 0.18. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (d, $J = 8.2$ Hz, ArH, 2H), 7.55 (d, $J = 7.4$ Hz, ArH, 2H), 7.38 (tdd, $J = 20.5, 14.2, 7.4$ Hz, ArH, 10H), 7.19 (d, $J = 8.2$ Hz, ArH, 2H), 6.98 (d, $J = 8.2$ Hz, ArH, 2H), 4.66 (m, NH, CH-OH, 2H), 3.66 (m, Me-N-CH, 1H), 3.00 (s, N-CH₃, 3H), 3.03 – 2.83 (m, NH-CH, 1H), 2.50 (m, Ar-CH₂, 2H), 2.28 (s, Ar-CH₃, 3H), 2.09 – 1.94 (m, CH-CH₃, 1H), 1.31 – 1.20 (m, CH-CH₂-CH, 2H), 1.11 – 0.97 (m, 2 CH-CH₃, 6H). **IR** (ATR): 3359, 2977, 2933, 1604, 1487, 1451, 1319, 1153, 1089, 763, 699. **HRMS** (ESI): calculat per a $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 585.2782, trobada 585.2795.



136d = 136f. Sòlid blanc. $P_f = 99-102$ °C. **Rf** (Hexà:AcOEt 50:50) = 0.38. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (d, $J = 8.3$ Hz, ArH, 2H), 7.55 (dd, $J = 8.1, 1.1$ Hz, ArH, 2H), 7.48 – 7.41 (m, ArH, 4H), 7.41 – 7.26 (m, ArH, 6H), 7.16 (d, $J = 8.5$ Hz, ArH, 2H), 6.93 (d, $J = 8.1$ Hz, ArH, 2H), 4.78 (br s, OH, 1H), 4.64 (dd, $J = 8.7, 3.5$ Hz, CH-OH, 1H), 4.35 (d, $J = 9.7$ Hz, NH, 1H), 3.69 – 3.58 (m, Me-N-CH, 1H), 3.15 (m, NH-CH, 1H), 3.02 (s, N-CH₃, 3H), 2.50 (qd, $J = 13.8, 5.7$ Hz, Ar-CH₂, 2H), 2.24 (s, Ar-

CH₃, 3H), 2.27 – 2.19 (m, CH-CH₃, 1H), 1.30 – 1.19 (m, CH-CH₂-CH, 2H), 1.09 – 0.98 (m, 2 CH-CH₃, 6H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 177.3, 143.4, 141.7, 140.6, 139.5, 137.8, 135.3, 130.1, 129.8, 128.9, 128.4, 127.8, 127.4, 127.2, 127.1, 126.9, 126.8, 75.6, 53.2, 41.2, 40.4 (2C), 33.4, 30.8, 21.4, 18.2, 14.6. **IR** (film): 3510, 2925, 1615, 1487, 1451, 1320, 1152, 1091, 762. **HRMS** (ESI): calculat per a $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 585.2782, trobada 585.2795. $[\alpha]_D^{25}$ (**136d**) +89.5 (c 1.00, CHCl_3). $[\alpha]_D^{25}$ (**136f**) -86.4 (c 1.00, CHCl_3).



136c = 136e. Sòlid blanc. (6:4 rotàmer ratio, l'asterix indica els pics del rotàmer minoritari). $P_f = 135-137$ °C. **Rf** (Hexà:AcOEt 50:50) = 0.23. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (dd, $J = 10.7, 8.3$ Hz, ArH, 2H), 7.57 – 7.52 (m, ArH, 2H), 7.50 – 7.27 (m, ArH, 10H), 7.20 (dd, $J = 22.4, 8.1$ Hz, ArH, 2H), 7.00 (d, $J = 8.1$ Hz, ArH, 0.8H), 6.94 (d, $J = 8.1$ Hz, ArH, 1.2H), 5.59* (d, $J = 7.8$ Hz, NH, 0.4H), 5.00 (d, $J = 9.2$ Hz, NH, 0.6H), 4.71 – 4.55 (m, CH-OH, 1H), 3.69* (m, Me-N-CH, 0.4H), 3.54 (m, Me-

N-CH, 0.6H), 3.29* (dd, $J = 13.4, 6.7$ Hz, NH-CH, 0.4H), 2.97* (s, N-CH₃, 1.2H), 2.93 (s, N-CH₃, 1.8H), 2.85 – 2.75 (m, NH-CH, 0.6H), 2.62 – 2.34 (m, CH-CH₃, Ar-CH₂, 3H),

2.31 (s, Ar-CH₃, 1.8H), 2.30* (s, Ar-CH₃, 1.2H), 2.03 – 1.86 (m, CH-CH₂-CH, 1H), 1.71 – 1.63* (m, CH-CH₂-CH, 0.4H), 1.51 – 1.42 (m, CH-CH₂-CH, 0.6H), 1.12 – 0.95 (m, 2 CH-CH₃, 6H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 179.0*, 178.3, 143.2, 142.9*, 142.1, 141.2*, 140.8*, 140.7, 139.4, 139.1*, 138.7*, 138.6, 137.0*, 136.5, 129.8, 129.7, 129.5, 128.9, 128.8, 128.5, 128.4, 128.3, 127.7, 127.4, 127.3, 127.2, 127.1, 127.0, 126.9, 126.8, 126.5, 76.2, 75.2*, 55.0, 54.1*, 42.0* (2C), 41.9 (2C), 38.1*, 37.8, 34.6, 32.7*, 27.6*, 27.3, 21.5 (s), 21.4*, 18.1, 17.8*, 15.9*, 13.7. **IR** (ATR): 3359, 2977, 2933, 1604, 1487, 1451, 1319, 1153, 1089, 763, 699. **HRMS** (ESI): calculat per a C₃₅H₄₁N₂O₄S [M+H]⁺ 585.2782, trobada 585.2795. $[\alpha]_D^{25}$ (**136c**) -4.62 (c 1.00, CHCl₃). $[\alpha]_D^{25}$ (**136e**) +4.87 (c 1.00, CHCl₃).

2.2.4 Utilitzant l'aziridina **131**

Sobre una solució de LiCl (0.5 M en THF anh., 2.75 mL, 1.376 mmol), DIPA anhidre (0.123 mL, 0.88 mmol) i 1 mL THF anhidre a -78 °C sota atmosfera de N₂ s'afegí *n*-BuLi (2.5 M en hexà, 0.35 mL, 0.825 mmol) i es deixà la mescla resultant en agitació a -30 °C durant 30 min. Es refredà la mescla a -78 °C, s'afegí **120a** dissolt en 2 mL THF anhidre (61 mg, 0.275 mmol) i es deixà la mescla resultant en agitació a -78 °C durant 1 h.

La barreja s'escalfà a temperatura ambient i tot seguit es tornà a refredà a -20 °C, s'addicionà l'aziridina **131** dissolta en 2 mL THF anhidre gota a gota (126 mg, 0.275 mmol) i es deixà la mescla en agitació a -20 °C durant 3 h i després a temperatura ambient 18h.

S'addicionaren 20 mL d'una dissolució saturada de NH₄Cl i 20 mL CH₂Cl₂, es decantaren les fases i la fase aquosa s'extragué amb CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent amb què es recuperaren els materials de partida.

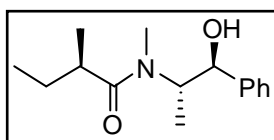
2.2.5 Altres proves utilitzant iodur d'etil

Sobre una solució de LiCl (2.88 mL, 1.44 mmol) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ sota atmosfera de N_2 s'afegí LDA (2 M en THF, 0.264 mL, 0.528 mmol), tot seguit **120a** dissolt en 2 mL THF anhidre (53 mg, 0.275 mmol) i es deixà la mescla resultant en agitació a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durant 1 h.

La barreja s'escalfà a temperatura ambient i tot seguit es tornà a refredà a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, s'addicionà iodur d'etil (0.028 mL, 0.36 mmol) dissolt en 2 mL THF anhidre gota a gota i es deixà la mescla en agitació a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durant 3 h i després a temperatura ambient 18 h.

S'addicionaren 15 mL d'una dissolució saturada de NH_4Cl i 15 mL de CH_2Cl_2 , es decantaren les fases i la fase aquosa s'extragué amb CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 , s'evaporà el dissolvent i es purificà el cru mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 30:70) amb què s'obtingueren 41 mg de un únic diastereòmer **138** (70%).

NOTA: Una prova utilitzant LDA in situ donà un rendiment més baix (53%).

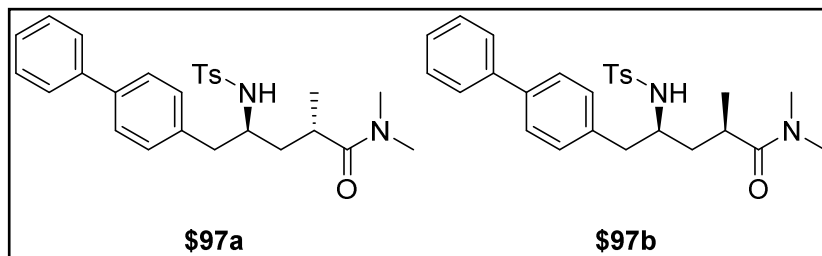


138. Sòlid blanc. (8:2 rotàmer ratio, l'asterix indica els pics del rotàmer minoritari). **Rf** (Hexà:AcOEt 30:70) = 0.48. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.23 (m, ArH, 5H), 4.61-4.56 (m, CH-OH, 1H), 4.50-4.34 (br, N-CH- CH_3 , 1H), 4.11-4.04* (m, N-CH- CH_3 , 1H), 2.90* (s, N- CH_3 , 3H), 2.85 (s, N- CH_3 , 3H), 2.73-2.66* (m, COCH, 1H), 2.54-2.47 (m, COCH, 1H), 1.83-1.76* (m, CH_2CH_3 , 1H), 1.67-1.56 (m, CH_2CH_3 , 1H), 1.45-1.30 (m, CH_2CH_3 , 1H), 1.12 (d, $J = 6.5$ Hz, N-CH- CH_3 , 3H), 1.08-1.05 (m, CO-CH- CH_3 , 3H), 1.01* (d, $J = 7.0$ Hz, N-CH- CH_3 , 3H), 0.87* (t, $J = 7.0$ Hz, CH_2CH_3 , 3H), 0.83 (t, $J = 7.5$ Hz, CH_2CH_3 , 3H). **IR** (ATR): 3382, 2967, 2934, 1621, 1463, 1409, 1080. **LRMS** (ESI): trobat per a $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 250.1780.

2.2.6 Altres proves utilitzant *N,N*-dimetilpropionamida

Sobre una solució de LiCl (0.5 M en THF anh., 2.06 mL, 1.03 mmol), DIPA anhidre (0.067 mL, 0.48 mmol) i 1 mL THF anhidre a -78 °C sota atmosfera de N₂ s'afegí *n*-BuLi (2.5 M en hexà, 0.204 mL, 0.51 mmol) i es deixà la mescla resultant en agitació a -30 °C durant 30 min. Es refredà la mescla a -78 °C, s'afegí *N,N*-dimetilpropionamida dissolta en 1 mL THF anhidre (0.05 mL, 0.454 mmol) i es deixà la mescla resultant en agitació a -78 °C durant 1 h. La barreja s'escalfà a temperatura ambient i tot seguit es tornà a refredà a -20 °C, s'addicionà la aziridina **121b** dissolta en 2 mL THF anhidre gota a gota (110 mg, 0.303 mmol) i es deixà la mescla en agitació a -20 °C durant 2 h i després a temperatura ambient 18h.

S'addicionaren 20 mL d'una dissolució saturada de NH₄Cl i 20 mL CH₂Cl₂, es decantaren les fases i la fase aquosa s'extragué amb CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren 99mg del producte final **137** com a barreja de diastereòmers (56:44) (72%).



