



Universitat de Girona

# APROXIMACIONS A LA SÍNTESI ESTEREOSELECTIVA DE NOVES HETEROARILGLICINES

**Xavier SERRAT i SITJAS**

**ISBN: 978-84-693-6193-1**

**Dipòsit legal: GI-1057-2010**

<http://www.tdx.cat/TDX-090110-121230>

**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.tesisenxarxa.net](http://www.tesisenxarxa.net)) 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.tesisenred.net](http://www.tesisenred.net)) 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.tesisenxarxa.net](http://www.tesisenxarxa.net)) 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.

**APROXIMACIONS A LA SÍNTESI  
ESTEREOSELECTIVA  
DE NOVES HETEROARILGLICINES**

Memòria presentada per  
**Xavier Serrat i Sitjas**  
per optar al grau de  
**Doctor en Ciències Químiques**



**UNIVERSITAT DE GIRONA  
FACULTAT DE CIÈNCIES  
DEPARTAMENT DE QUÍMICA**

**Girona, 1999**

**A la meva mare i als meus avis, que no poden ser aquí en aquest moment tan especial**

**Al meu pare, a la Neus i a les nostres famílies**

**A la Gemma i a casa seva**

Tot és tan fosc aquest matí,  
qui ha marxat no tornarà,  
quina buidor que tens al pit,  
potser el temps te l'omplirà.

Tot és tan gris aquest matí,  
que ni els ocells volen volar,  
vull parar el temps ara i aquí,  
i tornar a començar,  
la tarda avança cap el vespre,  
i ara és tan tard com ahir,  
ningú no obre cap finestra,  
cruel ha vençut el destí.

Ara fa vent, flor de ponent,  
les fulles seques ballen un trist compàs,  
volen al vent i s'alcen,  
volen al vent i cauen.

Sebastià, Els Pets.

Els experiments que han permès redactar la present memòria, han estat realitzats al Departament de Química (Àrea de Química Orgànica) de la Universitat de Girona sota la direcció del Dr. José Manuel Villalgordo i codirecció de la Dra. Montserrat Ventura. A tots dos vull agrair la seva col·laboració i els consells rebuts durant el desenvolupament del present estudi, sense els que, de ben segur, hauria estat impossible portar a terme. També el meu agraïment a la Dra. Sara Rafel pels seus consells i discussions sobre Química Orgànica.

Des d'aquestes línies també voldria agrair la col·laboració totalment desinteressada per part del Dr. Joan Bosch, la Dra. Dolors Pujol i la Laura Llauger de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona i del Dr. Jordi Bosch dels laboratoris Medichem S.A. També voldria agrair la col·laboració de la Dra. Lluïsa Matas (UdG) pels experiments de ressonància magnètica nuclear i del Dr. Anthony Linden (Zurich) pels experiments de difracció de raigs X.

El meu agraïment a n'en Carles Colominas (IQS) per l'estudi teòric a nivell semiempíric AM1 inclòs a l'Annex 1 i també per la seva sincera amistat.

També vull recordar especialment als membres del nostre grup dins l'Àrea de Química Orgànica de la Universitat de Girona: la Montse, la Gemma, en Font i en Jordi; el seu recolzament, especialment en moments difícils, ha estat inestimable. També als companys que, en un moment o altre han treballat als nostres laboratoris: en Juan Carlos, l'Alberto, la Sònia, la Carme, en Francesc, la Farners, la Carolina, l'Anna, en David i el meu malson, en Jordi Poater.

A tots els companys de Bescanó, per la seva amistat i per tot el que hem passat junts. També el meu record per a la Glòria i la Isa.

Finalment, el meu agraïment més sincer a tot el personal de la Facultat de Ciències de la Universitat de Girona, però molt especialment a la gent de Pèptids (l'Ester, la Raquel, la Sílvia, la Marta, en Lluís, l'Elena i l'Eduard), de Química Inorgànica (en Pep, la Nuri, en Josep, en Dani, la Marta, la Carmen, L'Elena, en Miquel, en Xavi, la Montse, l'Elena i en Jordi (i el seu casc), la Isabel, la Fina, la Montse, l'Alfons, en Toni, l'Ángeles i la Marisa), de Química Analítica (la Clàudia, la Mònica, la Mercè, la Victòria, la Pilar, la Nel·la i en Juanma), a l'Albert i en Xavi d'informàtica, a les laborants Anna i Collell, a la Teresa (una excel·lent professional i persona) i a la nostra secretària del Departament (i excel·lent pastissera), la Montserrat. Tots ells han estat els millors companys que es puguin desitjar.

**ABREVIATURES**

<b><sup>13</sup>C-RMN:</b>	ressonància magnètica nuclear de carboni
<b><sup>1</sup>H-RMN:</b>	ressonància magnètica nuclear de protó
<b><sup>31</sup>P-RMN:</b>	ressonància magnètica nuclear de fòsfor
<b>A.p - d.p.</b>	abans purificació - després purificació
<b>AE:</b>	anàlisi elemental
<b>AcOEt:</b>	acetat d'etil
<b>Ar:</b>	aril
<b>BH<sub>3</sub>.DMA:</b>	complex de borà en dimetilamina
<b>BH<sub>3</sub>.DMS:</b>	complex de borà en dimetilsulfur
<b>Bn:</b>	benzil
<b>BOC:</b>	<i>tert</i> -butoxicarbonil
<b>[(BOC)<sub>2</sub>O]:</b>	di- <i>tert</i> -butildicarbonat
<b>Bz:</b>	benzè
<b>Cbz:</b>	benziloxicarbonil
<b>CME-CDI:</b>	<i>N</i> -ciclohexil- <i>N</i> -[2-(4-metilmorfolino-4-ili)etil]carbodiimida <i>p</i> -toluensulfonat
<b>DABCO:</b>	diazobiciclo[2,2,2]octà
<b>DBAD:</b>	di- <i>tert</i> -butilazodicarboxilat
<b>DCC:</b>	diciclohexilcarbodiimida
<b>DCU:</b>	diciclohexilurea
<b>DHP:</b>	dihidropirà
<b>DIBAL-H:</b>	hidrur de diisobutilalumini
<b>DIPEA:</b>	diisopropiletilamina
<b>DMA:</b>	dimetilacetamida
<b>DMAP:</b>	4-dimetilaminopiridina
<b>DMF:</b>	<i>N,N</i> -dimetilformamida
<b>DMP:</b>	2,2-dimetoxipropà
<b>DMSO:</b>	dimetilsulfòxid
<b>DIPEA:</b>	etildiisopropilamina
<b>DPPA:</b>	difenilfosforilazida
<b>e.d. :</b>	excés diastereoisomèric

<b>e.e. :</b>	excés enantiomèric
<b>EDA:</b>	etilendiamina
<b>EM:</b>	espectroscòpia de masses
<b>EtOH:</b>	etanol
<b>Eu(fod)<sub>3</sub>:</b>	europi tris(6,6,7,7,8,8,8-heptafluoro-2,2-dimetil-3,5-octadionat)
<b>Fmoc:</b>	9-fluorenilmetoxicarbonil
<b>FT-IR:</b>	espectroscòpia d'infraroig amb transformada de Fourier
<b>GC:</b>	cromatografia en fase gasosa
<b>(+)-MTPCl:</b>	( <i>R</i> )-(+)-clorur d' $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -(trifluorometil)fenilacetil
<b>HPLC:</b>	cromatografia líquida d'alta resolució
<b>IBX:</b>	1-hidroxi-benziodoxol-3(1 <i>H</i> )-ona 1-òxid
<b>KHMDS:</b>	bis(trimetilsilil)amidur potàssic
<b>LDA:</b>	diisopropilamidur de liti
<b>LIBTOC:</b>	<i>tert</i> -butil- <i>N</i> -tosil·loxycarbamat de liti
<b><i>m</i>-CPBA:</b>	àcid <i>m</i> -cloroperbenzòic
<b>MeOH:</b>	metanol
<b>MS:</b>	espectroscòpia de masses
<b>MsCl:</b>	clorur de mesil
<b>NaHMDS:</b>	bis(trimetilsilil)amidur sòdic
<b>NBS:</b>	<i>N</i> -bromosuccinimida
<b><i>n</i>-BuLi:</b>	<i>n</i> -butil liti
<b>p.f.:</b>	punt de fusió
<b>Ph:</b>	fenil
<b>Pht:</b>	ftaloil
<b>SiO<sub>2</sub>:</b>	diòxid de silici (sílica)
<b>SO<sub>3</sub>.Py:</b>	complex de triòxid de sofre en piridina
<b>t.a. :</b>	temperatura ambient
<b>TAI:</b>	tricloroacetilisocianat
<b>TBDMSCl:</b>	clorur de <i>tert</i> -butildimetilsilil
<b>TEMPO:</b>	2,2,6,6-tetrametil-1-perperidiniloxi
<b>TFA:</b>	àcid trifluoroacètic
<b>THF:</b>	tetrahidrofurà

## ABREVIATURES

---

<b>THP:</b>	tetrahidropiranił
<b>TLC:</b>	cromatografia en capa prima
<b>TMGA:</b>	tetrametilguanidinazida
<b>TMS:</b>	tetrametilsilà
<b>TriN<sub>3</sub>:</b>	trisilazida
<b>TsCl:</b>	clorur de tosil
<b>TsOH:</b>	àcid <i>p</i> -toluensulfònic
<b>UV:</b>	ultraviolat

# **ÍNDEX**



---

<b>1. INTRODUCCIÓ.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 ANTECEDENTS.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 ESTRUCTURES PEPTIDOMIMÈTIQUES. ....</b>	<b>6</b>
1.2.1 - POSSIBILITATS ESTRUCTURALS.....	8
1.2.1.1 Modificació de les cadenes laterals dels aminoàcids.....	8
1.2.1.2 Modificació de l'esquelet peptídic.....	9
1.2.1.3 Incorporació d'anells estabilitzants de la conformació ("bridging").....	11
1.2.1.4 Introducció i estabilització d'estructures secundàries (Girs- $\beta$ , girs- $\gamma$ , $\alpha$ -hèlixs). ....	11
1.2.1.5 "Scaffold peptidomimètics".....	12
1.2.1.6 Mimètics no peptídics. ....	13
<b>1.3 SÍNTESE D'HETEROARILGLICINES.....</b>	<b>15</b>
1.3.1 RESOLUCIÓ QUÍMICA O ENZIMÀTICA D'HETEROARILGLICINES.....	16
1.3.2 SÍNTESE ASIMÈTRICA D'HETEROARILGLICINES. ....	17
1.3.2.1 Síntesi d' <i>Strecker</i> asimètrica.....	17
1.3.2.2 Alquilació de glicinats nucleofílics.....	19
1.3.2.3 Alquilació de glicinats electrofílics.....	20
1.3.2.4 Aminacions electrofíliques asimètriques d'enolats.....	21
1.3.2.5 Aminació nucleofílica asimètrica.....	23
1.3.2.6 Altres mètodes de síntesi enantioselectiva d'arilglicines.....	24
<b>1.4 SÍNTESE D'<math>\alpha</math>-AMINOÀCIDS MITJANÇANT L'ÚS DE SUBSTRATS PROQUIRALS: SÍNTESE ASIMÈTRICA.....</b>	<b>25</b>
1.4.1 - MÈTODES DE 2 <sup>a</sup> GENERACIÓ: AUXILIARS QUIRALS. ....	25
1.4.1.1 Canforsultama d' <i>Oppolzer</i> .....	28
1.4.1.2 Auxiliars quirals d' <i>Evans</i> . ....	29
1.4.1.3 Altres tipus d'auxiliars quirals. ....	31
1.4.2 - MÈTODES DE 3 <sup>a</sup> GENERACIÓ: CATÀLISI ENANTIOSELECTIVA. ....	32
1.4.2.1 - Mètodes no enzimàtics. ....	33
1.4.2.2 - Mètodes enzimàtics (biocatalitzadors).....	36
<b>1.5 OBJECTIUS.....</b>	<b>39</b>
<b>2. RESULTATS I DISCUSSIÓ.....</b>	<b>41</b>
<b>2.1 SÍNTESE D'AUXILIARS QUIRALS DERIVATS D'<math>\alpha</math>-AMINOÀCIDS.....</b>	<b>41</b>
2.1.1 SÍNTESE D'UN AUXILIAR QUIRAL DERIVAT D'L-FENILALANINA.....	41
2.1.2 SÍNTESE D'UN AUXILIAR QUIRAL DERIVAT D'L-SERINA.....	51

<b>2.2 UTILITZACIÓ DE (4S)-4-BENZIL-1-(<i>terc</i>-BUTIL)IMIDAZOLIDIN-2-ONA (111) COM AUXILIAR QUIRAL EN SÍNTESI ASIMÈTRICA.....</b>	<b>56</b>
2.2.1 REACCIONS D'ALQUILACIÓ ASIMÈTRICA.....	56
2.2.2 REACCIONS TIPUS <i>REFORMATSKY</i> AMB IODUR DE SAMARI(II).....	64
2.2.2.1 Antecedents.....	64
2.2.2.2 Resultats.....	66
2.2.3 ADDICIONS TIPUS <i>MICHAEL</i> D'ÀCID TIOBENZÒIC.....	75
2.2.3.1 Antecedents.....	75
2.2.3.2 Resultats.....	78
2.2.4 REACCIONS DE CICLOPROPANACIÓ AMB DIAZOMETÀ I ACETAT DE PAL·LADI.....	86
2.2.4.1 Antecedents.....	86
2.2.4.2 Resultats.....	89
2.2.4.3 Reaccions de ciclopropanació amb diazometà sense acetat de pal·ladi: síntesi estereoselectiva de pirazolines.....	92
2.2.5 UTILITZACIÓ DELS <i>N</i> -ACIL DERIVATS $\alpha,\beta$ -INSATURATS DE (4S)-4-BENZIL-1-( <i>terc</i> -BUTIL)IMIDAZOLIDIN-2-ONA (111) EN REACCIONS DE <i>BAYLIS-HILLMAN</i> I <i>DIELS-ALDER</i> ASIMÈTRIQUES.....	94
2.2.5.1 Reacció de <i>Baylis-Hillman</i> .....	94
2.2.5.2 Reacció de <i>Diels-Alder</i> .....	96
2.2.5.3 Discussió dels resultats.....	98
<b>2.3 SÍNTESI D'<i>a</i>-AMINOÀCIDS.....</b>	<b>103</b>
2.3.1 SÍNTESI DE (4S)-4-BENZIL-1-( <i>terc</i> -BUTIL)-3-(2-NITROACETIL) IMIDAZOLIDIN-2-ONA (231).....	104
2.3.1.1 Síntesi utilitzant la nitroacetena ditiocetal 1-nitro-2,2-bis(metil)etilè (215).....	104
2.3.1.2 Síntesi per substitució nucleòfila amb anió nitrit de (4S)-4-benzil-1-( <i>terc</i> -butil)-3-(2-bromoacetil)imidazolidin-2-ona (225).....	113
2.3.2 REACCIONS D'AMINACIÓ ELECTRÒFILA AMB DIFENILFOSFORILAZIDA (DPPA).....	117
2.3.2.1 Antecedents.....	117
2.3.2.2 Resultats.....	120
2.3.3 REACCIONS D'ARILACIÓ AMB IODUR DE SAMARI(II).....	125
2.3.3.1 Antecedents.....	125
2.3.3.2 Resultats.....	126
<b>2.4 SÍNTESI DE NOVES HETEROARILGLICINES ÒPTICAMENT PURES.....</b>	<b>129</b>
2.4.1 ANTECEDENTS.....	129
2.4.2 SÍNTESI DE PIRIMIDINILGLICINES ÒPTICAMENT PURES: 1 <sup>a</sup> ESTRATÈGIA.....	134
2.4.2.1 Síntesi d' 1,1-dimetil (4R)-4-etinil-2,2-dimetil-oxazolidin carboxilat (286).....	135
2.4.2.2 Síntesi de cetones acetilèniques.....	141
2.4.3 SÍNTESI DE PIRIMIDINES (288).....	147

---

2.4.3.1 Mètode A.....	147
2.4.3.2 Mètode B.....	160
2.4.4 SÍNTESI D'AMINOALCOHOLS (289).....	163
2.4.5 OXIDACIÓ D'AMINOALCOHOLS: SÍNTESI DE PIRIMIDINILGLICINES (290).....	170
2.4.6 SÍNTESI DE PIRIMIDINILGLICINES: 2 <sup>a</sup> ESTRATÈGIA.....	175
<b>2.5 ALTRES APLICACIONS DELS “BUILDING-BLOCKS” QUIRALS (4S)-4-BENZIL-1-(<i>terc</i>-BUTIL)IMIDAZOLIDIN-2-ONA (111), ALQUÍ (286) I CETONES ACETILÈNIQUES (287)..</b>	<b>193</b>
2.5.1 SÍNTESI DE L'ANÀLEG (4S)-4-BENZIL-1-( <i>terc</i> -BUTIL)-3-(4-METILFENILSULFONIL)IMIDAZOLIDIN-2-ONA (368).....	194
2.5.1.1 Resultats.....	195
2.5.2 PIRIMIDINES FUSIONADES: SÍNTESI DE TRIAZOLO[1,5-A]PIRIMIDINES.....	196
2.5.3 SÍNTESI D'ETINILGLICINES.....	203
<b>3. CONCLUSIONS.....</b>	<b>207</b>
<b>4. CONCLUSIONES.....</b>	<b>211</b>
<b>5. SUMMARY.....</b>	<b>215</b>
<b>6. ANNEX I.....</b>	<b>219</b>
6.1 ESTUDI ESTRUCTURAL.....	225
6.2 ESTUDI DE REACTIVITAT.....	227
<b>7. PART EXPERIMENTAL.....</b>	<b>231</b>
7.1 CONSIDERACIONS GENERALS.....	225
7.2 DADES ESPECTROSCÒPIQUES.....	228
7.2.1 SÍNTESI D'L-FENILALANINAT DE METIL (113).....	228
7.2.2 SÍNTESI D'N-(BENZILOXICARBONIL)-L-FENILALANINAT DE METIL (114).....	228
7.2.3 SÍNTESI D'N-( <i>terc</i> -BUTOXICARBONIL)-L-FENILALANINAT DE METIL (115).....	229
7.2.4 SÍNTESI D'AMINOALDEHIDS N-PROTEGITS.....	229
7.2.4.1 Síntesi d'N-(benziloxicarbonil)-L-fenilalaninal (116).....	230
7.2.4.2 Síntesi d'N-( <i>terc</i> -butoxicarbonil)-L-fenilalaninal (117).....	231
7.2.5 SÍNTESI D'IMINES PER CONDENSACIÓ D'ALDEHIDS AMB <i>terc</i> -BUTILAMINA.....	231
7.2.5.1 Síntesi d'N-(benziloxicarbonil) (1S)-1-benzil-2-( <i>terc</i> -butilimino)etilamina (118).....	232
7.2.5.2 Síntesi d'N-( <i>terc</i> -butoxicarbonil) (1S)-1-benzil-2-( <i>terc</i> -butilimino)etilamina (119).....	232
7.2.6 REDUCCIÓ D'IMINES AMB BOROHRUR SÒDIC.....	233
7.2.6.1 Síntesi d'N1-( <i>terc</i> -butil)-N2-(benziloxicarbonil)-(2S)-3-fenilpropan-1,2-diamina (120).....	233
7.2.6.2 Síntesi d'N1-( <i>terc</i> -butil)-N2-( <i>terc</i> -butoxicarbonil) (2S)-3-fenilpropan-1,2-diamina (121).....	235
7.2.7 SÍNTESI D'N1-( <i>terc</i> -BUTIL)-(2S)-3-FENILPROPAN-1,2-DIAMINA (122).....	235

7.2.8 SÍNTESI D'L-FENILALANINOL (123).....	236
7.2.9 SÍNTESI D' N-(BENZILOXICARBONIL)-L-FENILALANINOL (124a).....	237
7.2.10 SÍNTESI D' N-( <i>terc</i> -BUTOXICARBONIL)-L-FENILALANINOL (124b).....	238
7.2.11 SÍNTESI DE (4 <i>S</i> )-4-BENZIL-1-( <i>terc</i> -BUTIL)IMIDAZOLIDIN-2-ONA (111).....	238
7.2.12 SÍNTESI D' 1-HIDROXI-1,2-BENZIODOXOL-3(1 <i>H</i> )-ONA 1-ÒXID (IBX) (126).....	240
7.2.13 SÍNTESI DE (4 <i>S</i> )-4-BENZIL-1-( <i>terc</i> -BUTIL)IMIDAZOLIDIN-2-SULFONA (128).....	240
7.2.14 SÍNTESI DE (4 <i>S</i> )-4-BENZIL-1-( <i>terc</i> -BUTIL)IMIDAZOLIDIN-2-TIONA (129).....	241
7.2.15 SÍNTESI D' N-(BENZILOXICARBONIL)-L-FENILALANINA (130).....	242
7.2.16 SÍNTESI D' N1-( <i>terc</i> -BUTIL)-(2 <i>S</i> )-2-(BENZILOXICARBONILAMINO)-3-FENILPROPANAMIDA (131).....	242
7.2.17 SÍNTESI D' N1-( <i>terc</i> -BUTIL)-(2 <i>S</i> )-2-AMINO-3-FENILPROPANAMIDA (132).....	243
7.2.18 SÍNTESI D' N-(BENZILOXICARBONIL) (2 <i>S</i> )-2-AMINO-3-FENILPROPILMETANSULFONAT (133).....	243
7.2.19 SÍNTESI D'L-SERINAT DE METIL HIDROCLORUR (138).....	244
7.2.20 SÍNTESI D' N-( <i>terc</i> -BUTOXICARBONIL)-L-SERINAT DE METIL (139).....	244
7.2.21 SÍNTESI DE 3-(1,1-DIMETIL) 4-METIL ( <i>S</i> )-2,2-DIMETIL-3,4-OXAZOLIDINDICARBOXILAT (140).....	245
7.2.22 SÍNTESI D' 1,1-DIMETILETIL ( <i>S</i> )-4-FORMIL-2,2-DIMETIL-3-OXAZOLIDINCARBOXILAT (136).....	246
7.2.23 SÍNTESI DE <i>terc</i> -BUTIL (2 <i>S</i> )-2-( <i>terc</i> -BUTILIMINOMETIL)-4,4-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (141).....	247
7.2.24 SÍNTESI DE <i>terc</i> -BUTIL (2 <i>S</i> )-2-( <i>terc</i> -BUTILAMINOMETIL)-4,4-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (142).....	247
7.2.25 SÍNTESI DE (4 <i>R</i> )-1-( <i>terc</i> -BUTIL)4-HIDROXIMETILTETRAHIDRO-1 <i>H</i> -2-IMIDAZOLONA (135) I DEL SUBPRODUCTE (7 <i>aR</i> )-5-( <i>terc</i> -BUTIL)PERHIDROIMIDAZO[1,5- <i>c</i> ]OXAZOL-3,5-DIONA (135').....	248
7.2.26 SÍNTESI DE (2 <i>R</i> )-2-[1,1(DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]-3-{ <i>terc</i> -BUTIL[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONIL]AMINO}PROPAN-1-OL (144A).....	249
7.2.27 SÍNTESI D' N-ACIL DERIVATS ( $\neq$ $\alpha$ , $\beta$ -INSATURATS) DE (4 <i>S</i> )-4-BENZIL-1-( <i>terc</i> -BUTIL)IMIDAZOLIDIN-2-ONA (151).....	250
7.2.27.1 Síntesi de (4 <i>S</i> )-4-benzil-1-( <i>terc</i> -butil)-3-propionilimidazolidin-2-ona (151a).....	251
7.2.27.2 Síntesi de (4 <i>S</i> )-4-benzil-1-( <i>terc</i> -butil)-3-butirilimidazolidin-2-ona (151b).....	251
7.2.27.3 Síntesi de (4 <i>S</i> )-4-benzil-1-( <i>terc</i> -butil)-3-(3-fenilpropanoil)imidazolidin-2-ona (151c).....	252
7.2.27.4 Síntesi de (4 <i>S</i> )-4-benzil-1-( <i>terc</i> -butil)-3-(2-fenilacetil)imidazolidin-2-ona (151d).....	252
7.2.27.5 Síntesi de (4 <i>S</i> )-3-acetil-4-benzil-1-( <i>terc</i> -butil)imidazolidin-2-ona (151e).....	253
7.2.27.6 Síntesi de (4 <i>S</i> )-4-benzil-3-(2-bromoacetil)-1-( <i>terc</i> -butil)imidazolidin-2-ona (151f).....	253
7.2.27.7 Síntesi de (4 <i>S</i> )-4-benzil-1-( <i>terc</i> -butil)-3-[2-(2-tienil)acetil]imidazolidin-2-ona (151g).....	254
7.2.28 REACCIONS D'ALQUILACIÓ ASIMÈTRICA.....	254
7.2.28.1 Síntesi de (4 <i>S</i> )-4-benzil-1-( <i>terc</i> -butil)-3-[(2 <i>R</i> )-2-metilbutanoil]imidazolidin-2-ona (153a).....	255

7.2.28.2 Síntesi de (4 <i>S</i> )-4-benzil-1-( <i>terc</i> -butil)-3-[(2 <i>R</i> )-2-metil-3-fenilpropanoil] imidazolidin-2-ona (153b).....	256
7.2.28.3 Síntesi de (4 <i>S</i> )-4-benzil-1-( <i>terc</i> -butil)-3-[(2 <i>S</i> )-2-metilbutanoil] imidazolidin-2-ona (153c).....	256
7.2.28.4 Síntesi de (4 <i>S</i> )-4-benzil-3-[(2 <i>R</i> )-2-benzilbutanoil]-1-( <i>terc</i> -butil) imidazolidin-2-ona (153d).....	257
7.2.28.5 Síntesi de (4 <i>S</i> )-4-benzil-1-( <i>terc</i> -butil)-3-[(2 <i>S</i> )-2-metil-3-fenilpropanoil] imidazolidin-2-ona (153e).....	258
7.2.28.6 Síntesi de (4 <i>S</i> )-4-benzil-3-[(2 <i>S</i> )-benzilbutanoil]-1-( <i>terc</i> -butil)imidazolidin-2-ona (153f).....	258
7.2.28.7 Síntesi de (4 <i>S</i> )-4-benzil-1-( <i>terc</i> -butil)-3-[(2 <i>S</i> )-2,3-difenilpropanoil] imidazolidin-2-ona (153g).....	259
7.2.29 SÍNTESI DE (2 <i>S</i> )-2,3-DIFENILPROPAN-1-OL (158).....	259
7.2.30 REACCIONS TIPUS <i>REFORMATSKY</i> AMB IODUR DE SAMARI(II).....	260
7.2.30.1 Síntesi de (4 <i>S</i> )-4-benzil-1-( <i>terc</i> -butil)-3-(3-hidroxi-butanoil)imidazolidin-2-ona (169a).....	261
7.2.30.2 Síntesi de (4 <i>S</i> )-4-benzil-1-( <i>terc</i> -butil)-3-(3-hidroxi-pentanoil)imidazolidin-2-ona (169b).....	261
7.2.30.3 Síntesi de (4 <i>S</i> )-4-benzil-1-( <i>terc</i> -butil)-3-(3-hidroxi-4-metilpentanoil) imidazolidin-2-ona (169c).....	262
7.2.30.4 Síntesi de (4 <i>S</i> )-4-benzil-1-( <i>terc</i> -butil)-3-[(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-2,4-hexadienoil] imidazolidin-2-ona (172a).....	263
7.2.30.5 Síntesi de (4 <i>S</i> )-4-benzil-1-( <i>terc</i> -butil)-3-[( <i>E</i> )-3-fenil-2-propenoil] imidazolidin-2-ona (172b).....	263
7.2.30.6 Síntesi de (4 <i>S</i> )-4-benzil-3-(2-iodoacetil)-1-( <i>terc</i> -butil)imidazolidin-2-ona (175).....	264
7.2.31 SÍNTESI D' <i>N</i> -ACIL DERIVATS $\alpha$ - $\beta$ -INSATURATS DE (4 <i>S</i> )-4-BENZIL-1-( <i>terc</i> -BUTIL)IMIDAZOLIDIN-2-ONA.....	265
7.2.31.1 Síntesi de (4 <i>S</i> )-3-acriloil-4-benzil-1-( <i>terc</i> -butil)imidazolidin-2-ona (186a).....	265
7.2.31.2 Síntesi de (4 <i>S</i> )-4-benzil-1-( <i>terc</i> -butil)-3-metacrilòilimidazolidin-2-ona (186b).....	266
7.2.31.3 Síntesi de (4 <i>S</i> )-4-benzil-3-[( <i>E</i> )-butenoil]-1-( <i>terc</i> -butil)imidazolidin-2-ona (186c).....	266
7.2.31.4 Síntesi de (4 <i>S</i> )-4-benzil-1-( <i>terc</i> -butil)-3-[( <i>E</i> )-3-fenil-2-propenoil] imidazolidin-2-ona (186d).....	267
7.2.32 ADDICIONS TIPUS <i>MICHAEL</i> AMB ÀCID TIOBENZÒIC.....	268
7.2.32.1 Síntesi de (4 <i>S</i> )-4-benzil-1-( <i>terc</i> -butil)-3-(3-benzoiltiopropanoil) imidazolidin-2-ona (187a).....	268
7.2.32.2 Síntesi de (4 <i>S</i> )-4-benzil-1-( <i>terc</i> -butil)-3-(2-metil-3-benzoiltiopropanoil) imidazolidin-2-ona (187b).....	269
7.2.32.3 Síntesi de (4 <i>S</i> )-4-benzil-1-( <i>terc</i> -butil)-3-(3-metil-3-benzoiltiopropanoil) imidazolidin-2-ona (187c).....	269
7.2.32.4 Síntesi de (4 <i>S</i> )-4-benzil-1-( <i>terc</i> -butil)-3-(3-fenil-3-benzoiltiopropanoil) imidazolidin-2-ona (187d).....	270
7.2.33 REACCIONS DE CICLOPROPANACIÓ AMB DIAZOMETÀ.....	271
7.2.33.1 Síntesi de (4 <i>S</i> )-4-benzil-1-( <i>terc</i> -butil)-3-(2-fenilciclopropilcarbonil) imidazolidin-2-ona (199d).....	271
7.2.34 REACCIONS AMB DIAZOMETÀ SENSE ACETAT DE PAL·LADI.....	272
7.2.34.1 Síntesi de (4 <i>S</i> )-4-benzil-1-( <i>terc</i> -butil)-3-(4-metil-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -3-pirazolilcarbonil)imidazolidin-2-ona (200b).....	272

7.2.34.2 Síntesi de (4 <i>S</i> )-4-benzil-1-( <i>terc</i> -butil)-3-(3-metil-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -3-pirazolilcarbonil)imidazolidin-2-ona (200c).....	273
7.2.34.3 Síntesi de (4 <i>S</i> )-4-benzil-1-( <i>terc</i> -butil)-3-(4-fenil-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -3-pirazolilcarbonil)imidazolidin-2-ona (200d).....	274
7.2.35 SÍNTESI D' 1,1-BISMETILTIO-2-NITROETÈ (215).....	275
7.2.36 SÍNTESI D' AMIDES.....	275
7.2.36.1 Síntesi de benzanilida ( <i>N</i> -fenilbenzamida) (239).....	275
7.2.36.2 Síntesi d' <i>N</i> -benzilbenzamida (240).....	276
7.2.37 SÍNTESI D' <i>N</i> 1-FENIL-1-AZOLAN CARBOXAMIDA (242).....	276
7.2.38 SÍNTESI DE (4 <i>S</i> )-4-BENZIL-1-( <i>terc</i> -BUTIL)-4,5-DIHDRE-1 <i>H</i> -2-IMIDAZOLILDIFENIL FOSFAT (262).....	277
7.2.39 SÍNTESI D' <i>N</i> -BOC-SERINAT DE METIL (292).....	278
7.2.40 SÍNTESI DE 3-(1,1-DIMETILETIL)-4-METIL-( <i>S</i> )-2,2-DIMETILOXAZOLIDIN-3,4-DICARBOXILAT (293).....	278
7.2.41 SÍNTESI D' <i>N</i> -[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONIL]- <i>N</i> - <i>O</i> -ISOPROPILIDEN-L-SERINOL (294).....	279
7.2.42 SÍNTESI D' 1,1-DIMETILETIL-2,2-DIMETIL-4( <i>S</i> )-FORMILOXAZOLIDIN-3-CARBOXILAT (285).....	280
7.2.43 SÍNTESI DE <i>terc</i> -BUTIL 4-(2,2-DIBROMOVINIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (307).....	281
7.2.44 SÍNTESI DE 4-METIL-1-BENZENOSULFONIL AZIDA (TOSILAZIDA) (296).....	282
7.2.45 SÍNTESI DE DIMETIL-1-DIAZO-2-OXOPROPILFOSFONAT (298).....	283
7.2.46 SÍNTESI D' 1,1-DIMETILETIL (4 <i>R</i> )-4-ETINIL-2,2-DIMETIL-3-OXAZOLIDIN CARBOXILAT (286).....	283
7.2.47 SÍNTESI D' ALCOHOLS PROPARGÍLICS (311).....	284
7.2.47.1 Síntesi de <i>terc</i> -butil (4 <i>R</i> )-4-(3-hidroxi-1-pentinil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolan-3-carboxilat (311a).....	285
7.2.47.2 Síntesi de <i>terc</i> -butil (4 <i>R</i> )-4-(3-hidroxi-4-metil-1-pentinil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolan-3-carboxilat (311b).....	285
7.2.47.3 Síntesi de <i>terc</i> -butil (4 <i>R</i> )-4-(3-hidroxi-1-nonil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolan-3-carboxilat (311c).....	286
7.2.47.4 Síntesi de <i>terc</i> -butil (4 <i>R</i> )-4-{3-[(4 <i>S</i> )-3-( <i>terc</i> -butiloxicarbonil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolan-4-il]-3-hidroxi-1-propinil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolan-3-carboxilat (311d).....	287
7.2.47.5 Síntesi de <i>terc</i> -butil (4 <i>R</i> )-4-(3-fenil-3-hidroxi-1-propinil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolan-3-carboxilat (311e).....	287
7.2.47.6 Síntesi de <i>terc</i> -butil (4 <i>R</i> )-4-[3-(2-furil)-3-hidroxi-1-propinil]-2,2-dimetil-1,3-oxazolan-3-carboxilat (311f).....	288
7.2.47.7 Síntesi de <i>terc</i> -butil (4 <i>R</i> )-4-(3-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-3-hidroxi-1-propinil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolan-3-carboxilat (311g).....	289

---

7.2.47.8 Síntesi de <i>terc</i> -butil (4 <i>R</i> )-4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-1-pentínil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolan-3-carboxilat (311h).....	289
7.2.47.9 Síntesi de <i>terc</i> -butil (4 <i>R</i> )-4-(3-fenil-1-hidroxi-2-propínil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolan-3-carboxilat (326).....	290
7.2.48 SÍNTESI DE CETONES ACETILÈNIQUES (287).....	290
7.2.48.1 Síntesi de <i>terc</i> -butil (4 <i>R</i> )-2,2-dimetil-4-(3-oxo-1-pentínil)-1,3-oxazolan-3-carboxilat (287a).291	
7.2.48.2 Síntesi de <i>terc</i> -butil (4 <i>R</i> )-2,2-dimetil-4-(4-metil-3-oxo-1-pentínil)-1,3-oxazolan-3-carboxilat (287b). Síntesi de <i>terc</i> -butil (4 <i>R</i> )-2,2-dimetil-4-(4-metil-3-oxo-4-penten-1-il)-1,3-oxazolan-3-carboxilat (312).....	291
7.2.48.3 Síntesi de <i>terc</i> -butil (4 <i>R</i> )-2,2-dimetil-4-(3-oxo-1-nonínil)-1,3-oxazolan-3-carboxilat (287c).293	
7.2.48.4 Síntesi de <i>terc</i> -butil (4 <i>R</i> )-4-{3-[(4 <i>S</i> )-3-( <i>terc</i> -butiloxicarbonil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolan-4-il]-3-oxo-1-propínil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolan-3-carboxilat (287d). ....	293
7.2.48.5 Síntesi de <i>terc</i> -butil (4 <i>R</i> )-2,2-dimetil-4-(3-oxo-3-fenil-1-propínil)-1,3-oxazolan-3-carboxilat (287e).....	294
7.2.48.6 Síntesi de <i>terc</i> -butil (4 <i>R</i> )-2,2-dimetil-4-[3-(2-furil)-3-oxo-1-propínil]-1,3-oxazolan-3-carboxilat (287f). ....	295
7.2.48.7 Síntesi de <i>terc</i> -butil (4 <i>R</i> )-4-(3-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-3-oxo-1-propínil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolan-3-carboxilat (287g).....	295
7.2.48.8 Síntesi de <i>terc</i> -butil (4 <i>R</i> )-2,2-dimetil-4-(4,4-dimetil-3-oxo-1-pentínil)-1,3-oxazolan-3-carboxilat (287h).....	296
7.2.48.9 Síntesi de <i>terc</i> -butil (4 <i>R</i> )-2,2-dimetil-4-(3-fenil-2-propinoil)-1,3-oxazolan-3-carboxilat (327).297	
7.2.49 SÍNTESI DE PIRIMIDINES (288).....	297
7.2.49.1 Síntesi de <i>terc</i> -butil 4-(2-benzilsulfanil-6-etil-4-pirimidinil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolan-3-carboxilat (288a) i dels subproductes <i>terc</i> -butil 4-[( <i>Z</i> )-1-benzilsulfanil-3-oxo-1-pentínil]-2,2-dimetil-1,3-oxazolan-3-carboxilat (318a) i <i>terc</i> -butil 4-[( <i>e</i> )-1-benzilsulfanil-3-oxopentílidil]-2,2-dimetil-1,3-oxazolan-3-carboxilat (320a).....	298
7.2.49.2 Síntesi de <i>terc</i> -butil 4-(2-benzilsulfanil-6-isopropil-4-pirimidinil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolan-3-carboxilat (288b) i del subproducte <i>terc</i> -butil 4-[( <i>e</i> )-1-benzilsulfanil-4-metil-3-oxopentílidil]-2,2-dimetil-1,3-oxazolan-3-carboxilat (320b).....	299
7.2.49.3 Síntesi de <i>terc</i> -butil 4-(2-benzilsulfanil-6-fenil-4-pirimidinil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolan-3-carboxilat (288c) i del subproducte <i>terc</i> -butil 4-[( <i>Z</i> )-3-benzilsulfanil-3-fenil-2-propenoil]-2,2-dimetil-1,3-oxazolan-3-carboxilat (318'). ....	300
7.2.49.4 Síntesi de <i>terc</i> -butil 4-(2-benzilsulfanil-6-(2-furil)-4-pirimidinil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolan-3-carboxilat (288d).....	302
7.2.49.5 Síntesi de <i>terc</i> -butil 4-(6-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-2-benzilsulfanil-4-pirimidinil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolan-3-carboxilat (288e).....	302
7.2.49.6 Síntesi de <i>terc</i> -butil 4-(6-hexil-2-metil-4-pirimidinil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolan-3-carboxilat (288f). ....	303

7.2.49.7 Síntesi de <i>terc</i> -butil 4-(6-hexil-2-fenil-4-pirimidinil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolan-3-carboxilat (288g).....	304
7.2.49.8 Síntesi de <i>terc</i> -butil 4-[6-(2-furil)-2-metil-4-pirimidinil]-2,2-dimetil-1,3-oxazolan-3-carboxilat (288h).....	304
7.2.49.9 Síntesi de <i>terc</i> -butil 4-[2-fenil-6-(2-furil)-4-pirimidinil]-2,2-dimetil-1,3-oxazolan-3-carboxilat (288i).....	305
7.2.49.10 Síntesi de <i>terc</i> -butil 4-(6-benzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5-il-2-metil-4-pirimidinil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolan-3-carboxilat (288j).....	306
7.2.49.11 Síntesi de <i>terc</i> -butil 4-(6-benzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5-il-2-fenil-4-pirimidinil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolan-3-carboxilat (288k).....	306
7.2.49.12 Síntesi de <i>terc</i> -butil 4-(6-fenil-2-metil-4-pirimidinil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolan-3-carboxilat (288l).....	307
7.2.50 SÍNTESI DE BENZIL CARBAIMIDOTIOAT HIDROBROMUR (316).....	308
7.2.51 OXIDACIÓ DE GRUPS BENZILSULFUR AMB <i>m</i> -CPBA (329).....	308
7.2.51.1 Síntesi de <i>terc</i> -butil 4-(2-benzilsulfonil-6-etil-4-pirimidinil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolan-3-carboxilat (329a).....	308
7.2.51.2 Síntesi de <i>terc</i> -butil 4-(2-benzilsulfonil-6-fenil-4-pirimidinil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolan-3-carboxilat (329c).....	309
7.2.51.3 Síntesi de <i>terc</i> -butil 4-[2-benzilsulfonil-6-(2-furil)-4-pirimidinil]-2,2-dimetil-1,3-oxazolan-3-carboxilat (329d).....	310
7.2.51.4 Síntesi de <i>terc</i> -butil 4-(6-benzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5-il-2-benzilsulfonil-4-pirimidinil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolan-3-carboxilat (329e).....	310
7.2.52 SÍNTESI D'AMINOALCOHOLS.....	311
7.2.52.1 Síntesi de 2-[(1,1-dimetiletoksi)carbonilamino]-2-(2-benzilsulfonil-6-etil-4-pirimidinil)etan-1-ol (330a).....	312
7.2.52.2 Síntesi de 2-[(1,1-dimetiletoksi)carbonilamino]-2-(2-benzilsulfonil-6-fenil-4-pirimidinil)etan-1-ol (330c).....	312
7.2.52.3 Síntesi de 2-[(1,1-dimetiletoksi)carbonilamino]-2-(2-benzilsulfonil-6-(2-furil)-4-pirimidinil)etan-1-ol (330d).....	313
7.2.52.4 Síntesi de 2-[(1,1-dimetiletoksi)carbonilamino]-2-(6-benzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5-il-2-benzilsulfonil-4-pirimidinil)etan-1-ol (330e).....	313
7.2.52.5 Síntesi de 2-[(1,1-dimetiletoksi)carbonilamino]-2-(6-hexil-2-metil-4-pirimidinil)etan-1-ol (289a).....	314
7.2.52.6 Síntesi de 2-[(1,1-dimetiletoksi)carbonilamino]-2-(2-fenil-6-hexil-4-pirimidinil)etan-1-ol (289b).....	315
7.2.52.7 Síntesi de 2-[(1,1-dimetiletoksi)carbonilamino]-2-[6-(2-furil)-2-metil-4-pirimidinil]etan-1-ol (289c).....	315



---

7.2.52.8 Síntesi de 2-[(1,1-dimetiletoxi)carbonilamino]-2-[2-fenil-6-(2-furil)-4-pirimidinil]etan-1-ol (289d).....	316
7.2.52.9 Síntesi de 2-[(1,1-dimetiletoxi)carbonilamino]-2-(6-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-2-metil-4-pirimidinil)etan-1-ol (289e).....	317
7.2.53 REACCIONS DE DESPLAÇAMENT NUCLEOFÍLIC AMB AMINES.....	317
7.2.53.1 Síntesi de 2-[(1,1-dimetiletoxi)carbonilamino]-2-(2-morfolino-6-fenil-4-pirimidinil)etan-1-ol (331a).....	318
7.2.53.2 Síntesi de 2-[(1,1-dimetiletoxi)carbonilamino]-2-[6-(2-furil)-2-piperidino-4-pirimidinil]etan-1-ol (331b).....	318
7.2.53.3 Síntesi de 2-[(1,1-dimetiletoxi)carbonilamino]-2-(2-(1-azolanyl)-6-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-4-pirimidinil)etan-1-ol (331c).....	319
7.2.53.4 Síntesi de 2-[(1,1-dimetiletoxi)carbonilamino]-2-(2-benzilamino-6-etil-4-pirimidinil)etan-1-ol (332a).....	320
7.2.53.5 Síntesi de 2-[(1,1-dimetiletoxi)carbonilamino]-2-{6-fenil-2-[(1 <i>S</i> )-1-feniletilamino]-4-pirimidinil}etan-1-ol (332b).....	321
7.2.53.6 Síntesi de 2-[(1,1-dimetiletoxi)carbonilamino]-2-(6-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-2-benzilamino-4-pirimidinil)etan-1-ol (332c).....	321
7.2.53.7 Síntesi de <i>terc</i> -butil 4-(2-benzilamino-6-etil-4-pirimidinil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolan-3-carboxilat (332').....	322
7.2.53.8 Síntesi de 2-[(1,1-dimetiletoxi)carbonilamino]-2-(2-amino-6-fenil-4-pirimidinil)etan-1-ol (333a).....	323
7.2.53.9 Síntesi de 2-[(1,1-dimetiletoxi)carbonilamino]-2-(2-amino-6-(2-furil)-4-pirimidinil)etan-1-ol (333b).....	324
7.2.53.10 Síntesi de 2-[(1,1-dimetiletoxi)carbonilamino]-2-(2-amino-6-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-4-pirimidinil)etan-1-ol (333c).....	324
7.2.54 SÍNTESI D' <i>N</i> 1-( <i>terc</i> -BUTOXICARBONIL)-3-BENZILSULFONIL-5-(2-FURIL)BENZAMIDA (338B).....	325
7.2.55 <i>N</i> -PROTECCIÓ D' <i>L</i> -SERINA.....	326
7.2.55.1 Síntesi d' <i>N</i> -BOC- <i>L</i> -serina (349a).....	326
7.2.55.2 Síntesi d' <i>N</i> -Cbz- <i>L</i> -serina (349b).....	326
7.2.55.3 Síntesi d' <i>N</i> -Fmoc- <i>L</i> -serina (349c).....	327
7.2.55.4 Síntesi d' <i>N</i> -ftaloil- <i>L</i> -serina (349d).....	327
7.2.56 SÍNTESI DE 3-METIL-3-HIDROXIMETILOXETÀ (353).....	328
7.2.57 SÍNTESI D' <i>L</i> -SERINA <i>N</i> - <i>O</i> -PROTEGIDA.....	328
7.2.57.1 Síntesi d' <i>L</i> -serina <i>N</i> -protegida <i>O</i> -alquilada (354).....	328
7.2.57.2 Síntesi d' <i>L</i> -serina <i>N</i> -protegida <i>O</i> -sililada (355).....	330
7.2.58 SÍNTESI DE 3-METIL-3-(TOLUENSULFONILOXIMETIL)OXETÀ (361).....	332
7.2.59 SÍNTESI DE SERINATS OXETÀNICS <i>N</i> -PROTEGITS.....	332

7.2.59.1 Síntesi d' <i>N-terc</i> -butoxicarbonil-L-serinat de 3-metil-3-oxetanilmetil (343a).....	333
7.2.59.2 Síntesi d' <i>N</i> -benziloxicarbonil-L-serinat de 3-metil-3-oxetanilmetil (343b).....	334
7.2.59.3 Síntesi d' <i>N</i> -(9-fluorenilmetoxicarbonil)-L-serinat de 3-metil-3-oxetanilmetil (343c).....	335
7.2.59.4 Síntesi d' <i>N</i> -ftaloil-L-serinat de 3-metil-3-oxetanilmetil (343c).....	335
7.2.59.5 Síntesi d' <i>N-terc</i> -butoxicarbonil- <i>O</i> -benzil-L-serinat de 3-metil-3-oxetanilmetil (356a). .....	336
7.2.59.6 Síntesi d' <i>N</i> -benziloxicarbonil- <i>O</i> -benzil-L-serinat de 3-metil-3-oxetanilmetil (356b). .....	337
7.2.59.7 Síntesi d' <i>N</i> -(9-fluorenilmetiloxicarbonil)- <i>O</i> -benzil-L-serinat de 3-metil-3-oxetanilmetil (356c).....	337
7.2.60 SÍNTESI D'ORTOÉSTERS DERIVATS D'L-SERINA. ....	338
7.2.60.1 Síntesi de (2 <i>S</i> )-2-( <i>terc</i> -butoxicarbonilamino)-2-(4-metil-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]oct-1-il)etan-1-ol (344a). ....	338
7.2.60.2 Síntesi de (2 <i>S</i> )-2-(benziloxicarbonilamino)-2-(4-metil-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]oct-1-il)etan-1-ol (344b).....	339
7.2.60.3 Síntesi de (2 <i>S</i> )-2-(9-fluorenilmetiloxicarbonilamino)-2-(4-metil-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]oct-1-il)etan-1-ol (344c).....	339
7.2.60.4 Síntesi de 2-[(1 <i>S</i> )-2-hidroxi-1-(4-metil-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]oct-il)etil]-1,3-isoindolindiona (344d). ....	340
7.2.60.5 Síntesi d' 1-[ <i>n</i> -(9-fluorenilmetiloxicarbonil)-(1 <i>S</i> )-1-amino-2-benziloxietil]-4-metil-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octà (344e).....	341
7.2.61 SÍNTESI D'ALDEHIDS DERIVATS D'L-SERINA AMB FUNCIONALITAT ORTOÉSTER (345).341	
7.2.61.1 Síntesi de (2 <i>S</i> )-2-( <i>terc</i> -butoxicarbonilamino)-2-(4-metil-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]oct-1-il)etanal (345a).....	342
7.2.61.2 Síntesi de (2 <i>S</i> )-2-(benziloxicarbonilamino)-2-(4-metil-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]oct-1-il)etanal (345b).....	342
7.2.62 SÍNTESI D'ALQUINS DERIVATS D'L-SERINA AMB LA FUNCIONALITAT ORTOÉSTER (346).343	
7.2.62.1 Síntesi d' 1-[1- <i>terc</i> -butoxicarbonilamino-2-propinil]-4-metil-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octà (346a).....	343
7.2.62.2 Síntesi d' 1-[1-benziloxicarbonilamino-2-propinil]-4-metil-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octà (346b).....	344
7.2.63 SÍNTESI DE 4-( <i>terc</i> -BUTOXICARBONILAMINO)-1-BENZO[ <i>d</i> ][1.3]DIOXOL-5-IL-4-(4-METIL-2,6,7-TRIOXABICICLO[2.2.2]OCT-1-IL)-2-BUTIN-1-OL (365). ....	344
7.2.64 SÍNTESI DE 4-( <i>terc</i> -BUTOXICARBONILAMINO)-1-BENZO[ <i>d</i> ][1.3]DIOXOL-5-IL-4-(4-METIL-2,6,7-TRIOXABICICLO[2.2.2]OCT-1-IL)-2-BUTIN-1-ONA (347).....	345
7.2.65 SÍNTESI (4 <i>S</i> )-4-BENZIL-1-( <i>terc</i> -BUTIL)-3-(4-METILFENILSULFONIL) IMIDAZOLIDIN-2-ONA (368).....	346
7.2.66 SÍNTESI DE COMPOSTOS AMB FUNCIONALITAT TRIAZOLO[4,3- <i>A</i> ]PIRIMIDIN-5-IL. ....	347
7.2.66.1 Síntesi de <i>terc</i> -butil 4-(7-benzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5-il[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pirimidin-5-il)-2,2-dimetil-1,3-oxazolan-3-carboxilat (376).....	347

---

7.2.66.2 Síntesi de 3-amino-5-benzilsulfanil-1,2,4-triazole (378).....	347
7.2.66.3 Síntesi de <i>tert</i> -butil 4-[3-benzilsulfanil-7-(2-tienil)[1,2,4]triazolo[4.3- <i>a</i> ]pirimidin-5-il]-2,2-dimetil-1,3-oxazolan-3-carboxilat (379).....	348
7.2.66.4 Síntesi de <i>tert</i> -butil 4-[3-benzilsulfonil-7-(2-tienil)[1,2,4]triazolo[4.3- <i>a</i> ]pirimidin-5-il]-2,2-dimetil-1,3-oxazolan-3-carboxilat (380).....	349
7.2.66.5 Síntesi de <i>tert</i> -butil 4-[3-(1-azolanil-7-(2-tienil)[1,2,4]triazolo[4.3- <i>a</i> ]pirimidin-5-il]-2,2-dimetil-1,3-oxazolan-3-carboxilat (381).....	349
7.2.66.6 Síntesi de 2-[(1,1-dimetiletoxi)carbonilamino]-2-[3-(1-azolanil)-7-(2-tienil)[1,2,4]triazolo[4.3- <i>a</i> ]pirimidin-5-il]etan-1-ol (382).....	350
<b>7.3 DIFRACCIONS DE RAIGS X.....</b>	<b>355</b>
7.3.1 Discussion of the structure of (128).....	359
7.3.2 Discussion of the structure of (151d).....	366
7.3.3 Discussion of the structure of (287e).....	374
7.3.4 Discussion of the structure of (288j).....	384
7.3.5 Discussion of the structure of (288i).....	394
7.3.6 Discussion of the structure of (328c).....	402
7.3.7 Discussion of the structure of (376).....	411
<b>8. ÍNDEX DE MOLÈCULES .....</b>	<b>419</b>
<b>9. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>427</b>

# 1. INTRODUCCIÓ

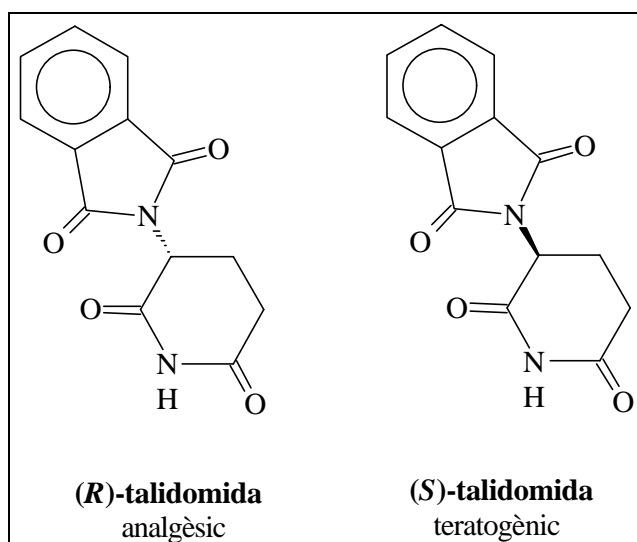
---

<b>1.1 ANTECEDENTS.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 ESTRUCTURES PEPTIDOMIMÈTIQUES. ....</b>	<b>6</b>
1.2.1 - POSSIBILITATS ESTRUCTURALS.....	8
<b>1.3 SÍNTESE D'HETEROARILGLICINES.....</b>	<b>15</b>
1.3.1 RESOLUCIÓ QUÍMICA O ENZIMÀTICA D'HETEROARILGLICINES.....	16
1.3.2 SÍNTESE ASIMÈTRICA D'HETEROARILGLICINES. ....	17
<b>1.4 SÍNTESE D'<math>\alpha</math>-AMINOÀCIDS MITJANÇANT L'ÚS DE SUBSTRATS PROQUIRALS: SÍNTESE ASIMÈTRICA. ....</b>	<b>25</b>
1.4.1 - MÈTODES DE 2 <sup>a</sup> GENERACIÓ: AUXILIARS QUIRALS. ....	25
1.4.2 - MÈTODES DE 3 <sup>a</sup> GENERACIÓ: CATÀLISI ENANTIOSELECTIVA. ....	32
<b>1.5 OBJECTIUS.....</b>	<b>39</b>

## 1.1 ANTECEDENTS

El descobriment de la quiralitat durant el segle XIX va provocar que els químics es plantegessin la necessitat de desenvolupar mètodes per tal d'obtenir substàncies enantioenriquides. La importància de la quiralitat ve donada pel fet que molts dels productes naturals són quirals i que la seva activitat fisiològica o farmacològica depèn, en gran manera, del seu reconeixement per part de receptors quirals. Aquests receptors només interaccionen amb molècules amb la configuració absoluta adient.

Un exemple molt il·lustratiu de la relació entre activitat i quiralitat és el cas de la talidomida (**Figura 1.1**). Als anys 60, la talidomida racèmica va ser administrada a dones en estat amb conseqüències tràgiques. Si bé l'enantiòmer *R* presenta propietats analgèsiques, l'enantiòmer *S* és un potent teratogen que indueix malformacions fetals o la mort.

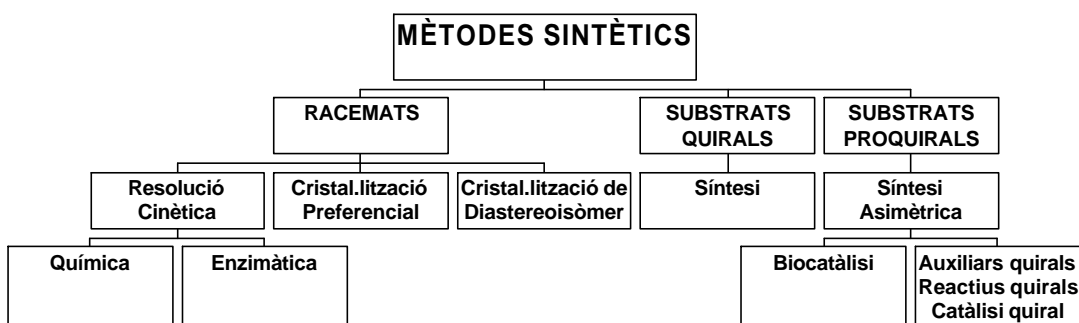


**Figura 1.1.-** Enantiòmers de la talidomida.

Després del cas de la talidomida, els controls dels fàrmacs quirals sintètics disponibles comercialment han esdevingut molt més estrictes. Si es volen comercialitzar barreges racèmiques s'ha d'avaluar perfectament l'activitat de cada enantiòmer, només autoritzant-se la comercialització de la barreja si es pot demostrar que els dos enantiòmers tenen activitats similars o bé que l'enantiòmer menys actiu està completament lliure d'efectes secundaris. Com a conseqüència d'aquest fet, la preparació i comercialització d'un sol enantiòmer és cada vegada un fet més usual i necessari.

