

## Síntesi d'inhibidors de la integrasa del VIH

Lluís Bosch Hereu

**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](http://www.tdx.cat)) 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. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (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](http://www.tdx.cat)) 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. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (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](http://www.tdx.cat)) service 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 neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This 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.

Test  
Doctoral

2010



UNIVERSITAT DE BARCELONA



Síntesi d'inhibidors de la integrasa del VIH

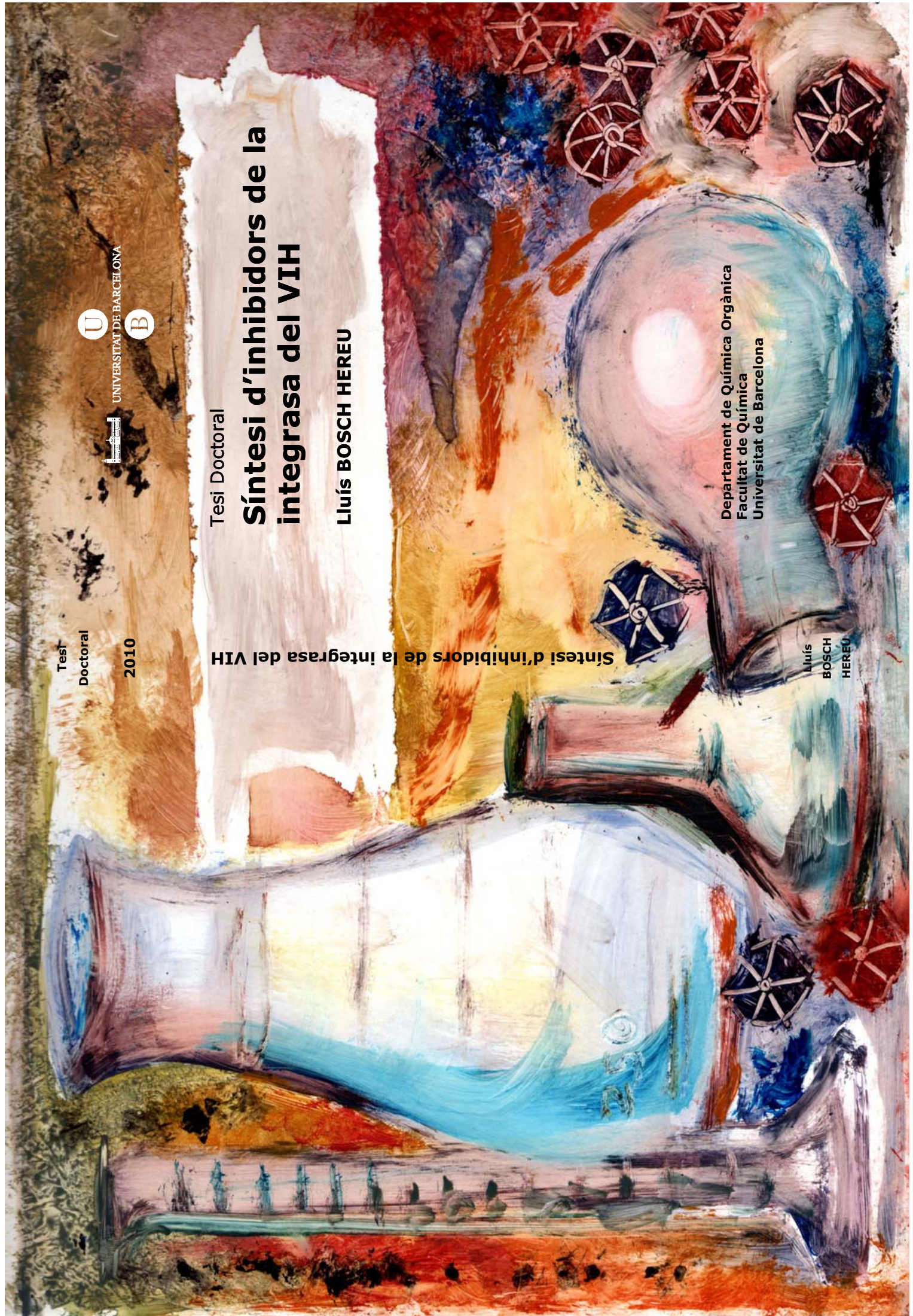
Tesi Doctoral

# Síntesi d'inhibidors de la integrasa del VIH

Lluís BOSCH HEREU

Lluís  
BOSCH  
HEREU

Departament de Química Orgànica  
Facultat de Química  
Universitat de Barcelona



Tesi Doctoral

**Síntesi d'inhibidors de la integrasa del VIH**

**Lluís BOSCH HEREU**

Departament de Química Orgànica  
Facultat de Química  
Universitat de Barcelona



Memòria presentada per tal d'accedir al grau de Doctor per la Universitat de Barcelona per en

**Lluís Bosch Hereu**

i que duu per títol:

**Síntesi d'inhibidors de la integrasa del VIH**

Programa de doctorat de Química Orgànica  
Bienni 2004-2006

Dirigida i revisada pel:

**Dr. Jaume Vilarrasa i Llorens**

Departament de Química Orgànica  
Facultat de Química  
Universitat de Barcelona



**Barcelona, Març de 2010**



*Als meus pares, germanes i  
avis, a l'Stuck, i també a la  
meva Marta.*





*El treball experimental de la present Tesi ha estat realitzat íntegrament al Departament de Química Orgànica de la Universitat de Barcelona, sota la direcció del Dr. Jaume Vilarrasa, a qui agraeixo el temps que hi ha invertit i la consecució dels corresponents ajuts per tal de realitzar-la: des d'abril de 2004 fins a mitjans de 2007 vaig estar becat per un projecte integrat d'Unió Europea (Targetting Replication & Integration of HIV, TRIOH, FP6) i després via contractes temporals d'obres i serveis, amb un parèntesi entre juny i desembre de 2008, en què vaig col·laborar amb Fyse-Ercros (frec a frec amb la Dra. Montse Faja) en el desenvolupament d'un fàrmac, que no té cap relació amb el que s'exposa en aquesta Tesi.*

*D'altra banda, m'agradaria també donar les gràcies als companys de laboratori del 07b: al Joaquim C., per estar sempre pendent d'ajudar, la Laura M., per alegrar-nos amb un simple "hole bon die" i a l'Aida. Als veïns del Calo: l'Anna i el Kike, que tot i estar en un altre laboratori els sentim ben a prop. Als de la planta 6: el Carles I., la Mire, la Caro, el Basti, el Jordi B., el Jorge, l'Oriol i el Dani, per ajudar sempre en el que faci falta i compartir històries curioses mentre fèiem o fem temps o cua a l'RMN. Sense oblidar tampoc al Jefe (el JV) i a l'Anna Maria, per explicar-nos molt més que química a les reunions de cada dilluns tot fent que els dilluns siguin diferents.*

*Tampoc vull oblidar-me dels companys que he vist passar pel 07 i que continuen donant guerra en el món de la química: el Nico i la Marta B., la Montse T., el Thanos, el Jordi O. i la Cris, l'Àlex, la Montse F., la Bego, la Lore, la Glòria i el Joaquín N., el José G. Yang, la Irina, el José D., l'Olga, la Laia, el Yohan, el Seb, el Carles R., l'Emilie, la Deborah, la Marta C., la Carmen, el Gorka, la Ionela, la Mònica, l'Igor, el Joanga, el Manuel, el Josevi, la Laura P. i la Mar V. A tots (i als que em pugui haver oblidat) moltes gràcies per haver compartit grans moments.*

*A la Marta A., que fou una bona companya de laboratori i després es convertí en la companya de la vida, amb qui em queda un llarg camí per recórrer.*

*Finalment, vull donar les gràcies també als meus pares, avis, germanes i família en general, pel seu ajut i suport incondicionals.*



# ÍNDICE GENERAL

---



# ÍNDIX GENERAL

<b>INTRODUCCIÓ GENERAL I OBJECTIUS</b> .....	15
<b>PART TEÒRICA</b> .....	25
<b>1. PREPARACIÓ DE TETRAZOLS 1,5-DISUBSTITUÏTS</b> .....	27
1.1. Introducció.....	31
1.2. Preparació d'acil tetrazols .....	35
1.3. Conclusions .....	55
<b>2. PREPARACIÓ DE DICETOTETRAZOLS COM A POSSIBLES INIs</b> .....	57
2.1. Introducció i objectius .....	61
2.2. Assaigs preliminars. Preparació d'alguns dicetoesters .....	64
2.3. Proves d'obtenció de dicetotetrazols .....	66
2.4. Preparació de DKTs per reacció entre RCOCN i <b>2</b> .....	77
2.5. Preparació de DKTs units a nucleòsid .....	88
2.6. Conclusions .....	101
<b>3. DISSENY I SÍNTESE DE DERIVATS DE 8-HQ COM A INIs</b> .....	103
3.1. Introducció i precedents .....	107
3.2. Objectius i proposta de síntesi .....	109
3.3. Funcionalització de les 8-HQs comercials .....	111
3.4. Funcionalització de 5-iodopirimidines .....	118
3.5. Conclusions .....	140
<b>4. DERIVATS <i>N</i>-HIDROXIPURÍNICS COM A POSSIBLES INIs</b> .....	141
4.1. Introducció i objectius .....	145
4.2. Aproximacions a partir de purines .....	146
4.3. <i>N</i> -Hidroxiurines per construcció de l'anell de pirimidina .....	167
4.4. Conclusions .....	186
<b>RESUM I CONCLUSIONS</b> .....	189
<b>PART EXPERIMENTAL</b> .....	193
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	305
<b>ACRÒNIMS</b> .....	313
<b>ÍNDIX DE COMPOSTOS</b> .....	317



# INTRODUCCIÓ GENERAL I OBJECTIUS

---





# INTRODUCCIÓ GENERAL I OBJECTIUS

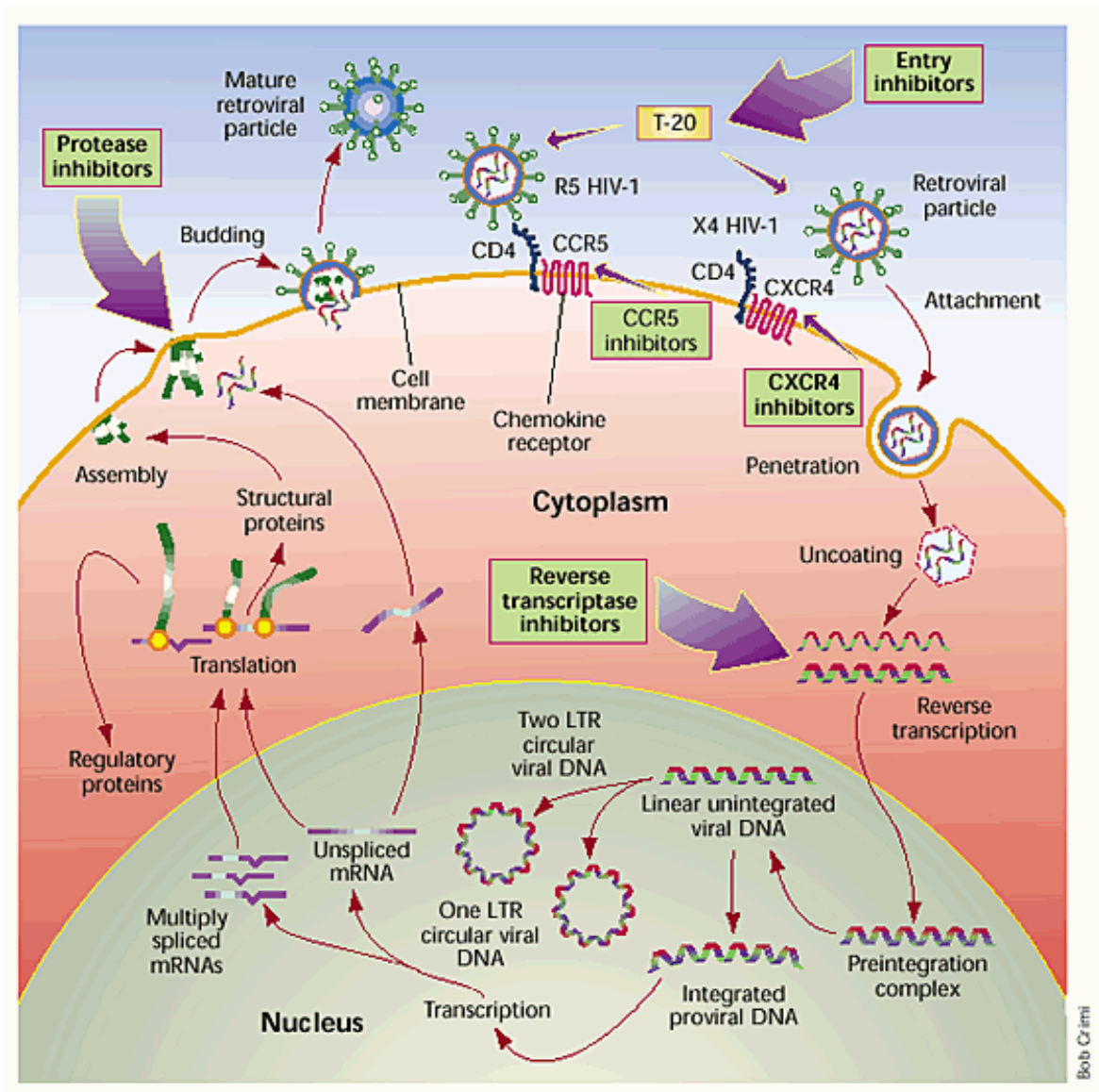
## I.1. Introducció general

El SIDA afecta i infecta massa milions de persones: segons la ONU, a l'actualitat hi ha més de 40 milions de persones que el pateixen, i és una pandèmia que es va estenent a gran velocitat, sobretot al tercer món. Les mesures profilàctiques són fonamentals perquè el virus de la immunodeficiència humana (VIH-1) no passi d'una persona a l'altra. És un virus que muta molt i ràpid sense perdre els seus trets diferencials, per la qual cosa es dubta que mai s'arribi a una autèntica vacuna vàlida o acceptable per a tota la població, encara que ja hi ha a l'horitzó les anomenades vacunes terapèutiques. Tot això és essencial, però la previsió no és l'únic front. Cal també pensar en les persones que ja tenen el virus dintre: evitar que el seu sistema immunològic es deteriori completament i millorar la seva qualitat de vida. De fet, foragitar el VIH de les persones infectades sembla impossible perquè amb la quimioteràpia s'atura el seu cicle de vida però s'espera, en estat latent, fins que hi hagi un descuit en la medicació per tornar a revifar. Cal disposar de més fàrmacs que l'ataquin per altres bandes, que siguin actius contra els virus que han adquirit resistència (MDR) i que tinguin menys efectes secundaris (sobretot que siguin menys citotòxics). Per això moltes grans companyies farmacèutiques que manufacturen *nucleosidic reverse transcriptase inhibitors* o NRTIs (GSK, BMS, Gilead, Roche), NNRTIs (*non-nucleosidic reverse transcriptase inhibitors*, Pfizer, BMS, MSD, Boehringer-I) i *protease inhibitors* PIs (GSK, MSD, Roche, Abbott, Pfizer, B-I) estan també per la tasca de desenvolupar fàrmacs alternatius. El T-20 o Enfuvirtide (Fuzeon de Roche), un pèptid que actua com inhibidor de fusió (dins dels *entry inhibitors* o ENIs), n'és l'exemple més clar; el problema és que, en tractar-se d'un pèptid, només es pot injectar intravenosament en situacions especials i la teràpia corresponent té un preu que el fa inaplicable a escala general i en el tercer món). A l'estiu de 2006, la casa Merck (MSD) va anunciar que el seu nou *integrase inhibitor* (INI) MK-0518 entrava en fase clínica, el qual fou aprovat per la FDA a l'octubre de 2007, amb el nom de Raltegravir i comercialitzat com Isentress. Mentrestant, Gilead Sci. (Foster City, Califòrnia) comprava una patent de Japan Tobacco (JTK-303) i tirava endavant els *screenings* clínics del corresponent INI, que van anomenar GS-9137 o Elvitegravir i és en la fase clínica III.

La idea del nostre grup de dissenyar i desenvolupar nous INIs sobre un “suport nucleosídic”, per evitar o reduir tant com fos possible la toxicitat metabòlica dels INIs en què MSD i altres investigadors estaven treballant, es va gestar durant el 2003 quan es va presentar un projecte interdisciplinar al programa marc de la Unió Europea (Health, EU FP6), en col·laboració amb 26 grups més formats per biòlegs, viròlegs, hospitals i empreses, que s’anomenà TRIOH (*Targeting Replication and Integration of HIV-1*). Aquest projecte, amb la Dra. Witvrouw (biòloga, Leuven) com a coordinadora general, es va organitzar en 5 Work Packages, amb el Dr. Esté (biòleg, Hospital Ca’n Ruti, Badalona) com a coordinador del WP1 (ENIs), el Prof. Darlix (biòleg, Lyon) com a coordinador del WP2 (inhibidors de la nucleocàpsida), el Prof. Vilarrasa com a coordinador del WP3 (RTIs de nova generació), la Dra. Witvrouw com a coordinadora del WP4 (INIs) i el Dr. Debyser (metge, Leuven) com a coordinador del WP5 (nous cofactors). Fou aprovat per la Comissió Europea i s’hi comença a treballar en el nostre laboratori, a efectes pràctics, cap a l’abril de 2004. El projecte va durar, oficialment, fins a 30 de juny de 2007. En tot aquest període hi van haver diversos estudiants de doctorat i de DEA que van participar sia en la línia sobre ENIs, de RTIs de nova generació o de nous INIs. Aquesta Tesi Doctoral forma part del treball realitzat en aquesta última línia.

## **I.2. El cicle replicatiu del VIH**

El cicle de vida del VIH-1 (que és molt més abundant que no pas el VIH-2, localitzat a l’Àfrica Occidental, i que es divideix en els grups M —amb diversos subtipus—, N, O i P) consisteix en una sèrie d’etapes ben estudiades biològicament. Hi ha nombrosos vídeos i imatges publicades, accessibles per Internet, que les il·lustren (v. a tall d’exemple, entre molts, [www.nature.com/nm/journal/v5/n7/fig\\_tab/nm0799\\_740\\_F1.html](http://www.nature.com/nm/journal/v5/n7/fig_tab/nm0799_740_F1.html)):



Simplificant una mica el complex procés de interaccions i reaccions químiques que tenen lloc, es pot dir que:

1. Primer el virus s'uneix als receptors exteriors de la cèl·lula hoste (els limfòcits T, del sistema immunològic, que en teoria ens protegeixen de la invasió de microorganismes foranis, són els més afectats, però també altres cèl·lules semblants amb receptors CD4 i altres coreceptors). Hi intervé en aquest procés de reconeixement una glicoproteïna superficial del virus (anomenada gp120) i, després d'uns canvis conformationals, una altra proteïna també trímica anomenada gp41. Els fàrmacs que dificulten o impedeixen aquest procés d'apropament i fusió de les dues membranes són anomenats inhibidors d'entrada (ENIs).

2. Les proteïnes de la nucleocàpsida es dissocien i tot el contingut viral —ARN (RNA), pre-enzims o enzims i proteïnes addicionals— s’escampa pel citoplasma de la cèl·lula invadida.
3. L’ARN viral —el genoma viral, donat que el VIH-1 és un retrovirus— es transcriu en una còpia d’ADN (cDNA). Això és catalitzat per l’enzim viral anomenat RT (*reverse transcriptase*), que en un seti té activitat de polimerasa —se sintetitza la cDNA a partir d’un *primer* viral i dels 2’-deoxinucleòtids presents a la cèl·lula hoste— i en un altre domini té lloc l’activitat de RNasa —es clivella l’ARN viral—, amb la qual cosa tot l’enzim queda disponible per tal que es vagin fent còpies i més còpies d’ADN viral. Aquelles molècules que són capaces d’estorbar o pertorbar el funcionament de l’enzim RT s’anomenen NRTIs (solen ser nucleòsids modificats, sense grup hidroxil a la posició 3’ —*chain terminators*, com ara la ben coneguda 3’-azido-3’-desoxitimidina o AZT—) o NNRTIs (*non-nucleosidic RTIs*), que interaccionen en un altre lloc de l’enzim i exerceixen un efecte al·lostèric. Són els primers fàrmacs que es van utilitzar per lluitar contra el SIDA i encara són els principals components de les combinacions de fàrmacs (*HAART, cocktails*) que es recepten. Parlant en general, gràcies a ells la malaltia ha deixat de ser letal i ha passat a ser crònica. El problema rau en la naturalesa del VIH, en el nombre d’errors replicatius, que fa que muti molt fàcilment; ben aviat esdevé resistent a qualsevol fàrmac. Per això convé administrar fàrmacs diferents que actuïn sobre etapes diferents del seu cicle de vida. En l’actualitat hi ha uns 25 fàrmacs aprovats, sense comptar les combinacions, i la majoria pertanyen al grup dels RTIs, sia NRTIs, l’NtRTI tenofovir —un mononucleòtid molt eficaç— o NNRTIs). No hi ha encara fàrmacs aprovats que bloquegin l’activitat RNasa-H de la RT.
4. Hi ha un segon enzim que és també específic del VIH: la integrasa. La doble filera d’ADN viral (*double strand DNA*) generat s’associa amb proteïnes i amb l’enzim integrasa (formant un *pre-integration complex*, PIC), experimenta una reacció d’hidròlisi anomenada *3’-processing*, travessa la membrana nuclear i hi comença un procés mitjançant el qual les molècules d’ADN viral s’incorporen o integren dins de l’ADN de la cèl·lula hoste. A partir d’aquí, el “paràsit” aprofita la maquinària del “parasitat”, de tal manera que quan comença la replicació del nou ADN “ampliat” s’engega la del troç que pertany al virus, la duplicació de l’ADN viral. Els processos implicats s’expliquen en l’apartat següent amb més detall.

5. La duplicació/replicació de l'ADN viral a dojo i la generació de les noves proteïnes és seguida d'un procés en què la proteasa les escapça i després reagrupa tot el material pertinent per tal de generar els virus fills i cloure'ls dins de les corresponents càpsides (*budding* i sortida a l'exterior de les noves partícules virals). Els inhibidors de proteasa (PIs) actuen a aquest nivell, impeding o destorbant aquestes etapes finals del cicle.

En moltes d'aquestes etapes intervenen altres proteïnes virals i cofactors cel·lulars, que en una introducció com aquesta no podem esmentar.

Totes aquestes etapes solen durar dos dies i mig. En d'altres paraules, en dos o tres dies, cada partícula viral que entra en una cèl·lula del nostre sistema immunològic —la possibilitat més diabòlica de totes, que és reproduir-se dins de cèl·lules hostes encarregades de combatre invasions—, ja s'ha reproduït donant una pila de “descendents”. I així successivament. Si hi sumem la seva facilitat de mutació a l'atzar donant alguns virus inactius però d'altres molts més virulents que no són sensibles ja als inhibidors establerts (amb generació ràpida de línies resistents tot just baixa “l'adherència” del pacient a la medicació que toca), s'entén la por que genera la disseminació d'aquesta malaltia i la necessitat d'atacar el virus d'una manera combinada, en diferents punts o des de diferents fronts.

### I.3. Els inhibidors de la integrasa (INIs)

Pels estudis biològics realitzats al llarg dels quinze últims anys se sap que l'enzim integrasa (IN, una proteïna de 288 aa i 32 kD) s'associa en forma de dímers i tetràmers, però fins i tot d'hexàmers i octàmers, algunes de les quals catalitzen la integració de la següent manera:

- La doble filera d'ADN viral flanquejada per dues seqüències LTR (*long terminal repeat*) s'uneix als multímers d'IN, que catalitza la hidròlisi de CAGT a CA-OH als extrems 3' de cada LTR. Aquest procés (*3'-processing*) té lloc dins del complex previ (PIC), en el citoplasma.
- El PIC entra en el nucli i comença una reacció de transferència de filera (*strand transfer*): cada grup OH lliure ataca el fosfat a 5' de cada filera de l'ADN humà, formant-se doncs unions covalents —nous enllaços fosfat— entre les dues fileres virals i les dues fileres de l'ADN de l'hoste. Aquesta incorporació té lloc en zones concretes. S'ha descobert que hi ha una proteïna humana (LEDFG/p75) implicada en aquest ancorament selectiu. Després té lloc la separació dels dinucleòtids GT

terminals, no aparellats, de 5' i la reparació dels *gaps*, amb un mecanisme encara desconegut.

En conseqüència, hi ha diferents dianes abordables:

- La unió de la IN als extrems de l'ADN viral (la formació del PIC, el *DNA binding*).
- La multimerització de la IN (agregació en les formes actives).
- L'etapa del processat de 3' (*3'-processing*).
- L'etapa de transferència de filera (*strand transfer*, ST)
- La interacció amb els cofactors cel·lulars (LEDGF/p75, especialment).

La major part de molècules que s'han trobat ara com ara que inhibeixen alguna d'aquestes etapes actuen sobre l'*strand transfer* (són INSTIs en l'argot) i unes poques ho fan sobre el *3'-processing*, però ja hi ha uns quants estudis publicats en la línia de desenvolupar fàrmacs que dificultin la integració actuant sobre els altres punts suara esmentats.

Per a actualitzacions i revisions molt recents sobre el tema dels INIs, vegeu:

(a) Summa, V.; Petrocchi, A.; Bonelli, F.; Crescenzi, B.; Donghi, M.; Ferrara, M.; Fiore, F.; Gardelli, C.; Gonzalez Paz, O.; Hazuda, D. J.; Jones, P.; Kinzel, O.; Laufer, R.; Monteagudo, E.; Muraglia, E.; Nizi, E.; Orvieto, F.; Pace, P.; Pescatore, G.; Scarpelli, R.; Stillmock, K.; Witmer, M. V.; Rowley, M. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 5843, and refs. therein (discovery of raltegravir).

(b) Rowley, M. *Progr. Med. Chem.* **2008**, 46, 1.

(c) Serrao, E.; Odde, S.; Ramkumar, K.; Neamati, N. *Retrovirol.* **2009**, 6, 25.

(d) Vandekerckhove, L. P. R.; Christ, F.; Debyser, Z.; Owen, A.; Back, D.; Voet, A.; Schapiro, J.; Vogelaers, D. *Antiviral Res.* **2009**, 71. Vegeu també Voet, A. *et al. Future Med. Chem.* **2009**, 1, 1259.

## I.4. Objectius

Aquesta Tesi fou enfocada cap al desenvolupament d'inhibidors d'integrasa (INIs) alternatius. Es partia del coneixement existent a la literatura química sobre substàncies quelatants d'ions divalents que prometien com a inhibidors del procés de *strand transfer* catalitzat per la integrasa. Les molècules estudiades fins en aquell moment eren subunitats de

fenols o d'àcids dioxocarboxílics —teòricament quelatants— enllaçades a anells aromàtics o heterocíclics.

En aquest context, se'ns va ocórrer que **la unió de grups quelatants** semblants però no idèntics als àcids 2,4-dioxocarboxílics, que bioquímics i farmacèutics anomenen “*diketo acids*” (“dicetoàcids”), **a nucleobases o nucleòsids purínics i pirimidínics podrien millorar les propietats farmacocinètiques dels substrats** (perquè serien reconeguts pels transportadors naturals dels nucleòsids) **i disminuir la toxicitat intrínseca d'alguns dels dicetoàcids** que ja estaven essent provats preclínicament i començaven a presentar problemes. Confíavem que les rutes catabòliques típiques dels nucleòsids naturals podrien ser “aprofitades” per les molècules dissenyades per nosaltres, amb una reducció substancial del nombre de metabòlits tòxics.

Un primer pas era oblidar-se tan bon punt es pogués dels dicetoàcids, que intuïem que havien de metabolitzar-se lliurant àcid oxàlic, de toxicitat evident, i anar cap als seus bioisòmers de tipus dicetotetrazol(e), és a dir, cap a derivats de 5-(1,3-dioxoalkyl)tetrazoles, o alternativament cap a derivats triazòlics amb substituents que els conferissin una acidesa semblant. Després convenia optimitzar la manera d'unir aquests grups complexants i d'altres farmacòfors equivalents amb les nucleobases o nucleòsids. L'objectiu final era enviar mostres a laboratoris especialitzats (membres de la xarxa TRIoH) a fi que avaluessin l'activitat anti-VIH i citotoxicitat d'aquestes sèries de noves molècules i, en el cas de les que fossin prou actives i selectives, examinessin la seva activitat in vitro davant l'enzim integrasa i caracteritzessin amb més detall llur mecanisme d'acció. En funció dels resultats de les proves biològiques, com és usual en els processos iteratius de selecció i optimització de *hits*, aniríem modificant les nostres molècules més actives i menys tòxiques fins a arribar a *leads* prometedors, a poder ser amb l'ajut de mètodes QSAR i del disseny per ordinador (CADD).

## I.5. Organització

Així en el Capítol 1 d'aquesta Tesi es posen a punt camins accessibles i no perillosos cap a la síntesi de tetrazols(es) substituïts.

En el Capítol 2 es tracten tots els esforços realitzats per trobar un camí eficient d'accés a dicetotetrazols(es). També hem recollit tot el que fa referència a la síntesi de conjugats de timidina i AZT amb subestructures de dicetotetrazols.

En el Capítol 3 es tracten les estructures que contenen nucleòsids o nucleobases conjugats amb hidroxiquinolines (com a farmacòfors semblants als dicetoàcids o dicetotetrazols).

En el Capítol 4 es revisa tota la tasca desenvolupada de cara a l'obtenció d'N-hidroxiderivats de hipoxantina i d'inosina, així com d'N-hidroxiderivats de benzopirimidines. En aquest cas el farmacòfor és semblant al del Raltegravir, l'únic INI aprovat fins ara per la FDA. Aquest treball no està acabat. Segueix en curs en el grup i s'ha orientat cap al possible desenvolupament d'altres molècules derivades de les que s'expliquen en aquest Capítol 4. Si alguna de les molècules dissenyades i en preparació fos realment activa i selectiva en els assaigs com anti-VIH i en els assaigs enzimàtics amb IN —cosa que passa rarament, però cal contemplar-ne la probabilitat per petita que sigui— seria convenient de patentar-les. Per això el tema s'ha aturat on s'ha aturat i no se n'ha inclòs la part experimental, com és comprensible i natural.



## PART TEÒRICA

---



CAPÍTOL 1: PREPARACIÓ DE TETRAZOLS 1,5-  
DISUBSTITUÏTS

---



# PREPARACIÓ DE TETRAZOLS 1,5-DISUBSTITUÏTS

<b>1.1. INTRODUCCIÓ</b> .....	31
1.1.1. Tetrazols-5-substituïts. Precedents .....	31
1.1.2. Precedents dels tetrazols-1,5-disubstituïts .....	33
1.1.3. Preparació d'aciltetrazols: alternatives .....	35
<b>1.2. PREPARACIÓ D'ACIL TETRAZOLS</b> .....	35
1.2.1. Optimització del model: reacció entre cianoformat d'etil i benzil azides .....	36
1.2.1.1. Proves de catalitzador amb Cu <sup>0</sup> , Cu(I) i Cu(II) .....	37
1.2.1.2. Proves de catalitzador amb altres metalls.....	39
1.2.1.3. Proves amb Cu <sub>2</sub> (OTf) <sub>2</sub> en diferents dissolvents .....	40
1.2.2. Formació de tetrazols per reacció amb d'altres azides i cianurs orgànics .....	41
1.2.3. Efecte de la quantitat de Cu <sub>2</sub> (OTf) <sub>2</sub> : isòmers 2,5-disubstituïts .....	44
1.2.4. Proposta mecanística: isòmers 1,5-disubstituïts i 2,5-disubstituïts .....	46
1.2.5. Comprovació de l'estructura dels regioisòmers .....	47
1.2.5.1. Conversió en 1-benziltetrazols i 2-benziltetrazols .....	47
1.2.5.2. Derivatització dels tetrazols que provenien d'AZT .....	52
<b>1.3. CONCLUSIONS</b> .....	55



## 1.1. INTRODUCCIÓ

### 1.1.1. Tetrazols-5-substituíts. Precedents

Els tetrazols o tetrazoles substituïts a la posició 5 són un tipus d'heterocicles amb gran importància mèdica ja que presenten aplicacions farmacèutiques com a bioisòsters de l'àcid carboxílic. També tenen aplicacions en explosius, en fotografia i en sistemes de gravació diversos.<sup>1</sup>

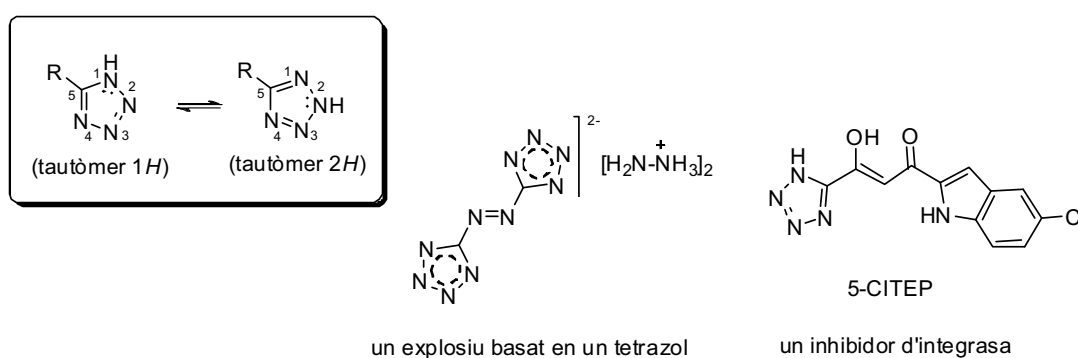
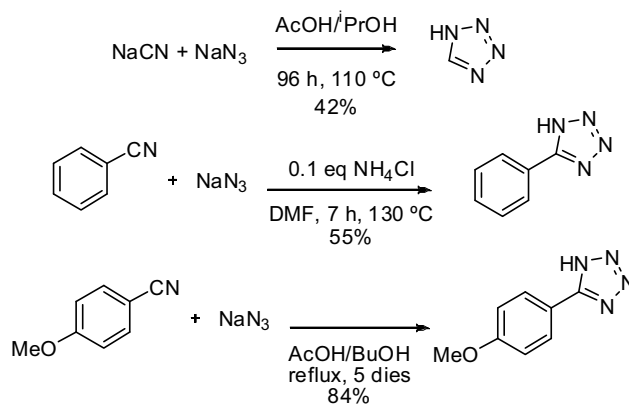


Figura 1.1: Exemples d'algunes aplicacions de tetrazols

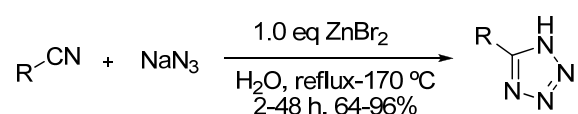
Clàssicament aquests compostos s'obtenien mitjançant una addició [3+2] entre una azida (normalment  $\text{NaN}_3$ ) i un cianur (o nitril) orgànic, en un medi lleugerament àcid. Aquest mètode requeria en general d'altres temperatures, llargs temps de reacció i la generació d'àcid hidrazoic ( $\text{HN}_3$ ) que és un gas altament tòxic i explosiu. Alguns exemples es detallen a continuació:<sup>2</sup>



Esquema 1.1: Exemples de preparació de tetrazols 5-substituíts

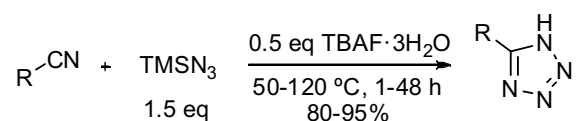
Ja cap als anys 1950-1960 es parlava de l'activació del nitril amb àcids de Lewis (sobretot Al(III)), catalisi àcida o bé afegint grups electroatracients units al cianur que facilitessin l'atac de l'azida.<sup>3</sup> També es parlava d'augmentar la solubilitat de l'azida en el medi afegint sals de liti o bé sals de tetrametilamoni (per generar azida de tetrametilamoni *in situ*). Semblava que tots aquests mètodes facilitaven la ciclació, però la seva preparació encara no era prou efectiva.

Avui en dia, hi ha molts mètodes alternatius a les vies més clàssiques per a la preparació de tetrazols-5-substituïts: Demko i Sharpless<sup>4</sup> descriuen la seva preparació amb sals de Zn(II) a partir de  $\text{NaN}_3$  i  $\text{R-CN}$ , escalfant en aigua a 100-170 °C.



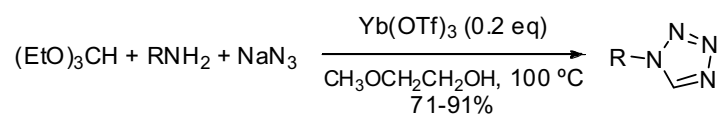
Esquema 1.2

Amantini *et al.*<sup>5</sup> descriuen l'ús de  $\text{TMSN}_3$ ,  $\text{RCN}$  i TBAF catalític, en absència de dissolvent i escalfant, en general, a 85 °C durant una nit.



Esquema 1.3

Su *et al.*<sup>6a</sup> preparen tetrazols 1-substituïts a partir d'amines,  $\text{NaN}_3$ ,  $(\text{EtO})_3\text{CH}$  i  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  catalític.



Esquema 1.4

Kantam *et al.*<sup>6b</sup> descriuen l'ús de nanopartícules de  $\text{ZnO}$ ,  $\text{NaN}_3$  i  $\text{R-CN}$ . També Venkateshwarlu *et al.*<sup>6c</sup> descriuen la seva preparació amb  $\text{Sb}_2\text{O}_3$  catalític,  $\text{NaN}_3$  i  $\text{RCN}$ .



La major part d'aquests mètodes treballen a temperatures entre 100 i 170 °C (en funció de l'impediment estèric o del caràcter electroatraient del grup R unit al nitril), per la qual cosa seria útil de trobar condicions més suaus i segures.

### 1.1.2. Precedents dels tetrazols-1,5-disubstituïts

També els tetrazols-1,5-disubstituïts són compostos importants des del punt de vista mèdic i biològic ja que es troben presents en un gran nombre de fàrmacs, com per exemple en inhibidors de la NAD(P)H oxidasa, activadors de la glucosidasa, inhibidors de la NS3 serina proteasa del virus de la hepatitis C i agents antimigranya. Alhora són utilitzats en altres camps, com ara els explosius, i la fabricació de polímers.

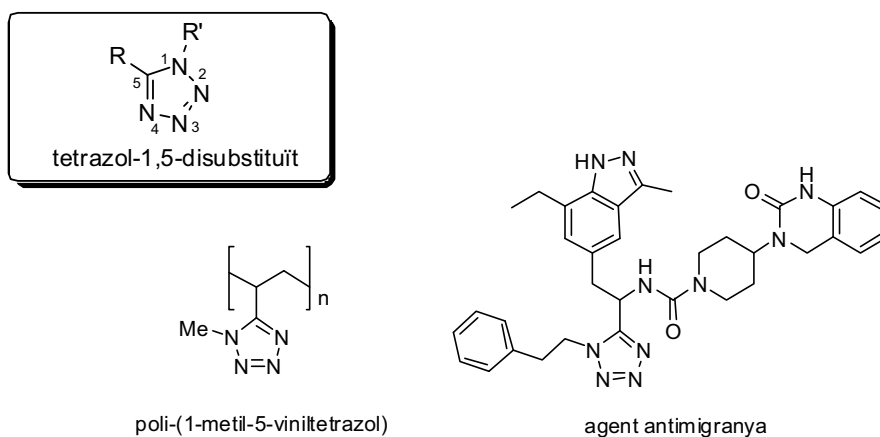
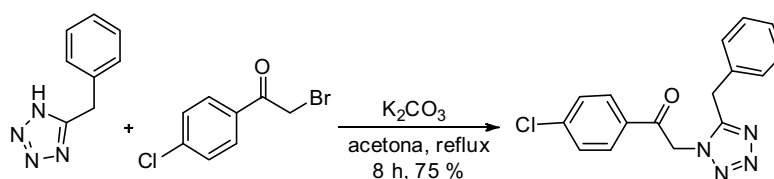


Figura 1.2

La manera més directa de preparació dels tetrazols 1,5-disubstituïts és una cicloaddició entre una azida orgànica i un cianur orgànic. No obstant això, aquesta reacció requereix condicions molt enèrgiques, que fan que sovint no sigui un procediment adient per dur-la a terme a gran o mitjana escala. És sabut que els grups electroatracents o electroattractors (EWG, *electron-withdrawing group*) units al cianur faciliten l'atac de l'azida, amb què es pot baixar la temperatura de reacció.

Un altre mètode bastant directe per a l'obtenció dels tetrazols 1,5-disubstituïts és l'alquilació d'un tetrazol-5-substituït.<sup>7a</sup>

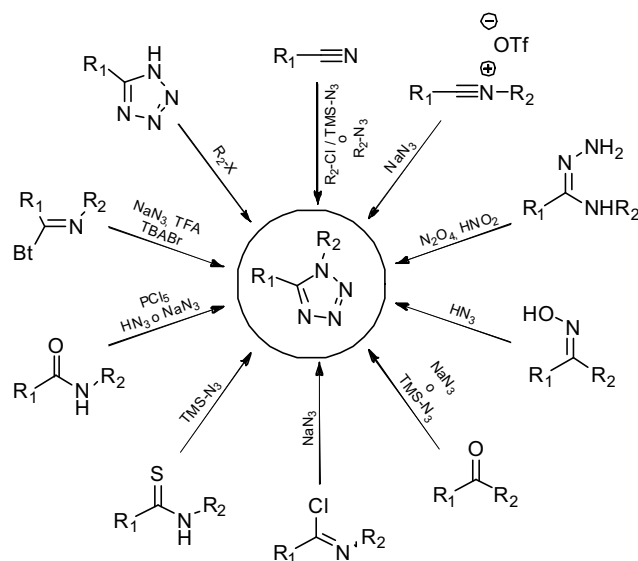


Esquema 1.5

Avui en dia a la literatura trobem bastants mètodes de preparació de tetrazols 1,5-disubstituïts. A continuació es descriuen, de forma breu, els més destacats:

Zabrocki *et al.* i Hegarty *et al.*<sup>7b</sup> en descriuen la preparació a partir d'amides,  $\text{PCl}_5$  i  $\text{HN}_3$ , o bé, alternativament, amb  $\text{NaN}_3$ ; Lehnhoff *et al.*<sup>7c</sup> els preparen fent servir tioamides i  $\text{TMSCN}$ ; Butler *et al.*<sup>7d</sup> amb oximes i  $\text{HN}_3$ ; Artamonova *et al.*<sup>7e</sup> ho fan a partir de clorurs d'imidoïl i  $\text{NaN}_3$ ; Tokes *et al.*<sup>7f</sup>, Suzuki *et al.*<sup>7g</sup>, El-Ahl *et al.*<sup>7h</sup>, Nishiyama *et al.*<sup>7i</sup> i Magnus *et al.*<sup>7j</sup> els preparen per reacció d'un excés de  $\text{NaN}_3$  o  $\text{TMSN}_3$  amb cetones; Ueyama *et al.*<sup>7k</sup> ho aconseguixen per reacció de cianurs d'alquil amb clorurs d'alquil i azida de trimetilestany; Sharpless *et al.*<sup>7p</sup> i Couty *et al.*<sup>7l</sup> els preparen per reacció d'alquil azides amb cianurs d'alquil a altes temperatures; Amer *et al.*<sup>7m</sup> descriuen l'ús de triflats d'alquilnitrili i  $\text{NaN}_3$ ; Duncia *et al.*<sup>7n</sup> ho fan per reacció d'amidrazones amb  $\text{N}_2\text{O}_4$  o bé  $\text{HNO}_2$ ; finalment Katritzky *et al.*<sup>7o</sup> descriuen la utilització d'imidoïlbenzotriazols,  $\text{NaN}_3$ , TFA i sals de tetrabutilamoni (com a agents de transferència de fase) en mescles bifàsiques aigua/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Esquema 1.6

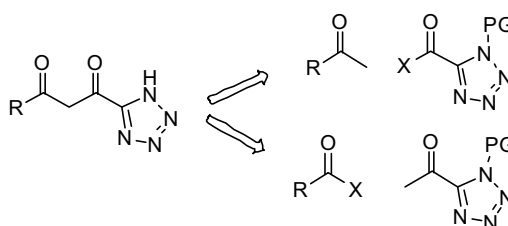


Malauradament, tots els mètodes anteriorment anomenats presenten un o més dels següents inconvenients:

- temps de reacció excessivament llargs
- ús de substàncies altament tòxiques i/o explosives ( $\text{HN}_3$  i  $\text{NaN}_3$ )
- purificacions complicades i/o baixos rendiments
- temperatures de reacció altes
- formació de diferents regioisòmers (sovint inseparables cromatogràficament)
- ús de materials de partida de difícil obtenció

### 1.1.3. Preparació d'acil tetrazols: alternatives

En el nostre grup de treball estàvem interessats en els acil tetrazols (tetrazolides), perquè volíem emprar el grup tetrazol com a bioisòster del grup carboxil en compostos de tipus dicetotetrazol (DKT). Teníem pensat de preparar els DKTs a partir de l'ester de tetrazol **1** per reacció amb metil cetones (cetones metíliques). Anàlogament, la reacció a la inversa també semblava viable, tot fent reaccionar la metil cetona del tetrazol **2** amb derivats carboxílics diversos, a fi d'arribar als mateixos adductes.



Esquema 1.7

## 1.2. PREPARACIÓ D'ACIL TETRAZOLS

En el nostre cas en concret, ens interessava obtenir acil tetrazols protegits (p. ex. l'1-PMB-5-etoxicarbonil tetrazol o l'1-PMB-5-acetil tetrazol, **1** i **2**, respectivament).

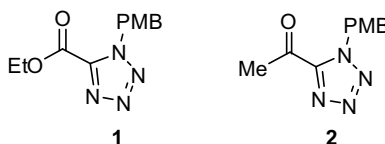
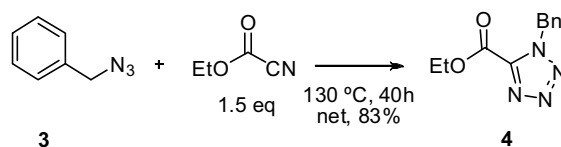


Figura 1.3

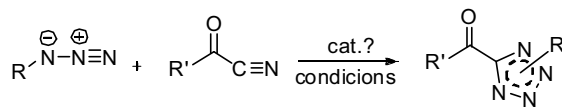
El mètode que semblava més adient per a la preparació d'aquests compostos era el proposat per Sharpless *et al.*,<sup>8b,c</sup> on s'escalfaven una sèrie de cianurs d'acil (RCO-CN) amb BnN<sub>3</sub> (**3**) a 120-130 °C durant 1-3 dies i en absència de dissolvent.



Esquema 1.8

Tot i que els rendiments resultaven ser prou bons, la idea d'escalfar una azida en un tub tancat a altes temperatures durant llargs períodes no ens va acabar de convèncer. Cercant a la literatura vam veure que fins a la data no hi havia descrita cap reacció entre un cianur d'acil i una azida orgànica que implementés l'ús de catalitzadors. Això va

animar-nos encara més a cercar una via alternativa per a l'obtenció d'aquests compostos.



**Esquema 1.9**

Com ja s'ha mencionat, sense optimitzar condicions aquest procediment resultava excessivament perillós, ja que si la temperatura, pel motiu que fos, es disparava per sobre de 160 °C (que és la temperatura per sobre de la qual la benzil azida, o azida de benzil, es comença a degradar alliberant N<sub>2</sub>) la pressió acumulada a l'interior del tub tancat podria acabar, fàcilment, en una explosió. Sense anar més lluny, Klaubert *et al.*<sup>8a</sup> descriuen una forta explosió al seu laboratori quan s'estava preparant **1** a una escala de 2.5 mol (uns 400 g de PMBN<sub>3</sub>).

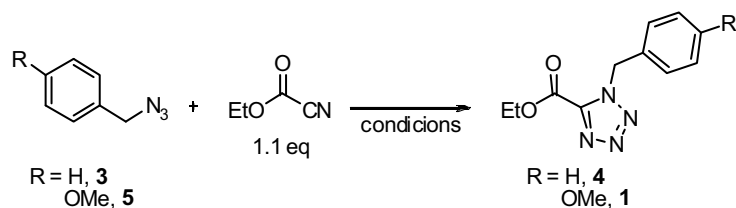
El triple enllaç dels compostos de tipus R-CN és en general poc reactiu, però existeixen diverses maneres d'augmentar-ne la reactivitat: es pot introduir un grup fortament atractor d'electrons unit al CN (EWG-CN), quaternaritzar el N per alquilació (R-C≡N<sup>+</sup>-R') o bé coordinar el CN a un metall.

El camí més viable per al nostre tipus de compostos semblava ser el de l'activació de l'enllaç CN mitjançant la coordinació a metalls que es poguessin complexar amb el nitrogen (l'activació per un EWG ja la complia el carbonil del cianur d'acil). Els metalls que més s'utilitzen per a aquest fi solen ser Pd(II) i Pt(II), tot i que també cal tenir en compte que altres metalls com ara Rh(I), Ir(I), Au(I), Cu(I), Mn(I), Ni(II), Hg(II), Pb(II), In(II), Co(III), Fe(III), Au(III), Ge(IV) i Sn(IV) han estat usats d'alguna manera amb aquesta finalitat.<sup>9</sup> Dels metalls anteriors alguns destaquen perquè les seves sals són assequibles i algunes, fins i tot, es poden adquirir comercialment complexades a molècules d'acetonitril, cosa que demostra la seva gran capacitat de complexar-se amb l'enllaç CN: el CuBF<sub>4</sub>·(MeCN)<sub>4</sub>, l'AgBF<sub>4</sub>·(MeCN)<sub>4</sub>, Pd(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·(MeCN)<sub>4</sub> i el [Rh(COD)(MeCN)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> en són alguns exemples.

### 1.2.1. Optimització del model: reacció entre cianoforniat d'etil i benzil azides

En un primer intent de suavitzar les condicions de reacció, vàrem reduir les temperatures de reacció (sense utilitzar cap més additiu), però no va donar pas bons

resultats. Semblava que la reacció evolucionava únicament escalfant, tal com es mostra a la **Taula 1.1**.



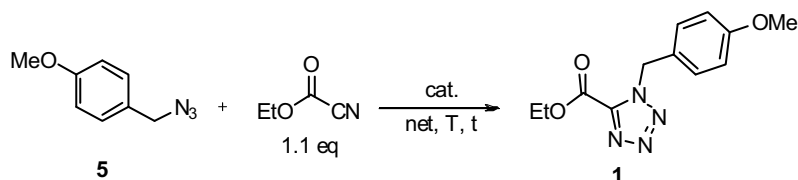
Entrada	Compost	R	T (°C)	t (h)	Rdt. (%)
1	<b>1</b>	OMe	60	24	5-10
2	<b>1</b>	OMe	130	6	67
3	<b>4</b>	H	130	6	62
4	<b>4</b>	H	130	40	83 <sup>a</sup>

a) Experiment dut a terme amb 1.5 eq de EtOCOCN

**Taula 1.1:** Reacció de benzil azides amb cianoacetat d'etil a diferents temperatures

### 1.2.1.1. Proves de catalitzador amb Cu<sup>0</sup>, Cu(I) i Cu(II)

Per tal d'avaluar l'eficàcia dels esmentats metalls, vam estudiar la reacció entre PMBN<sub>3</sub> i EtOCOCN en absència de dissolvent (vegeu **Taula 1.2**). El primer que es va testar va ser el Cu(I): en afegir petites quantitats de Cu<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mol%) a la mescla de reacció, a t.a. i agitant durant 3 dies es va apreciar un lleuger avenç de la reacció, tot formant-se un 20-25% d'**1** (entrada 5), respecte al 5% del blanc sense catalitzador (entrada 1). Aquest resultat es va poder reproduir novament en assaigs posteriors, així que quedava clar que el Cu(I) complia la seva funció de catalitzador, tot i que de moment no era gaire efectiu. Si escalfàvem la mescla a 60 °C durant tota una nit, novament el Cu<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mostrava una gran millora en el rendiment, que en aquest cas pujava al 50%, mentre que el blanc continuava donant rendiments del 5-10% (compareu entrades 2 i 6). Això va animar-nos a investigar altres sals de Cu(I) més solubles o bé sals de Cu(II) i fins i tot el Cu<sup>0</sup>, tal com es veu a continuació a la resta d'entrades de la **Taula 1.2**:



Entrada	Metall	Catalitzador (mol%)	t (h)	T (°C)	Conversió (%)	Rdt. (%)
1	-	sense	72	25	<5	<5 <sup>a</sup>
2	-	sense	15	60	<5	<5 <sup>a</sup>
3	Cu <sup>0</sup>	Cu <sup>0</sup>	24	25	0	0
4	Cu(I)	Cu <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (2.5)	15	60	15	15
5	Cu(I)	Cu <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (10)	15	25	20-25	20-25 <sup>a</sup>
6	Cu(I)	Cu <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (10)	12	60	60	50
7	Cu(I)	CuCN (20)	72	25	0	0
8	Cu(I)	CuBr·SMe <sub>2</sub> (20)	24	25	9	5 <sup>a</sup>
9	Cu(I)	CuI (20)	24	25	0	0
10	Cu(I)	Cu <sub>2</sub> (OTf) <sub>2</sub> ·toluè (5)	48	25	71	69
11	Cu(I)	Cu <sub>2</sub> (OTf) <sub>2</sub> ·toluè (5)	24	50	92	76
12	Cu(I)	Cu <sub>2</sub> (OTf) <sub>2</sub> ·toluè (10)	24	25	80	75
<b>13</b>	<b>Cu(I)</b>	<b>Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·toluè (10)</b>	<b>72</b>	<b>25</b>	<b>95</b>	<b>93</b>
14	Cu(I)	Cu <sub>2</sub> (OTf) <sub>2</sub> ·toluè (10)	6	60	85	80
15	Cu(I)	Cu <sub>2</sub> (OTf) <sub>2</sub> ·toluè (20)	6	50	93	63 <sup>b</sup>
<b>16</b>	<b>Cu(I)</b>	<b>Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·benzè (10)</b>	<b>24</b>	<b>25</b>	<b>100</b>	<b>93</b>
<b>17</b>	<b>Cu(I)</b>	<b>Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·benzè (10)</b>	<b>6</b>	<b>60</b>	<b>100</b>	<b>95</b>
18	Cu(II)	CuCl <sub>2</sub> (20)	6	60	34	12
19	Cu(II)	CuCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O (20)	6	60	34	12
20	Cu(II)	CuSO <sub>4</sub> anh. (20)	24	25	<5	<5 <sup>a</sup>
21	Cu(II)	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O (20)	24	25	<5	<5 <sup>a</sup>
22	Cu(II)	Li <sub>2</sub> CuCl <sub>4</sub> (20) <sup>c</sup>	24	25	<5	<5 <sup>a</sup>
23	Cu(II)	CuBr <sub>2</sub> ·SMe <sub>2</sub> (20)	24	25	<5	<5 <sup>a</sup>
24	Cu(II)	Cu(OTf) <sub>2</sub> (20)	72	25	94	60 <sup>b</sup>
25	-	TfOH (10)	72	25	15	0 <sup>b</sup>

a) Percentatges estimats per CCF.

b) Es va obtenir de l'ordre de 5-20% de *p*-metoxibenzaldehid, producte de degradació de l'azida orgànica.

c) Aquest producte es comercialitza en solució de THF, per la qual cosa la reacció es dugué a terme en solució de THF.

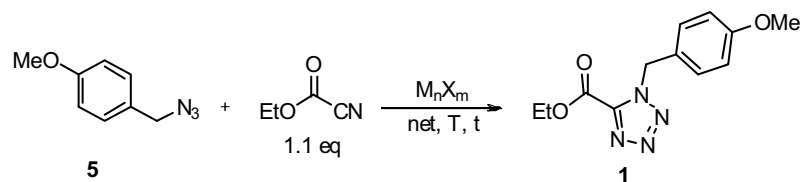
**Taula 1.2: Reacció entre PMBN<sub>3</sub> i EtOCOCN en presència de diferents fonts de Cu<sup>0</sup>, Cu(I) i Cu(II)**

Com es veu, semblava que les sals de Cu(I) aparentment més solubles, com és Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub> complexat amb una molècula de toluè o benzè, eren les sals que presentaven una major activitat. Aquestes sals eren molt superiors a la resta, funcionant amb excel·lents rendiments a 60 °C i fins i tot a t.a. (entrades 13, 16 i 17). El cas del

Cu(OTf)<sub>2</sub> també era excepcional, puix tot i tractar-se d'una sal de Cu(II) donava lloc a rendiments prou bons (vegeu entrada 24). Malauradament, amb aquesta sal de Cu(II), el rendiment queia molt si s'escalfava o si s'afegia més catalitzador, ja que també s'obtenien altes proporcions de productes de degradació. Tot i això, el Cu(OTf)<sub>2</sub> va ser l'única sal de Cu(II) que va donar una certa activitat. Això ens va fer malpensar que no fos el TfOH (segurament present a nivell de traces en la majoria de triflats metàl·lics) el que catalitzés la cicloaddició. Mitjançant un blanc (entrada 25) es va comprovar que l'addició de TfOH no donava lloc a gens de producte, i només fornava petites quantitats de *p*-metoxibenzaldehyd.

#### 1.2.1.2. Proves de catalitzador amb altres metalls

A continuació vam assajar la cicloaddició amb altres metalls o ions metàl·lics: Pd<sup>0</sup>, Pt<sup>0</sup>, Ru<sup>0</sup>, Ag(I), Au(I), Pd(II), Pt(II), Zn(II), Au(III), La(III), Ru(III), Sc(III) i Pt(IV). Com es veu a la següent **Taula 1.3** cap dels additius anteriors va donar bons resultats. En tots els casos no hi havia reacció en absolut o bé s'observaven degradacions diverses. De tots els cations assajats, Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·benzè i Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·toluè foren els catalitzadors més actius. A partir d'aquell moment usàrem únicament aquestes sals a fi d'optimitzar altres paràmetres de la reacció com són el dissolvent, la temperatura, el temps de reacció i la quantitat de catalitzador òptima per a cada cas.



entrada	metall	catalitzador (mol%)	t (h)	T (°C)	conversió (%)	Rdt. (%)
1	Pd <sup>0</sup>	Pd/C (10)	72	25	0	0
2	Pd <sup>0</sup>	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>2</sub> ·CHCl <sub>3</sub> (5)	72	25	5	0
3	Pt <sup>0</sup>	Pt/C (10)	72	25	0	0
4	Ru <sup>0</sup>	Ru/C (5) <sup>a</sup>	72	25	0	0
5	Ag(I)	AgF	24	25	0	0
6	Ag(I)	AgOAc (20)	24	25	0	0
7	Ag(I)	AgOTf (20)	24	25	0	0
8	Ag(I)	AgSbF <sub>6</sub> (20) <sup>a</sup>	24	25	20	0
9	Au(I)	AuCl (5)	24	25	10	0
10	Au(I)	AuCl (5) + AgOTf (5) <sup>a</sup>	24	25	10	0 <sup>b</sup>
11	Au(I)	AuCl·PPh <sub>3</sub> (10) + AgOTf (10) <sup>a</sup>	24	25	20	0 <sup>b</sup>
12	Pd(II)	PdCl <sub>2</sub> (20)	24	25	5	0 <sup>b</sup>
13	Pt(II)	PtCl <sub>2</sub> (20)	24	25	5	0 <sup>b</sup>
14	Zn(II)	ZnBr <sub>2</sub> (20)	24	25	10	0 <sup>b</sup>

a) Prova duta a terme en solució 1 M dels reactius en toluè.

b) Es va obtenir de l'ordre de 5-20% de *p*-metoxibenzaldehid, producte de degradació de l'azida orgànica.

**Taula 1.3: Reacció de PMBN<sub>3</sub> i EtOCOCN en presència de diferents metalls o ions metàl·lics**

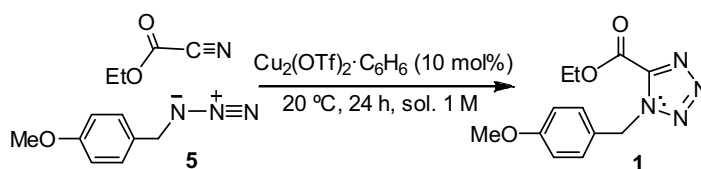
### 1.2.1.3. Proves amb Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub> en diferents dissolvents

A fi que la reacció esdevingués encara més segura (cal recordar que havíem aconseguit rebaixar la temperatura de 120-130 °C a temperatura ambient, amb igualtat de temps de reacció i rendiments), es va provar de realitzar-la en solució. El fet de dur a terme la reacció en solució evita, en primer lloc, que la temperatura es dispari per sobre del punt d'ebullició del dissolvent. També ajuda a dissipar l'excedent d'energia de possibles reaccions exotèrmiques, fa més manipulables els compostos sòlids i ajuda a la homogeneïtat de la mescla de reacció. Vam provar alguns dels dissolvents orgànics d'ús més freqüent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, THF, DMF, EtOH, <sup>t</sup>BuOH/H<sub>2</sub>O, toluè i MeCN.

Les condicions estàndard a les que vam afegir el dissolvent varen ser: 24 h a t.a. a una concentració 1 M. Vam veure que els dissolvents capaços de complexar el Cu(I) resultaven totalment ineficaços (DMF, EtOH, <sup>t</sup>BuOH/H<sub>2</sub>O i MeCN) atès que (semblava que) el catió metàl·lic no es complexava amb el cianoacetat d'etil sinó que ho feia amb



el propi dissolvent, molt més abundant. Pel que fa al cas del MeCN, el Cu(I), tot i complexar-se amb el dissolvent, no afavoria la reacció entre aquest i l'azida, ja que l'enllaç CN no era prou deficient d'electrons. L'EtOH i la mescla <sup>t</sup>BuOH/H<sub>2</sub>O hidrolitzaven el cianur d'acil fàcilment al corresponent àcid o ester, així que tampoc eren gens adequats. Afortunadament, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, THF i toluè resultaren compatibles amb la reacció. Tal com es palesa a la **Taula 1.4**, de tots, el més adient va resultar ser el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, seguit del toluè i finalment el THF, amb rendiments del 85, 75 i 56% respectivament (vegeu entrades 2-4). Respecte a la reacció en absència de dissolvent (entrada 1), òbviament els rendiments en solució són lleugerament inferiors, atès que la concentració és menor i per tant la velocitat de reacció també, tot i que no és una davallada dràstica. La següent **Taula 1.4** recull els resultats que vam obtenir:



Condicions estàndard: solucions 1 M a 20 °C i agitació durant 24 h

Entrada	Dissolvent	Conversió (%)	Rdt. (%)
1	sense	100	93
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	90	85
3	THF	62	56
4	toluè	80	75
5	MeCN	0	0
6	EtOH	0	0
7	DMF	0	0
8	<sup>t</sup> BuOH/H <sub>2</sub> O (1:1)	0	0

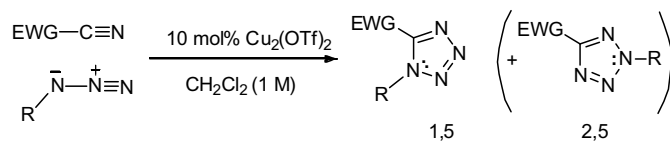
**Taula 1.4:** Proves en solució i optimització del dissolvent

Així doncs, sembla ser que és perfectament factible dur a terme la reacció en solució, a concentracions relativament normals, sense pèrdues importants en els rendiments.

### 1.2.2. Formació de tetrazols per reacció amb d'altres azides i cianurs orgànics

El següent punt a avaluar era l'abast de la reacció, és a dir, si aquesta podia aplicar-se a cianurs en general, o bé si calia que estiguessin units a grups atractors

d'electrons. Bàsicament, els compostos que vam assajar varen ser cianurs d'acil i cianurs units a sulfonils (més reactius). També vam estendre la família d'azides emprades. La següent **Taula 1.5** mostra els resultats que vam obtenir:

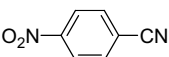
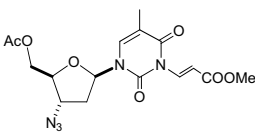
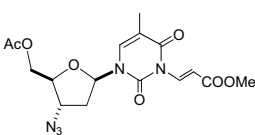
**Condicions:**

(A) 20 °C, 48 h

(B) 80 °C, 2 h

(C) 20 °C, 4 h

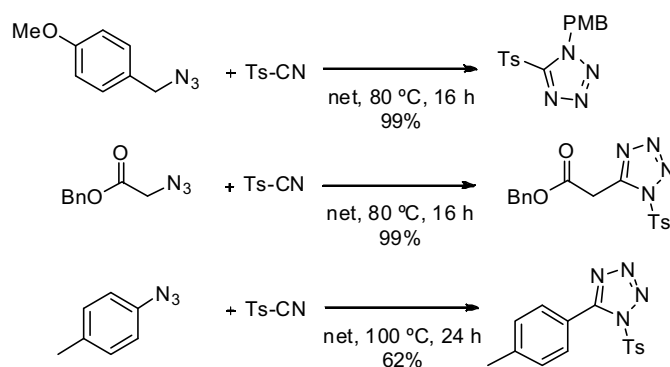
(D) 80 °C, 12 h

Entrada	Azida	Cianur	Condicions	Compost	Rel. regioisòmers 1,5 vs 2,5		Rdt. (%)
1	PMBN <sub>3</sub>	EtOCOCN	A	<b>1</b>	100:0	90	
			B	<b>1</b>	100:0	94	
2	PMBN <sub>3</sub>	MeCOCN	A	<b>2</b>	90:10	81	
			B	<b>2</b>	90:10	37	
3	PMBN <sub>3</sub>	PhCOCN	A	<b>6</b>	98:2	74	
			B	<b>6</b>	95:5	77	
4	PMBN <sub>3</sub>	TsCN	C	<b>7</b>	80:20	99	
5	PMBN <sub>3</sub>	BsCN	C	<b>8</b>	70:30	99	
6	PMBN <sub>3</sub>		A	<b>9</b>	-	0	
			B	<b>9</b>	-	0	
7	BnN <sub>3</sub>	EtOCOCN	A	<b>4</b>	100:0	95	
			B	<b>4</b>	100:0	88	
8	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	EtOCOCN	A	<b>10</b>	100:0	90	
			B	<b>10</b>	100:0	97	
9		EtOCOCN	A	<b>11</b>	100:0	15	
10		TsCN	A	<b>12</b>	100:0	20	
			D	<b>12</b>	100:0	80	

**Taula 1.5:** Aplicació del mètode optimitzat a d'altres cianurs i azides orgàniques

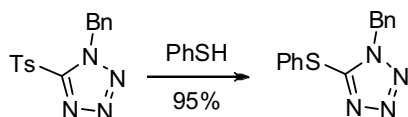
El nostre mètode semblava funcionar millor amb cianurs units a grups electroatracients forts, ja que com es veu a l'entrada 6 (**Taula 1.5**), si es tenia un cianur amb un grup atractor no tan fort, com seria el cianur de *p*-nitrofenil, la reacció ja no avançava, almenys a les condicions assajades, on la temperatura màxima a la qual vàrem arribar va ser de 80 °C. Cal destacar també el fet que amb azides més elaborades com l'AZT (**Taula 1.5**, entrades 9-10) també és possible dur a terme la cicloaddició i obtenir derivats d'AZT inèdits fins al moment (compostos **11** i **12**).

Per al cas dels cianurs de sulfonil, Demko i Sharpless<sup>7p</sup> descriuen la seva reacció amb azides a temperatures sobre 80-100 °C, en absència de dissolvent, en uns temps de reacció de 16 h i rendiments pràcticament quantitativs, tal com mostren els següents exemples:



**Esquema 1.10**

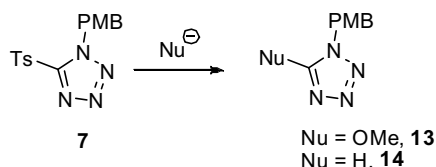
L'avantatge dels productes finals és que el grup tosil pot ser substituït fàcilment per nucleòfils, mitjançant un mecanisme d'addició-eliminació, que deriva cap a un ampli ventall de tetrazols 1,5-disubstituïts.<sup>10</sup> Així, per exemple, en tractar l'1-benzil-5-tosil-1*H*-tetrazol amb tiofenol a temperatura ambient, s'aconsegueix un 95% del corresponent adducte, tal com es mostra al següent esquema:



**Esquema 1.11**

Altres nucleòfils basats en N, O i C també donen resultats semblants, tot convertint aquests sulfonil tetrazols en uns intermedis molt útils de cara a preparar tetrazols que no podrien ésser obtinguts per altres vies.

Hem comprovat que tractant **7** amb un excés de NaOMe a temperatura ambient durant 30 min s'obté **13** amb un 61% de rendiment després de la corresponent purificació. En fer reaccionar el mateix derivat amb un excés de NaBH<sub>4</sub> s'obtingué **14**, producte de l'atac nucleòfil d'un hidrur sobre la posició del tosil (vegeu, més endavant, **Taula 1.9**):

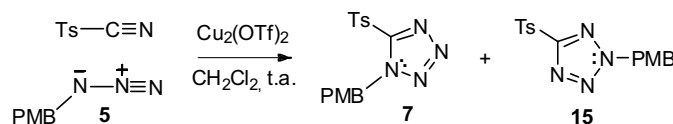


Esquema 1.12

Així doncs, hem comprovat la versatilitat d'aquests derivats de sulfonil, els quals poden ser convertits suaument i fàcilment en un gran nombre de derivats. També els hem fet molt més assequibles: es poden obtenir fàcilment a temperatura ambient, en pocs minuts i amb excel·lents rendiments.

### 1.2.3. Efecte de la quantitat de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>: isòmers 2,5-disubstituïts

Alguns dels derivats que apareixen a la **Taula 1.5** (vegeu per exemple les entrades 4 i 5) s'obtenen com una mescla dels dos possibles regioisòmers. Posteriorment, vam observar que aquesta *ratio* de regioisòmers es podia modular a través de la quantitat de catalitzador que es posava en el medi. De fet, a major quantitat de catalitzador més proporció d'isòmer 2,5 s'obtenia; en alguns casos era possible fins i tot obtenir només l'isòmer contrari al que seria d'esperar (obteníem el 2,5-disubstituït), tot i que cal aclarir que també augmentaven molt els productes de degradació de l'azida. A continuació vam estudiar més detalladament la relació entre la quantitat de catalitzador i la relació de regioisòmers; vam prendre de model la reacció entre TsCN i PMBN<sub>3</sub>. A la següent **Taula 1.6** es detallen els resultats que vam obtenir:



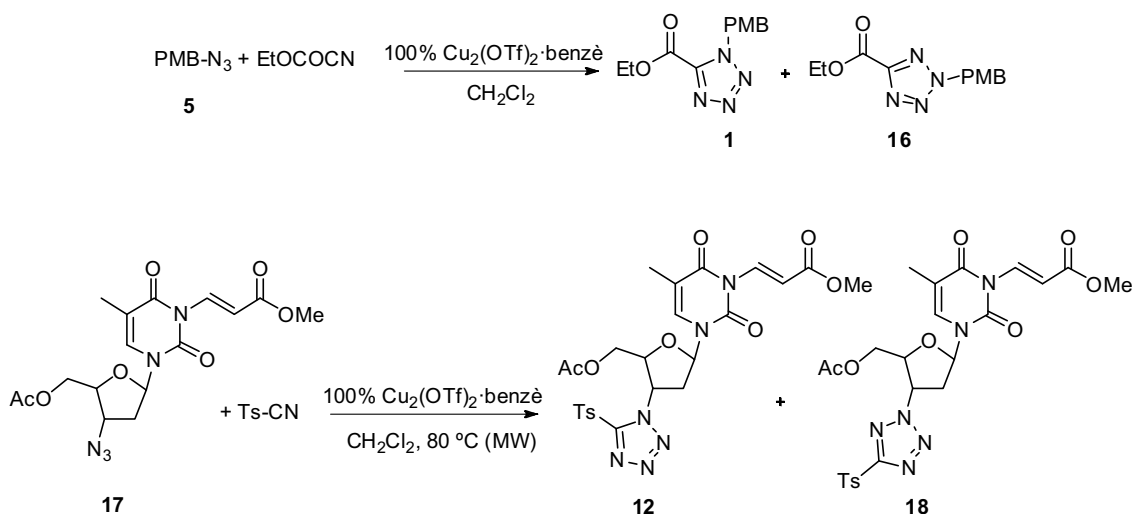
Entrada	mol% $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{benzè}$	t (h)	ratio (7:15) <sup>a</sup>	Conv. (%)	Rdt. (%)
1	1	15	>98:2	100	99
2	10	4	80:20	100	99
3	50	2	10:90	100	40
4	100	0.2	<2:98	100	25

a) Ratios determinades per RMN de  $^1\text{H}$ .

**Taula 1.6:** Variacions a les càrregues de catalitzador i relació de regioisòmers obtinguda

Com es pot veure a la **Taula 1.6**, amb càrregues molt baixes de  $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{benzè}$  s'obtenia pràcticament un sol isòmer (l'1,5-disubstituit, vegeu entrada 1), mentre que en augmentar molt les càrregues predominava clarament el regioisòmer 2,5-disubstituit (vegeu entrada 4). A la resta de proporcions, s'aprecien mescles que varien segons la càrrega catalítica (entrades 2-3). Cal destacar que en aquest cas la reacció estudiada era prou ràpida per poder-la dur a terme amb 1 mol% de catalitzador, però en altres casos aquesta quantitat resultaria insuficient per completar la reacció.

Per a la formació de **1** (on la reacció era més lenta i no s'hi apreciava formació de l'isòmer 2,5-disubstituit amb càrregues de 10 mol%) es va veure que aquesta tendència es repetia: en augmentar la càrrega fins al 100 mol% s'obtenia una mescla de regioisòmers on predominava lleugerament el 2,5-disubstituit amb una proporció 45:55, tot i que el rendiment va baixar fins al 30% per a descomposició de reactius i productes.

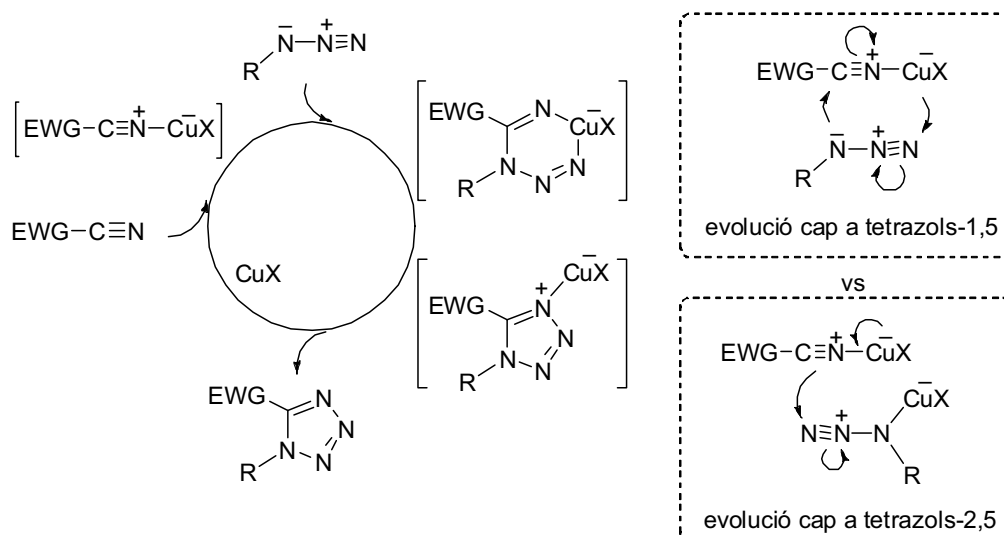


**Esquema 1.13**

En el cas d'azides més impedides, com l'AZT, ja no es va poder obtenir el regioisòmer 2,5-disubstituit ni amb càrregues del 100% i escalfant. Això ho vàrem atribuir a l'impediment estèric d'aquesta azida en particular (vegeu **Esquema 1.13**). Creiem que l'azida s'ha de complexar al Cu(I) per tal de que es puguin obtenir tetrazols 2,5-disubstituits (simplificadament anomenats d'ara en endavant tetrazols-2,5). Aquest punt es tractarà a continuació en el següent apartat.

#### 1.2.4. Proposta mecanística: isòmers 1,5-disubstituits i 2,5-disubstituits

El mecanisme que proposem per a aquesta transformació implica, en primer lloc, la coordinació del Cu(I) al N del cianur, fent que l'enllaç CN sigui encara més deficient d'electrons i per tant més reactiu. Segueix l'atac de l'azida sobre el carboni del complex EWG-CN-CuX (on X = OTf o Cu(OTf)<sub>2</sub> en el cas de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>), que evoluciona a través d'una sèrie d'intermedis cíclics, alliberant a l'última etapa el tetrazol i regenerant el catalitzador. A continuació es mostra l'esquema del mecanisme proposat:

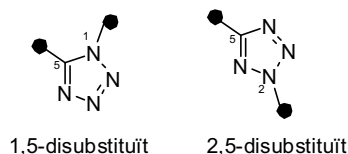


**Esquema 1.14**

Segons aquest mecanisme, l'aparició de tetrazols-2,5 en presència de quantitats estequiomètriques de Cu(I) pot ésser deguda a l'aparició d'una espècie on el Cu(I) està complexat amb l'azida, provocant la inversió de la posició reactiva d'aquesta (però també en facilita molt la seva degradació) i seria el carboni del cianur el que atacaria sobre l'azida (vegeu esquema 1.14) donant els tetrazols 2,5-disubstituits. El nou complex format evolucionaria de manera semblant al cas dels 1,5-disubstituits.

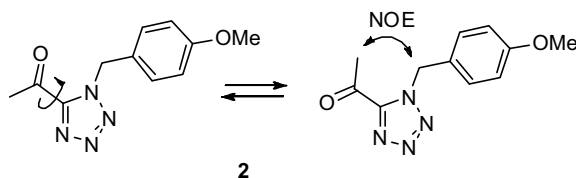
### 1.2.5. Comprovació de l'estructura dels regioisòmers

Tot i que els productes que obteníem de forma majoritària eren idèntics als descrits a la literatura com a 1,5-regioisòmers, havíem de comprovar-ho, ja que molts d'ells eren compostos nous.



**Figura 1.4**

Per això vam dur a terme experiments de NOESY del compost **2** a fi de veure un possible NOE entre el metilè benzílic i el grup 5-acetil, però en cap cas vam ser capaços d'apreciar-lo. Segurament, el rotàmer representat dessora a la dreta (**Esquema 1.15**) té una energia massa alta i per això no es veu el pic creuat per NOESY. El rotàmer de l'esquerra és segurament molt més estable i en aquest cas els protons queden molt allunyats entre ells. Els suposats 2,5-regioisòmers que havíem obtingut tampoc donaven pics creuats per NOESY. Vàrem haver de cercar doncs una alternativa per a la seva assignació correcta.

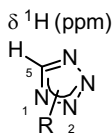


**Esquema 1.15**

#### 1.2.5.1. Conversió en 1-benziltetrazols i 2-benziltetrazols

Holzer i Jáger<sup>11</sup> havien descrit que es podia apreciar NOE en l'1-benziltetrazol entre el metilè del benzil i el protó del tetrazol, tot irradiant la mostra a la freqüència del metilè benzílic. A més a més, van publicar una Taula on es comparen diferents compostos d'aquests tipus. Es conclou que el protó H5 dels l'isòmers N1-substituíts surt *sempre* al voltant de 9.5 ppm en DMSO-d<sub>6</sub> mentre que els N2-disubstituíts semblaven situar-se sobre 9.0 ppm en aquest mateix dissolvent (vegeu-ne un extracte o resum a la **Taula 1.7**). D'aquesta manera els autors deien que podien diferenciar fàcilment els dos possibles regioisòmers per RMN de <sup>1</sup>H. Més concretament, en enregistrar l'espectre de protó del compost 1-benziltetrazol en CDCl<sub>3</sub>, el protó de la posició 5 sortia a 8.52 ppm, mentre que en DMSO-d<sub>6</sub> es desplaçava a 9.51 ppm. En canvi, en l'isòmer substituït en l'N2 (el 2-benziltetrazol) aquest mateix protó sortia a 8.50 ppm en CDCl<sub>3</sub> (molt

semblant a l'altre isòmer), però en DMSO-d<sub>6</sub> es desplaçava només fins a 8.97 ppm. Altres exemples es mostren a continuació:



R = Me, Bn, CH<sub>2</sub>COOEt, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>

Entrada	regioisòmer	Grup R	$\delta_{H5}$ (CDCl <sub>3</sub> )	$\delta_{H5}$ (DMSO-d <sub>6</sub> )
1	1,5	1-Me	8.69	9.30
2	2,5	2-Me	8.46	8.91
3	1,5	1-Bn	8.52	9.51
4	2,5	2-Bn	8.50	8.97
5	1,5	1-CH <sub>2</sub> COOEt	8.82	9.39
6	2,5	2-CH <sub>2</sub> COOEt	8.57	9.04
7	1,5	1-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SiMe <sub>3</sub>	8.78	9.59
8	2,5	2-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SiMe <sub>3</sub>	8.56	9.04

Taula 1.7: Comparativa dels desplaçaments de <sup>1</sup>H d'isòmers 1,5 vs 2,5

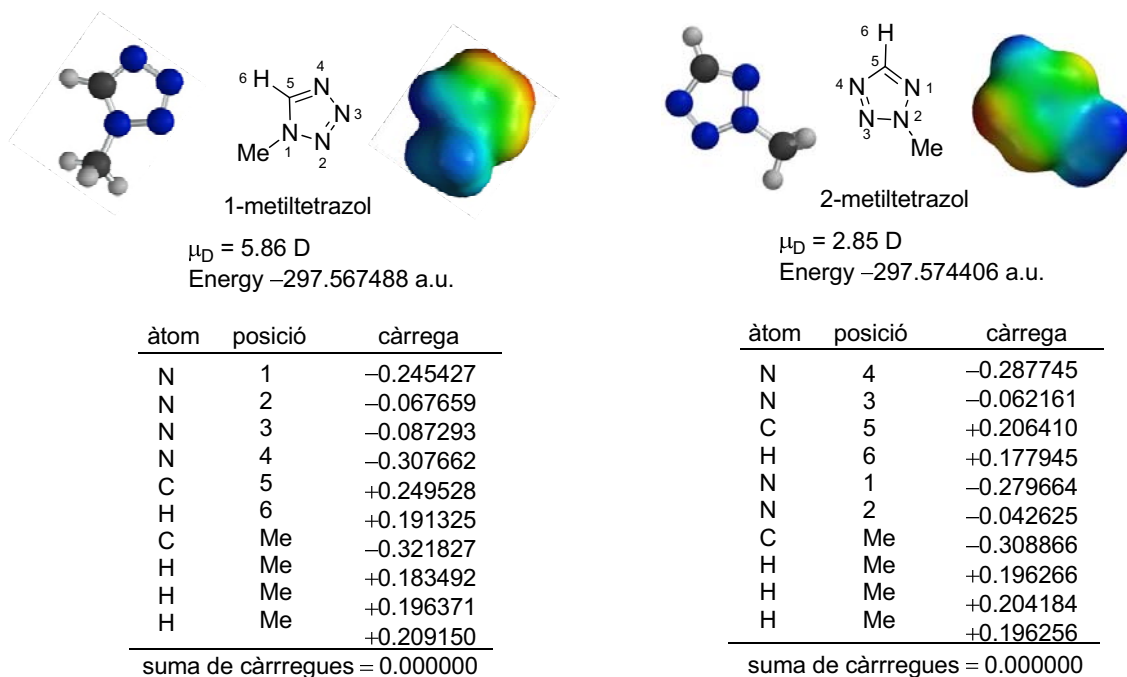
Vam atribuir aquest fenomen al diferent moment dipolar dels dos regioisòmers. En funció de la polaritat del dissolvent en què es dissolen, s'adaptaran de manera diferent al medi: els compostos polars es polaritzaran encara més en dissolvents polars, mentre que els que ho són menys no veuran afectades tant les seves propietats.

Dissolvent	Índex de polaritat	Dissolvent	Índex de polaritat
Hexà	0.0	Acetat d'etil	4.4
Ciclohexà	0.2	Dioxà	4.8
Tetraclorur de carboni	1.6	Acetona	5.1
Toluè	2.4	Metanol	5.1
Benzè	2.7	Etanol	5.2
Èter	2.8	Acetonitril	5.8
Diclorometà	3.1	Àcid acètic	6.2
Isopropanol	3.9	Dimetilformamida	6.4
Tetrahidrofurà	4.0	Sulfòxid de dimetil	7.2
Cloroform	4.1	Aigua	9.0

Taula 1.8: Índex de polaritat<sup>12</sup> d'alguns dissolvents d'ús freqüent



Per aquest motiu varem pensar que el derivat més polar era el que patia les majors modificacions, en aquest cas, una variació considerable en el seu desplaçament de  $^1\text{H}$ . Aquest derivat hauria de ser, segons això, el tetrazol-1,5. Per tal de confirmar-ho, vam realitzar càlculs a nivell B3LYP/6-31G\* dels compostos 1-metiltetrazol i 2-metiltetrazol (com a models dels derivats de benzil a fi d'escurçar temps de càlcul). Es van obtenir, entre d'altres paràmetres, els valors de  $\mu_D$  (moment dipolar), energia total i les càrregues netes de Mulliken dels dos compostos. Els resultats es mostren a continuació:

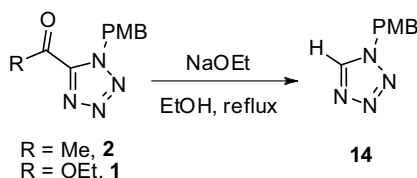


**Figura 1.5**

Tal com queda palès, el moment dipolar ( $\mu_D$ ) de l'1-metiltetrazol és força més gran que el del 2-metiltetrazol (a comparar 5.86 D vs 2.85 D); aquest càlcul recolza la nostra teoria. A més a més, si s'analitzen les càrregues formals de Mulliken calculades per a aquests compostos, veiem que el protó unit al tetrazol (numerat com a posició 6 a la **Figura 1.5** anterior), en l'isòmer 1-metil té una menor densitat electrònica que en el 2-metil i per tant el nucli resta més desapantallat, fent que aparegui a camps més baixos (desplaçaments químics majors) a l'espectre de RMN de  $^1\text{H}$ . Això novament explicaria la diferència en el desplaçament químic d'ambdós regioisòmers, sobretot en dissolvents més polars.

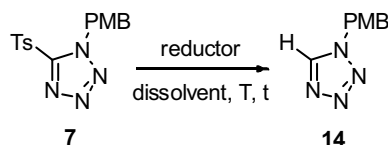
Així doncs, vam proposar-nos de preparar el derivat de *p*-metoxibenzil (compost **14**) d'alguns dels compostos que havíem obtingut per tal de confirmar quin regioisòmer

era (per comparació amb el derivat de benzil de Holzer i Jáger, **Taula 1.7**, entrades 3 i 4). Els compostos **1** i **2** es van refluir en NaOEt/EtOH fins que van proporcionar **14**, producte de descarboxilació/desacetilació, amb bon rendiment. Aquesta reacció és possible gràcies a la gran tendència a descarboxilar i desacetilar que tenen aquest tipus de compostos.<sup>8a</sup>



Esquema 1.16

De la mateixa manera, vam tractar el compost **7** amb diversos agents reductors per tal d'atènyer el mateix compost **14** per una altra via. Els reductors que vam provar foren: Mg<sup>13</sup>, Ni-Raney, LiBH<sub>4</sub> i NaBH<sub>4</sub>.<sup>14</sup> Els que van donar millors resultats foren el Mg i el NaBH<sub>4</sub>, amb rendiments del 76 i 81%, respectivament. El LiBH<sub>4</sub> va resultar ser poc reproducible, ja que donava bons rendiments en alguns casos i nefastos en altres. Finalment, el Ni-Raney fou totalment inefectiu; tant sota atmosfera d'H<sub>2</sub> com si escalfàvem a reflux, sempre quedava molt material de partida inalterat (vegeu **Taula 1.9**).

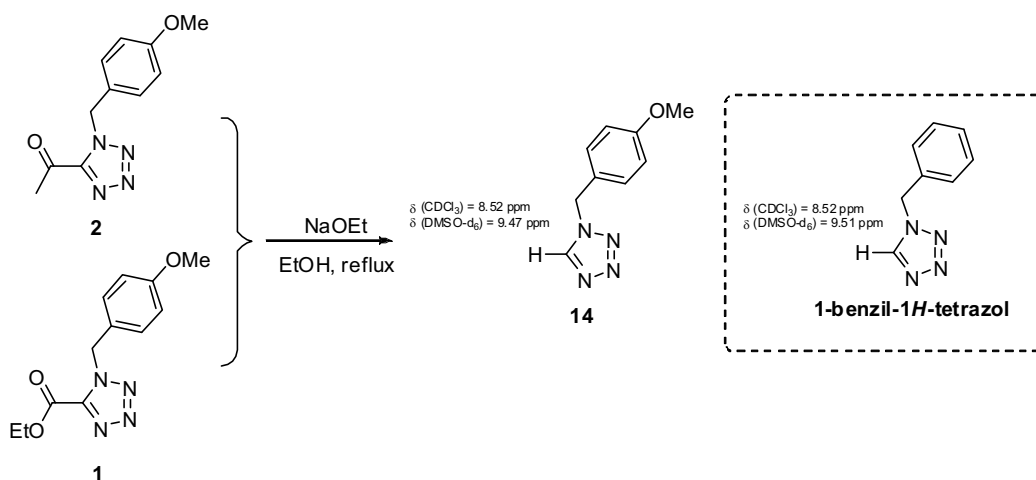


Entrada	Reactiu (eq)	Dissolvent	T (°C)	t (h)	Rdt. (%)
1	Ni-Raney	EtOH	t.a.	24	0
2	Ni-Raney/H <sub>2</sub>	EtOH	reflux	15	0
3	LiBH <sub>4</sub> (8)	THF	t.a.	3	0-20
4	NaBH <sub>4</sub> (10)	MeOH/MeCN	50	24	81
5	Mg (20)	MeOH	t.a.	15	76
6	NaOMe (4)	MeOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	0.5	0 <sup>a</sup>

a) S'obtingué un 61% de 5-metoxi-1-PMB-tetrazol, **13**, juntament amb un 16% de 5-hidroxi-1-PMB-tetrazol.

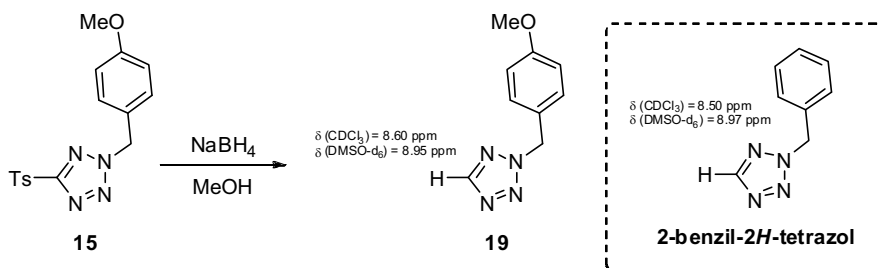
**Taula 1.9: Proves de reducció de 7 amb diversos agents reductors**

El producte que es va obtenir per dessulfuració concordava per RMN de  $^1\text{H}$  amb el que ja havíem obtingut per descarboxilació. Podíem assegurar doncs que com a mínim l'isòmer que s'obtenia era sempre el mateix. Una vegada vam registrar els seus espectres d'RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  i  $\text{DMSO-d}_6$ , va quedar clar que s'obtenien tetrazols substituïts a N1, ja que els seus desplaçaments de protó s'emmarcaven perfectament dins dels marges descrits per a aquest regioisòmer. Concretament, en el compost **14** els desplaçaments obtinguts foren de 8.52 ppm en  $\text{CDCl}_3$  i 9.47 ppm en  $\text{DMSO-d}_6$ . A més, es van poder apreciar els pics creuats a l'experiment de NOESY que ens van acabar de confirmar l'estructura.



Esquema 1.17

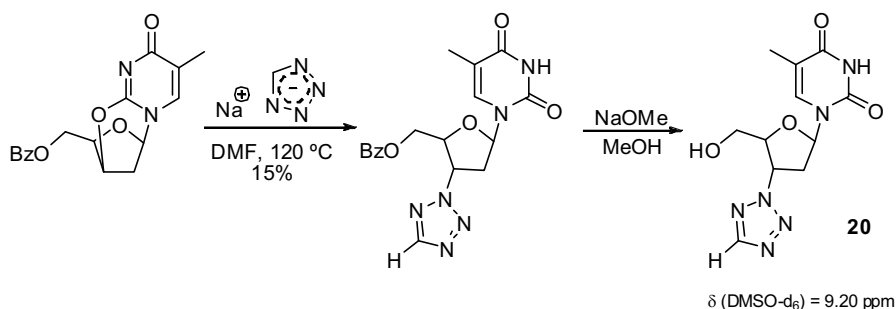
D'altra banda, respecte al compost **19**, el regioisòmer substituït per N2 que obteníem a partir del tosíl derivat **15**, la repetició dels experiments abans esmentats va confirmar que aquest era el substituït a N2 tot comparant els desplaçaments de protó amb el 2-benziltetrazol.



Esquema 1.18

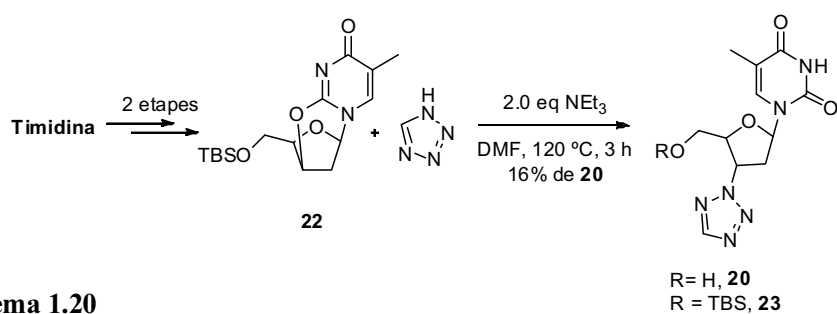
### 1.2.5.2. Derivatització dels tetrazols que provenien d'AZT

Amb el derivat d'AZT, també va caldre comprovar de quin regioisòmer es tractava. Ostrovskii *et al*<sup>15</sup> descriuen l'obertura d'anhidrotimidina, protegida amb benzoil sobre 5', amb l'anió de sodi del tetrazol, escalfant a 120 °C durant algunes hores. Amb aquest procediment demostraren que s'obtenia únicament l'isòmer N2-substituït i en descrigueren el seu espectre de protó en DMSO-d<sub>6</sub>, on el desplaçament químic del H5'' del tetrazol sortia a 9.20 ppm.



Esquema 1.19

A fi de confirmar aquest desplaçament químic, vam sintetitzar nosaltres mateixos **20**, amb un procediment molt semblant al descrit per Ostrovskii *et al*.<sup>15</sup> partint de 5'-OTBS-timidina, (**21**). La 5'-OTBS-anhidrotimidina, **22**, preparada seguint la metodologia estàndard,<sup>16</sup> escalfada amb tetrazol a 120 °C en presència de NEt<sub>3</sub> i en DMF (tub tancat), no va donar pas lloc al derivat **23**, com seria d'esperar, sinó al compost **20** directament, juntament amb material de partida.

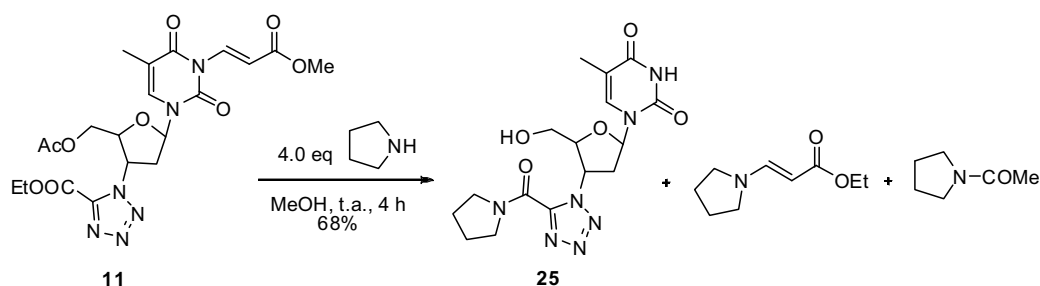


Esquema 1.20

Aquest compost, **20**, mostrava un desplaçament químic de protó per a 5'' (protó del tetrazol) de 9.07 ppm en DMSO-d<sub>6</sub> (**20** era insoluble en CDCl<sub>3</sub>). Aquest valor s'ajustava més als rangs que s'havien establert per als tetrazols 2,5-disubstituïts.

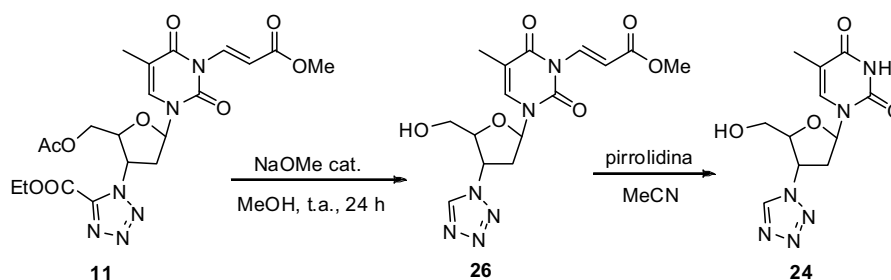
Per a l'obtenció de l'anàleg substituït pel N1, **24**, es va partir dels derivats **11** i **12** els quals volíem sotmetre a les mateixes condicions que ens havien funcionat amb els compostos **1** i **7** (reflux de NaOEt/EtOH per descarboxilar **11** i reducció amb NaBH<sub>4</sub>

per a **12**). No obstant això, en primer lloc calia desprotegir el grup MocVinil<sup>17</sup> emprant pirrolidina, tal com era habitual al nostre grup. Desafortunadament, amb **11** ens vam trobar amb la sorpresa que, a més de desprotegir-se el MocVinil i l'acetil, es va formar l'amida sobre l'ester que hi havia al tetrazol, tot donant el compost **25** de manera molt majoritària. Això s'explica pel fort caràcter electroatraient del tetrazol, que activa molt el carbonil davant d'atacs nucleòfils, en aquest cas de la pirrolidina. L'ús de menys equivalents de pirrolidina no solucionava el problema, ja que en aquests casos s'obtenien mesclades complexes on també s'apreciaven amides.



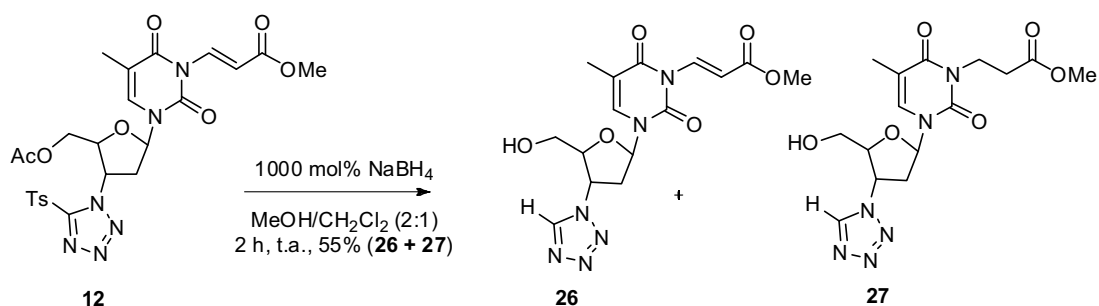
Esquema 1.21

Per aquest motiu, vam variar la seqüència i en primer lloc vam tractar **11** amb NaOMe/MeOH a reflux. En aquestes condicions es van obtenir un 80% de **26**, el qual, per tractament amb pirrolidina, acabà donant el producte desitjat **24**.



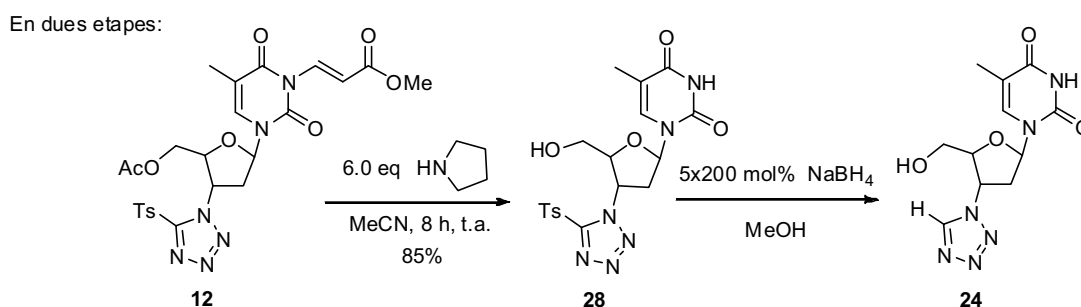
Esquema 1.22

En el cas de **12** es va intentar dur a terme la dessulfurització amb NaBH<sub>4</sub> en MeOH directament sobre el producte protegit, buscant que el NaOMe generat *in situ* fos capaç de desplaçar el grup acetil alhora que el NaBH<sub>4</sub> de trencar l'enllaç C-S. Aquest procediment va funcionar només en part, ja que sí es va reduir el tosíl i es va desprotegir l'acetil, però una bona part del MocVinil va patir una reducció del doble enllaç conjugat, complicant molt la seva posterior purificació.

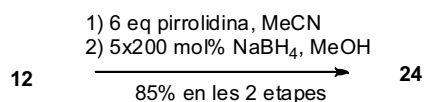


Esquema 1.23

Davant d'aquest problema vam preferir treure primer el grup MocVinil (i també l'acetil) amb pirrolidina, tot obtenint **28** com a producte únic. Posteriorment es va reduir el tosil amb  $\text{NaBH}_4$  en MeOH. També es va veure que era possible efectuar aquestes transformacions d'una tirada, desprotegint primer amb pirrolidina en acetonitril, evaporant a sequedat i posteriorment reduint la mescla anterior amb  $\text{NaBH}_4$  en MeOH. En el segon cas el rendiment global semblava millorar en no haver-hi involucrades dues purificacions (vegeu **Esquema 1.24**):



Directament:

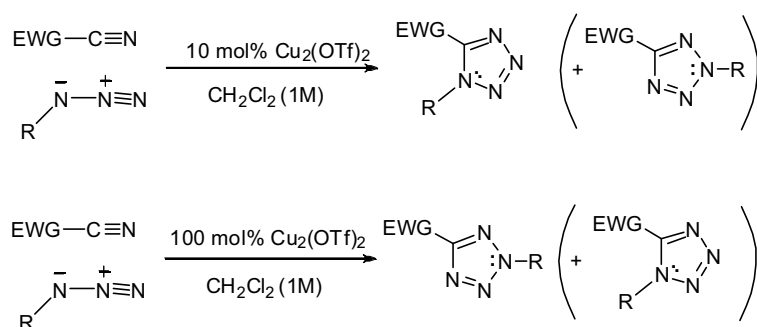


Esquema 1.24

L'espectre d'RMN de  $^1\text{H}$  de **24** en  $\text{DMSO-d}_6$  novament ens va confirmar l'estructura d'aquest compost, doncs  $\text{H5''}$  (del tetrazol) sortia a 9.56 ppm, un desplaçament típic dels tetrazols substituïts a N1.

### 1.3. CONCLUSIONS

Després d'haver comprovat quin regioisòmer era el predominant, podem afirmar que aquest nou mètode de preparació de tetrazols és selectiu cap a la formació de tetrazols 1,5-disubstituíts quan s'utilitzen càrregues petites (~10 mol%) de  $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{benzè}$  (o bé  $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{toluè}$ ). També s'ha vist que en certes circumstàncies, si l'azida no és massa voluminosa, es pot dirigir la ciclació cap a la formació de tetrazols 2,5-disubstituíts amb quantitats estequiomètriques de  $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{benzè}$  (o  $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{toluè}$ ).



Esquema 1.25

També podem dir que, a dia d'avui, d'entre els mètodes existents per a la preparació de 5-acil i 5-sulfonil-1*H*-tetrazols disubstituíts, aquest és el més suau de tots els descrits a la literatura. A més a més, presenta una sèrie d'avantatges importants respecte als altres mètodes:

- Permet baixar les temperatures de reacció, donat que es pot treballar entre temperatura ambient i 80 °C fàcilment. La resta de mètodes descrits requereixen temperatures bastant superiors.
- Els temps de reacció no són massa llargs, en general unes poques hores solen ser suficients per aconseguir bons rendiments. Els mètodes alternatius necessiten entre 1-3 dies per aconseguir bons rendiments.
- L'ús de dissolvents no és contraproductiu. La resta de mètodes treballen en absència de dissolvent.
- No es treballa en cap moment amb productes tòxics volàtils (com el  $\text{HN}_3$ ).

Ara bé, el mètode queda limitat a cianurs que estiguin units a bons atractors d'electrons (grups electroatracients forts), tot i que tampoc s'han fet proves a temperatures més elevades de 80 °C amb aquest grups menys reactius per confirmar si acaben reaccionant o no.



CAPÍTOL 2: PREPARACIÓ DE “DICETOTETRAZOLS”  
COM A POSSIBLES INIs

---



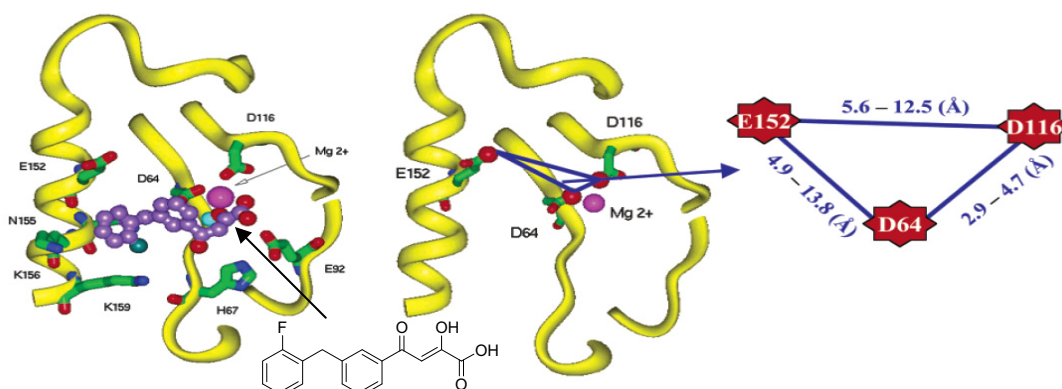
# PREPARACIÓ DE “DICETOTETRAZOLS” COM A POSSIBLES INIs

<b>2.1 INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS</b> .....	61
<b>2.2. ASSAIGS PRELIMINARS: PREPARACIÓ D’ALGUNS “DICETOESTERS”</b> .....	64
<b>2.3. PROVES D’OBTENCIÓ DE “DICETOTETRAZOLS”</b> .....	66
2.3.1. Grups protectors del tetrazol .....	66
2.3.2. Preparació i reactivitat de l’ester <b>1</b> davant metil cetones .....	69
2.3.3. Reactivitat de la metil cetona <b>2</b> davant de derivats carboxílics.....	70
2.3.4. Preparació de cianurs d’acil .....	73
<b>2.4. PREPARACIÓ DE DKTs PER REACCIÓ ENTRE RCOCN I <b>2</b></b> .....	77
2.4.1. Reacció entre cianurs de benzoïl substituïts i l’enolat de <b>2</b> .....	77
2.4.2. Possibles millores en el model de DKT .....	78
2.4.2.1. Ruta a) .....	80
2.4.2.2. Ruta b) .....	81
2.4.3. Proves biològiques amb els derivats aromàtics preparats .....	83
2.4.4 Preparació de derivats de pirrol o pirrole .....	84
<b>2.5. PREPARACIÓ DE DKTs UNITS A NUCLEÒSID</b> .....	88
2.5.1. Preparació d’alguns derivats d’AZT substituïts a N3 .....	88
2.5.1.1. Reaccions sobre N3 de l’AZT amb aril etinil sulfones .....	89
2.5.1.2. Preparació de derivats “diceto” sobre N3 de l’AZT i timidines .....	91
<b>2.6. CONCLUSIONS</b> .....	101



## 2.1. INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS

El virus de la immunodeficiència humana de tipus 1 (HIV-1) conté 3 enzims necessaris per a la seva replicació: la transcriptasa inversa (RT), la proteasa (PR) i la integrasa (IN). La inhibició dels dos primers enzims ha estat molt estudiada, amb bons resultats sobretot quan són emprats en combinació, però s’ha arribat a un límit a causa de la toxicitat dels fàrmacs emprats i la resistència que el virus va adquirint. La IN és un “*target*” alternatiu, ja que és imprescindible per a una infecció estable i, a més, és una proteïna específica del HIV-1, sense un equivalent en el genoma humà. La funció de la IN és catalitzar dues etapes crítiques per a la integració del virus a l’ADN de les cèl·lules hoste. La primera etapa és l’eliminació de dos nucleòtids terminals, a cada extrem 3’, de la cadena d’ADN viral (3’-P). El segon procés és l’atac nucleòfil o nucleofílic dels OH alliberats en el procés anterior sobre la cadena d’ADN cel·lular (ST). L’estructura de la IN<sup>18b</sup> es mostra a la **Figura 2.1**.

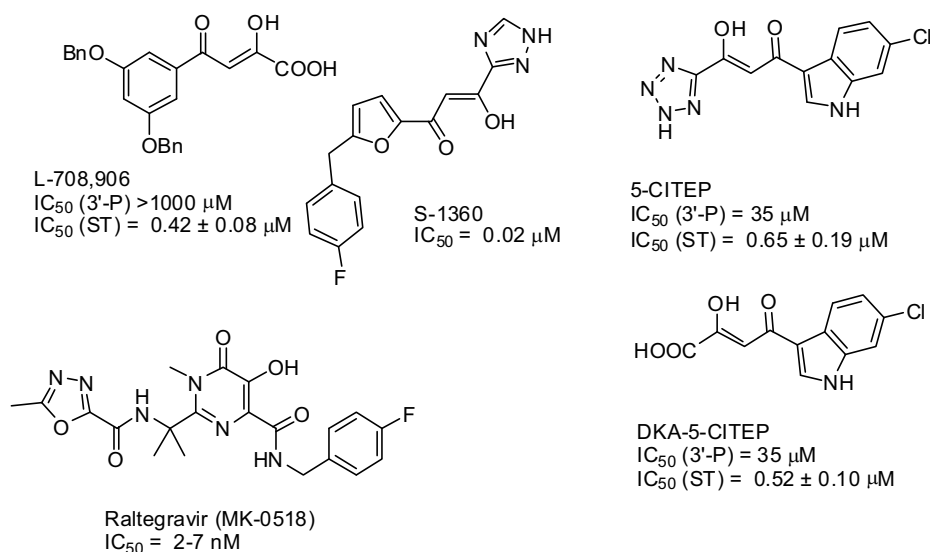


**Figura 2.1**

Com es veu a la **Figura 2.1**, la IN conté un ió  $Mg^{2+}$ , que es pensa que és un cofactor indispensable per a l’activitat enzimàtica. Molts autors creuen que s’hi involucra un segon ió divalent. Aquest catió magnesi o aquests cations divalents són quelatats per ions fosfat tot facilitant les dues etapes descrites anteriorment. Els fàrmacs que interaccionen fortament amb la IN solen presentar en la seva estructura un “dicetoàcid” (DKA, de l’anglès *diketo acid*), és a dir, un grup 2,4-dioxocarboxil, que normalment es troba en una forma enòlica, o un grup anàleg, que implica un bioisòster del carboxil. Les molècules que s’estan desenvolupant avui dia inclouen variants més elaborades d’aquest farmacòfor. Aquestes estructures capturen els cations magnesi (en

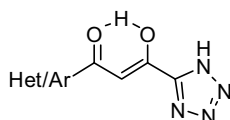
general, els cations divalents) impossibilitant així la integració del virus en l'ADN de les cèl·lules hostes. Alguns exemples d'aquests fàrmacs es mostren a continuació a la

**Figura 2.2:**



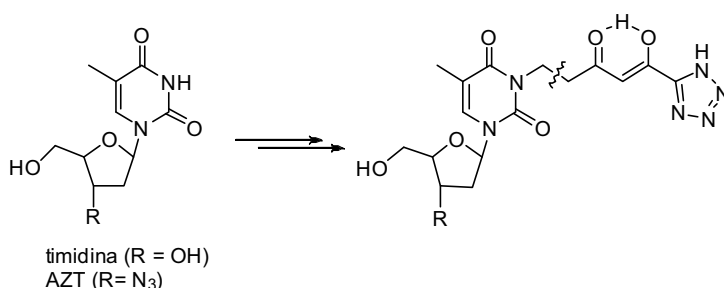
**Figura 2.2**

Molts DKAs (com ara L-708906) presenten una elevada citotoxicitat. En general, la substitució del grup carboxil per un anell de tetrazol (o tetrazole) o de triazol (o triazole) (vegeu, per exemple, S-1360 i 5-CITEP) la redueix. De fet, en ser aquests anells metabòlicament més estables que no pas un grup carboxil, els compostos corresponents solen ser més actius (valors més baixos d' $IC_{50}$ , o concentració inhibidòria de l'IN al 50%, i també valors més petits d' $EC_{50}$ , o concentració efectiva per a reduir fins a un 50% la mort de les cèl·lules infectades amb HIV-1, no indicada en les fórmules anteriors).<sup>19</sup>Ara bé, el derivat triazòlic S-1360 s'ha descartat com a fàrmac perquè el carbonil veí a l'anell nitrogenat és reduït al fetge i s'elimina de seguida del cos. Aquest és el motiu que va despertar el nostre interès per als derivats de tetrazol — per al 5-(1,3-dioxopropil)tetrazol— com a possibles inhibidors de la IN (INIs). Es van preparar una sèrie de compostos amb un anell aromàtic/heteroaromàtic substituït en una o diverses posicions de l'anell que contingués una estructura de “dicetotetrazol” (DKT, de l'anglès *diketo tetrazole*), tal com es mostra a la següent figura:



**Figura 2.3**

També varem voler preparar derivats de nucleòsids amb aquesta estructura de DKT ancorada en algun punt de la nucleobase o del sucre. Aquests compostos podrien tenir l'avantatge, respecte als no-nucleosídics, de ser conduïts a l'interior de les cèl·lules a través de transportadors específics que reconeixen els nucleòsids/nucleòtids i molècules semblants. Més concretament, vam centrar els esforços en els derivats de timidina, on s'inclou també l'AZT (3'-azido-2'-desoxitimidina), que fou el primer fàrmac contra la SIDA. És un inhibidor de la transcriptasa inversa (RTI) que encara és utilitzat en combinació amb altres inhibidors (cocktails de fàrmacs, HAART). La idea era combinar el potencial de l'AZT amb el d'un inhibidor d'integrasa (INI), buscant un efecte dual a fi d'augmentar el temps que triguen els virus a generar resistència. A l'**Esquema 2.1** es mostra el tipus de molècules que buscàvem:



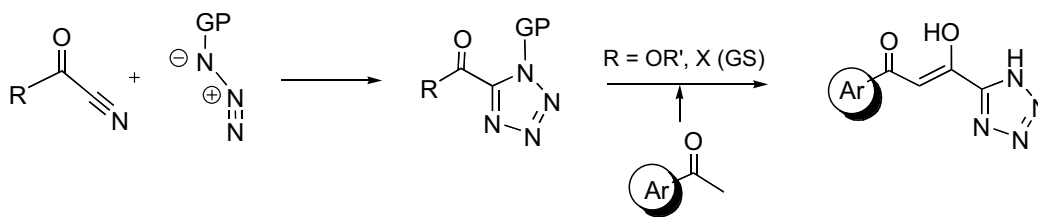
**Esquema 2.1**

Els tetrazols (les tetrazoles) són compostos químicament estables davant d'àcids, bases i condicions oxidants i reductores, així com també d'un gran nombre de reactius químics.<sup>20</sup>

Com ja s'ha comentat al **Capítol 1**, típicament les tetrazoles s'obtenen escalfant azides i nitrils<sup>8</sup> en absència de dissolvent, a temperatures altes i temps llargs de reacció. En general, s'obtenen amb rendiments baixos i com a mesclades dels dos possibles isòmers, tot i que sovint el majoritari és l'1,5.

En el capítol anterior hem posat a punt un mètode per a l'obtenció de tetrazoles per una via més suau i segura, on no calgués escalfar a altes temperatures perquè tingués lloc la cicloadició [3+2]. Aquest problema va resoldre's tot emprant sals de Cu(I) com a catalitzadors.<sup>14</sup>

En el present capítol l'objectiu consisteix a usar els compostos obtinguts de cara a la preparació de DKTs com a possibles inhibidors de la integrasa (INIs). L'**Esquema 2.2** mostra la via que pensàvem seguir per arribar-hi.



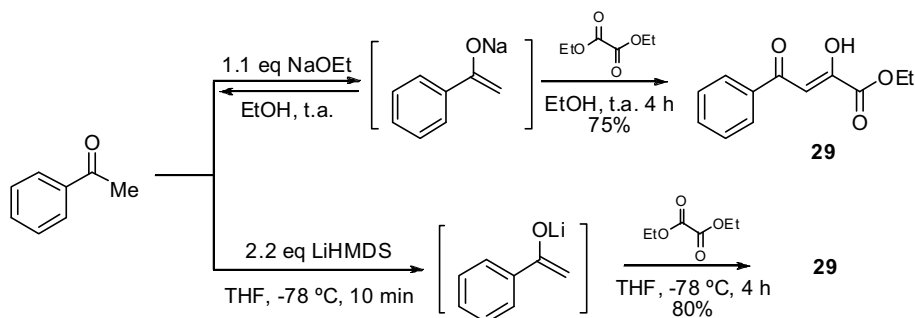
Esquema 2.2

## 2.2. ASSAIGS PRELIMINARS. PREPARACIÓ D'ALGUNS DICETOESTERS

Tal com ja s'ha comentat, l'objectiu era obtenir DKTs a través de metil cetones (cetones metíliques) aromàtiques/heteroaromàtiques i el derivat de tetrazol **1**. Aquesta reacció havia estat emprada ja per a la preparació de DKTs de manera satisfactòria.<sup>21a,c</sup> Però abans de començar a preparar els derivats vam voler assajar amb oxalat de dietil, que havia estat àmpliament usat, sobretot en patents, per a la preparació de DKAs<sup>22</sup> i, a més, semblava funcionar amb una gran varietat de substrats.

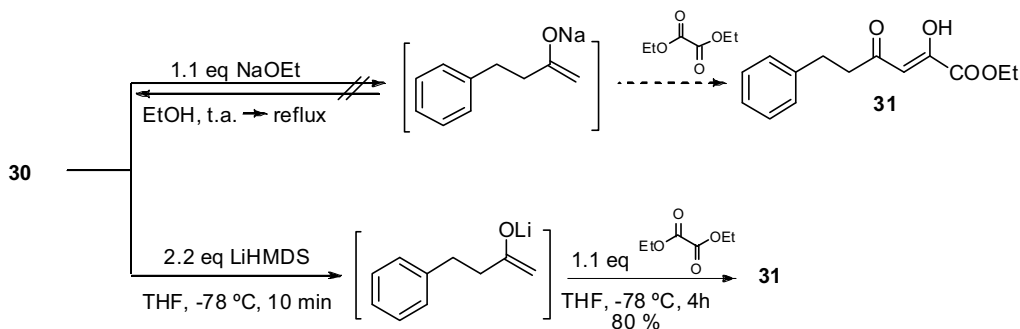
Per tal de corroborar la reactivitat de l'oxalat de dietil davant l'enolat d'una metil cetona senzilla, es va dur a terme la reacció entre l'acetofenona i l'oxalat de dietil, tant emprant NaOEt com bases més fortes (tipus amidurs de liti). Quan es van barrejar acetofenona, oxalat de dietil i NaOEt estequiomètricament en EtOH, a les poques hores s'havia format un producte vermellós que, després de neutralitzar amb HCl, va resultar ser el dicetoester **29**. El NaOEt (amb un  $pK_a \sim 16^{23b}$  en EtOH) només era capaç d'arrencar una petita proporció del protó de l'acetofenona ( $pK_a \sim 18-19$  en aigua i  $\sim 25$  en DMSO),<sup>23a,c</sup> però en anar reaccionant amb l'oxalat s'anava desplaçant l'equilibri. De la mateixa manera, si enolitjàvem l'acetofenona amb LiHMDS i posteriorment adicionàvem l'oxalat de dietil, novament s'obtenia **29** amb bon rendiment. Així doncs, la reacció tingué lloc en els dos casos, tal com era descrit<sup>22</sup> en exemples semblants.




**Esquema 2.3**

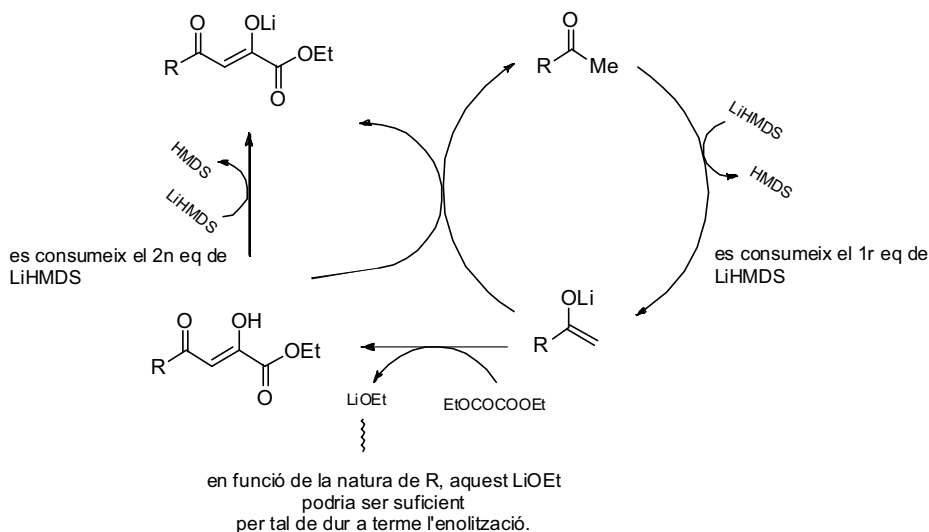
No obstant això, semblava que l'ús de NaOEt no era general: en el cas de metil cetones menys àcides, com podria ser la 4-fenil-2-butanona, **30** (preparada en dues etapes a partir del clorur de dihidrocinnamoil,  $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{COCl}$ ), la reacció no avançava ni escalfant a reflux. En aquest cas, va caldre emprar una base més forta, com ara LiHMDS ( $\text{pK}_a \sim 26$  en THF)<sup>23c</sup>. A part dels problemes de regioselectivitat durant l'enolització, les autocondensacions poden complicar molt el resultat.

També es va veure que, segons el tipus d'amidur, no se'n podia emprar un gran excés, donat que, en el cas del LDA, el producte majoritari que s'observava era la dioxalamida (producte de la reacció entre dues unitats de LDA amb l'oxalat de dietil), juntament amb altres subproductes. Només es formaven traces del producte esperat **31**.


**Esquema 2.4**

Tot i això, semblava necessari treballar com a mínim amb 2 eq d'amidur i no solament un. El primer es consumia generant l'enolat i el segon es consumia a continuació, en el moment en què es generava el producte de reacció: el "dicetoester." Aquest "dicetoester" contenia un protó més àcid ( $\text{pK}_a \sim 11-12$  en aigua i 14-15 en  $\text{DMSO}^{23c}$ ) que la metil cetona, i protonaria l'enolat, tot aturant la reacció. Altrament dit,

l'EtOH que es genera demana un altre equivalent almenys de LiHMDS (si no, la reacció avançaria només fins a un 50%).



### Esquema 2.5

També es va veure que el LDA era massa reactiu (com a nucleòfil) i es va optar pel LiHMDS, no tan bàsic, però menys nucleòfil.

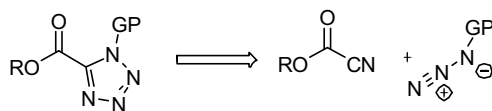
Així doncs, es va concloure que el NaOEt no era adequat, ja que només anava bé si el compost tenia una acidesa relativament alta. A més, podia comportar-se com a nucleòfil, cosa que podia donar lloc a complicacions segons el substrat que es pretengués emprar. L'ús de LDA ( $pK_a \sim 36$  en THF<sup>23c</sup>), com ja s'ha comentat, tampoc semblava prou adequat. Tot i que l'enolat es formava, de ben segur molt ràpidament, també reaccionava fàcilment amb l'oxalat de dietil formant amides/diamides, fins i tot a baixes temperatures. Les millors condicions trobades van ser l'ús de 2.2 eq de LiHMDS com a base, que amb un  $pK_a \sim 26$  en THF hauria de ser suficient per tal que la majoria de metil cetones enolitzessin ràpidament (en pocs minuts) a baixa temperatura (-78 °C o -90 °C), minimitzant així possibles degradacions.

## 2.3. PROVES D'OBTENCIÓ DE DICETOTETRAZOLS

### 2.3.1. Grups protectors del tetrazol

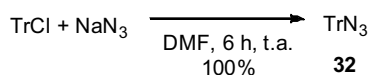
Havent assajat la reacció entre una metil cetona i l'oxalat de dietil vam dedicar-nos a examinar la reacció amb un ester de tetrazol. Davant la possibilitat de poder obtenir esters de tetrazol d'una manera suau i segura (**Capítol 1**), va caldre escollir un

grup protector adient per al tetrazol. Aquest grup provindria d'una azida unida al grup protector (GP).



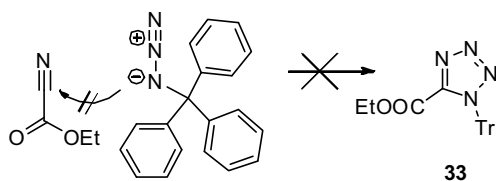
Esquema 2.6

Inicialment vàrem pensar en el grup tritil (Tr), ja que resultava molt fàcil de desprotegir<sup>24</sup> en medi àcid sense forçar gaire les condicions. Es va preparar la tritil azida (o azida de trifenilmetil, TrN<sub>3</sub>, **32**) amb un rendiment quantitatiu tot mesclant clorur de tritil i azida de sodi en DMF durant 6 h a temperatura ambient.



Esquema 2.7

Malauradament, la següent etapa de ciclació no va donar lloc al tetrazol tritilat, **33**, ni escalfant a 130 °C durant 7 h ni en presència de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·benzè com a catalitzador. S'obtenien mescles molt complexes on abundaven els productes de descomposició, en totes les proves que es van dur a terme. El més probable era que, en ser l'azida massa voluminosa, en escalfar o en presència d'àcids de Lewis, anés descomponent lentament (la mescla de reacció anava agafant un color més fosc amb el temps) en comptes de reaccionar amb el nitril.

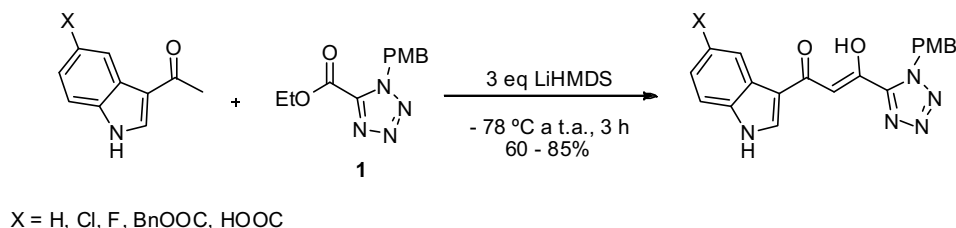


Esquema 2.8

La trimetilsilil azida (TMSN<sub>3</sub>, que és comercial) va donar resultats semblants i va quedar també descartada.