137a, 137b. Oli groguenc. (60:40 diastereòmer ratio, l'asterix indica els pics del

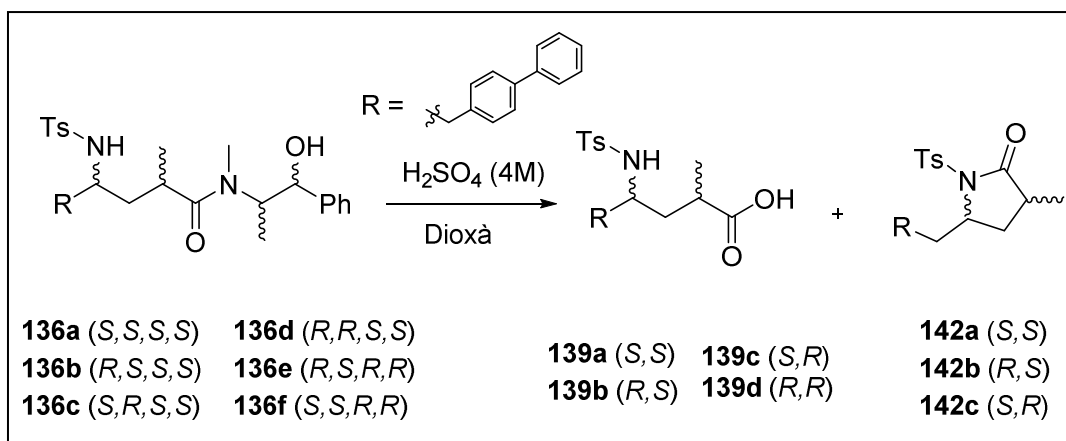
diastereòmer minoritari). **Rf** (Hexà:AcOEt 30:70) = 0.20, 0.30. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) **δ** 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, ArH, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.3 Hz, ArH, 2H), 7.57 – 7.52 (m, ArH, 2H), 7.46 – 7.30 (m, ArH, 5H), 7.23* (d, *J* = 8.0 Hz, ArH, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, ArH, 2H), 7.03* (d, *J* = 8.2 Hz, ArH, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.2 Hz, ArH, 2H), 4.93* (d, *J* = 8.1 Hz, NH, 1H), 4.57 (d, *J* = 8.9 Hz, NH, 1H), 3.59 (m, NH-CH, 1H), 2.99 (s, N-CH₃, 3H), 2.99* (s, N-CH₃, 3H), 2.95 (s, N-CH₃, 3H), 2.95* (s, N-CH₃, 3H), 2.79 – 2.49 (m, Ar-CH₂, 2H), 2.32* (s, Ar-CH₃, 3H), 2.30 (s, Ar-CH₃, 3H), 2.14 (ddd, *J* = 13.6, 10.7, 2.6 Hz, CH-CH₃, 1H), 1.99* (ddd, *J* = 14.3, 11.3, 8.3 Hz, CH-CH₃, 1H), 1.53 – 1.46* (m, CH-CH₂-CH, 1H), 1.24 – 1.19* (m, CH-CH₂-CH, 1H), 1.14 (t, *J* = 7.5 Hz, CH-CH₂-CH, 2H), 1.06 (d, *J* = 7.1 Hz, CH-CH₃, 3H), 1.02* (d, *J* = 7.0 Hz, CH-CH₃, 3H). **LRMS** (ESI): trobat per a C₂₇H₃₂N₂O₃S [M+H]⁺ 465.2221.

2.3 Síntesi del compost 95. Mètode 1

2.3.1 Hidròlisi de les amides 136a-f. Obtenció dels àcids 139a-d

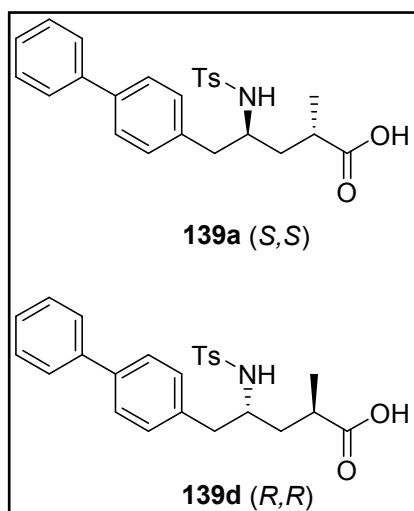
Sobre una dissolució de H₂SO₄ (4 M) a 0 °C s'afegí l'amida corresponent (**136a-f**) dissolta en dioxà. A continuació es deixà la barreja resultant en agitació a reflux durant un temps *t*.

S'addicionà H₂O i CH₂Cl₂, es decantaren les fases, la fase aquosa s'extragué amb CH₂Cl₂ (x 3), s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄, s'evaporà el dissolvent i es purificà el cru mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 30:70). Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la **Taula 13**.



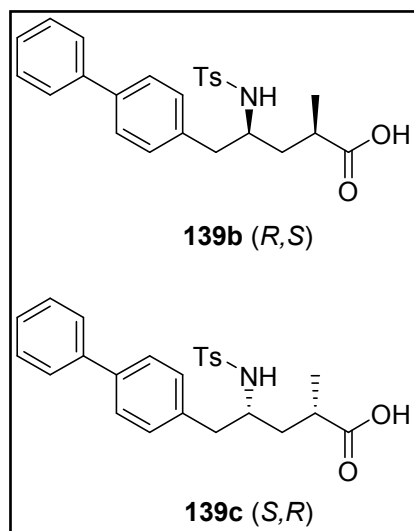
Entrada	H ₂ SO ₄ (4M)	Amida	Dioxà	t (h)	Observacions
1	1,5 mL	136a (43 mg)	2 mL	5	38 % de 139a + M.P.
2	0,8 mL	136a (50 mg)	1 mL	8	62% de 139a + 31% de 142a
3	1 mL	136b (18 mg)	1,5 mL	5	38 % de 139b + M.P.
4	0,8 mL	136c (50 mg)	1 mL	8	70% de 139c + 11% de 142c
5	0,8 mL	136d (50 mg)	1 mL	8	81% de 139d
6	3,8 mL	136e (261 mg)	5 mL	5	69% de 139b + 16% de 142b
7	9 mL	136e (570 mg)	10	5	70% de 139b + 14% de 142b

Taula 13. Resultats de les proves de hidròlisi de les amides de Myers



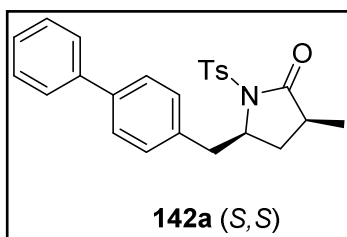
139a = 139d. Sòlid blanc. $P_f = 164-170\text{ }^\circ\text{C}$. **Rf** (Hexà:AcOEt 30:70) = 0.55. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (d, $J = 8.3\text{ Hz}$, ArH, 2H), 7.54 (d, $J = 7.1\text{ Hz}$, ArH, 2H), 7.48 – 7.30 (m, ArH, 5H), 7.16 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, ArH, 2H), 7.02 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, ArH, 2H), 4.78 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, NH, 1H), 3.66 (br s, N-CH, 1H), 2.79 – 2.72 (m, CH-CH₃, 1H), 2.68 (d, $J = 6.3\text{ Hz}$, Ar-CH₂, 2H), 2.29 (s, Ar-CH₃, 3H), 2.01 (ddd, $J = 13.8, 9.8, 3.9\text{ Hz}$, CH-CH₂-CH, 1H), 1.54 – 1.46 (m, CH-CH₂-CH, 1H), 1.18 (d, $J = 7.1\text{ Hz}$, CH-CH₃, 3H). **RMN**

de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 179.0, 143.3, 140.7, 139.5, 137.8, 135.9, 129.9, 129.6, 128.8, 127.3, 127.1, 126.9, 53.3, 41.0, 38.7, 35.6, 21.4, 17.9. **IR** (ATR): 3204, 2921, 1709, 1598, 1442, 1308, 1158, 1137, 1086, 1058, 804, 762. **HRMS** (ESI): calculat per a $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{S}$ [M-H]⁻ 436.1588, trobada 436.1583. $[\alpha]_D^{25}$ (**139a**) -15.3 (c 1.00, CHCl_3). $[\alpha]_D^{25}$ (**139d**) + 16.1 (c 1.00, CHCl_3).

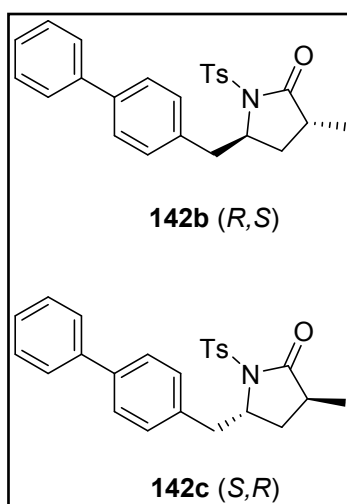


139b = 139c. Sòlid blanc. $P_f = 140-144\text{ }^\circ\text{C}$. **Rf** (Hexà:AcOEt 30:70) = 0.45. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$, ArH, 2H), 7.54 (d, $J = 7.4\text{ Hz}$, ArH, 2H), 7.47 – 7.37 (m, ArH, 5H), 7.34 (dd, $J = 10.8, 3.8\text{ Hz}$, ArH, 2H), 7.24 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, ArH, 2H), 7.03 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, ArH, 2H), 5.14 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, NH, 1H), 3.56 (br s, NH-CH, 1H), 2.66 (m, Ar-CH₂, 2H), 2.57 – 2.44 (m, CH-CH₃, 1H), 2.34 (s, $J = 5.7\text{ Hz}$, Ar-CH₃, 3H), 1.91 (ddd, $J = 14.2, 10.2, 7.7\text{ Hz}$, CH-CH₂-CH, 1H), 1.55 – 1.46 (m, CH-CH₂-CH, 1H), 1.09

(d, $J = 7.0\text{ Hz}$, CH-CH₃, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 182.3, 143.4, 140.6, 139.4, 137.9, 136.2, 129.8, 129.7, 128.8, 127.3, 127.2, 127.1, 126.9, 54.0, 41.7, 38.0, 36.5, 21.5, 17.1. **IR** (ATR): 3204, 2920, 1712, 1597, 1488, 1350, 1156, 1087, 1059, 812, 756. **HRMS** (ESI): calculat per a $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{S}$ [M-H]⁻ 436.1588, trobada 436.1583. $[\alpha]_D^{25}$ (**139b**) +7.48 (c 1.00, CHCl_3). $[\alpha]_D^{25}$ (**139c**) -7.76 (c 1.00, CHCl_3).



142a. Sòlid blanc. $P_f = 131-135\text{ }^\circ\text{C}$. R_f (Hexà:AcOEt 30:70) = 0.75. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, ArH, 2H), 7.60 – 7.53 (m, ArH, 4H), 7.44 (t, $J = 7.6$ Hz, ArH, 2H), 7.39 – 7.32 (m, ArH, 3H), 7.29 (d, $J = 8.1$ Hz, ArH, 2H), 4.58 (td, $J = 8.9, 3.4$ Hz, N-CH, 1H), 3.40 (dd, $J = 13.4, 3.3$ Hz, Ar-CH₂, 1H), 2.86 (dd, $J = 13.4, 9.4$ Hz, Ar-CH₂, 1H), 2.45 (s, Ar-CH₃, 3H), 2.36 (m, CH-CH₃, 1H), 2.14 (dd, $J = 12.9, 8.2$ Hz, CH-CH₂-CH, 1H), 1.67 (td, $J = 12.5, 8.4$ Hz, CH-CH₂-CH, 1H), 1.04 (d, $J = 7.0$ Hz, CH-CH₃, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 175.9, 145.2, 140.7, 140.1, 136.2, 135.8, 130.0, 129.7, 128.9, 128.5, 127.6, 127.5, 127.1, 59.0, 40.0, 35.8, 32.0, 21.8, 15.0. **IR** (ATR): 2960-2850, 1734, 1596, 1488, 1349, 1163, 1087, 911, 813, 755. **HRMS** (ESI): calculat per a C₂₅H₂₆NO₃S [M+H]⁺ 420.1628, trobada 420.1637. $[\alpha]_D^{25} -25.6$ (c 1.00, CHCl₃).



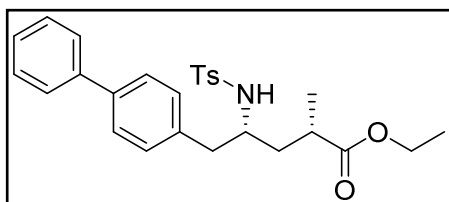
142b = 142c. Sòlid blanc. $P_f = 150-153\text{ }^\circ\text{C}$. R_f (Hexà:AcOEt 30:70) = 0.82. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (d, $J = 8.4$ Hz, ArH, 2H), 7.61 – 7.53 (m, ArH, 4H), 7.47 – 7.42 (m, ArH, 2H), 7.38 – 7.33 (m, ArH, 3H), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, ArH, 2H), 4.53 – 4.42 (m, N-CH, 1H), 3.87 (dd, $J = 13.0, 3.6$ Hz, Ar-CH₂, 1H), 2.70 (dd, $J = 13.0, 10.1$ Hz, Ar-CH₂, 1H), 2.45 (s, Ar-CH₃, 3H), 2.44 – 2.38 (m, CH-CH₃, 1H), 2.29 – 2.15 (m, CH-CH₂-CH, 1H), 1.52 – 1.45 (m, CH-CH₂-CH, 1H), 1.11 (d, $J = 7.2$ Hz, CH-CH₃, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 176.9, 145.1, 140.7, 140.0, 136.2, 135.5, 130.1, 129.7, 128.9, 128.4, 127.5, 127.4, 127.1, 59.7, 42.4, 37.0, 31.9, 21.8, 16.3. **IR** (ATR): 2956, 2925, 2864, 1742, 1596, 1488, 1352, 1157, 1087, 812, 744. **HRMS** (ESI): calculat per a C₂₅H₂₆NO₃S [M+H]⁺ 420.1628, trobada 420.1637. $[\alpha]_D^{25}$ (**142b**) -54.4 (c 1.00, CHCl₃). $[\alpha]_D^{25}$ (**142c**) +52.5 (c 1.00, CHCl₃).

2.3.2 Esterificació

2.3.2.1 Esterificació de **139c**. Obtenció de **140c**

Sobre una solució de **139c** (26 mg, 0.06 mmol) i 0.5 mL EtOH s'afegí HCl (37%) (0.106 mL, 0.071 mmol) i s'escalfà la barreja resultant a reflux durant 7 h.

S'addicionaren 5 mL H₂O i 5 mL CH₂Cl₂, es decantaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb CH₂Cl₂ (2 x 5 mL) i AcOEt (2 x 5 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren 21 mg de **140c** (76%).