En general, les estratègies utilitzades per a l'obtenció de compostos enantiopurs es poden catalogar dins alguna de les següents categories (**Figura 1.2**):<sup>1</sup>

1. - RESOLUCIÓ DE RACEMATS.
2. - ÚS DE SUBSTRATS QUIRALS (“CHIRAL POOL”).
3. - ÚS DE SUBSTRATS PROQUIRALS (SÍNTESI ASIMÈTRICA).



**Figura 1.2.-** Estratègies per a l'obtenció de compostos enantiopurs.

El “chiral pool” fa referència a tot un seguit de productes naturals òpticament actius fàcilment assequibles i de baix preu (sintons quirals o “quiron”) que es produeixen comercialment en quantitats que oscil·len entre les 100 i les 100.000 tones anuals.<sup>1,4</sup> També s’han d’afegir tota una sèrie de compostos quirals poc coneguts i disponibles en forma d’un sol enantiòmer que poden ser fabricats en grans quantitats si la demanda així ho determina.

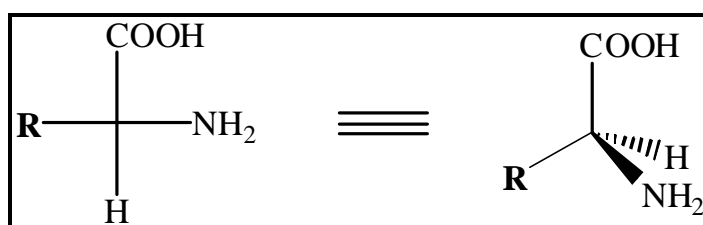
En aquest apartat s’hi troben un gran nombre de compostos que pertanyen a diferents famílies. Una primera classificació establerta és la següent:<sup>2</sup>

- a) CARBOHIDRATS (monosacàrids, quiron procedents de carbohidrats protegits ...).
- b) HIDROXIÀCIDS QUIRALS (àcid làctic, àcid tartàric,  $\alpha$  i  $\beta$ -hidroxiàcids ...).
- c) AMINOÀCIDS ( $\alpha$ -aminoàcids proteinogènics i no proteinogènics,  $\beta$  i  $\gamma$ -aminoàcids).
- d) TERPENS.
- e) ALCALOIDES.
- f) ALTRES PRODUCTES ÒPTICAMENT PURS.

Els  $\alpha$ -aminoàcids, concretament, han estat focus de gran interès en diferents àrees de la ciència durant més de 150 anys. És ben conegut que els  $\alpha$ -aminoàcids són essencials per a la mateixa vida ja que constitueixen els “building-blocks” dels pèptids, de les proteïnes i de molts altres productes naturals. Constitueixen una de les cinc classes més importants de productes naturals i exhibeixen importants i variades funcions biològiques.<sup>3</sup>

Històricament, els  $\alpha$ -aminoàcids s’han dividit entre els 20 proteïnogènics i els no proteïnogènics. El nombre d’estructures no proteïnogèniques inusuals que es poden trobar a la naturalesa s’incrementa constantment, i ja a l’any 1985 arribava a les 700. Aquestes estructures inusuals són sintetitzades principalment per microorganismes i poden interferir en les rutes bioquímiques d’altres organismes. En clara analogia, un gran nombre d’aminoàcids inusuals dissenyats per l’home han trobat importants aplicacions farmacèutiques, agroquímiques i com a additius alimentaris.<sup>4</sup> Així mateix, han estat objectius clàssics en síntesi orgànica i també s’han utilitzat com a compostos de partida quirals en catàlisi o síntesi asimètrica.<sup>5</sup>

Excepte en el cas de la glicina, els  $\alpha$ -aminoàcids són estructures quirals i la major part del compostos presents a la naturalesa pertanyen a la sèrie L, que acostuma a correspondre’s amb una configuració absoluta (*S*) (d’acord amb les regles de *Cahn-Ingold i Prelog*) (**Figura 1.3**).<sup>6</sup>

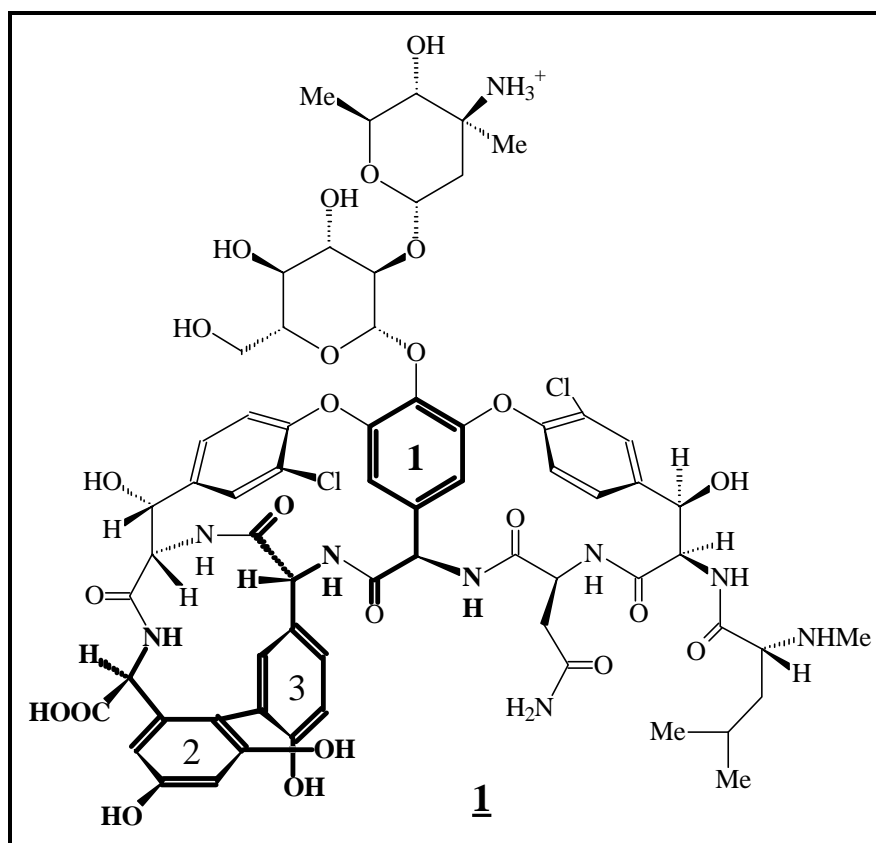


**Figura 1.3.-** Estructura general d’  $\alpha$ -L-aminoàcids.

S’han destinat molts recursos a la preparació d’ $\alpha$ -aminoàcids enantiomèricament purs en cadascuna de les dues configuracions possibles, fet que ha donat lloc a la publicació de diferents treballs de recopilació sobre el tema.<sup>7,8</sup>

Un tipus molt interessant i important d’ $\alpha$ -aminoàcids no proteïnogènics el constitueixen les arilglicines.<sup>9</sup> La seva obtenció a partir de fonts naturals no és freqüent, però ha esdevingut més habitual en els darrers 25 anys. Una de les fonts més habituals d’arilglicines la constitueixen els antibiòtics glicopeptídics. L’any 1956 es va descobrir el primer antibiòtic d’aquest tipus: la **vancomicina (1)**.<sup>10</sup> La seva estructura (no elucidada completament fins als anys 80) consisteix en

un heptapèptid cíclic on tres dels residus són arilglicines (**Figura 1.4**). La vancomicina s'aïlla a partir de *Amycolatopsis orientalis* i presenta activitat contra bacteries Gram-positives. S'utilitza clínicament en el tractament d'infeccions severes per estafilococus, com per exemple, la colitis pseudomembranosa, una infecció potencialment letal associada al tractament amb antibiòtics després de cirurgia gastrointestinal.

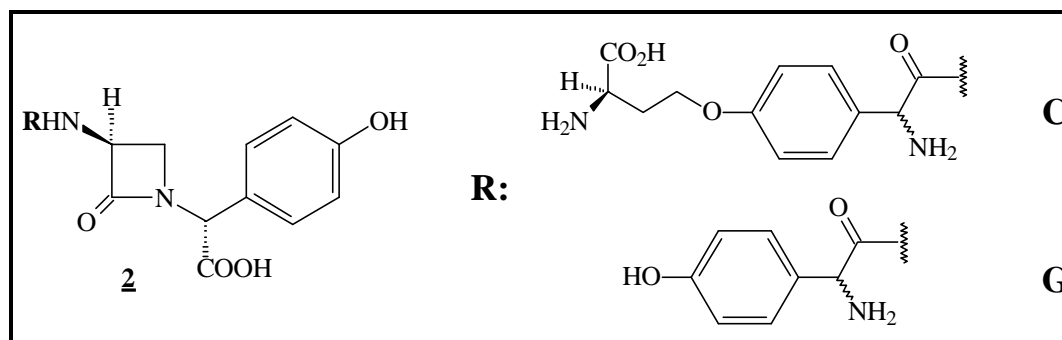


**Figura 1.4.-** Estructura de l'antibiòtic vancomicina.

Arrel del descobriment de la vancomicina s'han aïllat i caracteritzat molts altres antibiòtics glicopeptídics com ara la ristocetina<sup>11</sup>, la teicoplanina<sup>12</sup>, l'avoparcina<sup>13</sup>, la ristomicina<sup>14</sup> i l'actaplanina.<sup>15</sup> L'aïllament i caracterització de nous antibiòtics glicopeptídics continua essent un camp de recerca molt important com testimonia la gran quantitat de literatura existent al respecte.<sup>16</sup>

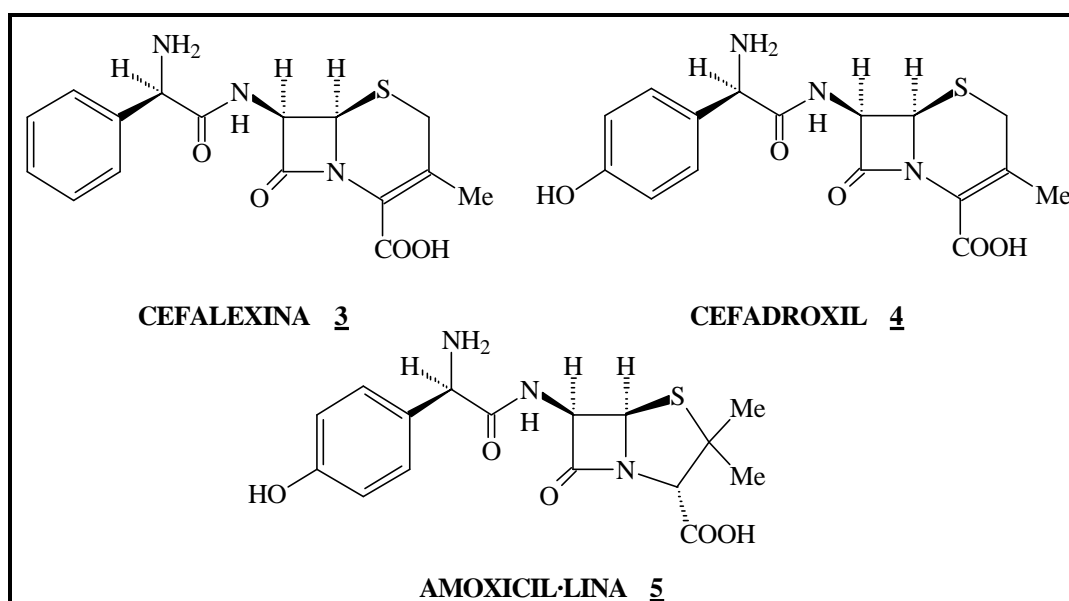
Una altra font natural d'arilglicines la constitueix la família dels antibiòtics  $\beta$ -lactàmics monocíclics coneguts com a **nocardicines (2)**.<sup>17</sup> Aquests compostos contenen dos derivats de *p*-hidroxifenilglicina en la seva estructura (**Figura 1.5**).





**Figura 1.5.-** Estructura general de les nocardicines A-G. Exemple de les nocardicines C i G.

Apart de les arilglícines naturals, també s'han descrit a la literatura tot un seguit d'arilglícines sintètiques.<sup>18</sup> Entre elles destaquen les D-arilglícines, que es troben formant part de la cadena lateral de penicil·lines semisintètiques i cefal·losporines tals com la cefalexina (**3**), el cefadroxil (**4**) i l'amoxicil·lina (**5**) (**Figura 1.6**).



**Figura 1.6.-** Exemples d'antibiòtics  $\beta$ -lactàmics.

Un subgrup menys conegut dins les arilglícines el constitueixen les heteroarilglícines. Dins aquest subgrup s'hi inclouen  $\alpha$ -aminoàcids tals com les piridinil-, pirimidinil-, quinolil-, furil-, tienil-, pirrolilglícines ... Fins aquest moment no ha aparegut publicat cap recull d'aplicacions importants d'aquest tipus de compostos, tot i que el seu valor intrínsec i especialment la possibilitat d'incorporar-los en **estructures peptidomimètiques** els fa extremadament interessants.

## 1.2 ESTRUCTURES PEPTIDOMIMÈTIQUES.

En els darrers 30 anys s'han sintetitzat un gran nombre de pèptids biològicament actius tals com l'endorfina, la colecistoquinina, l'encefalina, l'angiotensina II ...<sup>19</sup> Després d'enllaçar-se als seus receptors de membrana, aquests neurotransmissors, neuromoduladors i hormones, influeixen en la comunicació cèl·lula-cèl·lula i controlen una sèrie de funcions vitals tals com el metabolisme, la defensa immunològica, la digestió, la respiració, la sensibilitat al dolor, la reproducció, el comportament i els nivells d'electròlits. És per aquest motiu que els pèptids tenen un enorme interès mèdic i el nombre de pèptids sintètics que s'utilitzen com a fàrmacs augmenta constantment.<sup>20</sup>

Tot i això, la utilització farmacològica de pèptids està limitada pels següents factors:

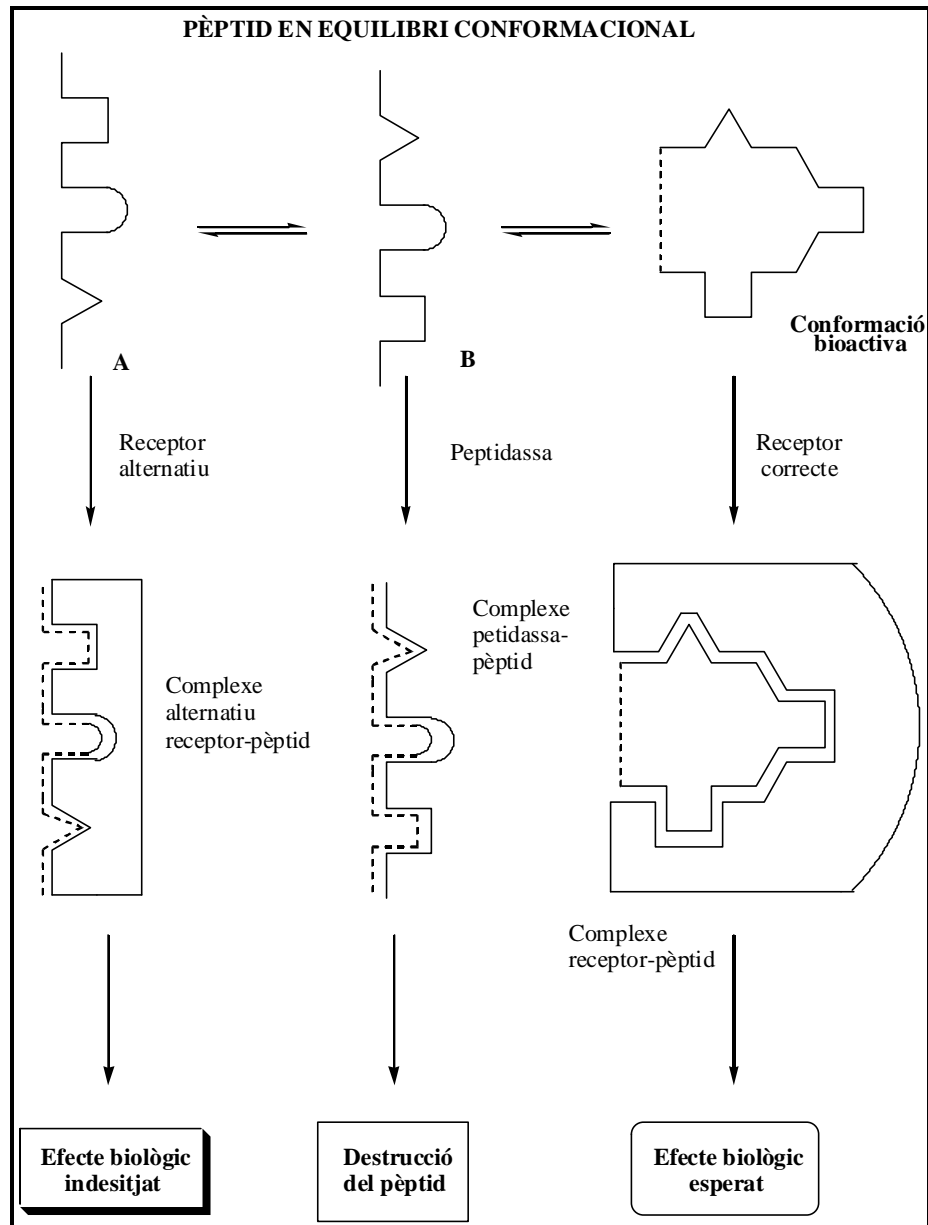
- a) baixa estabilitat metabòlica front a proteòlisi en el tracte intestinal i en el sèrum.
- b) pobre absorció després de la ingestió oral, en particular degut a la seva massa molecular relativament elevada o a la manca d'un sistema de transport específic.
- c) ràpida excreció a través del fetge i els ronyons.
- d) efectes secundaris provocats per les interaccions dels pèptids conformacionalment flexibles amb diferents receptors (**Figura 1.7**).
- e) un pèptid pot provocar efectes en diferents tipus de cèl·lules i òrgans, ja que els receptors i/o isoreceptors del pèptid poden estar àmpliament distribuïts en un organisme.

La síntesi de peptidomimètics (compostos que, com a lligants d'un receptor, poden imitar o bloquejar l'efecte biològic d'un pèptid a nivell del receptor<sup>20</sup>) es fonamenta essencialment en el coneixement de les propietats conformacionals, topoquímiques i electròniques del pèptid nadiu i de la seva "adreça", és a dir, del receptor o del centre actiu de l'enzim on aquell interacciona.<sup>21</sup>

El disseny de peptidomimètics ha de tenir en compte dos factors estructurals:

- a) Una conformació global favorable respecte de la situació espacial complementària corresponent en el centre actiu sobre el que interacciona; si és necessari, la conformació es pot estabilitzar mitjançant la introducció d'elements que confereixin rigidesa. Apart dels mètodes espectroscòpics (RMN) i de l'anàlisi estructural mitjançant raigs X, la modelització molecular constitueix una eina essencial en aquest tipus d'estudis.<sup>21</sup>

- a) La disposició de certs elements estructurals (per exemple grups funcionals, regions polars i hidrofòbiques) en posicions determinades per tal que les interaccions requerides (ponts d'hidrogen, interaccions hidrofòbiques o electrostàtiques) puguin tenir lloc.<sup>21</sup>



**Figura 1.7** - Interaccions possibles receptor-pèptid.

En definitiva, les estructures peptidomimètiques ofereixen importants avantatges sobre els pèptids fisiològicament actius (que com a substàncies actives són essencials per a l'organisme). Apart de millorar en selectivitat i efectivitat, presenten menys efectes secundaris, són més fàcilment absorbibles després de la seva ingestió oral i prolonguen la seva activitat dificultant la seva degradació enzimàtica.

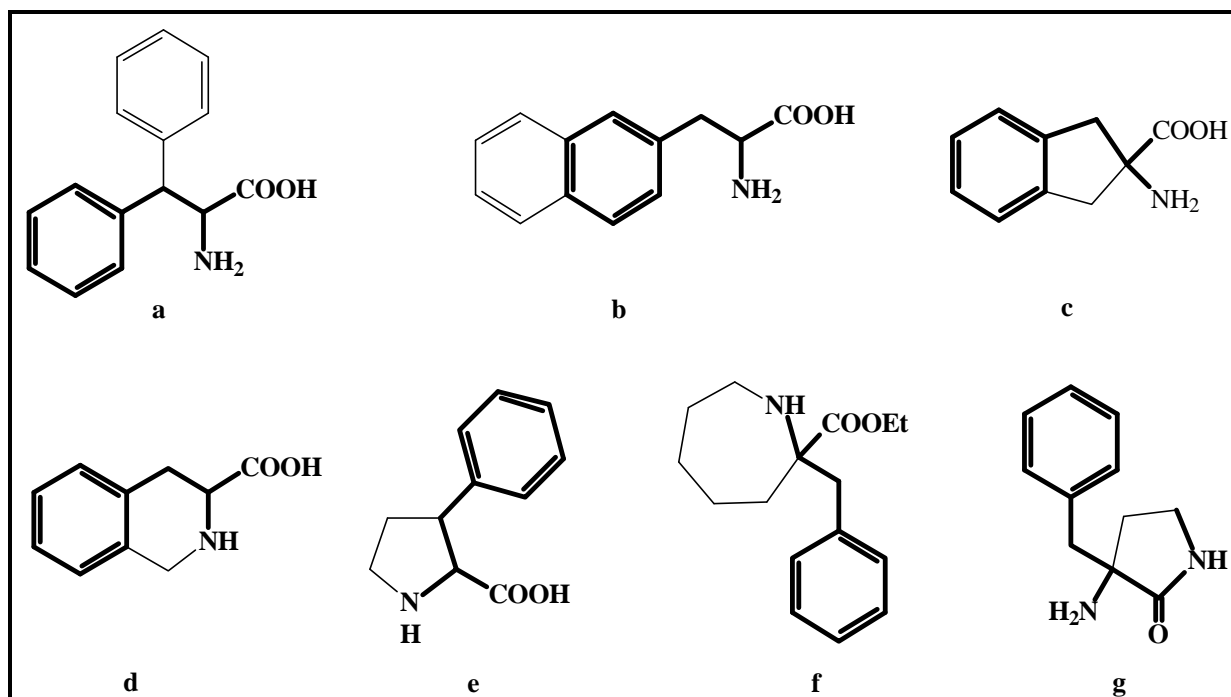
### 1.2.1 - POSSIBILITATS ESTRUCTURALS.

Des d'un punt de vista estructural, els peptidomimètics poden ser preparats segons diferents estratègies que van des de la lleugera modificació de l'estructura inicial fins a la generació d'autèntics nopeptids. Algunes d'aquestes estratègies es presenten a continuació.<sup>20-22</sup>

#### 1.2.1.1 MODIFICACIÓ DE LES CADENES LATERALS DELS AMINOÀCIDS.

Una possible estratègia per a la modificació d'aminoàcids és la pràctica usual de reemplaçar cadenes laterals naturals per no naturals i així com el canvi de L- per D-aminoàcids. El canvi d'aminoàcids naturals per d'altres  $\alpha$ -C-alkilats o  $\alpha$ -N-alkilats és una pràctica àmpliament descrita a la literatura. Apart, també es poden utilitzar aminoàcids  $\alpha,\beta$ -insaturats, cíclics,  $\beta$ -aminoàcids<sup>23</sup> així com aminoàcids amb cadenes laterals amb una gran demanda estèrica o amb grups funcionals que puguin millorar la interacció amb el receptor.<sup>24</sup>

Un exemple clàssic el constitueix les estructures anàlogues de la fenilalanina (**Figura 1.8**).<sup>20</sup>

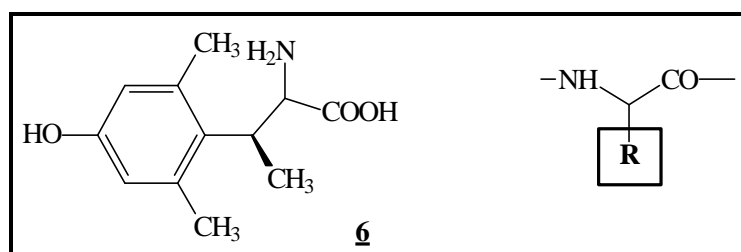


**Figura 1.8-** Anàlegs de fenilalanina (amb demanda estèrica elevada o conformacionalment restringits).

L'estructura de l'aminoàcid està ressaltat en negreta.

El nombre de possibles conformacions pot ser limitat mitjançant la introducció de grups amb una elevada demanda estèrica (**a i b**) o bé amb la presència de ponts que confereixin una elevada rigidesa (**c-g**).

En el cas de la tirosina (**6**) (**Figura 1.9**), la modificació de la cadena lateral introduint grups metil en les posicions 2, 6 i  $\beta$  evita la lliure rotació al voltant de l'enllaç  $C^\beta-C^\alpha$  i d'aquesta manera pot afavorir la formació de la conformació bioactiva.<sup>25</sup>



**Figura 1.9-** Modificació de la cadena lateral de la tirosina.

### 1.2.1.2 MODIFICACIÓ DE L'ESQUELET PEPTÍDIC.

La modificació de l'esquelet peptídic fa referència a l'intercanvi isostèric o isoelectrònic d'unitats de la cadena peptídica i també a la introducció de fragments addicionals. Condueix principalment a un increment del temps de vida mig biològic en comparació amb el del pèptid original i només, algunes vegades, a restriccions en la conformació.<sup>20</sup>

De les modificacions més usuals descrites a la **Taula 1.1**<sup>21</sup> possiblement la més extensament estudiada consisteixi en l'intercanvi isostèric de l'enllaç amídic.<sup>26</sup> Tot i els estudis realitzats en aquest camp, la imitació acurada de l'enllaç amídic (geometria, lipofilitat i propietats donadores o acceptores) no s'ha pogut correlacionar encara amb l'afinitat per un determinat receptor.

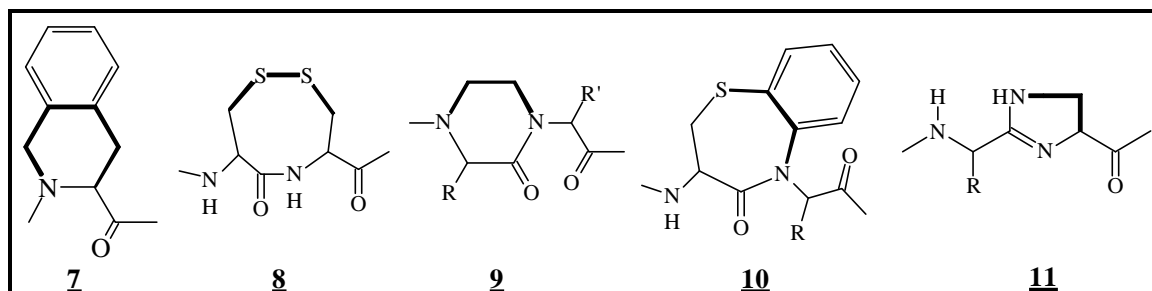
L'ús de D-aminoàcids enlloc d'L-aminoàcids (modificacions retro-inverso<sup>27</sup>) ha donat lloc a pèptids on la topologia de les cadenes laterals es manté quasi totalment (amb l'excepció dels grups de la prolina) i que no són substrats per a proteases. Tot i això, el baix nombre de derivats retro-inverso amb activitat comparable a la dels pèptids originals indica que l'esquelet peptídic és molt important pel reconeixement per part del receptor i que hi ha realment diferències entre els dos tipus de compostos.

Taula 1.1- Modificacions més usuals de l'esquelet peptídic.

<b>Intercanvi d'unitats individuals</b>		
$\text{---NH---} \begin{array}{c} \text{R} \\   \\ \text{CH} \end{array} \text{---CO---}$		
$\text{---O---}$	$\text{---N---}$	$\text{---CS---}$
depsi	aza	tio
$\text{---S---}$	$\text{---C alquil---}$	$\text{---CH}_2\text{---}$
		reduït
$\text{---(CO)---CH}_2\text{---}$	$\text{---BH---}$	$\text{---SO}_n\text{---}$
cetometilè	bora	n = 1,2
		$\text{---P=O(OH)---}$
		$\text{---B(OH)---}$
Extensió de la cadena peptídica	Reemplaçament de l'enllaç peptídic	
$\text{---NH---} \begin{array}{c} \text{R} \\   \\ \text{X---CH---CO---} \end{array}$	$\text{---CO---NH---}$	
$\text{---O---}$	$\text{---NH---CO---}$	retroinvers
$\text{---N---}$	$\text{---CH(OH)---CH}_2\text{---}$	hidroxietilen
$\text{---CH}_2\text{---}$	$\text{---CH=CH---}$	(E)-alquè
	$\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$	carba
	$\text{---P=O(OH)---CH}_2\text{---}$	

### 1.2.1.3 INCORPORACIÓ D'ANELLS ESTABILITZANTS DE LA CONFORMACIÓ (“BRIDGING”).

La conformació d'un pèptid pot ser estabilitzada o fixada mitjançant la introducció de ponts de diferents longituds entre diferents parts de la molècula; aquests elements donen lloc a un augment de la rigidesa de la molècula.<sup>21,28</sup> El “bridging” pot tenir lloc dins un mateix aminoàcid (**7**) o bé pot implicar diferents residus (**8-11**) (**Figura 1.10**).



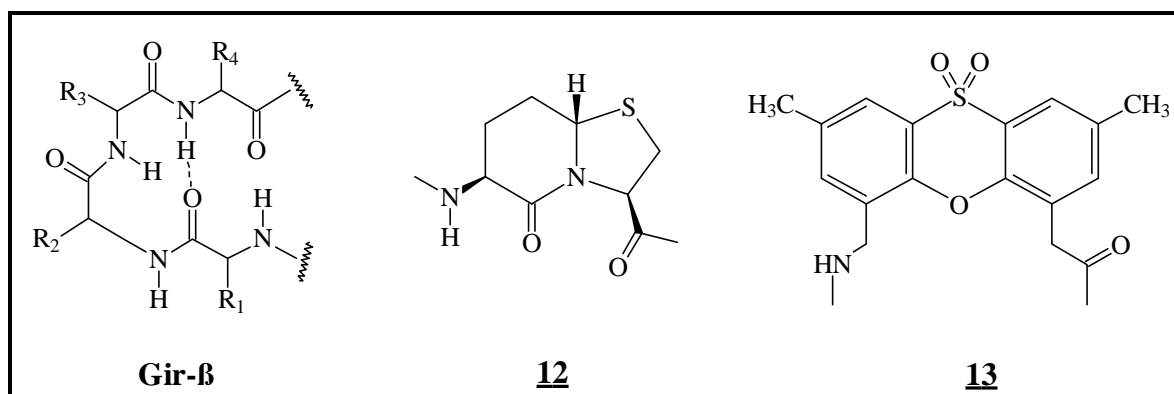
**Figura 1.10** - “Bridging” en peptidomimètics.

Els ponts es poden introduir en diferents punts i poden implicar diferents regions de l'esquelet. El pont pot consistir en una unió entre dues cadenes laterals (**8**), entre dues unitats de l'esquelet (**9**) o entre una cadena lateral i una unitat de l'esquelet (**10**). De forma addicional, l'enllaç peptídic pot estar parcialment o completament incorporat dins l'anell (**11**).<sup>29</sup>

### 1.2.1.4 INTRODUCCIÓ I ESTABILITZACIÓ D'ESTRUCTURES SECUNDÀRIES (GIRS-**b**, GIRS-**g** **a**-HÈLIXS).

La retenció de l'estructura secundària dels pèptids per mimetisme constitueix una eina important en la recerca de nous fàrmacs, ja que s'aplica amb la intenció de fixar les conformacions bioactives que venen determinades en la seva major part per aquests elements estructurals. Apart de les estructures en  $\alpha$ -hèlixs i fulles- $\beta$ , els girs i els “loops” són components conformacionals essencials per als pèptids i les proteïnes.<sup>30</sup> El punt de gir aparentment més important el constitueix el gir- $\beta$  (“ $\beta$ -turn”); està constituït per quatre aminoàcids i s'estabilitza mitjançant un pont d'hidrogen entre el grup carbonil del primer aminoàcid i el grup NH del quart. Un segon pont d'hidrogen pot estabilitzar encara més aquesta estructura.

Fins aquest moment, a la literatura hi ha descrits un gran nombre d'estructures que poden mimetitzar aquests girs- $\beta$  i que presenten característiques estructurals que oscil·len entre cadenes peptídiques identificables fins a compostos completament no peptídics (**Figura 1.11**).<sup>20,21,31</sup>



**Figura 1.11** - Estructura típica d'un gir- $\beta$  i dos dels seus mimètics.

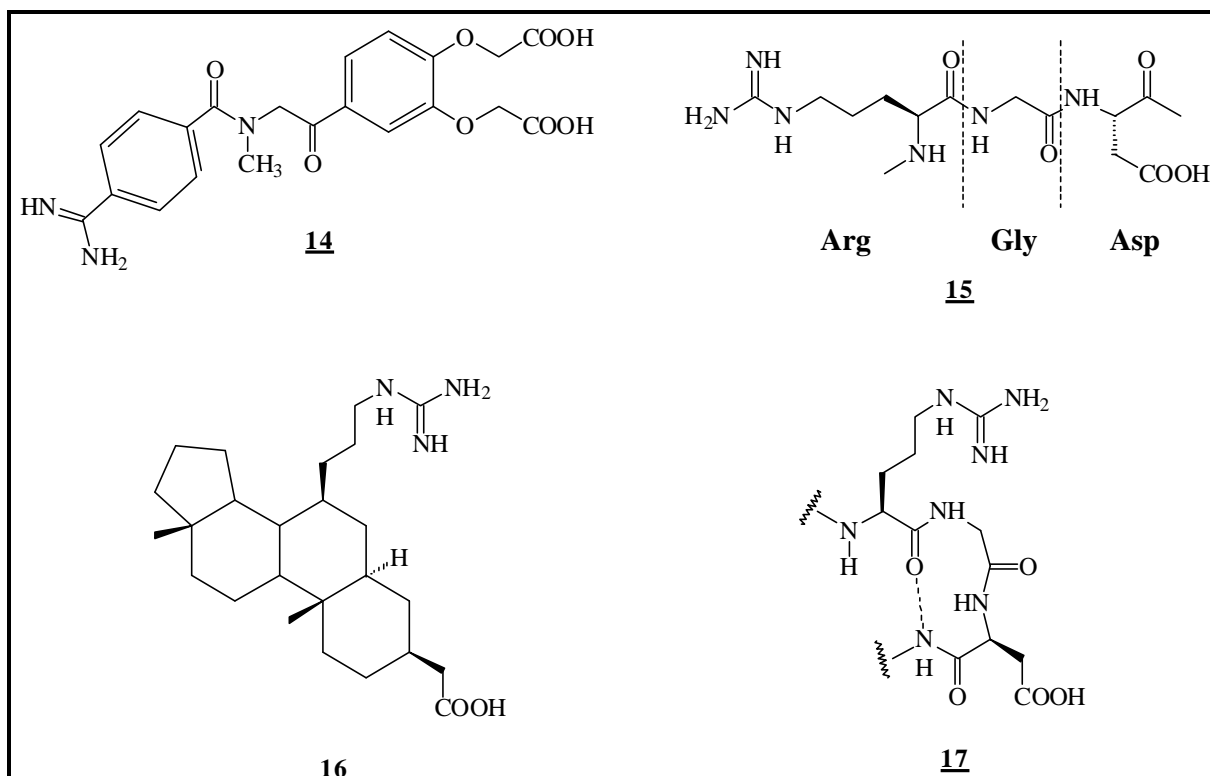
#### 1.2.1.5 "SCAFFOLD PEPTIDOMIMÈTICS".

En els "scaffold peptidomimètics" una estructura completament no natural s'utilitza com a suport dels elements de les cadenes laterals del pèptid original que són responsables de la seva efectivitat.<sup>21</sup> Compostos d'aquest tipus són particularment interessants de cara a la biodisponibilitat oral, que constitueix un seriós problema en el cas dels pèptids. La relativa rigidesa conformacional d'aquests sistemes també és important de cara a prevenir el col·lapse hidrofòbic d'una part de l'estructura per donar lloc a una conformació inactiva.

El compost **14** (**Figura 1.12**), mimètic de la seqüència parcial Arg-Gly-Asp (RDG) **15** en el fibrinogen, constitueix un potent receptor d'adhesió (GpIIb/IIIa) antagonista (prevé l'agregació de trombocits) i presenta els grups finals responsables de la seva activitat (substituents amidina i carboxil) en les posicions adients.<sup>32</sup>

Mentre que l'estructura **14** encara presenta característiques peptídiques, el compost **16** és un "scaffold mimètic" típic, on l'esquelet d'esteroide incorpora els grups funcionals necessaris per a la seva activitat biològica.<sup>33</sup> Aquest mimètic és capaç d'imitar un gir- $\beta$  a l'àrea de la seqüència RGD de **17** responsable de la seva activitat.





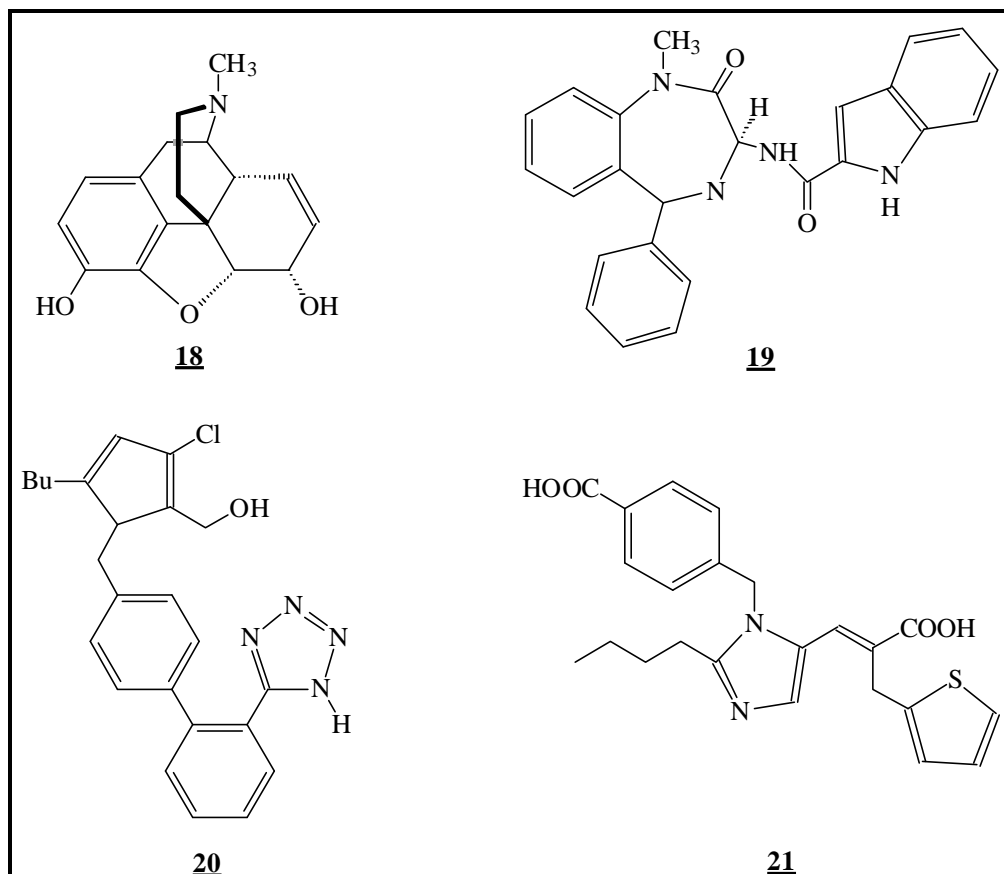
**Figura 1.12** - Scaffold mimètics típics (esquerra) i els pèptids originals (dreta).

### 1.2.1.6 MIMÈTICS NO PEPTÍDICS.

Els mimètics no peptídics generalment s'han descobert en el transcurs de l'screening aleatori d'entre un gran nombre de substàncies que inclouen filtrats de cultius de microorganismes i metabolits de fongs.<sup>21</sup> Aquests mimètics pertanyen a diferents famílies de compostos orgànics i no tenen cap relació estructural aparent amb els pèptids naturals. El terme mimètic (de lligand-mimètic) s'ha relacionat amb aquest grup d'estructures peptidomimètiques.

Alguns exemples de la gran varietat d'estructures englobades en aquest grup es presenten a la **Figura 1.13**.

Cal ressaltar que l'estructura **21** va ser optimitzada sistemàticament a partir d'una sèrie de compostos similars per superposició sobre la suposada conformació bioactiva de l'angiotensina II (octapèptid de seqüència Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe).<sup>34</sup> La síntesi del compost **21**, amb una geometria pràcticament exacta a l'angiotensina II no hagués estat possible sense els corresponents càlculs de modelització molecular.



**Figura 1.13-** Peptidomimètics amb estructures completament no peptídiques: l'analgèsic morfina **18**, el CCK antagonista **19** i els antagonistes de l'angiotensina II tipus DuP **20** i **21**).

Apart dels exemples presentats anteriorment, hi ha tot un seguit d'altres compostos molt coneguts que recentment s'ha descobert que són peptidomimètics:<sup>20</sup>

- a) L'antibiòtic eritromicina s'ha mostrat com un agonista del polipèptid motilina, que és el responsable de la coordinació de la contracció del tracte intestinal.
- b) Fàrmacs amb estructura de sulfonilurea, àmpliament utilitzats pel tractament de la diabetis, són mimètics de les endosulfines, lligants peptídics endògens del receptor sulfonilurea.
- c) Els lligants del receptor benzodiazepina -un component del receptor  $\gamma$ -aminobutíric (GABA)- són també del tipus peptídic.

### 1.3 SÍNTESI D'HETEROARILGLICINES.

En el **Capítol 1.2** s'ha pogut comprovar la gran importància de les estructures peptidomimètiques. Com ja s'ha vist, la forma més simple d'obtenir compostos d'aquest tipus consisteix en substituir un aminoàcid present en un pèptid per un altre aminoàcid amb una cadena lateral diferent a les presents en els 20 aminoàcids proteïnogènics. Aquest fet dóna una importància extraordinària a la síntesi estereoselectiva d'aminoàcids no proteïnogènics (on s'hi poden incloure els aminoàcids de la sèrie D). En concret, un grup de compostos molt poc estudiats i coneguts el constitueixen les  $\alpha$ -heteroarilglicines, on el carboni estereogènic està enllaçat directament a un reste heteroaromàtic.

Fins aquest moment, els mètodes per a la síntesi d' $\alpha$ -heteroarilglicines que s'han detallat a la literatura són els que es presenten a continuació:<sup>8,9</sup>

1.3.1- Resolució enzimàtica d'heteroarilglicines.

1.3.2- Síntesi asimètrica d'heteroarilglicines.

1.3.2.1- Síntesi d'*Strecker* asimètrica.

1.3.2.2- Alquilació de glicinats nucleofílics.

1.3.2.3- Alquilació de glicinats electrofílics.

1.3.2.4- Aminació electrofílica asimètrica d'enolats.

1.3.2.5- Aminació nucleofílica asimètrica d'àcids  $\alpha$ -substituïts.

1.3.2.6- Altres mètodes.

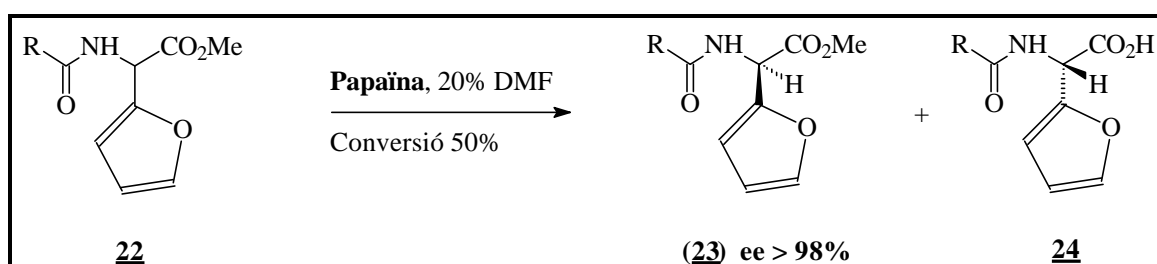
### 1.3.1 RESOLUCIÓ QUÍMICA O ENZIMÀTICA D'HETEROARILGLICINES.

El mètode més comú per a l'obtenció general d'arilglicines òpticament actives consisteix en la separació de barreges racèmiques preparades sintèticament.<sup>8,9</sup> Es poden utilitzar quatre mètodes generals: (1) cristal·lització fraccionada de sals diastereoisomèriques; (2) resolució cromatogràfica en columnes quirals; (3) resolució enzimàtica d'arilglicines racèmiques; (4) retroracemització.

La resolució química de barreges racèmiques és una tècnica clàssica i ha estat àmpliament utilitzada en un gran nombre d'aminoàcids incloent-hi les arilglicines. La separació d'enantiòmers mitjançant cromatografia en columna quiral<sup>35</sup> també ha demostrat ser una mètode efectiu, però presenta un important problema a l'hora de ser utilitzat en escala preparativa.

L'ús d'enzims per a la resolució d'aminoàcids constitueix un mètode recent i prometedor i que pot ser utilitzat a escala industrial.<sup>7b</sup> Els enzims utilitzats per aquest propòsit es poden purificar i immobilitzar sobre diferents suports i poden ser lliures de cèl·lules o poden contenir les cèl·lules enteres. Els tres tipus d'enzims que s'han demostrat eficaços per a la producció d'arilglicines òpticament pures són les esterasses, les amidasses i les hidantoinasses.<sup>9</sup>

En concret, només la esterassa s'han utilitzat per a la resolució d'heteroarilglicines. Com es pot observar a l'**Esquema 1.1**, la papaïna s'ha emprat eficientment en la resolució del derivat racèmic de D,L-furilglicina **22**.<sup>36</sup>



**Esquema 1.1** - Resolució enzimàtica de D,L-furilglicina amb l'esterassa papaïna.

El D-metilèster **23** es va obtenir amb una puresa òptica superior al 98%, però amb un rendiment d'entre el 31-44%. Els autors remarquen el fet que es van obtenir els mateixos resultats utilitzant diferents grups protectors: *N*-Cbz, *N*-etoxicarbonil i *N*-benzoil.

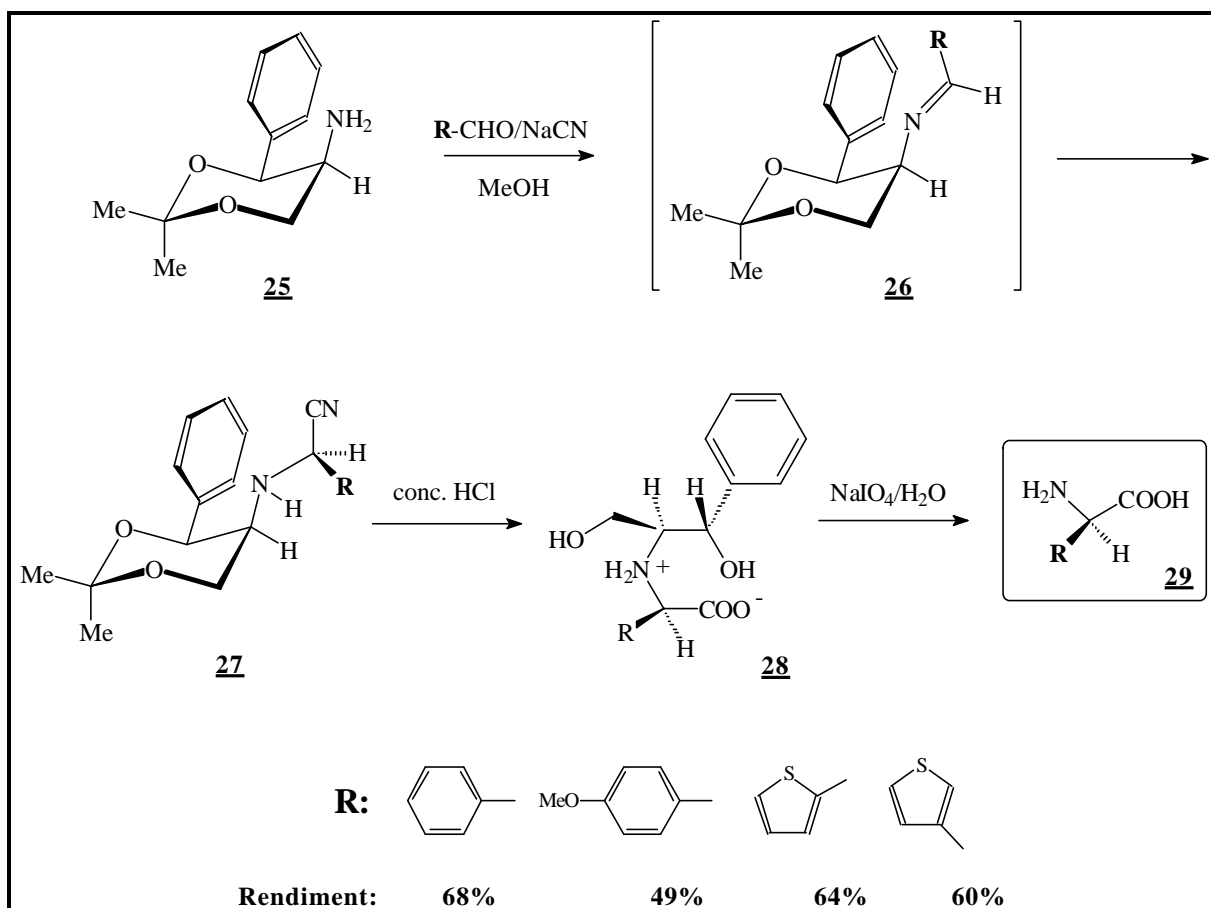
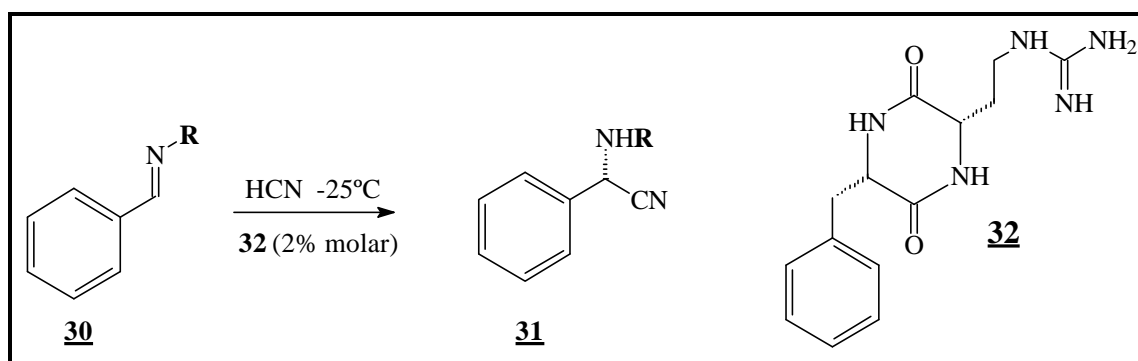
### **1.3.2 SÍNTESI ASIMÈTRICA D'HETEROARILGLICINES.**

En general, les arilglicines han estat compostos difícils de sintetitzar òpticament purs degut a la facilitat amb què es pot produir racemització catalitzada per bases. Tot i això, recentment alguns grups de recerca han desenvolupat mètodes que permeten la síntesi eficient d'aquest tipus de compostos. Algunes d'aquestes estratègies es detallen a continuació.

#### **1.3.2.1 SÍNTESI D'*STRECKER* ASIMÈTRICA.**

La primera síntesi d'*Strecker* asimètrica va ser publicada per *Harada i col·laboradors* l'any 1963.<sup>37</sup> Des d'aquell moment, l'estratègia general consisteix en generar una base de Schiff quiral per condensació d'un aldehyd i d'una amina òpticament pura. La subseqüent addició d'un nitril dona lloc a un  $\alpha$ -aminonitril que pot ser hidrolitzat al corresponent  $\alpha$ -aminoàcid. Aquesta metodologia s'ha aplicat amb bons resultats a la síntesi de molts aminoàcids<sup>38</sup>, però rarament s'ha utilitzat en la síntesi d'heteroarilglicines. Un exemple el pot constituir el treball de *Weinges i col·laboradors*<sup>39</sup> on s'utilitza una amina quiral poc usual per a la síntesi de diferents aril- i heteroarilglicines. La característica més important d'aquest treball consisteix en el desenvolupament d'un mètode oxidatiu de l'auxiliar quiral que permet l'accés a les arilglicines. Com es pot observar a l'**Esquema 1.2**, la condensació d'aldehyds aromàtics i heteroaromàtics amb l'amina quiral **25** en presència de cianur sòdic dona lloc als adductes **27** que es poden obtenir diastereoisomèricament purs per cristal·lització. La hidròlisi del nitril i posterior obertura de l'oxazinona amb aigua condueix als corresponents hidroxiàcids **28**. El tractament d'aquests compostos amb periodat sòdic a pH=3 provoca un trencament selectiu conduint a les arilglicines esperades enantiomèricament pures **29**.

Més recentment, *Lipton i col·laboradors* han descrit la versió catalítica de la síntesi d'*Strecker* asimètrica (**Esquema 1.3**).<sup>40</sup> En aquest estudi, es presenta l'ús d'un catalitzador quiral del tipus peptídic; concretament consisteix en un dipèptid compost per (*S*)-fenilalanina i un anàleg d'(*S*)-arginina, l'àcid (*S*)- $\alpha$ -amino- $\gamma$ -guanidinobutíric. Aquest catalitzador permet la conversió d'aldehyds a (*S*)-aminoàcids amb alts rendiments i, en alguns casos, excel·lents excessos enantiomèrics.

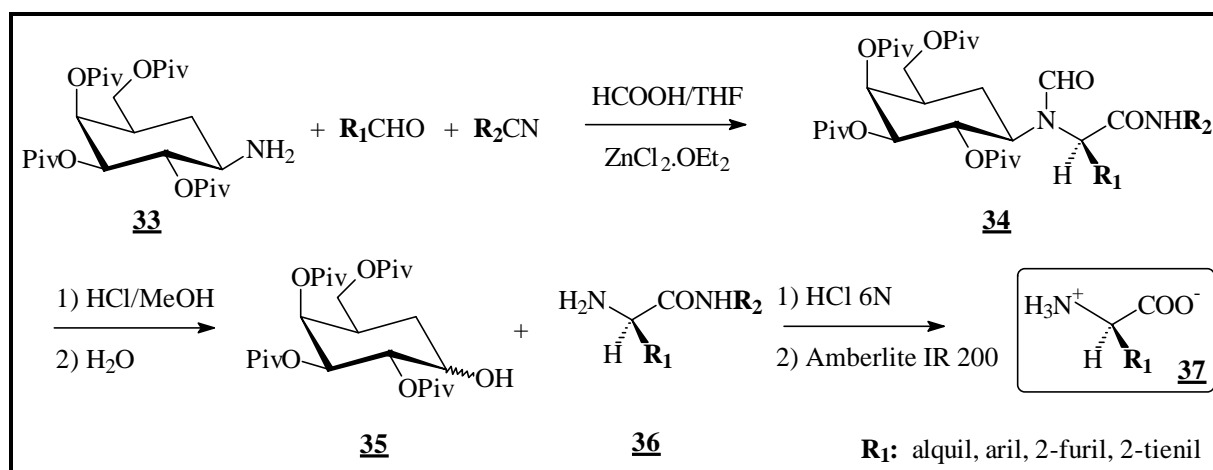
Esquema 1.2 - Síntesi asimètrica d' *Strecker* per Weinges i col·laboradors.<sup>39</sup>Esquema 1.3 - Síntesi d' *Strecker* asimètrica catalitzada pel dipèptid **32**.

En aquesta reacció, una solució d'imina **30** i **32** (2% molar) en metanol es tracta amb 2 equivalents de cianur d'hidrogen a  $-25^{\circ}\text{C}$ . Sorprenentment, la presència de grups alquil en el nitrogen de la imina dóna lloc a la formació dels corresponents  $\alpha$ -aminonitrils **31** amb excessos enantiomèrics excepcionals ( $>98\%$ ). La posterior hidròlisi amb HCl 6N,  $60^{\circ}\text{C}$  i durant 6 hores va donar lloc a la simultània hidròlisi del nitril i desprotecció del nitrogen.