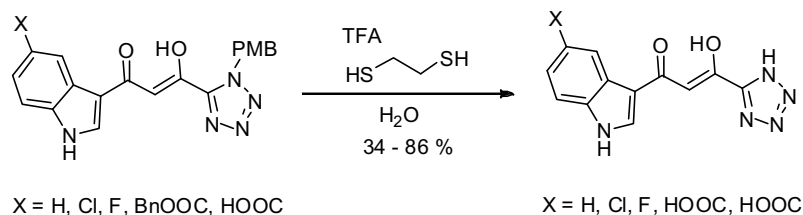
El grup *p*-metoxibenzil (PMB), juntament amb el grup benzil (Bn), havien estat usats per altres autors com a grups protectors del tetrazol i amb objectius semblants.<sup>21a,c</sup> Atès que el PMB donava més possibilitats de joc que el benzil arribada l'hora de desprotegir, semblava que seria la millor opció de cara a preparar aquest tipus de compostos. Així, per d'exemple, la preparació del 5-CITEP (i derivats) es descrivia com

una reacció entre l'enolat d'una metil cetona i l'ester de tetrazol **1**, tal com es mostra a continuació:



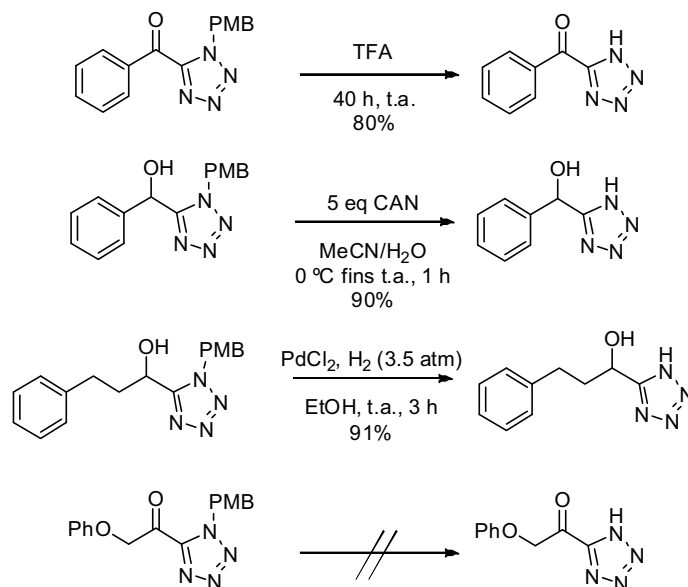
### Esquema 2.9

Els mateixos autors descriuen la desprotecció del grup PMB emprant TFA i etanditiol com a nucleòfil captador del catió PMB (catió *p*-metoxibenzil). Aquest mètode (sense la variant de l'etanditiol), tot i ser bastant emprat per desprotegir grups PMB units a tetrazols, presentava un greu inconvenient: si hi havia d'altres grups benzílics a la molècula, era molt probable que també s'eliminassin. En l'exemple dessorat es veu com l'ester de benzil (X = COOBn) acaba per donar lloc a l'àcid fàcilment, mentre que la resta de grups són prou resistents a les condicions de reacció.



### Esquema 2.10

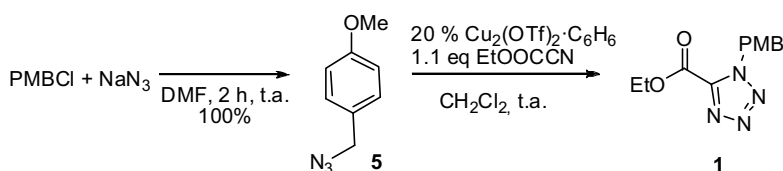
Altres exemples descrits per desprotegir grups PMB units a tetrazol inclouen, a més de l'ús de TFA<sup>21a</sup> (molt habitual i amb petites variants, com per exemple l'ús d'anisole com additiu), la hidrogenació catalítica emprant PdCl<sub>2</sub><sup>21b</sup> com a catalitzador i la degradació oxidativa mitjançant nitrat d'amoni i ceri (CAN). L'ús de DDQ (reactiu també molt emprat per trencar oxidativament grups PMB) no havia estat mai descrit sobre tetrazoles. Malgrat l'existència d'aquests mètodes, hi havia casos on resultava molt difícil la desprotecció d'aquest grup (unit a tetrazol), tal com s'indica a continuació. Malauradament, però, tampoc semblava que hi hagués cap grup protector "definitiu" per al tetrazole, de manera que el PMB va semblar la millor opció.



Esquema 2.11

### 2.3.2. Preparació i reactivitat de l'ester **1** davant metil cetones

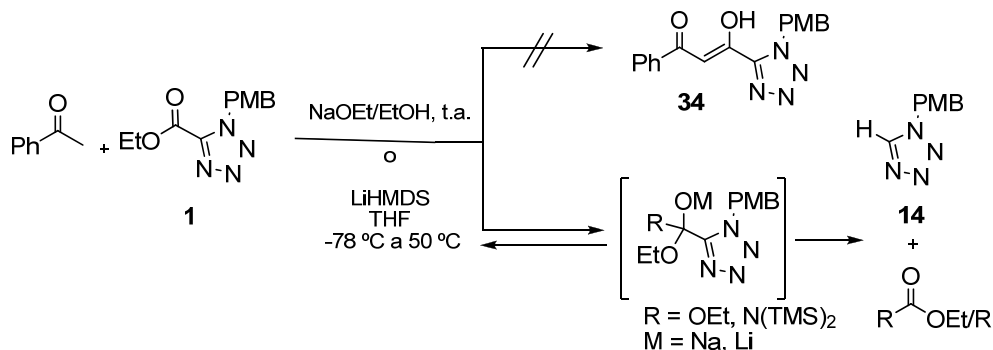
La preparació de l'ester d'etil del tetrazole, protegit amb PMB, **1**, es va fer segons es descriu al primer capítol. Primer es va preparar la *p*-metoxibenzil azida quantitativament<sup>25</sup> tot mesclant estequiomètricament PMBCl i NaN<sub>3</sub> en DMF durant 2 h a t.a. La posterior cicloadició amb cianoacetat d'etil (EtOCCN) va tenir lloc en presència de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·benzè com a catalitzador, tal com havíem descobert.<sup>14</sup>



Esquema 2.12

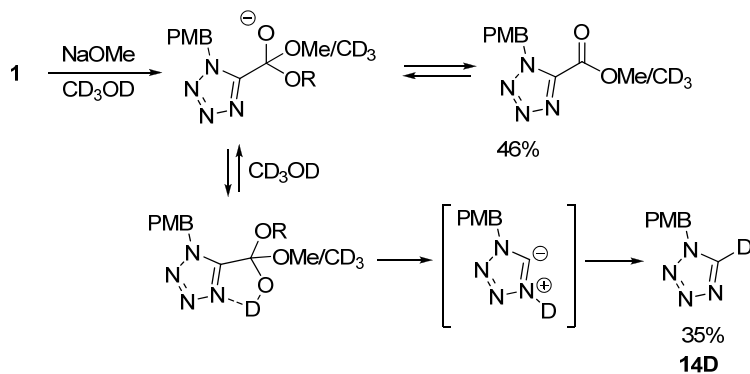
A continuació vam assajar l'acoblament de **1** amb una metil cetona senzilla, com ara l'acetofenona, sota les condicions que havíem optimitzat a l'*apartat* 2.2 per a la preparació de dicetoesters. Ràpidament vam adonar-nos que el mètode no era trivial. La majoria de les vegades obteníem mescles de materials de partida juntament amb quantitats variables del tetrazol descarboxilat **14**. Creiem que això és degut al fet que el propi tetrazol pot actuar com a grup de sortida i que competeix, irreversiblement, amb el grup etoxi. Si empràvem NaOEt en EtOH (que ja havíem vist que era suficient per enolitzar l'acetofenona i fer que reaccionés amb oxalat de dietil) els resultats encara

esdevenien pitjors: les quantitats de tetrazol descarboxilat **14** augmentaven molt. Mai no es va arribar a detectar **34**.



Esquema 2.13

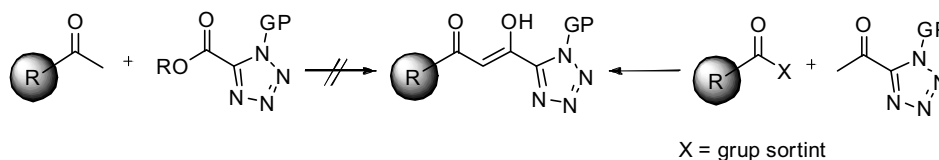
Per demostrar la facilitat de descarboxilació d'**1**, es va afegir NaOMe a una mostra d'**1** dissolt en CD<sub>3</sub>OD i es va seguir la seva evolució, a t.a., mitjançant RMN de <sup>1</sup>H. Després de poques hores ja s'apreciava un 35% de tetrazol descarboxilat **14D**, demostrant així la nostra hipòtesi, tot i que s'esperava una major rapidesa de descarboxilació. Tot semblava indicar que **1** no era tan reactiu com caldria esperar, per analogia amb l'oxalat de dietil, tot i haver-hi exemples descrits (vegeu la síntesi del 5-CITEP a l'**Esquema 2.9**).



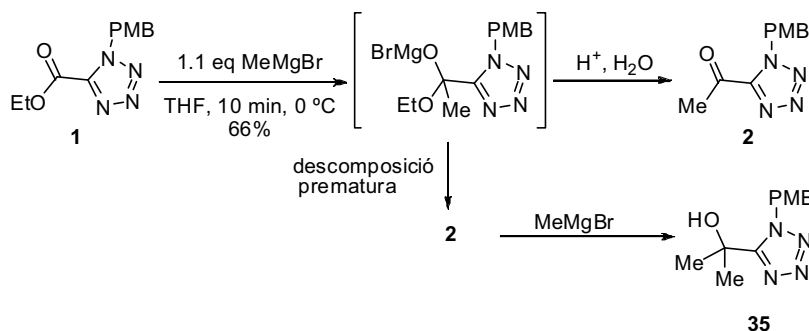
Esquema 2.14

### 2.3.3. Reactivitat de la metil cetona **2** davant de derivats carboxílics

La falta de reactivitat i la descomposició prematura de l'ester de tetrazol **1** ens va fer canviar l'estratègia d'obtenció d'aquests DKTs. Vam decidir de dur a terme la reacció a la inversa, és a dir, fer reaccionar la metil cetona del tetrazol **2** amb el derivat carboxílic corresponent, tal com es mostra en l'esquema següent:


**Esquema 2.15**

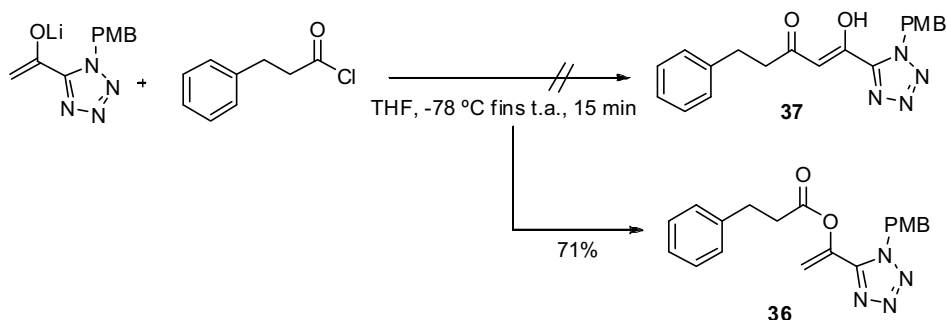
Per preparar la metil cetona del tetrazol **2**, es va emprar el mètode desenvolupat per nosaltres, a partir de MeCOCN i PMBN<sub>3</sub> en presència de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> com a catalitzador, tot i que en aquest cas els rendiments no eren gaire bons degut a la descomposició del piruvonitril (o cianur d'acetil, 2-oxopropannitril). Per millorar el rendiment –tot i que no la seguretat– vàrem preparar **2** per via tèrmica: 6 h a 130 °C en tub tancat i en absència de dissolvent. També vam arribar a **2** a partir de l'ester **1**, per reacció amb MeMgBr. Curiosament, aquest ester reacciona sense donar lloc a quantitats importants d'alcohol terciari **35**. Aquest fet ens permet, a part de ser una ruta alternativa d'obtenció de **2**, aprofitar l'ester **1** que havíem preparat anteriorment.


**Esquema 2.16**

L'enolat de liti de **2**, obtingut amb LiHMDS (hexametildisilamidur de liti) com a base, a baixa temperatura (−78 °C) semblava ser prou estable als temps típics de reacció que teníem establerts (30–45 min), mentre que si deixàvem pujar la temperatura per sobre de −30 °C, començava a degradar-se ràpidament, tal com passava en el cas de l'ester **1**, tot donant el tetrazol **14** novament.

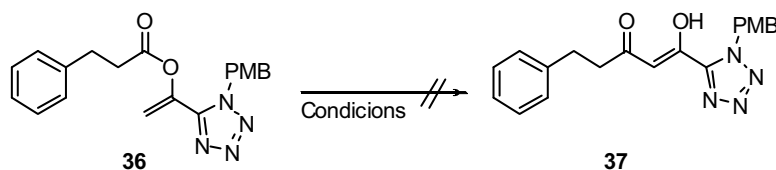
La metil cetona **2** es va fer reaccionar inicialment amb diferents derivats carboxílics, amb l'objectiu d'esbrinar quin d'ells podria resultar el més adient. Amides, hidroxamats, esters i tioesters van resultar totalment inerts davant l'enolat, que va acabar donant lloc al tetrazol **14** en deixar pujar la temperatura, mentre que clorurs d'àcid i anhídrids sí van reaccionar amb l'enolat, però van resultar ser massa reactius, donant lloc a productes *O*-acilats majoritàriament. Per exemple, en tractar l'enolat de liti

de **1** a baixa temperatura amb el clorur de dihidrocinamoïl (clorur de 3-fenilpropanoïl), es va obtenir l'ester d'enol **36** amb un 71% de rendiment després de la corresponent purificació.



Esquema 2.17

Quan es va intentar d'isomeritzar **36** al DKT **37**, termodinàmicament més estable, es va aconseguir únicament que les traces d'aigua, sempre presents, acabessin per hidrolitzar **36** a àcid dihidrocinàmic i metil cetona **2**, amb més o menys mesura, ja fos per la via tèrmica o emprant catalisi de DMAP.

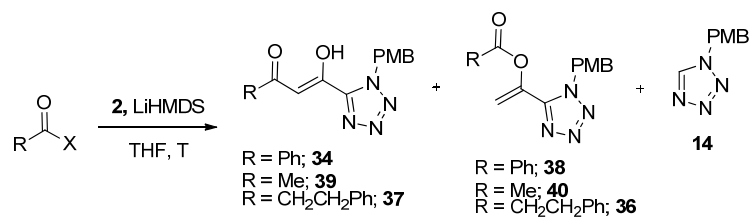


Entrada	Dissolvent	T (°C)	T (h)	Additius	Producte, (%)
1	MeCN anh.	reflux	2.5	tamís 4 Å	<b>36</b> , 100
2	DMF anh.	130	2.5	tamís 4 Å	<b>2</b> , 100
3	DMF anh.	130	2.5	tamís 4 Å 0.2 eq DMAP	<b>2</b> , 100

Taula 2.1: Proves d'isomerització de l'ester d'enol **36**

Finalment, es va intentar la reacció amb un derivat carboxílic més elaborat: un cianur d'acil.<sup>27</sup> Al nostre laboratori disposàvem de cianur de benzoïl (PhCOCN) i de piruvonitril (o cianur d'acetil, MeCOCN). Aquests compostos van reaccionar amb l'enolat de liti de **2** de manera ràpida a baixa temperatura i van donar lloc als DKTs esperats amb molt bons rendiments. Els resultats es detallen a la **Taula 2.2** adjunta:





Entrada	Grup R	Grup X	T (°C) <sup>a</sup>	Producte/es	Rdt (%)
1	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	NMe(OMe)	t.a.	<b>14</b>	N.D.
2	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> Me	t.a.	<b>14</b>	N.D.
3	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OMe	t.a.	<b>14</b>	N.D.
4	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SPy	t.a.	<b>14</b>	N.D.
5	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Cl	-78	<b>36</b>	71
6	Ph	CN	-78	<b>34</b>	86
7	Me	OCOMe	t.a.	<b>14 + 39 + 40</b>	N.D.
8	Me	CN	-78	<b>39 + altres</b>	40

a) En tots els casos l'enolització de **1** es dugué a terme a -78 °C amb LiHMDS com a base

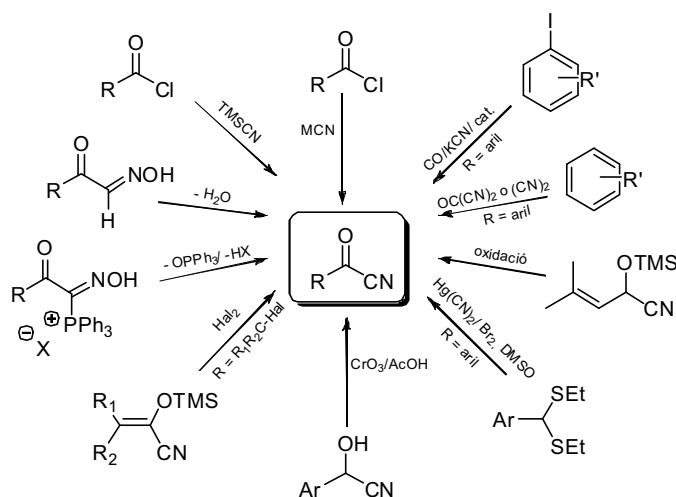
**Taula 2.2: Reactivitat de l'enolat de Li de **2** amb diferents derivats carboxílics**

A la bibliografia hi ha diversos mètodes d'obtenció de cianurs d'acil a partir dels seus corresponents derivats carboxílics en un sol pas,<sup>28</sup> de manera que, en principi, semblen molt accessibles.

A partir d'aquí ja vàrem poder establir un bon mètode per a la preparació de DKTs: ús de l'enolat de la metil cetona de tetrazol **2** (generat amb 2.2 eq de LiHMDS a -78 °C) i cianurs d'acil. La reacció tenia lloc de manera ràpida i donava només productes de C-alquilació. Així doncs, el següent pas que calia estudiar era la preparació de cianurs d'acil, ja que en general no són comercials.

### 2.3.4. Preparació de cianurs d'acil

Com ja s'ha vist, els millors derivats carboxílics per tal de preparar els DKTs, eren els cianurs d'acil. Aquests reaccionen suaument amb enolats de liti a baixa temperatura i donen lloc a compostos tipus “diceto”. A la literatura es troben recollits nombrosos mètodes<sup>28</sup> per a la preparació de cianurs d'acil, a continuació es mostra un esquema resum:



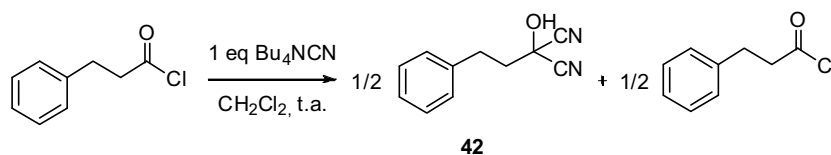
Esquema 2.18

La nostra idea inicial era obtenir cianurs d'acil aromàtics o heteroaromàtics substituïts. En aquests casos semblava que els cianurs metàl·lics (MCN) reaccionaven bé amb clorurs d'àcid. En concret el  $\text{CuCN}$  semblava especialment còmode d'usar ja que, tant si el grup R era aril o alquil, estava descrit que donava rendiments al voltant del 50-75% després de 15 min a reflux d'acetonitril. També semblava interessant el  $\text{TlCN}$ , perquè reacciona suaument amb la majoria dels clorurs d'àcid aromàtics amb excel·lents rendiments del corresponent cianur d'acil, però desafortunadament no era comercial (i la seva preparació requeria d' $\text{HCN}$  pur, extremadament tòxic). Finalment, també es descrivia l'ús de  $\text{NaCN}$  en mescles bifàsiques de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  i agents de transferència de fase. Tots aquest mètodes van fallar davant el clorur de dihidrocinamoïl ja que s'obtenien mescles complexes de productes de degradació juntament amb clorur d'àcid de partida.

Un altre mètode que no requeria cianurs metàl·lics consistia en l'ús de cianur de trimetilsilil (TMS-CN) com a font de cianur. Aquest reaccionava amb clorurs d'àcid si s'escalfava la mescla, i s'alliberava  $\text{TMSCl}$ , que es podia eliminar fàcilment per destil·lació. Quan es va escalfar el clorur de dihidrocinamoïl amb TMS-CN no es va obtenir el cianur d'acil **41** esperat: semblava que es destil·lava el TMS-CN, que no havia reaccionat. Tampoc l'addició de  $\text{LiF}$  en THF, per tal de facilitar la ruptura de l'enllaç  $\text{Si-CN}$ , va semblar que afavorís la reacció.

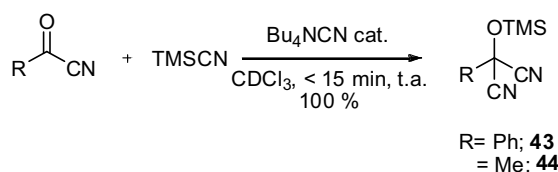
D'altra banda, es va intentar de preparar **41** amb  $\text{Bu}_4\text{NCN}$  i el clorur d'àcid, sense èxit. Semblava que, quan es generava **41**, reaccionava ràpidament (abans fins i tot que el clorur d'àcid) amb un segon equivalent de cianur i es generava una espècie amb

dos grups ciano, **42**, que malgrat els esforços no es va poder aïllar de la mescla de reacció.



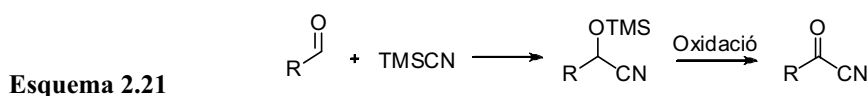
**Esquema 2.19**

A fi de comprovar-ho es va mesclar estequiomètricament en un tub d'RMN cianur de benzoïl i TMSCN en CDCl<sub>3</sub>, amb una petita quantitat catalítica de Bu<sub>4</sub>NCN, que iniciaria la reacció. El resultat va ser l'esperat: es va obtenir, en qüestió de minuts, el derivat diciano-sililat **43** quantitativament. El mateix experiment es va repetir amb piruvonitril (2-oxopropannitril) i el resultat fou el mateix, tot obtenint en aquest cas el derivat **44**.



**Esquema 2.20**

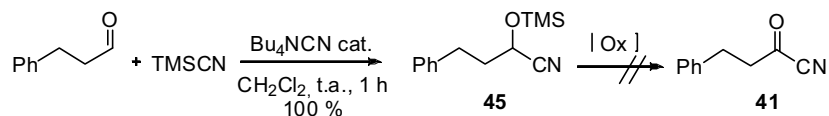
En aquell moment vàrem concloure que els clorurs d'àcid no eren els precursors més adients per preparar cianurs d'acil. Vam pensar que resultaria molt més interessant d'utilitzar aldehids, perquè llavors únicament un grup cianur es podria addicionar al carbonil (no hi hauria possibilitat de sobreaddicions). Una posterior oxidació de la cianhidrina sililada resultant ens conduiria directament al corresponent cianur d'acil.<sup>28a</sup>



**Esquema 2.21**

La formació de la cianhidrina sililada hauria de tenir lloc amb bons rendiments en general i sense gaires complicacions, donat que és un mètode general. El problema podia ser l'oxidació posterior, ja que no hi havia gaires exemples a la literatura i semblava que només funcionava en el cas de disposar de cianhidrines al·líliques o benzíliques. Efectivament, a partir del dihidrocinamaldehyd, la formació de la cianhidrina sililada **45** per reacció amb 1.05 eq de TMSCN i 0.01 eq de Bu<sub>4</sub>NCN o ZnI<sub>2</sub> va tenir lloc quantitativament, però, com era d'esperar pel que hi havia descrit,<sup>28b</sup> la

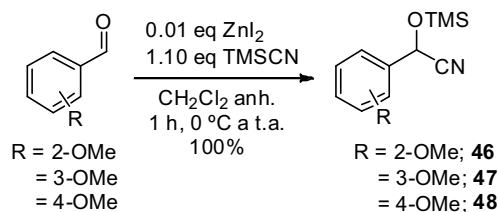
posterior oxidació no va tenir lloc ni amb derivats de Cr(VI), com PCC o PDC, que van degradar el compost, ni amb DDQ, on es va recuperar totalment el material de partida.



Esquema 2.22

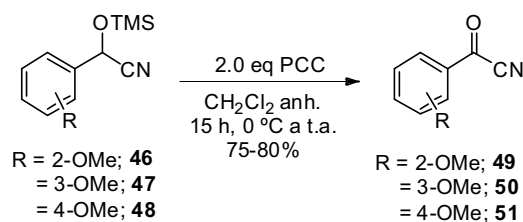
També cal assenyalar el fet que els cianurs d'acil són espècies bastant reactives, cosa que complica la seva purificació, ja que l'aïllament s'ha de limitar a una filtració, evitant l'aigua (i potencials nucleòfils en general), que reaccionen ràpidament tot donant el corresponent àcid carboxílic (o el derivat carboxílic corresponent) i HCN.

Així, vam centrar-nos en compostos que donarien lloc a cianhidrines "oxidables", és a dir, en posicions benzíliques i al·líliques únicament. Vàrem iniciar l'estudi amb benzaldehyds substituïts, modificant la posició de substitució inicialment amb un grup OMe. L'objectiu era esbrinar quina posició de substitució de l'anell aromàtic donava una major activitat, en el cas que els productes fossin actius. Es van preparar les sèries de cianhidrines del *o*-, *m*- i *p*-anisaldehyd seguint les condicions de Connors *et al.*,<sup>28c</sup> tot obtenint-se en els tres casos rendiments excel·lents de **46**, **47** i **48** respectivament.



Esquema 2.23

L'oxidació es va realitzar amb 2.0 eq de clorocromat de piridini (PCC) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . En els tres casos es van obtenir uns rendiments de l'ordre de 75-80%.



Esquema 2.24

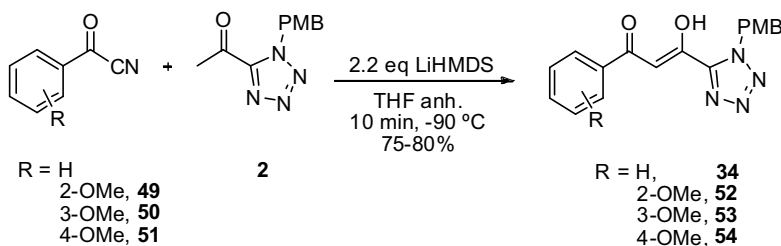
Mitjançant aquest mètode, semblava relativament fàcil obtenir cianurs d'acil que fossin benzílics (i en principi també al·lílics) amb rendiments molt bons en la majoria dels casos. Ja podíem emprar aquest compostos per a l'obtenció dels DKTs.

## 2.4. PREPARACIÓ DE DKTs PER REACCIÓ ENTRE RCOCN I 2

### 2.4.1. Reacció entre cianurs de benzoïl substituïts i l'enolat de 2

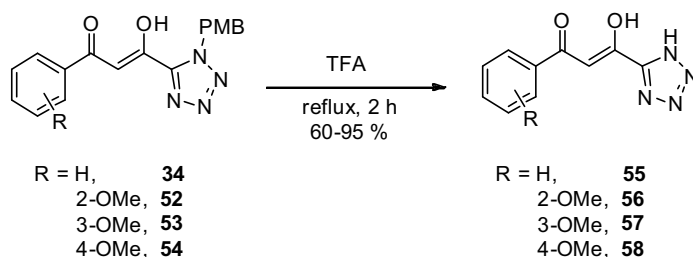
Partint de la metil cetona **2** i dels cianurs d'acil **49**, **50** i **51** obtinguts anteriorment, juntament amb el cianur de benzoïl comercial, vam preparar una primera sèrie de compostos de tipus DKTs on bàsicament teníem un anell de benzè monosubstituït, o sense substituir, amb un grup OMe sobre una de les 3 possibles posicions de l'anell.

Es van obtenir els derivats **34**, **52**, **53**, i **54** amb bons rendiments, tal com es mostra a l'esquema següent:



Esquema 2.25

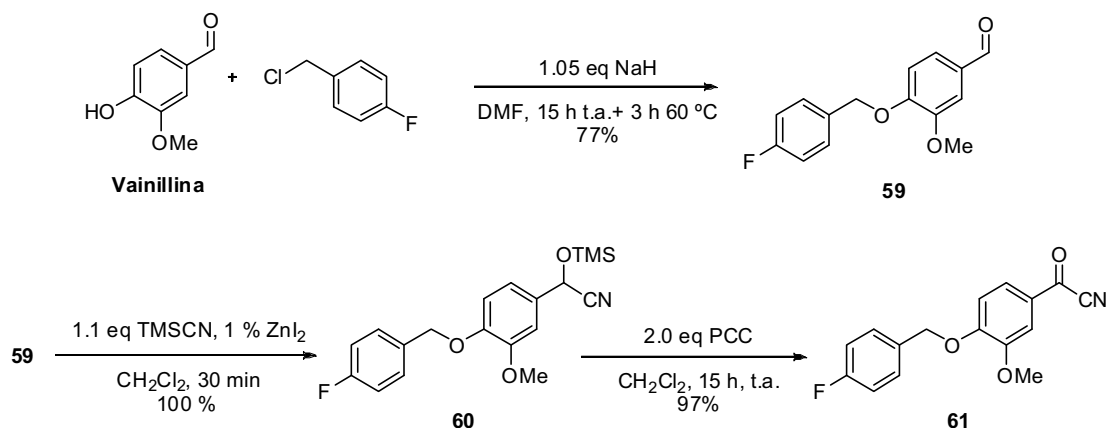
La desprotecció del grup PMB dels compostos **34**, **52**, **53** i **54** emprant TFA a reflux durant 2 h ens va portar als corresponents DKTs **55**, **56**, **57** i **58** en la seva forma àcida.



Esquema 2.26

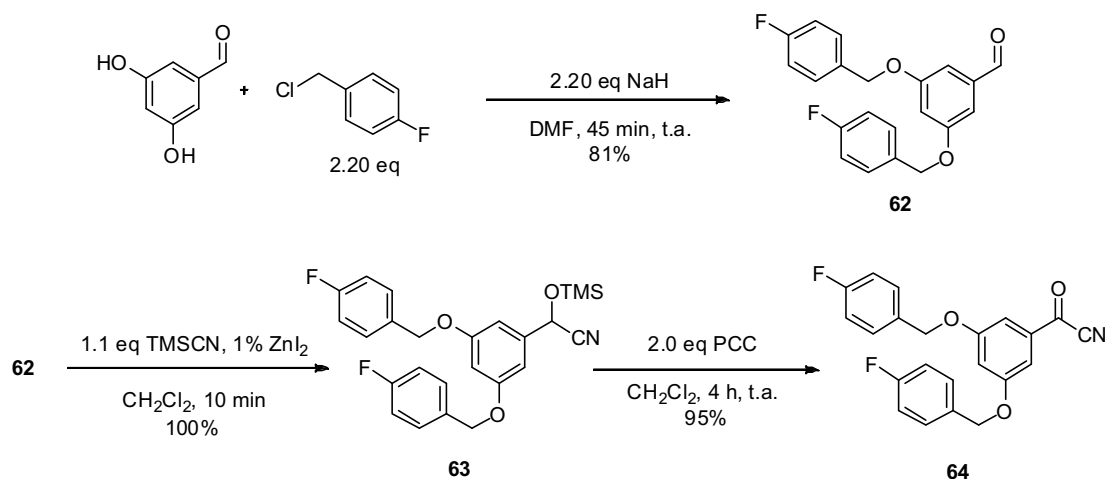
## 2.4.2. Possibles millores en el model de DKT

Per tal d'augmentar-ne la potencial activitat es va pensar en introduir un grup benzil o *p*-fluorobenzil (el fet de tenir un F en para dificulta el procés d'oxidació metabòlica). Inicialment es va partir de la vainillina, ja que posseïa un OH lliure que podia ésser benzilat. Es va introduir un grup *p*-fluorobenzil, obtenint-se l'aldehid **59**. Aquest aldehid va donar la cianhidrina **60** en ser tractat amb TMSCN i ZnI<sub>2</sub> catalític, a continuació es va convertir en **61** per tractament amb PCC.



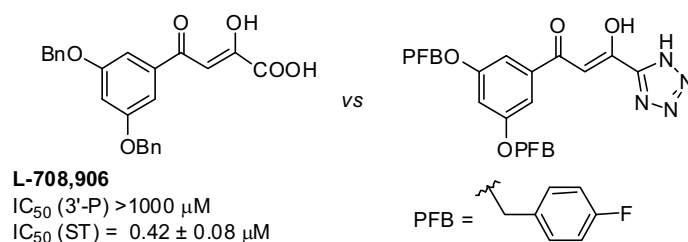
Esquema 2.27

De la mateixa manera, per introduir dos grups *p*-fluorobenzil a l'anell aromàtic es va partir del 3,5-dihidroxibenzaldehyd. L'esquema de preparació del cianur d'acil **64** es mostra a continuació:



Esquema 2.28

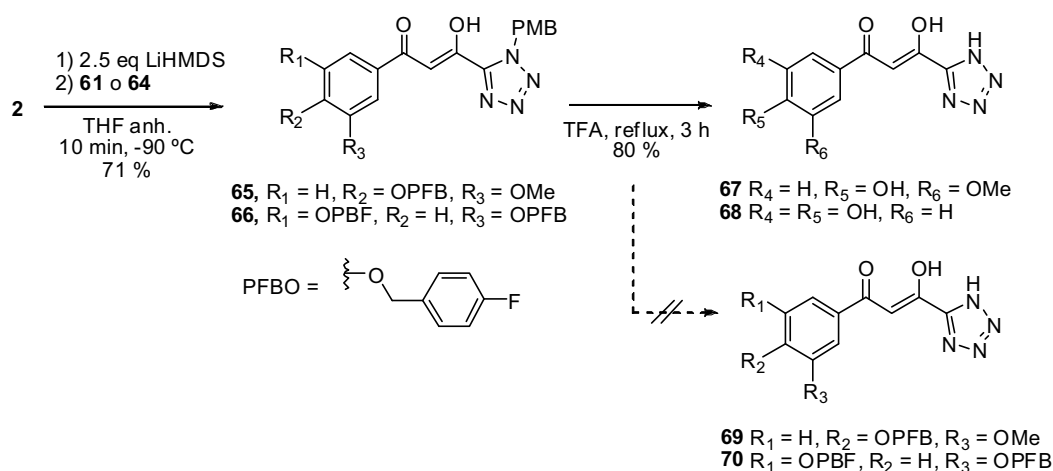
El DKT resultant de **64** seria comparable al **L-708,906**, però modificant la funció àcida per un anell de tetrazol i els dos benzils per dos *p*-fluorobenzil, introduint d'aquesta manera dues possibles millores al **L-708,906**.



Esquema 2.29

Les reaccions de **61** i **64** amb la metil cetona **2** van donar lloc als compostos **65** i **66** amb rendiments variables del 71% i 16% respectivament, que no vam optimitzar per les raons que s'expliquen a continuació.

La posterior desprotecció del grup PMB emprant TFA a reflux va portar a **67** i **68**, tal com sospitàvem, en comptes dels productes desitjats **69** i **70**, on tots els grups benzílics (tant el PMB com el *p*-fluorobenzil) acaben per ésser eliminats.

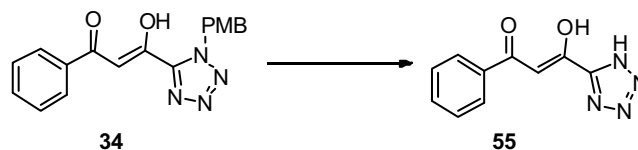


Esquema 2.30

Cal indicar que a temps de reacció més curts, sense escalfar, o bé en barreges TFA/ $CH_2Cl_2$  s'obtenien mescles de tots els possibles productes, de manera que va resultar impossible aïllar una fracció pura per cromatografia en columna de **69** o **70**, donat que tots els productes quedaven molt retinguts sobre la sílica (gel de sílice).

Es va voler posar a punt un mètode per desprotegir el PMB selectivament respecte del PFB (*p*-fluorobenzil) emprant unes condicions més suaus. Per això, en

primer lloc, es van aplicar condicions més suaus sobre **34**. Els resultats es mostren a la taula adjunta:



Entrada	Reactiu	T (°C)	T (h)	Prod. Obtingut	Rdt. 55 (%)
1	5 eq CAN, MeCN/H <sub>2</sub> O	t.a.	15	degradacions	-
2	TFA/H <sub>2</sub> O/etanditiol (2:1:1)	t.a.	20	<b>55</b>	80
3	1.5 eq DDQ, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O	40	48	<b>34</b>	0
4	TFA	t.a.	72	<b>55</b>	90
5	TFA	reflux	3.5	<b>55</b>	95
6	Pd(OH) <sub>2</sub> , H <sub>2</sub> , MeOH	t.a.	24	red. a hidroxiketona	0
7	Pd/C, H <sub>2</sub> , AcOH	t.a.	10	red. a hidroxiketona	0

**Taula 2.3: Proves de desprotecció del grup *p*-metoxibenzil unit a tetrazols**

Com es veu a la **Taula 2.3**, no sembla que sigui possible eliminar el PMB unit al tetrazol sense emprar TFA (o almenys un àcid). Totes les condicions que s'han provat han donat lloc a subproductes (reduccions de carbonil, entre d'altres no tan clares), o bé no hi ha hagut reacció. En vistes que la desprotecció del PMB no anava bé en altres condicions que no fossin amb TFA es va pensar en dues noves estratègies:

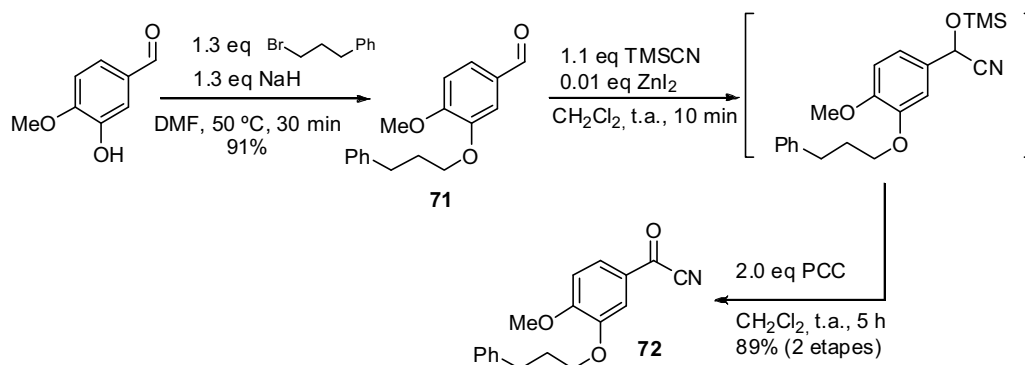
a) Substituir el grup *p*-fluorobenzil de l'anell aromàtic per una cadena no tan làbil i veure si aquesta modificació influïa molt en l'activitat del producte final.

b) Canviar el grup protector de **2** per un altre més làbil, però no via una cicloaddició [3+2] d'un nitril amb una azida, ja que, com havíem vist, no funciona si l'azida està molt impedida (TrN<sub>3</sub>, TMSN<sub>3</sub>).

#### 2.4.2.1. Ruta a)

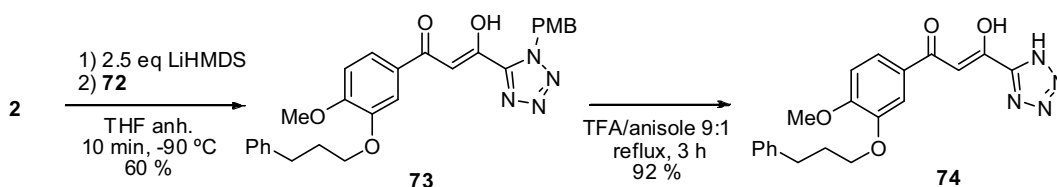
En el nostre grup de treball es disposava d'1-bromo-3-fenilpropà, que podria resultar útil per preparar-ne un derivat. Es va alquilar la isovainillina amb (3-bromopropil)benzè i NaH, tot obtenint l'aldehid **71**. Aquest aldehid es va convertir en el cianur d'acil **72** per tractament amb TMSCN i ZnI<sub>2</sub> catalític i posterior addició de PCC sense que fos essencial aïllar la cianhidrina.





Esquema 2.31

La reacció posterior de **72** amb la metil cetona **2** va conduir al DKT **73** amb un rendiment del 60%. La desprotecció del PMB es va fer segons el mètode establert, amb l'obtenció del producte **74**, que, com era d'esperar, encara contenia la cadena alquíllica unida a l'anell aromàtic.

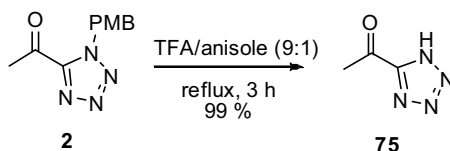


Esquema 2.32

Finalment es va avaluar l'activitat anti-VIH d'aquest derivat a fi d'esbrinar si era actiu o no, com es detalla a la **Taula 2.4**.

#### 2.4.2.2. Ruta b)

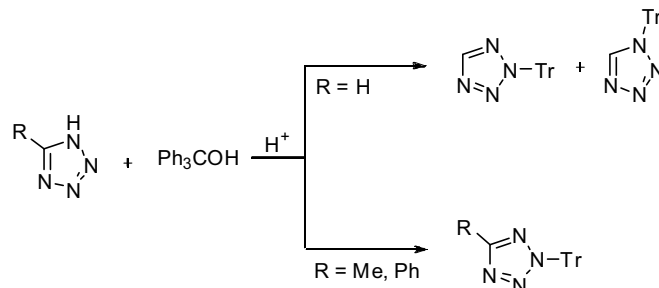
La segona opció passava per emprar el tetrazol desprotegit **75**, que es va preparar fàcilment a partir de **2** i TFA/anisole (9:1) a reflux.



Esquema 2.33

Llavors varem intentar protegir aquest tetrazol **75** amb un grup tritil. Grigor'ev *et al.*<sup>29</sup> descriuen la protecció de tetrazols 5-substituïts amb trifenilmetanol i àcid sulfúric catalític (via un catió tritil), a reflux de benzè.

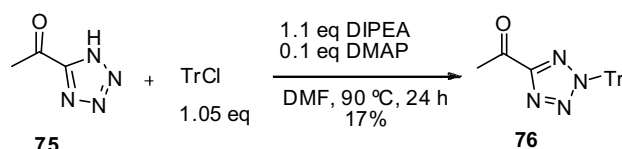
En el cas de tetrazol, sota aquestes condicions obtenien mescles dels dos possibles regioisòmers, mentre que si partien del 5-metil o el 5-fenil tetrazol, l'impediment estèric d'aquests grups provocava la formació dels regioisòmers 2,5-disubstituíts.



Esquema 2.34

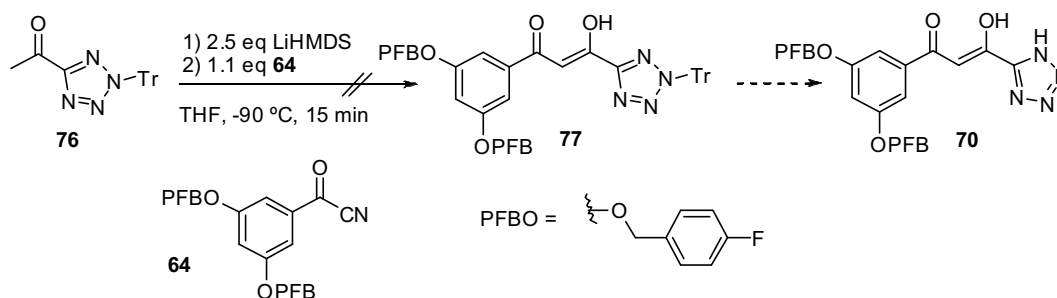
Però quan es van voler aplicar aquest procediment a **75**, es van obtenir nombrosos productes de degradació o polimerització (color fosc). Tampoc emprant PTSA·H<sub>2</sub>O catalític es va obtenir el producte tritilat, sinó que es van recuperar únicament materials de partida.

També es va intentar de tritilar **75** en medi bàsic, emprant TrCl, DIPEA i DMAP en DMF a 90 °C durant 24 h. Sota aquestes condicions es va poder obtenir únicament un 17% del producte tritilat **76** (suposem que el regioisòmer 2,5-disubstituí).



Esquema 2.35

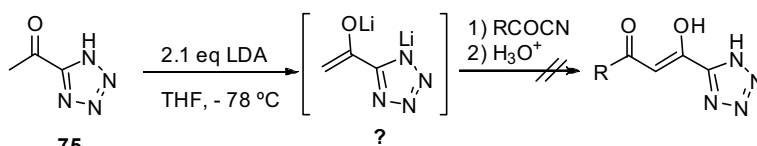
Tot i disposar d'una quantitat tan escassa de **76** es va dur a terme la reacció entre aquest i el cianur d'acil **64**. El DKT generat, **77**, hauria de ser transformat fàcilment en **70** sota unes condicions suaus. Malauradament, **77** no es va formar, sinó que es van obtenir productes de ruptura del grup acetil i d'hidròlisi de **64**.



Esquema 2.36

Les dificultats de preparació de **76** i el fet que no reaccionés amb **64** ens van fer abandonar aquesta ruta.

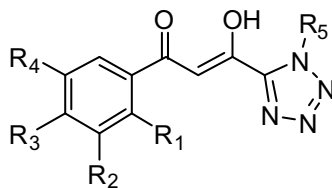
Finalment, es va intentar la reacció directe entre **75** i cianur de benzoïl. La idea consistia a generar *in situ* el dianió de **75** emprant 2 eq de base a baixa temperatura i addicionar el cianur d'acil en aquell punt. D'aquesta manera es podrien preparar DKTs desprotegits, sense necessitat de forçar les condicions per treure cap grup protector. Però no es van obtenir els productes desitjats. Creiem que la baixa solubilitat de **75** i les seves sals de liti en THF podia ser responsable de la manca de reacció.



Esquema 2.37

### 2.4.3. Proves biològiques amb els derivats aromàtics preparats

A continuació es mostren els resultats dels "screenings" (assaigs biològics) amb cèl·lules que es van dur a terme al Laboratori de Retrovirologia del Dr. José Esté de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona). La concentració efectiva ( $EC_{50}$ ) i la citotoxicitat vénen en  $\mu\text{g/mL}$ . Com queda palès a la **Taula 2.4**, cap dels compostos preparats mostrava activitat anti-VIH. Com a conclusió es podia dir que els tetrazols protegits amb PMB semblava que donaven lloc a productes relativament tòxics. Després de treure el PMB, la majoria dels compostos ja no eren tòxics, amb una  $CC_{50} > 25 \mu\text{g/mL}$  (veure entrades 2, 4, 6, 8), però tampoc resultaven ser actius ( $EC_{50} > 25 \mu\text{g/mL}$ ). Malauradament no va ser possible efectuar els assaigs dels productes amb grups OPFB però sense PMB (entrades 9 i 13), que eren els principals candidats a tenir una major activitat. Ja hem explicat que els grups PFB es perdien durant la desprotecció del PMB.

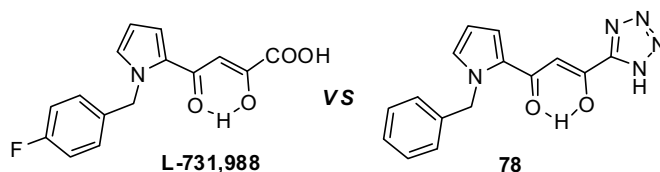


Entrada	Compost	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	CC <sub>50</sub> (µg/mL)	EC <sub>50</sub> (µg/mL)	EC <sub>50</sub> AZT (µM)	EC <sub>50</sub> /EC <sub>50</sub> AZT
1	34	H	H	H	H	PMB	0.95	>0.95	0.018	>154
2	55	H	H	H	H	H	>25	>25	0.018	>5000
3	52	OMe	H	H	H	PMB	4.31	>4.31	0.018	>622
4	56	OMe	H	H	H	H	>25	>25	0.018	>5000
5	53	H	OMe	H	H	PMB	4.79	>4.79	0.018	>714
6	57	H	OMe	H	H	H	>25	>25	0.018	>5000
7	54	H	H	OMe	H	PMB	4.80	>4.80	0.018	>714
8	58	H	H	OMe	H	H	>25	>25	0.018	>5000
9	65	H	OMe	OPFB	H	PMB	0.86	>0.86	0.018	>98
10	67	H	OMe	OH	H	H	24.80	>24.80	0.018	>5000
11	73	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	OMe	H	PMB	>25	>25	0.018	>2727
12	74	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	OMe	H	H	0.74	>0.74	0.018	>104
13	66	H	OPFB	H	OPFB	PMB	0.19	>0.19	0.018	>18
14	68	H	OH	H	OH	H	>25	>25	0.018	>1000

Taula 2.4: Taula d'activitats de derivats obtinguts

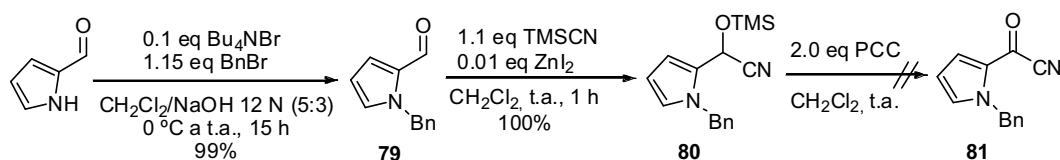
#### 2.4.4. Preparació de derivats de pirrol o pirrole

Per tal de comprovar la possible millora que podria comportar l'ús d'un anell de tetrazol en comptes d'un àcid carboxílic, es va intentar dur a terme la síntesi de **78**, un anàleg del compost **L-731,988** del qual es coneixia que presentava una bona activitat anti-VIH. Ara bé, com hem vist anteriorment, mantenir el grup benzil o *p*-fluorobenzil unit a l'anell del pirrol o pirrole un cop es desprotegís el PMB del tetrazol semblava el punt més difícil. Per això, es va preferir d'introduir un benzil i no un *p*-fluorobenzil, donat que aquest últim podria resultar més làbil degut al caràcter  $\pi$ -donador del fluor. De totes maneres, s'esperava que en estar unit el grup benzil al nitrogen (del pirrole), en comptes de a un oxigen, podria aguantar millor les condicions àcides.



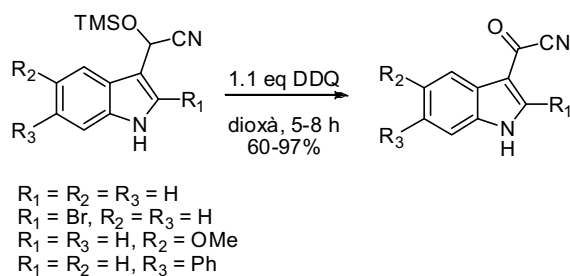
Esquema 2.38

Es va partir del pirrole-2-carbaldehid comercial, el qual es va benzilar<sup>30</sup> emprant BnBr en una mescla bifàsica de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/NaOH aq. amb Bu<sub>4</sub>NBr com a agent de transferència de fase, tot obtenint-se l'aldehid **79** amb un rendiment del 99%. A continuació es va seguir el procediment habitual d'obtenció del cianur d'acil, **81**, via cianhidrina i posterior oxidació amb PCC. La cianhidrina es va atènyer amb rendiment quantitatiu, però en oxidar amb PCC es va obtenir una gran quantitat de productes de degradació, sense que s'arribés a aïllar el producte esperat (l'anell de pirrol o pirrole, amb carbonis "π-excedents", és sensible als oxidants).



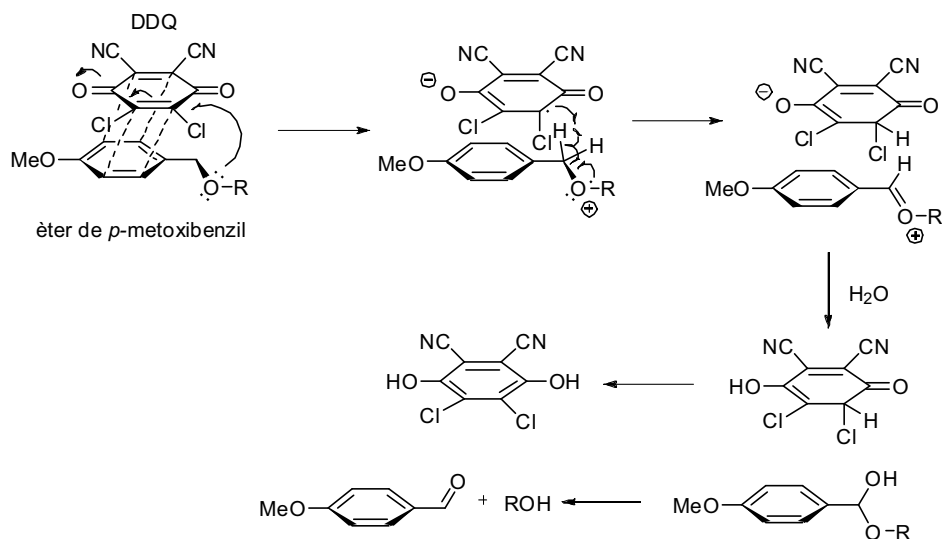
Esquema 2.39

Alternativament, i de manera interessant, Janosik *et al.*<sup>28a</sup> descriuen l'oxidació de cianhidrines *O*-sililades d'anells d'indole substituïts, emprant DDQ com a oxidant.



Esquema 2.40

Tot i que aquest era l'únic exemple que apareixia a la literatura que emprava DDQ com a oxidant de cianhidrines sililades, vam creure que podria ser adient també en el nostre cas. Això era plausible pel mecanisme d'oxidació de la DDQ. El sistema  $\pi$  de la DDQ interacciona amb el sistema  $\pi$  de la molècula. Aquesta proximitat fa que s'activi un mecanisme radicalari que acaba per oxidar la posició benzílica. A continuació es mostra un esquema on s'oxida un èter de PMB, on el grup metoxi de l'anell aromàtic afavoreix el procés degut al seu caràcter  $\pi$ -donador.



Esquema 2.41

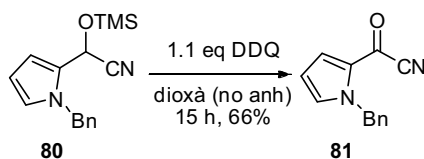
De fet, sense aquest metoxi la reacció no avança i, al contrari, amb més grups donadors sobre l'anell, la reacció s'accelera.

En el cas de les trimetilsilil cianhidrines ( $\text{Me}_3\text{SiOCHArCN}$ ) es pot formar un radical benzílic intermedi, estabilitzat per efecte captodatiu (grup atractor CN i grup *p*-metoxi donador alhora).

Cal dir també que, com es veu a l'esquema anterior, la DDQ requereix un equivalent d' $\text{H}_2\text{O}$  per tal que pugui completar l'oxidació. Però s'havia de controlar la quantitat d'aigua: l'excés d'aigua podia hidrolitzar ràpidament el cianur d'acil al corresponent àcid carboxílic.

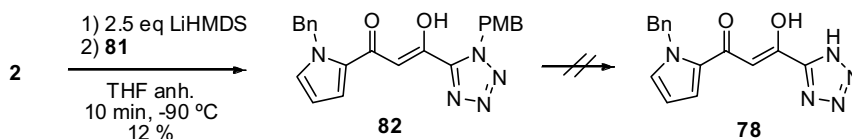
Quan es va emprar aquest mètode d'oxidació sobre la cianhidrina **80**, es va obtenir un 66% de **81**. En aquest cas el rendiment va ser inferior degut a la necessitat de purificar el producte per cromatografia en columna, on s'hidrolitzava part de **81** al corresponent àcid carboxílic (en el cas d'emprar MeOH com a part de l'eluent de la columna, es recuperava únicament ester metílic com a producte). També es van detectar altres subproductes en el cru de reacció. El compost **81** es va obtenir com a sòlid blanc,

però en pocs dies prenia un to fosc, cosa que indicava que el producte no era gaire estable.



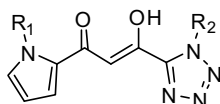
Esquema 2.42

La reacció de **81** amb **2** portà novament a nombrosos productes de degradació del pirrole. Només vam obtenir un 12% del DKT **82**. La desprotecció de **82** sota les condicions assajades (TFA, DDQ o CAN) no va donar lloc en cap cas al producte esperat **78**. La DDQ va deixar inalterat el material de partida, mentre que amb TFA i el CAN es van obtenir únicament productes de degradació.



Esquema 2.43

Les dificultats que vàrem anar trobant a l'hora de preparar **78** ens van fer desistir d'intentar altres rutes. Tot i així es va enviar a avaluar el residu del cru de reacció per si pogués haver-hi restes de **78**.



Entrada	Compost	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	CC <sub>50</sub> (µg/mL)	EC <sub>50</sub> (µg/mL)	EC <sub>50</sub> (µM)	EC <sub>50</sub> AZT (µM)	EC <sub>50</sub> /EC <sub>50</sub> (AZT)
1	<b>82</b>	Bn	PMB	1.95	>1.95	>4.70	0.003	>1500
2	<b>78</b>	H	H	>25	>25	>25	0.003	>5000

Taula 2.5: Activitat dels derivats de pirrole obtinguts

Novament, com en el cas dels compostos derivats del benzè, es va observar que el derivat de tetrazol protegit amb PMB resultava tòxic. Aquesta toxicitat va desaparèixer en el residu que va ser tractat amb TFA, on suposadament quedava el tetrazol lliure, però el compost tampoc va resultar actiu ja que el benzil unit al pirrole

segurament també s'havia perdut. Novament vam quedar limitats per la desprotecció del PMB ja que semblava que en les condicions de desprotecció s'eliminaven tots els grups benzil, independentment d'on estiguessin units i de la seva naturalesa.

## 2.5. PREPARACIÓ DE DKTs UNITS A NUCLEÒSID

Els nucleòsids/nucleòtids són les unitats estructurals a partir de les quals es biosintetitza l'ADN i ARN en els organismes vius. Són, per tant, els responsables de transmetre la informació genètica. També hi ha derivats amb importants funcions biològiques com és el transport d'energia (en forma d'ATP, per exemple), entre d'altres funcions igualment importants. Aquests compostos, o família de compostos, tenen els seus propis biotransportadors –proteïnes de membrana– que els ajuden a travessar membranes que, per la seva elevada polaritat, els seria difícil de passar. Aquest va ser un dels punts que va atraure el nostre interès cap als nucleòsids modificats. La idea consistia a aprofitar la subestructura de nucleòsid per afavorir “el transport” i modificar una part d'aquest de manera que aportés l'activitat desitjada.

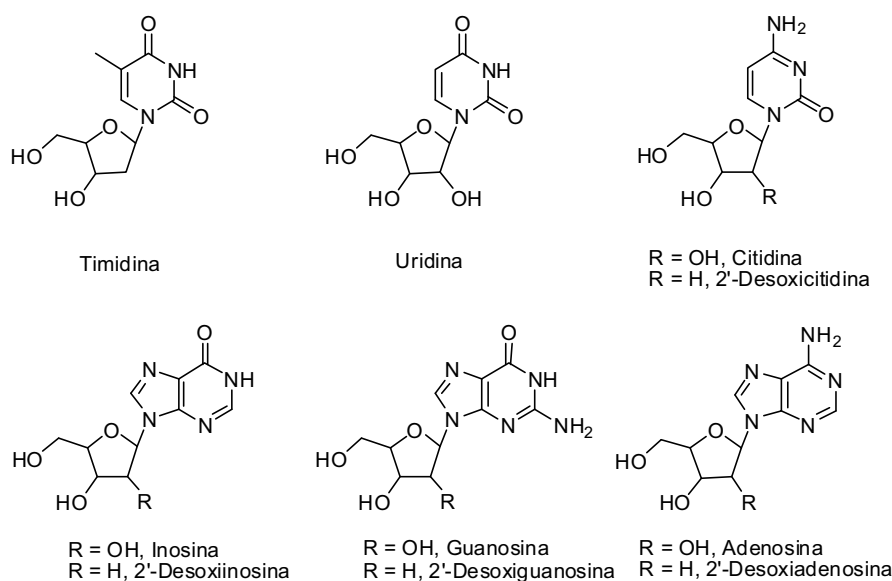


Figura 2.5

### 2.5.1. Preparació d'alguns derivats d'AZT substituïts a N3

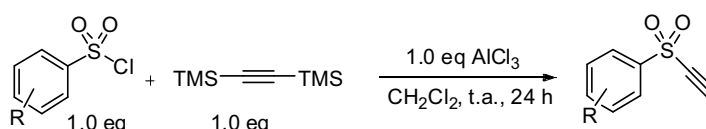
Inicialment vam utilitzar AZT, l'RTI més famós. En aquest cas la idea era desenvolupar un derivat que pogués actuar alhora com a INI i com a RTI (candidat a



fàrmac de doble acció o de comportament dual). L'avantatge era que si el VIH desenvolupava resistència a una de les "activitats", la segona pogués encara frenar l'avenç del virus. Aquest és el motiu pel qual, avui dia, el tractament del VIH es fa a través de combinacions de diferents fàrmacs, idealment orientats a diferents *targets*. Així si l'AZT s'unia mitjançant un espaiador a un grup quelatant podria resultar actiu en RT i integrasa al mateix temps. Per tal d'unir aquest grup quelatant es va pensar que la millor posició podria ser el N de la posició 3. Aquesta hipòtesi es basa en el fet que, en protegir aquesta posició amb el grup metoxycarbonilvinil<sup>17</sup> (MocVinil, compost **83**), es manté bona part de l'activitat de l'AZT. Atès que la introducció de grups sobre el N-3 (N de la posició 3) donava lloc a AZTs modificades que perdien poca activitat, semblava viable trobar un derivat més actiu, o menys tòxic, que el propi AZT, a ser possible de doble acció.

### 2.5.1.1. Reaccions sobre N3 de l'AZT amb derivats d'aril etinil sulfones

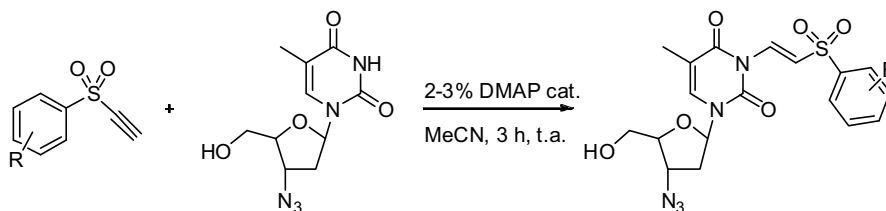
Vam pensar de preparar una sèrie de compostos on s'introduïa un grup de tipus arilsulfonilvinil sobre N-3. Volíem veure si petites modificacions aquest grup donaven compostos amb major activitat (o menor toxicitat) que l'AZT. Així doncs, vàrem preparar sulfones d'aril i etinil a partir dels seus respectius clorurs de sulfonil i bistrimetilsililacetilè.<sup>31</sup>



Entrada	Compost	R	Rdt. (%)
1	<b>84</b>	4- <sup>t</sup> Bu	69
2	<b>85</b>	4-F	35
3	<b>86</b>	4-Cl	36
4	<b>87</b>	4- <sup>i</sup> Pr	67
5	<b>88</b>	4-OMe	76
6	<b>89</b>	3-Me	52
7	<b>90</b>	3-F	16

Taula 2.6: Preparació de sulfones acetilèniques

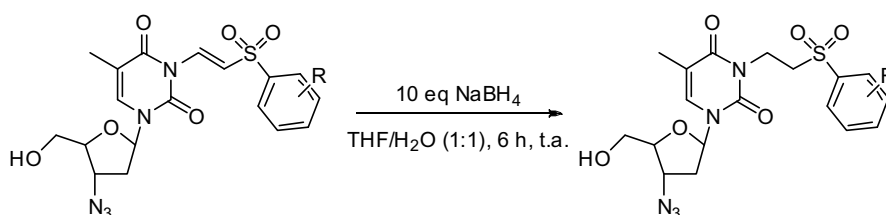
La reacció d'aquests triples enllaços activats amb AZT va proporcionar els derivats d'AZT N3 substituïts que buscàvem, amb bons rendiments:



Entrada	Compost	R	Rdt (%)
1	<b>91</b>	4-Me	85
2	<b>92</b>	3-Me	77
3	<b>93</b>	4-F	71
4	<b>94</b>	3-F	51
5	<b>95</b>	4-Cl	76
6	<b>96</b>	4-OMe	62
7	<b>97</b>	4- <sup>i</sup> Pr	68
8	<b>98</b>	4- <sup>t</sup> Bu	76

Taula 2.7: Addicions conjugades sobre AZT dels sulfonil acetilens

Aquests grups vinilsulfonil poden hidrolitzar-se sota certes condicions (medi bàsic), alliberant AZT i donant lloc a valors d'EC<sub>50</sub> que no correspondrien al propi compost. Serien llavors (si fos el cas) uns profàrmacs d'AZT. Així doncs, vam optar per reduir el grup vinil d'alguns dels derivats anteriors i comparar-ne els valors amb els seus derivats insaturats, que ja són molt més difícils d'hidrolitzar.

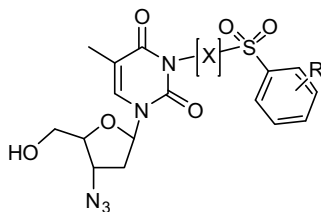


Entrada	Compost	R	Rdt (%) <sup>a</sup>
1	<b>99</b>	4-Me	14
2	<b>100</b>	4-F	29

a) Es recupera gran percentatge de material de partida. Escalfar és contraproduent. Amb LiBH<sub>4</sub> en THF s'obtenen resultats semblants.

Taula 2.8: Reducció del grup vinil amb NaBH<sub>4</sub>

Ara sí vam comparar els valors d'aquest derivats amb els corresponents a l'AZT:



Entrada	Compost	X	R	CC <sub>50</sub> (µg/mL)	EC <sub>50</sub> (µg/mL)	EC <sub>50</sub> (µM)	EC <sub>50</sub> (AZT) (µM)	EC <sub>50</sub> /EC <sub>50</sub> (AZT)
1	91	CH=CH	4-Me	>25	0.032	0.071	0.0015	47.3
2	92	CH=CH	3-Me	>25	0.063	0.141	0.0015	94.0
3	93	CH=CH	4-F	>25	0.016	0.035	0.0015	23.3
4	94	CH=CH	3-F	>25	0.010	0.022	0.0015	6.7
5	95	CH=CH	4-Cl	>25	0.018	0.039	0.0015	12.0
6	96	CH=CH	4-OMe	>25	0.075	0.162	0.0015	50.0
7	97	CH=CH	4- <sup>i</sup> Pr	>25	0.040	0.084	0.0015	26.7
8	98	CH=CH	4- <sup>t</sup> Bu	>25	0.021	0.043	0.0015	14.0
9	99	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	4-Me	>25	0.430	0.957	0.0015	286.7
10	100	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	4-F	>25	1.700	3.749	0.0015	1133.3

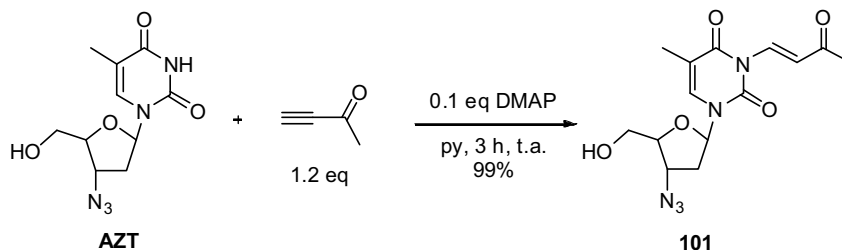
Taula 2.9: Taula d'activitat dels compostos obtinguts

Així es veu com en general, en protegir N-3 amb un grup vinil sulfonil, es perd un ordre de magnitud en l'activitat del derivat. Potser alguns d'ells en el cultiu cel·lular es transformin parcialment en AZT i d'aquí vingui la seva activitat. Però, com es veurà més endavant, disposem de derivats d'AZT molt diversos que retenen activitat malgrat que no són (bio)químicament degradables a AZT. El més probable és que les timidina-quinases, de la mateixa manera que catalitzen la trifosforilació per etapes de la timidina, i alguns anàlegs com l'AZT, també en catalitzin la de derivats d'AZT. Evidentment, l'hidroxil a 5' ha d'estar lliure (o s'ha de desprotegir en el cultiu cel·lular) per tal que la timidina-quinasa el pugui fosforilar i així el nucleòtid resultant es pugui incorporar a la cadena de DNA (d'ADN) viral que creix si ha de ser actiu.

### 2.5.1.2. Preparació de derivats “diceto” sobre N3 de l'AZT i timidines

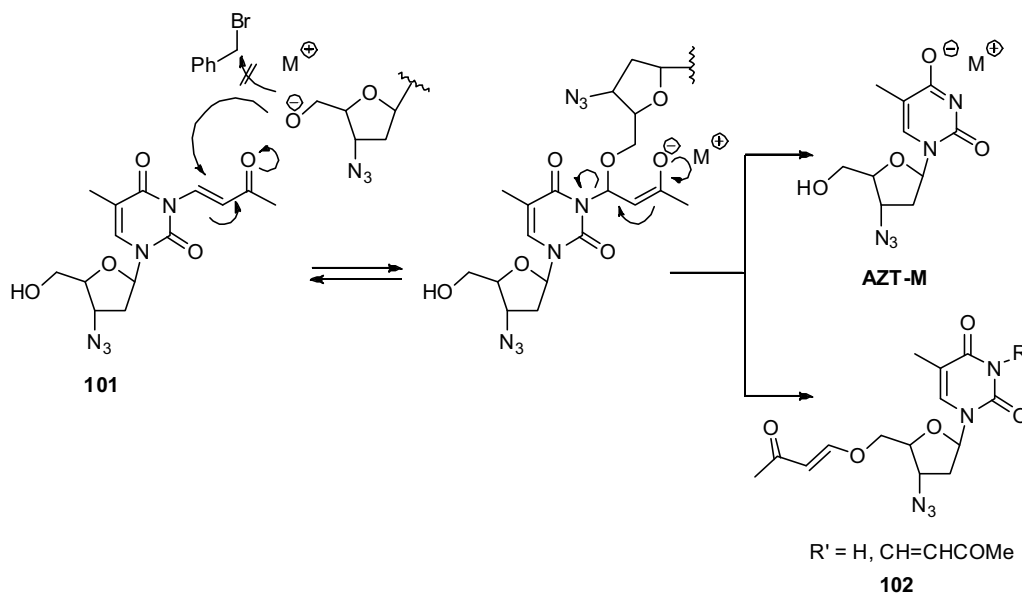
En el nostre grup de treball es va implementar la utilització del grup metoxicarbonilvinil (MocVinil) com a protector de nucleòsids.<sup>17</sup> De cara a preparar una metil cetona de l'AZT es va pensar en una reacció paral·lela, amb 3-butin-2-ona (en lloc

de propiolat de metil). D'aquesta manera vàrem obtenir la metil cetona **101** que, amb protecció prèvia de l'hidroxil primari, podríem fer reaccionar amb cianurs d'acil.



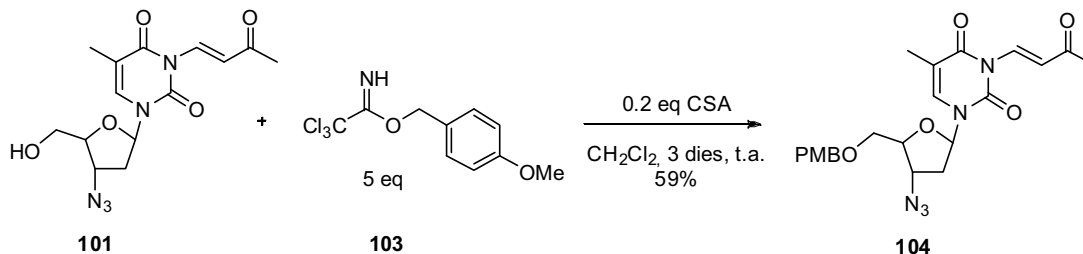
**Esquema 2.44**

Per tal de protegir l'hidroxil primari sobre C-5' es va pensar en un benzil, que aportava un component hidrofòbic a la molècula, molt present sempre en els INIs, i també ens permetia la possibilitat de desprotegir-lo més endavant si convenia. Per sorpresa nostra, no existia cap referència bibliogràfica de derivats de timidina on aquest alcohol s'hagués benzilat,<sup>32</sup> cosa que ens va fer sospitar que no seria pas gens fàcil. De seguida ens vam adonar que en medi bàsic resultava totalment inadequat: en comptes de protegir-se l'alcohol, es desancorava el grup unit sobre el N3 i es recuperava únicament AZT (producte de desprotecció sobre el N3; vegeu **Esquema 2.45**). Aquest fet es va explicar per l'atac nucleòfil, intermolecular, de l'alcòxid generat sobre el doble enllaç de la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada. Això dificultava la benzilació de la posició 5' ja que segurament quedava bloquejada (vegeu **102**) i posteriorment es desbloquejava per hidròlisi durant el *work-up* tot regenerant AZT.



**Esquema 2.45**

Aquest problema es va resoldre evitant el medi bàsic. Vam dur a terme l'alquilació en medi àcid amb tricloroacetimidat de *p*-metoxibenzil, (de PMB, **103**, que si calia desprotegir era preferible a un benzil). Tot i obtenir un rendiment moderat, del 59%, de **104** sembla l'única manera factible d'efectuar la benzilació de l'oxigen a C-5'.



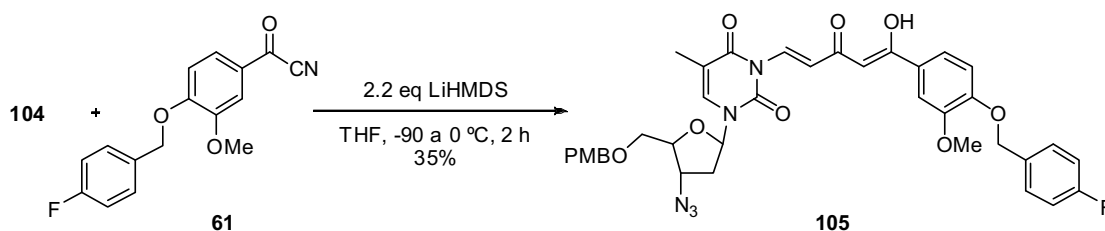
Esquema 2.46

La següent Taula resumeix els experiments anteriors:

Entrada	Agent benzilant (eq)	Additius (eq)	Condicions	Rdt. <b>104</b> (%)
1	BnBr (1.5)	LiHMDS (1.1)	THF, -78 °C fins t.a., 15 h	0
2	BnBr (1.5)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.5)	MeCN, reflux, 15 h	0
3	Cl <sub>3</sub> C(=NH)OPMB (3.3)	CSA (0.2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a., 3 dies	59
4	Cl <sub>3</sub> C(=NH)OPMB (3.3)	TfOH (0.2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , reflux, 1 dia	31

Taula 2.10: Proves de benzilació de 5' amb diferents reactius i condicions

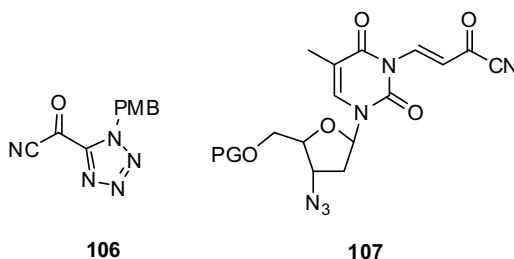
En la següent etapa, a tall de prova, vam fer reaccionar **104** amb el cianur d'acil **61** sota les condicions que teníem optimitzades. Vam obtenir el producte **105** amb un rendiment del 35%.



Esquema 2.47

És possible que part de **61** s'hagués hidrolitzat al corresponent àcid, o bé que bona part de **105** quedés adsorbida sobre la sílica durant la seva purificació per cromatografia en columna, donat que aquesta va quedar tenyida de color groc intens

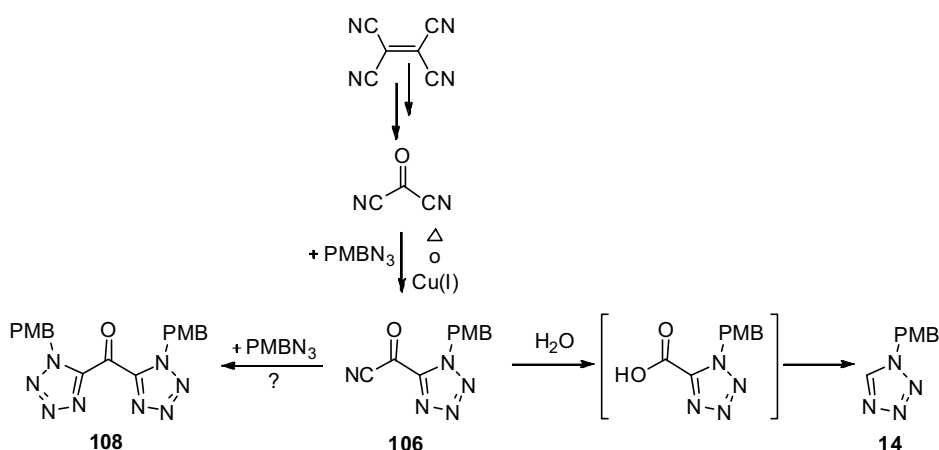
(que era el color típic d'aquests compostos tipus "diceto" degut a la conjugació que tenen). El compost **105** tenia l'inconvenient que no disposava de la funció àcida terminal típica dels DKAs i DKTs. Per tal de poder-la incorporar necessitaríem obtenir el cianur d'acil del tetrazole, **106**, o bé el cianur d'acil **107** derivat del nucleòsid (que faríem reaccionar amb **2**). Les dues rutes es varen estudiar per separat.



Esquema 2.48

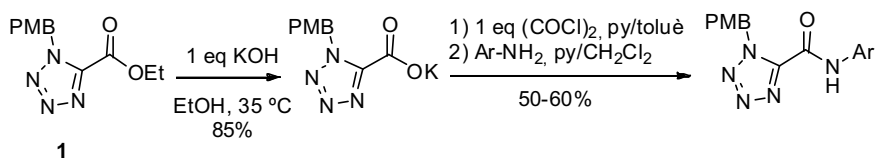
### a) Assaigs per a l'obtenció del cianur d'acil **106**

La preparació de **106** per cicloaddició directa semblava inviable, car caldria cianur de carbonil,  $\text{CO}(\text{CN})_2$ , molt tòxic i de difícil preparació (de fet, els autors que l'han descrit<sup>33</sup> no aconseguen aïllar el producte del cru de reacció, sinó que el consideren un subproducte). A més, la posterior cicloaddició tampoc sembla fàcil. Segurament conduiria a quantitats importants del dímer **108** donat que l'anell de tetrazole és molt atractiu d'electrons, més que no pas un nitril, cosa que faria que **106** fos més reactiu que el cianur de carbonil de partida. A més a més, durant la purificació per *work-up* aquós o bé sobre la sílica de la columna, molt probablement **106** seria susceptible de hidrolitzar-se fàcilment, tot descarboxilant i donant el compost **14**.



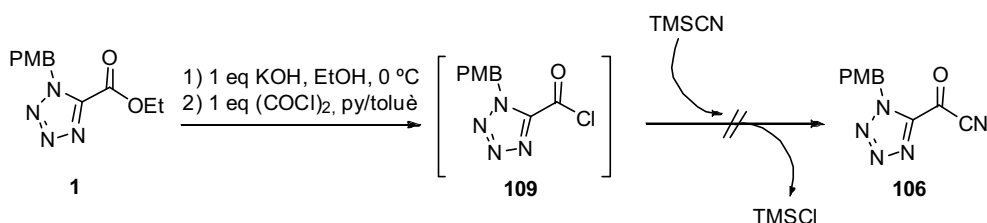
Esquema 2.49

D'altra banda, també es va pensar en **1** com a precursor de **106**. Klaubert *et al.*<sup>8a</sup> descriuen la preparació d'amides de tetrazol a partir del clorur d'àcid **109** (que no aïllen), el qual preparen per saponificació d'**1** amb 1 eq de KOH etanòlic i posterior tractament amb (COCl)<sub>2</sub>/piridina.



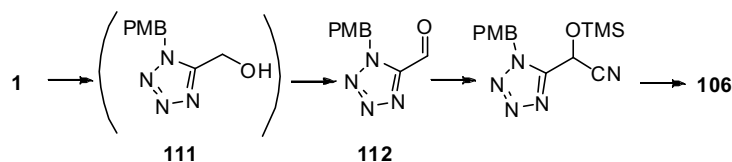
Esquema 2.50

El clorur d'àcid **109** podria ser un bon candidat per obtenir **106** amb la font de cianur apropiada. La millor manera semblava que podria ser l'ús de TMSCN, ja que no calia cap *work-up*: simplement es destil·lava el TMSCl del cru de reacció. Seguint el mètode descrit per Klaubert *et al.* es va preparar **109** i es va intentar de fer-lo reaccionar amb TMSCN, primer sense escalfar i a continuació escalfant, però no es va detectar el producte esperat, sinó un gran ventall de productes de degradació a mesura que passava el temps i apujàvem la temperatura.

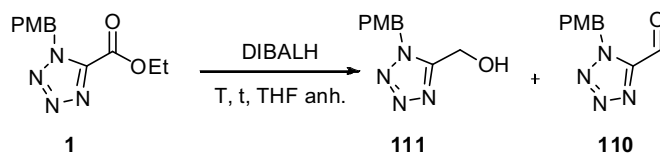


Esquema 2.51

Una segona via cap a **106** podria ser la seqüència que ja teníem a mà per a altres cianurs d'acil: obtenir la cianhidrina a partir de l'aldehid i oxidarla. Per a la preparació de l'aldehid **110** es pot pensar novament en l'obtenció directa per cicloadició emprant cianur de 2-oxoacetil (OHCCOCN), un compost del qual només són descrits alguns paràmetres teòrics calculats i que no ha estat mai sintetitzat.<sup>34</sup> Per aquest motiu es va pensar de partir novament de l'èster **1**. Aquest èster es podria reduir a l'alcohol **111** o bé, amb una mica de sort, a l'aldehid **110** directament.

**Entrada 2.52**

En tractar **1** amb un lleuger excés de DIBALH (1.4 eq) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  no es va apreciar que avancés la reacció, però, en deixar pujar fins a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  i mantenir aquesta temperatura durant 15 min, es va veure que apareixia un nou producte amb un  $R_f$  inferior. Es va aturar la mescla de reacció i es va analitzar la composició del cru per RMN de  $^1\text{H}$ , tot desvetllant que contenia aproximadament un 50% d'aldehyd i un 25% de material de partida, juntament amb altres impureses (no es va detectar alcohol). En intentar purificar **110** per cromatografia en columna es va obtenir el producte juntament amb un gran nombre de subproductes. Així doncs, semblava convenient no purificar aquest aldehyd i utilitzar el cru directament. Es va intentar d'optimitzar la reducció, tal com mostra la següent Taula, però el rendiment no millorava sensiblement en augmentar el nombre d'equivalents de DIBALH (entrades 3 i 4). D'altra banda, si pujàvem la temperatura s'obtenia quasi exclusivament l'alcohol **111** (vegeu entrada 5).



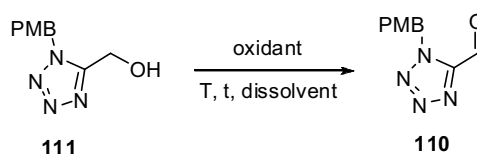
Entrada	Agent reductor (eq)	T (h)	T ( $^{\circ}\text{C}$ )	Conv. (%) <sup>a</sup>	% <b>111</b> <sup>a</sup>	% <b>110</b> <sup>a</sup>
1	DIBALH (1.4)	1	$-78$	0	0	0
2	DIBALH (1.4)	1	$-30$	10	0	10
3	DIBALH (1.4)	0.5	$-10$	75	traces	50
4	DIBALH (3.0)	0.5	$-10$	95	10	50
5	DIBALH (2.1)	0.5	25	100	95	5

a) Percentatges determinats per RMN de  $^1\text{H}$

**Taula 2.11: Proves de reducció d'**1****



Davant el fet de no poder aïllar **110** de forma pura, vam intentar d'oxidar l'alcohol **111**, ja que aquest sí que era fàcil d'obtenir i purificar. Però novament s'obtenien mescles complexes de reacció on no s'arribava a detectar **110**. Els oxidants que vàrem provar foren el periodinà de Dess–Martin (DMP), DDQ i MnO<sub>2</sub>, tal com es mostra a continuació.



Entrada	Oxidant (eq)	T (°C)	Dissolvent	t (h)	Rdt. <b>110</b> (%)
1	MnO <sub>2</sub> (10)	t.a.	dioxà	15	0 <sup>a</sup>
2	DDQ (1.1)	t.a.	dioxà	15	0 <sup>a</sup>
3	DMP (1.5)	0 → t.a.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		0 <sup>b</sup>
4	DMP (1.1)	0 → t.a.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		0 <sup>b</sup>

a) S'obté una gran proporció de **111** sense reaccionar

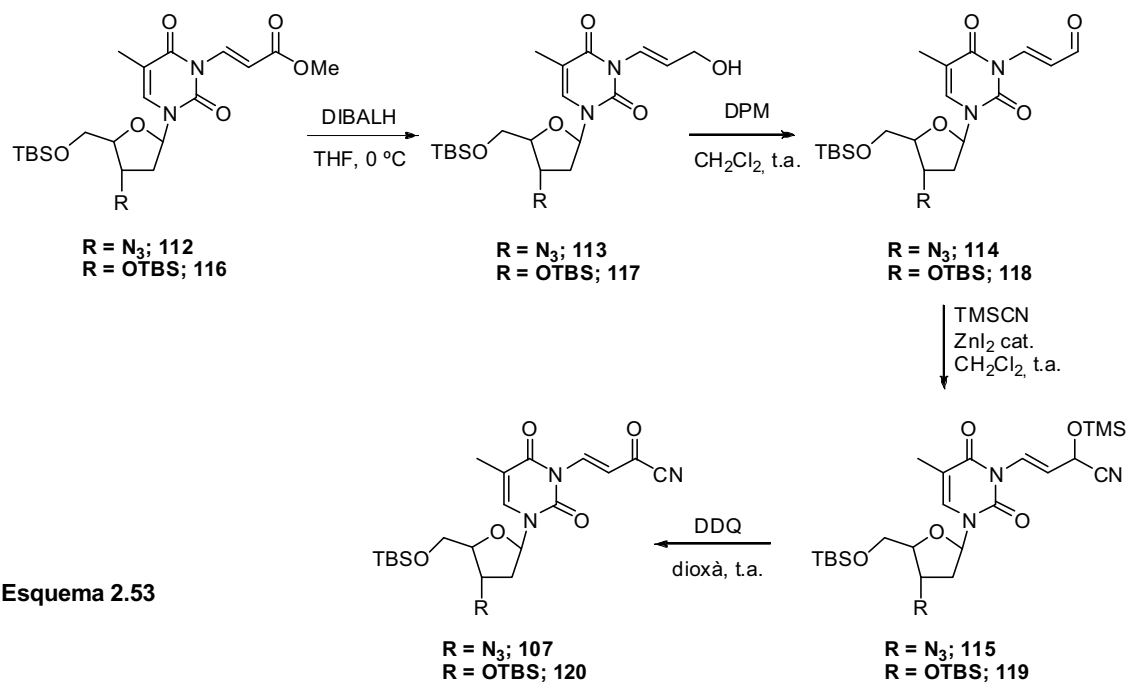
b) S'obté una mescla complexa de productes de degradació

**Taula 2.12: Proves d'oxidació de 111**

Semblava que la possibilitat d'obtenir el cianur d'acil **106** quedava bastant reduïda i que caldria cercar altres mètodes de preparar-lo de cara al futur.

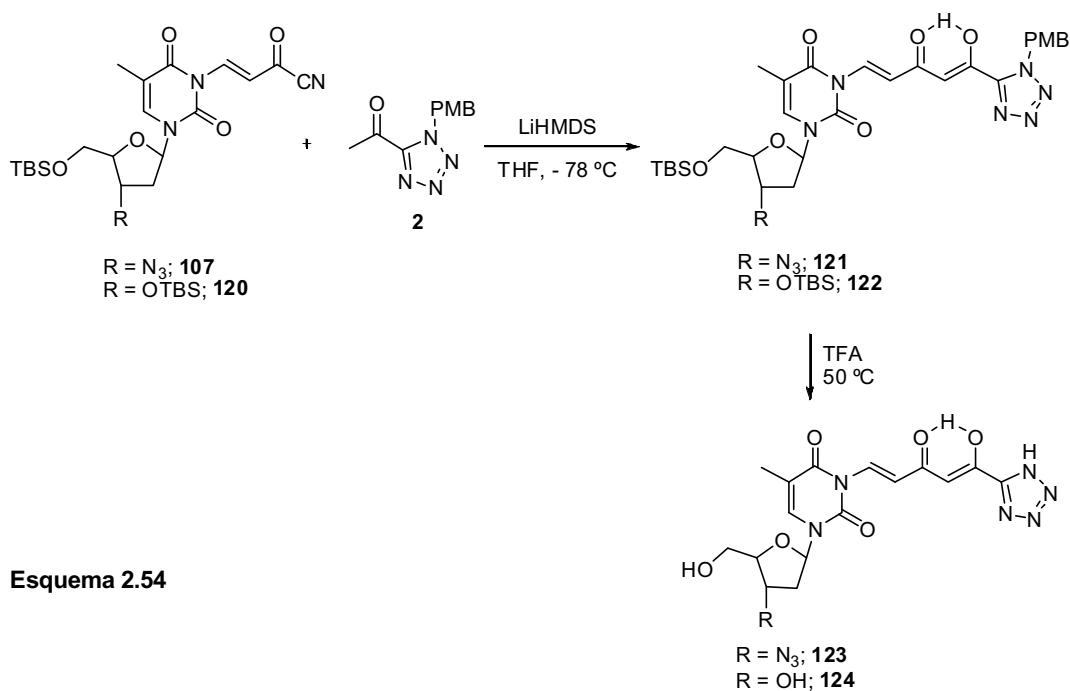
### b) Obtenció del cianur d'acil **107** i preparació de DKTs

Paral·lelament a aquest treball, i aprofitant el procediment desenvolupat en aquesta Tesi d'obtenció de DKTs, Emilie Meddah<sup>35</sup> va portar a terme la preparació del cianur d'acil **107** (R = N<sub>3</sub>), com a alternativa a la preparació de **110**. L'objectiu era arribar als nucleòsids-DKTs desitjats a través de la metil cetona del tetrazol **2**. El mètode consistia a reduir l'ester **112**, amb DIBALH, a l'alcohol **113** (resultant impossible, fins i tot a baixa temperatura, d'obtenir l'aldehid **114**).



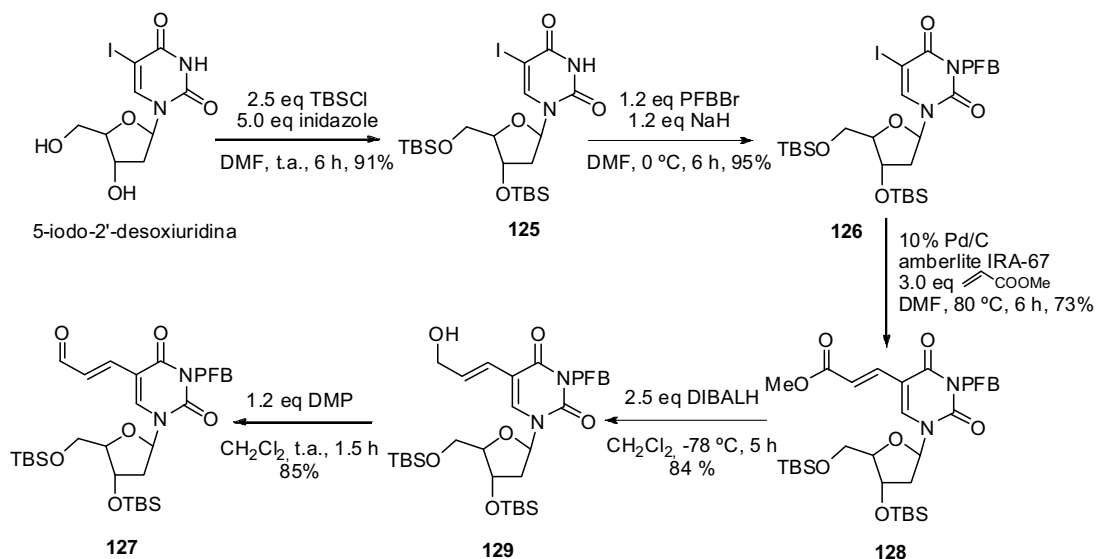
Aquest alcohol, es va oxidar a **114** tot emprant el periodinà de Dess–Martin, el qual va ser convertit a la corresponent cianhidrina sililada **115** per mitjà de l'addició de TMSCN. Finalment l'oxidació va tenir lloc, tot i que amb baixos rendiments i no pocs problemes, emprant DDQ com a oxidant. Anàlogament, es va preparar el derivat corresponent a la timidina ( $\text{R} = \text{OTBS}$ ) amb rendiments similars.

A partir dels cianurs d'acil **107** i **120** Emilie Meddah va preparar els corresponents DKTs derivats tot fent reaccionar aquests compostos amb la metil cetona **2**. La desprotecció del PMB va tenir lloc, igual que la desprotecció del TBS, emprant TFA com a dissolvent.



Esquema 2.54

De la mateixa manera, Marta Caba també va col·laborar durant un temps preparant una sèrie anàloga de compostos on el grup DKT s'unia a través de C-5 de la nucleobase juntament amb un grup PFB sobre N-3. Va partir de la 5-iodo-2'-desoxiuridina, de la que se'n van sililar els hidroxils sobre 3' i 5' i alquilar N-3 amb un PFB. El compost resultant, **126**, es va sotmetre a les condicions de Heck amb acroleïna tot buscant l'obtenció de l'aldehid **127**, però la reacció no va avançar ni amb acroleïna ni amb el seu dietilacetal. No obstant això, l'ús d'acrilat de metil va donar lloc a l'ester de metil **128**, el qual es va poder reduir al corresponent alcohol i posteriorment es va oxidar a **127**. L'**Esquema 2.55** resumeix la síntesi d'aquest compostos:



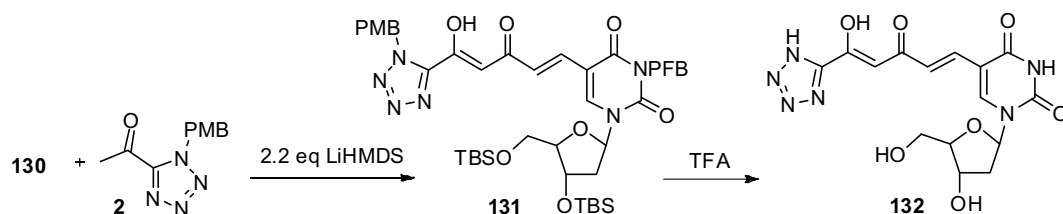
Esquema 2.55

A partir de **127** es va preparar el cianur d'acil **130**, tot i que amb rendiments no gaire bons, amb TMSCN i oxidant amb DDQ la cianhidrina sililada que en va resultar.



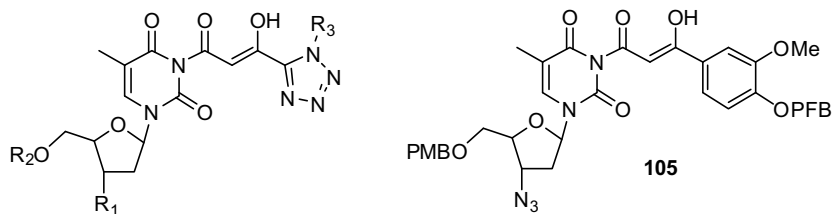
Esquema 2.56

La reacció de **130** amb **2** va donar lloc al DKT **84**, el qual va ser tractat amb TFA per treure'n els grups protectors. Es va obtenir **85** amb baix rendiment.



Esquema 2.57

Finalment, quedava per veure l'activitat anti-VIH d'aquests nous productes i decidir segons l'activitat si es continuava preparant més mostres dins de cada sèrie o passàvem a cercar altres tipus de “hits” o “leads.”



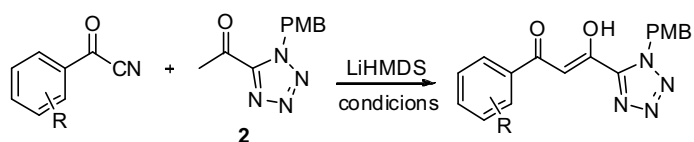
Entrada	Compost	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	CC <sub>50</sub> (µg/mL)	EC <sub>50</sub> (µg/mL)	EC <sub>50</sub> (µM)	EC <sub>50</sub> AZT (µM)	EC <sub>50</sub> / EC <sub>50</sub> AZT
1	<b>105</b>	-	-	-	>25	0.095	0.133	0.008	16.6
2	<b>121</b>	N <sub>3</sub>	TBS	PMB	17.7	0.47	2.54	0.008	>300
3	<b>122</b>	OTBS	TBS	PMB	11.68	>11.68	>17.2	0.005	>3400
4	<b>123</b>	N <sub>3</sub>	H	H	>25	0.015	0.034	0.008	4.25
5	<b>124</b>	OH	H	H	>25	>25	>25	0.008	>3100

Taula 2.13: Taula d'activitats dels compostos obtinguts

Com es veu a la Taula anterior, cap dels derivats preparats mostrava una activitat interessant. Els únics compostos que mostraven certa activitat foren els derivats d'AZT, (entrades 2 i 4) tot i que aquesta era molt inferior a la pròpia de l'AZT (sobretot amb la posició 5' protegida). Per aquest motiu es va decidir abandonar aquesta sèrie de compostos.

## 2.6. CONCLUSIONS

S'ha establert una bona manera de preparar compostos 1,3-dicarbonílics per reacció entre cianurs d'acil i metil cetones. En concret, dins d'aquest grup, ens hem dedicat a la preparació de dicetotetrazols emprant 1-(*p*-metoxibenzil)-5-acetil-1*H*-tetrazol, **2**, com a metil cetona. Malauradament el grup *p*-metoxibenzil (PMB) no ha pogut ésser eliminat de manera suau. Les condicions de desprotecció resulten inadequades si es tenen altres grups benzílics (o grups funcionals sensibles al medi àcid) a la molècula. Podria ser interessant de cara al futur cercar un grup protector més adient per aquest tipus de compostos.

**Esquema 2.58**

S'ha avaluat l'activitat anti-VIH dels compostos sintetitzats sense que les sèries preparades mostressin activitats destacables.

D'entre els derivats nucleosídics que s'han preparat, únicament els d'AZT mostraven activitat, tot i que inferior a la de l'AZT i probablement aquesta no era sobre la integrasa com es buscava. És possible que aquests derivats d'AZT actuessin com a *prodrugs*, tot alliberant AZT lentament.

CAPÍTOL 3: DISSENY I SÍNTESI DE DERIVATS  
DE 8-HQ COM A INIs

---





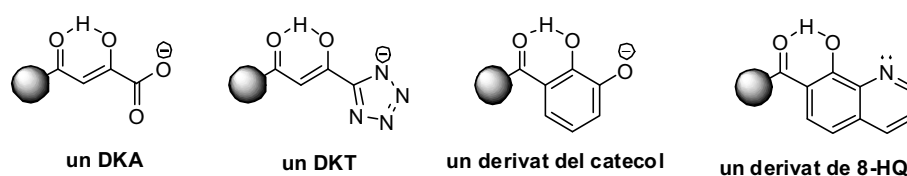
# DISSENY I SÍNTESI DE DERIVATS DE 8-HQ COM A INIs

<b>3.1. INTRODUCCIÓ I PRECEDENTS</b> .....	107
<b>3.2. OBJECTIUS I PROPOSTA DE SÍNTESI</b> .....	109
<b>3.3. FUNCIONALITZACIÓ DE LES 8-HQs COMERCIALS</b> .....	111
3.3.1. A partir de la 8-hidroxiquinolina-2-carbaldehid, <b>133</b> .....	112
3.3.2. A partir de l'àcid 8-hidroxiquinolina-7-carboxílic, <b>134</b> .....	116
<b>3.4. FUNCIONALITZACIÓ DE 5-IODOPIRIMIDINES</b> .....	118
3.4.1. Proves d'obtenció de derivats tipus 5-aminouridina .....	118
3.4.2. Proves d'obtenció de derivats tipus 5-cianouridina .....	122
3.4.3. Proves d'obtenció de derivats tipus 5-alquíniluridina .....	125
3.4.3.1. A partir de la 5-iododesoxiuridina .....	125
3.4.3.1.1. Estudis previs. Reacció de derivats de trimetilsililetinil amb azides .....	127
3.4.3.1.2. Reacció de 162 amb azides i obtenció de 8-HQ derivats .....	132
3.4.3.2. A partir del 5-iodouracil .....	137
<b>3.5. CONCLUSIONS</b> .....	140



### 3.1. INTRODUCCIÓ I PRECEDENTS

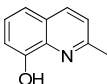
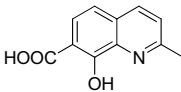
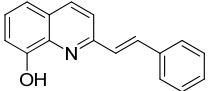
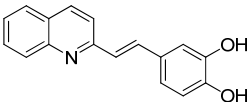
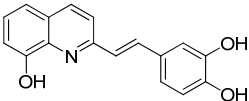
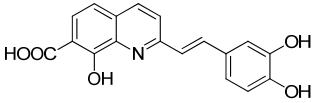
Tal com s'ha comentat en el **Capítol 2**, l'estructura d'1,3-dicetoàcid (DKA) sembla ser essencial de cara a obtenir activitat inhibidora davant la integrasa del virus del VIH (és a dir, de cara a obtenir un inhibidor d'integrasa, un INI). Això no obstant, aquests grups DKA, resulten en la majoria dels casos biològicament làbils, degradant-se a oxalats i resultant tòxics per a l'hoste. Per aquest motiu, s'estan estudiant noves variants dels DKAs que siguin metabòlicament més estables. En el **Capítol 2** hem estudiat els dicetotetrazols (DKTs) com a possibles INIs. Aquests compostos inclouen un grup tetrazol en lloc del carboxil terminal, que els fa metabòlicament més estables. Els compostos preparats no han resultat actius, ni tampoc han estat tòxics en la majoria dels casos estudiats. D'altres derivats, incorporen estructures que mimetitzen el DKA a través de grups polifenòlics,<sup>36</sup> majoritàriament derivats del catecol. Malgrat això, els catecols, com els DKAs, són també metabòlicament làbils<sup>37</sup> i molts d'ells són tòxics. Mekouar *et al.*<sup>38</sup> proposen per primera vegada la introducció de 8-hidroxiquinolines (les quals anomenarem a partir d'ara 8-HQ a fi d'abreviar) sobre estructures també derivades del catecol. La introducció d'aquest grup va donar lloc a un augment considerable de l'activitat i, de fet, se sap que són bons agents quelatants de metalls divalents, cosa que va adreçar el nostre interès cap a aquestes estructures.



**Figura 3.1**

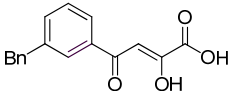
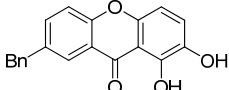
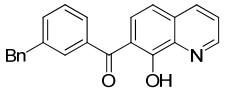
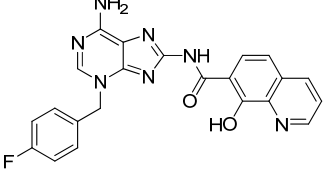
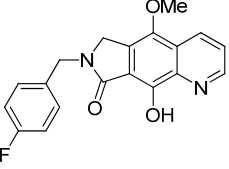
Cal recordar que la integrasa conté com a mínim un catió  $Mg^{2+}$  que és imprescindible per a l'activitat de l'enzim i que es creu que és el punt on s'uneixen els DKAs coneguts.<sup>18b</sup> És de suposar que el parell d'electrons del N heteroaromàtic fa la funció de base que li correspondria a l'O del grup carboxilat en un DKA. L'estructura del grup 8-HQ era fonamental per a l'activitat en aquests compostos (vegeu entrades 4 i 5, **Taula 3.1**) però en aquests casos l'estructura del catecol també resultava essencial, ja que una 8-HQ sola no era suficientment activa (vegeu entrada 3, **Taula 3.1**). Val a dir, que quan varen introduir un àcid a la posició 7 de la 8-HQ (és a dir, un altre punt

d'ancoratge per als metalls i per tant un augment en la capacitat complexant d'aquesta) aconseguiren d'augmentar l'activitat fins a nivells detectables (vegeu entrades 1 i 2, **Taula 3.1**), tot i no disposar de cap estructura de tipus catecol. Així doncs, alguns dels derivats sense l'anell de catecol mantenien certa activitat, essent els primers derivats de 8-HQ descrits com anti-VIH.

Entrada	Estructura	IC <sub>50</sub> (μM)	
		3'-processing	integració
1		>100	>100
2		>100	114
3		>100	>100
4		>100	N.D.
5		7.4	2.4
6		2.4	1.0

**Taula 3.1:** Efecte d'una 8-HQ sobre l'activitat anti-VIH d'una molècula

Zhuang *et al.*<sup>36</sup> van comparar l'activitat d'un DKA, un derivat de catecol i un derivat de 8-HQ, tot mantenint la resta de la molècula inalterada (entrades 1-3, **Taula 3.2**). Van veure que s'obtenien activitats dins del mateix ordre de magnitud, per la qual cosa les 8-HQs semblaven bones candidates per a la síntesi de noves molècules anti-VIH. Posteriorment Xingnan *et al.*<sup>39a</sup> (**Taula 3.2**, entrada 4) i Jin *et al.*<sup>39b-c</sup> (**Taula 3.2**, entrada 5) varen preparar derivats de 8-HQ d'estructura tricíclica que tenien bones activitats anti-VIH.

Entrada	Compost	activitat	CC <sub>50</sub> (μM)
1		0.01 <sup>a</sup>	>50
2		0.60 <sup>a</sup>	3.00
3		0.37 <sup>a</sup>	1.25
4		44.6 <sup>c</sup>	N.D.
5		0.089 <sup>b</sup>	5.1

a) Valor de IC<sub>50</sub> (μM)

b) Valor de EC<sub>50</sub> (μM)

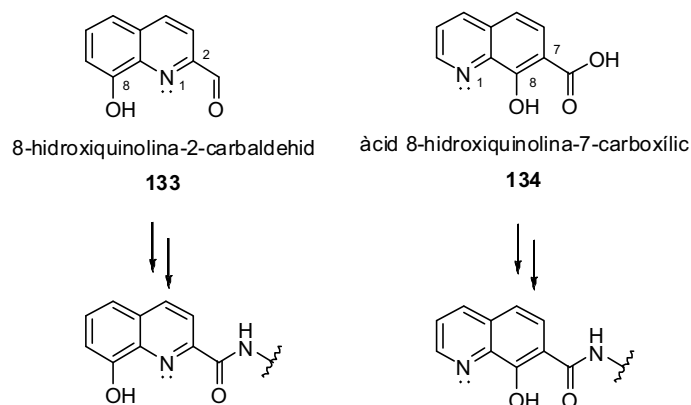
c) Percentatge combinat d'inhibició de les etapes de 3'-proc. i ST a una concentració 10 μM.

**Taula 3.2: Comparativa d'activitats de diferents farmacòfors**

Aquests bons resultats a la literatura ens van encoratjar cap a la preparació de nous derivats de 8-HQ, com a substituïts dels tòxics i làbils DKAs.

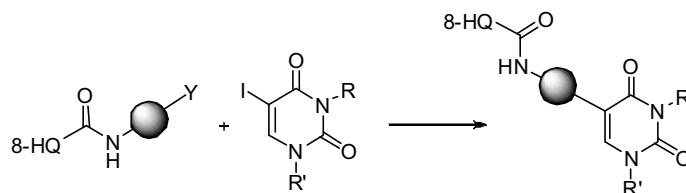
### 3.2. OBJECTIUS I PROPOSTA DE SÍNTESI

Els derivats de 8-HQs que ens semblaven més interessants eren aquells que tenien grups carboxamida en les posicions 2 i 7. Vàrem pensar de formar un enllaç amida sobre aquestes posicions perquè aquests enllaços amida són estables metabòlicament i fàcils de preparar a partir dels corresponents derivats carboxílics i amines. Comercialment, les fonts assequibles d'aquests compostos són la 8-hidroxiquinolina-2-carbaldehid, **133**, i l'àcid 8-hidroxiquinolina-7-carboxílic, **134**, les estructures dels quals es mostren dessota.



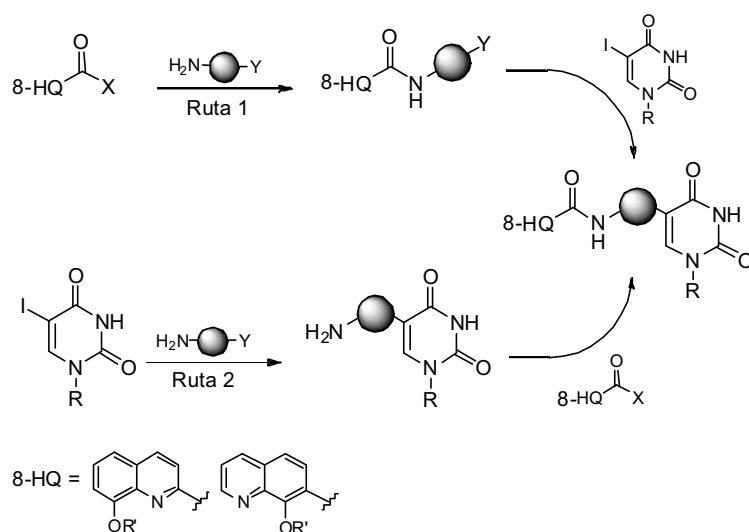
Esquema 3.1

Volíem unir aquestes carboxamides de 8-HQ a nucleòsids (o nucleobases) amb l'esperança que així seria més fàcil el transport d'aquestes molècules en l'organisme (mitjançant transportadors específics). De fet, pensàvem unir-los sobre C5 de desoxiuridines i uracils aprofitant la química coneguda dels corresponents 5-iododerivats comercials.<sup>40-42</sup> Aquests materials de partida ens obrien les portes cap a un ampli ventall de nous derivats, amb cadenes més o menys llargues sobre C5, per unió a través d'heteroàtoms o a través d'un àtom de carboni.

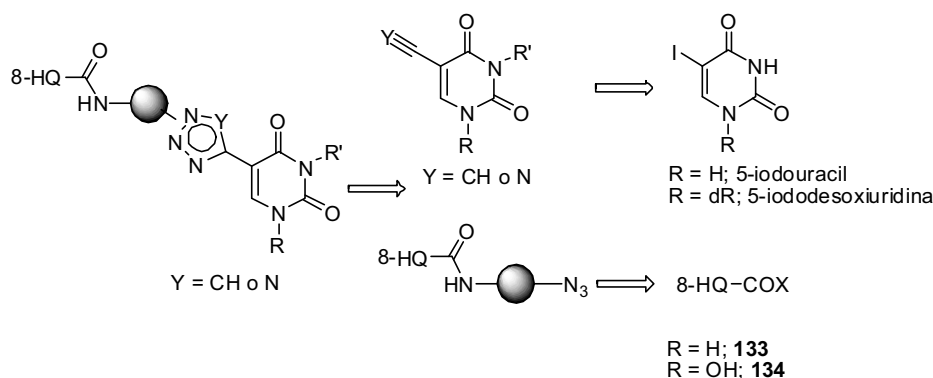


Esquema 3.2

Aquests conjugats es podien obtenir mitjançant dues rutes: preparant una amida de 8-HQ on la cadena lateral quedi amb alguna funció adequada per unir-se a la part nucleosídica (Ruta 1, **Esquema 3.3**), o bé funcionalitzar la posició C5 del nucleòsid (o nucleobase) de manera que romangui una amina terminal capaç de formar l'amida de 8-HQ (Ruta 2, **Esquema 3.3**).



L'esfera gris dels **Esquemes 3.3 i 3.4** representa un espaiador alquílic de més o menys llargada o bé una cadena alquílica unida a un anell aromàtic o heteroaromàtic. Concretament, per al segon cas varem pensar en un anell de triazol o tetrazol ja que s'obtidrien a partir de la introducció d'un alquí<sup>41</sup> o un cianur<sup>42</sup> sobre C5, ambdues reaccions descrites. Per als triazols aprofitaríem la química de Sharpless<sup>43</sup> i per als tetrazols la química que hem desenvolupat nosaltres.<sup>14</sup>



Esquema 3.4

### 3.3. FUNCIONALITZACIÓ DE LES 8-HQs COMERCIALS

Com s'ha comentat, les 8-HQs comercials a partir de les quals volíem preparar els corresponents derivats foren la 8-hidroxiquinolina-2-carbaldehid, **133**, i l'àcid 8-hidroxiquinolina-7-carboxílic, **134**. Ambdós productes poden ser vistos com a DKAs emmascarats; de fet, els dos són excel·lents agents complexants de metalls divalents.<sup>44</sup>

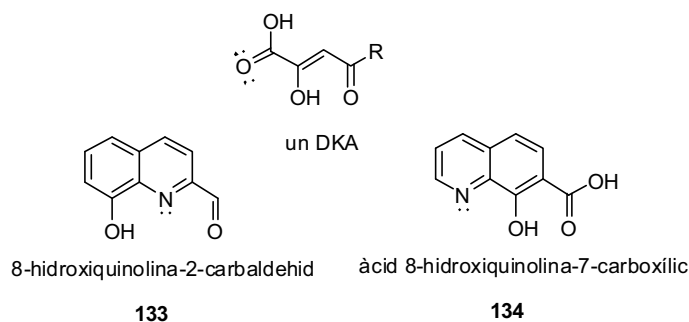


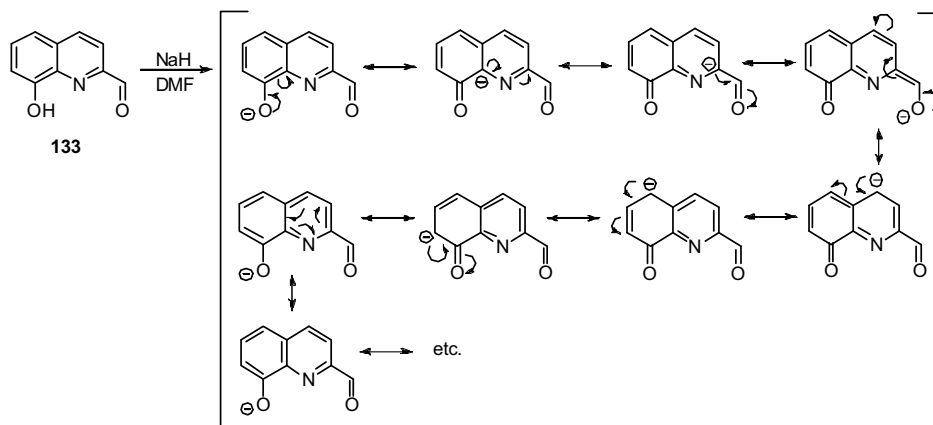
Figura 3.2

Aprofitant aquesta propietat es va pensar que podrien complexar també cations  $Mg^{2+}$  del centre actiu de la integrasa i per tant funcionar bé com a INIs. Hi havia el risc que complexessin qualsevol metall present en el medi, que no fossin selectius o que resultessin tòxics. Ara bé, per confirmar-ho o desmentir-ho només podíem provar de sintetitzar els compostos i avaluar-ne l'activitat anti-VIH.

### 3.3.1. A partir de la 8-hidroxiquinolina-2-carbaldehid, 133

Partint de 8-hidroxiquinolina-2-carbaldehid, **133**, comercial (que també pot preparar-se per oxidació del quinolinol amb  $SeO_2$ ,<sup>45</sup> molt més assequible comercialment), donat que en volíem preparar un derivat carboxílic activat que fos capaç de reaccionar amb una amina i formar una amida, va caldre protegir l'hidroxil fenòlic per evitar possibles complicacions posteriors.

En primer lloc vam pensar en un èter de benzil (o *p*-metoxibenzil, més làbil). La reacció de **133** amb NaH va donar lloc a una solució de color vermell molt intens, el que ens indicava una deslocalització electrònica important.

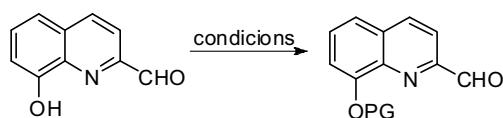


Esquema 3.5



Això va jugar en la nostra contra ja que l'anió, fortament estabilitzat, no va ser prou reactiu amb agents alquilants com ara el PMBCl. De fet, en l'intent de formació de l'èter de PMB, quan es va escalfar la mescla a 80 °C per forçar les condicions, es van obtenir nombrosos productes de descomposició. Tampoc el BnBr va ser efectiu en les mateixes condicions. L'acetilació amb Ac<sub>2</sub>O no va donar el resultat desitjat, recuperant exclusivament material de partida.

Tot i aquests problemes inicials, es va poder sililar satisfactòriament i amb molt bon rendiment aquest alcohol, obtenint **135**, emprant TBSCl i imidazole (imidazol) a temperatura ambient.



Entrada	reactiu (eq)	base (eq)	T (°C)	dissolvent	Rdt. (%)
1	PMBCl	NaH	t.a. fins 80	DMF	0 <sup>a</sup>
2	BnBr	NaH	t.a. fins 80	DMF	0 <sup>a</sup>
3	BnBr	KOH	reflux	<sup>i</sup> PrOH	0 <sup>a</sup>
4	TBSCl (1.4)	imidazole (1.25)	t.a.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	97
5	Ac <sub>2</sub> O	-	t.a.	MeCN	0 <sup>b</sup>

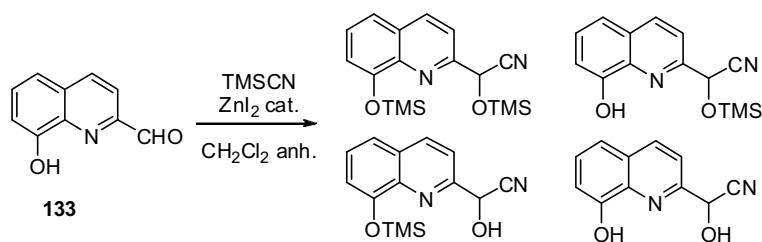
a) A t.a. no s'observa reacció, mentre que a 80 °C únicament s'aprecien productes de degradació

b) Es recupera únicament material de partida.

**Taula 3.3: Proves de protecció de la 8-hidroxiquinolina-2-carbaldehid**

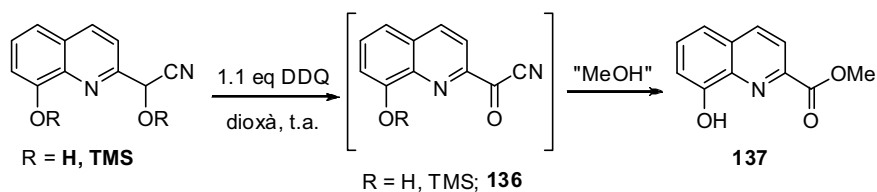
La següent etapa era l'oxidació de l'aldehid **135** a un derivat carboxílic activat capaç de reaccionar amb un nucleòfil. Degut a l'experiència anterior<sup>46</sup> amb cianurs d'acil, vàrem pensar en ells com a bons candidats puix que els obteníem amb relativa facilitat a partir d'aldehids, eren estables i reaccionaven suaument amb nucleòfils de N, O i C en presència de base.

Addicionant TMSCN sobre un aldehid s'obtenia una cianhidrina sililada. Posteriorment s'oxidava al corresponent cianur d'acil. En primer lloc, vàrem intentar l'addició directa de TMSCN sobre l'aldehid **133** sense protegir, però es van obtenir mescles de productes on el TMS s'unia als dos oxígens de la molècula. La presència del fenol lliure segurament promovia el trencament del TMSCN; en aquest cas el ZnI<sub>2</sub> catalític que sempre havíem afegit no juga cap paper perquè queda complexat a la quinolina, tal com es demostrarà més endavant.



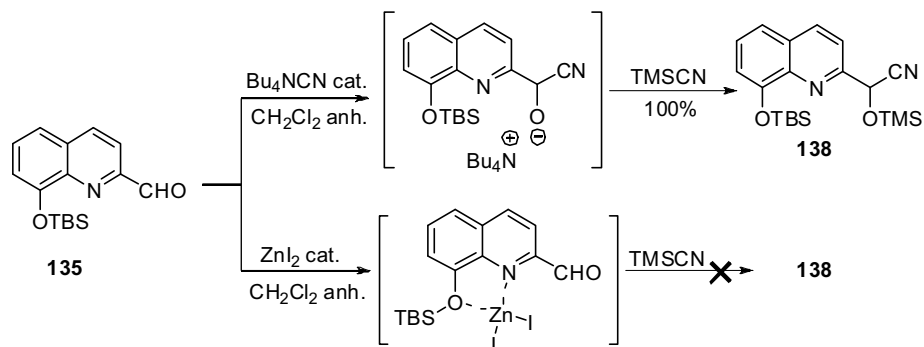
Esquema 3.6

No obstant això, es va pensar que si l'hidroxil fenòlic no interferia en l'oxidació posterior, tots els compostos anteriors només podien donar el cianur d'acil esperat, **136**, ja fos amb l'oxigen fenòlic sililat o no. El tractament de la mescla anterior amb 1.1 eq de DDQ en dioxà (no anhidre) amb posterior purificació per cromatografia en columna *flash* del residu, va donar lloc majoritàriament a l'ester metílic de la 8-HQ, **137**. La formació d'aquest producte s'explica únicament si passem per la formació de **136** i aquest reacciona amb el MeOH de la purificació per columna, on es va eluir amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (97:3).



Esquema 3.7

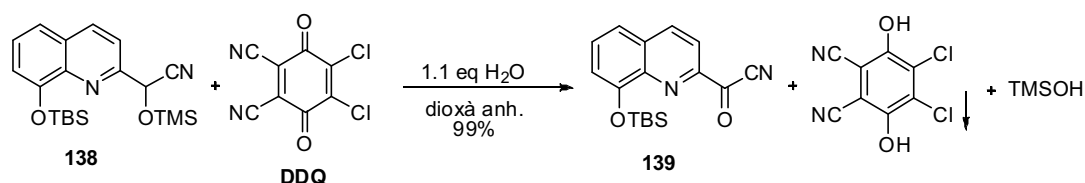
Si haguéssim emprat una altra mescla d'eluent no nucleòfils i aïllat el cianur d'acil **136**, és molt probable que fos poc estable degut a la presència de l'hidroxil fenòlic lliure (o parcialment lliure). Aquest fenol acabaria reaccionant amb el grup COCN o bé dificultaria posteriors reaccions (on hi hauria bases involucrades), ja que és un protó àcid ( $pK_a < 9-10$  en aigua). De manera que vam optar per emprar el derivat sililat **135**. En provar l'addició de TMSCN sobre la 8-HQ sililada **135** sota les condicions que teníem establertes (emprant un 0.1% de ZnI<sub>2</sub>), es va recuperar únicament material de partida. Tampoc en augmentar la càrrega de ZnI<sub>2</sub> es va obtenir un resultat diferent. Pensem que això era degut al fet que el catió Zn<sup>2+</sup> quedava fortament complexat a la 8-HQ tot impeding la ruptura de l'enllaç Si-CN. Es va resoldre aquest problema emprant un 0.1% de Bu<sub>4</sub>NCN com a catalitzador. Així, afegíem ions cianur que funcionarien com a iniciadors de la reacció. Vam obtenir la cianhidrina **138** amb un rendiment quantitatiu.



Esquema 3.8

La següent etapa era la formació del cianur d'acil a partir de la cianhidrina sililada **138**. Aquesta oxidació requereix un mètode on el cianur d'acil es pugui aïllar fàcilment, a ser possible sense més purificacions que una simple filtració (ja hem vist que **136** reaccionava amb el MeOH molt fàcilment). L'oxidació amb PCC semblava una bona opció, perquè en les proves fetes amb d'altres cianurs d'acil, l'extracció del residu de la reacció amb Et<sub>2</sub>O i filtració de les fases etèries sobre Celite era suficient per a obtenir els corresponents cianur d'acil amb una bona puresa. Malauradament, sobre la cianhidrina **138** aquest procediment no va anar com esperàvem. L'extracció del cru de reacció amb Et<sub>2</sub>O va donar un residu fosc que no era el cianur d'acil sinó una mescla complexa de subproductes. També vam apreciar que el pes del residu era molt baix respecte al pes que esperàvem obtenir, cosa que ens va fer pensar novament que la quinolina es complexava amb el Cr<sup>3+</sup> dificultant-ne la seva extracció.

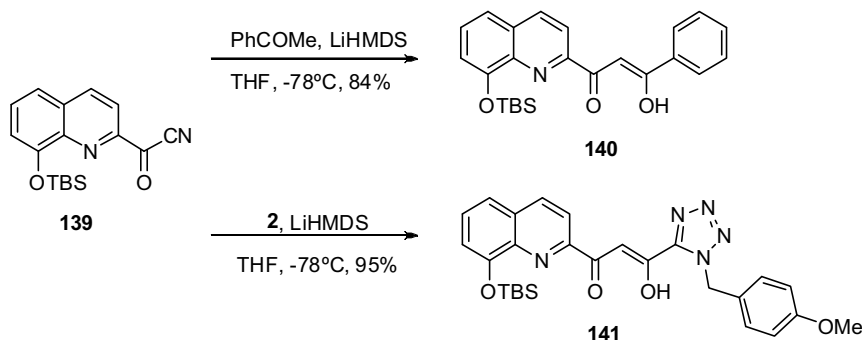
Aquest problema es va solucionar emprant DDQ com a oxidant,<sup>28a</sup> després de tractar **138** amb DDQ en dioxà i 1.1 eq d'H<sub>2</sub>O es va obtenir un 98% del cianur d'acil desitjat, **139**. Afortunadament, la DDQ reduïda (DDQH, dicianodihidroquinona) precipitava en el medi de reacció, de manera que es va poder filtrar sobre Celite sense massa complicacions.



Esquema 3.9

Aquest cianur d'acil **139** serà el derivat carboxílic que usarem en posteriors transformacions.

Suplementàriament, partint del cianur d'acil **139** es van poder preparar derivats tipus “diceto” per reacció amb enolats de metil cetones. Concretament, els enolats de liti de l'acetofenona i de la metil cetona del tetrazol **2** (obtinguda en el **Capítol 1**) van reaccionar suaument a baixa temperatura donant lloc als derivats **140** i **141** amb uns rendiments del 84% i 95%, respectivament.