140c. oli groguenc. **Rf** (Hexà:AcOEt 30:70) = 0.80. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, J = 8.3 Hz, ArH, 2H), 7.49 (d, J = 7.2 Hz, ArH, 2H), 7.37 (t, J = 7.4 Hz, ArH, 4H), 7.30 – 7.25 (m, ArH, 1H), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, ArH, 2H), 6.97 (d, J = 8.1 Hz, ArH, 2H), 4.44 (d, J = 8.6 Hz, NH, 1H), 4.09 – 3.99 (m, OCH₂-CH₃, 2H), 3.54 – 3.43 (m, NH-CH, 1H), 2.61 (d, J = 6.3 Hz, Ar-CH₂, 2H), 2.46 – 2.37 (m, CH-CH₃, 1H), 2.27 (s, Ar-CH₃, 3H), 1.79 (ddd, J = 14.4, 9.6, 6.9 Hz, CH-CH₂-CH, 1H), 1.44 (ddd, J = 14.3, 6.8, 4.7 Hz, CH-CH₂-CH, 1H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, OCH₂-CH₃, 3H), 0.97 (d, J = 7.0 Hz, CH-CH₃, 3H). **IR** (ATR): 2923, 2639, 2542, 1724, 1411, 1305, 1196, 1176, 892, 801. **LRMS** (ESI): calculat per a C₂₇H₃₁NO₄S [M+H]⁺ 466.2011.

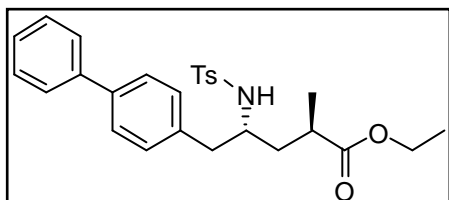
2.3.2.2 Formació de l'èster **140d** partint de l'amida **136d**

Sobre una barreja de **136d** (117 mg, 0.2 mmol) i 3 mL EtOH a 0 °C s'afegí H₂SO₄ conc. (0.362 mL, 6.8 mmol), la mescla resultant s'escalfà a reflux i es deixà en agitació durant 48 h.

S'addicionaren 10 mL H₂O i 10 mL CH₂Cl₂, es decantaren les fases i la fase aquosa s'extragué amb CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄, s'evaporà el dissolvent i es purificà el cru mitjançant cromatografia en

columna en gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH 95:5) amb què s'obtingueren 47 mg de **140d** (50%).

NOTA: Una prova utilitzant HCl (37%) donà una mescla complexa de productes.



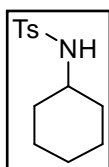
140d. oli groguenc. **Rf** (Hexà:AcOEt 60:40) = 0.58. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) **δ** 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, *ArH*, 2H), 7.56 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, *ArH*, 2H), 7.46 – 7.40 (m, *ArH*, 4H), 7.34 (ddd, *J* = 7.2, 3.9, 1.3 Hz, *ArH*, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, *ArH*, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.2 Hz, *ArH*, 2H), 4.54 (d, *J* = 8.8 Hz, NH, 1H), 4.17 – 4.03 (m, OCH₂-CH₃, 2H), 3.71 – 3.59 (m, NH-CH, 1H), 2.72 – 2.68 (m, CH-CH₃, 1H), 2.70 (d, *J* = 6.6 Hz, Ar-CH₂, 2H), 2.32 (s, Ar-CH₃, 3H), 1.93 (ddd, *J* = 14.1, 9.7, 4.2 Hz, CH-CH₂-CH, 1H), 1.43 – 1.33 (m, CH-CH₂-CH, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, OCH₂-CH₃, 3H), 1.11 (d, *J* = 7.2 Hz, CH-CH₃, 3H). **IR** (ATR): 2923, 1726, 1598, 1452, 1329, 1154, 1089, 762. **LRMS** (ESI): calculat per a C₂₇H₃₁NO₄S [M+H]⁺ 466.2011.

2.3.3 Introducció de la cadena lateral

2.3.3.1 Síntesi dels materials de partida

Obtenció del patró **143**

Sobre una solució de DMAPcat., TsCl (4.2 g, 22 mmol) i 25 mL CH₂Cl₂ anhidre a 0 °C sota atmosfera de N₂ s'afegí ciclohexilamina gota a gota (2 g, 20 mmol) i Et₃N anhidre (2.8 mL, 20 mmol) i es deixà la mescla resultant a temperatura ambient durant 2 h. S'addicionaren 25 mL H₂O, es decantaren les fases, s'extragué la fase aquosa amb CH₂Cl₂ (3 x 25 mL) i s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren 4.64 g de **143** (92%).

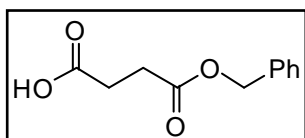


143. oli groguenc. **Rf** (Hexà:AcOEt 80:20) = 0.58. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) **δ** 7.76 (d, *J* = 8.3 Hz, *ArH*, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, *ArH*, 2H), 4.64 (d, *J* = 7.5 Hz, NH, 1H), 3.12 (m, CH-NH, 1H), 2.42 (s, Ar-CH₃, 3H), 1.79 – 1.44 (m, 5 CH₂, 5H), 1.28 – 1.05 (m, 5 CH₂, 5H).

*Obtenció de l'èster derivat de l'anhídrid succínic (145)*¹³³

Sobre una solució d'anhídrid succínic (1 g, 10 mmol), DMAP (1.02 g, 8.3 mmol) i 30 mL CH₂Cl₂ anhidre a temperatura ambient sota atmosfera de N₂ s'afegí fenilmetanol (0.86 mL, 8.3 mmol) i es deixà la mescla resultant a temperatura ambient durant 18 h.

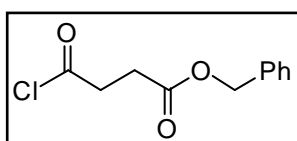
S'addicionaren 30 mL d'una dissolució Na₂CO₃ aq (5%), es decantaren les fases i la fase aquosa s'acidificà amb HCl (1 M) fins a pH≈2. S'extragué la fase aquosa àcida amb AcOEt (3 x 30 mL), s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren 1.327 g de **145** (77%).



145. Sòlid blanc. Pf= 58-60 °C. Rf (Hexà:AcOEt 70:30) = 0.20. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.28 (m, ArH, 5H), 5.15 (s, O-CH₂, 2H), 2.77 – 2.63 (m, 2 CH₂, 4H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 178.2, 172.1, 135.8, 128.7, 128.4, 128.3, 66.8, 29.0, 29.0.

*Obtenció del clorur d'àcid 146*¹³³

Sobre una solució de **145** (200 mg, 0.96 mmol), 1 gota de DMF i 8 mL CH₂Cl₂ anhidre a 0 °C sota atmosfera de N₂ s'afegí gota a gota clorur d'oxalil (0.218 mL, 2.54 mmol) i es deixà la mescla resultant en agitació a temperatura ambient durant 1.5 h. S'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren 211 mg de **146** (97%).



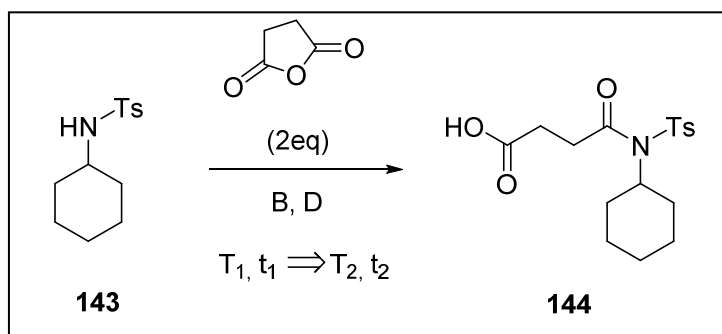
146. Oli marronós. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.30 (m, ArH, 5H), 5.15 (s, O-CH₂, 2H), 3.23 (t, J = 6.6 Hz, ClOC-CH₂, 2H), 2.73 (t, J = 6.6 Hz, O₂C-CH₂, 2H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 173.2, 170.9, 135.6, 128.8, 128.6, 128.4, 67.1, 29.5, 28.5.

2.3.3.2 Proves amb anhídrid succínic i el patró derivat de la ciclohexilamina 143

Sobre una solució de **143** (1 eq), el dissolvent **D** i en alguns cassos DMAPcat. sota atmosfera de N₂ a la temperatura de treball T₁ s'afegí la base **B** (n eq) i l'anhídrid

succínic (2 eq) dissolt en el dissolvent **D**. La mescla resultant es deixà en agitació a T_1 un temps t_1 i després a la temperatura de treball T_2 un temps t_2 .

S'addicionà HCl (1 N) i CH_2Cl_2 , es decantaren les fases i la fase aquosa s'extragué amb CH_2Cl_2 (x 3), s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 i s'evaporà el dissolvent. Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la **Taula 14**.



Entrada	143 (g)	B (eq)	D (mL)	T_1 (°C)	t_1 (h)	T_2 (°C)	t_2 (h)	Observacions ¹
1 ²	0,05	Et ₃ N (1,5)	CH ₂ Cl ₂ (2)	0	1	40	18	143
2 ²	0,75	Et ₃ N (1,5)	CH ₂ Cl ₂ (20)	0	1	40	18	143
3	0,05	DMAP (2)	CH ₂ Cl ₂ (2)	t.a.	5	60	18	143
4 ²	100	DMAP (2,5)	CH ₂ Cl ₂ (2)	t.a.	3	t.a.	18	143
5	0,05	LiHMDS (1,1)	THF anh (2)	-78	0,5	t.a.	18	143:144 (94:6)
6	1	LiHMDS (1,1)	THF anh (15)	-78	1,5	t.a.	18	143:144 (44:56)
7	1	LiHMDS (1,5)	THF anh (30)	0	1	t.a.	3	143:144 (83:17)

¹Observacions realitzades a partir dels corresponents HPLC. Senyals no quantificables.

²S'afegí DMAP junt amb el material de partida **143**

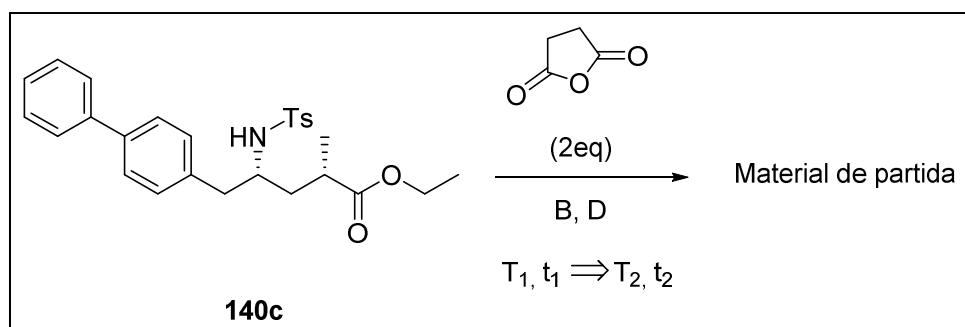
Taula 14. Introducció de la cadena lateral utilitzant anhídrid succínic i el patró **143**

2.3.3.3 Proves amb anhídrid succínic i **140c**

Sobre una solució de **140c** (20 mg, 0.043 mmol), el dissolvent **D** i en alguns cassos DMAPcat. sota atmosfera de N₂ a la temperatura de treball T₁ s'afegí la base **B** (*n* eq) i l'anhídrid succínic (2 eq) dissolt en 1 mL del dissolvent **D**. La mescla resultant es deixà en agitació a T₁ un temps *t*₁ i després a la temperatura de treball T₂ un temps *t*₂.

S'addicionà HCl (1 N) i CH₂Cl₂, es decantaren les fases i la fase aquosa s'extragué amb CH₂Cl₂ (x 3). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent.

Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la **Taula 15**.



Entrada	B (eq)	D anh.	T ₁ (°C)	<i>t</i> ₁ (h)	T ₂ (°C)	<i>t</i> ₂ (h)	Observacions ¹
1*	Et ₃ N (1,5)	CH ₂ Cl ₂	0	2	t.a.	24	140c
2*	Et ₃ N (1,5)	CH ₂ Cl ₂	0	1	40	24	140c
3	DMAP (2)	CH ₂ Cl ₂	t.a.	2,5	65	48	140c
5	LiHMDS (1,1)	THF	-78	1	5	24	140c
6	LiHMDS (1,2)	THF	-78	1	t.a.	24	140c + traces P.F.

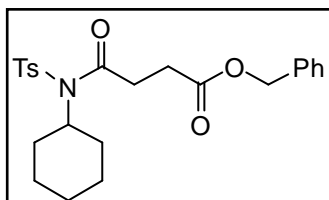
*S'afegí una punta d'espàtula de DMAP junt amb el material de partida 140c

Taula 15. Resultats de les proves de l'introducció de la cadena lateral amb anhídrid succínic utilitzant el compost **140c**

2.3.3.4 Proves amb l'àcid **145** i el patró derivat de la ciclohexilamina **143**

Sobre una solució de **143** (100 mg, 0.395 mmol), EDC·HCl (91 mg, 0.474 mmol), DMAP (5 mg, 0.0395 mmol), Et₃N anhidre (0.082 mL, 0.593 mmol) i 3 mL CH₂Cl₂ anhidre a 0 °C sota atmosfera de N₂ s'afegí **145** dissolt en 1 mL CH₂Cl₂ anhidre (99 mg, 0.474 mmol) i es deixà la mescla resultant a temperatura ambient 24 h.