Aquest mètode permet obtenir (*S*)-fenilglicina a partir de benzaldehid en tres passos, un 92% de rendiment global i un excés enantiomèric >99%.

Tot i els excel·lents resultats presentats anteriorment, quan aquesta estratègia s'aplica a altres aldehids diferents del benzaldehid, els excessos enantiomèrics dels productes obtinguts són molt variats (10-99%). Concretament, si la reacció es porta a terme utilitzant les *N*-benzidril imines derivades del furfural (que dona lloc a les furilglicines) o del 2-piridincarbaldèhid (que dona lloc a les piridinilglicines), els  $\alpha$ -aminonitrils obtinguts presenten pureses òptiques pobres (32 i <10% respectivament).

Una variant de la síntesi d'*Strecker* la constitueix la condensació d'*Ugi* (**Esquema 1.4**). Aquesta estratègia ha estat utilitzada per *Kunz i col·laboradors*<sup>41</sup> en la síntesi d'aril i heteroarilglicines amb rendiments i pureses òptiques excel·lents. En aquest cas, la inducció quiral va donada per la galactopiranosilamina **33**.

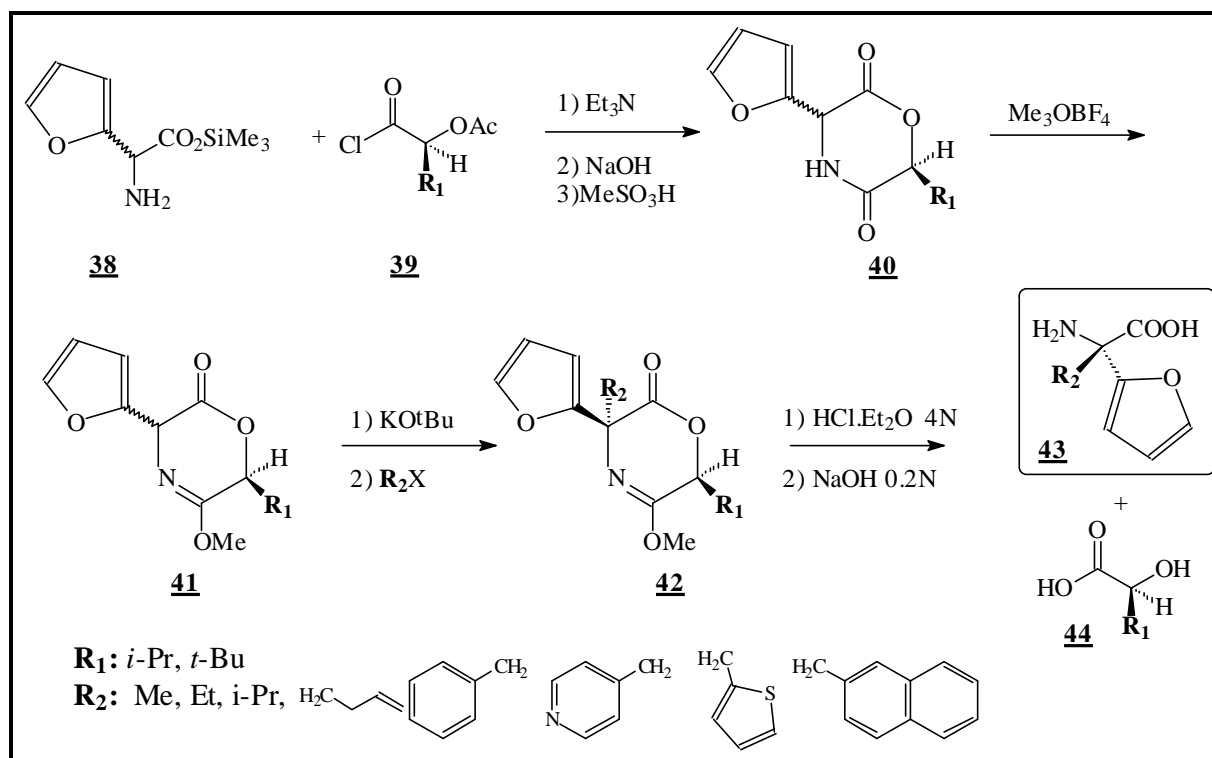


### 1.3.2.2 ALQUILACIÓ DE GLICINATS NUCLEOFÍLICS.

L'alquilació de glicinats nucleofílics és un mètode àmpliament utilitzat per a la preparació de fenilglicines  $\alpha$ -alquilades. Aquest tipus de compostos no són susceptibles de sofrir racemització (per tant són estables a les condicions bàsiques utilitzades en l'alquilació) i presenten el mateix comportament químic que les arilglicines usuals.

*Schflkopf* va utilitzar els heterocicles **40** derivats d'aril- i heteroarilglicines i  $\alpha$ -hidroxiàcids òpticament purs en reaccions d'alquilació de glicinats nucleofílics (**Esquema 1.5**).<sup>42</sup> Aquests

heterocicles es transformen en l'èter monolactímic **41** que és subjecte d'alquilació amb electròfils activats. Les oxazinones resultants **42** s'hidrolitzen sota condicions suaus (àcids aquosos) donant lloc a les aril- i heteroarilglicines  $\alpha$ -substituídes **43** amb rendiments elevats en tots els casos (>75%) i pureses òptiques excel·lents (>95%).



**Esquema 1.5** - Síntesi d' $\alpha$ -furylglicines per alquilació de glicinats nucleofílics.

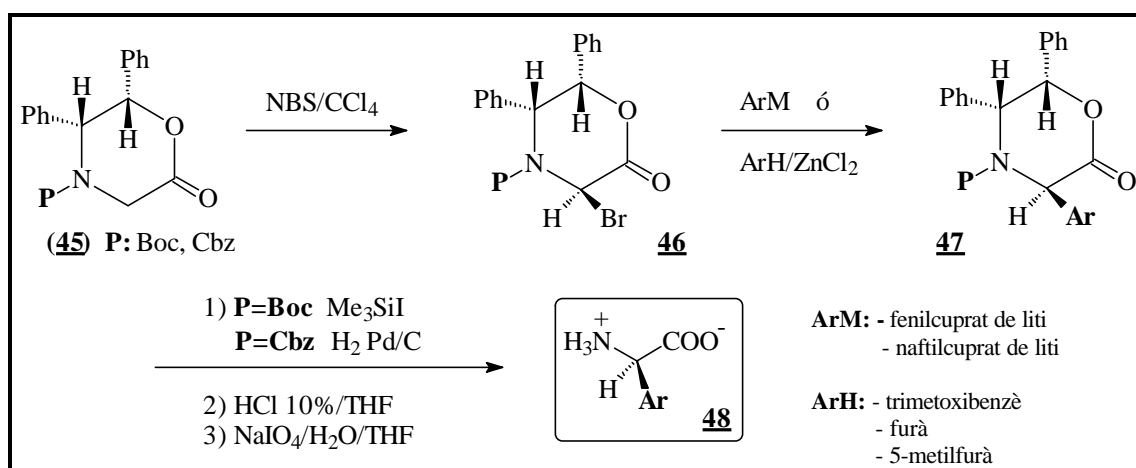
### 1.3.2.3 ALQUILACIÓ DE GLICINATS ELECTROFÍLICS.

Els treballs pioners de *Kagan*<sup>43</sup> i *Ben-Ishai*<sup>44</sup> descrivint la formació d'enllaços C-C mitjançant reaccions de *Friedel-Crafts* amb glicinats electrofílics racèmics han estat recentment realitzats en la seva versió asimètrica.

*Williams* i *Hendrix* han explotat els glicinats **45** (**Esquema 1.6**) per a la síntesi de diferents aril i heteroarilglicines.<sup>45</sup> Com s'il·lustra a l'**Esquema 1.6**, els glicinats **45** es bromen amb *N*-bromosuccinimida i tetraclorur de carboni per donar lloc als corresponents bromurs **46**. La reacció d'aquests compostos amb arilcuprats de liti o bé amb compostos aromàtics rics en electrons sota condicions de *Friedel-Crafts* dona lloc als compostos *anti*-arilats **47**. La protecció amb Boc es pot eliminar per tractament amb iodur de trimetilsilà, mentre que la



protecció amb Cbz mitjançant una hidrogenòlisi amb Pd/C. La posterior obertura hidrolítica de la lactona seguida de tractament amb periodat sòdic a pH=3 deixa els aminoàcids lliures **48** amb elevades pureses òptiques (>90%).

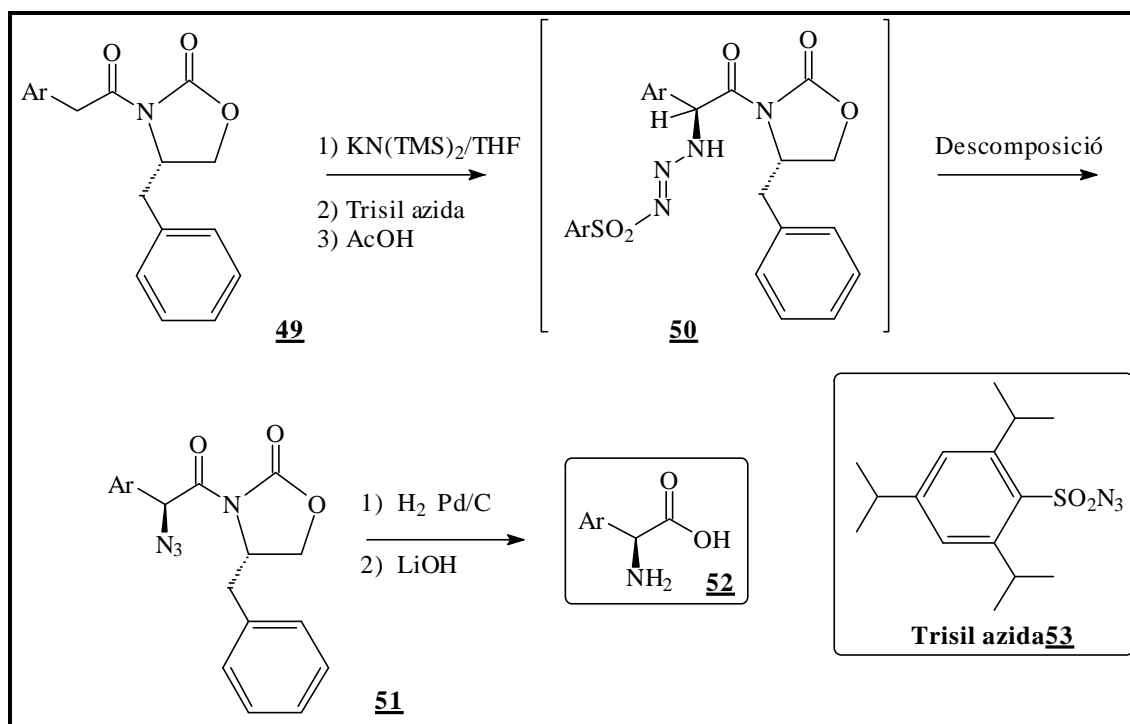


**Esquema 1.6** - Síntesi d'  $\alpha$ -aril- i  $\alpha$ -furylglicines per alquilació de glicinats electrofílics.

### 1.3.2.4 AMINACIONS ELECTROFÍLIQUES ASIMÈTRIQUES D'ENOLATS.

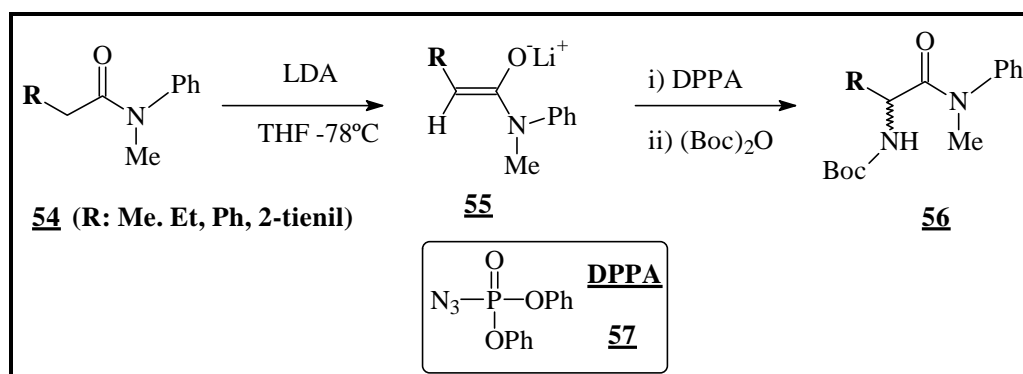
L'aminació electrofílica d'enolats constitueix un mètode relativament recent en la síntesi d'aminoàcids degut a la manca de fonts de nitrogen electrofílic.

Possiblement, els treballs més significatius dins aquests tipus d'estratègia cal assignar-los a *Evans i col·laboradors*.<sup>46</sup> En els treballs descrits a la literatura s'acostuma a generar un enolat quiral (normalment derivat d'un auxiliar quiral *N*-acilat) amb una base i s'amina amb reactius del tipus DBAD<sup>47</sup> (di-*tert*-butilazodicarboxilat), LiBTOC<sup>48</sup> (*tert*-butil-*N*-tosiloxicarbamat de liti) o més normalment, 2,4,6-triisopropilbenzenosulfonil azida ("trisil azida") (**Esquema 1.7**).<sup>49</sup> El tractament de l'enolat quiral derivat de **49** amb "trisil azida" (**53**) a baixa temperatura dona lloc a la formació dels corresponents triazens **50**, que no s'aïllen i descomponen a temperatura ambient per donar les  $\alpha$ -azidocarboximides esperades **51**. Una hidrogenòlisi per reduir el grup azido a amino i la posterior separació de l'auxiliar quiral per tractament amb LiOH dona lloc als corresponents aminoàcids **52** amb nivells de puresa òptica de moderats a bons (76-90%).



Esquema 1.7.- Aminació electrofílica d'enolats quirals amb "triazida".

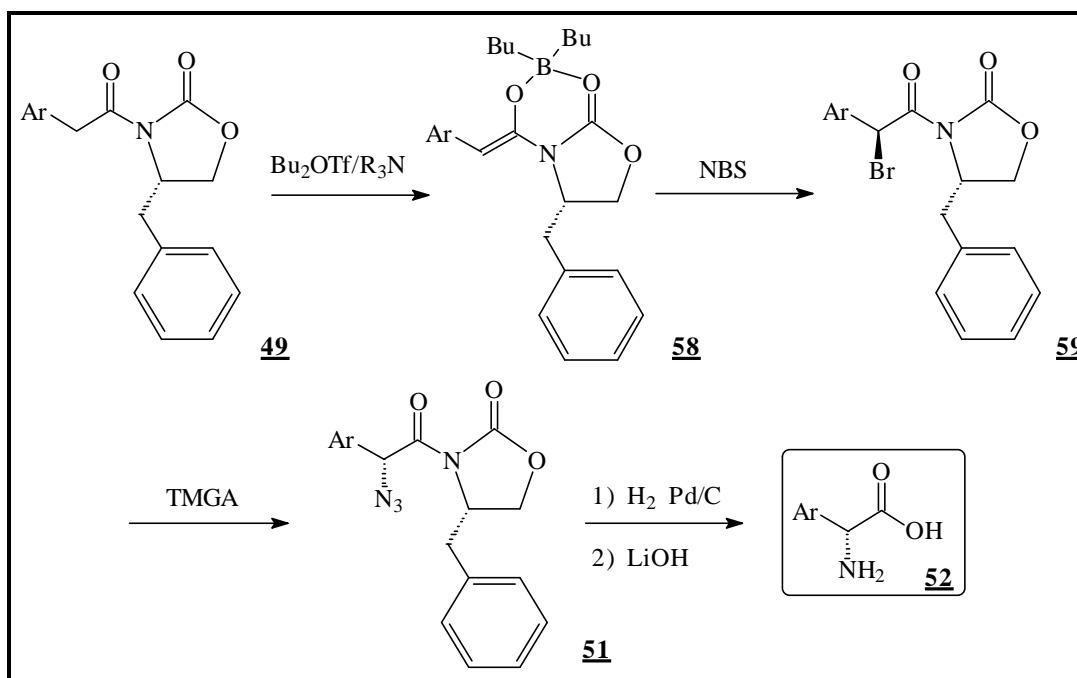
Tot i la importància d'aquest mètode, si bé s'ha utilitzat per a la síntesi de diferents arilglicines, fins aquest moment no s'ha descrit per a l'obtenció d'heteroarilglicines. L'únic mètode que s'ha utilitzat per a la síntesi d'heteroarilglicines (si bé en forma racèmica) implica l'ús de difenilfosforil azida (DPPA, **57**) com a reactiu d'aminació electrofílica.<sup>50</sup>



Esquema 1.8.- Síntesi d'α-N-Boc-aminocarboxamides amb DPPA.

### 1.3.2.5 AMINACIÓ NUCLEOFÍLICA ASIMÈTRICA.

Una aproximació a la síntesi d' $\alpha$ -aminoàcids consisteix en el desplaçament d'un grup sortint en posició  $\alpha$ -carboxílica mitjançant un equivalent d'amina nucleofílica. *Evans i col·laboradors*<sup>51</sup> han utilitzat aquesta estratègia combinada amb l'ús dels auxiliars quirals desenvolupats al si del mateix grup (**Esquema 1.9**).



**Esquema 1.9.-** Aminacions nucleofíliques amb TMGA.

Les carboxamides quirals **49** es converteixen en els enolats de bor corresponents **58** i s'oxiden per tractament amb NBS, donant lloc a les  $\alpha$ -bromocarboxamides **59** amb un moderat estereocontrol. L'azida de tetrametilguanidini (TMGA) desplaça perfectament el bromur donant lloc a les azides esperades **51** amb rendiments i pureses diastereoisomèriques moderats (ed=56%). D'igual forma que amb les aminacions electrofíliques, el grup azido pot ser reduït mitjançant una hidrogenòlisi i posteriorment saponificat amb LiOH per donar lloc a les arilglicines esperades **52**.

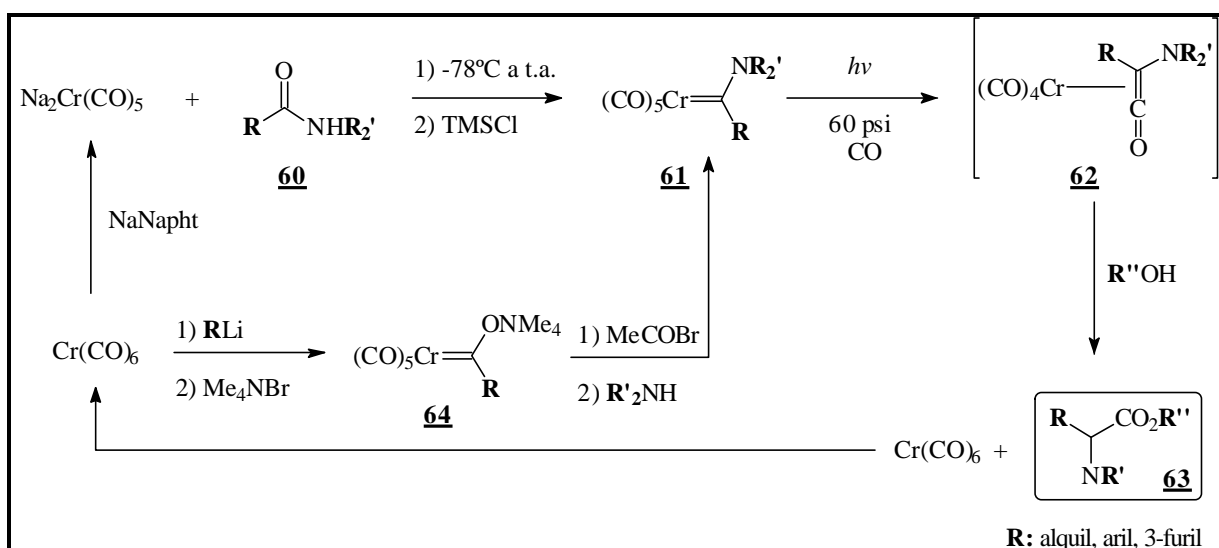
Si bé no s'ha descrit cap exemple de síntesi d'heteroarilglicines mitjançant aquesta estratègia, en principi només caldria disposar d'auxiliars quirals convenientment *N*-acilats per poder-se portar a terme.

### 1.3.2.6 ALTRES MÈTODES DE SÍNTESI ENANTIOSELECTIVA D'ARILGLICINES.

En aquests capítol s'hi poden incorporar un gran nombre de síntesis possibles d'arilglícines com poden ser: obertura d'epòxids quirals per atac amb azides<sup>52</sup>, reaccions d'arilació (tant asimètrica<sup>53</sup> com racèmica<sup>54</sup>), aminacions al·líliques catalitzades per pal·ladi<sup>55</sup>, ús de surfactants quirals<sup>56</sup>, reaccions d'aminotransferència<sup>57</sup>, reaccions d'aminohidroxilació asimètrica<sup>58</sup>, reaccions amb àcids arilborònics<sup>59</sup> i d'altres.

Tot i que els tipus de reaccions esmentades anteriorment en principi poden ser aplicades a la síntesi d'heteroarilglícines, fins aquest moment no s'ha trobat cap exemple a la literatura.

Un mètode molt específic que permet incorporar restes heteroarílics consisteix en utilitzar carbens de *Fisher* (**Esquema 1.10**).<sup>60</sup>



**Esquema 1.10.-** Síntesi d'α-aminoèsters amb complexos de crom amb carbens.

Mitjançant aquest mètode diferents amides terciàries **60** van ser convertides en els corresponents complexos d'aminocarbè i crom **61** per reacció amb  $\text{Na}_2\text{Cr}(\text{CO})_5$  i clorur de trimetilsilà. La fotòlisi d'aquests carbens en metanol o *terc*-butanol va donar lloc als α-aminoèsters **63** amb rendiments elevats i excessos diastereoisomèrics d'entre 50-93%. Tot i això, la complexitat del mètode i la disubstitució del grup amino constitueixen limitacions importants del mètode.

## 1.4 SÍNTESI D' **$\alpha$** -AMINOÀCIDS MITJANÇANT L'ÚS DE SUBSTRATS PROQUIRALS: SÍNTESI ASIMÈTRICA.

Com s'ha pogut constatar en els capítols anteriors, alguns mètodes de síntesi estereoselectiva d' $\alpha$ -aminoàcids impliquen l'ús d'auxiliars ó de catalitzadors quirals. En general, la síntesi de materials enantioenriquits a través de la transformació de substrats proquirals (**síntesi asimètrica**), precisa de la intervenció d'un agent òpticament actiu (utilitzat estequiomètricament o catalíticament) que expressi la seva quiralitat.<sup>61</sup> Per motius econòmics, és aconsellable utilitzar l'entitat quiral en quantitats catalítiques; aquest fet implica l'ús d'un quimocatalitzador (àcid, base o complex quirals) o un biocatalitzador (enzim o microorganisme). Una altra possibilitat consisteix en unir temporalment un auxiliar quiral a un substrat proquiral per poder realitzar transformacions estereoselectives. Un cop finalitat, se separa l'auxiliar quiral (que es pot reciclar) i es recupera el fragment transformat enantio- o diastereo-enriquit. En resum, els mètodes que s'utilitzen en síntesi asimètrica són:

### 1.4.1.- MÈTODES DE 2<sup>a</sup> GENERACIÓ: AUXILIARS QUIRALS

#### 1.4.2.- MÈTODES DE 3<sup>a</sup> GENERACIÓ: CATÀLISI ENANTIOSELECTIVA

1.4.2.1.- Mètodes no enzimàtics.

1.4.2.2.- Mètodes enzimàtics.

### 1.4.1 - MÈTODES DE 2<sup>a</sup> GENERACIÓ: AUXILIARS QUIRALS.

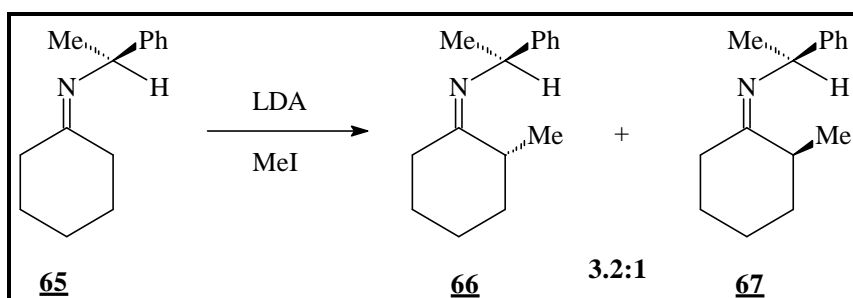
Tot i que la catàlisi enantioselectiva ha experimentat un desenvolupament molt important en els darrers anys, encara és una tècnica aplicable a casos específics, essent els nivells d'estereoselectivitat que s'obtenen molt dependents del tipus de substrat.<sup>61</sup> Per evitar aquests problemes una bona opció consisteix en utilitzar **auxiliars quirals**. Un auxiliar quiral és una molècula quiral que s'enllaça temporalment a un substrat proquiral sobre el que es realitzen transformacions diastereoselectives. Tots els nous centres que s'estableixen tenen una relació diastereoisomèrica amb els de l'auxiliar quiral.

La inducció asimètrica per part de l'auxiliar quiral pot ser deguda a dos mecanismes:<sup>62</sup>

a) Transferència de la quiralitat extra-anular.

El centre estereogènic no està conformacionalment bloquejat per connexió al centre trigonal on té lloc la reacció. Degut a l'ambigüitat conformacional, és difícil predir "a priori", el resultat estereoquímic de la reacció.

Un exemple interessant el configura l'alquilació de la imina **65** procedent de la condensació de la ciclohexanona amb (*S*)-(-)- $\alpha$ -metilbenzilamina (**Esquema 1.11**). En aquest cas només és possible racionalitzar fins a cert punt el resultat, ja que la varietat conformacional de la imina permet l'entrada de l'electròfil per qualsevol de les dues cares possibles.

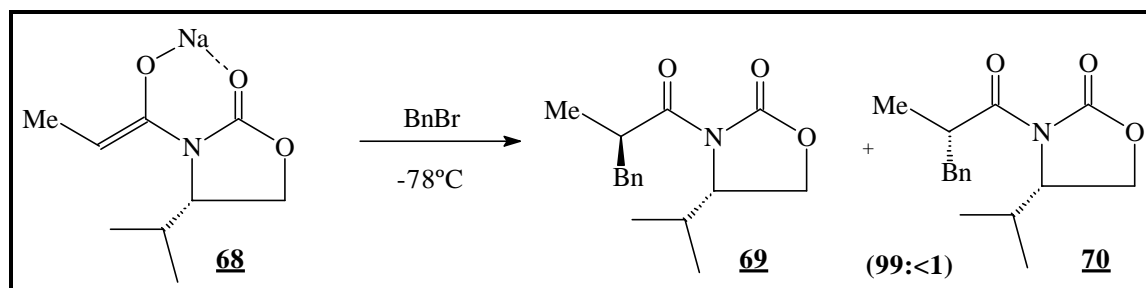


**Esquema 1.11** - Transferència de la quiralitat extra-anular en una imina quiral.

b) Transferència de la quiralitat intra-anular forçada per un quelat.

Encara que, en principi, la unitat estructural que suporta el centre estereogènic no està conformacionalment/configuracionalment fixada respecte el reste de l'enolat, la presència d'un agent quelant fa que el sistema s'organitzi estructuralment. En aquests casos generalment es pot predir o racionalitzar el resultat estereoquímic de la transformació.

Un exemple usual d'aquest tipus de transferència de quiralitat el constitueix la reacció d'alquilació d'enolats quirals del tipus oxazolidin-2-ona<sup>71</sup> (**Esquema 1.12**). En aquests casos, la formació del quelat **68** conformacionalment restringit fa que l'electròfil (en aquest exemple BnBr) reaccioni regioselectivament per una de les dues cares, donant lloc majoritàriament a un dels dos estereoisòmers possibles.



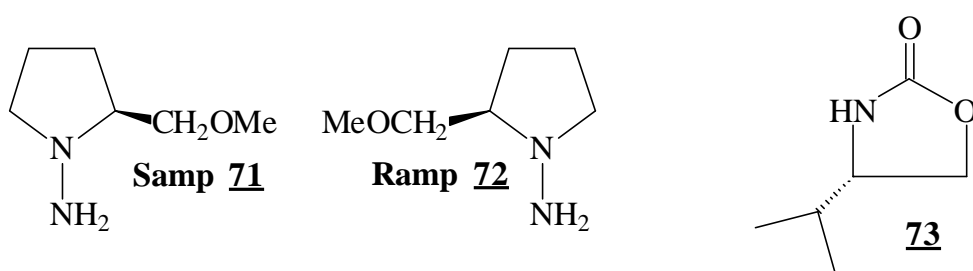
**Esquema 1.12** - Transferència intra-anular de quiralitat forçada per un quelat.

La principal avantatge de l'ús d'auxiliars quirals és que els productes finals que s'obtenen són diastereoisòmers, que es poden purificar per cromatografia o cristal·lització. Un cop finalitzades les transformacions adients, l'auxiliar s'allibera mitjançant un procediment suau recuperant-se el substrat amb un centre estereogènic nou (com a mínim).

Els requeriments més importants dels mètodes basats en auxiliars quirals són:<sup>63</sup>

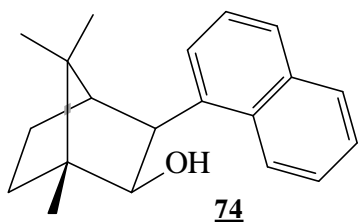
1. Les transformacions han de ser altament estereoselectives ( $de > 90\%$ ) i els processos de purificació dels productes resultants han de ser senzills.
2. L'eliminació de l'auxiliar quiral s'ha de poder portar a terme en condicions suaus, no introduint-se racemització en el nou centre estereogènic. En general, l'auxiliar quiral s'ha de poder reciclar sense pèrdua de puresa enantiomèrica, evitant processos immolatius que destrueixin l'auxiliar quiral durant el procés de separació.
3. Haurien d'estar disponibles els dos enantiòmers purs de l'auxiliar quiral, de forma que es poguessin realitzar transformacions asimètriques amb diferents sentits d'inducció.

La majoria dels auxiliars quirals són productes naturals o bé compostos derivats d'aquests mitjançant transformacions altament eficients. Actualment es disposa d'un gran nombre d'auxiliars quirals comercials o fàcilment sintetitzables. Alguns dels més usuals són:<sup>63</sup>

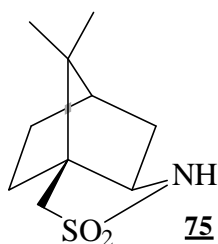


Enders, D. 1984

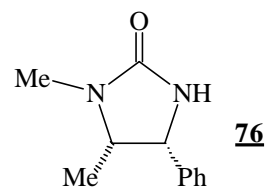
Evans, D.A. 1984



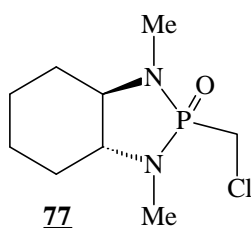
Oppolzer, W. 1987



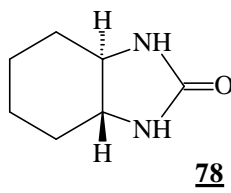
Oppolzer, W. 1987



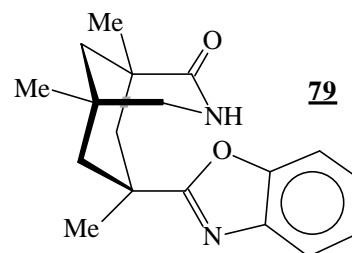
Cardillo, G. 1988



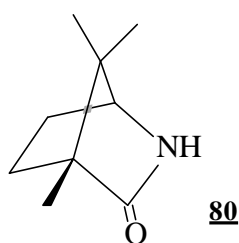
Hanessian, S. 1990



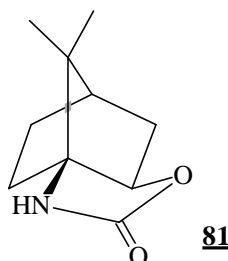
Davies, S.G. 1991



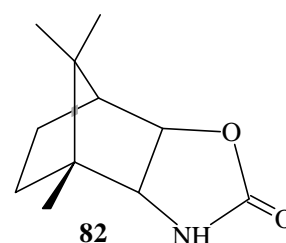
Curran, D.P; Rebek, J. 1991



Boeckman, R.K. 1992



Yan, T-H. 1993



Palomo, C. 1994

Dels auxiliars quirals presentats anteriorment, n'hi ha dos que possiblement s'utilitzen més sovint que la resta en transformacions estereoselectives: les sultames (sultama d'*Oppolzer* **75**) i les oxazolidin-2-ones **73** (auxiliars quirals d'*Evans*).

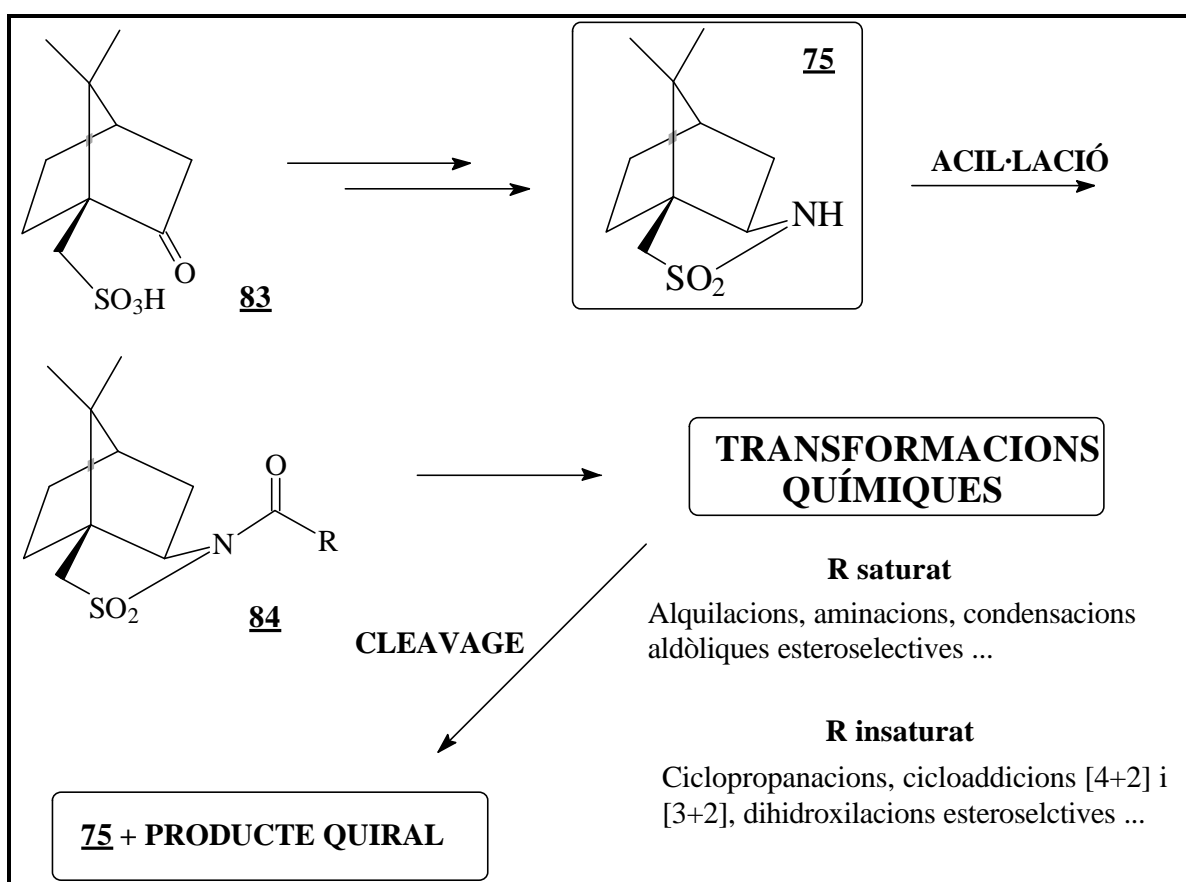
#### 1.4.1.1 CANFORSULTAMA D'*OPPOLZER*.

*Oppolzer i col·laboradors* van desenvolupar l'auxiliar quiral **75** basat en l'esquelet de bornà<sup>64</sup> i fàcilment sintetitzable a partir dels corresponents àcids 10-camforsulfònics **83** enantiomèricament purs (**Esquema 1.13**). Els seus *N*-acil derivats **84** saturats han estat àmpliament utilitzats en alquilacions, aminacions<sup>65</sup> i condensacions aldòliques<sup>66</sup> asimètriques de forma altament estereoselectiva. Les *N*-acilsultames **84** insaturades<sup>67</sup> són substrats adients per



reaccions d'addició estereoselectiva d'organocuprats, ciclopropanacions, cicloaddicions [4+2] i [3+2], dihidroxilacions amb  $\text{OsO}_4$  i addicions radicalàries.<sup>68</sup> Sobre les *N*-acilsultames adients, també es poden portar a terme correctament reaccions d'hetero-*Diels-Alder*.<sup>69</sup>

Després de realitzar qualsevol de les reaccions anteriors, l'auxiliar quirals es pot separar fàcilment tractant els adductes entre d'altres amb solució aquosa de peròxid de liti, donant l'àcid carboxílic, o amb un reductor com ara hidrur de liti i alumini, donant l'alcohol. Aquest auxiliar té com a principals avantatges que els seus derivats acostumen a ser cristal·lins, pel que la purificació dels adductes és senzilla, a més a més que la sultama alliberada **75** és fàcilment reciclable.

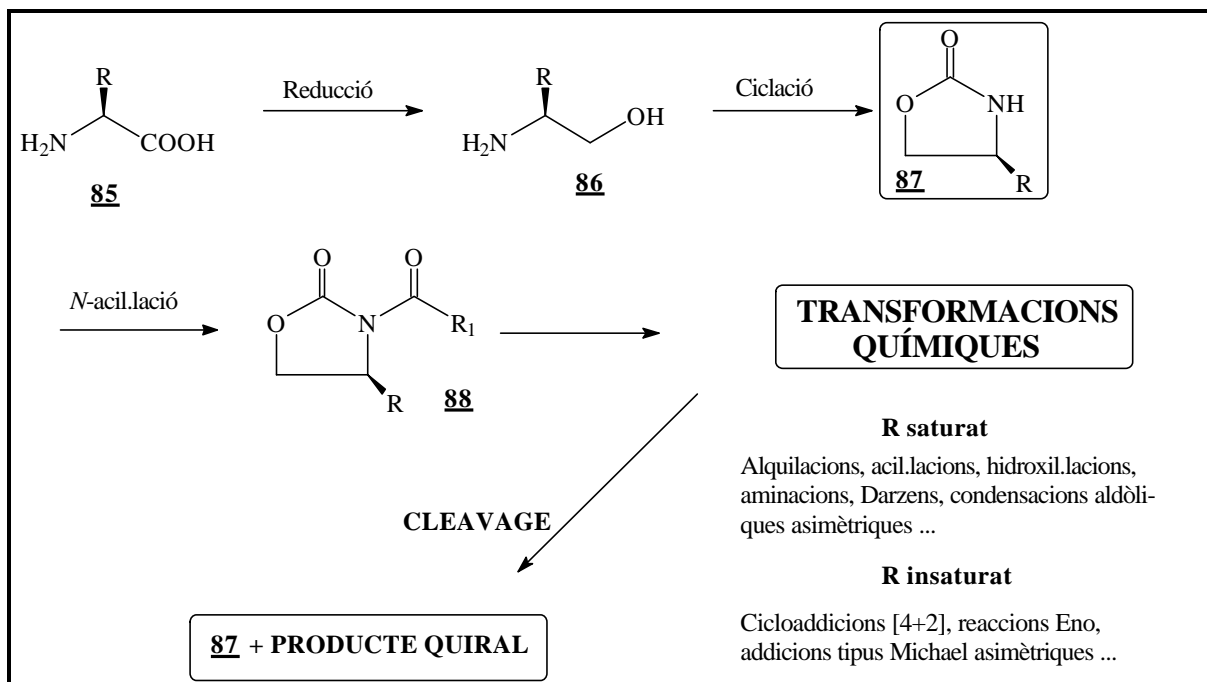


Esquema 1.13 - Síntesi i utilització de la camforsultama d'Oppolzer .

#### 1.4.1.2 AUXILIARS QUIRALS D'EVANS.

*Evans* i col·laboradors van desenvolupar la síntesi i aplicacions de les 1,3-oxazolidin-2-ones quirals **87** de l'Esquema 1.14.<sup>63</sup> Es preparen per acció de fosgè, trifosgè o carbonat de dietil

sobre el valinol, fenilglicinol, fenilalaninol o norefedrina. La reacció de les sals sòdiques o lítiques d'aquests derivats, amb clorurs d'àcid condueix a les *N*-aciloxazolidinones **88**.<sup>70</sup> Els enolats d'aquests darrers compostos han estat àmpliament utilitzats en síntesi asimètrica, podent-se alquilar<sup>71</sup>, acilar<sup>72</sup> i hidroxilar<sup>73</sup> amb elevats nivells d'estereoselectivitat.



Esquema 1.14 - Síntesi i utilització dels auxiliars quirals d'Evans.

Els enolats metàl·lics (Li, Sn, Ti, Zn ó bor) han trobat moltes aplicacions en condensacions aldòliques o *Darzens* asimètriques.<sup>74</sup> Els adductes de la reacció d'aminació són interessants precursors d'aminoàcids.<sup>75</sup> Les *N*-aciloxazolidinones  $\alpha,\beta$ -insaturades<sup>67</sup> s'utilitzen en addicions de *Michael*<sup>76</sup>, en cicloaddicions<sup>77</sup> i en reaccions Eno<sup>78</sup>, sempre amb estereoselectivitats elevades. Partint dels *N*-acil derivats de les oxazolidinones, es poden obtenir cetenes quirals, que poden donar cicloaddicions [2+2] altament estereoselectives utilitzades en la síntesi de  $\beta$ -lactames.<sup>79</sup> Una limitació d'aquests auxiliars quirals és el baix grau d'estereoselectivitat mostrat en algunes reaccions com ara en les cicloaddicions 1,3-dipolars.<sup>80</sup>

L'auxiliar quiral es pot separar del fragment on s'han produït les transformacions estereoselectives anteriors utilitzant reactius i condicions suaus.<sup>70,71</sup>

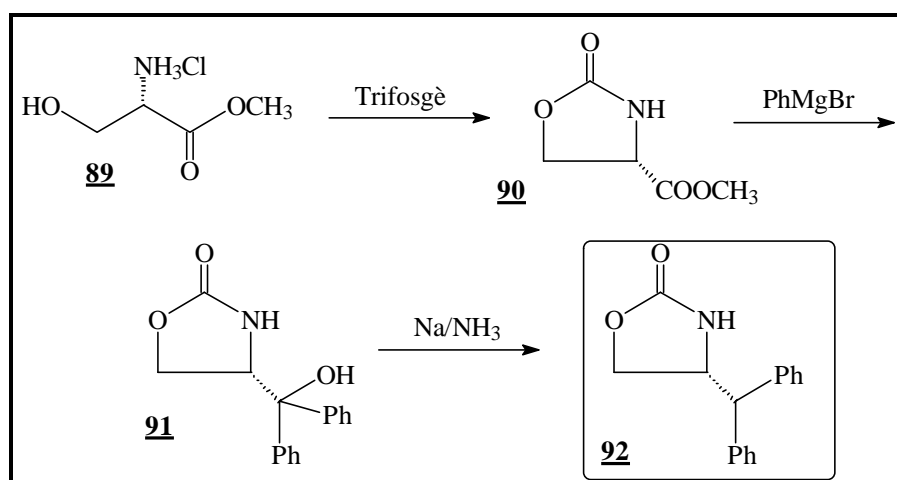
a) Metòxid o etòxid sòdic, per donar ésters metàl·lics o etílics respectivament.<sup>70,71,81</sup>

- b) Hidròxid de liti/peròxid d'hidrogen, per donar àcids carboxílics.<sup>82,84</sup>
- c) Benzilat de liti, per donar ésters benzílics.<sup>70,71</sup>
- d) Hidrur de liti i alumini<sup>70,71</sup> ó borohidrur sòdic<sup>83</sup> per donar alcohols.
- e) Altres reactius.<sup>84</sup>

### 1.4.1.3 ALTRES TIPUS D'AUXILIARS QUIRALS.

Amb estructures similars als auxiliars d'*Evans*, s'han desenvolupat altres auxiliars quirals que proporcionen nivells d'inducció asimètrica excel·lents en diferents tipus de transformacions asimètriques:

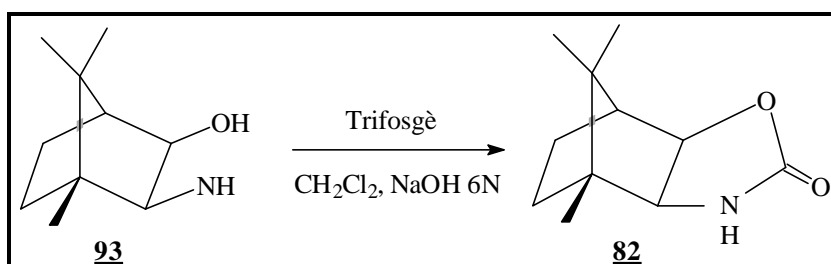
- a) Auxiliar quiral sintetitzat per *Sibi i col·laboradors* (**Esquema 1.15**).<sup>85</sup>



**Esquema 1.15** - Oxazolidin-2-ones quirals de *Sibi*.

La ciclació d'L-serina metilèster amb trifosgè condueix a l'oxazolidina corresponent amb un elevat rendiment (92%). La posterior addició del reactiu de *Grignard* dona lloc a l'alcohol **91** que es desoxigena amb  $\text{Na/NH}_3$  per donar lloc a l'auxiliar quiral **92** òpticament pur amb un 64% de rendiment. El producte final presenta una elevada cristal·linitat i proporciona excel·lents nivells d'estereoselectivtat en diferents tipus de reaccions.<sup>86</sup>

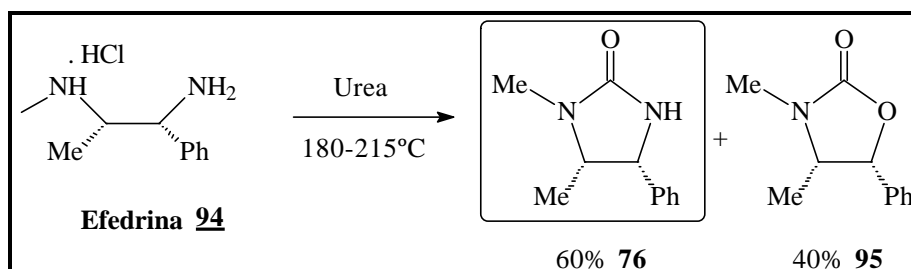
- b) Auxiliar quiral sintetitzat per *Palomo i col·laboradors* (**Esquema 1.16**).<sup>87</sup>



**Esquema 1.16** - Síntesi d'un oxazolidin-2-ona derivada de l'*exo,exo*-2-amino-3-borneol.

La ciclació de l'*exo,exo*-2-amino-3-borneol **93** amb trifosgè condueix al compost **82** amb elevats rendiments. L'oxazolidina així obtinguda es pot utilitzar de forma eficient com auxiliar quirals en processos de formació d'enllaços C-C altament estereoselectius com ara en reaccions d'alquilació i de *Diels-Alder*.

c) Auxiliars quirals tipus imidazolidin-2-ona derivats d'efedrina (**Esquema 1.17**). La ciclació es porta a terme sobre l'efedrina **94** utilitzant urea.<sup>88</sup> Aquest tipus de compostos, ja han estat utilitzats com auxiliars quirals pels grups de *Drewes*<sup>89</sup> i *Cardillo*<sup>90</sup> amb resultats excel·lents.



**Esquema 1.17** - Síntesi d'imidazolidin-2-ones a partir d'efedrina.

Els auxiliars quirals del tipus imidazolidin-2-ona, també es poden obtenir per ciclació de diamines vicinals amb reactius tals com carbonat de dietil<sup>91</sup>, fosgè o trifosgè.<sup>92</sup> Si la ciclació té lloc amb disulfur de carboni o sulfamida, s'obtenen les imidazolidin-2-tiones o -2-sulfones respectives.<sup>93</sup> Ara bé, dins el "pool quirals" no s'hi troben diamines quirals comercials, pel que aquestes acostumen a obtenir-se via reducció d'azidoïmines quirals<sup>92a</sup> o a partir d'aminoàcids.<sup>92b</sup>

#### **1.4.2 - MÈTODES DE 3ª GENERACIÓ: CATÀLISI ENANTIOSELECTIVA.**

### 1.4.2.1 - MÈTODES NO ENZIMÀTICS.

Les reaccions implicades, generalment són transformacions redox o processos de formació d'enllaços C-C.<sup>94</sup> Hi ha tres tipus diferents de catalitzadors: catalitzadors metàl·lics heterogenis, complexos homogenis i àcids i bases quirals solubles. L'habilitat manifesta dels metalls de transició per catalitzar un gran nombre de transformacions de molècules orgàniques es deu a les següents característiques:

- a) Accessibilitat de diferents estats d'oxidació i números de coordinació per part d'un metall en particular.
- b) Habilitat per coordinar grups en un ordre determinat ("template effect") que deriva en una gran estèreo i/o regioselectivitat.
- c) Capacitat d'activar molècules petites (CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>, HCN ...).
- d) Habilitat per establir una gran varietat d'intermedis reactius (hidrur, alquil, aril, i/o alquilidè) via coordinació a través d'enllaços  $\sigma$  i/o  $\pi$ .

Donada les diferents possibilitats existents, és convenient organitzar aquest punt en funció del tipus de reacció i no en funció del tipus de catalitzador. Una primera classificació que es pot establir es presenta a continuació:<sup>94</sup>

#### A) FORMACIÓ ASIMÈTRICA D'ENLLAÇOS C-H.

- 1.- Hidrogenació asimètrica d'olefines.
- 2.- Hidrogenació asimètrica d'enllaços C=O.
- 3.- Catalitzadors heterogenis per hidrogenació d'enllaços C=O.
- 4.- Hidrogenació asimètrica d'enllaços C=N.
- 5.- Hidrogenació Transfer asimètrica.
- 6.- Hidrosililació asimètrica.
- 7.- Isomerització asimètrica.

#### B) FORMACIÓ ASIMÈTRICA D'ENLLAÇOS C-C.

- 1.- Hidroformilació i carbonilació asimètriques.
- 2.- Ciclopropanació asimètrica.
- 3.- Codimerització i ciclodimerització asimètrica d'olefines i diens.

- 4.- Reacció de *Grignard* asimètrica.
- 5.- Addició asimètrica de dialquilzenc a aldehids.
- 6.- Àcids de *Lewis* quirals: reaccions de *Diels-Alder* i Eno asimètriques.
- 7.- Hidrocianació asimètrica.
- 8.- Condensacions catalitzades per bases quirals.
- 9.- Catàlisi de transferència de fase asimètrica.

### C) OXIDACIONS ASIMÈTRIQUES.

- 1.- Epoxidació asimètrica.
- 2.- Sulfoxidació asimètrica.
- 3.- Dihidroxilació asimètrica d'olefines.

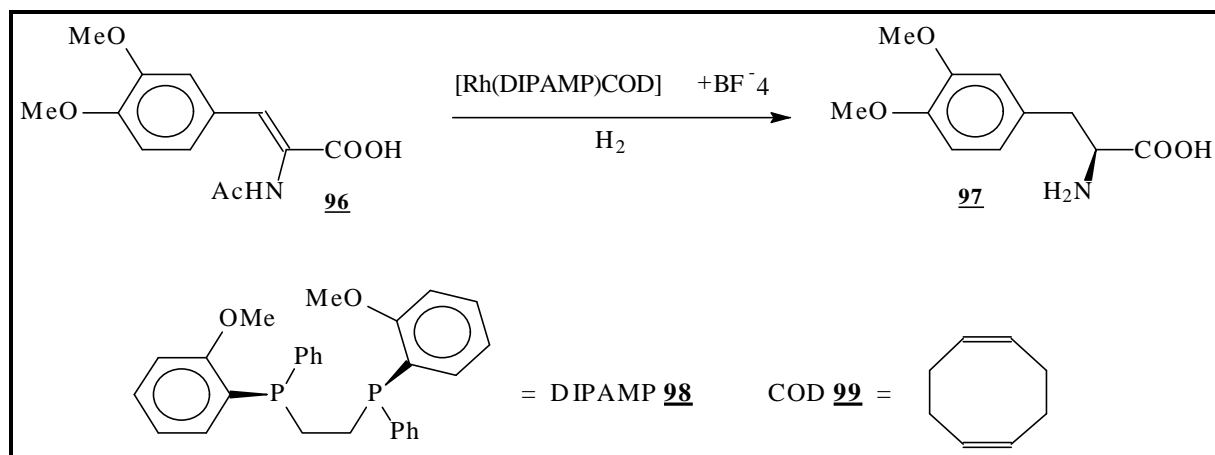
### D) APLICACIONS MODERNES COM ARA L'AUTOCATÀLISI ASIMÈTRICA.

Seguidament, i per tal de donar algun exemple concret, es presenten algunes aplicacions pertanyents als grups anteriors.

- a) Formació asimètrica d'enllaços C-H: hidrogenació asimètrica d'olefines.
- b) Formació asimètrica d'enllaços C-C: catàlisi de transferència de fase.

#### a) Hidrogenació asimètrica d'olefines.<sup>4,94</sup>

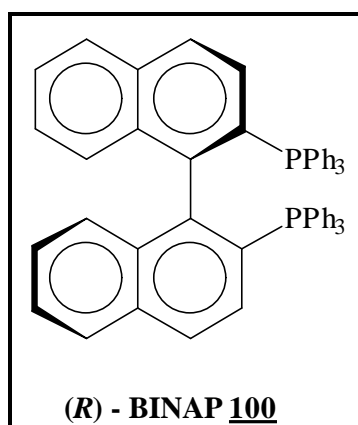
Té el seu origen en el catalitzador soluble de *Wilkinson* modificat amb fosfines quirals, que va ser utilitzat en el procés *Monsanto* d'obtenció d'L-DOPA **97**, comercialitzat als anys 70 (**Esquema 1.18**). Tot i això, amb els lligants inicials només un nombre relativament petit d'alquens podia ser reduir amb elevada enantioselectivitat. La introducció de les binaftilbisfosfines (BINAP) (**Esquema 1.19**) per part de *Noyori* l'any 1980, junt amb la seva complexació, en particular amb el ruteni, ha donat lloc a catalitzadors homogenis versàtils per a la reducció d'alquens i cetones.



Esquema 1.18 - Procés *Monsanto* per a la síntesi d'L-Dopa.

El lligant quiral BINAP **100**, en virtut de la seva simetria  $C_{2v}$ , minimitza el nombre d'intermedis diastereoisomèrics a través dels que transcorre la reducció. Però no es en la reducció d'alquens sinó en la de cetones on els catalitzadors Ru-BINAP tenen una major eficàcia. No només són bones les enantioselectivitats (>90%), sinó que els rendiments i les relacions substrat/catalitzador (200:1) també ho acostumen a ser.

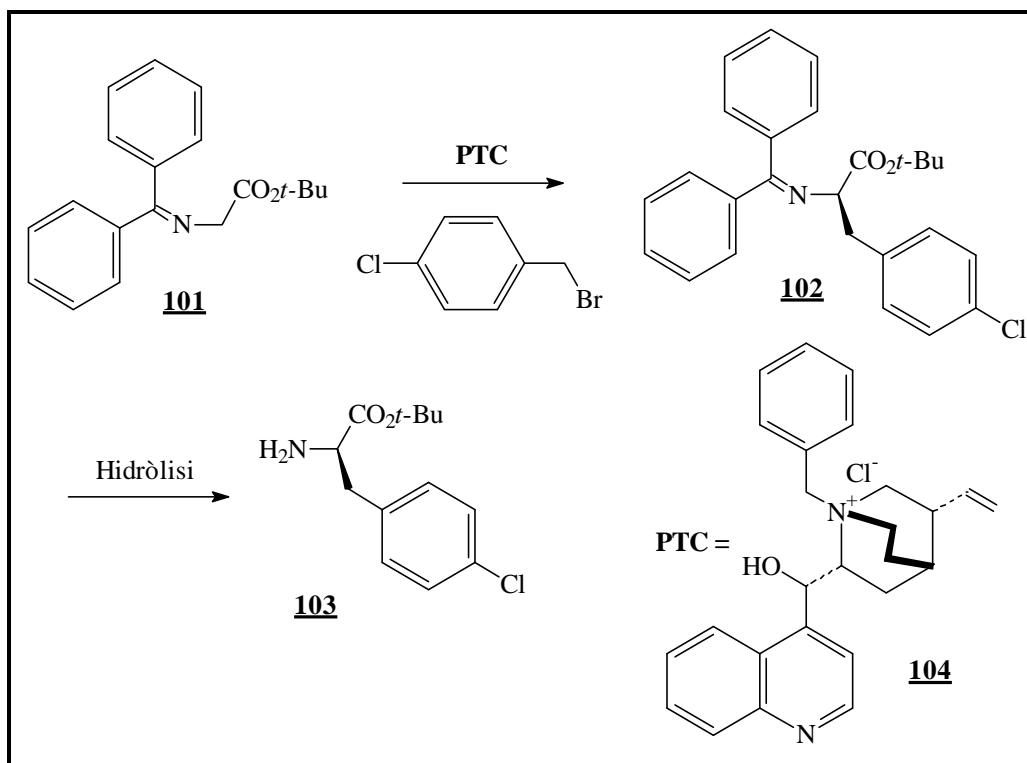
El llevat també es pot utilitzar per reduir cetones amb els mateixos nivells d'enantioselectivitat, però les reaccions catalítiques es poden portar a terme a gran escala i emprant concentracions de substrat superiors. Una altra avantatja és que el producte es pot obtenir en les dues formes enantiomèriques emprant l'*R* o l'*S*-BINAP. El problema és que es necessita l'equipament adient per a hidrogenacions a alta pressió i també que els catalitzadors acostumen a ser molt sensibles a l'aire.