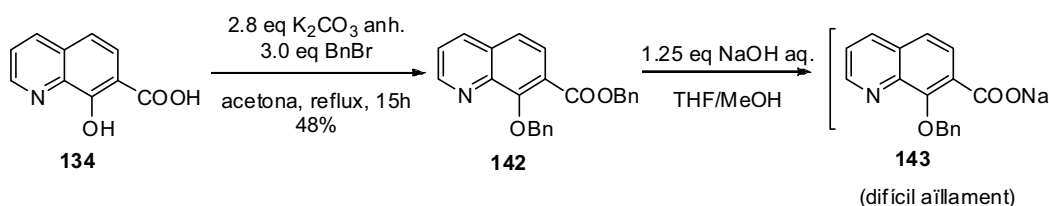


Esquema 3.10

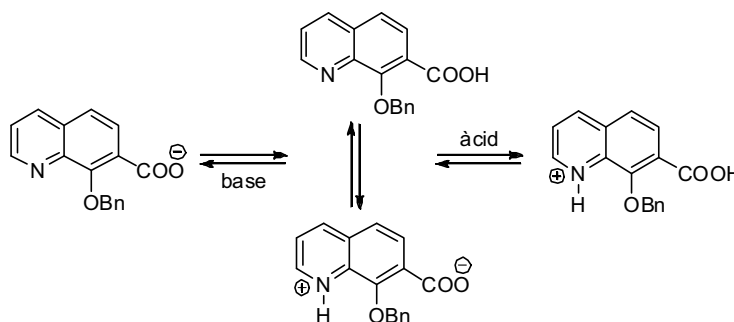
### 3.3.2. A partir de l'àcid 8-hidroxiquinolina-7-carboxílic, **134**

Partint de l'àcid 8-hidroxiquinolina-7-carboxílic, **134**, es va intentar de protegir l'hidroxil fenòlic, però en aquest cas la reacció era més complexa degut a la presència del grup COOH. El tractament amb 1.0 eq de TBSCl i imidazole va donar lloc a mescles de productes monosubstituïts, disubstituït i no protegit, entre d'altres productes no identificats de difícil separació.

Vince *et al.*<sup>39a</sup> proposen dibenzilar el producte (emprant un excés de BnBr i  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) i posteriorment saponificar l'àcid carboxílic, tot mantenint l'hidroxil fenòlic benzilat. Ara bé, afirmen que quan intentaven fer el corresponent clorur d'àcid, aquest polimeritzava ràpidament i no es podia arribar a aïllar, per la qual cosa vàrem cercar una activació alternativa a l'àcid carboxílic. Malgrat això, ens va semblar correcte el mètode de dibenzilar i saponificar posteriorment, ja que semblava que era difícil protegir selectivament l'hidroxil fenòlic davant el de l'àcid. Vàrem preparar el producte dibenzilat **142** que posteriorment es va saponificar amb NaOH tal com era descrit.<sup>39a</sup> Tot i que es podia apreciar per cromatografia en capa fina (CCF) el suposat carboxilat de sodi, **143**, a les nostres mans ens va resultar molt difícil la seva extracció del medi de reacció.


**Esquema 3.11**

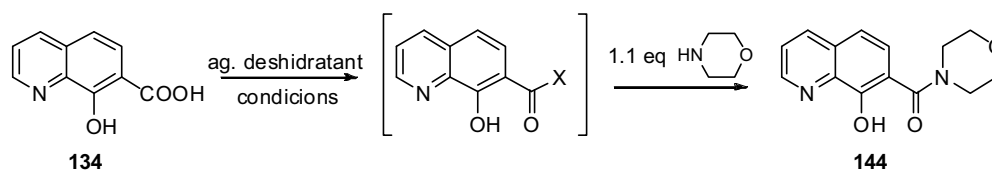
Pensàvem que el problema podria ser el pH de treball durant el *work-up*. A pH àcid es protonava l'anell de piridina i a pH bàsic es formava el carboxilat. Això ens va fer considerar a quin pH havíem de treballar, tot considerant l'òptim entre 4-5. Però tot i això es formaven emulsions de molt difícil separació: era probable que es formés la forma zwitteriònica i que a qualsevol rang de pH tinguéssim formes solubles en aigua.


**Esquema 3.12**

Vàrem avaluar la possibilitat de treballar amb el carboxilat de sodi tot evaporant a sequedat la mescla de reacció, però com que també hi havia subproductes en el medi vam desestimar aquesta opció. Finalment es va abandonar aquesta via.

Aquests problemes en la protecció ens va fer considerar la possibilitat d'emprar directament el compost comercial, l'àcid carboxílic **134**. Això implicaria activar l'àcid i fer-lo reaccionar amb un nucleòfil (una amina en el nostre cas) en presència de l'hidroxil fenòlic lliure. Les primeres proves amb l'hidroclorur d'*N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodiimida (EDC·HCl) varen ser prou esperançadores: emprant morfolina com a nucleòfil es va obtenir l'amida **144** amb un 26% de rendiment. Aquest rendiment, tot i no ser gaire bo, ens va mostrar que no s'obtenien productes de condensació entre l'àcid i el fenol de diferents molècules, sinó que el que restava era material de partida inalterat. Posteriorment vàrem veure que el carbonil-1,1'-diimidazole (CDI) donava millors resultats, perquè obteníem un rendiment del 87% amb la mateixa morfolina i sense que es detectessin productes de condensació. Així vam

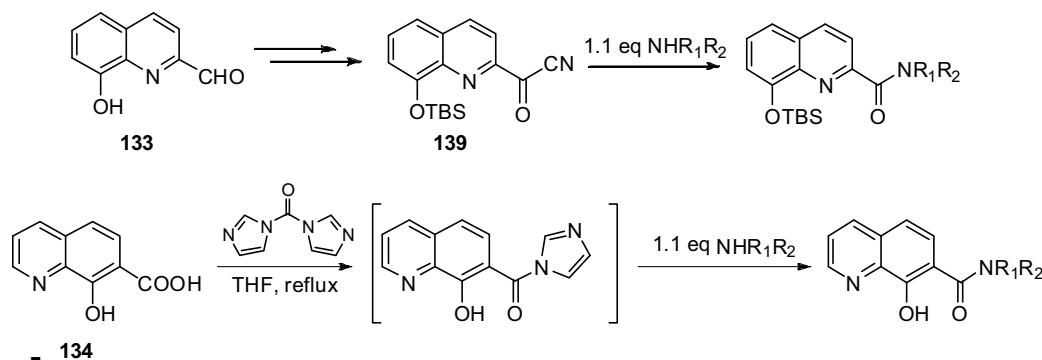
decidir d'emprar aquest reactiu i l'àcid **134** comercial per preparar les amides que volíem.



Entrada	Compost	Agent deshidratant	Condicions	Rdt. (%)
1	<b>144</b>	EDC·HCl	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , nit, t.a.	26
2	<b>144</b>	CDI	THF, 3 h, reflux	87

Taula 3.4: Proves d'activació de l'àcid carboxílic davant de morfolina com a model

Així doncs, resumint, disposàvem d'un mètode eficaç per formar amides a partir dels compostos comercials **133** i **134**. A partir de l'aldehid **133** s'obtenia fàcilment en 3 etapes el cianur d'acil **139**, que reacciona suaument amb nucleòfils en general. D'altra banda, a partir de l'àcid **134** comercial, només calia mesclar l'àcid carboxílic amb CDI i posteriorment addicionar l'amina, obtenint-se amides amb bons rendiments i pràcticament sense subproductes.



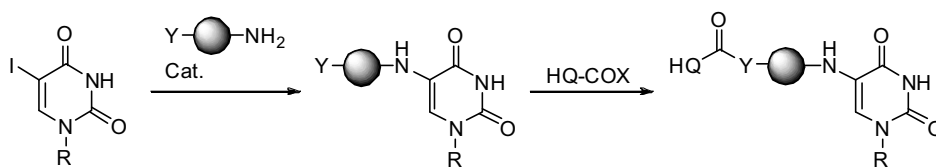
Esquema 3.13

### 3.4. FUNCIONALITZACIÓ DE 5-IODOPIRIMIDINES

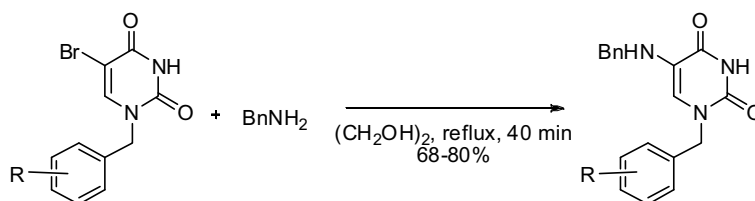
#### 3.4.1. Proves d'obtenció de derivats tipus 5-aminouridina

Si aconseguíem entrar un amino derivat degudament funcionalitzat (és a dir, amb una amina o nucleòfil terminal) sobre C5 d'un uracil o una uridina seria possible formar un enllaç amb els derivats de 8-HQ preparats anteriorment (**139** i **134**). Per

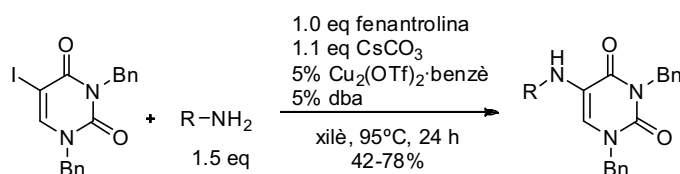
exemple, l'1,3-propandiamina o l'aminoetanol podrien complir aquesta funció: l'un conté una segona amina per generar la corresponent amida i l'altre un alcohol que generaria un enllaç ester. Així podríem obtenir derivats amb una cadena alquíllica, o espaiador, de diferent llargada.


**Esquema 3.14**

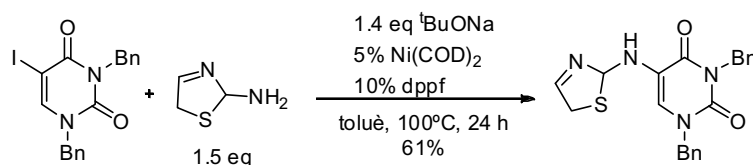
Sobre substrats semblants s'han descrit substitucions nucleòfiles d'un bromur<sup>40a</sup> (en comptes d'un iodur, que estaria més afavorida) per amines a altes temperatures.


**Esquema 3.15**

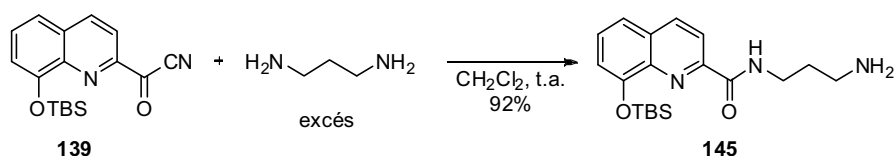
També es troben descrites<sup>40b</sup> algunes reaccions sobre el iodo derivat, catalitzades per Cu(I), concretament per Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·benzè, que permeten introduir amines alifàtiques i aromàtiques (anilines) sobre aquesta posició.


**Esquema 3.16**

Pel cas d'amines més problemàtiques on la reacció amb Cu(I) no avança, els mateixos autors descriuen l'ús de Ni(COD)<sub>2</sub> com a catalitzador. Un exemple es mostra a continuació:


**Esquema 3.17**

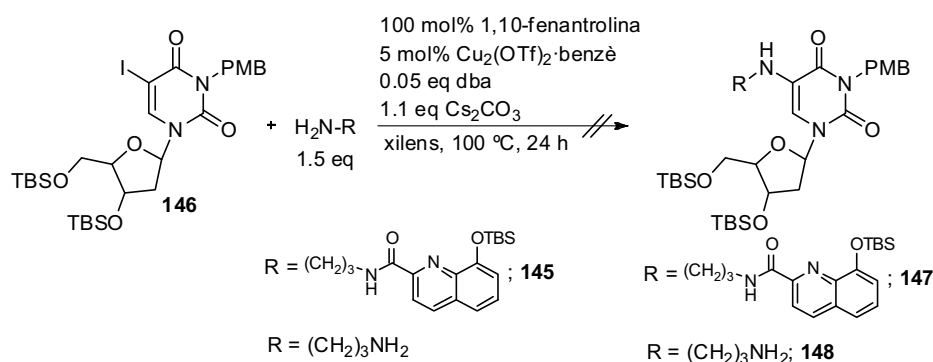
Aquesta reacció ens va semblar molt interessant ja que permetria, en principi, fer reaccionar 5-iodouridines i alquilamines amb una funció addicional. En concret, ens vàrem interessar per la introducció d'1,3-propandiamina, o millor encara, per l'amida que deriva de la reacció d'aquesta amb el cianur d'acil **139**. Per a la preparació d'aquesta, l'amida **145**, va caldre treballar amb excés d'1,3-propandiamina per minimitzar la formació de dímer corresponent. Amb 3 mols de diamina per mol de **139**, vam obtenir únicament **145** i només traces de diamida.



Esquema 3.18

La preparació de 3',5'-bis(*tert*-butildimetilsilil)-5-iododesoxiuridina (**125**), i la protecció de N3 amb un grup PMB, per tal que s'assemblés més al substrat original, va donar-nos **146** amb un 84% de rendiment en les dues etapes. Aquest producte benzilat, **146**, es va sotmetre amb **145** a les condicions d'aminació catalítica abans descrites, però no es va poder observar el producte desitjat, **147**. Únicament apreciàvem material de partida inalterat. Vam pensar que el Cu(I) es complexava amb **145** (molt probablement sobre el sistema 8-hidroxiquinolínic) i quedava retingut fortament, impeding que la reacció avancés.

Canviant de tàctica, vam barrejar directament **146** amb la 1,3-propandiamina sota les mateixes condicions, però tampoc així es va obtenir el derivat que volíem (**148**).

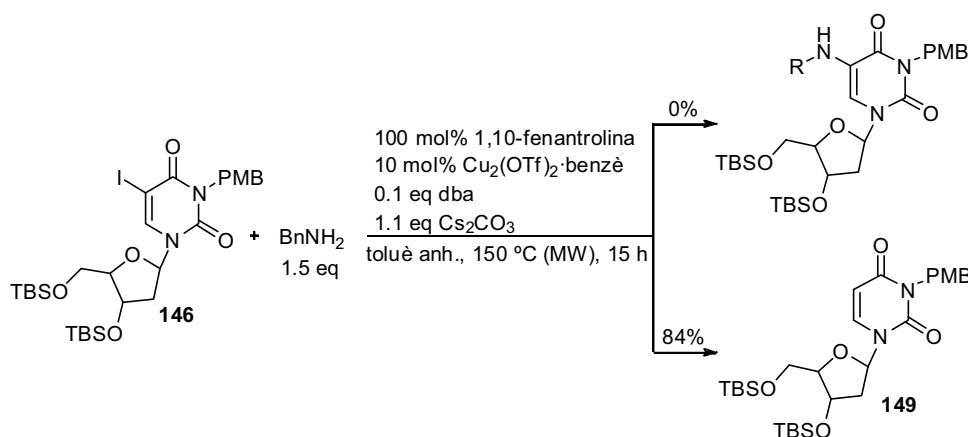


Esquema 3.19

En aquestes circumstàncies es va optar per forçar més les condicions: es va doblar la quantitat de catalitzador i es va pujar la temperatura de reacció a 150 °C (per

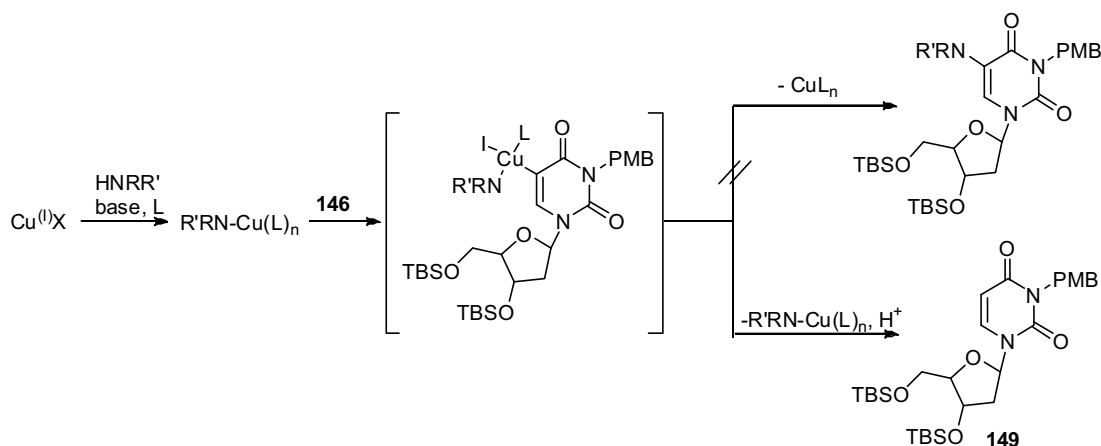


irradiació al microones) durant 15 h. En aquest cas, es va emprar  $\text{BnNH}_2$  com amina model. Sota aquestes condicions es va observar la total desaparició del material de partida i la formació d'un nou producte més polar de manera molt majoritària. Però en separar cromatogràficament aquest producte vam veure que es tractava de **149**, producte de desiodació, el qual es va obtenir amb un 84% de rendiment. L'addició de la  $\text{BnNH}_2$  tampoc va tenir lloc per substitució nucleòfila aromàtica (és a dir per la via tèrmica convencional) sobre el iodur, com en principi era de preveure car la posició d'atac nucleòfil sol ser C6 (*cine*-substitució).



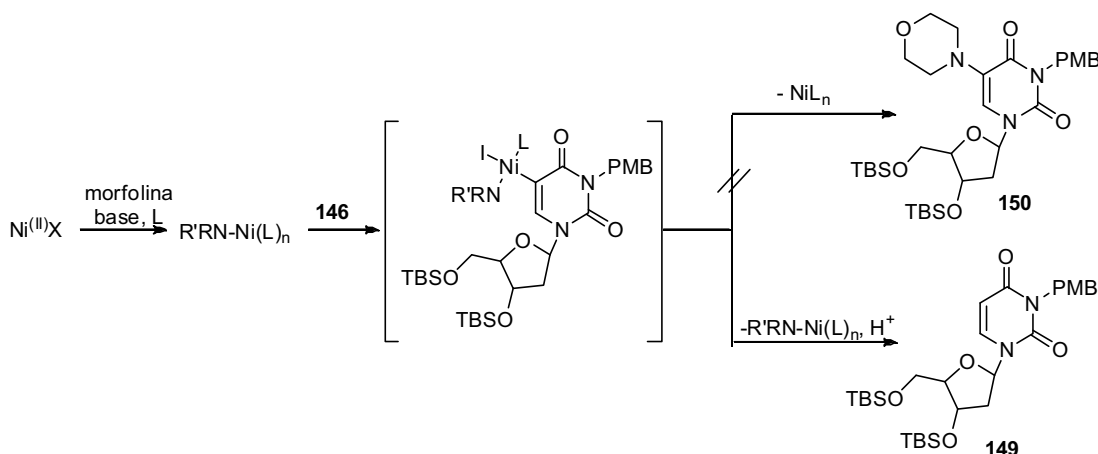
Esquema 3.20

La formació de **149** ens demostrava que la inserció del Cu(I) tenia lloc sobre la posició iodada, tal com era lògic esperar. No obstant això, l'amina no reaccionava, no es formava l'organocuprat o l'amina es complexava massa fortament al Cu(I) i la reacció no avançava.



Esquema 3.21

Aquest fet ens va fer considerar l'ús del segon protocol catalític dels mateixos autors: emprar  $\text{Ni}(\text{COD})_2$  com a catalitzador, amb morfolina com a model, ja que ells la descriuen i els funciona bé. Però, novament, no es va obtenir l'amina esperada, en aquest cas **150**, sinó una mescla de material de partida, **146** i el producte desiodat **149**. El metall s'insereix en l'enllaç C-I (en menor mesura) però l'amina no substitueix aquesta posició.



Esquema 3.22

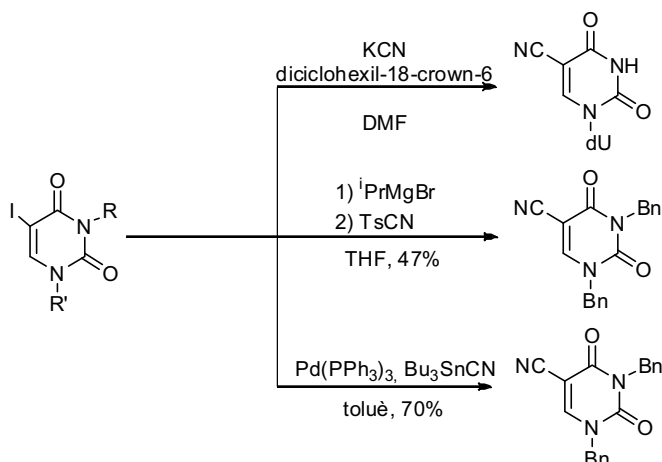
Davant d'aquest resultat negatiu, pensem que és possible que aquestes reaccions únicament funcionin davant de pirimidines dibenzilades (o dialquilades en general). Així doncs, vam abandonar aquesta via d'unió del nucleòsid amb les 8-HQs.

### 3.4.2. Proves d'obtenció de derivats tipus 5-cianouridina

Una segona opció a tenir en compte era la formació d'un anell de tetrazol o tetrazole com a punt d'unió. La formació d'aquest anell requeria d'un cianur per una banda i una azida per l'altre. La catàlisi mitjançant  $\text{Cu}(\text{I})$  d'aquesta cicloadició semblava una bona opció, ja que havíem demostrat que les facilitava molt fins i tot per a substrats impeditos estèricament.<sup>14</sup> Vàrem avaluar la introducció d'un cianur sobre el nucleòsid, atès que es trobava descrita en alguns mètodes<sup>42</sup> a la literatura.

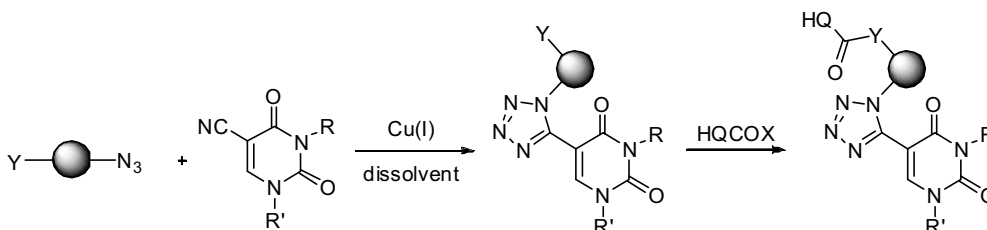
Tot partint del iododerivat comercial, Markley *et al.*<sup>42a</sup> i Hampton<sup>47</sup> usen directament KCN en presència d'èters corona mentre que Abrarbi *et al.*<sup>42b</sup> el preparen a partir d'un magnesià per reacció amb TsCN. Finalment, Jixiang *et al.*<sup>42c</sup> usen química d'estany, però aquest mètode el vam descartar degut a la gran toxicitat dels estannats, que pot interferir en els resultats dels assajos o assaigs biològics posteriors. Els tres

mètodes escollits es resumeixen esquemàticament a continuació sobre els substrats en què es van emprar:



**Esquema 3.23**

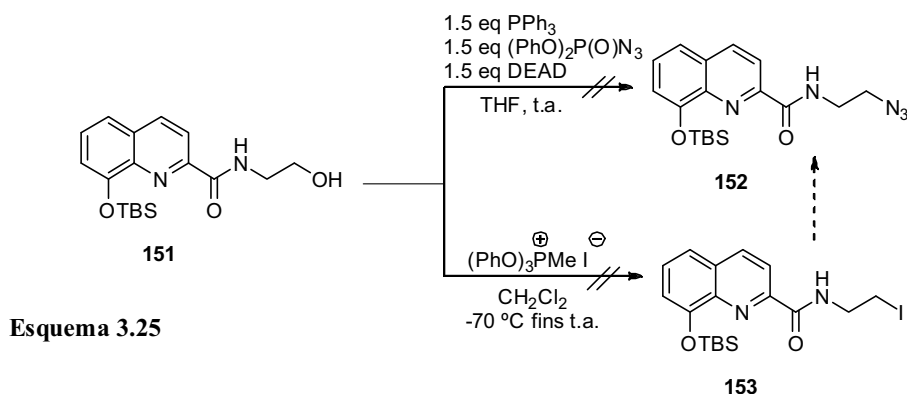
Aquests compostos es podrien transformar per reacció amb alquil azides i catalisi de  $\text{Cu(I)}$ <sup>14</sup> als corresponents tetrazols, obtenint-se en principi tetrazols 1,5-disubstituïts.



**Esquema 3.24**

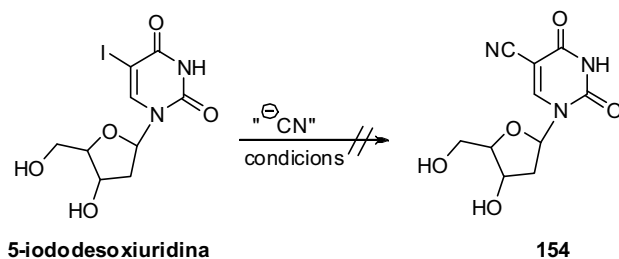
Per a la preparació de les azides, es podria partir de **134** i **139**. Així, per exemple, **139** va reaccionar amb aminoetanol tot donant un 79% de **151**. L'alcohol que en deriva es va voler convertir a azida mitjançant una reacció de tipus Mitsunobu,<sup>48a-b</sup> emprant difenilfosforil azida.<sup>48b</sup> Malauradament es va recuperar únicament material de partida.

Tampoc la conversió de **151** al iodur **153** va funcionar emprant iodur de metiltrifenoxifosfoni, es va recuperar novament material de partida. La possibilitat de formació d'un anell de cinc membres –d'oxazolina– sempre s'ha de considerar, però no fou el cas.



La conversió de l'alcohol **151** a l'azida **152** no semblava donar els fruits esperats, per això vam preferir abordar primer la síntesi del 5-cianoderivat **154** a partir de la 5-iododesoxiuridina comercial.

Seguint el procediment de Hampton *et al.*<sup>47</sup> (tot i que canviant el dicitclohexil-18-crown-6 que usen ells pel 18-crown-6 simplement, que és del que disposàvem al laboratori i en principi hauria d'ajudar a dissoldre la sal igualment) no vàrem ser capaços d'obtenir **154**. Semblava que el KCN no substituïa el iodur de la pirimidina tot i que sí es va dissoldre totalment i va quedar una solució homogènia després d'algunes hores. Alternativament, vam introduir el cianur mitjançant una font soluble d'aquest anió, amb Bu<sub>4</sub>NCN, però no s'observava reacció. En forçar les condicions i escalfar la mescla a 100 °C (per irradiació al MW) es va ennegrir i es van obtenir nombrosos compostos de degradació.



Entrada	font de cianur	condicions	producte	Rdt. (%)
1	KCN (4 eq)	18-crown-6, DMF, t.a., 3 dies	<b>154</b>	0 <sup>a</sup>
2	Bu <sub>4</sub> NCN	t.a.	<b>154</b>	0 <sup>a</sup>
3	Bu <sub>4</sub> NCN	100 °C (MW)	<b>154</b>	0 <sup>b</sup>

a) Es va recuperar exclusivament material de partida.

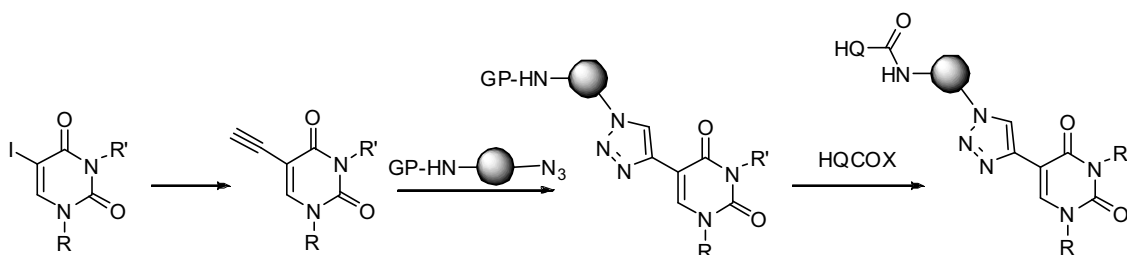
b) S'obtingueren nombrosos productes de degradació.

**Taula 3.5: Proves d'addició nucleòfila de cianur**

Això ens va fer abandonar també aquesta via, no semblava una reacció que funcionés amb gaire èxit, i encara havíem d'optimitzar la formació de l'azida i la posterior cicloaddició mai no havia estat descrita.<sup>49</sup>

### 3.4.3. Proves d'obtenció de derivats tipus 5-alquiniluridina

Anàlogament, existeix la possibilitat d'unir alquenil<sup>41c</sup> i alquinil<sup>41d</sup> derivats sobre la posició 5 de purines mitjançant química de pal·ladi.<sup>41</sup> Els 5-alquinil derivats han estat molt estudiats sobre substrats molt semblants. A més ens permetien unir el triple enllaç amb un segon fragment que contingués una azida (per exemple l'azida **152** o qualsevol altra azida bifuncional) amb formació d'un anell de triazol 1,4-disubstituit.

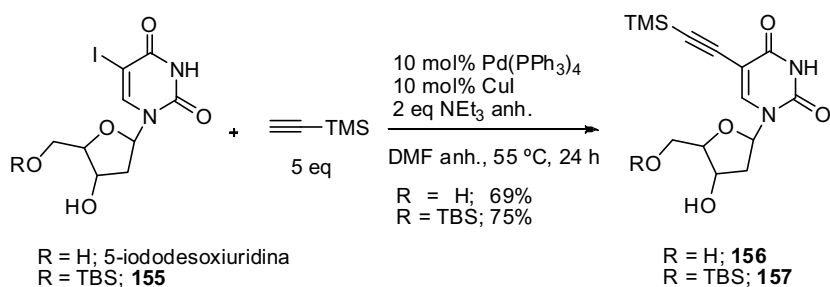


Esquema 3.26

Era també interessant esbrinar quina seria la influència del sucre (una desoxiribosa en aquest cas). Previsiblement, la molècula podria comportar-se diferent en l'organisme si contenia el carbohidrat unit a la nucleobase o bé un simple grup benzílic, puix que podria ésser transportada o incorporada de manera diferent. Per aquest motiu, vam preparar dues sèries de productes, una que contenia la desoxiribosa (essent, per tant, un derivat de desoxiuridina o timidina) i una altra que contenia un grup *p*-fluorobenzil sobre N1 i N3 de la purina.

#### 3.4.3.1. A partir de la 5-iododesoxiuridina

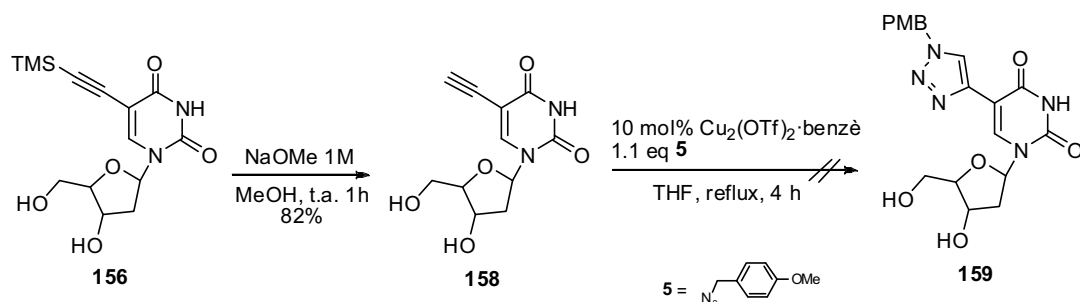
La 5-iododesoxiuridina comercial es va sotmetre a les condicions de tipus Sonogashira<sup>50a</sup> descrites per Meneni *et al.*<sup>50b</sup> en aquest mateix substrat. Es va obtenir **156** amb un rendiment del 69% després de purificar per cromatografia en columna *flash*. També vàrem preparar sota les mateixes condicions el derivat **157** on es tenia protegit l'hidroxil de 5' en forma d'èter de TBS. En aquest cas el rendiment obtingut fou lleugerament superior.



Esquema 3.27

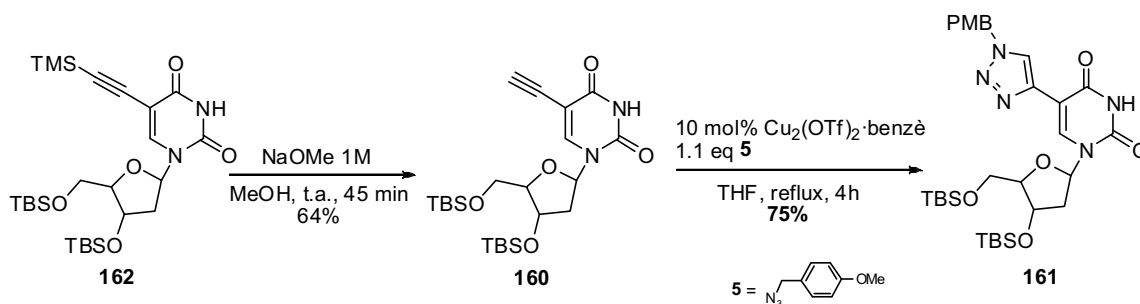
Per tal de poder col·locar un triazol en aquesta posició calia desprotegir el trimetilsilil (TMS) unit al grup etinil. Això es va aconseguir tractant **156** amb NaOMe en MeOH (s'obtenia **158** amb un 82% de rendiment).

A fi d'assajar la formació de l'anell de triazol sobre **158** es va barrejar, en presència d'una sal de Cu(I), amb l'azida **5**. Però sorprenentment, la reacció no va avançar en aquestes condicions ni escalfant a reflux de THF durant 4 h en presència d'un 10 mol% de  $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{benzè}$  (possiblement per problemes de solubilitat dels intermedis).



Esquema 3.28

Es va optar per protegir els hidroxils del compost **156** en forma d'èter de TBS (anàlogament també **157** es va poder protegir sense complicacions). L'eliminació del grup TMS de **162** en NaOMe/MeOH donà lloc a **160**, la reacció del qual amb l'azida **5** i presència de  $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{benzè}$  va furnir el triazol **161** desitjat amb un 75% de rendiment.



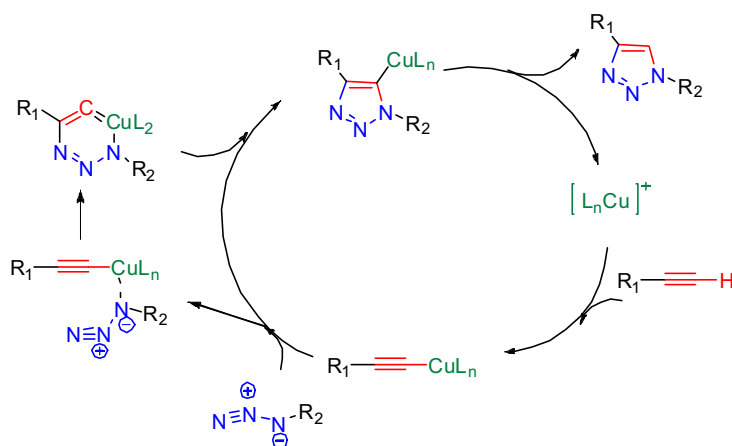
Esquema 3.29

Paral·lelament, vam provar la reacció de cicloadició sobre **162** directament, estalviant-nos una etapa, tal com es mostrarà a l'apartat següent.

#### 3.4.3.1.1. Estudis previs. Reacció de derivats de trimetilsililetinil amb azides

Uns estudis previs que havíem efectuat amb el propiolat de metil i trimetilsililpropiolat de metil sobre l'azida del PMB, **5**, ens van fer pensar en aquesta via directa per a l'obtenció del triazol, sense desprotecció prèvia. La cicloadició tèrmica (no catalítica, és a dir, en absència de Cu(I)) del propiolat de metil amb l'azida **5** tenia lloc en una solució 1 M de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a reflux en unes poques hores, tot obtenint només **163**. Si afegíem 10 mol% de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·benzè (o en principi qualsevol sal de Cu(I)) a la reacció, aquesta finalitzava en 1 h a t.a.

Aquest fet s'explica fàcilment si considerem que el Cu(I) forma l'acetilur primer i després evoluciona tot formant un complex amb l'azida. Finalment es forma el triazol i es regenera el catalitzador tal com proposen Meldal *et al.*<sup>51</sup> i Sharpless *et al.*<sup>43</sup> (vegeu **Esquema 3.30**).



Esquema 3.30

Però el cas del trimetilsililpropiolat de metil ens va sorprendre notablement. Efectivament, el tractament amb **5** a reflux de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i absència de  $\text{Cu(I)}$  va donar lloc al producte esperat, **164** amb bon rendiment, però en temps de reacció llargs (2 dies) degut a l'impediment generat pel grup TMS, com a mescla de regioisòmers. Aquest va ser exactament el mateix resultat que es va obtenir en afegir 10 mol% de  $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{benzè}$ . La influència del  $\text{Cu(I)}$  era nul·la a t.a., en no poder generar l'acetilur de  $\text{Cu(I)}$ . Ara bé, quan es va canviar el dissolvent per THF i es va mantenir la reacció a reflux (ara a 66 °C per comptes dels 40 °C del  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) amb 10 mol% de  $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{benzè}$  durant 15 h es va obtenir **163** majoritàriament per comptes de **164** (que també es va obtenir però en menor proporció).

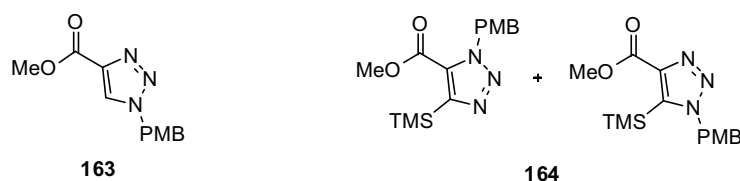
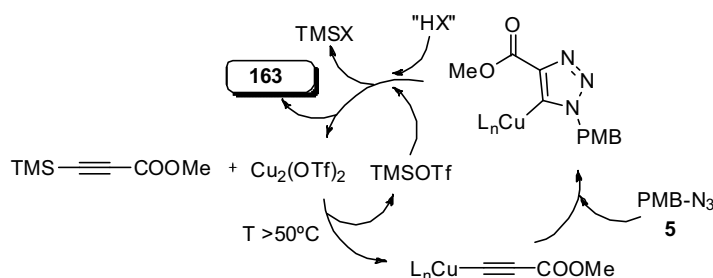


Figura 3.3

Això ens indicava que existia un camí catalític on intervenia el  $\text{Cu(I)}$  i que només tenia lloc a temperatures més altes. Més endavant vàrem veure que era a partir de 50 °C on la reacció seguia aquest camí alternatiu. D'alguna manera el grup TMS era desplaçat i es captava un protó del medi. El que desconeixíem encara era l'origen d'aquest protó i el mecanisme d'aquesta reacció. Hi havia dues possibilitats:

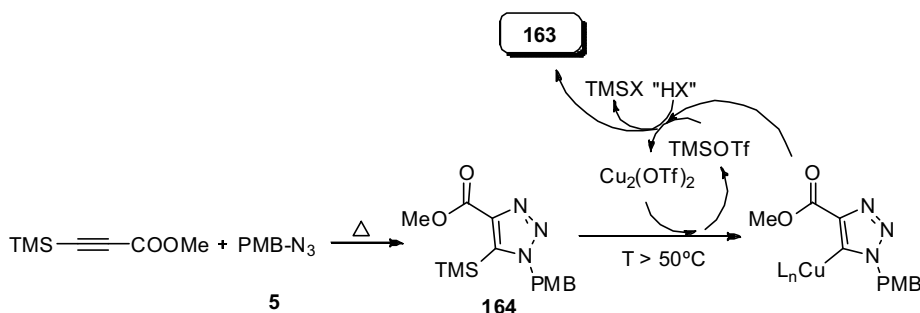
- *Mecanisme a través de la formació de l'acetilur de  $\text{Cu(I)}$  i posterior cicloaddició:* Aquest mecanisme requereix un equivalent "d'HX" del que en principi no es disposa. Podríem considerar les traces d'aigua en els dissolvents i els silicats àcids del vidre com a possibles "HX". També el propi dissolvent, el THF, podria degradar-se d'alguna manera per efecte del  $\text{TMSOTf}$  que es formava i cedir un protó.



Esquema 3.31



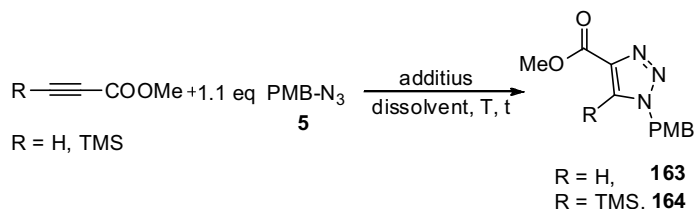
- *Mecanisme mitjançant cicloaddició tèrmica i posterior alliberament del TMS promoguda pel Cu(I):* Aquest mecanisme requereix també d'un equivalent "d'HX" del que en principi tampoc se'n disposa.


**Esquema 3.32**

Aquest darrer mecanisme va quedar descartat en veure que no s'obtenien dos regioisòmers i que quan vàrem tractar **164** (obtingut tèrmicament) a reflux de THF en presència de 10 mol% de  $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{benzè}$  no vam presenciar la formació de **163**. Ara bé, cal dir que el TfoH sí desplaçava el TMS.

Semblava clar que el mecanisme que primer es va proposar era el correcte: el Cu(I) desplaçava el TMS formant un acetilur de coure i posteriorment evolucionava pel conducte normal formant el triazol o triazole.

A continuació es mostra la **Taula 3.6** on es resumeixen els experiments duts a terme sobre aquests substrats:



Entrada	R	additius (mol%)	Dissolvent (1M)	T (°C)	t(h)	Producte	Rdt (%) <sup>c</sup>
1	H	cap	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	40 (reflux)	8	<b>163</b> <sup>a</sup>	>90
2	TMS	cap	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	40 (reflux)	50	<b>164</b> <sup>a</sup>	>90
3	H	10	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	40 (reflux)	1	<b>163</b>	>90
4	TMS	10	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	40 (reflux)	50	<b>164</b> <sup>a</sup>	>90
5	TMS	0	THF	66 (reflux)	40	<b>164</b> <sup>a</sup>	>90
6	TMS	10	THF	40	50	<b>164</b> <sup>a</sup>	>90
7	TMS	10	THF	66 (reflux)	15	<b>163</b> <sup>b</sup>	>90

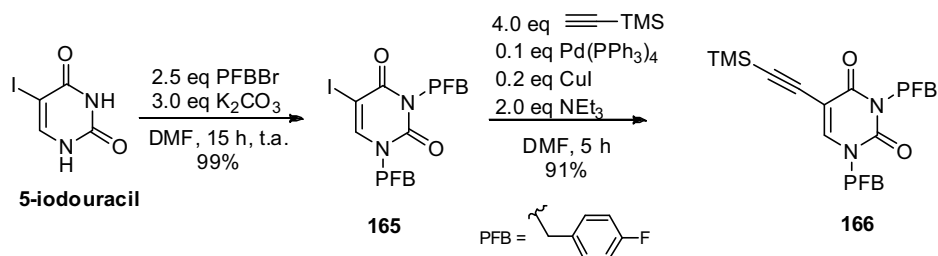
a) S'obtenen com a mescla de regioisòmers on predomina el 1,4-disubstituit.

b) També s'obté parcialment **164** que prové de la via tèrmica i no evoluciona a **163**.

c) Estimació per RMN de  $^1\text{H}$  (sense aïllar els productes).

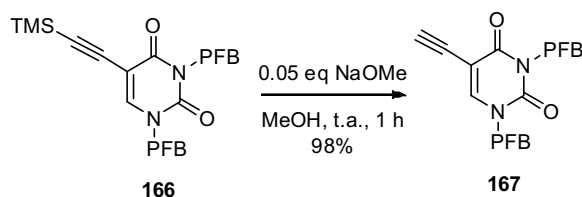
**Taula 3.6: Formació de triazols**

Com que aquests propiolats reaccionaven encara massa ràpidament sense catalisi, vàrem passar a utilitzar un altre substrat. Es va preparar l'1,3-bis(*p*-fluorobenzil)-5-trimetilsililetiniluracil, **166**, partint de 5-iodouracil comercial en dues etapes:



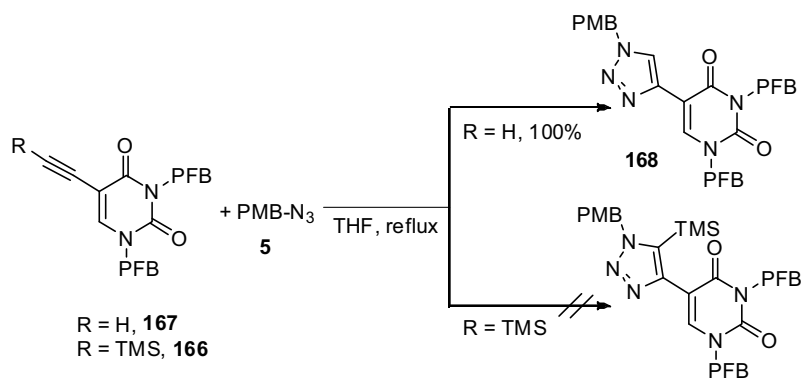
Esquema 3.33

També vam preparar el derivat dessililat **167** per comparar-ne la reactivitat respecte de **166**. Es va emprar NaOMe catalític en MeOH, obtenint-se un 98% de **167** en només 1 h.



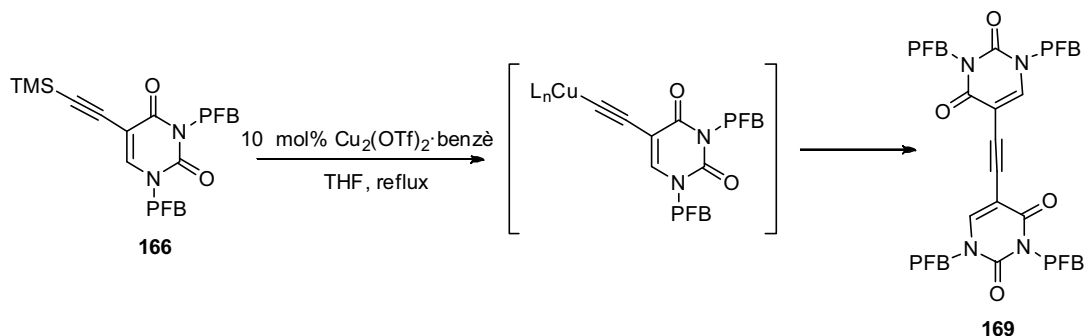
Esquema 3.34

A partir de **166** i **167** es van dur a terme experiments amb PMB-N<sub>3</sub>, **5**, també com a model. El compost **167** reaccionava a reflux de THF amb **5** en només 2 h tot obtenint-se el triazol **168** amb un rendiment del 93%. Ara **166** no va reaccionar a reflux de THF durant 24 h en absència de sals de Cu(I). Això ens assegurava que tot el producte que s'obtenia a partir de **166** provenia únicament per catalisi de Cu(I).



Esquema 3.35

La reacció de **166** amb **5** i 10 mol% de  $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{benzè}$  i THF com a dissolvent només funcionava a 50 °C o temperatures superiors (a reflux). Després de 15 h a 50 °C s'obtenia un 75% del triazol **168**. Novament la reacció avançava tot i que *faltava* (o millor dit, no sabíem d'on sortia), un equivalent “d’HX”. Tot pensant que “HX” podria correspondre a aigua/humitat es va addicionar 1 eq d’aigua en el THF anh. que usàvem. Volíem veure si augmentava la velocitat de reacció amb aquesta addició. En primer lloc la reacció es dugué a terme a t.a., pensant que l’aigua facilitaria la ruptura del TMS i que per tant podria funcionar a aquesta temperatura, però després de 24 h no s’observava res més que la mescla dels materials de partida. Quan vàrem escalfar la mescla a 50 °C, la velocitat de reacció fou semblant al cas *anhidre*, tot obtenint un 83% de **168** després de purificar. La variació en el rendiment no vam considerar que fos significativa ja que el temps que van trigar a consumir-se els materials de partida fou el mateix en els dos casos. Finalment, en un blanc, es va tractar **166** amb  $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{benzè}$  a reflux de THF i absència d’azida. L’objectiu era veure si obteníem **167** com a producte, és a dir, si el TMS es perdia en aquest procés. Però això no va ser així. A part d’altres subproductes de difícil assignació, semblava que s’obtenia majoritàriament un dímer de **167**. Aquest dímer, **169**, es va poder caracteritzar per espectrometria de masses i RMN de  $^1\text{H}$  satisfactòriament.



Esquema 3.36

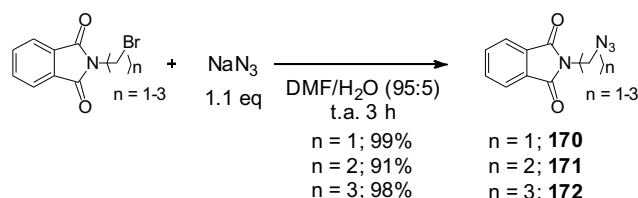
Amb tot això, va començar a prendre pes la opció dels silicats àcids del vidre. Aquest silicats contindrien grups Si-OH capaços de captar el TMSOTf que es genera inicialment (en el moment de formar-se l’acetilur de Cu(I)) tot produint grups Si-OTMS i àcid triflic (TfOH). Aquest TfOH és la font de protons que allibera el Cu(I) del complex Cu(I)-triazol (vegeu **Esquema 3.36**) tot regenerant el catalitzador. A més a més, aquest TfOH també era capaç de trencar el TMS tal com vàrem veure en un blanc

on s'afegia sobre **166** obtenint-se quantitats considerables (30-40% estimat sobre CCF) de **167**. Això implicava de nou que el TMS era captat per algun nucleòfil present en el medi.

Per tal de verificar o descartar aquesta opció es dugué a terme la reacció entre **166** i l'azida model **5** amb un 10 mol% de  $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{benzè}$  en THF anh. a reflux, però emprant un matràs de plàstic i evitant així els silicats del vidre. Sorprenentment la reacció quasi no va tenir lloc. Es van recuperar pràcticament els materials de partida i només petites quantitats del triazol **168**. El dímer **169** no es va detectar per CCF. Semblava doncs que l'espècie "HX" que buscàvem es corresponia als silicats àcids del vidre.

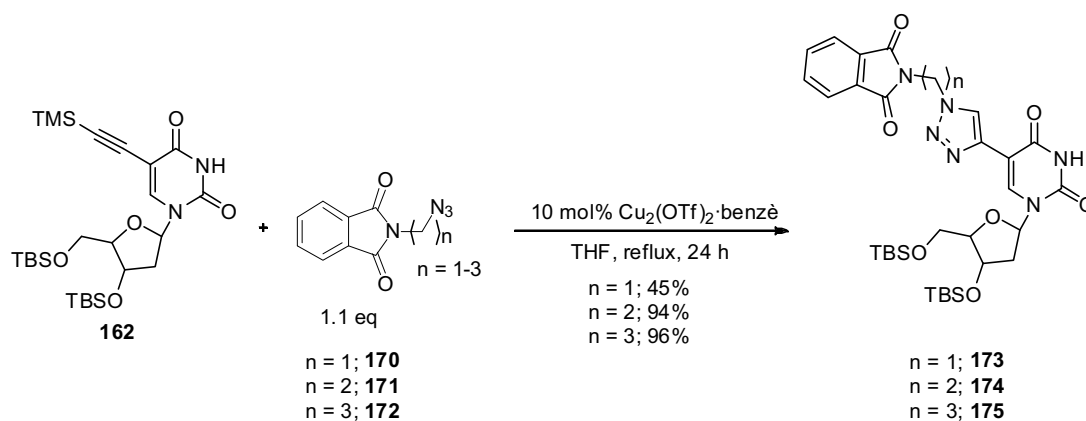
### 3.4.3.1.2. Reacció de **162** amb azides i obtenció de 8-HQ derivats

Tot seguit vàrem aplicar el mètode abans descrit a una azida que ens permetés introduir posteriorment les 8-HQ i **162**. Es prepararen les azides a partir de bromoalquilftalimides comercials. Modificant la cadena central podríem tenir derivats amb major o menor separació entre el nucleòsid i la 8-HQ. Es van adquirir de cases comercials les ftalimides amb 1-3 carbonis de cadena central i es van fer reaccionar amb  $\text{NaN}_3$ . Els rendiments de les azides **170**, **171** i **172** foren excel·lents en els tres casos.



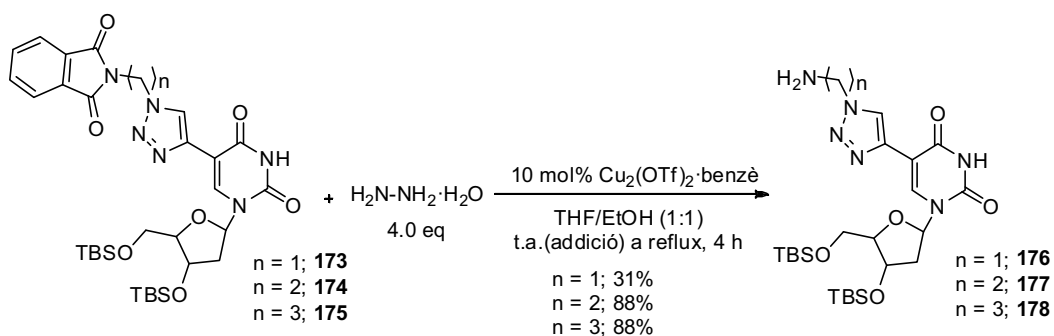
Esquema 3.37

La reacció de **162** amb les azides **170**, **171** i **172** amb un 10 mol% de  $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{benzè}$  i reflux de THF anh. va donar lloc als triazols (a les triazoles) corresponents amb molt bons rendiments, en el primer cas (vegeu **173**), on va caldre una segona càrrega de catalitzador i més temps per tal de completar la reacció.



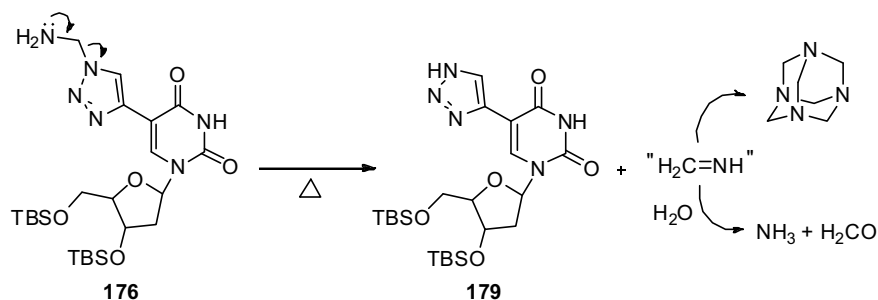
Esquema 3.38

Les ftalimides **173**, **174** i **175** es van desprotegir per reacció amb hidrazina monohidrat ( $\text{H}_2\text{N-NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ), tal com és habitual. En els tres casos es van obtenir les amines lliures **176**, **177** i **178** però, malauradament, la més curta (amb  $n = 1$ , **176**) descomponia ràpidament i s'obtenia el triazol **179**, com era previsible. Per això no es va poder continuar la ruta sintètica amb aquesta amina.



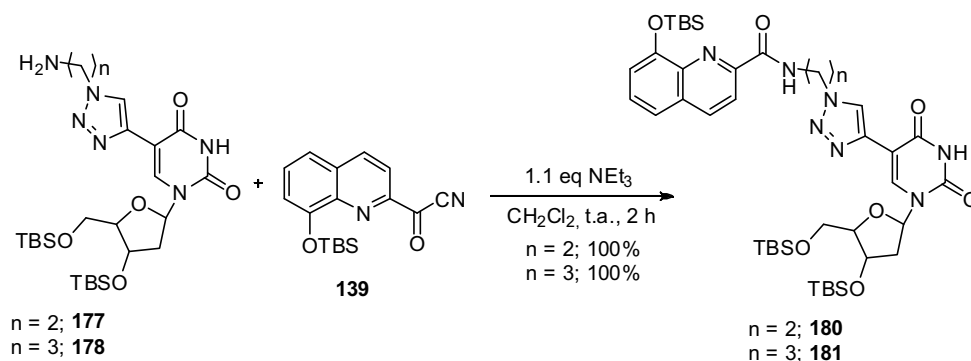
Esquema 3.39

La descomposició de l'amina de **176**, que té lloc simultàniament durant la desprotecció de la ftalimida, sembla inevitable ja que al parell d'electrons del nitrogen l'afavoreix molt. La metanimina ( $\text{H}_2\text{C}=\text{NH}$ ) que es genera es destrueix ràpidament per reacció amb l'aigua del medi, generant amoníac i formaldehid (això desplaça més l'equilibri cap a **179**), o potser acabi donant en part HMTA.



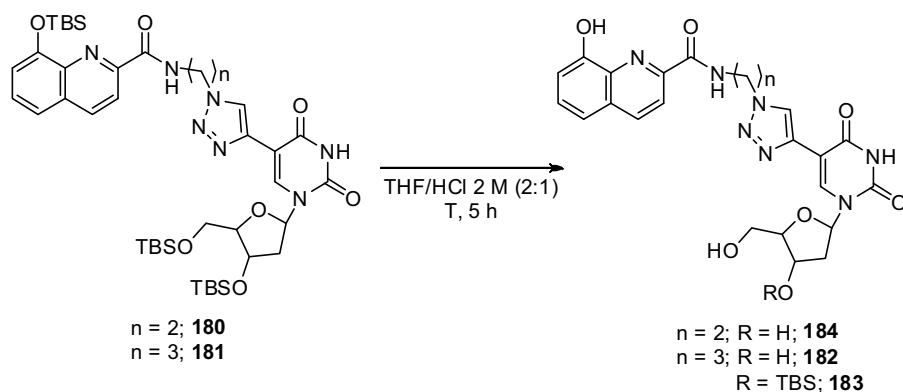
Esquema 3.40

Sobre les amines anteriors (**177** i **178**) es van provar les condicions optimitzades per formar amides amb els derivats carboxílics de les 8-HQ (**139** i **134**). El cianur d'acil **139** es va addicionar, en presència de base, sobre les dues amines anteriors i es van obtenir les amides **180** (quan  $n = 2$ ) i **181** (per a  $n = 3$ ) amb rendiments quantitius.



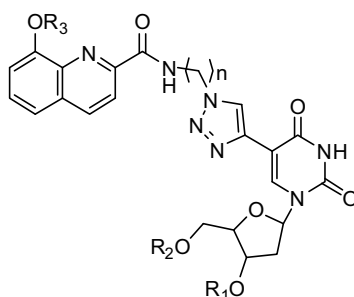
Esquema 3.41

Els compostos **180** i **181** es varen dessililar amb una mescla THF/HCl 2 M aq. Amb **181** el tractament es féu a t.a. S'obtingué un 40% del producte esperat **182**, però també es va obtenir un 50% de **183**, un derivat que mantenia un grup TBS, probablement sobre la posició 3' del sucre que és la posició menys làbil. Els dos compostos foren enviats a avaluar. Amb **180** vàrem escalfar a 50 °C la reacció i ja no es van obtenir mescles. Es va obtenir **184** quantitativament.



Esquema 3.42

A continuació s'exposen els resultats dels assajos biològics d'aquesta família de compostos.

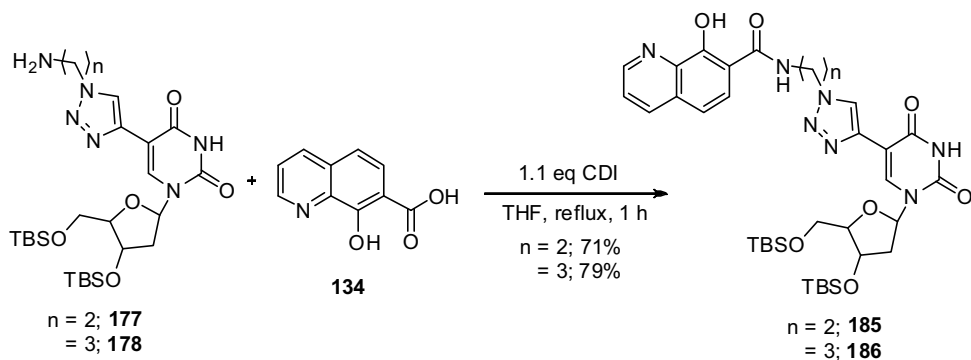


Entrada	compost	n	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	EC <sub>50</sub> (µg/mL)	EC <sub>50</sub> (µM)	CC <sub>50</sub> (µM)	AZT (µM)	EC <sub>50</sub> /AZT
1	<b>180</b>	2	TBS	TBS	TBS	>25	>29.0	>29	0.0022	>13000
2	<b>184</b>	2	H	H	H	>25	>49	>49	0.0022	>22000
3	<b>181</b>	3	TBS	TBS	TBS	>16.9	>19.5	19.5	0.0022	>8800
4	<b>183</b>	3	TBS	H	H	>15.5	>25	25	0.0022	>11300
5	<b>182</b>	3	H	H	H	>25	>48	>48	0.0022	>21000

Taula 3.7: Resultats d'activitat anti-VIH dels compostos obtinguts

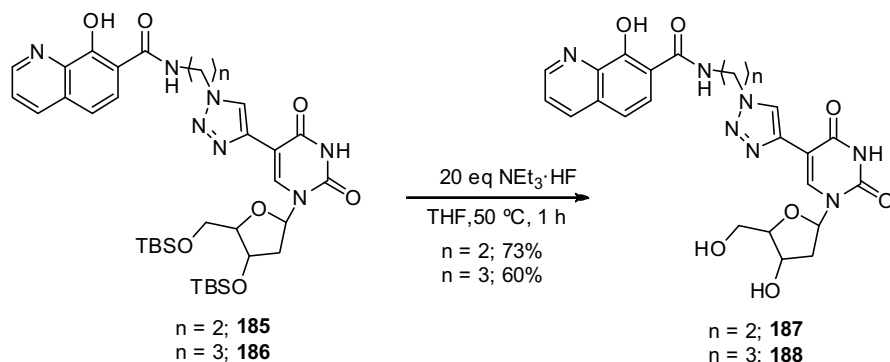
Cap dels compostos sintetitzats va resultar actiu, són més citotòxics que actius contra el virus. Com a conclusió es podria dir que el comportament de les dues sèries (amb  $n = 2,3$ ) era prou semblant. Tant si el compost era silitat com si no ho era, s'obtenien activitats nul·les i baixa/nul·la toxicitat en tots ells.

De la mateixa manera, també la reacció de **177** i **178** amb l'àcid **134** i CDI va donar lloc a les amides **185** i **186** sense problemes, tal com havíem optimitzat anteriorment.



Esquema 3.43

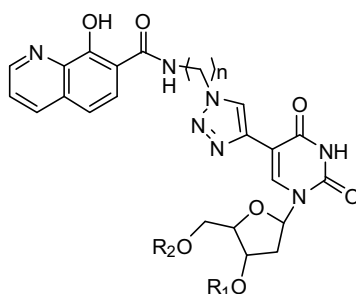
La dessililació de **185** i **186** es va fer en aquest cas amb  $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HF}$  ja que el producte que quedava era molt polar i volíem evitar un *work-up* aquós. Després de 1 h a 50 °C es va obtenir un 73% de **187** ( $n = 2$ ) i un 60% de **188** ( $n = 3$ ). Aquest mètode representava una avantatge pel fet que no s'havia de purificar per cromatografia en columna sinó que n'hi havia prou de rentar els productes amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  per treure l'excés de  $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HF}$  (que a més a més era volàtil) i el TBSF.



Esquema 3.44



A continuació es descriuen els resultats dels assajos biològics duts a terme amb aquests substrats:



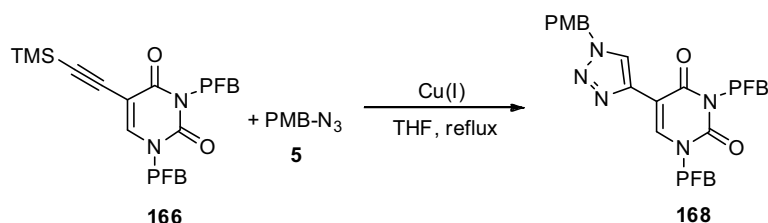
Entrada	compost	n	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	EC <sub>50</sub> (µg/mL)	EC <sub>50</sub> (µM)	CC <sub>50</sub> (µM)	AZT (µM)	EC <sub>50</sub> /AZT
1	<b>185</b>	2	TBS	TBS	>2.3	>3.1	3.1	0.0022	>1400
2	<b>187</b>	2	H	H	>25	>49	>49	0.0022	>22200
3	<b>186</b>	3	TBS	TBS	>2.2	>2.9	2.9	0.0022	>1300
4	<b>188</b>	3	H	H	>25	>49	>49	0.0022	>22200

Taula 3.8: Resultats de l'activitat anti-VIH dels compostos obtinguts

Tampoc aquests derivats varen resultar actius. Els derivats protegits amb TBS semblaven més tòxics que no pas els no protegits (aproximadament un ordre de magnitud, compareu entrades 1 vs 2 i 3 vs 4).

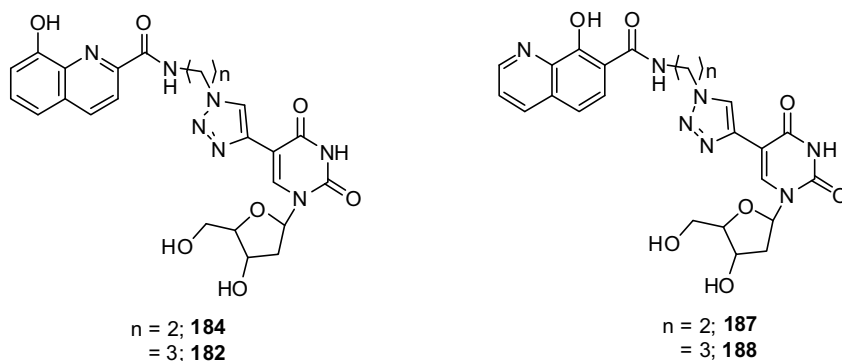
### 3.4.3.2. A partir del 5-iodouracil

Com a continuació del treball dut a terme amb la 5-iododesoxiuridina també vam preparar els derivats corresponents del 5-iodouracil. En aquest compost es van introduir dos grups *p*-fluorobenzil sobre N1 i N3 com a grups hidrofòbics. Així doncs, es va partir del compost **166** que havíem preparat i usat per optimitzar la cicloadició amb l'azida **5**.



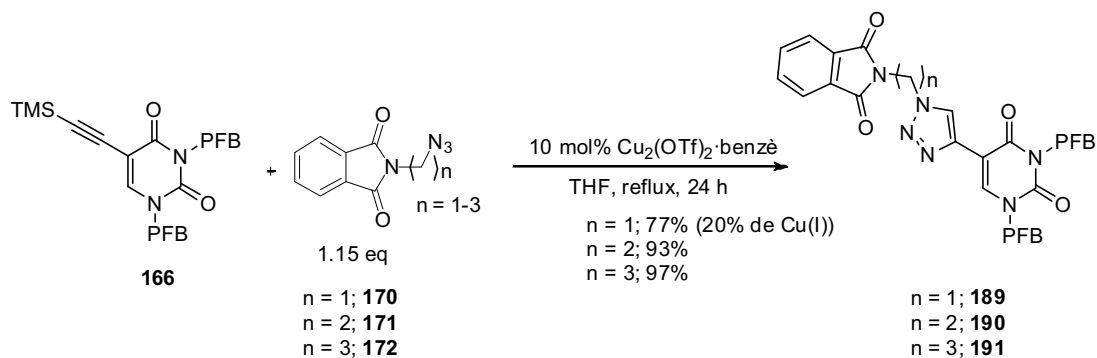
Esquema 3.45

El procediment que pensàvem seguir era anàleg al que havíem emprat anteriorment per a l'obtenció de **182**, **184**, **187** i **188**.



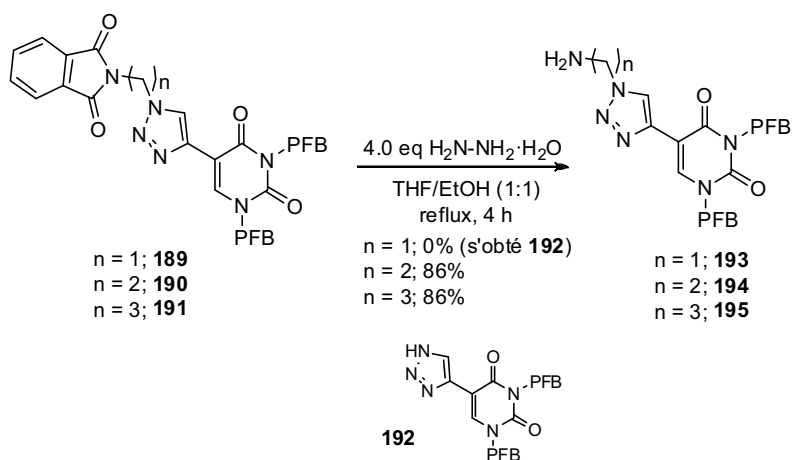
**Esquema 3.46**

La reacció entre els compostos anteriors amb  $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{benzè}$  a reflux de THF va donar lloc als corresponents triazols, tal com esperàvem.



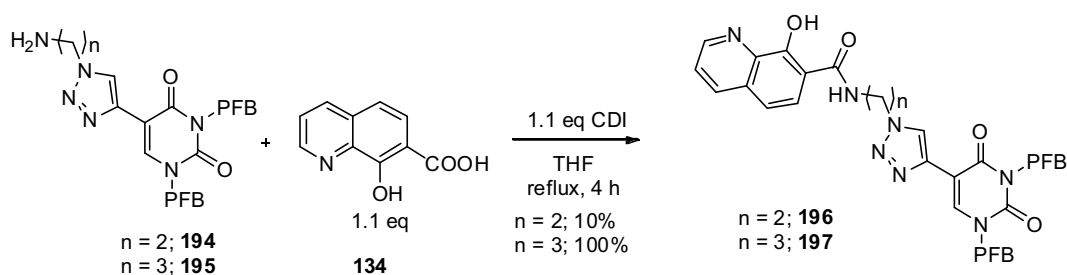
**Esquema 3.47**

La desprotecció de les ftalimides es va fer com abans. Novament per  $n = 1$  es va obtenir el triazol **192**, on s'havia alliberat la metanamina. La formació de les amines amb  $n = 2$  i 3 va tenir lloc amb bon rendiment.



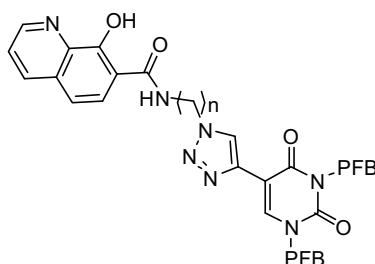
**Esquema 3.48**

En aquest cas ens va interessar obtenir el derivat de l'àcid **134** perquè era el més semblant estructuralment a un DKA (en relació al derivat **139**). També era sobre el que hi havia més coses publicades i era més fàcil de treballar-hi. Així doncs, les amines **194** i **195** foren tractades amb l'àcid **134** i CDI. Anàlogament als casos anteriors la reacció també va donar lloc a les amides buscades, **196** i **197**. Aquestes amides foren enviades a avaluar.



Esquema 3.49

A continuació es mostren els resultats dels *screenings* amb VIH-1 que es van dur a terme dels compostos anteriors:



Entrada	Compost	n	EC <sub>50</sub> (µg/mL)	EC <sub>50</sub> (µM)	CC <sub>50</sub> (µM)	AZT (µM)	AZT/EC <sub>50</sub>
1	<b>196</b>	2	>0.55	>0.92	0.92	0.0022	>400
2	<b>197</b>	3	>0.48	>0.79	0.79	0.0022	>350

Taula 3.9: Resultats de l'activitat anti-VIH dels compostos obtinguts

Malauradament tampoc en aquest cas els derivats que obtinguérem foren actius. Són, de fet, menys actius que citotòxics (CC<sub>50</sub> ≈ 1 µM) De nou, no semblava que hi hagués una diferència significativa entre els derivats amb n = 2 i n = 3.

### 3.5. CONCLUSIONS

Cap dels compostos que es van preparar va donar activitat anti-VIH. Sembla ser que les 8-HQ unides sobre la posició C5 de pirimidines no serien un bon model a optimitzar. Manca un grup hidrofòbic, de tipus fluorobenzil, més proper a la part quelatant, però això es va haver de deixar per futurs treballs de Màster o de Tesi. Així i tot, s'ha desenvolupat una química que permet a través de C5 de nucleòsids, allargar la cadena a través d'anells de triazol, especialment a partir de trimetilsililetinil derivats (també els alquinil derivats reaccionen, però requereixen d'una etapa més) amb catàlisi de Cu(I). També hem desenvolupat procediments útils per introduir derivats de 8-HQ, ja sigui de tipus **134** o de **139**, a partir de derivats carboxílics.

CAPÍTOL 4: DERIVATS *N*-HIDROXIPURÍNICS COM  
A POSSIBLES INIs

---



# DERIVATS *N*-HIDROXIPURÍNICS COM A POSSIBLES INIs

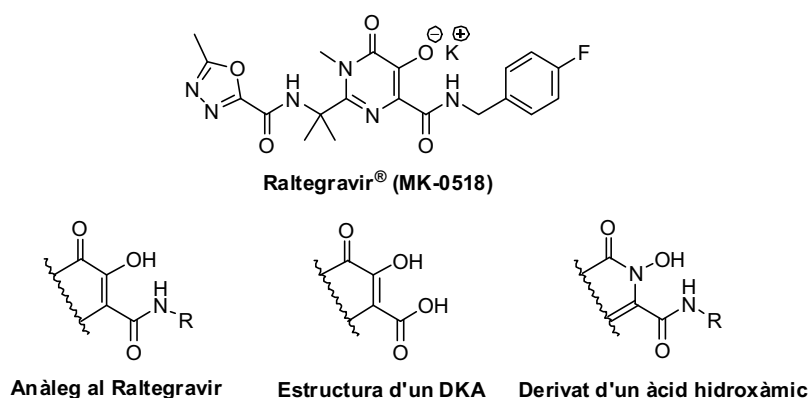
<b>4.1. INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS</b> .....	145
<b>4.2. APROXIMACIONS A PARTIR DE PURINES</b> .....	146
4.2.1. Aproximacions a partir de guanosina .....	146
4.2.1.1. Formació de l' <i>N</i> -òxid i funcionalització de C2 .....	147
4.2.1.2. Preparació del 6-cloro-2-iodopurina <b>202</b> .....	152
4.2.1.3. Preparació del 2-ciano-6-cloropurina <b>203</b> .....	153
4.2.1.4. Formació de la 6-amino-2-cianopurina <b>207</b> .....	156
4.2.1.5. Oxidació d' <i>N</i> 1 de purines a <i>N</i> -òxid .....	157
4.2.1.6. Proves d'obtenció de <b>198</b> .....	159
4.2.1.6.1. Proves de formació de l'amida a C2 a partir de la 2-cianopurina <b>208</b> ...	159
4.2.1.6.2. Proves d'oxidació a <i>N</i> -òxid de l'amida <b>212</b> i l'ester <b>214</b> .....	162
4.2.1.6.3. Proves de desaminació de la posició C6 .....	162
4.2.2. A partir de 2-amino-6-cloropurina .....	166
<b>4.3. <i>N</i>-HIDROXIPURINES PER CONSTRUCCIÓ DE L'ANELL DE PIRIMIDINA</b> .....	167
4.3.1. Proves d'obtenció de <b>198</b> .....	169
4.3.2. Síntesi del compost <b>199</b> .....	170
4.3.2.1. Preparació de l'aminoester <b>223</b> .....	170
4.3.2.2. Proves de formació de l'hidroxamat de <b>223</b> .....	171
4.3.2.3. Reaccions dels hidroxamats <b>234</b> i <b>235</b> amb oxalats .....	173
4.3.2.4. Reacció de <b>223</b> amb clorurs d'oxalil .....	176
4.3.2.4.1. Formació d'oxazinones .....	176
4.3.2.4.2. Proves d'obertura de l'oxazinona <b>245</b> .....	178
4.3.2.4.3. Ciclació de l'intermedi obert <b>248</b> .....	178
4.3.2.5. Formació de l'anell de pirimidina per reacció amb ortoesters .....	180
4.3.2.6. Formació de l'amida de <i>p</i> -fluorobenzil i obtenció de <b>199</b> .....	182
4.3.3. A partir de l'antranilat d'etil: preparació de <b>226</b> .....	183
4.3.3.1. Proves de ciclació amb derivats de l'àcid oxàlic .....	183
4.3.3.2. Ciclació de 2-aminohidroxamats amb ortoformiats .....	184
<b>4.4. CONCLUSIONS</b> .....	186





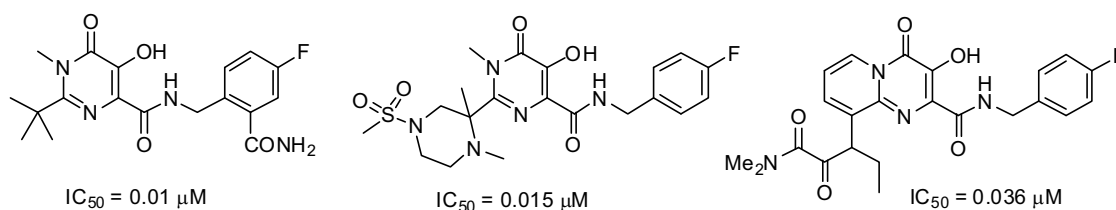
## 4.1. INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS

En capítols anteriors hem vist com els DKTs i les 8-HQs poden funcionar també com a bioisòsters del grup DKA, malgrat que els que hem preparat no han estat prou actius. Ara bé, existeixen alternatives. Recentment, ha estat descoberta una nova estructura basada en un DKA que ha donat lloc al primer fàrmac comercial dirigit a inhibir a la integrasa del VIH. Aquest fàrmac és el Raltegravir (inicialment anomenat **MK-0518**) i ha estat desenvolupat per MERK. El Raltegravir té una estructura de 5-hidroxi pirimidinona. Sembla ser que aquesta part de la molècula és la responsable de l'activitat d'aquesta família de compostos i que la resta de grups i substituents millorarien les propietats farmacocinètiques.



**Figura 4.1**

A continuació es relacionen algunes de les estructures mimètiques del Raltegravir amb les dades corresponents a la seva activitat antiviral:<sup>52</sup>



**Figura 4.2**

Tenint en compte que el Raltegravir contenia una pirimidina com a estructura essencial, vam pensar novament en un derivat nucleosídic com a possible inhibidor. Volíem mimetitzar la part activa del Raltegravir en un esquelet de nucleòsid que seria el que aportaria un millor perfil farmacològic. A més a més d'això, vam pensar d'augmentar el poder quelatant de la part activa. La nostra proposta incloïa un grup CONR-OH (és a dir, un àcid hidroxàmic) en comptes d'una subestructura 1,3-dioxo

(“diceto”). És sabut que els àcids hidroxàmics són grups fortament quelatants de metalls divalents, la qual cosa podia potenciar l’activitat del nostre derivat, ja que cal recordar que en el centre actiu de la IN hi ha cations  $Mg^{2+}$  que són els responsables de l’activitat enzimàtica. A més a més tenen un  $pK_a$  suficientment àcid<sup>53</sup> per estar parcialment desprotonats a pH fisiològic, essent així uns agents complexants encara més potents.

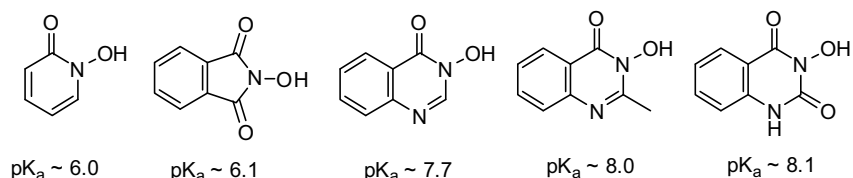


Figura 4.3

En concret volíem preparar **198** i el seu derivat no nucleosídic, **199**, on s’havia alquilat l’anell d’imidazole de la purina amb un grup *p*-fluorobenzil, que és un grup poc tòxic alhora que faria la funció de grup hidrofòbic (vegeu estructures d’ambdós compostos dessota).

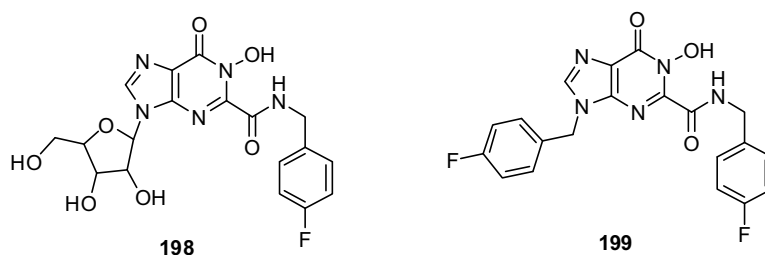
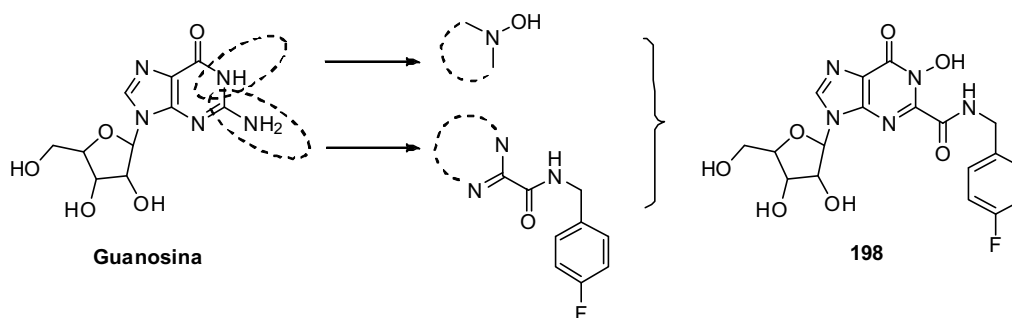


Figura 4.4

## 4.2. APROXIMACIONS A PARTIR DE PURINES

### 4.2.1. Aproximacions a partir de guanosina

Per a la preparació de **198** es va partir de guanosina. En principi, s’hi podia arribar mitjançant pocs passos, sempre que poguéssim formar l’*N*-òxid sobre N1. Els nostres plans també incloïen funcionalitzar la posició C2 de la nucleobase de manera que poguéssim introduir-hi una amida *N*-*p*-fluorobenzilada (com en el cas del Raltegravir), per la qual cosa calia transformar el grup amino a C2 en un derivat carboxílic.



Esquema 4.1

#### 4.2.1.1. Formació de l'*N*-òxid i funcionalització de C2

Sobre l'oxidació de l'*N*1 de la guanosina a *N*-òxid no hi havia res descrit a la literatura. En tots els casos de formació d'*N*-òxids sobre purines calia un grup donador d'electrons (típicament una amina) sobre la posició C6. Així, per exemple, l'adenosina es pot oxidar fàcilment amb bon rendiment emprant *m*CPBA<sup>54</sup> mentre que la guanosina no és oxidable a *N*-òxid sota aquestes condicions.

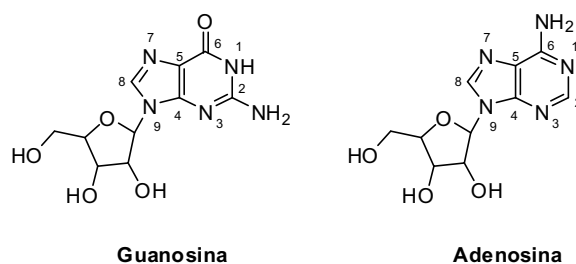
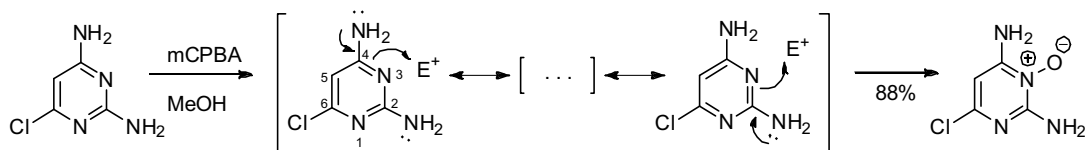


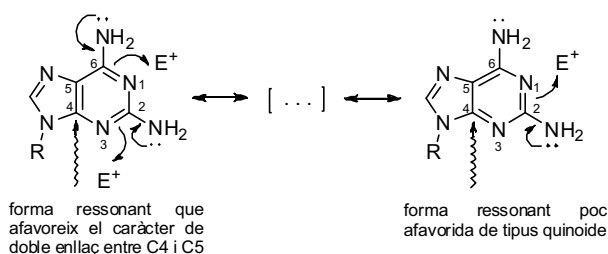
Figura 4.5

Tot i això, el carbonil de C6 de la guanosina pot ésser convertit fàcilment a amina per reacció amb  $\text{POCl}_3$  i posterior tractament amb amoníac, amb què podíem disposar del grup activador que requeríem sense massa complicacions. En les 2,4-diaminopirimidines (per semblança amb la 2,6-diaminopurina anterior), els dos grups amino activen la oxidació sobre N3 (vegeu esquema), així que la formació de l'*N*-òxid funciona amb bons rendiments i sense donar mescles de productes. Per exemple, l'oxidació de 6-cloro-2,4-diaminopirimidina amb *m*CPBA dóna 2,6-diamino-4-cloropurina-1-òxid amb un 88% de rendiment.<sup>26</sup>



Esquema 4.2

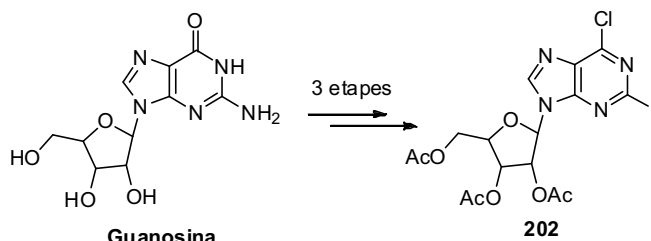
No obstant això, en el nostre cas, calia primer transformar l'amina de la posició C2 en algun altre tipus de substituent, donat que podia activar l'oxidació sobre N3 més que sobre N1 generant mesclades de productes. La forma ressonant més representativa mostra un doble enllaç entre C4 i C5 (carbonis pont) essent, tal com s'ha dit, la que activa N3 per sobre de N1.



Esquema 4.3

Es va pensar que el més convenient era convertir l'amina de C2 en un halogen i posposar l'oxidació de N1 el màxim possible car no solen ser compostos gaire estables. Aquest halogen a C2 no només resultaria útil per emmascarar l'amina, sinó que també ens permetria introduir nous substituents sobre aquesta posició.

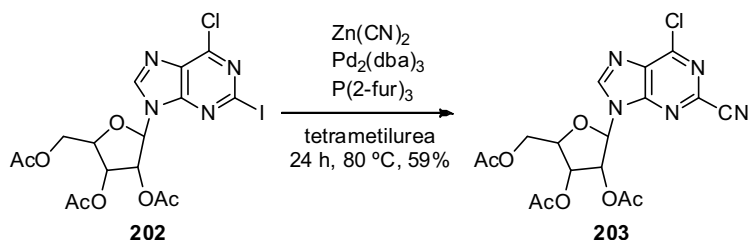
Seguint mètodes coneguts<sup>55</sup> es podia preparar en només 3 etapes la 6-cloro-2'-iodo-2',3',5'-triacetilguanosina **202** a partir de guanosina comercial.



Esquema 4.4

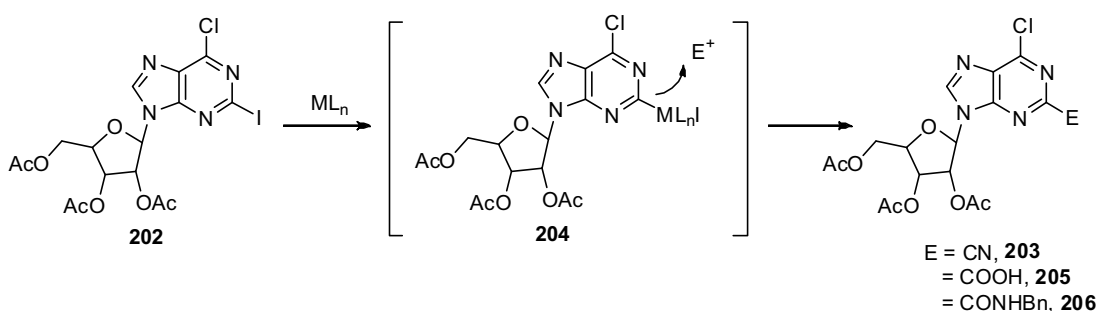
Aquest compost contenia un iodur sobre C2 que ens hauria de dur a l'amida desitjada o algun precursor seu. El clorur sobre C6 es podria substituir per un grup amino quan fos necessari tot facilitant-nos l'oxidació d'N1. Malauradament, a la bibliografia no vàrem trobar cap exemple descrit d'adenosines substituïdes a C2 que

s'haguessin *N*-oxidat. Vàrem interpretar que si hi havia substituents en aquesta posició, l'impediment estèric que generaven dificultava l'oxidació, amb què seria millor introduir-hi un grup poc voluminós. A partir de **202** Ohno *et al.*<sup>56</sup> eren capaços de substituir el iodur per un ciano (molt menys voluminós que l'àtom de iode i amb un carboni en l'estat d'oxidació adient) emprant química de Pd<sup>0</sup> i Zn(CN)<sub>2</sub>.



Esquema 4.5

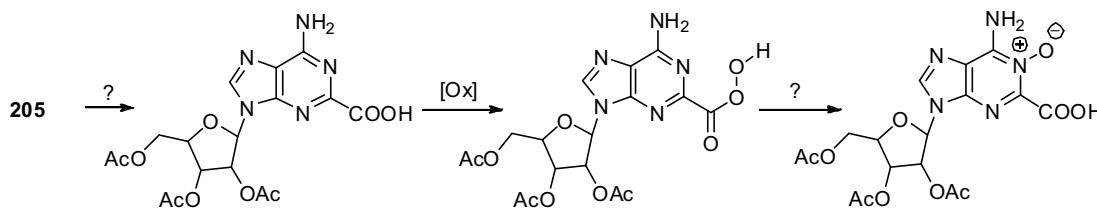
També vam pensar que **202** podia tractar-se amb <sup>i</sup>PrMgX o <sup>t</sup>BuLi a fi de metal·lar la posició C2 (espècie intermèdia **204**) de la purina i afegir un electròfil posteriorment. Suposàvem que la posició iodada seria més reactiva que la clorada. La reacció amb CO<sub>2</sub> donaria lloc a un àcid carboxílic<sup>57</sup> (**205**) que ens podria ajudar a oxidar N1, via el seu propi peràcid, per reacció amb H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> o altres agents oxidants. També el TsCN pot reaccionar amb l'espècie metal·lada intermèdia<sup>58</sup> donant el cianur **203**. Finalment, la reacció amb isocianats<sup>58</sup> ens podria proporcionar directament una amida (**206** en l'esquema contigu si fos isocianat de benzil).



Esquema 4.6

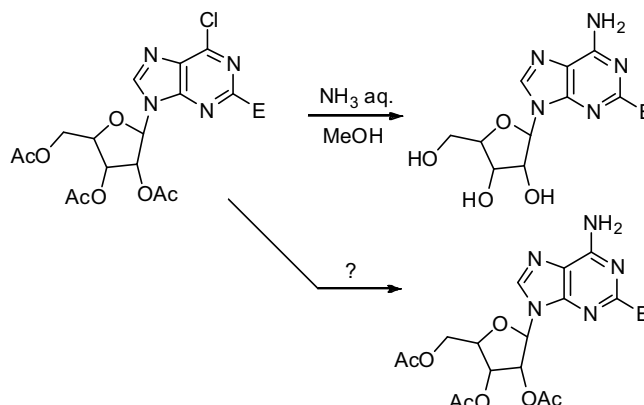
Tal com s'ha comentat, un substituent poc voluminós a C2 semblava vital en el nostre cas, així que la millor opció entre les anteriors era la preparació del cianur **203**. L'opció de l'àcid carboxílic **205** podia ser útil, alternativament, si consideràvem que l'*N*-oxidació d'N1 podia veure's afavorida per la formació del peràcid a C2. Malgrat això, teníem dubtes sobre l'estabilitat d'aquest àcid (sospitàvem que podia tenir gran

tendència a descarboxilar) i podria resultar complicat introduir una amina a C6 amb aquest àcid present. Per aquests motius vam descartar aquesta opció.



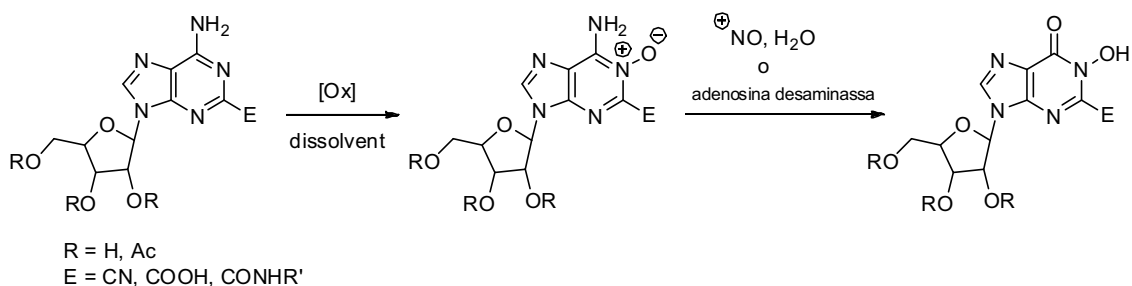
Esquema 4.7

Una vegada funcionalitzada la posició C2, preferentment amb un cianur, vegeu **203**, hauríem de generar l'amina sobre C6 tot substituint l'àtom de clor per un grup amino. El tractament de 6-cloropurines, en general, amb amoníac concentrat i un alcohol com a dissolvent dóna l'amina desitjada amb substrats semblants però els grups acetil de la ribosa es desprotegeixen quantitativament en aquestes condicions.<sup>59</sup> Podria ésser interessant cercar una manera d'evitar-ho, per estalviar una etapa de reprotectió dels hidroxils.

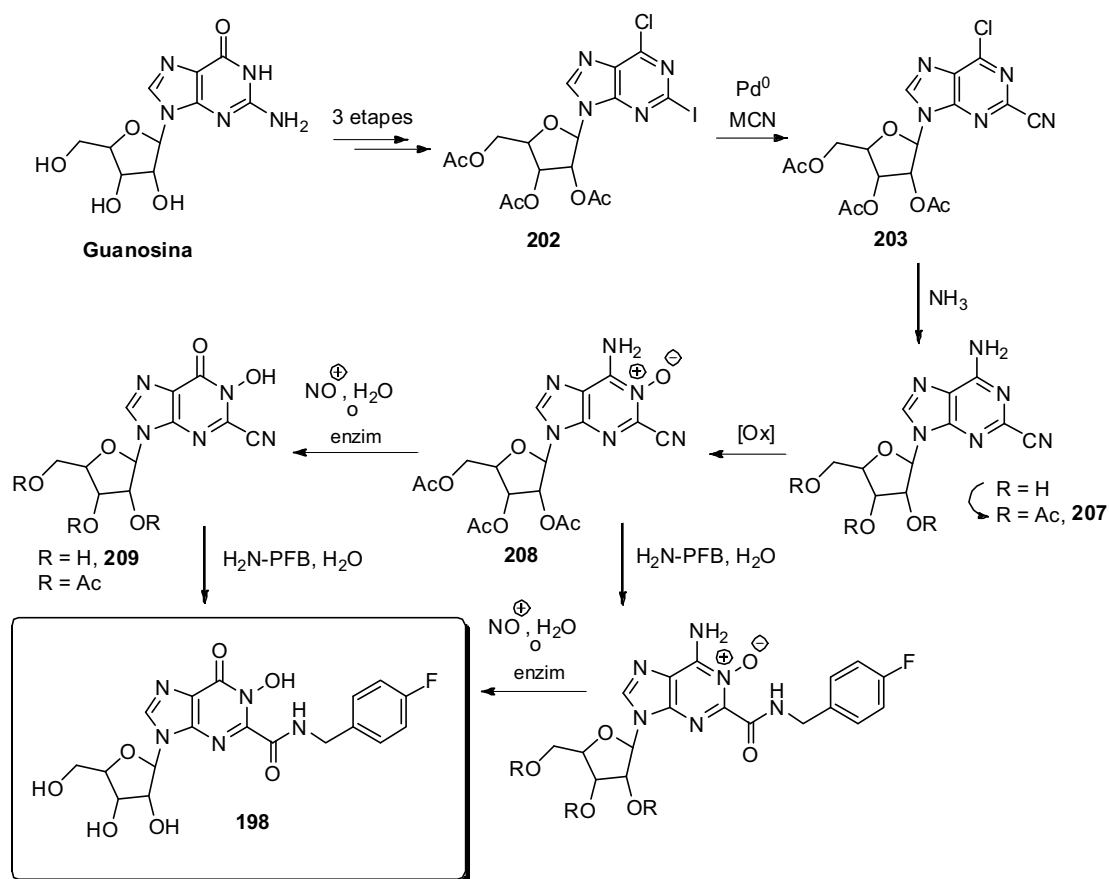


Esquema 4.8

Un cop funcionalitzada la posició C2 amb un nitril i amb una amina a C6 (**207**) seria el moment d'oxidar N1 a *N*-òxid. Hi ha nombrosos reactius que han estat usats satisfactòriament;<sup>60</sup> els més comuns sobre purines són el *m*CPBA<sup>60a</sup> o bé H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/AcOH.<sup>60b</sup> Altres mètodes menys emprats usen H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> i MeReO<sub>3</sub> catalític<sup>60c</sup> o KHSO<sub>5</sub> en aigua.<sup>60d</sup> Una vegada oxidat N1 amb algun d'aquests mètodes, es pot generar una sal de diazoni sobre l'amina de C6 i fer-la reaccionar amb aigua a fi de regenerar el carbonil. També existeix la possibilitat de la via enzimàtica (amb *adenosina desaminasa* comercial) la qual és sabut<sup>55a</sup> que funciona amb l'1-òxid d'adenosina, un substrat pròxim al nostre, tot i que sense substituents a C2.


**Esquema 4.9**

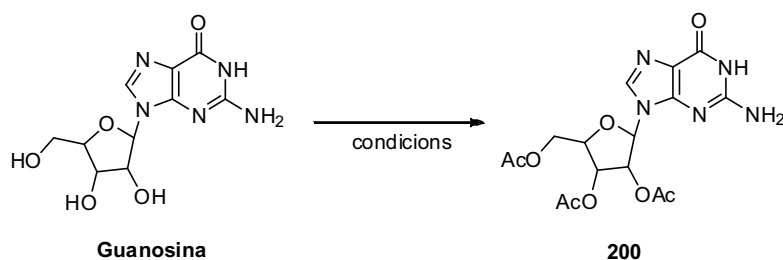
Arribats en aquest punt només quedaria acabar de funcionalitzar el grup sobre C2 (un cianur) per obtenir l'amida de *p*-fluorobenzil que volíem, si no s'havia pogut fer en etapes anteriors. Així doncs, la idea que teníem per obtenir aquests productes seria la que es mostra a l'**Esquema 4.10**:


**Esquema 4.10**

#### 4.2.1.2. Preparació de 6-cloro-2-iodopurina 202

Per a la preparació de l'intermedi **202** es va seguir el procediment descrit per Robins *et al.*,<sup>55a</sup> majoritàriament. Tot partint de guanosina comercial, primerament calia protegir els hidroxils del carbohidrat. Degut al fet que la següent etapa era la conversió del carbonil sobre C6 en un àtom de clor, per reacció amb  $\text{POCl}_3$ , calia protegir els hidroxils amb algun grup que aguantés bé el medi àcid (descartant així els derivats de silil). Si el grup protector fos massa làbil s'acabaria clorant la posició desprotegida.

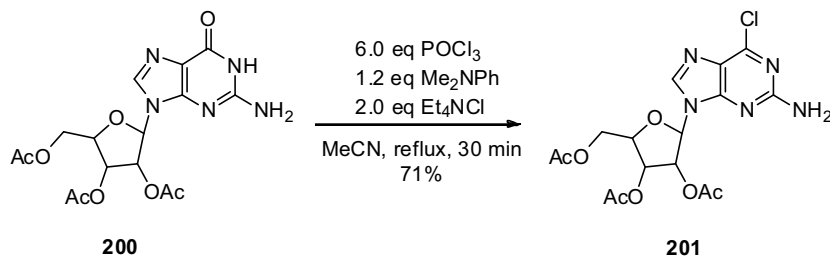
Es va triacetilar la guanosina amb excés d'anhídrid acètic i piridina com a dissolvent, tal com sol ser habitual en nucleòsids. Aquest mètode presenta un inconvenient: la sal de piridini (acetat de piridini) precipita en el medi de reacció i complica molt la purificació del nucleòsid protegit **200**. Malgrat això, aquest mètode donava un bon rendiment. A fi de simplificar-lo, Taiho *et al.*<sup>61</sup> proposen treballar amb una suspensió de la guanosina en MeCN i afegir-hi  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{NEt}_3$  i una quantitat catalítica de DMAP. Aquest procediment dóna un rendiment molt semblant a l'anterior i el producte s'aïlla per precipitació, essent més senzill i ràpid.



Entrada	$\text{Ac}_2\text{O}$ (eq)	Base (eq)	Condicions	Rdt. (%)
1	6	py (excés)	py, 100 °C, 1.5 h	80
2	3	$\text{NEt}_3$ (6)	MeCN, t.a., nit	77

**Taula 4.1:** Proves d'acetilació de guanosina

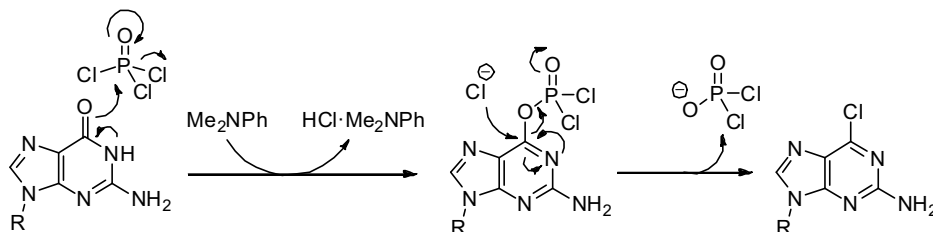
La posterior reacció de cloració de **200** amb  $\text{POCl}_3$  va tenir lloc satisfactòriament amb un rendiment del 71%.



**Esquema 4.11**

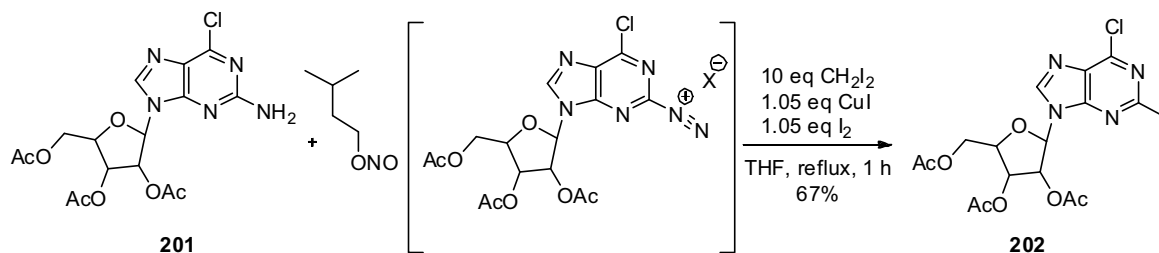


El mecanisme que es proposa per a aquesta transformació comença per l'atac de l'oxigen sobre el fòsfor, generant un equivalent d'HCl que és captat per la dimetilaniolina. Posteriorment, un clorur del medi ataca sobre C6 generant el compost **201**. Esquemàticament es pot resumir tal com es veu a continuació:



Esquema 4.12

El grup amino de C2 es va transformar a continuació en un iode via el mètode descrit per Matsuda *et al.*<sup>55b</sup> via una sal de diazoni. Quan vàrem sotmetre **201** a les condicions descrites es va obtenir **202** amb un 67% de rendiment.

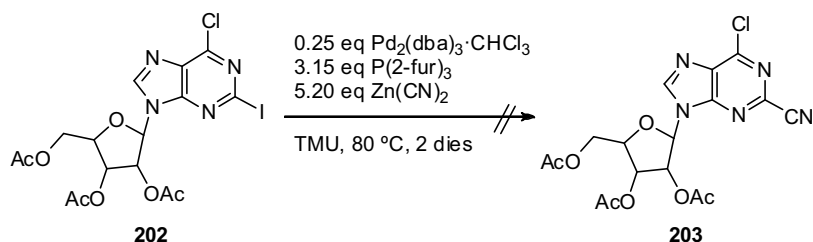


Esquema 4.13

Finalment volíem substituir el iodur de **202** per un grup ciano. Aquest ciano sobre C2 (compost **203**) era el grup que presentava menys impediment estèric entre els que ens havíem plantejat inicialment, que hauria de ser el que més ens facilitaria l'atac de N1 sobre l'oxidant (per exemple el *m*CPBA).

#### 4.2.1.3. Preparació de la 2-ciano-6-cloropurina **203**

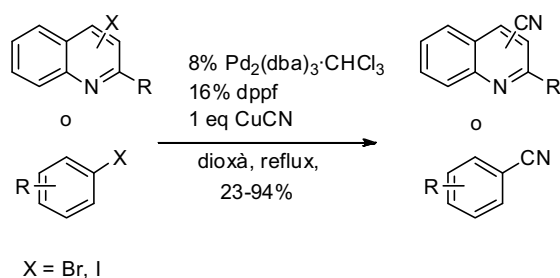
Per a la formació del cianur **203** es van seguir, en primer lloc, les condicions de Ohno *et al.*<sup>56</sup> No obstant això, no vam ser capaços d'obtenir-lo seguint el seu mètode, on usaven  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  com a font de cianur i el sistema  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3 / \text{P}(2\text{-fur})_3$  com a catalitzador. Obteníem exclusivament material de partida en tots els casos.



Esquema 4.14

Això ens va fer replantejar la preparació de **203**, el qual consideràvem un intermedi clau per poder funcionalitzar la posició C2. Vàrem pensar primerament en la reacció directe de CuCN sobre **202** a reflux de MeCN, però no es va veure avenç en la reacció. Tampoc l'addició de Pd<sup>0</sup> (en concret Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) al CuCN (el que podria ser vist com una reacció tipus Sonogashira) com a font de cianur no va anar bé ni a t.a. ni a 50 °C, recuperant novament material de partida. L'ús de TMSCN i la parella Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub>/Xantphos com a catalitzador a reflux de toluè va donar els mateixos resultats. Quan es va afegir NEt<sub>3</sub> a la mescla anterior, es va obtenir la 6-dietilamino-purina **204** amb un 46% de rendiment com a producte majoritari, on la NEt<sub>3</sub> ataca el clorur de la posició C6 de la purina eliminant EtCl. Per descartar que això fos degut a la presència del Pd es va repetir la reacció en absència d'aquest, però també es va generar **204** amb un 63% de rendiment, juntament amb altres subproductes.

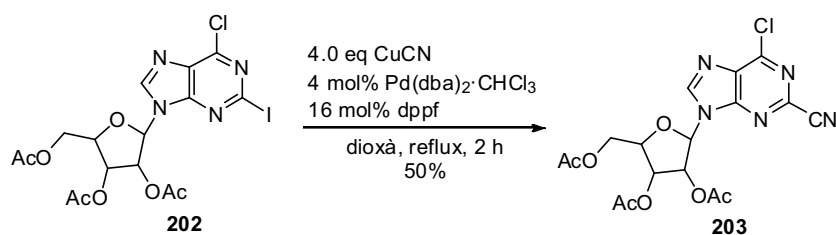
Cercant de nou a la bibliografia vàrem veure que Sakamoto i Ohsawa<sup>62</sup> empraven Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub>/dppf ([1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocè]) com a sistema catalític i CuCN com a font de cianurs (en alguns casos era necessari afegir també Et<sub>4</sub>N<sub>4</sub>CN) sobre sistemes arílics i heteroarílics:



Esquema 4.15

Aquestes condicions eren semblants a les que havíem provat nosaltres amb Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> i CuCN, però variant el dissolvent i els lligands del Pd. En provar aquestes noves condicions sobre el nostre substrat, vam obtenir un 50% de **203** juntament amb

una quantitat semblant de material de partida, totalment inseparables per cromatografia en columna.

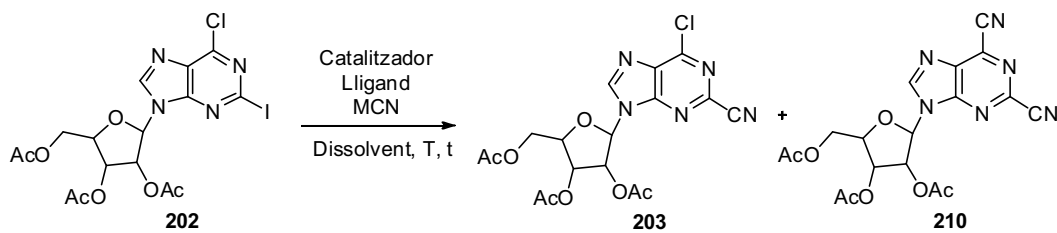


Esquema 4.16

Les dificultats de separació de **202** i **203** ens van fer considerar l'ús d'altres fosfines a fi de completar la reacció. Vàrem comprovar que l'ús de Xantphos, mantenint les proporcions molars de Pd i fosfina, funcionava sota aquestes condicions obtenint rendiments lleugerament superiors i temperatures inferiors, però tampoc la reacció era complerta.

Si escalfàvem la mescla de reacció a temperatures superiors, ja no obteníem mescles de producte i material de partida, però baixaven els rendiments significativament. Mentre que si allargàvem el temps de reacció tampoc s'arribava a completar la reacció; semblava que el catalitzador amb el temps quedava desactivat.

Així es va optar per addicionar una segona càrrega de catalitzador i fosfina després d'1 h de reacció i mantenir una segona hora la temperatura. Sota aquestes condicions es consumia totalment el material de partida i s'obtenien rendiments prou bons. A continuació a la **Taula 4.2** es mostra un resum de les proves que es van dur a terme:



Entrada	Cat. (% mol)	L (% mol)	Font CN (eq)	Dissolvent	T (°C)	t (h)	Rdt. (%)
1	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ·CHCl <sub>3</sub> (2.4)	P(2-fur) <sub>3</sub> (300)	Zn(CN) <sub>2</sub> (5)	TMU	80	48	0
2	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10)	-	CuCN (1.1)	DMF	t.a.	24	0
3	<sup>i</sup> PrMgCl (1.1 eq)	-	TMS-CN (1.1)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	2	0
4	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ·CHCl <sub>3</sub> (1)	Xantphos (3)	TMSCN (5)	toluè	reflux	2	0
5	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ·CHCl <sub>3</sub> (4)	dppf (16)	CuCN (4)	dioxà	reflux	2	49
6	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ·CHCl <sub>3</sub> (4)	dppf (16)	CuCN, NaCN (4)	dioxà	110	2	35
7	-	-	CuCN (4)	MeCN	reflux	15	0
8	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ·CHCl <sub>3</sub> (10)	Xantphos (30)	CuCN (4)	dioxà	110-180	1+0.5	56
9	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ·CHCl <sub>3</sub> (4)	Xantphos (12)	CuCN (4)	dioxà	110	0.5	45
10	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ·CHCl <sub>3</sub> (4X2)	Xantphos (12X2)	CuCN (4)	dioxà	90	3+3	44
11	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ·CHCl <sub>3</sub> (5)	Xantphos (15)	CuCN (4)	dioxà	reflux	1	59
12	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ·CHCl <sub>3</sub> (5X2)	Xantphos (15+7)	CuCN (4)	dioxà	110	1+1	85

a) Es recupera exclusivament material de partida

b) S'obtenen productes de descomposició

c) S'obtenen quantitats considerables de **210**

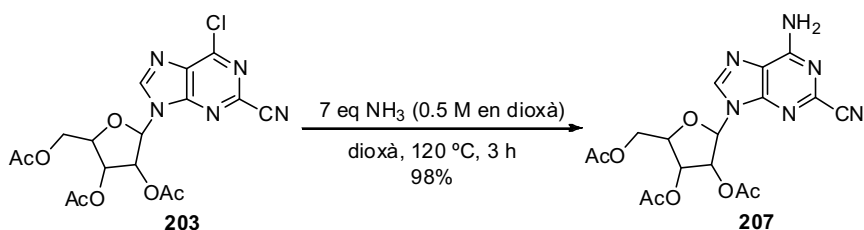
**Taula 4.2: Proves de formació del cianur 203**

#### 4.2.1.4. Formació de 6-amino-2-cianopurina 207

Havent optimitzat la formació del cianur **203**, la següent etapa era la introducció del grup amino sobre C6. Aquest grup ens hauria de facilitar la posterior formació de l'*N*-òxid, però el principal problema que presentava la seva introducció era la pèrdua dels grups acetil del sucre en tractar el compost **203** amb amoníac concentrat. Els acetats són molt més reactius que la posició C6 en aquestes condicions. A més a més la posterior purificació resultava molt complicada degut a l'elevada polaritat del compost.

Per evitar-nos aquesta purificació vam preferir emprar una font d'amoníac no aquosa. Acabada la reacció es pensava eliminar a sequedat el dissolvent i protegir novament els hidroxils. Vam escollir una solució d'amoníac en dioxà comercial que ens permetia escalfar a altes temperatures (en tub tancat). Sorprenentment, vam veure que en aquestes condicions anhidres, els grups acetil eren perfectament estables davant d'amoníac i només se substituïa la posició C6. A fi de poder completar la reacció a

temps curts calgueren afegir 7-10 eq d'amoniac i treballar a 120-140 °C en un tub tancat. Un equivalent d'amoniac feia la funció de base i precipitava en forma de NH<sub>4</sub>Cl en el propi medi de reacció. Amb aquest mètode s'obtenia **207** amb rendiments pràcticament quantitius.



Esquema 4.17

#### 4.2.1.5. Oxidació d'N1 de purines a N-òxid

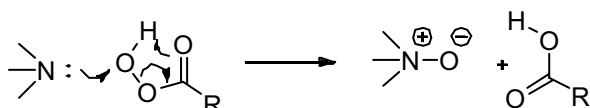
Per últim, faltava assajar l'oxidació de N1. En primer lloc es va purificar el *m*CPBA comercial<sup>63a</sup> (que té una puresa del 85%) a fi de tenir-lo lliure de l'àcid carboxílic, el qual podria protonar l'amina i dificultar l'oxidació. L'ús d'un equivalent d'aquest *m*CPBA pur a reflux de CHCl<sub>3</sub> durant 2 h davant de **207** no va furnir gens de producte *N*-oxidat. Tot semblava indicar que el peràcid es degradava sota aquestes condicions abans de reaccionar amb N1 i, per tant, **207** no podia ser oxidat. Assumint que el *m*CPBA es degradava en part, n'afegírem 5 eq més dissolts en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, tot aïllant finalment un 39% de l'*N*-òxid desitjat **208** i recuperant un 46% de material de partida.

Tant escalfar com afegir més oxidant semblava contraproductiu ja que degradava el material de partida, i allargar els temps de reacció no donava millors resultats. L'àcid que es generava durant l'oxidació podia ser el responsable del fet que la reacció s'aturés, per protonació de l'amina. A fi d'evitar-ho vam afegir una base en suspensió que fos capaç de neutralitzar aquest àcid i alliberar novament l'amina. Però malauradament aquesta tàctica no va funcionar com esperàvem: afegir base al medi feia que la reacció fos molt lenta o fins i tot l'aturava si n'hi afegíem en excés.

De la mateixa manera, una vegada assolit el punt on la reacció semblava no avançar més, es va rentar amb NaHCO<sub>3</sub> aquós a fi de retirar l'àcid del medi i es va tractar novament amb més *m*CPBA pur, sense que es veiés cap millora en el rendiment, el que ens va fer pensar que s'establí algun tipus d'equilibri o complex entre l'*N*-òxid **208** i **207** inhibint l'oxidació. Per estar-ne més segurs, vam mesclar **208** i **207** purs en relació molar 1:1 i es va deixar evolucionar en solució de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i 3 eq de *m*CPBA durant 24 h sense que s'apreciés cap diferència en les proporcions per RMN de <sup>1</sup>H.

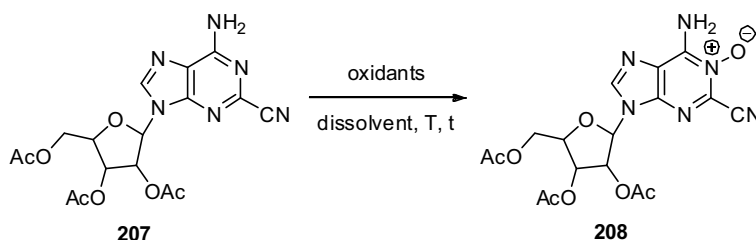
Altres oxidants<sup>60</sup> com Oxone, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>, <sup>t</sup>BuO<sub>2</sub>H, <sup>t</sup>BuO<sub>2</sub>H/AcOH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/AcOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>·1/2H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/Tf<sub>2</sub>O, Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, tampoc van anar bé per al nostre substrat. Només la mescla d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/AcOH o la solució d'AcO<sub>2</sub>H en AcOH comercial van rendir quantitats considerables (tot i que inferiors) d'*N*-òxid respecte al *m*CPBA.

El mecanisme que és acceptat per a la formació d'un *N*-òxid a través d'un peràcid es mostra a continuació:



Esquema 4.18

En la següent **Taula 4.3** es detallen els resultats experimentals.



Entrada	Oxidant (eq)	Additius (eq)	Dissolvent	T (°C)	t (h)	Conv. (%)	Rdt. (%)
1	<i>m</i> CPBA (1)	-	CHCl <sub>3</sub>	reflux	2	0	0 <sup>a</sup>
2	<i>m</i> CPBA (2)	-	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	reflux	6	42	21
3	<i>m</i> CPBA (3)	-	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	15	76	27
4	<i>m</i> CPBA (3)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	15	0	0 <sup>a</sup>
5	<i>m</i> CPBA (6)	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ·3/2 H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (1)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	48	25	15
6	<i>m</i> CPBA (4)	-	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	15	54	39
7	Oxone (3)	-	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O	t.a.	15	0	0 <sup>a</sup>
8	Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> (3)	-	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O	t.a.	60	0	0 <sup>a</sup>
9	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ·3/2 H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (1)	Tf <sub>2</sub> O (2)	MeCN	0	2	85	0 <sup>b</sup>
10	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (3)	Na <sub>2</sub> WO <sub>4</sub> cat.	MeOH	t.a.	15	90	5-10
11	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (3)	Na <sub>2</sub> WO <sub>4</sub> (1)	MeOH	t.a.	15	90	5-10
12	AcOOH (6)	-	AcOH	t.a.	15	75	30 <sup>b</sup>

a) Es recupera material de partida inalterat

b) S'observen múltiples productes de degradació

**Taula 4.3: Formació de l'*N*-òxid**

Tot i els baixos rendiments que obteníem de **208** recuperàvem molt material de partida, que era fàcilment separable cromatogràficament de la mescla de reacció i podia ser oxidat novament. Val a dir que aquest era el primer cas d'*N*-oxidació d'una purina

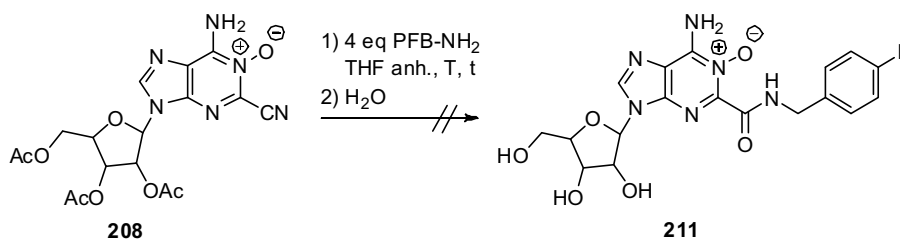
substituïda a C2, el que ens indicava que no era una reacció previsiblement fàcil. A continuació calia veure si podíem transformar el cianur sobre C2 a una amida, ja fos directament o bé passant per algun altre derivat carboxílic.

#### 4.2.1.6. Proves d'obtenció de 198

##### 4.2.1.6.1. Proves de formació de l'amida a C2 a partir de la 2-cianopurina 208

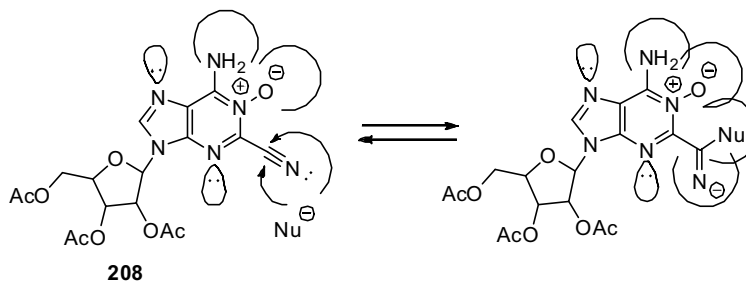
La transformació directa del cianur a amida requereix l'atac directe d'una amina, en el nostre cas *p*-fluorobenzilamina. Ohno *et al.*<sup>56</sup> descriuen la reacció de metilamina en THF sobre **207**, tot i que el rendiment d'amida fou escàs i es va obtenir com a producte desacetilat.

En el nostre cas, ens va sorprendre que, com en la conversió del clorur **203** a l'amina **207**, els grups acetil no eren atacats en condicions anhidres. D'altra banda, el grup ciano tampoc va resultar atacat ni a 50 °C ni a 100 °C (en tub tancat i THF com a dissolvent). Si s'escalfava més o s'afegien més equivalents d'amina es començaven a apreciar productes de degradació, sense que detectéssim la presència de **211**.



Esquema 4.19

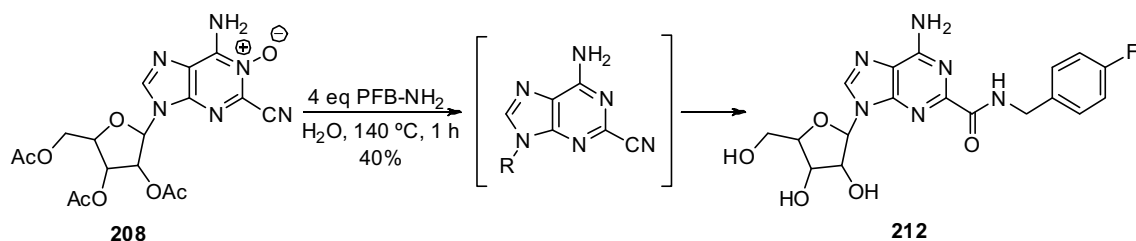
La poca tendència d'aquest cianur a reaccionar podia ser deguda al fort impediment estèric, juntament amb la forta congestió electrònica que suposaria l'obertura del cianur.



Esquema 4.20

Es va pensar d'augmentar la polaritat del dissolvent a fi d'estabilitzar l'intermedi de reacció, però ni amb aigua, metanol o acetonitril es va aconseguir que l'amina atacés el cianur. En tots els casos hi havia descomposicions del producte,

majoritàriament desacetilacions a temperatures moderades (uns 50 °C) i degradacions importants a temperatures més altes. Únicament en H<sub>2</sub>O a 150 °C al microones es va aïllar un 40% de l'amida **212**, la qual havia perdut l'*N*-òxid.



#### Esquema 4.21

Això ens indicava que per la via tèrmica es trencava l'enllaç N-O abans que tingués lloc la reacció de l'amina. Una vegada trencat aquest enllaç, l'amina reaccionava malament tal com apuntaven Ohno *et al.*<sup>56</sup>

Entrada	eq PFB-NH <sub>2</sub>	Dissolvent	T (°C)	t (h)	Rdt. (%)
1	4	THF	reflux	24	0 <sup>a</sup>
2	10	THF	t.a.	60	0 <sup>b</sup>
3	40	THF	50	15	0 <sup>b</sup>
4	10	MeCN	100 (tub tancat)	2	0 <sup>b</sup>
5	5	MeOH	50	3	0 <sup>b</sup>
6	5.5	H <sub>2</sub> O	150 (tub tancat)	0.5	0 <sup>c</sup>

a) Es va recuperar exclusivament material de partida

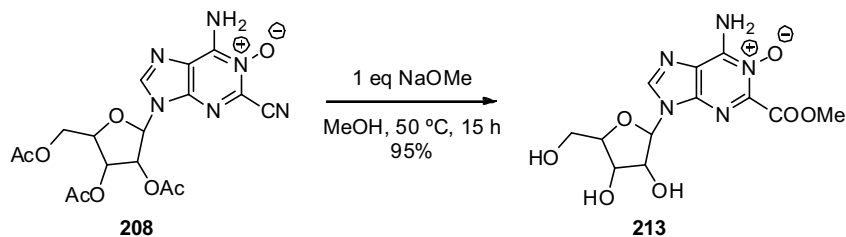
b) Únicament es van aïllar productes de desacetilació de **208**

c) Es va obtenir **212** amb un 82%

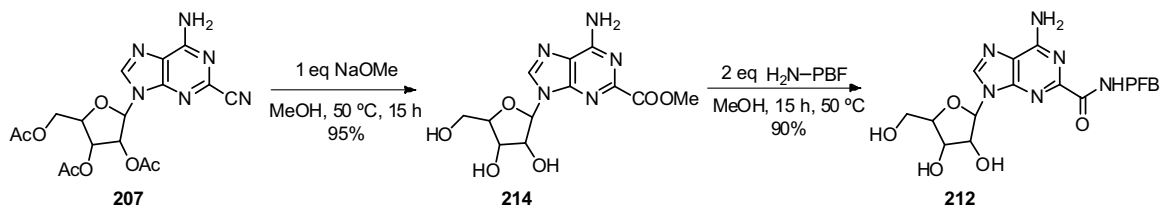
**Taula 4.4: Proves de formació de l'amida a C2 a partir de 208**

Com que la via directa amb amines no semblava que anés com era d'esperar, vam optar per formar prèviament un ester a partir del cianur.<sup>64</sup> El tractament de **208** amb HCl/MeOH tot buscant l'ester de metil, va donar una mescla complexa de productes de degradació. Tot i això, fou gratificant observar que el tractament de **208** amb NaOMe/MeOH donava l'ester metílic que buscàvem, evidentment amb el monosacàrid desacetilat, sense gaires complicacions i rendiments molt bons.

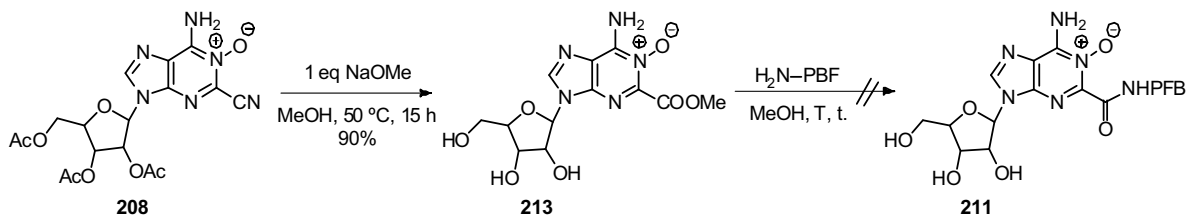



**Esquema 4.22**

El següent pas previst era la formació de l'amida **211**, ara a partir de l'ester **213**. Inicialment vàrem provar aquesta reacció amb el producte sense l'*N*-òxid, **214**, el qual vam preparar de la mateixa manera amb rendiments semblants. Ja de bon començament la reacció anava bé sense forçar gens les condicions. Obteníem bons rendiments de l'amida **212** després de 2 dies a t.a. o bé a 50 °C durant una nit i un excés d'H<sub>2</sub>N-PFB .