S'addicionaren 5 mL d'una dissolució de HCl aq (1 M), es decantaren les fases. La fase orgànica es rentà amb 5 mL HCl (1 M), NaOH aq (1 M) (2 x 5 mL) i 5 mL H₂O, s'assecà amb MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren 75 mg de **241** (43%).



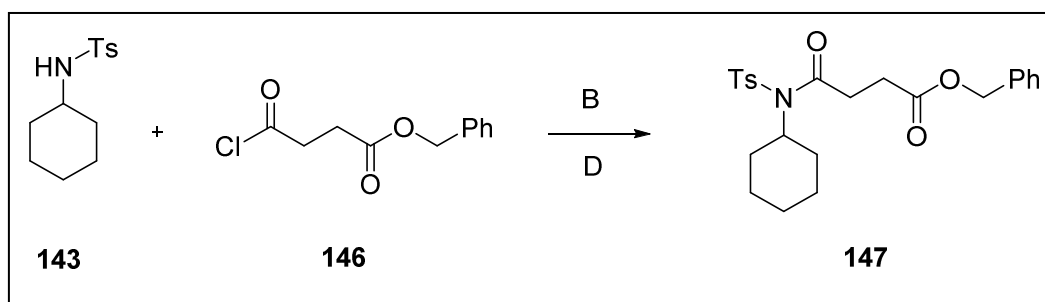
147. Oli marronós. **Rf** (Hexà:AcOEt 70:30) = 0.68. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, ArH, 2H), 7.37 – 7.29 (m, ArH, 7H), 5.10 (s, O-CH₂, 2H), 3.98 (tt, *J* = 12.1, 3.7 Hz, N-CH, 1H), 3.05 (d, *J* = 6.7, N-CO-CH₂, 2H), 2.66 (d, *J* = 6.7, O₂C-CH₂, 2H), 2.44 (s, Ar-CH₃, 3H), 2.22 (qd, *J* = 12.2, 3.1 Hz, 5 CH₂, 2H), 1.76 (d, *J* = 12.8 Hz, 5 CH₂, 2H), 1.66 – 1.54 (m, 5 CH₂, 3H), 1.29 – 1.10 (m, 5 CH₂, 3H). **IR** (ATR): 2931, 2851, 1739, 1698, 1454, 1423, 1323, 1155, 1076, 994, 885, 813, 663. **LRMS** (ESI): trobat per a C₂₄H₂₉NO₅S [M+H]⁺ 444.1802.

2.3.3.5 Proves amb el clorur d'àcid **146** i el patró derivat de la ciclohexilamina **143**

Sobre una solució de **143** (100 mg, 0.395 mmol), la base **B** i 3 mL del dissolvent **D** a 0 °C sota atmosfera de N₂ s'afegí **146** dissolt en 1 mL del dissolvent **D** gota a gota i es deixà la mescla resultant a temperatura ambient durant 24 h.

S'addicionaren 5 mL d'una dissolució saturada de Na₂CO₃, es decantaren les fases i la fase aquosa s'extragué amb CH₂Cl₂ (2 x 10 mL). s'assecà amb MgSO₄, s'evaporà el dissolvent i es purificà el cru mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 80:20).

Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la **Taula 16**.



Entrada	142 (eq)	B (eq)	D	Observacions
1*	2	Et ₃ N (2 eq)	CH ₂ Cl ₂ anh	147 (35%)
2*	5	Et ₃ N (6 eq)	CH ₂ Cl ₂ anh	147 (76%)
3	1,2	NaH (1,2 eq)	THF anh	147 (50%)

*S'afegí DMAP cat. junt amb el material de partida **143**

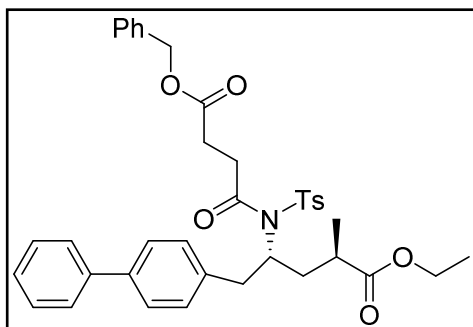
Taula 16. Resultats obtinguts per a la introducció de la cadena lateral utilitzant el clorur d'àcid **146** i el patró **143**

2.3.3.6 Prova amb el clorur d'àcid **146** i l'èster **140d**

Sobre una solució de **140d** (28 mg, 0.06 mmol), Et₃N anhidre (0.021 mL, 0.15 mmol), DMAP (4 mg, 0.5 mmol) i 3 mL CH₂Cl₂ anhidre a temperatura ambient sota atmosfera de N₂ s'afegí **146** dissolt en 1 mL CH₂Cl₂ anhidre gota a gota i es deixà la mescla resultant a temperatura ambient durant 48 h.

S'addicionaren 5 mL d'una dissolució saturada de Na₂CO₃, es decantaren les fases i la fase aquosa s'extragué amb CH₂Cl₂ (2 x 10 mL). S'assecà amb MgSO₄, s'evaporà el dissolvent i es purificà el cru mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 80:20).

Finalment s'obtingueren 35 mg de **141d** (90%).



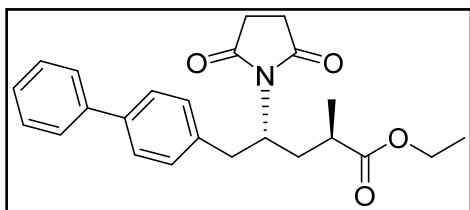
141d. Oli groguenc. **Rf** (Hexà:AcOEt 50:50) = 0.78. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, ArH, 2H), 7.49 – 7.27 (m, ArH, 12H), 7.12 (br s, ArH, 2H), 7.06 (br s, ArH, 2H), 5.13 (s, O-CH₂-Ph, 2H), 4.62 (s, N-CH, 1H), 4.17 – 4.08 (m, OCH₂-CH₃, 2H), 3.22 (br s, CH-CH₂Ar, 1H), 3.05 (br s, CH₂Ar, 1H), 2.78 – 2.53 (m, CH₂-CH₂, CH-CH₃, 5H), 2.25 (s, Ar-CH₃, 3H), 2.21 (br s, CH-CH₂-CH, 2H), 1.24 (t, $J = 8.0$ Hz, CH₂-CH₃, 3H), 1.18 (d, $J = 7.1$ Hz, CH-CH₃, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 176.2, 173.0, 172.3, 144.6, 140.8, 140.9, 139.5, 137.9, 136.0, 130.0, 129.9, 128.9, 128.7, 128.3, 128.2, 127.8, 127.4, 127.3, 127.0, 66.5, 62.4, 60.5, 38.5, 36.9, 36.5, 33.3, 29.3, 21.5, 18.5, 14.3. **HRMS** (ESI): calculat per a C₃₈H₄₁NO₇S [M+NH₄]⁺ 673.2943, trobada 673.2948. $[\alpha]_D^{25}$ -34.5 (c 1.00, CHCl₃).

2.3.3.7 Destosilació de **141d**

Una mescla formada per Na en petits trossets (4.2 mg, 0.183 mmol), naftalè (24.6 mg, 0.192 mmol) i 1 mL THF anhidre a temperatura ambient sota atmosfera de N₂ es sonicà durant 10 min. i després es deixà la mescla en agitació a temperatura ambient durant 30 min. (la solució es torna de color verd fosc).

Es refredà la mescla resultant a -78 °C, s'afegí **141d** (20 mg, 0.0305 mmol) dissolt en 1 mL THF anhidre i es deixà la mescla en agitació a -78 °C durant 3h i a -50 °C durant 2 h.

S'addicionà 1 mL H₂O i 0.24 mL HCl (1 M) (8 eq) mantenint la mescla a -50 °C. Es deixà temperar la barreja fins a temperatura ambient, s'addicionaren 5 mL H₂O i 10 mL CH₂Cl₂, es decantaren les fases i la fase aquosa s'extragué amb CH₂Cl₂ (2 x 10 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecà amb MgSO₄, s'evaporà el dissolvent i es purificà el cru mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 80:20) amb què s'obtingueren 7 mg de la urea cíclica **148** (58%), 4 mg de la amida de partida hidrolitzada **140d** (28%) i 3 mg de material de partida **141d** (14%).



148. Oli groguenc. **Rf** (Hexà:AcOEt 60:40) = 0.45. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 – 7.53 (m, ArH, 2H), 7.48 (d, $J = 8.2$ Hz, ArH, 2H), 7.41 (t, $J = 7.7$ Hz, ArH, 2H), 7.35 – 7.29 (m, ArH, 1H), 7.19 (d, $J = 8.2$ Hz, ArH, 2H), 4.47 (tdd, $J = 10.4, 6.0, 4.4$ Hz, N-CH, 1H), 4.12 (qq, $J = 10.8, 7.2$ Hz, $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$, 2H), 3.24 (dd, $J = 13.8, 10.3$ Hz, Ar- CH_2 , 1H), 3.02 (dd, $J = 13.7, 6.1$ Hz, Ar- CH_2 , 1H), 2.47 (br s, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, 4H), 2.38 – 2.27 (m, $\text{CH-CH}_2\text{-CH}$, 2H), 2.07 (ddd, $J = 14.9, 11.0, 4.2$ Hz, CH-CH_3 , 1H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, 3H), 1.18 (d, $J = 6.8$ Hz, CH-CH_3 , 3H). **IR** (ATR): 2972, 2933, 1726, 1699 (br), 1487, 1368, 1165, 764. **HRMS** (ESI): calculat per a $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 394.2013, trobada 394.2021. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -43.16 (c 1.00, CHCl_3).

2.4 Síntesi del compost 95. Mètode 2

2.4.1 Proves de hidròlisi i destosilació de 136e amb HBr/AcOH

2.4.1.1 Mètode 1

Sobre una solució de fenol (480 mg, 5.1 mmol) i 20 mL HBr (33% en AcOH) s'afegí **136e** dissolt en 1 mL AcOEt (33 mg, 0.057 mmol) i es deixà la mescla resultant en agitació a temperatura ambient 1 h.

Seguidament s'afegí més **136e** dissolt en 1 mL AcOEt (33 mg, 0.057 mmol) i es deixà en agitació a temperatura ambient 1 h més.

A continuació s'afegí més **136e** dissolt en 1 mL AcOEt (33 mg, 0.057 mmol) i es deixà en agitació a temperatura ambient durant 24 h.

Es refredà la barreja a 0 °C, s'addicionaren 20 mL de H_2O , es decantaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb AcOEt (3 x 20 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 i s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingué una barreja complexa de productes.

2.4.1.2 Mètode 2

Una solució de fenol (32 mg, 0.34 mmol), 20 mL HBr (33% en AcOH) i **136e** (100 mg, 0.17 mmol) es deixà en agitació a reflux en un tub a pressió durant diferents temps (1-10 h).

Es refredà la barreja a 0 °C, s'addicionaren 30 mL de H₂O i 30 mL TBME, es decantaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb TBME (3 x 20 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingué una barreja complexa de productes.

2.4.2 Destosilació de l'àcid 139b. Obtenció 149b·HCl

2.4.2.1 Utilitzant HBr

Una solució de fenol (8.6 mg, 0.091 mmol), 5 mL HBr (33% en AcOH) i **139b** (20 mg, 0.046 mmol) es deixà en agitació a reflux en un tub a pressió durant 1 h.

Per UPLC es comprovà que al cap de 1 h no restava material de partida i exclusivament s'observava la formació de la lactama **142b**.

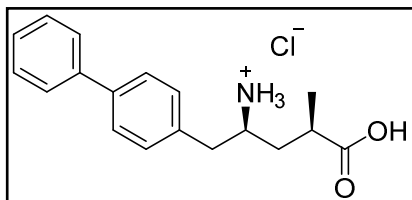
2.4.2.2 Utilitzant Na/Naftalè

Una mescla formada per Na en petits trossets (56 mg, 2.41 mmol), naftalè (323 mg, 2.52 mmol) i 3 mL THF anhidre a temperatura ambient sota atmosfera de N₂ es sonicà durant 10 min. i després es deixà la mescla en agitació a temperatura ambient durant 30 min. (la solució es torna de color verd fosc).

Es refredà la mescla resultant a -78 °C, s'afegí **139b** (145 mg, 0.33 mmol) dissolt en 5 mL THF anhidre i es deixà la mescla en agitació a -78 °C durant 1.5 h i a -50 °C durant 1 h.

S'addicionaren 7 mL H₂O i 4.8 mL HCl (1 M) (8 eq) mantenint la mescla a -50 °C. Es deixà temperar la barreja fins a temperatura ambient, s'addicionaren 5 mL H₂O i

20 mL CH₂Cl₂, es decantaren les fases i la fase orgànica s'extragué amb H₂O (3 x 30 mL). S'ajuntaren les fases aquoses i s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren 150 mg d'una barreja de **149b·HCl** i sals inorgàniques (no es calculà el rendiment).