Esquema 1.19 - (*R*)-BINAP.

b) Catàlisi de transferència de fase.<sup>94</sup>

Recentment, *O'Donnell i col·laboradors*<sup>95</sup> han portat a terme l'alquilació de la base de *Schiff* **100** per aconseguir la síntesi de l'aminoàcid **102** (**Esquema 1.20**). Tot i que si es compara amb altres mètodes l'excés enantiomèric del producte alquilat és baix (66%), la recristal·lització final condueix al producte objectiu òpticament pur.



**Esquema 1.20.-** Síntesi d'aminoàcids per catàlisi de transferència de fase asimètrica.

#### 1.4.2.2 - MÈTODES ENZIMÀTICS (BIOCATALITZADORS).

En aquest apartat s'hi poden trobar transformacions realitzades per microorganismes o per enzims aïllats. Aquests sistemes biològics acostumen a ser complexos però es poden considerar de forma més senzilla com mètodes per a reduir, oxidar etc. Ara bé, de totes les aplicacions possibles, moltes es basen en la diferenciació entre dos enantiòmers, estereoisòmers o d'altres molècules que ja tenen una certa quiralitat; no és molt senzill trobar casos en els que s'indueixi quiralitat a substrats proquirals. Les avantatges i limitacions d'aquests mètodes es resumeixen a la **Taula 1.2.**<sup>62,94</sup>



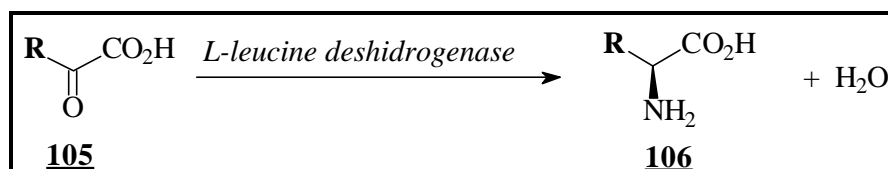
**Taula 1.2** - Avantatges i limitacions dels biocatalitzadors.

AVANTATGES	LIMITACIONS
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Marge d'aplicació molt ampli.</li> <li>2. Catalitzadors molt eficaços.</li> <li>3. Respecten el medi ambient.</li> <li>4. Reaccionen en condicions suaus.</li> <li>5. Accepten un marge ampli de substrats.</li> <li>6. Donen transformacions que no s'aconsegueixen per mètodes químics.</li> <li>7. Les transformacions són quimio-, regio-, diastereo- i enantioselectives.</li> <li>8. Es pot modular la velocitat i la selectivitat.</li> <li>9. Es poden descobrir noves activitats.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Els enzims només es troben en una forma enantiomèrica a la naturalesa.</li> <li>2. El preu i la disponibilitat dels enzims.</li> <li>3. Requereixen paràmetres experimentals limitats.</li> <li>4. Exhibeixen la major activitat catalítica en medi aquós.</li> <li>5. Sistemes propensos a la inhibició.</li> <li>6. Pot ser necessari el reciclatge del cofactor.</li> <li>7. Els enzims poden provocar al·lèrgies.</li> <li>8. Els microorganismes poden ser nocius.</li> </ol>

Aquests mètodes tenen un gran nombre d'aplicacions industrials. Alguns exemples clàssics són els que es presenten a continuació:<sup>94</sup>

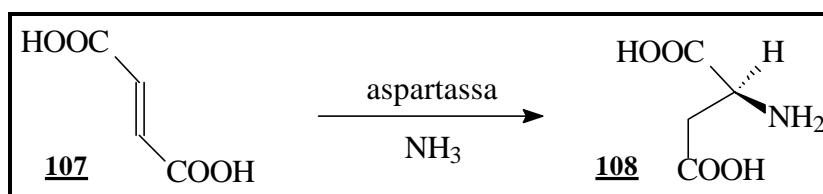
#### a) Aminacions reductives.

L'**Esquema 1.21** mostra un exemple clàssic com és el mètode d'obtenció d' $\alpha$ -aminoàcids comercialitzat per *Degussa*.

**Esquema 1.21** - Síntesi d' $\alpha$ -aminoàcids per aminació reductiva.

#### b) Addició d'amoníac.

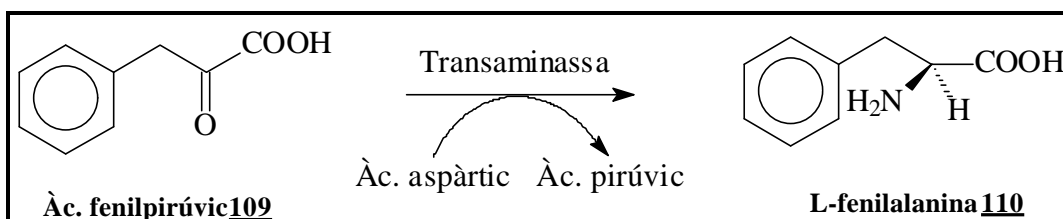
La producció d'àcid aspàrtic **108** (**Esquema 1.22**) és un important exemple industrial que utilitza l'addició enzimàtica d'amoníac a un substrat proquiral com és l'àcid fumàric **107**. És possible immobilitzar l'enzim i retenir pràcticament tota la seva activitat (97%); la vida mitja d'aquest enzim immobilitzat s'estima entre 3 i 4 anys.



**Esquema 1.22** - Síntesi d'àcid aspàrtic per addició d'amoníac.

### c) Transaminació.

La producció a gran escala d'L-fenilalanina **110** desenvolupada per *Purification Engineering* i descrita a l'**Esquema 1.23** implica la transaminació d'àcid aspàrtic a àcid pirúvic.



**Esquema 1.23** - Síntesi d'L-fenilalanina per transaminació.

## 1.5 OBJECTIUS.

Dins el context de la importància de la síntesi asimètrica i del productes enantiomèricament purs (molt especialment dels  $\alpha$ -aminoàcids), els objectius proposats en la present tesi doctoral han estat els següents:

1. Síntesi de nous auxiliars quirals derivats d' $\alpha$ -aminoàcids de cara a la seva aplicació a la síntesi asimètrica d'aminoàcids no naturals.
2. Determinació del nivell d'inducció asimètrica aportat per l'auxiliar quiral sintetitzat mitjançant la seva aplicació a diferents transformacions tals com:
  - Alquilacions asimètriques.
  - Reaccions tipus *Reformatsky* amb  $\text{SmI}_2$ .
  - Addicions de *Michael* amb tioàcids.
  - Reaccions de ciclopropanació amb diazometà.
  - Altres reaccions tals com *Baylis-Hillman* o *Diels-Alder*.
3. Síntesi estereoselectiva d' $\alpha$ -aminoàcids no naturals mitjançant l'auxiliar quiral i seguint tres noves estratègies:
  - Ús d'una nitro cetena ditiocetal.
  - Reaccions d'aminació electrofílica amb DPPA.
  - Reaccions d'arilació amb  $\text{SmI}_2$ .
4. Síntesi d'heteroarilaminoàcids (especialment pirimidinilglicines) mitjançant l'ús de:
  - cetones acetilèniques derivades d'aldehid de *Garner*.
  - cetones acetilèniques derivades d'aldehid de *Lajoie* utilitzant la funcionalitat ortoèster com àcid carboxílic emmascarat.
5. Aplicació de compostos obtinguts en els punts anteriors com a "building-blocks" per a la síntesi de productes de possible interès farmacològic

Portar a terme estudis teòrics a nivell semiempíric AM1 en tots els punts que així ho requereixin.

## 2. RESULTATS I DISCUSSIÓ.

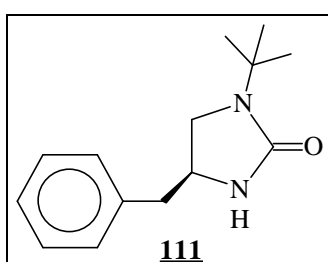
---

<b>2.1 SÍNTESI D'AUXILIARS QUIRALS DERIVATS D'<math>\alpha</math>-AMINOÀCIDS.....</b>	<b>41</b>
2.1.1 SÍNTESI D'UN AUXILIAR QUIRAL DERIVAT D'L-FENILALANINA.....	41
2.1.2 SÍNTESI D'UN AUXILIAR QUIRAL DERIVAT D'L-SERINA.....	51
<b>2.2 UTILITZACIÓ DE (4S)-4-BENZIL-1-(<i>terc</i>-BUTIL)IMIDAZOLIDIN-2-ONA (111) COM AUXILIAR QUIRAL EN SÍNTESI ASIMÈTRICA.....</b>	<b>56</b>
2.2.1 REACCIONS D'ALQUILACIÓ ASIMÈTRICA .....	56
2.2.2 REACCIONS TIPUS <i>REFORMATSKY</i> AMB IODUR DE SAMARI(II).....	64
2.2.3 ADDICIONS TIPUS <i>MICHAEL</i> D'ÀCID TIOBENZÒIC.....	75
2.2.4 REACCIONS DE CICLOPROPANACIÓ AMB DIAZOMETÀ I ACETAT DE PAL·LADI .....	86
2.2.5 UTILITZACIÓ DELS <i>N</i> -ACIL DERIVATS $\alpha,\beta$ -INSATURATS DE (4S)-4-BENZIL-1-( <i>terc</i> - BUTIL)IMIDAZOLIDIN-2-ONA (111) EN REACCIONS DE <i>BAYLIS-HILLMAN</i> I <i>DIELS-ALDER</i> ASIMÈTRIQUES.....	94

## 2.1 SÍNTESI D'AUXILIARS QUIRALS DERIVATS D' $\alpha$ -AMINOÀCIDS.

### 2.1.1 SÍNTESI D'UN AUXILIAR QUIRAL DERIVAT D'L-FENILALANINA.

El primer objectiu proposat en el present estudi ha consistit en la síntesi de l'auxiliar quiral (4*S*)-4-benzil-1-(*terc*-butil)imidazolidin-2-ona **111** (**Esquema 2.1**) a partir d'L-fenilalanina òpticament pura.



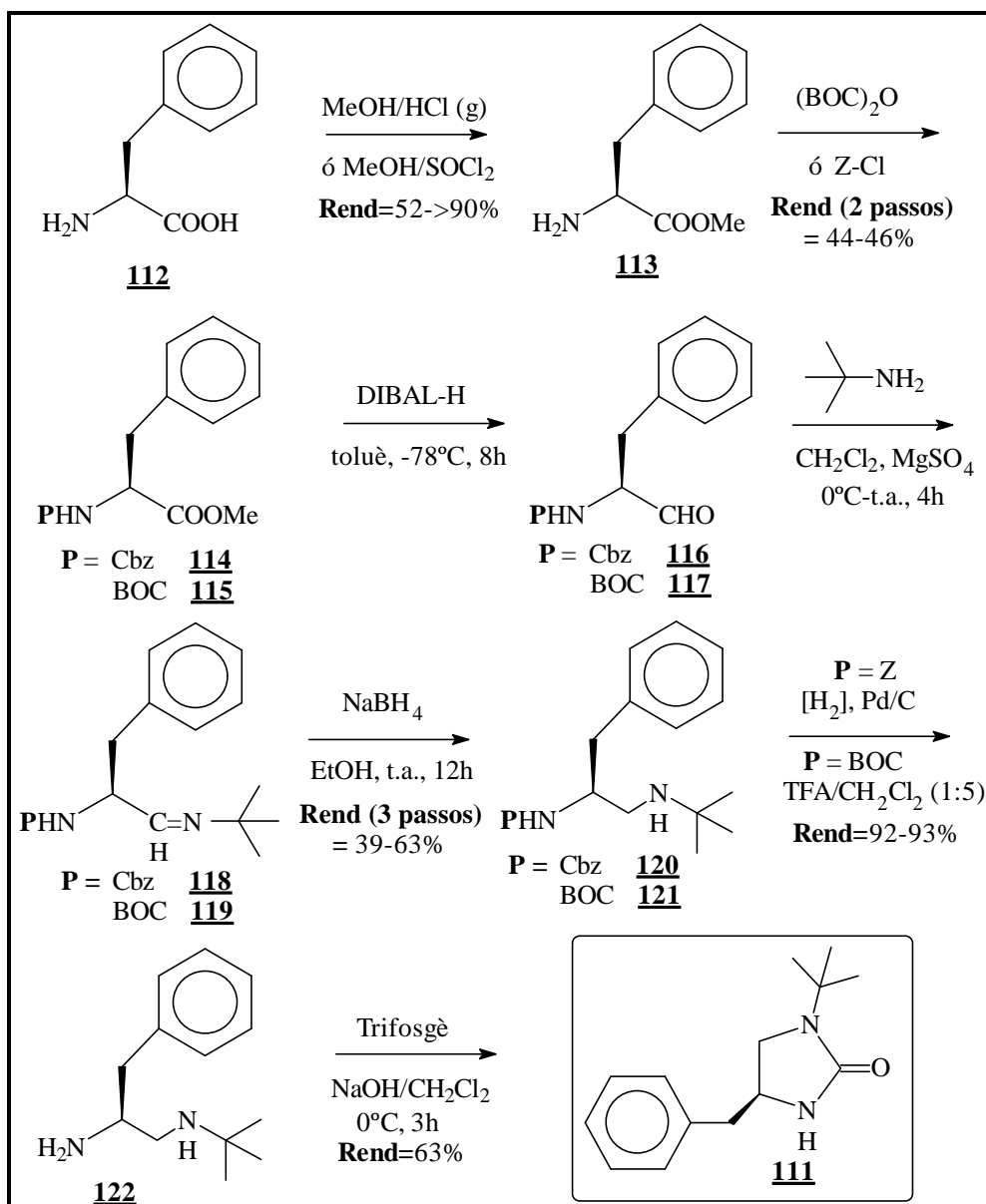
**Esquema 2.1** - Auxiliar quiral objectiu.

Els motius principals d'haver escollit aquest tipus d'estructura són els següents:

1. Existeixen estudis previs d'estructures molt similars que s'utilitzen com auxiliars quirals amb excel·lents resultats.<sup>93,96,155</sup>
2. Existeix la possibilitat d'incorporació a una reïna polimèrica.<sup>118</sup>

S'ha escollit un  $\alpha$ -aminoàcid com a producte de partida quiral ja que són productes comercialment assequibles i estan disponibles en les dues configuracions, D i L. Aquest darrer punt és especialment important ja que, utilitzant aquests materials de partida es poden obtenir els dos enantiòmers de l'auxiliar quiral desitjat amb gran puresa òptica, sempre i quan no es produeixi epimerització en el transcurs de la ruta sintètica.

S'han estudiat diferents procediments de síntesi del compost **111** amb diferents resultats. La primera aproximació sintètica ha consistit en el procediment detallat a l'**Esquema 2.2**.



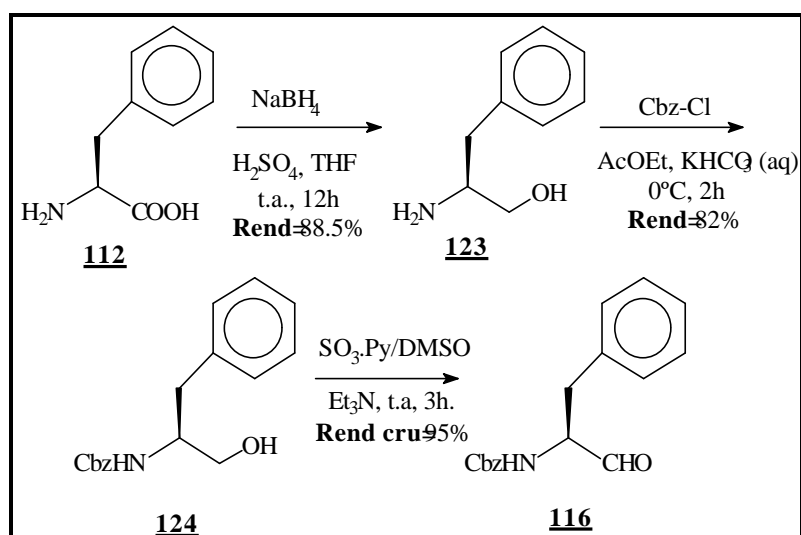
Esquema 2.2 - Esquema sintètic de (4S)-4benzil-1-(terc-butil)imidazolidin-2-ona **111**.

Dels diferents procediments d'esterificació d'L-fenilalanina **112** assajats, la saturació de metanol anhidre amb àcid clorhídric gasós (fins una concentració final 4-5N) ha demostrat ser el mètode més efectiu, obtenint-se el compost **113** amb un rendiment  $>90\%$ . La utilització d'una barreja de metanol anhidre i clorur de tionil també ha conduït a l'aminoèster esperat si bé amb un rendiment sensiblement inferior (52%).

De forma molt semblant, l'esterificació d'L-fenilalanina utilitzant etanol i clorur de tionil ha donat lloc a l'èster etílic amb un rendiment pràcticament idèntic al cas anterior amb metanol.

La posterior protecció del grup amino en forma de carbamat, bé amb clorur de benziloxicarbonil (Cbz-Cl)<sup>97</sup> o bé amb di-*tert*-butildicarbonat ((BOC)<sub>2</sub>O)<sup>98</sup>, ha conduït als compostos **114** i **115** amb rendiments globals (esterificació SOCl<sub>2</sub>/MeOH + protecció) del 46% i 44% respectivament. El pas clau de la seqüència sintètica ha consistit en la transformació de **114** i **115** en els corresponents aldehids protegits **116** i **117**.<sup>99</sup> Aquesta transformació s'ha portat a terme utilitzant DIBAL-H al 15% en toluè. Els experiments realitzats han posat de manifest la importància del tipus de dissolvent en què es troba el reactiu: és aconsellable que el DIBAL-H estigui en solució d'hexà o toluè, ja que si el dissolvent és THF la velocitat de reacció disminueix dràsticament. També és essencial que la temperatura de reacció sigui sempre inferior a -65°C per tal d'evitar sobrereducions a l'alcohol i que l'eliminació a pressió reduïda del toluè emprat en la reacció es faci a T<40°C; a temperatures superiors es produeix racemització, que també té lloc si es purifica el producte per cromatografia en columna amb SiO<sub>2</sub>.<sup>100</sup>

Una alternativa estudiada per a l'obtenció de l'aldehid **116** ha consistit en l'oxidació d'*Swern* de fenilalaninol *N*-Cbz protegit **124** mitjançant un complex de triòxid de sofre en piridina (**Esquema 2.3**).



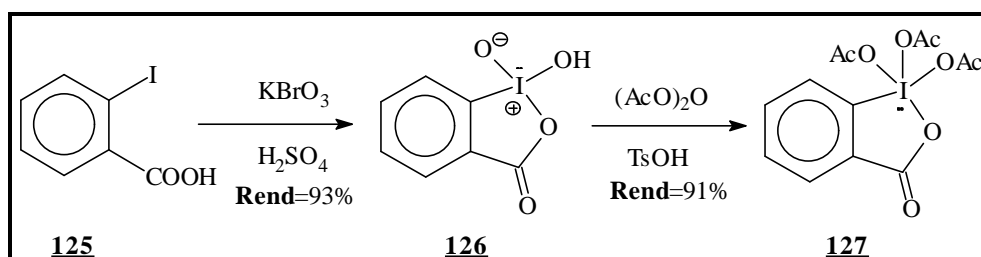
**Esquema 2.3** - Síntesi de Cbz-L-fenilalaninal **116**.

La reducció d'L-fenilalanina **112** amb borà generat "in situ" per reacció entre àcid sulfúric i borohidrur sòdic, ha donat lloc al fenilalaninol **123** enantiomèricament pur amb un rendiment

elevat (88%). Aquest mètode, desenvolupat per *Masamune i col·laboradors*<sup>101</sup>, es pot aplicar tant a aminoàcids amb el grup amino protegit com lliure amb rendiments similars.

La posterior protecció del grup amino de **123** amb clorur de benziloxicarbonil ha conduït a l'aminoalcohol **124** (Rend=73%) que s'ha oxidat fins l'aldehid **116** amb un complex de triòxid de sofre en piridina utilitzant DMSO com a dissolvent.<sup>102</sup> El Cbz-fenilalaninal **116** s'ha obtingut amb un rendiment del cru del 95%.

La utilització de periodinà de *Dess-Martin* **127**<sup>103</sup> (preparat segons l'**Esquema 2.4**) o persulfat potàssic (*Oxone*<sup>®</sup>)<sup>104</sup> com agents oxidants enlloc del triòxid de sofre en piridina ha donat resultats negatius, recuperant-se en tots dos casos els productes de partida inalterats.



**Esquema 2.4** - Síntesi de periodinà de Dess-Martin.

Un cop sintetitzats els aldehids protegits **116** i **117**, s'han condensat fàcilment amb *tert*-butilamina en diclorometà anhidre (en presència de sulfat magnèsic com agent deshidratant) per donar lloc a les imines **118** i **119** respectivament.<sup>105</sup>

La reducció de **118** i **119** amb borohidruir sòdic en etanol absolut ha permès obtenir les diamines vicinals protegides **120** i **121** amb rendiments globals en els tres passos (reducció éster a aldehid+condensació+reducció imina) moderats (63% i 39% respectivament).

La diamina **120** s'ha purificat segons els tres mètodes descrits a la **Taula 2.1**:

**Taula 2.1** - Purificació de l'*N*-Cbz-diamina **120**.

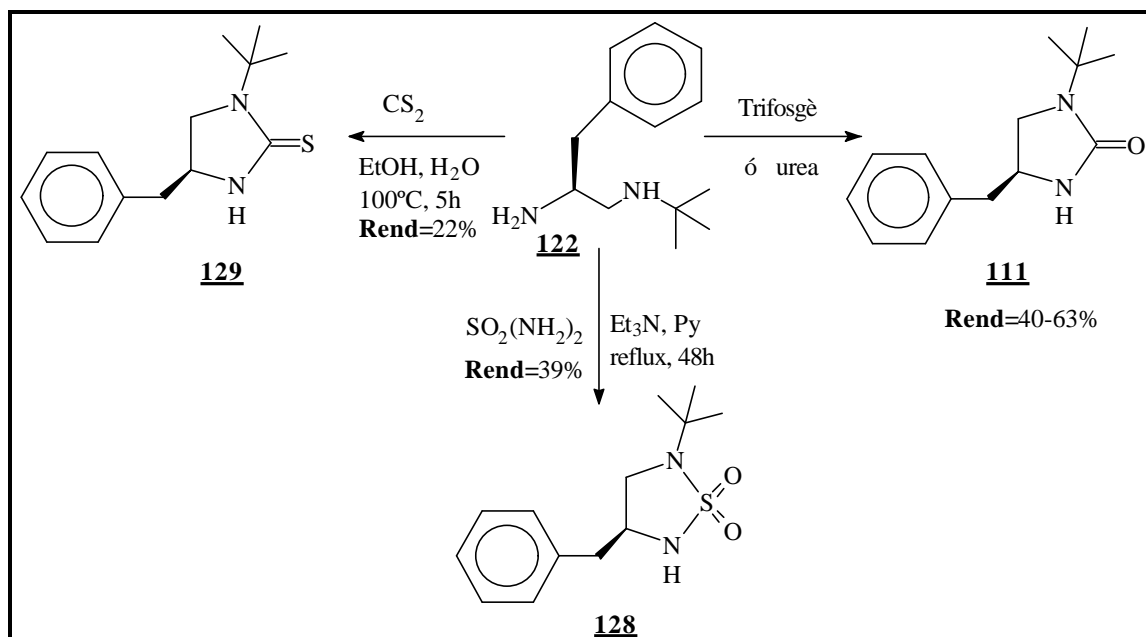
Mètode de purificació	Rendiment global
-----------------------	------------------



<b>(Reducció+condensació+reducció)</b>	
Recristal·lització d'alcohol isopropílic	63%
Cromatografia amb SiO <sub>2</sub> (hexà/AcOEt)	63%
Formació de clorhidrat	58%

Els grup protectors s'han eliminat quantitativament mitjançant hidrogenòlisi amb Pd/C en MeOH<sup>97</sup> (rend = 92%) o bé amb una barreja TFA/diclorometà<sup>98</sup> (rend = 93%) en el cas de **120** i **121** respectivament.

La diamina **122** obtinguda després de l'etapa de desprotecció s'ha fet reaccionar amb diferents reactius per tal d'obtenir els corresponents heterocicles (**Esquema 2.5**).



**Esquema 2.5** - Síntesi de (4S)-4-benzil-1-(terc-butil)imidazolidin-2-ona **111**, -sulfona **128** i -tiona **129**.

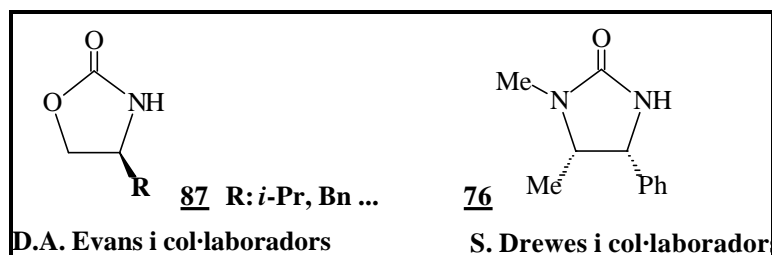
Per sintetitzar l'auxiliar quiral **111** s'ha utilitzat trifosgè<sup>106</sup> (un substitut del fosgè menys perillós) en un sistema bifàsic diclorometà/NaOH 5N.<sup>87</sup> Aquest ha estat el mètode utilitzat en la síntesi de **111** a gran escala, ja que permet obtenir el compost desitjat en condicions suaus i amb un rendiment moderat (63%).

També s'han assajat altres mètodes de ciclació per tal d'obtenir el compost **111**:

1.- Amb trifosgè, diclorometà i trietilamina a  $-78^{\circ}\text{C}$  (mètode desenvolupat per *Sibi i col·laboradors*<sup>85</sup>). Aquest mètode però, és complex i transcorre amb un rendiment lleugerament inferior al procediment descrit anteriorment (53%).

2.- Amb urea a  $200^{\circ}\text{C}$  en un recipient hermèticament tancat. És un mètode senzill i ràpid que condueix a l'adducte cíclic de forma neta i òpticament pura però amb un rendiment baix (40%).<sup>107</sup>

El rendiment global de la síntesi de la imidazolidin-2-ona **111** ha estat d'un 30% i ha tingut lloc en 7 etapes. L'adducte final de reacció és similar als auxiliars quirals d'*Evans* **87**<sup>108</sup> i molt semblant a les imidazolidin-2-ones **76** derivades d'efedrina, utilitzades pels grups de *Cardillo*<sup>109</sup> i *Drewes*<sup>110</sup> (**Figura 2.1**).



**Figura 2.1.-** Exemples de diferents auxiliars quirals.

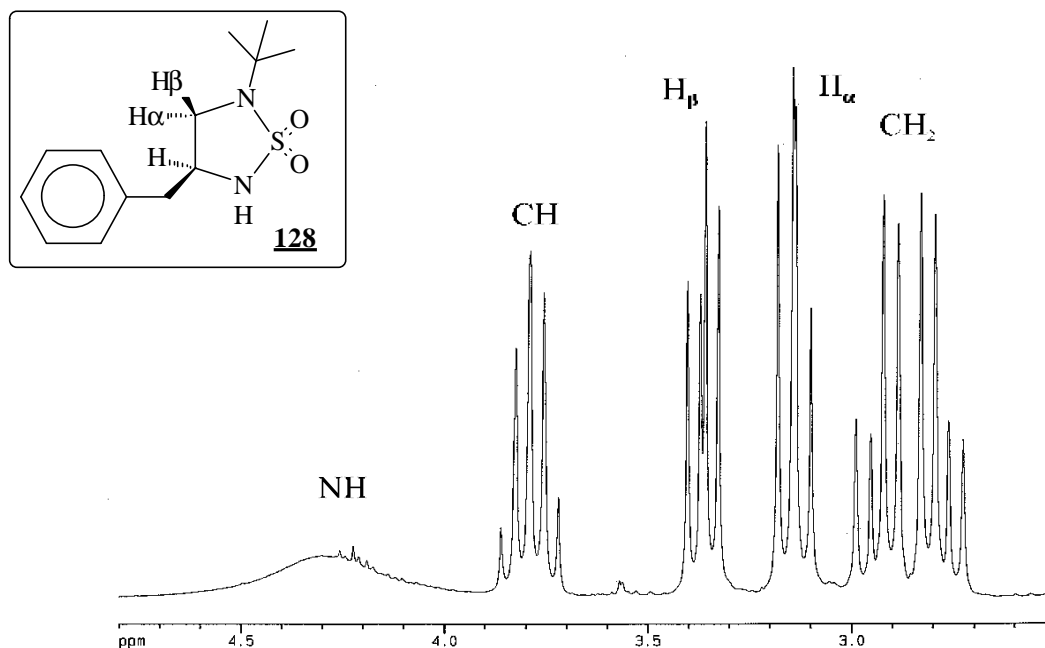
La diamina **122** també s'ha fet reaccionar amb sulfamida i disulfur de carboni per tal d'obtenir la imidazolidin-2-sulfona<sup>111</sup> **128** (Rend=39%) i la imidazolidin-2-tiona<sup>112</sup> **129** (Rend=22%) respectivament (**Esquema 2.5**). La síntesi d'aquests dos compostos no ha estat optimitzada, i únicament s'ha portat a terme en una ocasió per tal de caracteritzar els adductes finals.

L'estructura dels adductes **111**, **128** i **129** ha estat elucidada mitjançant estudis d'RMN ( $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ ), espectroscòpia d'IR i espectroscòpia de masses. Una característica interessant observada en els estudis de  $^1\text{H}$ -RMN sobre els adductes cíclics ha estat la presència de protons diastereotòpics. En el cas de **111** i **129**, el metilè constituent de l'anell ciclopentànic dona lloc a dos grups de senyals: el protó que es troba en el mateix costat que el reste benzílic (posició  $\beta$  segons nomenclatura estereoquímica per esteroides<sup>61</sup>) dona lloc a un grup de senyals que presenten un desplaçament químic més petit (en ppm) que el grup de senyals generat pel protó  $\alpha$  situat en el costat oposat al reste benzil. L'assignació dels grups de senyals s'ha portat a terme considerant

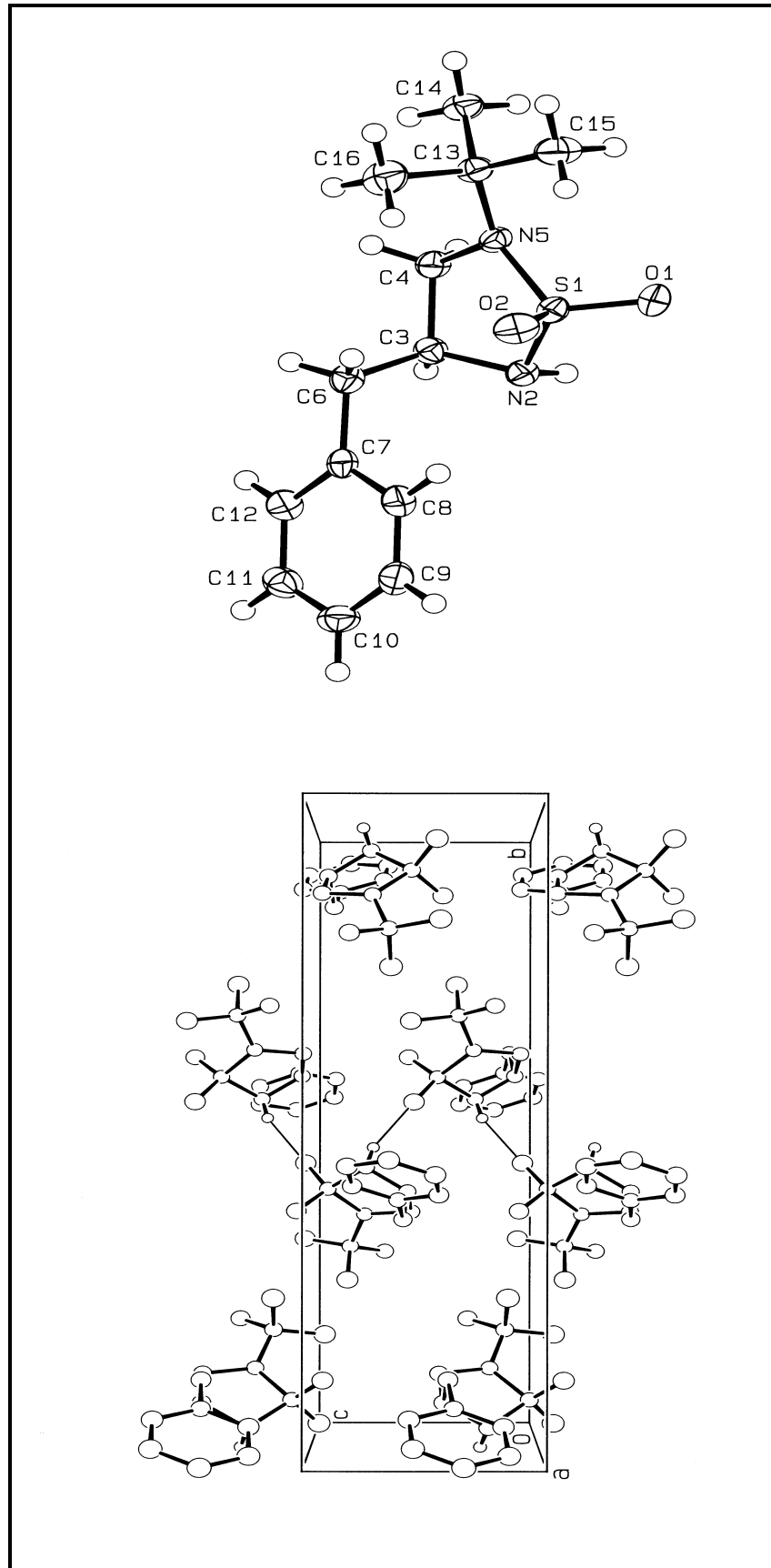
que en aquest cas els acoblaments de protons en *cis* ha de tenir un valor superior als acoblaments de protons en *trans*.

Curiosament, en el cas de la sulfona **128**, l'ordre anterior s'inverteix, observant-se el protó  $\beta$  a freqüències més elevades. Una possible explicació d'aquest fet cal trobar-lo en l'efecte anisotròpic provocat per la presència de la funcionalitat  $\text{SO}_2$ . El desapantallament que sofreix el protó  $\beta$  provoca una variació del desplaçament químic cap camps més baixos (ppm majors).

Compost	Protó	Desplaçament (ppm)	Tipus senyal	Constant acoblament
<b>111</b>	$\text{H}_\alpha$	3.415	dd	$J = 8.4$
	$\text{H}_\beta$	3.070	dd	$J = 8.4, J' = 6.2$
<b>129</b>	$\text{H}_\alpha$	3.683	dd	$J = 9.4$
	$\text{H}_\beta$	3.387	dd	$J = 9.4, J' = 6.5$
<b>128</b>	$\text{H}_\beta$	3.369	dd	$J = 8.8, J' = 6.3$
	$\text{H}_\alpha$	3.143	dd	$J = 8.8, J' = 7.5$



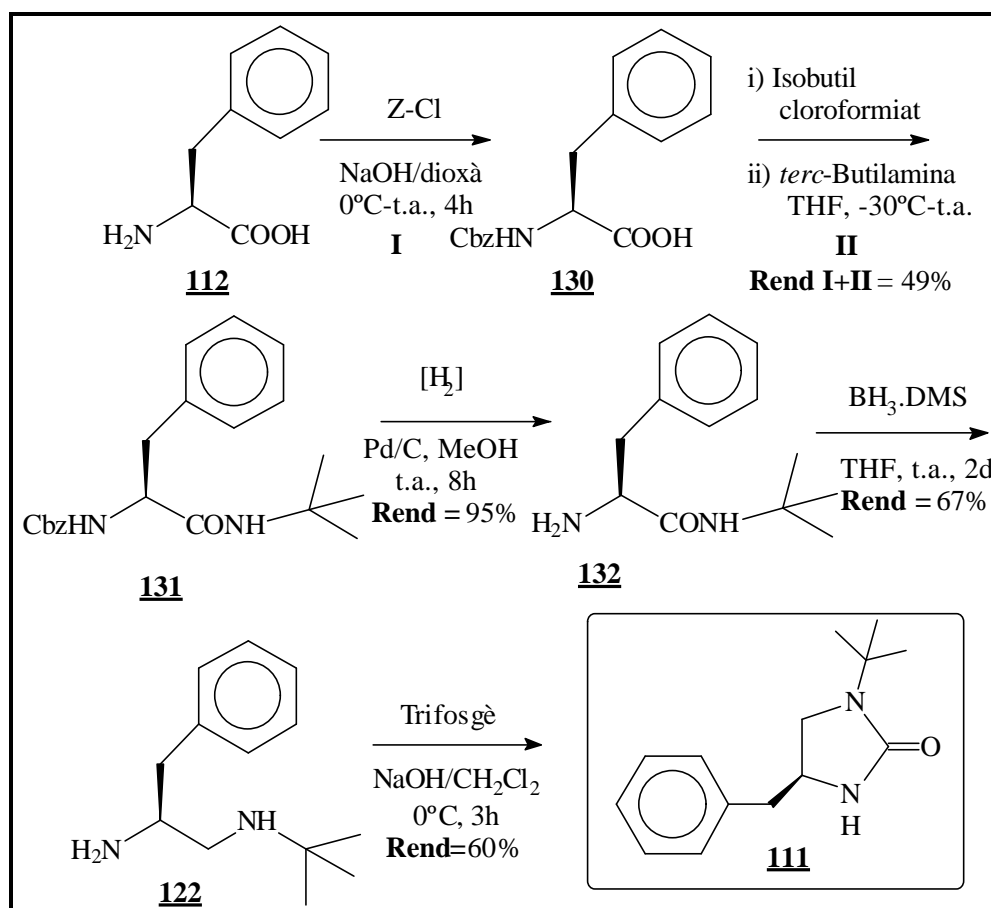
En el cas del compost **128** l'estructura postulada s'ha confirmat per difracció de raigs X (**Figura 2.2**), dictaminant-se, a més a més, que el monocristall estudiat és òpticament pur (configuració absoluta *S*).



**Figura 2.2** - ORTEP-plot i empaquetament de (4*S*)-4-benzil-1-(*tert*-butil)imidazolidin-2-sulfona **128**.

Apart del procediment sintètic d'obtenció de **111** presentat a l'**Esquema 2.2**, s'han estudiat dos procediments alternatius:

**PROCEDIMENT A.** La clau d'aquest procediment consisteix en l'obtenció de la diamina **122** per reducció de l'amida **132** utilitzant complex de borà en dimetilsulfur (**Esquema 2.6**).<sup>113</sup>



**Esquema 2.6** - Síntesi de (4*S*)-4-benzil-1-(*tert*-butil)imidazolidin-2-ona **111**.

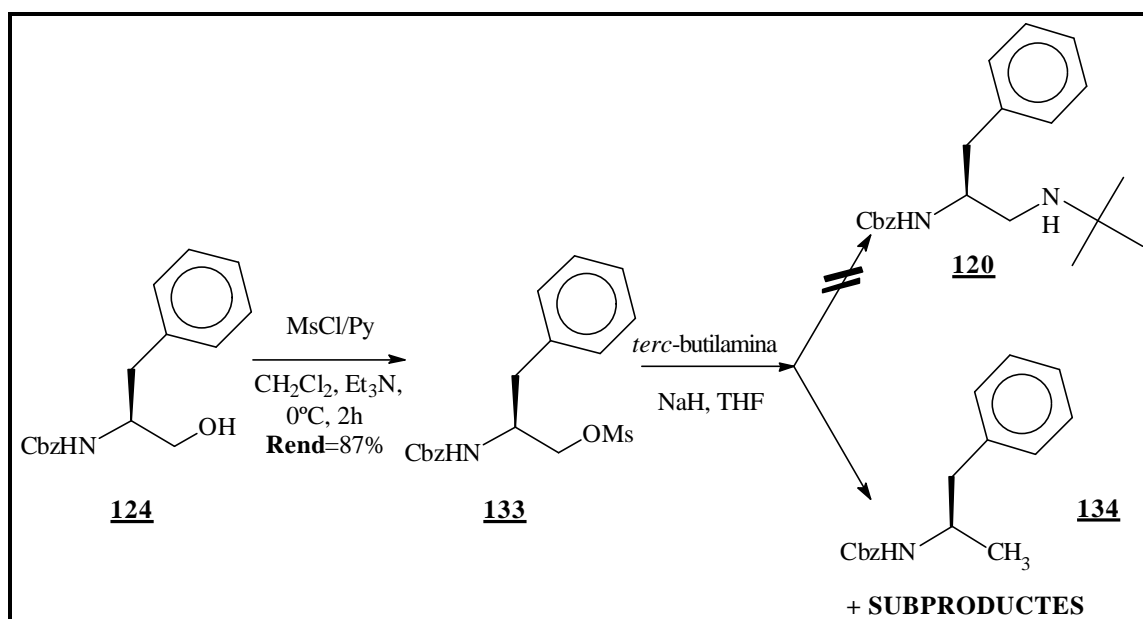
En el present cas, la reacció entre L-fenilalanina **130** protegida en forma de benzilcarbamat, isobutilcloroformiat i *tert*-butilamina a  $-30^{\circ}\text{C}$  ha permès obtenir l'amida protegida **131** amb un rendiment global del 49%. L'eliminació del grup protector Cbz mitjançant hidrogenòlisi amb Pd/C i MeOH segons el procediment usual<sup>97</sup> i la posterior reducció del carbonil amídic utilitzant complex de borà en dimetilsulfur ha conduït a la diamina lliure **122** amb un rendiment del 64% en els dos passos.

És essencial la desprotecció del grup amino de l'amida **131** abans de la reducció amb borà, ja que aquesta no té lloc si el grup protector no s'elimina prèviament (encara que s'utilitzi un gran excés d'hidrur o es treballi a reflux de THF i amb temps de reacció elevats).

D'altra banda, també s'ha constatat la importància d'utilitzar complex de borà en dimetilsulfur com agent reductor: intents de reducció utilitzant complex de borà en THF<sup>114</sup> han donat com a resultat temps de reacció elevats i la presència de nombrosos subproductes.

La reacció final de la 1,2-diamina **122** amb trifosgè ha conduït a l'auxiliar quiral objectiu **111** amb un rendiment global del 26%. Aquesta ruta implica menys passos que el procediment descrit a l'**Esquema 2.2** i constitueix realment una alternativa sintètica viable.

**PROCEDIMENT B.** El pas clau d'aquest procediment consisteix en intentar obtenir l'1,2-diamina **120** per substitució nucleòfila del mesilat **133** amb *terc*-butilamina (**Esquema 2.7**).



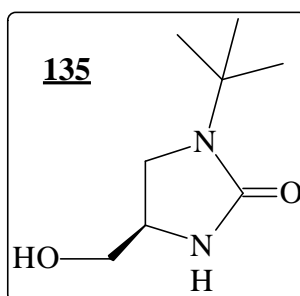
**Esquema 2.7** - Síntesi de l'amina quiral **134**.

Aquesta reacció s'ha portat a terme variant l'ordre d'addició dels reactius, el temps de reacció i la temperatura ( $0^\circ\text{C}$  - reflux), però en tots els casos s'ha obtingut una barreja d'alcohol **124** (producte de la hidròlisi del mesilat de partida) i d'un producte menys polar que la diamina final esperada **120**. En una publicació recent on s'ha estudiat aquesta mateixa reacció<sup>115</sup> s'ha posat de manifest que en les condicions de reacció descrites a l'**Esquema 2.7** s'obté el producte de ruptura reductiva, és a dir, l'amina quiral **134**.

### 2.1.2 SÍNTESI D'UN AUXILIAR QUIRAL DERIVAT D'L-SERINA.

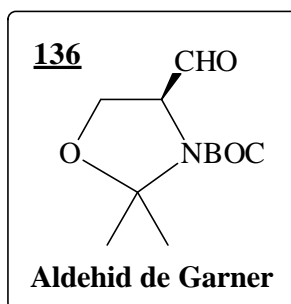
L'objectiu del procediment sintètic que es detalla a continuació era doble:

1. Sintetitzar l'auxiliar quiral **135** a partir d'L-serina comercial **137**. El compost **135** objectiu és similar a la imidazolidin-2-ona **111** derivada d'L-fenilalanina descrita al capítol anterior, però amb un substituent diferent a la posició 4 (**Esquema 2.8**); en el cas de **111** s'hi troba un benzil i en el compost **135** s'hi troba un reste hidroximetil. La raó d'aquesta síntesi cal trobar-la en la intenció d'enllaçar un auxiliar quiral a una reïna polimèrica per tal d'estudiar reaccions de síntesi asimètrica en fase sòlida.



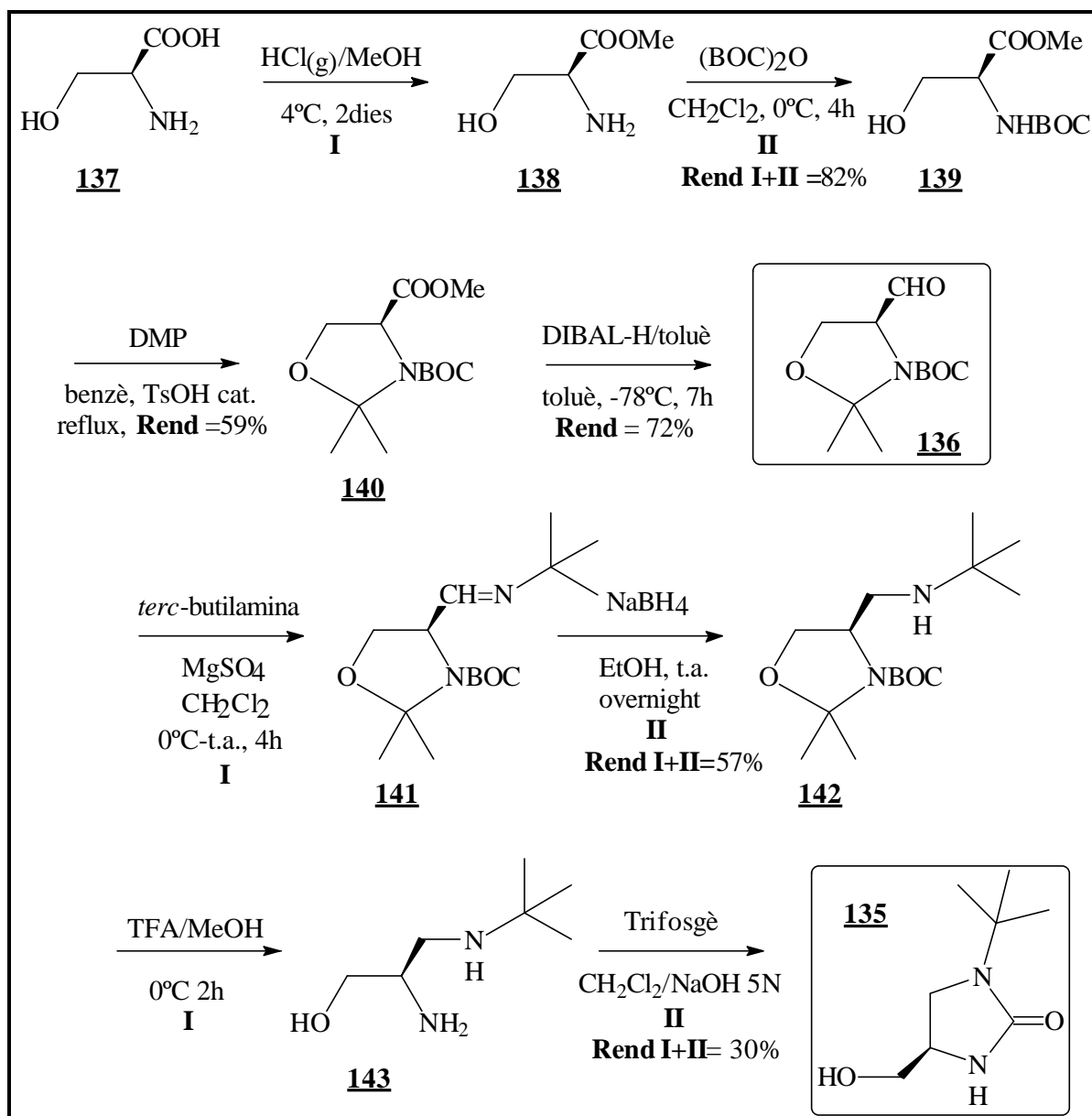
**Esquema 2.8** - Auxiliar quiral objectiu.

2. Conèixer la problemàtica sintètica d'un producte intermedi important: aldehid de Garner **136** (**Esquema 2.9**). Aquest aldehid té una gran importància en síntesi orgànica ja que és un "building block" quiral molt utilitzat i es pot obtenir amb una elevada pureza òptica (97% e.e.) a partir d'L-serina.<sup>99</sup>



**Esquema 2.9** - Aldehid de Garner.

La ruta sintètica estudiada es descriu a l'Esquema 2.10.



Esquema 2.10 - Síntesi de l'auxiliar quirals 135 tipus imidazolidin-2-ona a partir d'L-serina 137.

L'esterificació d'L-serina amb metanol saturat d'àcid clorhídric gasós ha conduït a l'aminoèster metílic 138 amb un rendiment pràcticament quantitatiu. L'esterificació amb diazometà<sup>99</sup> també ha donat un resultat correcte, però l'elevada perillositat del reactiu ha fet considerar la primera opció com la més adient per a la síntesi total de 135.



La posterior protecció del grup amino en forma de carbamat amb di-*tert*-butildicarbonat [(BOC)<sub>2</sub>O] ha donat lloc a l'aminoèster metílic *N*-BOC-protegit **139** amb un rendiment del 82% en els dos passos, no observant-se cap interferència per part del grup hidroxil.

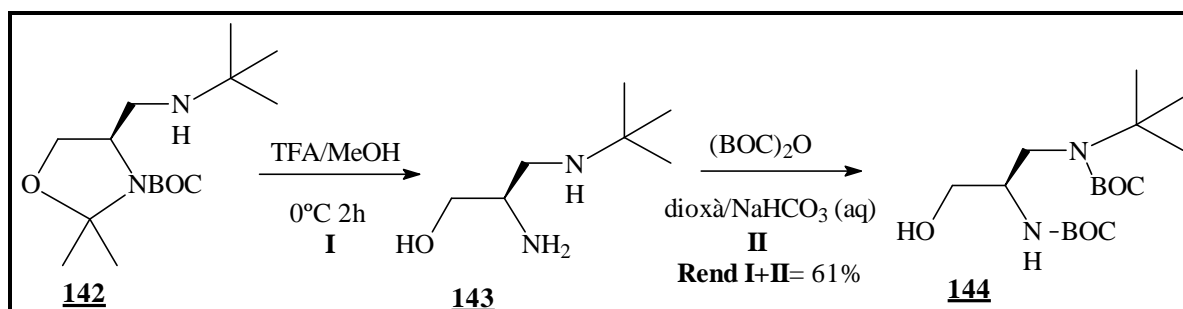
El tractament de **122** amb 2,2-dimetoxipropà en benzè amb catàlisi de TsOH ha donat lloc a l'oxazolidina **140** amb un rendiment del 59% després de microdestil·lar. La posterior reducció de la funcionalitat éster amb DIBAL-H en toluè seguint el procediment descrit a la literatura<sup>99</sup>, ha conduït a l'aldehid de *Garner* **136** amb un 35% de rendiment global.

Una vegada s'ha disposat de l'aldehid de *Garner* s'ha portat a terme la condensació amb *tert*-butilamina en presència de sulfat magnèsic com agent deshidratant. La imina resultant **141** s'ha reduït amb borohidrur sòdic en etanol conduït a la diamina **142** amb un rendiment del 57% en els dos passos després de recristal·litzar. El tractament de **142** amb àcid trifluoracètic a 0°C ha permès obtenir **143** després de l'obertura de l'anell d'oxazolidina i l'eliminació del grup protector BOC en un sol pas.<sup>116</sup>

Per portar a terme l'obertura de l'anell d'oxazolidina s'han estudiat dos altres procediments:

1. Àcid clorhídric 0.1N durant 4 dies a temperatura ambient.<sup>117</sup> La reacció no ha evolucionat, recuperant-se el producte de partida totalment inalterat.
2. Acetona a reflux amb catàlisi de TsOH. El producte de partida ha reaccionat totalment, però s'ha obtingut una barreja de productes polars de difícil assignació per RMN.

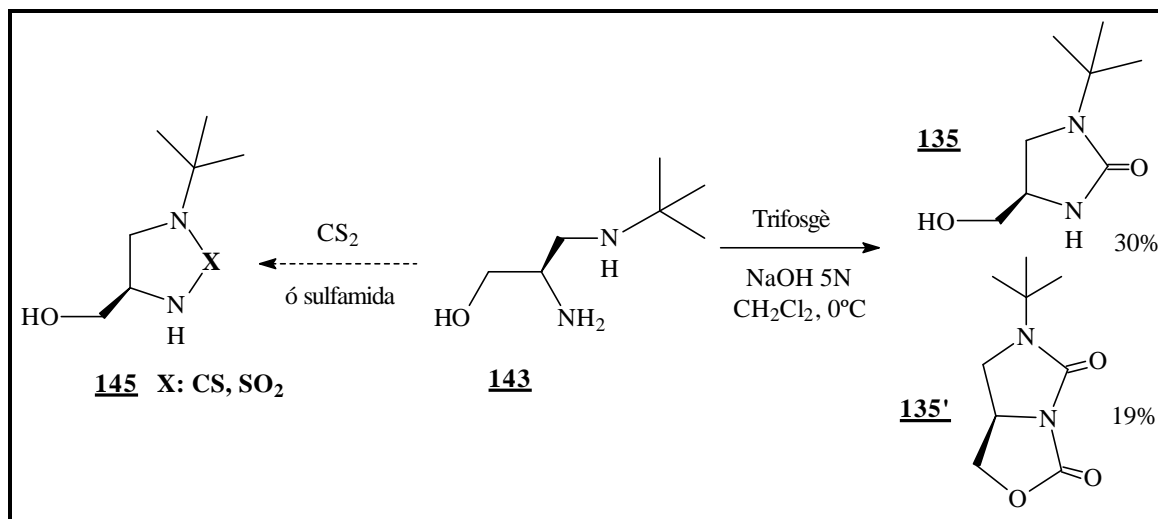
Per tal de verificar que el tractament de **142** amb TFA condueix al diaminoalcohol lliure **143** s'ha portat a terme la reprotcció "in situ" dels grups amino amb [(BOC)<sub>2</sub>O], obtenint-se el diaminoalcohol **144** amb els dos grups amino protegits en forma de *tert*-butilcarbamat (rend=61% després de purificació cromatogràfica (**Esquema 2.11**)).