**Esquema 4.23**

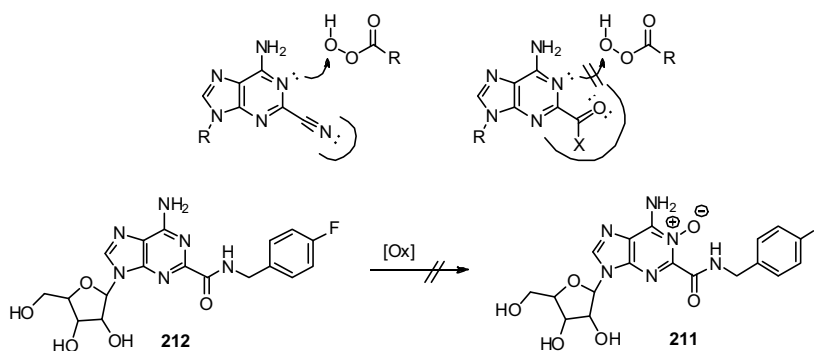
Malauradament, aquestes condicions no ens van servir per a l'ester **213**. Tots els intents escalfant i/o amb més equivalents d'amina van resultar fallits. Semblava que, novament, l'impediment estèric o les repulsions electròniques de l'oxigen del *N*-òxid eren massa grans per permetre l'atac de l'amina sobre el COOMe.


**Esquema 4.24**

Davant la impossibilitat de poder formar l'amida a partir del cianur **208** o l'ester **213** ens vam veure obligats a modificar l'estratègia.

#### 4.2.1.6.2. Proves d'oxidació a *N*-òxid de l'amida **212** i l'ester **214**

Alternativament, en vistes que podíem formar l'amida fàcilment mentre no tinguéssim l'N1 oxidat, vàrem pensar de formar l'*N*-òxid sobre el compost **212**, malgrat les sospites que teníem que l'impediment estèric a C2 seria molt important de cara a oxidar N1. Efectivament, les proves dutes a terme amb oxidants (AcOOH/AcOH i *m*CPBA) ens van corroborar aquest fet. La posició N1 només s'oxidava amb grups poc voluminosos a C2 com, per exemple, el cas del cianur. L'ester de metil **214** tampoc es va poder oxidar en les mateixes condicions, també era massa voluminos.



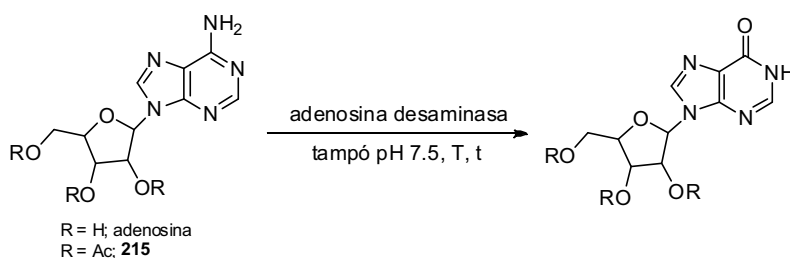
Esquema 4.25

#### 4.2.1.6.3. Proves de desaminació de la posició C6

Arribats en aquest punt, ens quedava encara un últim recurs. La funció de l'amina sobre C6 era únicament facilitar la formació de l'*N*-òxid i per tant, una vegada format ja es podia desaminar aquesta posició. Era possible que aquest canvi afectés a la reactivitat del cianur i que aquest esdevingués més (o menys) reactiu.

##### a) Per la via enzimàtica

Robins *et al.*<sup>55a</sup> aconseguiren desaminar la adenosina-1-*N*-òxid a 1-hidroxinosina per via enzimàtica (amb *adenosina desaminasa* de vedella) amb bon rendiment. Aquest enzim semblava tolerar bé la presència de l'*N*-òxid, però desconexíem quin efecte podia tenir un substituent a C2, especialment si aquest era voluminos. Quan vàrem sotmetre el cianur **208** a les condicions de desaminació enzimàtica no es va obtenir gens de producte desaminat. Això ho vam atribuir inicialment al fet que el sucre romania triacetilat i, tot i que desconexim l'estructura de l'enzim, era molt probable que els hidroxils del sucre interaccionessin activament amb el centre actiu de l'enzim. Per tal d'estar-ne segurs i d'avaluar l'efecte del dissolvent vam fer una sèrie de blancs amb adenosina i derivats seus.



Entrada	R	U. enzim <sup>a</sup>	Dissolvent	T (°C)	t (h)	Conv. (%) <sup>b</sup>
1	Ac	22.2	tampó pH 7.5	27	72	0
2	H	22.2	tampó pH 7.5	26	0.25	100
3	H	11.1	tampó pH 7.5	29	1	100
4	H	2.2	tampó pH 7.5	45	15	100
5	H	0.2	tampó pH 7.5	40	72	40-50
6	H	11.1	tampó pH 7.5/dioxà (1:1)	29	3	10-20
7	H	11.1	tampó pH 7.5/acetona (1:1)	29	3	20-30
8	H	11.1	tampó pH 7.5/EtOH (1:1)	29	3	10-20
9	H	11.1	tampó pH 7.5/MeCN (1:1)	29	3	5-10
10	H	11.1	tampó pH 7.5/DMF (1:1)	29	3	10-20
11	H	11.1	tampó pH 7.5/ <sup>i</sup> PrOH (1:1)	29	3	10-20
12	H	11.1	tampó pH 7.5/dioxà (9:1)	30	3	100
13	H	11.1	tampó pH 7.5/dioxà (9:1)	30	3	100
14	H	11.1	tampó pH 7.5/dioxà (9:1)	30	3	100

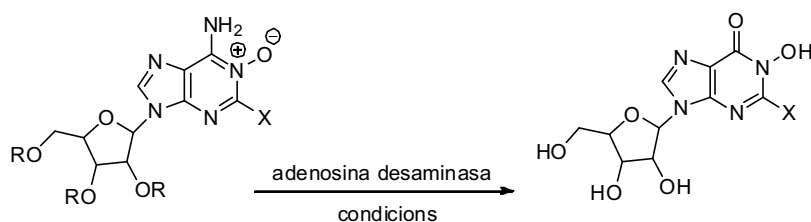
a) Unitat enzimàtica: 1 unitat enzimàtica desaminarà 1 μM d'adenosina a inosina cada minut a 37 °C

b) Conversió a inosina, segons s'estima per CCF del cru de reacció

**Taula 4.5: Proves de desaminació enzimàtica d'adenosina a inosina**

Com queda demostrat a la **Taula 4.5.**, l'enzim funciona perfectament en pocs minuts davant d'adenosina, mentre que l'adenosina triacetilada no reacciona en absolut després de 3 dies en les mateixes concentracions enzimàtiques. Tèrmicament l'enzim es degrada a temperatures superiors a 40 °C després d'unes hores: el tractament d'adenosina a 40 °C amb adenosina desaminasa i tampó pH 7.5 forneix inosina en poques hores, però després de 15 h a aquesta temperatura, una segona càrrega d'adenosina ja no evoluciona cap a inosina. Finalment, sembla ser que l'enzim tolera certes quantitats de dissolvent orgànic, perquè fins a un 10% d'acetona, dioxà o <sup>i</sup>PrOH no afecten sensiblement a la reacció, mentre que un 50% l'atura considerablement. Aquests detalls són importants quan els substrats no són prou solubles en aigua. D'aquesta manera vam arribar a conèixer millor les possibilitats i limitacions de l'enzim. Quedava pendent únicament aplicar-lo al nostre substrat.

Haviem demostrat que calia desacetilar **208** si volíem tenir alguna oportunitat per a que l'enzim fos actiu. La desacetilació de **208** s'havia de fer en condicions molt suaus, contràriament als problemes que teníem amb les amines, el NaOMe reaccionava ràpidament amb el cianur sobre C2 donant lloc a l'ester de metil. Per aquest motiu vam haver de fer la reacció a 0 °C i quantitats mínimes de NaOMe (<1%). Acabada la reacció es va sotmetre **216** a les condicions de desaminació enzimàtica, però vam veure que la reacció tampoc no avançava. Tampoc afegint més enzim i/o escalfant a 38 °C durant uns quants dies ens en vàrem sortir.



Entrada	R	X	U. Enzim <sup>a</sup>	Dissolvent	T (°C)	t (h)	Conv. (%) <sup>b</sup>
1	Ac	CN	44.4	tampó pH 7.5	30	24	0
2	H	CN	44.4	tampó pH 7.5	30	24	0
3	H	COOMe	111	tampó pH 7.5	35	7 dies	0
4	H	H	22.2	tampó pH 7.5	31	24	80

a) Unitat enzimàtica: 1 unitat enzimàtica desaminarà 1 μM d'adenosina a inosina cada minut a 37 °C

b) Conversió a inosina, segons s'estima per CCF del cru de reacció

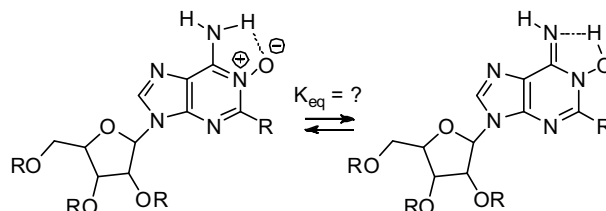
**Taula 4.6: Proves enzimàtiques amb adenosina desaminasa**

Així doncs l'enzim no reconeixia el nostre substrat, ja que la substitució a C2 tornava la molècula totalment inactiva. L'ester de metil **213** va donar exactament els mateixos resultats: únicament es recuperava material de partida.

### b) Emprant fonts de catió nitrosil

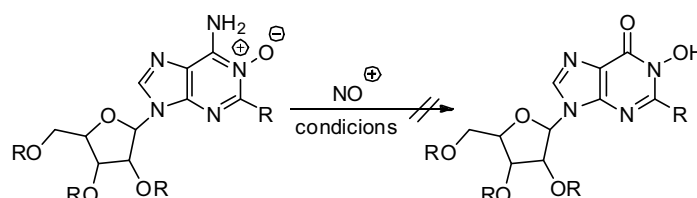
Alternativament confiàvem en que l'ús de NaNO<sub>2</sub> en AcOH<sup>55b,65</sup> o altres fonts de catió nitrosil podrien reaccionar amb l'amina i donar lloc a una sal de diazoni, la qual reaccionaria en el medi aquós donaria el carbonil a C6. Malauradament, una vegada més recuperarem material de partida o bé obtinguérem productes de degradació si es forçaven les condicions. La presència de l'*N*-òxid i la substitució a C2 semblaven modificar fortament la reactivitat de l'amina a C6. Tot i no ser gaire comú, podria ser que en aquest tipus de substrat predominés la forma imina, la qual no reaccionaria amb

el catió nitrosil i no es formarien les corresponents sals de diazoni. Això podria explicar la falta de reactivitat d'aquests productes.



Esquema 4.26

Les proves que es van efectuar, tant amb el cianur **208** com amb l'èster **213** i amb els compostos sense *N*-òxid (per tal d'avaluar també la influència de la substitució a C2 únicament) es detallen a la **Taula 4.7** que segueix:



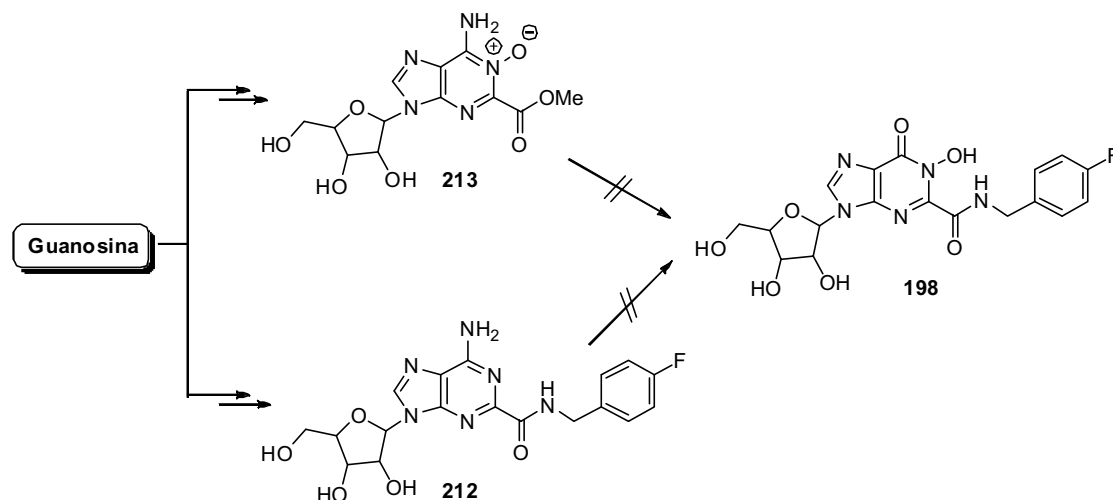
Entrada	R	X	Font NO <sup>+</sup> (eq)	Dissolvent	T (°C)	t (h)	Rdt. (%)
1	Ac	CN	-	THF/H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> aq (2:1)	reflux	15	0 <sup>a</sup>
2	H	COOMe	NaNO <sub>2</sub> (10)	H <sub>2</sub> O/AcOH (3:1)	50	1	0 <sup>a</sup>
3	H	COOMe	NaNO <sub>2</sub> (30)	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> aq (2M)	50	0.5	0 <sup>a</sup>
4	Ac	CN	nitrit d'isopentil (3)	THF/H <sub>2</sub> O (2:1)	reflux	0.5	0 <sup>b</sup>
5	Ac	CN	nitrt d'isopentil (3)	THF/H <sub>2</sub> O (9:1)	50	15	0 <sup>a</sup>
6	Ac	CN	NOBF <sub>4</sub> (2)	MeCN	50	3	0 <sup>a</sup>

a) S'obtenen abundants productes de descomposició

b) Es recupera material de partida únicament

**Taula 4.7: Proves de desaminació**

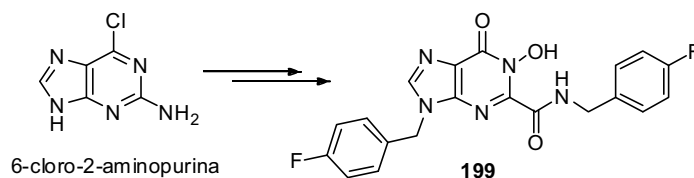
Podem concloure que cap dels reactius que hem emprat ha estat capaç de desaminar la posició C6 de les purines-1*N*-òxid que ens interessaven, de manera que ha resultat impossible arribar al compost **198** que ens havíem marcat com a objectiu.



Esquema 4.27

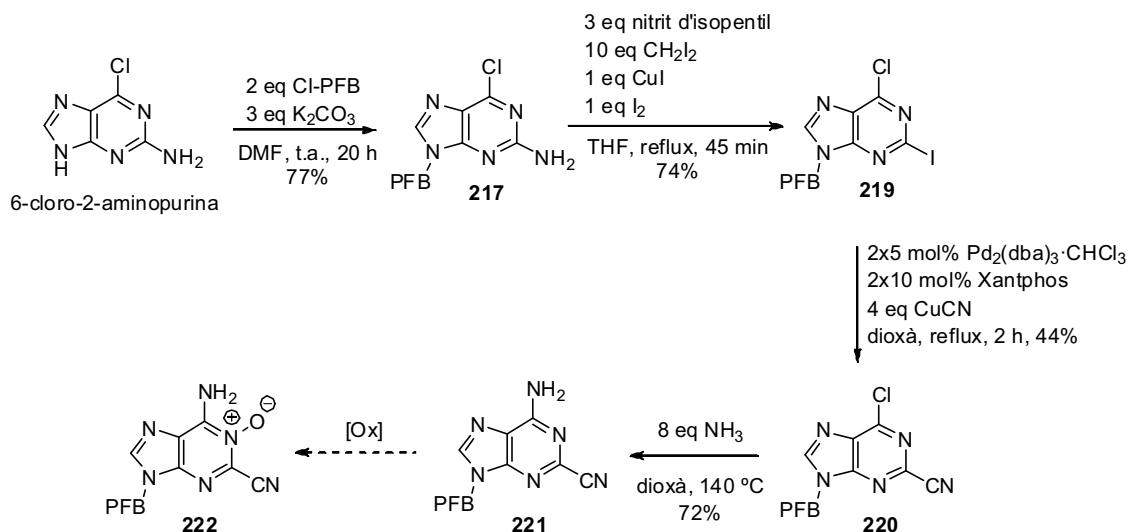
#### 4.2.2. A partir de 2-amino-6-cloropurina

Paral·lelament, també es va treballar amb un anell de purina en lloc de amb el seu nucleòsid. L'objectiu era arribar a un compost anàleg a **198** però que contingué un grup *p*-fluorobenzil en el lloc d'una ribosa, a fi d'evitar que el compost fos tractat com un nucleòsid i que fos incorporat al material genètic erròniament. La síntesi de **199**, el compost objectiu, va començar a partir de 2-amino-6-cloropurina comercial.



Esquema 4.28

La ruta sintètica que vàrem seguir fou la mateixa que en el cas de la guanósina, donat que els dos treballs es van dur a terme en paral·lel. En primer lloc es va introduir el grup *p*-fluorobenzil sobre N9 de l'anell de purina<sup>66</sup> tot obtenint-se un 77% del regioisòmer **217**, que va resultar separable de l'altre regioisòmer, **218**, del que se'n va obtenir un 20%. A continuació, igual com havíem fet amb el nucleòsid, es va iodar la posició C2 via la seva sal de diazoni tot obtenint **219**, i es va canviar aquest iodur per un cianur amb catàlisi de Pd, que ens havia funcionat amb el derivat de guanósina. Finalment, el tractament del cianoderivat **220**, amb amoníac en dioxà, va donar **221**, que havia de ser el precursor que ens conduiria cap a l'*N*-òxid **222** que volíem.



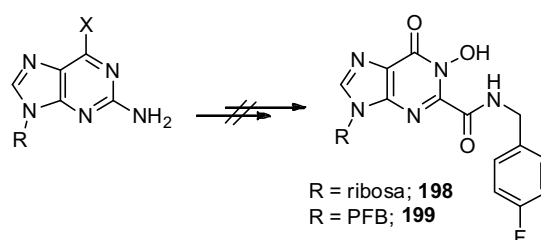
Esquema 4.29

La formació de l'*N*-òxid **222** no ens va anar de cap de les maneres que vàrem provar. Les condicions optimitzades en el cas dels derivats de guanosina (*m*CPBA i AcOOH/AcOH) no van ser adequades per a aquesta oxidació: desapareixia el material de partida tot obtenint mesclades de reacció molt complexes on no vàrem poder identificar l'*N*-òxid **222**.

Per aquesta via no semblava possible arribar a les molècules **198** i **199** que teníem per objectiu. Era necessari arribar-hi a partir d'una nova ruta. La millor manera per fer-ho passava per la construcció de l'anell de purina degudament funcionalitzat.

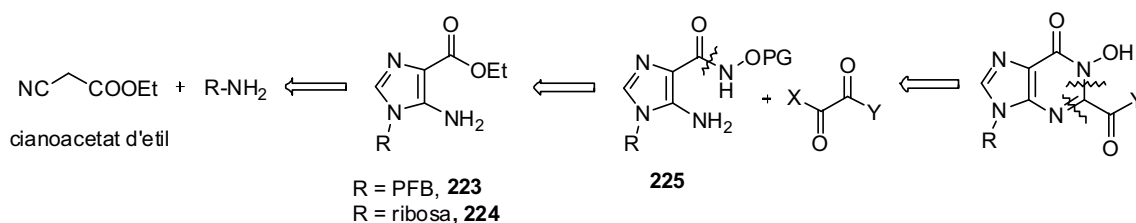
### 4.3. *N*-HIDROXIPURINES PER CONSTRUCCIÓ DE L'ANEL·L DE PIRIMIDINA

Donat que no havíem estat capaços d'obtenir **198** i **199** tot partint de derivats on l'anell de purina ja era format (partint de guanosines i de 6-cloro-2-aminopurina), es va optar per una via paral·lela on construïem nosaltres l'anell de sis (l'anell de pirimidina).



Esquema 4.30

Per exemple, l'oxidació d'N1 de la purina va resultar molt difícil o impossible sobre el substrat que ens interessava (en general vàrem comprovar que amb purines substituïdes a la posició 2 aquesta oxidació era molt complicada), mentre que mitjançant la construcció de l'anell de sis membres es podria entrar una font d'hidroxilamina sobre un ester o derivat carboxílic que ens conduiria en darrer terme a la purina 1-*N*-òxid que volíem. La ruta sintètica que pensàvem seguir es resumeix a continuació:



Esquema 4.31

Es parteix de cianoacetat d'etil, un compost molt assequible comercialment i a partir del qual és descrita la síntesi d'aminoesters d'imidazole *N*-alquilats, uns intermedis clau en la nostra síntesi. Amb l'amina adequada es podria obtenir un imidazole benzilat (**223**) o bé ribosilat (**224**). La reacció de l'ester amb una font d'hidroxilamina ens donaria un aminohydroxamat, **225**, que es podria fer reaccionar amb un derivat oxàlic per acabar donant el tipus de compostos que volem.

Anàlogament, amb aquest mètode, semblava viable l'ús de qualsevol 1,2-aminoester per formar anells de pirimidina, per la qual cosa vam estendre la família de compostos als que deriven de l'àcid antranílic i el 2-aminotereftàlic, que formarien sistemes de quinazolines, com per exemple el compostos **226** i **227** mostrats dessor:

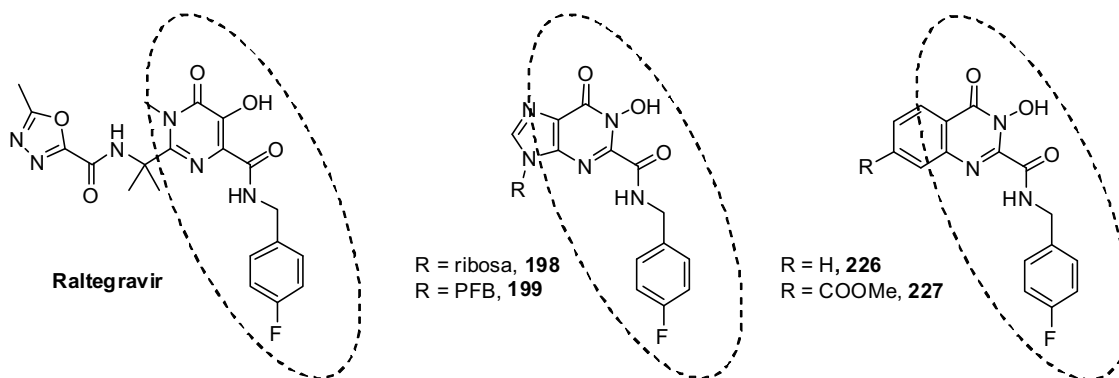
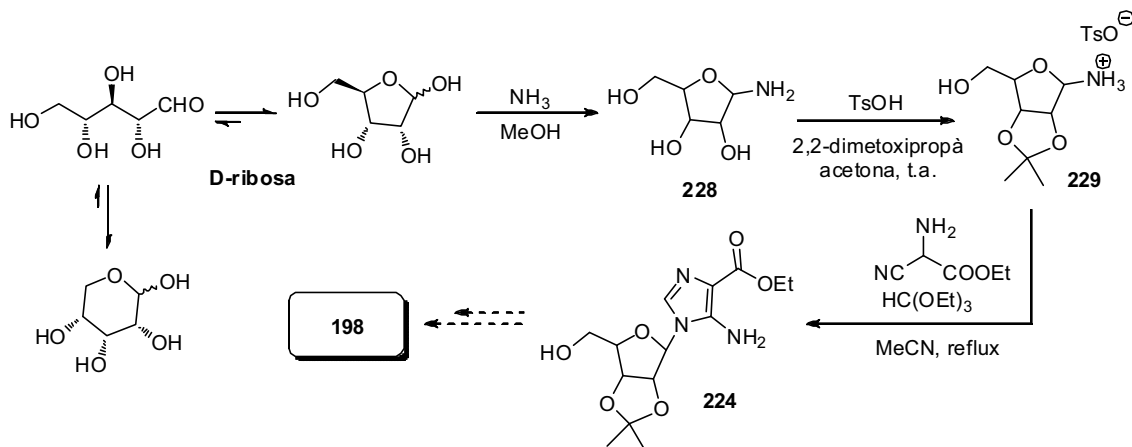


Figura 4.6



### 4.3.1. Proves d'obtenció de 198

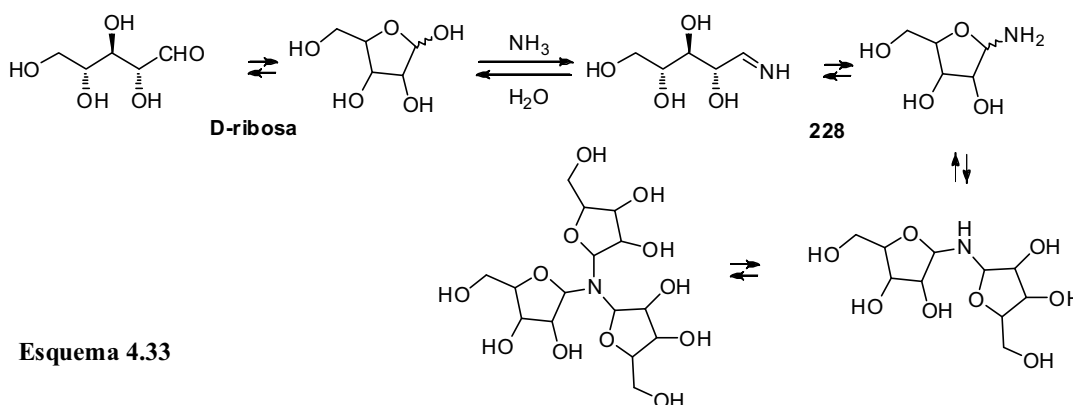
L'aproximació a la síntesi de **198** comença per la formació de l'aminoribosa **228** a partir de la qual es podia preparar<sup>67</sup> l'aminoèster d'imidazole ribosilat **224**.



Esquema 4.32

Així, a partir de **224** caldria aplicar el mètode que hem plantejat anteriorment per arribar satisfactòriament al producte desitjat **198**.

Per a la preparació de l'aminoribosa, **228**, es va seguir el mètode descrit.<sup>67</sup> Aquest consistia a tractar la ribosa amb  $\text{NH}_3$  en MeOH i bombollear-hi més  $\text{NH}_3$  durant uns minuts a fi de saturar la solució. A continuació es deixava reposar la solució al congelador, a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ , durant 1 setmana a fi que precipités, aïllant l'aminosucre per filtració. Però malgrat els nostres esforços per aïllar **228** no ens en vam sortir: una vegada precipitava suposadament **228** en el medi de reacció i intentàvem filtrar els cristalls formats, aquests semblaven hidratar-se molt ràpidament formant-se de nou ribosa o bé perdent amoníac, tot dimeritzant o trimeritzant.



Esquema 4.33

Aparentment mentre hi havia un gran excés d'amoniac en el medi l'espècie predominant era **228**, que acabava per precipitar, però semblava tenir molta tendència a perdre amoniac.

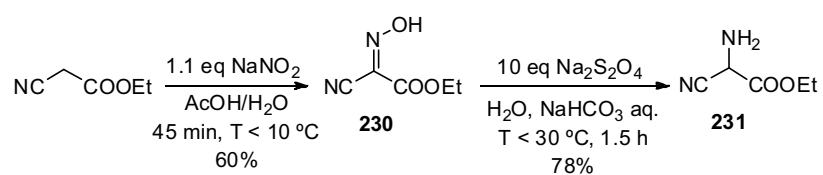
Malgrat els múltiples experiments efectuats amb l'objectiu d'evitar la descomposició de **228** ens va resultar impossible aïllar el producte, de manera que vam centrar els nostres esforços cap a la preparació d'altres derivats.

### 4.3.2. Síntesi del compost 199

Aquest producte es va sintetitzar a partir de **223**, que es preparava en poques etapes a partir de *p*-fluorobenzilamina, cianoacetat d'etil i ortoformiat d'etil per mitjà de mètodes coneguts.<sup>68</sup> A continuació, tal com s'ha explicat, s'hauria de buscar la manera de formar un hidroxamat sobre l'ester i ciclar el compost amb un derivat oxàlic.

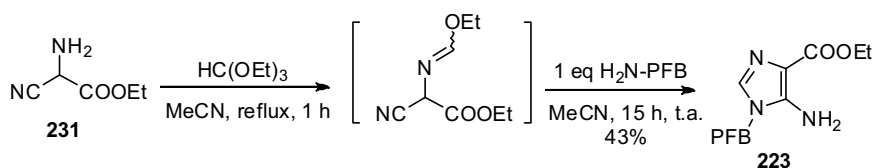
#### 4.3.2.1. Preparació de l'aminoester 223

La síntesi de **199** la volíem assolir per mitjà de l'aminoester d'imidazole **223**. Per això, havíem de preparar 2-amino-2-cianoacetat d'etil, **231**, el qual s'obtenia en dues etapes a partir de cianoacetat d'etil. El tractament amb nitrit de sodi i AcOH, generava l'oxima **230** amb un rendiment moderat. Aquesta oxima era reduïda amb ditionit de sodi ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ )<sup>68a</sup> obtenint 2-amino-2-cianoacetat d'etil, **231**, un compost molt inestable que havia de ser emprat directament a la següent etapa.



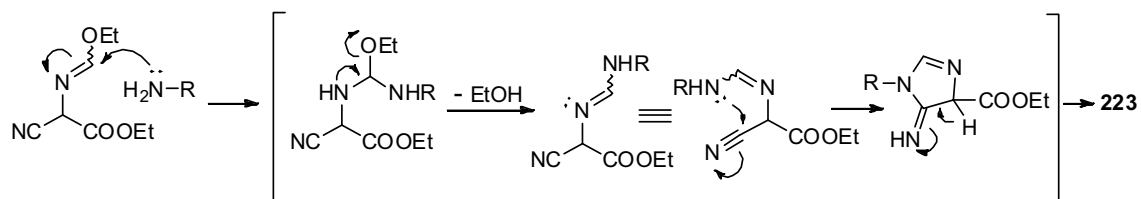
Esquema 4.34

Es va tractar **231** amb ortoformiat d'etil a reflux de MeCN per donar l'imidat intermedi mostrat dessota, que es va fer reaccionar immediatament amb *p*-fluorobenzilamina fornint l'aminoester desitjat **223** amb rendiments moderats.



Esquema 4.35

Mecanísticament, la formació de **223** es podria explicar com mostra l'esquema següent:

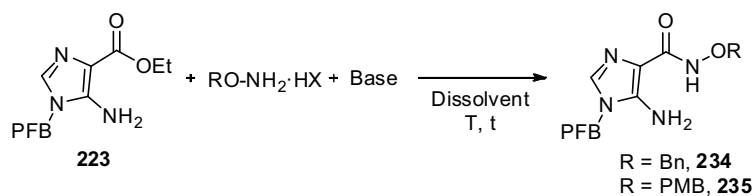


Esquema 4.36

Seguint els plans que teníem previstos, el següent pas era la formació d'un hidroxamat sobre l'ester de **223**.

#### 4.3.2.2. Proves de formació de l'hidroxamat de **223**

A partir de **223** es podria introduir una hidroxilamina *O*-protegida sobre l'ester, formant-se així l'hidroxamat que buscàvem. Les fonts d'hidroxilamina que vam provar foren HO-NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, HO-NH<sub>2</sub>·HCl, TMSO-NH<sub>2</sub>, TBSO-NH<sub>2</sub>, BnO-NH<sub>2</sub>·HCl i PMBO-NH<sub>2</sub>·HCl (**232**, que vam preparar a partir de *N*-hidroxiftalimida, passant per **233**), però no totes van funcionar de la mateixa manera. Semblava que per elles soles (alliberant les que contenen HCl amb 1 eq de base) no eren capaces d'addicionar-se sobre l'ester ni escalfant, recuperant material de partida (dades no mostrades a la Taula). Ara bé, quan s'afegia un excés d'una base forta al medi,<sup>69</sup> com LiHMDS, a fi de formar l'amidur de la hidroxilamina corresponent, únicament la BnO-NH<sub>2</sub>·HCl i la PMBO-NH<sub>2</sub>·HCl es van addicionar amb bons rendiments sobre **223** (entrades 11-13). Les hidroxilamines *O*-sililades no van reaccionar i es va recuperar l'ester de partida. És possible que la diferència de pK<sub>a</sub> respecte al LiHMDS fos més gran i no s'arribés a formar l'amidur en suficient proporció. Per això, vam tractar una d'elles amb BuLi (entrada 15) a fi d'assegurar la formació de l'amidur, però tampoc així s'assoliren els hidroxamats corresponents. Aquestes hidroxilamines *O*-sililades no eren prou reactives o bé es degradaven quan formàvem l'anió. Les hidroxilamines amb l'hidroxil lliure (HO-NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O i HO-NH<sub>2</sub>·HCl) no van ser tractades amb bases fortes ja que, un cop haguessin reaccionat els protons de l'aigua o l'HCl, el protó que s'arrencaria seria el de l'hidroxil, cosa que no ens interessava. Tot i així, es van assajar algunes reaccions a 170 °C en un tub tancat sense que s'observés la formació de l'àcid hidroxàmic corresponent (entrades 1-6). A la següent Taula es resumeixen els resultats obtinguts:



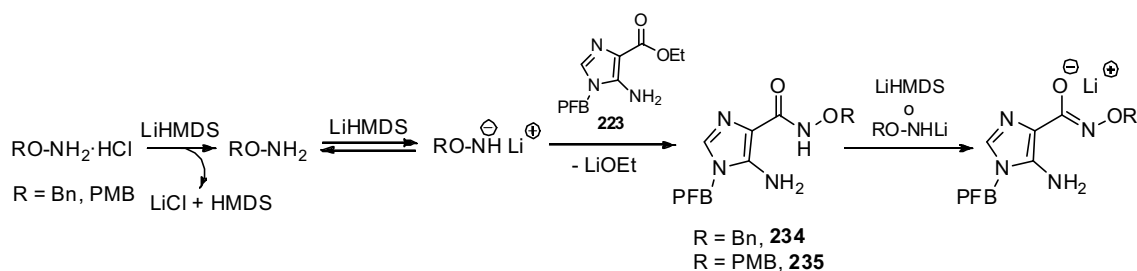
Entrada	Font d'H <sub>2</sub> N-OH			Base (eq)	Dissolvent	T (°C)	t (h)	Rdt. (%)
	X <sup>-</sup>	R (GP)	eq					
1	OH	H	3.0	-	dioxà	80	4	0 <sup>a</sup>
2	OH	H	20	-	dioxà	60	24	0 <sup>a</sup>
3	OH	H	5.0	-	MeOH	100	2	0 <sup>a</sup>
4	OH	H	5.0	-	dioxà	100	2	0 <sup>a</sup>
5	OH	H	5.0	-	dioxà	140	2	0 <sup>a</sup>
6	OH	H	5.0	-	dioxà	170	2	0 <sup>a</sup>
7	Cl	H	2.0	py (excés)	py	t.a.	15	0 <sup>a</sup>
8	Cl	H	2.0	py (excés)	py	reflux	15	0 <sup>b</sup>
9	Cl	H	2.0	KHCO <sub>3</sub> (20)	MeOH/H <sub>2</sub> O	t.a.	96	0 <sup>a</sup>
10	Cl	H	2.0	NaOMe (2)	MeOH	60	24	0 <sup>a</sup>
11	Cl	Bn	1.3	LiHMDS (4)	THF	0	3	90
12	Cl	PMB	1.4	LiHMDS (4)	THF	0	0.5	72
13	Cl	PMB	1.6	LiHMDS (5)	THF	0	0.5	83
14	-	TBS	1.5	LiHMDS (3)	THF	0 a t.a.	72	0 <sup>a</sup>
15	-	TMS	1.5	LiHMDS (3)	THF	0 a t.a.	15	0 <sup>a</sup>
15	-	TMS	2.0	BuLi (1.8)	THF	-90 a t.a.	15	0 <sup>a</sup>

a) Es recupera exclusivament material de partida

b) S'obtenen nombrosos productes de degradació

**Taula 4.8: Formació d'hidroxamats per reacció d'hidroxilamines i esters**

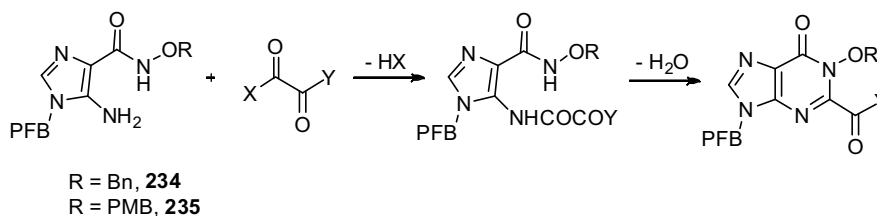
Com es veu a la **Taula 4.8**, cal bastant excés de base respecte a la hidroxilamina. Això es deu al fet que, a part de neutralitzar l'HCl, la quantitat d'amidur d'hidroxilamina que es forma en solució està en equilibri amb la base que hi afegim, que també és un amidur. Per tant, com més quantitat de base més desplaçat està l'equilibri. Altrament, s'ha de considerar que l'hidroxamat que es va formant té un protó d'amida que també és més àcid que l'amidur.



Esquema 4.37

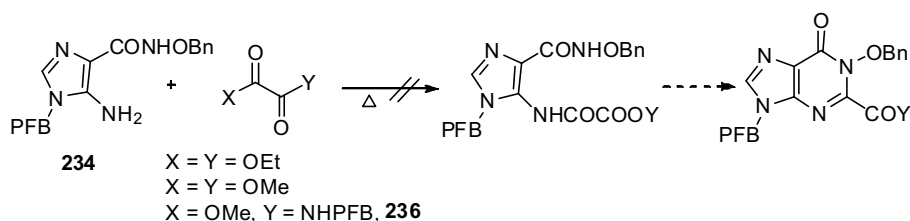
#### 4.3.2.3. Reaccions dels hidroxamats **234** i **235** amb oxalats

Una vegada tinguérem l'hidroxamat (protegit en forma d'èter de benzil (**234**) o de PMB (**235**)), el vam fer reaccionar amb un derivat de l'àcid oxàlic en presència de base. L'objectiu era obtenir compostos cíclics directament, però si s'obtenien intermedis oberts serien un bon substrat per dur a terme la posterior ciclació.



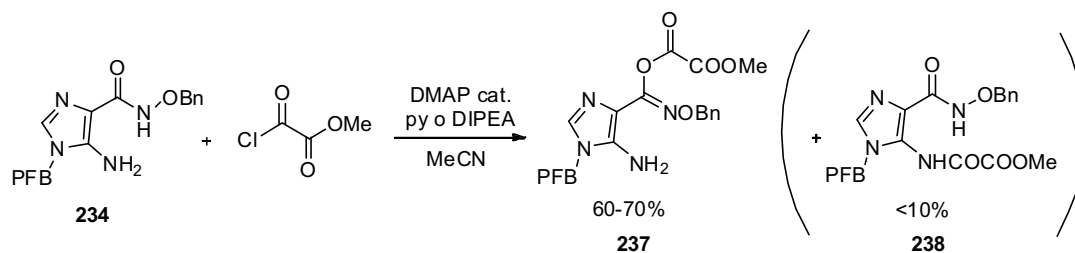
Esquema 4.38

El compost **234** es va tractar amb oxalat de dietil i etòxid de sodi en etanol com a primer recurs. Aquest procediment derivava del mètode proposat per Bevan *et al.*<sup>70a</sup> per a la ciclació d'aminocarboxamides. Segons els autors, es genera directament el producte ciclat<sup>70a,b</sup> En el nostre cas es recuperava material de partida inalterat. L'ús d'oxalat de dietil com a dissolvent a reflux també era descrit,<sup>70c-d</sup> però tampoc va donar el producte esperat. En aquest cas es degradava el material de partida a mesura que passava el temps, mentre que a temperatures inferiors no s'observava reacció. L'oxalat de dimetil, menys impedit, i el 2-(4-fluorobenzilamino)-2-oxoacetat de metil (la monoamida **236**) tampoc van donar els resultats esperats en les mateixes condicions, degradant-se els productes de nou en forçar les condicions.



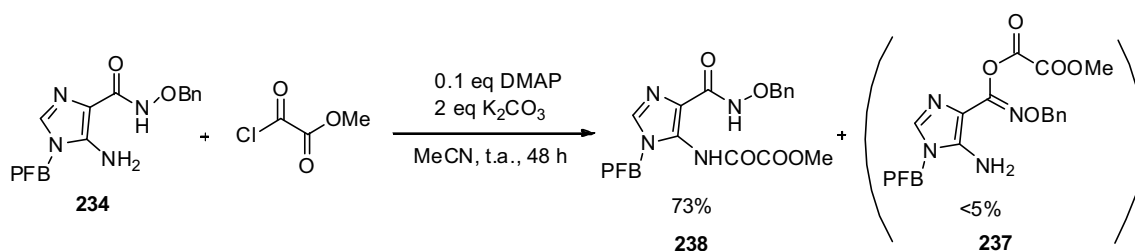
Esquema 4.39

A la vista d'aquests mals resultats, vam passar a cercar un derivat oxàlic més reactiu: el 2-cloro-2-oxoacetat de metil. Aquest clorur d'àcid hauria de reaccionar amb el grup amino de **234** tot donant l'amida **238** majoritàriament. Ara bé, emprant bases solubles en dissolvents orgànics, com són la DIPEA o la piridina, s'obtenia majoritàriament el producte de reacció sobre l'oxigen de l'hidroxiamat, **237**. Això passava fins i tot en presència de quantitats catalítiques de DMAP, que en teoria havia d'afavorir la isomerització cap a l'amida **238**, termodinàmicament més estable.



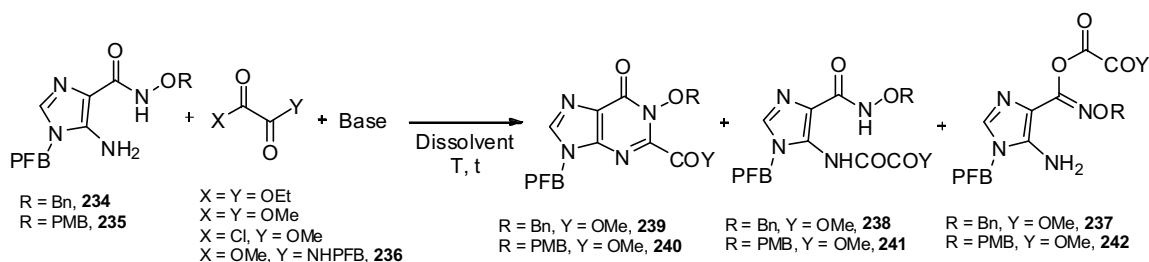
Esquema 4.40

Aquest fet podria explicar-se si les amines terciàries desprotonaven parcialment l'NH de l'hidroxiamat i la reacció tenia lloc a través de l'oxigen del CONHOR, que és un nucleòfil dur, que tendria a reaccionar amb electròfils durs, com és el CO d'un clorur d'àcid. Aquest problema es va solucionar emprant  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en suspensió com a base i DMAP. Es va obtenir **238** amb un 73% de rendiment. En absència de DMAP s'obtenien mescles de regioisòmers novament.



Esquema 4.41

Es van provar altres condicions amb bases i additius, però en tots els casos es degradava el producte, o no avançava la reacció, o bé es formava **237** majoritàriament. A continuació es resumeixen els experiments que es van dur a terme:



Entrada	Font d'oxalat		R	Base (eq) i additius	Dissolvent	T (°C)	t (h)	Rdt (%)		
	X	Y (eq)						cíclic	obert	<i>O</i> -acilat
								<sup>o</sup> 239	<sup>o</sup> 238	<sup>o</sup> 237
								<sup>o</sup> 240	<sup>o</sup> 241	<sup>o</sup> 242
1	OEt	OEt (2)	Bn ( <b>234</b> )	Na (2)	EtOH	reflux	15	0 <sup>a</sup>	0	0
2	OEt	OEt (8)	Bn ( <b>234</b> )	Na (8)	EtOH	reflux	15	0 <sup>a</sup>	0	0
3	OEt	OEt (12)	Bn ( <b>234</b> )	-	DMF	reflux	3	0 <sup>a</sup>	0	0
4	OEt	OEt (5)	Bn ( <b>234</b> )	-	-	180	3	0 <sup>b</sup>	0	0
5	OMe	OMe (6)	Bn ( <b>234</b> )	-	-	100	15	0 <sup>c</sup>	0	0
6	OMe	NHPFB (6)	Bn ( <b>234</b> )	-	DMF	reflux	15	0 <sup>b</sup>	0	0
7	OMe	NHPFB (3)	Bn ( <b>234</b> )	-	-	110	8	0 <sup>a</sup>	0	0
8	OMe	NHPFB (3)	Bn ( <b>234</b> )	-	-	140	8	0 <sup>b</sup>	0	0
9	Cl	OMe (1)	Bn ( <b>234</b> )	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1)	MeCN	t.a.	2	0	13	27
10	Cl	OMe (3)	Bn ( <b>234</b> )	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3) DMAP (0.1)	MeCN	t.a.	48	0	73	<5
11	OMe	OMe (8)	PMB ( <b>235</b> )	tamís 4 Å	-	200 <sup>d</sup>	0.15	0 <sup>b</sup>	0	0
12	OMe	OMe (8)	PMB ( <b>235</b> )	NaH (1)	DMF	100	20	0 <sup>a</sup>	0	0
13	Cl	OMe (2)	PMB ( <b>235</b> )	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.5) TMSCl (1.1)	MeCN	0	3	0 <sup>b</sup>	0	0
14	Cl	OMe (3)	PMB ( <b>235</b> )	py (5) DMAP (0.1)	MeCN/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1:1)	0	0.5	0	10	70
15	Cl	OMe (3)	PMB ( <b>235</b> )	DIPEA (5) DMAP (0.2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	48	0	0	60

a) Es recupera exclusivament material de partida

b) Els productes descomponen en múltiples subproductes

c) S'obté un 26% de producte descarboxilat sobre la posició C2 de la purina, cíclic.

d) Reacció duta a terme al microones (MW)

**Taula 4.9: Proves de ciclació amb derivats oxàlics**

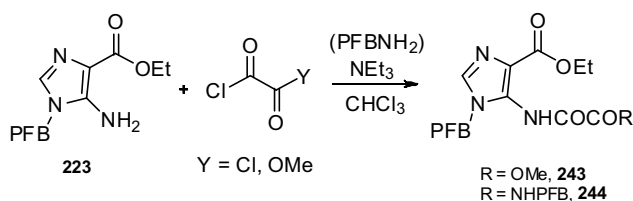
Com es veu a la **Taula 4.9**, en cap de les condicions provades es va poder preparar el derivat cíclic (la purina) directament, però sí vàrem poder obtenir els derivats oberts **238** i **241** (hidroxamats protegits en forma de Bn i PMB respectivament). Els productes *O*-acilats **237** i **242** podien ser isomeritzats a **238** i **241** en presència de DMAP cat. Però aquests derivats tampoc es van poder activar de cap manera per tal que evolucionessin cap als productes cíclics **239** o **240**.



Esquema 4.42

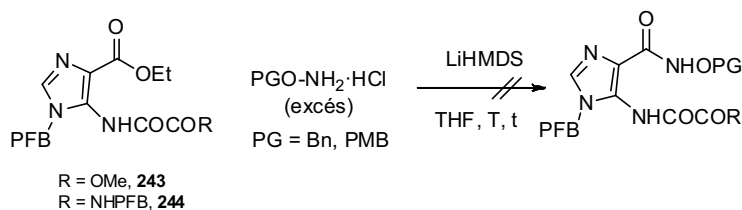
#### 4.3.2.4. Reacció de 223 amb clorurs d'oxalil

Paral·lelament a això, vam provar una ruta alternativa on partíem de l'aminoester **223**. Sobre aquest compost, en no contenir encara l'hidroxiamat, no podíem esperar els problemes d'*O*-acilació que teníem anteriorment amb els clorurs d'àcid. Amb el clorur de 2-oxoacetat de metil es va obtenir un 56% de **243**. També vam preparar **244** directament a partir de **223**, tot tractant-lo amb clorur d'oxalil i 4-fluorobenzilamina seqüencialment, amb un rendiment del 32%.



Esquema 4.43

Malauradament, amb aquests compostos no vam ser capaços d'atacar l'ester per formar l'hidroxiamat corresponent. En forçar les condicions escalfant o formant l'amidur del derivat d'hidroxiilamina (amb LiHMDS, tal com fèiem anteriorment) tampoc es van obtenir bons resultats.

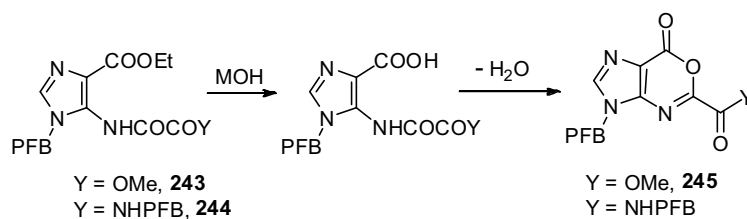


Esquema 4.44

##### 4.3.2.4.1. Formació d'oxazinones

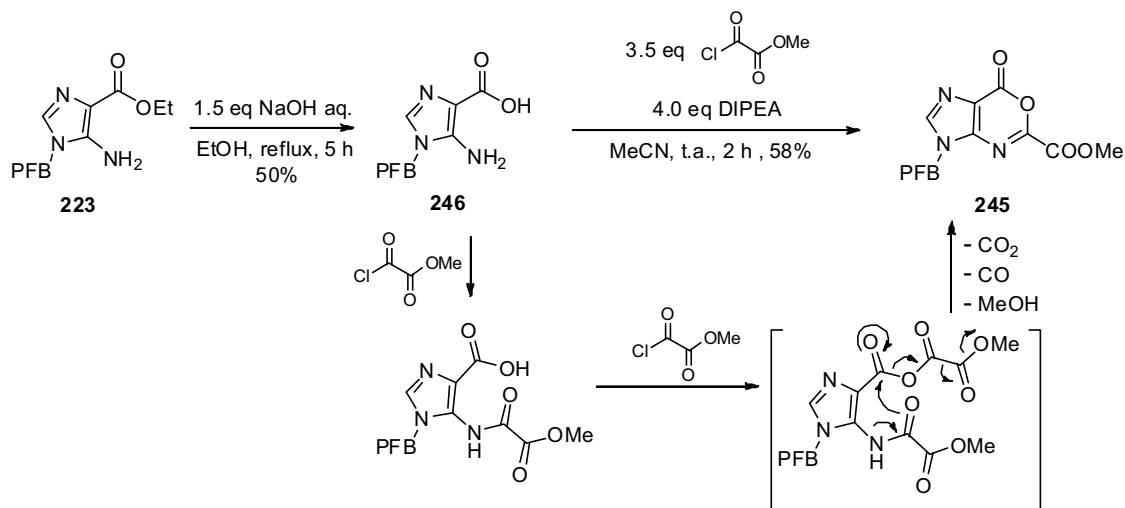
Finalment, una tercera via que vam abordar fou la de preparar una oxazina (una oxazinona) i fer-la reaccionar amb hidroxilamina (o un derivat protegit). Pensàvem preparar aquesta oxazinona a partir de **244**. La idea era saponificar l'ester i tractar l'àcid corresponent amb un agent deshidratant.





Esquema 4.45

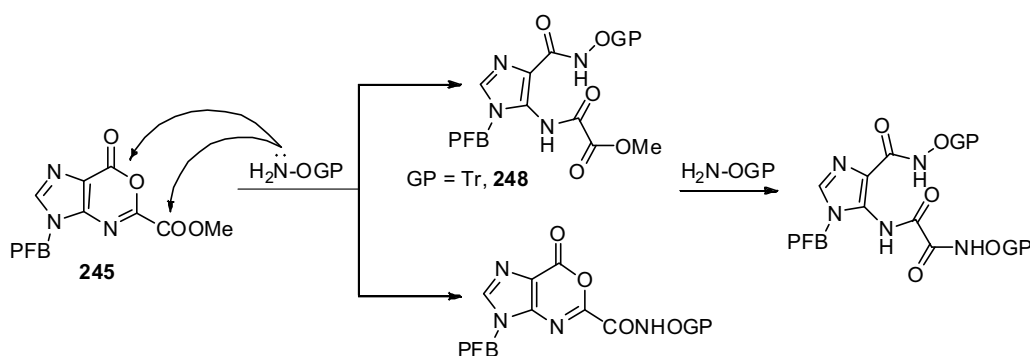
La saponificació de **244** amb NaOH en dioxà/aigua no va avançar ni escalfant a reflux, així que vam descartar treballar amb aquest compost. Semblava que el NaOH arrencava els protons àcids de l'amida a C2 desactivant molt l'atac de nucleòfils sobre l'ester. Tampoc **243** semblava viable, perquè contenia un segon ester que també podia ésser saponificat. Per sort sí es va aconseguir saponificar **223** tot donant l'àcid **246** amb un 50% de rendiment. Aquest àcid es va fer reaccionar amb clorur de 2-oxoacetat de metil (el monoclòrur de l'oxalat), tot buscant l'atac de l'amina a C2, però ens va sorprendre gratament obtenir directament l'oxazina que buscàvem **245**, sense que s'arribessin a apreciar intermedis oberts. Calgueren 3.5 eq de clorur de 2-oxoacetat de metil per completar la reacció, perquè un d'ells es consumia com a agent deshidratant i és possible que un segon equivalent s'unís sobre l'anell d'imidazole, trencant-se *a posteriori* en el *work-up*.



Esquema 4.46

#### 4.3.2.4.2. Proves d'obertura de l'oxazinona **245**

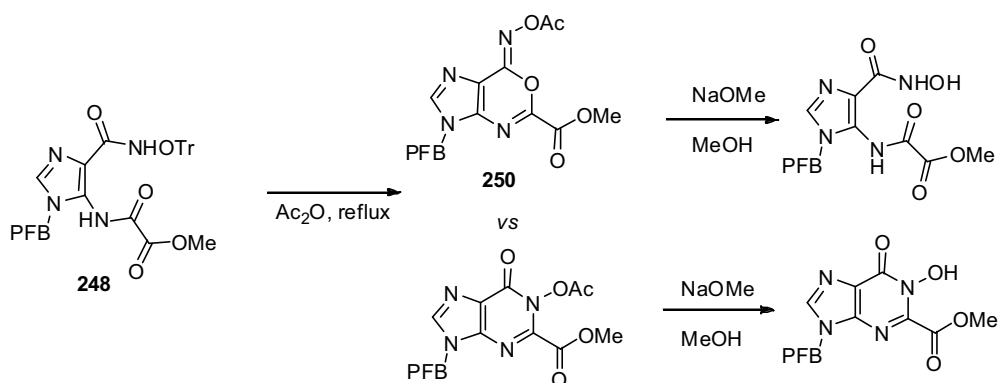
L'oxazinona **245** es va tractar amb les hidroxilamines de què disposàvem, però en general es va veure que no reaccionava massa bé. La hidroxilamina que menys problemes ens va donar va ser H<sub>2</sub>N-OTr (**247**), la qual va donar un rendiment del 28% de producte **248** obert. La resta no tenien una reacció gens neta i donaven subproductes de difícil separació. És possible que en part es formés una amida (hidroxamat) sobre l'ester juntament amb productes d'obertura de l'oxazinona **245**; aquests productes, més polars, no es van poder recuperar cromatogràficament.



Esquema 4.47

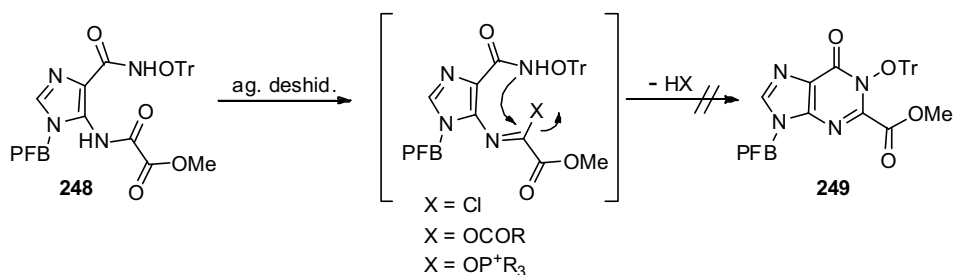
#### 4.3.2.4.3. Ciclació de l'intermedi obert **248**

La ciclació de **248** no va resultar gens fàcil. Hi havia descrites reaccions semblants on s'usava Ac<sub>2</sub>O a reflux com a dissolvent i un agent deshidratant alhora.<sup>71</sup> Quan vàrem assajar aquestes condicions obteníem, en gran part, productes de descomposició i en lloc de **249**, un producte cíclic acetilat, que vam assignar a l'estructura **250**. Suposem que es tractava de **250** ja que, quan vàrem desprotegir el grup acetil amb NaOMe, es va obtenir novament un producte obert, desacetilat. En principi, l'obertura de l'anell no hagués tingut lloc amb l'anell de purina format (tot i que l'atac de nucleòfils sobre C2 també és possible amb purines N1-òxid no substituïdes a C2, pensem que si la posició és substituïda es genera suficient impediment estèric per evitar aquest atac), així que vam sospitar que **248** havia ciclat cap a l'oxazina **250**.



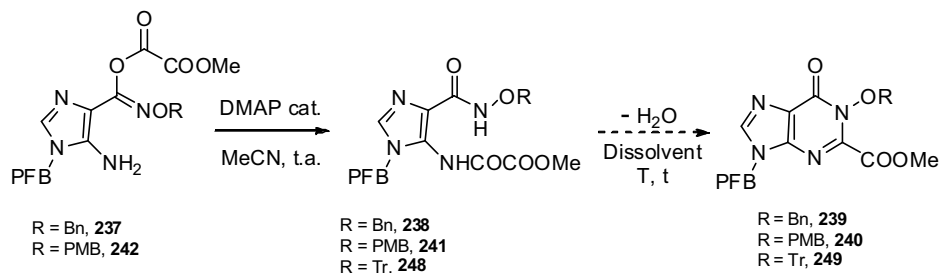
Esquema 4.48

Altres condicions per tal de dur a terme la ciclació també van resultar fallides. Es degradava el producte molt ràpidament en escalfar o en tractar-lo amb diferents agents que activessin alguna posició o amb agents deshidratants.



Esquema 4.49

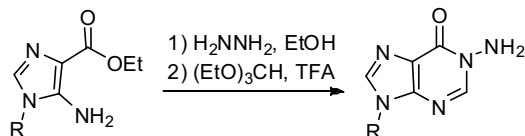
El principal problema era que hi havien dues posicions susceptibles de ser activades, l'amida i l'hidroxamat. Només l'activació de l'amida (sempre que l'hidroxamat no s'activés també) podia conduir al producte desitjat (vegeu 238, 241 i 248). Segurament es produïen mesclades de tots els productes possibles, ja que no semblava que es pogués activar selectivament només una d'elles. En la pràctica, no va ser possible trobar unes condicions ni uns reactius que donessin lloc a la ciclació desitjada cap a 239, 240 o 249.



Esquema 4.50

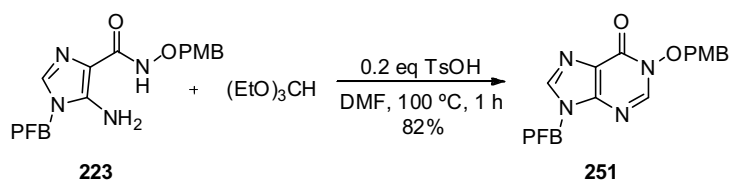
#### 4.3.2.5. Formació de l'anell de pirimidina per reacció amb ortoesters

L'anell de purina pot ésser construït també a partir de **223** i ortoformat d'etil amb catàlisi àcida. Tot i això només són descrites la formació de purines no substituïdes sobre C2 per aquests mètodes.<sup>72</sup> Per exemple:



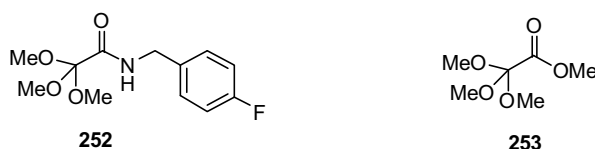
Esquema 4.51

A fi de provar la ciclació descrita amb el nostre substrat, vàrem tractar **223** amb ortoformat d'etil i catàlisi de TsOH en DMF com a dissolvent. Aquestes condicions van resultar bones i es va obtenir un 82% de **251** com a producte únic.



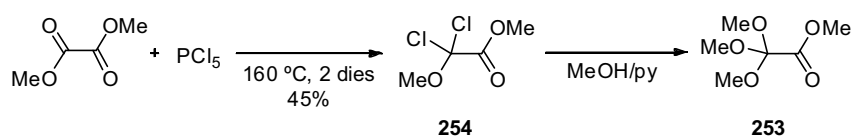
Esquema 4.52

En aquest context vàrem pensar d'elaborar un ortoester funcionalitzat de manera que, després de ciclitzar, la posició C2 de la purina romangués substituïda, idealment amb una *N-p*-fluorobenzil amida o bé amb un ester que posteriorment convertiríem en amida. Així, els ortoesters que ens interessarien serien els següents derivats de tipus "oxàlic":



Esquema 4.53

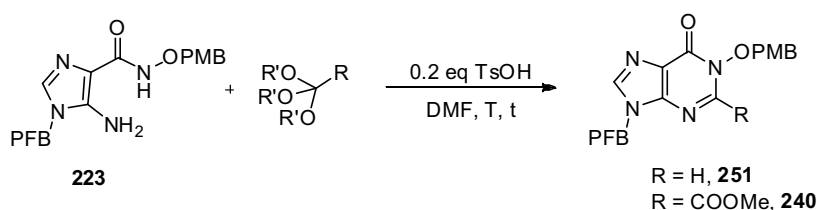
És descrita la preparació de 2,2,2-trimetoxiacetat de metil (**253**) a partir d'oxalat de dimetil, per tractament amb  $\text{PCl}_5$  seguit de l'addició de MeOH i piridina.<sup>73</sup> Així vàrem obtenir aquest derivat sense més complicacions.



Esquema 4.54

Aquest mètode no semblava aplicable a l'amida **236** (per a la preparació de **252**), ja que en primer lloc es formaria el corresponent clorur d'imidoïl i s'obtindrien subproductes no desitjats. Per això, vam preparar únicament el derivat **253**, amb la idea que reaccionaria de manera anàloga al ortoformiat d'etil i donaria lloc a purines substituïdes a C2. Efectivament, la reacció de **223** amb **253** va donar **240** com a producte únic, amb molt bon rendiment, que es va poder aïllar per precipitació del cru.

Es va optimitzar aquesta reacció tant amb ortoformiat d'etil com amb **253**, tal com es mostra a la **Taula 4.10**.



Entrada	Font d'ortoformiat		T (°C)	t (h)	Rdt. (%)
	R'	R (eq)			
1	Et	H (8)	153 (reflux)	20	31 <sup>a</sup>
2	Et	H (8)	100	1	82
3	Et	H (4)	100	1	83
4	Me	COOMe (8)	100	1	95
5	Me	COOMe (4)	100	1	74 <sup>b</sup>
6	Me	COOMe (2)	100	20	59 <sup>c</sup>

a) S'obtenen productes de degradació

b) La reacció fou completa

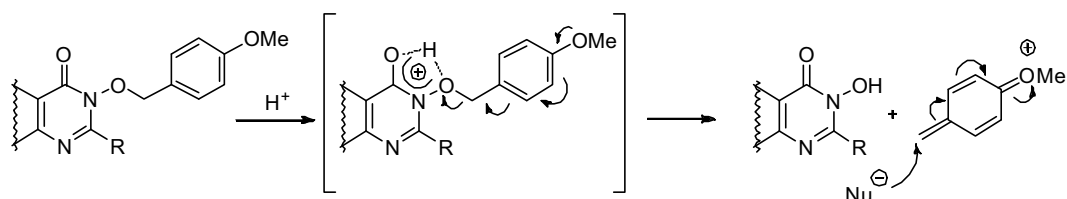
c) Es recupera material de partida

**Taula 4.10: Reacció d'aminohidroxamats amb ortoformiats**

Així doncs, sembla que les condicions òptimes són: 4 equivalents d'ortoformiat per completar la reacció, 1 h a 100 °C en DMF com a dissolvent (entrades 3 i 4) i presència de 0.2 eq de TsOH. Aquestes varen ser les condicions que vam emprar a partir d'aquest moment.

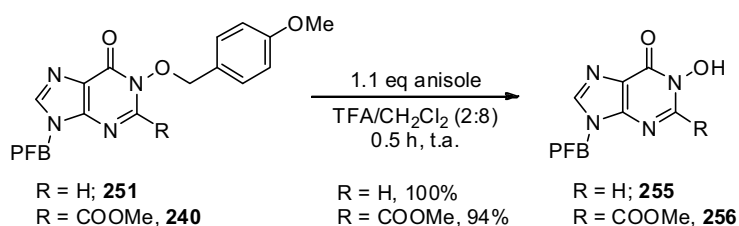
Per a la desprotecció del grup PMB teníem nombroses possibilitats. El tractament amb un àcid fort sempre és una opció a tenir en compte amb grups benzílics, juntament amb la hidrogenació catalítica. Per al PMB, en concret, són viables mètodes oxidatius amb CAN o DDQ com a alternativa als suara mencionats. En primer lloc vam provar el tractament amb àcid, concretament amb TFA, doncs els mètodes oxidatius (CAN i DDQ) podien oxidar-nos el grup N-OH que s'aniria alliberant. De la mateixa manera, la hidrogenació catalítica podia reduir aquest grup N-OH. La ruptura amb àcid

del PMB es basa en la protonació del grup hidroxamat seguida per la formació d'un catió benzílic (promoguda pel grup 4-OMe) que idealment és captat per algun additiu del medi o nucleòfil present.



Esquema 4.55

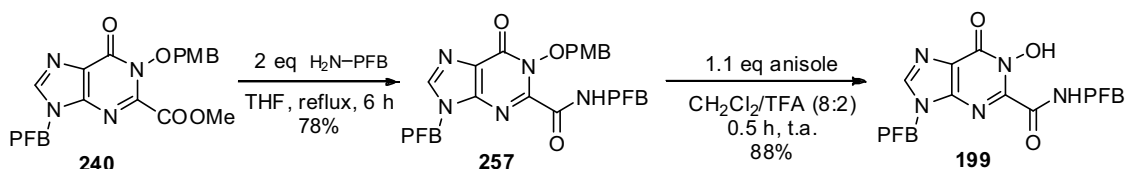
En el nostre cas vam emprar el sistema TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i anisole (anisol, metoxibenzen) com a additiu. Es van provar aquestes condicions sobre el substrat **251**, tot obtenint-se quantitativament l'acid hidroxàmic **255**. De la mateixa manera, amb l'ester **240** i en les mateixes condicions es va arribar a un 94% de l'acid hidroxàmic **256**.



Esquema 4.56

#### 4.3.2.6. Formació de l'amida de *p*-fluorobenzil i obtenció de **199**

Havent assajat la desprotecció d'aquests hidroxamats de PMB amb bons resultats, ens calia veure si podíem convertir l'ester **240** a l'amida **257**. En tractar **240** amb 2 eq de *p*-fluorobenzilamina a reflux de THF es va obtenir **257** amb bon rendiment. Les condicions de desprotecció que havíem optimitzat per desprotegir el PMB amb TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> també van funcionar amb molt bon rendiment sobre aquest substrat. Així vam obtenir **199**.



Esquema 4.57

A fi de comparar la influència de la cadena unida a C2, es va saponificar **240** amb NaOH, satisfactòriament, però en acidificar per aïllar l'àcid **258**, aquest va descarboxilar en pocs minuts.

Aquests compostos es van enviar a avaluar (Dr. J.-F. Mouscadet, ENS Cachan, Paris) però malauradament cap d'ells va donar activitat anti-VIH.

### 4.3.3. A partir de l'antranilat d'etil: preparació de **226**

A partir de l'antranilat d'etil comercial, tot treballant en paral·lel amb els derivats de purina per a la preparació de **199**, es va cercar una ruta cap al derivat de quinazolina **226**.

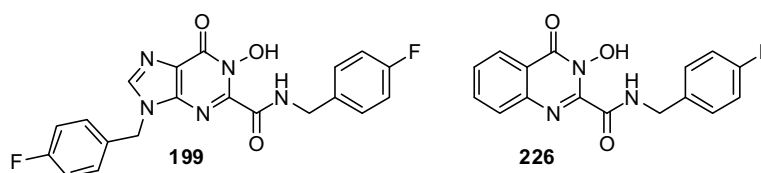
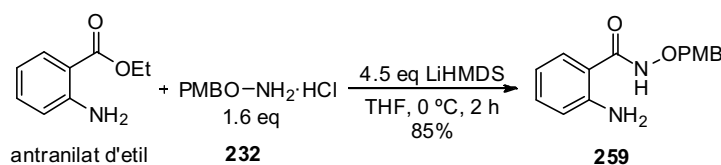


Figura 4.7

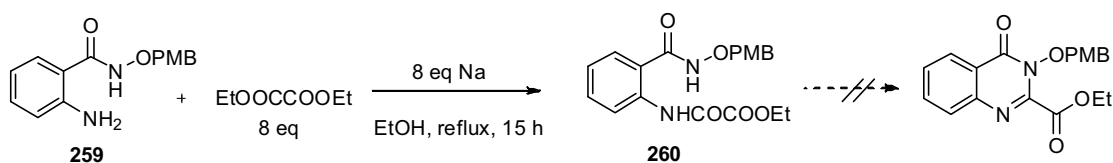
#### 4.3.3.1. Proves de ciclació amb derivats de l'àcid oxàlic

En primer lloc es va obtenir l'hidroxamat **259** per reacció amb la hidroxilamina **232**. En aquest cas també amb bon rendiment:



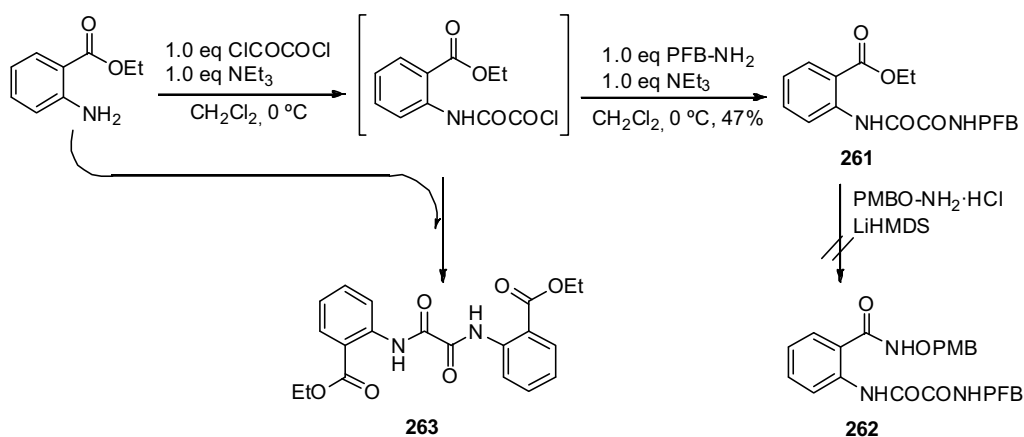
Esquema 4.58

Per a **259** les condicions de Bevan *et al.*<sup>70a</sup> (amb oxalat de dietil i NaOEt), que no van anar bé amb els derivats d'imidazole, donaren en aquest cas l'intermedi obert **260**. Aquest derivat es va tractar amb Ac<sub>2</sub>O a reflux (com a agent deshidratant), però es va degradar ràpidament en escalfar.



Esquema 4.59

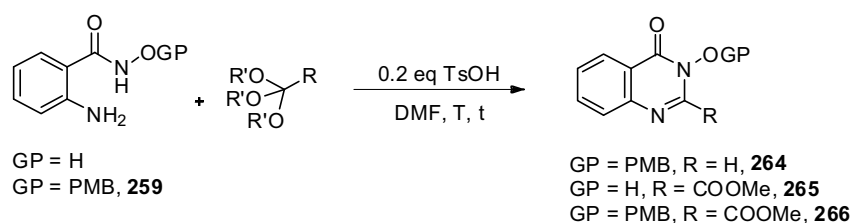
De la mateixa manera, amb l'antranilat d'etil, clorur d'oxalil i *p*-fluorobenzilamina es va preparar el compost **261**. La formació de la diamida dimèrica de l'antranilat **263** es podia minimitzar tot afegint el primer equivalent de NEt<sub>3</sub> molt lentament. Però tampoc aquest derivat va reaccionar amb la hidroxilamina de PMB **232**: en lloc de donar l'hidroxiamat **262**, el material de partida es degradava en forçar les condicions (escalfant o treballant amb l'anió de tipus amidur).



Esquema 4.60

#### 4.3.3.2. Cicllació de 2-aminohidroxiams amb ortoformiats

Vam aprofitar les condicions de ciclació que havíem optimitzat amb ortoformiats i imidazoles per a la preparació de **199**. Es va tractar **259** amb ortoformiat d'etil (com a model) i amb 2,2,2-trimetoxiacetat de metil, en DMF i amb quantitats catalítiques de TsOH.

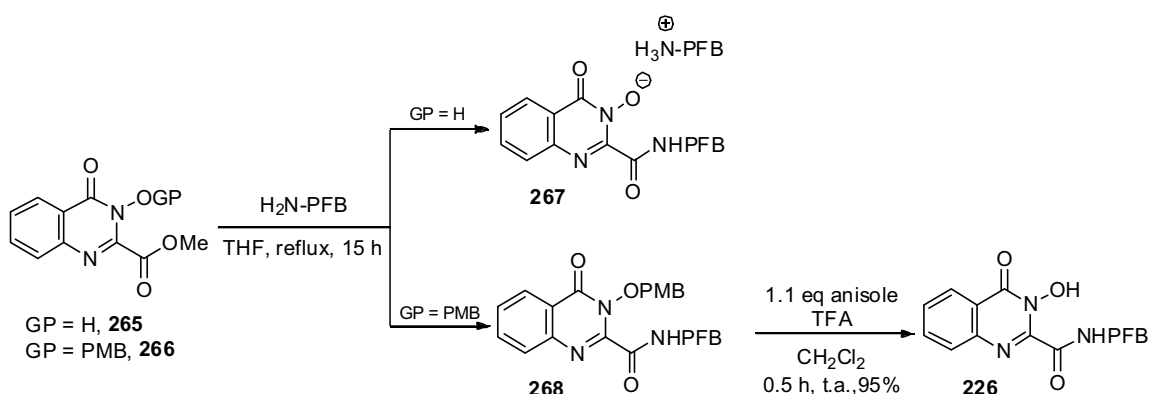


Entrada	Font d'ortoformiat		GP	T (°C)	t (h)	Rdt. (%)
	R'	R (eq)				
1	Et	H (4)	PMB	100	1	87, <b>264</b>
2	Me	COOMe (4)	H	100	1	97, <b>265</b>
3	Et	COOMe (4)	PMB	100	1	85, <b>266</b>

Taula 4.12: Reacció d'aminohidroxiams amb ortoformiats

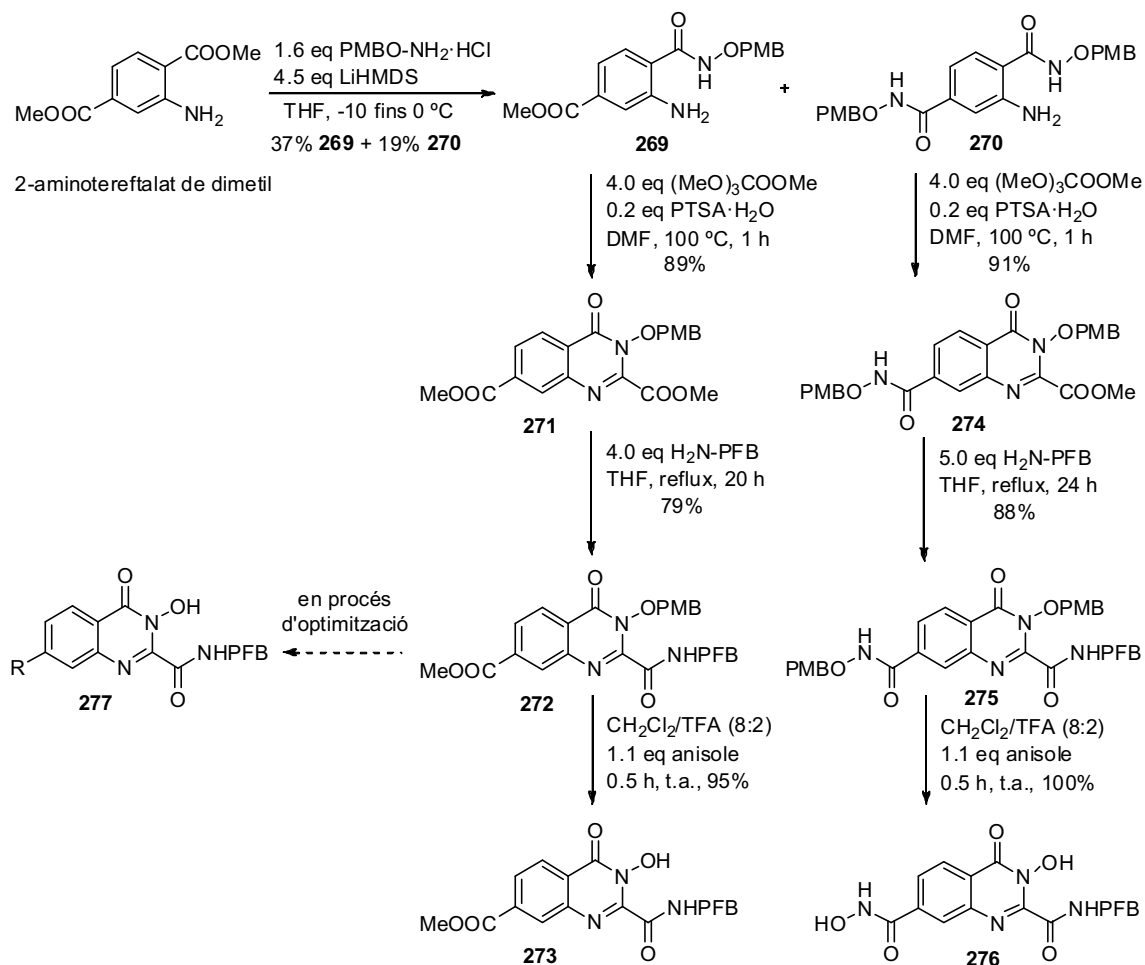


L'amida de *p*-fluorobenzil també es va formar fàcilment i amb bon rendiment tot refluxint els esters **265** i **266** amb l'amina. Cal destacar que quan partíem del compost sense protegir **265** també es formava l'amida, però calia posar un equivalent més d'amina, que es consumia formant la sal de l'àcid hidroxàmic (formant un hidroxamat d'alcoxiàmoni, **267**). També era possible afegir una amina terciària al medi que era la que formava la sal. La desprotecció del grup PMB de l'hidroxamat **268** es va assolir novament en les mateixes condicions que havíem provat anteriorment, és a dir, amb TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i anisole com a additiu.



Esquema 4.61

Anàlogament, pel mateix procediment, es va preparar un derivat relacionable amb el tereftalat de dimetil, un compost que ens permetria d'introduir nous grups sobre l'anell aromàtic, tot i que aquest és un punt que es pensa desenvolupar més endavant dins del grup.



Esquema 4.62

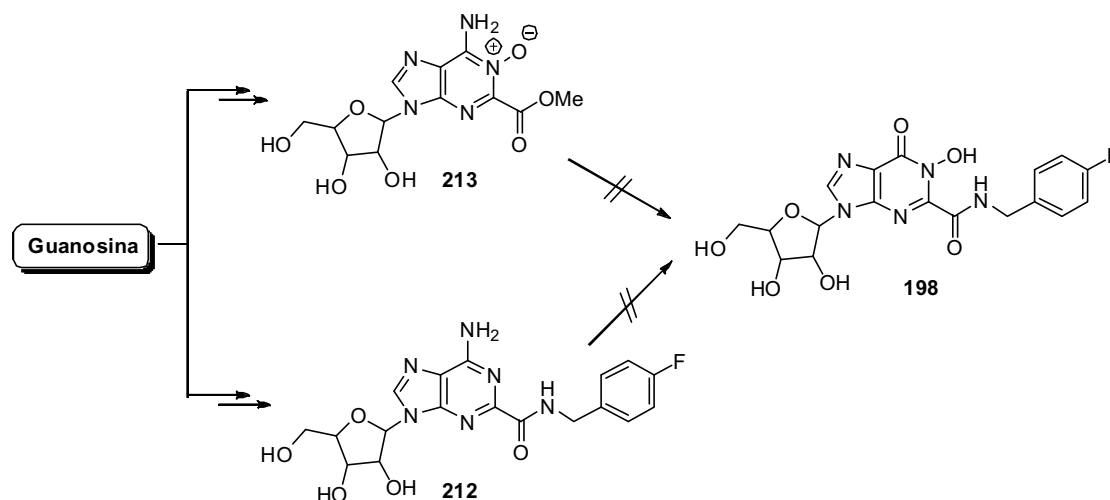
Aquests compostos també foren enviats a avaluar però malauradament cap d'ells va donar activitat anti-VIH.

#### 4.4. CONCLUSIONS

A la primera part del Capítol ens hem plantejat arribar als compostos *N*-hidroxipurínics desitjats mitjançant la modificació de purines. Malauradament, per totes les aproximacions desenvolupades s'ha arribat en un punt mort on no s'ha pogut continuar la ruta. No obstant això, hem aconseguit oxidar N1 d'adenosines substituïdes a C2 amb un cianur.

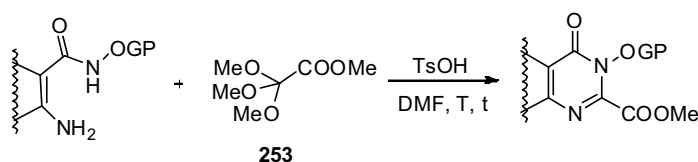
Cal destacar que resulta imprescindible que el substituent a C2 sigui poc voluminós per dur a terme l'esmentada oxidació. Aquest grup CN es pot transformar

amb relativa facilitat al corresponent ester de metil, del qual no s'ha pogut preparar l'amida (vegeu esquema adjunt).



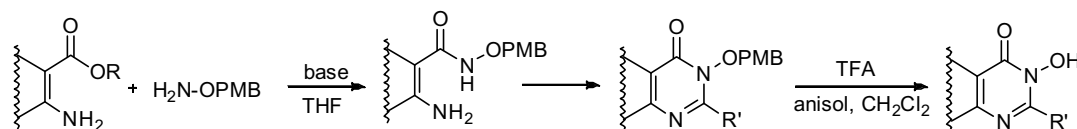
Esquema 4.63

A la segona part del capítol ens hem plantejat obtenir els derivats *N*-hidroxipurínics per construcció de l'anell de purina. S'ha aconseguit arribar als productes buscats després de provar múltiples camins de ciclació a partir d' $\alpha$ -amino hidroxamats. La ruta més adient per a arribar a aquests productes ha estat emprant trimetoxiacetat de metil (**253**) i els  $\alpha$ -amino hidroxamats corresponents. En general, els rendiments han estat molt bons en tots els casos.



Esquema 4.64

Els hidroxamats de PMB han demostrat ser uns excel·lents substrats per aquesta transformació ja que es poden formar fàcilment per reacció amb esters i PMBO-NH<sub>2</sub> (**206**), ahora que es poden desprotegir ràpidament emprant TFA diluït amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.



Esquema 4.65



## RESUM I CONCLUSIONS

---



HIV-1 is a retrovirus that reproduces in T lymphocytes, quite rapidly (2.5 days). It mutates so quickly affording new virions resistant to chemotherapeutical treatments that cocktails of drugs are required. Thus, the discovery and development of new drug candidates targeting diverse steps of the HIV life cycle is a key endeavor. One of the targets best examined in the past 10 years is the viral enzym so-called integrase.

As the initial diketo acids, uncovered by Shionogi and Merck pharmaceutical companies around 2000 as integrase inhibitors, turned out to be toxic, other small molecules were early designed. An obvious replacement of the carboxyl group by its bioisoster tetrazole ring was envisaged by many groups. This posed the question of how to prepare these substrates safely and efficiently.

A new method to synthesize 5-acetyl or 5-methoxycarbonyl derivatives of tetrazoles was envisaged in our lab taking advantage of the [3+2]-cycloaddition reaction of organic azides with acyl cyanides (2-oxonitriles) and alcoxycarbonyl cyanides (ROCO-CO-CN) in the presence of  $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2$  as the catalyst of choice. We achieved to carry out these processes under very mild conditions (even at rt), as described in chapter or topic 1. The procedure is reminiscent of other famous click reactions for the synthesis of 1,2,3-triazole derivatives from organic azides and terminal triple bonds (involving, as it is well-known, Cu acetylides as the reactive intermediates); obviously, these click conditions were not suitable for the synthesis of tetrazoles.

The most outstanding facts of the second topic may be summarized as follows: 5-acetyltetrazole (prepared as reported in topic 1) was linked to N3 of thymidine and of 3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT), as model compounds of natural nucleosides and of nucleoside RT inhibitors (NRTIs), respectively, by condensation of the lithium salt of 5-acetyl-1-(4-methoxybenzyl)tetrazole, with nucleoside-derived oxo nitriles. Most of the original activity of AZT was retained. A route for the conjugation of potential NRTIs with pharmacophores of integrase inhibitors (INIs) was disclosed.

In the third topic, which we examined in parallel with the preceding one, 8-hydroxy-quinolinecarboxylic acids were linked to position 5 of 5-iodo-2'-deoxyuridines or 5-iodouracils through spacers that were generated by [3+2]-cycloaddition of  $\text{TMS-C}\equiv\text{C-Ura}$  (where Ura means any uracil derivative, including dU), with azides, catalyzed by  $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2$ . This is an example of a click reaction with a non-terminal triple bond, but it was shown that the cleavage of C-Si bond preceded the CuAAC reaction.

In topic 4, *N*-hydroxybenzopyrimidine-2-carboxamides and *N*-hydroxyhypoxanthine-2-carboxamide with the amide nitrogen substituted by a 4-fluorobenzyl group, containing the essential pharmacophoric elements of HIV-1 integrase inhibitor Raltegravir, were synthesized by means of a sequence that involved a cyclization of amino-hydroxamates with methyl trimetoxiacetate (the hemi-orthoester of dimethyl oxalate). Other approaches were unsuccessful. Unfortunately, prototypes prepared to date are devoid of integrase inhibition and antiviral activity ( $IC_{50}$  and  $EC_{50} > 10 \mu M$ ).



## PART EXPERIMENTAL

---



# INSTRUMENTACIÓ I MÈTODES GENERALS

- Els dissolvents emprats en les reaccions s'han purificat i assecat prèviament segons els procediments estàndard.<sup>75</sup> En els processos de purificació dels productes (extraccions, cromatografies, etc.) únicament s'han destil·lat.
- Les *cromatografies en capa fina* (CCF) s'han efectuat sobre plaques analítiques de gel de sílice (F254 Merck) de 0.20 mm de gruix. L'eluent emprat s'indica en cada cas i els factors de retenció ( $R_f$ ) són aproximats. Com a reveladors s'han emprat llum UV (254 nm) i solucions diverses: *p*-anisaldehyd, reactiu de Hanessian (dissolució de molibdat d'amoni i sulfat de ceri) i àcid fosfomolibdic.
- Les *cromatografies en columna* s'han portat a terme a mitja pressió (*flash*) amb gel de sílice de 0.040-0.063 mm de grandària de partícula (MERK); s'ha indicat l'eluent en cada cas.
- Els *punts de fusió* ( $P_f$ ) han estat determinats en un aparell Gallenkamp.
- *Ressonància magnètica nuclear* (RMN): Els espectres d'RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz) i de  $^{13}\text{C}$  (50.3 MHz) s'han enregistrat en un aparell Varian-Gemini-200. Els espectres d'RMN de  $^1\text{H}$  (299.9 MHz) i  $^{13}\text{C}$  (75.4 MHz) s'enregistraren en un aparell Varian 300 Unity Plus. Els espectres de  $^1\text{H}$  (400.1 MHz) i de  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz) han estat enregistrats en un aparell Mercury-400. El dissolvent emprat s'ha indicat en cada cas, i quan s'ha emprat  $\text{CDCl}_3$ , la referència ha estat el tetrametilsilà. Els desplaçaments químics es donen en unitats  $\delta$  parts per milió (ppm) i les constants d'acoblament ( $J$ ) en Hertz (Hz). Les multiplicitats en els espectres d'RMN de  $^1\text{H}$  s'indiquen amb les següents abreviatures: s (singlet), d (doblet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet). Els sistemes més complexos es descriuen amb una combinació de les indicades anteriorment: dd (doblet de doblets), dt (doblet de triplets), etc.
- Els *espectres d'infraroig* (IR) s'han obtingut en un aparell Nicolet 510 FT-IR. Les mostres sòlides foren analitzades en forma de disc de KBr i les líquides sobre pastilles de NaCl. En la seva descripció només s'indiquen les absorcions (en  $\text{cm}^{-1}$ ) més significatives.
- Els experiments realitzats per radiació de microones s'han dut a terme en un aparell de microones MW irradiation (Biotage Initiator Exp MW Synthesizer).



## EXPERIMENTAL DEL CAPÍTULO 1

---



# PREPARACIÓ DE TETRAZOLS 1,5-DISUBSTITUÏTS

<b>1.1. PREPARACIÓ DE LES AZIDES DE PARTIDA</b> .....	201
1.1.1. Preparació de 4-metoxibenzil azida, <b>5</b> .....	201
1.1.2. Preparació de benzil azida, <b>3</b> .....	201
1.1.3. Preparació de trifenilmetil azida, <b>32</b> .....	202
1.1.4. Preparació de la 3-fenilpropil azida, <b>278</b> .....	202
<b>1.2. PREPARACIÓ DE TETRAZOLS</b> .....	203
1.2.1. Preparació de 1-benzil-1 <i>H</i> -tetrazol-5-carboxilat d'etil, <b>4</b> .....	203
1.2.2. Preparació de 1-(4-metoxibenzil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-carboxilat d'etil, <b>1</b> .....	204
1.2.3. Preparació de 1-(1-(4-metoxibenzil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)etanona, <b>2</b> .....	209
1.2.4. Preparació de (1-(4-metoxibenzil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)(fenil)metanona, <b>6</b> .....	211
1.2.5. Preparació de (1-(4-metoxibenzil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)tossil, <b>7</b> .....	212
1.2.6. Preparació de (1-(4-metoxibenzil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)benzensulfonil, <b>8</b> .....	213
1.2.7. Preparació de (1-(4-metoxibenzil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-4-nitrobenzè, <b>9</b> .....	213
1.2.8. Preparació de 1-(3-fenilpropil)-5-etoxicarbonil-1 <i>H</i> -tetrazol, <b>10</b> .....	214
1.2.9. Preparació de 1-(2-(acetoximetil)-5-(3-metoxicarbonilvinil-5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2 <i>H</i> )-il)tetrahidrofuran-3-il)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-carboxilat d'etil, <b>11</b> .....	215
1.2.10. Preparació de (5-(3-metoxicarbonilvinil-5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2 <i>H</i> )-il)-3-(5-tosil-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)tetrahidrofuran-2-il)acetat de metil, <b>12</b> .....	217
<b>1.3. PROVES DE VARIACIÓ DE LA QUANTITAT DE CATALITZADOR</b> .....	218
1.3.1. Proves amb TsCN, PMBN <sub>3</sub> i variant quantitat de Cu <sub>2</sub> (OTf) <sub>2</sub> .....	218
1.3.2. Proves amb EtOCOCN, PMBN <sub>3</sub> i variant quantitat de Cu <sub>2</sub> (OTf) <sub>2</sub> .....	219
1.3.3. Proves amb EtOCOCN o TsCN, amb <b>17</b> i variant quantitat de Cu <sub>2</sub> (OTf) <sub>2</sub> .....	219

<b>1.4. OBTENCIÓ D'1-ALQUIL TETRAZOLS I DE 2-ALQUIL TETRAZOLS .....</b>	<b>220</b>
1.4.1. Obtenció de 1-(4-metoxibenzil)tetrazol, <b>14</b> , i de 2-(4-metoxibenzil)-tetrazol, <b>19</b> .....	220
1.4.2. Obtenció de 3'-(1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)timidina, <b>24</b> .....	222
1.4.3. Obtenció de 3'-(2 <i>H</i> -tetrazol-2-il)timidina, <b>20</b> .....	224



## PREPARACIÓ DE TETRAZOLS 1,5-DISUBSTITUÏTS

### 1.1. PREPARACIÓ DE LES AZIDES DE PARTIDA

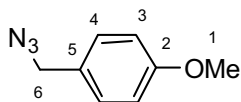
#### 1.1.1. Preparació de 4-metoxibenzil azida, **5**

##### 1.1.1.1. A partir d'alcohol de *p*-metoxibenzil i (PhO)<sub>2</sub>P(O)N<sub>3</sub>

En un matràs de fons rodó es van diluir, sota atmosfera de N<sub>2</sub>, 688 µL de solució de DEAD al 40% en toluè (1.50 mmol, 1.5 eq) en 2.2 mL de THF anh. A continuació addiciono 333 µL de (PhO)<sub>2</sub>P(O)N<sub>3</sub> (1.50 mmol, 1.5 eq) i refredo la mescla a 0 °C. En un segon matràs de fons rodó es van pesar 141 mg de PMBOH (1.00 mmol, 1.0 eq) i 397 mg de PPh<sub>3</sub> (1.50 mmol, 1.5 eq). La mescla es va dissoldre en 1.2 mL de THF anh. i també es va refredar a 0 °C. A continuació es va transferir, via cànula, la primera solució sobre la de l'alcohol lentament. La mescla de reacció es va agitar durant 15 h a t.a. i es va poder comprovar per CCF (Hexà/AcOEt 1:1) la desaparició del material de partida. Es va aturar tot addicionant 0.5 mL d'EtOH i es van evaporar els volàtils a pressió reduïda. El producte es va purificar per cromatografia en columna *flash* (Hexà/AcOEt 1:1) tot obtenint-se 330 mg d'una mescla de productes on predominava **5** com a producte majoritari. Degut a que el mètode i la purificació eren massa tediosos, vam decantar-nos cap al següent mètode.

##### 1.1.1.2. A partir de clorur de *p*-metoxibenzil i NaN<sub>3</sub>

En un matràs de fons rodó es van pesar 2.13 g de NaN<sub>3</sub> (32.41 mmol, 1.0 eq) i es van suspendre en 20 mL de DMF anh. A continuació s'hi van addicionar lentament 4.48 mL de PMBCl (32.41 mmol, 1.0 eq) i es va agitar la suspensió durant 4 h. Durant aquest període la mescla s'escalfa lleugerament (35-40 °C) degut al propi calor de reacció. L'anàlisi per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) va mostrar que s'havia consumit totalment el material de partida, pel que es va diluir amb 200 mL d'aigua i es va extreure amb 4x100 mL d'Et<sub>2</sub>O. El conjunt de fases orgàniques es va rentar amb 5x50 mL d'aigua i es va assecar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. La solució es va filtrar i evaporar a sequedat. Es van obtenir 5.285 g de **5** (32.41 mmol, 100%) com a oli incolor.

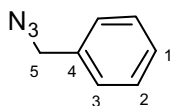


**Compost 5:** Oli incolor.  $R_f = 0.7$  (Hexà/AcOEt 1:1 o CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ 3.81 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 4.26 (s, 2H, H<sub>6</sub>), 6.91 (d,  $J = 8.7$ , 2H, H<sub>3</sub>), 7.24 (d,  $J = 8.7$ , 2H, H<sub>4</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ 54.4 (C<sub>6</sub>), 55.2 (C<sub>1</sub>), 114.2 (C<sub>3</sub>), 127.4 (C<sub>5</sub>), 129.7 (C<sub>4</sub>), 159.6 (C<sub>2</sub>).

#### 1.1.2. Preparació de benzil azida, **3**

En un matràs de fons rodó es varen pesar 7.40 g de NaN<sub>3</sub> (0.113 mol, 1.0 eq) i es va purgar amb nitrogen. El sòlid fou suspès en 70 mL de DMF anh. i a continuació s'hi addicionaren 13.7 mL de BnBr (0.113 mol, 1.0 eq). S'agita a t.a. durant 1 h, període durant el que la pròpia reacció fa que s'escalfi a 35-40 °C, i es va comprovar per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) que s'havia consumit tot el material de partida. S'hi van afegir 500 mL

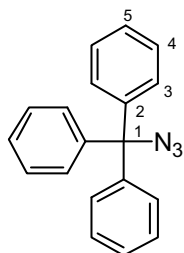
d'aigua i 400 mL d'Et<sub>2</sub>O. Es van separar les fases i la fase aquosa es va extreure amb 2x400 mL més d'Et<sub>2</sub>O. El conjunt de fases orgàniques es va rentar amb 5x100 mL d'aigua i finalment es van assecar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., filtrar i evaporar a sequedat. Es van obtenir 14.93 g de **3** (0.113 mol, 100%) com a oli incolor.



**Compost 3:** Oli incolor.  $R_f = 0.8$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): 4.35 (s, 2H, H<sub>5</sub>), 7.25-7.43 (m, 5H, H<sub>1</sub>-H<sub>3</sub>). **δ RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ 54.8 (C<sub>5</sub>), 128.2 (C<sub>1</sub>), 128.3 (C<sub>3</sub>), 129.3 (C<sub>2</sub>), 135.5 (C<sub>4</sub>).

### 1.1.3. Preparació de trifenilmetil azida, **32**

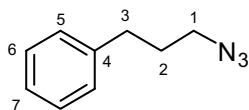
En un matràs de fons rodó es van pesar 1.39 g de NaN<sub>3</sub> (21.09 mmol, 1.0 eq) i es van dissoldre en 13 mL de DMF. A continuació s'hi varen afegir en petites fraccions 6.00 g de TrCl (21.09 mmol, 1.0 eq) amb una espàtula. La suspensió es va agitar a t.a., tot i que lentament es va escalfar a uns 40 °C degut al propi calor de reacció. Després de 6 h agitant es va poder comprovar per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) que la reacció ja havia finalitzat. S'afegiren 130 mL d'aigua i 100 mL d'Et<sub>2</sub>O, tot separant les fases i extraient la fase aquosa de nou amb 2x100 mL més d'Et<sub>2</sub>O. El conjunt de fases orgàniques es van rentar amb 3x50 mL d'aigua, es van assecar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., filtrar i evaporar al buit. S'obtingueren 6.02 g de **32** (21.09 g, 100%) com a sòlid blanc.



**Compost 32:** Sòlid blanc.  $R_f = 0.7$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ 7.30 (m, 15H). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ 77.1 (C<sub>1</sub>), 127.7 (C<sub>5</sub>), 128.2 (C<sub>3</sub>), 128.4 (C<sub>4</sub>), 143.1 (C<sub>2</sub>).

### 1.1.4. Preparació de la 3-fenilpropil azida, **278**

En un matràs de fons rodó es varen pesar 605 mg de NaN<sub>3</sub> (9.30 mmol, 1.0 eq) i es van suspendre en 6 mL de DMF anh. A continuació s'afegeix lentament 1.44 mL de bromur de 3-fenilpropà (9.30 mmol, 1.0 eq). Es va agitar durant 3 h a temperatura ambient i es va poder comprovar per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) que ja s'havia consumit tot el material de partida. La mescla de reacció es va diluir en 12 mL d'aigua i es va extreure amb 3x10 mL d'Et<sub>2</sub>O. El conjunt de fases orgàniques fou rentat amb 5x2 mL d'aigua i es va assecar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. Es va filtrar i evaporar a sequedat, tot obtenint-se 1.53 g d'un residu oliós que fou purificat per cromatografia en columna *flash* (Hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 70:30). S'obtingueren 1.22 g de **278** (7.32 mmol, 81%) com a oli incolor dens.



**Compost 278:** Oli dens.  $R_f = 0.8$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) o 0.3 (Hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ 1.98 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 2.78 (t,  $J = 7.6$ , 2H, H<sub>3</sub>), 3.34 (t,  $J = 6.8$ , 2H, H<sub>1</sub>), 7.28 (m, 3H, H<sub>7</sub> + H<sub>5</sub>), 7.38 (m, 2H, H<sub>6</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ 30.3 (C<sub>2</sub>), 32.6 (C<sub>3</sub>), 50.5 (C<sub>1</sub>), 126.0 (C<sub>7</sub>), 128.3 (C<sub>5</sub>), 128.4 (C<sub>6</sub>), 140.7 (C<sub>4</sub>).

## 1.2. PREPARACIÓ DE TETRAZOLS

### 1.2.1. Preparació de 1-benzil-1*H*-tetrazol-5-carboxilat d'etil, **4**

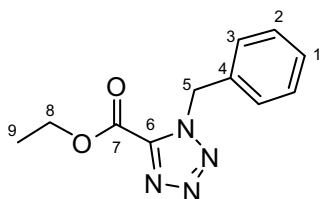
#### 1.2.1.1. Ciclació tèrmica, no catalítica

##### 1.2.1.1.1. Escalfament convencional a 70 °C, en absència de dissolvent

En un petit vial es van mesclar 135 µL de BnN<sub>3</sub> (**3**) (1.00 mmol, 1.0 eq) amb 110 µL de EtOCOCN (1.10 mmol, 1.1 eq) i el sistema es va equipar amb nucli magnètic. Es va submergir la mescla en un bany a 70 °C durant 3 dies. Passat el temps es va comprovar per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) que l'evolució havia estat molt baixa. Es va analitzar la composició del cru per RMN de <sup>1</sup>H. Vàrem estimar un rendiment del 16% de **4** sense que s'apreciessin descomposicions de cap dels reactius.

##### 1.2.1.1.2. Escalfament convencional a 130 °C, en absència de dissolvent

En un petit vial es van mesclar 135 µL de BnN<sub>3</sub> (**3**) (1.00 mmol, 1.0 eq) amb 110 µL de EtOCOCN (1.10 mmol, 1.1 eq) i el sistema es va equipar amb nucli magnètic. Es va submergir la mescla en un bany a 130 °C durant 6 h. Passat el temps es va comprovar per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) que la conversió no havia estat complerta. Es va purificar per cromatografia en columna *flash* tot obtenint-se un 67% de **4**.



**Compost 4:** Sòlid blanc.  $R_f = 0.2$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ 1.43 (t,  $J = 6.80$ , 3H, H<sub>9</sub>), 4.50 (quad,  $J = 6.8$ , 2H, H<sub>8</sub>), 5.92 (s, 2H, H<sub>5</sub>), 7.35 (m, 5H, H<sub>1</sub>-H<sub>4</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ 13.8 (C<sub>9</sub>), 52.7 (C<sub>5</sub>), 63.4 (C<sub>8</sub>), 128.2 (C<sub>2</sub>), 128.9 (C<sub>3</sub>), 128.9 (C<sub>1</sub>), 133.3 (C<sub>4</sub>), 145.2 (C<sub>6</sub>), 156.3 (C<sub>7</sub>).

##### 1.2.1.1.3. Escalfament convencional a 130 °C, més temps de reacció i EtCOCN

En un petit vial es van mesclar 135 µL de BnN<sub>3</sub> (**3**) (1.000 mmol, 1.0 eq) amb 150 µL de EtOCOCN (1.50 mmol, 1.5 eq) i el sistema es va equipar amb nucli magnètic. Es va submergir la mescla en un bany a 130 °C durant 40 h. Passat el temps es va comprovar per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) que la conversió no havia estat complerta del tot. Es va purificar per cromatografia en columna *flash* tot obtenint-se un 83% de **4**.

#### 1.2.1.2. Ciclació catalítica

##### 1.2.1.2.1. Ciclació amb 10 mol% de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·toluè a t.a. i sense dissolvent.

En un petit vial es van mesclar 135 µL de BnN<sub>3</sub> (**3**) (1.000 mmol, 1.0 eq) amb 110 µL de EtOCOCN (1.100 mmol, 1.1 eq) i es va equipar amb nucli magnètic. A continuació s'afegiren de cop 53 mg de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·toluè (0.100 mmol, 10 mol%). La solució resultant, que restà homogènia després de pocs minuts, es va agitar durant 3 dies a t.a. Passat aquest temps es comprovà per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) l'evolució de la reacció. S'apreciava encara una mica d'azida de partida. La mescla de reacció fou purificada

directament per cromatografia en columna *flash* (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) i es recuperaren 24 mg de BnN<sub>3</sub> (0.180 mmol, 18%) i s'obtingueren 185 mg de **4** (0.797 mmol, 80%) com a sòlid blanc.

#### 1.2.1.2.2. Ciclació amb 10 mol% de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·toluè en solució de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

##### a) A temperatura ambient:

En un petit vial es van mesclar 135 µL de BnN<sub>3</sub> (**3**) (1.000 mmol, 1.0 eq) amb 110 µL de EtOCOCN (1.100 mmol, 1.1 eq) i es va equipar amb nucli magnètic. La mescla es va dissoldre en 0.2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. i a continuació s'afegiren de cop 53 mg de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·toluè (0.100 mmol, 10 mol%). S'agità la solució resultant, que restà homogènia després de pocs minuts, durant 2 dies a t.a. Passat aquest temps es va comprovar per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) l'evolució de la reacció. S'apreciava encara d'azida de partida. La mescla de reacció es va purificar directament per cromatografia en columna *flash* (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) i es recuperaren 32 mg de BnN<sub>3</sub> (0.240 mmol, 24%) tot obtenint-se 154 mg de **4** (0.663 mmol, 66%) com a sòlid blanc.

##### b) A reflux:

En un petit vial es van mesclar 135 µL de BnN<sub>3</sub> (**3**) (1.000 mmol, 1.0 eq) amb 110 µL de EtOCOCN (1.100 mmol, 1.1 eq) i es va equipar amb nucli magnètic. La mescla es va dissoldre en 0.2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. i a continuació s'afegiren de cop 53 mg de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·toluè (0.100 mmol, 10 mol%). La solució resultant es va agitar durant uns minuts i a continuació es va escalfar a reflux, tot fent passar aire fred per l'exterior del vial a fi de no perdre dissolvent, durant 6 h. Passat aquest temps es comprovà per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) l'evolució de la reacció. Es va apreciar encara d'azida de partida. La mescla de reacció fou purificada directament per cromatografia en columna *flash* (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) i es recuperaren 24 mg de BnN<sub>3</sub> (0.180 mmol, 18%) juntament amb 166 mg de **4** (0.715 mmol, 72%) com a sòlid blanc.

##### c) A 80 °C al microones:

En un vial de microones de capacitat 0.2-0.5 mL es van mesclar 135 µL de BnN<sub>3</sub> (**3**) (1.000 mmol, 1.0 eq) amb 110 µL de EtOCOCN (1.100 mmol, 1.1 eq) i es va equipar amb nucli magnètic. Es va dissoldre la mescla en 0.25 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. i a continuació s'afegiren de cop 53 mg de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·toluè (0.100 mmol, 10 mol%). El vial es va tancar degudament i es va programar l'aparell a fi que escalfés la mescla a 80 °C durant 2 h. Passat aquest temps es comprovà per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) l'evolució de la reacció. S'apreciava encara una mica d'azida de partida. La mescla de reacció es purificà directament per cromatografia en columna *flash* (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) recuperant 15 mg de BnN<sub>3</sub> (0.113 mmol, 11%) i obtenint-se 171 mg de **4** (0.730 mmol, 73%) com a sòlid blanc.

### 1.2.2. Preparació de 1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-carboxilat d'etil, **1**

#### 1.2.2.1. Ciclació tèrmica, no catalítica

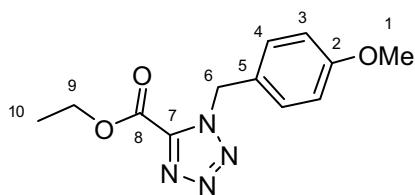
##### 1.2.2.1.1. Escalfament convencional a 60 °C

En un petit vial es varen pesar 163 mg de PMBN<sub>3</sub> (1.00 mmol, 1.0 eq) i s'hi afegiren 110 µL d'EtOCOCN (1.10 mmol, 1.1 eq). El vial es va submergir en un bany de silicó a 60 °C durant 9 h. Passat el temps es deixà temperar, es va diluir amb 3-4

mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i s'evaporà a sequedat. El residu fou analitzat per RMN de  $^1\text{H}$  tot apreciament un rendiment aproximat del 5% de **1**.

### 1.2.2.1.2. Escalfament convencional a 130 °C

En un tub tancat de 10 mL de capacitat es pesaren 2550 mg de  $\text{PMBN}_3$  (15.63 mmol, 1.0 eq) i s'hi afegiren 1715  $\mu\text{L}$  d'EtOCOCN (17.19 mmol, 1.1 eq). El tub es va tapar fortament a fi d'evitar pèrdues i es va submergir en un bany de silicona a 130 °C durant 9 h. Passat el temps es deixà temperar, es va diluir amb 3-4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i es purificà per cromatografia en columna *flash* emprant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  com eluent. Es van recuperar 783 mg de  $\text{PMBN}_3$  (4.80 mmol, 31%) i es van obtenir 2763 mg de **1** (10.54 mmol, 67%) com a oli dens lleugerament ataronjat.



**Compost 1:** Oli dens.  $R_f = 0.2$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400.1 MHz):  $\delta$  1.45 (t,  $J = 7.2$ , 3H,  $\text{H}_{10}$ ), 3.79 (s, 3H,  $\text{H}_1$ ), 4.52 (quad,  $J = 7.2$ , 2H,  $\text{H}_9$ ), 5.86 (s, 2H,  $\text{H}_6$ ), 6.87 (d,  $J = 8.8$ , 2H,  $\text{H}_3$ ), 7.35 (d,  $J = 8.8$ , 2H,  $\text{H}_4$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  14.0 ( $\text{C}_{10}$ ), 52.5 ( $\text{C}_6$ ), 55.3 ( $\text{C}_1$ ), 63.5 ( $\text{C}_9$ ), 114.2 ( $\text{C}_3$ ), 125.8 ( $\text{C}_5$ ), 130.0 ( $\text{C}_4$ ), 145.5 ( $\text{C}_7$ ), 156.5 ( $\text{C}_3$ ), 160.5 ( $\text{C}_2$ ).

### 1.2.2.2. Proves de ciclació catalítica amb $\text{Cu}^0$ , $\text{Cu}^I$ i $\text{Cu}^{II}$

#### 1.2.2.2.1. Emprant sals de Cu, a temperatura ambient i sense dissolvent

En un petit vial es va pesar 1.00 mmol de  $\text{PMBN}_3$  (**14**) i s'hi afegiren 1.10 mmol d'EtOCOCN. Es van afegir X mol% de la sal metàl·lica de cop i es va agitar, a t.a., tot controlant per CCF cada poques hores el decurs de la reacció. Acabada la reacció o quan ja no s'apreciï un avenç significatiu es van evaporar els volàtils al buit i es va purificar per cromatografia en columna *flash* emprant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  com eluent.

#### a) emprant 10 mol% de $\text{Cu}^0$

Es va recuperar exclusivament material de partida després de 24 h.

#### b) emprant 10 mol% de $\text{Cu}_2\text{Cl}_2$

Es va obtenir un 22% de **1** després de 15 h.

#### c) emprant 20 mol% de $\text{CuCN}$

Es va recuperar exclusivament material de partida després de 72 h.

#### d) emprant 20 mol% de $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$

Es va obtenir un 5% d'**1** després de 24 h.

#### e) emprant 20 mol% de $\text{CuI}$

Es va recuperar exclusivament material de partida després de 24 h.

#### f) emprant 5 mol% de $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2\cdot\text{toluè}$

Es va obtenir un 69% d'**1** després de 48 h i es va recuperar un 29% d'azida de partida.

**g) emprant 10 mol% de  $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{toluè}$**

*g1) Després de 24 h:*

Es va obtenir un 75% d'1 i es va recuperar un 20% d'azida de partida.

*g2) Després de 72 h:*

Es va obtenir un 93% d'1 i es va recuperar un 5% d'azida de partida.

**h) emprant 10 mol% de  $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{benzè}$**

Es va obtenir un 93% d'1 després de 72 h.

**i) emprant 20 mol% de  $\text{CuSO}_4 \text{ anh.}$**

Es va recuperar exclusivament material de partida després de 24 h.

**j) emprant 20 mol% de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$**

Es va recuperar exclusivament material de partida després de 24 h.

**k) emprant 20 mol% de  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$  en solució comercial 1M en THF**

Es va recuperar exclusivament material de partida després de 24 h.

**l) emprant 20 mol% de  $\text{CuBr}_2 \cdot \text{SMe}_2 \cdot \text{benzè}$**

Es va recuperar exclusivament material de partida després de 24 h.

**m) emprant 20 mol% de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$**

Es va obtenir un 60% d'1 i es va recuperar un 5% d'azida de partida. Es van obtenir altres productes de degradació.

**n) emprant 10 mol% de TfOH com a blanc**

Es va recuperar material de partida juntament amb 15% de *p*-metoxibenzaldehid.

**1.2.2.2.2. Emprant sals de Cu, sense dissolvent i a diferents temperatures**

En un petit vial es va pesar 1.00 mmol de  $\text{PMBN}_3$  (14) i s'hi afegiren 1.10 mmol d'EtOCOCN. Es van afegir X mol% de la sal metàl·lica de cop i es va agitar, en un bany de silicona a una T donada, tot controlant per CCF cada poques hores el decurs de la reacció. Acabada la reacció o quan ja no s'apreciï un avenç significatiu es van evaporar els volàtils al buit i es va purificar per cromatografia en columna *flash* emprant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  com eluent.

**a) emprant 2.5 mol% de  $\text{Cu}_2\text{Cl}_2$  a 60 °C**

Es va obtenir un 15% d'1 després de 15 h i es va recuperar un 85% d'azida de partida.

**b) emprant 10 mol% de  $\text{Cu}_2\text{Cl}_2$  a 60 °C**

Es va obtenir un 50% d'1 després de 12 h i es va recuperar un 40% d'azida de partida.

**c) emprant 5 mol% de  $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{toluè}$  a 50 °C**

Es va obtenir un 76% d'**1** després de 6 h i es va recuperar un 8% d'azida de partida.

**d) emprant 10 mol% de  $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{toluè}$  a 60 °C**

Es va obtenir un 80% d'**1** després de 6 h i es va recuperar un 15% d'azida de partida.

**e) emprant 20 mol% de  $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{toluè}$  a 50 °C**

Es va obtenir un 63% d'**1** després de 6 h i es va recuperar un 7% d'azida de partida juntament amb *p*-metoxibenzaldehyd.

**f) emprant 10 mol% de  $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{benzè}$  a 60 °C**

Es va obtenir un 95% d'**1** després de 6 h i no es va recuperar azida de partida.

**g) emprant un 20 mol% de  $\text{CuCl}_2$  a 60°C**

Es va obtenir un 12% d'**1** després de 6 h i es va recuperar un 66% d' azida de partida.

**h) emprant un 20 mol% de  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  a 60°C**

Es va obtenir un 12% d'**1** després de 6 h i es va recuperar un 66% d' azida de partida.

**1.2.2.2.3. Emprant 10 mol% de  $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{benzè}$ , en solució 1 M i t.a. durant 24 h**

En un petit vial es va pesar 1.00 mmol de  $\text{PMBN}_3$  (**14**) i s'hi afegiren 1.10 mmol d'EtOCOCN. Es va afegir 1 mL de dissolvent (solució 1M), i es va submergir en un bany d'aigua a t.a. A continuació s'hi va afegir de cop un 10 mol% de  $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{benzè}$  i es va deixar durant 24 h agitant. Tot seguit es van evaporar els volàtils al buit i es va purificar per cromatografia en columna *flash* emprant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  com eluent.

**a) emprant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  com a dissolvent**

Es va obtenir un 85% d'**1** i es va recuperar un 10% d' azida de partida.

**b) emprant THF com a dissolvent**

Es va obtenir un 56% d'**1** i es va recuperar un 38% d' azida de partida.

**c) emprant toluè com a dissolvent**

Es va obtenir un 75% d'**1** i es va recuperar un 20% d' azida de partida.

**d) emprant MeCN com a dissolvent**

Es va recuperar exclusivament material de partida.

**e) emprant DMF com a dissolvent**

Es va recuperar exclusivament material de partida.

**f) emprant EtOH com a dissolvent**

Es va recuperar exclusivament material de partida.

**g) emprant  $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$  (1:1) com a dissolvent**

Es va recuperar exclusivament material de partida.

### 1.2.2.3. Proves de ciclació amb altres sals metàl·liques, sense dissolvent i a t.a.

En un petit vial es va pesar 1.00 mmol de PMBN<sub>3</sub> (**14**) i s'hi afegiren 1.10 mmol d'EtOCOCN. Es van afegir X mol% de la sal metàl·lica de cop i es va agitar, a t.a., tot controlant per CCF cada poques hores el decurs de la reacció. Acabada la reacció o quan ja no s'apreciï un avenç significatiu es van evaporar els volàtils al buit i es va purificar per cromatografia en columna *flash* emprant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com eluent.

**a) emprant 10 mol% de Pd/C durant 72 h**

Es va recuperar exclusivament material de partida.

**b) emprant 5 mol% de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> durant 72 h**

Es va recuperar exclusivament material de partida.

**c) emprant 10 mol% de Pt/C durant 72 h**

Es va recuperar exclusivament material de partida.

**d) emprant 5 mol% de Ru/C durant 72 h**

Es va recuperar exclusivament material de partida.

**e) emprant 20 mol% d'AgF durant 24 h**

Es va recuperar exclusivament material de partida.

**f) emprant 20 mol% d'AgOAc durant 24 h**

Es va recuperar exclusivament material de partida.

**g) emprant 20 mol% d'AgOTf durant 24 h**

Es va recuperar exclusivament material de partida.

**h) emprant 20 mol% d'AgSbF<sub>6</sub> durant 24 h**

Es va recuperar exclusivament material de partida i 20% de *p*-metoxibenzaldehyd.

**i) emprant 5 mol% d'AuCl durant 24 h**

Es va recuperar exclusivament material de partida.

**j) emprant 5 mol% d'AuCl i 5 mol% d'AgOTf en toluè**

Es va recuperar exclusivament material de partida.

**k) emprant 10 mol% d'AuCl, 10 mol% d'AgOTf i 10 mol% de PPh<sub>3</sub>**

Es va recuperar exclusivament material de partida i 20% de *p*-metoxibenzaldehyd

**l) emprant 20 mol% de PdCl<sub>2</sub> durant 24 h**

Es va recuperar exclusivament material de partida i 5% de *p*-metoxibenzaldehyd

**m) emprant 20 mol% de PtCl<sub>2</sub> durant 24 h**

Es va recuperar exclusivament material de partida i 5% de *p*-metoxibenzaldehyd



**n) emprant 20 mol% de ZnBr<sub>2</sub> durant 24 h**

Es va recuperar exclusivament material de partida.

**1.2.2.4. Altres proves amb Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·toluè o Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·benzè****1.2.2.4.1. A reflux de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durant 6 h**

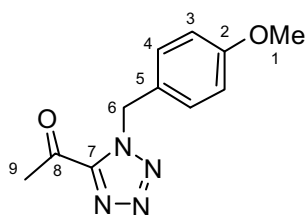
En un vial es van pesar 153 mg de PMBN<sub>3</sub> (0.938 mmol, 1.00 eq) i s'hi van afegir 103 µL d'EtOCOCN (1.031 mmol, 1.1 eq). Es va dissoldre la mescla en 0.2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. i a continuació s'hi afegiren 50 mg de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·toluè (10 mol%). Es va portar la mescla a 40 °C durant 6 h. Es va comprovar per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) el decurs de la reacció. Es van evaporar a sequedat els volàtils i el residu es va purificar per cromatografia en columna *flash* tot obtenint 190 mg de **1** (0.724 mmol, 78%) i recuperant 14 mg de PMBN<sub>3</sub> (0.055 mmol, 9%).

**1.2.2.4.2. Per irradiació al microones a 110 °C, en solució de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>**

En un vial de microones de capacitat 0.2-0.5 mL es van pesar 163 mg de PMBN<sub>3</sub> (1.00 mmol, 1.00 eq) i s'hi van afegir 110 µL d'EtOCOCN (1.10 mmol, 1.1 eq). Es va dissoldre la mescla en 1.0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. i a continuació s'hi afegiren 53 mg de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·toluè (0.10 mmol, 10 mol%). Es va portar la mescla a 110 °C durant 30 min amb irradiació per microones. Passat el temps es va obtenir una suspensió rosada. Es va comprovar per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) que hi havia el producte esperat, **1**, material de partida i bastant *p*-metoxibenzaldehyd. Es van separar els compostos i es van obtenir 36 mg de *p*-metoxibenzaldehyd (0.27 mmol, 27%), 110 mg de **1** (0.42 mmol, 42%) i recuperant 39 mg de PMBN<sub>3</sub> (0.24 mmol, 24%).

**1.2.3. Preparació de 1-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazole-5-il)etanona, **2******1.2.3.1. Via cicloadició entre *p*-metoxibenzilazida, **5**, i MeCOCN****1.2.3.1.1. Cicloadició tèrmica, no catalítica****a) Escalfament convencional a 130 °C**

En un tub tancat es van mesclar 1.50 mL de PMBN<sub>3</sub> (10.16 mmol, 1.0 eq) i 910 µL de MeCOCN (12.19 mmol, 1.2 eq). Es va airejar lleugerament el tub amb Ar i a continuació es va tancar hermèticament. La mescla de reacció es va submergir en un bany de silicona a 130 °C durant 6 h, es va deixar temperar i es va purificar directament per cromatografia en columna *flash* (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) tot obtenint-se 1439 mg de **2** (6.20 mmol, 61%) i recuperant 534 mg de PMBN<sub>3</sub> (3.27 mmol, 34%).



**Compost 2:** Sòlid blanc.  $R_f = 0.2$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ 2.80 (s, 3H, H<sub>9</sub>), 3.77 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 5.80 (s, 2H, H<sub>6</sub>), 6.84 (d,  $J = 8.8$ , 2H, H<sub>3</sub>), 7.34 (d,  $J = 8.8$ , 2H, H<sub>4</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ 28.8 (C<sub>9</sub>), 52.4 (C<sub>6</sub>), 55.2 (C<sub>1</sub>), 114.2 (C<sub>3</sub>), 125.5 (C<sub>5</sub>), 130.1 (C<sub>4</sub>), 148.6 (C<sub>7</sub>), 160.0 (C<sub>2</sub>), 188.2 (C<sub>8</sub>).

**b) Escalfament per irradiació al microones a 130 °C**

En un tub tancat de microones de capacitat 2-5 mL es van mesclar 3.00 g de PMBN<sub>3</sub> (18.39 mmol, 1.0 eq) i 1.51 mL de MeCOCN (20.22 mmol, 1.1 eq). Es va airejar lleugerament el tub amb Ar i a continuació es va tancar hermèticament. La mescla de reacció es va portar al microones a 130 °C durant 6 h, es va deixar temperar i es va purificar directament per cromatografia en columna *flash* (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) tot obtenint 3.01 g de **2** (12.96 mmol, 70%) i recuperant 577 mg de PMBN<sub>3</sub> (3.54 mmol, 19%).

**1.2.3.1.2. Cicloaddició catalítica amb Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·benzè o Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·toluè**

**a) amb 1 mol% de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·benzè a 130 °C durant 6 h i sense dissolvent**

En un tub de microones de capacitat 2-5 mL s'introdueixen 2248 mg de PMBN<sub>3</sub> (15.00 mmol, 1.0 eq) i 1231 µL de MeCOCN (16.50 mmol, 1.1 eq). La mescla s'homogeneïtza degudament i es purga amb nitrogen. Finalment, just abans de tancar el vial, s'hi posen de cop 78 mg de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·benzè (1 mol%) i es tanca el vial hermèticament. La mescla s'introdueix al microones durant 6 h a 130 °C. Cal dir que l'experiment s'ha aturat en varies ocasions degut a augments de pressió superiors a 17 bar, cosa que, per motius de seguretat, ha obligat a alliberar la pressió interna i tornar a reprendre l'experiment. Passades les 6 h s'obté una pasta fosca molt densa on per CCF s'aprecia **2**. El residu es purifica per cromatografia en columna *flash* tot obtenint únicament 829 mg (3.66 mmol, 24%) del producte esperat **2**. La resta de massa s'obté en forma d'oli negre sense que contingui res identificable.

**b) amb 10 mol% de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·toluè a t.a. durant 3 dies i solució de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>**

En un petit vial s'introdueixen 150 µL de PMBN<sub>3</sub> (1.00 mmol, 1.0 eq) i 82 µL de MeCOCN (1.10 mmol, 1.1 eq). Es purga el sistema amb N<sub>2</sub> i es dissol la mescla en 0.2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. Finalment s'hi afegeixen 53 mg de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·toluè (10 mol%) i es deixa durant 3 dies a t.a. La mescla de reacció es purifica per cromatografia en columna *flash* (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) tot obtenint 152 mg de **2** (0.66 mmol, 66%) i recuperant 28 mg de PMBN<sub>3</sub> (0.17 mmol, 17%).

**c) amb 10 mol% de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·toluè durant 6 h a reflux de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>**

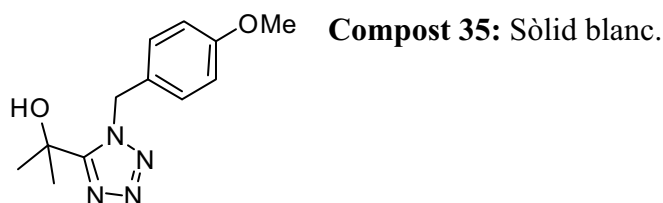
En un petit vial s'introdueixen 150 µL de PMBN<sub>3</sub> (1.00 mmol, 1.0 eq) i 82 µL de MeCOCN (1.10 mmol, 1.1 eq). Es purga el sistema amb N<sub>2</sub> i es dissol la mescla en 0.2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. Finalment s'hi afegeixen 53 mg de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·toluè (10 mol%) i es deixa durant 6 h a reflux. La mescla de reacció es purifica per cromatografia en columna *flash* (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) tot obtenint 134 mg de **2** (0.58 mmol, 58%) i recuperant 33 mg de PMBN<sub>3</sub> (0.20 mmol, 20%).

**d) amb 5 mol% de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·toluè durant 3 h a 80 °C en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>**

En un vial de microones de capacitat 0.2-0.5 mL s'hi introdueixen 163 mg de PMBN<sub>3</sub> (1.00 mmol, 1.0 eq) i 82 µL de MeCOCN (1.10 mmol, 1.1 eq). Es purga el sistema amb N<sub>2</sub> i es dissol la mescla en 0.2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. Finalment s'hi afegeixen 27 mg de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·toluè (5 mol%) i es deixa durant 3 h a 80 °C. La mescla de reacció es purifica per cromatografia en columna *flash* (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) tot obtenint 51 mg de **2** (0.22 mmol, 22%) i recuperant 39 mg de PMBN<sub>3</sub> (0.24 mmol, 24%).