149b·HCl. Sòlid blanc. **RMN de ¹H** (400 MHz, D₂O) δ 7.78 (d, J = 7.7 Hz, ArH, 4H), 7.59 (t, J = 7.6 Hz, ArH, 2H), 7.48 (dd, J = 13.3, 7.8 Hz, ArH, 3H), 3.70 (p, J = 6.3 Hz, N-CH, 1H), 3.16 (dd, J = 14.2, 6.6 Hz, Ar-CH₂, 1H), 3.06 (dd, J = 14.2, 7.2 Hz, Ar-CH₂, 1H), 2.78 – 2.61 (m, CH-CH₃, 1H), 2.10 (m, CH-CH₂-CH, 1H), 1.89 – 1.80 (m, CH-CH₂-CH, 1H), 1.22 (d, J = 7.0 Hz, CH₃, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CD₃OD) δ 179.9, 141.7, 141.5, 136.0, 130.9, 129.9, 128.5, 128.4, 127.8, 52.8, 39.6, 37.8, 37.4, 18.1. **IR** (ATR): 3080-2800, 1695, 1616, 1486, 1244, 1180 755. **HRMS** (ESI): calculat per a C₁₈H₂₁NO₂ [M+H]⁺ 284.1645, trobada 284.1647.

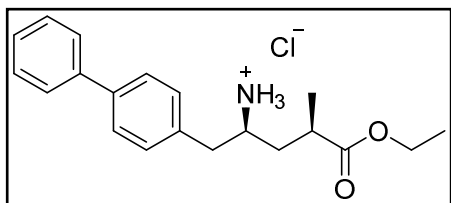
2.4.3 Esterificació de **149b·HCl**. Obtenció de **118b**

Sobre una solució formada per **149b·HCl** (105 mg, 0.33 mmol) i 10 mL EtOH absolut a 0 °C sota atmosfera de N₂ s'afegí SOCl₂ (0.048 mL, 0.66 mmol) i es deixà la mescla resultant en agitació a temperatura ambient 1.5 h. Seguidament s'afegí 0.2 mL més de SOCl₂ i es deixà en agitació 3 h més. A continuació s'addicionaren 0.2 mL més de SOCl₂ i es mantingué en agitació a temperatura ambient 3 h més.

S'evaporà el dissolvent, s'afegiren 10 mL de hexà, es filtrà el sòlid precipitat amb què s'obtingué mg d'un sòlid blanc barreja del producte **118b** (24 mg, calculat per HPLC) i sals inorgàniques.

Per una altra banda les aigües mares (hexà) s'evaporaren, s'afegiren 10 mL HCl (1 M) i 10 mL CH₂Cl₂, es decantaren les fases i la fase aquosa s'evaporà amb què s'obtingueren 58 mg més de **118b**.

En total s'obtingueren 82 mg de **118b** (72%).

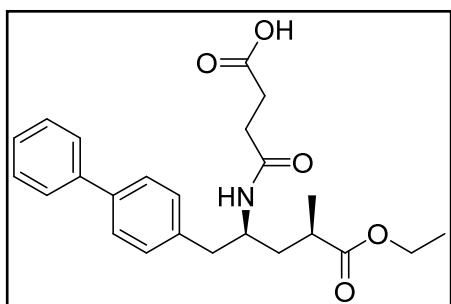


118b. Sòlid blanc. **RMN de ^1H** (400 MHz, CD_3OD) δ 7.63 (ddd, $J = 9.2, 7.1, 1.2$ Hz, ArH, 4H), 7.44 (dd, $J = 10.3, 4.8$ Hz, ArH, 2H), 7.35 (d, $J = 8.2$ Hz, ArH, 3H), 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3 , 2H), 3.60 – 3.51 (m, N-CH, 1H), 3.03 – 2.91 (m, Ar- CH_2 , 2H), 2.69 (dq, $J = 14.1, 7.1, 5.4$ Hz, CH- CH_3 , 1H), 2.07 (ddd, $J = 14.5, 9.3, 5.1$ Hz, CH- CH_2 -CH, 1H), 1.70 – 1.60 (m, CH- CH_2 -CH, 1H), 1.21 (m, 2 CH_3 , 6H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CD_3OD) δ 176.6, 141.7, 141.5, 135.9, 131.0, 129.8, 128.5, 128.4, 127.8, 61.9, 52.6, 39.8, 37.1, 37.0, 17.9, 14.5. **IR** (ATR): 3030-2800, 1727, 1606, 1574, 1515, 1487, 1188, 758, 691. **HRMS** (ESI): calculat per a $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 312.1958, trobada 312.1953.

2.4.4 Introducció de la cadena lateral. Obtenció del producte 95

Sobre una solució de **118b** (1 g, 2.87 mmol), 4.7 mL Et_3N i 18 ml CH_2Cl_2 a temperatura ambient s'afegí anhidrid succínic (4.31 mmol, 431 mg) i es deixà la mescla resultant en agitació durant 17 h.

S'evaporarà el dissolvent i es dissolè el cru en AcOEt . La fase orgànica es rentà amb una dissolució de HCl (1 N) (3 x 20 mL) i una dissolució saturada de NaCl (20 mL), la fase orgànica s'assecà amb MgSO_4 i s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren 1.02 g de **95** (86%).



95. Oli groguenc. **RMN de ^1H** (400 MHz, CD_3OD) δ 7.74 (d, $J = 8.8$ Hz, NH, 1H), 7.66 – 7.63 (m, ArH, 2H), 7.57 (d, $J = 7.8$ Hz, ArH, 2H), 7.45 (t, $J = 7.8$ Hz, ArH, 2H), 7.36 – 7.32 (m, ArH, 1H), 7.25 (d, $J = 7.8$ Hz, ArH, 2H), 3.98 (q, $J = 7.8$ Hz, OCH_2CH_3 , 2H), 3.85 – 3.95 (m, N-CH, 1H), 2.70 – 2.66 (m, CH_2 -Ar, 2H), 2.46 – 2.36 (m, CH- CH_3 , $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, 3H), 2.29 – 2.25 (m, $\text{CH}_2\text{CON-}$, 2H), 1.78 – 1.72 (m, CH- CH_2 -CH, 1H), 1.42 – 1.38 (m, CH- CH_2 -CH, 1H), 1.11 (t, $J = 7.8$ Hz, CH_2 - CH_3 , 3H), 1.05 (d, $J = 7.1$ Hz, CH_3 -CH, 3H). **UPLC-MS**: $t_r = 5.39$ min., $[\text{M}+\text{H}]^+$ 412.20.

ACRÒNIMS I ABREVIATURES

ACRÒNIMS I ABREVIATURES

[α]_D	Rotació específica
AAD	Antivirals d'Acció Directa
Ac	Acetat
ACN	Acetonitril
AcOH	Àcid acètic
ADN	Àcid desoxiribonucleic
AIBN	Azobisisobutironitril
anh.	Anhidre
ARN	Àcid ribonucleic
ARNi	Inhibidor del receptor de l'angiotensina-neprilisina
BINOL	<i>1,1'-Bi-2-naftol</i>
Bn	Benzil
BTTP	<i>tert</i> -butilimino-tri(pirrolidino)fosforà
Bu	Butil
BuLi	Butil Liti
Cat.	Catalitzador
Cbz	Carboxibenzil
CCF	Cromatografia en capa fina
COD	1,5-Ciclooctadiè
Col.	Col·laboradors

COSY	Espectroscòpia d'homocorrelació nuclear
Cy	Ciclohexil
Db	Dibencilidenacetona
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
DCE	1,2-Dicloroetà
DEA	Dietanolamina
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DME	1,2-Dimetoxietà
DMF	<i>N,N'</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfòxid
e.d.	Excés diastereomèric
EDC	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
e.e.	Excés enantiomèric
Eq.	Equivalent
ESI	Ionització per Electrospray
Et	Etil
EtOH	Etanol
FDA	<i>US Food and Drug Administration</i>
FEVE	Fracció d'Ejecció Ventricular Esquerra
Gly	Glicina

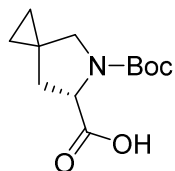
GMP	Good Manufacturing Practice
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HOBt	<i>1-Hidroxibenzotriazol</i>
HPLC	Cromatografia de Líquids d'Alta Pressió
HRMS	Espectroscòpia de Masses d'Alta Resolució
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation
ICER	Institute for Clinical and Economic Review
IPA	Isopropanol
<i>i</i>Pr	Isopropil
IR	Infraroig
KHMDS	Bis(trimetilsilil)amidur de potassi
L	Lligand
LDA	Diisopropilamidur de liti
LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amidur de liti
LRMS	Espectroscòpia de Masses de Baixa Resolució
Me	Metil
Me-THF	2-Metiltetrahidrofuran
MP	Material de partida
Ms	Mesil
MTBE	Metil <i>tert</i> -butil èter
NBS	N-Bromosuccinimida

NMO	<i>N</i> -Òxid de <i>N</i> -Metilmorfolina
NOESY	Espectroscòpia d'Efecte Nuclear Overhauser
PARADIGM-HF	Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure
P_f	Punt de Fusió
Ph	Fenil
PipPhos	(3,5-Dioxà-4-fosfacicloheptà[2,1-a:3,4-a']dinaftalen-4-il)piperidina
PTSA	Àcid <i>p</i> -toluensulfònic
R_f	Factor de retenció
RMN	Ressonància Magnètica Nuclear
T	Temperatura
<i>t</i>	Temps
t.a.	Temperatura ambient
TBAF	Fluorur de tetrabutilamoni
<i>t</i>Bu	<i>tert</i> -Butil
<i>t</i>BuOH	<i>tert</i> -Butanol
TCA	Àcid tricloroacètic
TEMPO	(2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-il)oxil
Tf	Triflat
TFA	Àcid trifluoroacètic

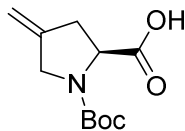
THF	Tetrahidrofuran
TMM	Trimetilenmetà
TMS	Trimetilsilil
Ts	Tosil
Tyr	Tirosina
UPLC	Ultra-Performance Liquid Chromatography
UV	Ultraviolat
V-50	(dihidroclorur de 2,2'-azobis(2-metilpropionamidina))
VHC	Virus de l'Hepatitis C

LLISTA DE COMPOSTOS

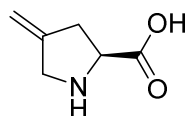
LLISTA DE COMPOSTOS UTILITZATS EN AQUEST TREBALL



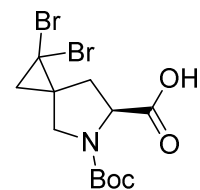
2



4



5



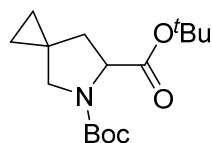
12



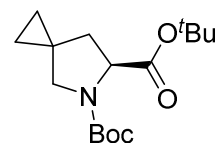
13



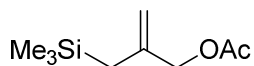
14



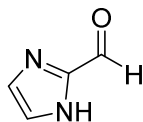
16



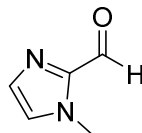
(S)-16



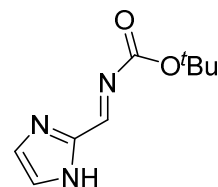
18



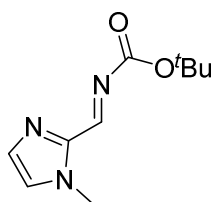
19



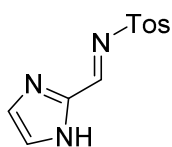
20



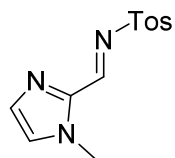
21



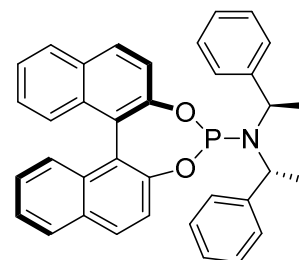
22



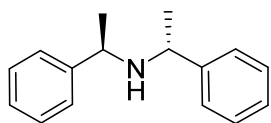
23



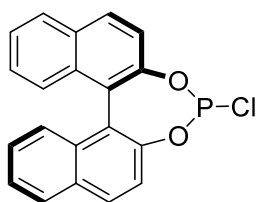
24



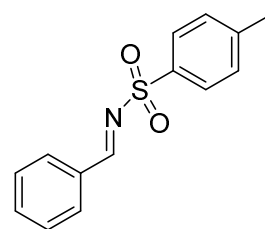
25



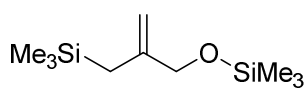
26



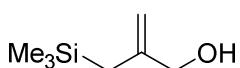
27



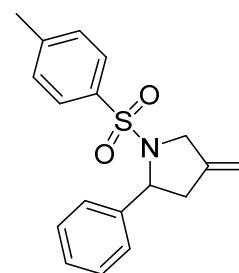
28



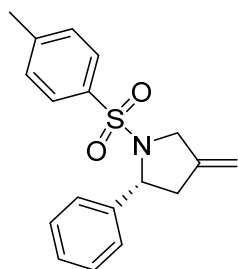
[2-([[trimetilsilil]oxi]metil)-
2-propenil](trimetil)silà