**Esquema 2.11.**- Obertura d'anell d'oxazolidina de **142** amb TFA/MeOH i reprotcció amb BOC anhídrid.

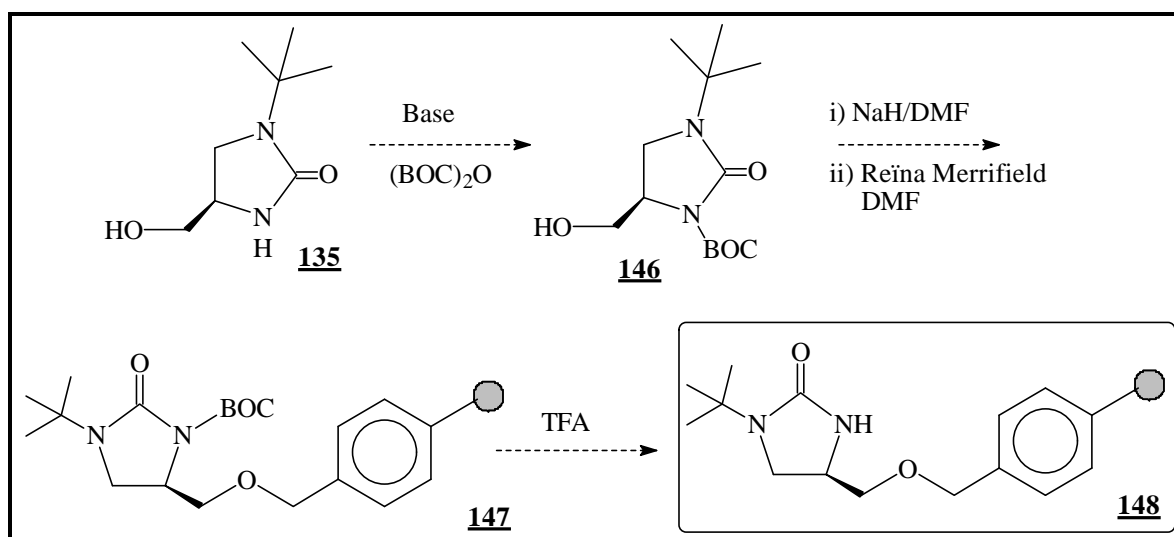
Un cop assolit l'objectiu d'obrir eficientment l'anell d'oxazolidina, la reacció posterior de **143** amb trifosgè en una barreja bifàsica d'NaOH 5N i diclorometà ha donat lloc a una barreja d'imidazolidin-2-ona **135** i del bicicle **135'** que s'han separat per cromatografia en columna.

La ciclació de **143** s'ha portat a terme amb trifosgè, però també es poden utilitzar altres reactius com sulfamida<sup>111</sup> o bé sulfur de carboni<sup>112</sup> segons el tipus d'auxiliar desitjat (**Esquema 2.12**).



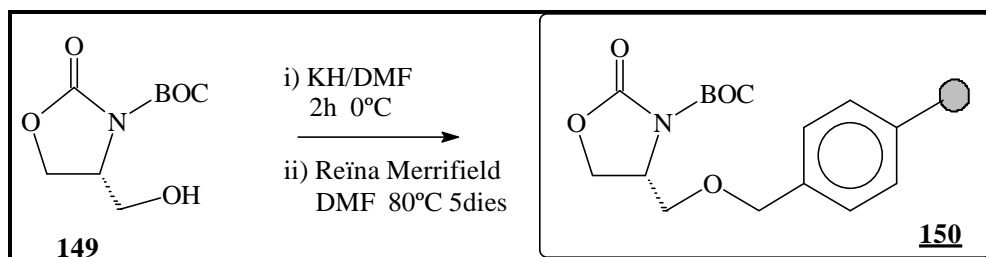
**Esquema 2.12** - Síntesi de l'auxiliar quirals **135** derivat d'L-serina.

Una vegada es disposa del compost **135** només restaria l'acoblament a la reina de *Merrifield* (prèvia protecció del grup NH en forma de carbamat) descrit a l'**Esquema 2.13**.



**Esquema 2.13**.- Acoblament de l'auxiliar quirals **135** a la reina de *Merrifield*.

Malauradament, durant la síntesi de **135**. *Allin i col·laboradors* han publicat un estudi en el que es detalla com acoblar l'oxazolidinona **149** derivada d'L-serina a la reïna de *Merrifield* (**Esquema 2.14**).<sup>118</sup>



**Esquema 2.14** - Acoblament de l'auxiliar quiral d'*Evans* **149** a la reïna de *Merrifield*.

Aquesta reacció es fonamenta en la substitució nucleòfila del clor terminal de la reïna de *Merrifield* mitjançant l'alcòxid generat al tractar el grup hidroxil de la cadena lateral de **149** amb hidrur potàssic. L'eliminació del grup protector BOC amb HCl diluït permet obtenir una oxazolidinona quiral sobre suport polimèric (**150**) en 5 passos de reacció.

Així doncs, la publicació dels resultats anteriors juntament amb els moderats nivells d'inducció proporcionats per l'auxiliar quiral **111** sintetitzat al **punt 2.1.1** ha motivat que no s'hagi portat a terme els experiments programats d'acoblament de **135** a la reïna de *Merrifield*.

En resum doncs, s'han assolit els dos objectius proposats

1. Síntesi de l'auxiliar quiral del tipus imidazolidin-2-ona **135** derivat d'L-serina.
2. Síntesi de l'aldehid de *Garner* **136**.

Cal mencionar que l'interès de conèixer amb precisió la síntesi de l'aldehid de *Garner* radica en el fet que constitueix un "building-block" molt important aplicat a un gran nombre de reaccions actuals que condueixen a l'obtenció de productes de gran interès biològic:  $\alpha$ -aminoàcids no naturals conformacionalment restringits, una gran varietat d'heterocicles, diamines vicinals...

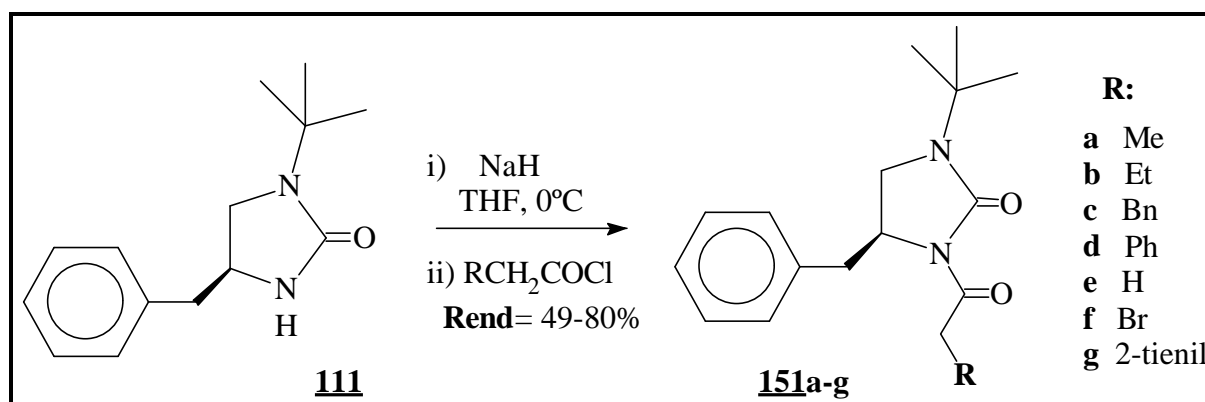
## 2.2 UTILITZACIÓ DE (4S)-4-BENZIL-1-(*terc*-BUTIL)IMIDAZOLIDIN-2-ONA (111) COM AUXILIAR QUIRAL EN SÍNTESI ASIMÈTRICA.

### 2.2.1 REACCIONS D'ALQUILACIÓ ASIMÈTRICA.

El desenvolupament d'enolats quirals i la seva utilitat pràctica en la formació d'enllaços C-C, ha estat subjecte a investigació intensiva durant la darrera dècada, havent-se descrit diferents sistemes d'enolats que exhibeixen alts nivells de diastereoselectivitat en reaccions d'alquilació.<sup>119</sup>

El propòsit d'aquest estudi és presentar les observacions realitzades sobre la utilitat dels enolats quirals derivats de (4S)-4-benzil-1-(*terc*-butil)imidazolidin-2-ona **111** en processos d'alquilació diastereoselectiva.

En primer lloc s'ha procedit a sintetitzar diferents *N*-acil derivats de **111** segons el procediment que es presenta a l'**Esquema 2.15**.



**Esquema 2.15** - Síntesi d'*N*-acil derivats de (4S)-4-benzil-1-(*terc*-butil)imidazolidin-2-ona **111**.

Sobre una suspensió d'hidrur sòdic en THF anhidre a 0°C s'ha afegit lentament una dissolució de **111** en THF anhidre. La posterior addició del corresponent clorur d'àcid ha conduït a la formació dels corresponents *N*-acil derivats **151a-g** amb alts rendiments (**Taula 2.2**), excepte en el cas del 2-tienil derivat **151g** on només ha estat moderat (49%).

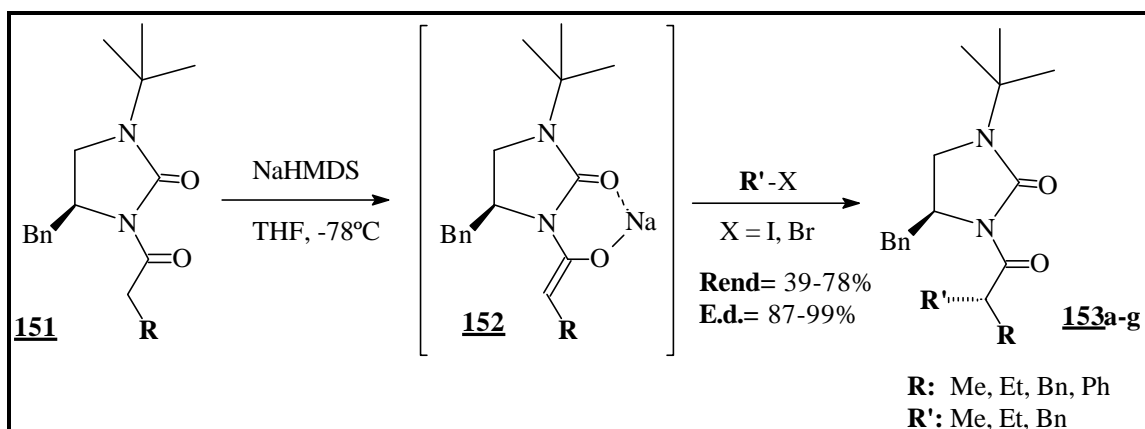
**Taula 2.2** - Síntesi d'*N*-acil derivats de (4*S*)-4-benzil-1-(*terc*-butil)imidazolidin-2-ona **111**.

Compost	R	Rendiment <sup>a</sup>	[ <i>a</i> ] <sub>D</sub> <sup>25</sup> (CHCl <sub>3</sub> )	P.f.
<b>151a</b>	Me	74%	+29.2 (c=1.3)	75-78 °C
<b>151b</b>	Et	72%	-	-
<b>151c</b>	Bn	77%	+28.1 (c=3.4)	62-65 °C
<b>151d</b>	Ph	73%	+65 (c=1.0)	98-101 °C
<b>151e</b>	H	77%	+64.2 (c=1.2)	92-95 °C
<b>151f</b>	Br	80%	+36.7 (c=1.8)	80-83 °C
<b>151g</b>	2-Tienilacetil	49%	+31.7 (c=1.8)	oli negre

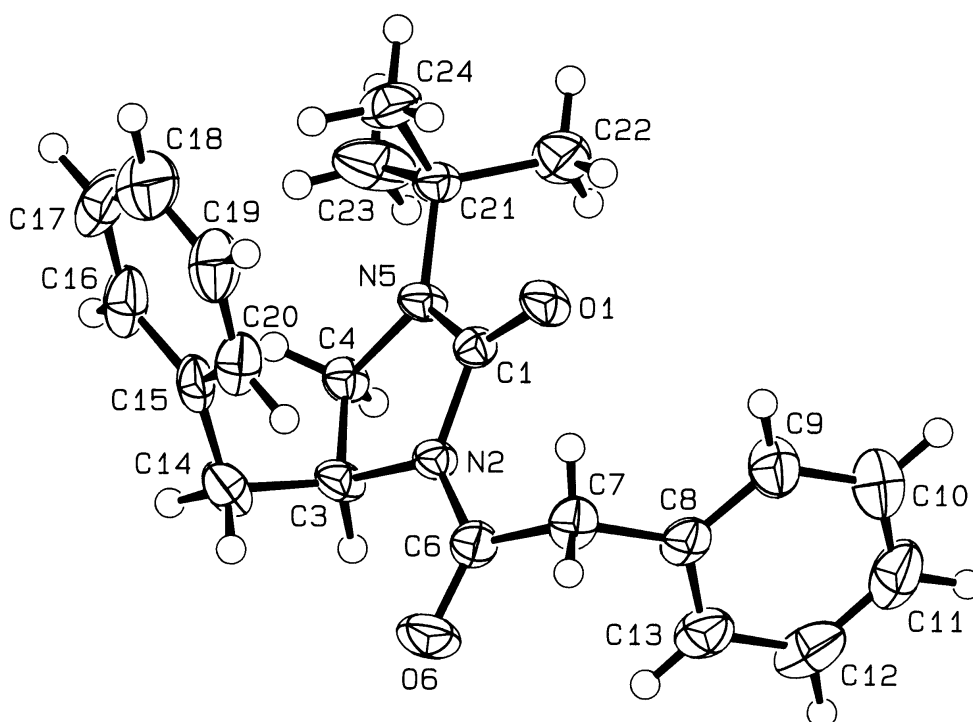
<sup>a</sup> Després de purificació per cromatografia flash.

L'elucidació estructural dels compostos **151a-g** s'ha realitzat en base a les seves dades espectroscòpiques (IR, <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN i MS). En el cas de **151d**, l'estructura proposada s'ha confirmat inequívocament mitjançant estudis de difracció de raigs X (**Figura 2.3**). El cristall de **151d** estudiat ha resultat ser enantiomèricament pur.

Amb la finalitat d'estudiar la capacitat d'inducció asimètrica de l'auxiliar quiral **111**, s'ha sotmès els seus *N*-acil derivats **151a-d** a reaccions d'alquilació asimètrica (**Taula 2.3** - **Esquema 2.16**).

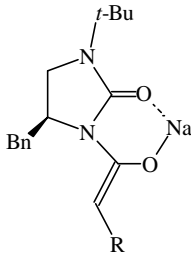
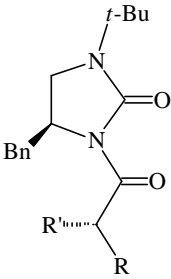
**Esquema 2.16.**- Enolització i alquilació d'*N*-acil derivats de **111**.

La formació dels corresponents enolats de sodi **152a-d** per tractament amb NaHMDS<sup>120</sup> com a base a  $-78^{\circ}\text{C}$  i posterior reacció amb agents alquilants ha conduït a la formació dels corresponents adductes alquilats **153a-d** amb rendiments moderats (39-78%) i amb excel·lents nivells d'inducció asimètrica (87%-99%).



**Figura 2.3** - ORTEP-plot de (4*S*)-4-benzil-1-(*terc*-butil)-3-(2-fenilacetil)imidazolidin-2-ona **151d**.

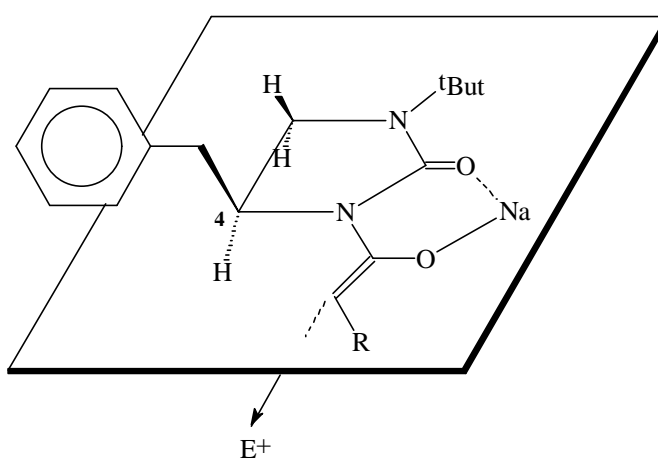
Taula 2.3 - Reaccions d'alquilació d'*N*-acil derivats de (4*S*)-4-benzil-1-(*terc*-butil)imidazolidin-2-ona **111**.

Enolat	Adducte	Rendiment	e.d. <sup>a</sup> - e.d. <sup>b</sup> (per GC) <sup>c</sup>	Aspecte/p.f.	[ <b>a</b> ] <sup>25</sup> <sub>D</sub> CHCl <sub>3</sub>
					
<b>R = Me</b> <b>152a</b>	<b>R' = Et</b> <b>153a</b>	78%	87% - 96%	sòlid groguenc	+30.36 c=1.1
<b>R = Me</b> <b>152a</b>	<b>R' = Bn</b> <b>153b</b>	65%	98% - >99%	sòlid blanc 132-135°C	+37.00 c=1.0
<b>R = Et</b> <b>152b</b>	<b>R' = Me</b> <b>153c</b>	75%	87% - >99%	sòlid gris 46-48°C	+47.12 c=2.95
<b>R = Et</b> <b>152b</b>	<b>R' = Bn</b> <b>153d</b>	46%	>99% - >99%	sòlid groguenc 109-112°C	+26.00 c=1.0
<b>R = Bn</b> <b>152c</b>	<b>R' = Me</b> <b>153e</b>	66%	90% - >99%	sòlid groguenc	+60.67 c=1.95
<b>R = Bn</b> <b>152c</b>	<b>R' = Et</b> <b>153f</b>	39%	>99% - >99%	sòlid groguenc 92-95°C	+47.7 c=1.65
<b>R = Ph</b> <b>152d</b>	<b>R' = Bn</b> <b>153g</b>	60%	>99% - >99%	sòlid blanc 195°C (desc.)	+96.32 c=0.95

<sup>a</sup> Abans de la purificació. <sup>b</sup> Després de la purificació. <sup>c</sup> Determinats per cromatografia en fase gas

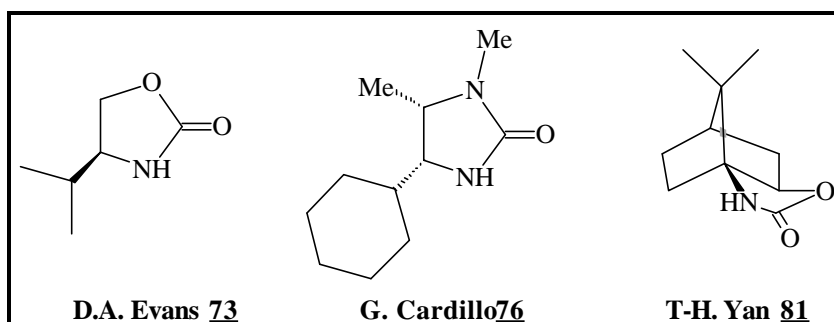
Dels resultats presentats a la **Taula 2.3** es desprèn, com ja es preveia, que la reacció és més estereoselectiva quan s'utilitzen halurs d'alquil voluminosos ( $\text{PhCH}_2\text{Br}$  vs  $\text{CH}_3\text{I}$ ). En general, les metilacions d'enolats de sodi amb iodur de metil han estat els processos menys estereoselectius que s'han trobat fins la data, tot i que les etilacions amb iodur d'etil no donen uns excessos diastereoisomèrics marcadament superiors.

En totes les reaccions d'alquilació portades a terme en aquest estudi, el sentit de la inducció asimètrica pot ser perfectament interpretat si s'assumeix un (Z)-enolat metàl·lic on la selectivitat diastereofacial ve dictada pel substituent en  $\text{C}_4$  de l'anell d'imidazolidin-2-ona (**Figura 2.4**).<sup>121</sup>



**Figura 2.4** - Modelització del procés d'alquilació.

Com es pot comprovar a la **Taula 2.4**, els excessos diastereoisomèrics obtinguts utilitzant l'auxiliar quiral sintetitzat **111** son comparables als que s'obtenen utilitzant altres auxiliars (*Evans*<sup>63</sup>, *Drewes*<sup>110</sup> i *Cardillo*<sup>109</sup>, *Yan*<sup>120e</sup> ...) (**Esquema 2.17**).



**Esquema 2.17** - Auxiliars quirals utilitzats a la **Taula 2.4**.

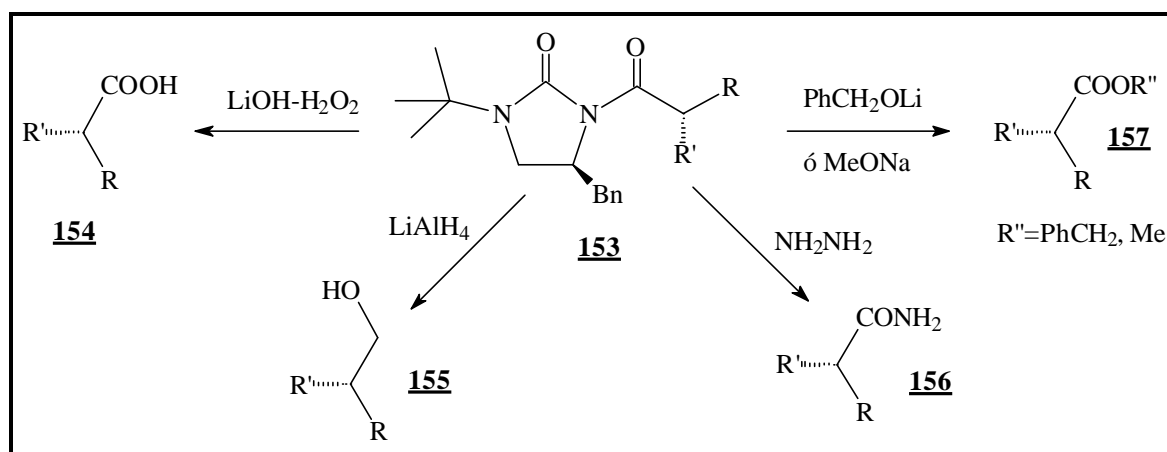


**Taula 2.4** - Excessos diastereoisomèrics de les reaccions d'alquilació amb diferents auxiliars quirals.

Adducte <sup>a</sup>	Excés diastereoisomèric segons Xc*			
	Auxiliar <b>111</b>	Evans <b>73</b>	Cardillo <b>76</b>	Yan <b>81</b>
	98%	>98%	98%	>94%
	87%	88%	----	>86%
	87%	82%	----	----

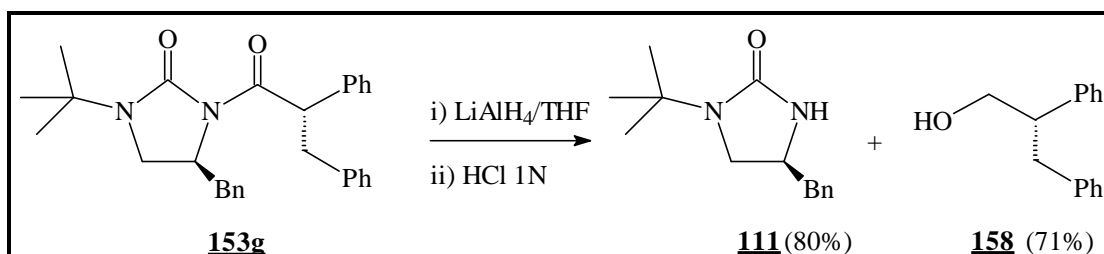
<sup>a</sup> Xc\* = auxiliar quiral.

Un cop purificats els adductes de la reacció d'alquilació, l'auxiliar quiral es pot separar de l'adducte quiral desitjat segons diferents procediments no destructius (**Esquema 2.18**).

**Esquema 2.18** - Mètodes de separació no destructiva de l'auxiliar quiral dels adductes alquilats.

En el present estudi, els mètodes assajats per a l'eliminació de l'auxiliar quiral dels adductes alquilats han estat els següents:

1. Hidrur de liti i alumini.<sup>121</sup> La ruptura reductiva del compost **153g** amb 2.5 equivalents d'hidrur de liti i alumini en THF anhidre a 0°C (3h) ha permès recuperar l'auxiliar quiral **111** en un 80% i el corresponent alcohol **158** en un 71% (**Esquema 2.19**).



**Esquema 2.19** - Ruptura reductiva de l'adducte **153g** amb LiAlH<sub>4</sub>.

La configuració absoluta del 2,3-difenilpropan-1-ol **158** obtingut és *S*. La determinació s'ha portat a terme per comparació del valor de la rotació òptica del compost sintetitzat amb les dades bibliogràfiques<sup>122</sup> (**Taula 2.5**). Aquest valor coincideix perfectament amb l'esperat tenint en compte la configuració del centre estereogènic de (4*S*)-4-benzil-1-(*tert*-butil)imidazolidin-2-ona **111**.

**Taula 2.5** - Valors d' $[\alpha]_D^{25}$  de (+)(2*S*)-2,3-difenilpropan-1-ol **158**.

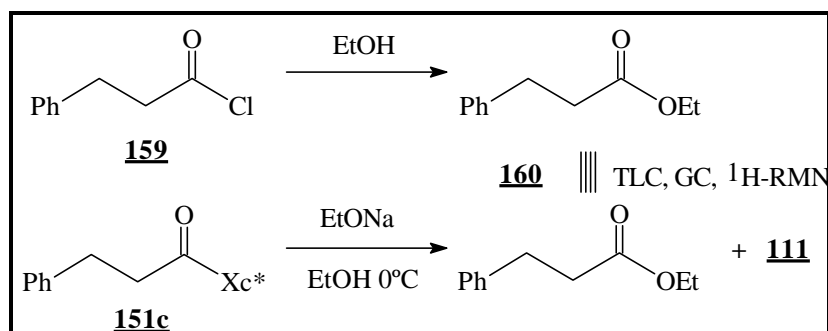
Bibliografia <sup>122</sup>	Experimental
+76.3° (c = 5.3 CHCl <sub>3</sub> )	+75.0° (c = 5.0 CHCl <sub>3</sub> ).

Quan aquest mètode s'ha aplicat sobre compostos que han donat lloc a alcohols sense cromòfors importants, aquests han estat molt difícils de detectar, ja que, apart de ser molt poc visibles a l'UV no es revelen amb els agents oxidants usuals (KMnO<sub>4</sub>, I<sub>2</sub>, anisaldehyd) ni tampoc amb reveladors específics d'alcohols, com ara reactiu fosfomolibdic o nitrat cèric-amònic.

2. Benzilat de liti.<sup>109</sup> S'ha generat el reactiu "in situ" per tractament d'alcohol benzílic amb *n*-BuLi a -78°C. Després de 4 hores de reacció a -78°C, només s'ha detectat producte de partida.

3. Metòxid sòdic.<sup>110</sup> El tractament de l'adducte alquilat **153e** amb un excés de metòxid sòdic generat "in situ" amb metanol i sodi, ha donat lloc a l'auxiliar quiral **111**, que s'ha recuperat en un 72%. Tot i que la desaparició total del producte de partida s'ha monitoritzat per TLC, la caracterització de l'éster metílic aïllat ha estat impossible ja que en els experiments d'<sup>1</sup>H-RMN apareixien els senyals de subproductes no volàtils del dissolvent comercial. Al treballar amb molt petites quantitats de producte (10 mg), la important quantitat d'impureses no volàtils ha impedit caracteritzar correctament el producte final.

Així doncs, si bé s'ha recuperat clarament l'auxiliar quiral (TLC, GC i <sup>1</sup>H-RMN) no s'ha pogut caracteritzar perfectament l'altre fragment resultant de la ruptura. Per solucionar aquest problema s'ha procedit a sintetitzar hidrocinamat d'etil **160** per reacció de clorur d'hidrocinamoil comercial **159** amb etanol anhidre (**Esquema 2.20**). L'éster obtingut s'ha utilitzat com a referència en la ruptura del compost **151c** amb etòxid sòdic. En aquesta darrera reacció s'ha obtingut l'auxiliar quiral **111** (caracteritzat per GC, TLC i <sup>1</sup>H-RMN) i el corresponent hidrocinamat d'etil **160** que coincidia perfectament (GC, TLC i <sup>1</sup>H-RMN) amb el de referència sintetitzat anteriorment.



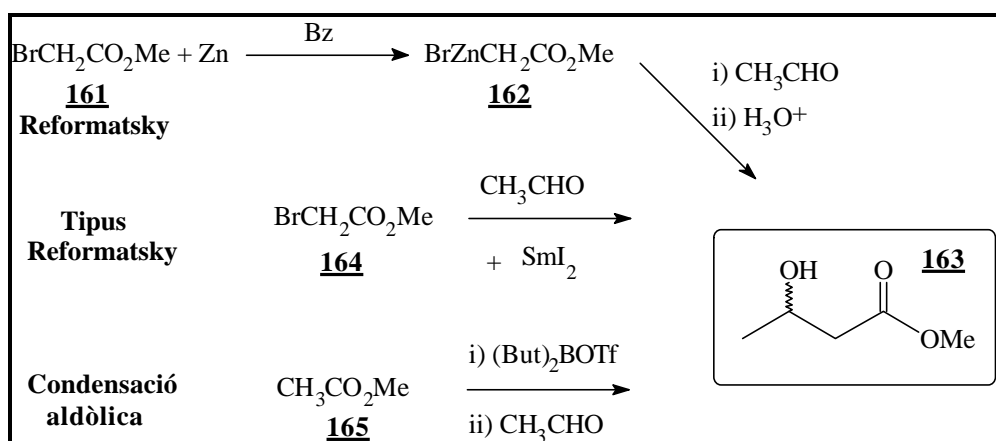
**Esquema 2.20** - Etanolisi del compost **151c**.

4. Hidròxid de liti monohidratat.<sup>109</sup> La combinació d'aquest reactiu amb peròxid d'hidrogen a temperatura ambient ha conduït als productes esperats però de forma excessivament lenta, tot i utilitzar-se un gran excés de reactiu.

## 2.2.2 REACCIONS TIPUS *REFORMATSKY* AMB IODUR DE SAMARI(II).

### 2.2.2.1 ANTECEDENTS.

La reacció de *Reformatsky* és molt semblant a l'addició d'un compost organometàl·lic sobre un aldehid o cetona, és a dir, que es podria considerar com un anàleg de la reacció de *Grignard*. Normalment un  $\alpha$ -haloèster (com per exemple **161**) es tracta amb zinc i es fa reaccionar amb un electròfil tipus aldehid o cetona (**Esquema 2.21**). També es poden utilitzar  $\alpha$ -halonitrils,  $\alpha$ -haloamides *N,N*-disubstituídes i la sal de zinc d'àcids  $\alpha$ -halocarboxílics. En lloc de zinc es pot emprar estany, indi activat i diferents combinacions Zn-Cu. L'aldehid o la cetona poden ser alifàtics, aromàtics o heterocíclics i poden contenir diferents grups funcionals. El rendiment de la reacció és més elevat si es realitza en presència d'ultrasons.



**Esquema 2.21** - Diferents mètodes de síntesi de 2-hidroxibutirat de metil **163**.

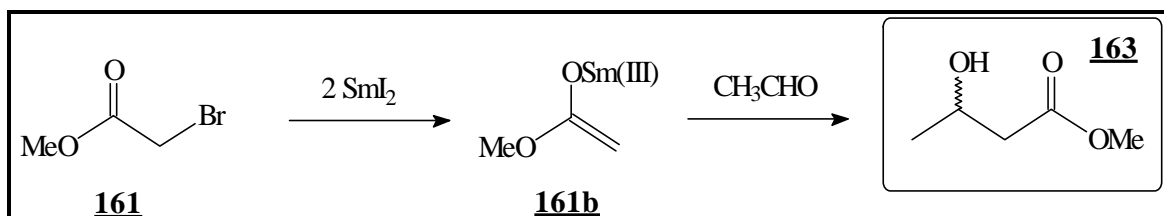
La reacció d'acoblament tipus *Reformatsky* té lloc entre un  $\alpha$ -bromoacetat d'alquil i diferents electròfils (aldehids ó cetones) utilitzant iodur de samari(II) (**Esquema 2.21**). Aquest procediment condueix a l'obtenció dels mateixos adductes que la condensació aldòlica i la reacció de *Reformatsky* però a través d'un mecanisme radicalment diferent.

El iodur de samari(II) és un agent reductor d'un electró<sup>123</sup> que va començar a utilitzar a les darreries dels anys 70 i és el responsable de tot un seguit d'importants reaccions de formació d'enllaços carboni-carboni:<sup>124</sup> ciclacions radicalàries, reaccions d'acoblament cetil-olefina,

acoblament pinacolínic, del tipus *Barbier*, del tipus aldol, reaccions tipus *Reformatsky*, addicions conjugades i substitucions acil nucleofíliques. En totes aquestes reaccions el iodur de samari(II) exhibeix una remarcable selectivitat; de forma addicional, la reactivitat i/o selectivitat del  $\text{SmI}_2$  es pot modificar mitjançant l'addició de catalitzadors, canviant el dissolvent o variant altres condicions de reacció.

La versatilitat del iodur de samari(II) es demostra perfectament en reaccions tàndem, donada la seva habilitat per promoure tant processos d'un, com de dos electrons. A més a més, si estan correctament dissenyats, aquests processos poden tenir lloc en qualsevol ordre. Es poden presentar processos radicalaris seqüencials, reaccions tàndem carbanioniques, processos iniciats per reaccions radicalàries i acabats per reaccions carbanioniques i transformacions iniciades per reaccions carbanioniques seguides de reaccions radicalàries.<sup>125</sup>

Les reaccions d'acoblament tipus *Reformatsky* mitjançant iodur de samari(II) normalment tenen lloc entre  $\alpha$ -haloésters i electròfils carbonílics (aldehids i cetones). Al ser el  $\text{SmI}_2$  un agent reductor d'un electró, es precisa de 2 equivalents del reactiu per tal de generar l'enolat corresponent (**Esquema 2.22**).<sup>124a,126</sup>



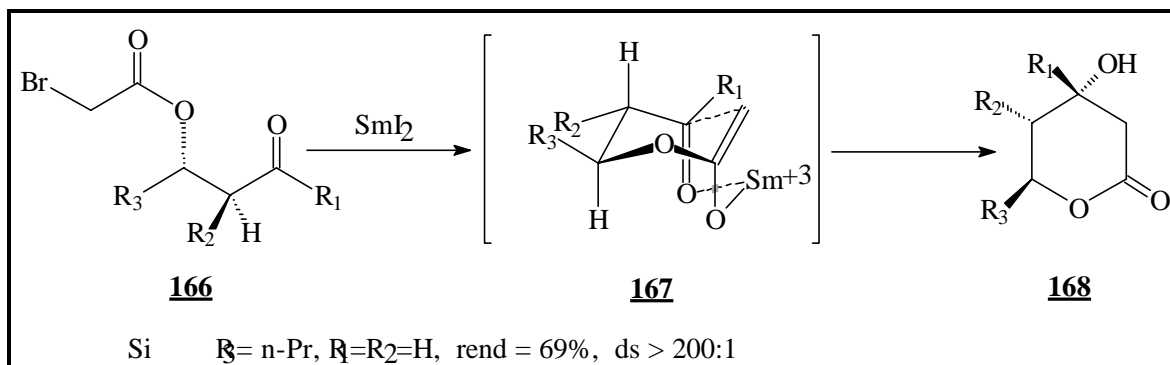
**Esquema 2.22** - Reacció tipus *Reformatsky* entre bromoacetat de metil i acetaldehid.

Tot i que fins aquest moment no s'ha publicat cap estudi sistemàtic, sembla ser que aquest tipus de reacció podria ser una alternativa útil a les reaccions de *Reformatsky* habituals promogudes per zenc, especialment quan es treballa amb cetones amb un volum estèric important.

Les condicions de reacció òptimes requereixen que l' $\alpha$ -haloéster, l'aldehid i el  $\text{SmI}_2$  es barregin a l'hora; la pregeneració de l'enolat seguida de l'addició de l'aldehid corresponent provoca una disminució important del rendiment del productes esperats.

Cal esmentar que en totes les reaccions que comporten formació de diastereoisòmers s'observa una baixa estereoselectivitat, a menys que tingui lloc una ciclació intramolecular que pot

transcórrer a través d'una estructura de transició cíclica enfortida per quelació amb el samari(III). Només en aquests darrers casos l'estereoselectivitat és elevada (**Esquema 2.23**).<sup>124b</sup>

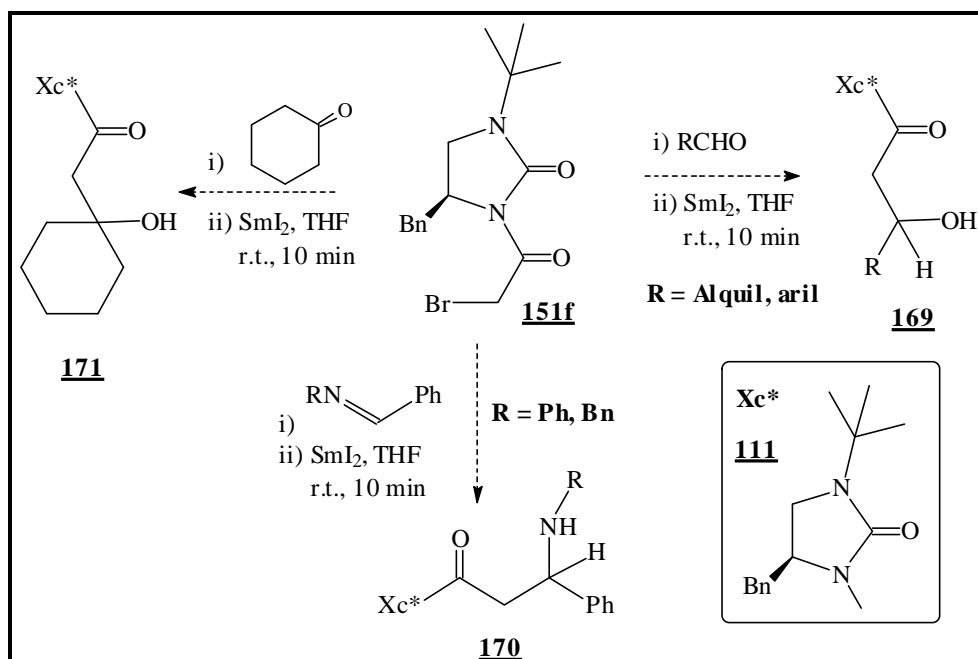


**Esquema 2.23** - Exemple de ciclació intramolecular amb  $\text{SmI}_2$ .

### 2.2.2.2 RESULTATS.

Al nostre grup de Síntesi Orgànica de la Universitat de Girona s'ha estudiat el grau d'inducció aportat per l'auxiliar quiral **111** en la reacció tipus *Reformatsky* amb  $\text{SmI}_2$  i diferents electròfils (cetones, aldehids i imines) (**Esquema 2.24**). El substrat de la reacció ha estat la (4*S*)-4-benzil-3-(2-bromoacetil)-1-(*terc*-butil)imidazolidin-2-ona **151f**, obtinguda per reacció de l'auxiliar quiral **111** amb bromur de bromoacetil segons el procediment d'*N*-acilació descrit al **punt 2.2.1**. Ha semblat interessant conèixer el grau d'inducció proporcionat per l'auxiliar quiral **111** en aquesta reacció ja que, si bé se sap que en la reacció tipus *Reformatsky* intramolecular es poden assolir excessos diastereoisomèrics elevats, en reaccions intermoleculars s'obté sempre una barreja racèmica.

En primer lloc, s'han utilitzat com a electròfils cinc aldehids diferents: acetaldehid, propionaldehid, isobutiraldehid, crotonaldehid, heptanal i benzaldehid. S'han utilitzat els esmentats aldehids per tal de comprovar la influència del components estèric de l'electròfil sobre la reacció i especialment sobre els excessos diastereoisomèrics. També ha semblat interessant conèixer la reactivitat dels aldehids insaturats conjugats (crotonaldehid i benzaldehid).



Esquema 2.24 - Reacció tipus *Reformatsky* entre **151f** i diferents electròfils.

El procediment utilitzat per portar a terme les reaccions tipus *Reformatsky* ha consistit en dissoldre l'*N*- $\alpha$ -bromoacetil derivat **151f** en THF anhidre dins un baló aïllat de la llum, addicionar-hi 1 equivalent d'aldehid acabat de destil·lar i seguidament dos equivalents de solució 0.1M de iodur de samari(II) en THF anhidre. Després d'agitar 10 minuts sota atmosfera inert i de constatar la descoloració del reactiu (verd fosc a groc) es tracta amb HCl 0.1N i s'elimina el dissolvent. S'extrau amb diclorometà i la fase orgànica es tracta amb solució aquosa de tiosulfat sòdic. Es renta amb aigua i el residu que s'obté després d'assecar amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i eliminar el dissolvent es purifica per cromatografia amb  $\text{SiO}_2$ .

Dels resultats obtinguts presentats a la **Taula 2.6** es desprèn que, a mesura que augmenta el volum de l'electròfil, els excessos diastereoisomèrics dels adductes finals també augmenten. Aquesta seqüència té un límit, a partir del que ja no es produeix l'acoblament esperat sinó que només s'obtenen productes de descomposició de l'enolat de samari i de polimerització de l'aldehid corresponent, com per exemple en el cas de l'heptanal.

**Taula 2.6** - Resultats de la reacció tipus *Reformatsky* entre **151f** i aldehids.

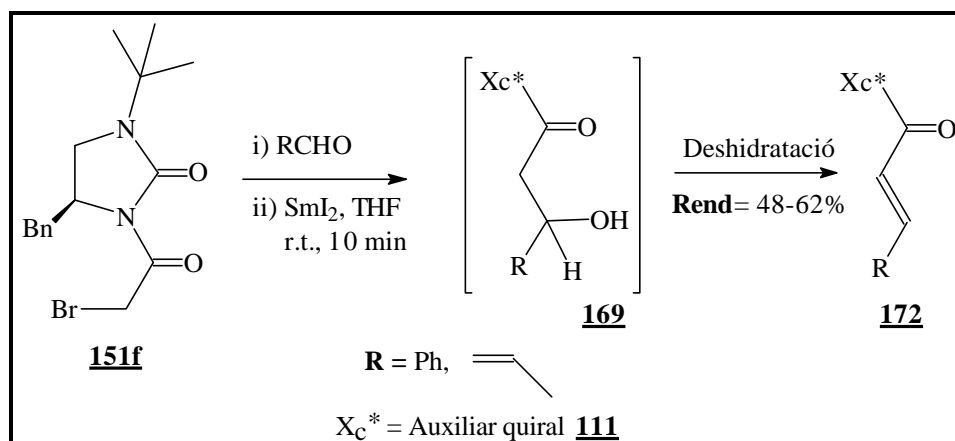
Aldehid	Rend. <sup>a</sup>	Compost	e.d. (cru) <sup>b</sup>	[ <b>a</b> ] <sub>D</sub> <sup>25</sup> (CHCl <sub>3</sub> )
<b>Acetaldehid</b>	aldol	<b>(169a)</b>	19%	+23.41 (c=2.15)
	63%	R=Me		
<b>Propionaldehid</b>	aldol	<b>(169b)</b>	29%	+5.2 (c=1.0)
	72%	R=Et		
<b>Isobutiraldehid</b>	aldol	<b>(169c)</b>	55%	+33.5 (c=1.4)
	25%	R=Isoprop.		
<b>Crotonaldehid</b>	compost $\alpha,\beta$ -insat.	<b>(172a)</b>	-	+4.9 (c=4.0)
	48%	R= CH <sub>3</sub> CH=CH		
<b>Benzaldehid</b>	compost $\alpha,\beta$ -insat.	<b>(172b)</b>	-	-
	62%	R=Ph		
<b>Heptanal</b>	N-acetil derivat	<b>(151e)</b>	-	-
	57%			

<sup>a</sup> Producte pur aïllat. <sup>b</sup> Mitjana de mesures d'HPLC i RMN en el cru de reacció.

En la reacció tipus *Reformatsky* amb SmI<sub>2</sub> i aldehids s'han detectat diferents problemes:

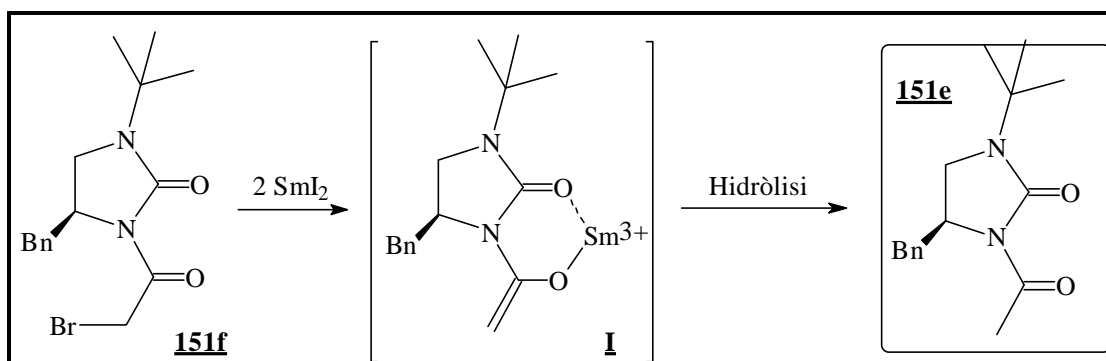
1. Quan els aldehids han estat insaturats o bé aromàtics (crotonaldehid i benzaldehid respectivament), l'aldol **169** resultant de la reacció tipus *Reformatsky* ha deshidratat immediatament conduint al derivat insaturat conjugat **172** (**Esquema 2.25**). Aquesta reacció, si bé podria constituir un mètode interessant de síntesi de compostos  $\alpha,\beta$ -insaturats, és una reacció que no interessa en aquest estudi, ja que l'objectiu principal és l'obtenció dels  $\beta$ -hidroxiderivats **169**. Per tal d'evitar la deshidratació dels aldols fruit de la condensació amb aldehids conjugats, s'ha realitzat un experiment amb crotonaldehid posant-hi 1.2 equivalents de carbonat potàssic per tal de tenir sempre pH bàsic. Tot i les precaucions, s'ha tornat a obtenir quantitativament el derivat insaturat **172a** sense cap traça de l'aldol desitjat **169**.





Esquema 2.25 - Síntesi dels compostos insaturats **172** per deshidratació de **169**.

2. S'han obtingut quantitats variables, però sempre importants, d'*N*-acetil derivat **151e** procedent de la hidròlisi de l'enolat de samari **I** (Esquema 2.26).



Esquema 2.26 - Formació d'*N*-acetil derivat **151e**

3. La reacció de condensació amb aldehids aromàtics està en competència directe amb la condensació pinacolínica (temps de reacció <10 min).<sup>127,128</sup> Sembla ser però, que la reacció d'acoblament tipus *Reformatsky* i posterior deshidratació observades són molt més ràpides, no detectant-se el possible pinacol final.
4. Si els aldehids són molt voluminosos, com en el cas de l'heptanal, no té lloc la reacció de condensació, sinó que els que s'obté són els productes de reducció i de polimerització. Sembla ser que la frontera entre condensació-polimerització estaria en els aldehids de 5-6 carbonis.

Finalment, s'ha estudiat la reacció tipus *Reformatsky* amb acetaldehid a  $-78^{\circ}\text{C}$ ,  $0^{\circ}\text{C}$  i  $25^{\circ}\text{C}$  per tal de comprovar si l'excés diastereoisomèric de **169a** varia significativament en funció de la temperatura.

**Taula 2.7** - Variació de l'e.d. dels adductes de la reacció tipus *Reformatsky* amb acetaldehid en funció de la temperatura

Temperatura	e.d. (HPLC)
temperatura ambient	19%
$0^{\circ}\text{C}$	23%
$-78^{\circ}\text{C}$	18%

Els excessos diastereoisomèrics descrits a la **Taula 2.7** són molt semblants en les tres temperatures. No s'observa cap millora de selectivitat al treballar a  $-78^{\circ}\text{C}$  com es podria esperar en un principi. El mecanisme de reacció condueix a l'adducte **169a** molt ràpidament (la reacció té lloc en menys de 10 min) però amb un nivell d'estereoselectivitat molt baix.

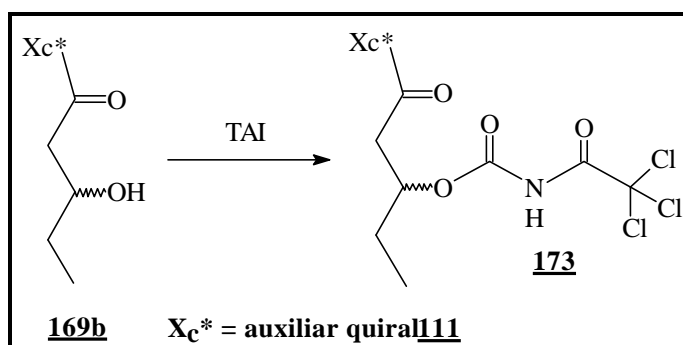
També s'ha fet una prova amb acetaldehid a  $-100^{\circ}\text{C}$  (dietilèter/ $\text{CO}_2$ ), utilitzant toluè com a dissolvent, essent els rendiments i la relació aldol **169a**/*N*-acetil derivat **151e** molt semblants als presentats a la **Taula 2.7**.

Els excessos diastereoisomèrics de les reaccions tipus *Reformatsky* s'han determinat per HPLC i RMN. Els resultats presentats a la **Taula 2.6** i **Taula 2.7**, són la mitjana de les dues mesures (molt semblants entre elles ( $\pm 2\%$ )).

La determinació d'excessos diastereoisomèrics dels adductes **169** per  $^1\text{H}$ -RMN ha estat complicada, ja que els senyals que permetien una bona integració, com ara els doblets procedents de metils units als centre estereogènics, normalment apareixien lleugerament solapats amb el senyal del *terc*-butil. Per intentar solucionar aquest problema s'ha irradiat a les mateixes freqüències on apareix el senyal del *terc*-butil. Al realitzar aquest experiment, a més de desaparèixer el senyal desitjat també ho han fet els senyals propers, no podent-se eliminar un senyal concret sense afectar els senyals dels protons que presenten freqüències de ressonància properes.

D'altra banda, la determinació dels excessos diastereoisomèrics per cromatografia en fase gasosa no ha estat possible, ja que la columna normal de què es disposa (fenil-metilsilicona) no permet la separació dels dos adductes de reacció. Una possible solució consistiria en utilitzar una columna amb una fase estacionària més polar (hidroxil), de la que, malauradament, no es disposa. Tot i això, s'ha intentat variar la pressió al cap de columna (80-120 Kpa), per tal de trobar una zona de la corba de *Van Deemter* on la resolució entre pics fos millor, però els senyals dels dos diastereoisòmers mai no s'han pogut separar correctament, donant un únic senyal ample en tots els casos.<sup>129</sup>

En el cas de la reacció amb propionaldehid s'ha intentat determinar l'excés diastereoisomèric derivatitzant l'hidroxil de l'adducte **169b**, amb tricloroacetilisocianat (TAI) segons el procediment descrit per *Drewes i col.laboradors*<sup>130</sup> (**Esquema 2.27**).



**Esquema 2.27** - Derivatització de **169b** amb TAI.

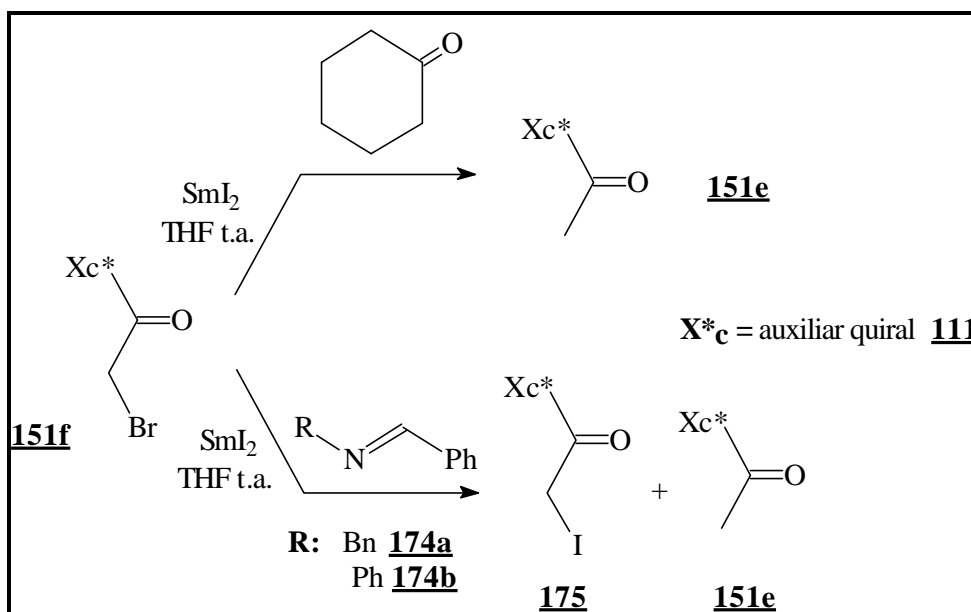
El procediment de derivatització utilitzat ha consistit en tractar una mostra del cru de reacció (30 mg) amb un excés (20%) de TAI. La mostra s'ha agitat per tal d'assegurar una correcta homogeneïtzació i s'ha deixat reaccionar durant 5-10 min. La integració dels NH carbàmics (8.5-10 ppm) de **173** ha donat com a resultat un excés diastereoisomèric del 30%.

La reacció tipus *Reformatsky* amb  $\text{SmI}_2$  també s'ha intentat amb la ciclohexanona i amb diferents imines, però els resultats obtinguts no han estat els esperats en cap dels casos estudiats (**Taula 2.8, Esquema 2.24**). En el cas de la ciclohexanona, no s'ha aïllat cap producte nou, només l'*N*-acetil derivat **151e**. Tampoc s'han detectat els adductes procedents d'un possible acoblament pinacolínic.

**Taula 2.8** - Reacció tipus *Reformatsky* entre **151f** i ciclohexanona ó imines.

Electròfil	Temp.	N-acetil <b>151e</b> (a)	N-iodoacetil <b>175</b> (b)	Relació a:b (GC)
Ciclohexanona	t.a.	57%	-	-
N-Benzilfenilmetanimina ( <b>174a</b> )	t.a.	62% del producte de partida	33% del producte de partida	1.30
N-Difenilmetanimina ( <b>174b</b> )	-130°C	-	-	1.58

El resultats obtinguts utilitzant imines com electròfils, tampoc no han estat els esperats. En la reacció amb **174a** s'ha aïllat majoritàriament *N*-acetil derivat **151e** i també un percentatge important d'*N*- $\alpha$ -iodoacetil **175** procedent de l'intercanvi d'halur (**Esquema 2.28**).

**Esquema 2.28** - Reacció tipus *Reformatsky* entre **151f** i imines ó cetones.

Posteriorment s'ha portat a terme un experiment afegint *N*-bromoacetil **151f** sobre una solució de  $\text{SmI}_2$  a  $-130^\circ\text{C}$  (n-pentà/ $\text{N}_2$  líquid) i immediatament després afegint-hi *N*-difenilmetanimina **174b**. Els resultats han estat els mateixos que amb l'*N*-benzilfenilmetanimina **174a** a temperatura ambient, obtenint-se els mateixos productes però en proporcions lleugerament diferents.

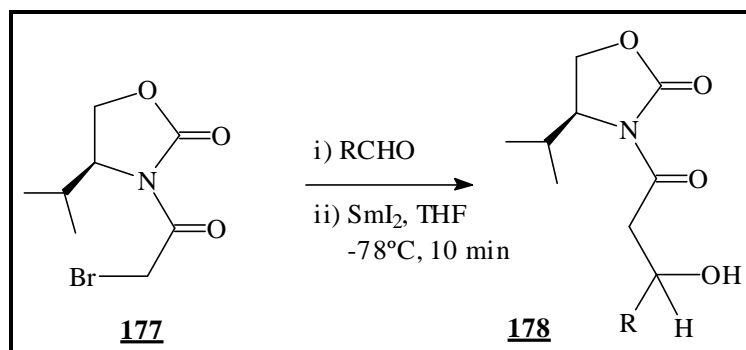
La formació dels diferents subproductes és fàcilment explicable si es té en compte el gran nombre de possibles reaccions que pot provocar el iodur de samari (II).<sup>125,131</sup>

En un estudi anterior sobre condensacions reductives en amines s'havia constatat la baixa reactivitat del carboni imínic en comparació amb d'altres funcionalitats tipus aldehyd o cetona, que reaccionaven perfectament amb el iodur de samari.<sup>132a</sup> Aquest detall pot explicar l'absència de reacció en el present cas amb aldimines: si hi ha problemes per aconseguir l'acoblament d'*N*-bromoacetil derivat **151f** amb cetones com ara la ciclohexanona, sembla lògic pensar que, en el cas de les aldimines **174a-b**, que són menys reactives que les cetones, tampoc tingui lloc la reacció esperada. Cal esmentar també que recentment *Huang i col·laboradors* han comprovat que reacció de condensació amb imines té lloc correctament si s'utilitza GaI<sub>3</sub>.<sup>133</sup>

Així doncs, de tots els experiments descrits en aquest capítol, es desprèn que:

1. L'*N*- $\alpha$ -bromoacetil derivat **151f** utilitzat en les reaccions d'acoblament tipus *Reformatsky* és un bon substrat i reacciona en tots els casos molt ràpidament ( $t < 10$  min.), tot i que el seu comportament difereix tant dels  $\alpha$ -haloésters com de les  $\alpha$ -halocetones descrites a la literatura.
2. La reacció amb aldehyds alifàtics de fins 4 carbonis és correcte, conduint als adductes esperats; l'ús d'aldehyds de número de carbonis superior a 6, porta majoritàriament a l'obtenció d'*N*-acetil derivat **151e** sense detectar-se els aldols esperats.
3. Els excessos diastereoisomèrics no milloren si es treballa a baixa temperatura (-78°C), tot i que disminueix la quantitat d'*N*-acetil derivat **151e** que s'obté de subproducte.
4. Si s'utilitzen aldehyds aromàtics o conjugats, la reacció amb SmI<sub>2</sub>, a l'igual que amb altres lantànids, condueix a l'acoblament però seguit d'una deshidratació quantitativa, obtenint-se els *N*-acil derivats  $\alpha,\beta$ -insaturats **172**.
5. La ciclohexanona i l'*N*- $\alpha$ -bromoacetil derivat **151f** utilitzat en aquest estudi no donen la reacció tipus *Reformatsky* amb SmI<sub>2</sub>. Això implica una influència important del tipus d' $\alpha$ -bromoderivat de partida, ja que aquesta mateixa reacció està perfectament descrita per tot un seguit de substrats halogenats similars.
6. Les imines **174a-b** no donen la reacció d'acoblament ni a 25°C ni a -130°C.