### 1.2.3.2. Reacció de l'ester **1** amb MeMgBr

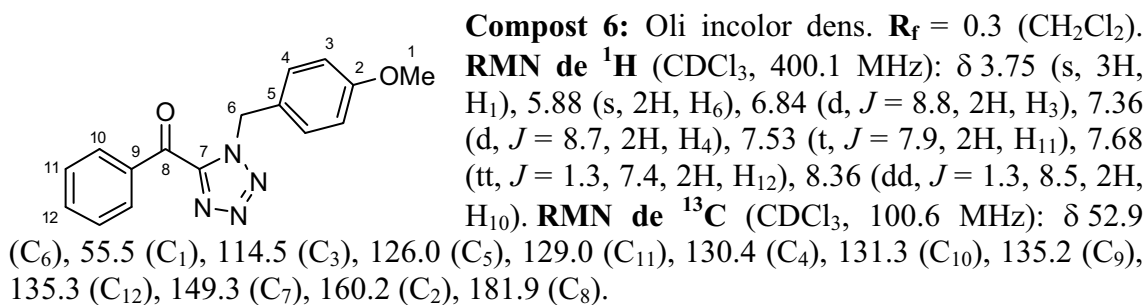
En un matràs de fons rodó es van pesar 987 mg de **1** (3.76 mmol, 1.0 eq). Es va dissoldre el producte en 20 mL de THF anh. sota atmosfera d'Ar i es va refredar a  $-10$  °C. A continuació s'hi van afegir molt lentament 4.0 mL d'una solució de MeMgBr 1.4 M (1.5 eq). Es va mantenir l'agitació durant 15 min i finalment s'aturà tot abocant la mescla sobre 20 mL d'una solució de NH<sub>4</sub>Cl sat. Es va diluir amb 100 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i es varen separar les fases. La fase aquosa resultant va ser extreta novament amb 2x50 mL més de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Es va rentar el conjunt de fases orgàniques amb 30 mL d'aigua i es va assecar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. Finalment es va filtrar i evaporar a sequedat. El residu sec fou purificat per cromatografia en columna *flash*, tot obtenint 618 mg de **2** (2.66 mmol, 71%) i 280 mg de **35** (1.12 mmol, 28%).



### 1.2.4. Preparació de (1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)(fenil)metanona, **6**

#### 1.2.4.1. En absència de dissolvent, 10 mol% de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·benzè i 55 °C

En un vial es van pesar 163 mg de PMBN<sub>3</sub> (1.00 mmol, 1.00 eq) i 190 mg de cianur de benzoïl (1.40 mmol, 1.40 eq). Es van afegir a la mescla 53 mg de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·benzè (10 mol%) i es va agitar a 55 °C durant 15 h. Passat el temps es va comprovar per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) que la reacció no avançava més. Es va diluir amb una mica de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i es va purificar per cromatografia en columna *flash* emprant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com eluent. Es van obtenir 221 mg de **6** (0.750 mmol, 75%) com a oli dens.



#### 1.2.4.2. A reflux de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i 10 mol% de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·benzè

En un vial es van pesar 163 mg de PMBN<sub>3</sub> (1.00 mmol, 1.00 eq) i 190 mg de cianur de benzoïl (1.40 mmol, 1.40 eq). Es va dissoldre la mescla en 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. i s'hi van afegir 53 mg de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·benzè (10 mol%). Es va portar la mescla a reflux durant 15 h. Passat el temps es va comprovar per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) que la reacció no avançava més. El cru de reacció es va purificar per cromatografia en columna *flash*

emprant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com eluent. Es van obtenir 218 mg de **6** (0.740 mmol, 74%) com a oli dens.

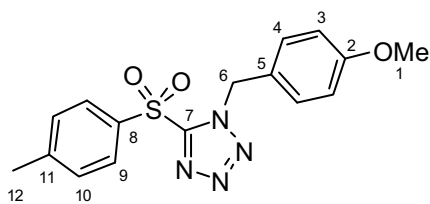
#### 1.2.4.3. En solució de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 10 mol% de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·benzè i a 80 °C

En un vial es van pesar 163 mg de PMBN<sub>3</sub> (1.00 mmol, 1.00 eq) i 190 mg de cianur de benzoïl (1.40 mmol, 1.40 eq). Es va dissoldre la mescla en 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. i s'hi van afegir 53 mg de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·benzè (10 mol%). Es va portar la mescla a 80 °C durant 2 h. Passat el temps es va comprovar per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) que la reacció no avançava més. El cru de reacció es va purificar per cromatografia en columna *flash* emprant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com eluent. Es van obtenir 227 mg de **6** (0.770 mmol, 77%) com a oli dens.

#### 1.2.5. Preparació de (1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)tosil, **7**

##### 1.2.5.1. En absència de dissolvent, 1 mol% de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·benzè i a t.a.

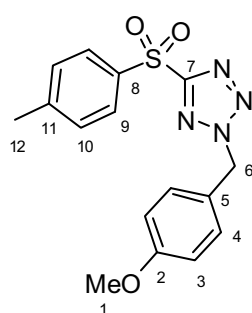
En un vial es van mesclar 490 mg de PMBN<sub>3</sub> (3.00 mmol, 1.00 eq) i 630 mg de TsCN (3.30 mmol, 1.10 eq). Es va refredar la mescla a 0 °C i s'hi van afegir 2 mg de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·benzè (1 mol%), deixant evolucionar la mescla a t.a durant una nit. A les 15 h la mescla es va dissoldre en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i es va purificar per cromatografia en columna *flash* emprant com eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Es van obtenir 961 mg de **7** (2.790 mmol, 93%) com a sòlid blanc i regioisòmer únic.



**Compost 7:** Oli incolor.  $R_f = 0.2$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ 2.44 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 3.80 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 5.86 (s, 2H, H<sub>6</sub>), 6.87 (d,  $J = 8.7$ , 2H, H<sub>3</sub>), 7.33 (d,  $J = 8.7$ , 2H, H<sub>4</sub>), 7.34 (d,  $J = 8.4$ , 2H, H<sub>10</sub>), 7.80 (d,  $J = 8.4$ , 2H, H<sub>9</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ 21.8 (C<sub>12</sub>), 52.7 (C<sub>6</sub>), 55.3 (C<sub>1</sub>), 114.3 (C<sub>3</sub>), 124.8 (C<sub>5</sub>), 129.0 (C<sub>9</sub>), 130.1 (C<sub>4</sub>), 130.2 (C<sub>10</sub>), 134.2 (C<sub>11</sub>), 147.2 (C<sub>7</sub>), 154.4 (C<sub>8</sub>), 160.2 (C<sub>2</sub>).

##### 1.2.5.2. En solució de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i 10 mol% de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·benzè a t.a.

En un vial es van mesclar 163 mg de PMBN<sub>3</sub> (1.00 mmol, 1.00 eq) i 210 mg de TsCN (1.10 mmol, 1.10 eq). Es va dissoldre la mescla en 2.0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. i s'hi van afegir 25 mg de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·benzè (5 mol%), deixant evolucionar la mescla a t.a durant una nit. A les 15 h la mescla es va diluir amb 20 mL més de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i es va rentar amb 5 mL d'una solució aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl i 5 mL més d'aigua. Es va assecar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., filtrar i evaporar els volàtils. Es van obtenir 343 mg de **7 + 15** (1.00 mmol, 100%) com a mescla de regioisòmers 1,5 i 1,4 en proporció 7:3.



**Compost 15:** Oli incolor.  $R_f = 0.3$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ 2.43 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 3.79 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 5.71 (s, 2H, H<sub>6</sub>), 6.88 (d,  $J = 8.7$ , 2H, H<sub>3</sub>), 7.34 (d,  $J = 8.7$ , 2H, H<sub>4</sub>), 7.36 (d,  $J = 8.4$ , 2H, H<sub>10</sub>), 7.99 (d,  $J = 8.4$ , 2H, H<sub>9</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ 21.7 (C<sub>12</sub>), 55.3 (C<sub>1</sub>), 57.5 (C<sub>6</sub>), 114.5 (C<sub>3</sub>), 123.8 (C<sub>5</sub>), 128.8 (C<sub>9</sub>), 130.1 (C<sub>10</sub>), 130.4 (C<sub>4</sub>), 135.3 (C<sub>11</sub>), 146.2 (C<sub>8</sub>), 160.4 (C<sub>2</sub>), 166.5 (C<sub>7</sub>).

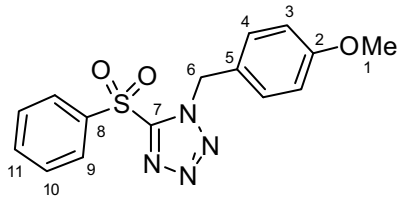
## 1.2.6. Preparació de (1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)benzensulfonil, **8**

### 1.2.6.1. En absència de dissolvent i 10 mol% de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·toluè

En un vial es van pesar 163 mg de PMBN<sub>3</sub> (1.00 mmol, 1.00 eq) i 147 mg de Bs-CN (1.10 mmol, 1.10 eq). A continuació s'afegeixen 53 mg de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·toluè (10 mol%), però la reacció és tan exotèrmica que s'escalfa molt la mescla i es degraden tots els compostos. S'obté un residu negre on no s'hi aprecia res identificable.

### 1.2.6.2. En solució de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i 10 mol% de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·toluè a t.a.

En un vial es dissolen 163 mg de PMBN<sub>3</sub> (1.00 mmol, 1.00 eq) i 147 mg de Bs-CN (1.10 mmol, 1.10 eq) en 1.0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. Es refreda a 0 °C i a continuació s'afegeixen 53 mg de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·toluè (10 mol%). S'agita a t.a. durant 2 h tot comprovant per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) que la reacció ja no avançava més. La mescla de reacció es va diluir amb 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i es va rentar amb 4 mL NaHCO<sub>3</sub> sat. i 2 x 5 mL H<sub>2</sub>O. Es va assecar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. i el residu es va purificar per cromatografia en columna *flash* emprant com eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Es van obtenir 186 mg de **8** (0.630 mmol, 63%) com a oli dens.

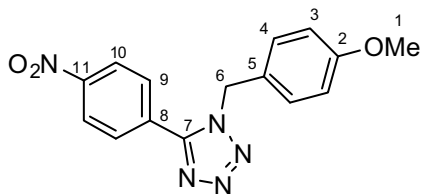


**Compost 8:** Oli incolor.  $R_f = 0.3$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz):  $\delta$  3.80 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 5.87 (s, 2H, H<sub>6</sub>), 6.87 (d,  $J = 8.7$ , 2H, H<sub>3</sub>), 7.34 (d,  $J = 8.7$ , 2H, H<sub>4</sub>), 7.54 (d,  $J = 8.4$ , 2H, H<sub>10</sub>), 7.71 (d,  $J = 8.4$ , 2H, H<sub>11</sub>), 7.92 (d,  $J = 8.4$ , 2H, H<sub>9</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  52.8 (C<sub>6</sub>), 55.3 (C<sub>1</sub>), 114.4 (C<sub>3</sub>), 124.7 (C<sub>5</sub>), 129.0 (C<sub>9</sub>), 129.5 (C<sub>10</sub>), 130.1 (C<sub>4</sub>), 135.6 (C<sub>11</sub>), 137.2 (C<sub>8</sub>), 154.1 (C<sub>7</sub>), 160.2 (C<sub>2</sub>).

## 1.2.7. Preparació de (1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)-4-nitrobenzè, **9**

### 1.2.7.1. En solució de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a t.a. i 10 mol% de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·toluè, 4 dies

En un matràs de fons rodó es van dissoldre 166 mg de *p*-nitrobenzoni-tril (1.10 mmol, 1.10 eq) i 326 mg de PMBN<sub>3</sub> (2.00 mmol, 2.00 eq) en 1.0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. A continuació s'afegeixen 53 mg de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·toluè (10 mol%) i la mescla es va agitar a t.a. durant 4 dies sense que s'apreciés avenç de la reacció per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). No es va obtenir **9**.



**Compost 9:** No es va poder preparar pels mètodes aquí descrits.

### 1.2.7.2. A reflux de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i 10 mol% de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·toluè durant 6 h

En un matràs de fons rodó es van dissoldre 166 mg de *p*-nitrobenzoni-tril (1.10 mmol, 1.10 eq) i 163 mg de PMBN<sub>3</sub> (1.00 mmol, 1.00 eq) en 1.0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. A continuació s'afegeixen 53 mg de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·toluè (10 mol%) i la mescla es va portar a

reflux durant 6 h sense que s'apreciés avenç de la reacció per CCF ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). No es va obtenir **9**.

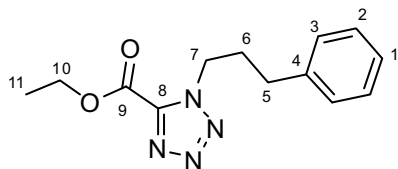
### 1.2.7.3. En solució de $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ i 10 mol% de $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{toluè}$ a 80 °C

En un vial de microones de capacitat 0.5-2.0 mL es van dissoldre 166 mg de *p*-nitrobenzoni-tril (1.10 mmol, 1.10 eq) i 163 mg de  $\text{PMBN}_3$  (1.00 mmol, 1.00 eq) en 1.0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh. A continuació s'afegeixen 53 mg de  $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{toluè}$  (10 mol%) la mescla es va portar a 80 °C durant 2 h sense que s'apreciés avenç de la reacció per CCF ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). No es va obtenir **9**.

## 1.2.8. Preparació de 1-(3-fenilpropil)-5-etoxicarbonil-1*H*-tetrazol, **10**

### 1.2.8.1. Preparació al MW a 80 °C amb 10 mol% de $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{toluè}$ en $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

En un vial de microones de capacitat 0.5-2.0 mL es van pesar 161 mg de l'azida **278** (1.00 mmol, 1.0 eq) i s'hi afegiren 110  $\mu\text{L}$  d'EtOCOCN (1.10 mmol, 1.1 eq). La mescla es va dissoldre en 1.0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh. i s'hi van afegir 53 mg de  $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{toluè}$  (0.10 mmol, 10 mol%). Es va tapar bé el vial i es va portar a 80 °C al microones durant 2 h. Passat el temps es va comprovar per CCF ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) que encara quedava material de partida, pel que es va posar 2 h més a 80 °C, però no va semblar que avancés gaire més. Es va purificar la mescla de reacció per cromatografia en columna *flash* emprant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (100:0 fins 98:0) com eluent. Es van recuperar 27 mg de **278** (0.17 mmol, 17%) i es van obtenir 213 mg de **10** (0.83 mmol, 83%) com a oli dens.



**Compost 10:** Oli incolor.  $R_f = 0.4$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400.1 MHz):  $\delta$  1.45 (t,  $J = 7.0$ , 2H,  $\text{H}_{11}$ ), 2.29 (quint,  $J = 7.4$ , 2H,  $\text{H}_6$ ), 2.69 (t,  $J = 7.6$ , 2H,  $\text{H}_5$ ), 4.51 (quad,  $J = 7.2$ , 2H,  $\text{H}_{10}$ ), 4.74 (t,  $J = 7.2$ , 2H,  $\text{H}_7$ ), 7.18 (m, 3H,  $\text{H}_1 + \text{H}_3$ ), 7.29 (m, 2H,  $\text{H}_2$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  13.8 ( $\text{C}_{11}$ ), 30.9 ( $\text{C}_6$ ), 32.2 ( $\text{C}_5$ ), 49.1 ( $\text{C}_7$ ), 63.3 ( $\text{C}_{10}$ ), 126.2 ( $\text{C}_1$ ), 128.2 ( $\text{C}_3$ ), 128.4 ( $\text{C}_2$ ), 139.6 ( $\text{C}_4$ ), 145.5 ( $\text{C}_8$ ), 156.2 ( $\text{C}_9$ ).

### 1.2.8.2. Preparació a reflux de $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 10 mol% de $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{toluè}$ durant 6 h

En un vial petit es van pesar 161 mg de l'azida **278** (1.00 mmol, 1.0 eq) i s'hi afegiren 110  $\mu\text{L}$  d'EtOCOCN (1.10 mmol, 1.1 eq). La mescla es va dissoldre en 0.2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh. i s'hi van afegir 53 mg de  $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{toluè}$  (0.10 mmol, 10 mol%). Es va tapar bé el vial i es va submergir en un bany de silicona a 40 °C durant 6 h. Passat el temps es va comprovar per CCF ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) que encara quedava material de partida. Es va purificar la mescla de reacció per cromatografia en columna *flash* emprant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (100:0 fins 98:0) com eluent. Es van recuperar 47 mg de **278** (0.28 mmol, 28%) i es van obtenir 187 mg de **10** (0.72 mmol, 72%) com a oli dens.

### 1.2.8.3. Preparació en $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 10 mol% de $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{toluè}$ a t.a. durant 3 dies

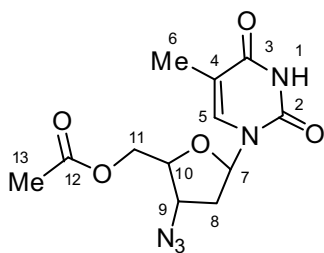
En un vial petit es van pesar 161 mg de l'azida **278** (1.00 mmol, 1.0 eq) i s'hi afegiren 110  $\mu\text{L}$  d'EtOCOCN (1.10 mmol, 1.1 eq). La mescla es va dissoldre en 0.2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh. i s'hi van afegir 53 mg de  $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{toluè}$  (0.10 mmol, 10 mol%). Es va tapar bé el vial i es va submergir en un bany d'aigua a 25 °C durant 3 dies. Passat el

temps es va comprovar per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) que encara quedava material de partida. Es va purificar la mescla de reacció per cromatografia en columna *flash* emprant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (100:0 fins 98:0) com eluent. Es van recuperar 52 mg de **278** (0.32 mmol, 32%) i es van obtenir 160 mg de **10** (0.68 mmol, 68%) com a oli dens.

### 1.2.9. Preparació de 1-(2-(acetoximetil)-5-(3-metoxycarbonilvinil-5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)tetrahidrofuran-3-il)-1H-tetrazol-5-carboxilat d'etil, **11**

#### 1.2.9.1. Preparació de (3-azido-5-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)tetrahidrofuran-2-il)acetate de metil, **279**

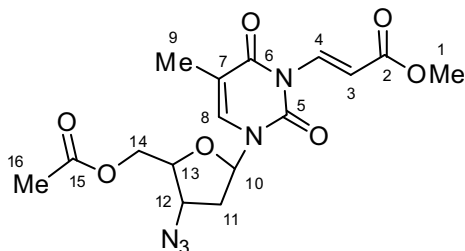
En un matràs de fons rodó es va dissoldre 1.00 g d'AZT (3.740 mmol, 1.0 eq) en 8 mL de piridina anhidra. A continuació s'hi van afegir 1.15 mL d'Ac<sub>2</sub>O (3.3 eq) i es va agitar durant una nit a t.a. L'endemà s'evaporaren els volàtils a pressió reduïda i el residu fou purificat per cromatografia en columna *flash* emprant com eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (98:2). Es van obtenir 1.14 g de **279** (3.686 mmol, 99%) com a escuma blanca.



**Compost 279:** Escuma blanca.  $R_f = 0.1$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz):  $\delta$  1.83 (d,  $J = 1.2$ , 3H, H<sub>6</sub>), 2.05 (s, 3H, H<sub>13</sub>), 2.38 (m, 2H, H<sub>8</sub>), 3.99 (m, 1H, H<sub>9</sub>), 4.17 (td,  $J = 5.6, 7.6$ , 1H, H<sub>10</sub>), 4.26 (m, 2H, H<sub>11</sub>), 6.06 (t,  $J = 6.3$ , 1H, H<sub>7</sub>), 7.19 (d,  $J = 1.3$ , 1H, H<sub>5</sub>), 10.18 (s, 1H, H<sub>1</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  12.3 (C<sub>6</sub>), 20.5 (C<sub>13</sub>), 37.2 (C<sub>8</sub>), 60.3 (C<sub>9</sub>), 63.2 (C<sub>11</sub>), 81.4 (C<sub>10</sub>), 85.2 (C<sub>7</sub>), 110.9 (C<sub>4</sub>), 135.3 (C<sub>5</sub>), 150.2 (C<sub>2</sub>), 163.9 (C<sub>3</sub>), 170.1 (C<sub>12</sub>).

#### 1.2.9.2. Preparació de (3-azido-5-(3-metoxycarbonilvinil-5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)tetrahidrofuran-2-il)acetat de metil, **17**

En un matràs de fons rodó es varen dissoldre 1.140 g de **279** (3.69 mmol, 1.00 eq) i 46 mg de DMAP (0.37 mmol, 0.10 eq) en 28 mL d'una mescla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeCN (1:1). A continuació s'hi van afegir lentament 381  $\mu$ L de propiolat de metil (4.24 mmol, 1.15 eq). Passada 1 h a t.a., es va comprovar per CCF (AcOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1)) que la reacció havia finalitzat. S'evaporaren a sequedat els volàtils a pressió reduïda i el residu es va purificar per cromatografia en columna *flash* emprant AcOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) com eluent. Es van obtenir 1.134 g de **17** (2.883 mmol, 78%) com a escuma blanca.

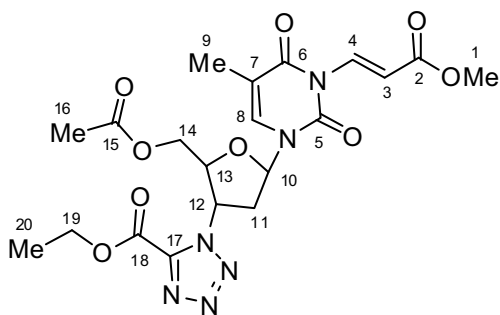


**Compost 17:** Escuma blanca.  $R_f = 0.7$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (1:1)), **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz):  $\delta$  1.97 (d,  $J = 1.2$ , 3H, H<sub>9</sub>), 2.14 (s, 3H, H<sub>16</sub>), 2.39 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 2.55 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 3.79 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 4.10 (td,  $J = 4.1, 5.6$ , 1H, H<sub>12</sub>), 4.20 (td,  $J = 5.7, 7.6$ , 1H, H<sub>13</sub>), 6.10 (t,  $J = 6.1$ , 1H, H<sub>10</sub>), 7.06 (d,  $J = 14.8$ , 1H, H<sub>3</sub>), 7.29 (d,  $J = 1.2$ , 1H, H<sub>8</sub>), 8.26 (d,  $J = 14.8$ , 1H, H<sub>4</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  13.5 (C<sub>9</sub>), 20.8 (C<sub>16</sub>), 37.9 (C<sub>11</sub>), 51.8 (C<sub>1</sub>), 60.3 (C<sub>12</sub>), 63.1 (C<sub>14</sub>), 82.1 (C<sub>13</sub>), 86.7 (C<sub>10</sub>), 110.1 (C<sub>7</sub>), 113.7 (C<sub>3</sub>), 133.7 (C<sub>4</sub>), 134.4 (C<sub>8</sub>), 149.2 (C<sub>5</sub>), 161.8 (C<sub>6</sub>), 167.6 (C<sub>2</sub>), 170.2 (C<sub>15</sub>).

### 1.2.9.3. 1-(2-(acetoximetil)-5-(3-metoxicarbonilvinil-5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-tetrazole-5-carboxilat d'etil, **11**

#### a) Amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com a dissolvent i 10 mol% de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·toluè a t.a.

En un vial es van pesar 200 mg de **17** (0.508 mmol, 1.00 eq) i 26 mg de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·toluè (20 mol%). Es va suspendre la mescla en 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. i finalment es van addicionar 55 µL de EtOCOCN (0.559 mmol, 1.10 eq). Es va deixar a t.a. durant 4 dies tot comprovant per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (1:1)) que encara quedava material de partida sense reaccionar. S'evaporaren els volàtils a pressió reduïda i el residu obtingut es va purificar per cromatografia en columna *flash* emprant com eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (1:1), tot obtenint 37 mg de **11** (0.075 mmol, 15%) com a escuma blanca i recuperant 165 mg de **17** (0.422 mmol, 83%).



**Compost 11:** Escuma blanca.  $R_f = 0.5$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (1:1)). **RMN de <sup>1</sup>H (400.1 MHz):**  $\delta$  1.50 (t,  $J = 7.2$ , 3H, H<sub>20</sub>), 2.01 (s, 3H, H<sub>9</sub>), 2.10 (s, 3H, H<sub>16</sub>), 2.82 (ddd,  $J = 5.9, 8.7, 14.4$ , 2H, H<sub>11</sub>), 3.16 (td,  $J = 6.2, 13.8$ , 2H, H<sub>4</sub>), 3.79 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 4.42 (m, 2H, H<sub>14</sub>), 4.57 (quad,  $J = 7.1$ , 2H, H<sub>19</sub>), 4.66 (td,  $J = 4.0, 5.4$ , 1H, H<sub>13</sub>), 6.04 (td,  $J = 5.5, 8.6$ , 1H, H<sub>12</sub>), 6.39 (t,  $J = 6.4$ , 1H, H<sub>10</sub>), 7.08 (d,  $J = 14.8$ , 1H, H<sub>3</sub>), 7.38 (s, 3H, H<sub>9</sub>), 8.27 (d,  $J = 14.8$ , 1H, H<sub>4</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C (100.6 MHz):**  $\delta$  13.4 (C<sub>20</sub>), 14.0 (C<sub>9</sub>), 20.6 (C<sub>16</sub>), 38.2 (C<sub>11</sub>), 51.8 (C<sub>1</sub>), 59.3 (C<sub>12</sub>), 62.8 (C<sub>14</sub>), 64.1 (C<sub>19</sub>), 82.5 (C<sub>13</sub>), 88.1 (C<sub>10</sub>), 110.2 (C<sub>7</sub>), 113.7 (C<sub>3</sub>), 134.2 (C<sub>8</sub>), 134.3 (C<sub>4</sub>), 145.7 (C<sub>18</sub>), 149.2 (C<sub>5</sub>), 156.6 (C<sub>17</sub>), 161.8 (C<sub>6</sub>), 167.5 (C<sub>2</sub>), 170.1 (C<sub>15</sub>).

#### b) Amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com a dissolvent, 50 mol% de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·toluè a reflux

En un vial es van pesar 200 mg de **17** (0.508 mmol, 1.00 eq) i 131 mg de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·toluè (50 mol%). Es va suspendre la mescla en 3 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. i finalment es van addicionar 55 µL de EtOCOCN (0.559 mmol, 1.10 eq). Es va portar a reflux durant 15 h, tot comprovant per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (1:1)) que encara quedava material de partida sense reaccionar. S'evaporaren els volàtils a pressió reduïda i el residu obtingut es va purificar per cromatografia en columna *flash* emprant com eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (1:1), tot obtenint 124 mg de **11** (0.252 mmol, 50%) com a escuma blanca i recuperant 56 mg de **17** (0.142 mmol, 28%).

#### c) Amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com a dissolvent i 20 mol% de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·toluè a 80 °C

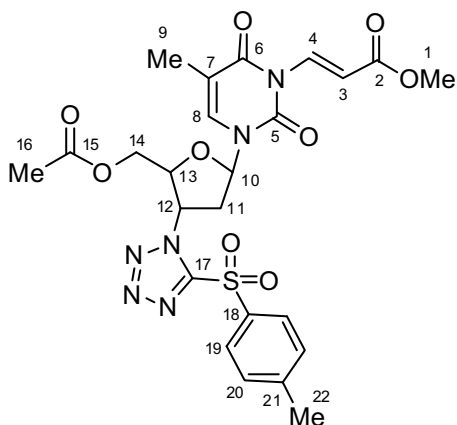
En un vial de microones de capacitat 0.5-2.0 mL es van pesar 203 mg de **17** (0.516 mmol, 1.00 eq) i 53 mg de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·toluè (20 mol%). Es va suspendre la mescla en 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. i finalment es van addicionar 57 µL de EtOCOCN (0.568 mmol, 1.10 eq). Es va portar a 80 °C al microones durant 2 h tot comprovant per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (1:1)) que encara quedava material de partida sense reaccionar. S'evaporaren els volàtils a pressió reduïda i el residu obtingut es va purificar per cromatografia en columna *flash* emprant com eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (1:1), tot obtenint 109 mg de **11** (0.221 mmol, 43%) com a escuma blanca i recuperant 122 mg de **17** (0.289 mmol, 56%).



### 1.2.10. Preparació de (5-(3-metoxycarbonilvinil-5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-3-(5-tosil-1H-tetrazol-1-il)tetrahidrofuran-2-il)acetat de metil, **12**

#### 1.2.10.1. A reflux de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durant 1 dia amb 20 mol% de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·benzè

En un vial es van pesar 251 mg de **17** (0.638 mmol, 1.00 eq), 134 mg de cianur de sulfonil (0.702 mmol, 1.10 eq) i 64 mg de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·benzè (20 mol%). La mescla es va dissoldre en 1.0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. i es va portar a reflux durant 24 h. Passat el temps encara es podia apreciar material de partida per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (65:35)). Es va diluir amb 20 mL més CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i es va rentar amb 5 mL d'una solució de NaHS 0.5 M (a fi de precipitar Cu<sub>2</sub>S) i 5 mL d'aigua. Es va assecat sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., filtrar i evaporar a sequedat. El cru resultant es va purificar per cromatografia en columna *flash* emprant com eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (65:35) tot obtenint 117 mg de **12** (0.204 mmol, 32%) com a escuma blanca.



**Compost 12:** Escuma blanca.  $R_f = 0.1$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (65:35)). **Masses (CI/NH<sub>3</sub>):** [M] = 574.5, trobat [M + NH<sub>4</sub>] = 592.1. **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz):  $\delta$  2.11 (d,  $J = 1.1$ , 1H, H<sub>9</sub>), 2.12 (s, 3H, H<sub>16</sub>), 2.52 (s, 3H, H<sub>22</sub>), 2.83 (ddd,  $J = 6.1, 8.7, 14.5$ , 1H, H<sub>11</sub>), 3.12 (ddd,  $J = 5.1, 6.8, 14.3$ , 1H, H<sub>11</sub>), 3.79 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 4.43 (m, 2H, H<sub>14</sub>), 4.73 (dd,  $J = 4.0, 9.2$ , 1H, H<sub>13</sub>), 5.98 (td,  $J = 5.2, 8.7$ , 1H, H<sub>12</sub>), 6.41 (t,  $J = 6.4$ , 1H, H<sub>10</sub>), 7.09 (d,  $J = 14.8$ , 1H, H<sub>3</sub>), 7.37 (d,  $J = 1.2$ , 1H, H<sub>8</sub>), 7.49 (d,  $J = 8.1$ , 2H, H<sub>20</sub>), 8.00 (d,  $J = 8.4$ , 2H, H<sub>19</sub>), 8.28 (d,  $J = 14.8$ , 1H, H<sub>4</sub>).

**RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  13.5 (C<sub>9</sub>), 20.7 (C<sub>16</sub>), 22.0 (C<sub>22</sub>), 38.4 (C<sub>11</sub>), 51.8 (C<sub>1</sub>), 59.6 (C<sub>12</sub>), 62.7 (C<sub>14</sub>), 82.3 (C<sub>13</sub>), 87.9 (C<sub>10</sub>), 110.4 (C<sub>7</sub>), 113.7 (C<sub>3</sub>), 129.5 (C<sub>19</sub>), 130.6 (C<sub>20</sub>), 133.3 (C<sub>21</sub>), 134.0 (C<sub>8</sub>), 134.3 (C<sub>4</sub>), 148.2 (C<sub>5</sub>), 149.2 (C<sub>18</sub>), 155.3 (C<sub>17</sub>), 161.7 (C<sub>6</sub>), 167.5 (C<sub>2</sub>), 170.1 (C<sub>15</sub>).

#### 1.2.10.2. A reflux de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durant 2 dies amb 100 mol% de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·benzè i 2 eq de Ts-CN

En un vial es van pesar 361 mg de **17** (0.911 mmol, 1.00 eq), 347 mg de cianur de sulfonil (1.821 mmol, 2.00 eq) i 229 mg de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·benzè (100 mol%). La mescla es va dissoldre en 2.0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. i es va portar a reflux durant 2 dies. Passat el temps encara es podia apreciar material de partida per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (65:35)). Es va diluir amb 50 mL més CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i es va rentar amb 10 mL d'una solució de NaHS 0.5 M (a fi de precipitar Cu<sub>2</sub>S) i 10 mL d'aigua. Es va assecat sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., filtrar i evaporar a sequedat. El cru resultant es va purificar per cromatografia en columna *flash* emprant com eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (65:35) tot obtenint 307 mg de **12** (0.532 mmol, 59%) com a escuma blanca.

#### 1.2.10.3. En solució de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 80 °C durant 4 h i 20 mol% de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·benzè

En un vial de microones de capacitat 0-5-2.0 mL, es van pesar 202 mg de **17** (0.514 mmol, 1.00 eq), 108 mg de cianur de sulfonil (0.568 mmol, 1.10 eq) i 55 mg de  $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{benzè}$  (20 mol%). La mescla es va dissoldre en 0.5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh. i es va portar a 80 °C al microones durant 4 h. Passat el temps encara es podia apreciar material de partida per CCF ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  (65:35)). Es va diluir amb 25 mL més  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i es va rentar amb 7 mL d'una solució de NaHS 0.5 M (a fi de precipitar  $\text{Cu}_2\text{S}$ ) i 7 mL d'aigua. Es va assecat sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh., filtrar i evaporar a sequedat. El cru resultant es va purificar per cromatografia en columna *flash* emprant com eluent  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  (65:35) tot obtenint 163 mg de **12** (0.284 mmol, 55%) com a escuma blanca.

#### 1.2.10.4. En solució de $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ a 80 °C durant 4 h i 200 mol% de $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{benzè}$

En un vial de microones de capacitat 0-5-2.0 mL, es van pesar 72 mg de **17** (0.182 mmol, 1.00 eq), 69 mg de cianur de sulfonil (0.363 mmol, 2.00 eq) i 188 mg de  $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{benzè}$  (200 mol%). La mescla es va dissoldre en 0.5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh. i es va portar a 80 °C al microones durant 4 h. Passat el temps no es va apreciar material de partida per CCF ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  (65:35)). Es va diluir amb 25 mL més  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i es va rentar amb 2x7 mL d'una solució de NaHS 0.5 M (a fi de precipitar  $\text{Cu}_2\text{S}$ ) i 7 mL d'aigua. Es va assecat sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh., filtrar i evaporar a sequedat. El cru resultant es va purificar per cromatografia en columna *flash* emprant com eluent  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  (65:35) tot obtenint 26 mg de **12** (0.045 mmol, 25%) com a escuma blanca i sense que es detectés l'isòmer 1,4-disubstituit.

#### 1.2.10.5. En solució de $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ a 80 °C durant 12 h i 10 mol% de $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{benzè}$

En un vial de microones de capacitat 0-5-2.0 mL, es van pesar 202 mg de **17** (0.514 mmol, 1.00 eq), 108 mg de cianur de sulfonil (0.568 mmol, 1.10 eq) i 27 mg de  $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{benzè}$  (10 mol%). La mescla es va dissoldre en 0.5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh. i es va portar a 80 °C al microones durant 12 h. Passat el temps encara es podia apreciar material de partida per CCF ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  (65:35)). Es va diluir amb 40 mL més  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i es va rentar amb 10 mL d'una solució de NaHS 0.5 M (a fi de precipitar  $\text{Cu}_2\text{S}$ ) i 10 mL d'aigua. Es va assecat sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh., filtrar i evaporar a sequedat. El cru resultant es va purificar per cromatografia en columna *flash* emprant com eluent  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  (65:35) tot obtenint 257 mg de **12** (0.447 mmol, 87%) com a escuma blanca.

### 1.3. PROVES DE VARIACIÓ DE LA QUANTITAT DE CATALITZADOR

#### 1.3.1. Proves amb TsCN, $\text{PMBN}_3$ i variant quantitat de $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2$

En un vial es van pesar 1.00 mmol de  $\text{PMBN}_3$  i 1.10 mmol de TsCN. La mescla es va dissoldre en 1.0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh. i s'hi varen afegir quantitats variables de  $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{benzè}$ . Es va agitar a t.a. fins a que es consumís totalment el material de partida. Es va analitzar el cru per RMN de  $^1\text{H}$  o, en cas necessari, es va purificar per cromatografia en columna *flash* emprant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  com eluent tot obtenint diferents rendiments i proporcions dels regioisòmers 1,5 (**7**) i 1,4 (**15**).

#### 1.3.1.1. Amb 1 mol% de $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{benzè}$

Es va obtenir un rendiment combinat del 99% amb una proporció **7:15** >98:2 després de 15 h. No es van obtenir productes de degradació.

#### 1.3.1.2. Amb 10 mol% de $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{benzè}$

Es va obtenir un rendiment combinat del 99% amb una proporció **7:15** de 80:20 després de 4 h. No es van obtenir productes de degradació.

#### 1.3.1.3. Amb 50 mol% de $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{benzè}$

Es va obtenir un rendiment combinat del 40% amb una proporció **7:15** de 10:90 després de 2 h. Es va obtenir *p*-metoxibenzaldehyd juntament amb altres productes de degradació no identificats.

#### 1.3.1.4. Amb 100 mol% de $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{benzè}$

Es va obtenir un rendiment combinat del 25% amb una proporció **7:15** <2:98 després de 0.2 h. Es va obtenir molt *p*-metoxibenzaldehyd juntament amb altres productes de degradació no identificats.

### 1.3.2. Proves amb $\text{EtOCOCN}$ , $\text{PMBN}_3$ i variant quantitat de $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2$

En un vial es van pesar 1.00 mmol de  $\text{PMBN}_3$  i 1.10 mmol de  $\text{EtOCOCN}$ . La mescla es va dissoldre en 1.0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh. i s'hi varen afegir quantitats variables de  $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{benzè}$ . Es va agitar a t.a. fins a que es consumís totalment el material de partida o fins que la reacció ja no avancés més. Es va analitzar el cru per RMN de  $^1\text{H}$  o, en cas necessari, es va purificar per cromatografia en columna *flash* emprant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  com eluent tot obtenint diferents rendiments i proporcions dels regioisòmers 1,5 (**1**) i 1,4 (**16**).

#### 1.3.2.1. Amb 10 mol% de $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{benzè}$

Es va obtenir un rendiment del 85% amb una proporció **1:16** <98:2 després de 24 h. No es van obtenir productes de degradació.

#### 1.3.2.2. Amb 100 mol% de $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{benzè}$

Es va obtenir un rendiment combinat del 30% amb una proporció **1:16** de 45:55 després de 15 h a t.a. Es va obtenir molt *p*-metoxibenzaldehyd juntament amb altres productes de degradació no identificats.

### 1.3.3. Proves amb $\text{EtOCOCN}$ o $\text{TscN}$ , amb **17** i variant quantitat de $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2$

#### 1.3.3.1. Amb 2.0 eq de $\text{TscN}$ , 200 mol% de $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{benzè}$ i 80 °C

En un vial de microones de capacitat 0-5-2.0 mL, es van pesar 72 mg de **17** (0.182 mmol, 1.00 eq), 69 mg de cianur de sulfonil (0.363 mmol, 2.00 eq) i 188 mg de  $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{benzè}$  (200 mol%). La mescla es va dissoldre en 0.5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh. i es va portar a 80 °C al microones durant 4 h. Passat el temps no es va apreciar material de partida per CCF ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  (65:35)). Es va diluir amb 25 mL més  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i es va rentar amb 2x7 mL d'una solució de NaHS 0.5 M (a fi de precipitar  $\text{Cu}_2\text{S}$ ) i 7 mL d'aigua. Es va assecat sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh., filtrar i evaporar a sequedat. El cru resultant es va purificar per cromatografia en columna *flash* emprant com eluent  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  (65:35) tot obtenint 26 mg de **12** (0.045 mmol, 25%) com a escuma blanca i sense que es detectés l'isòmer 1,4-disubstituit.

### 1.3.3.2. Amb 1.2 eq d'EtOCOCN, 50 mol% de $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{toluè}$ a reflux

En un matràs de fons rodó es varen dissoldre 159 mg de **17** en 3 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh. i s'hi van afegir 48 µL d'EtOCOCN (0.485 mmol, 1.20 eq) i a continuació 104 mg de  $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{toluè}$  (50 mol%). La mescla es va portar a reflux durant 24 h. L'anàlisi per CCF ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  (65:35)) de la reacció mostrava encara la presència de material de partida. Es va purificar la mescla per cromatografia en columna *flash* emprant com eluent  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  (65:35) tot obtenint 70 mg de **11** (0.142 mmol, 30%) sense que es detectés la presència de l'isòmer 1,4-disubstituit per RMN de  $^1\text{H}$ . Es va recuperar un 44% de material de partida **17** i també altres subproductes de difícil assignació.

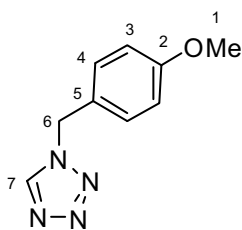
## 1.4. OBTENCIÓ D'1-ALQUIL TETRAZOLS I DE 2-ALQUIL TETRAZOLS

### 1.4.1. Obtenció de 1-*p*-metoxibenzil tetrazol, **14**, i de 2-*p*-metoxibenzil tetrazol, **19**

#### 1.4.1.1. A partir dels esters **1** i **16**

##### 1.4.1.1.1. Obtenció de 1-*p*-metoxibenzil-1*H*-tetrazol, **14**, a partir d'**1**

Es van dissoldre 100 mg de **1** (0.381 mmol, 1.00 eq) en 2.0 mL d'EtOH. A continuació s'hi varen afegir 78 µL d'una solució de KOH 8 M en aigua (0.571 mmol, 1.5 eq) i es va agitar durant una nit. L'endemà s'havia saponificat totalment l'ester. Es va acidificar amb 1.0 mL d'HCl 2 M tot apreciament un lleuger bombolleig degut a la descomposició de l'àcid carboxílic, generant **14**. Es va diluir la mescla amb 20 mL d'AcOEt i 5 mL d'aigua. Es van separar les fases i es va extreure de nou amb 2x10 mL més d'AcOEt. El conjunt de fases orgàniques es va rentar amb 5 mL d'aigua i es va assecat sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh., filtrar i evaporar. Es van obtenir 70 mg de **14** (0.370 mmol, 97%) com a oli incolor.



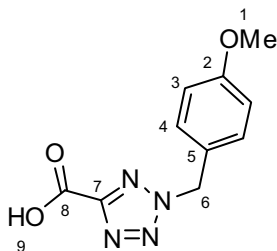
**Compost 14:** Oli incolor.  $R_f = 0.1$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400.1 MHz):  $\delta$  3.81 (s, 3H,  $\text{H}_1$ ), 5.53 (s, 2H,  $\text{H}_6$ ), 6.92 (d, 2H,  $J = 8.6$ ,  $\text{H}_3$ ), 7.27 (d,  $J = 8.6$ , 2H,  $\text{H}_4$ ), 8.52 (s, 1H,  $\text{H}_7$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  51.8 ( $\text{C}_6$ ), 55.3 ( $\text{C}_1$ ), 114.7 ( $\text{C}_3$ ), 124.6 ( $\text{C}_5$ ), 129.9 ( $\text{C}_4$ ), 142.2 ( $\text{C}_7$ ), 160.3 ( $\text{C}_2$ ).

**RMN de  $^1\text{H}$**  (DMSO- $d_6$ , 400.1 MHz):  $\delta$  3.74 (s, 3H,  $\text{H}_1$ ), 5.63 (s, 2H,  $\text{H}_6$ ), 6.94 (d, 2H,  $J = 8.7$ ,  $\text{H}_3$ ), 7.33 (d,  $J = 8.7$ , 2H,  $\text{H}_4$ ), 9.47 (s,

1H, H7). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz):  $\delta$  50.3 (C<sub>6</sub>), 55.1 (C<sub>1</sub>), 114.2 (C<sub>3</sub>), 126.7 (C<sub>5</sub>), 130.0 (C<sub>4</sub>), 143.6 (C<sub>7</sub>), 159.3 (C<sub>2</sub>).

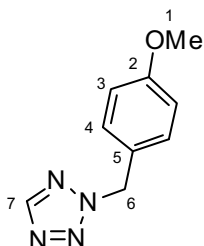
#### 1.4.1.1.2. Obtenció de 2-*p*-metoxibenzil-2*H*-tetrazol, **19**, a partir de **16**

Es van dissoldre 45 mg d'una mescla aproximadament 1:1 de **1** i **16** (0.172 mmol) en 0.5 mL d'EtOH. A continuació s'hi varen afegir 35  $\mu\text{L}$  d'una solució de KOH 8 M en aigua (0.258 mmol, 1.5 eq) i es va agitar durant una nit. L'endemà s'havia saponificat totalment la mescla d'esters, pel que es va acidificar amb 0.5 mL d'HCl 2 M. Es va apreciar un lleuger bombolleig degut a la descomposició de l'àcid carboxílic, tot generant una mescla 1:1 de **14** i l'àcid carboxílic **280**, que no va descompondre.



**Compost 280: RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400.1 MHz):  $\delta$  3.79 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 5.77 (s, 2H, H<sub>6</sub>), 6.89 (d, 2H,  $J = 8.7$ , H<sub>3</sub>), 7.38 (d,  $J = 8.7$ , 2H, H<sub>4</sub>), 7.98 (sa, 1H, H<sub>9</sub>).

Una alíquota de la mescla anterior es va dissoldre en un tub d'RMN en DMSO- $d_6$  i es va submergir en un bany a 180 °C durant 8 h. Es va analitzar la mescla per RMN de  $^1\text{H}$  tot observant com gran part de **280** havia descarboxilat donant **19**.



**Compost 19:** Oli incolor.  $R_f = 0.1$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). **RMN de  $^1\text{H}$**  (DMSO- $d_6$ , 400.1 MHz):  $\delta$  3.74 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 5.86 (s, 2H, H<sub>6</sub>), 6.94 (d, 2H,  $J = 8.7$ , H<sub>3</sub>), 7.33 (d,  $J = 8.7$ , 2H, H<sub>4</sub>), 8.94 (s, 1H, H<sub>7</sub>). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz):  $\delta$  50.3 (C<sub>6</sub>), 55.3 (C<sub>1</sub>), 114.1 (C<sub>3</sub>), 125.9 (C<sub>5</sub>), 129.8 (C<sub>4</sub>), 143.7 (C<sub>7</sub>), 159.3 (C<sub>2</sub>).

#### 1.4.1.2. A partir dels derivats de tosil **7** i **15**

##### 1.4.1.2.1. Obtenció de 1-*p*-metoxibenzil-1*H*-tetrazol, **14**, a partir de **7**

###### a) A partir del derivat **7** i Mg metàl·lic

Es un matràs de fons rodó es van suspendre 114 mg de **7** (0.331 mmol, 1.00 eq) en 8 mL de MeOH i s'hi van afegir 161 mg de Mg (6.620 mmol, 20 eq). La mescla es va escalfar lleugerament fins a l'activació del Mg (bombolleig) i es va deixar a t.a. durant una nit. Passada la nit es va comprovar per CCF ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) que s'havia consumit totalment el material de partida. Es va diluir la mescla amb 20 mL d'AcOEt i 5 mL d'HCl 2 M. Es van separar les fases i es va extreure amb 15 mL més d'AcOEt. El conjunt de fases orgàniques es va rentar a continuació amb 2x4 mL de  $\text{NaHCO}_3$  sat. i es va assecar amb 10 mL NaCl sat. i sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh. Es van obtenir 48 mg de **14** (0.252 mmol, 76%) com a oli lleugerament groc.

###### b) A partir del derivat **7** i Ni-Raney

Es un matràs de fons rodó es van suspendre 158 mg de **7** (0.459 mmol, 1.00 eq) en 15 mL d'EtOH i s'hi van afegir 221 mg de Ni-Raney activat. La mescla es va escalfar a reflux durant 15 h sense que s'apreciés avenç en la reacció. Es va purgar el sistema amb H<sub>2</sub> i es va portar novament a reflux, però tampoc va passar res. Es va recuperar íntegrament material de partida.

#### **c) A partir del derivat **7** i LiBH<sub>4</sub>**

Es un matràs de fons rodó es van dissoldre 221 mg de **7** (0.642 mmol, 1.00 eq) en 5 mL de THF anh. i s'hi van afegir 1.5 mL de LiBH<sub>4</sub> (aprox. 5 eq) a t.a. La mescla es va mantenir amb agitació durant 3 h. Però no es va obtenir **14**. Tot i que no es va aïllar el producte nou, pensem que podria tractar-se d'un producte on es va reduir el sulfonil a sulfòxid.

#### **d) A partir del derivat **7** i NaBH<sub>4</sub>**

Es un matràs de fons rodó es van dissoldre 124 mg de **7** (0.360 mmol, 1.00 eq) en 3 mL d'una mescla MeOH/MeCN (2:1). A continuació s'hi van afegir 100 mg de NaBH<sub>4</sub> (2.643 mmol, 7.00 eq) en 4 fraccions, una cada 2 h, a t.a. La mescla es va mantenir amb agitació durant una nit. L'endemà es va diluir amb 20 mL d'AcOEt i 10 mL HCl 0.5 M. Es van separar les fases i la fase aquosa es va extreure de nou amb 2x15 mL més d'AcOEt. El conjunt de fases orgàniques es va rentar amb 10 mL d'aigua i es va assecar amb 10 mL de NaCl sat. i finalment sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. Es va filtrar i evaporar a sequedat. El residu fou purificat per cromatografia en columna *flash* emprant com eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (100:0 fins 95:5). Es van obtenir 55 mg de **14** (0.289 mmol, 81%) com a oli incolor.

#### **1.4.1.2.2. Obtenció de 2-*p*-metoxibenzil-2*H*-tetrazol (**19**) a partir de **15****

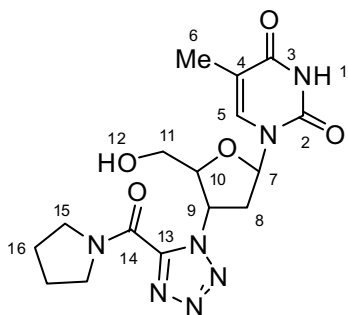
Es un matràs de fons rodó es van suspendre 33 mg de **15** (0.096 mmol, 1.00 eq) en 2.5 mL de MeOH i s'hi van afegir 47 mg de Mg (1.916 mmol, 20 eq). La mescla es va escalfar lleugerament fins a l'activació del Mg (bombolleig) i es va deixar a t.a. durant 4 h, temps en el que es va poder comprovar per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) que s'havia consumit el material de partida. Es va diluir la mescla amb 10 mL d'AcOEt i 3 mL d'HCl 2 M. Es van separar les fases i es va extreure amb 10 mL més d'AcOEt. El conjunt de fases orgàniques es va rentar a continuació amb 2x2 mL de NaHCO<sub>3</sub> sat. i es va assecar amb 5 mL NaCl sat. i sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. El residu es va purificar per cromatografia en columna *flash* emprant com eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (98:2 fins 95:5). Es va poder obtenir una fracció que contenia el tetrazol **19**, tot i que no era suficientment pura, es va poder veure clarament la senyal característica a 8.90 ppm a l'espectre de RMN de <sup>1</sup>H en DMSO-d<sub>6</sub>, que es correspon amb l'isòmer 1,4-disubstituït **19**.

### **1.4.2. Obtenció de 3'-(1*H*-tetrazol-1-il)-timidina, **24****

#### **1.4.2.1. A partir de l'ester de tetrazol de timidina **11****

##### **1.4.2.1.1. Prova d'obtenció *one pot* de **24** per reacció de **11** amb pirrolidina**

En un matràs de fons rodó es varen dissoldre 28 mg de **11** (0.057 mmol, 1.00 eq) en 0.5 mL de MeOH anh. sota atmosfera de N<sub>2</sub>. A continuació s'hi van addicionar 19 µL de pirrolidina (0.228 mmol, 4.00 eq) i es va agitar durant 4 h a t.a. Passat el temps, es va poder observar per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (65:35)) que la reacció era complerta. Es va afegir una punta d'espàtula de sílica i es va purificar per cromatografia en columna *flash* emprant AcOEt/MeOH (90:10) com eluent. No és va obtenir **24** com volíem sinó que vam obtenir 15 mg de l'amida **25** (0.039 mmol, 68%) com a escuma blanca.

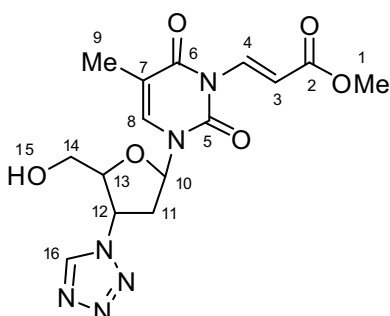


**Compost 25:** Escuma blanca.  $R_f = 0.0$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (65:35)); 0.3 (AcOEt/MeOH (90:10)). **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ 1.94 (d,  $J = 1.1$ , 3H, H<sub>5</sub>), 2.01 (m, 4H, H<sub>17</sub>), 2.87 (ddd,  $J = 5.9, 8.5, 14.2$ , 1H, H<sub>8</sub>), 3.12 (ddd,  $J = 5.9, 6.5, 14.0$ , 1H, H<sub>8</sub>), 3.71 (m, 2H, H<sub>16</sub>), 3.89 (m, 2H, H<sub>12</sub>), 4.00 (m, 1H, H<sub>16</sub>), 4.16 (m, 1H, H<sub>16</sub>), 4.35 (td,  $J = 2.5, 5.3$ , 1H, H<sub>11</sub>), 6.01 (dt,  $J = 5.6, 8.5$ , 1H, H<sub>9</sub>), 6.42 (t,  $J = 6.2$ , 1H, H<sub>7</sub>), 7.70 (d,  $J = 1.2$ , 1H, H<sub>5</sub>), 9.10 (sa, 1H, H<sub>1</sub>).

**RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ 12.5 (C<sub>6</sub>), 23.8 (C<sub>16</sub>), 26.2 (C<sub>16</sub>), 38.0 (C<sub>8</sub>), 47.6 (C<sub>15</sub>), 49.6 (C<sub>15</sub>), 58.5 (C<sub>9</sub>), 61.4 (C<sub>11</sub>), 85.8 (C<sub>10</sub>), 87.1 (C<sub>7</sub>), 111.0 (C<sub>4</sub>), 136.8 (C<sub>5</sub>), 148.1 (C<sub>13</sub>), 150.3 (C<sub>2</sub>), 154.4 (C<sub>14</sub>), 163.8 (C<sub>3</sub>).

#### 1.4.2.1.2. Obtenció de **24** per reacció de **11** amb NaOMe i posterior tractament amb pirrolidina.

En un matràs de fons rodó es van dissoldre 60 mg de **11** (0.122 mmol, 1.00 eq) en 1.5 mL de MeOH anh. sota atmosfera de N<sub>2</sub>. A continuació s'hi van afegir 15 mg de NaOMe (0.278 mmol, 2.30 eq) i es va agitar la mescla de reacció a t.a. durant 24 h. Durant aquest període es va poder comprovar l'evolució de la reacció per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (70:30)) fins a obtenir únicament una taca. Es va acidificar la mescla amb 150 µL d'HCl 2 M (fins a pH àcid) i es van evaporar els volàtils a sequedat. La mescla de reacció es va purificar per cromatografia en columna *flash* emprant com eluent AcOEt/MeOH (90:10 fins 80:20) tot obtenint 37 mg de **26** (0.126 mmol, 80%) com a escuma blanca.

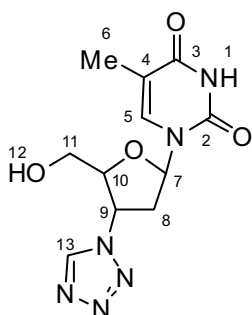


**Compost 26:** Escuma blanca.  $R_f = 0.0$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (65:35)); 0.2 (AcOEt/MeOH (80:20)). **RMN de <sup>1</sup>H** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.1 MHz): δ 1.89 (d,  $J = 1.0$ , 3H, H<sub>9</sub>), 2.81 (m, 2H, H<sub>11</sub>), 3.72 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 3.72 (ddq,  $J = 3.7, 5.0, 12.2$ , 2H, H<sub>14</sub>), 4.31 (td,  $J = 3.4, 5.9$ , 1H, H<sub>13</sub>), 5.38 (t,  $J = 5.1$ , 1H, H<sub>15</sub>), 5.51 (td,  $J = 5.8, 8.5$ , 1H, H<sub>12</sub>), 6.42 (t,  $J = 6.3$ , 1H, H<sub>10</sub>), 6.94 (d,  $J = 14.8$ , 1H, H<sub>3</sub>), 7.99 (d,  $J = 1.1$ , 1H, H<sub>8</sub>), 8.16 (d,  $J = 14.8$ , 1H, H<sub>4</sub>), 9.57 (s, 1H, H<sub>16</sub>).

**RMN de <sup>13</sup>C** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz): δ 22.5 (C<sub>9</sub>), 46.8 (C<sub>11</sub>), 61.2 (C<sub>1</sub>), 67.0 (C<sub>14</sub>), 69.9 (C<sub>12</sub>), 94.0 (C<sub>13</sub>), 95.1 (C<sub>10</sub>), 117.9 (C<sub>7</sub>), 120.9 (C<sub>3</sub>), 144.6 (C<sub>4</sub>), 145.3 (C<sub>8</sub>), 153.2 (C<sub>16</sub>), 158.8 (C<sub>5</sub>), 171.4 (C<sub>2</sub>), 176.7 (C<sub>6</sub>).

En un vial, es van dissoldre 15 mg de **26** (0.051 mmol, 1.00 eq) en 0.5 mL de MeOH i s'hi van afegir 17 µL de pirrolidina (0.204 mmol, 4.00 eq). La mescla es va agitar a t.a. durant 2 h i es va adsorbir sobre la mínima quantitat de sílica. Es va

purificar el cru per cromatografia en columna *flash* emprant com eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (90:10) tot obtenint 8 mg de **24** (0.027 mmol, 53%).



**Compost 24:** Escuma blanca.  $R_f = 0.1$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (90:10)). **RMN de <sup>1</sup>H** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.1 MHz):  $\delta$  1.81 (d,  $J = 1.1$ , 3H, H<sub>6</sub>), 2.72 (m, 2H, H<sub>8</sub>), 3.69 (m, 2H, H<sub>11</sub>), 4.24 (td,  $J = 3.7$ , 5.2, 1H, H<sub>10</sub>), 5.28 (sa, 1H, H<sub>12</sub>), 5.51 (td,  $J = 5.2$ , 8.4, 1H, H<sub>9</sub>), 6.42 (t,  $J = 6.7$ , 1H, H<sub>7</sub>), 7.81 (d,  $J = 1.2$ , 1H, H<sub>5</sub>), 9.56 (s, 1H, H<sub>13</sub>), 11.37 (sa, 1H, H<sub>1</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  12.5 (C<sub>6</sub>), 36.9 (C<sub>8</sub>), 57.9 (C<sub>9</sub>), 60.6 (C<sub>11</sub>), 83.8 (C<sub>10</sub>), 83.9 (C<sub>7</sub>), 109.6 (C<sub>4</sub>), 136.1 (C<sub>5</sub>), 143.6 (C<sub>13</sub>), 150.3 (C<sub>2</sub>), 163.6 (C<sub>3</sub>).

#### 1.4.2.2. A partir del derivat de tosil tetrazol de timidina 12

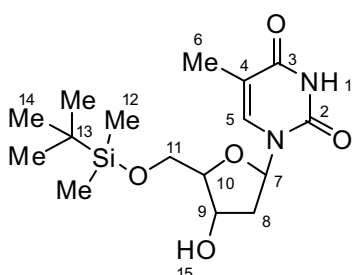
##### 1.4.2.2.1. Obtenció de **24** per reacció de **12** amb pirrolidina i posterior reducció amb NaBH<sub>4</sub>

En un vial es van dissoldre 12 mg de **12** (0.021 mmol, 1.00 eq) en 0.20 mL de MeCN anh. A continuació s'hi van addicionar 9  $\mu$ L de pirrolidina (0.126 mmol, 6.00 eq) i la mescla es va agitar durant 2 h a t.a. Es va poder comprovar per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (70:30)) que la reacció era acabada. Es van evaporar els volàtils a pressió reduïda i el residu es va redissoldre en 0.20 mL de MeOH. Finalment es va afegir NaBH<sub>4</sub> en petites porcions d'uns 5 mg cada 30 min fins que, per CCF, es va consumir tot el material de partida. Es va adsorbir el cru sobre sílica i es va purificar per cromatografia en columna *flash* emprant com eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (90:10), tot obtenint 5 mg de **24** (0.017 mmol, 83%) com a escuma grogosa.

#### 1.4.3. Obtenció de 3'-(2*H*-tetrazol-2-il)-timidina, **24**

##### 1.4.3.1. Obtenció de 5'-*O*-*tert*-butildimetilsililtimidina, **21**

Es van dissoldre 506 mg de timidina (1.986 mmol, 1.00 eq) i 297 mg d'imidazole (4.369 mmol, 2.20 eq) en 4 mL de DMF anh. i es va refredar la mescla a -10 °C. Acte seguit s'hi varen afegir, gota a gota durant 5 min, 339 mg de TBSCl (2.185 mmol, 1.10 eq) dissolts en 1.0 ml més de DMF anh. La reacció es va agitar durant 30 min a -10 °C i 1 h més a t.a. Passat aquest temps es va poder comprovar per CCF (AcOEt) que la reacció havia finalitzat. Es van afegir 40 mL d'aigua i es va extreure amb 3x20 mL d'AcOEt. El conjunt de fases orgàniques es va rentar amb 4x10 mL d'aigua, assecar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., filtrar i evaporar a sequedat. El cru així obtingut es va purificar per cromatografia en columna *flash* emprant com eluent AcOEt. Es van obtenir 673 mg de **21** (1.887 mmol, 95%) com a escuma blanca.



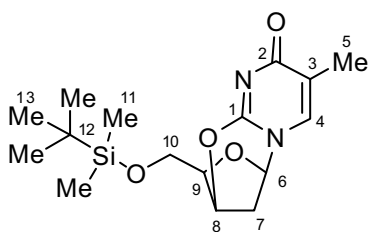
**Compost 21:** Escuma blanca.  $R_f = 0.4$  (AcOEt). **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300.0 MHz): 0.10 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 0.11 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 0.91 (s, 9H, H<sub>14</sub>), 1.91 (d,  $J = 1.2$ , 1H, H<sub>5</sub>), 2.08 (ddd,  $J = 5.8$ , 8.3, 13.7, 1H, H<sub>8</sub>), 3.23 (ddd,  $J = 2.3$ , 5.8, 13.6, 1H, H<sub>8</sub>), 2.87 (d,  $J = 0.6$ , 1H, H<sub>15</sub>), 3.86 (dq,  $J = 2.6$ ,



11.3, 2H, H<sub>11</sub>), 4.05 (q,  $J = 2.6$ , 1H, H<sub>9</sub>), 4.45 (td,  $J = 2.2$ , 5.6, 1H, H<sub>10</sub>), 6.38 (dd,  $J = 5.8$ , 8.3, 1H, H<sub>7</sub>), 7.52 (d,  $J = 1.2$ , 1H, H<sub>5</sub>), 9.22 (sa, 1H, H<sub>1</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): -5.5 (C<sub>12</sub>), -5.5 (C<sub>12</sub>), 12.5 (C<sub>6</sub>), 18.3 (C<sub>13</sub>), 25.9 (C<sub>14</sub>), 41.1 (C<sub>8</sub>), 63.6 (C<sub>11</sub>), 72.5 (C<sub>9</sub>), 85.0 (C<sub>10</sub>), 87.3 (C<sub>7</sub>), 110.9 (C<sub>4</sub>), 135.5 (C<sub>5</sub>), 150.5 (C<sub>2</sub>), 163.9 (C<sub>3</sub>).

#### 1.4.3.2. Obtenció de 2,3'-anhidro-5'-*O*-*tert*-butildimetilsililtimidina, 22

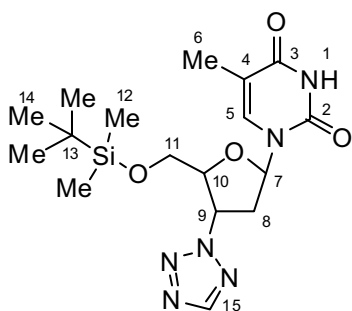
En un matràs de fons rodó es van suspendre 700 mg de **21** (1.964 mmol, 1.00 eq) i 598 mg de PPh<sub>3</sub> (2.259 mmol, 1.15 eq) en 6 mL de toluè anh. sota atmosfera de N<sub>2</sub>. Es va portar la mescla a 80 °C i s'hi van afegir 2 mL de THF anh., el que va homogeneïtzar la mescla. Finalment es van afegir 1.56 mL d'una solució de DEAD al 40% en toluè (2.259 mmol, 1.15 eq). Després de 5 min es va comprovar per CCF (AcOEt) que la reacció era acabada. Es van eliminar els volàtils a pressió reduïda i el residu fou purificat per cromatografia en columna *flash* emprant com eluent AcOEt en primer lloc (fins a eluir el O=PPh<sub>3</sub>) i a continuació amb acetona. Es van obtenir 568 mg de **22** (1.678 mmol, 86%) com a sòlid blanc.



**Compost 22:** Sòlid blanc.  $R_f = 0.0$  (AcOEt); 0.3 (acetona). **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): 0.03 (s, 3H, H<sub>11</sub>), 0.04 (s, 3H, H<sub>11</sub>), 0.85 (s, 9H, H<sub>13</sub>), 1.89 (d,  $J = 1.2$ , 1H, H<sub>4</sub>), 2.42 (ddd,  $J = 2.8$ , 4.0, 12.9, 1H, H<sub>7</sub>), 3.75 (dq,  $J = 6.4$ , 10.6, 2H, H<sub>10</sub>), 4.24 (ddd,  $J = 2.4$ , 6.3, 7.6, 1H, H<sub>9</sub>), 5.16 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 5.52 (d,  $J = 4.0$ , 1H, H<sub>6</sub>), 6.97 (d,  $J = 1.2$ , 1H, H<sub>4</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): -5.5 (C<sub>11</sub>), -5.5 (C<sub>11</sub>), 13.3 (C<sub>5</sub>), 18.2 (C<sub>12</sub>), 25.7 (C<sub>13</sub>), 33.5 (C<sub>7</sub>), 61.2 (C<sub>10</sub>), 76.4 (C<sub>8</sub>), 85.8 (C<sub>9</sub>), 87.5 (C<sub>6</sub>), 118.2 (C<sub>3</sub>), 135.2 (C<sub>4</sub>), 153.5 (C<sub>1</sub>), 171.9 (C<sub>2</sub>).

#### 1.4.3.3. Obtenció de 5'-*O*-*tert*-butildimetilsilil-3'-(2*H*-tetrazol-2-il)timidina, 23

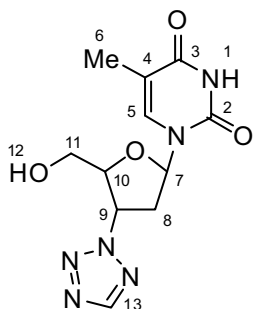
En un vial de microones de capacitat 0.5-2.0 mL es van pesar 100 mg de **22** (0.295 mmol, 1.00 eq) i 55 mg de tetrazol (0.709 mmol, 2.40 eq). La mescla es va dissoldre en 1.0 mL de DMF anh. i s'hi van afegir 100 µL de NEt<sub>3</sub> anh. (0.590 mmol, 2.00 mmol). Es va tancar el vial i es va portar al microones a 120 °C durant 2 h. Passat el temps es va comprovar per CCF (acetona) que havien aparegut varies noves taques. Es va diluir la mescla de reacció amb 10 mL d'AcOEt i es va rentar amb 4x10 mL d'aigua. Es va assecat amb 5 mL d'una solució saturada aquosa de NaCl i sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., es va filtrar i evaporar els volàtils al buit. El residu es va purificar per cromatografia en columna *flash* emprant acetona com a eluent tot obtenint 36 mg de **23** (0.073 mmol, 30%) com a escuma blanca. També es van recuperar 28 mg de material de partida (28%), **22**.



**Compost 23:** Escuma blanca. **RMN de <sup>1</sup>H** (Acetona-d<sub>6</sub>, 300.0 MHz): 0.16 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 0.17 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 0.95 (s, 9H, H<sub>14</sub>), 1.88 (d,  $J = 1.3$ , 1H, H<sub>5</sub>), 2.91 (m, 2H, H<sub>8</sub>), 4.05 (m, 2H, H<sub>11</sub>), 4.47 (td,  $J = 3.4$ , 4.5, 1H, H<sub>10</sub>), 5.81 (td,  $J = 4.4$ , 8.7, 1H, H<sub>9</sub>), 6.59 (t,  $J = 6.9$ , 1H, H<sub>7</sub>), 7.65 (d,  $J = 1.3$ , 1H, H<sub>5</sub>), 8.82 (s, 1H, H<sub>15</sub>), 10.11 (sa, 1H, H<sub>1</sub>).

#### 1.4.3.4. Obtenció de 3'-(2*H*-tetrazol-2-il)timidina, **20**

En un vial es van pesar 49 mg de **23** (0.120 mmol, 1.00 eq) i es van dissoldre en 0.5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. A continuació s'hi adicionaren 19 µL d'Et<sub>3</sub>N·3HF (0.120 mmol, 3.00 eq) i es va gitar la mescla durant 24 h a t.a. Es van evaporar els volàtils i es va filtrar el residu sobre sílica emprant acetona com eluent. Es van obtenir 19 mg de **20** (0.066 mmol, 54%) com a escuma blanca.



**Compost 20:** Escuma blanca.  $R_f = 0.1$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (90:10)).

**RMN de <sup>1</sup>H** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.1 MHz): δ 1.81 (d,  $J = 1.1$ , 3H, H<sub>6</sub>), 2.77 (m, 2H, H<sub>8</sub>), 3.71 (dq,  $J = 3.9, 12.1$ , 2H, H<sub>11</sub>), 4.27 (q,  $J = 3.8, 1H, H_{10}$ ), 5.33 (sa, 1H, H<sub>12</sub>), 5.74 (td,  $J = 4.3, 8.3$ , 1H, H<sub>9</sub>), 6.47 (t,  $J = 7.0$ , 1H, H<sub>7</sub>), 7.81 (d,  $J = 1.2$ , 1H, H<sub>5</sub>), 9.09 (s, 1H, H<sub>13</sub>), 11.37 (sa, 1H, H<sub>1</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz): δ 12.2 (C<sub>6</sub>), 36.1 (C<sub>8</sub>), 60.9 (C<sub>9</sub>), 62.7 (C<sub>11</sub>), 83.8 (C<sub>10</sub>), 83.9 (C<sub>7</sub>), 109.7 (C<sub>4</sub>), 136.0 (C<sub>5</sub>), 150.4 (C<sub>2</sub>), 153.6 (C<sub>13</sub>), 163.6 (C<sub>3</sub>).

## EXPERIMENTAL DEL CAPÍTULO 2

---



# PREPARACIÓ DE “DICETOTETRAZOLS” COM A POSSIBLES INIs

<b>2.1. REACCIONS ENTRE METIL CETONES I OXALAT DE DIETIL</b> .....	231
2.1.1. Reacció d'acetofenona i oxalat de dietil: preparació de 2,4-dioxo-4-fenilbutanoat d'etil, <b>29</b> .....	231
2.1.2. Reacció de 3-fenilpropil metil cetona, <b>30</b> , i oxalat de dietil: preparació de 2,4-dioxo-6-fenilhexanoat d'etil, <b>31</b> .....	231
<b>2.2. REACCIONS ENTRE METIL CETONES I ESTERS DE TETRAZOL</b> ....	233
2.2.1. Preparació dels esters de tetrazol .....	233
2.2.2. Proves d'obtenció de “dicetotetrazols” .....	234
<b>2.3. REACCIONS ENTRE DERIVATS CARBOXÍLICS I LA METIL CETONA DE TETRAZOL, 2</b> .....	235
2.3.1. Preparació de 1-(1-(4-metoxibenzil)-1 <i>H</i> -1-tetrazol-5-il)etanona, <b>2</b> .....	235
2.3.2. Proves de reactivitat de <b>2</b> davant de derivats carboxílics .....	235
<b>2.4. PROVES DE DESPROTECCIÓ DEL GRUP 4-METOXIBENZIL UNIT A TETRAZOL</b> .....	238
2.4.1. Emprant CAN .....	238
2.4.2. Emprant DDQ .....	238
2.4.3. Hidrogenació catalítica .....	239
2.4.4. Emprant medi àcid .....	239
<b>2.5. OBTENCIÓ DE “DICETOTETRAZOLS” PER REACCIÓ DE CIANURS D'ACIL AMB LA METIL CETONA DE TETRAZOL 2</b> .....	240

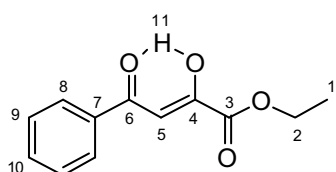
2.5.1. Procediment general per a la preparació de cianhidrines sililades a partir d'aldehids i TMSCN .....	240
2.5.2. Procediment general per a la preparació de cianurs d'acil a partir de cianhidrines sililades i oxidants .....	240
2.5.3. Preparació de 1-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-3-fenilpropà-1,3-diona, <b>55</b> .....	241
2.5.4 Preparació de 1-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-3-(2-metoxifenil)propà-1,3-diona, <b>56</b> .....	242
2.5.5. Preparació de 1-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-3-(3-metoxifenil)propà-1,3-diona, <b>57</b> .....	243
2.5.6. Preparació de 1-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-3-(4-metoxifenil)propà-1,3-diona, <b>58</b> .....	245
2.5.7. Prova d'obtenció de 1-(4-(4-fluorobenziloxi)-3-metoxifenil)-3-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)propà-1,3-diona, <b>69</b> .....	247
2.5.8. Preparació de 1-(4-metoxi-3-(3-fenilpropoxi)fenil)-3-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)propà-1,3-diona, <b>74</b> .....	249
2.5.9. Proves d'obtenció d'1-(3,5-bis(4-fluorobenziloxi)fenil)-3-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)propà-1,3-diona, <b>70</b> .....	251
2.5.10. Proves d'obtenció d'1-(1-benzil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-3-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)propà-1,3-diona, <b>78</b> .....	253
2.5.11. Preparació d'1-(4-azido-5-((4-metoxibenziloxi)metil)-tetrahidrofuran-2-il)-3-((1 <i>E</i> ,4 <i>Z</i> )-5-(4-(4-fluorobenzil)-3-metoxifenil)-5-hidroxi-3-oxopenta-1,4-dienil)-5-metilpirimidina-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-diona, <b>105</b> .....	256
2.5.12. Preparació de 1-(8-hidroxiquinolin-2-il)-3-fenilpropan-1,3-diona, <b>140</b> .....	259
2.5.13. Preparació de 1-(8- <i>tert</i> -butildimetilsililoxiquinolin-2-il)-3-(1-(4-metoxibenzil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)propà-1,3-diona, <b>141</b> .....	262
2.5.14. Preparació de cianur de ( <i>E</i> )-3-(3-(4-azido-5-((( <i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi)metil)-tetrahidrofuran-2-il)-5-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidropirimidin-1(6 <i>H</i> )-il)acriloi, <b>107</b> .....	262
<b>2.6. PREPARACIÓ DE DERIVATS D'AZT N3-SUBSTITUÏTS AMB GRUPS VINIL SULFONA I ETIL SULFONA</b> .....	<b>265</b>
2.6.1. Preparació de derivats d'etnil sulfona: Procediment general .....	265
2.6.2. Reaccions d'etnil sulfones amb derivats d'AZT: preparació de derivats N3-substituïts amb grups vinil sulfona: Procediment general .....	268
2.6.3. Preparació de derivats d'AZT N3-substituïts amb grups etil sulfona: Procediment general .....	271

## PREPARACIÓ DE "DICETOTETRAZOLS" COM A POSSIBLES INIs

### 2.1. REACCIONS ENTRE METIL CETONES I OXALAT DE DIETIL

#### 2.1.1. Reacció d'acetofenona i oxalat de dietil: preparació de 2,4-dioxo-4-fenilbutanoat d'etil, **29**

En un matràs de fons rodó es van dissoldre 165 mg de NaOMe (2.300 mmol, 1.10 eq) en 2.0 mL d'EtOH. A continuació s'hi van afegir 316 µL d'oxalat de dietil (2.300 mmol, 1.10 eq) i 250 µL d'acetofenona (2.090 mmol, 1.00 eq) molt lentament. Ràpidament la mescla va agafar un color ataronjat. Passades 4 h agitant a t.a. es va comprovar per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) que la reacció havia finalitzat. Durant aquest període la mescla es va espessir. Es van afegir 3 mL d'aigua i 1.20 mL d'HCl 2 M (2.404 mmol, 1.15 eq), el color ataronjat es va diluir ràpidament, tot quedant de color groc pàl·lid. Es va extreure la mescla amb 3x7 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i el conjunt de fases orgàniques fou assecat sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., filtrat i evaporat a sequedat. S'obtingueren 531 mg de cru, que es va purificar per cromatografia en columna *flash* emprant com eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. S'obtingueren 346 mg de **29** (1.571 mmol, 75%) com a oli groc.



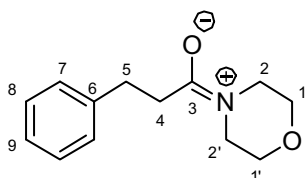
**Compost 29:** Oli groc.  $R_f = 0.5$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200.0 MHz): 1.42 (t,  $J = 7.0$ , 3H, H<sub>1</sub>), 4.17 (q,  $J = 7.0$ , 2H, H<sub>2</sub>), 7.09 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 7.53 (m, 3H, H<sub>9</sub>+H<sub>10</sub>), 7.99 (m, 2H, H<sub>8</sub>), >12 (sa, 1H, H<sub>11</sub>).

#### 2.1.2. Reacció de 3-fenilpropilmetil cetona, **30**, i oxalat de dietil: preparació de 2,4-dioxo-6-fenilhexanoat d'etil, **31**

##### 2.1.2.1. Obtenció de 3-fenilpropilmetil cetona, **30**

##### 2.1.2.1.1. Obtenció de *N*-(3-fenilpropanoïl)morfolina, **281**

En un matràs de fons rodó es van dissoldre 872 µL de morfolina (10.000 mmol, 1.00 eq) en 20 mL de THF anh. i sota atmosfera de N<sub>2</sub>. Es va refredar a 0 °C i s'hi van afegir 1.40 mL de NEt<sub>3</sub> anh. (10.000 mmol, 1.00 eq) i acte seguit s'hi addicionaren 1.50 mL de clorur de dihidrocinnamoïl (10.000 mmol, 1.00 eq), es va agitar durant 1 h a t.a. Passada l'hora es va diluir amb 100 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i es va rentar la fase orgànica amb 2x30 mL de solució aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> i 30 mL d'aigua. Es va assecar el conjunt de fases orgàniques sobre MgSO<sub>4</sub> anh., filtrar i evaporar a sequedat. El residu fou purificat per cromatografia en columna *flash* emprant AcOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60:40) com eluent. Es van obtenir 2.122 g de **281** (9.680 mmol, 97%) com a oli incolor.

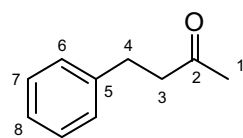


**Compost 281:** Oli incolor,  $R_f = 0.4$  (AcOEt); RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400.3 MHz): 2.61 (t,  $J = 7.8$ , 2H, H<sub>4</sub>), 2.98 (t,  $J = 7.8$ , 2H, H<sub>5</sub>), 3.35 (t,  $J = 4.9$ , 2H, H<sub>2</sub>), 3.50 (t,  $J = 4.8$ , 2H, H<sub>1</sub>), 3.62 (s, 4H, H<sub>1</sub>+H<sub>2</sub>), 7.26 (m, 5H, H<sub>7</sub>+H<sub>8</sub>+H<sub>9</sub>). RMN de <sup>13</sup>C

(CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz): 31.5 (C<sub>5</sub>), 34.8 (C<sub>4</sub>), 41.9 (C<sub>2</sub>), 45.9 (C<sub>2</sub>), 66.4 (C<sub>1</sub>), 66.8 (C<sub>1</sub>), 126.2 (C<sub>9</sub>), 128.3 (C<sub>7</sub>), 128.4 (C<sub>8</sub>), 140.9 (C<sub>6</sub>), 170.7 (C<sub>3</sub>).

### 2.1.2.1.2. Obtenció de 3-fenilpropilmetil cetona, 30

Sobre una dissolució de 653 mg de **281** (2.980 mmol, 1.00 eq) en 10 mL de THF anh. refredada a -30 °C s'hi afegiren 3.19 mL d'una solució de MeMgBr 1.4 M en THF (4.470 mmol, 1.50 eq) gota a gota. Es va gitar durant 10 min a -30 °C i es va pujar fins a t.a. durant 15 min. Passat el temps es va comprovat per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) que s'havia consumit totalment el material de partida. Es va aturar la reacció per addició de 256 µL d'AcOH (1.50 eq) i 4 mL d'aigua. Es va extreure amb 3x20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i el conjunt de fases orgàniques es va rentar amb 8 mL d'HCl 1 M i assecar sobre MgSO<sub>4</sub> anh. Els volàtils es van eliminar a pressió reduïda. Els 430 mg de residu obtingut va resultar ser **30** (2.900 mmol, 97%).



**Compost 30:** Oli incolor.  $R_f = 0.4$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200.0 MHz): 2.14 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 2.83 (m, 4H, H<sub>3</sub>+H<sub>4</sub>), 7.22 (m, 5H, H<sub>6</sub>+H<sub>7</sub>+H<sub>8</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz): 29.7 (C<sub>1</sub>), 30.1 (C<sub>4</sub>), 45.2 (C<sub>3</sub>), 126.2 (C<sub>8</sub>), 128.4 (C<sub>6</sub>), 128.5 (C<sub>7</sub>), 141.0 (C<sub>5</sub>), 208.0 (C<sub>2</sub>).

### 2.1.2.2. Obtenció de 2,4-dioxo-6-fenilhexanoat d'etil, 31

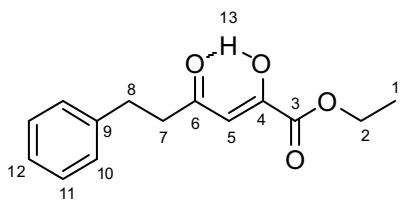
#### 2.1.2.2.1. Emprant NaOEt com a base

Es van dissoldre 88 mg de **30** (0.593 mmol, 1.00 eq) en 1.0 mL d'EtOH anh. i es van afegir 458 µL d'una solució 1.94 M de NaOEt en EtOH (0.890 mmol, 1.50 eq). Finalment s'afegiren 81 µL d'EtOCOCOOEt (0.593 mmol, 1.00 eq) lentament. La mescla espesseix donat una suspensió blanquinosa, no obstant això no es va apreciar avenç per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Es va agitar 2 dies a t.a. sense que evolucionés. Tampoc en escalfar a 50 °C durant 24 h es va apreciar res. Es va recuperar material de partida.

#### 2.1.2.2.2. Emprant LDA com a base

Es van dissoldre 111 mg de **30** (0.748 mmol, 1.00 eq) en 2.0 mL de THF anh. i es va refredar a 0 °C. A continuació es van addicionar 2.42 mL d'una solució 0.34 M en THF (0.822 mmol, 1.10 eq) i es va agitar durant 15 min a 0 °C i 1 h més a t.a. Acte seguit s'hi van afegir 112 µL d'EtOCOCOOEt (0.822 mmol, 1.10 eq) lentament. La mescla va agafar un color ataronjat ràpidament. Es va agitar 5 h a t.a. fins que per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) es va veure que havia acabat la reacció. Es va neutralitzar amb 50 µL d'AcOH (1.10 eq) i s'hi afegiren 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i 3 mL d'aigua. Les fases foren separades i es va extreure de nou la fase aquosa amb 2x10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El conjunt de fases orgàniques es va rentar amb 3 mL d'aigua i es va assecar sobre MgSO<sub>4</sub> anh. S'evaporaren els volàtils a pressió reduïda i es van obtenir 179 mg de **31** (0.721 mmol, 96%) com a oli ataronjat lleugerament impurificat. El residu es va purificar per cromatografia en columna *flash* emprant com eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> obtenint 97 mg de **31** (0.391 mmol, 52%) com a oli taronja.





**Compost 31:** Oli taronja.  $R_f = 0.5$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 200.0 MHz): 1.37 (s, 3H,  $\text{H}_1$ ), 2.90 (m, 4H,  $\text{H}_7+\text{H}_8$ ), 4.35 (m, 2H,  $\text{H}_2$ ), 6.36 (s, 1H,  $\text{H}_5$ ), 7.24 (m, 5H,  $\text{H}_{10}+\text{H}_{11}+\text{H}_{12}$ ),  $> 12$  (sa, 1H,  $\text{H}_{13}$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz): 13.9 ( $\text{C}_1$ ), 30.5 ( $\text{C}_8$ ), 42.5 ( $\text{C}_7$ ), 62.5 ( $\text{C}_2$ ), 101.8 ( $\text{C}_5$ ), 126.3 ( $\text{C}_{12}$ ), 128.2 ( $\text{C}_{10}$ ), 128.5 ( $\text{C}_{11}$ ), 140.0 ( $\text{C}_9$ ), 159.7 ( $\text{C}_3$ ), 162.0 ( $\text{C}_4$ ), 166.2

( $\text{C}_6$ ).

## 2.2. REACCIONS ENTRE METIL CETONES I ESTERS DE TETRAZOL

### 2.2.1. Preparació dels esters de tetrazol

#### 2.2.1.1. Preparació de 1-(*p*-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-carboxilat d'etil, 1

Vegeu apartat 1.2.2. del Capítol 1.

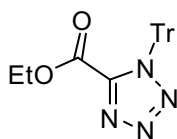
#### 2.2.1.2. Proves d'obtenció de 1-(trifenilmetil)-1*H*-tetrazol-5-carboxilat d'etil, 33

##### 2.2.1.2.1. Prova de ciclació tèrmica a 130 °C

En un vial de microones de capacitat 0.2-0.5 mL es van pesar 300 mg de trifenilmetil azida, **32** (1.051 mmol, 1.00 eq), i s'hi van afegir 115  $\mu\text{L}$  d'EtOCOCN (1.156 mmol, 1.10 eq). La mescla es va dur a 130 °C durant 6 h, però no es va obtenir el producte esperat, únicament es va obtenir una mescla de productes de degradació i material de partida.

##### 2.2.1.2.2. Prova de ciclació catalitzada per $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{toluè}$

En un vial es van pesar 300 mg de trifenilmetil azida, **32** (1.051 mmol, 1.00 eq) i 54 mg de  $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{toluè}$  (10 mol%). A continuació s'hi van afegir 115  $\mu\text{L}$  d'EtOCOCN (1.156 mmol, 1.10 eq). La mescla va prendre un color groc intens, es va agitar a t.a. durant 15 h, però no es va obtenir el producte esperat, únicament es va obtenir una mescla de productes de degradació i material de partida.



**Compost 33:** Aquest compost no es va poder preparar per cap dels mètodes anteriorment descrits.

#### 2.2.1.3. Proves d'obtenció d'1-(trimetilsilil)-1*H*-tetrazol-5-carboxilat d'etil, 282

##### 2.2.1.3.1. Prova en absència de catalitzador

En un vial es van afegir 150  $\mu\text{L}$  de  $\text{TMSN}_3$  (1.263 mmol, 1.00 eq) i 139  $\mu\text{L}$  de EtOCOCN (1.389 mmol, 1.10 eq). Es va mantenir a t.a. durant 3 dies, sense que s'apreciés la presència de **282**.

### 2.2.1.3.2. Prova amb 10 mol% de $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{toluè}$ , sense dissolvent

En un vial es van afegir 150  $\mu\text{L}$  de  $\text{TMSN}_3$  (1.263 mmol, 1.00 eq) i 139  $\mu\text{L}$  de  $\text{EtOCOCN}$  (1.389 mmol, 1.10 eq). A continuació s'hi afegiren, de cop, 67 mg de  $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{toluè}$  (10 mol%) i es va mantenir a t.a. durant 24 h, sense que s'apreciés la presència de **282**.

### 2.2.1.3.3. Prova amb 20 mol% de $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{toluè}$ , en solució

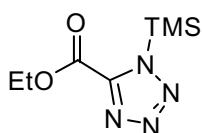
En un vial es van afegir 150  $\mu\text{L}$  de  $\text{TMSN}_3$  (1.263 mmol, 1.00 eq) i 139  $\mu\text{L}$  de  $\text{EtOCOCN}$  (1.389 mmol, 1.10 eq). A continuació s'hi afegiren 0.20 mL de dissolvent i 135 mg de  $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{toluè}$  (20 mol%) i es va mantenir a t.a. durant 24 h.

a) en toluè com a dissolvent

No es va detectar **282**.

b) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  com a dissolvent

No es va detectar **282**.



**Compost 282:** Aquest compost no es va arribar a obtenir per cap dels mètodes anteriorment descrits.

## 2.2.2. Proves d'obtenció de “dicetotetrazols”

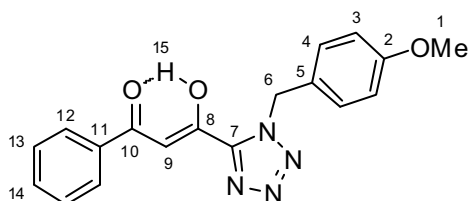
### 2.2.2.1. Reacció d'acetofenona amb l'ester de tetrazol 1

#### 2.2.2.1.1. Emprant NaOEt com a base

En un matràs de fons rodó es van dissoldre 219 mg de **1** (0.834 mmol, 1.00 eq) en 5.0 mL d'EtOH. A continuació es van afegir 100  $\mu\text{L}$  d'acetofenona (0.834 mmol, 1.00 eq) i 63 mg de NaOEt (0.876 mmol, 1.05 eq). La mescla va espessir ràpidament, però no va agafar el color ataronjat típic de quan es formen els dicetotetrazols. Després de 15 h a t.a. no es va apreciar la formació de **34** per CCF ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

#### 2.2.2.1.2. Emprant LDA com a base

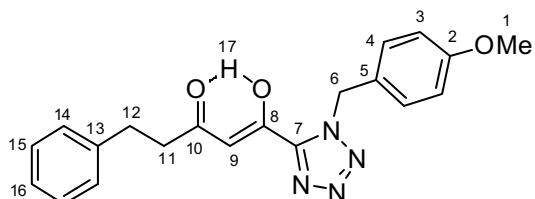
A 1 mL d'una solució de LDA 0.33 M (0.327 mmol, 1.00 eq) refredada a  $-78^\circ\text{C}$  s'hi afegiren gota a gota 39  $\mu\text{L}$  d'acetofenona (0.327 mmol, 1.00 eq). La mescla es va agitar durant 15 min i s'hi va transferir, via cànula, 94 mg de **1** (0.360 mmol, 1.10 eq) dissolts en 1.0 mL de THF. La mescla de reacció es va mantenir a  $-78^\circ\text{C}$  durant 2 h sense que es formés **34**. Tampoc deixant la mescla a  $50^\circ\text{C}$  durant una nit es va poder preparar **34**.



**Compost 34:** Aquest compost no es va poder obtenir pels mètodes anteriors. Per a la seva preparació consulteu apartat 2.3.2.9. del capítol actual.

### 2.2.2.2. Reacció de 3-fenilpropilmetil cetona amb l'ester de tetrazol 1

En un vial es van dissoldre 83 mg de **1** (0.317 mmol, 1.00 eq) en 1.0 mL de THF i es va refredar la mescla a -78 °C. En un segon vial es van refredar 951 µL d'una solució 1 M de LiHMDS (0.951 mmol, 3.00 eq) i es va refredar a -78 °C; a continuació es van transferir, via cànula, 47 mg de **30** dissolts en 1 mL de THF anh. Es va agitar durant 30 min a baixa temperatura i finalment es va traspasar la solució de **1** sobre la de l'enolat. Es va deixar pujar la mescla de reacció lentament de -78 °C fins a t.a. L'anàlisi per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) no va mostrar la presència de **37**, però va mostrar la descomposició de **1**.



**Compost 37:** Aquest compost no es va poder preparar pel mètode anterior.

## 2.3. REACCIONS ENTRE DERIVATS CARBOXÍLICS I METIL CETONA DE TETRAZOL 2.

### 2.3.1. Preparació de 1-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)etanona, **2**

Aquest producte es va obtenir seguint els mètodes descrits a l'apartat 1.2.3 de la Part Experimental del Capítol 1.

### 2.3.2. Proves de reactivitat de **2** davant de derivats carboxílics

Es van refredar 1.10 mmol d'una solució de LiHMDS 1 M a -78 °C i s'hi va afegir gota a gota una solució, també refredada a -78 °C, formada per 100 mg de **2** en 5.0 mL de THF anh. La mescla es va agitar durant 5 min i a continuació s'hi va afegir 1.00 mmol del derivat carboxílic dissolt en 0.5 mL més de THF anh. a -78 °C. Es va comprovar el decurs de la reacció per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) a -78 °C. En cas de no observar avenç passats 10 min es deixa pujar la temperatura fins a t.a. i s'analitza novament en intervals de temps.

#### 2.3.2.1. Reacció de **2** amb *N*-(3-fenilpranoïl)morfolina, **281**

No hi ha reacció a -78 °C. Després de 3 h a t.a. s'observa una abundant formació de **14** i l'amida de partida, **281**.

#### 2.3.2.2. Reacció de **2** amb *N*-(3-fenilpranoïl)-*N,O*-dimetilhidroxilamina

No hi ha reacció a -78 °C. Després de 3 h a t.a. s'observa una abundant formació de **14** i l'hidroxiamat de partida.

### 2.3.2.3. Reacció de 2 amb *S*-(3-fenilpranoïl)dodecantiol

No hi ha reacció a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Després de 3 h a t.a. s'observa una abundant formació de **14** i el tioester de partida.

### 2.3.2.4. Reacció de 2 amb 3-fenilpropanoat de metil

No hi ha reacció a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Després de 3 h a t.a. s'observa una abundant formació de **14** i l'ester de partida.

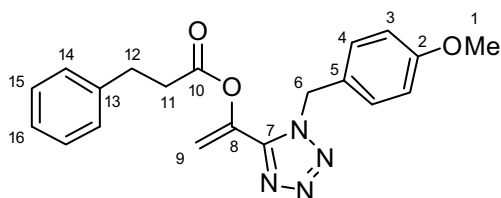
### 2.3.2.5. Reacció de 2 amb 3-fenilpranoïl de 2-*S*-piridil

No hi ha reacció a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Després de 3 h a t.a. s'observa una abundant formació de **14** i part del tioester havia degradat.

### 2.3.2.6. Reacció de 2 amb clorur de 3-fenilpropanoïl

#### 2.3.2.6.1. Obtenció de 1-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)vinil 3-fenilpropanoat, **36**

Després de 30 min a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  es va comprovar que s'havia consumit el material de partida i havia aparegut una nova taca per CCF ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Es va aturar la reacció per addició de 5 mL de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. i es va extreure amb  $3 \times 20$  mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Es va rentar el conjunt de fases orgàniques amb 10 mL d' $\text{HCl}$  0.5 M i es va assecar sobre  $\text{MgSO}_4$  anh. Finalment es van evaporar a sequedat els volàtils i el residu obtingut fou purificat per cromatografia en columna *flash* emprant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  com eluent. Es van obtenir 234 mg de l'ester d'enol **36** (0.642 mmol, 71%) com a oli dens incolor.



**Compost 36:** Oli incolor.  $R_f = 0.6$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  
**RMN de  $^1\text{H}$**  (400.1 MHz): 2.70 (t,  $J = 7.8$ , 2H,  $\text{H}_{11}$ ), 2.91 (t,  $J = 7.7$ , 2H,  $\text{H}_{12}$ ), 3.76 (t,  $J = 7.7$ , 2H,  $\text{H}_1$ ), 5.48 (s, 2H,  $\text{H}_6$ ), 5.50 (d,  $J = 2.7$ , 1H,  $\text{H}_9$ ), 5.53 (d,  $J = 2.7$ , 1H,  $\text{H}_{9'}$ ), 6.86 (d,  $J = 8.8$ ,

2H,  $\text{H}_3$ ), 7.09 (d,  $J = 8.8$ , 2H,  $\text{H}_4$ ), 7.16 (d,  $J = 7.1$ , 2H,  $\text{H}_{14}$ ), 7.21 (t,  $J = 7.3$ , 1H,  $\text{H}_{16}$ ), 7.28 (t,  $J = 7.3$ , 2H,  $\text{H}_{15}$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100.6 MHz): 30.3 ( $\text{C}_{12}$ ), 35.3 ( $\text{C}_{11}$ ), 51.1 ( $\text{C}_6$ ), 55.2 ( $\text{C}_1$ ), 112.6 ( $\text{C}_9$ ), 114.3 ( $\text{C}_3$ ), 125.5 ( $\text{C}_5$ ), 126.4 ( $\text{C}_{16}$ ), 128.1 ( $\text{C}_{14}$ ), 128.5 ( $\text{C}_4$ ), 128.5 ( $\text{C}_{15}$ ), 138.7 ( $\text{C}_{13}$ ), 139.4 ( $\text{C}_8$ ), 149.9 ( $\text{C}_7$ ), 159.7 ( $\text{C}_2$ ), 170.3 ( $\text{C}_{10}$ ).

#### 2.3.2.6.2. Proves d'isomerització de **36** cap a **37**

En un matràs de fons rodó es van dissoldre 42 mg de l'ester d'enol **36** (0.115 mmol, 1.00 eq) en 1.0 mL de toluè anh. A continuació es va afegir 1 cristall de DMAP i la mescla es va portar a reflux. Es va controlar el decurs de la reacció per CCF ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), però únicament semblava que la reacció tornava enrere (prenent aigua d'algun indret) generant la metilcetona **2** i àcid dihidrocinnàmic.

### 2.3.2.7. Reacció de 2 amb cianur de 3-fenilpropanoïl, 41

#### 2.3.2.7.1. Proves d'obtenció del cianur d'acil 41

##### a) A partir de clorur de 3-fenilpropanoïl

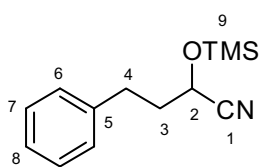
###### a1) reacció de clorur de 3-fenilpropanoïl amb TMSCN

En un matràs de fons rodó es van mesclar 1.60 mL de TMSCN (12.34 mmol, 1.20 eq) i 2.00 mL de clorur de 3-fenilpropanoïl (10.29 mmol, 1.00 eq). Es va equipar el sistema amb un compacte de destil·lació i es va escalfar la mescla a 80 °C durant 1.5 h tot cercant l'eliminació de TMSCl (que bull a 57 °C). Això no obstant, no es va apreciar l'eliminació de cap producte per destil·lació i tampoc la formació de **41** per RMN de  $^{13}\text{C}$ . L'addició d'una petita càrrega de  $\text{Bu}_4\text{NCN}$  tampoc va millorar cap aspecte de la reacció.

###### a2) reacció de clorur de 3-fenilpropanoïl amb CuCN

En un matràs de fons rodó es va dissoldre 1.00 mL de clorur de 3-fenilpropanoïl (5.14 mmol, 1.00 eq) en 10 mL de MeCN anh. i sota atmosfera de nitrogen. A continuació es van carregar 922 mg de CuCN (10.29 mmol, 2.00 eq) i la mescla es va portar a reflux, tot quedant finalment homogènia. Després de 2 h a reflux, la mescla va prendre un color ataronjat. Es va deixar temperar i es van filtrar les sals sobre Celite, els volàtils foren eliminats a pressió reduïda i el residu fosc analitzat per RMN de  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  tot mostrant gran quantitat de productes de degradació i sense que es detectés **41**.

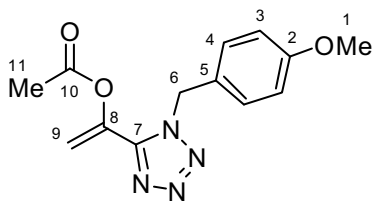
##### b) A partir de dihidrocinnamaldehyd



Compost **45**: Oli incolor. **RMN de  $^1\text{H}$**  (400.1 MHz): 0.22 (s, 9H,  $\text{H}_9$ ), 2.13 (m, 2H,  $\text{H}_3$ ), 2.81 (t,  $J = 7.7$ , 2H,  $\text{H}_4$ ), 4.38 (t,  $J = 6.5$ , 1H,  $\text{H}_2$ ), 7.23 (m, 3H,  $\text{H}_6 + \text{H}_8$ ), 7.32 (m, 2H,  $\text{H}_7$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100.6 MHz): - 0.4 ( $\text{C}_9$ ), 30.6 ( $\text{C}_4$ ), 37.6 ( $\text{C}_3$ ), 60.6 ( $\text{C}_2$ ), 119.8 ( $\text{C}_1$ ), 126.4 ( $\text{C}_8$ ), 128.4 ( $\text{C}_6$ ), 128.6 ( $\text{C}_7$ ), 139.9 ( $\text{C}_5$ ).

### 2.3.2.8. Reacció de 2 amb anhídrid acètic

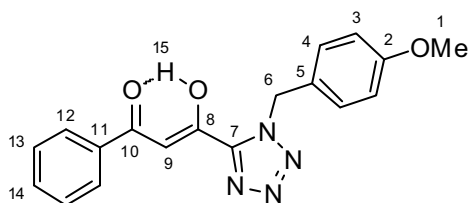
Després de 30 min a -78 °C es va comprovar que s'havia consumit el material de partida i havia aparegut una nova taca per CCF ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Es va aturar la reacció per addició de 5 mL de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. i es va extreure amb 3x20 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Es va rentar el conjunt de fases orgàniques amb 10 mL d' $\text{HCl}$  0.5 M i es va assecar sobre  $\text{MgSO}_4$  anh. Finalment es van evaporar a sequedat els volàtils i el residu obtingut fou purificat per cromatografia en columna *flash* emprant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  com eluent. Es van obtenir 72 mg de l'enolat acetilat, **40** (0.263 mmol, 60%), com a oli dens, juntament amb traces del dicetoderivat **39** i el tetrazol **14**.



**Compost 40:** Oli incolor. No es va poder caracteritzar satisfactòriament.

### 2.3.2.9. Reacció de 2 amb cianur de benzoïl

Després de 10 min a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  s'havia consumit tot el material de partida, restant la mescla de reacció de color ataronjat intens. Es van addicionar 2 mL d'HCl 1 M, que van provocar la desaparició del color ataronjat, i es va extreure amb  $2 \times 10$  mL d'AcOEt. El conjunt de fases orgàniques es van rentar amb 3 mL d'aigua i assecar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh. Finalment, es a filtrar i evaporar a sequedat. El residu fou purificat per cromatografia en columna *flash* emprant com eluent  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (100:0 fins 97:3) tot obtenint 125 mg de **34** (0.372 mmol, 86%) com a sòlid ataronjat.



**Compost 34:**  $R_f = 0.4$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). **RMN de  $^1\text{H}$**  (400.1 MHz): 3.77 (t,  $J = 7.7$ , 2H,  $\text{H}_1$ ), 5.94 (s, 2H,  $\text{H}_6$ ), 6.86 (d,  $J = 2.7$ , 1H,  $\text{H}_3$ ), 7.36 (d,  $J = 8.8$ , 2H,  $\text{H}_9$ ), 7.40 (d,  $J = 7.1$ , 2H,  $\text{H}_4$ ), 7.50 (t,  $J = 7.3$ , 1H,  $\text{H}_{13}$ ), 7.60 (t,  $J = 7.3$ , 2H,  $\text{H}_{15}$ ), 8.00 (d,  $J = 7.5$ , 2H,  $\text{H}_{12}$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100.6 MHz): 52.5 ( $\text{C}_6$ ), 55.3 ( $\text{C}_1$ ), 96.6 ( $\text{C}_9$ ), 114.3 ( $\text{C}_3$ ), 126.0 ( $\text{C}_5$ ), 127.5 ( $\text{C}_{12}$ ), 128.9 ( $\text{C}_{13}$ ), 130.1 ( $\text{C}_4$ ), 132.8 ( $\text{C}_{11}$ ), 133.6 ( $\text{C}_{15}$ ), 149.1 ( $\text{C}_7$ ), 160.0 ( $\text{C}_2$ ), 176.9 ( $\text{C}_{10}$ ), 183.3 ( $\text{C}_8$ ).

## 2.4. PROVES DE DESPROTECCIÓ DEL GRUP *p*-METOXIBENZIL UNIT A TETRAZOL

### 2.4.1. Emprant CAN

En un matràs de fons rodó es van dissoldre 105 mg de **2** (0.452 mmol, 1.00 eq) en 3.0 mL d'una mescla de MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (2:1). Es va refredar la mescla a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  i es van addicionar 1024 mg de CAN (2.261 mmol, 5.00 eq) a poc a poc. Es va agitar durant 5 min a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  i després es va portar a t.a. durant 1 h. Es va comprovar per CCF ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) que la reacció era acabada. Es van evaporar els volàtils a pressió reduïda i s'afegiren 20 mL d'AcOEt i 5 mL d'aigua. Es separaren les fases i la fase aquosa es va extreure de nou amb  $2 \times 15$  mL d'AcOEt. El conjunt de fases orgàniques fou rentat amb 5 mL d'aigua i assecat sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh. Finalment es va filtrar i evaporar a sequedat, però semblava que gran part de **75** es podria haver perdut durant el *work-up* aquós.

### 2.4.2. Emprant DDQ

En un vial de microones de capacitat 2-5 mL es van dissoldre 142 mg de **2** (0.607 mmol, 1.00 eq) i 218 mg de DDQ (0.910 mmol, 1.50 eq) en 4.0 mL d'una mescla  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  (18:1). La mescla es va portar a  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  al microones en tub tancat

durant 2 h. No obstant això, no es va veure que la reacció avancés. Tampoc a 120 °C durant 2 h més va passar res. Es va recuperar material de partida inalterat.

### 2.4.3. Hidrogenació catalítica

#### 2.4.3.1. Emprant PdCl<sub>2</sub> i H<sub>2</sub><sup>21a</sup>

En un matràs de fons rodó es van dissoldre 100 mg de **2** (0.431 mmol, 1.00 eq) i 38 mg de PdCl<sub>2</sub> (0.215 mmol, 0.50 eq) en 2.0 mL d'EtOH. Es va purgar el sistema amb H<sub>2</sub> i es va deixar pressió d'H<sub>2</sub> amb globus. La mescla es va agitar durant 3 dies a t.a. tot comprovant per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) que la reacció no avançava. Es va recuperar material de partida inalterat.

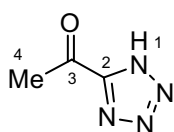
#### 2.4.3.2. Emprant Pd/C i H<sub>2</sub>

En un matràs de fons rodó es van dissoldre 135 mg de **2** (0.581 mmol, 1.00 eq) i 70 mg de Pd/C (0.058 mmol, 0.10 eq) en 5.0 mL d'AcOH. Es va purgar el sistema amb H<sub>2</sub> i es va deixar pressió d'H<sub>2</sub> amb globus. La mescla es va agitar durant 15 h a t.a. tot comprovant per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) que la reacció no avançava. Es va recuperar material de partida inalterat.

### 2.4.4. Emprant medi àcid

#### 2.4.4.1. Emprant TFA

En un matràs de fons rodó es van dissoldre 146 mg de **2** (0.629 mmol, 1.00 eq) en 2.5 mL de TFA. La mescla es va portar a reflux durant 2 h, tot comprovant per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) que s'havia consumit el material de partida. Els volàtils foren evaporats a sequedat i el residu adsorbit sobre sílica. Finalment es va purificar per cromatografia en columna *flash* emprant com eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (100:0 fins 90:10). Es van obtenir 50 mg de **75** (0.446 mmol, 71%) com a sòlid ataronjat.



**Compost 75:** Sòlid ataronjat.  $R_f = 0.2$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (98:2)). **RMN de <sup>1</sup>H** (400.1 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.69 (s, 3H, H<sub>4</sub>), 13.77 (sa, 1H, H<sub>1</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (100.6 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 27.9 (C<sub>4</sub>), 154.5 (C<sub>2</sub>), 187.9 (C<sub>3</sub>).

## **2.5. OBTENCIÓ DE “DICETOTETRAZOLS” PER REACCIÓ DE CIANURS D’ACIL AMB LA METIL CETONA DE TETRAZOL 2**

### **2.5.1. Procediment general per a la preparació de cianhidrines sililades a partir d’aldehids i TMSCN**

#### **2.5.1.1. Emprant $ZnI_2$ com a catalitzador<sup>27</sup>**

En un matràs de fons rodó es varen dissoldre 1.00 mmol d’aldehyd i 0.01 mmol de  $ZnI_2$  en 2.0 mL de  $CH_2Cl_2$  anh. i es va refredar la mescla a 0 °C. A continuació, s’hi afegí gota a gota 1.10 mmol de TMSCN via xeringa. La mescla de reacció es va agitar durant 10 min a 0 °C i a continuació es portà a t.a. Després d’una hora es comprovà per CCF la desaparició total del material de partida. S’evaporà el dissolvent i l’excés de TMSCN i el residu obtingut fou analitzat per RMN de  $^1H$  i  $^{13}C$ , tot mostrant en general una excel·lent puresa.

#### **2.5.1.2. Emprant $Bu_4NCN$ com a catalitzador**

En un matràs de fons rodó es varen dissoldre 1.00 mmol d’aldehyd en 2.0 mL de  $CH_2Cl_2$  anh. i es va refredar la mescla a 0 °C. A continuació, s’hi afegí gota a gota 1.10 mmol de TMSCN via xeringa seguit de 0.01 mmol de  $Bu_4NCN$  dissolt en 0.5 mL de  $CH_2Cl_2$  anh. La mescla de reacció es va agitar durant 10 min a 0 °C i a continuació es portà a t.a. Després d’una hora es comprovà per CCF la desaparició total del material de partida. S’evaporà el dissolvent i l’excés de TMSCN i el residu obtingut fou analitzat per RMN de  $^1H$  i  $^{13}C$ , tot mostrant en general una excel·lent puresa.

### **2.5.2. Procediment general per a la preparació de cianurs d’acil a partir de cianhidrines sililades i oxidants**

#### **2.5.2.1. Ús de PCC com a oxidant<sup>27</sup>**

En un matràs de fons rodó es va dissoldre 1.00 mmol de cianhidrina en 5.0 mL de  $CH_2Cl_2$ . A continuació, la mescla es va refredar a 0 °C i s’hi afegiren, en petites porcions, 1.5 mmol de PCC amb l’ajuda d’una espàtula. S’agità la mescla de reacció durant 5 min a 0 °C i acte seguit es va retirar el bany, tot deixant evolucionar la reacció a t.a. durant un període que oscil·la entre 1-24 h. Acabada la reacció, s’eliminà el dissolvent al buit. El residu fosc que restà, s’extraí múltiples vegades amb petits volums d’ $Et_2O$ , fins que per CCF ja no s’apreciava producte extret a la fase orgànica. El conjunt de fases etèries finalment és filtrat sobre Celite<sup>®</sup> per tal d’eliminar restes de crom encara presents en el medi. Finalment l’eliminació del dissolvent al rotavapor donà lloc al cianur d’acil desitjat sense més purificació.

#### **2.5.2.2. Ús de PDC com a oxidant<sup>27</sup>**

En un matràs de fons rodó es va dissoldre 1.00 mmol de cianhidrina en 5.0 mL de  $CH_2Cl_2$ . A continuació, la mescla es va refredar a 0 °C i s’hi afegiren, en petites porcions, 1.5 mmol de PDC amb l’ajuda d’una espàtula. S’agità la mescla de reacció



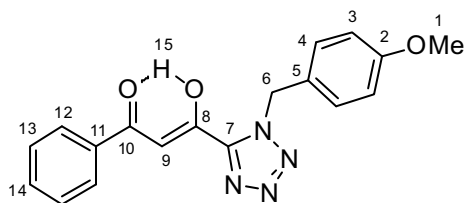
durant 5 min a 0 °C i acte seguit es va retirar el bany, tot deixant evolucionar la reacció a t.a. durant un període que oscil·la entre 1-24 h. Acabada la reacció, s'eliminà el dissolvent al buit. El residu fosc que restà, es va extreure múltiples vegades amb petits volums d'Et<sub>2</sub>O, fins que per CCF ja no s'apreciava producte extret a la fase orgànica. El conjunt de fases etèries finalment és filtrat sobre Celite per tal d'eliminar restes de crom encara presents en el medi. Finalment l'eliminació del dissolvent al rotavapor donà lloc al cianur d'acil desitjat.

### 2.5.2.3. Ús de DDQ com a oxidant

En un matràs de fons rodó es va dissoldre 1.00 mmol de cianhidrina en 1.5 mL de dioxà. En un segon matràs de fons rodó es va dissoldre 1.10 mmol de DDQ en 7.5 mL més de dioxà. Es va transferir, via cànula, aquesta dissolució sobre la de la cianhidrina molt lentament (durant uns 10-15 min), i a continuació es va deixar evolucionar a t.a. durant un període que oscil·la entre 1-15 hores. La mescla de reacció fou filtrada sobre Celite emprant hexà per arrossegar totes les restes de producte. El dissolvent s'evaporà al buit i, si s'intueix encara la presència de DDQ o DDQH<sub>2</sub>, es pot filtrar novament sobre Celite emprant més hexà per arrossegar. L'eliminació del dissolvent al rotavapor donà lloc al cianur d'acil desitjat.

## 2.5.3. Preparació de 1-(1H-tetrazol-5-il)-3-fenilpropà-1,3-diona, 55

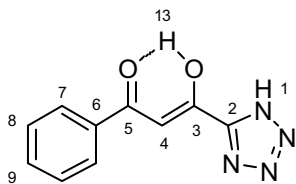
### 2.5.3.1. Preparació de 1-(1-(4-metoxibenzil)-1H-tetrazol-5-il)-3-fenilpropà-1,3-diona, 34



**Compost 34:** Vegeu punt 2.3.2.9. del capítol actual.

### 2.5.3.2. Preparació de 1-(1H-tetrazol-5-il)-3-fenilpropà-1,3-diona, 55

En un vial es van pesar 62 mg de **34** (0.184 mmol, 1.00 eq) i es van dissoldre en 1.0 mL d'una mescla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TFA (1:1). A continuació es van afegir 150 µL d'anisole (excés) i es va portar la mescla a 40 °C durant 18 h. Per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) es va comprovar que s'havia consumit totalment el material de partida. Es va evaporar a sequedat i el residu fou rentat amb 4x3 mL d'hexà a fi d'extreure l'anisole d'excés i els seus derivats. S'evaporà a sequedat i s'obtingueren 36 mg de **55** (0.167 mmol, 90%) com a sòlid lleugerament groc.

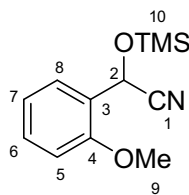


**Compost 55:** Sòlid groc.  $R_f = 0.1$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). RMN de <sup>1</sup>H (400.1 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.35 (s, 1H, H<sub>4</sub>), 7.60 (t,  $J = 7.6$ , 2H, H<sub>8</sub>), 7.71 (t,  $J = 7.4$ , 1H, H<sub>9</sub>), 8.10 (d,  $J = 7.2$ , 2H, H<sub>7</sub>), > 12 (sa, 1H, H<sub>13</sub>).

## 2.5.4 Preparació de 1-(1*H*-tetrazol-5-il)-3-(2-metoxifenil)propà-1,3-diona, 56

### 2.5.4.1. Preparació de 2-trimetilsililoxi-2-(2-metoxifenil)acetonitril, 46

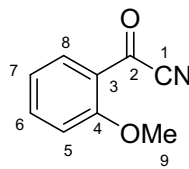
Es va emprar el procediment general descrit a l'apartat 2.5.1.1. A partir de 1.00 g de *o*-metoxibenzaldehid (7.200 mmol, 1.00 eq), 21 mg de ZnI<sub>2</sub> (0.070 mmol, 0.01 eq) i 1.02 mL de TMSCN (7.920 mmol, 1.10 eq) en 16 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. Després de 30 min es comprovà per CCF que la reacció havia finalitzat. S' evaporaren els volàtils al buit i s'obtingueren 1.70 g de producte pur (100%).



**Compost 46:** Oli groc.  $R_f = 0.4$  (Hexà/AcOEt (3:1)). **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz):  $\delta$  0.24 (s, 9H, H<sub>10</sub>), 3.88 (s, 3H, H<sub>9</sub>), 5.82 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 6.91 (dd,  $J = 0.7, 8.2$ , 1H, H<sub>5</sub>), 7.03 (dt,  $J = 0.7, 7.6$ , 1H, H<sub>7</sub>), 7.36 (dt,  $J = 1.6, 8.2$ , 1H, H<sub>6</sub>), 7.61 (dd,  $J = 1.6, 7.6$ , 1H, H<sub>8</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  -0.4 (C<sub>10</sub>), 55.4 (C<sub>9</sub>), 58.2 (C<sub>2</sub>), 110.5 (C<sub>5</sub>), 119.2 (C<sub>3</sub>), 120.8 (C<sub>7</sub>), 124.5 (C<sub>1</sub>), 127.3 (C<sub>8</sub>), 130.4 (C<sub>6</sub>), 155.8 (C<sub>4</sub>).

### 2.5.4.2. Preparació de 2-(2-metoxifenil)-2-oxoacetonitril, 49

Es va emprar el procediment general descrit a l'apartat 2.5.2.1. Es va partir de 1276 mg de **46** (5.420 mmol, 1.00 eq) i 1750 mg de PCC (8.130 mmol, 1.50 eq) en 25 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Després del *workup* adient es va decidir intentar purificar el cru per cromatografia en columna *flash*, però degut a la gran sensibilitat d'aquests compostos, només es van poder recuperar 168 mg de **49** (19%).

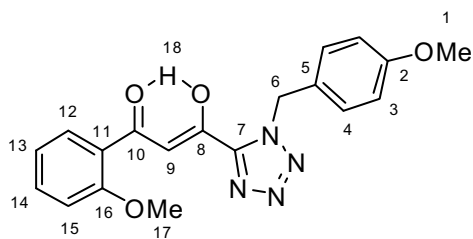


**Compost 49:** Sòlid grogós.  $R_f = 0.3$  (Hexà/AcOEt 3:1). **IR:** 2981, 2219, 1643, 1594. **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz):  $\delta$  4.01 (s, 3H, H<sub>9</sub>), 7.07 (d,  $J = 8.3$ , 1H, H<sub>5</sub>), 7.10 (t,  $J = 7.6$ , 1H, H<sub>7</sub>), 7.69 (ddd,  $J = 1.8, 7.6, 8.9$ , 1H, H<sub>6</sub>), 7.96 (dd,  $J = 1.8, 8.0$ , 1H, H<sub>8</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  56.0 (C<sub>9</sub>), 112.5 (C<sub>5</sub>), 114.2 (C<sub>1</sub>), 121.0 (C<sub>7</sub>), 122.5 (C<sub>3</sub>), 132.4 (C<sub>8</sub>), 138.2 (C<sub>6</sub>), 161.2 (C<sub>4</sub>), 165.3 (C<sub>2</sub>)

### 2.5.4.3. Preparació de 1-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)-3-(2-metoxifenil)propà-1,3-diona, 52

Es varen dissoldre 211 mg de la metil cetona de tetrazol **2** (0.910 mmol, 1.0 eq) en 2 mL de THF anh. i sota atmosfera de N<sub>2</sub>. La solució es va refredar a -90 °C. En un segon matràs s'hi afegiren 5 mL de THF anh. sota atmosfera de nitrogen i 2.0 mL de LiHMDS (solució comercial 1 M en THF; 2.20 mmol, 2.20 eq). Aquesta solució fou refredada a -90 °C i a continuació s'hi va transferir, via cànula, la solució anterior de **2**, tot rentant el matràs amb 0.5 mL més de THF anh. fred. S'agità la mescla de reacció durant 5 min a -90 °C i acte seguit s'hi afegí una segona solució formada per 161 mg de **49** (1.00 mmol, 1.10 eq) en 2.0 mL més de THF anh. sota nitrogen i refredada a -90 °C. Es rentà amb 0.5 mL més de THF anh. fred. La mescla de reacció es va deixar evolucionar durant 15 min a -90 °C i a continuació es va deixar pujar fins a t.a. durant 1h. es va observar una forta coloració ataronjada. L'anàlisi per CCF mostrà l'aparició d'una nova taca. S'aturà la reacció per addició de 5 mL d'HCl 1 M, el color ataronjat va desaparèixer ràpidament. Es va diluir la mescla amb 20 mL d'AcOEt, es separaren les fases i s'extraí novament amb 2x20 mL més d'AcOEt. El conjunt de fases orgàniques

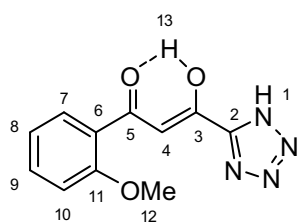
es va rentar amb 6 mL de solució de NaCl sat. i s'assecà sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. S'evaporaren els volàtils al buit i el residu obtingut fou purificat per cromatografia en columna *flash* (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). S'obtingueren 252 mg de **52** (0.688 mmol, 76%) purs.



**Compost 52:** Sòlid groc.  $R_f = 0.6$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (98:2)). **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): 3.78 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 3.97 (s, 3H, H<sub>17</sub>), 5.94 (s, 2H, H<sub>6</sub>), 6.86 (d,  $J = 8.74$ , 2H, H<sub>3</sub>), 7.01 (d,  $J = 8.40$ , H<sub>15</sub>), 7.07 (ddd,  $J = 1.01$ , 7.37, 7.96, 1H, H<sub>13</sub>), 7.40 (d,  $J = 8.71$ , 1H, H<sub>4</sub>), 7.52 (ddd,  $J = 1.78$ , 7.37, 8.69, 1H, H<sub>14</sub>), 7.71 (s, 1H, H<sub>9</sub>), 8.00 (dd,  $J = 1.77$ , 7.89, 1H, H<sub>12</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): 52.4 (C<sub>6</sub>), 55.3 (C<sub>1</sub>), 55.8 (C<sub>17</sub>), 101.8 (C<sub>9</sub>), 111.7 (C<sub>15</sub>), 114.2 (C<sub>3</sub>), 120.8 (C<sub>13</sub>), 126.1 (C<sub>5</sub>), 129.9 (C<sub>11</sub>), 130.2 (C<sub>4</sub>), 130.3 (C<sub>12</sub>), 134.5 (C<sub>14</sub>), 149.4 (C<sub>7</sub>), 159.4 (C<sub>16</sub>), 159.9 (C<sub>2</sub>), 176.7 (C<sub>10</sub>), 181.8 (C<sub>8</sub>).

#### 2.5.4.4. Preparació de 1-(1H-tetrazol-5-il)-3-(2-metoxifenil)propà-1,3-diona, 56

En un matràs de fons rodó es varen dissoldre 120 mg de **52** (0.357 mmol, 1.00 eq) en 2.0 mL de TFA i es va portar a reflux durant 2 h. Passat el temps es va comprovar per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) que s'havia consumit tot el material de partida. Es van evaporar els volàtils al buit i el residu es va rentar amb 4x1.5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a fi d'eliminar impureses solubles. Es van obtenir 85 mg de **56** (0.345 mmol, 97%) com a sòlid marró.

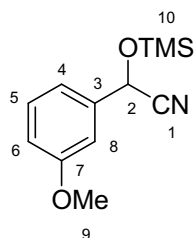


**Compost 56:** Sòlid marró.  $R_f = 0.2$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.1 MHz): 3.95 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 7.12 (t,  $J = 7.4$ , 1H, H<sub>8</sub>), 7.25 (d,  $J = 8.4$ , 1H, H<sub>10</sub>), 7.52 (s, 1H, H<sub>4</sub>), 7.62 (t,  $J = 8.0$ , 1H, H<sub>9</sub>), 7.90 (d,  $J = 7.6$ , 1H, H<sub>7</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz): 56.3 (C<sub>12</sub>), 100.8 (C<sub>4</sub>), 113.0 (C<sub>10</sub>), 121.1 (C<sub>5</sub>), 130.0 (C<sub>9</sub>), 135.3 (C<sub>6</sub>), 154.3 (C<sub>2</sub>), 159.3 (C<sub>11</sub>), 174.3 (C<sub>5</sub>), 183.1 (C<sub>3</sub>).

#### 2.5.5. Preparació de 1-(1H-tetrazol-5-il)-3-(3-metoxifenil)propà-1,3-diona, 57

##### 2.5.5.1. Preparació de 2-trimetilsililoxi-2-(3-metoxifenil)acetonitril, 47

Es va emprar el procediment general descrit a l'apartat 2.5.1.1. A partir de 2.00 mL de *m*-metoxibenzaldehyd (16.950 mmol, 1.00 eq), 51 mg de ZnI<sub>2</sub> (0.160 mmol, 0.01 eq) i 2.30 mL de TMSCN (17.780 mmol, 1.10 eq) en 32 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. Després de 1 h es va comprova per CCF que la reacció ja havia finalitzat. S'evaporaren els volàtils i es varen obtenir 3.890 g de **47** pur (16.442 mmol, 97%).

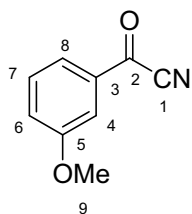


**Compost 47:** Oli ataronjat.  $R_f = 0.5$  (Hexà/AcOEt (3:1)). **IR:** 2959, 2239, 1603, 1589. **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): 0.24 (s, 9H, H<sub>10</sub>), 3.82 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 5.48 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 6.92 (ddd,  $J = 8.4, 2.5, 0.8$ , 1H, H<sub>4</sub>), 7.02-7.06 (m, 2H, H<sub>6</sub> + H<sub>8</sub>), 7.32 (t,  $J = 7.9$ , 1H). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): -0.4 (C<sub>10</sub>), 55.2 (C<sub>9</sub>), 63.4 (C<sub>2</sub>), 111.8 (C<sub>8</sub>), 114.8 (C<sub>6</sub>), 118.4 (C<sub>4</sub>), 119.0 (C<sub>1</sub>), 129.9 (C<sub>5</sub>), 137.6 (C<sub>3</sub>), 159.9 (C<sub>7</sub>).

### 2.5.5.2. Preparació de 2-(3-metoxifenil)-2-oxoacetnitril, 50

#### 2.5.5.2.1. Emprant el procediment general descrit a l'apartat 2.5.2.1.; amb PCC

Es va partir de 1000 mg de **47** (4.25 mmol, 1.0 eq) dissolts en 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i 1400 mg de PCC (6.38 mmol, 1.5 eq). Després de 15 h a t.a. i el *workup* adient s'obtingueren 502 mg de **50** (73%), com a sòlid grogós.



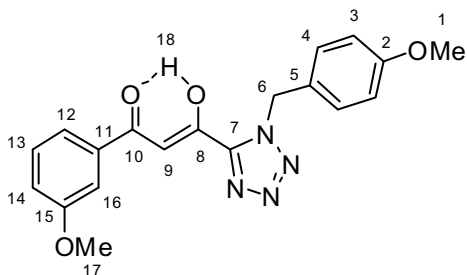
**Compost 50:** Sòlid grogós.  $R_f = 0.5$  (Hexà/AcOEt (7:3)). **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): 3.89 (s, 3H, H<sub>9</sub>), 7.32 (ddd,  $J = 0.7, 2.5, 8.2$ , 1H, H<sub>8</sub>), 7.52 (t,  $J = 8.0$ , 1H, H<sub>7</sub>), 7.57 (dd,  $J = 1.8, 2.4$ , 1H, H<sub>3</sub>), 7.79 (dt,  $J = 1.0, 7.8$ , 1H, H<sub>6</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): 55.7 (C<sub>9</sub>), 112.8 (C<sub>1</sub>), 112.8 (C<sub>8</sub>), 124.0 (C<sub>4</sub>), 124.1 (C<sub>6</sub>), 130.5 (C<sub>5</sub>), 134.6 (C<sub>3</sub>), 160.3 (C<sub>7</sub>), 167.7 (C<sub>2</sub>).