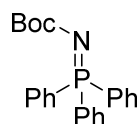
2-trimetilsililmetil-prop-2-en-1-ol



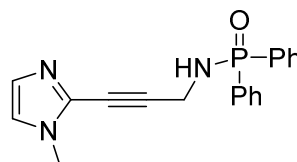
29



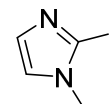
29a



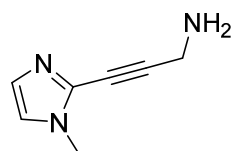
30



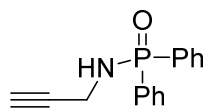
39



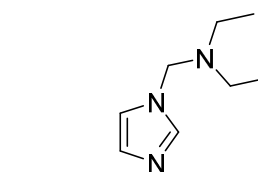
40



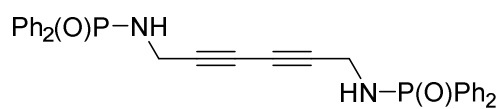
41



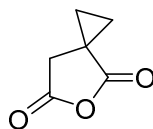
42



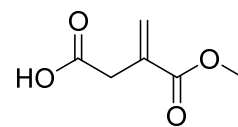
N-((1H-imidazol-1-il)metil)-
N-etiletanamina



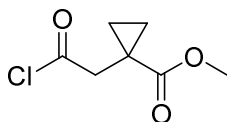
43



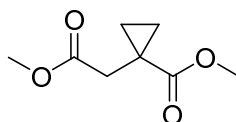
51



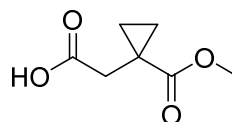
1-metil itaconat



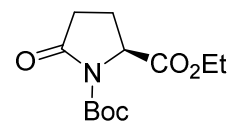
52



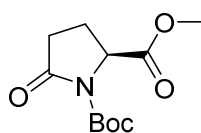
53



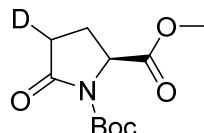
54



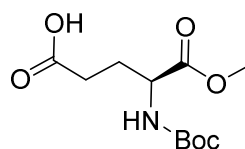
55



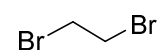
56



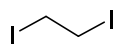
deut-56



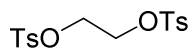
57



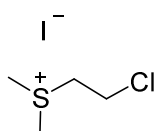
58



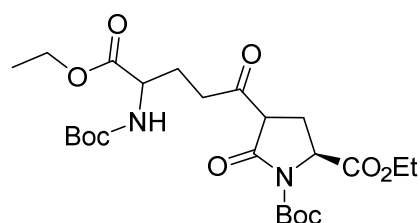
59



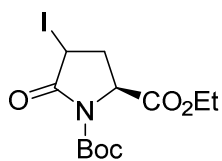
60



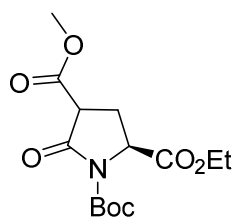
61



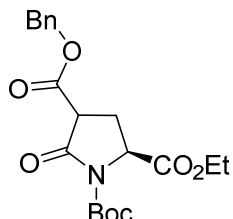
62



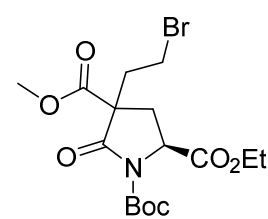
63



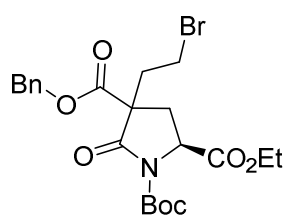
64



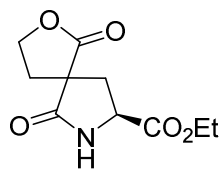
65



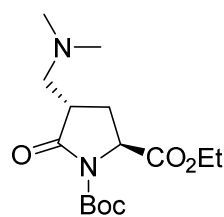
66



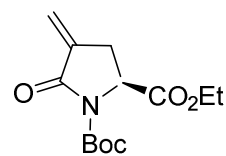
67



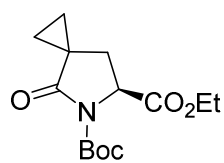
68



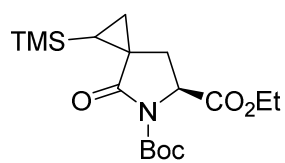
69



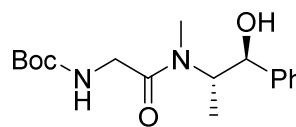
70



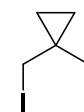
71



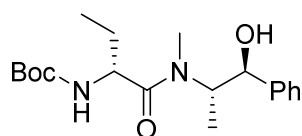
72



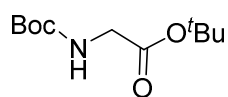
73



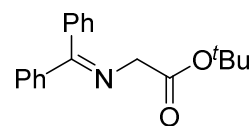
74



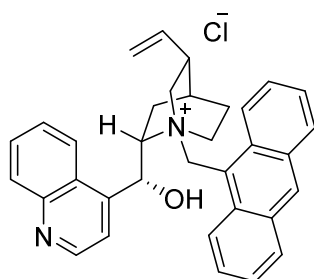
76



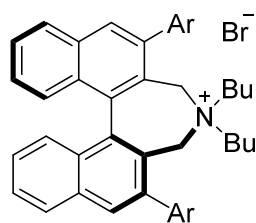
77



78

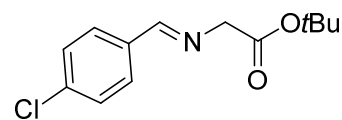


80

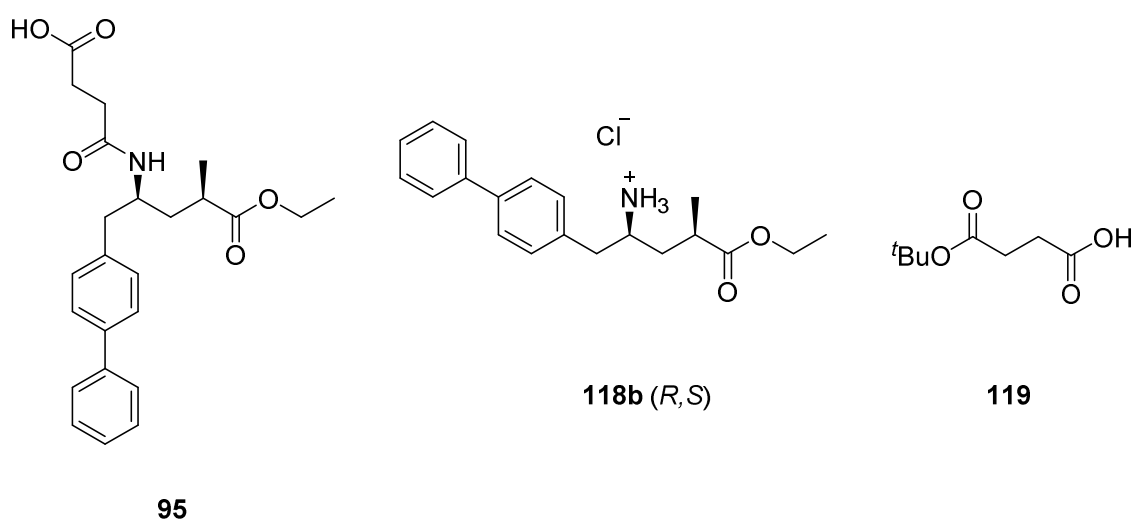
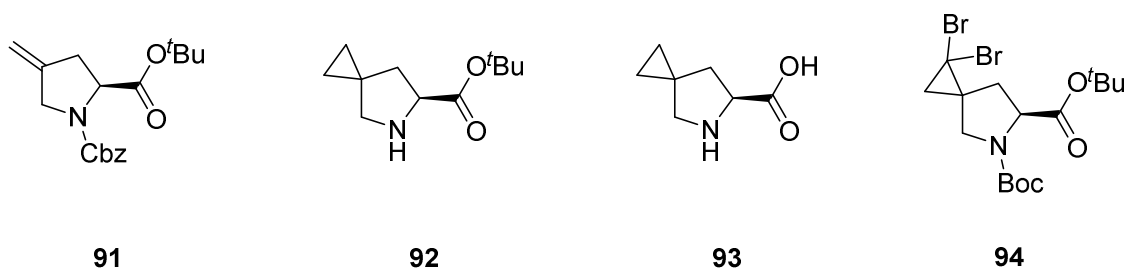
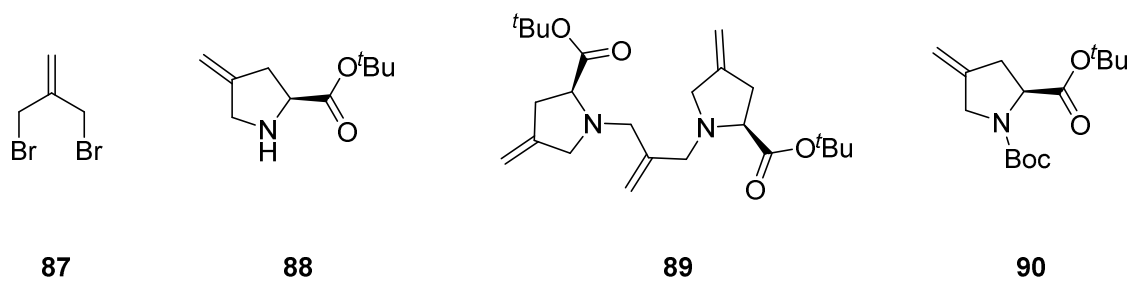
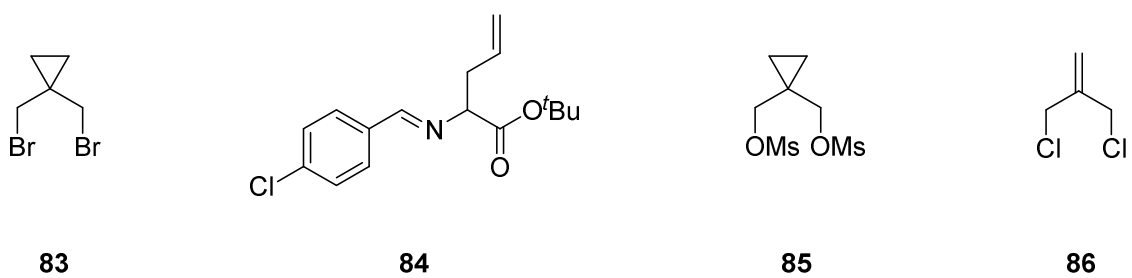


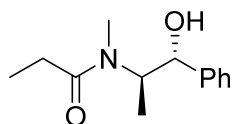
Ar = 3,4,5-F₃C₆H₂

81

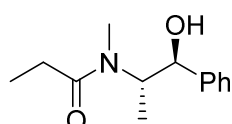


82

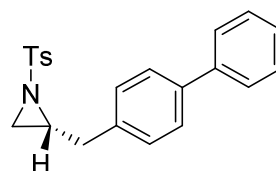




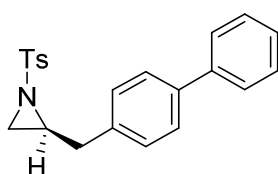
120a (*R,R*)



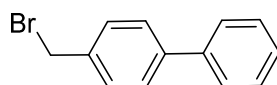
120b (*S,S*)



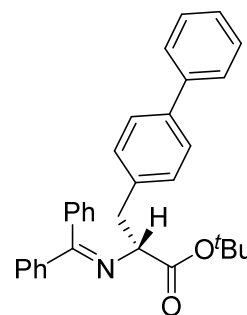
121a (*R*)



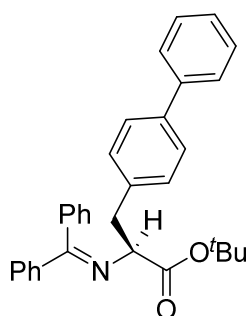
121b (*S*)