Arribat aquest punt, cal esmentar que els mateixos experiments descrits a les línies anteriors han estat publicats recentment per *Fukuzawa i col·laboradors*.<sup>134</sup> En aquests experiments (**Esquema 2.29**), la reacció tipus *Reformatsky* amb  $\text{SmI}_2$  entre  $\alpha$ -bromoacetilderivats d'oxazolidinones quirals i diferents aldehids ha conduït als corresponents aldols **178** amb rendiments i excessos diastereoisomèrics de moderats a bons (67-97% i 64-99% respectivament).

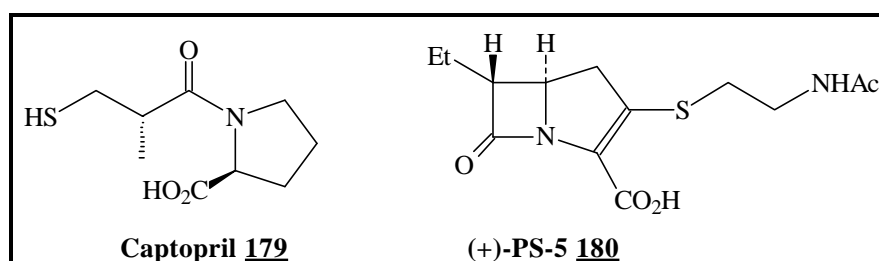


**Esquema 2.29.**- Reacció tipus *Reformatsky* amb oxazolidinones quirals.

### 2.2.3 ADDICIONS TIPUS MICHAEL D'ÀCID TIOBENZÒIC.

#### 2.2.3.1 ANTECEDENTS.

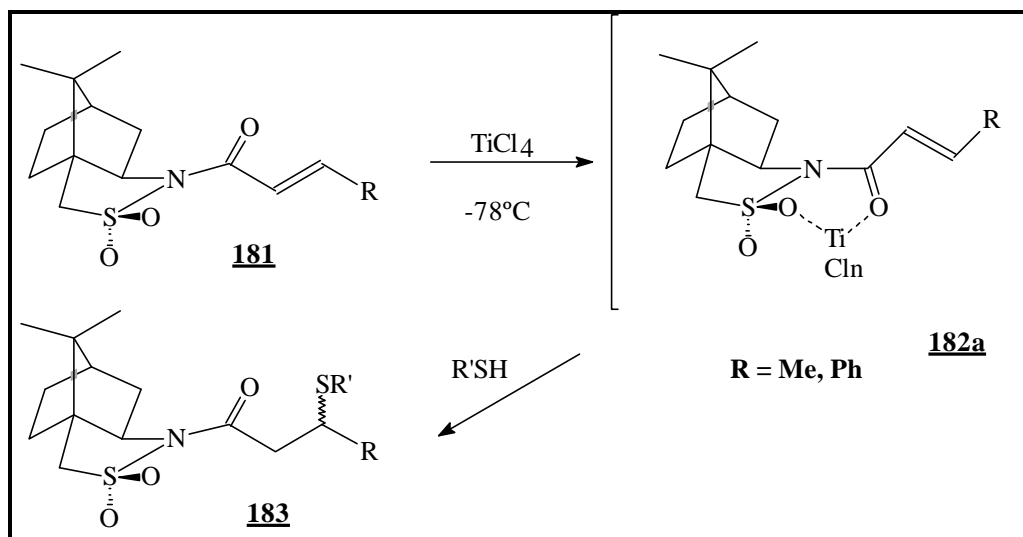
A la literatura es poden trobar descrits diferents derivats d'àcids mercaptocarboxílics que presenten interessants activitats farmacològiques. Algunes d'aquestes molècules contenen centres estereogènics, com ara el captopril<sup>135</sup> **179** o l'antibiòtic (+)-PS-5<sup>136</sup> **180**.



**Esquema 2.30** - Fàrmacs derivats d'àcids mercaptocarboxílics.

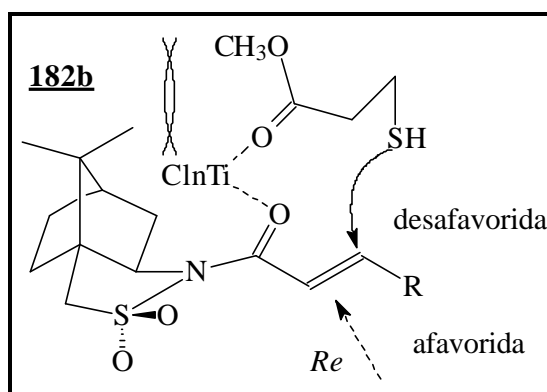
En els darrers 10 anys s'ha publicat diferents estudis on es detalla la preparació d'àcids  $\beta$ -mercaptocarboxílics enantiomèricament purs via reacció d'addició conjugada asimètrica de tiols sobre derivats  $\alpha,\beta$ -insaturats d'auxiliars quirals.<sup>137</sup>

Recentment s'ha publicat un estudi sobre l'addició conjugada asimètrica de tiols i tioèsters sobre *N*-enoilsultames  $\beta$ -substituïdes **181** catalitzada per àcids de *Lewis* (**Esquema 2.31**).<sup>138</sup> En aquest treball s'han assajat diferents àcids de *Lewis* ( $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{AlCl}$ ,  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ ,...), diferents promotors (tiolat de liti, *n*-BuLi i LiOH), diferents temperatures ( $25^\circ\text{C}$ ,  $-50^\circ\text{C}$  i  $-78^\circ\text{C}$ ) i diferents nucleòfils. Els millors resultats s'han obtingut utilitzant  $\text{TiCl}_4$  a  $-78^\circ\text{C}$ ; amb altres àcids de *Lewis* els excessos diastereoisomèrics són baixos ( $\text{Et}_2\text{AlCl}$ ) o bé inexistents (tiolat de liti o  $\text{Et}_3\text{N}$ ). També s'ha constatat una variació molt important en el nivell d'estereoselectivitat segons si s'utilitzen tiols amb grups éster o no. Si no presenten grups éster, els excessos diastereoisomèrics són baixos, ja que el mecanisme transcorre via formació del complex de titani **182a** descrit a l'**Esquema 2.31**, on el centre de reacció queda lluny de l'auxiliar quiral.



Esquema 2.31 - Addició conjugada de tiols sobre *N*-enoilsultames.

Si en canvi presenten grups éster o el nucleòfil és un tioàcid, el complex que es forma és el **182b** descrit a l'Esquema 2.32.



Esquema 2.32 - 2<sup>on</sup> complex de titani.

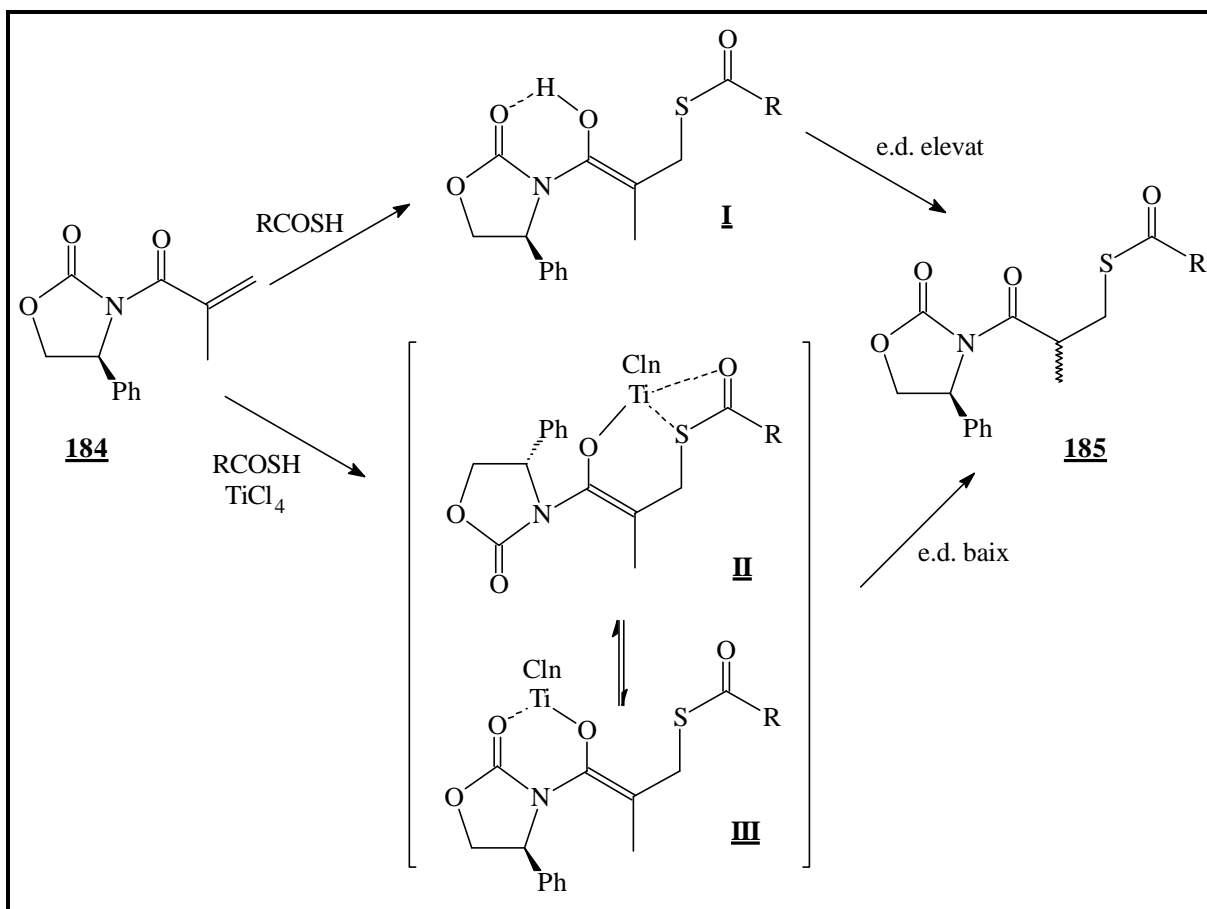
Es pot comprovar com el nucleòfil està més proper a l'auxiliar quiral amb el que es produeix una major interacció estèrica. Així, l'addició nucleofílica afavoreix l'atac per la cara inferior (*Re*) i transcorre amb nivells d'inducció asimètrica elevats.

En un recent article publicat l'any 1995, Wu i col·laboradors<sup>139</sup> han descrit la reacció d'addició tipus *Michael* de tiols i tioàcids sobre el compost **184** (Esquema 2.33). Les primeres proves s'han realitzat seguint les condicions descrites en els experiments anteriors, és a dir, amb  $\text{TiCl}_4$  com àcid de *Lewis* però a temperatura ambient.



L'addició de tiols en aquestes condicions transcorre amb una alta selectivitat, tant si hi ha grups éster com no. En canvi, l'addició d'àcid tiobenzòic ha conduït a una barreja d'isòmers 60:40. Curiosament, s'ha observat que si la reacció té lloc en absència del  $\text{TiCl}_4$ , la relació isomèrica és molt superior (91:9). Resultats molt semblants s'han obtingut amb àcid tioacètic. L'explicació que es dona a aquest fet és la següent: els dos tioàcids són suficientment àcids com per protonar el substrat **184**. La protonació seguida de l'addició de la base conjugada a l'intermedi protonat condueix a l'enol **I**, que immediatament reverteix a la cetona **185** de forma altament diastereoselectiva.

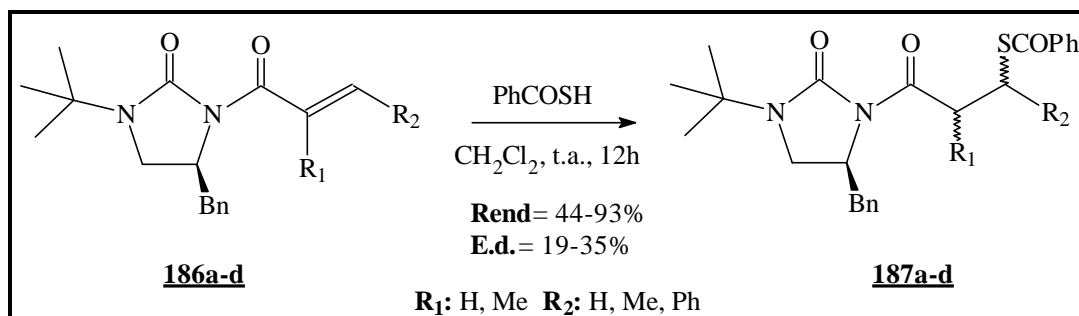
Altres experiments han demostrat que és essencial l'addició de la base conjugada per tal d'obtenir els adductes de l'addició tipus *Michael*. Quan aquestes reaccions estan catalitzades per  $\text{TiCl}_4$ , l'enolat inicial de titani **II**, pot estar en equilibri amb l'enolat **III**. La protonació final dels dos enolats **II** i **III** condueix a una barreja d'isòmers de **185** en proporcions semblants.



Esquema 2.33 - Mecanismes d'addició conjugada de tioàcids sobre **184** amb  $\text{TiCl}_4$  i sense.

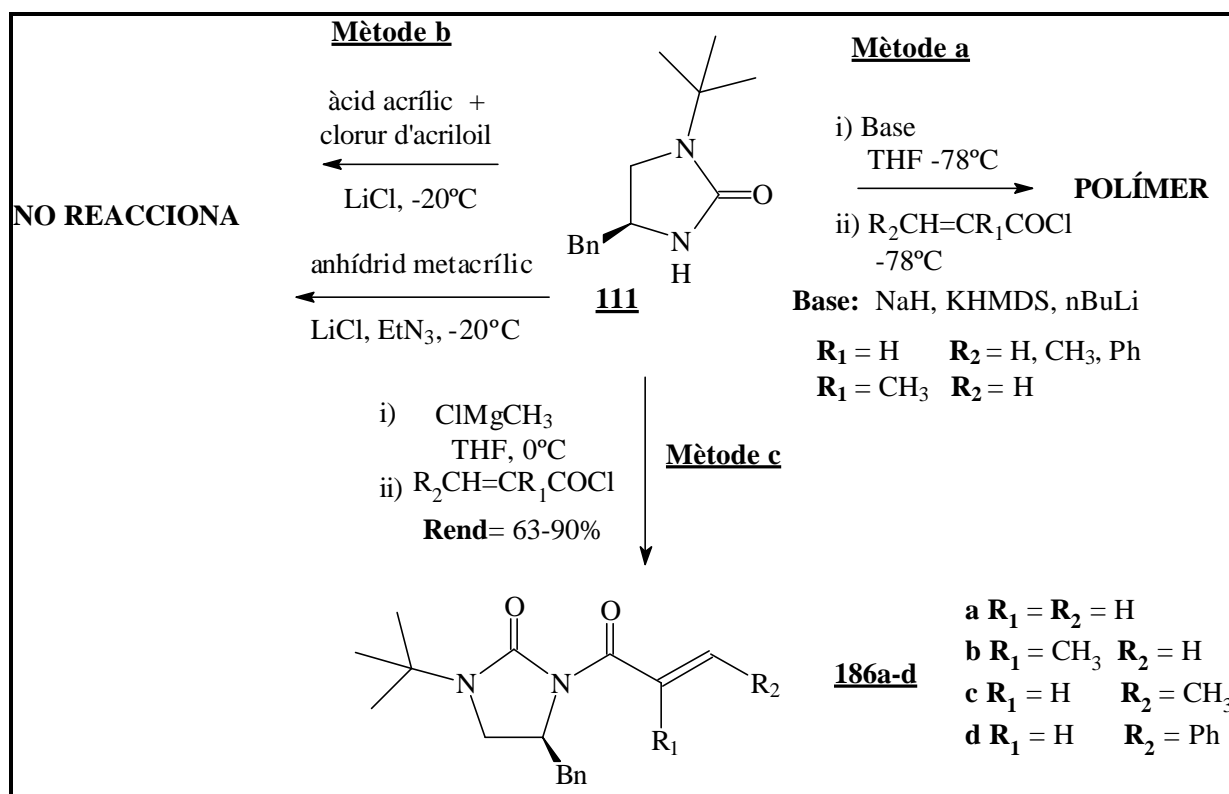
## 2.2.3.2 RESULTATS.

De cara a estudiar la síntesi de mercaptans s'ha portat a terme l'addició tipus *Michael* d'àcid tiobenzòic sobre els substrats  $\alpha,\beta$ -insaturats **186a-d** (Esquema 2.34).



Esquema 2.34 - Addició conjugada d'àcid tiobenzòic sobre substrats insaturats.

Un primer punt a resoldre ha estat la síntesi de **186a-d**, ja que l'obtenció d'aquests derivats  $\alpha,\beta$ -insaturats de l'auxiliar quiral **111** és molt més complex que la síntesi dels *N*-acil derivats saturats **151** descrita al **punt 2.2.1**. A tal efecte s'han estudiat els tres procediments descrits a l'**Esquema 2.35**.



Esquema 2.35 - Síntesi dels substrats  $\alpha$  R-insaturats **186**

La desprotonació de **111** amb solució de clorur de metilmagnesi 3M en THF a 0°C i la posterior reacció de la sal de magnesi amb el clorur d'àcid insaturat corresponent ha conduït als adductes esperats **186** amb els rendiments que es detallen a la **Taula 2.9**.<sup>140</sup>

**Taula 2.9** - Síntesi d'*N*-enoil derivats **186**.

Compost	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub>	Rendiment <sup>a</sup>	p.f.	[ <b>a</b> ] <sub>D</sub> <sup>25</sup>
<b>186a</b>	R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = H	74%	80-82°C	+83.7 (1.35 CHCl <sub>3</sub> )
<b>186b</b>	R <sub>1</sub> = Me, R <sub>2</sub> = H	63%	109-111°C	+40.0 (1.70 CHCl <sub>3</sub> )
<b>186c</b>	R <sub>1</sub> = H, R <sub>2</sub> = Me	87%	58-60°C	+48.8 (2.05 CHCl <sub>3</sub> )
<b>186d</b>	R <sub>1</sub> = H, R <sub>2</sub> = Ph	90%	oli	+57.4 (5.80 CHCl <sub>3</sub> )

<sup>a</sup> Producte pur aïllat.

La utilització d'altres bases usals en reaccions d'*N*-acilació d'auxiliars quirals (NaH, NaHMDS i *n*-BuLi) i diferents temperatures (0°C, -78°C), ha conduït en tots els casos a barreges complexes de polímers (<sup>1</sup>H-RMN i <sup>13</sup>C-RMN). Intentos d'*N*-acilació utilitzant anhídrids d'àcid insaturats (comercials o generats "in situ" per reacció del clorur d'àcid amb l'àcid adient) i clorur de liti<sup>141</sup> han donat lloc a la recuperació de l'auxiliar quiral **111** sense reaccionar.

Sobre els compostos α,β-insaturats **186** s'ha portat a terme l'addició conjugada d'àcid tiobenzòic descrita a l'**Esquema 2.34**.

El procediment utilitzat en les addicions tipus *Michael* ha consistit en dissoldre l'*N*-enoilimidazolidin-2-ona corresponent **186** en diclorometà anhidre i, sota atmosfera d'argó, afegir-hi un excés d'àcid tiobenzòic (3 eq.). Els resultats obtinguts es descriuen a la **Taula 2.10**.

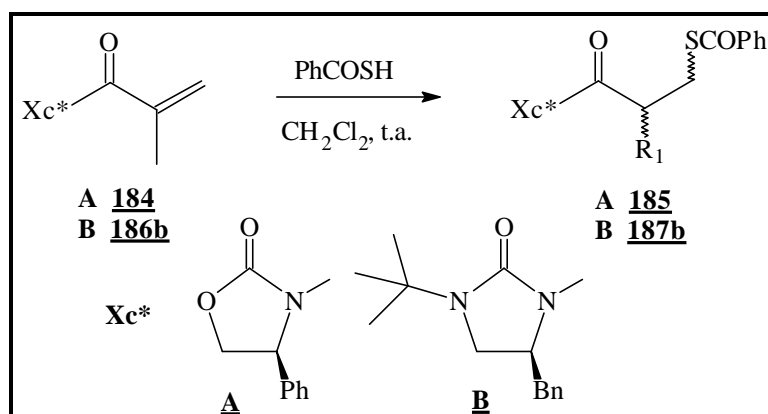
**Taula 2.10** - Resultats de l'addició tipus *Michael* d'àcid tiobenzòic sobre **186**.

Compost	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub>	Rendiment <sup>a</sup>	e.d. <sup>b</sup>	[ <b>a</b> ] <sub>D</sub> <sup>25</sup> CHCl <sub>3</sub>
<b>187a</b>	R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = H	70%	--	--
<b>187b</b>	R <sub>1</sub> = Me, R <sub>2</sub> = H	75%	35%	+24.3 (c=1.05)
<b>187c</b>	R <sub>1</sub> = H, R <sub>2</sub> = Me	93%	28%	+48.8° (c = 2.05)
<b>187d</b>	R <sub>1</sub> = H, R <sub>2</sub> = Ph	44%	19%	+32.1 (c=1.0)

<sup>a</sup> Producte pur aïllat. <sup>b</sup> Determinats per RMN

Els excessos diastereoisomèrics dels adductes **187a-d** s'han determinat per RMN, tot i que a vegades per <sup>1</sup>H-RMN els senyals per mesurar quasi se solapaven amb el senyal del *terc*-butil.

Una vegada s'ha disposat dels resultat anteriors, s'ha portat a terme la comparació dels excessos diastereoisomèrics de l'addició tipus *Michael* d'àcid tiobenzòic sobre *N*-enoil derivats de (4*S*)-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona (**A**) i de (4*S*)-4-benzil-1-(*terc*-butil)imidazolidin-2-ona (**B**) respectivament (**Esquema 2.36**). L'objectiu radica en determinar si hi ha una diferència significativa en el grau d'inducció al canviar el fenil present a la posició 4 de l'anell per un benzil i també si hi ha altres factors (electrònics o conformacionals) que tinguin una importància rellevant.



**Esquema 2.36** - Addició tipus *Michael* d'àcid tiobenzòic sobre derivats insaturats dels auxiliars quirals **A** i **B**.

**Taula 2.11** - Comparació de resultats de l'**Esquema 2.36**.

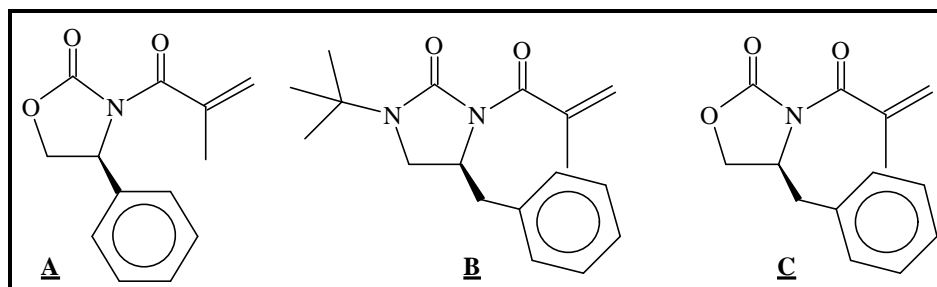
Adducte	Rendiment <sup>a</sup>	Aspecte	E.d. <sup>b</sup>	Temps
<b>185</b>	65%	sòlid blanc	82%	1 dia
<b>187b</b>	75%	oli groc	35%	3 dies

<sup>a</sup>Producte pur aïllat <sup>b</sup>RMN del cru.

Cal notar que els temps de reacció són molt diferents. En la reacció entre **184** i àcid tiobenzòic, el temps de reacció és de l'ordre de 24 hores, mentre que quan s'utilitza **186b** com a substrat, la reacció tarda un mínim de 3 dies en finalitzar.

Dels resultats de la **Taula 2.11** es desprèn que, tot i que les dues molècules són semblants (variant només un benzil per un fenil i un nitrogen per un oxigen) el nivell d'estereoselectivitat de la reacció és radicalment diferent.

Per tal d'explicar el resultats anteriors s'ha realitzat un estudi teòric comparatiu dels substrats insaturats **A**, **B** i **C** a nivell semiempíric AM1 mitjançant el software *Hyperchem v 3.0*.



Per a les geometries inicials dels sistemes s'han utilitzat les dades de difracció de RX de (4*S*)-4-benzil-1-(*terc*-butil)-3-(2-fenilacetil)imidazolidin-2-ona **151d** (**Figura 2.3**); posteriorment aquestes geometries han estat optimitzades sense cap restricció.

Les càrregues dels carbonis vinílics obtingudes per càlcul teòric es mostren a la **Taula 2.12**.

**Taula 2.12.-** Càrregues dels carbonis vinílics dels sistemes **A**, **B** i **C**.

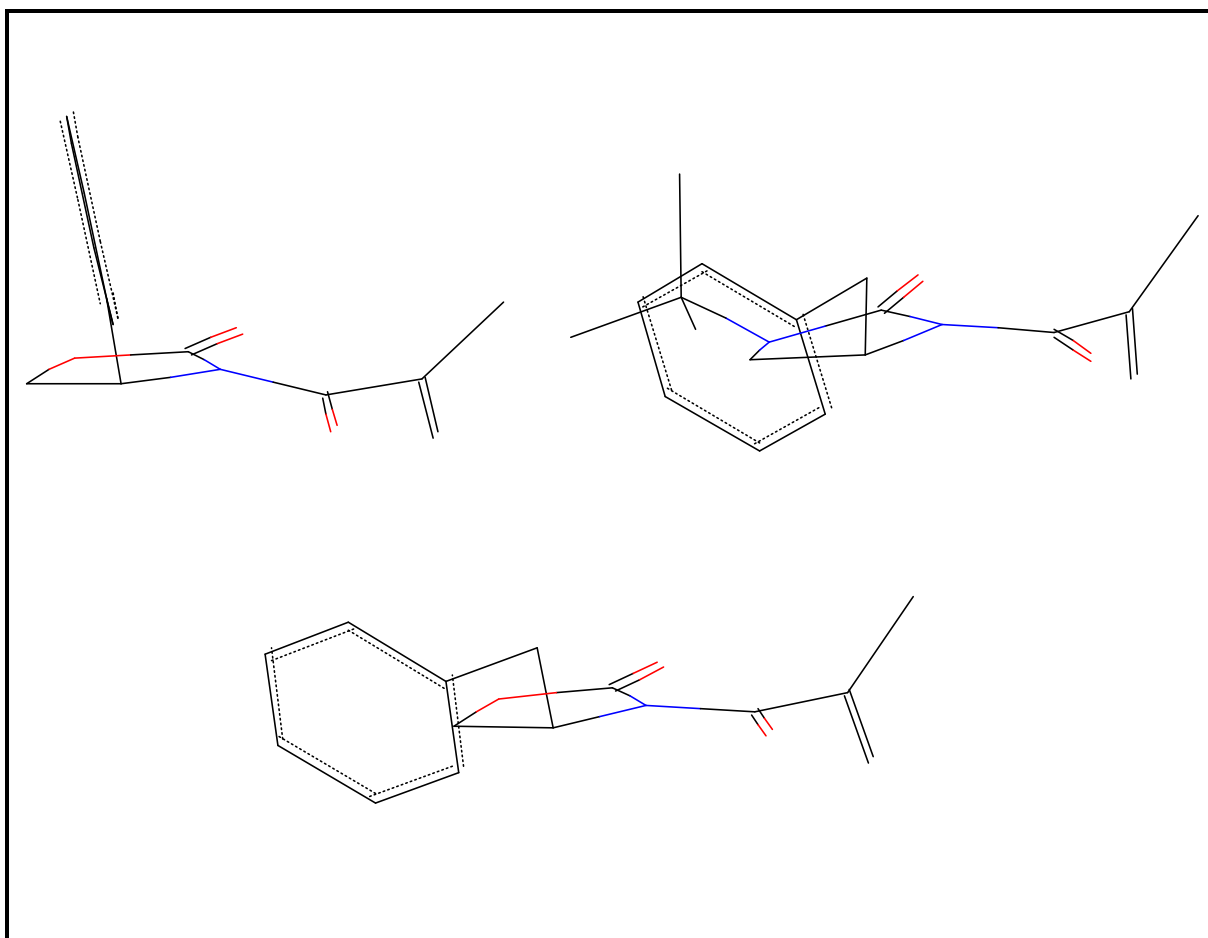
	(CH <sub>3</sub> )C= =CH <sub>2</sub>	
<b>Sistema A</b>	-0.14	-0.14
<b>Sistema B</b>	-0.13	-0.15
<b>Sistema C</b>	-0.14	-0.14

De la comparació entre els sistemes **B** i **C** es desprèn que les diferències electròniques que implica el canvi d'un grup *terc*-butilamino per un oxigen no són molt acusades, estant el carboni vinílic terminal del sistema **B** lleugerament més carregat (-0.15) que el seu homòleg del sistema **C** (-0.14).

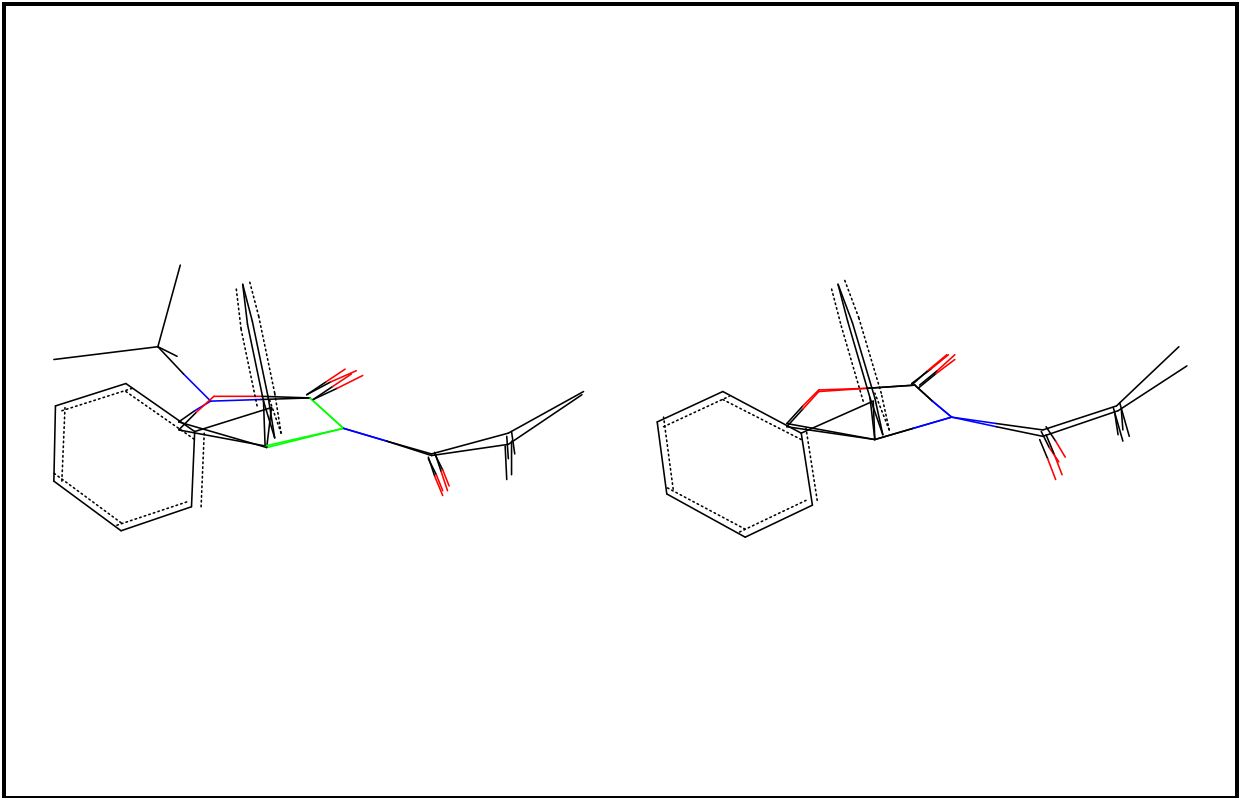
Dels resultats de la **Taula 2.12** també es desprèn que el canvi d'un fenil per un benzil en la posició 4 del sistema ciclopentànic de les oxazolidinones **A** i **C** no té cap repercussió electrònica

sobre el fragment insaturat. Les càrregues sobre els carbonis vinílics són les mateixes en ambdós casos.

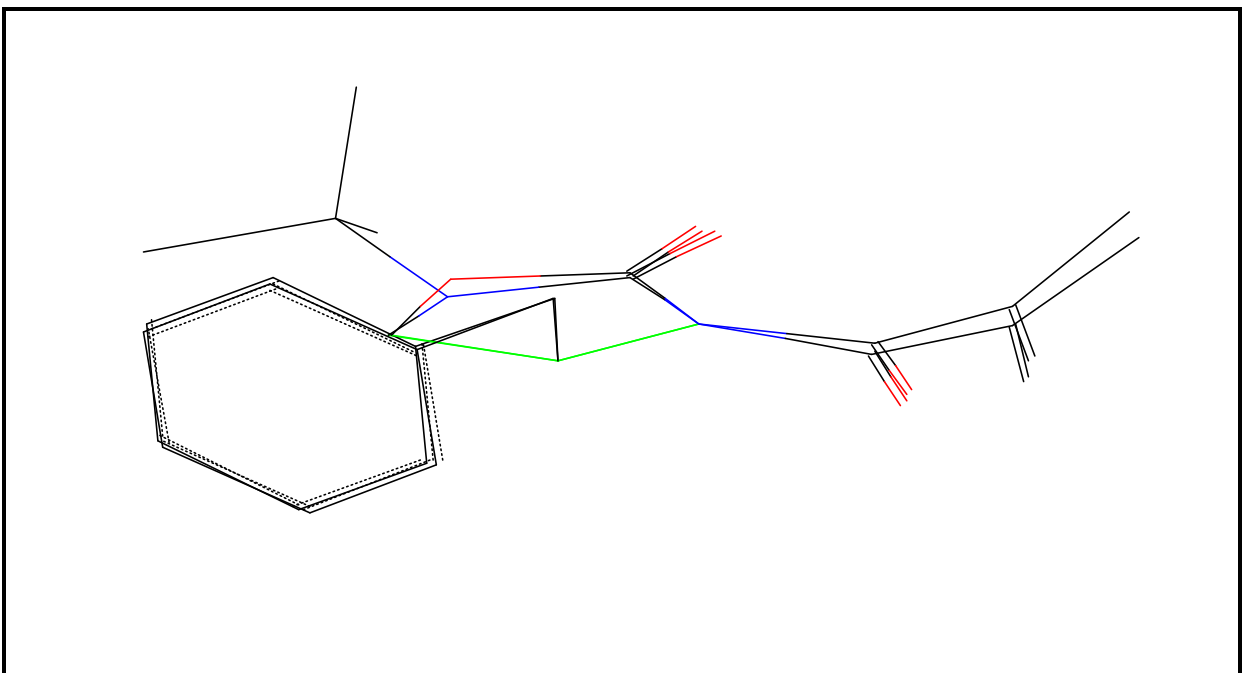
Per tal de determinar la presència de factors estèrics que puguin explicar la important diferència constada en el nivell d'inducció s'ha portat a terme la comparació de les geometries optimitzades dels diferents sistemes insaturats per veure si, inicialment, la disposició espacial de les estructures **A**, **B** i **C** difereix de forma important. Com es pot observar a la **Figura 2.5**, la geometria dels sistemes **B** i **C** és pràcticament idèntica i difereixen significativament d'**A**. En la superposició de les diferents estructures (**Figura 2.7** i **Figura 2.6**) es pot constatar perfectament com al sistema **A**, el reste fenil queda més proper al centre de reacció que el reste benzil dels sistemes **B** i **C**, on queda més allunyat donada la possibilitat d'una major variabilitat conformacional.



**Figura 2.5** - Geometria dels sistemes **A**, **B** i **C** respectivament.



**Figura 2.6.-** Superposició de l'estructura **A** sobre **B** i **C** (en verd els enllaços sobreposats).



**Figura 2.7.-** Superposició de les estructures **B** i **C** (en verd els enllaços sobreposats).

També s'ha portat a terme un estudi comparatiu de la geometria del quelat **I** que es forma després de l'etapa de protonació (**Esquema 2.33**). La geometria dels dos quelats és molt similar, destacant per la seva planaritat. La diferència entre ambdues radica essencialment en la disposició espacial dels substituents en la posició 4 de l'anell ciclopentànic.

En la reacció d'addició tipus *Michael* d'àcid tiobenzòic sobre el substrat **A** descrita a l'**Esquema 2.33**, s'ha postulat que un primer pas de reacció consisteix en la protonació del carbonil del substituent insaturat, seguida de l'atac de la base conjugada del tioàcid sobre el carbocatió generat. Així doncs, s'ha portat a terme un càlcul teòric a nivell semiempíric AM1 (**Annex 1**) per tal de conèixer si realment els carbonils dels sistemes **B** i **C** es poden protonar amb àcid tiobenzòic i quines són les estructures més estables per tal de determinar si el mecanisme de reacció pot ser realment el que es presenta a l'**Esquema 2.33**.

Dels resultats d'aquest estudi es desprèn que els dos sistemes es protonen perfectament en presència d'àcid tiobenzòic i la configuració resultant més estable en ambdós casos és el quelat **I** (pont d'hidrogen) postulat a l'**Esquema 2.33**. El fet que després de la protonació del carbonil es generi un carbocatió sobre el que s'addiciona la base conjugada de l'àcid tiobenzòic, fa postular que aquest pas està igualment afavorit en els dos sistemes. Sembla ser que és en el darrer pas de formació del nou centre estereogènic on es produeix la influència decisiva per part del substituent en posició 4 que fa que les diferències en els excessos diastereoisomèrics siguin tant acusades.

Així doncs, sembla clar que els diferents nivells d'estereoselectivitat entre **185** i **187b** en la reacció d'addició tipus *Michael* d'àcid tiobenzòic venen determinats per factors estèrics (el reste fenil en la posició 4 de l'anell de cinc membres dóna lloc a reaccions més estereoselectives que el reste benzil) més que per factors electrònics (no hi diferències molt acusades derivades del fet que l'anell sigui d'imidazolidin-2-ona (**B**) o d'oxazolidin-2-ona (**A**, **C**) o que hi hagi present un grup benzil enlloc d'un grup fenil a la posició 4 de l'anell ciclopentànic) o mecanístics (probablement el mecanisme pel que transcorre la reacció és el mateix en ambdós casos). Tot i això, també cal precisar que les lleugeres diferències electròniques constatades entre els diferents sistemes fan pensar que substrats insaturats **A** i **C** estan lleugerament més activats que el substrat **B** de cara a reaccions d'addició nucleofílica sobre el carboni vinflic terminal. Aquest fet podria ser responsable dels temps de reacció menors utilitzant el substrat **A**.

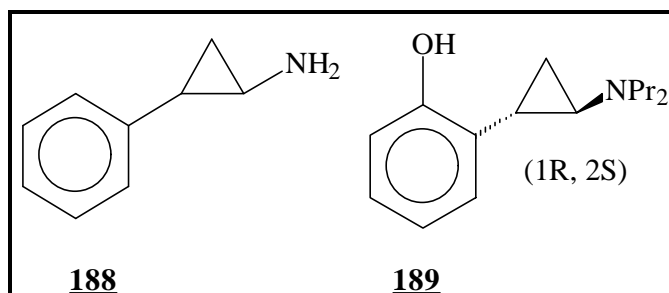




## 2.2.4 REACCIONS DE CICLOPROPANACIÓ AMB DIAZOMETÀ I ACETAT DE PAL·LADI.

### 2.2.4.1 ANTECEDENTS.

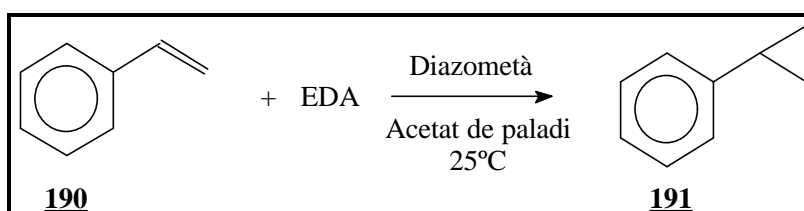
Els ciclopropans són estructures que apareixen de forma freqüent en productes naturals d'importància biològica. S'han descrit tot un seguit de fàrmacs que incorporen anells ciclopropànics com ara el potent inhibidor d'oxidasses *trans*-fenilciclopropilamina **188** i el selectiu i potent receptor agonista 5-HT<sub>1A</sub> **189**, presentats a l'**Esquema 2.37**.



**Esquema 2.37** - Fàrmacs amb anells ciclopropànics.

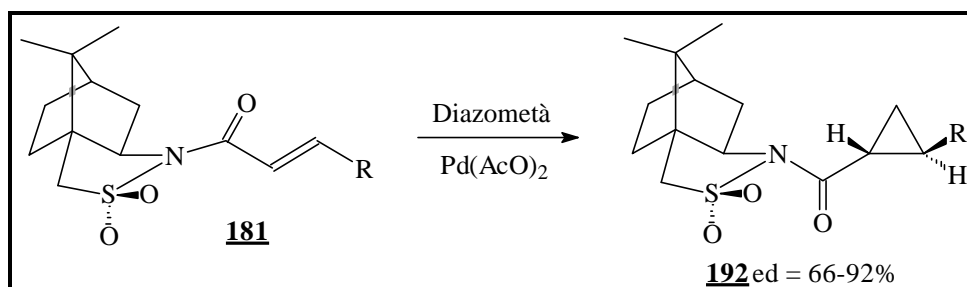
Conseqüentment, s'han desenvolupat diferents rutes sintètiques (algunes estereoselectives) que condueixen a derivats ciclopropànics.<sup>142</sup> Tradicionalment, la preparació d'aquest tipus de compostos s'ha realitzat mitjançant mètodes com ara la reacció de *Simmons-Smith*<sup>63,143</sup> i les seves variants i el mètode de *Corey-Chaykovsky*<sup>63,144</sup>; aquests procediments però, no tenen una aplicabilitat general.

Al 1972, *Paulissen i col·laboradors* van publicar un mètode innovador per a la ciclopropanació d'estirè **190** amb diazometà i acetat de pal·ladi com a catalitzador (**Esquema 2.38**).<sup>145</sup>



**Esquema 2.38** - Ciclopropanació d'estirè amb diazometà.

En aquest estudi es constata que l'acetat de pal·ladi és millor catalitzador que el clorur de pal·ladi(II) i que el complex de rodi(I) tris(trifenilfosfina), tot i que també poden catalitzar la reacció de ciclopropanació. Posteriorment, aquest mètode ha esdevingut fonamental de cara a la síntesi de derivats ciclopropànics amb alts rendiments a partir de compostos carbonílics  $\alpha,\beta$ -insaturats (**Esquema 2.39**).<sup>151</sup>



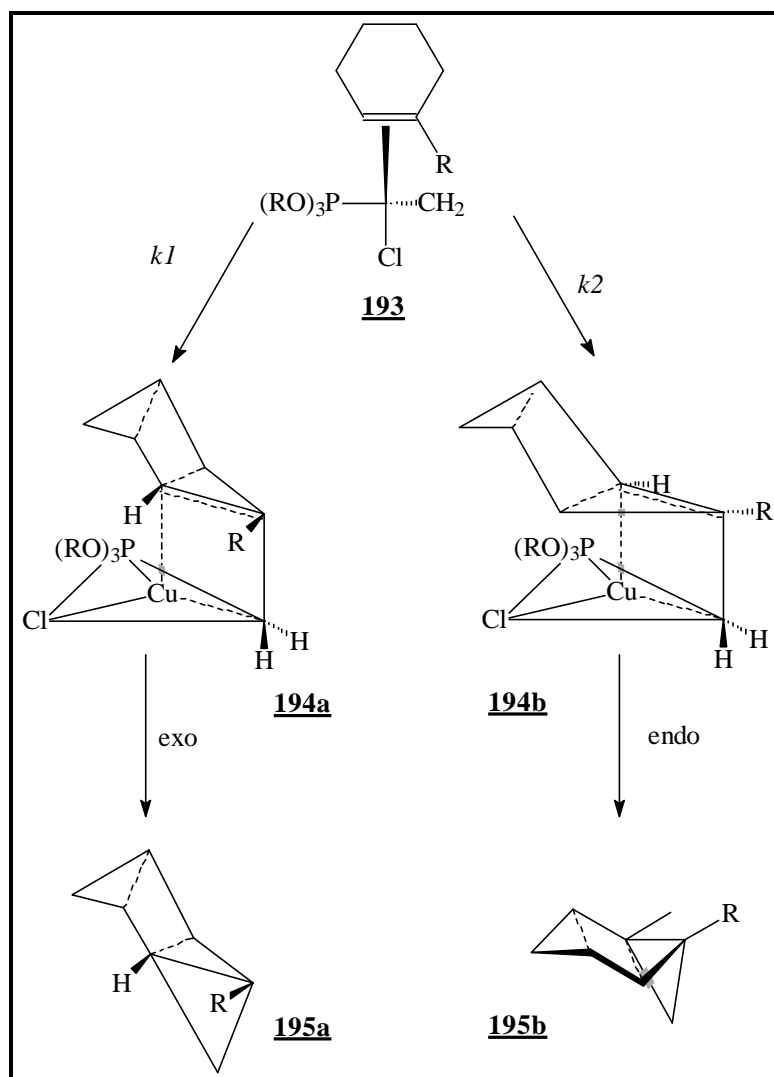
**Esquema 2.39** - Ciclopropanació de compostos carbonílics  $\alpha,\beta$ -insaturats.

El diazometà s'addiciona **estereoespecíficament** *cis* sobre compostos  $\alpha,\beta$ -insaturats disubstituïts, però no reacciona amb compostos carbonílics  $\alpha,\beta$ -insaturats trisubstituïts.<sup>146</sup>

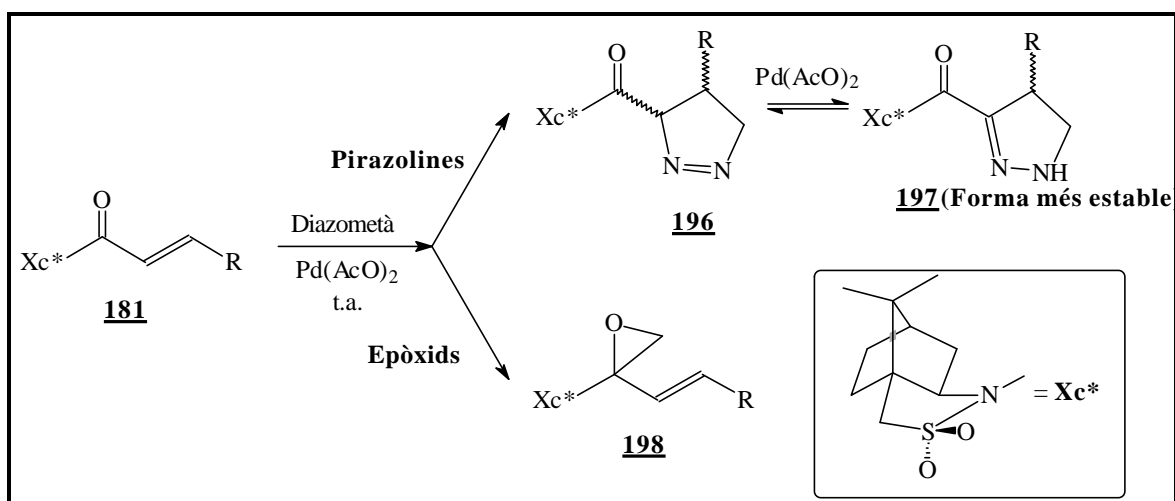
El mecanisme de la reacció de ciclopropanació amb catalitzadors metàl·lics (Pd, Cu ...) no es coneix exactament, però es pensa que té lloc a través de diferents etapes:<sup>147</sup> (a) descomposició del diazometà catalitzada pel pal·ladi; (b) enllaç del carbè format, sobre la superfície del metall; (c) formació d'un complex carbè-metall-olefina (**Esquema 2.40**); (d) formació del ciclopropà.

En alguns casos es detecten ciclopropil epòxids **198** com a subproductes de la reacció<sup>148</sup>, però aquesta té lloc directament i no via formació de pirazolines (**Esquema 2.41**). La pirazolina que es formaria **196** isomeritzaria ràpidament en presència d'acetat de pal·ladi per tal de donar la forma estable **197**, que no s'ha detectat mai en els experiments.<sup>146</sup>

També s'han realitzat algunes ciclopropanacions estereoselectives amb catalitzadors quirals, però en general s'obtenen enantiopureses insuficients i es requereixen processos de purificació complexos.<sup>149</sup> En canvi, la utilització d'auxiliars quirals pel tal d'obtenir les estereoquímiques desitjades, produeix barreges de diastereoisòmers que es poden separar correctament mitjançant mètodes cromatogràfics.



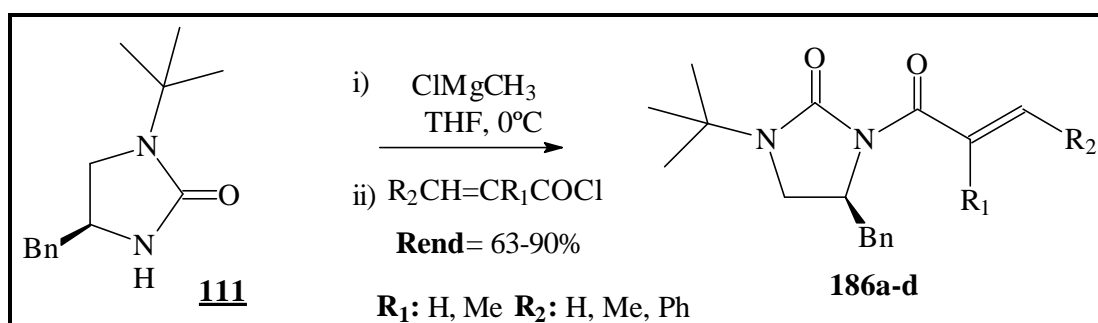
Esquema 2.40 - Intermedis de la reacció de ciclopropanació.

Esquema 2.41 - Possibles subproductes de la reacció de ciclopropanació amb  $Pd(AcO)_2$ .

## 2.2.4.2 RESULTATS.

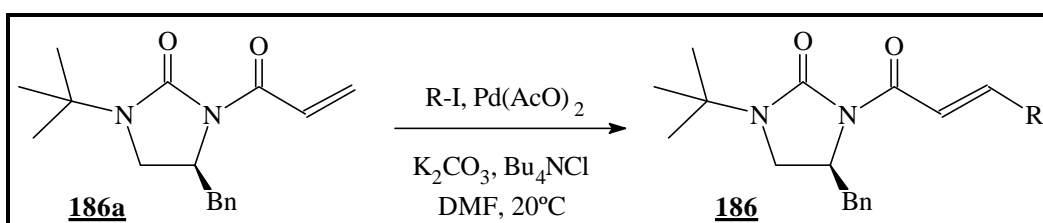
En aquest apartat es descriuen els resultats obtinguts en la síntesi diastereoselectiva de derivats d'àcid ciclopropancarboxílic mitjançant l'ús de l'auxiliar quirals **111**.

Els substrats utilitzats en les reaccions de ciclopropanació han estat els compostos  $\alpha,\beta$ -insaturats **186a-d** sintetitzats seguint el procediment descrit al punt 2.2.3.2. (Esquema 2.42).



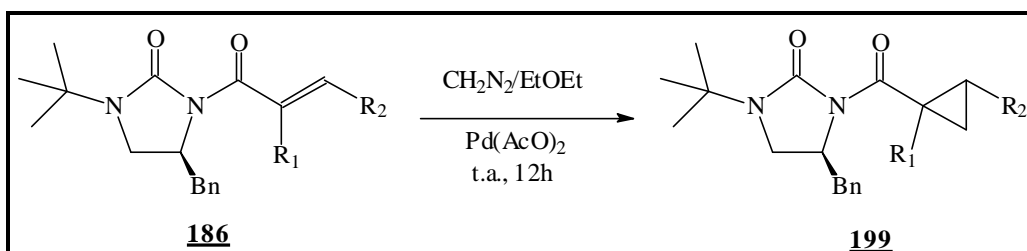
Esquema 2.42 - Síntesi d'*N*-enoil (4*S*)-4-benzil-1-(*tert*-butil)imidazolidin-2-ones.

En cas que fos necessari, es podrien preparar més substrats insaturats a través de la reacció de Heck (Esquema 2.43) entre l'*N*-acrilòil derivat **172a** i el iodur d'aril corresponent.<sup>150</sup>



Esquema 2.43 - Síntesi de compostos  $\alpha,\beta$ -insaturats segons la reacció de Heck.

La reacció d'*N*-enoilimidazolidin-2-ones **186** amb diazometà en presència de quantitats catalítiques d'acetat de pal·ladi, hauria de conduir predominantment a un únic estereoisòmer ciclopropanic **199** amb rendiments elevats (Esquema 2.44).



**Esquema 2.44** - Ciclopropanació de **186** amb diazometà i acetat de pal·ladi.

Estudis previs<sup>151</sup> han demostrat que les condicions de reaccions òptimes per a la ciclopropanació de derivats de la sultama d'*Oppolzer* (**Esquema 2.39**), impliquen treballar a temperatures entre -30°C i 28°C. A temperatures inferiors, la reacció és lenta, i a temperatures superiors, la volatilitat del diazometà pot ocasionar problemes. Quan a l'estereoselectivitat, s'ha vist que augmenta amb la temperatura, però que, per sobre de 0°C, es manté relativament constant. La reacció de ciclopropanació es realitza amb diazometà en presència de quantitats catalítiques de Pd(AcO)<sub>2</sub>; quantitats superiors a 0.005 equivalents de Pd(AcO)<sub>2</sub>, porten a la precipitació de Pd(0) i a la conseqüent finalització de la reacció.

El procediment de ciclopropanació utilitzat en el present estudi ha consistit en dissoldre *N*-enoilimidazolidin-2-ona **186** i 0.005 equivalents d'acetat de pal·ladi en diclorometà a 0°C i destil·lar-hi a sobre un azeòtrop de diazometà (10 equivalents) en èter etílic. Es deixa reaccionar 12 h a temperatura ambient i s'atura mitjançant l'addició d'àcid acètic. La barreja s'extrau amb solució saturada de bicarbonat sòdic i la fase orgànica s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre. Es filtra sobre *Celite*®, s'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el residu es purifica per cromatografia després de determinar l'excés diastereoisomèric per GC i RMN.

El mètode utilitzat per tal d'addicionar la quantitat exacte de catalitzador ha consistit en preparar una dissolució d'acetat de pal·ladi en diclorometà i mesurar-ne l'aliquota necessària per a la reacció. Aquest procediment ha permès utilitzar amb precisió, quantitats mínimes de catalitzador que en una reacció normal amb uns 50 mg de substrat, podria ser de l'ordre de dècimes de mil·ligram.

En total s'ha portat a terme la reacció de ciclopropanació de **186b** i **186d** (**Taula 2.13**). El compost **186a** no s'ha fet reaccionar ja que l'adducte de reacció no presenta cap centre estereogènic nou.

**Taula 2.13** - Excessos diastereoisomèrics obtinguts en la reacció de ciclopropanació.

Substrat Insaturat	Rendiment		E.d. <sup>a</sup>	
		( <b>199d</b> )	RMN	GC
<b>186d</b> R <sub>1</sub> =H R <sub>2</sub> =Ph	60%	( <b>199d</b> )	6%	9%

<sup>a</sup> E.d. determinats en el cru de reacció.

En el cas de l'adducte **199d** només s'han detectat dos dels quatre diastereoisòmers possibles (tant per GC com per RMN), fet que coincideix plenament amb el mecanisme d'addició estereoespecífica *cis* (**Esquema 2.40**). S'ha tingut una cura especial en l'addició de la quantitat exacta de catalitzador. Tot i això, immediatament després de la destil·lació de l'azeòtrop de diazometà/dietil èter, ja s'ha detectat una quantitat important de pal·ladi metàl·lic precipitat.

L'excés diastereoisomèric del 6-9% ha estat decebedor si es té en compte que els valors obtinguts en aquest tipus de reacció utilitzant auxiliars quirals com la sultama d'*Oppolzer* (**Esquema 2.39** amb R=Ph)<sup>151</sup> són molt elevats: 86%. Aquesta diferència en el grau de diastereoselectivitat es deu, amb tota probabilitat, al superior volum estèric aportat per la sultama d'*Oppolzer* en la reacció de ciclopropanació.