#### 2.5.5.2.2. Emprant el procediment general descrit a l'apartat 2.5.2.2.; amb PDC

Es va partir de 1000 mg de **47** (4.25 mmol, 1.0 eq) dissolts en 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i 1630 mg de PDC (6.38 mmol, 1.50 eq). Després de 15 a t.a. i el *workup* adient s'obtingueren 526 mg d'una mescla de productes on per RMN de <sup>1</sup>H es podia veure **50** com a producte minoritari.

### 2.5.5.3. Preparació de 1-(1-(4-metoxibenzil)-1H-tetrazol-5-il)-3-(3-metoxifenil)-propà-1,3-diona, 53

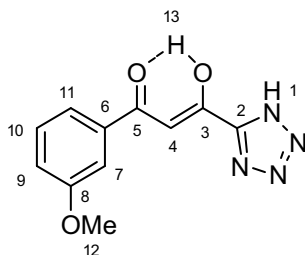
Es varen diluir 2.30 mL de LiHMDS (solució comercial 1 M en THF, 2.260 mmol, 2.50 eq) en 4 mL de THF anh. sota atmosfera d'argó. La solució es va refredar a -90 °C. Una vegada refredada s'hi va addicionar, via cànula, una solució formada per 210 mg de la metilcetona **2** (0.904 mmol, 1.00 eq) en 2.0 mL de THF anh. i refredada a -90 °C, es va rentar el baló amb 0.5 mL més de THF anh. i fred. La mescla de reacció es va deixar agitant durant 5 min a -90 °C i a continuació s'hi va afegir, també via cànula, a -90 °C i sota atmosfera d'argó, una segona solució formada per 160 mg del cianur d'acil **50** (0.995 mmol, 1.10 eq) en 2.0 mL de THF anh., es va rentar novament amb 0.5 mL de THF anh. fred. La mescla de reacció va agafar un to vermell intens ràpidament. L'anàlisi per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) de la reacció va mostrar que s'havia consumit tot el material de partida. Es va aturar tot afegint 10 mL HCl 1 M i deixant temperar fins a t.a. Es va extreure amb 3x20 mL AcOEt. El conjunt de fases orgàniques es va assecar amb 15 mL de solució aquosa saturada de NaCl i Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. Es van evaporar els volàtils al buit i el residu fou purificat per cromatografia en columna *flash* (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> fins CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (98:2)). Es van obtenir 220 mg de **53** (0.724 mmol, 72%) com a sòlid groc.



**Compost 53:** Sòlid lleugerament groc.  $R_f = 0.1$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz):  $\delta$  3.78 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 3.88 (s, 3H, H<sub>17</sub>), 5.94 (d, 2H, H<sub>6</sub>), 6.87 (d,  $J = 8.7$ , 2H, H<sub>3</sub>), 7.14 (dd,  $J = 2.1, 8.2$ , 1H, H<sub>14</sub>), 7.34 (s, 1H, H<sub>9</sub>), 7.35 (m, 1H, H<sub>14</sub>), 7.40 (t,  $J = 8.4$ , 2H, H<sub>4</sub>), 7.50 (dd,  $J = 1.8, 2.5$ , 1H, H<sub>16</sub>), 7.59 (m, 1H, H<sub>13</sub>).

### 2.5.5.4. Preparació de 1-(1*H*-tetrazol-5-il)-3-(3-metoxifenil)propà-1,3-diona, 57

Es varen dissoldre 125 mg de **53** (0.372 mmol, 1.0 eq) en 2 mL de TFA. La mescla es va portar a reflux durant 2h, on es pogué comprovar per CCF la desaparició total del material de partida. A continuació els volàtils s'evaporaren al buit. El residu es va rentar amb petits volums d'hexà calent i Et<sub>2</sub>O fins que finalment restaren 72 mg de **57** (0.292 mmol, 78%) purs.

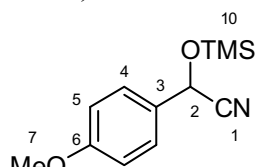


**Compost 57:** Sòlid groc.  $R_f = 0.1$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95:5)).  
**RMN de <sup>1</sup>H** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.1 MHz):  $\delta$  3.86 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 7.27 (dd,  $J = 2.5, 8.2$ , 1H, H<sub>9</sub>), 7.34 (s, 1H, H<sub>4</sub>), 7.51 (t,  $J = 8.0$ , 1H, H<sub>10</sub>), 7.55 (t,  $J = 2.0$ , 1H, H<sub>7</sub>), 7.61 (d,  $J = 7.9$ , 1H, H<sub>11</sub>).  
**RMN de <sup>13</sup>C** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  55.5 (C<sub>12</sub>), 96.3 (C<sub>4</sub>), 111.9 (C<sub>7</sub>), 120.0 (C<sub>11</sub>), 120.0 (C<sub>9</sub>), 130.4 (C<sub>10</sub>), 134.8 (C<sub>6</sub>), 154.2 (C<sub>2</sub>), 159.7 (C<sub>8</sub>), 173.5 (C<sub>5</sub>), 184.8 (C<sub>3</sub>).

### 2.5.6. Preparació de 1-(1*H*-tetrazol-5-il)-3-(4-metoxifenil)propà-1,3-diona, 58

#### 2.5.6.1. Preparació de 2-trimetilsililoxi-2-(4-metoxifenil)acetonitril, 48

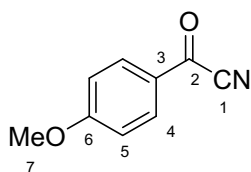
Es va emprar el procediment general descrit a l'apartat **2.5.1.1**. A partir de 2.00 mL de *p*-metoxibenzaldehyd (16.170 mmol, 1.00 eq), 51 mg de ZnI<sub>2</sub> (0.160 mmol, 0.01 eq) i 2.30 mL de TMS-CN (17.780 mmol, 1.10 eq) en 32 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. Després de 30 min es va comprova per CCF (Hexà/AcOEt (75:25)) que la reacció ja havia finalitzat. S'evaporaren els volàtils i es varen obtenir 3.820 g de **48** pur (16.170 mmol, 100%).



**Compost 48:** Oli ataronjat.  $R_f = 0.5$  (Hexà/AcOEt 3:1). **IR:** 2959, 1612, 1514, 1254, 1091, 846. **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz):  $\delta$  0.22 (s, 9H, H<sub>8</sub>), 3.80 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 5.46 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 6.92 (d, 2H,  $J = 8.8$ , H<sub>5</sub>), 7.39 (d, 2H,  $J = 8.8$ , H<sub>4</sub>).  
**RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  -0.4 (C<sub>8</sub>), 55.1 (C<sub>7</sub>), 63.2 (C<sub>2</sub>), 114.1 (C<sub>5</sub>), 119.2 (C<sub>1</sub>), 127.8 (C<sub>4</sub>), 128.3 (C<sub>3</sub>), 160.2 (C<sub>6</sub>).

#### 2.5.6.2. Preparació de 2-(4-metoxifenil)-2-oxoacetonitril, 51

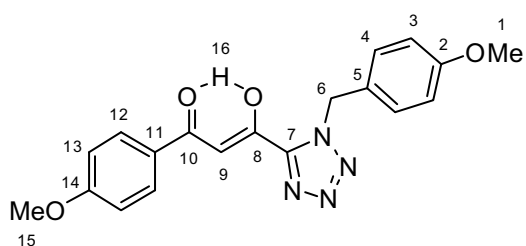
Es va emprar el procediment general descrit a l'apartat **2.5.2.1**. Es va partir de 1067 mg de **48** (4.53 mmol, 1.0 eq) i 1500 mg de PCC (6.80 mmol, 1.50 eq) en 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Després de 20 h a t.a. i el *workup* adient s'obtingueren 578 mg de **51** (79%) com a sòlid grogós.



**Compost 51:** Sòlid groc.  $R_f = 0.6$  (Hexà/AcOEt 3:1). **IR:** 2989, 2218, 1666, 1603, 1273. **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz):  $\delta$  3.95 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 7.05 (d,  $J = 8.9$ , H<sub>5</sub>), 8.11 (d,  $J = 8.9$ , H<sub>4</sub>).  
**RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  55.9 (C<sub>7</sub>), 113.0 (C<sub>1</sub>), 114.9 (C<sub>5</sub>), 126.7 (C<sub>3</sub>), 133.1 (C<sub>4</sub>), 166.0 (C<sub>6</sub>), 166.6 (C<sub>2</sub>).

### 2.5.6.3. Preparació de 1-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)-3-(4-metoxifenil)propà-1,3-diona, **54**

En un matràs de fons rodó de 25 mL i sota atmosfera d'argó, es varen diluir 2.4 mL de solució de LiHMDS (solució comercial 1M en THF, 2.40 mmol, 2.50 eq) en 4 mL de THF anh. Es va refredar a -90 °C la mescla. A continuació s'hi va transferir, via cànula, una solució formada per 223 mg de la metil cetona **2** (0.959 mmol, 1.00 eq) en 2 mL més de THF anh. i refredada a -90 °C, es va emprar 0.5 mL més de THF anh. per rentar. Es va agitar durant 5 minuts la solució i a continuació s'hi va addicionar, també via cànula, una segona solució formada per 170 mg del cianur d'acil **51** (1.05 mmol, 1.10 eq) en 2 mL més de THF anh. i refredat a -90 °C. Es va rentar amb 0.5 mL més de THF anh. Es va apreciar una forta coloració ataronjada en pocs segons. La mescla de reacció es va agitar durant 5 min a -90 °C i s'aturà tot afegint 5 mL d'HCl 1M. Es va diluir amb 30 mL d'AcOEt, es separaren les fases i s'extraïé novament amb 20 mL més d'AcOEt. El conjunt de fases orgàniques es va rentar amb 7 mL H<sub>2</sub>O i finalment s'assecà primer amb 5 mL de solució NaCl sat. i després amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. S'evaporaren els volàtils al buit i el residu es va purificar per cromatografia en columna *flash* (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). S'obtingueren 275 mg de **54** (0.751 mmol, 78%) com a sòlid groc.



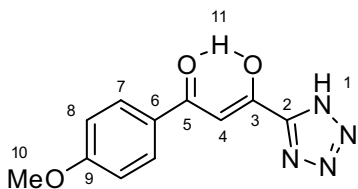
**Compost 54:** Sòlid groc.  $R_f = 0.5$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ 3.77 (s, 3H, H<sub>16</sub>), 3.89 (s, 3H, H<sub>15</sub>), 5.94 (s, 2H, H<sub>6</sub>), 6.86 (d,  $J = 8.7$ , 2H, H<sub>3</sub>), 6.98 (d,  $J = 9.0$ , 2H, H<sub>13</sub>), 7.28 (s, 1H, H<sub>9</sub>), 7.40 (d,  $J = 8.7$ , 2H, H<sub>4</sub>), 7.99 (d,  $J = 9.0$ , 2H, H<sub>12</sub>), >15 (sa, 1H, H<sub>16</sub>).

**RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ 52.5 (C<sub>6</sub>), 55.3 (C<sub>1</sub>), 55.6 (C<sub>15</sub>), 95.8 (C<sub>9</sub>), 114.2 (C<sub>3</sub>), 114.3 (C<sub>13</sub>), 125.3 (C<sub>11</sub>), 126.1 (C<sub>5</sub>), 129.8 (C<sub>12</sub>), 130.1 (C<sub>4</sub>), 149.2 (C<sub>7</sub>), 159.9 (C<sub>2</sub>), 164.3 (C<sub>14</sub>), 175.2 (C<sub>10</sub>), 183.7 (C<sub>8</sub>).

### 2.5.6.4. Preparació de 1-(1*H*-tetrazol-5-il)-3-(4-metoxifenil)propà-1,3-diona, **58**

Es varen pesar 156 mg de **54** en un matràs de fons rodó de 10 mL, a continuació es va dissoldre el sòlid en 2 mL de TFA i es va portar a reflux durant 4 h, temps en que es va poder comprovar per CCF que s'havia consumit totalment el material de partida. Els volàtils s'evaporaren al buit i el residu sòlid es va rentar amb 2x2 mL d'Et<sub>2</sub>O. Es va assecar el sòlid al buit i s'obtingueren 69 mg de **58** (0.280 mmol, 61%).



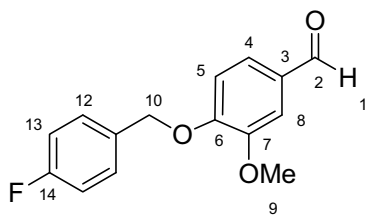
**Compost 58:** Sòlid groc.  $R_f = 0.1$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ 3.88 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 7.13 (d,  $J = 8.9$ , 2H, H<sub>8</sub>), 7.29 (s, 1H, H<sub>4</sub>), 8.10 (d,  $J = 8.9$ ), >15 (sa, 1H, H<sub>11</sub>).

**RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ 55.6 (C<sub>10</sub>), 95.2 (C<sub>4</sub>), 114.5 (C<sub>8</sub>), 125.5 (C<sub>6</sub>), 129.9 (C<sub>7</sub>), 153.9 (C<sub>2</sub>), 163.9 (C<sub>9</sub>), 171.6 (C<sub>5</sub>), 185.4 (C<sub>3</sub>).

### 2.5.7. Prova d'obtenció de 1-(4-(4-fluorobenziloxi)-3-metoxifenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)propà-1,3-diona, **69**

#### 2.5.7.1. Preparació de 4-(4-fluorobenziloxi)-3-metoxibenzaldehyd, **59**

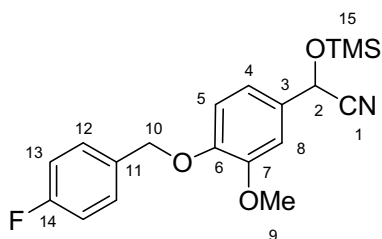
Es varen dissoldre, sota atmosfera de nitrogen, 664 mg de vanil·lina (4.28 mmol, 1.00 eq) en 8 mL de DMF anh. A continuació s'hi afegiren 547  $\mu$ L de clorur de *p*-fluorobenzil (4.49 mmol, 1.05 eq) i finalment es va afegir, en petites porcions i controlant el despreniment d'hidrogen amb un bombollejador, 172 mg de NaH (4.49 mmol, 1.05 eq). Es va agitar la mescla de reacció durant 15 h a t.a. i finalment, donat que encara restava material de partida, 3 h més a 60 °C. Es va aturar la reacció tot afegint 80 mL d'H<sub>2</sub>O i extraient tres vegades amb 100 mL d'Et<sub>2</sub>O. El conjunt de fases orgàniques fou rentat quatre vegades amb 10 mL H<sub>2</sub>O, assecat sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., filtrat i concentrat al buit. El residu obtingut es va purificar per cromatografia en columna *flash* emprant com eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Es varen obtenir 860 mg de **59** (77%).



**Compost 59:** Sòlid blanc.  $R_f = 0.5$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz):  $\delta$  3.93 (s, 3H, H<sub>9</sub>), 5.18 (s, 2H, H<sub>10</sub>), 6.99 (d,  $J = 8.2$ , 1H, H<sub>5</sub>), 7.07 (t,  $J = 8.6$ , 2H, H<sub>13</sub>), 7.38-7.45 (m, 4H, H<sub>4</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>12</sub>), 9.84 (s, 1H, H<sub>1</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  56.0 (C<sub>9</sub>), 70.2 (C<sub>10</sub>), 109.4 (C<sub>8</sub>), 112.3 (C<sub>5</sub>), 115.6 (d,  $J = 21.0$ , C<sub>13</sub>), 126.4 (C<sub>4</sub>), 129.1 (d,  $J = 8.6$ , C<sub>12</sub>), 130.4 (C<sub>3</sub>), 131.7 (d,  $J = 3.1$ , C<sub>11</sub>), 150.0 (C<sub>7</sub>), 153.3 (C<sub>6</sub>), 162.6 (d,  $J = 245.6$ , C<sub>14</sub>), 190.8 (C<sub>2</sub>).

#### 2.5.7.2. Preparació de 2-(4-(4-fluorobenziloxi)-3-metoxifenil)-2-trimetilsililoxi-acetonitril, **60**

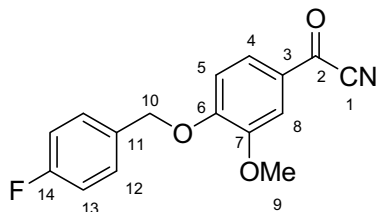
A partir de 300 mg de **59** (1.150 mmol, 1.00 eq), 4 mg de ZnI<sub>2</sub> (0.015 mmol, 0.01 eq) i 162  $\mu$ L de TMSCN (1.265 mmol, 1.10 eq) en 2.5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. Després de 30 min es va comprovar per CCF que la reacció ja havia finalitzat. S'evaporaren els volàtils i es varen obtenir 416 mg de **60** pur (100%).



**Compost 60:** Oli incolor dens.  $R_f = 0.5$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **Masses (CI/NH<sub>3</sub>):** [M] = 359.3, trobat [M + 18]<sup>+</sup> = 376.6. **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz):  $\delta$  -0.22 (s, 9H, H<sub>15</sub>), 3.91 (s, 3H, H<sub>9</sub>), 5.11 (s, 2H, H<sub>10</sub>), 5.42 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 6.63-6.74 (m, 2H, H<sub>4</sub> + H<sub>5</sub>), 7.02 (d,  $J = 2.0$ , 1H, H<sub>8</sub>), 7.05 (t,  $J = 8.7$ , 2H), 7.40 (dd,  $J = 8.7$ , 5.4, 2H). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  -0.2 (C<sub>15</sub>), 56.0 (C<sub>9</sub>), 63.5 (C<sub>2</sub>), 70.4 (C<sub>10</sub>), 109.9 (C<sub>8</sub>), 113.8 (C<sub>5</sub>), 115.5 (d,  $J = 21.0$ , C<sub>13</sub>), 118.9 (C<sub>4</sub>), 119.2 (C<sub>1</sub>), 129.2 (d,  $J = 7.7$ , C<sub>12</sub>), 129.5 (C<sub>3</sub>), 132.4 (d,  $J = 3.5$ , C<sub>11</sub>), 148.8 (C<sub>9</sub>), 150.1 (C<sub>6</sub>), 162.5 (d,  $J = 246.4$ , C<sub>14</sub>).

#### 2.5.7.3. Preparació de 2-(4-(4-fluorobenziloxi)-3-metoxifenil)-2-oxoacetonitril, **61**

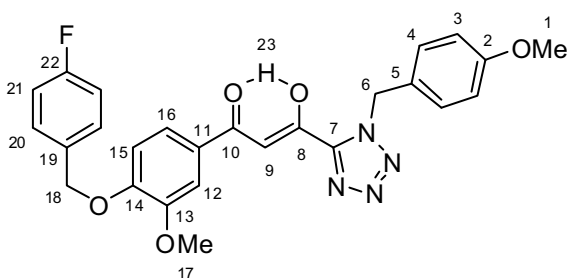
Es va oxidar **60** mitjançant el mètode descrit a l'apartat 2.5.2.1 descrit anteriorment. Es va partir de 375 mg de **60** (1.040 mmol, 1.00 eq) i 459 mg de PCC (2.090 mmol, 2.00 eq) en 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Després de 15 h a t.a. i el *workup* adient s'obtingueren 288 mg de **61** (97%) com a sòlid grogós.



**Compost 61:** Sòlid grogós.  $R_f = 0.7$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). **Masses (CI/NH<sub>3</sub>):**  $[M] = 285.5$ , trobat  $[M + 1]^+ = 285.8$ ,  $[M + 18]^+ = 302.7$ . **RMN de <sup>1</sup>H** ( $\text{CDCl}_3$ , 400.1 MHz):  $\delta$  3.95 (s, 3H, H<sub>9</sub>), 5.23 (s, 2H, H<sub>10</sub>), 7.03 (d,  $J = 8.5$ , 1H, H<sub>5</sub>), 7.09 (t,  $J = 8.6$ , 2H, H<sub>13</sub>), 7.42 (dd,  $J = 5.3$ , 8.4, 2H, H<sub>12</sub>), 7.54 (d,  $J = 1.9$ , 1H, H<sub>8</sub>), 7.81 (dd,  $J = 1.9$ , 8.4, 1H, H<sub>4</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  56.2 (C<sub>9</sub>), 70.5 (C<sub>10</sub>), 110.2 (C<sub>8</sub>), 112.3 (C<sub>4</sub>), 113.0 (C<sub>1</sub>), 115.8 (d,  $J = 21.5$ , C<sub>13</sub>), 127.2 (C<sub>3</sub>), 127.6 (C<sub>4</sub>), 129.3 (d,  $J = 8.1$ , C<sub>12</sub>), 131.0 (d,  $J = 3.0$ , C<sub>11</sub>), 150.2 (C<sub>7</sub>), 155.7 (C<sub>6</sub>), 162.7 (d,  $J = 247.0$ , C<sub>14</sub>), 166.1 (C<sub>2</sub>).

#### 2.5.7.4. Preparació de 1-(4-(4-fluorobenziloxi)-3-metoxifenil)-3-(1-(4-metoxibenzil)-1H-tetrazol-5-il)propà-1,3-diona, 65

En un matràs de 10 mL i sota atmosfera d'argó es varen diluir 1.42 mL de solució de LiHMDS (1 M en THF, 1.42 mmol, 2.50 eq) en 2.5 mL de THF anh. La solució es va refredar a  $-90$  °C. Un cop fred s'hi addicionà gota a gota una solució formada per 132 mg de la metilcetona **2** (0.568 mmol, 1.00 eq) en 1.25 mL de THF anh. i refredada també a  $-90$  °C, es va rentar amb 0.25 mL més de THF anh. fred. La mescla es va agitar durant 5 min a  $-90$  °C i acte seguit s'hi addicionà una segona solució formada per 170 mg de **61** (0.596 mmol, 1.05 eq) dissolts en 1.25 mL de THF anh. i refredat tot a  $-90$  °C. Es va rentar amb 0.25 mL de THF anh. fred. La mescla de reacció ràpidament va agafar un color taronja intens. Es va deixar en agitació durant 10 min i s'aturà amb 4 mL d'HCl 1M, tot perdent el color taronja intens i quedant finalment de color groc pàl·lid. La mescla de reacció fou diluïda amb 15 mL d'AcOEt i es separaren les fases. S'extraïé amb 2x15 mL més d'AcOEt. El conjunt de fases orgàniques es va rentar amb 5 mL d'aigua i es va assecar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. Els volàtils s'eliminaren al buit i el residu resultant es va purificar per cromatografia en columna *flash* ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  95:5), tot obtenint-se 197 mg de **65** (0.402 mmol, 71%) com a sòlid groc.



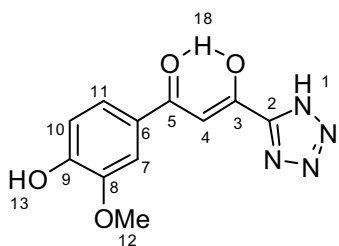
**Compost 65:** Sòlid grogós.  $R_f = 0.1$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). **RMN de <sup>1</sup>H** ( $\text{CDCl}_3$ , 400.1 MHz):  $\delta$  3.77 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 3.96 (s, 3H, H<sub>17</sub>), 5.18 (s, 2H, H<sub>18</sub>), 5.93 (s, 2H, H<sub>6</sub>), 6.86 (d,  $J = 8.8$ , 2H, H<sub>3</sub>), 6.95 (d,  $J = 8.6$ , 1H, H<sub>14</sub>), 7.07 (t,  $J = 8.7$ , 2H, H<sub>21</sub>), 7.28 (s, 1H, H<sub>9</sub>), 7.39 (d,  $J = 8.8$ , 2H, H<sub>4</sub>), 7.42 (dd,  $J = 2.0$ , 8.9, 2H, H<sub>20</sub>), 7.51 (d,  $J = 2.0$ , 1H, H<sub>11</sub>), 7.61 (dd,  $J = 2.0$ , 8.5, 1H, H<sub>15</sub>),  $> 15$  (sa, 1H, H<sub>23</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  52.5 (C<sub>6</sub>), 55.2 (C<sub>1</sub>), 56.1 (C<sub>17</sub>), 70.2 (C<sub>18</sub>), 96.1 (C<sub>9</sub>), 110.0 (C<sub>11</sub>), 112.7 (C<sub>14</sub>), 114.2 (C<sub>3</sub>), 115.6 (d,  $J = 21.8$ , C<sub>21</sub>), 122.1 (C<sub>15</sub>), 126.0 (C<sub>5</sub>), 126.0 (C<sub>16</sub>), 129.2 (d,  $J = 8.2$ , C<sub>20</sub>), 130.1 (C<sub>4</sub>), 131.7 (d,  $J = 3.2$ , C<sub>19</sub>), 149.4 (C<sub>7</sub>), 150.3 (C<sub>12</sub>), 152.9 (C<sub>13</sub>), 159.9 (C<sub>2</sub>), 162.6 (d,  $J = 246.9$ , C<sub>22</sub>), 174.7 (C<sub>10</sub>), 183.4 (C<sub>8</sub>).

#### 2.5.7.5. Preparació de 1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)propà-1,3-diona, 67

Es varen dissoldre 151 mg de **65** (0.308 mmol, 1.00 eq) en 2.0 mL de TFA i es va portar la mescla a reflux durant 3 h. Durant aquest temps es va poder comprovar la desaparició de material de partida per CCF i la nul·la selectivitat del grup protector



PMB i de l'èter de *p*-fluorobenzil unit a l'anell aromàtic. Passades les 3 h es varen evaporar els volàtils al buit. El residu obtingut va ser rentat amb hexà calent i Et<sub>2</sub>O. S'assecà bé el residu sòlid i es van obtenir 64 mg de **67** (0.246 mmol, 80%) com a pols fina de color marró clar.



**Compost 67:** Pols marró.  $R_f = 0.1$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 80:20).

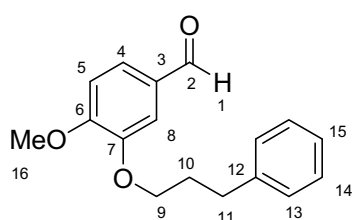
**RMN de <sup>1</sup>H** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400.1 MHz): δ 3.89 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 4.80 (s, 1H, H<sub>13</sub>), 6.96 (d,  $J = 8.3$ , 1H, H<sub>10</sub>), 7.28 (s, 1H, H<sub>4</sub>), 7.57 (d,  $J = 1.9$ , 1H, H<sub>7</sub>), 7.67 (dd,  $J = 1.9, 8.3$ , 1H, H<sub>11</sub>), 10.30 (sa, 1H, H<sub>1</sub>), >15 (sa, 1H, H<sub>16</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C**

(DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz): δ 55.7 (C<sub>12</sub>), 95.0 (C<sub>4</sub>), 110.6 (C<sub>7</sub>), 115.6 (C<sub>10</sub>), 122.7 (C<sub>11</sub>), 131.0 (C<sub>6</sub>), 147.9 (C<sub>8</sub>), 148.1 (C<sub>2</sub>), 152.8 (C<sub>9</sub>), 171.3 (C<sub>5</sub>), 186.0 (C<sub>3</sub>).

## 2.5.8. Preparació de 1-(4-metoxi-3-(3-fenilpropoxi)fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)propà-1,3-diona, 74

### 2.5.8.1. Preparació de 3-(3-fenilpropoxi)-4-metoxibenzaldehyd, 71

Es van dissoldre 1.000 g de isovainillina (6.510 mmol, 1.00 eq) i 1.3 mL de (3-bromopropil)benzè (8.460 mmol, 1.30 eq) en 15 mL de DMF anh. sota atmosfera de N<sub>2</sub>. A continuació es va afegir, en petites porcions i fins que finalitzés el bombolleig, 338 mg de NaH (8.460 mmol, 1.30 eq). La mescla de reacció es portà a un bany a 50 °C durant 30 min, temps en el que es va comprovar per CCF la total desaparició del material de partida. S'afegiren 150 mL d'H<sub>2</sub>O i es va extreure quatre vegades amb 100 mL d'Et<sub>2</sub>O. El conjunt de fases orgàniques fou rentat dues vegades amb 50 mL d'H<sub>2</sub>O, assecat primer amb 50 mL d'una solució de NaCl sat. i després amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. Es va filtrar i evaporar el dissolvent al buit, tot obtenint-se 2.18 g de residu oliós. El cru es va purificar per cromatografia en columna *flash*, emprant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com eluent, tot obtenint-se 1.600 g de **71**. (91%).



**Compost 71:** Sòlid blanc  $R_f = 0.5$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H**

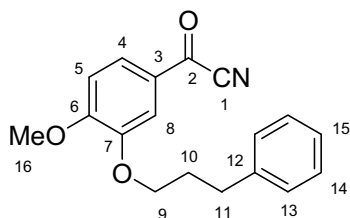
(CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ 2.20 (quint,  $J = 7.1$ , 2H, H<sub>10</sub>), 2.82 (t,  $J = 7.6$ , 2H, H<sub>11</sub>), 3.95 (s, 3H, H<sub>16</sub>), 4.08 (t,  $J = 6.6$ , 2H, H<sub>9</sub>), 6.97 (d,  $J = 8.1$ , 1H, H<sub>5</sub>), 7.20 (t,  $J = 6.9$ , 2H, H<sub>14</sub>), 7.21 (d,  $J = 6.9$ , 1H, H<sub>15</sub>), 7.27 (d,  $J = 7.2$ , 2H, H<sub>13</sub>), 7.36 (d,  $J = 1.8$ , 1H, H<sub>8</sub>), 7.44 (dd,  $J = 1.8, 8.2$ , 1H, H<sub>4</sub>), 9.83 (s, 1H, H<sub>1</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):

δ 30.4 (C<sub>10</sub>), 31.9 (C<sub>11</sub>), 56.1 (C<sub>16</sub>), 68.0 (C<sub>9</sub>), 110.5 (C<sub>8</sub>), 110.6 (C<sub>5</sub>), 125.9 (C<sub>15</sub>), 126.6 (C<sub>4</sub>), 128.4 (C<sub>13</sub>), 128.4 (C<sub>14</sub>), 130.0 (C<sub>3</sub>), 141.2 (C<sub>12</sub>), 148.9 (C<sub>7</sub>), 154.8 (C<sub>6</sub>), 190.8 (C<sub>2</sub>).

### 2.5.8.2. Preparació de 2-(4-metoxi-3-(fenetiloxi)fenil)-2-oxoacetronitril, 72

Primerament es va preparar la cianhidrina mitjançant el procediment general descrit a l'apartat 2.5.1.1. a partir de 852 mg de **71** (3.150 mmol, 1.00 eq), 10 mg de ZnI<sub>2</sub> (0.03 mmol, 0.01 eq) i 443 µL de TMSCN (3.465 mmol, 1.10 eq) en 8 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. Després de 10 min, l'anàlisi de la reacció per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) va mostrar la formació total de la cianhidrina. Sense aïllar el producte, es va diluir amb 7 mL més de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

anh. i es va refredar la mescla a 0 °C. A continuació, es va afegir en petites porcions 1387 mg de PCC (6.30 mmol, 2.0 eq) i es va retirar el bany de gel-aigua. Després de 5h s'havia consumit tot el material de partida. Es va evaporar el dissolvent al rotavapor i s'extraí el residu pastós de color negre amb varis volums d'Et<sub>2</sub>O fins que resti només un sòlid negre fi (residu de Cr). La fase etèria finalment fou filtrada sobre Celite® i s'evaporà el dissolvent al rotavapor. S'obtingueren 825 mg de **72** purs. (89% en les dues etapes).

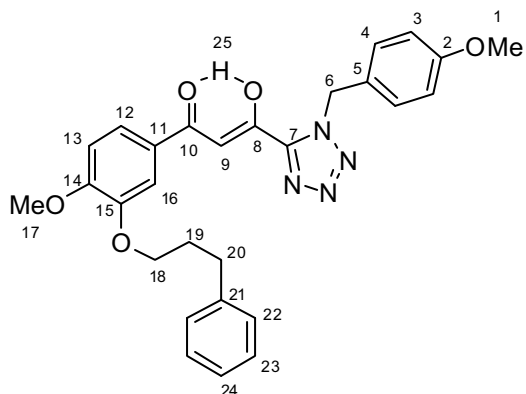


**Compost 72:** Sòlid lleugerament groc.  $R_f = 0.6$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ 2.20 (quint,  $J = 7.1$ , 2H, H<sub>10</sub>), 2.83 (t,  $J = 7.6$ , 2H, H<sub>11</sub>), 4.01 (s, 3H, H<sub>16</sub>), 4.08 (t,  $J = 6.5$ , 2H, H<sub>9</sub>), 7.01 (d,  $J = 8.5$ , 1H, H<sub>5</sub>), 7.21 (d,  $J = 7.6$ , 2H, H<sub>14</sub>), 7.22 (t,  $J = 7.6$ , 1H, H<sub>15</sub>), 7.28 (d,  $J = 6.4$ , 2H, H<sub>13</sub>), 7.48 (d,  $J = 2.1$ , 1H, H<sub>8</sub>), 7.85 (dd,  $J = 2.1$ , 8.5, 1H, H<sub>4</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ 30.3 (C<sub>10</sub>), 31.9 (C<sub>11</sub>), 56.5 (C<sub>16</sub>), 68.2 (C<sub>9</sub>), 110.9 (C<sub>8</sub>), 111.2 (C<sub>5</sub>), 113.0 (C<sub>1</sub>), 126.1 (C<sub>15</sub>), 126.9 (C<sub>3</sub>), 127.8 (C<sub>8</sub>), 128.4 (C<sub>13</sub>), 128.5 (C<sub>14</sub>), 141.0 (C<sub>12</sub>), 149.3 (C<sub>7</sub>), 157.2 (C<sub>6</sub>), 166.1 (C<sub>2</sub>).

### 2.5.8.3. Preparació de 1-(4-metoxi-3-(3-fenilpropoxi)fenil)-3-(1-(4-metoxibenzil)-1H-tetrazol-5-il)propà-1,3-diona, **73**

En un matràs de 10 mL i sota atmosfera d'argó es varen diluir 1.62 mL de solució de LiHMDS (1M en THF, 1.42 mmol, 2.50 eq) en 3.0 mL de THF anh. La solució es va refredar a -90 °C. Un cop fred s'hi addicionà gota a gota una solució formada per 150 mg de la metilcetona **2** (0.646 mmol, 1.00 eq) en 1.5 mL de THF anh. i refredada també a -90 °C, es va rentar amb 0.5 mL més de THF anh. fred. La mescla es va agitar durant 5 min a -90 °C i acte seguit s'hi addicionà una segona solució formada per 210 mg de **72** (0.710 mmol, 1.10 eq) dissolts en 1.5 mL de THF anh. i refredat tot a -90 °C. Es va rentar amb 0.5 mL de THF anh. fred. La mescla de reacció ràpidament va agafar un color taronja intens. Es va deixar en agitació durant 10 min i s'aturà amb 5 mL d'HCl 1M, tot perdent el color taronja intens i quedant finalment de color groc pàl·lid en deixar temperar la mescla. Es va diluir amb 15 mL d'AcOEt i es separaren les fases. S'extraí amb 2x15 mL més d'AcOEt. El conjunt de fases orgàniques es va rentar amb 10 mL d'aigua i es va assecar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. Els volàtils s'eliminaren al buit i el residu resultant es va purificar per cromatografia en columna *flash* (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5), tot obtenint-se 195 mg de **73** (0.390 mmol, 60%) com a sòlid groc.

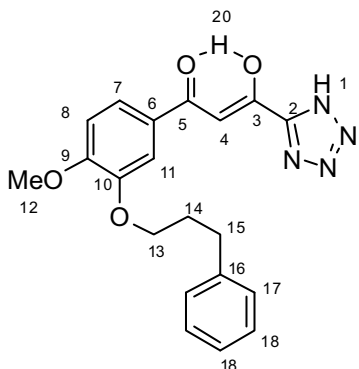


**Compost 73:** Sòlid groc.  $R_f = 0.5$

(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5). **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ 2.21 (quint,  $J = 7.1$ , 2H, H<sub>18</sub>), 2.85 (t,  $J = 7.3$ , 2H, H<sub>19</sub>), 3.78 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 3.96 (s, 3H, H<sub>24</sub>), 4.11 (t,  $J = 6.5$ , 2H, H<sub>17</sub>), 5.94 (s, 2H, H<sub>6</sub>), 6.86 (d,  $J = 8.7$ , 2H, H<sub>3</sub>), 6.95 (d,  $J = 8.6$ , 1H, H<sub>13</sub>), 7.18 – 7.36 (m, 5H, H<sub>22-24</sub>), 7.27 (s, 1H, H<sub>9</sub>), 7.40 (d,  $J = 8.7$ , 2H, H<sub>4</sub>), 7.48 (d,  $J = 2.0$ , 1H, H<sub>16</sub>), 7.67 (dd,  $J = 2.0$ , 8.6, 1H, H<sub>12</sub>), >15 (sa, 1H, H<sub>25</sub>).

### 2.5.8.4. Preparació de 1-(4-metoxi-3-(3-fenilpropoxi)fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)propà-1,3-diona, 74

Es varen dissoldre, en un petit vial, 105 mg de **73** (0.210 mmol, 1.00 eq) en 1 mL de TFA. A continuació s'hi van afegir 100 µL d'anisol. La mescla de reacció es portar a reflux durant 3 h i es van eliminar els volàtils al buit. El residu es va rentar amb 3x1.5 mL d'hexà calent, obtenint-se en l'últim rentat i després d'assecar bé, 74 mg d'una pols fina de color groc que va resultar ésser **74** (0.195 mmol, 92%).

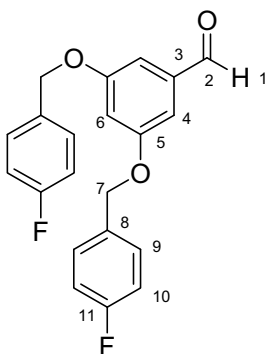


**Compost 74:** Sòlid taronja.  $R_f = 0.1$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). **RMN de  $^1\text{H}$**  (DMSO- $d_6$ , 400.1 MHz):  $\delta$  2.05 (quint,  $J = 6.7$ , 2H,  $\text{H}_{13}$ ), 2.76 (t,  $J = 7.6$ , 2H,  $\text{H}_{14}$ ), 3.90 (s, 3H,  $\text{H}_{12}$ ), 4.06 (t,  $J = 6.3$ , 2H,  $\text{H}_{12}$ ), 7.17 – 7.29 (m, 5H,  $\text{H}_{16-18}$ ), 7.15 (d,  $J = 8.4$ , 1H,  $\text{H}_8$ ), 7.31 (s, 1H,  $\text{H}_4$ ), 7.54 (d,  $J = 1.8$ , 1H,  $\text{H}_{11}$ ), 7.79 (dd,  $J = 1.8$ , 8.3, 1H,  $\text{H}_7$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz):  $\delta$  30.2 ( $\text{C}_{13}$ ), 31.4 ( $\text{C}_{14}$ ), 55.9 ( $\text{C}_{19}$ ), 67.7 ( $\text{C}_{12}$ ), 95.5 ( $\text{C}_4$ ), 111.2 ( $\text{C}_{11}$ ), 111.7 ( $\text{C}_8$ ), 122.6 ( $\text{C}_7$ ), 125.7 ( $\text{C}_6$ ), 125.8 ( $\text{C}_{18}$ ), 128.3 ( $\text{C}_{16}$ ), 128.3 ( $\text{C}_{17}$ ), 141.3 ( $\text{C}_{15}$ ), 148.2 ( $\text{C}_{10}$ ), 153.7 ( $\text{C}_2$ ), 154.3 ( $\text{C}_9$ ), 170.9 ( $\text{C}_5$ ), 186.0 ( $\text{C}_3$ ).

### 2.5.9. Proves d'obtenció d'1-(3,5-bis(4-fluorobenziloxi)fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)propà-1,3-diona, 70

#### 2.5.9.1. Preparació de 3,5-bis(4-fluorobenziloxi)benzaldehyd, 62

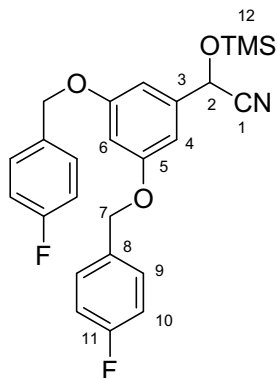
Es varen dissoldre 300 mg de 3,5-dihidroxibenxaldehid (2.130 mmol, 2.00 eq) i 570 µL de clorur de 4-fluorobenzil (5.150 mmol, 2.20 eq) en 10 mL de DMF anh. A continuació s'hi va addicionar, a 0 °C i en petites porcions, 187 mg de NaH (5.150 mmol, 2.20 eq). Després de 45 min a t.a. es va poder comprovar per CCF (Hexà/AcOEt (80:20)) que la reacció ja havia finalitzat. S'hi varen afegir 50 mL d'aigua i 50 mL d'Et<sub>2</sub>O. Es van separar les fases i la fase aquosa es va extreure dues vegades més amb 50 mL d'Et<sub>2</sub>O. El conjunt de fases orgàniques es rentaren cinc vegades amb 15 mL d'aigua, s'assecaren sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., es filtraren i finalment el dissolvent fou evaporat al buit. El residu obtingut es va purificar per cromatografia en columna *flash* (Hexà/AcOEt 80:20). Finalment es van obtenir 615 mg de **62** (1.730 mmol, 81%) com a sòlid blanc.



**Compost 62:** Sòlid blanc.  $R_f = 0.4$  (Hexà/AcOEt 80:20). **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400.1 MHz):  $\delta$  5.05 (s, 4H,  $\text{H}_7$ ), 6.83 (t,  $J = 2.3$ , 1H,  $\text{H}_6$ ), 7.08 (t,  $J = 8.4$ , 4H,  $\text{H}_{10}$ ), 7.10 (d,  $J = 2.4$ , 2H,  $\text{H}_4$ ), 7.40 (dd,  $J = 5.4$ , 8.5, 4H,  $\text{H}_9$ ), 9.90 (s, 1H,  $\text{H}_1$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  69.7 ( $\text{C}_7$ ), 108.3 ( $\text{C}_4$ ), 108.6 ( $\text{C}_6$ ), 115.6 (d,  $J = 21.5$ ,  $\text{C}_{10}$ ), 129.4 (d,  $J = 8.4$ ,  $\text{C}_9$ ), 132.0 (d,  $J = 3.1$ ,  $\text{C}_8$ ), 138.5 ( $\text{C}_3$ ), 160.2 ( $\text{C}_5$ ), 162.6 (d,  $J = 246.1$ ,  $\text{C}_{11}$ ), 191.7 ( $\text{C}_2$ ).

### 2.5.9.2. Preparació de 2-(3,5-bis(4-fluorobenziloxi)fenil)-2-trimetilsiloxiacetonitril, **63**

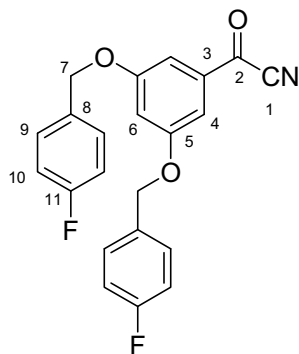
Es va seguir el procediment descrit a l'apartat **2.5.1.1**. A partir de 400 mg de **62** (1.130 mmol, 1.00 eq), 4 mg de ZnI<sub>2</sub> (0.010 mmol, 0.01 eq) i 160 µL de TMSCN (1.240 mmol, 1.1 eq) en 4.0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. Després de 10 min es va comprovar per CCF que la reacció ja havia finalitzat. S'evaporaren els volàtils i es varen obtenir 518 mg de **63** (1.13 mmol, 100%) purs.



**Compost 63:** Oli groc dens.  $R_f = 0.5$  (Hexà/AcOEt 80:20). **Masses (Cl/NH<sub>3</sub>):**  $[M] = 453.3$ , trobat  $[M + 1]^+ = 453.6$ ,  $[M + NH_4]^+ = 470.7$ . **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz):  $\delta$  0.22 (s, 9H, H<sub>12</sub>), 5.00 (s, 4H, H<sub>7</sub>), 5.40 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 6.57 (t,  $J = 2.2$ , 1H, H<sub>6</sub>), 6.69 (d,  $J = 2.2$ , 2H, H<sub>4</sub>), 7.07 (t,  $J = 8.7$ , 4H, H<sub>10</sub>), 7.39 (dd,  $J = 5.4$ , 8.6, 4H, H<sub>9</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  -0.3 (C<sub>12</sub>), 63.5 (C<sub>2</sub>), 69.6 (C<sub>7</sub>), 102.8 (C<sub>6</sub>), 105.5 (C<sub>4</sub>), 115.6 (d,  $J = 21.4$ , C<sub>10</sub>), 119.0 (C<sub>1</sub>), 129.4 (d,  $J = 8.2$ , C<sub>9</sub>), 132.2 (d,  $J = 3.2$ , C<sub>8</sub>), 138.5 (C<sub>3</sub>), 160.1 (C<sub>5</sub>), 162.6 (d,  $J = 247.3$ , C<sub>11</sub>).

### 2.5.9.3. Preparació de 2-(3,5-bis(4-fluorobenziloxi)fenil)-2-oxoacetonitril, **64**

Es va seguir el procediment general descrit a l'apartat **2.5.2.1**. Es va partir de 486 mg de **63** (1.069 mmol, 1.00 eq) i 470 mg de PCC (2.138 mmol, 2.00 eq) en 5.0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Després de 4 h a t.a. i el *workup* adient s'obtingueren 388 mg de **64** (1.017 mmol, 95%) com a sòlid grogós.

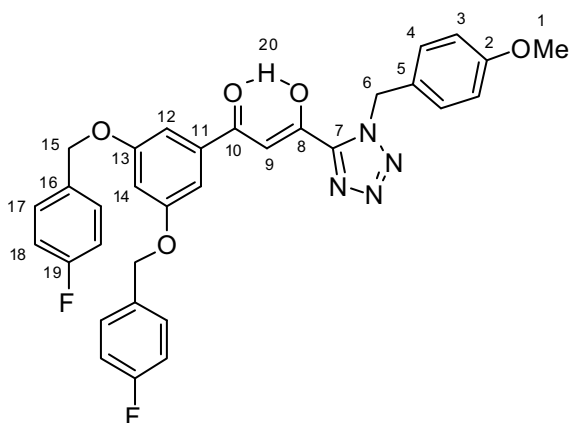


**Compost 64:** Sòlid grogós. **Masses (Cl/NH<sub>3</sub>):**  $[M] = 379.3$ , trobat producte hidrolitzat (àcid carboxílic)  $[M + 1] = 370.7$ ,  $[M + 18]^+ = 387.6$ . **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz):  $\delta$  5.06 (s, 4H, H<sub>7</sub>), 6.94 (t,  $J = 2.0$ , 1H, H<sub>6</sub>), 7.09 (t,  $J = 8.6$ , 4H, H<sub>10</sub>), 7.33 (d,  $J = 2.2$ , 2H, H<sub>4</sub>), 7.40 (dd,  $J = 5.4$ , 8.4, 4H, H<sub>9</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  69.9 (C<sub>7</sub>), 108.9 (C<sub>4</sub>), 111.1 (C<sub>6</sub>), 112.7 (C<sub>1</sub>), 115.7 (d,  $J = 21.8$ , C<sub>10</sub>), 129.5 (d,  $J = 8.3$ , C<sub>9</sub>), 131.4 (d,  $J = 3.3$ , C<sub>8</sub>), 135.1 (C<sub>3</sub>), 160.3 (C<sub>5</sub>), 162.7 (d,  $J = 247.5$ , C<sub>11</sub>), 167.4 (C<sub>2</sub>).

### 2.5.9.4. Preparació de 1-(3,5-bis(4-fluorobenziloxi)fenil)-3-(1-(4-metoxibenzil)-1H-tetrazol-5-il)propà-1,3-diona, **66**

Es van diluir 0.66 mL de LiHMDS (solució comercial 1M en THF, 0.660 mmol, 2.50 eq) en 2.0 mL de THF anh. i sota atmosfera d'argó. Es va refredar a -90 °C. A continuació s'hi transferí, via cànula, una solució formada per 61 mg de la metilcetona **2** (0.265 mmol, 1.00 eq) en 1 mL de THF anh. es va rentar amb 0.25 mL més de THF anh. i fred. La mescla es va agitar durant 5 min a -90 °C i a continuació s'hi van afegir 111 mg del cianur d'acil **64** (0.291 mmol, 1.10 eq) dissolts en 1 mL de THF anh. i refredat a -90 °C. Es va rentar novament amb 0.25 mL més de THF anh. i fred. La mescla de reacció, de color ataronjat intens, s'agità durant 15 min a -90 °C i després es va aturar

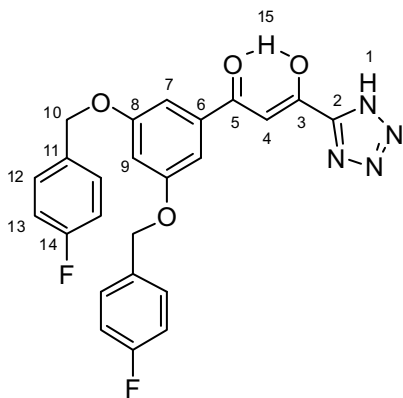
addicionant 3 mL d'HCl 1M, tot perdent el color taronja i quedant de color groc. En deixar temperar la mescla s'addicionaren 10 mL AcOEt i se separaren les fases. S'extraí novament amb 2x10 mL AcOEt. El conjunt de fases orgàniques es va rentar amb 5 mL H<sub>2</sub>O i assecar, en primer lloc amb 5 mL de solució aquosa saturada de NaCl i després sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. Es va filtrar i s'evaporaren els volàtils al buit. El residu obtingut fou purificat per cromatografia en columna *flash* (Hexà/AcOEt 80:20) i es van obtenir 25 mg de **66** (0.043 mmol, 16%) pur. Es van obtenir altres fraccions on el producte estava impurificat.



**Compost 66:** Oli groc. **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ 3.78 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 5.06 (s, 4H, H<sub>15</sub>), 5.93 (s, 2H, H<sub>6</sub>), 6.79 (t, *J* = 2.23, 1H, H<sub>14</sub>), 6.87 (d, *J* = 8.75, 2H, H<sub>3</sub>), 7.09 (t, *J* = 8.68, 4H, H<sub>18</sub>), 7.21 (d, *J* = 2.27, 2H, H<sub>12</sub>), 7.30 (s, 1H, H<sub>9</sub>), 7.37-7.44 (m, 6H, H<sub>4</sub> + H<sub>17</sub>), >15 (sa, 1H, H<sub>20</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ 52.6 (C<sub>6</sub>), 55.3 (C<sub>1</sub>), 69.7 (C<sub>15</sub>), 97.0 (C<sub>9</sub>), 106.5 (C<sub>12</sub>), 107.6 (C<sub>14</sub>), 114.3 (C<sub>3</sub>), 115.6 (d, *J* = 21.6, C<sub>18</sub>), 125.9 (C<sub>5</sub>), 129.4 (d, *J* = 8.2, C<sub>17</sub>), 130.1 (C<sub>4</sub>), 131.9 (d, *J* =

21.6, C<sub>16</sub>), 134.9 (C<sub>11</sub>), 149.0 (C<sub>7</sub>), 160.0 (C<sub>2</sub> + C<sub>13</sub>), 162.6 (d, *J* = 246.8, C<sub>19</sub>), 176.7 (C<sub>10</sub>), 183.0 (C<sub>8</sub>).

#### 2.5.9.5. Preparació de 1-(3,5-bis(4-fluorobenziloxi)fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)propan-1,3-diona, **70**



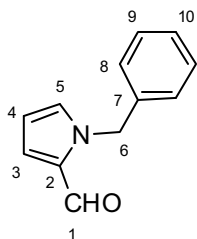
**Compost 70:** No es va poder preparar.

#### 2.5.10. Proves d'obtenció d'1-(1-benzil-1H-pirrol-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)propà-1,3-diona, **78**

##### 2.5.10.1. Preparació de 1-benzil-1H-pirrol-2-carbaldehid,<sup>30</sup> **79**

En un matràs de fons rodó de 250 mL es varen dissoldre 5.00 g de pirrol-2-carbaldehid (51.520 mmol, 1.00 eq) i 1.70 g de Bu<sub>4</sub>NBr (5.150 mmol, 0.1 eq) en 50 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A continuació s'hi van addicionar 7.20 mL de BnBr (59.250 mmol, 1.15 eq) i la mescla fou refredada a 0 °C. Un cop fred s'hi afegí finalment una solució de 14.40 g de NaOH (7.00 eq) en 29 mL d'aigua, durant un període d'uns 15 min. Acabada l'addició es portà la mescla a reflux durant 1 h i a t.a. durant tota la nit (unes 15 h). Es va diluir la mescla amb 100 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i 50 mL d'aigua. Se separaren es fases i la

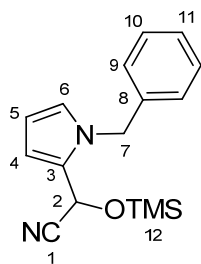
fase orgànica es va rentar amb 50 mL HCl 2M i a continuació amb 50 mL NaHCO<sub>3</sub> sat. S'asseca la fase orgànica resultant amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. i s'evaporà el dissolvent al buit. El residu fosc que s'obtingué fou purificat per cromatografia en columna *flash* (Hexà/AcOEt 90:10 fins 80:20) tot obtenint-se 9.50 g de **79** (51.29 mmol, 99%) com a oli lleugerament vermell.



**Compost 79:** Oli lleugerament vermellós.  $R_f = 0.5$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ 5.55 (s, 2H, H<sub>6</sub>), 6.26 (t,  $J = 3.4$ , 1H, H<sub>4</sub>), 6.96 (d,  $J = 3.5$ , 2H, H<sub>3</sub> + H<sub>5</sub>), 7.14 (dd,  $J = 1.5, 6.7$ , 2H, H<sub>9</sub>), 7.22-7.32 (m, 3H, H<sub>8</sub> + H<sub>10</sub>), 9.55 (s, 1H, H<sub>1</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ 51.9 (C<sub>6</sub>), 110.1 (C<sub>4</sub>), 124.7 (C<sub>3</sub>), 127.2 (C<sub>8</sub>), 127.6 (C<sub>10</sub>), 128.6 (C<sub>9</sub>), 131.3 (C<sub>5</sub>), 131.5 (C<sub>2</sub>), 137.5 (C<sub>7</sub>), 179.4 (C<sub>1</sub>).

### 2.5.10.2. Preparació de 2-(1-benzil-1H-pirrol-2-il)-2-(trimetilsililoxi)acetonitril, **80**

Es varen dissoldre, sota atmosfera de N<sub>2</sub>, 1050 mg de **79** (5.67 mmol, 1.0 eq) en 13 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. Es va refredar la mescla a 0 °C i s'hi afegiren 18 mg de ZnI<sub>2</sub> (0.01 eq) i a continuació 780 μL de TMSCN (5.95 mmol, 1.05 eq). Es va retirar el bany de gel-aigua i es deixà agitant a t.a. durant 1 h, temps durant el que es va poder comprovar per CCF que s'havia consumit tot el material de partida. S'evaporaren els volàtils al buit i s'obtingueren 1.62 g de **80** (5.67 mmol, 100%) com a oli lleugerament taronja. El producte resta lleugerament impurificat amb el ZnI<sub>2</sub>.



**Compost 80:** Oli lleugerament ataronjat.  $R_f = 0.7$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ 0.09 (s, 9H, H<sub>12</sub>), 5.19 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 5.45 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 6.13 (dd,  $J = 2.8, 3.7$ , 1H, H<sub>5</sub>), 6.36 (dd,  $J = 1.8, 2.8$ , 1H, H<sub>6</sub>), 7.07 (d,  $J = 7.1$ , 2H, H<sub>10</sub>), 7.31 (m, 3H, H<sub>9</sub> + H<sub>11</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ -0.4 (C<sub>12</sub>), 50.8 (C<sub>7</sub>), 57.2 (C<sub>2</sub>), 107.8 (C<sub>5</sub>), 110.6 (C<sub>4</sub>), 118.1 (C<sub>1</sub>), 124.8 (C<sub>6</sub>), 126.2 (C<sub>3</sub>), 126.8 (C<sub>9</sub>), 127.7 (C<sub>11</sub>), 128.7 (C<sub>10</sub>), 137.3 (C<sub>8</sub>).

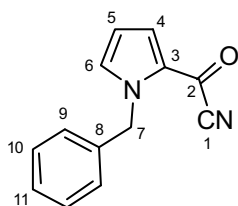
### 2.5.10.3. Preparació del cianur de 1-benzil-1H-pirrol-2-carbonil, **81**

#### 2.5.10.3.1. Seguint el procediment general descrit a l'apartat 2.5.2.1.

Es va partir de 1.556 g de **80** (5.470 mmol, 1.00 eq) dissolts en 13 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i s'hi transferiren 2.40 g de PCC (10.940 mmol, 2.00 eq). Es va agitar durant 4 h a t.a. Després del *work-up* adient es va obtenir una pasta negra on no s'hi va detectar el producte esperat, **81**.

#### 2.5.10.3.2. Seguint el procediment general descrit a l'apartat 2.5.2.3.

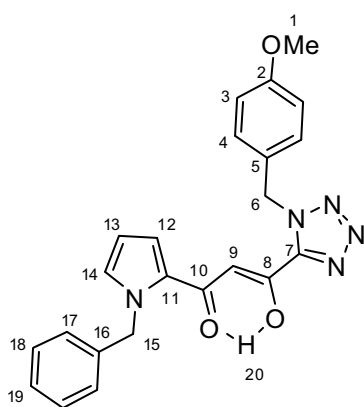
Es va partir de 2.30 g de **80** (8.090 mmol, 1.00 eq) dissolts en 10 mL de dioxà (no anhidre) i s'hi transferiren molt lentament 2.12 mg de DDQ (8.890 mmol, 1.10 eq) dissolts en 60 mL més de dioxà. La mescla es va deixar evolucionar a t.a. durant tota la nit. Després de filtrar sobre Celite i evaporar el dissolvent al rotavapor, va ser necessària la purificació del residu per cromatografia en columna *flash* (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Es van obtenir 1.13 g del cianur d'acil **81** (5.380 mmol, 66%) com a oli groc que posteriorment va solidificar.



**Compost 81:** Sòlid blanc.  $R_f = 0.6$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400.1 MHz):  $\delta$  5.49 (s, 2H,  $\text{H}_7$ ), 6.37 (dd,  $J = 2.4, 4.4$ , 1H,  $\text{H}_5$ ), 7.12 (m, 2H,  $\text{H}_9$ ), 7.17 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 7.26-7.35 (m, 3H,  $\text{H}_{10} + \text{H}_{11}$ ), 7.41 (dd,  $J = 1.7, 4.4$ , 1H,  $\text{H}_6$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  52.8 ( $\text{C}_7$ ), 111.9 ( $\text{C}_5$ ), 113.7 ( $\text{C}_1$ ), 127.3 ( $\text{C}_9$ ), 128.2 ( $\text{C}_{11}$ ), 128.5 ( $\text{C}_4$ ), 128.9 ( $\text{C}_{10}$ ), 129.3 ( $\text{C}_3$ ), 135.9 ( $\text{C}_6$ ), 136.0 ( $\text{C}_8$ ), 154.2 ( $\text{C}_2$ ).

#### 2.5.10.4. Preparació de 1-(1-benzil-1H-pirrol-2-yl)-3-(1-(4-metoxibenzil)-1H-tetrazol-5-yl)prop-1,3-diona, 82

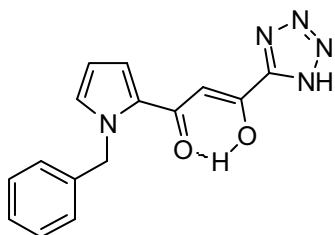
Es varen dissoldre 246  $\mu\text{L}$  de bis(trimetilsilil)amina (1.168 mmol, 2.5 eq) en 4 mL de THF anh. i sota atmosfera d'argó. La solució fou refredada a  $-78^\circ\text{C}$  i s'hi afegiren 0.73 mL de BuLi 1.6 M en hexans (1.168 mmol, 2.5 eq). Es va deixar pujar la temperatura fins a t.a. i es va refredar novament a  $-78^\circ\text{C}$ . Un cop refredat s'hi van afegir 108 mg de la metil cetona **2** (0.467 mmol, 1.0 eq) dissolta en 1.5 mL de THF anh. i refredada també a  $-78^\circ\text{C}$ . La mescla s'agità durant 5 minuts i a continuació s'hi va addicionar una segona solució del cianur d'acil **81** formada per 108 mg (0.514 mmol, 1.1 eq) dissolts en 1.5 mL més de THF anh. i refredada novament a  $-78^\circ\text{C}$ . La mescla fou agitada a  $-78^\circ\text{C}$  durant 30 min i a continuació es va deixar pujar la T lentament fins a t.a., tot deixant evolucionar la reacció durant 3 h més. Després d'aquest temps s'aturà tot addicionant 10 mL d'HCl 1M i extraient amb 4x10 mL AcOEt. El conjunt de fases orgàniques es va assecar amb 5 mL de NaCl sat. i sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh. S'evaporaren els volàtils al buit i el residu obtingut es va purificar per cromatografia en columna *flash* ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /acetona 95:5) tot obtenint-se 24 mg de **82** (0.058 mmol, 12%).



**Compost 82:** Oli groc.  $R_f = 0.4$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400.1 MHz):  $\delta$  3.77 (s, 3H,  $\text{H}_1$ ), 5.64 (s, 2H,  $\text{H}_{15}$ ), 5.84 (s, 2H,  $\text{H}_6$ ), 6.30 (dd,  $J = 2.5, 4.2$ , 1H,  $\text{H}_{13}$ ), 6.84 (d,  $J = 8.8$ , 2H,  $\text{H}_3$ ), 7.03 (dd,  $J = 1.7, 2.5$ , 1H,  $\text{H}_{14}$ ), 7.11 (s, 1H,  $\text{H}_9$ ), 7.12 (m, 2H,  $\text{H}_{17}$ ), 7.20 (dd,  $J = 1.7, 4.2$ , 1H,  $\text{H}_{12}$ ), 7.27-7.32 (m, 3H,  $\text{H}_{18} + \text{H}_{19}$ ), 7.34 (d,  $J = 8.8$ , 2H,  $\text{H}_4$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  52.4 ( $\text{C}_6$ ), 53.1 ( $\text{C}_{15}$ ), 55.2 ( $\text{C}_1$ ), 99.5 ( $\text{C}_9$ ), 110.4 ( $\text{C}_{13}$ ), 114.2 ( $\text{C}_3$ ), 121.3 ( $\text{C}_{12}$ ), 126.2 ( $\text{C}_5$ ), 126.8 ( $\text{C}_{17}$ ), 127.6 ( $\text{C}_{19}$ ), 128.1 ( $\text{C}_{11}$ ), 128.7 ( $\text{C}_{18}$ ), 130.0 ( $\text{C}_4$ ), 132.9 ( $\text{C}_{14}$ ), 137.7 ( $\text{C}_{16}$ ), 148.9 ( $\text{C}_7$ ), 159.9 ( $\text{C}_2$ ), 162.8 ( $\text{C}_{10}$ ), 182.7 ( $\text{C}_8$ ).

#### 2.5.10.5. Prova d'obtenció d'1-(1-benzil-1H-pirrol-2-yl)-3-(1H-tetrazol-5-yl)prop-1,3-diona, 78

En un vial es van dissoldre 18 mg de **82** (0.043 mmol, 1.00 eq) en 0.2 mL de TFA i s'hi van afegir 7  $\mu\text{L}$  de  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (0.043 mmol, 1.0 eq). Es va portar a reflux durant 1 h i es va comprovar per CCF ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) que s'havia consumit tot el material de partida. Es va evaporar a sequedat i es va rentar amb petits volums d'hexà. Finalment, el residu fou analitzat per RMN de  $^1\text{H}$  tot mostrant que s'havia degradat tot el producte.

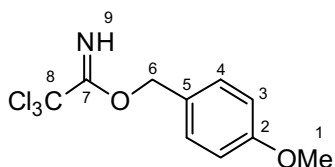


**Compost 78:** Aquest compost no es va poder preparar mitjançant el mètode anterior.

### 2.5.11. Preparació d'1-(4-azido-5-((4-metoxibenziloxi)metil)-tetrahidrofuran-2-il)-3-((1E,4Z)-5-(4-(4-fluorobenzil)-3-metoxifenil)-5-hidroxi-3-oxopenta-1,4-dienil)-5-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona, 105

#### 2.5.11.1. Preparació de 4-metoxibenzil-2,2,2-tricloroacetimidat,<sup>74</sup> 103

En un matràs de fons rodó de 50 mL es van pesar 628 mg de PMBOH (4.545 mmol, 1.0 eq) i 14 mg de Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> (0.040 mmol, 0.01 eq) i es va dissoldre tot en 11 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A continuació es va refredar a 0 °C i s'hi van afegir 11 mL d'una solució de KOH al 50% en aigua. Es va agitar durant uns minuts i a continuació s'hi afegiren 560 µL de tricloroacetnitril (5.454 mmol, 1.2 eq) lentament. La mescla de reacció es va agitar durant 30 min a 0 °C i 2 h més a t.a. Les fases es van separar i la fase aquosa es va extreure amb 2x12 mL més de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Es conjunt de fases orgàniques es va assecar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., filtrar i evaporar a sequedat. Es van obtenir 1.328 g d'oli incolor que va resultar ser **103** pur per <sup>1</sup>H-RMN.



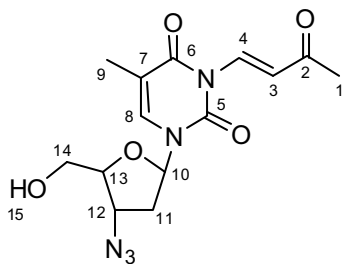
**Compost 103:** Oli incolor. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ 3.81 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 5.27 (s, 2H, H<sub>6</sub>), 6.91 (d, *J* = 8.7, 2H, H<sub>3</sub>), 7.37 (d, *J* = 8.7, 2H, H<sub>4</sub>), 8.36 (sa, 1H, H<sub>9</sub>). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ 55.3 (C<sub>1</sub>), 70.7 (C<sub>6</sub>), 91.5 (C<sub>8</sub>), 113.9 (C<sub>3</sub>), 127.5 (C<sub>5</sub>), 129.7 (C<sub>4</sub>), 159.7 (C<sub>2</sub>), 162.6

(C<sub>7</sub>).

#### 2.5.11.2. Preparació de (E)-1-(4-azido-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-5-metil-3-(3-oxobut-1-enil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, 101

En un matràs de fons rodó es varen pesar 602 mg d'AZT (1.946 mmol, 1.0 eq) i 24 mg de DMAP (0.195 mmol, 0.1 eq). Es va purgar amb nitrogen i es va dissoldre la mescla en 5 mL de piridina anh. A continuació s'hi van afegir 195 µL de 3-butin-2-ona (2.433 mmol, 1.25 eq) gota a gota i es va agitar la mescla de reacció durant 2 h a t.a., temps en què es va poder comprovar per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 1:1) que ja s'havia consumit tot el material de partida. Es van evaporar els volàtils al buit i el residu es va purificar per cromatografia en columna *flash* (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (1:1)) tot obtenint-se 725 mg (1.921 mmol, 99%) de **101** com a oli molt dens.



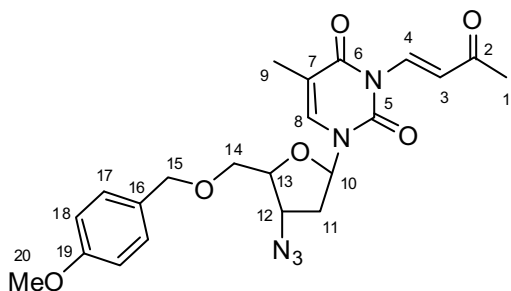


**Compost 101:** Escuma blanca.  $R_f = 0.4$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  (65:35)). **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400.1 MHz):  $\delta$  1.93 (d,  $J = 0.8$ , 3H,  $\text{H}_9$ ), 2.34 (s, 3H,  $\text{H}_1$ ), 2.45 (t,  $J = 6.3$ , 2H,  $\text{H}_{11}$ ), 2.90 (m, 1H,  $\text{H}_{15}$ ), 3.83 (m, 1H,  $\text{H}_{14}$ ), 4.05 (m, 2H,  $\text{H}_{13} + \text{H}_{14}$ ), 4.41 (m, 1H,  $\text{H}_{12}$ ), 6.15 (t,  $J = 6.3$ , 1H,  $\text{H}_{10}$ ), 7.33 (d,  $J = 15.0$ , 1H,  $\text{H}_3$ ), 7.66 (d,  $J = 0.8$ , 1H,  $\text{H}_8$ ), 8.13 (d,  $J = 15.0$ , 1H,  $\text{H}_4$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  14.0 ( $\text{C}_9$ ), 28.8 ( $\text{C}_1$ ), 38.0 ( $\text{C}_{11}$ ), 60.0 ( $\text{C}_{12}$ ), 61.9 ( $\text{C}_{14}$ ), 85.1 ( $\text{C}_{10}$ ), 87.6 ( $\text{C}_{13}$ ), 110.1 ( $\text{C}_7$ ), 122.2 ( $\text{C}_3$ ), 134.2 ( $\text{C}_4$ ), 135.6 ( $\text{C}_8$ ), 149.9 ( $\text{C}_5$ ), 162.2 ( $\text{C}_6$ ), 198.5 ( $\text{C}_2$ ).

### 2.5.11.3. Preparació de (*E*)-1-(4-azido-5-((4-metoxibenziloxi)metil)-tetrahidrofuran-2-il)-5-metil-3-(3-oxobut-1-enil)pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona, **104**

#### 2.5.11.3.1. Emprant CSA com a catalitzador àcid

En un matràs de 10 mL de capacitat es varen pesar 67 mg de **101** (0.178 mmol, 1.0 eq) i 50 mg del tricloroacetimidat **103** (0.178 mmol, 1.0 eq). Es va purgar el sistema amb nitrogen i es dissolgué la mescla en 1.5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh. A continuació es va submergir en un bany a 0 °C i s'hi afegiren 4 mg de CSA (0.018 mmol, 0.1 eq) tot deixant pujar la temperatura fins a t.a. lentament. Després de 24 hores en agitació sembla que la reacció resta aturada, pel que s'hi addicionen 100 mg més de **103** (0.356, 2.0 eq) i 100 mg (0.356 mmol, 2.0 eq) més després de 24 h més (5 eq en total). Al final ja no sembla que millori més l'avenç en afegir més **103** pel que es decideix aturar la reacció tot afegint 2 mL de  $\text{NaHCO}_3$  sat. S'extreu amb 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i s'assequen el conjunt de fases orgàniques amb  $\text{NaSO}_4$  anh. Es filtra i evaporen els volàtils. El residu obtingut es purifica per cromatografia en columna *flash* ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  9:1). S'obtingueren 52 mg de **104** (0.105 mmol, 59%) com a oli dens. També es va recuperar el material de partida que no havia reaccionat (30%).



**Compost 104:** Oli incolor.  $R_f = 0.5$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  (90:10)). **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400.1 MHz):  $\delta$  1.69 (d,  $J = 1.0$ , 3H,  $\text{H}_9$ ), 2.31 (s, 3H,  $\text{H}_1$ ), 2.34 (m, 1H,  $\text{H}_{11}$ ), 2.45 (m, 1H,  $\text{H}_{11}$ ), 3.66 (m, 1H,  $\text{H}_{14}$ ), 3.86 (m, 1H,  $\text{H}_{14}$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{H}_{20}$ ), 4.05 (td,  $J = 2.3, 4.8$ , 1H,  $\text{H}_{13}$ ), 4.31 (td,  $J = 5.3, 6.7$ , 1H,  $\text{H}_{12}$ ), 4.54 (m, 2H,  $\text{H}_{15}$ ), 6.23 (t,  $J = 6.0$ , 1H,  $\text{H}_{10}$ ), 6.89 (d,  $J = 8.7$ , 2H,  $\text{H}_{18}$ ), 7.24 (d,  $J = 8.7$ , 2H,  $\text{H}_{17}$ ), 7.32 (d,  $J = 15.0$ , 1H,  $\text{H}_3$ ), 7.66 (d,  $J = 1.2$ , 1H,  $\text{H}_8$ ), 8.12 (d,  $J = 15.0$ , 1H,  $\text{H}_4$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  13.0 ( $\text{C}_9$ ), 28.3 ( $\text{C}_1$ ), 38.2 ( $\text{C}_{11}$ ), 55.3 ( $\text{C}_{20}$ ), 60.1 ( $\text{C}_{12}$ ), 64.9 ( $\text{C}_{14}$ ), 73.4 ( $\text{C}_{15}$ ), 83.7 ( $\text{C}_{13}$ ), 85.7 ( $\text{C}_{10}$ ), 109.7 ( $\text{C}_7$ ), 114.0 ( $\text{C}_{18}$ ), 121.8 ( $\text{C}_3$ ), 129.0 ( $\text{C}_{16}$ ), 129.3 ( $\text{C}_{17}$ ), 133.8 ( $\text{C}_4$ ), 134.2 ( $\text{C}_3$ ), 149.4 ( $\text{C}_5$ ), 159.6 ( $\text{C}_{19}$ ), 162.0 ( $\text{C}_6$ ), 198.6 ( $\text{C}_2$ ).

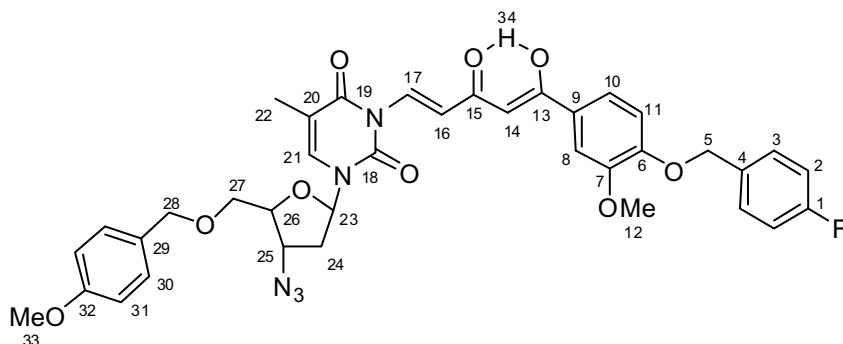
#### 2.5.11.3.2. Emprant TfOH com a catalitzador àcid

En un matràs de 10 mL de capacitat es varen pesar 377 mg de **101** (1.000 mmol, 1.0 eq) i es van dissoldre en 4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh. sota atmosfera de nitrogen. A continuació s'addicionà una solució formada per 940 mg del tricloroacetimidat **103** (3.330 mmol, 3.3 eq) en 0.5 mL més de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh. i es va refredar a 0 °C. Finalment s'hi varen afegir 18  $\mu\text{L}$  de TfOH (0.200 mmol, 0.2 eq) i es va portar la mescla a reflux

durant 24 h. Es va aturar la reacció tot diluint amb 3 mL de NaHCO<sub>3</sub> sat. i es va extreure amb 2x15 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El conjunt de fases orgàniques s'assecaren sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., es filtraren i s'evaporaren a sequedat. El residu obtingut es purifica per cromatografia en columna *flash* (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 9:1). S'obtingueren 155 mg de **104** (0.312 mmol, 31%) com a oli dens incolor. També es va recuperar el material de partida que no havia reaccionat (52%).

#### 2.5.11.4. Preparació d'1-(4-azido-5-((4-metoxibenziloxi)metil)-tetrahidrofuran-2-il)-3-((1E,4Z)-5-(4-(4-fluorobenzil)-3-metoxifenil)-5-hidroxi-3-oxopenta-1,4-dienil)-5-metilpirimidine-2,4(1H,3H)-diona, **105**

En un matràs de fons rodó de 10 mL purgat amb Ar, es van diluir 231 µL d'una solució de LiHMDS 1M en THF (0.231 mmol, 2.2 eq) en 1.0 mL de THF anh. La solució es va refredar a -90 °C i un cop refredada s'hi va afegir, via cànula, una solució formada per 52 mg de **104** (0.105 mmol, 1.0 eq) en 0.5 mL de THF anh. també a -90 °C. Es va rentar amb 0.5 mL més de THF anh. i a -90 °C. S'agità la mescla durant 5 min i a continuació s'hi afegí una segona solució formada per 33 mg de **61** (0.115 mmol, 1.1 eq) dissolts en 0.5 mL de THF anh. i a -90 °C. Finalment es va rentar amb 0.5 mL més de THF fred i es va deixar pujar la temperatura lentament fins arribar a 0 °C en 2 h (durant aquest temps la mescla va prenent color ataronjat). Passat aquest temps s'havien consumit pràcticament tots els materials de partida segons mostrava la CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 80:20). Es va aturar la reacció afegint 2 mL HCl 1M i es va extreure amb 3x10 mL AcOEt. Es va rentar amb 5 mL aigua i es va assecar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. la fase orgànica, que a continuació és va filtrar i evaporar a sequedat. El residu es va purificar per cromatografia en columna *flash* tot obtenint-se 28 mg de **105** (0.037 mmol, 35 %) com a sòlid groc. Sembla que part del producte podria quedar fortament retintut a la sílica, ja que queda tenyida de color groc intens. Això explicaria el baix rendiment de la purificació.



**Compost 105:**  
Sòlid groc.  $R_f = 0.9$   
(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / AcOEt  
(8:2)). **RMN de <sup>1</sup>H**  
(CDCl<sub>3</sub>, 400.1  
MHz): δ 1.71 (d,  $J$   
= 1.0, 3H, H<sub>22</sub>),  
2.41 (m, 2H, H<sub>24</sub>),  
3.76 (m, 2H, H<sub>27</sub>),  
3.81 (s, 3H, H<sub>33</sub>),

3.95 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 4.05 (td,  $J = 2.4, 4.9$ , 1H, H<sub>26</sub>), 4.31 (td,  $J = 5.4, 6.9$ , 1H, H<sub>25</sub>), 4.56 (m, 2H, H<sub>28</sub>), 5.17 (s, 2H, H<sub>5</sub>), 6.22 (s, 1H, H<sub>14</sub>), 6.26 (t,  $J = 6.0$ , 1H, H<sub>23</sub>), 6.90 (d,  $J = 8.7$ , 2H, H<sub>30</sub>), 6.91 (d,  $J = 8.5$ , 1H, H<sub>7</sub>), 7.06 (t,  $J = 8.7$ , 2H, H<sub>2</sub>), 7.24 (d,  $J = 8.7$ , 2H, H<sub>30</sub>), 7.30 (d,  $J = 14.6$ , 1H, H<sub>16</sub>), 7.42 (dd,  $J = 5.3, 8.7$ , 2H, H<sub>3</sub>), 7.47 (dd,  $J = 2.0, 8.5$ , 1H, H<sub>8</sub>), 7.52 (d,  $J = 2.0$ , 1H, H<sub>10</sub>), 7.65 (d,  $J = 1.1$ , 1H, H<sub>21</sub>), 8.23 (d,  $J = 14.6$ , 1H, H<sub>17</sub>), > 16 (sa, 1H, H<sub>34</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ 13.1 (C<sub>22</sub>), 38.3 (C<sub>24</sub>), 55.3 (C<sub>33</sub>), 56.0 (C<sub>12</sub>), 60.1 (C<sub>25</sub>), 68.8 (C<sub>27</sub>), 70.2 (C<sub>5</sub>), 73.4 (C<sub>28</sub>), 83.7 (C<sub>26</sub>), 85.8 (C<sub>23</sub>), 97.8 (C<sub>14</sub>), 109.8 (C<sub>20</sub>), 110.2 (C<sub>10</sub>), 112.6 (C<sub>7</sub>), 114.0 (C<sub>31</sub>), 115.6 (d,  $J = 21.5$ , C<sub>2</sub>), 118.4 (C<sub>16</sub>), 121.3 (C<sub>8</sub>), 129.1 (C<sub>9</sub>), 129.2 (d,  $J = 8.3$ , C<sub>3</sub>), 129.3 (C<sub>30</sub>), 129.7 (C<sub>29</sub>), 130.1 (C<sub>17</sub>), 132.1 (d,  $J = 3.4$ , C<sub>4</sub>), 133.9 (C<sub>21</sub>), 149.5 (C<sub>6</sub>), 149.5 (C<sub>11</sub>), 151.8 (C<sub>18</sub>), 159.6 (C<sub>32</sub>), 162.1 (C<sub>19</sub>), 162.5 (d,  $J = 246.5$ , C<sub>1</sub>), 177.9 (C<sub>15</sub>), 189.1 (C<sub>13</sub>).

## 2.5.12. Preparació de 1-(8-hidroxiquinolin-2-il)-3-fenilpropan-1,3-diona, 140

### 2.5.12.1. Proves de protecció de la 8-hidroxiquinolina-2-carbaldehid

#### 2.5.12.1.1. Amb PMBCl

En un matràs de fons rodó es van dissoldre 300 mg de 8-hidroxiquinolina-2-carbaldehid (1.700 mmol, 1.00 eq) en 4 mL de DMF anh. A continuació s'afegiren 259  $\mu$ L de PMBCl (1.870 mmol, 1.10 eq) a la mescla i es va refredar a 0 °C. Acte seguit es van addicionar 75 mg de NaH (1.870 mmol, 1.10 eq) en petites porcions; la mescla es va tornar de color vermell intens immediatament. Es va portar a t.a. durant la nit. L'endemà l'anàlisi de la reacció per CCF ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (9:1)) va mostrar únicament material de partida. Es van afegir 259  $\mu$ L més de PMBCl (1.870 mmol, 1.10 eq) i es va portar a 80 °C durant 5 h. En aquest cas l'anàlisi per CCF va mostrar únicament productes de degradació.

#### 2.5.12.1.2. Amb BnBr

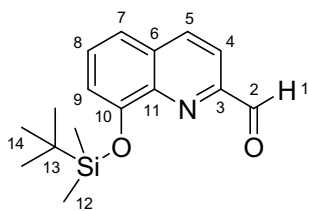
En un matràs de fons rodó es van dissoldre 192 mg de 8-hidroxiquinolina-2-carbaldehid (1.106 mmol, 1.00 eq) en 3 mL d' $^i\text{PrOH}$ . A continuació s'afegiren 161  $\mu$ L de BnBr (1.327 mmol, 1.20 eq) i 68 mg de KOH (1.217 mmol, 1.10 eq) triturat. Finalment la mescla es va portar a reflux durant 15 h. Passat el temps es va filtrar sobre Celite amb AcOEt. La solució ataronjada que s'obté s'evapora a sequedat a pressió reduïda. L'anàlisi del residu per RMN de  $^1\text{H}$  no va mostrar el producte esperat. Únicament es va apreciar material de partida i productes de degradació.

#### 2.5.12.1.3. Amb Ac<sub>2</sub>O

En un matràs de fons rodó es van dissoldre, sota atmosfera de  $\text{N}_2$ , 101 mg de 8-hidroxiquinolina-2-carbaldehid (0.371 mmol, 1.00 eq) en 1 mL de MeCN anh. A continuació s'afegiren 53  $\mu$ L d'AcO<sub>2</sub> (0.557 mmol, 1.50 eq) i 4 mg de  $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  (5 mol%). La mescla es va agitar a t.a. durant una nit i es va comprovar per CCF (Hexà/AcOEt (7:3)) que no havia avançat gens.

#### 2.5.12.1.4. Amb TBSCl: Preparació de 8-(*tert*-butildimetilsililoxi)quinolina-2-carbaldehid, 135

Es van dissoldre 509 mg de 8-hidroxiquinolina-2-carbaldehid (2.88 mmol, 1.00 eq) i 626 mg de TBSCl (4.03 mmol, 1.4 eq) en 4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh. i sota atmosfera de  $\text{N}_2$ . La mescla s'agità durant uns minuts i s'hi varen afegir, de cop, 225 mg d'imidazole (3.60 mmol, 1.25 eq). La mescla de reacció s'enterboleix ràpidament. Es va deixar en agitació constant a t.a. durant la nit. La mescla fou diluïda amb 50 mL d' $\text{Et}_2\text{O}$  i 10 mL d'HCl 0.1 M i es separaren les fases. La fase orgànica fou rentada amb 10 mL d'aigua i 10 mL més de solució aquosa saturada de NaCl. Es va assecar sobre  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anh., filtrar i evaporar el dissolvent al buit. El cru es va purificar per cromatografia en columna *flash* (Hexà/AcOEt 90:10). S'obtingueren 817 mg de **135** (2.85 mmol, 99%).



**Compost 135:** Oli groc.  $R_f = 0.5$  (Hexà/AcOEt (95:5)) **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400.1 MHz):  $\delta$  0.30 (s, 6H,  $\text{H}_{12}$ ), 1.11 (s, 9H,  $\text{H}_{15}$ ), 7.26 (dd,  $J = 1.4, 7.5$ , 1H,  $\text{H}_9$ ), 7.49 (dd,  $J = 1.3, 8.2$ , 1H,  $\text{H}_7$ ), 7.56 (t,  $J = 7.9$ , 1H,  $\text{H}_8$ ), 8.00 (d,  $J = 8.5$ , 1H,  $\text{H}_4$ ), 8.25 (d,  $J = 8.3$ , 1H,  $\text{H}_5$ ), 10.24 (d,  $J = 0.8$ , 1H,  $\text{H}_1$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  -4.0 ( $\text{C}_{12}$ ), 18.8 ( $\text{C}_{13}$ ), 25.8 ( $\text{C}_{14}$ ), 117.3 ( $\text{C}_9$ ), 119.0 ( $\text{C}_4$ ), 120.4 ( $\text{C}_7$ ), 130.0 ( $\text{C}_8$ ), 131.5 ( $\text{C}_6$ ), 137.2 ( $\text{C}_5$ ), 141.9 ( $\text{C}_{11}$ ), 151.4 ( $\text{C}_3$ ), 153.7 ( $\text{C}_{10}$ ), 193.6 ( $\text{C}_2$ ).

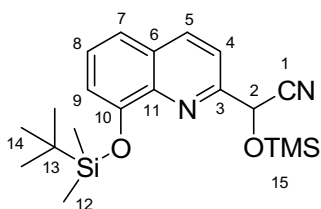
### 2.5.12.2. Preparació de 2-(8-(*tert*-butildimetilsililoxy)quinolin-2-yl)-2-trimethylsilyloxyacetonitril, **138**

#### 2.5.12.2.1. Emprant el mètode descrit a l'apartat 2.5.1.1.

Es varen dissoldre 73  $\mu\text{L}$  de  $\text{TMSCN}$  (0.574 mmol, 1.1 eq) i 150 mg de **135** (0.522 mmol, 1.00 eq) en 2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh. sota atmosfera de  $\text{N}_2$ . A continuació s'hi afegiren 2 mg de  $\text{ZnI}_2$  (0.005 mmol, 0.01 eq) i s'agità durant 2 h a t.a. Es va poder comprovar per CCF que la reacció no havia avançat gens ni mica.

#### 2.5.12.2.2. Emprant el mètode descrit a l'apartat 2.5.1.2.

Es varen dissoldre 215  $\mu\text{L}$  de  $\text{TMSCN}$  (2.169 mmol, 1.2 eq) en 4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh. sota atmosfera de  $\text{N}_2$ . A continuació s'hi afegí, via cànula, una solució formada per 5 mg de  $\text{Bu}_4\text{NCN}$  (1%) en 1 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh. Sobre aquesta mescla s'hi addicionà, gota a gota, 509 mg de **135** (1.771 mmol, 1.0 eq) dissolts en 4 mL més de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh. Es va rentar el baló amb 1 mL més de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh., tot transferint-lo sobre la mescla de reacció novament, i s'agità durant 15 min la mescla. Temps on es va poder comprovar per CCF que s'havia consumit tot el material de partida. S'eliminaren els volàtils al buit i s'obtingué **138** quantitativament (juntament amb un 1% de  $\text{Bu}_4\text{NCN}$ ).



**Compost 138:** Oli groc.  $R_f = 0.7$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400.1 MHz):  $\delta$  0.24 (s, 3H,  $\text{H}_{12}$ ), 0.27 (s, 9H,  $\text{H}_{15}$ ), 0.31 (s, 3H,  $\text{H}_{12}$ ), 1.10 (s, 9H,  $\text{H}_{14}$ ), 5.73 (s, 1H,  $\text{H}_2$ ), 7.21 (dd,  $J = 3.6, 5.3$ , 1H,  $\text{H}_8$ ), 7.44 (d,  $J = 3.6$ , 1H,  $\text{H}_9$ ), 7.45 (d,  $J = 5.3$ , 1H,  $\text{H}_7$ ), 7.71 (d,  $J = 8.5$ , 1H,  $\text{H}_4$ ), 8.22 (d,  $J = 8.5$ , 1H,  $\text{H}_5$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  -4.3 ( $\text{C}_{12}$ ), -4.0 ( $\text{C}_{12}$ ), -0.3 ( $\text{C}_{15}$ ), 18.8 ( $\text{C}_{13}$ ), 25.9 ( $\text{C}_{14}$ ), 65.7 ( $\text{C}_2$ ), 117.9 ( $\text{C}_9$ ), 118.7 ( $\text{C}_1$ ), 119.0 ( $\text{C}_7$ ), 120.4 ( $\text{C}_4$ ), 127.8 ( $\text{C}_8$ ), 129.5 ( $\text{C}_6$ ), 137.8 ( $\text{C}_5$ ), 141.1 ( $\text{C}_{11}$ ), 152.6 ( $\text{C}_{10}$ ), 154.1 ( $\text{C}_3$ ).

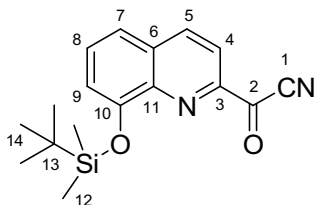
### 2.5.12.3. Preparació de 8-(*tert*-butildimetilsililoxy)quinoline-2-carbonil nitril, **139**

#### 2.5.12.3.1. Emprant el mètode descrit a l'apartat 2.5.2.1.

Es va partir de 129 mg de **138** (0.334 mmol, 1.0 eq) dissolts en 1.5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i s'hi afegiren molt lentament 147 mg de PCC (0.668 mmol, 2.00 eq) en petites porcions. Després de 2 h a t.a. es va comprovar per CCF (Hexà/AcOEt 9:1) que s'havia consumit el material de partida. No obstant, després del *work-up* adient es van obtenir 35 mg de residu fosc on no s'hi va detectar el producte esperat.

### 2.5.12.3.2. Emprant el mètode descrit a l'apartat 2.5.2.3.

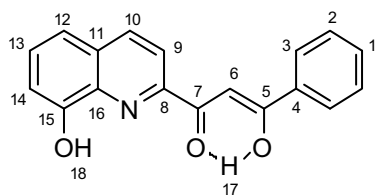
Es va partir de 685 mg de **138** (1.771 mmol, 1.0 eq) dissolts en 2.5 mL de dioxà (no anhidre) i s'hi transferiren molt lentament 466 mg de DDQ (1.948 mmol, 1.1 eq) dissolts en 13 mL més de dioxà. La mescla es va deixar evolucionar a t.a. durant tota la nit. Després de filtrar sobre Celite i evaporar el dissolvent al rotavapor, es varen obtenir 552 mg de **139** (1.771 mmol, 100%).



**Compost 139:** Sòlid groc.  $R_f = \text{N.D.}$  (el producte s'hidrolitza sobre CCF). **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400.1 MHz):  $\delta$  0.32 (s, 6H,  $\text{H}_{12}$ ), 1.10 (s, 9H,  $\text{H}_{14}$ ), 7.26 (dd,  $J = 1.3, 7.7$ , 1H,  $\text{H}_9$ ), 7.50 (dd,  $J = 1.3, 8.2$ , 1H,  $\text{H}_7$ ), 7.62 (t,  $J = 7.9$ , 1H,  $\text{H}_8$ ), 8.05 (d,  $J = 8.5$ , 1H,  $\text{H}_4$ ), 8.29 (d,  $J = 8.5$ , 1H,  $\text{H}_5$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  -4.4 ( $\text{C}_{12}$ ), 18.5 ( $\text{C}_{13}$ ), 25.7 ( $\text{C}_{14}$ ), 114.0 ( $\text{C}_1$ ), 118.5 ( $\text{C}_9$ ), 119.4 ( $\text{C}_7$ ), 120.4 ( $\text{C}_4$ ), 131.5 ( $\text{C}_8$ ), 131.9 ( $\text{C}_6$ ), 137.8 ( $\text{C}_5$ ), 142.0 ( $\text{C}_{11}$ ), 148.4 ( $\text{C}_{10}$ ), 153.9 ( $\text{C}_3$ ), 169.4 ( $\text{C}_2$ ).

### 2.5.12.4. Preparació de 1-(8-hidroxiquinolin-2-il)-3-fenilpropan-1,3-diona, 140

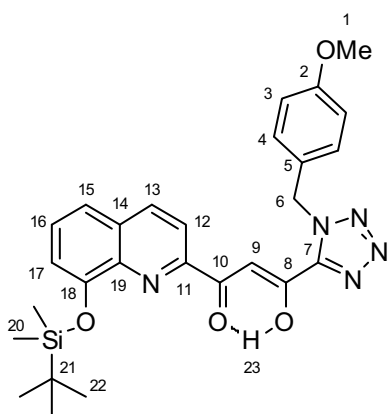
En un matràs de fons rodó es varen dissoldre, sota atmosfera de nitrogen, 170  $\mu\text{L}$  d'HMDS (0.803 mmol, 2.5 eq) en 3 mL de THF anh. i es va refredar a  $-78^\circ\text{C}$ . A continuació s'hi afegiren 492  $\mu\text{L}$  d'una solució 1.6 M en THF de BuLi (2.5 eq). Es va agitar durant 10 min i es va deixar pujar la T lentament a  $0^\circ\text{C}$ , tot refredant a  $-78^\circ\text{C}$  de nou una vegada assolits els  $0^\circ\text{C}$ . Sobre la solució anterior s'hi va transferir lentament una solució de PhCOMe (0.321 mmol, 1.00 eq) en 1.0 mL més de THF anh. fred, emprant-ne 0.5 mL més per rentar bé el matràs. De nou es va deixar pujar la T de la mescla fins a  $0^\circ\text{C}$  lentament i es va refredar a  $-78^\circ\text{C}$ . Una vegada refredada, s'hi va afegir una altra solució formada per 100 mg de **139** (0.321 mmol, 1.00 eq) en 1.0 mL de THF anh. i refredada a  $-78^\circ\text{C}$ , rentant amb 0.5 mL més de THF anh. La mescla de reacció pren color vermell ràpidament. Es va agitar durant 5 min a  $-78^\circ\text{C}$  i es va portar a t.a. durant 20 min, temps durant el que l'anàlisi per CCF ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) va mostrar que s'havia consumit totalment el material de partida. Es va aturar la reacció amb 4 mL de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. i es va diluir amb 15 mL d'AcOEt. Es van separar les fases i es va extreure amb 2x15 mL més d'AcOEt. El conjunt de fases orgàniques fou rentat amb 5 mL d'aigua i assecat amb 5 mL de NaCl sat. i sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh., filtrat i evaporat. El residu fou purificat per cromatografia en columna *flash* emprant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (90:10) com eluent. Es van obtenir 79 mg de **140** (0.271 mmol, 84%) com a sòlid ataronjat.



**Compost 140:** Sòlid groc.  $R_f = 0.3$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (9:1)). **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400.1 MHz):  $\delta$  7.03 (t,  $J = 3.7$ , 1H,  $\text{H}_{14}$ ), 7.16 (d,  $J = 8.2$ , 1H,  $\text{H}_{12}$ ), 7.30 (m, 4H,  $\text{H}_1 + \text{H}_2 + \text{H}_{13}$ ), 7.39 (s, 1H,  $\text{H}_6$ ), 7.83 (d,  $J = 7.2$ , 1H,  $\text{H}_3$ ), 8.05 (m, 2H,  $\text{H}_6$ ), 7.83 (d,  $J = 7.2$ , 1H,  $\text{H}_3$ ), 8.05 (m, 2H,  $\text{H}_9 + \text{H}_{10}$ ),  $> 15$  (sa,  $\text{H}_{18}$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  93.6 ( $\text{C}_6$ ), 110.8 ( $\text{C}_{14}$ ), 118.0 ( $\text{C}_{12}$ ), 119.4 ( $\text{C}_9$ ), 127.4 ( $\text{C}_3$ ), 128.6 ( $\text{C}_4$ ), 128.8 ( $\text{C}_2$ ), 129.7 ( $\text{C}_{11}$ ), 132.8 ( $\text{C}_{13}$ ), 135.0 ( $\text{C}_{16}$ ), 137.4 ( $\text{C}_1 + \text{C}_{10}$ ), 150.4 ( $\text{C}_{15}$ ), 152.6 ( $\text{C}_8$ ), 184.2 ( $\text{C}_5$ ), 185.3 ( $\text{C}_7$ ).

### 2.5.13. Preparació de 1-(8-*tert*-butildimetilsililoxiquinolin-2-il)-3-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-tetrazol-5-il)propà-1,3-diona, **141**

En un matràs de fons rodó es varen dissoldre, sota atmosfera de nitrogen, 155  $\mu\text{L}$  d'HMDS (0.732 mmol, 2.5 eq) en 3 mL de THF anh. i es va refredar a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . A continuació s'hi afegiren 447  $\mu\text{L}$  d'una solució 1.6 M en THF de BuLi (2.5 eq). Es va agitar durant 10 min i es va deixar pujar la temperatura lentament a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , tot refredant a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  de nou una vegada assolits els  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Sobre la solució anterior s'hi va transferir lentament una solució formada per 68 mg de **2** (0.292 mmol, 1.00 eq) en 1.0 mL més de THF anh. fred, emprant-ne 0.5 mL més per rentar bé el matràs, mantenint en tot moment la T a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . A continuació s'hi va afegir una altra solució formada per 100 mg de **139** (0.321 mmol, 1.10 eq) en 1.0 mL de THF anh. i refredada a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , rentant amb 0.5 mL més de THF anh. La mescla de reacció va prendre color vermell ràpidament. Es va agitar durant 5 min a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  i es va comprovar per CCF ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) que s'havien consumit totalment els materials de partida. Es va aturar la reacció amb 7.3 mL d'HCl 0.1 M (2.5 eq) i es va diluir amb 15 mL d'AcOEt. Es van separar les fases i es va extreure amb 2x15 mL més d'AcOEt. El conjunt de fases orgàniques fou rentat amb 5 mL d'aigua i assecat amb 5 mL de NaCl sat. i sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh., filtrat i evaporat. Es van obtenir 145 mg de **141** (0.277 mmol, 95%) com a oli ataronjat.

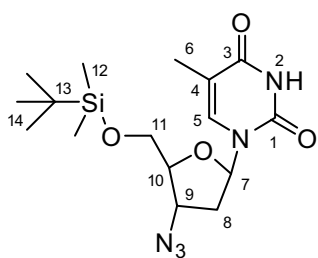


**Compost 141:** Oli taronja.  $R_f = 0.2$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400.1 MHz):  $\delta$  0.32 (s, 6H,  $\text{H}_{20}$ ), 1.13 (s, 9H,  $\text{H}_{22}$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{H}_1$ ), 5.93 (s, 2H,  $\text{H}_6$ ), 6.86 (d,  $J = 8.8$ , 2H,  $\text{H}_3$ ), 7.21 (dd,  $J = 1.4$ , 7.4, 1H,  $\text{H}_{17}$ ), 7.39 (d,  $J = 8.7$ , 2H,  $\text{H}_4$ ), 7.51 (m, 3H,  $\text{H}_9 + \text{H}_{15} + \text{H}_{16}$ ), 8.22 (m, 2H,  $\text{H}_{12} + \text{H}_{13}$ ),  $> 15$  (sa,  $\text{H}_{23}$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  - 4.3 ( $\text{C}_{20}$ ), 25.7 ( $\text{C}_{22}$ ), 29.2 ( $\text{C}_{21}$ ), 52.5 ( $\text{C}_6$ ), 55.2 ( $\text{C}_1$ ), 98.5 ( $\text{C}_9$ ), 114.2 ( $\text{C}_3$ ), 118.5 ( $\text{C}_{14}$ ), 118.8 ( $\text{C}_{12} + \text{C}_{17}$ ), 120.3 ( $\text{C}_{15}$ ), 126.0 ( $\text{C}_5$ ), 129.5 ( $\text{C}_{16}$ ), 130.0 ( $\text{C}_4$ ), 131.0 ( $\text{C}_{19}$ ), 137.2 ( $\text{C}_{13}$ ), 149.0 ( $\text{C}_8$ ), 153.3 ( $\text{C}_{11}$ ), 159.9 ( $\text{C}_2$ ).

### 2.5.14. Preparació de cianur de (*E*)-3-(3-(4-azido-5-(((*tert*-butildimetilsilil)-oxi)-metil)-tetrahydrofuran-2-il)-5-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidropirimidin-1(6*H*)-il)acrilòil, **107**

#### 2.5.14.1. Preparació de 1-(4-azido-5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tetrahydrofuran-2-il)-5-metilpirimidine-2,4(1*H*,3*H*)-diona

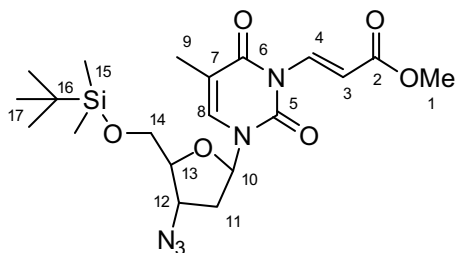
Es varen dissoldre 3.80 g d'AZT (14.22 mmol, 1.00 eq) i 3.094 g de TBSCl (19.19 mmol, 1.40 eq) en 20 mL de DMF anh. A continuació s'hi adicionaren 1.21 g d'imidazole (17.78 mmol, 1.25 eq) i es va agitar la mescla durant 15 min a t.a., tot comprovant per CCF ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  (65:35)) que la reacció era acabada. Es van afegir 200 mL d'aigua i 200 mL d' $\text{Et}_2\text{O}$ . Es separaren les fases i es va extreure amb 2x200 mL més d' $\text{Et}_2\text{O}$  la fase aquosa. El conjunt de fases orgàniques foren rentades amb 5x50 mL d'aigua i assecades amb 100 mL de NaCl sat. i sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh. Es va filtrar i evaporar a sequedat. Es van obtenir 5.414 g d'escuma blanca (14.22 mmol, 100%) que va resultar ser el producte esperat pur.



Escuma blanca.  $R_f = 0.5$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AOEt}$  65:35). **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 0.11 (s, 6H,  $\text{H}_{12}$ ), 0.92 (s, 9H,  $\text{H}_{14}$ ), 1.90 (s, 3H,  $\text{H}_6$ ), 2.21 (m, 1H,  $\text{H}_8$ ), 2.40 (m, 1H,  $\text{H}_8$ ), 3.78 (m, 1H,  $\text{H}_{11}$ ), 3.94 (m, 2H,  $\text{H}_2 + \text{H}_3$ ), 4.22 (m, 1H,  $\text{H}_9$ ), 6.21 (m,  $\text{H}_7$ ), 7.42 (s, 1H,  $\text{H}_5$ ), 9.52 (sa, 1H,  $\text{H}_2$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz): -5.5 ( $\text{C}_{12}$ ), -5.4 ( $\text{C}_{12}$ ), 12.5 ( $\text{C}_6$ ), 18.3 ( $\text{C}_{13}$ ), 25.9 ( $\text{C}_{14}$ ), 37.9 ( $\text{C}_8$ ), 60.4 ( $\text{C}_9$ ), 62.8 ( $\text{C}_{11}$ ), 84.4 ( $\text{C}_{10}$ ), 84.5 ( $\text{C}_7$ ), 111.0 ( $\text{C}_4$ ), 134.9 ( $\text{C}_5$ ), 150.3 ( $\text{C}_1$ ), 163.9 ( $\text{C}_3$ ).

#### 2.5.14.2. Preparació de (*E*)-metil 3-(3-(4-azido-5-(((*tert*-butildimetil-silil)oxi)metil)-tetrahidrofuran-2-il)-5-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidropirimidin-1(6*H*)-il)acrilat, **112**

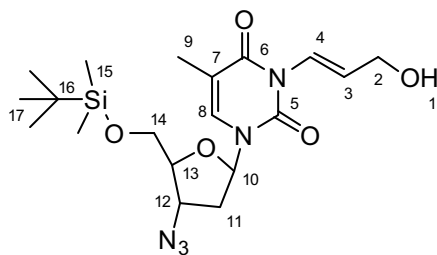
Es van dissoldre 3.00 g de 3'-azido-5'-*O*-TBS-timidina (compost anterior, 7.863 mmol, 1.00 eq) en 15 mL de MeCN anh. i s'hi afegiren 919  $\mu\text{L}$  de propiolat de metil (10.222 mmol, 1.30 eq) i 98 mg de DMAP (10 mol%). La mescla es va agitar durant 1 h a t.a. i es va comprovar per CCF ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  (80:20)) que havia acabat. S'evaporaren els volàtils al buit i el residu fou purificat per cromatografia en columna *flash* emprant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  (1:1) com eluent. S'obtingueren 3.510 g de **112** (7.535 mmol, 96%) com a escuma blanca.



**Compost 112:** Escuma blanca,  $R_f = 0.8$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  (80:20)). **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400.1 MHz): 0.14 (s, 6H,  $\text{H}_{15}$ ), 0.93 (s, 9H,  $\text{H}_{17}$ ), 1.96 (d,  $J = 1.2$ , 3H,  $\text{H}_9$ ), 2.25 (m, 1H,  $\text{H}_{11}$ ), 2.49 (m, 1H,  $\text{H}_{11}$ ), 3.78 (s, 3H,  $\text{H}_1$ ), 3.81 (m, 1H,  $\text{H}_{14}$ ), 3.99 (m, 2H,  $\text{H}_{13} + \text{H}_{14}$ ), 4.23 (td,  $J = 4.3, 7.2$ , 1H,  $\text{H}_{12}$ ), 6.21 (t,  $J = 6.4$ , 1H,  $\text{H}_{10}$ ), 7.07 (d,  $J = 14.8$ , 1H,  $\text{H}_3$ ), 7.50 (d,  $J = 1.2$ , 1H,  $\text{H}_8$ ), 8.28 (d,  $J = 14.8$ , 1H,  $\text{H}_4$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz): -5.4 ( $\text{C}_{15}$ ), -5.4 ( $\text{C}_{15}$ ), 13.4 ( $\text{C}_9$ ), 18.4 ( $\text{C}_{16}$ ), 25.9 ( $\text{C}_{17}$ ), 38.2 ( $\text{C}_{11}$ ), 51.7 ( $\text{C}_1$ ), 60.2 ( $\text{C}_{12}$ ), 62.8 ( $\text{C}_{14}$ ), 84.8 ( $\text{C}_{13}$ ), 85.7 ( $\text{C}_{10}$ ), 109.8 ( $\text{C}_7$ ), 113.5 ( $\text{C}_3$ ), 133.5 ( $\text{C}_4$ ), 134.6 ( $\text{C}_8$ ), 149.4 ( $\text{C}_5$ ), 161.9 ( $\text{C}_6$ ), 167.7 ( $\text{C}_2$ ).

#### 2.5.14.3. Preparació de (*E*)-1-(4-azido-5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tetrahidrofuran-2-il)-3-(3-hidroxi-prop-1-en-1-il)-5-metilpirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona, **113**

Es van dissoldre 1447 mg de **112** (3.108 mmol, 1.00 eq) en 25 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh. i sota atmosfera de  $\text{N}_2$ . Es va refredar a  $-78^\circ\text{C}$  i s'hi afegiren 6.2 mL de solució de DIBALH 1 M gota a gota. La reacció es va aturar després de 1.5 h a  $-78^\circ\text{C}$  tot abocant-la sobre 50 mL de tartrat de Na i K i es va extreure amb 3x100 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El conjunt de fases orgàniques fou rentat amb 50 mL més de tartrat de Na i K i assecat sobre  $\text{MgSO}_4$  anh. Es van filtrar sobre Celite i evaporar a sequedat. Es va purificar el residu per cromatografia en columna *flash* emprant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  (65:35) tot obtenint 381 mg de **113** (0.872 mmol, 28%) com a oli dens. També es van obtenir altres subproductes i material de partida.

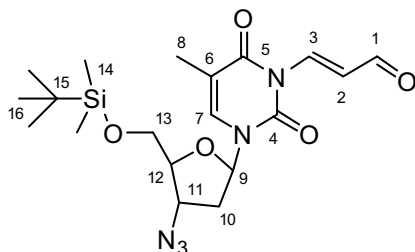


**Compost 113:** Escuma blanca.  $R_f = 0.1$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  90:10). **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400.1 MHz): 0.14 (s, 6H,  $\text{H}_{15}$ ), 0.94 (s, 9H,  $\text{H}_{17}$ ), 1.94 (d,  $J = 1.0$ , 3H,  $\text{H}_9$ ), 2.24 (m, 1H,  $\text{H}_{11}$ ), 2.48 (m, 1H,  $\text{H}_{11}$ ), 3.81 (m, 1H,  $\text{H}_{14}$ ), 3.98 (m, 2H,  $\text{H}_{13} + \text{H}_{14}$ ), 4.23 (m, 1H,  $\text{H}_{12}$ ), 4.31 (m, 2H,  $\text{H}_2$ ), 6.22 (t,  $J = 6.4$ , 1H,  $\text{H}_{10}$ ), 6.66 (dt,  $J = 5.9$ , 14.5, 1H,  $\text{H}_3$ ), 6.82 (dt,  $J = 1.4$ , 14.5, 1H,  $\text{H}_4$ ), 7.46 (d,  $J = 1.1$ , 1H,  $\text{H}_8$ ).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz): -5.5 ( $\text{C}_{15}$ ), -5.4 ( $\text{C}_{15}$ ), 13.4 ( $\text{C}_9$ ), 18.4 ( $\text{C}_{16}$ ), 25.9 ( $\text{C}_{17}$ ), 38.2 ( $\text{C}_{11}$ ), 60.2 ( $\text{C}_{12}$ ), 62.1 ( $\text{C}_{12}$ ), 62.7 ( $\text{C}_{14}$ ), 84.6 ( $\text{C}_{13}$ ), 85.4 ( $\text{C}_{10}$ ), 110.1 ( $\text{C}_7$ ), 122.1 ( $\text{C}_3$ ), 127.9 ( $\text{C}_4$ ), 133.0 ( $\text{C}_8$ ), 149.9 ( $\text{C}_5$ ), 162.6 ( $\text{C}_6$ ).

#### 2.5.14.4. Preparació de (E)-3-(3-(4-azido-5-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)tetrahidrofuran-2-il)-5-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidropirimidin-1(6H)-il)acrilaldehyd, 114

Es varen dissoldre 381 mg de l'alcohol **113** (0.875 mmol, 1.00 eq) en 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh. i sota atmosfera d'Ar. La solució fou refredada a  $-10^\circ\text{C}$  i a continuació s'hi varen addicionar, en petites porcions, 421 mg de periodinà de Dess-Martin (0.962 mmol, 1.10 eq). Passada 1 h es va comprovar per CCF ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  (65:35)) que la reacció era acabada. Es va abocar la mescla sobre 40 mL d'una solució saturada de  $\text{NaHCO}_3$  que contenia 4 g de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  i es va extreure amb  $3 \times 100$  mL d' $\text{Et}_2\text{O}$ . El conjunt de fases orgàniques es va rentar amb 40 mL de  $\text{NaHCO}_3$  sat. i 40 mL d'aigua. Es va assecar sobre  $\text{MgSO}_4$  anh., filtrar i evaporar a sequedat. Es van obtenir 390 mg de residu que foren majoritàriament l'aldehyd **114** (0.853 mmol, 100%). Purificar el producte per cromatografia en columna *flash* és contraproductiu ja que es perd una gran porció i apareixen productes de degradació.



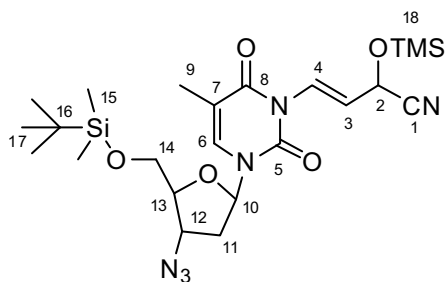
**Compost 114:** Escuma groga.  $R_f = 0.8$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  (65:35)). **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400.1 MHz): 0.14 (s, 6H,  $\text{H}_{14}$ ), 0.94 (s, 9H,  $\text{H}_{16}$ ), 1.98 (d,  $J = 1.1$ , 3H,  $\text{H}_8$ ), 2.26 (td,  $J = 6.9$ , 13.7, 1H,  $\text{H}_{10}$ ), 2.46 (ddd,  $J = 4.4$ , 6.1, 13.7, 1H,  $\text{H}_{10}$ ), 3.82 (m, 1H,  $\text{H}_{13}$ ), 3.99 (m, 2H,  $\text{H}_{12} + \text{H}_{13}$ ), 4.24 (td,  $J = 4.2$ , 7.2, 1H,  $\text{H}_{11}$ ), 6.22 (t,  $J = 6.4$ , 1H,  $\text{H}_9$ ), 7.32 (dd,  $J = 7.8$ , 14.9,

1H,  $\text{H}_2$ ), 7.56 (d,  $J = 1.1$ , 1H,  $\text{H}_7$ ), 8.13 (d,  $J = 14.9$ , 1H,  $\text{H}_3$ ), 9.61 (d,  $J = 7.8$ , 1H,  $\text{H}_1$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz): -5.4 ( $\text{C}_{14}$ ), -5.3 ( $\text{C}_{14}$ ), 13.4 ( $\text{C}_8$ ), 18.4 ( $\text{C}_{15}$ ), 60.2 ( $\text{C}_{11}$ ), 62.8 ( $\text{C}_{13}$ ), 84.9 ( $\text{C}_{12}$ ), 85.8 ( $\text{C}_9$ ), 109.8 ( $\text{C}_6$ ), 123.7 ( $\text{C}_4$ ), 134.0 ( $\text{C}_7$ ), 142.3 ( $\text{C}_3$ ), 149.7 ( $\text{C}_4$ ), 162.1 ( $\text{C}_5$ ), 194.1 ( $\text{C}_1$ ).

#### 2.5.14.5. Preparació de (E)-4-(3-(4-azido-5-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)tetrahidrofuran-2-il)-5-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidropirimidin-1(6H)-il)-2-((trimetilsilil)oxi)but-3-enitril, 115

Es van dissoldre 63 mg de l'aldehyd **114** (0.145 mmol, 1.00 eq) en 1 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh. i sota atmosfera d'Ar. A continuació s'hi varen addicionar 28  $\mu\text{L}$  de  $\text{TMSCN}$  (0.218 mmol, 1.50 eq) recent destil·lat i finalment 100  $\mu\text{L}$  d'una solució formada per 8 mg de  $\text{Bu}_4\text{NCN}$  en 1 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh. (2 mol%). Després de 30 min d'agitació a t.a. es va poder comprovar per CCF ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) que la reacció era acabada. Els volàtils foren eliminats a pressió reduïda. Es van obtenir 89 mg d'oli taronja que va resultar ser **115** (0.145 mmol, 100%) i restes de dissolvent.

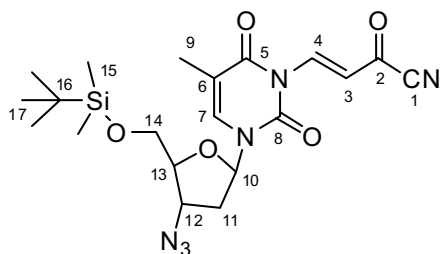




**Compost 115:** Oli ataronjat.  $R_f = 0.4$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400.1 MHz): 0.07 (s, 6H,  $\text{H}_{15}$ ), 0.18 (s, 9H,  $\text{H}_{18}$ ), 0.87 (s, 9H,  $\text{H}_{17}$ ), 1.88 (d,  $J = 1.0$ , 3H,  $\text{H}_9$ ), 2.18 (td,  $J = 6.9$ , 13.7, 1H,  $\text{H}_{11}$ ), 2.42 (ddd,  $J = 4.5$ , 6.0, 13.7, 1H,  $\text{H}_{11}$ ), 3.75 (dd,  $J = 2.2$ , 11.4, 1H,  $\text{H}_{14}$ ), 3.92 (m, 2H,  $\text{H}_{13} + \text{H}_{14}$ ), 4.17 (td,  $J = 4.2$ , 7.3, 1H,  $\text{H}_{12}$ ), 5.02 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 6.15 (t,  $J = 6.4$ , 1H,  $\text{H}_{10}$ ), 6.80 (ddd,  $J = 0.6$ , 6.2, 14.5, 1H,  $\text{H}_3$ ), 7.29 (dd,  $J = 1.3$ , 14.5, 1H,  $\text{H}_4$ ), 7.43 (m, 1H,  $\text{H}_6$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz): -5.5 ( $\text{C}_{16}$ ), -5.4 ( $\text{C}_{16}$ ), -0.2 ( $\text{C}_{18}$ ), 13.3 ( $\text{C}_9$ ), 18.3 ( $\text{C}_{17}$ ), 25.9 ( $\text{C}_{15}$ ), 38.2 ( $\text{C}_{11}$ ), 60.2 ( $\text{C}_{12}$ ), 61.4 ( $\text{C}_2$ ), 62.7 ( $\text{C}_{14}$ ), 84.7 ( $\text{C}_{13}$ ), 85.6 ( $\text{C}_{10}$ ), 109.8 ( $\text{C}_7$ ), 118.1 ( $\text{C}_1$ ), 120.1 ( $\text{C}_3$ ), 124.6 ( $\text{C}_4$ ), 133.2 ( $\text{C}_6$ ), 149.5 ( $\text{C}_5$ ), 162.1 ( $\text{C}_8$ ).

#### 2.5.14.6. Preparació de cianur de (*E*)-3-(3-(4-azido-5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-metil)-tetrahydrofuran-2-il)-5-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidropirimidin-1(6*H*)-il)acrilòil, 107

Es van dissoldre 454 mg de **115** (0.852 mmol, 1.00 eq) en 0.8 mL de dioxà. Paral·lelament, en un altre matràs, 203 mg de DDQ (0.895 mmol, 1.05 eq) es van dissoldre en 5 mL més de dioxà i foren transferits, via cànula, sobre la solució de **115** molt lentament (aprox. 1 mL cada 5 min). S'empraren 0.5 mL més de dioxà per rentar la DDQ. Agito la mescla a t.a. durant 4 h, però no es va observar pràcticament avenç. Per aquest motiu, s'afegiren 203 mg més de DDQ (1.05 eq) i es va portar a 55 °C durant 6 h més. Es van afegir 5 mL d'hexà i es va filtrar sobre Celite el sòlid format. S'evaporen els volàtils i es suspèn el residu amb hexà/ $\text{Et}_2\text{O}$  (1:1). Es filtra de nou el sòlid format i es repeteix fins que el producte sigui prou pur. Finalment s'obtingueren 150 mg de **107** (0.340 mmol, 38%) com a oli groc.



**Compost 107:** Oli groc. **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1258, 1671, 1731, 2106, 2930. **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400.1 MHz): 0.14 (s, 6H,  $\text{H}_{15}$ ), 0.93 (s, 9H,  $\text{H}_{17}$ ), 1.98 (d,  $J = 0.9$ , 3H,  $\text{H}_9$ ), 2.26 (m, 1H,  $\text{H}_{11}$ ), 2.52 (m, 1H,  $\text{H}_{11}$ ), 3.82 (dd,  $J = 2.2$ , 11.7, 1H,  $\text{H}_{14}$ ), 3.99 (dd,  $J = 2.4$ , 11.7, 1H,  $\text{H}_{14}$ ), 4.03 (td,  $J = 2.3$ , 4.2, 1H,  $\text{H}_{13}$ ), 4.24 (td,  $J = 4.2$ , 7.1, 1H,  $\text{H}_{12}$ ), 6.19 (t,  $J = 6.3$ , 1H,  $\text{H}_{10}$ ), 7.59 (d,  $J = 1.1$ , 1H,  $\text{H}_7$ ), 7.63 (d,  $J = 15.0$ , 1H,  $\text{H}_3$ ), 8.70 (d,  $J = 15.0$ , 1H,  $\text{H}_4$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz): -5.4 ( $\text{C}_{15}$ ), -5.4 ( $\text{C}_{15}$ ), 13.4 ( $\text{C}_9$ ), 18.4 ( $\text{C}_{16}$ ), 25.9 ( $\text{C}_{17}$ ), 38.3 ( $\text{C}_{11}$ ), 60.2 ( $\text{C}_{12}$ ), 62.8 ( $\text{C}_{14}$ ), 85.0 ( $\text{C}_{13}$ ), 86.0 ( $\text{C}_{10}$ ), 109.8 ( $\text{C}_6$ ), 112.2 ( $\text{C}_1$ ), 119.9 ( $\text{C}_3$ ), 134.5 ( $\text{C}_4$ ), 143.2 ( $\text{C}_7$ ), 148.8 ( $\text{C}_8$ ), 161.3 ( $\text{C}_5$ ), 168.3 ( $\text{C}_2$ ).

## 2.6. PREPARACIÓ DE DERIVATS D'AZT N3-SUBSTITUÏTS AMB VINIL SULFONES I ETIL SULFONES

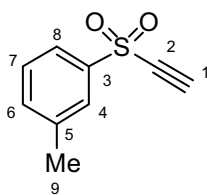
### 2.6.1. Preparació de derivats d'etinil sulfona: Procediment general

En un matràs de fons rodó es van dissoldre 1.00 mmol del clorur de sulfonil corresponent ( $\text{R-SO}_2\text{Cl}$ ) i 1.00 mmol de bis(trimetilsilil)acetilè en 2.5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh. La mescla fou refredada a 0 °C i s'hi va afegir 1.00 mmol d' $\text{AlCl}_3$  en petites porcions. La mescla es va agitar durant 5 min a 0 °C i es va portar a t.a., tot controlant el decurs de la reacció per CCF (Hexà/ $\text{AcOEt}$  (90:10)). Acabada la reacció es abocada sobre 15 mL de gel-aigua i es va extreure amb 3x15 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , emprant la quantitat

necessària de tartrat de sodi i potassi a fi de facilitar la separació de fases. El conjunt de fases orgàniques es va rentar amb 2x15 mL de solució saturada aquosa de NaHCO<sub>3</sub> i 15 mL d'aigua. Finalment, es va assecat amb 15 mL de solució aquosa saturada de NaCl i sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., es va filtrar i evaporar a sequedat a pressió reduïda. El residu fou purificat per cromatografia en columna *flash* emprant Hexà/AcOEt (90:10) com eluent. Es va obtenir el derivat etinilsulfonil corresponent.

### 2.6.1.1. Preparació de 1-(etinilsulfonil)-3-metilbenzè, **89**

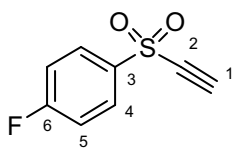
Es va partir de 1000 mg de clorur de 3-metilbenzè-1-sulfonil (5.193 mmol, 1.00 eq), 893 mg de bis(trimetilsilil)acetilè (5.193 mmol, 1.05 eq) i 692 mg d'AlCl<sub>3</sub> (5.193 mmol, 1.00 eq) en 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Després de 45 h a t.a. i la corresponent purificació es van obtenir 491 mg de **89** (2.447 mmol, 52%) com a oli dens.



**Compost 89:** Oli dens.  $R_f = 0.4$  (Hexà/AcOEt (9:1)). **IR (cm<sup>-1</sup>):** 1154.4, 1337.8, 2067.5, 3245.2. **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ 2.47 (s, 3H, H<sub>9</sub>), 3.49 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.50 (m, 2H, H<sub>6</sub> + H<sub>8</sub>), 7.83 (m, 2H, H<sub>4</sub> + H<sub>7</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ 21.7 (C<sub>9</sub>), 80.7 (C<sub>1</sub>), 81.8 (C<sub>2</sub>), 124.3 (C<sub>8</sub>), 128.0 (C<sub>4</sub>), 129.3 (C<sub>7</sub>), 135.7 (C<sub>6</sub>), 140.1 (C<sub>3</sub>), 140.8 (C<sub>5</sub>).

### 2.6.1.2. Preparació de 1-(etinilsulfonil)-4-fluorobenzè, **85**

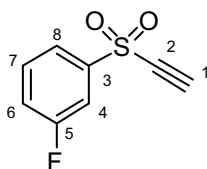
Es va partir de 919 mg de clorur de 4-fluorobenzè-1-sulfonil (5.087 mmol, 1.00 eq), 919 mg de bis(trimetilsilil)acetilè (5.341 mmol, 1.05 eq) i 712 mg d'AlCl<sub>3</sub> (5.341 mmol, 1.00 eq) en 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Després de 18 h a t.a. i la corresponent purificació es van obtenir 331 mg de **85** (1.797 mmol, 35%) com a sòlid grogós.



**Compost 85:** Sòlid grogós.  $R_f = 0.4$  (Hexà/AcOEt (9:1)). **IR (cm<sup>-1</sup>):** 1090.2, 1164.3, 1340.8, 1585.1, 2066.5, 3235.2. **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ 3.31 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.04 (t,  $J = 8.6$ , 2H, H<sub>5</sub>), 7.80 (dd,  $J = 4.9, 8.7$ , 2H, H<sub>4</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ 80.2 (C<sub>1</sub>), 82.1 (C<sub>2</sub>), 117.5 (d,  $J = 21.7$ , C<sub>5</sub>), 131.1 (d,  $J = 8.4$ , C<sub>4</sub>), 137.0 (d,  $J = 3.2$ , C<sub>3</sub>), 166.7 (d,  $J = 247.9$ , C<sub>6</sub>).

### 2.6.1.3. Preparació de 1-(etinilsulfonil)-3-fluorobenzè, **90**

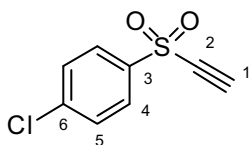
Es va partir de 1000 mg de clorur de 3-fluorobenzè-1-sulfonil (4.985 mmol, 1.00 eq), 858 mg de bis(trimetilsilil)acetilè (4.985 mmol, 1.05 eq) i 665 mg d'AlCl<sub>3</sub> (4.985 mmol, 1.00 eq) en 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Després de 45 h a t.a. i la corresponent purificació es van obtenir 146 mg de **90** (0.793 mmol, 16%) com a oli dens.



**Compost 90:** Sòlid grogós.  $R_f = 0.4$  (Hexà/AcOEt (9:1)). **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ 3.31 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.04 (t,  $J = 8.6$ , 2H, H<sub>5</sub>), 7.80 (dd,  $J = 4.9, 8.7$ , 2H, H<sub>4</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ 80.2 (C<sub>1</sub>), 82.1 (C<sub>2</sub>), 117.5 (d,  $J = 21.7$ , C<sub>5</sub>), 131.1 (d,  $J = 8.4$ , C<sub>4</sub>), 137.0 (d,  $J = 3.2$ , C<sub>3</sub>), 166.7 (d,  $J = 247.9$ , C<sub>6</sub>).

### 2.6.1.4. Preparació de 1-(etinilsulfonil)-4-clorobenzè, **86**

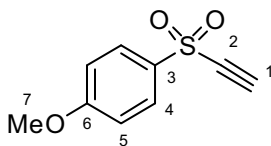
Es va partir de 1000 mg de clorur de 4-clorobenzè-1-sulfonil (4.600 mmol, 1.00 eq), 831 mg de bis(trimetilsilil)acetilè (4.830 mmol, 1.05 eq) i 644 mg d'AlCl<sub>3</sub> (4.830 mmol, 1.00 eq) en 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Després de 15 h a t.a. i la corresponent purificació es van obtenir 331 mg de **86** (1.650 mmol, 36%) com a sòlid blanc.