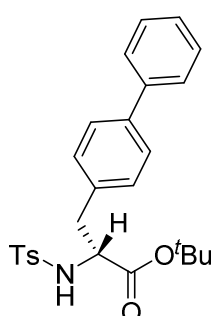
122



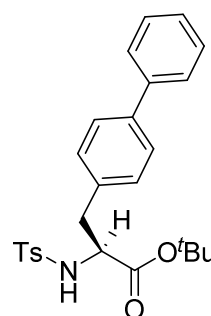
123a



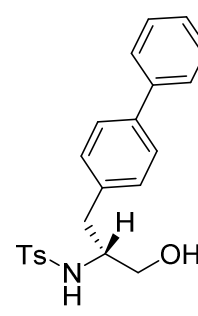
123b



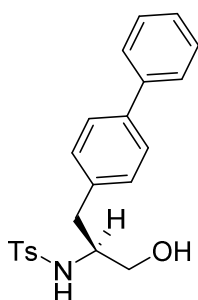
124a



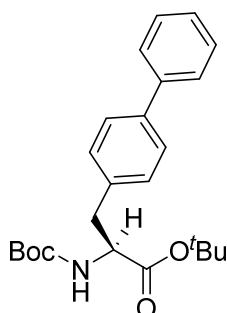
124b



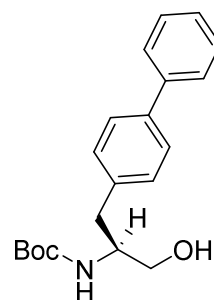
125a



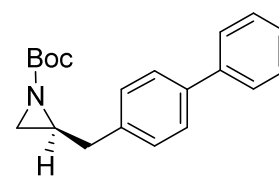
125b



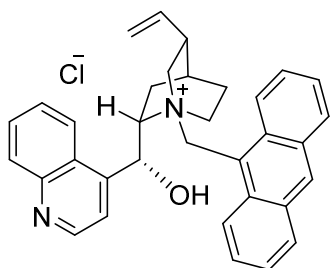
126b



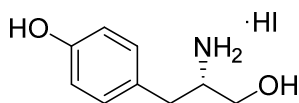
127b



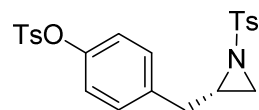
128b



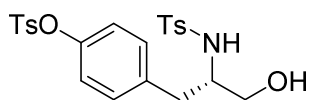
129



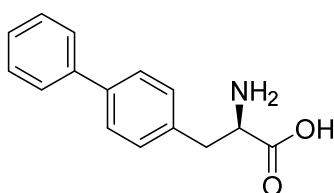
130



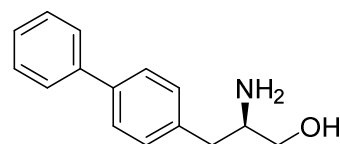
131



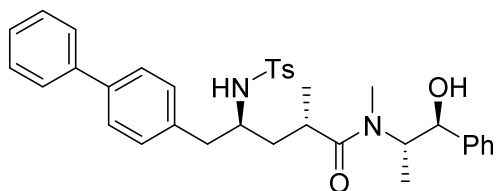
132



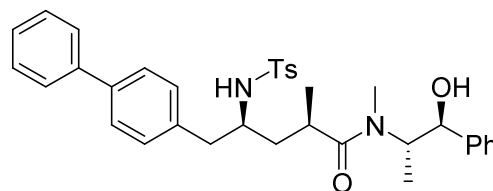
134



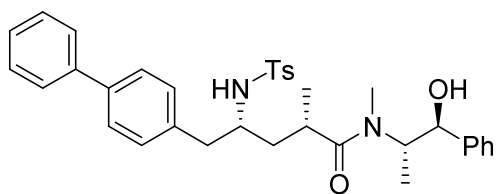
135



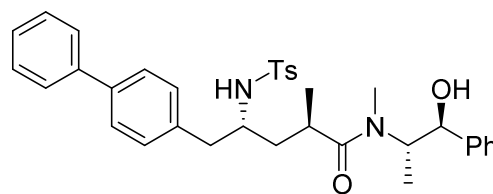
136a (S,S,S,S)



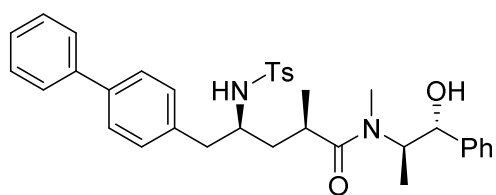
136b (R,S,S,S)



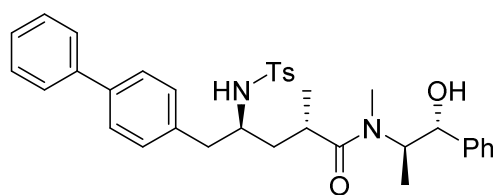
136c (S,R,S,S)



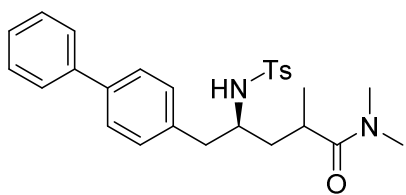
136d (R,R,S,S)



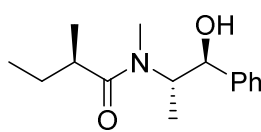
136e (*R,S,R,R*)



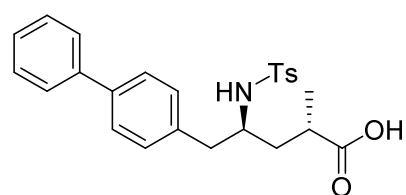
136f (*S,S,R,R*)



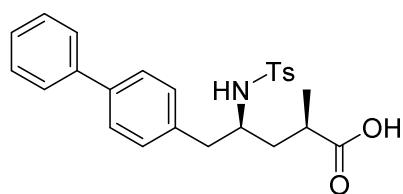
137



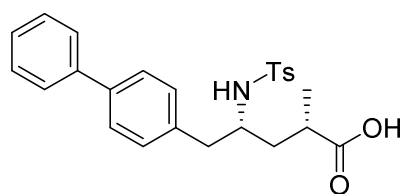
138



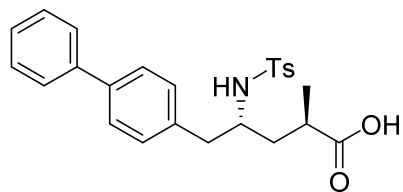
139a (*S,S*)



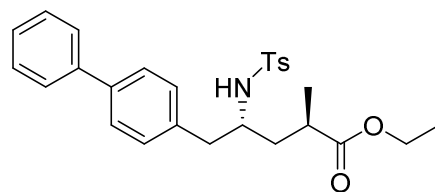
139b (*R,S*)



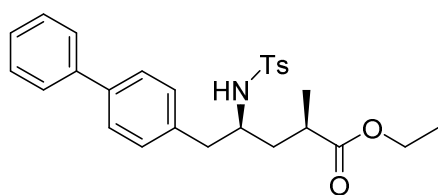
139c (*S,R*)



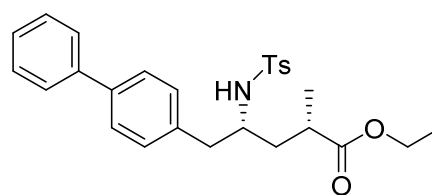
139d (*R,R*)



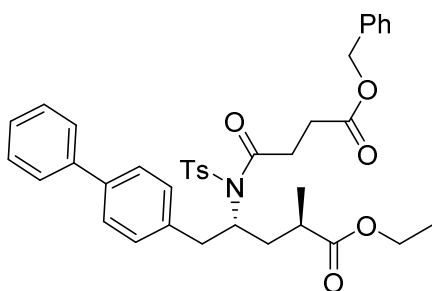
140d (*R,R*)



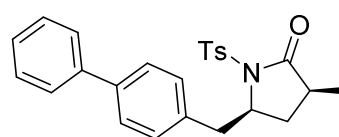
140b (R,S)



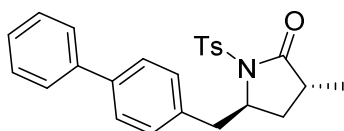
140c (S,R)



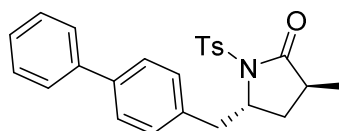
141d (R,R)



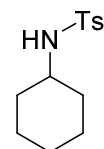
142a (S,S)



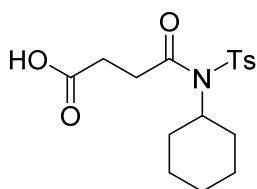
142b (R,S)



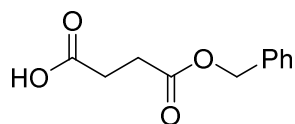
142c (S,R)



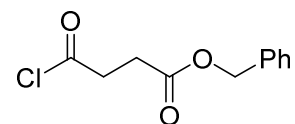
143



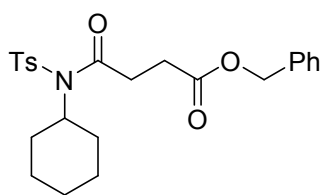
144



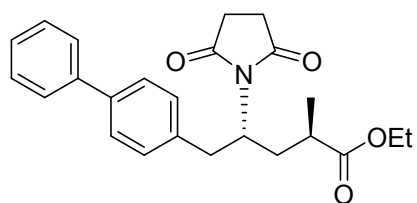
145



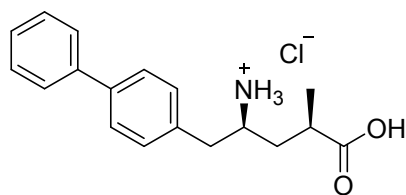
146



147



148



149b-HCl (R,S)

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- (1) Scott, R.; Wang, F.; Shi, B. WO2013184698, **2013**.
- (2) Scott, R.; Vitale, J.; Matthews, K. WO2013184702, **2013**.
- (3) Arata, R. *Medicina (B. Aires)*. **1985**, 45 (3), 292.
- (4) Catalunya, G. de. Canal Salut (informació a la ciutadania) http://canalsalut.gencat.cat/es/home_ciutadania/salut_az/h/hepatitis_c/. (data d'accés 15-02-2016)
- (5) Restrepo Gutierrez, J. C.; Toro Montoya, A. I. *Med. Lab.* **2011**, 17 (9-10), 411–428.
- (6) O'Shea, R.; Alkhouri, N.; Carey, W. *Disease Management* <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/hepatology/hepatitis-C/>. (data d'accés 15-02-2016)
- (7) Muñoz, G. *Diagnóstico serológico y virológico de hepatitis C y B* <http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Cursos/3330?ver=sindiseno>. (data d'accés 17-02-2016)
- (8) Casanova, A.; Casanova, T. *Hepatitis por el virus de la hepatitis C* www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/serologia/vhc.pdf. (data d'accés 17-02-2016)
- (9) Associació catalana de malalts d'Hepatitis C, <http://asscat-hepatitis.org/hepatitis-c-informacion-general/>. (data d'accés 17-02-2016)
- (10) Zang, Y.; Zhang, J.; Xie, H. WO2014048072, **2014**.
- (11) Zang, Y.; Zhang, J.; Xie, H. WO2014082381, **2014**.
- (12) Qiu, Y.-L.; Peng, X.; Cao, H. WO2012158861, **2012**.
- (13) Howard, P.; Gregson, S.; Chen, Z. WO2010043877, **2010**.

- (14) Shi, W.; Duan, Y.; Qian, Y.; Li, M.; Yang, L.; Hu, W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20* (12), 3592–3595.
- (15) Tymtsunik, A. V.; Bilenko, V. A.; Ivon, Y. M.; Grygorenko, O. O.; Komarov, I. V. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53* (30), 3847–3849.
- (16) Bachand, C.; Belema, M.; Deon, D. WO2009102325, **2009**.
- (17) Baskaran, S.; Botyanski, J.; Cooper, Jo. WO2011050146, **2011**.
- (18) Ray, A.; Watkins, W.; Link, J. WO2013040492, **2013**.
- (19) Aebi, J.; Bur, D.; Chucholowski, A. WO200208185 **2002**.
- (20) Qiu, Y-L.; Ce, W.; Peng, X. WO2013052362 **2013**.
- (21) Bacon, E.; Cottell, J. WO2012068234 **2012**.
- (22) Littler, B. J.; Aizenberg, M.; Ambhaikar, N. B.; Blythe, T. A.; Curran, T. T.; Dvornikovs, V.; Jung, Y. C.; Jurkauskas, V.; Lee, E. C.; Looker, A. R.; Luong, H.; Martinot, T. A.; Miller, D. B.; Neubert-Langille, B. J.; Otten, P. A.; Rose, P. J.; Ruggiero, P. L. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19* (1), 270–283.
- (23) Trost, B. M.; Silverman, S. M.; Stambuli, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *128* (19), 12398–12399.
- (24) Trost, B. M.; Silverman, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4941–4954.
- (25) Trost, B. M.; Lam, T. M.; Herbage, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (7), 2459–2461.
- (26) Trost, B. M.; Marrs, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (9), 6636–6645.
- (27) Jones, M. D.; Kemmitt, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1201–1203.
- (28) Klepacz, A.; Zwierzak, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1079–1080.
- (29) Trost, B.; Marrs, C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6468–6470.
- (30) Smith, C. R.; Rajanbabu, T. V. *Org. Lett.* **2008**, *10* (8), 1657–1659.

- (31) Kemppainen, E. K.; Sahoo, G.; Piisola, A.; Hamza, A.; Pihko, P. M. *Chem. - A Eur. J.* **2014**, *20* (20), 5983–5993.
- (32) Armstrong, A.; Edmonds, I. D.; Swarbrick, M. E.; Treweeke, N. R. *Tetrahedron* **2005**, *61* (35), 8423–8442.
- (33) Jorgensen, C. G.; Bräuner-Osborne, H.; Nielsen, B.; Kehler, J.; Clausen, R. P.; Krosgaard-Larsen, P.; Madsen, U. *Bioorganic Med. Chem.* **2007**, *15* (10), 3524–3538.
- (34) Khan, I. A.; Saxena, A. K. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355* (13), 2617–2626.
- (35) Nakamura, Y.; Matsubara, R.; Kiyohara, H.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2003**, *5* (14), 2481–2484.
- (36) Bretschneider, T.; Miltz, W.; Münster, P. *Tetrahedron* **1988**, *17*, 5403–5414.
- (37) Jung, M. E.; Shishido, K.; Light, L.; Davis, L. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22* (46), 4607–4610.
- (38) Sreenivasa, R.; Cook, J. M. *e-EROS Encycl. Reagents Org. Synth.* **1944**, 7–9.
- (39) Wipf, P.; Stephenson, C. R. J.; Walczak, M. A. A. *Org. Lett.* **2004**, *6* (17), 3009–3012
- (40) Wipf, P.; Stephenson, C. R. J.; Okumura, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (48), 14694–14695.
- (41) Wipf, P.; Kendall, C. *Org. Lett.* **2001**, *3* (17), 2773–2776.
- (42) Wipf, P.; Kendall, C.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5122–5123.
- (43) Kerherv, J.; Botuha, C. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *5*, 2214–2222.
- (44) Zarganes-Tzitzikas, T.; Neochoritis, C. G.; Stephanidou-Stephanatou, J.; Tsoleridis, C. A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (5), 1468–1471.
- (45) Bastiaansen, L. A.; Godefroi, E. F. *Synthesis* **1978**, 675.