En el cas de la reacció entre l'*N*-metacriloïl derivat **186b** i diazometà en presència d'acetat de pal·ladi, de seguida s'ha produït la precipitació del pal·ladi metàl·lic, tot i que la quantitat de catalitzador afegida és exacta. Donat que hi ha un gran excés de diazometà, no s'ha obtingut el ciclopropà esperat sinó la **pirazolina 200b** (punt 2.2.4.3, **Esquema 2.45**), amb un rendiment del 68% i un excés diastereoisomèric del 45%.

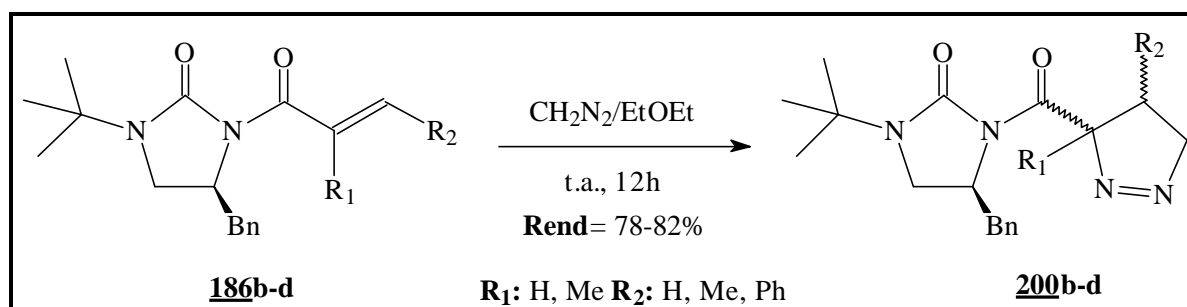
Sembla ser que en el cas que s'ha estudiat hi ha un factor desconegut que provoca la precipitació de l'acetat de pal·ladi. Aquest factor pot ser la mateixa naturalesa del substrat insaturat o la seva dilució, la velocitat de destil·lació de l'azeòtrop diazometà/èter, la temperatura ... Així doncs, s'hauria de portar a terme un estudi més profund per tal d'afinar les condicions experimentals òptimes, ja que es pot comprovar que les que s'utilitzen en la ciclopropanació dels derivats insaturats de la sultama d'*Oppolzer* (**Esquema 2.39**) no són les més adients en el present cas.<sup>151</sup> Tot i això, al constatar que l'excés diastereoisomèric de l'adducte de ciclopropanació **199d** és molt baix, no s'ha insistit més en aquesta reacció.

### 2.2.4.3 REACCIONS DE CICLOPROPANACIÓ AMB DIAZOMETÀ SENSE ACETAT DE PAL·LADI: SÍNTESI ESTEREOSELECTIVA DE PIRAZOLINES.

S'ha intentat aprofitar el fet que en absència d'acetat de pal·ladi s'ha produït l'addició de diazometà sobre els compostos carbonílics  $\alpha,\beta$ -insaturats **186** per desenvolupar un mètode de síntesi de pirazolines òpticament actives.

El procediment utilitzat és el mateix que per les reaccions de ciclopropanació però sense l'addició d'acetat de pal·ladi. El residu que s'obté després del tractament adient es purifica per cromatografia després de determinar l'excés diastereoisomèric per GC i RMN.

Les proves s'han realitzat sobre els substrats insaturats **186b-d** (Esquema 2.45, Taula 2.14).



Esquema 2.45 - Síntesi de les pirazolines **200**.

Taula 2.14 - E.d. de les pirazolines **200b-d**.

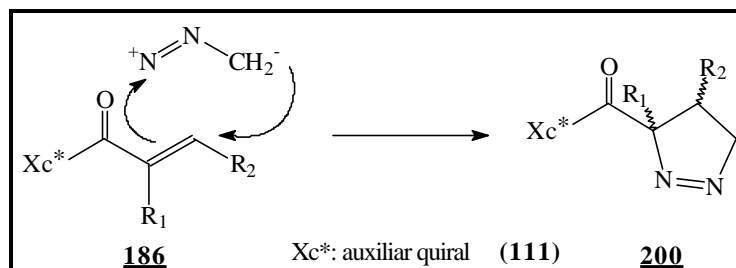
Compost	$R_1, R_2$	Rendiment <sup>a</sup>	Excés diastereoisomèric (e.d.)	
			<sup>1</sup> H-RMN (2 isòmers)	GC (4 senyals)
<b>200b</b>	$R_1 = \text{CH}_3, R_2 = \text{H}$	78%	45%	1:37:164:20
<b>200c</b>	$R_1 = \text{H}, R_2 = \text{CH}_3$	80%	18%	3.1:1:30:1
<b>200d</b>	$R_1 = \text{H}, R_2 = \text{Ph}$	82%	5%	7:1:1:40

<sup>a</sup> Producte pur aïllat.

En cap cas no s'ha produït la isomerització cap a la forma més estable **197** (Esquema 2.41), ja que aquest procés només té lloc si està catalitzat per acetat de pal·ladi.



La reacció transcorre probablement via cicloaddició 1,3-dipolar sobre doble enllaç. L'addició és estereoselectiva i sin, essent el mecanisme sincrònic en un pas (**Esquema 2.46**).



**Esquema 2.46** - Mecanisme de cicloaddició 1,3-dipolar amb diazometà.

En aquest tipus de processos, la velocitat de reacció no varia en funció del dissolvent i no existeixen regles senzilles que expliquin l'orientació de l'addició.

L'estructura de les pirazolines **200** s'ha determinat en funció de les dades espectroscòpiques (IR,  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN, MS) però especialment a través de correlacions  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ . És interessant comprovar que si bé per RMN només s'han detectat dos adductes de reacció, per cromatografia en fase gas se n'han detectat quatre. Aquest fet pot ser degut a que, a la temperatura de treball del cromatògraf de gasos ( $T > 200^\circ\text{C}$ ), les pirazolines **200b-d** pirolitzin donant lloc a diferents ciclopropans amb eliminació de nitrogen.

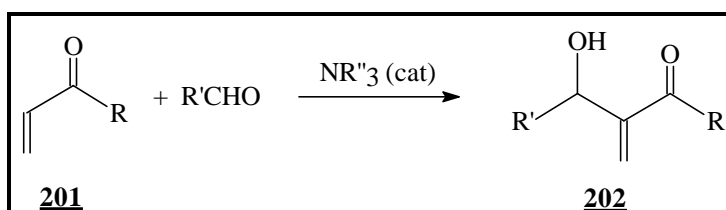
Els rendiments són elevats en els tres casos, però els excessos diastereoisomèrics són baixos. Sembla ser que com més voluminós és el substituent en posició  $\beta$  del sistema insaturat, més baixos són els valors que s'obtenen. Amb l'*N*-metacrilòil derivat **200b** que no presenta cap substituent en la posició  $\beta$ , s'han obtingut els valors més elevats.

Tot i que els rendiments dels experiments són elevats i les reaccions transcorren ràpidament i sense formació de productes secundaris, els baixos excessos diastereoisomèrics obtinguts fan poc aconsellable l'aplicació de l'auxiliar quiral **111** en la síntesi estereoselectiva de pirazolines. Els resultats descrits concorden amb els baixos nivells d'inducció constatats per *Kanemasa i col·laboradors* en el camp de les cicloaddicions 1,3-dipolars utilitzant substrats insaturats derivats d'oxazolidines i d'oxazolidinones quirals.<sup>152</sup>

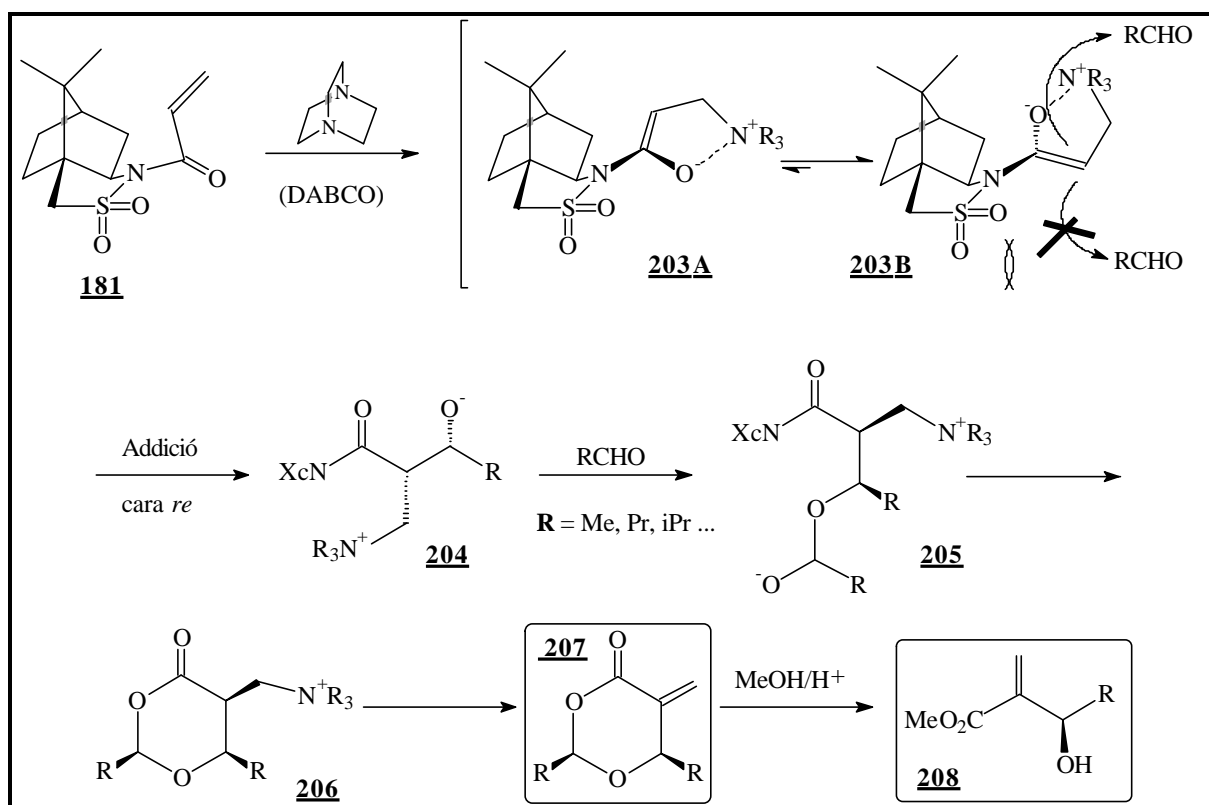
## 2.2.5 UTILITZACIÓ DELS N-ACIL DERIVATS **a,b**-INSATURATS DE (4S)-4-BENZIL-1-(*terc*-BUTIL)IMIDAZOLIDIN-2-ONA (111) EN REACCIONS DE BAYLIS-HILLMAN I DIELS-ALDER ASIMÈTRIQUES.

### 2.2.5.1 REACCIÓ DE BAYLIS-HILLMAN.

La reacció de *Baylis-Hillman* consisteix en l'addició catalitzada per amines terciàries (normalment DABCO) de vinil cetones<sup>153</sup>, acroleïna<sup>154</sup>, acrilonitril, però molt especialment acrilat de metil, sobre aldehids o cetones (**Esquema 2.47** i **Esquema 2.48**).<sup>155</sup>



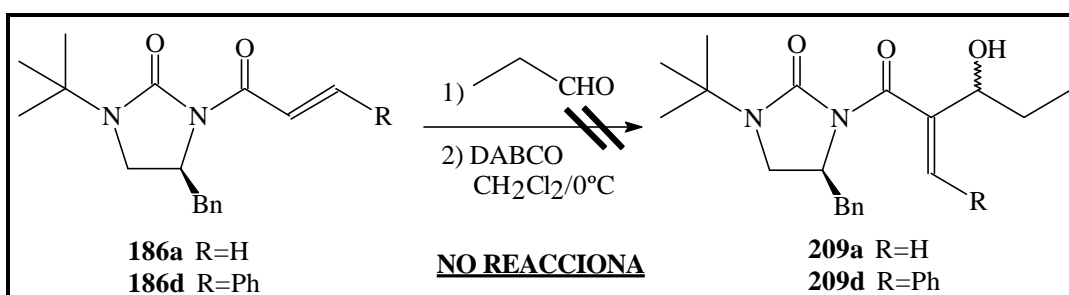
**Esquema 2.47** - Esquema general de la reacció de *Baylis-Hillman*.



**Esquema 2.48.**- Mecanisme de la reacció de *Baylis-Hillman* emprant la sultama d'*Oppolzer* com auxiliar quiral.

Els excel·lents resultats descrits a la bibliografia<sup>156</sup> obtinguts en la versió asimètrica de la reacció de *Baylis-Hillman* utilitzant la sultama d'*Oppolzer* **181** o oxazolidines quirals han motivat una temptativa d'aplicació dels derivats  $\alpha,\beta$ -insaturats de (4*S*)-4-benzil-1-(*terc*-butil)imidazolidin-2-ona **111** a aquesta mateixa reacció.

El procediment utilitzat ha consistit en refredar a 0°C<sup>156</sup> una solució de propionaldehid acabat de destil·lar (3 equivalents) i del substrat insaturat **186** corresponent en diclorometà anhidre (0.5 ml/mmol). S'afegeix DABCO (0.001 equivalents) i es manté a la nevera a 4°C, controlant-se l'evolució de la reacció per cromatografia en capa prima. (**Esquema 2.49**).



**Esquema 2.49** - Reacció de *Baylis-Hillman* sobre derivats  $\alpha,\beta$ -insaturats de la (4*S*)-4-benzil-1-(*terc*-butil)imidazolidin-2-ona **111**.

La reacció s'ha seguit durant una setmana i en cap moment s'ha detectat la presència dels adductes esperats. En el cas de **186d**, l'absència de producte final es podria explicar per la presència del substituent aromàtic en posició  $\beta$  del sistema insaturat. Sembla ser que la reacció presentada en aquest capítol és molt sensible als efectes estèrics, ja que, si bé el volum de l'aldehid no sembla afectar massa ni als temps de reacció ni als rendiments, la presència de substituents en posició  $\beta$  del derivat insaturat sembla ser un factor crític.<sup>154</sup>

### 2.2.5.2 REACCIÓ DE *DIELS-ALDER*.

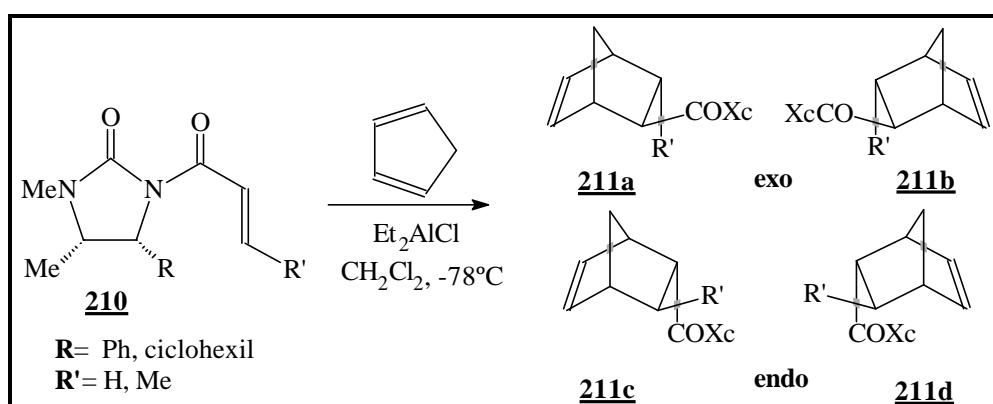
La reacció de *Diels-Alder* constitueix un mètode estàndard de síntesi d'anells de sis membres (tant hidrocarbonats com heterocíclics). Consisteix en una cicloaddició [4+2] en la que un sistema vinílic (dienòfil) s'addiciona de forma 1-4 sobre un diè conjugat.<sup>157</sup>

En la reacció de *Diels-Alder* asimètrica es poden considerar tres estratègies diferents.<sup>160</sup>

1. Auxiliars quirals units al dienòfil.
2. Auxiliars quirals units al diè.<sup>158</sup>
3. Auxiliars quirals que formin part del catalitzador.<sup>159</sup>

Generalment seguint la primera estratègia, la majoria dels auxiliars quirals comercials coneguts han estat aplicats a la reacció de *Diels-Alder* asimètrica. Autors com ara *Evans*<sup>160a</sup> (**A**) o *Oppolzer*<sup>160b</sup> (**B**) han posat atenció en aquest tipus de reacció donades les seves possibilitats sintètiques. Generalment, la utilització d'un àcid de *Lewis* (especialment  $\text{Et}_2\text{AlCl}$ ) combinat amb una baixa temperatura de reacció ( $-100^\circ\text{C}$  ó  $-78^\circ\text{C}$ ) s'han mostrat imprescindibles de cara a obtenir bons nivells de diastereoselectivitat facial.<sup>160</sup>

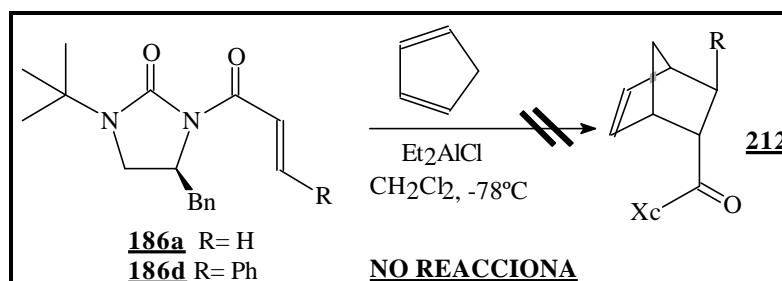
Recentment *Drewes* i col·laboradors han publicat un estudi<sup>161</sup> en el que s'ha portat a terme la reacció de *Diels-Alder* utilitzant les imidazolidin-2-ones **210** derivades d'efedrina (**Esquema 2.50**).



**Esquema 2.50** - Reacció de *Diels-Alder* utilitzant auxiliars quirals derivats de l'efedrina.

Cal considerar que en els derivats d'efedrina el substituent en la posició 4 de l'anell és un fenil o un ciclohexil i no un benzil. Els resultats obtinguts han demostrat que en aquest tipus d'estructures és molt més important el volum estèric del substituent que no la presència d'un anell aromàtic ja que no es pot produir la *interacció p-staking* que es dona quan hi ha present un substituent benzílic a la posició 4. La diastereoselectivitat que s'obté amb les 4-ciclohexilimidazolidin-2-ones **210** és molt elevada, cosa que, juntament amb la seva elevada cristal·linitat, les fa molt aconsellables en les reaccions de *Diels-Alder*.

En base als resultats anteriors, s'ha intentat portar a terme la reacció de *Diels-Alder* utilitzant els substrats insaturats **186** com a dienòfils (**Esquema 2.51**).



**Esquema 2.51** - Reacció de *Diels-Alder* amb *N*-enoil derivats de (4*S*)-4-benzil-1-(*terc*-butil)imidazolidin-2-ona **111**.

El procediment utilitzat<sup>160</sup> ha consistit en dissoldre el substrat  $\alpha,\beta$ -insaturat **186a,d** en diclorometà anhidre (25 ml/mol) i refredar-lo sota atmosfera inert fins  $-100^\circ\text{C}$ . S'afegeixen 1.4 equivalents de clorur de dietilalumini (solució 1M en hexà), s'agita 10 minuts a  $-100^\circ\text{C}$  i s'afegeixen 42 equivalents de ciclopentadiè destil·lat<sup>a</sup>, controlant-se l'evolució de la reacció per cromatografia en capa prima.

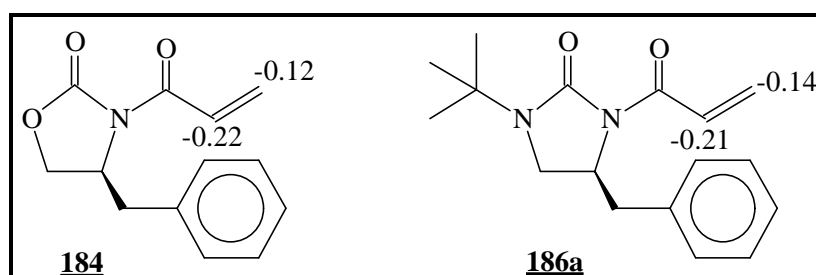
La primera temptativa s'ha realitzat amb l'*N*-acrioloil derivat **186a**. Després de 3 hores de reacció a  $-100^\circ\text{C}$  només s'han detectat els productes de partida. La repetició de la reacció però utilitzant *N*-cinamoil derivat **186d** ha conduït als mateixos resultats, només detectant-se els productes de partida (tot i que s'ha deixat evolucionar la temperatura fins  $25^\circ\text{C}$  durant tota la nit).

<sup>a</sup> El ciclopentadiè utilitzat prové de la destil·lació de diciticlopentadiè comercial utilitzant una columna Vigreux amb 2 g de llimadures de ferro per cada 50 g de producte. El producte destil·lat es guarda sota atmòsfera d'argó a  $-60^\circ\text{C}$ .

### 2.2.5.3 DISCUSSIÓ DELS RESULTATS.

Tot i que pot semblar que no hi ha cap motiu que expliqui la manca de reactivitat dels compostos insaturats (**186**) en les reaccions de *Baylis-Hillman* i de *Diels-Alder*, hi ha un punt que cal tenir en compte: la càrrega dels carbonis  $sp^2$  vinílics. A tal efecte, s'ha realitzat un estudi teòric comparatiu entre els compostos insaturats **186a** i **184** (descriu a la bibliografia com un substrat excel·lent per a les reaccions de *Baylis-Hillman* i *Diels-Alder*).

Dels resultats de aquest estudi a nivell semiempíric AM1 (adjuntat a l'**Annex 1**), es desprèn que a la posició  $\beta$  del sistema vinílic de **184** hi ha menys càrrega que a la mateixa posició de **186a** (**Esquema 2.52**).

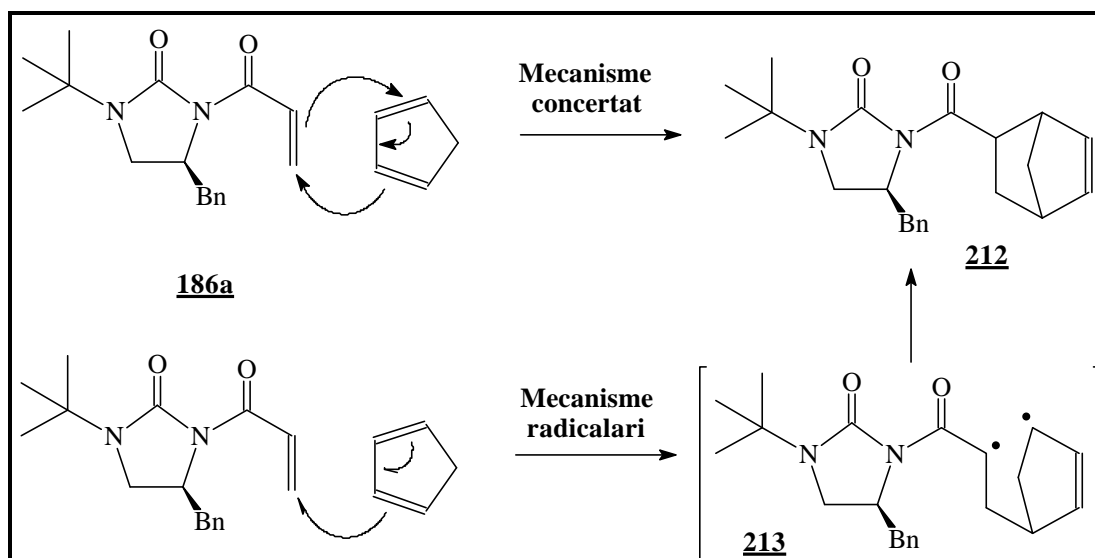


**Esquema 2.52** - Comparació dels valors de càrrega dels *N*-acriloil derivats **184** i **186a**.

En la reacció de *Baylis-Hillman*, aquest fet pot implicar una major reactivitat d'aquest punt a l'atac d'amines terciàries per tal de formar l'intermedi iònic **203** de l'**Esquema 2.48**.

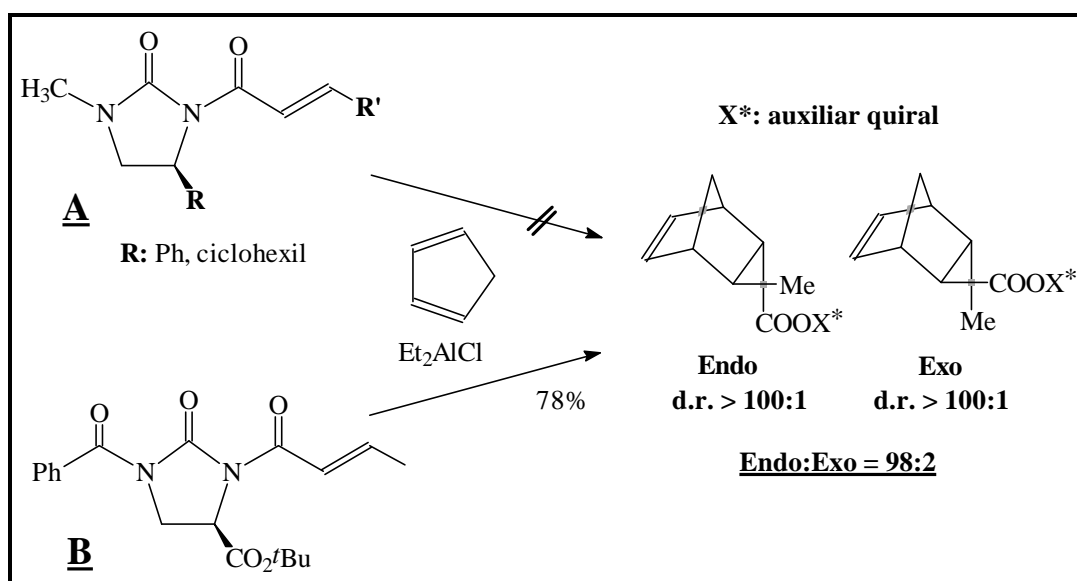
En el cas de la reacció de *Diels-Alder*, si es considera que transcorre seguint un mecanisme concertat<sup>162</sup> ó radicalari<sup>163</sup> (**Esquema 2.53**), els valors de càrrega no semblen raó suficient per explicar la diferència de reactivitat entre ambdós sistemes, tot i que es pot considerar que **184** constitueix un dienòfil menys carregat, i per tant, més afavorit de cares a una reacció de *Diels-Alder* de requeriment electrònic normal.

També és cert que la reacció de *Diels-Alder* pot transcórrer seguint un mecanisme asincrònic zwitteriònic on el caràcter més electròfil del carboni  $sp^2$  en posició  $\beta$  de **184** respecte de **186a** pot explicar en part els resultat experimentals. Caldrien però, altres estudis mecanístics i teòrics per justificar aquesta hipòtesi.



Esquema 2.53. - Mecanismes concertat i radicalari de la reacció de *Diels-Alder*.

En consonància amb els resultats obtinguts en el present estudi, cal destacar que altres autors han constatat dificultats similars en la reacció de *Diels-Alder* utilitzant substrats insaturats derivats d'imidazolidin-2-ones quirals. *Roos i col·laboradors*<sup>164</sup> atribueixen la manca de reactivitat del dienòfil **A** de l'**Esquema 2.54** al caràcter donador del reste *N*-metil. Al substituir el reste metil per un grup benzoil (amb el que s'inverteix l'efecte electrònic), la reacció de *Diels-Alder* transcorre perfectament amb rendiments elevats i amb selectivitats diastereofacials i pureses diastereoisomèriques excel·lents.



Esquema 2.54.- Reacció de diferents dienòfils amb ciclopentadiè.

Tot i els resultats anteriors, ja que l'objectiu d'aquest estudi consisteix en realitzar un "screening" de reaccions per tal de veure l'eficàcia de l'auxiliar quiral **111**, l'optimització de les reaccions de *Baylis-Hillman* i de *Diels-Alder* sobre els substrats insaturats **186** presentats en aquest capítol s'ha posposat fins propers estudis.



## 2.3.- SÍNTESI D'**a**-AMINOÀCIDS.

---

<b>2.3.1 SÍNTESI DE (4S)-4-BENZIL-1-(<i>terc</i>-BUTIL)-3-(2-NITROACETIL) IMIDAZOLIDIN-2-ONA (231).</b> .....	<b>104</b>
2.3.1.1 Síntesi utilitzant la nitrocetena ditiocetal 1-nitro-2,2-bis(metiltio)etilè (215). ..	104
2.3.1.2 Síntesi per substitució nucleòfila amb anió nitrit de (4S)-4-benzil-1-( <i>terc</i> -butil)-3-(2-bromoacetil)imidazolidin-2-ona (225). .....	113
<b>2.3.2 REACCIONS D'AMINACIÓ ELECTRÒFILA AMB DIFENILFOSFORILAZIDA (DPPA).</b> .....	<b>117</b>
2.3.2.1 Antecedents. ....	117
2.3.2.2 Resultats. ....	120
<b>2.3.3 REACCIONS D'ARILACIÓ AMB IODUR DE SAMARI(II).</b> .....	<b>125</b>
2.3.3.1 Antecedents. ....	125
2.3.3.2 Resultats. ....	126

## 2.3 SÍNTESI D'**a**-AMINOÀCIDS.

Com ja s'ha mencionat al capítol d'**Introducció**, la síntesi asimètrica d' $\alpha$ -aminoàcids constitueix un camp d'investigació molt important en química orgànica. La importància d'aquest tipus de compostos i la seva utilitat com a "building-blocks" quirals<sup>165</sup> ha estimulat el desenvolupament de nombrosos mètodes per a la seva síntesi.<sup>7,8</sup> Els principals són els següents:

1. Resolució cinètica de racemats.
2. Introducció enantioselectiva del protó  $\alpha$ .
3. Introducció enantioselectiva de la funcionalitat  $\alpha$ -amino.
  - a) Aminació nucleofílica.
  - b) Aminació electrofílica d'enolats.
4. Síntesis d'*Strecker* i *Ugi* asimètriques.
5. Introducció estereoselectiva de la cadena lateral.
  - a) Equivalents  $\alpha$ -aniònics de la glicina.
  - b) Equivalents  $\alpha$ -catiònics de la glicina.
6. Síntesis parcials a partir d' $\alpha$ -aminoàcids.

En aquest capítol es descriuen tres procediments relativament innovadors per a la síntesi estereoselectiva d' $\alpha$ -aminoàcids en els que hi juga un paper important l'auxiliar quirals **111** desenvolupat al sí del nostre grup de Química Orgànica de la Universitat de Girona. Els procediments estudiats han estat els següents:

- a) Aminacions electròfiles amb difenilfosforilazida (DPPA).
- b) Arilacions amb iodur de samari(II).
- c) Alquilacions asimètriques d'*N*- $\alpha$ -nitroacetilderivats de l'auxiliar quirals **111** sintetitzats a partir de nitrocetenes.

Després dels tres punts anteriors es presenten els resultats obtinguts en la síntesi d'heteroarilglicines a partir d'L-serina utilitzant cetones acetilèniques com a "building-blocks" quirals.

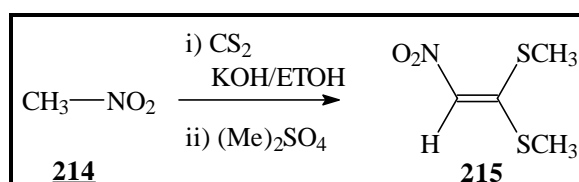
### 2.3.1 SÍNTESI DE (4S)-4-BENZIL-1-(terc-BUTIL)-3-(2-NITROACETIL) IMIDAZOLIDIN-2-ONA (231).

#### 2.3.1.1 SÍNTESI UTILITZANT LA NITROCETENA DITIO CETAL 1-NITRO-2,2-BIS(METILTIO)ETILÈ (215).

##### 2.3.1.1.1 ANTECEDENTS.

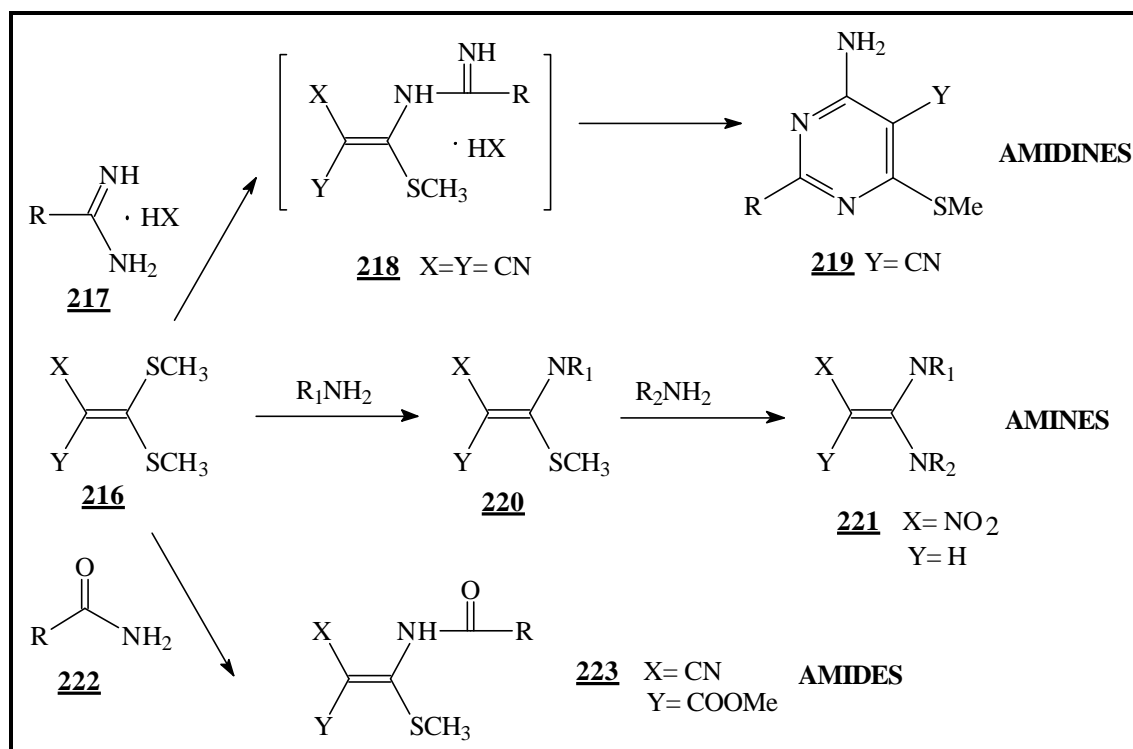
Les cetenes ditiocetals que incorporen grups acceptors d'electrons constitueixen un grup de reactius molt versàtils i han estat àmpliament utilitzades en síntesi d'heterocicles. En general, s'obtenen per reacció entre un metilè actiu i disulfur de carboni en presència de base, seguit d'alquilació amb un reactiu com ara iodur de metil o sulfat de dimetil.

Dins les cetenes ditiocetals, l'1-nitro-2,2-bis(metiltio)etilè **215** (**Esquema 2.55**) constitueix un sintó extremadament interessant utilitzat com a fragment de dos carbonis en síntesi de compostos heterocíclics que presenten grups nitro o amino. Es pot preparar condensant nitrometà amb disulfur de carboni en presència d'hidròxid potàssic, seguit de metilació amb iodur de metil o sulfat de dimetil.<sup>166</sup>



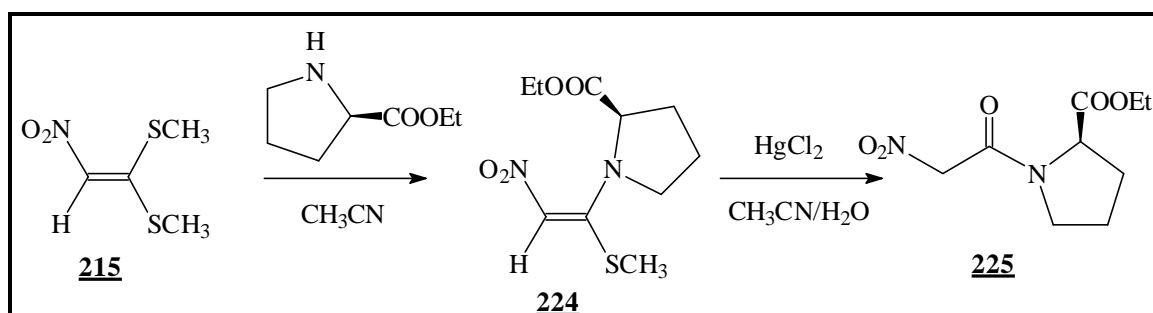
**Esquema 2.55** - Síntesi d'1-nitro-2,2-bis(metiltio)etilè **215**.

Una de les propietats més importants de la gran majoria de les cetenes ditiocetals consisteix en la possibilitat de substitució nucleofílica dels dos grups metilsulfurs per part de diferents nucleòfils nitrogenats, molt especialment per part d'amines<sup>167</sup> però també per part d'amidines, urees, amides i tioamides.<sup>168</sup> Alguns exemples de substitució nucleofílica es presenten a l'**Esquema 2.56**.



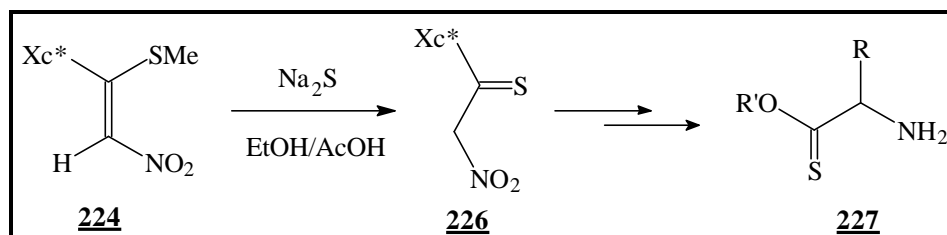
Esquema 2.56 - Reacció de cetenes ditiocetals amb diferents compostos nitrogenats.

Una vegada s'han desplaçat un grup metilsulfur amb un nucleòfil, el metilsulfur conjugat restant és un carbonil emmascarat, que es pot recuperar mitjançant una senzilla hidròlisi amb catàlisi d' $\text{HgCl}_2$ . Aquest procediment ha estat utilitzat per *Rajappa i col·laboradors* per tal de sintetitzar *N*- $\alpha$ -nitroacetil derivats d'*L*-prolina (Esquema 2.57).<sup>169</sup>

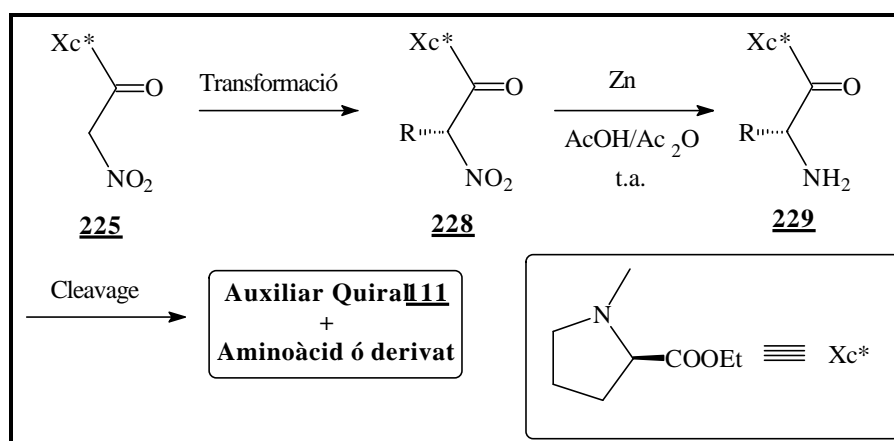


Esquema 2.57 - Síntesi d'*N*- $\alpha$ -nitroacetil derivats d'*L*-prolina.

Si l'adducte de substitució **224** es tracta amb sulfur sòdic, etanol desoxigenat i àcid acètic en lloc de recuperar el carbonil es pot obtenir el nitrotio derivat **226**, de difícil accés sintètic (Esquema 2.58).<sup>169b</sup>

Esquema 2.58 - Síntesi d'  $\alpha$ -aminotio derivats d'L-prolina.

El nitrocompost resultant **225**, presenta un metilè que pot ser objecte de tot un seguit de transformacions molt variades: alquilacions, condensacions, addicions tipus *Michael* ... (Esquema 2.59).<sup>169a,170</sup>

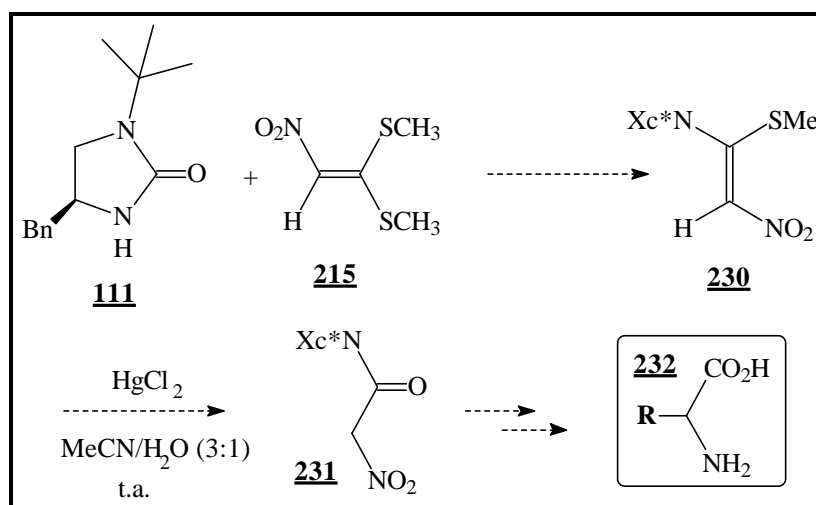
Esquema 2.59 - Síntesi estereoselectiva d'  $\alpha$ -aminoàcids o derivats.

Una vegada realitzada la transformació adient, el grup nitro pot ser reduït a amina amb Zn/AcOH en condicions relativament suaus i amb rendiments moderats (30-75%) (Esquema 2.59).<sup>170</sup> La separació adient dóna lloc a  $\alpha$ -aminoàcids o els seus derivats en forma d'èsters, alcohols, amides ... que poden ser utilitzats en síntesi de pèptids.

### 2.3.1.1.2 RESULTATS.

La possibilitat de desplaçar grups metilsulfur de cetenes ditiocetals amb diferents nucleòfils ha motivat que s'hagi intentat fer reaccionar (4*S*)-4-benzil-1-(*terc*-butil)imidazolidin-2-ona **111** amb 1-nitro-2,2-bis(metil)etilè **215** per tal d'obtenir l'*N*- $\alpha$ -nitroacil derivat **231** (Esquema

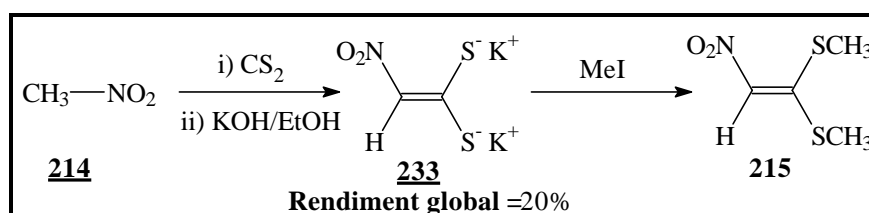
**2.60).** Com es pot comprovar a l'**Esquema 2.59**, l'interès d'aquest compost radica essencialment en el fet que és un precursor d' $\alpha$ -aminoàcids.



**Esquema 2.60.-** Síntesi d' $\alpha$ -aminoàcids utilitzant l'auxiliar quiral **111**.

En primer lloc es produeix el desplaçament d'un grup metilsulfur per part del grup amino de **111** i el grup metilsulfur conjugat restant condueix al corresponent carbonil per tractament amb una barreja acetonitril/aigua (3:1) amb catàlisi de Hg<sup>2+</sup>.<sup>169a</sup>

Per portar a terme el primer pas de la ruta sintètica descrita a l'**Esquema 2.60** ha estat necessari sintetitzar 1-nitro-2,2-bis(metil)etilè **215** segons l'**Esquema 2.61**.



**Esquema 2.61 -** Síntesi d'1-nitro-2,2-bis(metil)etilè **215**.

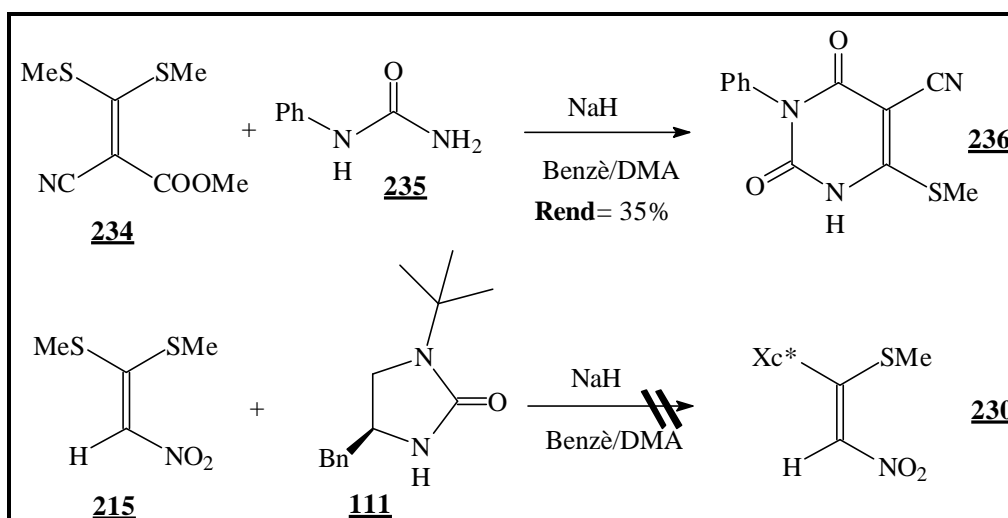
El tractament de nitrometà amb sulfur de carboni en potassa etanòlica ha donat lloc al ditiolat potàssic **233** que s'ha alquilat amb iodur de metil, conduint a la cetena objectiu **215**. Aquest procediment, desenvolupat per *Freund i col·laboradors* l'any 1919<sup>166</sup>, ha permès preparar el compost **215** a gran escala, constatant-se que el rendiment disminueix dràsticament si es produeix algun dels següents canvis en les condicions de reacció:

1. Tipus de base i dissolvents (hidrur sòdic en THF en lloc de hidròxid potàssic en etanol).
2. Quantitat de reactiu (les quantitats òptimes no són les estequiomètriques).
3. Ordre i velocitat d'addició dels reactius. Una velocitat massa elevada o un ordre equivocacat, provoquen la polimerització del nitrometà
4. Temperatura de reacció. És essencial que, després de l'addició de la potassa etanòlica i el sulfur de carboni, la barreja de reacció s'escalfi a 35°C durant 30 minuts.

Tenint en compte els detalls experimentals anteriors, s'ha pogut obtenir la nitrocetena **215** en forma de sòlid groc cristal·lí de p.f. =122-124°C amb un rendiment del 20%. La única diferència amb el procediment descrit a la literatura<sup>166</sup> ha consistit en la substitució del sulfat de dimetil per iodur de metil. Cal destacar que un intent d'alquilació de l'intermedi iònic **233** amb 1-iodedecà enlloc de iodur de metil ha donat resultats negatius, no detectant-se el producte esperat.

El següent pas de reacció ha consistit en el desplaçament d'un grup metilsulfur de **215** mitjançant el grup NH de la imidazolidin-2-ona **111** (**Esquema 2.62**).

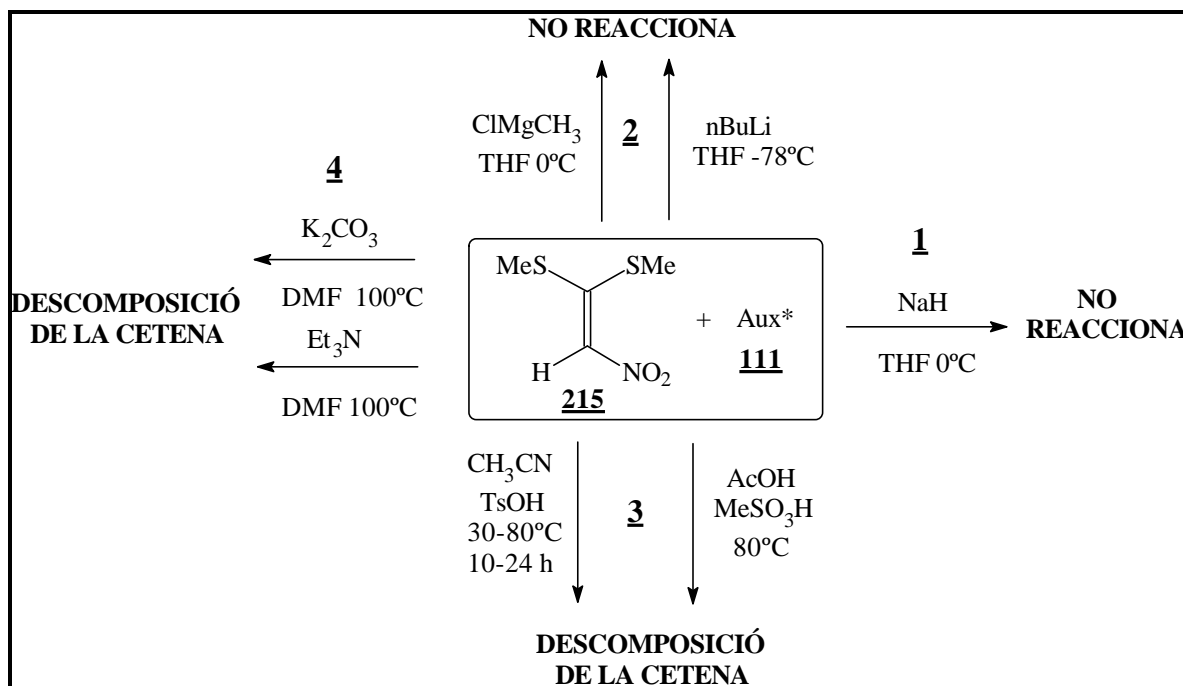
Fins aquest moment s'han publicat algunes reaccions d'acoblament entre cetenes ditiocetals (no hi ha cap exemple amb nitrocetenes) i amides, però amb urees només s'han descrit dos exemples que transcorren amb rendiments baixos (19-35%) (**Esquema 2.62**).<sup>171</sup>



**Esquema 2.62** - Substitució nucleofílica de grups metilsulfurs de cetenes ditiocetals per part de grups amino d'urees.

La reacció de substitució nucleòfila té lloc per reacció de la cetena **234** amb la urea **235** en presència d'hidrur sòdic amb benzè i dimetilacetamida com a codissolvent (1:1). L'aplicació de les mateixes condicions experimentals en la reacció entre **111** i **215** ha donat com a resultat una barreja de productes de partida sense reaccionar.

També han donat resultats negatius els intents de desplaçament utilitzant les condicions de reacció presentades a l'**Esquema 2.63**.



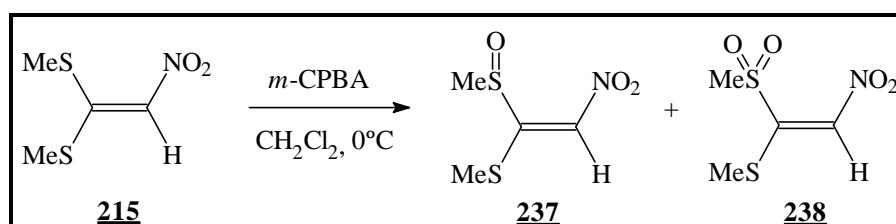
**Esquema 2.63** - Intents de reacció entre (4*S*)-4-benzil-1-(*terc*-butil)imidazolidin-2-ona **111** i 1-nitro-2,2-bis(metil)etilè **215**.

1. Desprotonació de l'auxiliar quiral **111** amb hidrur sòdic en THF anhidre a 0°C. La reacció amb la cetena ditiocetal **215** no ha donat lloc a cap producte nou, només detectant-se els reactius inicials. La posterior addició d'hidrur sòdic ha conduït a la descomposició de la nitrocetena.
2. La reacció anterior utilitzant *n*-BuLi ó clorur de metilmagnesi<sup>168b</sup> com a base en THF anhidre a -78°C ó a 0°C, tampoc ha donat lloc a la formació de productes nous, recuperant-se en ambdós casos els reactius de partida inalterats.
3. La reacció d'una barreja d'auxiliar quiral i nitrocetena en acetonitril a 30-80°C en presència d'àcid *p*-toluensulfònic<sup>169a</sup>, ha donat lloc a una barreja complex de productes. Els mateixos resultats s'han obtingut utilitzant àcid acètic a 80°C com a dissolvent en presència de quantitats catalítiques d'àcid metansulfònic.<sup>172</sup>



4. L'intent de desplaçament d'un grup metilsulfur per part de l'auxiliar **111** utilitzant DMF a 100°C en presència d'una base del tipus carbonat potàssic o trietilamina, ha donat com a resultat la descomposició de la nitrocetena i la recuperació de l'auxiliar quiral inalterat.<sup>171</sup>

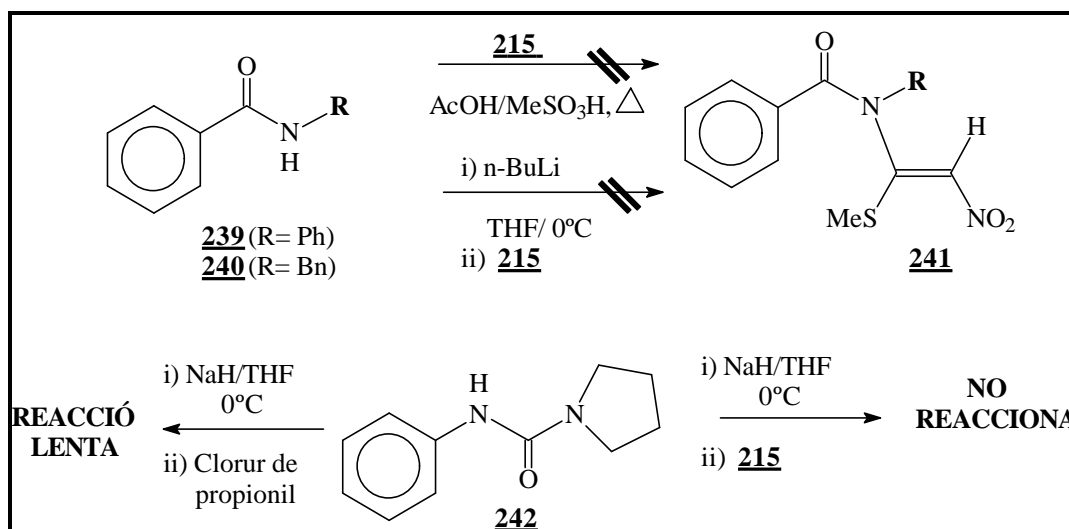
Davant la impossibilitat de desplaçar un grup metilsulfur de la nitrocetena **215**, s'ha intentat l'oxidació del sofre a sulfòxid o sulfona de cara a millorar la seva eficàcia com a grup sortint. L'oxidació del grup metilsulfur amb *m*-CPBA (**Esquema 2.64**) en diclorometà anhidre a 0°C ha conduït a una barreja complex de productes d'oxidació i de producte de partida residual.



**Esquema 2.64** - Oxidació d'un grup metilsulfur de **215** amb *m*-CPBA.

Tot i que també es podria haver intentat la reacció d'oxidació emprant altres reactius (oxaziridines<sup>173</sup>, periodinà de *Dess-Martin*<sup>103</sup>, àcid peracètic...), l'experiència acumulada dins el nostre grup de Química Orgànica de la Universitat de Girona en oxidació de grups metilsulfur de cetenes ditiocetals, demostra que és una reacció molt difícil d'optimitzar, obtenint-se normalment barreges de productes de molt difícil separació i identificació. S'ha preferit doncs, explorar altres possibilitats abans que intentar optimitzar les condicions de reacció d'una oxidació que, des d'un bon començament, ja es planteja com un procediment potencialment complicat.

Davant la despesa d'auxiliar quiral **111** que significaven els experiments d'acoblament amb la nitrocetena ditiocetal **215**, s'ha procedir a sintetitzar estructures similars a l'auxiliar quiral fàcils i ràpides de preparar (**Esquema 2.65**). En primer lloc s'han sintetitzat dues amides: *N*-benzanilida **239** i *N*-benzilbenzamida **240**. Malauradament, el comportament d'aquestes amides era diferent de l'auxiliar quiral **111** i per aquest motiu s'han sintetitzat una estructura més semblant com és la *N*-fenil-*N*-tetrametilenurea **242**.