**Compost 86:** Sòlid blanc.  $R_f = 0.4$  (Hexà/AcOEt (9:1)). **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz):  $\delta$  3.32 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.33 (d,  $J = 8.7$ , 2H, H<sub>5</sub>), 7.71 (d,  $J = 8.7$ , 2H, H<sub>4</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  80.1 (C<sub>1</sub>), 82.7 (C<sub>2</sub>), 129.2 (C<sub>4</sub>), 130.2 (C<sub>5</sub>), 139.7 (C<sub>6</sub>), 142.0 (C<sub>3</sub>).

#### 2.6.1.5. Preparació de 1-(etinilsulfonil)-4-metoxibenzè, **88**

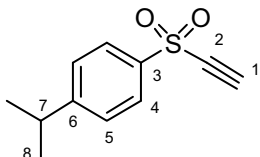
Es va partir de 1000 mg de clorur de 4-metoxibenzè-1-sulfonil (4.791 mmol, 1.00 eq), 816 mg de bis(trimetilsilil)acetilè (4.791 mmol, 1.00 eq) i 639 mg d'AlCl<sub>3</sub> (4.791 mmol, 1.00 eq) en 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Després de 45 h a t.a. i la corresponent purificació es van obtenir 713 mg de **88** (3.633 mmol, 76%) com a oli dens.



**Compost 88:** Oli dens.  $R_f = 0.1$  (Hexà/AcOEt (9:1)). **IR (cm<sup>-1</sup>):** 1156.6, 1265.8, 1335.9, 1499.4, 1593.9, 2066.7, 3245.3. **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz):  $\delta$  3.45 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 3.91 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 7.05 (d,  $J = 9.0$ , 2H, H<sub>5</sub>), 7.94 (d,  $J = 9.0$ , 2H, H<sub>4</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  56.0 (C<sub>7</sub>), 80.9 (C<sub>1</sub> + C<sub>2</sub>), 115.7 (C<sub>5</sub>), 130.7 (C<sub>4</sub>), 132.3 (C<sub>3</sub>), 164.9 (C<sub>6</sub>).

#### 2.6.1.6. Preparació de 1-(etinilsulfonil)-4-<sup>i</sup>propilbenzè, **87**

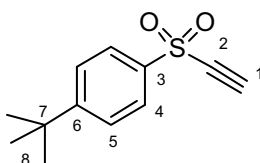
Es va partir de 1000 mg de clorur de 4-<sup>i</sup>propilbenzè-1-sulfonil (4.344 mmol, 1.00 eq), 748 mg de bis(trimetilsilil)acetilè (4.344 mmol, 1.00 eq) i 585 mg d'AlCl<sub>3</sub> (4.344 mmol, 1.00 eq) en 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Després de 45 h a t.a. i la corresponent purificació es van obtenir 606 mg de **87** (2.910 mmol, 67%) com a oli dens.



**Compost 87:** Oli dens.  $R_f = 0.2$  (Hexà/AcOEt (9:1)). **IR (cm<sup>-1</sup>):** 1164.1, 1333.4, 1594.9, 2066.7, 2964.4, 3242.8. **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz):  $\delta$  1.03 (d,  $J = 7.0$ , 6H, H<sub>8</sub>), 2.77 (quint.,  $J = 7.0$ , 1H, H<sub>7</sub>), 3.21 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.19 (d,  $J = 8.4$ , 2H, H<sub>5</sub>), 7.67 (d,  $J = 8.4$ , 2H, H<sub>4</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  24.0 (C<sub>8</sub>), 34.3 (C<sub>7</sub>), 80.7 (C<sub>2</sub>), 81.9 (C<sub>2</sub>), 127.9 (C<sub>5</sub>), 128.1 (C<sub>4</sub>), 138.2 (C<sub>3</sub>), 157.0 (C<sub>6</sub>).

#### 2.6.1.7. Preparació de 1-(etinilsulfonil)-4-<sup>t</sup>butilbenzè, **84**

Es va partir de 1.00 g de clorur de 4-<sup>t</sup>butilbenzè-1-sulfonil (4.211 mmol, 1.00 eq), 725 mg de bis(trimetilsilil)acetilè (4.211 mmol, 1.00 eq) i 562 mg d'AlCl<sub>3</sub> (4.211 mmol, 1.00 eq) en 11 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Després de 40 h a t.a. i la corresponent purificació es van obtenir 643 mg de **84** (2.892 mmol, 69%) com a sòlid blanc.

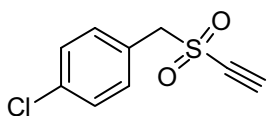


**Compost 84:** Sòlid blanc.  $R_f = 0.4$  (Hexà/AcOEt (9:1)). **IR (cm<sup>-1</sup>):** 1165.6, 1337.9, 1593.1, 2067.5, 2966.3, 3243.2. **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz):  $\delta$  1.37 (s, 9H, H<sub>8</sub>), 3.46 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 7.60 (d,  $J = 8.9$ , 2H, H<sub>5</sub>), 7.95 (d,  $J = 8.9$ , 2H, H<sub>4</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  31.5 (C<sub>8</sub>), 35.9 (C<sub>7</sub>), 81.0 (C<sub>1</sub>), 81.8 (C<sub>2</sub>), 127.2

(C<sub>4</sub>), 128.0 (C<sub>5</sub>), 137.8 (C<sub>6</sub>), 159.3 (C<sub>3</sub>).

### 2.6.1.8. Prova d'obtenció de 1-(etinilsulfonil)-4-clorobenzil, 283

Es va partir de 1.02 g de clorur de 4-clorobenzil-1-sulfonil (4.400 mmol, 1.00 eq), 907 mg de bis(trimetilsilil)acetilè (5.280 mmol, 1.20 eq) i 645 mg d'AlCl<sub>3</sub> (4.839 mmol, 1.10 eq) en 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Després de 40 h a t.a. s'havia degradat totalment el producte, quedant un residu polimèric negre.



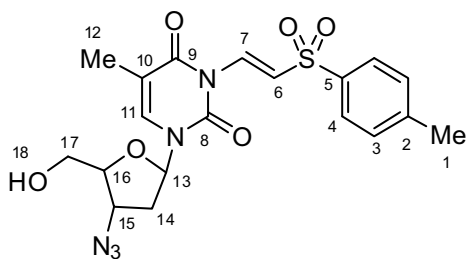
**Compost 283:** Aquest compost no es va poder preparar pel mètode anterior.

### 2.6.2. Reaccions de derivats d'etinil sulfona amb AZT: preparació de derivats N3-substituïts amb grups vinil sulfona: Procediment general

En un matràs de fons rodó es van dissoldre 1.05 mmol d'AZT i 1.00 mmol de derivat d'etinilsulfonil en 5.0 mL de MeCN anh. A continuació s'hi van afegir 200 µL d'una solució formada per 0.01 mmol de DMAP en MeCN anh. i es va comprovar l'avenç de la reacció per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (1:1)). Passades poques hores la reacció finalitzava, pel que s'evaporaren els volàtils a pressió reduïda i es va purificar el residu per cromatografia en columna *flash* emprant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (1:1) com eluent.

#### 2.6.2.1. Reacció de tosil acetilè amb AZT; obtenció de 91

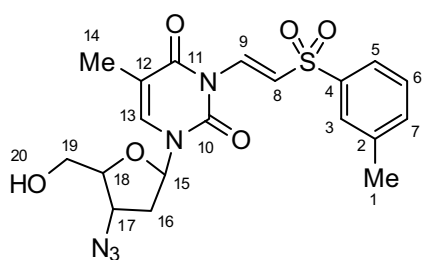
A partir de 379 mg de tosil acetilè (2.060 mmol, 1.10 eq), 500 mg d'AZT (1.871 mmol, 1.00 eq) i 2.5 mg de DMAP (0.005 mmol, 0.01 eq) en 10 mL de MeCN anh. Després de 1.5 h a t.a. i la purificació corresponent, es van obtenir 715 mg de **91** (1.598 mmol, 85%) com a escuma blanca.



**Compost 91:** Escuma blanca.  $R_f = 0.4$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (1:1)). **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ 1.96 (d,  $J = 1.1$ , 3H, H<sub>12</sub>), 2.44 (m, 1H, H<sub>14</sub>), 2.62 (m, 1H, H<sub>14</sub>), 2.68 (sa, 1H, H<sub>18</sub>), 3.83 (m, 1H, H<sub>17</sub>), 3.98 (m, 2H, H<sub>16</sub> + H<sub>17</sub>), 4.42 (td, 1H,  $J = 5.5, 7.4$ , H<sub>15</sub>), 6.08 (dd,  $J = 6.0, 6.4$ , 1H, H<sub>13</sub>), 6.49 (d,  $J = 8.8$ , 1H, H<sub>6</sub>), 6.72 (d,  $J = 8.8$ , 1H, H<sub>7</sub>), 7.34 (d,  $J = 8.0$ , 2H, H<sub>3</sub>), 7.53 (d,  $J = 1.1$ , 1H, H<sub>11</sub>), 7.78 (d,  $J = 8.3$ , 2H, H<sub>3</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ 12.9 (C<sub>12</sub>), 21.7 (C<sub>1</sub>), 37.5 (C<sub>14</sub>), 59.6 (C<sub>15</sub>), 61.7 (C<sub>17</sub>), 84.7 (C<sub>13</sub>), 87.4 (C<sub>16</sub>), 110.0 (C<sub>10</sub>), 128.1 (C<sub>4</sub>), 129.7 (C<sub>6</sub>), 129.9 (C<sub>3</sub>), 130.6 (C<sub>7</sub>), 136.0 (C<sub>11</sub>), 136.6 (C<sub>2</sub>), 145.1 (C<sub>5</sub>), 149.3 (C<sub>8</sub>), 162.3 (C<sub>9</sub>).

#### 2.6.2.2. Reacció de 1-(etinilsulfonil)-3-metilbenzè, 89, amb AZT; obtenció de 92

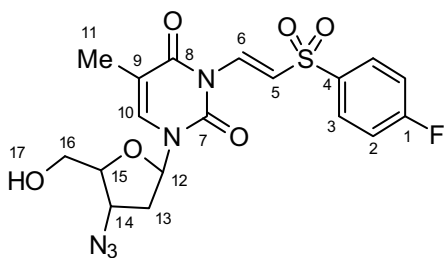
A partir de 100 mg de **89** (0.555 mmol, 1.00 eq), 156 mg d'AZT (0.583 mmol, 1.05 eq) i 0.9 mg de DMAP (0.005 mmol, 0.01 eq) en 2.5 mL de MeCN anh. Després de 3 h a t.a. i la purificació corresponent, es van obtenir 190 mg de **92** (0.425 mmol, 77%) com a escuma blanca.



**Compost 92:** Escuma blanca.  $R_f = 0.4$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  (1:1)). **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1144.1, 1665.2, 1715.2, 2103.2, 3490.8. **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400.1 MHz):  $\delta$  1.94 (d,  $J = 1.1$ , 3H,  $\text{H}_{14}$ ), 2.43 (s, 3H,  $\text{H}_1$ ), 2.46 (m, 1H,  $\text{H}_{16}$ ), 2.58 (m, 1H,  $\text{H}_{16}$ ), 3.02 (sa, 1H,  $\text{H}_{20}$ ), 3.82 (m, 1H,  $\text{H}_{19}$ ), 3.97 (m, 2H,  $\text{H}_{18} + \text{H}_{19}$ ), 4.41 (td, 1H,  $J = 5.3, 7.3$ ,  $\text{H}_{17}$ ), 6.11 (t,  $J = 6.2$ , 1H,  $\text{H}_{15}$ ), 6.51 (d,  $J = 8.8$ , 1H,  $\text{H}_8$ ), 6.74 (d,  $J = 8.8$ , 1H,  $\text{H}_9$ ), 7.43 (m, 2H,  $\text{H}_6 + \text{H}_7$ ), 7.61 (d,  $J = 1.2$ , 1H,  $\text{H}_{14}$ ), 7.69 (m, 2H,  $\text{H}_3 + \text{H}_5$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  12.9 ( $\text{C}_{14}$ ), 21.2 ( $\text{C}_1$ ), 37.5 ( $\text{C}_{16}$ ), 59.6 ( $\text{C}_{17}$ ), 61.6 ( $\text{C}_{19}$ ), 84.7 ( $\text{C}_{18}$ ), 87.0 ( $\text{C}_{15}$ ), 109.8 ( $\text{C}_{12}$ ), 125.1 ( $\text{C}_5$ ), 128.2 ( $\text{C}_6$ ), 129.1 ( $\text{C}_9$ ), 129.9 ( $\text{C}_3$ ), 130.3 ( $\text{C}_8$ ), 134.8 ( $\text{C}_7$ ), 136.0 ( $\text{C}_{13}$ ), 139.3 ( $\text{C}_4$ ), 139.5 ( $\text{C}_2$ ), 149.3 ( $\text{C}_{10}$ ), 162.3 ( $\text{C}_{11}$ ).

### 2.6.2.3. Reacció de 1-(etinilsulfonil)-4-fluorobenzè, 85, amb AZT; obtenció de 93

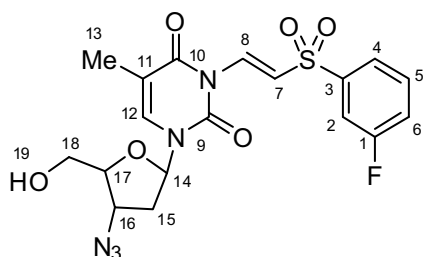
A partir de 100 mg de **85** (0.543 mmol, 1.00 eq), 176 mg d'AZT (0.658 mmol, 1.20 eq) i 0.9 mg de DMAP (0.005 mmol, 0.01 eq) en 2.5 mL de MeCN anh. Després de 2 h a t.a. i la purificació corresponent, es van obtenir 174 mg de **93** (0.385 mmol, 71%) com a escuma blanca.



**Compost 93:** Escuma blanca.  $R_f = 0.3$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  (1:1)). **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1148.8, 1665.4, 1715.3, 2104.2, 2924.4, 3489.3. **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400.1 MHz):  $\delta$  1.96 (d,  $J = 0.9$ , 3H,  $\text{H}_{11}$ ), 2.46 (ddd,  $J = 5.9, 6.6, 13.8$ , 1H,  $\text{H}_{13}$ ), 2.60 (ddd,  $J = 5.7, 7.5, 13.4$ , 1H,  $\text{H}_{13}$ ), 2.64 (sa, 1H,  $\text{H}_{17}$ ), 3.84 (m, 1H,  $\text{H}_{16}$ ), 3.99 (m, 2H,  $\text{H}_{15} + \text{H}_{16}$ ), 4.42 (td, 1H,  $J = 5.5, 7.3$ ,  $\text{H}_{14}$ ), 6.10 (t,  $J = 6.2$ , 1H,  $\text{H}_{12}$ ), 6.50 (d,  $J = 8.8$ , 1H,  $\text{H}_5$ ), 6.76 (d,  $J = 8.8$ , 1H,  $\text{H}_6$ ), 7.23 (t,  $J = 8.6$ , 2H,  $\text{H}_2$ ), 7.55 (d,  $J = 1.1$ , 1H,  $\text{H}_{10}$ ), 7.95 (dd,  $J = 5.0, 8.9$ , 2H,  $\text{H}_3$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  13.9 ( $\text{C}_{11}$ ), 37.5 ( $\text{C}_{13}$ ), 59.6 ( $\text{C}_{14}$ ), 61.7 ( $\text{C}_{16}$ ), 84.7 ( $\text{C}_{15}$ ), 87.3 ( $\text{C}_{12}$ ), 110.1 ( $\text{C}_9$ ), 116.6 (d,  $J = 22.7$ ,  $\text{C}_2$ ), 130.2 (d,  $J = 9.8$ ,  $\text{C}_6$ ), 131.0 ( $\text{C}_6$ ), 131.1 ( $\text{C}_5$ ), 135.6 (d,  $J = 3.0$ ,  $\text{C}_8$ ), 136.0 ( $\text{C}_{10}$ ), 140.3 ( $\text{C}_7$ ), 162.3 ( $\text{C}_8$ ), 166.0 (d,  $J = 257.1$ ,  $\text{C}_1$ ).

### 2.6.2.4. Reacció de 1-(etinilsulfonil)-3-fluorobenzè, 90, amb AZT; obtenció de 94

A partir de 82 mg de **90** (0.445 mmol, 1.00 eq), 125 mg d'AZT (0.467 mmol, 1.05 eq) i 0.9 mg de DMAP (0.005 mmol, 0.02 eq) en 2.0 mL de MeCN anh. Després de 2 h a t.a. i la purificació corresponent, es van obtenir 103 mg de **94** (0.228 mmol, 51%) com a escuma blanca.

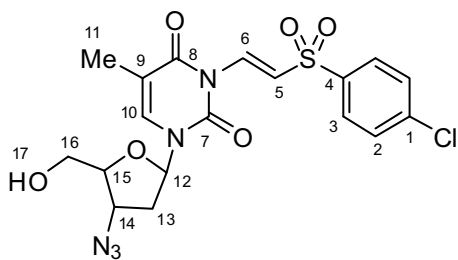


**Compost 94:** Escuma blanca.  $R_f = 0.3$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  (1:1)). **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1324.2, 1664.4, 1714.8, 2104.1. **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400.1 MHz):  $\delta$  1.96 (d,  $J = 1.2$ , 3H,  $\text{H}_{13}$ ), 2.53 (m, 2H,  $\text{H}_{15}$ ), 2.73 (sa, 1H,  $\text{H}_{19}$ ), 3.83 (m, 1H,  $\text{H}_{18}$ ), 3.99 (m, 2H,  $\text{H}_{17} + \text{H}_{18}$ ), 4.42 (td, 1H,  $J = 5.5, 7.3$ ,  $\text{H}_{16}$ ), 6.10 (dd,  $J = 6.0, 6.4$ , 1H,  $\text{H}_{14}$ ), 6.52 (d,  $J = 8.8$ , 1H,  $\text{H}_7$ ), 6.80 (d,  $J = 8.8$ , 1H,  $\text{H}_8$ ), 7.35 (dt,  $J = 2.2, 8.2$ , 1H,  $\text{H}_5$ ), 7.55 (m, 1H,  $\text{H}_6$ ), 7.58 (d,  $J$

= 1.3, 1H, H<sub>12</sub>), 7.64 (dt,  $J = 2.2, 8.0$ , 1H, H<sub>4</sub>), 7.72 (d,  $J = 7.9$ , 1H, H<sub>2</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  12.9 (C<sub>13</sub>), 37.6 (C<sub>15</sub>), 59.5 (C<sub>16</sub>), 61.6 (C<sub>18</sub>), 84.7 (C<sub>17</sub>), 87.2 (C<sub>14</sub>), 110.0 (C<sub>11</sub>), 116.5 (d,  $J = 24.6$ , C<sub>2</sub>), 122.4 (d,  $J = 21.2$ , C<sub>6</sub>), 125.0 (d,  $J = 3.2$ , C<sub>4</sub>), 129.6 (C<sub>8</sub>), 130.9 (C<sub>7</sub>), 132.3 (d,  $J = 7.6$ , C<sub>5</sub>), 136.0 (C<sub>12</sub>), 142.0 (C<sub>3</sub>), 149.3 (C<sub>9</sub>), 162.3 (C<sub>10</sub>), 163.4 (d,  $J = 252.3$ , C<sub>1</sub>).

### 2.6.2.5. Reacció de 1-(etinilsulfonil)-4-clorobenzè, **86**, amb AZT; obtenció de **95**

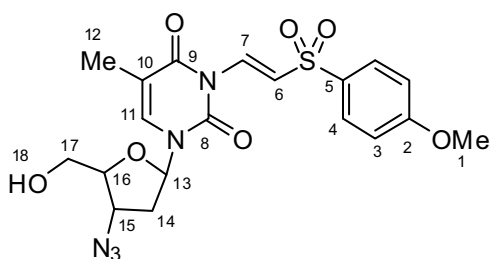
A partir de 100 mg de **86** (0.500 mmol, 1.00 eq), 162 mg d'AZT (0.525 mmol, 1.20 eq) i 0.9 mg de DMAP (0.005 mmol, 0.01 eq) en 2.5 mL de MeCN anh. Després de 2 h a t.a. i la purificació corresponent, es van obtenir 178 mg de **95** (0.380 mmol, 76%) com a escuma blanca.



**Compost 95:** Escuma blanca.  $R_f = 0.3$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (1:1)) **IR (cm<sup>-1</sup>):** 1666.0, 1715.5, 2104.6, 2927.9, 3493.5. **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz):  $\delta$  1.96 (d,  $J = 1.1$ , 3H, H<sub>11</sub>), 2.30 (sa, 1H, H<sub>17</sub>), 2.46 (ddd,  $J = 5.8, 6.8, 13.9$ , 1H, H<sub>13</sub>), 2.61 (ddd,  $J = 5.7, 7.5, 13.4$ , 1H, H<sub>13</sub>), 3.84 (m, 1H, H<sub>16</sub>), 4.00 (m, 2H, H<sub>15</sub> + H<sub>16</sub>), 4.42 (td, 1H,  $J = 5.5, 7.4$ , H<sub>14</sub>), 6.08 (dd,  $J = 5.9, 6.5$ , 1H, H<sub>12</sub>), 6.49 (d,  $J = 8.8$ , 1H, H<sub>5</sub>), 6.77 (d,  $J = 8.8$ , 1H, H<sub>6</sub>), 7.52 (d,  $J = 1.0$ , 1H, H<sub>10</sub>), 7.52 (d,  $J = 8.7$ , 2H, H<sub>2</sub>), 7.86 (d,  $J = 8.7$ , 2H, H<sub>3</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  13.0 (C<sub>13</sub>), 37.5 (C<sub>13</sub>), 59.5 (C<sub>14</sub>), 61.7 (C<sub>16</sub>), 84.7 (C<sub>15</sub>), 87.4 (C<sub>12</sub>), 110.1 (C<sub>9</sub>), 129.6 (C<sub>3</sub>), 129.6 (C<sub>2</sub>), 130.0 (C<sub>6</sub>), 130.5 (C<sub>5</sub>), 136.0 (C<sub>10</sub>), 138.0 (C<sub>4</sub>), 140.8 (C<sub>1</sub>), 149.3 (C<sub>7</sub>), 162.2 (C<sub>8</sub>).

### 2.6.2.6. Reacció de 1-(etinilsulfonil)-4-metoxibenzè, **88**, amb AZT; obtenció de **96**

A partir de 100 mg de **88** (0.509 mmol, 1.00 eq), 143 mg d'AZT (0.535 mmol, 1.05 eq) i 0.9 mg de DMAP (0.005 mmol, 0.01 eq) en 2.5 mL de MeCN anh. Després de 3 h a t.a. i la purificació corresponent, es van obtenir 147 mg de **96** (0.317 mmol, 62%) com a escuma blanca.

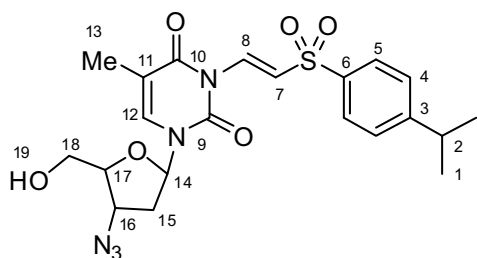


**Compost 96:** Escuma blanca.  $R_f = 0.3$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (1:1)) **IR (cm<sup>-1</sup>):** 1593.7, 1664.8, 1713.8, 2103.9, 3494.7. **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz):  $\delta$  1.94 (d,  $J = 1.0$ , 3H, H<sub>11</sub>), 2.45 (m, 1H, H<sub>14</sub>), 2.57 (m, 1H, H<sub>14</sub>), 3.11 (sa, 1H, H<sub>18</sub>), 3.86 (m, 1H, H<sub>17</sub>), 3.86 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 3.95 (m, 2H, H<sub>16</sub> + H<sub>17</sub>), 4.42 (td, 1H,  $J = 5.3, 7.3$ , H<sub>15</sub>), 6.12 (t,  $J = 6.2$ , 1H, H<sub>13</sub>), 6.50 (d,  $J = 8.8$ , 1H, H<sub>6</sub>), 6.68 (d,  $J = 8.8$ , 1H, H<sub>7</sub>), 7.00 (d,  $J = 9.0$ , 2H, H<sub>3</sub>), 7.61 (d,  $J = 1.2$ , 1H, H<sub>11</sub>), 7.82 (d,  $J = 9.0$ , 2H, H<sub>4</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  12.9 (C<sub>13</sub>), 37.5 (C<sub>15</sub>), 55.6 (C<sub>1</sub>), 59.6 (C<sub>16</sub>), 61.6 (C<sub>18</sub>), 84.7 (C<sub>17</sub>), 86.8 (C<sub>14</sub>), 109.9 (C<sub>11</sub>), 114.4 (C<sub>3</sub>), 129.2 (C<sub>7</sub>), 130.3 (C<sub>4</sub>), 130.9 (C<sub>6</sub>), 135.9 (C<sub>12</sub>), 149.3 (C<sub>9</sub>), 162.4 (C<sub>10</sub>), 164.0 (C<sub>2</sub>).

### 2.6.2.7. Reacció de 1-(etinilsulfonil)-4-propilbenzè, **87**, amb AZT; obtenció de **97**

A partir de 168 mg de **87** (0.807 mmol, 1.00 eq), 226 mg d'AZT (0.847 mmol, 1.05 eq) i 1.0 mg de DMAP (0.008 mmol, 0.01 eq) en 3.0 mL de MeCN anh. Després

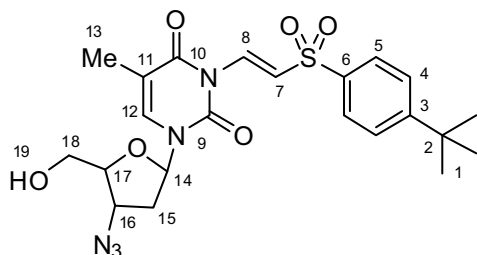
de 3 h a t.a. i la purificació corresponent, es van obtenir 260 mg de **97** (0.547 mmol, 68%) com a escuma blanca.



**Compost 97:** Escuma blanca.  $R_f = 0.3$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  (1:1)). **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1457.1, 1653.1, 1716.9, 2101.7, 3744.4. **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400.1 MHz):  $\delta$  1.26 (d,  $J = 6.9$ , 6H,  $\text{H}_1$ ), 1.95 (d,  $J = 1.0$ , 3H,  $\text{H}_{13}$ ), 2.45 (m, 1H,  $\text{H}_{15}$ ), 2.60 (m, 1H,  $\text{H}_{15}$ ), 2.84 (sa, 1H,  $\text{H}_{19}$ ), 2.98 (sept.,  $J = 7.0$ , 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.84 (m, 1H,  $\text{H}_{18}$ ), 3.99 (m, 2H,  $\text{H}_{17} + \text{H}_{18}$ ), 4.42 (td, 1H,  $J = 5.5$ , 7.3,  $\text{H}_{16}$ ), 6.10 (t,  $J = 6.2$ , 1H,  $\text{H}_{14}$ ), 6.50 (d,  $J = 8.8$ , 1H,  $\text{H}_7$ ), 6.72 (d,  $J = 8.8$ , 1H,  $\text{H}_8$ ), 7.39 (d,  $J = 8.4$ , 2H,  $\text{H}_4$ ), 7.57 (d,  $J = 1.2$ , 1H,  $\text{H}_{12}$ ), 7.82 (d,  $J = 8.4$ , 2H,  $\text{H}_5$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  12.9 ( $\text{C}_{13}$ ), 23.5 ( $\text{C}_1$ ), 34.2 ( $\text{C}_2$ ), 37.5 ( $\text{C}_{15}$ ), 59.6 ( $\text{C}_{16}$ ), 61.7 ( $\text{C}_{18}$ ), 84.7 ( $\text{C}_{17}$ ), 87.2 ( $\text{C}_{14}$ ), 109.9 ( $\text{C}_{11}$ ), 127.4 ( $\text{C}_4$ ), 128.2 ( $\text{C}_5$ ), 129.6 ( $\text{C}_8$ ), 130.6 ( $\text{C}_7$ ), 136.0 ( $\text{C}_{12}$ ), 137.8 ( $\text{C}_6$ ), 149.3 ( $\text{C}_9$ ), 155.8 ( $\text{C}_3$ ), 162.4 ( $\text{C}_{10}$ ).

#### 2.6.2.8. Reacció de 1-(etinilsulfonyl)-4<sup>t</sup>-butilbenzè, **84**, amb AZT; obtenció de **98**

A partir de 100 mg de **84** (0.450 mmol, 1.00 eq), 146 mg d'AZT (0.473 mmol, 1.05 eq) i 0.9 mg de DMAP (0.005 mmol, 0.01 eq) en 2.5 mL de MeCN anh. Després de 3 h a t.a. i la purificació corresponent, es van obtenir 166 mg de **98** (0.342 mmol, 76%) com a escuma blanca.



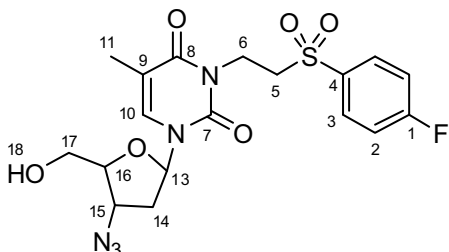
**Compost 98:** Escuma blanca.  $R_f = 0.5$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  (1:1)) **IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1667.6, 1715.7, 2103.3, 2963.8. **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400.1 MHz):  $\delta$  1.34 (s, 9H,  $\text{H}_1$ ), 1.96 (d,  $J = 1.1$ , 3H,  $\text{H}_{13}$ ), 2.46 (m, 1H,  $\text{H}_{15}$ ), 2.62 (m, 1H,  $\text{H}_{15}$ ), 2.76 (sa, 1H,  $\text{H}_{19}$ ), 3.83 (m, 1H,  $\text{H}_{18}$ ), 3.98 (m, 2H,  $\text{H}_{17} + \text{H}_{18}$ ), 4.43 (td, 1H,  $J = 5.5$ , 7.5,  $\text{H}_{16}$ ), 6.10 (dd,  $J = 5.9$ , 6.5, 1H,  $\text{H}_{14}$ ), 6.50 (d,  $J = 8.8$ , 1H,  $\text{H}_7$ ), 6.72 (d,  $J = 8.8$ , 1H,  $\text{H}_8$ ), 7.55 (m, 3H,  $\text{H}_4 + \text{H}_{12}$ ), 7.83 (d,  $J = 8.6$ , 2H,  $\text{H}_5$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  13.0 ( $\text{C}_{11}$ ), 32.0 ( $\text{C}_{13}$ ), 35.3 ( $\text{C}_2$ ), 37.6 ( $\text{C}_{15}$ ), 59.6 ( $\text{C}_{16}$ ), 61.7 ( $\text{C}_{18}$ ), 84.8 ( $\text{C}_{17}$ ), 87.3 ( $\text{C}_{14}$ ), 110.0 ( $\text{C}_{11}$ ), 126.3 ( $\text{C}_4$ ), 128.0 ( $\text{C}_5$ ), 129.7 ( $\text{C}_8$ ), 130.6 ( $\text{C}_7$ ), 136.0 ( $\text{C}_{12}$ ), 136.7 ( $\text{C}_6$ ), 149.4 ( $\text{C}_9$ ), 158.1 ( $\text{C}_3$ ), 162.4 ( $\text{C}_{10}$ ).

#### 2.6.3. Preparació de derivats d'AZT N3-substituïts amb grups etil sulfona: Procediment general

Es va dissoldre 1.00 mmol d'N3-vinil sulfona d'AZT en 10 mL de THF. A continuació s'hi van afegir 10.00 mmol de  $\text{NaBH}_4$  dissolts en 10 mL d'aigua i es va agitar durant 6 h a t.a. L'anàlisi per CCF ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  (1:1)) no mostrava dades significatives, ja que el valor de  $R_f$  del producte final normalment era molt similar al del material de partida. Es va afegir unes gotes de pirrolidina i es va agitar durant 10 min a t.a. Es va acidificar amb 20 mL HCl 1 M i es va extreure amb 3x50 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El combinat de fases orgàniques es van assecar amb 50 mL de NaCl sat. i sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh. Finalment es va filtrar i es van evaporar els volàtils al buit. El residu fou purificat per cromatografia en columna *flash* emprant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  (1:1) com eluent tot donant el producte desitjat.

### 2.6.3.1. Reducció de **93** amb $\text{NaBH}_4$ ; obtenció de 1-(4-azido-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-3-(2-((4-fluorofenil)sulfonyl)etil)-5-metilpirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona, **100**

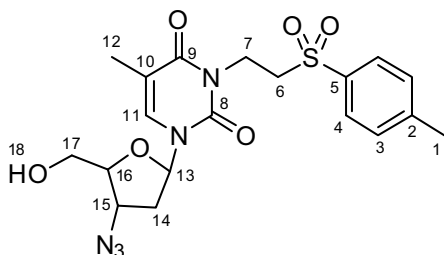
Es va partir de 24 mg de **93** (0.053 mmol, 1.00 eq) en 0.5 mL de THF i 20 mg de  $\text{NaBH}_4$  (0.529 mmol, 10.0 eq) en 0.5 mL d'aigua. Després de 6 h i la purificació corresponent es van obtenir 7 mg de **100** (0.015 mmol, 29%) com a escuma blanca.



**Compost 100:** Escuma groga.  $R_f = 0.3$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  /1:1)).

### 2.6.3.2. Reducció de **91** amb $\text{NaBH}_4$ ; obtenció de 1-(4-azido-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-5-metil-3-(2-tosiletil)pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona, **99**

Es va partir de 29 mg de **91** (0.065 mmol, 1.00 eq) en 0.5 mL de THF i 25 mg de  $\text{NaBH}_4$  (0.650 mmol, 10.0 eq) en 0.5 mL d'aigua. Després de 6 h i la purificació corresponent es van obtenir 4 mg de **99** (0.009 mmol, 14%) com a escuma blanca.



**Compost 99:** Escuma blanca.  $R_f = 0.3$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  (1:1)). **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400.1 MHz):  $\delta$  1.90 (d,  $J = 1.2$ , 3H,  $\text{H}_{12}$ ), 2.39 (m, 1H,  $\text{H}_{14}$ ), 2.45 (s, 3H,  $\text{H}_1$ ), 2.51 (m, 1H,  $\text{H}_{14}$ ), 3.47 (t,  $J = 7.1$ , 2H,  $\text{H}_7$ ) 3.97 (m, 2H,  $\text{H}_6$ ), 4.39 (td,  $J = 5.1$ , 7.4, 1H,  $\text{H}_{15}$ ), 6.03 (t,  $J = 6.4$ , 1H,  $\text{H}_{13}$ ), 7.37 (m, 3H,  $\text{H}_3 + \text{H}_{12}$ ), 7.83 (d,  $J = 8.3$ , 2H,  $\text{H}_4$ ).



## EXPERIMENTAL DEL CAPÍTULO 3

---



# DISSENY I SÍNTESI DE DERIVATS DE 8-HQ COM A INIs

## 3.1. FUNCIONALITZACIÓ DE LES 8-HIDROXIQUINOLINES

<b>COMERCIALS</b> .....	277
3.1.1. A partir de la 8-Hidroxiquinolina-2-carbaldehid, <b>138</b> .....	277
3.1.2. A partir de l'àcid 8-Hidroxiquinolina-7-carboxílic, <b>134</b> .....	277
<b>3.2. PREPARACIÓ DE LES ALQUIL AZIDES DE PARTIDA</b> .....	279
3.2.1. Preparació de la <i>p</i> -metoxibenzil azida, <b>5</b> .....	279
3.2.2. Preparació d' <i>N</i> -(azidometil)ftalimida, <b>170</b> .....	279
3.2.3. Preparació d' <i>N</i> -(2-azidoetil)ftalimida, <b>171</b> .....	279
3.2.4. Preparació d' <i>N</i> -(3-azidopropil)ftalimida, <b>172</b> .....	279
3.2.5. Proves de formació de <i>N</i> -(2-azidoetil)-8-(( <i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi)quinolina-2-carboxamida, <b>152</b> .....	280
<b>3.3. FUNCIONALITZACIÓ DE LA 5-IODODESOXIURIDINA</b> .....	281
3.3.1. Protecció de la 5-iododesoxiuridina .....	281
3.3.2. Proves de formació d'enllaços amina a la posició <b>5</b> .....	282
3.3.3. Proves d'introducció de CN a la posició 5: 5-cianodesoxiuridina, <b>154</b> .....	285
3.3.4. Introducció de grups etinil a la posició <b>5</b> .....	286
3.3.5. Proves de cicloaddició [3+2] entre 5-etinil derivats i PMBN <sub>3</sub> , <b>5</b> .....	287
3.3.6. Reaccions de <b>162</b> amb les azidoalquil ftalimides <b>170</b> , <b>171</b> i <b>172</b> .....	289
3.3.7. Desprotecció de les ftalimides <b>173</b> , <b>174</b> i <b>175</b> .....	291
3.3.8. Reaccions de les amines <b>178</b> i <b>179</b> amb el cianur d'acil <b>139</b> .....	292
3.3.9. Desprotecció dels grups TBS de <b>180</b> i <b>181</b> .....	294
3.3.10. Reaccions de les amines <b>178</b> i <b>179</b> amb l'àcid 8-hidroxiquinolina-7-carboxílic, <b>134</b> .....	295
3.3.11. Desprotecció dels TBS dels compostos <b>185</b> i <b>186</b> .....	296

<b>3.4. FUNCIONALITZACIÓ DE 5-IODOURACIL</b> .....	297
3.4.1. Obtenció d'1,3-bis( <i>p</i> -fluorobenzil)-5-iodouracil, <b>165</b> .....	297
3.4.2. Obtenció d'1,3-bis( <i>p</i> -fluorobenzil)-5-((trimetilsilil)etnil)uracil, <b>166</b> .....	298
3.4.3. Optimització de la reacció entre <b>166</b> i l'azida <b>5</b> : Proves d'obtenció de <b>168</b> .....	298
3.4.4. Reacció de <b>166</b> amb les azides <b>170</b> , <b>171</b> i <b>172</b> .....	299
3.4.5. Desprotecció de les ftalimides <b>189</b> , <b>190</b> i <b>191</b> a les amines .....	301
3.4.6. Reacció de les amines <b>194</b> i <b>195</b> amb l'àcid 8-hidroxiquinolina-7- carboxílic, <b>134</b> .....	303

## DISSENY I SÍNTESI DE DERIVATS DE 8-HQ COM A INIs

### 3.1. FUNCIONALITZACIÓ DE LES 8-HIDROXIQUINOLINES COMERCIALS

#### 3.1.1. A partir de la 8-hidroxiquinolina-2-carbaldehid, 138

Vegeu apartat 2.5.12.2. de la Part Experimental del Capítol 2.

#### 3.1.2. A partir de l'àcid 8-hidroxiquinolina-7-carboxílic, 134

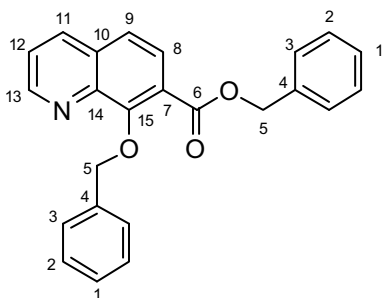
##### 3.1.2.1. Proves de protecció de 134

##### 3.1.2.1.1. Reacció de 134 amb TBSCl: prova de formació de l'àcid 8-(*tert*-butildimetilsililoxi)-quinolina-7-carboxílic

En un matràs de fons rodó es varen suspendre 171 mg de l'àcid **134** (0.886 mmol, 1.00 eq) en 8 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. A continuació s'afegiren 179 mg de TBSCl (1.152 mmol, 1.30 eq) i 133 mg d'imidazole (1.949 mmol, 2.20 eq). La mescla es va agitar durant 24 h a t.a. i es va comprovar per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (98:2)) que havien aparegut múltiples productes. Es va aturar la reacció amb 20 mL HCl 0.2 M i es va extreure amb 3x15 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El conjunt de fases orgàniques fou assecat sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. Finalment s'evaporaren els volàtils al buit i s'obtingueren 310 mg de cru. Aquest fou analitzat per RMN de <sup>1</sup>H tot mostrant una mescla complexa de productes.

##### 3.1.2.1.2. Reacció de 134 amb BnBr: Obtenció de 8-(benziloxi)-quinolina-7-carboxilat de benzil,<sup>39a</sup> **142**

Es van dissoldre 858 mg de **134** (4.440 mmol, 1.00 eq) en una barreja de 90 mL d'acetona i 2.25 mL de DMSO. A continuació s'afegiren 1.75 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anh. (12.420 mmol, 2.8 eq) i es va refluxir la mescla durant 30 min. Passat el temps s'afegiren 1.62 mL de BnBr (13.32 mmol, 3.0 eq) i es va portar la mescla de nou a reflux durant una nit. L'endemà es va comprovar per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) que la reacció pràcticament havia finalitzat. S'evaporaren a sequedat els volàtils i el residu fou purificat per cromatografia en columna *flash* emprant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com a eluent. S'obtingueren 790 mg de **142** (2.14 mmol, 48%) com a sòlid blanc.



**Compost 142:** Sòlid blanc.  $R_f = 0.3$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz):  $\delta$  5.39 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 7.11 (dd,  $J = 1.1, 7.7, 1\text{H}$ ), 7.34 (m, 6H), 7.39 (dd,  $J = 1.2, 8.4, 1\text{H}$ ), 7.47 (m, 1H), 7.53 (m, 4H), 8.19 (m, 2H). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.1 MHz):  $\delta$  67.3, 70.9, 110.8, 119.5, 121.4, 126.8, 127.0, 127.4, 127.6, 128.1, 128.2, 128.4, 128.5, 128.9, 130.5, 136.7, 136.9, 146.7, 155.2, 165.3.

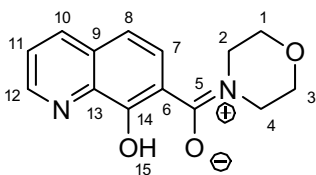
### 3.1.2.1.3. Reacció de **142** amb NaOH: Obtenció de 8-(benziloxi)-quinolina-7-carboxilat sodi,<sup>39a</sup> **143**

Es van dissoldre 363 mg de **142** (0.983 mmol, 1.00 eq) en una mescla de 5 mL de THF i 2 mL de MeOH. A continuació es van afegir 1.23 mL de solució aquosa de NaOH 1M (1.25 eq). Es va agitar durant 30 min a t.a. i s'evaporaren els volàtils a pressió reduïda. El residu es va redissoldre en 4 mL d'aigua i es va rentar amb 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Finalment es va ajustar el pH a 4-5, i es va extreure amb AcOEt. Es va obtenir una emulsió de molt difícil separació. Tampoc salar la fase aquosa i ajustar a altres intervals de pH va ajudar a la separació de les fases. Finalment es van obtenir 15 mg de sòlid groc, que no va resultar ser l'àcid esperat.

### 3.1.2.2. Reacció de **134** amb morfolina: Obtenció de (8-hidroxiquinolin-7-il)(morfolino-4-ium)metanolat, **144**

#### 3.1.2.2.1. Emprant EDC·HCl com a agent deshidratant

Es varen dissoldre 123 mg de **134** (0.650 mmol, 1.00 eq) en 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. A continuació s'afegiren 140 mg de EDC·HCl (0.715 mmol, 1.10 eq) i es va agitar 10 min. Passat el temps es van addicionar 113 µL de morfolina (1.300 mmol, 2.0 eq) i es va deixar la mescla en agitació durant una nit. L'anàlisi per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (98:5)) de la reacció va mostrar que encara restava material de partida, però també l'aparició de **144**. S'afegiren 2 mL de solució aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl i es va extreure amb 3x10 mL d'AcOEt. El conjunt de fases orgàniques es va rentar amb 5 mL d'aigua i assecar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., filtrar i evaporar a sequedat. El residu obtingut fou purificat per cromatografia en columna *flash* emprant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95:5) tot obtenint 43 mg de **144** (0.166 mmol, 26%) com a oli groc.



**Compost 144:** Oli groc.  $R_f = 0.6$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95:5)).

**RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.6 MHz): δ 3.68 (m, 4H, H<sub>3</sub> + H<sub>4</sub>), 3.87 (m, 4H, H<sub>1</sub> + H<sub>2</sub>), 7.23 (dd,  $J = 1.1, 7.6$ , 1H, H<sub>7</sub>), 7.37 (dd,  $J = 1.1, 8.3$ , 1H, H<sub>8</sub>), 7.52 (t,  $J = 7.9$ , 1H), 7.74 (d,  $J = 8.5$ , 1H, H<sub>7</sub>), 7.90 (sa, 1H, H<sub>10</sub>), 8.28 (d,  $J = 8.5$ , 1H, H<sub>12</sub>).

**RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ 42.6 (C<sub>4</sub>), 47.8 (C<sub>2</sub>), 66.8 (C<sub>1</sub>), 66.9 (C<sub>3</sub>), 128.4, 129.0, 136.3, 137.5, 150.9 (C<sub>12</sub>), 152.2 (C<sub>14</sub>), 167.2 (C<sub>5</sub>).

#### 3.1.2.2.2. Emprant carbonil diimidazole com a agent deshidratant

Es van dissoldre 43 mg de **134** (0.223 mmol, 1.00 eq) i 41 mg de carbonil diimidazole (0.245 mmol, 1.10 eq) en 4 mL de THF anh. sota atmosfera de nitrogen. La mescla es dugué a reflux durant 2 h i acte seguit s'afegiren 22 µL de morfolina (0.245 mmol, 1.10 eq) dissolts en 0.5 mL més de THF anh. Es va portar de nou a reflux durant 1.5 h més i es va comprovar per CCF (AcOEt) que la reacció havia acabat. Es va diluir amb 5 mL d'HCl 0.5 M i la mescla es va rentar amb 20 mL d'AcOEt. La fase aquosa es va basificar amb NaHCO<sub>3</sub> fins a pH neutre i es va extreure amb 3x20 mL d'AcOEt. Finalment es va assecar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., filtrar i evaporar tot obtenint 50 mg de **144** (0.194 mmol, 86%) com a oli groc.

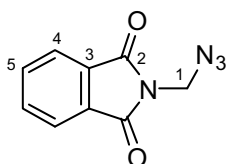
## 3.2. PREPARACIÓ DE LES ALQUIL AZIDES DE PARTIDA

### 3.2.1. Preparació de la *p*-metoxibenzil azida, 5

Vegeu apartat 1.1.1. de la Part Experimental del Capítol 1.

### 3.2.2. Preparació d'*N*-(azidometil)ftalimida, 170

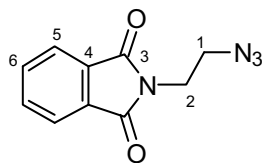
En un matràs de fons rodó es va suspendre 1.00 g de *N*-(bromometil)ftalimida (4.041 mmol, 1.00 eq) i 290 mg de NaN<sub>3</sub> (4.445 mmol, 1.10 eq) en 2 mL de DMF i 0.1 mL d'aigua. La mescla es va deixar evolucionar a t.a. durant 1 h, es va veure per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) que la reacció havia finalitzat. Es van afegir 20 mL d'aigua i es va extreure amb 3x15 mL d'Et<sub>2</sub>O. El conjunt de fases orgàniques fou rentat amb 4x10 mL d'aigua i es va assecar amb 5 mL de solució aquosa saturada de NaCl i sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., es va filtrar i evaporar a pressió reduïda els volàtils. Es van obtenir 807 mg de **170** (3.991 mmol, 99%) com a sòlid blanc.



**Compost 170:** Sòlid blanc.  $R_f = 0.7$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ 5.08 (s, 2H, H<sub>1</sub>), 7.80 (dd,  $J = 3.1, 5.5$ , 2H, H<sub>5</sub>), 7.93 (dd,  $J = 3.1, 5.5$ , 2H, H<sub>4</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ 52.2 (C<sub>2</sub>), 123.9 (C<sub>4</sub>), 131.6 (C<sub>3</sub>), 134.6 (C<sub>5</sub>), 167.0 (C<sub>2</sub>).

### 3.2.3. Preparació d'*N*-(2-azidoetil)ftalimida, 171

En un matràs de fons rodó es va suspendre 2.00 g de *N*-(2-bromoetil)ftalimida (8.286 mmol, 1.00 eq) i 566 mg de NaN<sub>3</sub> (8.700 mmol, 1.05 eq) en 5 mL de DMF i 0.2 mL d'aigua. La mescla es va deixar evolucionar a t.a. durant 1 h, però es va veure per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) que la reacció era bastant lenta, així que es va escalfar a 50 °C durant una nit. Es van afegir 50 mL d'aigua i es va extreure amb 3x20 mL d'Et<sub>2</sub>O. El conjunt de fases orgàniques fou rentat amb 3x10 mL d'aigua i es va assecar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., filtrar i evaporar a pressió reduïda els volàtils. Es van obtenir 1633 mg de **171** (7.540 mmol, 91%) com a sòlid blanc.

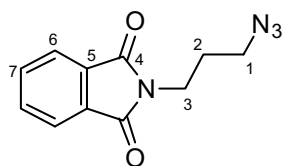


**Compost 171:** Sòlid blanc.  $R_f = 0.7$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ 3.60 (t,  $J = 6.1$ , 2H, H<sub>1</sub>), 3.79 (t,  $J = 6.1$ , 2H, H<sub>2</sub>), 7.75 (dd,  $J = 3.1, 5.5$ , 2H, H<sub>6</sub>), 7.87 (dd,  $J = 3.1, 5.4$ , 2H, H<sub>5</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ 36.8 (C<sub>2</sub>), 48.9 (C<sub>1</sub>), 123.4 (C<sub>5</sub>), 131.8 (C<sub>4</sub>), 134.0 (C<sub>6</sub>), 167.9 (C<sub>3</sub>).

### 3.2.4. Preparació d'*N*-(3-azidopropil)ftalimida, 172

En un matràs de fons rodó es va suspendre 1.00 g de *N*-(3-bromopropil)ftalimida (3.730 mmol, 1.00 eq) i 256 mg de NaN<sub>3</sub> (3.920 mmol, 1.05 eq) en 2.5 mL de DMF anh. La mescla es va deixar evolucionar a t.a. durant 30 min, però no es va veure evolució sobre CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Es van afegir 100 μL d'aigua per ajudar a dissoldre la NaN<sub>3</sub> i ara sí la reacció va evolucionar. A les 3 h es van afegir 25 mL d'aigua i es va extreure amb 3x20 mL d'Et<sub>2</sub>O. El conjunt de fases orgàniques fou rentat amb 3x5 mL

d'aigua i es va assecar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh., filtrar i evaporar a pressió reduïda els volàtils. Es van obtenir 920 mg de **172** (3.655 mmol, 98%) com a oli incolor.

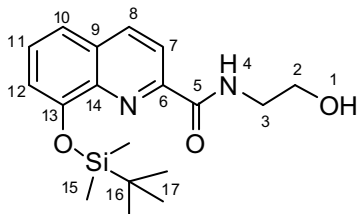


**Compost 172:** Oli incolor.  $R_f = 0.5$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400.1 MHz):  $\delta$  1.96 (quint,  $J = 6.8$ , 2H,  $\text{H}_2$ ), 3.39 (t,  $J = 6.7$ , 2H,  $\text{H}_1$ ), 3.79 (t,  $J = 6.8$ , 2H,  $\text{H}_3$ ), 7.73 (dd,  $J = 3.0$ , 5.5, 2H,  $\text{H}_7$ ), 7.86 (dd,  $J = 3.1$ , 5.4, 2H,  $\text{H}_6$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  28.0 ( $\text{C}_2$ ), 35.3 ( $\text{C}_3$ ), 49.0 ( $\text{C}_1$ ), 123.3 ( $\text{C}_6$ ), 132.0 ( $\text{C}_5$ ), 134.0 ( $\text{C}_7$ ), 168.2 ( $\text{C}_4$ ).

### 3.2.5. Proves de formació de *N*-(2-azidoetil)-8-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)quinolina-2-carboxamida, **152**

#### 3.2.5.1. Formació de 8-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-*N*-(2-hidroxi)etil)quinolina-2-carboxamida, **151**

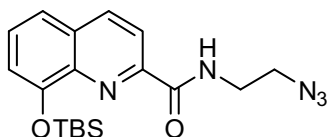
En un petit vial es varen dissoldre 82 mg del cianur d'acil **139** (0.262 mmol, 1.00 eq) en 2.0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh. sota atmosfera de nitrogen. A continuació es va transferir, via cànula i gota a gota, 19  $\mu\text{L}$  de 2-aminoetanol (0.315 mmol, 1.20 eq) dissolts en 1.0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh. La mescla es va agitar una nit a t.a. i es va comprovar per CCF ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (90:10)) que la reacció havia acabat. Es va diluir amb 25 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i es va rentar amb 2x2.5 mL d'aigua, assecar amb 5 mL de solució aquosa saturada de  $\text{NaCl}$  i sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh., filtrar i evaporar a sequedat. Es van obtenir 72 mg de **151** (0.207 mmol, 79%) com a oli groc.



**Compost 151:** Oli groc.  $R_f = 0.7$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (90:10)). **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400.1 MHz):  $\delta$  0.24 (s, 6H,  $\text{H}_{15}$ ), 1.11 (s, 9H,  $\text{H}_{17}$ ), 3.08 (sa, 1H,  $\text{H}_1$ ), 3.68 (m, 2H,  $\text{H}_3$ ), 3.87 (t,  $J = 5.2$ , 2H,  $\text{H}_2$ ), 7.16 (dd,  $J = 3.0$ , 5.9, 1H,  $\text{H}_{12}$ ), 7.45 (s, 1H,  $\text{H}_{10}$ ), 7.46 (m, 1H,  $\text{H}_{11}$ ), 8.23 (s, 2H,  $\text{H}_7 + \text{H}_8$ ), 8.62 (t,  $J = 5.6$ , 1H,  $\text{H}_4$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  -4.4 ( $\text{C}_{15}$ ), 18.5 ( $\text{C}_{16}$ ), 25.7 ( $\text{C}_{17}$ ), 42.6 ( $\text{C}_3$ ), 62.4 ( $\text{C}_2$ ), 118.5 ( $\text{C}_{12}$ ), 118.8 ( $\text{C}_7$ ), 120.7 ( $\text{C}_{10}$ ), 128.4 ( $\text{C}_{11}$ ), 130.9 ( $\text{C}_9$ ), 137.5 ( $\text{C}_8$ ), 140.5 ( $\text{C}_{14}$ ), 148.1 ( $\text{C}_{13}$ ), 152.3 ( $\text{C}_6$ ), 165.8 ( $\text{C}_5$ ).

#### 3.2.5.2. Prova de formació de *N*-(2-azidoetil)-8-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)quinolina-2-carboxamida, **152**

En un petit vial es van dissoldre 52 mg de **151** (0.150 mmol, 1.00 eq) en 0.25 mL de THF anh. A continuació s'hi varen afegir 59 mg de  $\text{PPh}_3$  (0.225 mmol, 1.50 eq) i acte seguit 50  $\mu\text{L}$  de  $(\text{PhO})_2\text{P}(=\text{O})\text{N}_3$  (0.225 mmol, 1.50 eq). La mescla de reacció es va escalfar lleugerament. Un cop temperat es van afegir 103  $\mu\text{L}$  de DEAD (0.225 mmol, 1.50 eq) i es va agitar durant 1 h a t.a. Es va comprovar per CCF ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (95:5)) que la reacció no havia funcionat.

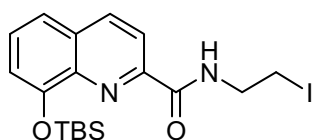


**Compost 152:** Aquest compost no es va poder preparar per aquest mètode.



### 3.2.5.3. Prova de formació de 8-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-*N*-(2-iodoetil)quinolina-2-carboxamida, **153**

En un matràs de fons rodó es varen dissoldre 70 mg de **151** (0.202 mmol, 1.00 eq) en 3 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. i sota atmosfera d'Ar. Es va refredar a -78 °C la solució formada. Paral·lelament, en un vial petit, es van dissoldre 143 mg de (PhO)<sub>3</sub>P<sup>+</sup>MeI<sup>-</sup> (0.303 mmol, 1.50 eq) en 1 mL més de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. sota Ar, es va refredar a -78 °C i es va transferir, via cànula, sobre la solució de **151** lentament. Després d'agitar durant 2 h a -78 °C es va comprovar per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (98:2)) que la reacció no havia avançat. Es va deixar pujar a t.a. i es va agitar 4 h més, però tampoc va evolucionar cap al producte desitjat. Finalment es va abocar la mescla sobre una solució aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> i Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, es va diluir amb 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i es separaren les fases. La fase orgànica es va assecat finalment amb 5 mL de solució aquosa saturada de NaCl i sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., filtrar i evaporar a sequedat. El residu fou purificat per cromatografia en columna *flash* emprant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (98:2) i es van recuperar 57 mg de **151** (0.164 mmol, 81%).



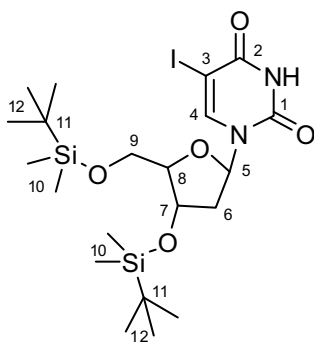
**Compost 153:** Aquest compost no es va poder obtenir per aquesta via.

## 3.3. FUNCIONALITZACIÓ DE LA 5-IODODESOXIURIDINA

### 3.3.1. Protecció de la 5-iododesoxiuridina

#### 3.3.1.1. Obtenció de 3',5'-di(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-iododesoxiuridina, **125**

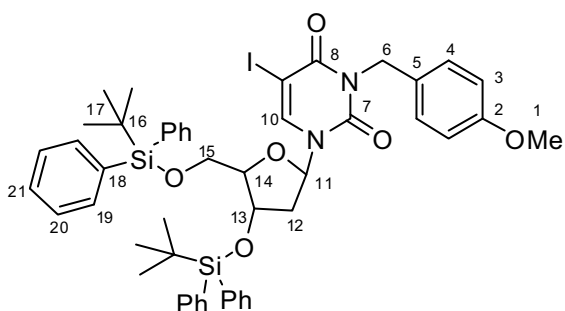
Es van dissoldre 634 mg de 5-iododesoxiuridina (1.790 mmol, 1.00 eq) i 366 mg d'imidazole (5.370 mmol, 3.00 eq) en 10 mL de DMF anh. Sobre aquesta solució s'hi van afegir 675 mg de TBSCl (4.480 mmol, 2.50 eq) dissolts en 2 mL de DMF anh. La mescla es va agitar durant 15 h a t.a. i es va comprovar per CCF (AcOEt) que la reacció havia finalitzat. S'hi van afegir 80 mL d'aigua i es va extreure amb 3x80 mL d'Et<sub>2</sub>O. Les fases etèries es van rentar amb 3x15 mL d'aigua i finalment es va assecat sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., filtrar i evaporar a sequedat. Es van obtenir 1.035 g de **125** (1.776 mmol, 99%) com a escuma blanca.



**Compost 125:** Escuma blanca.  $R_f = 0.5$  (AcOEt). **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD (95:5), 400.1 MHz):  $\delta$  0.15 (s, 6H, H<sub>10</sub>), 0.16 (s, 6H, H<sub>10</sub>), 0.94 (s, 18H, H<sub>12</sub>), 2.05 (ddd,  $J = 5.7, 8.2, 13.7$ , 1H, H<sub>6</sub>), 2.40 (ddd,  $J = 1.9, 5.6, 13.4$ , 1H, H<sub>6</sub>), 3.82 (m, 1H, H<sub>9</sub>), 3.92 (m, 1H, H<sub>9</sub>), 4.08 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 4.40 (td,  $J = 1.8, 5.4$ , 1H, H<sub>7</sub>), 6.27 (dd,  $J = 5.6, 8.2$ , 1H, H<sub>5</sub>), 8.14 (s, 1H, H<sub>4</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD (95:5), 100.6 MHz):  $\delta$  -5.4, -5.3, 18.4, 26.0, 41.5, 63.5, 68.5, 72.0, 85.9, 87.9, 144.4, 150.2, 160.6.

### 3.3.1.2. Obtenció de 3',5'-di(*tert*-butildifenilsililoxi)-5-iodo-3-(4-metoxibenzil)-desoxiuridina, 146

Es van dissoldre els 1.035 g de **125** (1.776 mmol, 1.00 eq) en 20 mL de DMF anh. i s'hi van afegir 496  $\mu$ L de PMBCl (3.580 mmol, 2.00 eq). Finalment es van afegir en petites porcions 86 mg de NaH (2.148 mmol, 1.20 eq) i es va agitar la mescla a t.a. durant una nit. L'anàlisi per CCF ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) va mostrar que la reacció havia finalitzat. Es van afegir 200 mL d'aigua i es va extreure el compost amb 3x100 mL d'Et<sub>2</sub>O. El conjunt de fases orgàniques es va rentar amb 4x30 mL d'aigua i es van assecar amb 50 mL de solució aquosa saturada de NaCl i sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. Finalment es va filtrar, evaporar a sequedat i el residu es va purificar per cromatografia en columna *flash* emprant Hexà/AcOEt (1:1) com eluent. Es van obtenir 1.058 g de **146** (1.505 mmol, 84%) com a escuma blanca.



**Compost 146:** Oli incolor.  $R_f = 0.5$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). **RMN de <sup>1</sup>H** ( $\text{CDCl}_3$ , 400.1 MHz): 0.96 (s, 9H, H<sub>17</sub>), 1.08 (s, 9H, H<sub>17</sub>), 1.94 (ddd,  $J = 5.5, 9.0, 13.1$ , 1H, H<sub>12</sub>), 2.44 (dd,  $J = 5.1, 13.0$ , 1H, H<sub>12</sub>), 3.24 (dd,  $J = 2.7, 11.7$ , 1H, H<sub>15</sub>), 3.68 (dd,  $J = 2.0, 11.7$ , 1H, H<sub>15</sub>), 3.79 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 3.96 (m, 1H, H<sub>14</sub>), 4.49 (d,  $J = 5.3$ , 1H, H<sub>13</sub>), 5.11 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 6.45 (dd,  $J = 5.1, 9.0$ , 1H,

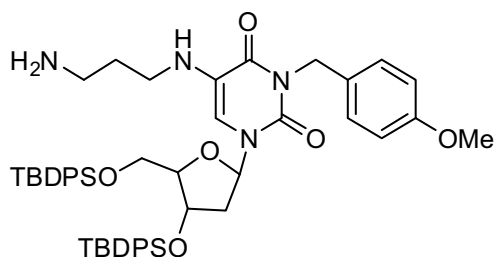
H<sub>11</sub>), 6.85 (d,  $J = 8.8$ , 2H, H<sub>3</sub>), 7.23-7.75 (m, 22H, H<sub>4</sub> + H<sub>19</sub> + H<sub>20</sub> + H<sub>21</sub>), 8.02 (s, 1H, H<sub>10</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz): 19.0 (C<sub>16</sub>), 19.2 (C<sub>16</sub>), 26.9 (C<sub>17</sub>), 27.1 (C<sub>17</sub>), 42.0 (C<sub>12</sub>), 42.0 (C<sub>12</sub>), 45.4 (C<sub>6</sub>), 55.2 (C<sub>1</sub>), 63.8 (C<sub>15</sub>), 68.6 (C<sub>9</sub>), 74.1 (C<sub>13</sub>), 86.5 (C<sub>11</sub>), 88.2 (C<sub>14</sub>), 113.7 (C<sub>3</sub>), 128.7 (C<sub>Ph</sub>), 129.9 (C<sub>Ph</sub>), 129.9 (C<sub>Ph</sub>), 130.0 (C<sub>Ph</sub>), 130.0 (C<sub>Ph</sub>), 132.8 (C<sub>18</sub>), 132.5 (C<sub>18</sub>), 133.0 (C<sub>18</sub>), 133.1 (C<sub>18</sub>), 134.8 (C<sub>4</sub>), 135.4 (C<sub>Ph</sub>), 135.5 (C<sub>Ph</sub>), 135.6 (C<sub>Ph</sub>), 135.7 (C<sub>Ph</sub>), 150.5 (C<sub>7</sub>), 159.2 (C<sub>2</sub>), 159.7 (C<sub>8</sub>).

### 3.3.2. Proves de formació d'enllaços amina a la posició 5

#### 3.3.2.1. Proves de reactivitat de 146 davant d'amines i catàlisi de Cu(I)

##### 3.3.2.1.1. Reacció de 146 amb 1,3-diaminopropà: prova d'obtenció de 3',5'-di(*tert*-butildifenilsililoxi)-5-(*N*-1,3-diaminopropil)-3-(4-metoxibenzil)desoxiuridina, 148

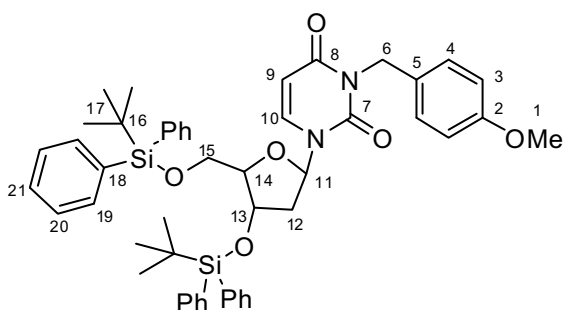
En un matràs de fons rodó es van suspendre 100 mg de la iodouridina **146** (0.105 mmol, 1.00 eq), 13  $\mu$ L d'1,3-propandiamina (0.158 mmol, 1.50 eq), 19 mg d'1,10-fenantrolina (0.158 mmol, 1.00 eq), 3 mg de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·benzè (0.006 mmol, 0.10 eq), 38 mg de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.116 mmol, 1.1 eq) i 1.5 mg de dba (0.006 mmol, 0.05 eq) en 0.40 mL de toluè. La suspensió es va portar a reflux durant 24 h, però es va comprovar per CCF ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) que la reacció no avançava.



**Compost 148:** Aquest compost no es va poder obtenir.

### 3.3.2.1.2. Reacció de 146 amb BnNH<sub>2</sub>: Prova d'obtenció de 3',5'-di(*tert*-butildifenilsililoxi)-5-(benzilamino)-3-(4-metoxibenzil)desoxiuridina

En un vial de microones de capacitat 0.5-2.0 mL es van dissoldre 59 mg de **146** (0.062 mmol, 1.00 eq) en 0.5 mL de toluè anh. A continuació s'hi varen afegir 1.5 mg de dba (0.0062 mmol, 0.10 eq), 11 mg d'1,10-fenantrolina (0.062 mmol, 1.00 eq), 22 mg de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.068 mmol, 1.10 eq) i 3.5 mg de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·benzè (0.0062 mmol, 0.20 eq). La mescla es va gитар durant 2-3 min i s'hi van afegir 10 µL de BnNH<sub>2</sub> (0.093 mmol, 1.50 eq) tot portant la solució a 150 °C (per irradiació al microones) durant 12 h. L'anàlisi per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) va mostrar que s'havia consumit totalment el material de partida. Es va diluir amb 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i es va rentar amb 2x5 mL d'aigua. Finalment el conjunt de fases orgàniques fou assecat amb 5 mL de solució aquosa saturada de NaCl i sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. Es va filtrar i evaporar a sequedat a pressió reduïda, tot purificant per cromatografia en columna *flash* (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> fins CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (99:1)) el residu final. Es van obtenir 43 mg de **149** (0.052 mmol 84%), producte de desiodació de **146**.



**Compost 149:** Oli groc.  $R_f = 0.2$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ 0.93 (s, 9H, H<sub>17</sub>), 1.06 (s, 9H, H<sub>17</sub>), 1.91 (m, 1H, H<sub>12</sub>), 2.39 (ddd,  $J = 2.0, 5.6, 13.2$ , 1H, H<sub>12</sub>), 3.25 (dd,  $J = 2.4, 11.6$ , 1H, H<sub>15</sub>), 3.68 (dd,  $J = 2.2, 11.6$ , 1H, H<sub>15</sub>), 3.78 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 3.93 (quad,  $J = 2.2, 1H, H_{14}$ ), 4.48 (td,  $J = 2.0, 5.6, 1H, H_{13}$ ), 5.03 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 5.38 (d,  $J = 8.1, 1H,$

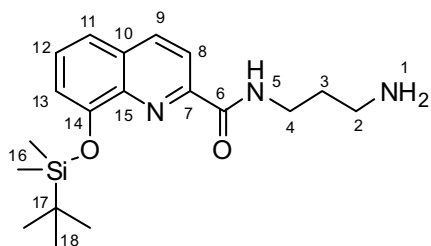
H<sub>9</sub>), 6.48 (dd,  $J = 5.6, 8.2, 1H, H_{11}$ ), 6.83 (d,  $J = 8.8, 2H, H_3$ ), 7.24-7.62 (m, 22H, H<sub>4</sub> + H<sub>19</sub> + H<sub>20</sub> + H<sub>21</sub>), 7.59 (d,  $J = 8.2, 1H, H_9$ ). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ 19.0 (C<sub>16</sub>), 19.2 (C<sub>16</sub>), 26.9 (C<sub>17</sub>), 26.9 (C<sub>17</sub>), 41.7 (C<sub>12</sub>), 43.6 (C<sub>6</sub>), 55.2 (C<sub>1</sub>), 63.8 (C<sub>15</sub>), 73.7 (C<sub>13</sub>), 85.8 (C<sub>11</sub>), 87.8 (C<sub>14</sub>), 102.0 (C<sub>9</sub>), 113.7 (C<sub>3</sub>), 127.8 (C<sub>Ph</sub>), 127.9 (C<sub>Ph</sub>), 129.1 (C<sub>5</sub>), 130.0 (C<sub>21</sub>), 130.0 (C<sub>21</sub>), 130.0 (C<sub>21</sub>), 130.0 (C<sub>21</sub>), 130.7 (C<sub>Ph</sub>), 132.1 (C<sub>18</sub>), 132.8 (C<sub>18</sub>), 133.0 (C<sub>18</sub>), 133.1 (C<sub>18</sub>), 135.2 (C<sub>Ph</sub>), 135.5 (C<sub>Ph</sub>), 135.6 (C<sub>Ph</sub>), 135.7 (C<sub>4</sub>), 137.8 (C<sub>10</sub>), 150.9 (C<sub>7</sub>), 159.0 (C<sub>2</sub>), 162.6 (C<sub>8</sub>).

### 3.3.2.1.3. Reacció de 146 amb l'amina 145, prova d'obtenció de 8-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-*N*-(3-((1-(4-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)tetrahydrofuran-2-il)-3-(4-metoxibenzil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)amino)propil)quinolina-2-carboxamida, **147**

#### 3.3.2.1.3.1. Formació d'*N*-(3-aminopropil)-8-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-quinolina-2-carboxamida, **145**

En un matràs de fons rodó es van dissoldre 448 µL d'1,3-propandiamina (5.313 mmol, 3.0 eq), sota atmosfera de nitrogen, en 50 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. Sobre aquesta solució s'hi varen transferir molt lentament, via cànula, 552 mg del cianur d'acil **139** (1.771 mmol, 1.00 eq) dissolts en 50 mL més de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. La mescla es va agitar durant 1 h a t.a., temps durant el qual es va poder comprovar per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) que s'havia consumit tot el material de partida. Es va concentrar el cru de reacció i es va dissoldre novament en 30 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, tot rentant-lo amb 3x5 mL d'aigua

lleugerament bàsica. Finalment es va assecat sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., filtrar i evaporar a sequedat, obtenint 585 mg de **145** (1.564 mmol, 92%) com a oli vermellós.



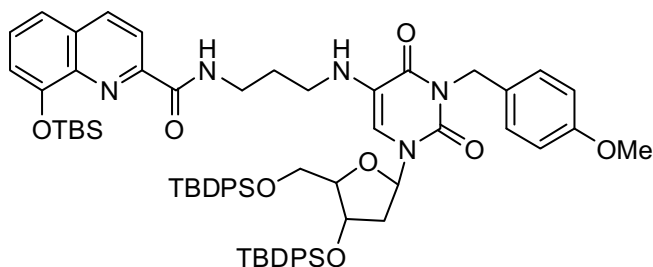
**Compost 145:** Oli vermellós.  $R_f = 0.1$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ 0.26 (s, 6H, H<sub>16</sub>), 1.14 (s, 9H, H<sub>18</sub>), 1.82 (quint,  $J = 6.9$ , 2H, H<sub>3</sub>), 2.84 (t,  $J = 6.8$ , 2H, H<sub>2</sub>), 3.62 (quad,  $J = 6.7$ , 2H, H<sub>4</sub>), 7.18 (dd,  $J = 3.5, 5.4$ , 1H, H<sub>13</sub>), 7.48 (d,  $J = 1.9$ , 1H, H<sub>12</sub>), 7.49 (s, 1H, H<sub>11</sub>), 8.28 (m, 2H, H<sub>8</sub> + H<sub>9</sub>), 8.35 (sa, 1H, H<sub>5</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6

MHz): - 4.4 (C<sub>16</sub>), 18.5 (C<sub>17</sub>), 25.7 (C<sub>18</sub>), 33.5 (C<sub>3</sub>), 36.6 (C<sub>4</sub>), 39.9 (C<sub>2</sub>), 118.3 (C<sub>13</sub>), 118.9 (C<sub>8</sub>), 120.7 (C<sub>11</sub>), 128.2 (C<sub>12</sub>), 130.8 (C<sub>10</sub>), 137.4 (C<sub>9</sub>), 140.5 (C<sub>15</sub>), 148.5 (C<sub>14</sub>), 152.2 (C<sub>7</sub>), 164.8 (C<sub>6</sub>).

### 3.3.2.1.3.2. Prova de formació de 147

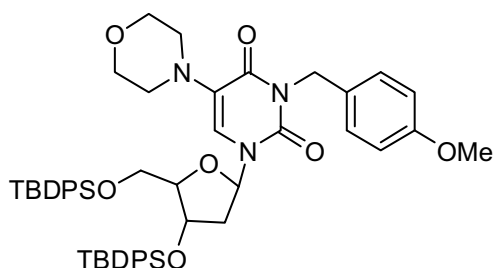
En un matràs de fons rodó es van suspendre 173 mg de la **146** (0.182 mmol, 1.00 eq), 98 mg de l'amina **145** (0.273 mmol, 1.50 eq), 33 mg d'1,10-fenantrolina (0.182 mmol, 1.00 eq), 5 mg de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·benzè (0.009 mmol, 0.10 eq), 66 mg de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.200 mmol, 1.1 eq) i 2 mg de dba (0.009 mmol, 0.05 eq) en 0.40 mL de mescla de xilens. La suspensió es va portar a 100 °C durant 24 h, però es va comprovar per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) que la reacció no avançava. Tampoc a reflux semblava que la reacció avancés després de 5 h.



**Compost 147:** Aquest compost no es va poder obtenir mitjançant aquest mètode.

### 3.3.2.2. Proves de reactivitat de 146 davant morfolina i catàlisi de Ni(II): Prova de formació de 3',5'-di(*tert*-butildifenilsililoxi)-5-(*N*-morfolino)-3-(4-metoxibenzil)-desoxiuridina, 150

Es van pesar 73 mg de **146** (0.077 mmol, 1.00 eq), 11 mg de <sup>t</sup>BuONa (0.108 mmol, 1.40 eq), 9 mg de dppf (0.015 mmol, 0.20 eq) i 2 mg de Ni(COD)<sub>2</sub> (0.008 mmol, 0.10 eq) en un vial petit. Es va purgar el sistema amb nitrogen i es va dissoldre tot en 0.25 mL de toluè anh. Finalment s'afegiren 10 µL de morfolina (0.115 mmol, 1.50 eq) i la mescla fou portada a reflux de toluè durat 24 h. L'anàlisi de la reacció per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (99:1)) va mostrar molt majoritàriament material de partida. Es va evaporar a sequedat i es va purificar el residu per cromatografia en columna *flash* emprant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (99:1) com eluent. Es van recuperar 50 mg de **146** (0.053 mmol, 68%) i es van obtenir 5 mg del compost desiodat **149** (0.006 mmol, 8%).



**Compost 150:** Aquest compost no es va poder preparar per aquesta via.

### 3.3.3. Proves d'introducció de CN a la posició 5: 5-cianodesoxiuridina, 154

#### 3.3.3.1. Emprant KCN i 18-crown-6

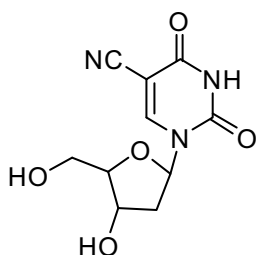
En un matràs de fons rodó es van mesclar 354 mg de 5-iododesoxiuridina (1.00 mmol, 1.00 eq), 260 mg de KCN (4.00 mmol, 4.00 eq) i 800 mg de 18-crown-6 (3.00 mmol, 3.00 mmol). La mescla es va purgar amb nitrogen i es va dissoldre en 8 mL de DMF anh. tot deixant-la evolucionar a t.a. durant 4 dies. Malgrat això no es va veure avenç de la reacció per CCF ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (90:10)). Es va recuperar material de partida exclusivament, sense detectar **154**.

#### 3.3.3.2. Emprant $\text{Bu}_4\text{NCN}$ a t.a.

En un matràs de fons rodó es van mesclar 354 mg de 5-iododesoxiuridina (1.00 mmol, 1.00 eq) i 565 mg de  $\text{Bu}_4\text{NCN}$  (2.00 mmol, 2.00 eq). La mescla es va purgar amb nitrogen i es va dissoldre en 20 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh. tot deixant-la evolucionar a t.a. durant 1 dia. Malgrat això no es va veure avenç de la reacció per CCF ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (90:10)). Es va recuperar material de partida exclusivament, sense detectar **154**.

#### 3.3.3.3. Emprant $\text{Bu}_4\text{NCN}$ a 100 °C

En un vial de microones de capacitat 10-20 mL van mesclar 354 mg de 5-iododesoxiuridina (1.00 mmol, 1.00 eq) i 565 mg de  $\text{Bu}_4\text{NCN}$  (2.00 mmol, 2.00 eq). La mescla es va purgar amb nitrogen i es va dissoldre en 15 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh. A continuació es va portar a 100 °C per irradiació al microones durant 1 h. La mescla va agafar color fosc i l'anàlisi per CCF ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (90:10)) va mostrar un gran nombre de productes de degradació.

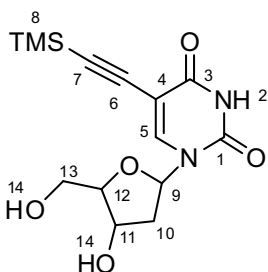


**Compost 154:** Aquest compost no es va poder obtenir per cap de les vies proposades.

### 3.3.4. Introducció de grups etinil a la posició 5

#### 3.3.4.1. Obtenció de 5-(trimetilsililacetilè)-2'-desoxiuridina, **156**

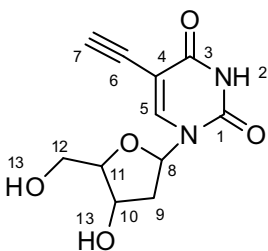
En un matràs de fons rodó es van dissoldre 500 mg de 5-iododesoxiuridina (1.400 mmol, 1.00 eq), 163 mg de Pd(PPh)<sub>4</sub> (0.140 mmol, 0.10 eq) i 27 mg de CuI (0.140 mmol, 0.10 eq) en 9 mL de DMF anh. sota atmosfera d'argó. A la solució anterior s'hi afegiren 990 µL de trimetilsililacetilè (7.000 mmol, 5.00 eq) i 389 µL de NEt<sub>3</sub> anh. (2.800 mmol, 2.00 eq). La mescla de reacció es va deixar evolucionar a 55 °C durant 24 h. Passat el temps, l'anàlisi per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (90:10)) va mostrar que s'havia consumit el material de partida. Es va diluir en 100 mL d'AcOEt i es va rentar amb 4x25 mL d'aigües lleugerament àcides. Finalment, es va assecat amb 10 mL de solució aquosa saturada de NaCl i sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. Es va filtrar i evaporar a sequedat. El residu es va purificar per cromatografia en columna *flash* emprant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (90:10) com eluent. Es van obtenir 274 mg de **156** (0.845 mmol, 61%) com a sòlid marró.



**Compost 156:** Sòlid marró.  $R_f = 0.3$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (90:10)).  
**RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ 0.22 (s, 9H, H<sub>8</sub>), 2.38 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 2.69 (sa, 1H, H<sub>14</sub>), 2.91 (sa, 1H, H<sub>14</sub>), 3.92 (m, 2H, H<sub>13</sub>), 4.04 (m, 1H, H<sub>12</sub>), 4.57 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 6.17 (t,  $J = 6.5$ , 1H, H<sub>9</sub>), 7.94 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 8.93 (sa, 1H, H<sub>2</sub>).  
**RMN de <sup>13</sup>C** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.6 MHz) δ -0.1 (C<sub>8</sub>), 40.2 (C<sub>10</sub>), 60.8 (C<sub>13</sub>), 69.9 (C<sub>11</sub>), 84.8 (C<sub>9</sub>), 87.6 (C<sub>12</sub>), 97.0 (C<sub>7</sub>), 98.0 (C<sub>6</sub>), 98.3 (C<sub>4</sub>), 144.7 (C<sub>5</sub>), 149.5 (C<sub>1</sub>), 161.5 (C<sub>3</sub>).

#### 3.3.4.2. Obtenció de 5-etinil-2'-desoxiuridina, **158**

En un vial petit es va dissoldre 50 mg de **156** (0.154 mmol, 1.00 eq) en 1.0 mL d'una solució 1 M de NaOMe en MeOH. Es va agitar durant 30 min i es va comprovar per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (90:10)) que la reacció ja havia finalitzat. Es va adsorbir sobre sílica i es va filtrar el residu per cromatografia en columna *flash* emprant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (80:20) com eluent. Es van obtenir 32 mg de **158** com a escuma blanca.

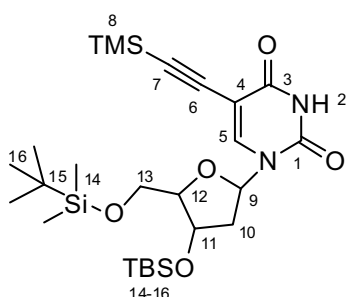


**Compost 158:** Escuma blanca.  $R_f = 0.1$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (90:10)).  
**RMN de <sup>1</sup>H** (CD<sub>3</sub>OD, 400.1 MHz): δ 2.29 (m, 1H, H<sub>9</sub>), 2.40 (m, 1H, H<sub>9</sub>), 3.53 (s, 1H, H<sub>7</sub>), 3.85 (m, 2H, H<sub>12</sub>), 4.01 (m, 1H, H<sub>10</sub>), 4.47 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 6.31 (t,  $J = 6.5$ , 1H, H<sub>8</sub>), 8.45 (s, 1H, H<sub>5</sub>).  
**RMN de <sup>13</sup>C** (CD<sub>3</sub>OD, 100.6 MHz) δ 47.8 (C<sub>9</sub>), 62.3 (C<sub>12</sub>), 71.8 (C<sub>10</sub>), 82.7 (C<sub>8</sub>), 86.9 (C<sub>11</sub>), 88.9 (C<sub>7</sub>), 99.6 (C<sub>6</sub>), 111.0 (C<sub>4</sub>), 146.0 (C<sub>5</sub>), 151.0 (C<sub>1</sub>), 164.2 (C<sub>3</sub>).

#### 3.3.4.3. Obtenció de 3',5'-di(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-(trimetilsililacetilè)-2'-desoxiuridina, **162**

Es varen dissoldre 123 mg de **156** (0.379 mmol, 1.00 eq) en 2 mL de DMF anh. sota atmosfera de nitrogen. A continuació s'hi van afegir 147 mg de TBSCl (0.948 mmol, 2.50 eq) i 90 mg d'imidazole (1.327 mmol, 3.5 eq). La mescla de reacció es va escalfar a 50 °C durant 1 h i es va comprovar per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95:5)) que la

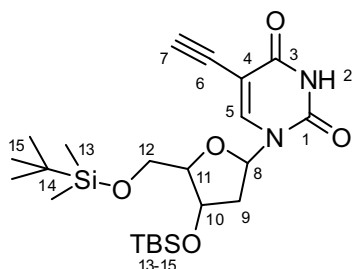
reacció era acabada. Es va diluir amb 20 mL d'Et<sub>2</sub>O i 20 mL d'aigua. Es separaren les fases i la fase aquosa fou extreta novament amb 2x20 mL més d'Et<sub>2</sub>O. El conjunt de fases orgàniques es va rentar amb 2x5 mL d'aigua i es va assecat sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., filtrar i evaporar a sequedat. Es van obtenir 189 mg de **162** (0.342 mmol, 90%) com a escuma blanca.



**Compost 162:** Escuma blanca.  $R_f = 0.7$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95:5)). **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ 0.08, (s, 3H, H<sub>14</sub>), 0.09 (s, 3H, H<sub>14</sub>), 0.14 (s, 3H, H<sub>14</sub>), 0.15 (s, 3H, H<sub>14</sub>), 0.22 (s, 9H, H<sub>8</sub>), 0.90 (s, 9H, H<sub>16</sub>), 0.94 (s, 9H, H<sub>16</sub>), 2.01 (ddd,  $J = 5.9, 7.8, 13.4$ , 1H, H<sub>10</sub>), 2.31 (ddd,  $J = 2.4, 5.8, 13.1$ , 1H, H<sub>10</sub>), 3.76 (m, 1H, H<sub>13</sub>), 3.90 (m, 1H, H<sub>13</sub>), 3.99 (quad,  $J = 2.1$ , 1H, H<sub>12</sub>), 4.34 (td,  $J = 2.3, 5.1$ , 1H, H<sub>12</sub>), 6.21 (dd,  $J = 5.8, 7.8$ , 1H, H<sub>10</sub>), 7.89 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 8.43 (sa, 1H, H<sub>2</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz) δ -5.5 (C<sub>14</sub>), -5.1 (C<sub>14</sub>), -4.9 (C<sub>14</sub>), -4.7 (C<sub>14</sub>), -0.1 (C<sub>8</sub>), 18.0 (C<sub>15</sub>), 18.4 (C<sub>15</sub>), 25.7 (C<sub>16</sub>), 26.1 (C<sub>16</sub>), 42.0 (C<sub>10</sub>), 63.0 (C<sub>13</sub>), 72.5 (C<sub>11</sub>), 85.8 (C<sub>9</sub>), 88.4 (C<sub>12</sub>), 95.3 (C<sub>6</sub>), 99.6 (C<sub>7</sub>), 100.3 (C<sub>4</sub>), 142.8 (C<sub>5</sub>), 149.0 (C<sub>1</sub>), 161.1 (C<sub>3</sub>).

#### 3.3.4.4. Obtenció de 3',5'-di(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-etinil-2'-desoxiuridina, **160**

En un matràs de fons rodó es varen dissoldre 115 mg de **162** (0.208 mmol, 1.00 eq) en 1 mL d'una solució 1 M de NaOMe en MeOH. Després de 45 min es va comprovar per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95:5)) que la reacció era acabada. S'evaporaren els volàtils a pressió reduïda i el residu fou adsorbit sobre sílica. Es va purificar per cromatografia en columna *flash* emprant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95:5) com eluent, tot obtenint 64 mg de **160** (0.116 mmol, 64%) com a escuma blanca.

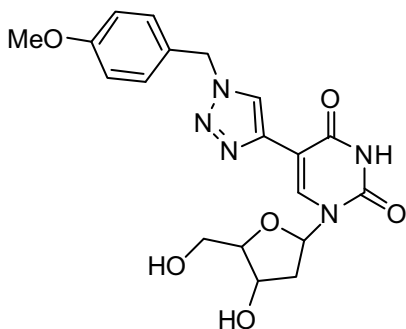


**Compost 160:** Escuma blanca.  $R_f = 0.7$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95:5)). **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ 0.08 (s, 3H, H<sub>13</sub>), 0.09 (s, 3H, H<sub>13</sub>), 0.13 (s, 3H, H<sub>13</sub>), 0.14 (s, 3H, H<sub>13</sub>), 0.90 (s, 9H, H<sub>15</sub>), 0.93 (s, 9H, H<sub>15</sub>), 2.03 (ddd,  $J = 6.0, 7.3, 13.3$ , 1H, H<sub>9</sub>), 2.34 (ddd,  $J = 2.9, 5.9, 13.2$ , 1H, H<sub>9</sub>), 3.16 (s, 1H, H<sub>7</sub>), 3.77 (m, 1H, H<sub>12</sub>), 3.91 (m, 1H, H<sub>12</sub>), 3.98 (quad,  $J = 2.2$ , 1H, H<sub>10</sub>), 4.41 (td,  $J = 2.7, 5.6$ , 1H, H<sub>11</sub>), 6.29 (dd,  $J = 6.0, 7.3$ , 1H, H<sub>8</sub>), 8.10 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 8.94 (sa, 1H, H<sub>2</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ -5.5 (C<sub>15</sub>), -5.4 (C<sub>15</sub>), -4.9 (C<sub>15</sub>), -4.7 (C<sub>15</sub>), 18.0 (C<sub>14</sub>), 18.4 (C<sub>14</sub>), 25.7 (C<sub>15</sub>), 26.0 (C<sub>15</sub>), 42.1 (C<sub>9</sub>), 62.9 (C<sub>12</sub>), 72.2 (C<sub>10</sub>), 74.8 (C<sub>6</sub>), 82.1 (C<sub>7</sub>), 85.8 (C<sub>8</sub>), 88.4 (C<sub>11</sub>), 99.0 (C<sub>4</sub>), 143.6 (C<sub>5</sub>), 149.1 (C<sub>1</sub>), 161.5 (C<sub>3</sub>).

#### 3.3.5. Proves de cicloadició [3+2] entre 5-etinil derivats i PMBN<sub>3</sub>, **5**

##### 3.3.5.1. Reacció de **158** amb l'azida **5**: Prova de formació de 5-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2'-desoxiuridina, **159**

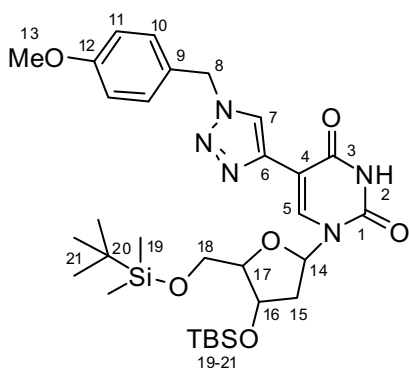
En un petit vial es van pesar conjuntament 11 mg de l'alquí **158** (0.044 mmol, 1.00 eq) i 7 mg de PMBN<sub>3</sub> (**5**, 0.044 mmol, 1.0 eq). Es van afegir 0.2 mL de THF i a continuació 2-3 mg de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·benzè (10 mol%). La mescla es va mantenir en un bany a 65 °C durant 4 h sense que s'apreciés la formació del triazol corresponent, **159**.



**Compost 159:** Aquest compost no es va poder obtenir per aquesta via.

### 3.3.5.2. Reacció de **160** amb l'azida **5**: Formació de 3',5'-di(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-2'-desoxiuridina, **161**

En un petit vial es van pesar conjuntament 64 mg de **160** (0.133 mmol, 1.00 eq) i 23 mg de PMBN<sub>3</sub> (compost **5**, 0.140 mmol, 1.05 eq). La mescla es va dissoldre en 0.2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i es van afegir 7 mg de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·benzè (10 mol%) a la mescla de reacció, que es va deixar evolucionar a t.a. durant 5 h. Es va comprovar per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) que la reacció havia finalitzat. Es va diluir amb 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i es va rentar amb 5 mL d'aigua. Es va assecat sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., filtrar i evaporar els volàtils a pressió reduïda. El residu fou purificat per cromatografia en columna *flash* emprant com eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95:5). Es van obtenir 74 mg de **161** (0.102 mmol, 77%) com a oli dens.



**Compost 161:** Oli dens.  $R_f = 0.4$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95:5)). **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz):  $\delta$  0.01 (s, 3H, H<sub>19</sub>), 0.02 (s, 3H, H<sub>19</sub>), 0.02 (s, 3H, H<sub>19</sub>), 0.03 (s, 3H, H<sub>19</sub>), 0.78 (s, 9H, H<sub>21</sub>), 0.83 (s, 9H, H<sub>21</sub>), 2.07 (m, 1H, H<sub>15</sub>), 2.28 (ddd,  $J = 2.3, 5.8, 13.2$ , 1H, H<sub>15</sub>), 3.71 (s, 3H, H<sub>13</sub>), 3.75 (m, 2H, H<sub>18</sub>), 3.93 (m, 1H, H<sub>17</sub>), 4.37 (td,  $J = 2.2, 5.0$ , 1H, H<sub>16</sub>), 5.39 (s, 2H, H<sub>8</sub>), 6.26 (dd,  $J = 5.8, 7.9$ , 1H, H<sub>14</sub>), 6.79 (d,  $J = 8.7$ , 2H, H<sub>11</sub>), 7.14 (d,  $J = 8.7$ , 2H, H<sub>10</sub>), 8.02 (s, 1H, H<sub>7</sub>), 8.44 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 9.14 (sa, 1H, H<sub>2</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>,

100.6 MHz):  $\delta$  -5.6 (C<sub>19</sub>), -5.4 (C<sub>19</sub>), -4.8 (C<sub>19</sub>), -4.7 (C<sub>19</sub>), 18.0 (C<sub>20</sub>), 18.4 (C<sub>20</sub>), 25.7 (C<sub>21</sub>), 25.9 (C<sub>21</sub>), 41.2 (C<sub>15</sub>), 53.6 (C<sub>8</sub>), 55.3 (C<sub>13</sub>), 63.2 (C<sub>18</sub>), 72.7 (C<sub>16</sub>), 86.0 (C<sub>14</sub>), 88.3 (C<sub>17</sub>), 106.2 (C<sub>4</sub>), 114.4 (C<sub>11</sub>), 121.9 (C<sub>7</sub>), 126.9 (C<sub>9</sub>), 129.4 (C<sub>10</sub>), 136.2 (C<sub>5</sub>), 139.4 (C<sub>6</sub>), 149.5 (C<sub>1</sub>), 159.8 (C<sub>12</sub>), 161.2 (C<sub>3</sub>).

### 3.3.5.3. Reacció de **160** amb l'azida **5** en absència de Cu(I): Prova de formació de **161**

En un petit vial es van pesar conjuntament 64 mg de **160** (0.133 mmol, 1.00 eq) i 23 mg de PMBN<sub>3</sub> (compost **5**, 0.140 mmol, 1.05 eq). La mescla es va dissoldre en 0.2 mL de THF anh. i es va portar a un bany a 60 °C durant 2 dies. Es va comprovar per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) que la reacció pràcticament no havia avançat en aquestes condicions.



### 3.3.5.4. Reacció de 162 amb l'azida 5: Formació de 161

En un petit vial es van pesar conjuntament 50 mg de **162** (0.090 mmol, 1.00 eq) i 15 mg de PMBN<sub>3</sub> (compost **5**, 0.090 mmol, 1.00 eq). La mescla es va dissoldre en 0.2 mL de THF i es van afegir 5 mg de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·benzè (10 mol%) a la mescla de reacció, que es va portar en un bany a 65 °C durant 24 h. Passades aquestes hores es va poder comprovar per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (98:2)) que la reacció pràcticament havia finalitzat. Es va diluir amb 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i es va rentar amb 3 mL d'aigua. S'evaporaren els volàtils a pressió reduïda i el residu fou purificat per cromatografia en columna *flash* emprant com eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95:5). Es van obtenir 54 mg de **161** (0.075 mmol, 83%) com a oli dens.

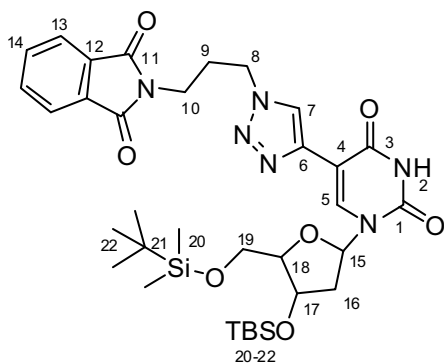
### 3.3.5.5. Reacció de 162 amb l'azida 5 i absència de Cu (I): Prova de formació de 161

En un petit vial es van pesar conjuntament 64 mg de **162** (0.133 mmol, 1.00 eq) i 23 mg de PMBN<sub>3</sub> (compost **5**, 0.140 mmol, 1.05 eq). La mescla es va dissoldre en 0.2 mL de THF anh. i es va portar a un bany a 60 °C durant 4 dies. Es va comprovar per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) que la reacció no havia avançat gens en aquestes condicions.

## 3.3.6. Reaccions de 162 amb les azidoalquil ftalimides 170, 171 i 172

### 3.3.6.1. Reacció de 162 amb 172: Obtenció de 2-(3-(4-(1-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tetrahidrofuran-2-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propil)isoindoline-1,3-diona, **175**

Es varen pesar 25 mg de **162** (0.045 mmol, 1.00 eq) i 11 mg d'azida **172** (0.050 mmol, 1.10 eq) en un vial petit. La mescla es va dissoldre en 0.1 mL de THF anh. i es van afegir 3 mg de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·benzè (10 mol%). Es va portar en un bany a 65 °C durant 24 h i es va comprovar per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (98:2)) que la reacció era acabada. S'afegiren 15 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i 2 mL d'aigua. Es separaren les fases i es va assecat sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., es va filtrar i evaporar a sequedat obtenint 32 mg de **175** (0.045 mmol, 100%) com a escuma lleugerament marró.

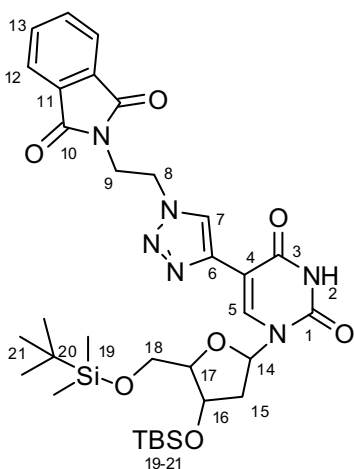


**Compost 175:** Escuma marró.  $R_f = 0.1$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2). **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz):  $\delta$  0.07 (s, 3H, H<sub>20</sub>), 0.08 (s, 3H, H<sub>20</sub>), 0.09 (s, 3H, H<sub>20</sub>), 0.09 (s, 3H, H<sub>20</sub>), 0.85 (s, 9H, H<sub>22</sub>), 0.89 (s, 9H, H<sub>22</sub>), 1.96 (m, 1H, H<sub>16</sub>), 2.14 (m, 1H, H<sub>16</sub>), 2.33 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 3.80 (m, 4H, H<sub>19</sub> + H<sub>10</sub>), 4.00 (quad,  $J = 3.9$ , 1H, H<sub>18</sub>), 4.43 (m, 3H, H<sub>8</sub> + H<sub>17</sub>), 6.33 (dd,  $J = 5.7, 7.8$ , 1H, H<sub>15</sub>), 7.71 (m, 2H, H<sub>13</sub>), 7.83 (m, 2H, H<sub>14</sub>), 8.31 (s, 1H, H<sub>7</sub>), 8.49 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 9.47 (sa, 1H, H<sub>2</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>,

100.6 MHz):  $\delta$  -5.6 (C<sub>20</sub>), -5.4 (C<sub>20</sub>), -4.8 (C<sub>20</sub>), -4.7 (C<sub>20</sub>), 18.1 (C<sub>21</sub>), 18.2 (C<sub>21</sub>), 26.0 (C<sub>22</sub>), 26.1 (C<sub>22</sub>), 29.9 (C<sub>9</sub>), 35.8 (C<sub>10</sub>), 41.8 (C<sub>16</sub>), 48.0 (C<sub>8</sub>), 63.7 (C<sub>19</sub>), 86.1 (C<sub>15</sub>), 88.9 (C<sub>18</sub>), 106.5 (C<sub>4</sub>), 123.0 (C<sub>7</sub>), 123.8 (C<sub>13</sub>), 132.2 (C<sub>12</sub>), 134.3 (C<sub>14</sub>), 136.5 (C<sub>5</sub>), 139.7 (C<sub>6</sub>), 150.0 (C<sub>1</sub>), 161.9 (C<sub>3</sub>), 168.3 (C<sub>11</sub>).

### 3.3.6.2. Reacció de 162 amb 171. Obtenció de 2-(2-(4-(1-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tetrahidrofuran-2-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil)isoindoline-1,3-diona, 174

En un petit vial es van dissoldre 100 mg de **162** (0.181 mmol, 1.00 eq) i 43 mg de l'azida **171** (0.199 mmol, 1.10 eq) en 0.2 mL de THF anh. A continuació es varen afegir 9 mg de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·benzè (10 mol%) a la solució i es va portar a reflux durant 40 h, tot comprovant per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) que la reacció era acabada. La mescla es va diluir amb 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O (8:2) i 3 mL d'aigua amb una mica de NaHS. Es van separar les fases i el conjunt fou assecat amb 10 mL de solució aquosa saturada de NaCl i sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. A continuació es van evaporar els volàtils a pressió reduïda i el residu fou purificat per cromatografia en columna *flash* emprant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95:5) com eluent. Es van obtenir 114 mg de **174** (0.164 mmol, 91%) com a oli dens.

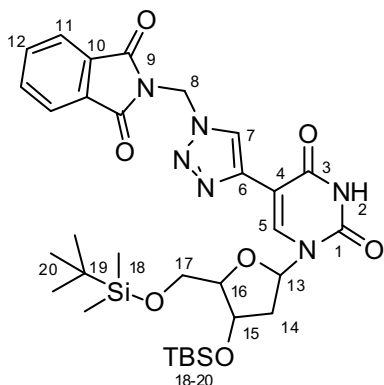


**Compost 174:** Oli dens.  $R_f = 0.6$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95:5)).

**RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ 0.02 (s, 3H, H<sub>19</sub>), 0.06 (s, 3H, H<sub>19</sub>), 0.08 (s, 3H, H<sub>19</sub>), 0.08 (s, 3H, H<sub>19</sub>), 0.82 (s, 9H, H<sub>21</sub>), 0.89 (s, 9H, H<sub>21</sub>), 2.15 (m, 1H, H<sub>15</sub>), 2.34 (ddd,  $J = 2.2, 5.8, 13.2$ , 1H, H<sub>15</sub>), 3.79 (m, 2H, H<sub>18</sub>), 3.99 (m, 1H, H<sub>17</sub>), 4.18 (t,  $J = 6.0$ , 2H, H<sub>9</sub>), 4.42 (m, 1H, H<sub>16</sub>), 4.69 (t,  $J = 6.0$ , 2H, H<sub>8</sub>), 6.32 (dd,  $J = 5.7, 8.0$ , 1H, H<sub>14</sub>), 6.69 (m, 2H, H<sub>13</sub>), 6.80 (m, 2H, H<sub>12</sub>), 8.30 (sa, 1H, H<sub>7</sub>), 8.48 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 9.39 (sa, 1H, H<sub>2</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ -5.6 (C<sub>19</sub>), -5.4 (C<sub>19</sub>), -4.8 (C<sub>19</sub>), -4.7 (C<sub>19</sub>), 18.0 (C<sub>20</sub>), 18.4 (C<sub>20</sub>), 25.7 (C<sub>21</sub>), 25.9 (C<sub>21</sub>), 37.8 (C<sub>9</sub>), 41.1 (C<sub>15</sub>), 47.9 (C<sub>8</sub>), 63.2 (C<sub>18</sub>), 72.7 (C<sub>16</sub>), 86.0 (C<sub>14</sub>), 88.3 (C<sub>17</sub>), 106.0 (C<sub>4</sub>), 122.5 (C<sub>7</sub>), 123.5 (C<sub>12</sub>), 131.7 (C<sub>11</sub>), 134.1 (C<sub>13</sub>), 136.2 (C<sub>5</sub>), 139.2 (C<sub>6</sub>), 149.5 (C<sub>1</sub>), 161.3 (C<sub>3</sub>), 167.6 (C<sub>10</sub>).

### 3.3.6.3. Reacció de 162 amb 170. Obtenció de 2-((4-(1-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tetrahidrofuran-2-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)isoindoline-1,3-diona, 173

En un petit vial es varen mesclar 100 mg de **162** (0.181 mmol, 1.00 mmol), 44 mg de l'azida **171** (0.217 mmol, 1.20 eq) i 18 mg de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·benzè (20 mol%) en 0.2 mL de THF anh. La mescla es va portar a un bany de silicona a 65 °C durant 24 h. Es va comprovar per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95:5)) que la reacció pràcticament havia finalitzat. S'evaporaren els volàtils a pressió reduïda i el residu fou purificat per cromatografia en columna *flash* emprant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (98:2) com eluent. Es van obtenir 113 mg de **173** (0.165 mmol, 91%).



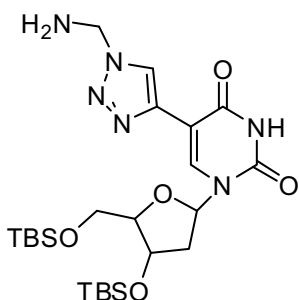
**Compost 173:** Sòlid groc.  $R_f = 0.5$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95:5)). **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ 0.04 (s, 3H, H<sub>18</sub>), 0.06 (s, 3H, H<sub>18</sub>), 0.07 (s, 3H, H<sub>18</sub>), 0.08 (s, 3H, H<sub>18</sub>), 0.80 (s, 9H, H<sub>20</sub>), 0.89 (s, 9H, H<sub>20</sub>), 2.13 (ddd,  $J = 6.0, 7.9, 13.5$ , 1H, H<sub>14</sub>), 2.36 (ddd,  $J = 2.4, 5.8, 13.2$ , 1H, H<sub>14</sub>), 3.80 (m, 2H, H<sub>17</sub>), 4.00 (dt,  $J = 2.5, 3.8$ , 1H, H<sub>16</sub>), 4.44 (m, 1H, H<sub>15</sub>), 6.23 (m, 2H, H<sub>8</sub>), 6.33 (dd,  $J = 5.8, 7.8$ , 1H, H<sub>13</sub>), 7.77 (dd,  $J = 3.0, 5.5$ , 2H, H<sub>11</sub>), 7.91 (dd,  $J = 3.0, 5.5$ , 2H, H<sub>12</sub>), 8.45 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 8.45 (s, 1H,

H<sub>7</sub>), 9.13 (sa, 1H, H<sub>2</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ -5.6 (C<sub>18</sub>), -5.5 (C<sub>18</sub>), -4.9 (C<sub>18</sub>), -4.7 (C<sub>18</sub>), 17.9 (C<sub>19</sub>), 18.3 (C<sub>19</sub>), 25.7 (C<sub>20</sub>), 25.9 (C<sub>20</sub>), 41.1 (C<sub>14</sub>), 49.7 (C<sub>8</sub>), 63.1 (C<sub>17</sub>), 72.6 (C<sub>15</sub>), 86.0 (C<sub>13</sub>), 88.3 (C<sub>16</sub>), 105.8 (C<sub>4</sub>), 122.8 (C<sub>7</sub>), 124.1 (C<sub>11</sub>), 131.4 (C<sub>10</sub>), 134.7 (C<sub>12</sub>), 136.5 (C<sub>5</sub>), 139.7 (C<sub>6</sub>), 149.5 (C<sub>1</sub>), 160.9 (C<sub>3</sub>), 166.4 (C<sub>9</sub>).

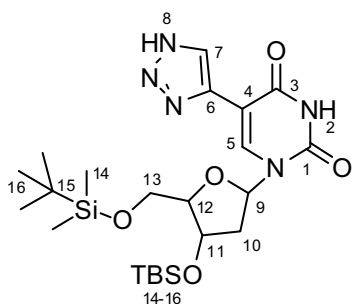
### 3.3.7. Desprotecció de les ftalimides 173, 174 i 175

#### 3.3.7.1. Desprotecció de 173 amb hidrazina monohidrat. Prova d'obtenció de 5-(1-(aminometil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tetrahidrofuran-2-il)pirimidine-2,4(1H,3H)-diona, 176

En un petit vial es van dissoldre 110 mg de **173** (0.161 mmol, 1.00 eq) en 1.2 mL d'una mescla THF/EtOH (1:1). A continuació es van afegir 31 µL d'hidrazina monohidrat (0.644 mmol, 4.00 eq) i es va portar la mescla a reflux durant 4 h. Per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (90:10)) es va apreciar l'aparició d'una nova taca més apolar. La mescla es va diluir amb 50 mL d'AcOEt i es va rentar amb 3x5 mL de solució aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, a continuació es va assecat sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., filtrar i evaporar els volàtils a pressió reduïda. Es van obtenir directament 80 mg de **179** (0.153 mmol, 95%) com a oli incolor.



**Compost 176:** Aquest compost no es va poder preparar ja que degradava ràpidament a **179**.

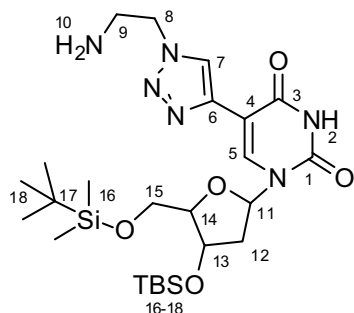


**Compost 179:** Oli incolor.  $R_f = 0.8$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (80:20)). **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.02 (s, 3H, H<sub>14</sub>), 0.05 (s, 3H, H<sub>14</sub>), 0.07 (s, 3H, H<sub>14</sub>), 0.08 (s, 3H, H<sub>14</sub>), 0.81 (s, 9H, H<sub>16</sub>), 0.88 (s, 9H, H<sub>16</sub>), 2.85 (m, 1H, H<sub>10</sub>), 2.38 (m, 1H, H<sub>10</sub>), 3.85 (m, 2H, H<sub>13</sub>), 4.03 (m, 1H, H<sub>12</sub>), 4.43 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 6.34 (t,  $J = 6.5$ , 1H, H<sub>9</sub>), 8.22 (sa, 1H, H<sub>7</sub>), 8.41 (s, 1H, H<sub>5</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ -4.7 (C<sub>14</sub>), -4.6 (C<sub>14</sub>), -4.1 (C<sub>14</sub>), -4.1 (C<sub>14</sub>), 18.1 (C<sub>15</sub>), 18.2 (C<sub>15</sub>), 26.0 (C<sub>16</sub>), 26.1 (C<sub>16</sub>), 41.8 (C<sub>10</sub>), 63.7 (C<sub>13</sub>), 73.0 (C<sub>11</sub>), 86.4 (C<sub>9</sub>), 88.9 (C<sub>12</sub>), 105.6 (C<sub>4</sub>), 123.1 (C<sub>7</sub>), 137.9 (C<sub>5</sub>), 137.8 (C<sub>6</sub>), 150.0 (C<sub>1</sub>), 162.0 (C<sub>3</sub>).

#### 3.3.7.2. Desprotecció de 174 amb hidrazina monohidrat. Obtenció de 5-(1-(2-aminoetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tetrahidrofuran-2-il)pirimidine-2,4(1H,3H)-diona, 177

En un vial petit es van dissoldre 61 mg de **174** (0.086 mmol, 1.00 eq) en 1 mL d'una mescla de THF/EtOH (1:1). A continuació s'hi van afegir 13 µL d'hidrazina monohidrat (0.257 mmol, 3.00 eq) i la mescla es va agitar durant 2 h a t.a. i 2 h més a reflux. Es va comprovar per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95:5)) que la reacció havia finalitzat.

Es va diluir la mescla en 30 mL d'AcOEt i es va rentar amb 3x7 mL de solució aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Es va assecat sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., filtrar i evaporar a sequedat. Es van obtenir 37 mg de **177** (0.065 mmol, 74%) com a escuma blanca.

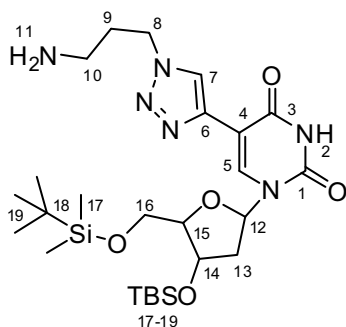


**Compost 177:** Escuma blanca.  $R_f = 0.1$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (80:20)). **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 299.9 MHz):  $\delta$  0.08 (s, 3H, H<sub>16</sub>), 0.09 (s, 3H, H<sub>16</sub>), 0.10 (s, 3H; H<sub>16</sub>), 0.10 (s, 3H, H<sub>16</sub>), 0.86 (s, 9H, H<sub>18</sub>), 0.90 (s, 9H, H<sub>18</sub>), 2.15 (m, 1H, H<sub>12</sub>), 2.36 (ddd,  $J = 2.4, 5.8, 13.0$ , 1H, H<sub>12</sub>), 3.23 (sa, 2H, H<sub>9</sub>), 3.82 (m, 2H, H<sub>15</sub>), 4.01 (m, 1H, H<sub>14</sub>), 4.44 (m, 3H, H<sub>8</sub> + H<sub>13</sub>), 6.34 (dd,  $J = 5.8, 7.9$ , 1H, H<sub>11</sub>), 8.27 (s, 1H, H<sub>7</sub>), 8.52 (s, 1H, H<sub>7</sub>).

**RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz):  $\delta$  -5.3 (C<sub>16</sub>), -5.2 (C<sub>16</sub>), -4.6 (C<sub>16</sub>), -4.5 (C<sub>16</sub>), 18.2 (C<sub>17</sub>), 18.6 (C<sub>17</sub>), 26.0 (C<sub>18</sub>), 26.2 (C<sub>18</sub>), 41.4 (C<sub>12</sub>), 42.3 (C<sub>9</sub>), 53.6 (C<sub>8</sub>), 63.5 (C<sub>15</sub>), 72.9 (C<sub>13</sub>), 86.2 (C<sub>11</sub>), 88.5 (C<sub>14</sub>), 106.4 (C<sub>4</sub>), 122.9 (C<sub>7</sub>), 136.5 (C<sub>5</sub>), 139.4 (C<sub>6</sub>), 149.8 (C<sub>1</sub>), 161.6 (C<sub>3</sub>).

### 3.3.7.3. Desprotecció de **175** amb hidrazina monohidrat. Obtenció de 5-(1-(3-aminopropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tetrahidrofuran-2-il)pirimidine-2,4(1H,3H)-diona, **178**.

En un matràs de fons rodó es varen pesar 61 mg de **175** (0.086 mmol, 1.00 eq) i es van dissoldre en 1.0 mL d'una mescla THF/EtOH (1:1). A continuació s'hi afegiren 13  $\mu$ L d'hidrazina monohidrat (0.257 mmol, 3.00 eq) i es va agitar durant 3 h a reflux., tot comprovant per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95:5)) que la reacció havia finalitzat. El cru de reacció es va diluir en 30 mL d'AcOEt i es va rentar amb 4x3 mL de solució aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Es van evaporar els volàtils a pressió reduïda tot obtenint 37 mg de **178** (0.064 mmol, 74%) com a sòlid blanc.



**Compost 178:** Sòlid blanc.  $R_f = 0.1$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (80:20)). **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, 400.1 MHz):  $\delta$  0.08 (s, 3H, H<sub>17</sub>), 0.10 (s, 3H, H<sub>17</sub>), 0.10 (s, 3H, H<sub>17</sub>), 0.11 (s, 3H, H<sub>17</sub>), 0.86 (s, 9H, H<sub>19</sub>), 0.91 (s, 9H, H<sub>19</sub>), 2.06 (t,  $J = 6.8$ , 2H, H<sub>9</sub>), 2.15 (m, 1H, H<sub>13</sub>), 2.35 (m, 1H, H<sub>13</sub>), 2.75 (t,  $J = 6.8$ , 2H, H<sub>10</sub>), 3.83 (dd,  $J = 2.0, 3.7$ , 2H, H<sub>16</sub>), 4.01 (dd,  $J = 3.7, 6.1$ , 1H, H<sub>15</sub>), 4.46 (m, 1H, H<sub>14</sub>), 4.50 (t,  $J = 7.0, 2H, H_8$ ), 6.34 (dd,  $J = 6.0, 8.1$ , 1H, H<sub>12</sub>), 8.25 (s, 1H, H<sub>7</sub>), 8.52 (s, 1H, H<sub>5</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): -

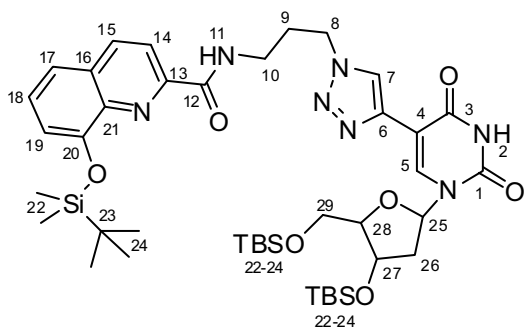
5.6 (C<sub>17</sub>), -5.4 (C<sub>17</sub>), -4.8 (C<sub>17</sub>), -4.7 (C<sub>17</sub>), 18.0 (C<sub>18</sub>), 18.4 (C<sub>18</sub>), 25.7 (C<sub>19</sub>), 25.9 (C<sub>19</sub>), 33.2 (C<sub>9</sub>), 38.5 (C<sub>10</sub>), 41.1 (C<sub>13</sub>), 47.8 (C<sub>8</sub>), 63.2 (C<sub>16</sub>), 72.7 (C<sub>14</sub>), 85.8 (C<sub>12</sub>), 88.2 (C<sub>15</sub>), 106.3 (C<sub>4</sub>), 122.4 (C<sub>7</sub>), 136.0 (C<sub>5</sub>), 139.1 (C<sub>6</sub>), 149.9 (C<sub>1</sub>), 161.7 (C<sub>3</sub>).

### 3.3.8. Reaccions de les amines **178** i **179** amb el cianur d'acil **139**

#### 3.3..8.1. Obtenció de 8-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-N-(3-(4-(1-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tetrahidrofuran-2-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)quinolina-2-carboxamida, **181**

En un vial petit es van dissoldre 34 mg de l'amina **178** (0.058 mmol, 1.00 eq) en 1.0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. i tot seguit s'hi van afegir 9  $\mu$ L de NEt<sub>3</sub> anh. (0.064 mmol,

1.10 eq). A continuació s'hi van transferir, via cànula, 22 mg del cianur d'acil **139** (0.070 mmol, 1.20 eq) dissolts en 0.5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. més, tot rentant el vial que el contenia amb 0.5 mL més de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. La solució fou agitada a t.a. durant 2 h, comprovant per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95:5)) que la reacció era acabada. Es va diluir amb 4 mL de solució aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> i es va extreure amb 3x10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El conjunt de fases orgàniques fou assecat sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., filtrat i evaporat a sequedat. Es van obtenir 55 mg de **181** (0.058 mmol, 100%) com a oli groc.

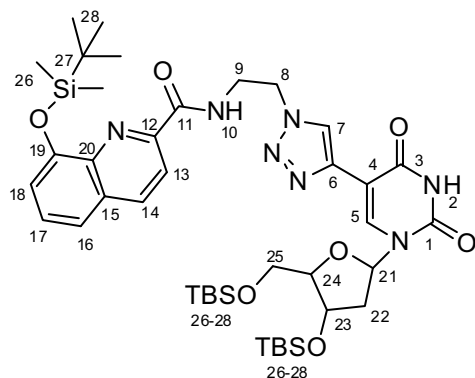


**Compost 181:** Oli groc.  $R_f = 0.8$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95:5)). **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz):  $\delta$  0.08 (s, 3H, H<sub>22</sub>), 0.09 (s, 3H, H<sub>22</sub>), 0.10 (s, 3H, H<sub>22</sub>), 0.10 (s, 3H, H<sub>22</sub>), 0.25 (s, 3H, H<sub>22</sub>), 0.86 (s, 9H, H<sub>24</sub>), 0.90 (s, 9H, H<sub>24</sub>), 1.12 (s, 9H, H<sub>24</sub>), 2.15 (m, 1H, H<sub>26</sub>), 2.32 (m, 3H, H<sub>9</sub> + H<sub>26</sub>), 3.61 (quad,  $J = 6.6$ , 2H, H<sub>10</sub>), 3.82 (m, 2H, H<sub>29</sub>), 4.01 (dt,  $J = 2.5$ , 3.8, 1H, H<sub>27</sub>), 4.45 (td,  $J = 2.3$ , 5.5, 1H,

H<sub>28</sub>), 4.50 (t,  $J = 7.2$ , 2H, H<sub>8</sub>), 6.33 (dd,  $J = 5.8$ , 8.0, 1H, H<sub>25</sub>), 7.18 (m, 1H, H<sub>19</sub>), 7.48 (d,  $J = 0.9$ , 1H, H<sub>18</sub>), 7.49 (s, 1H, H<sub>17</sub>), 8.27 (s, 1H, H<sub>7</sub>), 8.28 (s, 2H, H<sub>14</sub> + H<sub>15</sub>), 8.44 (t,  $J = 8.4$ , 1H, H<sub>11</sub>), 8.50 (s, 1H, H<sub>5</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  -5.6 (C<sub>22</sub>), -5.4 (C<sub>22</sub>), -4.8 (C<sub>22</sub>), -4.7 (C<sub>22</sub>), -4.3 (C<sub>22</sub>), 18.0 (C<sub>23</sub>), 18.4 (C<sub>23</sub>), 18.4 (C<sub>23</sub>), 25.7 (C<sub>24</sub>), 25.7 (C<sub>24</sub>), 26.0 (C<sub>24</sub>), 30.8 (C<sub>9</sub>), 36.7 (C<sub>10</sub>), 41.1 (C<sub>26</sub>), 48.0 (C<sub>8</sub>), 63.2 (C<sub>29</sub>), 72.7 (C<sub>27</sub>), 86.0 (C<sub>25</sub>), 88.3 (C<sub>28</sub>), 106.2 (C<sub>4</sub>), 118.4 (C<sub>19</sub>), 118.9 (C<sub>14</sub>), 120.7 (C<sub>17</sub>), 122.3 (C<sub>7</sub>), 128.4 (C<sub>18</sub>), 131.0 (C<sub>16</sub>), 136.1 (C<sub>5</sub>), 137.6 (C<sub>15</sub>), 139.1 (C<sub>6</sub>), 140.5 (C<sub>21</sub>), 148.2 (C<sub>20</sub>), 149.5 (C<sub>1</sub>), 152.3 (C<sub>13</sub>), 161.1 (C<sub>3</sub>), 165.1 (C<sub>12</sub>).

### 3.3.8.2. Obtenció de 8-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-*N*-(2-(4-(1-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tetrahidrofuran-2-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil)quinoline-2-carboxamida, **180**

En un petit vial es van dissoldre 82 mg de l'amina **177** (0.145 mmol, 1.00 eq) en 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. A continuació s'hi afegiren 22  $\mu$ L de NEt<sub>3</sub> (0.159 mmol, 1.10 eq) dissolts en 0.5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. i acte seguit 50 mg del cianur d'acil **139** (0.159 mmol, 1.10 eq) dissolts en 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. La mescla es va gitar durant 1.5 h a t.a. i es va aturar amb 10 mL de solució aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Es va extreure amb 3x20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i el conjunt de fases orgàniques es van assecar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. Finalment es va filtrar i evaporar a sequedat, tot obtenint 123 mg de **180** (0.145 mmol, 100%) com a oli dens.



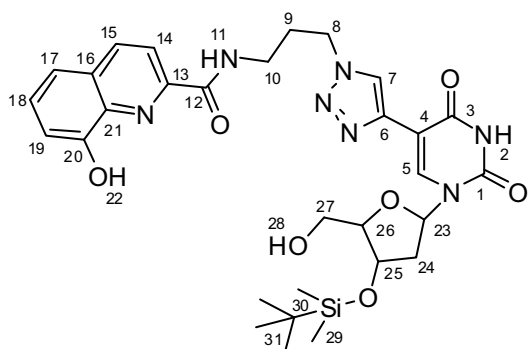
**Compost 180:** Oli dens.  $R_f = 0.4$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95:5)). **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz):  $\delta$  0.07 (s, 3H, H<sub>26</sub>), 0.09 (s, 6H, H<sub>26</sub>), 0.09 (s, 3H, H<sub>26</sub>), 0.13 (s, 3H, H<sub>26</sub>), 0.13 (s, 3H, H<sub>26</sub>), 0.84 (s, 9H, H<sub>28</sub>), 0.90 (s, 9H, H<sub>28</sub>), 1.03 (s, 9H, H<sub>28</sub>), 2.14 (m, 1H, H<sub>22</sub>), 2.34 (m, 1H, H<sub>22</sub>), 3.81 (d,  $J = 4.0$ , 2H, H<sub>25</sub>), 4.01 (m, 3H, H<sub>9</sub> + H<sub>24</sub>), 4.44 (m, 1H, H<sub>23</sub>), 4.69 (t,  $J = 6.4$ , 2H, H<sub>8</sub>), 6.34 (dd,  $J = 5.7$ , 8.1, 1H, H<sub>21</sub>), 7.14 (t,  $J = 4.4$ , 1H, H<sub>18</sub>), 7.46 (m, 2H, H<sub>16</sub> + H<sub>17</sub>), 8.28 (m, 2H, H<sub>13</sub> + H<sub>14</sub>), 8.37 (s, 1H, H<sub>7</sub>), 8.50 (s, 1H,

H<sub>5</sub>), 8.50 (m, 1H, H<sub>10</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ -5.6 (C<sub>26</sub>), -5.4 (C<sub>26</sub>), -4.8 (C<sub>26</sub>), -4.7 (C<sub>26</sub>), -4.4 (C<sub>26</sub>), 18.0 (C<sub>27</sub>), 18.4 (C<sub>27</sub>), 18.4 (C<sub>27</sub>), 25.6 (C<sub>28</sub>), 25.7 (C<sub>28</sub>), 25.9 (C<sub>28</sub>), 39.9 (C<sub>9</sub>), 41.0 (C<sub>22</sub>), 49.3 (C<sub>8</sub>), 63.2 (C<sub>25</sub>), 72.7 (C<sub>23</sub>), 85.9 (C<sub>21</sub>), 88.2 (C<sub>24</sub>), 106.2 (C<sub>4</sub>), 118.6 (C<sub>18</sub>), 118.9 (C<sub>13</sub>), 120.7 (C<sub>16</sub>), 122.9 (C<sub>7</sub>), 128.5 (C<sub>17</sub>), 131.0 (C<sub>15</sub>), 135.9 (C<sub>5</sub>), 137.7 (C<sub>14</sub>), 139.1 (C<sub>6</sub>), 140.5 (C<sub>20</sub>), 147.6 (C<sub>19</sub>), 149.6 (C<sub>1</sub>), 152.3 (C<sub>12</sub>), 161.2 (C<sub>3</sub>), 165.6 (C<sub>11</sub>).

### 3.3.9. Desprotecció dels grups TBS de 180 i 181

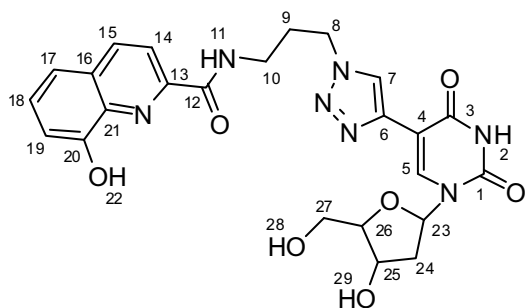
#### 3.3.9.1. Tractament de 181 amb HCl. Obtenció de 8-hidroxi-N-(3-(4-(1-(4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)quinolina-2-carboxamida, 182

En un vial petit es van dissoldre 40 mg de **181** (0.046 mmol, 1.00 eq) en 0.5 mL de THF i s'hi varen afegir 0.1 mL d'una solució aquosa d'HCl 2 M. Després d'agitar durant 4 h a t.a. es va apreciar per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95:5)) que havien aparegut dues noves taques i el material de partida s'havia consumit totalment. Es van afegir 2 mL de solució aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> i es va extreure amb 3x10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El conjunt de fases orgàniques es van assecar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., filtrar i evaporar a sequedat. D'aquesta manera es van obtenir 16 mg del producte monosililat **183** (0.025 mmol, 55%). La fase aquosa anterior es va acidificar a pH 4-5 emprant AcOH i fou extreta novament amb 2x10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, el conjunt de fases orgàniques es van assecar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., filtrar i evaporar, donant lloc a 14 mg de **182** (0.019 mmol, 40%) com a sòlid groc.