- (46) Kim, M. H.; Tsuhako, A. L.; Co, E. W.; Aftab, D. T.; Bentzien, F.; Chen, J.; Cheng, W.; Engst, S.; Goon, L.; Klein, R. R.; Le, D. T.; Mac, M.; Parks, J. J.; Qian, F.; Rodriguez, M.; Stout, T. J.; Till, J. H.; Won, K.-A.; Wu, X.; Yakes, F. M.; Yu, P.; Zhang, W.; Zhao, Y.; Lamb, P.; Nuss, J. M.; Xu, W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22* (15), 4979–4985.
- (47) Ezquerra, J.; Pedregal, C.; Rubio, A. *Tetrahedron* **1993**, *49* (38), 8665–8678.
- (48) Vaquero, J. J.; Matia, M. P.; Martin, J.; Diaz, A.; Luis, J.; Navio, G.; Deeter, J. B. *J. Org. Chem.* **1994**, No. 7, 4327–4331.
- (49) Zhang, X.; Glunz, P. W.; Jiang, W.; Schmitt, A.; Newman, M.; Barbera, F. A.; Bozarth, J. M.; Rendina, A. R.; Wei, A.; Wen, X.; Rossi, K. A.; Luetzgen, J. M.; Wong, P. C.; Knabb, R. M.; Wexler, R. R.; Scott Priestley, E. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2013**, *23* (6), 1604–1607.
- (50) Zhang, X.; Schmitt, A. C.; Decicco, C. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9663–9666.
- (51) Dieltiens, N.; Stevens, C. V.; Masschelein, K. G. R.; Rammeloo, T. *Tetrahedron* **2005**, *61* (28), 6749–6756.
- (52) Carter, P.; Cavallaro, C. WO2007092681, **2007**.
- (53) Boyle, C.; Lankin, C. WO2010114957 **2010**.
- (54) Shimada, T.; Ueno, H. WO2009054479 **2009**.
- (55) Park, H. B.; Jo, N. H.; Hong, J. H.; Chei, J. H.; Cho, J.-H.; Yoo, K. H.; Oh, C.-H. *Arch. Pharm. (Weinheim)*. **2007**, *340* (10), 530–537.
- (56) Ito, A.; Shimokawara, T. WO2010023862 **2010**.
- (57) Ezquerra, J.; Pedregal, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5* (5), 921–926.
- (58) Moody, C. M.; Young, D. W. *J. Chem. Soc.* **1997**, *1*, 3519–3530.
- (59) Maiti, S.; Ganguli, B. WO2014141132 **2014**.

- (60) Yip, K. T.; Yang, D. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2166–2175.
- (61) Anand, N.; Salman, M.; Sharma, S. WO2005037282 **2005**.
- (62) Stasi, L. P.; Rovati, L. C.; Artusi, R. WO2013092893 **2013**.
- (63) Tang, D.; Xu, G.; Peng, X. WO2013059281 **2013**.
- (64) Pedregal, C.; Ezquerra, J.; Escribano, A.; Carreño, M. C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2053–2056.
- (65) Lemière, G.; Sedehizadeh, S.; Toueg, J.; Fleary-Roberts, N.; Clayden, J. *Chem. Commun.* **2011**, *47* (13), 3745–3747.
- (66) Kondo, T.; Sugimoto, I.; Nekado, T.; Ochi, K.; Ohtani, T.; Tajima, Y.; Yamamoto, S.; Kawabata, K.; Nakai, H.; Toda, M. *Bioorganic Med. Chem.* **2007**, *15* (7), 2715–2735.
- (67) Huang, W.; Miller, M. J. *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19* (24), 2835–2838.
- (68) Maas, G.; Seitz, J. *Tet. Lett.* **2001**, *42*, 6137–6140.
- (69) Aoyama, T.; Iwamoto, Y.; Nishigaki, S.; Shioiri, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 253–256.
- (70) Zhang, X.; Ng, R.; Lanter, J.; Sui, Z. *Synth. Commun.* **2007**, *37* (9), 1437–1444.
- (71) Cee, V.; Frohn, M.; Niera, S. WO2009154775 **2009**.
- (72) Sharma, V. B.; Jain, S. L.; Sain, B. *Catal. Commun.* **2006**, *7* (7), 454–456.
- (73) Naidu, N.; Sorenson, M. WO20050261322 **2005**.
- (74) Myers, A. G.; Gleason, J. L.; Yoon, T.; Kung, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 656–673.
- (75) Micouin, L.; Schanen, V.; Riche, C.; Chiaroni, A.; Quirion, J.-C.; Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35* (39), 7223–7226.
- (76) Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, *52* (16), 4312–

4348.

- (77) Ooi, T.; Maruoka, K. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2007**, *46* (23), 4222–4266.
- (78) Mazaleyrat, J.; Goubard, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1232–1247.
- (79) Gore, V.; Gravel, S.; Cossette, C.; Patel, P.; Chourey, S.; Ye, Q.; Rokach, J.; Powell, W. S. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 364.
- (80) Fajgar, R.; Pola, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7709–7717.
- (81) a) Kano, T.; Sakamoto, R.; Mii, H.; Wang, Y. G.; Maruoka, K. *Tetrahedron* **2010**, *66* (26), 4900–4904. b) Shibasaki, T.; Sakurai, W.; Hasegawa, A. *Tetrahedron letters* **1999**, *40*, 5227.
- (82) *Eur. Med. Agency* **2015**, *44* (September).
- (83) Abramowicz, M.; Zuccotti, G.; Pflomm, J.-F. *Clin. Rev. Educ.* **2015**, *314* (7), 722–723.
- (84) Tricas, J. M. L. *Nuevo fármaco para la insuficiencia cardíaca* <http://www.info-farmacia.com/ultimas-publicaciones/sacubitril-valsartanlcz696nuevofarmacoparalainsuficienciacardiaca> (data d'accés 15-04-2016).
- (85) Lefkowitz, M. P.; Rizkala, A. R.; Pharm, D.; Rouleau, J. L.; Shi, V. C.; Solomon, S. D.; Swedberg, K.; Ph, D.; Zile, M. R. *N. Engl. J. Med.* **2014**, *371* (11), 993–1004.
- (86) Tricas, J. M. L. *Tratamiento para el fracaso cardíaco* <http://www.info-farmacia.com/ultimas-publicaciones/entrestoasociaciondevalsartanysacubitrilparaeltratamientodelfalocardiac> (data d'accés 15-04-2016).
- (87) Swedberg, K. *Nat. Rev. Cardiol.* **2015**, *12* (2), 73–75.
- (88) Manzur, F.; Villarreal, T.; Moneriz, C. *Rev. Colomb Cardiol* **2016**, *20* (6), 386–393.
- (89) Hook, D.; Riss, B.; Zhou, J. WO2012025502, **2012**.

- (90) Hook, D.; Zhou, J.; Li, Y. WO2011088797, **2011**.
- (91) Yang, F.; Wang, C.; Tong, Z. WO2014198195, **2014**.
- (92) Hook, D.; Ruch, T. WO2008083967, **2008**.
- (93) Hook, D.; Riss, B.; Kaufmann, D. WO2009090251A2, **2009**.
- (94) Xuenong, X. CN104557600A, **2015**.
- (95) Kurth, M.; Decker, O.; Hope, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107* (2), 443–448.
- (96) Richter, W. WO2008138561 **2008**.
- (97) Ksander, G. M.; Ghai, R. D.; deJesus, R.; Diefenbacher, C. G.; Yuan, A.; Berry, C.; Sakane, Y.; Trapani, A. *J. Med. Chem.* **1995**, *38* (10), 1689–1700.
- (98) Wang, Z. WO2015154673 **2015**.
- (99) Hook, D.; Wietfeld, B. WO2008031567 **2008**.
- (100) Coppola, G. M.; Iwaki, Y.; Karki, R. J. WO2010136474, **2010**.
- (101) Hook, D.; Zhou, J.; Li, Y. WO2012025501, **2012**.
- (102) Fleury, M.; Gendron, R.; Hughes, A. D. WO2012112742, **2012**.
- (103) Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (17), 5801–5807.
- (104) Pearson, W. H.; Lian, B. W.; Bergmeier, S. C. *Pergamon Press Oxford* **1996**, *1A*, 1–60.
- (105) Ham, G. E. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3052.
- (106) McCoull; W.; Davis, F. A. *Synthesis* **2000**, 1347.
- (107) Rayner, C. M. *Synlett* **1997**, 11.
- (108) Tanner, D. *Angew. Chem., Int. ed. Engl.* **1994**, *33*, 599.
- (109) Kasai, M.; Kono, M. *Synlett* **1992**, 778.

- (110) Lygo, B. *synlett* **1993**, 764.
- (111) Jones, D. S.; Srinivasan, A.; Kasina, S.; Fritzberg, A. R.; Wilkening, D. W. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1940.
- (112) Stamm, H.; Weib, R. *Synthesis* **1986**, 395.
- (113) Katagiri, T.; Takahashi, M.; Fujiwara, Y.; Ihara, H.; Uneyama, K. *J. Org. Chem.* **1999**, No. 11, 7323–7329.
- (114) Iwamoto, K.; Kojima, M.; Chatani, N.; Murai, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (1), 169–174.
- (115) Joly, G. J.; Peeters, K.; Mao, H.; Brossette, T.; Hoornaert, G. J.; Compernelle, F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (13), 2223–2226.
- (116) Enders, D.; Janeck, C. F.; Raabe, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3337–3345.
- (117) Lentsch, C.; Fürst, R.; Rinner, U. *Synlett* **2013**, *24* (20), 2665–2670.
- (118) Volante, R. P.; Ryan, K. M.; Askin, D. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29* (34), 4245–4248.
- (119) Myers, A. G.; McKinstry, L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (7), 2428–2440.
- (120) Hung, K.; Harris, P. W. R.; Brimble, M. A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (24), 8728–8731.
- (121) Champagne, P. A.; Pomarole, J.; Thérien, M.-È.; Benhassine, Y.; Beaulieu, S.; Legault, C. Y.; Paquin, J. F. *Org. Lett.* **2013**, *15* (9), 2210–2213.
- (122) Knight, D. W.; Redfern, A. L.; Gilmore, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, No. 5, 622–628.
- (123) Wessig, P.; Schwarz, J. *synlett* **1997**, *8*, 893.
- (124) Yao, L. Y.; Lin, Q.; Niu, Y. Y.; Deng, K. M.; Zhang, J. H.; Lu, Y. *Molecules* **2009**, *14* (10), 4051–4064.

- (125) Bieber, L. W.; De Araújo, M. C. F. *Molecules* **2002**, *7* (12), 902–906.
- (126) Xing, C.-H.; Lee, J.-R.; Tang, Z.-Y.; Zheng, J. R.; Hu, Q.-S. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353* (11-12), 2051–2059.
- (127) Zim, D.; Lando, V. R.; Dupont, J.; Monteiro, A. L. *Org. Lett.* **2001**, *3* (19), 3049–3051.
- (128) Tang, Z.; Hu, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3058–3059.
- (129) Chalker, J. M.; Wood, C. S. C.; Davis, B. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (45), 16346–16347.
- (130) Boyle, T.; Bremner, J.; Brkic, Z. WO2006074501, **2006**
- (131) Biopharmaceuticals GmbH, DE 102006062278A1, **2006**
- (132) Dömling, A.; Beck, B.; Eichelberger, U.; Sakamuri, S.; Menon, S.; Chen, Q. Z.; Lu, Y.; Wessjohann, L. A. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2006**, *45* (43), 7235–7239.
- (133) Iqbal, M.; Baloch, I. B.; Baloch, M. K. *Asian Journal of Chemistry* **2013**, *25* (17), 9701–9703.
- (134) Machida, S.; Tsubamoto, M.; Kato, N.; Harada, K.; Ohkanda, J. *Bioorganic Med. Chem.* **2013**, *21* (14), 4004–4010.
- (135) Yeh, P.-P.; Daniels, D. S. B.; Fallan, C.; Gould, E.; Simal, C.; Taylor, J. E.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13* (7), 2177–2191.
- (136) Watanabe, T.; Arisawa, M.; Narusuye, K.; Alam, M. S.; Yamamoto, K.; Mitomi, M.; Ozoe, Y.; Nishida, A. *Bioorganic Med. Chem.* **2009**, *17* (1), 94–110.
- (137) Torisawa, Y.; Hosaka, T.; Tanabe, K.; Suzuki, N.; Motohashi, Y.; Hino, T.; Nakagawa, M. *Tetrahedron* **1996**, *52* (32), 10597–10608.
- (138) Ksander, G.; Milford, N. J. US5217996, **1993**.
- (139) Trost, B. M.; Chan, D. M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105* (14), 2315–2325.

- (140) Kim, J.-W.; Abdelaal, S. M.; Bauer, L. J. *Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 611–620.
- (141) Prasad, A. S. B.; Stevenson, T. M.; Knochel, P. *Tetrahedron* **1997**, *53* (21), 7237–7254.