(dd,  $J = 1.0, 7.6, 1\text{H}, \text{H}_{19}$ ), 7.40 (dd,  $J = 1.0, 8.2, 1\text{H}, \text{H}_{17}$ ), 7.51 (t,  $J = 7.9, 1\text{H}, \text{H}_{18}$ ), 8.13 (d,  $J = 8.5, 1\text{H}, \text{H}_{14}$ ), 8.34 (s, 1H, H<sub>7</sub>), 8.35 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 8.37 (d,  $J = 2.0, 1\text{H}, \text{H}_{15}$ ).

**Compost 183:** Oli groc.  $R_f = 0.5$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95:5)). **RMN de <sup>1</sup>H** (CD<sub>3</sub>OD, 400.1 MHz): δ 0.02 (s, 3H, H<sub>29</sub>), 0.05 (s, 3H, H<sub>29</sub>), 0.91 (s, 9H, H<sub>31</sub>), 2.16 (m, 1H, H<sub>24</sub>), 2.25 (ddd,  $J = 3.0, 6.0, 13.3, 1\text{H}, \text{H}_{24}$ ), 2.37 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 3.51 (td,  $J = 2.9, 5.9, 1\text{H}, \text{H}_{25}$ ), 3.60 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 3.64 (m, 2H, H<sub>27</sub>), 3.94 (m, 1H, H<sub>26</sub>), 4.58 (t,  $J = 6.6, 2\text{H}, \text{H}_8$ ), 6.22 (dd,  $J = 6.0, 7.7, 1\text{H}, \text{H}_{23}$ ), 7.14

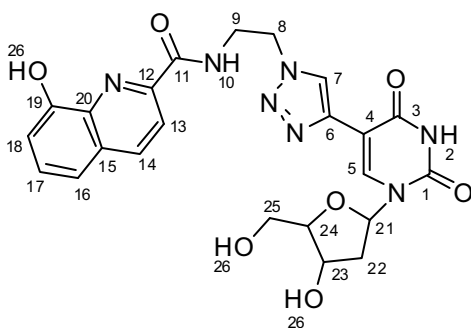


1H, H<sub>14</sub>), 8.34 (s, 1H, H<sub>7</sub>), 8.34 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 8.38 (d,  $J = 8.5, 1\text{H}, \text{H}_{15}$ ). **RMN de <sup>13</sup>C** (CD<sub>3</sub>OD, 100.6 MHz): δ 30.7 (C<sub>9</sub>), 38.6 (C<sub>10</sub>), 41.7 (C<sub>24</sub>), 49.9 (C<sub>8</sub>), 63.1 (C<sub>27</sub>), 72.4 (C<sub>25</sub>), 87.0 (C<sub>23</sub>), 89.2 (C<sub>26</sub>), 106.6 (C<sub>4</sub>), 113.0 (C<sub>17</sub>), 120.0 (C<sub>14</sub>), 123.0 (C<sub>7</sub>), 124.4

(C<sub>19</sub>), 130.9 (C<sub>16</sub>), 131.5 (C<sub>18</sub>), 137.6 (C<sub>15</sub>), 137.6 (C<sub>5</sub>), 138.6 (C<sub>6</sub>), 140.9 (C<sub>21</sub>), 151.5 (C<sub>1</sub>), 163.1 (C<sub>3</sub>), 166.7 (C<sub>12</sub>).

### 3.3.9.2. Tractament de **180** amb HCl. Obtenció de 8-hidroxi-*N*-(2-(4-(1-(4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil)quinoline-2-carboxamida, **184**

Es varen pesar 26 mg de **180** (0.031 mmol, 1.00 eq) en un petit vial i es va dissoldre en 0.5 mL d'una mescla THF/HCl 2 M (2:1). La mescla es va escalfar a 50 °C durant 5 h i es va comprovar per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95:5)) que la reacció havia acabat. Es va diluir en 10 mL d'AcOEt i 2 mL d'aigua. Es varen separar les fases i es va extreure de nou amb 2x10 mL més d'AcOEt. El conjunt de fases orgàniques es va assecar amb 5 mL de solució aquosa de NaCl i sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. Es va filtrar i evaporar a sequedat. Es van obtenir 16 mg de **184** (0.031 mmol, 100%) com a sòlid groc.



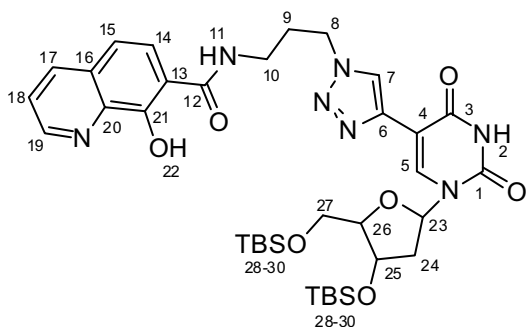
**Compost 184:** Sòlid groc.  $R_f = 0.2$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (90:10)). **RMN de <sup>1</sup>H** (CD<sub>3</sub>OD, 400.1 MHz):  $\delta$  2.87 (m, 2H, H<sub>22</sub>), 3.76 (m, 2H, H<sub>26</sub>), 3.94 (m, 1H, H<sub>24</sub>), 3.97 (t,  $J = 5.8$ , 2H, H<sub>9</sub>), 4.40 (td,  $J = 3.3, 6.4$ , 1H, H<sub>23</sub>), 4.75 (t,  $J = 5.9$ , 2H, H<sub>8</sub>), 6.31 (dd,  $J = 6.3, 7.2$ , 1H, H<sub>21</sub>), 7.14 (dd,  $J = 1.1, 7.6$ , 1H, H<sub>18</sub>), 7.40 (dd,  $J = 1.0, 8.3$ , 1H, H<sub>16</sub>), 7.52 (t,  $J = 8.0$ , 1H, H<sub>17</sub>), 8.12 (d,  $J = 8.5$ , 1H, H<sub>13</sub>), 8.37 (d,  $J = 8.4$ , 1H, H<sub>14</sub>), 8.38 (s, 1H, H<sub>7</sub>), 8.55 (s, 1H, H<sub>5</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CD<sub>3</sub>OD,

100.6 MHz):  $\delta$  40.9 (C<sub>9</sub>), 41.5 (C<sub>22</sub>), 50.6 (C<sub>8</sub>), 63.0 (C<sub>26</sub>), 72.4 (C<sub>24</sub>), 86.9 (C<sub>23</sub>), 89.1 (C<sub>25</sub>), 106.7 (C<sub>4</sub>), 112.7 (C<sub>16</sub>), 119.9 (C<sub>13</sub>), 124.5 (C<sub>6</sub>), 131.5 (C<sub>15</sub>), 137.9 (C<sub>7</sub>), 138.3 (C<sub>20</sub>), 138.9 (C<sub>5</sub>), 151.5 (C<sub>1</sub>), 155.0 (C<sub>19</sub>), 163.1 (C<sub>3</sub>), 167.2 (C<sub>11</sub>).

### 3.3.10. Reaccions de les amines **178** i **179** amb l'àcid 8-hidroxiquinolina-7-carboxílic, **134**

#### 3.3.10.1. Reacció de l'amina **178** amb l'àcid **134**. Obtenció de *N*-(3-(4-(1-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tetrahidrofuran-2-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propil)-8-hidroxi-quinoline-7-carboxamida, **186**

En un petit vial es van mesclar 7 mg d'àcid 8-hidroxiquinolina-7-carboxílic (0.036 mmol, 1.05 eq) i 6 mg de carbonil diimidazol (0.038 mmol, 1.10 eq). Es va dissoldre la mescla en 0.4 mL de THF anh. i es va portar en un bany a 65 °C durant 1 h. A continuació s'hi va transferir, via cànula, una solució formada per 20 mg de l'amina **178** (0.034 mmol, 1.00 eq) en 0.4 mL més de THF anh. La mescla es va portar de nou a 65 °C 1.5 h més. Passat el temps es va comprovar per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (98:10)) que la reacció era acabada i es va diluir amb 15 mL d'AcOEt i 2 mL d'aigua amb 2 gotes HCl 2M. Es van separar les fases i es va assecar amb 5 mL de solució aquosa saturada de NaCl i sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., es va filtrar i evaporar a sequedat. Es van obtenir 24 mg de **186** (0.031 mmol, 92%) com a oli dens groc.

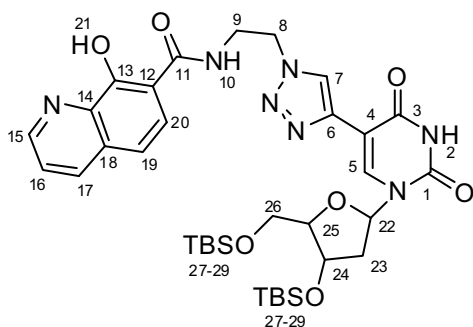


**Compost 186:** Oli dens groc.  $R_f = 0.5$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (90:10)). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 299.9 MHz):  $\delta$  0.08 (s, 3H,  $\text{H}_{28}$ ), 0.09 (s, 6H,  $\text{H}_{28}$ ), 0.10 (s, 3H,  $\text{H}_{28}$ ), 0.85 (s, 9H,  $\text{H}_{30}$ ), 0.90 (s, 9H,  $\text{H}_{30}$ ), 2.13 (m, 1H,  $\text{H}_{24}$ ), 2.34 (m, 3H,  $\text{H}_9 + \text{H}_{24}$ ), 3.18 (m, 3H,  $\text{H}_{10} + \text{H}_{27}$ ), 3.50 (m, 1H,  $\text{H}_{27}$ ), 3.78 (m, 2H,  $\text{H}_{10}$ ), 3.97 (m, 1H,  $\text{H}_{25}$ ), 4.40 (m, 1H,  $\text{H}_{26}$ ), 4.49 (t,  $J = 6.5$ , 2H,  $\text{H}_8$ ), 6.25 (t,  $J = 7.1$ , 1H,  $\text{H}_{23}$ ), 7.29 (d,  $J = 8.7$ , 1H,  $\text{H}_{15}$ ), 7.52 (dd,  $J = 4.0, 8.3$ , 1H,  $\text{H}_{18}$ ), 7.98 (d,  $J = 8.4$ , 1H,

$\text{H}_{14}$ ), 8.18 (d,  $J = 8.1$ , 1H,  $\text{H}_{17}$ ), 8.23 (s, 1H,  $\text{H}_7$ ), 8.40 (s, 1H,  $\text{H}_5$ ), 8.82 (sa, 2H,  $\text{H}_{11} + \text{H}_{11}$ ).

### 3.3.10.2. Reacció de l'amina 179 amb l'àcid 134. Obtenció de N-(2-(4-(1-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tetrahidrofuran-2-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-8-hidroxi-quinoline-7-carboxamida, 185

En un vial petit es varen pesar 21 mg d'àcid 8-hidroxiquinolina-7-carboxílic (0.109 mmol, 1.00 eq) i 20 mg de carbonil diimidazole (0.120 mmol, 1.10 eq). La mescla es va dissoldre en 2 mL de THF anh. i es va portar a reflux durant 1 h sota atmosfera d'argó. Passat el temps es van afegir 62 mg de l'amina 177 (0.109 mmol, 1.00 eq) dissolts en 0.5 mL de THF anh. i es va portar novament a reflux durant 1 h més. Passat el temps es va comprovar pe CCF ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (90:10)) que la reacció era acabada. Es va diluir amb 20 mL d'AcOEt i 5 mL d'HCl 0.5 M. Es separaren les fases i es va extreure la fase aquosa amb 2x10 mL més d'AcOEt. El conjunt de fases orgàniques fou assecat amb 10 mL de solució aquosa saturada de NaCl i sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh., filtrades i evaporades a sequedat. El residu obtingut fou purificat per cromatografia en columna *flash* emprant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (90:10) com eluent. S'obtingueren 57 mg de **185** (0.077 mmol, 71%) com a sòlid verdós.



**Compost 185:** Sòlid groc.  $R_f = 0.5$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (90:10)). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 299.9 MHz):  $\delta$  0.01 (s, 3H,  $\text{H}_{27}$ ), 0.03 (s, 3H,  $\text{H}_{27}$ ), 0.06 (s, 3H,  $\text{H}_{27}$ ), 0.08 (s, 3H,  $\text{H}_{27}$ ), 0.82 (s, 9H,  $\text{H}_{29}$ ), 0.90 (s, 9H,  $\text{H}_{29}$ ), 2.15 (m, 1H,  $\text{H}_{23}$ ), 2.37 (m, 1H,  $\text{H}_{23}$ ), 3.81 (m, 2H,  $\text{H}_{26}$ ), 4.00 (m, 3H,  $\text{H}_9 + \text{H}_{25}$ ), 4.05 (m, 1H,  $\text{H}_{24}$ ), 4.70 (m, 2H,  $\text{H}_8$ ), 6.35 (dd,  $J = 6.0, 7.9$ , 1H,  $\text{H}_{22}$ ), 7.40 (m, 1H,  $\text{H}_{19}$ ), 7.47 (m, 1H,  $\text{H}_{16}$ ), 8.13 (m, 2H,  $\text{H}_{17} + \text{H}_{20}$ ), 8.38 (s, 1H,  $\text{H}_7$ ), 8.40 (sa, 1H,  $\text{H}_{10}$ ), 8.49 (s, 1H,

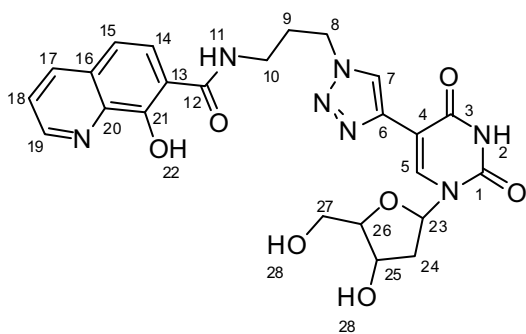
$\text{H}_5$ ), 8.78 (m, 1H,  $\text{H}_{15}$ ), 9.95 (sa, 1H,  $\text{H}_2$ ).

### 3.3.11. Desprotecció dels TBS dels compostos 185 i 186

#### 3.3.11.1. Tractament de 186 amb HCl. Obtenció de 8-hidroxi-N-(3-(4-(1-(4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)quinoline-7-carboxamida, 188



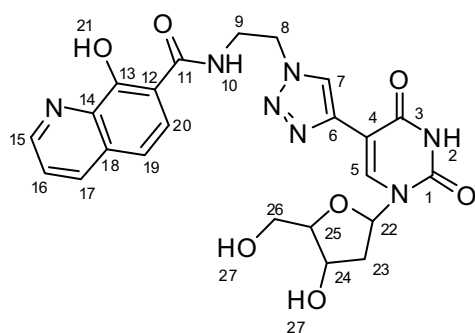
En un petit vial es van dissoldre 24 mg de **186** (0.031 mmol, 1.00 eq) en 0.5 mL de THF anh. A continuació s'hi varen addicionar 11  $\mu$ L de  $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$  i es va agitar la mescla a t.a. durant una nit. L'endemà es varen evaporar els volàtils a sequedat i el residu es va rentar amb petits volums d' $\text{Et}_2\text{O}$ , tot quedant 10 mg d'un sòlid groc en suspensió. Aquest residu fou analitzar per RMN de  $^1\text{H}$  mostrant un alt contingut en el producte desitjat, **188** (Rdt. aprox. 35-40%).



**Compost 188:** Sòlid groc.  $R_f = 0.1$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (80:20)). Degut a la baixa solubilitat d'aquest compost i la poca quantitat de mostra, no fou possible efectuar experiments d'RMN amb suficient resolució.

### 3.3.11.2. Tractament de **185** amb $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$ . Obtenció de 8-hidroxi-*N*-(2-(4-(1-(4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil)quinoline-7-carboxamida, **187**

En un vial es varen dissoldre 32 mg de **185** (0.043 mmol, 1.00 eq) en 0.5 mL de THF anh., a continuació s'hi van addicionar 20  $\mu$ L de  $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$  (uns 20 eq) i es agitar durant 1 h a 50  $^\circ\text{C}$ . Es va comprovar per CCF ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (90:10)) que la reacció havia finalitzat. Es van evaporar els volàtils a pressió reduïda i el residu fou rentat amb petits volums de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Finalment es varen obtenir 16 mg de **187** (0.031 mmol, 73%) com a sòlid groc.



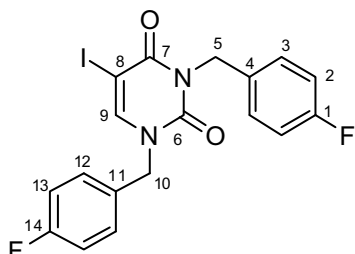
**Compost 187:** Sòlid groc.  $R_f = 0.1$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (80:20)). **RMN de  $^1\text{H}$**  (DMSO- $d_6$ , 400.1 MHz):  $\delta$  2.19 (m, 2H,  $\text{H}_{23}$ ), 3.60 (d,  $J = 3.2$ , 2H,  $\text{H}_{26}$ ), 3.85 (m, 3H,  $\text{H}_8 + \text{H}_{25}$ ), 4.28 (m, 1H,  $\text{H}_{24}$ ), 4.66 (t,  $J = 5.4$ , 2H,  $\text{H}_8$ ), 6.24 (t,  $J = 6.7$ , 1H,  $\text{H}_{22}$ ), 7.28 (d,  $J = 8.6$ , 1H, H), 7.61 (dd,  $J = 4.1, 8.1$ , 1H, H), 7.92 (d,  $J = 8.6$ , 1H, H), 8.31 (m, 1H, H), 8.43 (s, 1H,  $\text{H}_7$ ), 8.57 (s, 1H,  $\text{H}_5$ ), 8.87 (d,  $J = 3.0$ , 1H,  $\text{H}_{15}$ ), 9.47 (sa, 1H,  $\text{H}_{10}$ ), 11.66 (sa, 1H,  $\text{H}_2$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (DMSO- $d_6$ , 100.6 MHz):  $\delta$  48.7, 52.4, 61.3, 62.3, 70.5, 84.6, 87.7, 105.2, 112.6, 122.6, 123.1, 126.0, 130.9, 135.8, 135.8, 138.7, 149.6, 161.4, 166.7.

## 3.4. FUNCIONALITZACIÓ DEL 5-IODOURACIL

### 3.4.1. Obtenció d'**1,3-bis**(*p*-fluorobenzil)-5-iodouracil, **165**

En un matràs de fons rodó es van pesar conjuntament 1005 mg de 5-iodouracil (4.138 mmol, 1.00 eq) i 1751 mg de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anh. (12.414 mmol, 3.00 eq). A continuació es va dissoldre la mescla en 10 mL de DMF anh. i s'hi varen afegir 1.33 mL de bromur

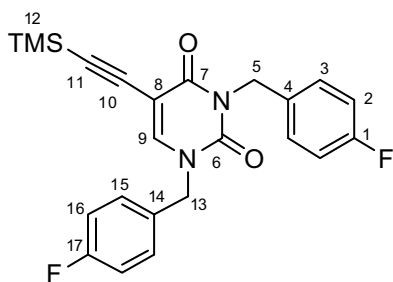
de *p*-fluorobenzil (10.346 mmol, 2.50 eq), tot deixant evolucionar la mescla de reacció a t.a. durant una nit. Es va comprovar per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) que la reacció havia finalitzat passada la nit, pel que es van afegir 100 mL d'aigua i es va extreure amb 3x100 mL d'Et<sub>2</sub>O i el conjunt de fases orgàniques es va rentar amb 4x20 mL més d'aigua. Finalment es va assecar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., es va filtrar i evaporar a sequedat. El residu fou purificat per cromatografia en columna *flash* emprant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com eluent. Es van obtenir 1863 mg de **165** (4.096 mmol, 99%) com a sòlid blanc.



**Compost 165:** RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 299.9 MHz): δ 4.88 (s, 2H, H<sub>5</sub>), 5.13 (s, 2H, H<sub>10</sub>), 6.97 (t, *J* = 8.5, 2H, H<sub>2</sub>), 7.07 (t, *J* = 8.4, 2H, H<sub>13</sub>), 7.28 (dd, *J* = 5.3, 7.9, 2H, H<sub>3</sub>), 7.50 (dd, *J* = 5.7, 8.2, 2H, H<sub>12</sub>), 7.59 (s, 1H, H<sub>9</sub>). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz) δ 45.5 (C<sub>5</sub>), 52.0 (C<sub>10</sub>), 115.2 (d, *J* = 21.4, C<sub>2</sub>), 116.2 (d, *J* = 21.7, C<sub>13</sub>), 130.0 (d, *J* = 8.4, C<sub>2</sub>), 130.6 (d, *J* = 3.3, C<sub>4</sub>), 131.4 (d, *J* = 8.2, C<sub>12</sub>), 132.0 (d, *J* = 3.3, C<sub>11</sub>), 146.2 (C<sub>8</sub>), 151.2 (C<sub>9</sub>), 159.8 (C<sub>10</sub>), 162.4 (d, *J* = 246.5, C<sub>1</sub>), 162.8 (d, *J* = 248.5, C<sub>14</sub>).

### 3.4.2. Obtenció d'1,3-bis(*p*-fluorobenzil)-5-((trimetilsilil)etnil)uracil, 166

En un matràs de fons rodó es van dissoldre, sota atmosfera d'argó, 616 mg de **165** (1.354 mmol, 1.00 eq), 52 mg de CuI (0.270 mmol, 0.20 eq) i 158 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.135 mmol, 0.10 eq) en 7 mL de DMF anh. A continuació s'hi varen afegir 376 μL de NEt<sub>3</sub> anh. (2.708 mmol, 2.00 eq), seguit de 766 μL de trimetilsililacetilè (5.416 mmol, 4.00 eq). Es va deixar evolucionar a 55 °C durant 5 h i es va comprovar per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) que ja s'havia consumit el material de partida. La mescla es va diluir amb 70 mL d'Et<sub>2</sub>O i 70 mL més d'aigua. Les fases foren separades i es va extreure de nou la fase aquosa amb 2x70 mL d'Et<sub>2</sub>O. El conjunt de fases orgàniques es va rentar amb 5x20 mL d'aigua i es va assecar amb 20 mL de solució aquosa saturada de NaCl i sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. Finalment es va filtrar i es van evaporar els volàtils a pressió reduïda. El residu obtingut fou purificat per cromatografia en columna *flash* emprant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com eluent. Es van obtenir 525 mg de **166** (1.235 mmol, 91%) com a escuma marró.



**Compost 166:** R<sub>f</sub> = 0.6 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ 0.21 (s, 9H, H<sub>12</sub>), 4.88 (s, 2H, H<sub>5</sub>), 5.08 (s, 2H, H<sub>13</sub>), 6.97 (t, *J* = 8.8, 2H, H<sub>2</sub>), 7.06 (t, *J* = 8.6, 2H, H<sub>16</sub>), 7.27 (dd, *J* = 5.2, 8.8, 2H, H<sub>3</sub>), 7.45 (s, 1H, H<sub>9</sub>), 7.48 (dd, *J* = 5.4, 8.8, 2H, H<sub>15</sub>). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz) δ -0.2 (C<sub>12</sub>), 44.4 (C<sub>5</sub>), 52.1 (C<sub>13</sub>), 95.4 (C<sub>10</sub>), 99.5 (C<sub>11</sub>), 100.0 (C<sub>8</sub>), 115.2 (d, *J* = 21.4, C<sub>2</sub>), 116.1 (d, *J* = 21.7, C<sub>16</sub>), 129.9 (d, *J* = 8.4, C<sub>3</sub>), 130.5 (d, *J* = 3.3, C<sub>4</sub>), 131.2 (d, *J* = 8.2, C<sub>15</sub>), 132.0 (d, *J* = 3.3, C<sub>14</sub>), 115.0 (C<sub>9</sub>), 150.6 (C<sub>6</sub>), 161.1 (C<sub>7</sub>), 162.3 (d, *J* = 246.4, C<sub>1</sub>), 162.8 (d, *J* = 248.1, C<sub>17</sub>).

### 3.4.3. Optimització de la reacció entre 166 i l'azida 5: Proves d'obtenció de 168

#### 3.4.3.1. Reacció entre 166 i 5, en absència de Cu(I)

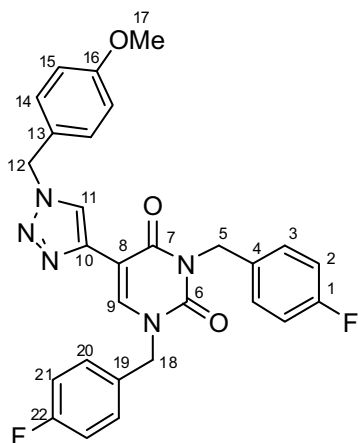
En un vial petit es van mesclar 100 mg de **166** (0.284 mmol, 1.00 eq) i 51 mg de l'azida **5** (0.312 mmol, 1.10 eq) i es van dissoldre en 0.3 mL de THF anh. La solució es va portar en un bany a 60 °C reflux durant 2 dies. Es va comprovar per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (99:1)) que la reacció no havia avançat.

### 3.4.3.2. Reacció entre 166 i 5, en presència de Cu(I) a t.a.

En un vial petit es van mesclar 100 mg de **166** (0.284 mmol, 1.00 eq), 51 mg de l'azida **5** (0.312 mmol, 1.10 eq) i 10 mol% de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·benzè. La mescla es va dissoldre en 0.3 mL de THF anh. i es va agitar a t.a. durant 2 dies. Es va comprovar per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (99:1)) que la reacció no havia avançat.

### 3.4.3.3. Reacció entre 166 i 5, en presència de Cu(I) a 60 °C

En un vial petit es van mesclar 100 mg de **166** (0.284 mmol, 1.00 eq), 51 mg de l'azida **5** (0.312 mmol, 1.10 eq) i 10 mol% de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·benzè. La mescla es va dissoldre en 0.3 mL de THF anh. i es va portar en un bany a 60 °C durant 15 h. Es va comprovar per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (99:1)) que la reacció havia finalitzat. Es van evaporar els volàtils i es va purificar per cromatografia en columna *flash* emprant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (99:1) com eluent. Es van obtenir 110 mg de **168** (0.213 mmol, 75%) com a oli incolor.

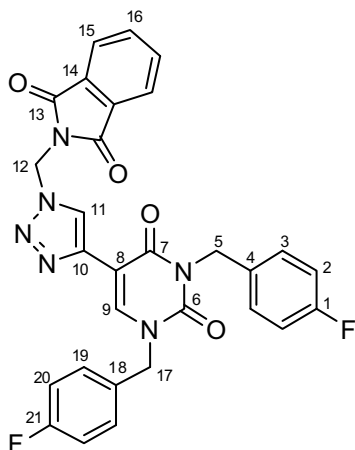


**Compost 168:** Sòlid blanc.  $R_f = 0.1$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ 3.80 (s, 3H, H<sub>17</sub>), 4.99 (s, 2H, H<sub>5</sub>), 5.14 (s, 2H, H<sub>18</sub>), 5.45 (s, 2H, H<sub>12</sub>), 6.87 (d,  $J = 8.7$ , 2H, H<sub>14</sub>), 6.97 (t,  $J = 8.7$ , 2H, H<sub>2</sub>), 7.04 (t,  $J = 8.6$ , 2H, H<sub>21</sub>), 7.22 (d,  $J = 8.7$ , 2H, H<sub>15</sub>), 7.34 (dd,  $J = 5.2, 8.7$ , 2H, H<sub>3</sub>), 7.44 (dd,  $J = 5.4, 8.7$ , 2H, H<sub>20</sub>), 8.12 (s, 1H, H<sub>11</sub>), 8.29 (s, 1H, H<sub>9</sub>).

### 3.4.4. Reacció de 166 amb les azides 170, 171 i 172

#### 3.4.4.1. Reacció de 166 amb l'azida 170. Obtenció d' *N*-((4-(1,3-bis(*p*-fluorobenzil)-uracil-5-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)ftalimida, **189**

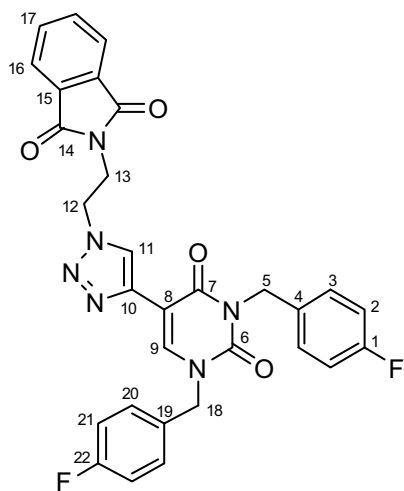
En un vial petit es van dissoldre 100 mg de **166** (0.235 mmol, 1.00 eq) i 55 mg de l'azida **170** (0.271 mmol, 1.15 eq) en 0.20 mL de THF anh. A continuació es van afegir 24 mg de Cu<sub>2</sub>(OTf)<sub>2</sub>·benzè (20 mol%) i es va portar la mescla en un bany de silicó a 65 °C durant 24 h. Es varen evaporar els volàtils a pressió reduïda i el residu fou purificat per cromatografia en columna *flash* emprant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> fins CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (98:2) com a eluents. Es van obtenir 100 mg de **189** (0.180 mmol, 77%) com a escuma blanca.



**Compost 189:** Escuma blanca.  $R_f = 0.5$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (98:2)). **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400.1 MHz):  $\delta$  4.97 (s, 2H,  $\text{H}_5$ ), 5.13 (s, 2H,  $\text{H}_{17}$ ), 6.20 (s, 2H,  $\text{H}_{12}$ ), 6.96 (t,  $J = 8.7$ , 2H,  $\text{H}_2$ ), 7.01 (t,  $J = 8.7$ , 2H,  $\text{H}_{20}$ ), 7.32 (dd,  $J = 5.2$ , 8.7, 2H,  $\text{H}_3$ ), 7.45 (dd,  $J = 5.4$ , 8.7, 2H,  $\text{H}_{19}$ ), 7.75 (dd,  $J = 3.1$ , 5.5, 2H,  $\text{H}_{15}$ ), 7.88 (dd,  $J = 3.1$ , 5.5, 2H,  $\text{H}_{16}$ ), 8.28 (s, 1H,  $\text{H}_9$ ), 8.49 (s, 1H,  $\text{H}_{11}$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  44.1 ( $\text{C}_5$ ), 49.7 ( $\text{C}_{12}$ ), 52.3 ( $\text{C}_{17}$ ), 105.3 ( $\text{C}_8$ ), 115.2 (d,  $J = 21.4$ ,  $\text{C}_2$ ), 115.9 (d,  $J = 21.7$ ,  $\text{C}_{20}$ ), 122.7 ( $\text{C}_{11}$ ), 123.4 ( $\text{C}_{10}$ ), 124.0 ( $\text{C}_{15}$ ), 130.0 (d,  $J = 8.2$ ,  $\text{C}_3$ ), 130.8 (d,  $J = 8.1$ ,  $\text{C}_{19}$ ), 131.0 (d,  $J = 3.5$ ,  $\text{C}_4$ ), 131.3 ( $\text{C}_{14}$ ), 132.2 (d,  $J = 3.0$ ,  $\text{C}_{18}$ ), 134.7 ( $\text{C}_{16}$ ), 138.7 ( $\text{C}_9$ ), 150.8 ( $\text{C}_6$ ), 160.5 ( $\text{C}_7$ ), 162.2 (d,  $J = 246.2$ ,  $\text{C}_1$ ), 162.6 (d,  $J = 247.9$ ,  $\text{C}_{21}$ ), 166.3 ( $\text{C}_{13}$ ).

#### 3.4.4.2. Reacció de 166 amb l'azida 171. Obtenció d' *N*-(2-(4-(1,3-bis(p-fluorobenzil)-uracil-5-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil)ftalimida, 190

En un vial petit es van dissoldre 100 mg de **166** (0.235 mmol, 1.00 eq) i 59 mg de l'azida **171** (0.271 mmol, 1.15 eq) en 0.20 mL de THF anh. A continuació es van afegir 12 mg de  $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{benzè}$  (10 mol%) i es va portar la mescla en un bany de silicona a 65 °C durant 24 h. Es varen evaporar els volàtils a pressió reduïda i el residu fou purificat per cromatografia en columna *flash* emprant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  fins  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (98:2) com a eluents. Es van obtenir 125 mg de **190** (0.220 mmol, 93%) com a escuma blanca.

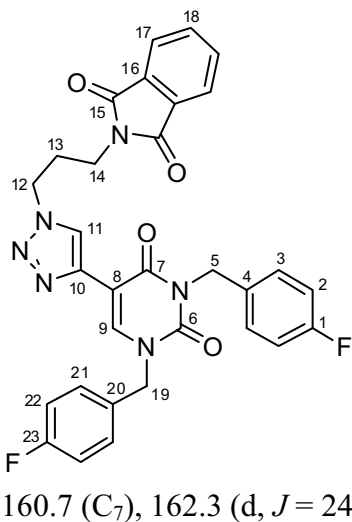


**Compost 190:** Escuma blanca.  $R_f = 0.5$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (98:2)). **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400.1 MHz):  $\delta$  4.16 (t,  $J = 5.9$ , 2H,  $\text{H}_{13}$ ), 4.67 (t,  $J = 5.9$ , 2H,  $\text{H}_{12}$ ), 4.97 (s, 2H,  $\text{H}_5$ ), 5.13 (s, 2H,  $\text{H}_{18}$ ), 6.67 (t,  $J = 8.7$ , 2H,  $\text{H}_{12}$ ), 7.03 (t,  $J = 8.6$ , 2H,  $\text{H}_{21}$ ), 7.34 (dd,  $J = 5.3$ , 8.6, 2H,  $\text{H}_3$ ), 7.45 (dd,  $J = 5.5$ , 8.6, 2H,  $\text{H}_{20}$ ), 7.69 (dd,  $J = 3.1$ , 5.5, 2H,  $\text{H}_{16}$ ), 7.79 (dd,  $J = 3.1$ , 5.5, 2H,  $\text{H}_{17}$ ), 8.27 (s, 1H,  $\text{H}_9$ ), 8.29 (s, 1H,  $\text{H}_{11}$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  37.7 ( $\text{C}_{13}$ ), 44.1 ( $\text{C}_5$ ), 48.0 ( $\text{C}_{12}$ ), 52.3 ( $\text{C}_{18}$ ), 105.5 ( $\text{C}_8$ ), 115.2 (d,  $J = 21.4$ ,  $\text{C}_2$ ), 115.9 (d,  $J = 21.8$ ,  $\text{C}_{21}$ ), 122.5 ( $\text{C}_{11}$ ), 123.5 ( $\text{C}_{10}$ ), 130.0 (d,  $J = 8.3$ ,  $\text{C}_3$ ), 130.8 (d,  $J = 8.1$ ,  $\text{C}_{20}$ ), 131.0 (d,  $J = 3.5$ ,  $\text{C}_4$ ), 131.6 ( $\text{C}_{15}$ ), 132.3 (d,  $J = 3.0$ ,  $\text{C}_{19}$ ), 134.1 ( $\text{C}_{17}$ ), 138.4 ( $\text{C}_9$ ), 150.8 ( $\text{C}_6$ ), 160.6 ( $\text{C}_7$ ), 162.2 (d,  $J = 246.2$ ,  $\text{C}_1$ ), 162.6 (d,  $J = 246.6$ ,  $\text{C}_{22}$ ), 167.5 ( $\text{C}_{14}$ ).

#### 3.4.4.3. Reacció de 166 amb l'azida 172. Obtenció d' *N*-(3-(4-(1,3-bis(p-fluorobenzil)-uracil-5-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propil)ftalimida, 191

En un vial petit es van dissoldre 100 mg de **166** (0.235 mmol, 1.00 eq) i 62 mg de l'azida **172** (0.271 mmol, 1.15 eq) en 0.20 mL de THF anh. A continuació es van afegir 12 mg de  $\text{Cu}_2(\text{OTf})_2 \cdot \text{benzè}$  (10 mol%) i es va portar la mescla en un bany de

silicona a 65 °C durant 24 h. Es varen evaporar els volàtils a pressió reduïda i el residu fou purificat per cromatografia en columna *flash* emprant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> fins CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (98:2) com a eluents. Es van obtenir 125 mg de **191** (0.228 mmol, 97%) com a escuma blanca.

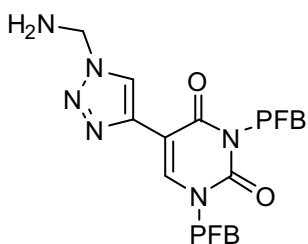


**Compost 191:** Escuma blanca.  $R_f = 0.6$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (98:2)). **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz):  $\delta$  2.34 (quint,  $J = 6.8$ , 2H, H<sub>13</sub>), 3.77 (t,  $J = 6.6$ , 2H, H<sub>14</sub>), 4.23 (t,  $J = 7.1$ , 2H, H<sub>12</sub>), 4.99 (s, 2H, H<sub>5</sub>), 5.17 (s, 2H, H<sub>19</sub>), 6.99 (t,  $J = 8.8$ , 2H, H<sub>2</sub>), 7.05 (t,  $J = 8.6$ , 2H, H<sub>22</sub>), 7.35 (dd,  $J = 5.2$ , 8.7, 2H, H<sub>3</sub>), 7.49 (dd,  $J = 5.4$ , 8.7, 2H, H<sub>21</sub>), 7.70 (dd,  $J = 3.0$ , 5.5, 2H, H<sub>17</sub>), 7.84 (dd,  $J = 3.0$ , 5.5, 2H, H<sub>18</sub>), 8.27 (s, 1H, H<sub>9</sub>), 8.34 (s, 1H, H<sub>11</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  29.3 (C<sub>13</sub>), 35.0 (C<sub>14</sub>), 44.2 (C<sub>5</sub>), 48.0 (C<sub>12</sub>), 52.4 (C<sub>19</sub>), 105.8 (C<sub>8</sub>), 115.3 (d,  $J = 21.4$ , C<sub>2</sub>), 116.1 (d,  $J = 21.6$ , C<sub>22</sub>), 123.3 (C<sub>10</sub>), 123.4 (C<sub>11</sub>), 130.0 (d,  $J = 8.2$ , C<sub>3</sub>), 130.8 (d,  $J = 8.1$ , C<sub>21</sub>), 131.0 (d,  $J = 3.3$ , C<sub>4</sub>), 131.9 (C<sub>16</sub>), 132.3 (d,  $J = 3.0$ , C<sub>20</sub>), 134.1 (C<sub>18</sub>), 138.4 (C<sub>9</sub>), 150.9 (C<sub>6</sub>), 160.7 (C<sub>7</sub>), 162.3 (d,  $J = 246.1$ , C<sub>1</sub>), 162.7 (d,  $J = 248.3$ , C<sub>23</sub>), 168.2 (C<sub>15</sub>).

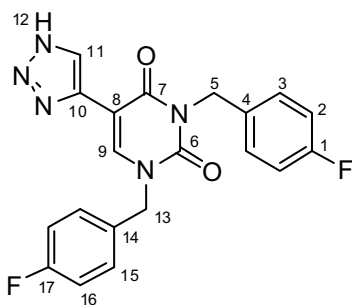
### 3.4.5. Desprotecció de les ftalimides **189**, **190** i **191** a les amines

#### 3.4.5.1. Prova de desprotecció de **189** a *N*-(1-(aminometil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1,3-bis(4-fluorobenzil)uridina, **193**

En un vial es varen dissoldre 100 mg de ftalimida **189** (0.180 mmol, 1.00 eq) en 1.2 mL d'una mescla THF/EtOH (1:1). A continuació s'addicionaren 35  $\mu$ L d'H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub> (0.720 mmol, 4.00 eq) i la mescla es va portar en un bany a 65 °C. Després de 5 h es va comprovar per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (90:10)) que la reacció havia finalitzat, però el producte que s'obtenia tenia una  $R_f$  superior al material de partida. La mescla es va diluir amb 50 mL d'AcOEt i es va rentar amb 3x6 mL de solució aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Finalment, es va assecar sobre NaSO<sub>4</sub> anh., es va filtrar i es van evaporar els volàtils a sequedat. No es va obtenir el producte desitjat, **193**, sinó que es van obtenir 58 mg del triazol **192** (0.146 mmol, 81%) com a escuma blanca.



**Compost 193:** Aquest compost degradava ràpidament cap a **192**, pel que no es va poder obtenir.

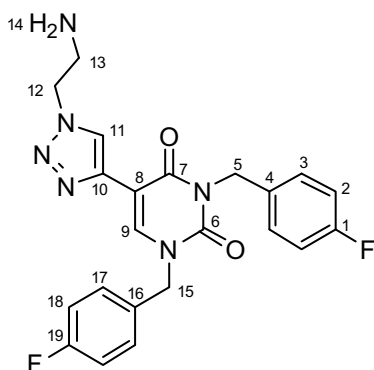


**Compost 192:** Escuma blanca.  $R_f = 0.8$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (90:10)). **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz):  $\delta$  5.00 (s, 2H, H<sub>5</sub>), 5.18 (s, 2H, H<sub>13</sub>), 6.98 (t,  $J = 8.6$ , 2H, H<sub>2</sub>), 7.05 (t,  $J = 8.6$ , 2H, H<sub>16</sub>), 7.36 (dd,  $J = 5.3$ , 8.5, 2H, H<sub>3</sub>), 7.48 (dd,  $J = 5.5$ , 8.2, 2H, H<sub>15</sub>), 8.22 (s, 1H, H<sub>9</sub>), 8.29 (sa, 1H, H<sub>11</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  44.2 (C<sub>5</sub>), 52.3 (C<sub>13</sub>), 105.5 (C<sub>8</sub>), 115.2 (d,  $J = 21.4$ , C<sub>2</sub>), 116.0 (d,  $J = 21.7$ , C<sub>16</sub>), 130.0 (d,  $J = 8.3$ , C<sub>3</sub>), 130.8 (d,  $J = 8.0$ , C<sub>15</sub>), 130.9 (d,  $J = 3.4$ , C<sub>4</sub>), 132.2 (d,  $J = 3.4$ , C<sub>14</sub>), 138.9 (C<sub>9</sub>),

150.9 (C<sub>6</sub>), 160.9 (C<sub>7</sub>), 162.3 (d,  $J = 246.1$ , C<sub>1</sub>), 162.7 (d,  $J = 248.0$ , C<sub>17</sub>).

### 3.4.5.2. Desprotecció de **190** a *N*-(1-(aminoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1,3-bis(4-fluorobenzil)uridina, **194**

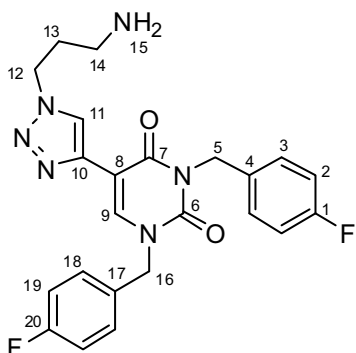
En un vial es varen dissoldre 125 mg de ftalimida **190** (0.220 mmol, 1.00 eq) en 1.5 mL d'una mescla THF/EtOH (3:2). A continuació s'addicionaren 43  $\mu$ L d' $\text{H}_2\text{NNH}_2$  (0.880 mmol, 4.00 eq) i la mescla es va portar en un bany a 65 °C. Després de 5 h es va comprovar per CCF ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (90:10)) que la reacció havia finalitzat. La mescla es va diluir amb 50 mL d'AcOEt i es va rentar amb 3x6 mL de solució aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Finalment, es va assecar sobre  $\text{NaSO}_4$  anh., es va filtrar i es van evaporar els volàtils a sequedat. Es van obtenir 50 mg de **194** (0.114 mmol, 52%) com a oli dens.



**Compost 194:** Oli incolor.  $R_f = 0.2$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (90:10)). **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400.1 MHz):  $\delta$  1.59 (sa, 2H, H<sub>14</sub>), 3.20 (t,  $J = 4.9$ , 2H, H<sub>13</sub>), 4.40 (t,  $J = 5.8$ , 2H, H<sub>12</sub>), 5.00 (s, 2H, H<sub>5</sub>), 5.17 (s, 2H, H<sub>15</sub>), 6.98 (t,  $J = 8.7$ , 2H, H<sub>2</sub>), 7.04 (t,  $J = 8.6$ , 2H, H<sub>18</sub>), 7.35 (dd,  $J = 5.3$ , 8.5, 2H, H<sub>3</sub>), 7.47 (dd,  $J = 5.5$ , 8.5, 2H, H<sub>18</sub>), 8.29 (s, 1H, H<sub>9</sub>), 8.30 (s, 1H, H<sub>11</sub>). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  41.9 (C<sub>13</sub>), 44.1 (C<sub>5</sub>), 52.3 (C<sub>15</sub>), 53.5 (C<sub>12</sub>), 105.7 (C<sub>8</sub>), 115.2 (d,  $J = 21.4$ , C<sub>2</sub>), 116.0 (d,  $J = 21.5$ , C<sub>18</sub>), 126.6 (C<sub>11</sub>), 130.0 (d,  $J = 8.2$ , C<sub>3</sub>), 130.8 (d,  $J = 8.2$ , C<sub>17</sub>), 131.0 (d,  $J = 3.4$ , C<sub>4</sub>), 132.3 (d,  $J = 3.3$ , C<sub>16</sub>), 138.3 (C<sub>9</sub>), 139.4 (C<sub>10</sub>), 150.8 (C<sub>6</sub>), 160.7 (C<sub>7</sub>), 162.2 (d,  $J = 246.1$ , C<sub>1</sub>), 162.7 (d,  $J = 247.9$ , C<sub>19</sub>).

### 3.4.5.3. Desprotecció de **191** a *N*-(1-(aminopropil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1,3-bis(4-fluorobenzil)uridina, **195**

En un vial es varen dissoldre 132 mg de ftalimida **191** (0.226 mmol, 1.00 eq) en 1.5 mL d'una mescla THF/EtOH (3:2). A continuació s'addicionaren 44  $\mu$ L d' $\text{H}_2\text{NNH}_2$  (0.904 mmol, 4.00 eq) i la mescla es va portar en un bany a 65 °C. Després de 5 h es va comprovar per CCF ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (90:10)) que la reacció havia finalitzat. La mescla es va diluir amb 50 mL d'AcOEt i es va rentar amb 3x6 mL de solució aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Finalment, es va assecar sobre  $\text{NaSO}_4$  anh., es va filtrar i es van evaporar els volàtils a sequedat. Es van obtenir 55 mg de **195** (0.121 mmol, 54%) com a oli dens.

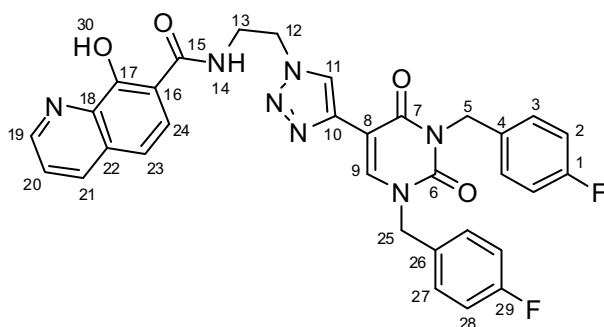


**Compost 195:** Oli incolor.  $R_f = 0.2$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (90:10)). **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400.1 MHz):  $\delta$  1.31 (sa, 2H, H<sub>15</sub>), 2.00 (m, 2H, H<sub>13</sub>), 2.70 (t,  $J = 6.5$ , 2H, H<sub>14</sub>), 4.51 (t,  $J = 6.9$ , 2H, H<sub>12</sub>), 4.98 (s, 2H, H<sub>5</sub>), 5.15 (s, 2H, H<sub>16</sub>), 6.96 (t,  $J = 8.7$ , 2H, H<sub>2</sub>), 7.02 (t,  $J = 8.6$ , 2H, H<sub>19</sub>), 7.33 (dd,  $J = 5.3$ , 8.6, 2H, H<sub>3</sub>), 7.46 (dd,  $J = 5.5$ , 8.6, 2H, H<sub>18</sub>), 8.22 (s, 1H, H<sub>9</sub>), 8.28 (s, 1H, H<sub>11</sub>). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  33.4 (C<sub>13</sub>), 38.5 (C<sub>14</sub>), 44.1 (C<sub>5</sub>), 47.7 (C<sub>12</sub>), 52.3 (C<sub>16</sub>), 105.8 (C<sub>8</sub>), 115.2 (d,  $J = 21.4$ , C<sub>2</sub>), 116.0 (d,  $J = 21.8$ , C<sub>19</sub>), 122.2 (C<sub>11</sub>), 130.0 (d,  $J = 8.4$ , C<sub>3</sub>), 130.8 (d,  $J = 8.2$ , C<sub>18</sub>), 131.1 (d,  $J = 3.4$ , C<sub>4</sub>), 132.3 (d,  $J = 3.3$ , C<sub>17</sub>), 150.8 (C<sub>6</sub>), 160.7 (C<sub>7</sub>), 162.2 (d,  $J = 246.2$ , C<sub>1</sub>), 162.7 (d,  $J = 247.7$ , C<sub>20</sub>).

### 3.4.6. Reacció de les amines **194** i **195** amb l'àcid 8-hidroxiquinolina-7-carboxílic, **134**

#### 3.4.6.1. Reacció de l'amina **194** amb **134**. Obtenció de *N*-(2-(4-(1,3-bis(4-fluorobenzil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil)-8-hidroxiquinoline-7-carboxamida, **196**

En un vial es van dissoldre 35 mg d'àcid 8-hidroxiquinolina-7-carboxílic, **134** (0.180 mmol, 1.05 eq) i 31 mg de carbonil diimidazole (0.188 mmol, 1.10 eq) en 1.0 mL de THF anh. i es va refluir la mescla durant 1 h. En un segon vial es van dissoldre 75 mg de l'amina **194** (0.171 mmol, 1.00 eq) en 0.5 mL de THF anh. i es van transferir, via cànula, sobre la solució anterior, tot rentant amb 0.5 mL més de THF anh. La solució resultant es va dur novament a reflux durant 45 min més, tot podent comprovar per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95:5)) que la reacció havia finalitzat. Es va diluir en 30 mL d'AcOEt i es va rentar amb 2x10 mL d'aigua, tot quedant una suspensió. Finalment es va assecar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., filtrar i evaporar a sequedat. Es va perdre producte durant la filtració. Es varen obtenir 22 mg de **196** (0.036 mmol, 21%) com a oli groc.

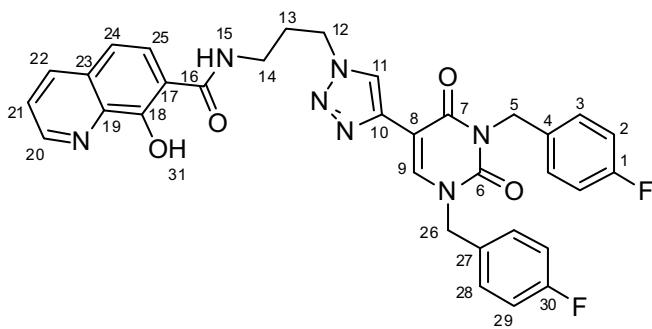


**Compost 196:** Sòlid groc.  $R_f = 0.3$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95:5)). **RMN de <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ 4.05 (m, 2H, H<sub>13</sub>), 4.67 (t,  $J = 5.3$ , 2H, H<sub>12</sub>), 5.07 (s, 2H, H<sub>5</sub>), 5.13 (s, 2H, H<sub>25</sub>), 6.98 (m, 4H, H<sub>2</sub> + H<sub>28</sub>), 7.32 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 7.41 (dd, 1H, H<sub>23</sub>), 7.47 (dd,  $J = 5.5$ , 8.0, 2H, H<sub>27</sub>), 7.52 (dd,  $J = 3.4$ , 7.7, 1H, H<sub>20</sub>), 8.12 (d,  $J = 8.7$ , 1H, H<sub>24</sub>), 8.17 (d,  $J = 7.5$ , 1H, H<sub>21</sub>), 8.22 (s, 1H, H<sub>9</sub>),

8.36 (s, 1H, H<sub>11</sub>), 8.71 (sa, 1H, H<sub>14</sub>), 8.79 (sa, 1H, H<sub>19</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ 40.1 (C<sub>13</sub>), 44.2 (C<sub>25</sub>), 50.6 (C<sub>12</sub>), 52.4 (C<sub>5</sub>), 105.4 (C<sub>8</sub>), 115.3 (d,  $J = 21.5$ , C<sub>2</sub>), 116.0 (d,  $J = 21.7$ , C<sub>28</sub>), 122.8 (C<sub>11</sub>), 123.1 (C<sub>23</sub>), 123.1 (C<sub>20</sub>), 123.5 (C<sub>16</sub>), 125.5 (C<sub>24</sub>), 130.1 (d,  $J = 8.3$ , C<sub>3</sub>), 131.0 (m, C<sub>27</sub> + C<sub>4</sub>), 132.3 (d,  $J = 3.0$ , C<sub>26</sub>), 137.1 (C<sub>18</sub>), 138.7 (C<sub>21</sub>), 139.4 (C<sub>9</sub>), 139.5 (C<sub>22</sub>), 150.7 (C<sub>19</sub>), 150.8 (C<sub>6</sub>), 157.8 (C<sub>17</sub>), 160.8 (C<sub>7</sub>), 162.3 (d,  $J = 246.2$ , C<sub>1</sub>), 162.7 (d,  $J = 247.8$ , C<sub>29</sub>), 174.7 (C<sub>15</sub>).

#### 3.4.6.2. Reacció de l'amina **195** amb **134**. Obtenció de *N*-(3-(4-(1,3-bis(4-fluorobenzil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propil)-8-hidroxiquinoline-7-carboxamida, **197**

En un vial es van dissoldre 35 mg d'àcid 8-hidroxiquinolina-7-carboxílic, **134** (0.180 mmol, 1.05 eq) i 31 mg de carbonil diimidazole (0.188 mmol, 1.10 eq) en 1.0 mL de THF anh. i es va refluir la mescla durant 1 h. En un segon vial es van dissoldre 75 mg de l'amina **195** (0.166 mmol, 1.00 eq) en 0.5 mL de THF anh. i es van transferir, via cànula, sobre la solució anterior, tot rentant amb 0.5 mL més de THF anh. La solució resultant es va dur novament a reflux durant 45 min més, tot podent comprovar per CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95:5)) que la reacció havia finalitzat. Es va diluir en 30 mL d'AcOEt i es va rentar amb 2x10 mL d'aigua. Finalment es va assecar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., filtrar i evaporar a sequedat. Es varen obtenir 104 mg de **197** (0.166 mmol, 100%) com a sòlid groc.



**Compost 197:** Sòlid groc.  $R_f = 0.2$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (95:5)). **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400.1 MHz):  $\delta$  2.30 (m, 2H,  $\text{H}_{13}$ ), 3.56 (m, 2H,  $\text{H}_{14}$ ), 4.52 (t,  $J = 6.4$ , 2H,  $\text{H}_{12}$ ), 5.04 (s, 2H,  $\text{H}_5$ ), 5.13 (s, 2H,  $\text{H}_{26}$ ), 6.97 (t,  $J = 8.5$ , 2H,  $\text{H}_2$ ), 7.03 (t,  $J = 8.4$ , 2H,  $\text{H}_{29}$ ), 7.30 (m, 3H,  $\text{H}_3 + \text{H}_{24}$ ), 7.47 (m, 3H,  $\text{H}_{28} + \text{H}_{21}$ ), 7.76 (sa, 1H,  $\text{H}_{31}$ ), 8.09 (d,  $J = 8.9$ , 1H,

$\text{H}_{25}$ ), 8.12 (d,  $J = 8.1$ , 1H,  $\text{H}_{22}$ ), 8.23 (s, 1H,  $\text{H}_9$ ), 8.31 (s, 1H,  $\text{H}_{11}$ ), 8.33 (sa, 1H,  $\text{H}_{15}$ ), 8.81 (d,  $J = 3.0$ , 1H,  $\text{H}_{20}$ ). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  29.9 ( $\text{C}_{13}$ ), 36.7 ( $\text{C}_{14}$ ), 44.1 ( $\text{C}_5$ ), 48.0 ( $\text{C}_{12}$ ), 52.3 ( $\text{C}_{26}$ ), 105.6 ( $\text{C}_8$ ), 113.3 ( $\text{C}_{19}$ ), 115.2 (d,  $J = 21.4$ ,  $\text{C}_2$ ), 116.0 (d,  $J = 21.7$ ,  $\text{C}_{29}$ ), 117.3 ( $\text{C}_{24}$ ), 121.6 ( $\text{C}_{11}$ ), 122.4 ( $\text{C}_{21}$ ), 123.3 ( $\text{C}_{17}$ ), 126.7 ( $\text{C}_{25}$ ), 130.0 (d,  $J = 8.3$ ,  $\text{C}_3$ ), 130.2 ( $\text{C}_{10}$ ), 130.8 (d,  $J = 8.2$ ,  $\text{C}_{28}$ ), 130.9 (d,  $J = 3.4$ ,  $\text{C}_4$ ), 132.2 (d,  $J = 3.1$ ,  $\text{C}_{27}$ ), 136.1 ( $\text{C}_{22}$ ), 138.2 ( $\text{C}_9$ ), 139.5 ( $\text{C}_{23}$ ), 148.4 ( $\text{C}_{20}$ ), 150.7 ( $\text{C}_6$ ), 153.2 ( $\text{C}_{18}$ ), 160.6 ( $\text{C}_7$ ), 162.2 (d,  $J = 246.2$ ,  $\text{C}_1$ ), 162.6 (d,  $J = 247.8$ ,  $\text{C}_{30}$ ), 166.7 ( $\text{C}_{16}$ ).



## BIBLIOGRAFIA

---



# BIBLIOGRAFIA

- 1- Yet, L. *Progress in Heterocyclic Chemistry*, **2009**, 21, 224.
- 2- a) Huaijun, T.; Zhang, H.; Jibing, Y.; Changjie, C.; Keli, Z. *Synth. Metals*, **2009**, 159, 72. b) Boris, S.; Daniela, M.; Clemens, D. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 492.
- 3- Per exemples clàssics vegeu: a) William F.; Ronald H.; Lofquist, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 3908. b) Herbst, R.; Wilson, K. *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 1142. c) Mihina, J.; Herbst, R. *J. Org. Chem.* **1950**, 15, 1082. d) McManus, J.; Herbst, R. *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 1643.
- 4- Demko, Z.; Sharpless, K.; *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7945.
- 5- Amantini, D.; Beleggia, R.; Fringuelli, F.; Pizzo, F.; Vaccoro, L. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2896.
- 6- a) Su, W.; Hong, Z.; Shan, W.; Zhang, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2723. b) M. Lakshmi Kantam, M.; Balasubrahmanyam, V.; Kumar, K. *Synth. Commun.* **2006**, 36, 1809. c) Venkateshwarlu, K.; Rajanna, P.; Saiprakash, K. *Synth. Commun.*, **2009**, 39, 436.
- 7- a) *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 2410. b) Zabrocki, J.; Dunbar, J.; Marshall, K.; Toth, M.; Marshall, G. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 202. Hegarty, A.; Tynan, N.; Fergus, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* **2002**, 1328. c) Lehnhoff, S.; Ugi, I. *Heterocycles*, **1995**, 40, 801. d) Butler, R.; O'Donoghue, D. *J. Chem. Res. Synop.* **1983**, 18. e) Artamonova, T.; Zhivich, A.; Dubinski, M.; Koldobskii, G. *Synthesis*, **1996**, 1428. f) Tokes, A.; Litkey, G. *Synth. Commun.* **1993**, 23, 895. g) Suzuki, H.; Hwang, Y.; Nakaya, C.; Matano, Y. *Synthesis*, **1993**, 1218. h) El-Ahl, A.; Elmorsy, S.; Soliman, H.; Amer, F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7337. i) Nishoyama, K.; Watanabe, A. *Chem. Lett.* **1984**, 455. j) Magnus, P.; Taylor, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1991**, 2657. k) Ueyama, N.; Yanagisawa, T.; Kaway, T.; Sonogawa, M.; Baba, H.; Mochizuki, S.; Kosakai, K.; Tomiyama, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42, 1841. l) Couty, F.; Durrat, F.; Prim, D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3725. m) Amer, M.; Booth, B. *Chem. Res. Synop.* **1993**, 4. n) Duncia, J.; Pierce, M.; Santella, J.J. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2395. o) Katritzky, A.; Chunming, C.; Nabin, K. *Synthesis*, **2007**, 1204. p) Demko, Z.; Sharpless, K. *Angew. Chem. Int. Edition*, **2002**, 41, 2110.
- 8- a) Klaubert, D.; Sellstedt, J.; Guinosso, C.; Bell, S.; Capetola, R. *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 748. b) Demko, Z.; Sharpless, K. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7945. c) Demko, Z.; Sharpless, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2113.
- 9- Kukushkin, V.; Pombeiro, A. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1771.
- 10- a) *J. March, Advanced Organic Chemistry*, Wiley, New York, **1992**, ch. 13, pp. 641-676. a) Goltsberg, M.; Koldobskii, G. *Russ. J. Org. Chem.* **1995**, 31, 1552. b) Goltsberg, M.; Koldobskii, G. *Russ. J. Org. Chem.* **1996**, 32, 1194. c) Goltsberg, M.; Koldobskii, G. *Chem. Heterocycl. Comp.* **1996**, 32, 1300 d) Koreneva, A.; Koldobskii, G. *Russ. J. Org. Chem.* **2000**, 36, 1698.
- 11- Holzer, W.; Jáger, C. *Monatsh. Chem.* **1992**, 123, 1027.
- 12- Gupta, M.; Batra, R.; Tyagi, R.; Sharma, A. *Biotechnol. Prog.* **1997**, 13, 284.
- 13- Brown, C.; Carpino, L. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1749.
- 14- a) Bosch, L.; Vilarrasa, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3926. b) Bosch, L.; Vilarrasa, J. *Angew. Chem.* **2007**, 119, 4000.

- 15- Malin, A.; Ostrovskii, V. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, *37*, 759.
- 16- Hiebl, J.; Zbiral, E.; Balzarini, J.; Declercq, E. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 845.
- 17- a) Faja, M.; Ariza, X.; Gálvez, C.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3261. b) Costa, A. M.; Faja, M.; Farràs, J.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1835.
- 18- a) Maurin, C.; Bailly, F.; Cotellet, P. *Current Med. Chem.* **2003**, *10*, 1795. b) Long, Y.; Jiang, X.; Dayam, R.; Sanchez, T.; Shoemaker, R.; Sei, S.; Neamati, N. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2561. c) Dayam, R.; Sanchez, T.; Clement, O.; Shoemaker, R.; Sei, S.; Neamati, N. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 111. d) Dayam, R.; Neamati, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 6371.
- 19- a) Jones, J.; Dodds, D. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 2397 b) Nasipuri D.; Roy, R.; Sarkar, G.; Guha, M. *J. Indian Chem. Soc.* **1966**, *43*, 383.
- 20- Sharpless, K.; Demko, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2110.
- 21- a) Nair, V.; Chi, G.; Ptak, R.; Neamati, N. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3184. Yoshida, Ken-ichi, Y.; Nakayama, Kiyoshi, N.; Ohtsuka, Masami, O.; Kuru, Noriko, K.; Yokomizo, Yoshihiro, Y.; Sakamoto, Atsunobu, S.; Takemura, Makoto, T.; Hoshino, Kazuki, H.; Kanda, Hiroko, K.; Nitani, Hironobu, N.; Namba, Kenji, N.; Yoshida, Kumi, Y.; Imamura, Yuichiro, I.; Zhang, Jason Z.; Lee, Ving L.; Watkins, William W. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7087. b) Satoh, Y.; Marcopulos, N. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1759. c) Tumey, N.; Huck, B.; Gleason, E.; Wang, J.; Silver, D.; Brunden, K.; Boozer, S.; Rundlett, S.; Sherf, B.; Murphy, S.; Bailey, A.; Dent, T.; Leventhal, C.; Harrington, J.; Youssef, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4915.
- 22- a) Liang, T.; Neelakandha S.; Todd K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8243. b) Shivaputra, P.; Shantaram, K.; Tino, S.; Nouri, N.; Raymond F.; John K. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1212. c) Fang, W.; Bao-Xiang, Z.; Bin, H.; Lu, Z.; Chun-Hui, S.; Wen-Liang, D.; Dong-Soo, S.; Jun-Ying, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 6342.
- 23- a) Guthrie, P.; Cossar, J.; Klym, A. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 2154. b) Meline, R.; Elsenbaumer, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1998**, 2467. c) [http://www2.lsddiv.harvard.edu/labs/evans/pdf/evans\\_pKa\\_table.pdf](http://www2.lsddiv.harvard.edu/labs/evans/pdf/evans_pKa_table.pdf)
- 24- Kohli, V.; Blöcker H.; Köster H. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2683.
- 25- *J. C. Soc. Perkin Trans. I.* **1982**, 1972.
- 26- a) Soo, R.; Eung, R. *Heterocycles*, **1995**, *41*, 323. b) Dufetel, D.; Estradier, F.; Hocquaux, M. *Eur. Pat. Appl.* **1991**, 31 pp.
- 27- Wiles, C.; Watts, P.; Haswell, S.; Haswell, S.; Pombo-Villar, E. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 10757.
- 28- a) Janosik, T.; Johnson, A.; Bergman, J. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 2813. b) Hünig, S.; Schaller R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 36, i referències allà citades. c) Connors, R.; Tran, E.; Durst, T. *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 221.
- 29- Grigor'ev, Y.; Gaponik, P.; Koldobskii, G. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, *37*, 1670.
- 30- Purkarthofer, T.; Gruber, K.; Fechter, H.; Griengl, H. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 7661.
- 31- Suzuki, R.; Tsukuda, H.; Watanabe, N.; Kuwatani, Yoshiyuki, Ueda, I. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 2477.

- 32- La recerca efectuada per Scifinder al maig de 2009 no va donar lloc a cap *hit* per timidines o AZTs simples o modificades.
- 33- a) Linn, W.; Webster, O. and Benson, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3651. b) Ford, E.; Knowles, P.; Lunt, E.; Marshall, M.; Penrose, J.; Ramsden, A.; Summers, H.; Walker, L.; Wright, E. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 538.
- 34- Alain J.; Devaquet, E.; Townshend, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4068.
- 35- Emílie Medah, DEA, Universitat de Barcelona, 2006.
- 36- Zhuang, L.; Wai, J.; Embrey, M.; Fisher, T.; Egbertson, M.; Payne, L.; Guare, J.; Vacca, J.; Hazuda, D.; Felock, P.; Wolfe, A.; Stillmock, K.; Witmer, M.; Moyer, G.; Schleif, W.; Gabryelski, L.; Leonard, Y.; Lynch, J.; Michelson, S.; Young, S. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 453.
- 37- Stannwell, C.; Ye, B.; Yuspa, S.; Burke, T. *Biochem. Pharmacol.* **1996**, *52*, 475.
- 38- Mekouar, K.; Mouscadet, J.; Desmaële, D.; Subra, F.; Leh, H.; Savouré, D.; Auclair, C.; d'Angelo, J. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2846.
- 39- a) Xingnan, L.; Vince, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5742. b) Jin, H.; Cai, R.; Schacherer, L.; Jabri, S.; Tsiang, M.; Fardis, M.; Chen, X.; Chen, M.; Kim, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3989. c) Metobo, S.; Jin, H.; Tsiang, M.; Kim, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *16*, 3985.
- 40- a) Novikov, M.; Ozerov, A. *Chem. Het. Comp.* **41**, **2005**, 766-770. b) Arterburn, J.; Pannala, M.; Gonzalez, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1475.
- 41- a) Bergstrom, D. *Nucleosides & Nucleotides*, **1982**, *1*, 1. b) Perlman, M.; Watanabe, K.; Schinazi, K.; Fox, J. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 741. c) Heck, R. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 146. d) Heck, R. *Org. React.* **1982**, *27*, 345. e) Dieck, H.; Heck, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1133. f) Robins, M.; Barr, P. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 421.
- 42- a) Markley, J.; Chirakul, P.; Sologub, D.; Sigurdsson, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2453. b) Abarbri, M.; Knochel, P. *Synlett*, **1999**, *10*, 1577. c) Jixiang, C.; Geoffrey, C. *Synth. Comm.* **1992**, *22*, 683.
- 43- Rostovsev, V. V.; Green, L. G. Sharpless K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.
- 44- Zhang, L.; Ren, X.; Jiang, D.; Lu, A.; Yuan, J. *Spectroscopy Lett.* **1996**, *29*, 995.
- 45- Beall, D.; Behforouz, M. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7733.
- 46- Vegeu **Capítol 2; Taula 1.2.**
- 47- Hampton, A.; Kappler, F.; Chawla, R. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 621.
- 48- a) Mitsunobu, O. *Synthesis*, **1981**, 1. b) Bringmann, G.; Menche, D.; Mühlbacher, J.; Reichert, M.; Saito, N.; Pfeiffer, S.; Lipshutz, B. *Org. Synth.* **2002**, *4*, 2833. c) Maguire, A.; Meng, W-D.; Roberts, S.; Willetts, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* **1993**, 1795.
- 49- Una cerca a finals de febrer de 2010 al Scifinder no va detectar cap entrada.
- 50- a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *50*, 4467. b) Meneni, S.; Ott, I.; Sergeant C.; Sniady, A.; Gust, R.; Dembinski, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3082.
- 51- Meldal, M. *Macromolec. Radiol. Comm.* **2008**, *29*, 1016.

- 52- a) Di Francesco, M.; Pace, P.; Fiore, F.; Naimo, F.; Bonelli, F.; Rowley, M.; Summa, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2709. b) Zhong, Y.-L.; Krska, S. W.; Zhou, R.; Reamer, R. A.; Lee, J.; Sun, Y.; Askin, D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 369 i referències alla citades. c) Donghi, M.; Kinzel, O. D.; Summa, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1930. d) Nizi, E.; Orsale, M. V.; Crescenzi, B.; Pescatore, G.; Muraglia, E.; Alfieri, A.; Gardelli, C.; Spieser, S. A. H.; Summa, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4617.
- 53- Dades extretes de SciFinder Scholar. Calculades amb el Software Advanced Chemistry Development (ACS/Labs) V8.14 for Solaris 1994-2009 ACD/Labs.
- 54- Kwong, C.; Krauth, C.; Shortnacy-Fowler, A.; Arnett, G.; Hollingshead, M.; Shannon, W.; Montgomery, J.; Secrist, J. *Nucleosides & Nucleotides*, **1998**, *17*, 1409.
- 55- a) Robins, J.; Uznanski, B.; *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 2601. b) Matsuda, A.; Shinozaki, M.; Yamaguchi, T.; Homma, H.; Nomoto, R.; Miyasaka, T.; Watanabe, Y.; Abiru, T. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 241. c) Grünewald, C.; Taewoo, K.; Piton, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 19.
- 56- Ohno, M.; Gao, Z.; Van Rompaey, P.; Tchilibon, S.; Kim, S.; Harris, B.; Gross, A.; Duong, H.; Van Calenbergh, S.; Jacobson, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2995.
- 57- a) Cottet, F.; Schlosser, M. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 11869. b) Cottet, F.; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3793. c) Marull, M.; Lebeuvre, O.; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 54.
- 58- Song, J.; Yee, N.; Tan, Z.; Xu, J.; Kapadia, S.; Senanayake, C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4905.
- 59- a) Silharm, P.; Pohl, R.; Votruba, I.; Klepetarova, B.; Hocek, M. *Collect. Czech. Chem. Comm.* **2006**, *71*, 788. b) Matsuda, A.; Ueda, T.; Ohra, Y.; Satake, H.; Negishi, K.; Wataya, Y.; Hayatsu, H. *Symp. Nucleic Acids Chem.* **1986**, *14*, 141. c) Isobe, Y.; Tobe, M.; Ogita, H.; Kurimoto, A.; Ogino, T.; Kawakami, H.; Takaku, H.; Sajiki, H.; Hirota, K.; Hayashi, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3641.
- 60- a) Vegeu per exemple: Kwong, C.; Krauth, C.; Shortnacy-Fowler, A.; Arnett, G.; Hollingshead, M.; Shannon, W.; Montgomery, J.; Secrist, J. *Nucleos. Nucleot.* **1998**, *17*, 1409. b) Vegeu per exemple: Nowak, I.; Cannon, J.; Robins, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4565. c) Saladino, R.; Carlucci, P.; Danti, M.; Crestini, C.; Mincione, E. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 10031. d) Bernadou, J.; Gelas, P.; Meunier, B. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6615. e) Usant altres oxidants: Amb Oxone: Robke, G.; Behrman, J. *J. Chem. Res, Synop.* **1993**, *10*, 412. Amb el sistema H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-urea i TFAA: Rong, D.; Philips, V.; Rubio, R.; Castro, M.; Wheelhouse, R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6933. Amb MoO<sub>3</sub> i <sup>t</sup>BuOOH: Suman, L.; Jain, J.; Bir, S. *Catalysis Lett.* **2007**, *115*, 8. Amb NaWO<sub>4</sub>: Mitsui, H.; Zenki, S.; Shiota, T.; Murahashi, S.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 874. Amb Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> i TFAA: Zhu, X.; Kreutter, K.; Hu, H.; Player, M.; Gaul, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 832.
- 61- Taiho, E.; Todd, S.; Zimmerman, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12142.
- 62- Sakamoto, T. i Ohsawa, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1999**, 2323.
- 63- a) Aggarwal, V. Gürtekin, Z.; Grainger, R.; Adams, H.; Spargo, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1998**, 2771. b) Boekelheide, V.; Linn, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1286.

- 64- a) Lewandowska, E.; Chatfield, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3297. b) Warawa, E. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2092.
- 65- Porcari, A.; Ptak, R.; Borysko, K.; Breitenbach, J.; Drach, J.; Townsend, L. *Nucleos. Nucleot. Nucl. Acids.* **2003**, *22*, 2171.
- 66- Langli, G.; Gundersen, L.; Rise, F. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 5625.
- 67- Cusack, N.; Hildick, B.; Robinson, D.; Rugg, P.; Shaw, G. *J. Chem. Soc. Perkin*, **1973**, 1720.
- 68- a) Lin, X.; Robins, M. *Collect. Czech. Chem. Comm.* **2006**, *71*, 1029. b) Suwinski, J.; Szczepankiewicz, W.; Swierczek, K.; Walczak, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1080. c) Macleod, D.; Proctor, G. *J. Chem. Res. Synopses*, **1990**, 88. d) Mackenzie, G. Wilson, H.; Shaw, G.; Ewing, D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1988**, 2541.
- 69- Gissot, A.; Volonterio, A.; Zanda, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6925.
- 70- a) Bevan, P. Ellis, G.; Hudson, H.; Romney-Alexander, T.; Trevor, M.; Williams, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1986**, 1643. b) Isobe, Y.; Tobe, M.; Ogita, H.; Kurimoto, A.; Ogino, T.; Kawakami, H.; Takaku, H.; Sajiki, H.; Hirota, K.; Hayashi, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 3641. c) Mason, J.; Bergman, J. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2486. d) Zhou, H. Liu, G.; Yao, Z. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6270.
- 71- Vostrov, E.; Novikov, A.; Maslivets, A. Aliev, Z. *Rus. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 224.
- 72- a) Bridson, P.; Renner, L. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 753. b) Birkett, P.; Chapleo, C.; Mackenzie, G. *Synthesis*, **1991**, 157. c) Kritzyn, A.; Komissarov, V. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2005**, *31*, 549. d) Moti J.; Ya-Ping, T.; Nan-Lu, H.; Jya-Wei, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6472.
- 73- Barrett, A.; Carr, R.; Attwood, S.; Richardson, G.; Walshe, N. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4840.
- 74- Pyring, D.; Lindberg, J.; Rosennquist, Å.; Zuccarello, G.; Kvarnström, I.; Zhang, H.; Vrang, L.; Unge, T.; Classon, B.; Hallberg, A.; Samuelson, B. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3083.
- 75- Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of Laboratory Chemicals* (5<sup>a</sup> Ed.), Butterworth-Heinemann, Elsevier Science, **2003**.





## ACRÒNIMS

---



# ACRÒNIMS

àc.	Àcid
Ac	Acetil
ADN	Àcid desoxiribonucleic (DNA)
anh.	Anhidre
aprox.	Aproximadament
aq.	Aquós
aq. sat.	Aquosa saturada
Ar	Aril
ARN	Àcid ribonucleic
a.u.	<i>Atomic units</i>
AZT	3'-azidotimidina
Bn	Benzil
Bs	Benzensulfonil, besil
Bu	Butil
Bz	Benzoil
CAN	Nitrat d'amoni i ceri(IV)
cat.	Catalítica
CCF	Cromatografia en capa fina
CDI	Carbonil-1,1'-diimidazole
COD	Ciclooctadiè
Conv.	Conversió
d	Doblet
D	Debye
dba	Dibenzilidenacetona
DBU	1,8-Diazobiciclo[5.4.0]undec-7-è
dd	Doblet de doblats
DDQ	4,5-Dicloro-3,6-dioxociclohexa-1,4-dien-1,2-dicarbonitril
DDQH	Dicianodiclorohidroquinona
ddd	Doblet de doblats de doblats
DIBALH	Hidrur de diisobutilalumini
DIPEA	Diisopropiletilamina
DKA	Dicetoàcid, <i>diketo acid</i>
DKT	Dicetotetrazol, <i>diketo tetrazole</i>
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DME	Dimetoxietà
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMP	Periodinà de Dess-Martin
DMPU	<i>N,N'</i> -Dimetilpropilenurea
DMSO	Sulfòxid de dimetil
dppf	[1,1'-Bis(difenilfosfino)ferrocè]
dt	Doblet de triplets
EDC	<i>N</i> -(3-Dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
EM	Espectre de masses
eq	Equivalents (equiv)
Et	Etil
EWG	<i>Electron-withdrawing group</i>
fur	Furil
GHz	Gigahertz
GP	Grup protector
GS	Grup sortint, grup de sortida
h	Hores
8-HQ	8-Hidroxiquinolina
HAART	<i>Highly Active AntiRetroviral Treatment</i>
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i>
HMDS	Hexametildisilazà
Hz	Hertz

---

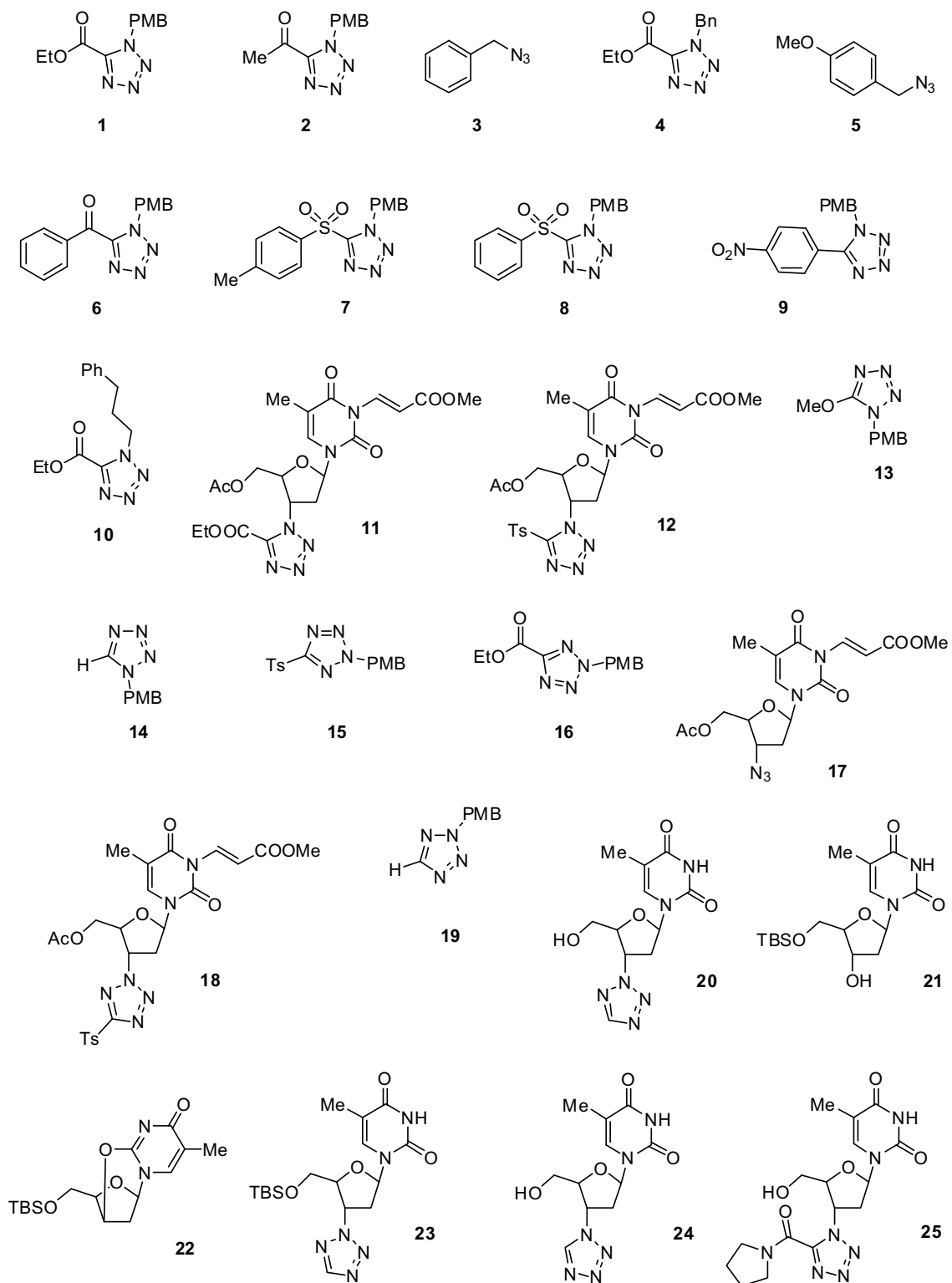
IN	Integrasa
INI	Inhibidor d'integrasa
KHMDS	Hexametildisilamidur de potassi
LDA	Diisopropilamidur de liti
LiHMDS	Hexametildisilamidur de liti
NaHMDS	Hexametildisilamidur de sodi
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
Nu	Nucleòfil
m	Multiplet
M	Molar
<i>m</i> CPBA	Àcid <i>m</i> -cloroperbenzoic
Me	Metil
MHz	Megahertz
min	Minuts
mmol	Milimol
MocVinil	Metoxicarbonilvinil
MW	Microones
P <sub>f</sub>	Punt de fusió
PCC	Clorocromat de piridini
PFB	<i>p</i> -Fluorobenzil
Ph	Fenil
PMB	4-Metoxibenzil
PR	Proteasa
<sup>i</sup> Pr	Isopropil
py	Piridina
q	Quadruplet
Rdt.	Rendiment
Rel.	Relació
RMN	Ressonància magnètica nuclear
RT	Transcriptasa inversa
RTI	Inhibidors de la transcriptasa inversa
s	Singulet
sa	Singulet ample
sat.	Saturada
SIDA	Síndrome de la immunodeficiència adquirida
sol.	Solució
ST	<i>Strand transfer</i>
T	Temperatura
t	Temps o Triplet
t.a.	Temperatura ambient
TBAF	Fluorur de tetrabutilamoni
TBS	<i>tert</i> -Butildimetilsilil
td	Triplet de doblats
TFA	Àcid trifluoroacètic
TfO	Triflat
THF	Tetrahidrofurà
TMS	Trimetilsilil
Tr	Trifenilmetil
Ts	<i>p</i> -Toluensulfonil, tosil
μL	Microlitres
UV	Ultravioleta, ultraviolat
VIH	Virus de la immunodeficiència humana
Xantphos	4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene
W	Watt

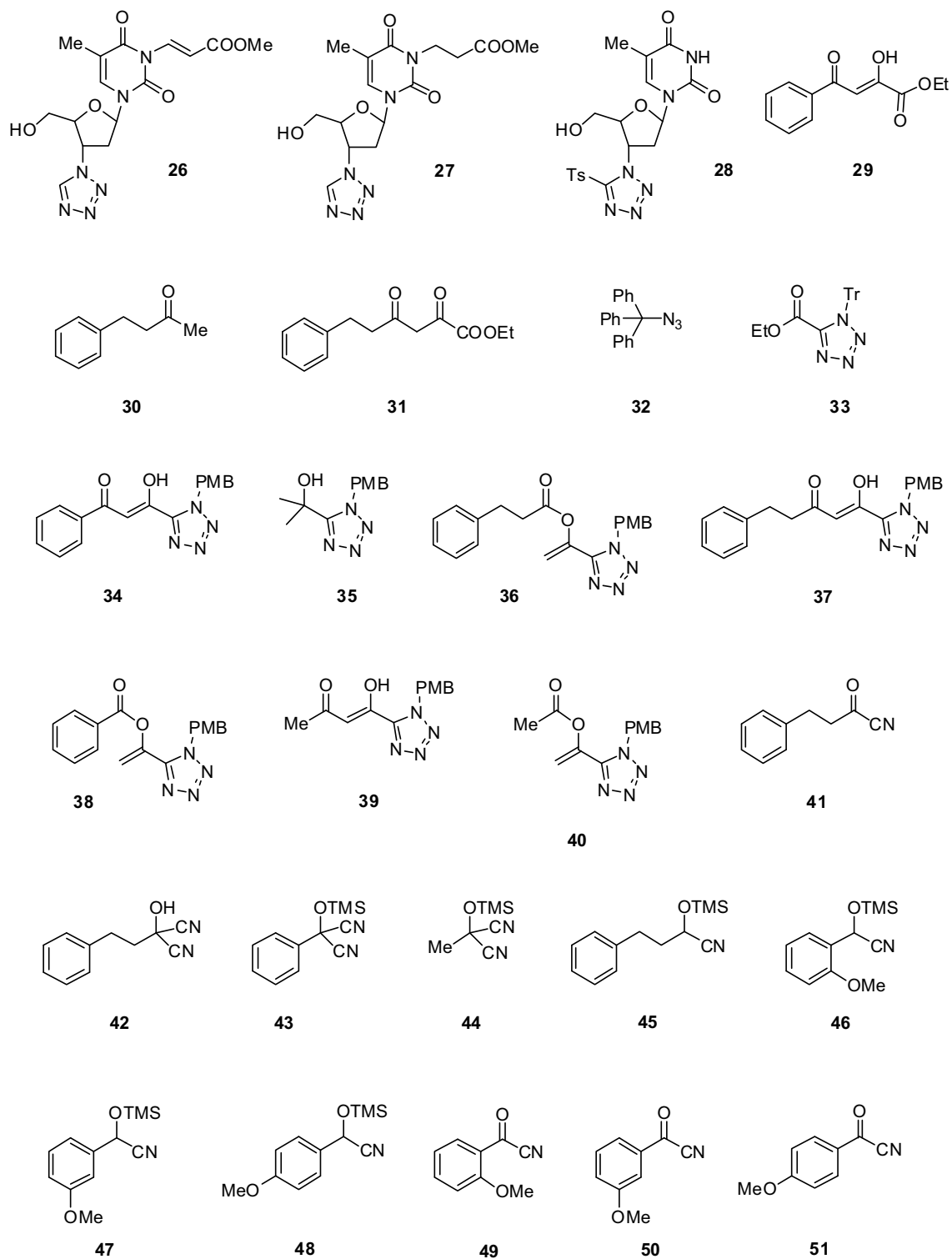
# ÍNDIX DE COMPOSTOS

---

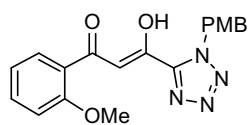


# ÍNDIX DE COMPOSTOS

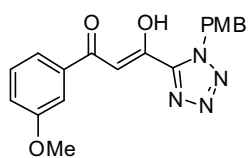




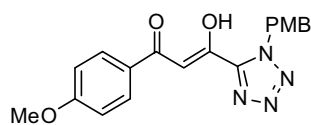




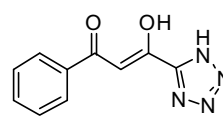
52



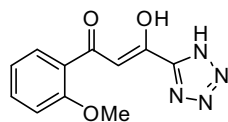
53



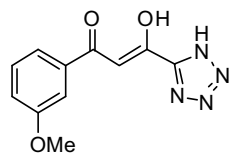
54



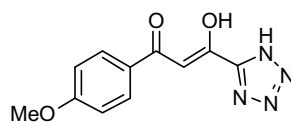
55



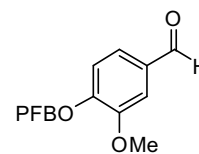
56



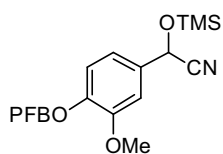
57



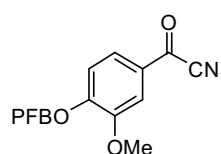
58



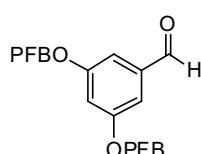
59



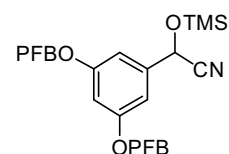
60



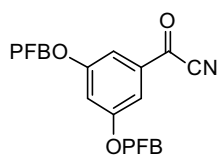
61



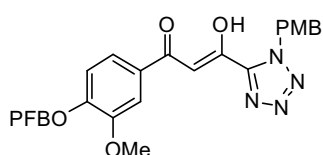
62



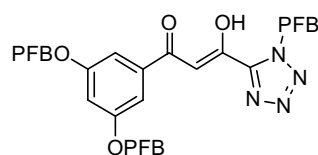
63



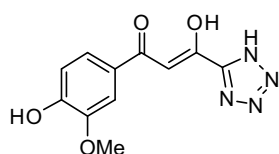
64



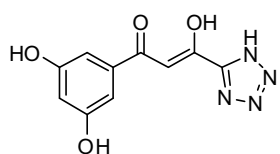
65



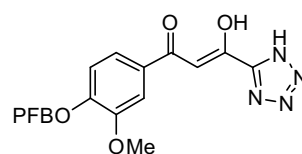
66



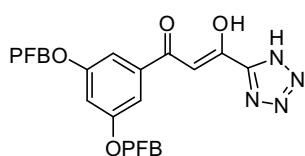
67



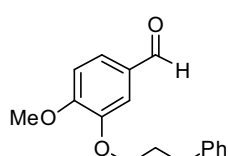
68



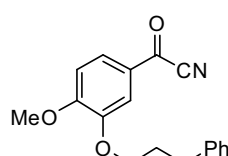
69



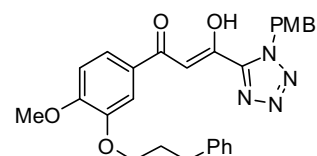
70



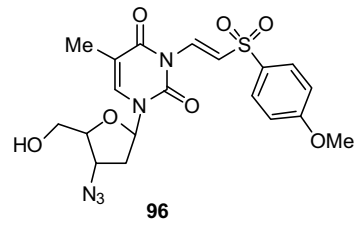
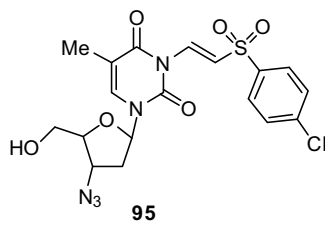
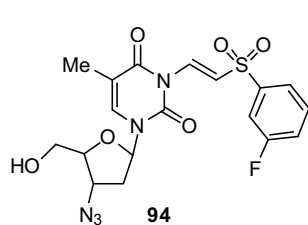
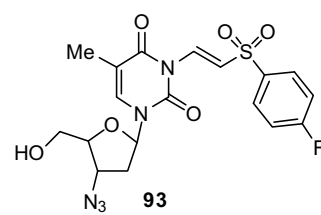
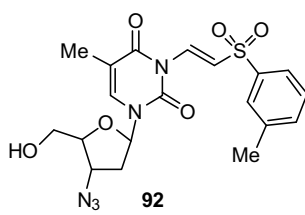
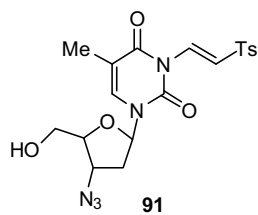
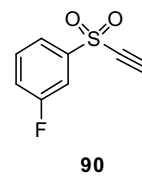
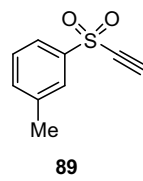
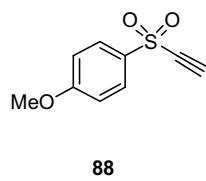
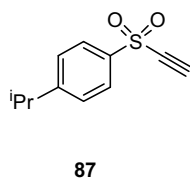
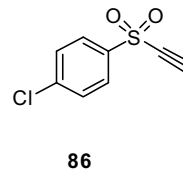
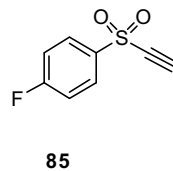
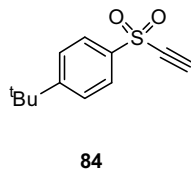
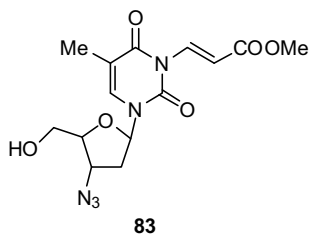
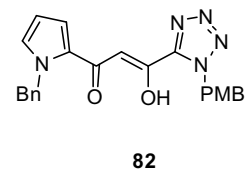
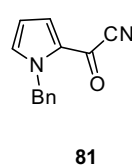
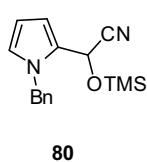
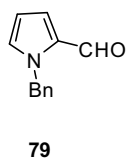
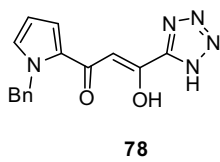
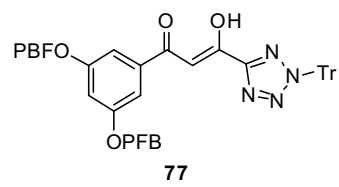
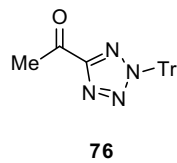
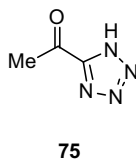
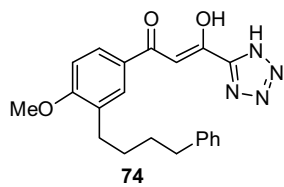
71

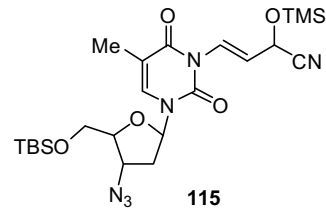
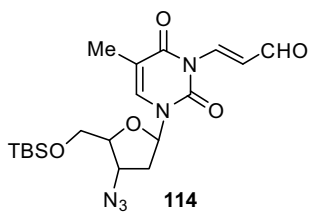
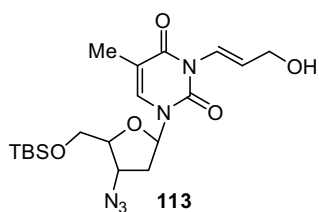
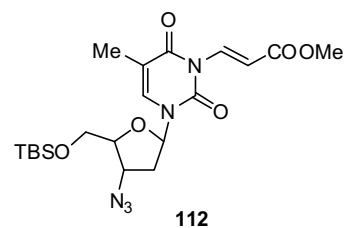
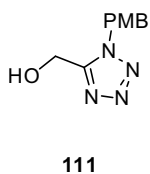
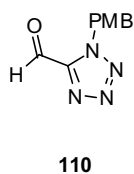
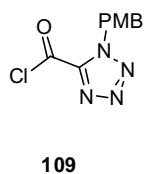
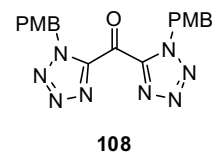
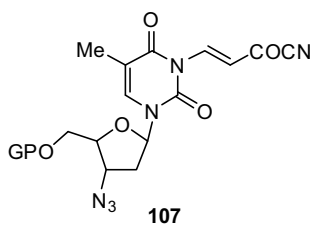
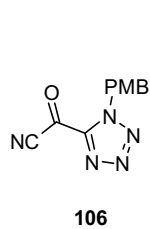
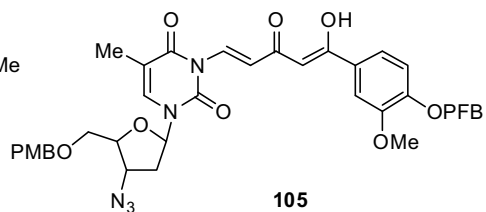
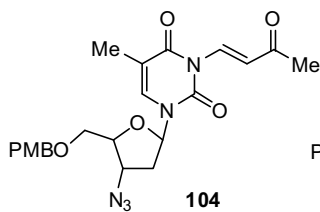
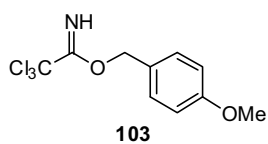
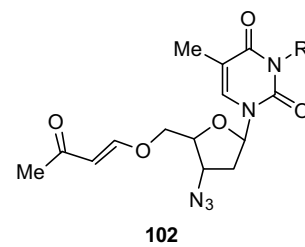
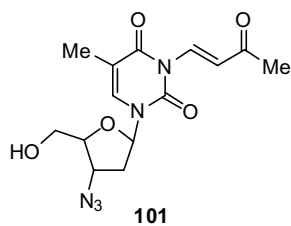
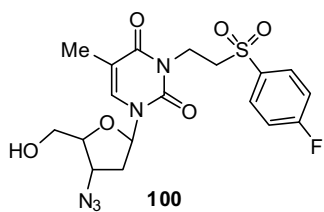
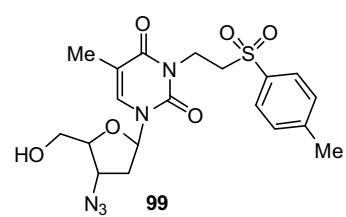
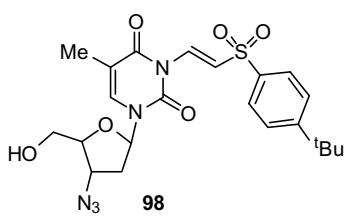
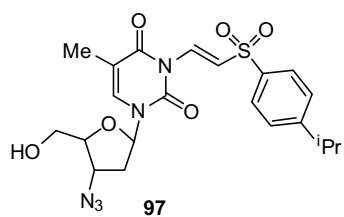


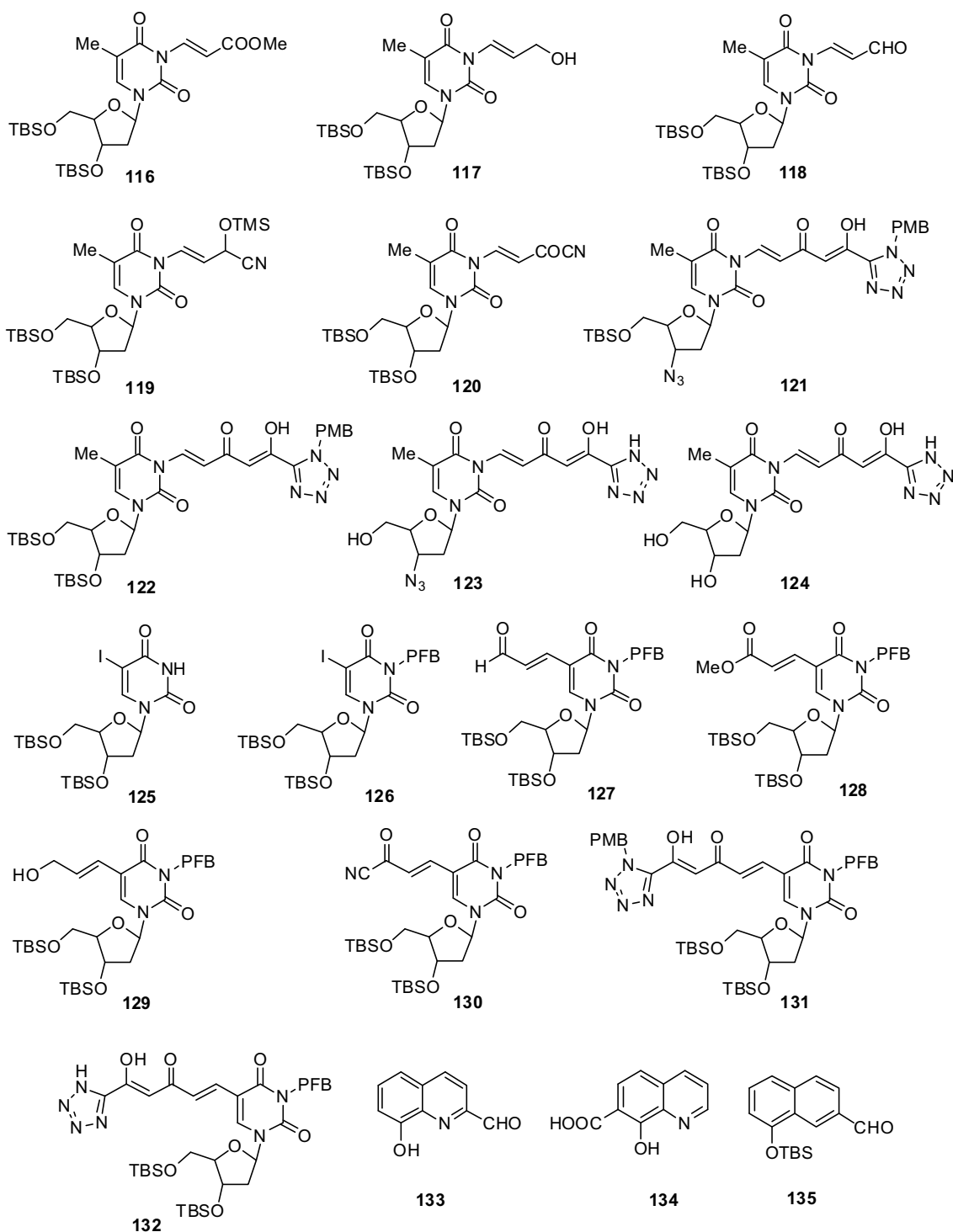
72

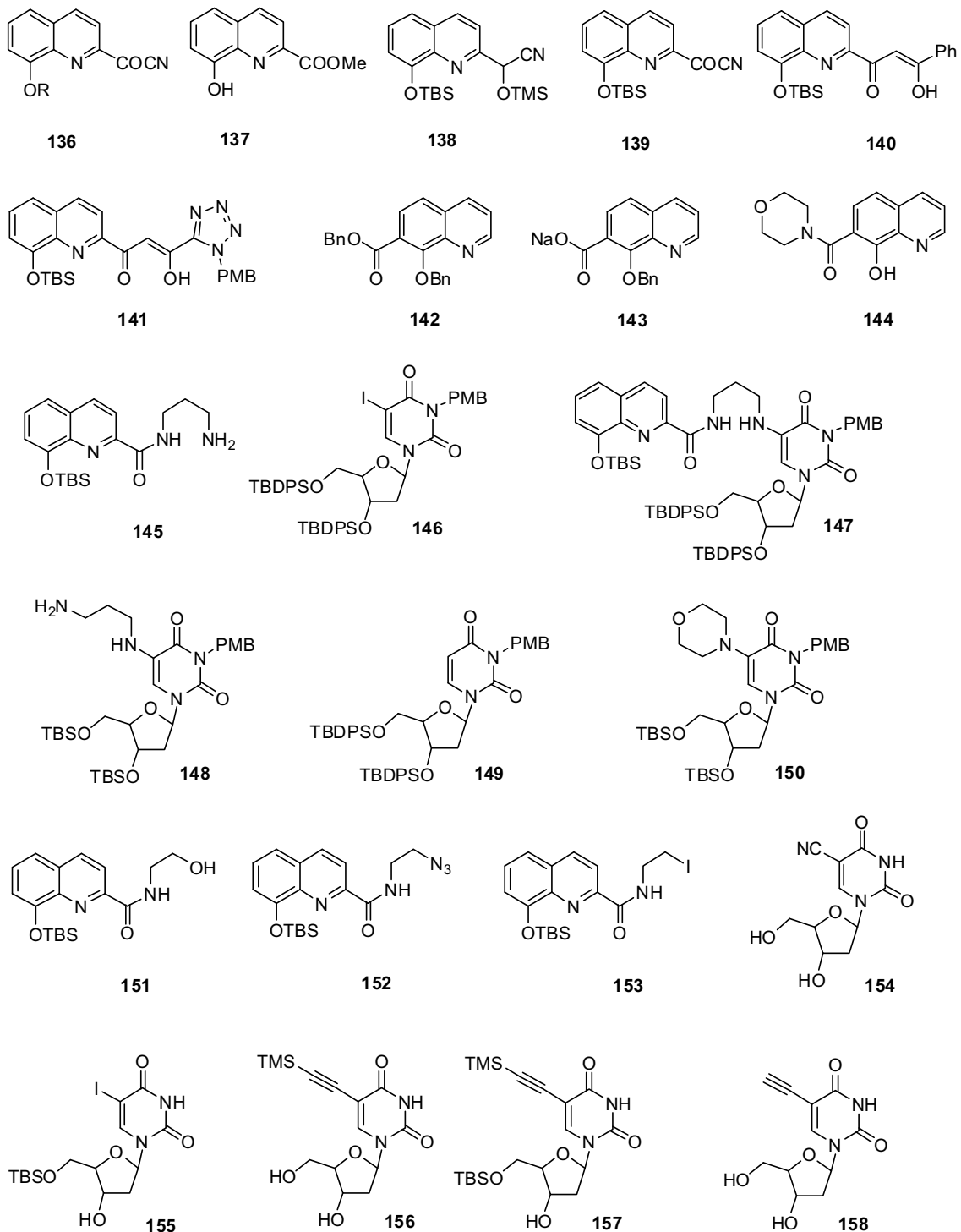


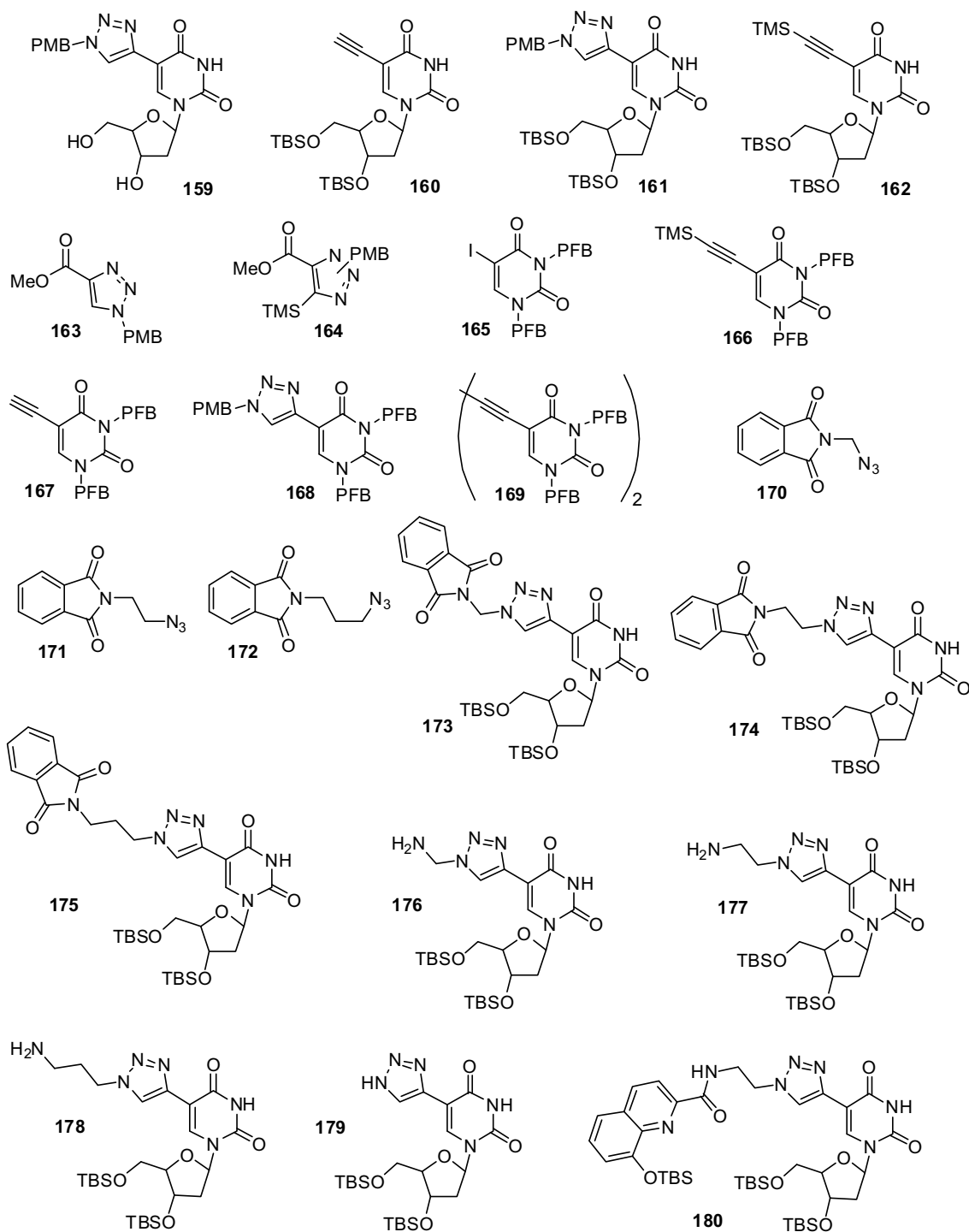
73

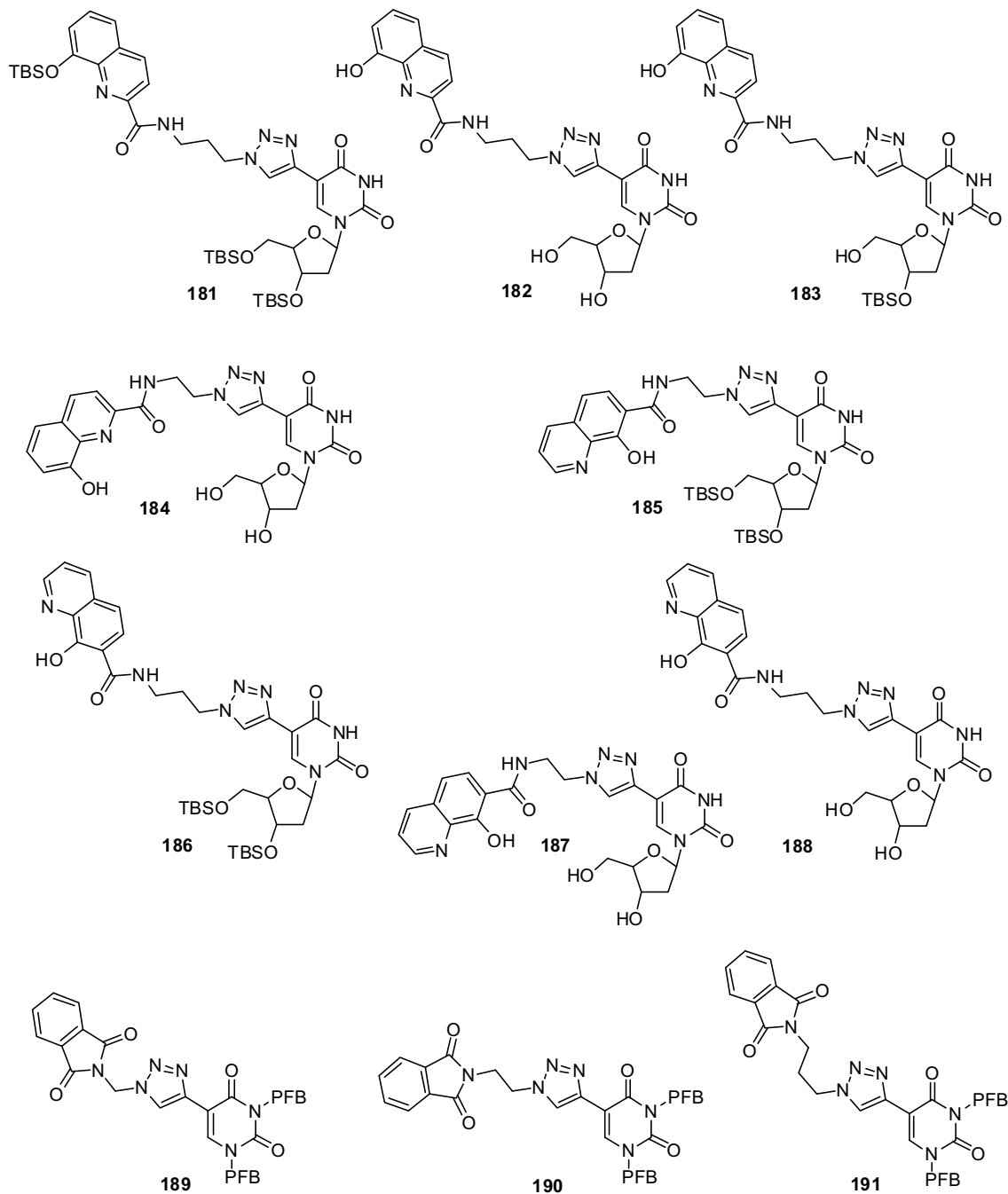


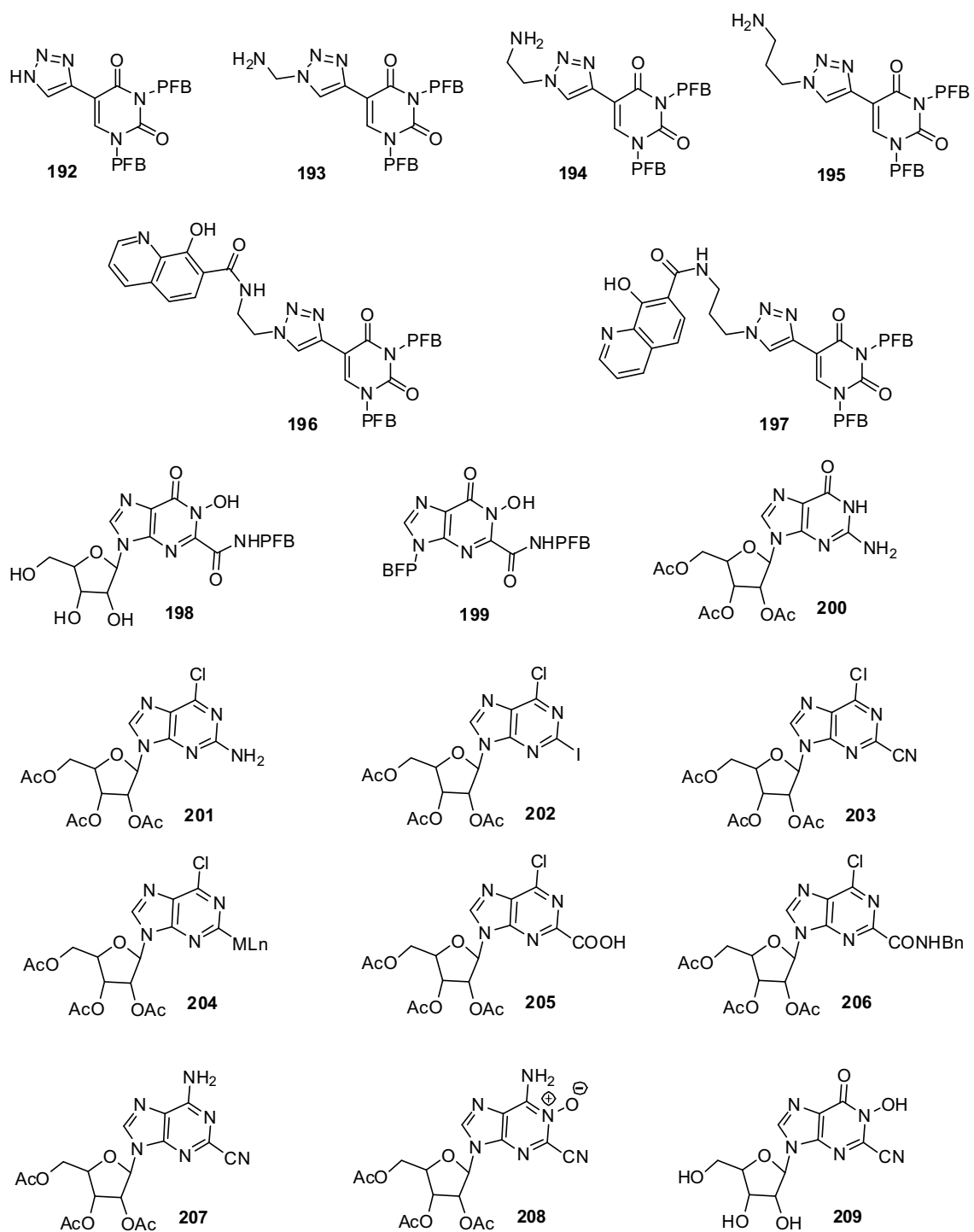




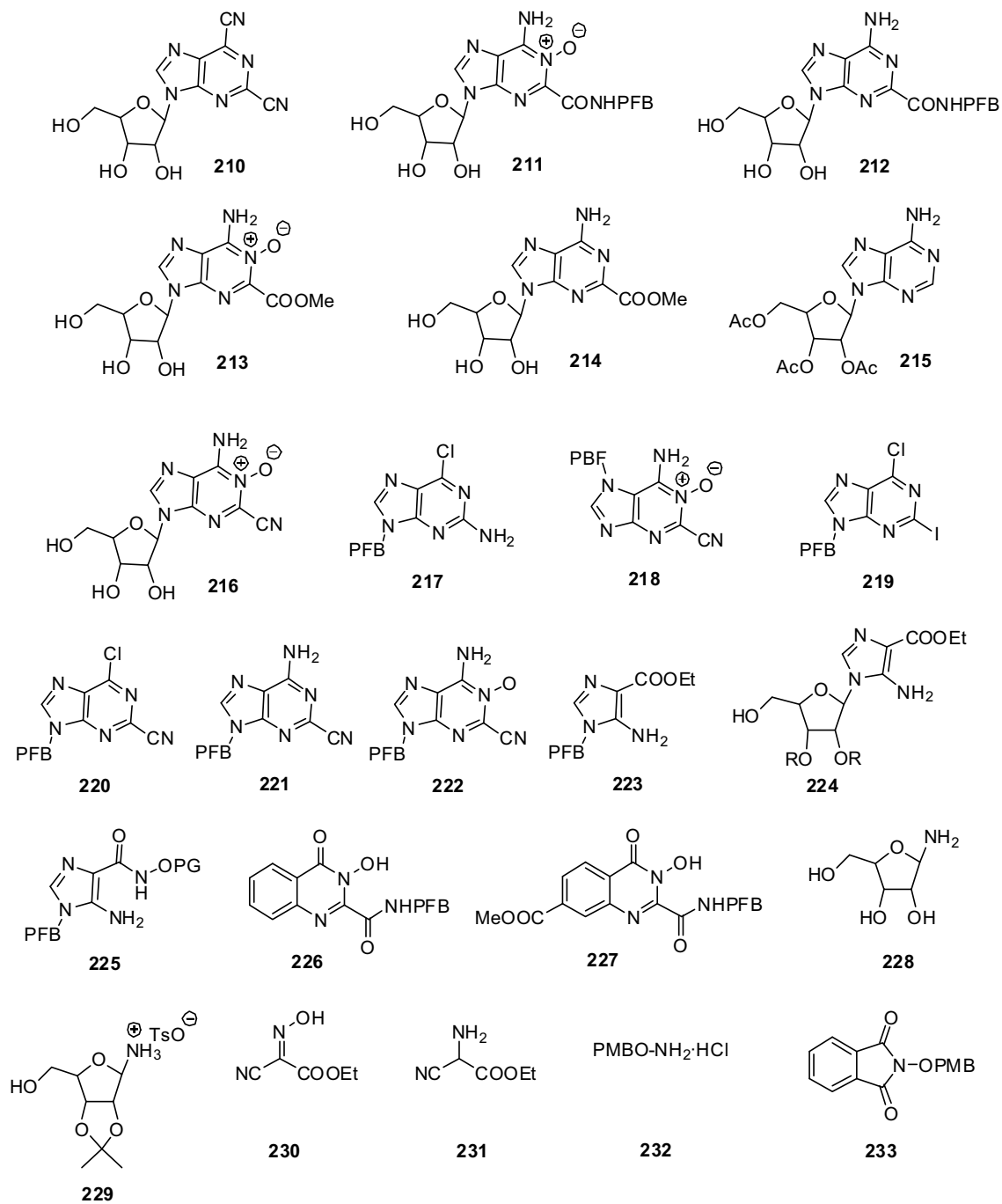


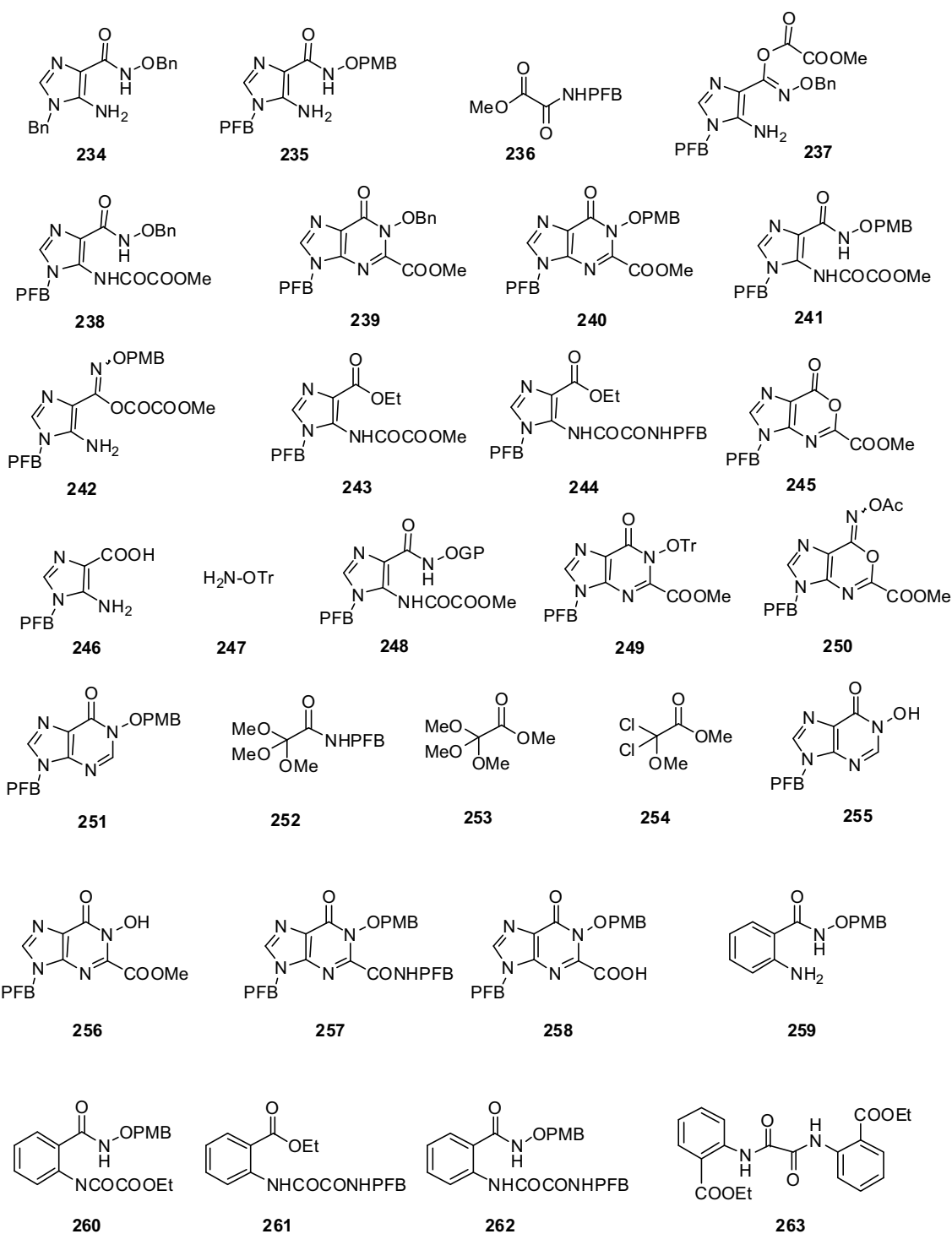


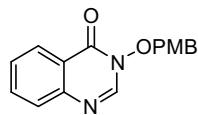




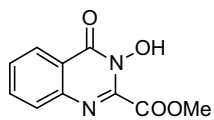




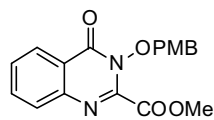




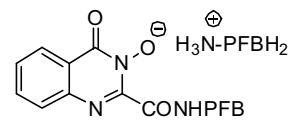
264



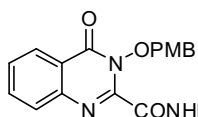
265



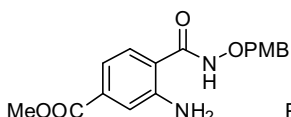
266



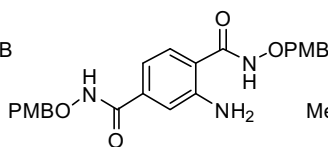
267



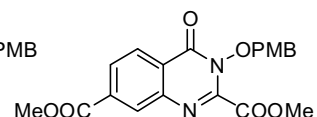
268



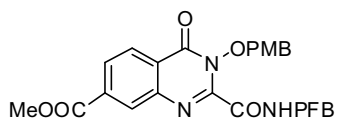
269



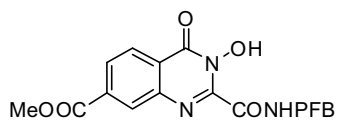
270



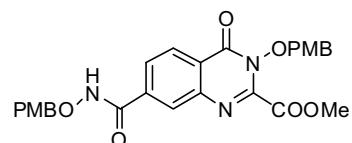
271



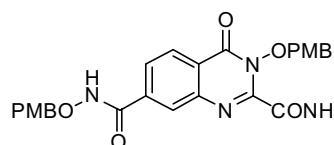
272



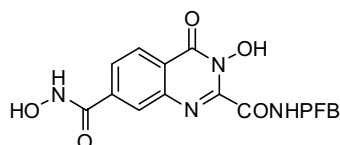
273



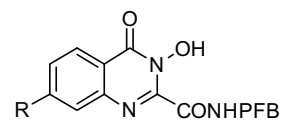
274



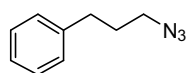
275



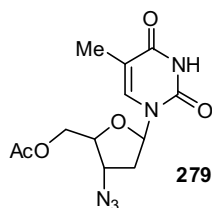
276



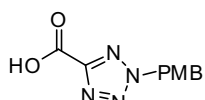
277



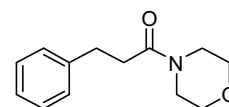
278



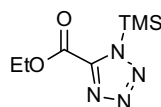
279



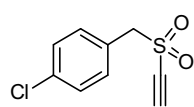
280



281



282



283