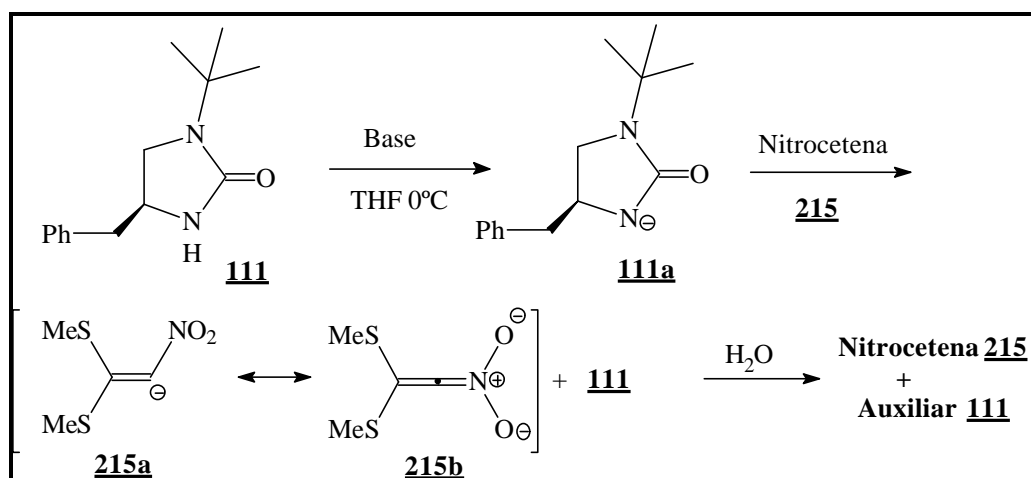
Esquema 2.65.- Síntesi i reactivitat d'estructures similars a **111**.

La reacció entre fenilisocianat i pirrolidina ha donat lloc a la urea **242** amb només un protó amídic (**Esquema 2.65**). És una estructura molt semblant a la imidazolidin-2-ona **111** però acíclica i amb substituents diferents sobre els nitrògens.

Els resultats dels experiments utilitzant la urea **242**, tampoc han estat molt positius. La reacció d'*N*-acilació amb clorur de propionil ha tingut lloc molt lentament i en aquest cas tampoc no s'han detectat indicis de l'adducte d'acoblament amb la nitrocetena **215**. Cal tenir en compte que el nitrogen desprotonable presenta un fenil i un carbonil com a substituents, pel que pot ser que l'anió generat per tractament amb NaH sigui poc reactiu.

Com a conclusió de les dades presentades es pot afirmar que la nitrocetena ditiocetal **215** utilitzada en els experiments de substitució nucleofílica té un comportament diferent a d'altres cetenes ditiocetals. En altres casos descrits ha estat possible portar a terme el desplaçament d'un grup metilsulfur mitjançant amines, amides o urees, mentre que amb el compost **215** ha estat absolutament impossible.

Cal tenir molt en compte que en els casos descrits a la bibliografia, totes les reaccions de formació d'heterocicles han utilitzat cetenes ditiocetals amb dos substituents diferents d'hidrogen (**Esquema 2.62**). Contràriament, la nitrocetena **215** presenta un protó vínílic que en condicions bàsiques pot ser arrancat i pot donar peu a reaccions no desitjades.<sup>168a</sup> Sembla ser que a l'afegir una base com hidrur sòdic o n-BuLi es produeix la desprotonació del protó amídic de l'auxiliar quiral **111** i aquest anió arrenca el protó vínílic de la cetena segons l'**Esquema 2.66**.



Esquema 2.66 - Desprotonació de la nitrocetena ditiocetal **215**.

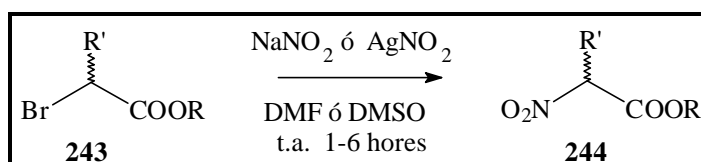
Al posar en contacte la nitrocetena **215** amb la sal sòdica de **111** s'obtenen els intermedis **215a** i **215b** que en el moment d'aturar la reacció reverteixen cap la nitrocetena de partida. Si després d'arrencar-se el protó vinílic s'afegeix més base a la reacció, es produeix la descomposició total dels intermedis iònics caracteritzada per una intensa coloració taronja.

Així doncs, la relativa acidesa del protó vinílic en front d'hidrur sòdic s'ha postulat com l'explicació de l'absència de reacció entre l'auxiliar quirals **111** i la cetena **215**.

### 2.3.1.2 SÍNTESI PER SUBSTITUCIÓ NUCLEÒFILA AMB ANIÓ NITRIT DE (4S)-4-BENZIL-1-(*terc*-BUTIL)-3-(2-BROMOACETIL)IMIDAZOLIDIN-2-ONA (225).

#### 2.3.1.2.1 ANTECEDENTS.

La síntesi d' $\alpha$ -nitroésters per substitució nucleòfila d' $\alpha$ -haloésters constitueix una reacció àmpliament descrita a la bibliografia.<sup>174</sup> Per aquesta reacció, es poden utilitzar dos reactius diferents: nitrit sòdic o nitrit de plata (**Esquema 2.67**).



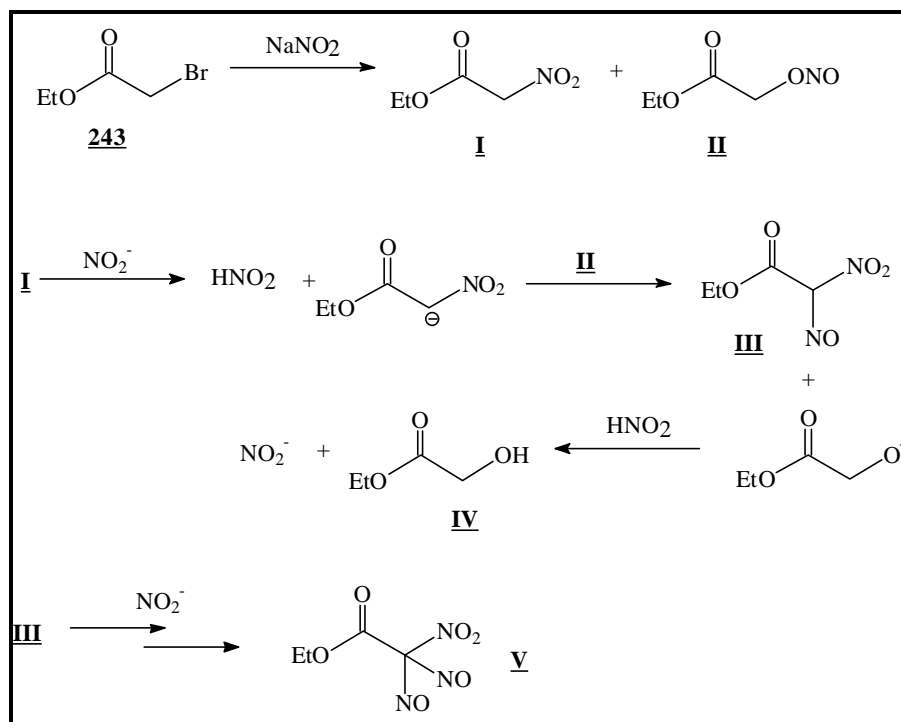
**Esquema 2.67** - Síntesi d' $\alpha$ -nitroésters.

El nitrit de plata dona lloc a nitrocompostos només quan l'halur d'alquil és un bromur o un iodur primari.<sup>175</sup> La formació de nitrits representa una important reacció lateral, tot i que pot ser minimitzada en alguns casos començant la reacció a 0°C i deixant evolucionar fins temperatura ambient.

El nitrit sòdic es pot utilitzar per a l'obtenció de nitrocompostos per substitució nucleòfila de bromurs o iodurs d'alquil primaris o secundaris. El principal problema que es presenta és que la reacció no té lloc a menys que hi hagin presents en solució importants quantitats de nitrit sòdic i d'halur d'alquil. De cara a obtenir solucions relativament concentrades els dissolvents a utilitzar són DMF i DMSO. Al ser el nitrit sòdic més soluble en DMSO, els temps de reacció seran inferiors que si s'utilitza DMF. Tot i això, el DMSO no és totalment inert i, en les condicions de reacció (t.a.) poden tenir lloc oxidacions com a reaccions secundàries.

Un problema important que presenta la substitució nucleofílica amb nitrit sòdic és que, si bé aquesta reacció s'ha portat a terme amb molts  $\alpha$ -bromoésters, ( $\alpha$ -bromopropionat d'etil,  $\alpha$ -bromobutirat d'etil<sup>176</sup> ...) amb rendiments elevats<sup>177</sup>, fins ara no s'ha pogut portar a terme de

forma efectiva amb  $\alpha$ -bromoacetat d'etil (**243**, R'=H). Quan aquest compost es tracta amb nitrit sòdic segons el procediment normal, té lloc una reacció molt ràpida, però s'obtenen tot un seguit de nitro i nitroso compostos diferents de l' $\alpha$ -nitroacetat esperat **I** (**Esquema 2.68**).



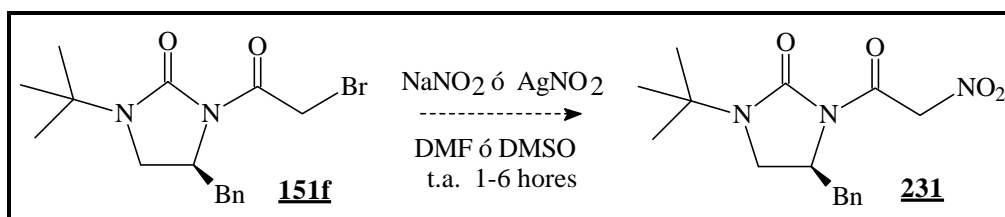
**Esquema 2.68** - Reacció entre  $\alpha$ -bromoacetat d'etil i nitrit sòdic.

La síntesi d' $\alpha$ -nitroacetats, (que tampoc té lloc correctament a  $-78^\circ\text{C}$ ), va ser objecte d'un estudi profund per part de *Kornblum i col·laboradors*<sup>178</sup>, arribant-se a la conclusió de que el seu comportament especial és degut a l'elevada acidesa del metilè resultant, fàcilment nitrosable en presència d'un excés de nitrit sòdic.

Si la reacció d'obtenció de nitroacetat d'etil (**244**, R'=H) a partir de bromoacetat d'etil (**243**, R'=H) es realitza amb nitrit de plata, té lloc correctament però de forma molt lenta (12-15% en 1.5-6 dies). En canvi si es fa reaccionar iodoacetat d'etil amb nitrit de plata, s'obté ràpidament el producte desitjat amb rendiments elevats (77%).<sup>179</sup>

## 2.3.1.2.2 RESULTATS.

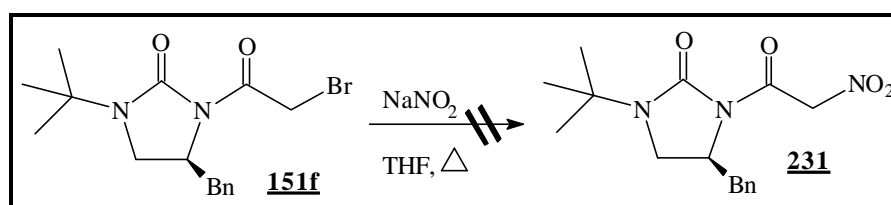
Així doncs, una estratègia interessant per tal d'obtenir la (4*S*)-4-benzil-1-(*terc*-butil)-3-(2-nitroacetil)imidazolidin-2-ona **231**, consisteix en intentar la substitució nucleofílica d'*N*- $\alpha$ -bromoacetil derivat **151f** mitjançant anió nitrit (**Esquema 2.69**).



**Esquema 2.69** - Síntesi de (4*S*)-4-benzil-1-(*terc*-butil)-3-(2-nitroacetil)imidazolidin-2-ona **231**.

Possiblement els millors resultats s'obtidrien utilitzant nitrit de plata i *N*- $\alpha$ -iodoacetil derivat de l'auxiliar quiral **111**, però si bé es pot disposar del nitrit de plata, és molt difícil obtenir l' $\alpha$ -iodo derivat, ja que l'halur de iodoacetil necessari per aquesta síntesi no és comercial. Així doncs, una solució temporal ha consistit en treballar amb l'*N*- $\alpha$ -bromoacetil derivat i amb nitrit sòdic (més econòmic i més disponible que el nitrit de plata).

Una primera prova de substitució nucleòfila s'ha portat a terme amb THF a temperatura ambient, però després de 5 dies, la reacció no evoluciona. Un posterior reflux provocat l'aparició d'una barreja complex de productes que no han estat caracteritzats (**Esquema 2.70**).

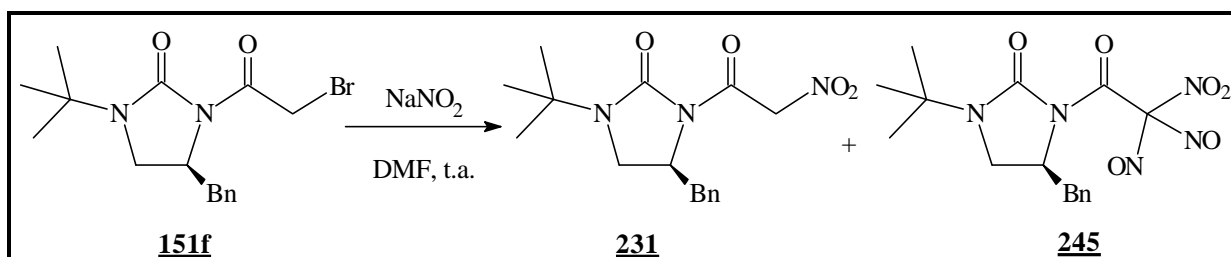


**Esquema 2.70** - Intent de síntesi de (4*S*)-4-benzil-1-(*terc*-butil)-3-(2-nitroacetil)imidazolidin-2-ona **231**.

Aquests resultats s'expliquen pel fet que el THF no solubilitza prou quantitat de nitrit sòdic com per promoure la reacció a una velocitat acceptable. Quan s'intenta forçar la reacció incrementant la temperatura s'obtenen molts subproductes.

Seguidament s'ha intentat la mateixa reacció però amb DMF com a dissolvent, ja que solubilitza molt més el nitrit sòdic. No s'ha utilitzat DMSO pel seu caràcter lleugerament oxidant.

El procediment utilitzat ha consistit en dissoldre l'*N*- $\alpha$ -bromoacetil derivat (**151f**) en 2 ml/mmola de DMF i refredar-lo a 0°C. S'han afegit 1.1 equivalents de nitrit sòdic i s'ha agitat 1 hora a temperatura ambient sota atmosfera inert. Després d'aquest temps, l' $\alpha$ -bromocompost de partida ha desaparegut totalment, però al final s'ha obtingut una barreja inseparable del nitrocompost esperat **231** i altres productes nitrosats (**Esquema 2.71**).



**Esquema 2.71** - Barreja de nitrocompostos obtinguda per reacció de (**151f**) amb nitrit sòdic.

Davant els resultats negatius anteriors, s'ha deixat de banda momentàniament aquesta línia de treball tot esperant fer les proves adients amb l'*N*- $\alpha$ -iodoacetil derivat de **111** (que es podria preparar per reacció de l'*N*-bromoacetil derivat **151f** amb iodur de tetrabutylamoni) i nitrit de plata.<sup>179</sup>

### **2.3.2 REACCIONS D'AMINACIÓ ELECTRÒFILA AMB DIFENILFOSFORILAZIDA (DPPA).**

#### **2.3.2.1 ANTECEDENTS.**

Com ja s'ha esmentat anteriorment, els  $\alpha$ -aminoàcids constitueixen una de les cinc majors classes de productes naturals i desenvolupen importants i diverses funcions biològiques. S'han publicat molts estudis on es tracten punts específics com ara la seva preparació industrial, aspectes mecanístics, diferents mètodes específics de síntesi<sup>180</sup> ...

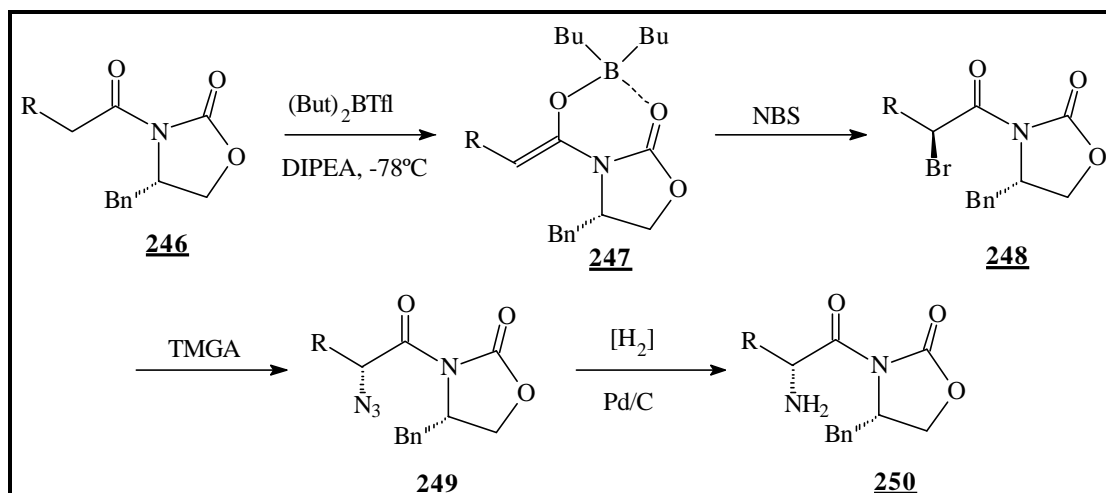
Dins els diferents procediments sintètics tenen una importància rellevant els mètodes d'aminació emprant auxiliars quirals. En gran part han estat desenvolupats per *Evans i col·laboradors* i s'engloben essencialment en dos grans grups:<sup>181</sup>

1. Aminacions nucleòfiles: substitució nucleofílica d'halurs per part d'azides.<sup>182</sup>
2. Aminacions electròfiles: ús d'azides electròfiles.<sup>183</sup>

#### **1.- Aminacions nucleòfiles.**

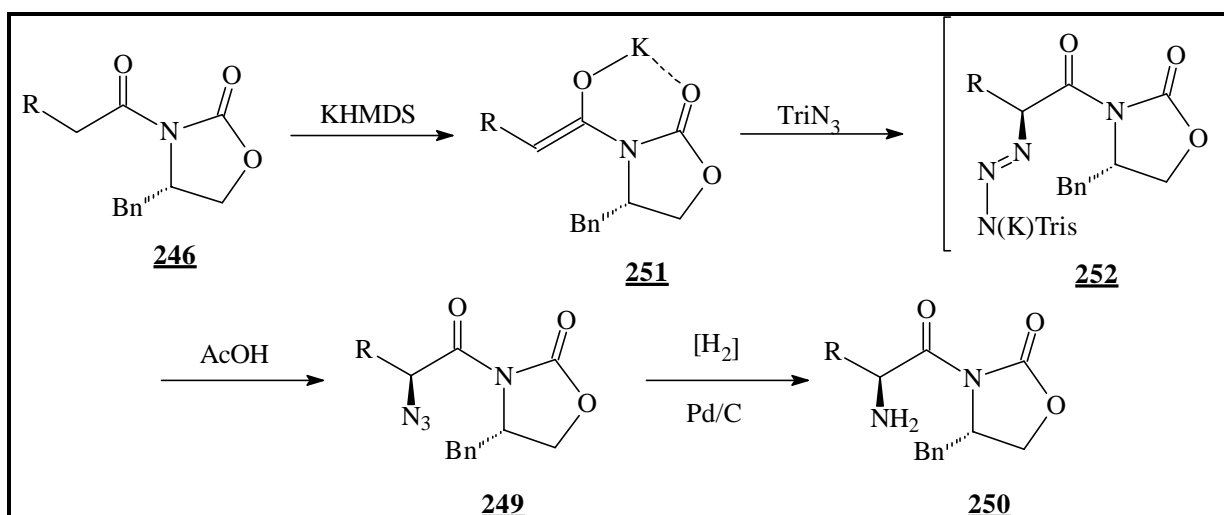
Els mètodes que s'engloben dins les **aminacions nucleòfiles** coincideixen en el fet que el precursor de l'aminoàcid final és un  $\alpha$ -azido derivat obtingut utilitzant una azida com a nucleòfil. En un exemple habitual d'aquest tipus de reaccions<sup>182a</sup>, l'*N*-acilderivat d'un auxiliar quiral **246** es tracta amb etildiisopropilamina (DIPEA) i dibutilbor triflat de cara a obtenir l'enolat de bor **247**, que per reacció amb *N*-bromosuccinimida (NBS) dóna lloc a l' $\alpha$ -bromoacil derivat **248**. La substitució nucleòfila d'halogen amb tetrametilguanidinazida (TMGA) dóna lloc a l'azida **249**, que pot ser reduïda convenientment per donar l' $\alpha$ -aminocarboxamida **250** (**Esquema 2.72**).



Esquema 2.72 - Síntesi d' $\alpha$ -azidocarboxamides per aminació nucleòfila.

## 2.- Aminacions electròfiles.

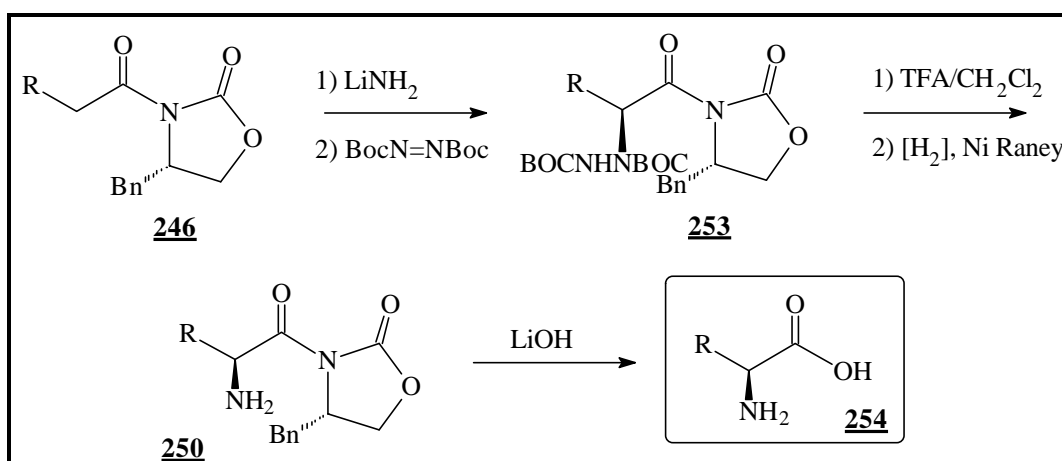
A l'exemple descrit a l'**Esquema 2.73**<sup>183b</sup>, l' $N$ -acilderivat d'un auxiliar quiral **246** es tracta amb KHMDS per donar lloc a l'enolat potàssic corresponent. La reacció de **251** amb una azida electròfila com ara 2,4,6-triisopropilbenzesulfonilazida (Trisilazida), dóna lloc al triazè **252**, que descomposa mitjançant àcid acètic generant-se l' $\alpha$ -azidocarboxamida **249**.

Esquema 2.73 - Síntesi d' $\alpha$ -azidocarboxamides per aminació electròfila.

Un cop s'han obtingut l' $\alpha$ -azidoderivat **249** mitjançant un dels dos mètodes anteriors, pot ser reduït fins l'amina **250** mitjançant hidrogenació catalítica amb Pd/C<sup>182</sup> o bé amb  $\text{SmI}_2$ <sup>184</sup> amb

rendiments excel·lents. La separació final de l'auxiliar quiral per exemple amb hidròxid de liti dona lloc als corresponents  $\alpha$ -aminoàcids enantioenriquets.

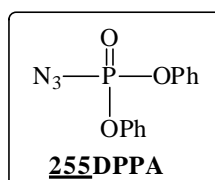
Un altre tipus de síntesi d'aminoàcids via aminació electròfila d'enolats quirals es fonamenta en l'ús d'electròfils com ara di-*terc*-butilazodicarboxilat (DBAD).<sup>183a,185</sup> La reacció d'aquest compost amb l'enolat de liti de **246**, dóna lloc a la hidrazides **253** amb excel·lents rendiments (91-96%). L'eliminació del grup protector amb àcid trifluoroacètic/diclorometà (1:1) seguida d'hidrogenació amb níquel *Raney*, dóna lloc als  $\alpha$ -amino derivats **250** precursors immediats d' $\alpha$ -aminoàcids (**Esquema 2.74**).



**Esquema 2.74** - Aminació electròfila amb DBAD.

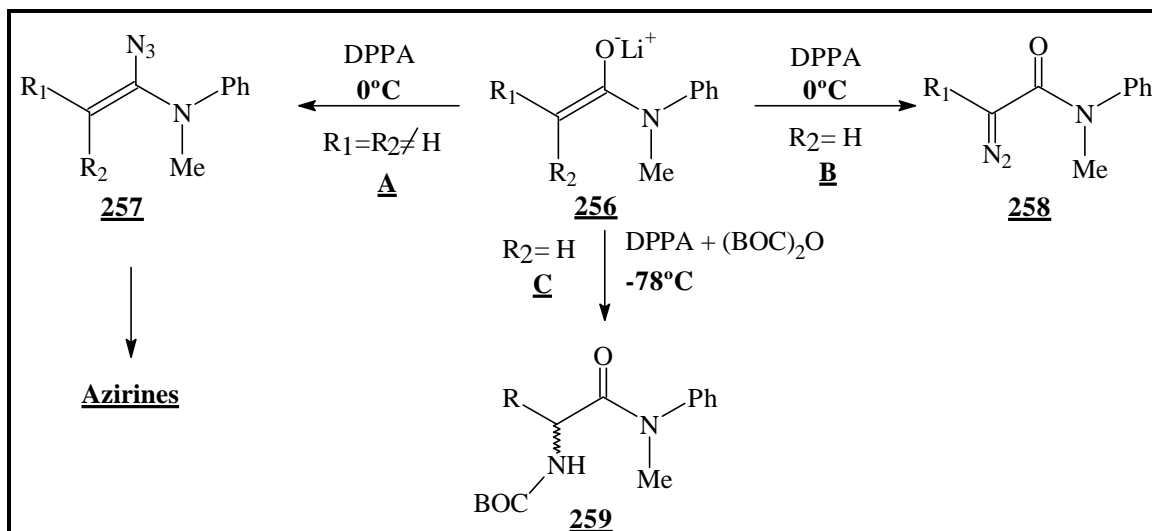
El problema que presenten els mètodes anteriors és que, o bé impliquen moltes etapes de reacció o bé que l'obtenció de l' $\alpha$ -amino derivat final representa un procés delicat.

Molt recentment, s'ha publicat un procediment per tal d'obtenir  $\alpha$ -BOC-amino derivats utilitzant difenilfosforilazida (DPPA)<sup>50</sup> i que pot oferir una solució interessant als problemes mencionats anteriorment.



La DPPA **255** és un reactiu que té diverses aplicacions (**Esquema 2.75**):

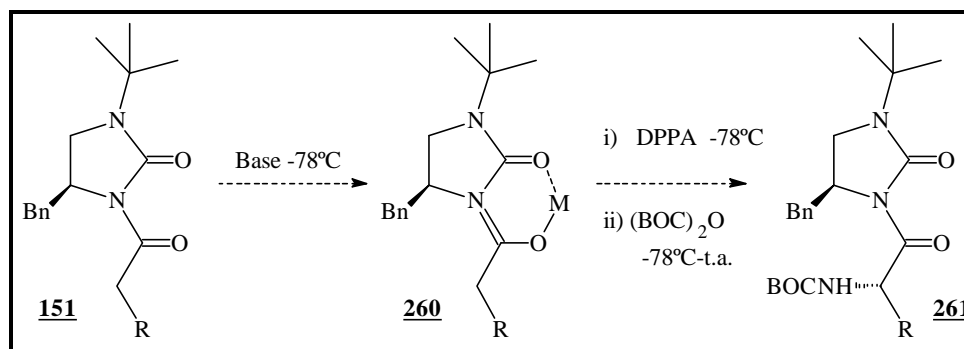
1. Reactiu de transferència de grups azido, utilitzat per a la preparació d'acil azides com a derivats activats d'àcids en síntesi de pèptids.<sup>186</sup>
2. El grup azido de la DPPA pot substituir l'àtom d'oxigen dels enolats de les *N*-metil-*N*-fenilcarboxamides **256**, conduint a 3-amino-2*H*-azirines (**A**).<sup>50a</sup>
3. Reactiu de diazo-transferència (**B**).<sup>50a</sup>
4. Reactiu d'aminació (**C**).<sup>50b</sup>



Esquema 2.75 - Diferents aplicacions sintètiques de la DPPA.

L'aplicació **C** de la DPPA és especialment interessant ja que pot constituir un procediment adient per a l'obtenció d' $\alpha$ -BOC-aminocarboxamides òpticament pures per reacció sobre l'enolat **260** i posterior protecció amb  $(\text{BOC})_2\text{O}$  segons el procediment descrit a l'Esquema 2.76.

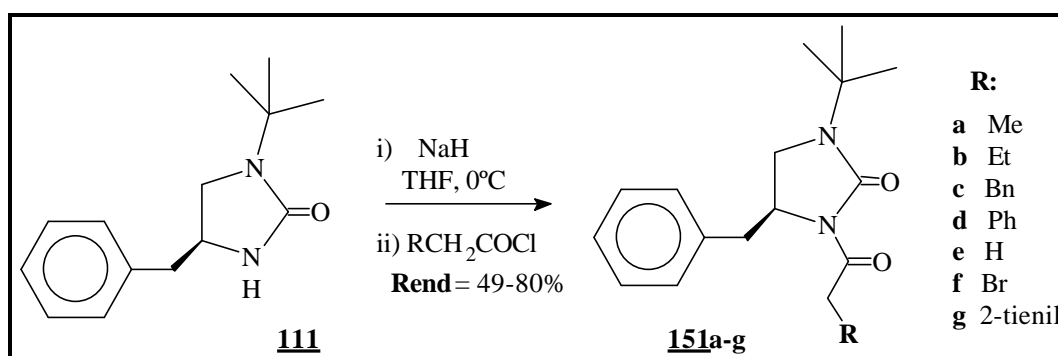
### 2.3.2.2 RESULTATS.



Esquema 2.76 - Síntesi d' $\alpha$ -BOC-aminocarboxamides quirals amb DPPA.

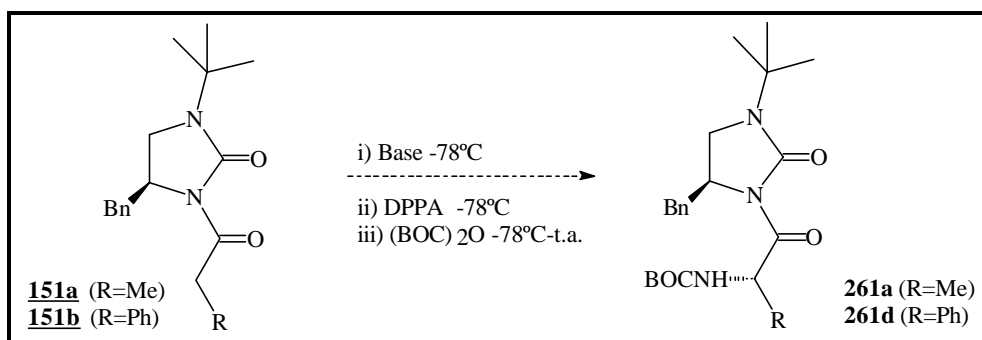
Davant l'eficàcia del procediment d'aminació electròfila amb DPPA descrit a l'**Esquema 2.75**, s'ha plantejat aplicar el mateix procés sobre substrats quirals, ja que fins aquest moment només s'ha experimentat sobre enolats aquirals.

Per a les reaccions d'aminació electròfila s'han utilitzat com a substrats quirals dos *N*-acil derivats de la (4*S*)-4-benzil-1-(*tert*-butil)imidazolidin-2-ona **111** sintetitzats segons el procediment descrit al **punt 2.2.1 (Esquema 2.77)**.



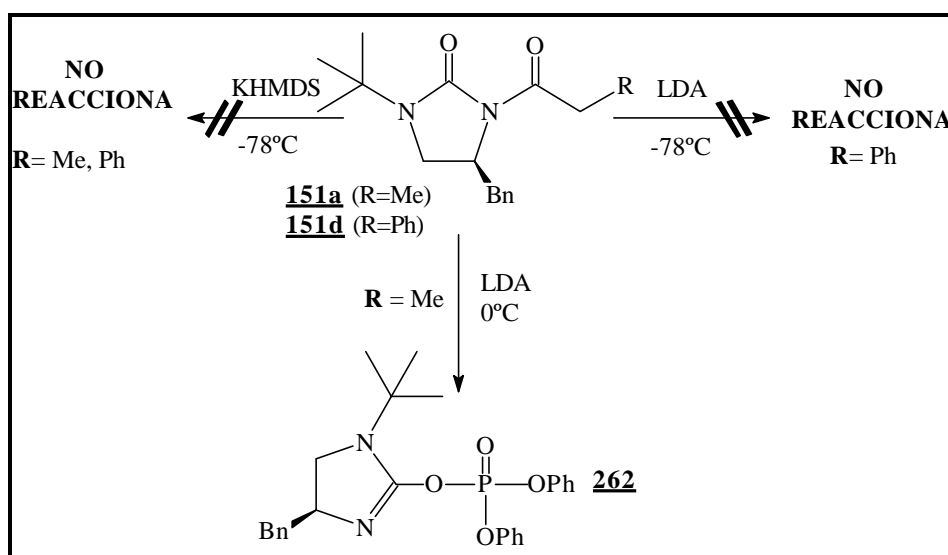
**Esquema 2.77** - Reacció d'*N*-acilació de **111**.

El procediment d'aminació electròfila utilitzat (**Esquema 2.78**) ha consistit en tractar l'*N*-acil derivat corresponent amb 1.1 equivalents de base (LDA ó KHMDS) en THF anhidre a -78°C i sota atmosfera d'argó. Després d'1 hora d'agitació a -78°C es gotegen 1.1 equivalents de DPPA i s'agita a -78°C durant 10 minuts. S'addiciona tota de cop una solució de 2 equivalents de BOC anhídrid en THF anhidre i es deixa evolucionar durant 6 hores de -78°C a temperatura ambient.



**Esquema 2.78** - Aminacions electròfiles amb DPPA

La reacció s'ha portat a terme a  $-78^{\circ}\text{C}$  sobre els dos *N*-acil derivats (**151a,d**) i amb dues bases diferents (LDA i KHMDS), però en tots els casos s'ha recuperat el producte de partida sense reaccionar i tot un seguit de subproductes derivats de la reacció entre DPPA i BOC anhidrid (**Esquema 2.79**).

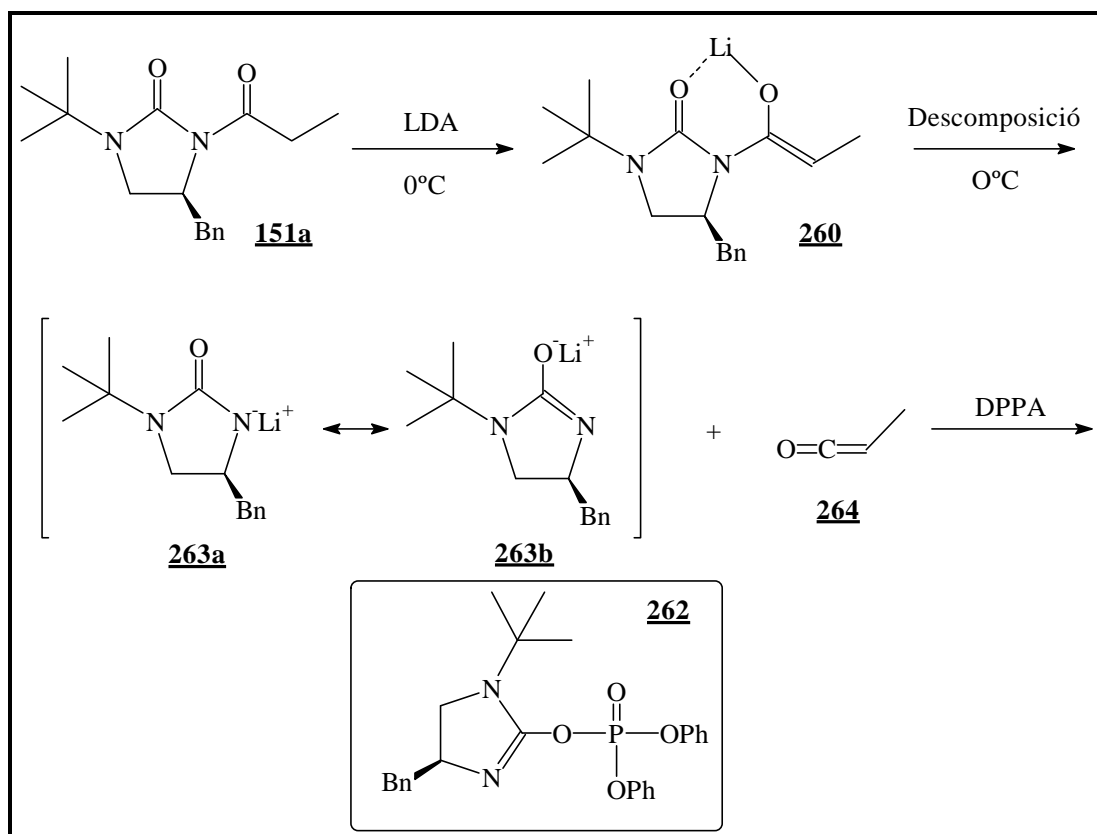


**Esquema 2.79** - Experiments d'aminació electròfila amb DPPA.

Cal dir que la formació de l'enolat a  $0^{\circ}\text{C}$  no s'ha intentat amb cap altra base sòdica o potàssica (KHMDS ó NaHMDS), ja que a aquesta temperatura els enolats d'aquests metalls són menys estables que els de liti.

Així doncs, el comportament d'aquests substrats ha estat diferent dels que es presenten a l'**Esquema 2.76**, i sota les mateixes condicions experimentals no han donat lloc a la reacció d'aminació electròfila.

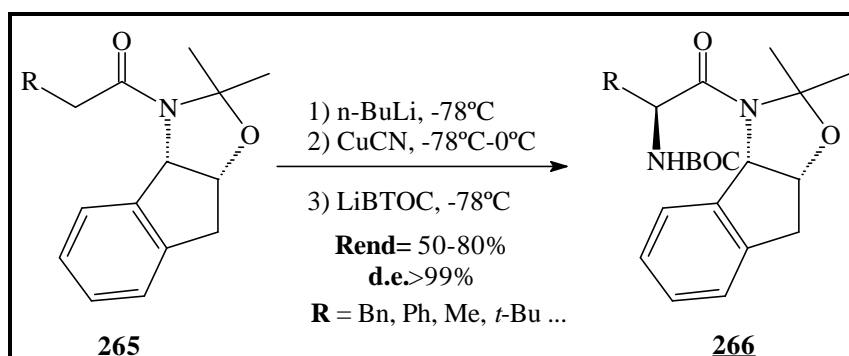
Un fet remarcable ha tingut lloc quan s'ha realitzat la reacció amb LDA a  $0^{\circ}\text{C}$  (**Esquema 2.80**). En aquestes condicions, sembla ser que l'enolat de liti **260** descomposa via formació de la cetena **264**<sup>187</sup>. La gran afinitat del fòsfor per l'oxigen i la possibilitat d'obtenir la forma enòlica de l'auxiliar quiral un cop eliminat el reste acil, ha conduït a la formació del fosfat **262**, (convenientment caracteritzat per  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i  $^{31}\text{P}$ -RMN) en forma d'oli groguenc amb un 66% de rendiment.



**Esquema 2.80** - Síntesi de (4*S*)-4-benzil-1-(*terc*-butil)-4,5-dihidre-1*H*-2-imidazolildifenilfosfat **262**.

Recentment, *Zheng i col·laboradors* han desenvolupat un nou mètode d'aminació electròfila altament diastereoselectiva utilitzant *terc*-butil-*N*-tosiloxicarbamat de liti (LiBTOC) com a sintó “+NHBOC” (**Esquema 2.81**).<sup>188</sup> Cal destacar que perquè el mètode tingui lloc correctament és essencial una transmetal·lació, doncs l'enolat de liti inicial no reacciona amb LiBTOC.

El tractament de l'enolat de liti amb cianur de coure(I) permet obtenir l'amidocuprat



**Esquema 2.81** - Aminacions electròfiles amb LiBTOC.

---

corresponent, que reacciona ràpidament amb l'electròfil a  $-78^{\circ}\text{C}$  per donar l' $\alpha$ -BOC-aminoamida **266** amb rendiments moderats (50-80%) i excessos diastereoisomèrics excel·lents (>99%).

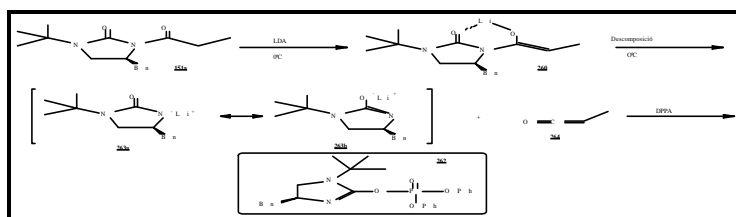
Així doncs, la transmetal·lació amb reactius com ara cianur cuprós consitueix una possibilitat a tenir en compte de cara a futurs estudis en aquest camp, doncs s'ha vist que els enolats de liti o potassi utilitzats en aquest estudi no són els més adients en una reacció d'aminació amb DPPA.

### 2.3.3 REACCIONS D'ARILACIÓ AMB IODUR DE SAMARI(II).

#### 2.3.3.1 ANTECEDENTS.

El disseny d'un mètode d'arilació d'ampli espectre amb resultats reproduïbles i en condicions de reacció suaus, representa una qüestió pendent en química orgànica. S'han descrit alguns casos particulars, com ara l'arilació d'olefines amb sals de diazoni (arilació de *Meerwein*) o amb compostos organometàl·lics derivats del pal·ladi, l'arilació d' $\alpha$ -bromocetones per reacció amb arilcuprats de liti<sup>189</sup> ... però no es disposa d'un mètode d'aplicabilitat general.

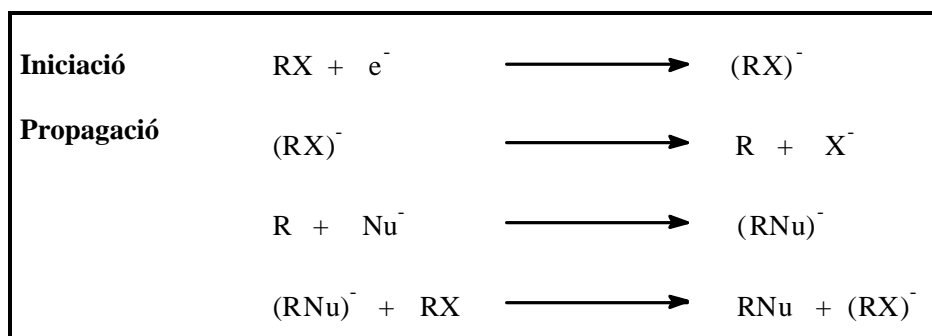
Recentment, *Rossi i col·laboradors*, han publicat un estudi en el que es detalla la utilitat del iodur de samari(II) com iniciador d'una reacció de substitució nucleòfila aromàtica radicalària  $S_{RN}1$ , que conclou en l'arilació de substrats tipus acetofenona (**Esquema 2.82**).<sup>190</sup>



**Esquema 2.82** - Síntesi d' $\alpha$ -arilacetofenones.

El mecanisme de reacció consisteix en una sèrie de passos encadenats d'iniciació i propagació en els que hi estan involucrats intermedis aniònics i radicals (**Esquema 2.83**).

La cadena requereix d'un pas d'iniciació, que consisteix en una transferència d'electrons. Aquest



**Esquema 2.83** - Mecanisme de reacció  $S_{RN}1$ .



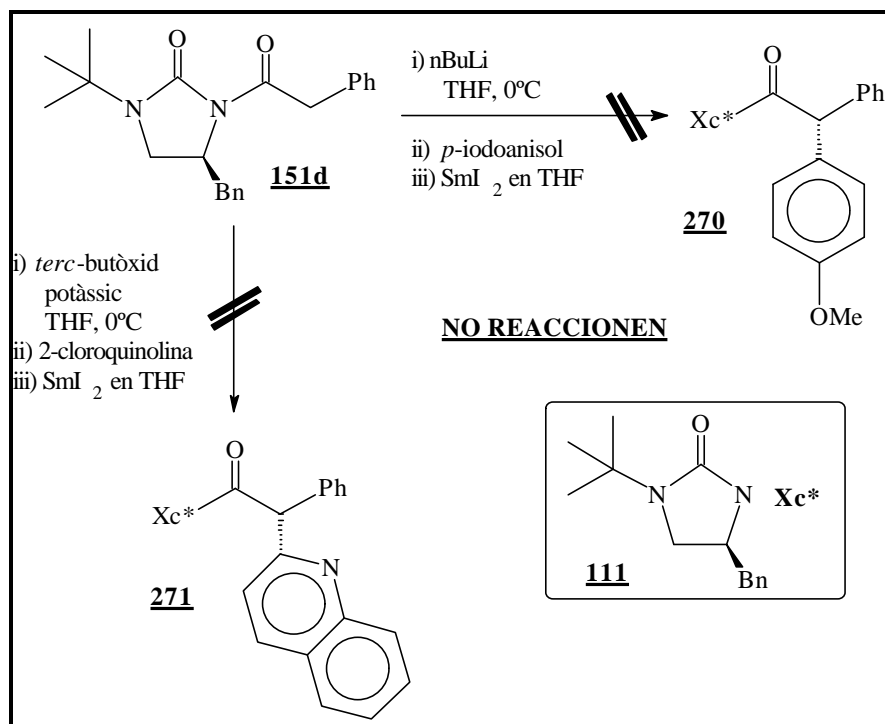
procés a vegades és espontani, però hi ha casos en els que s'ha d'induir mitjançant la llum, amalgama de sodi<sup>191</sup>, o, com en el present cas, mitjançant compostos reductors d'un electró com el SmI<sub>2</sub>.

S'han descrit tot un seguit de factors que influeixen decisivament en la reacció:

1. Dissolvent: el DMSO és el dissolvent òptim de cara a estabilitzar els intermedis.
2. Halur d'aril: els iodurs d'aril presenten una major reactivitat que els bromurs i els clorurs. També influeix la densitat de càrrega electrònica de l'aril. Halurs aromàtics voluminosos (2-cloroquinoleina) donen rendiments més elevats que d'altres més reduïts (iodobenzè).
3. Base: *tert*-butòxid potàssic.
4. Relació Ar-X:SmI<sub>2</sub>. Depèn de l'halur d'aril: per halurs voluminosos, la relació òptima és 1:0.3. Per halurs poc voluminosos, la relació és 1:2.

### 2.3.3.2 RESULTATS.

Disposant de les dades anteriors, s'ha intentat aplicar el procediment d'arilació als substrats quirals descrits a l'**Esquema 2.84**.



**Esquema 2.84** - Intentos d'arilació asimètrica.

Pels experiments d'arilació s'ha utilitzat com a substrat (4*S*)-4-benzil-1-(*terc*-butil)-3-(2-fenilacetil)imidazolidin-2-ona (**151d**) sintetitzada segons el procediment detallat al **punt 2.2.1**.

El procediment d'arilació utilitzat ha consistit en dissoldre el substrat quiral en DMSO anhidre i tractar-lo amb 1.2 equivalents de *terc*-butòxid potàssic a 0°C i sota atmosfera d'argó. La barreja s'agita a 0°C durant 30 minuts i s'addicionen 1.04 equivalents d'halur d'aril. Immediatament s'afegeix iodur de samari(II) (2-0.26 equivalents) i es controla la reacció per TLC. El temps normal per la reacció amb acetofenona descrita a l'**Esquema 2.82** ha estat de 15 minuts.

Tot i que per la reacció amb acetofenona les condicions de reacció òptimes són les expressades anteriorment, primer de tot s'ha realitzat una temptativa amb THF enlloc de DMSO i amb n-BuLi com a base. La intenció radica en veure com es comporta el sistema utilitzant un dissolvent i una base usuals en síntesi orgànica. El substrat de la reacció ha estat l'*N*-fenilacetil derivat (**151d**) i l'halur d'aril utilitzat *p*-iodoanisol (1.04 equivalents), essent la relació halur:SmI<sub>2</sub> = 2.

Experimentalment s'ha observat que després de 24 hores la reacció no ha avançat gens, només detectant-se la presència dels productes de partida.

Davant el resultat anterior, i després de constatar-se que la presència del DMSO és essencial de cara l'estabilitat dels intermedis (aniònics i radicalaris), la reacció s'ha portat a terme amb els reactius descrits a l'article original, és a dir, amb 1.2 equivalents de *terc*-butòxid potàssic, DMSO com a dissolvent i una relació halur:SmI<sub>2</sub> = 0.26. En aquest cas, l'halur d'aril emprat ha estat 2-cloroquinolina (1.02 equivalents) utilitzant-se també *N*-fenilacetil derivat (**151d**) com a substrat (**Esquema 2.84**).

Els resultats obtinguts en aquest experiment també han estat totalment negatius, recuperant-se en tots els casos el producte de partida inalterat. En cap cas no s'ha detectat cap altre producte després de 24 hores de reacció.

Davant les dades anteriors, i tenint coneixement de les dificultats d'altres grups de recerca al realitzar el mateix tipus de reacció sobre substrats diferents a l'acetofenona<sup>192</sup> s'ha decidit posposar aquest estudi d'arilació estereoselectiva.

## **2.4.- SÍNTESI DE NOVES HETEROARILGLICINES ÒPTICAMENT PURES.**

---

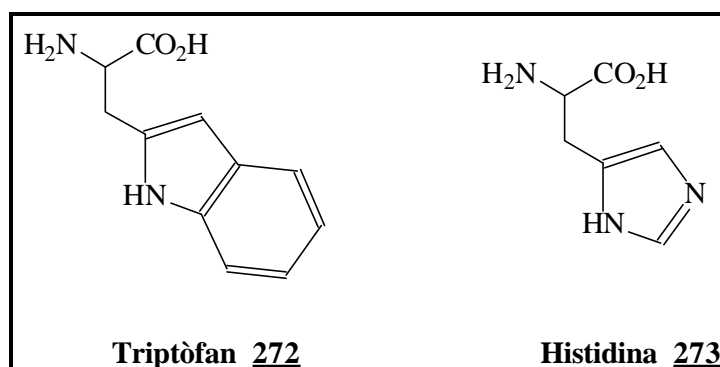
<b>2.4.1 ANTECEDENTS.....</b>	<b>129</b>
<b>2.4.2 SÍNTESI DE PIRIMIDINILGLICINES ÒPTICAMENT PURES: 1<sup>a</sup> ESTRATÈGIA.....</b>	<b>134</b>
2.4.2.1 Síntesi d' 1,1-dimetil (4R)-4-etinil-2,2-dimetil-oxazolidin carboxilat (286). ...	135
2.4.2.2 Síntesi de cetones acetilèniques.....	141
<b>2.4.3 SÍNTESI DE PIRIMIDINES (288).....</b>	<b>147</b>
2.4.3.1 Mètode A. ....	147
2.4.3.2 Mètode B.....	160
<b>2.4.4 SÍNTESI D'AMINOALCOHOLS (289).....</b>	<b>163</b>
<b>2.4.5 OXIDACIÓ D'AMINOALCOHOLS: SÍNTESI DE PIRIMIDINILGLICINES (290) .....</b>	<b>170</b>
<b>2.4.6 SÍNTESI DE PIRIMIDINILGLICINES: 2<sup>a</sup> ESTRATÈGIA.....</b>	<b>175</b>

## 2.4 SÍNTESI DE NOVES HETEROARILGLICINES ÒPTICAMENT PURES.

### 2.4.1 ANTECEDENTS.

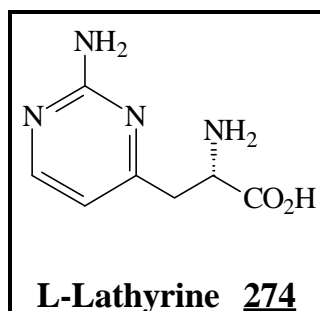
Com ja s'ha pogut comprovar al capítol d'**Introducció**, a la bibliografia es poden trobar pocs exemples descrits d'heteroarilglícines així com d'estructures superiors que incorporin aquest tipus d' $\alpha$ -aminoàcids. Tot i això, és evident la seva importància tant intrínseca com també de cara a l'aplicació en síntesi de peptidomimètics<sup>20-22</sup>.

Si bé fins ara no s'han trobat heteroarilglícines formant part de productes naturals, si que es poden trobar a la naturalesa diferents  $\alpha$ -aminoàcids amb propietats essencials degudes a la presència de substituents heteroaromàtics dins la seva estructura. Clars exemples d'aquest fet els constitueixen  $\alpha$ -aminoàcids naturals com el triptòfan **272** o la histidina **273** (**Figura 2.8**).



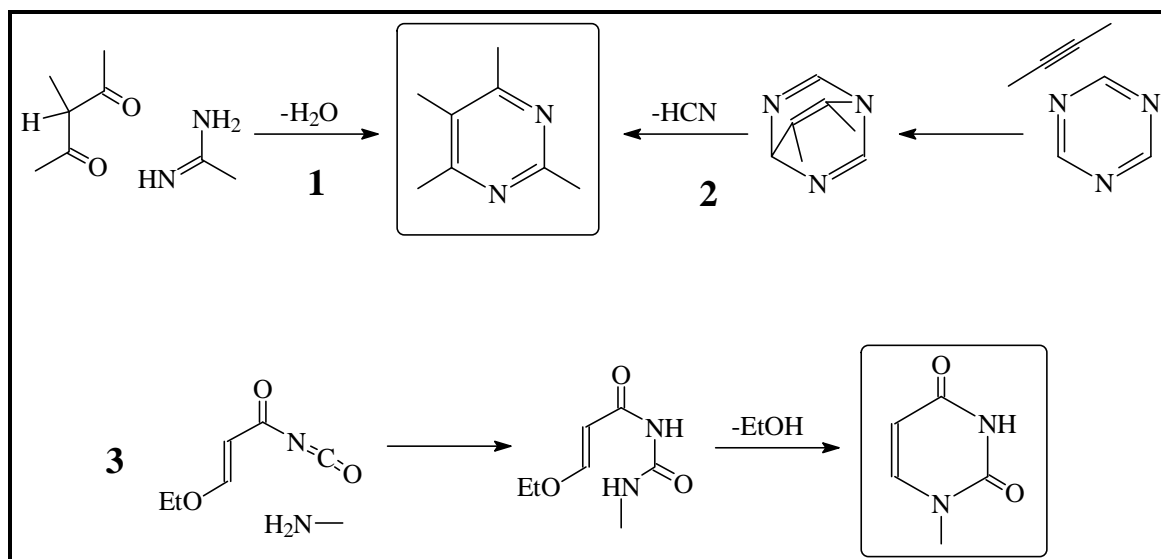
**Figura 2.8.**- Estructura del triptòfan i la histidina.

Recentment, *Baldwin i col·laboradors* han descrit la síntesi d'L-Lathyrine<sup>193</sup> (**274**), un  $\alpha$ -aminoàcid que incorpora la funcionalitat pirimidin-4-il dins la seva estructura i que presenta interessants propietats biològiques (**Figura 2.9**).<sup>194</sup>



**Figura 2.9.**- L-Lathyrine.

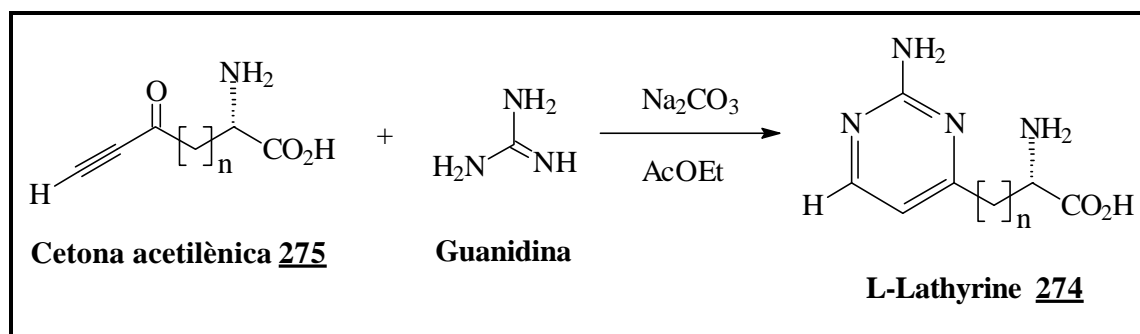
Alguns dels mètodes tradicionalment descrits a la bibliografia per a la síntesi de pirimidines es presenten a l'**Esquema 2.85**.<sup>195</sup>



**Esquema 2.85.-** Mètodes per a la síntesi de pirimidines.

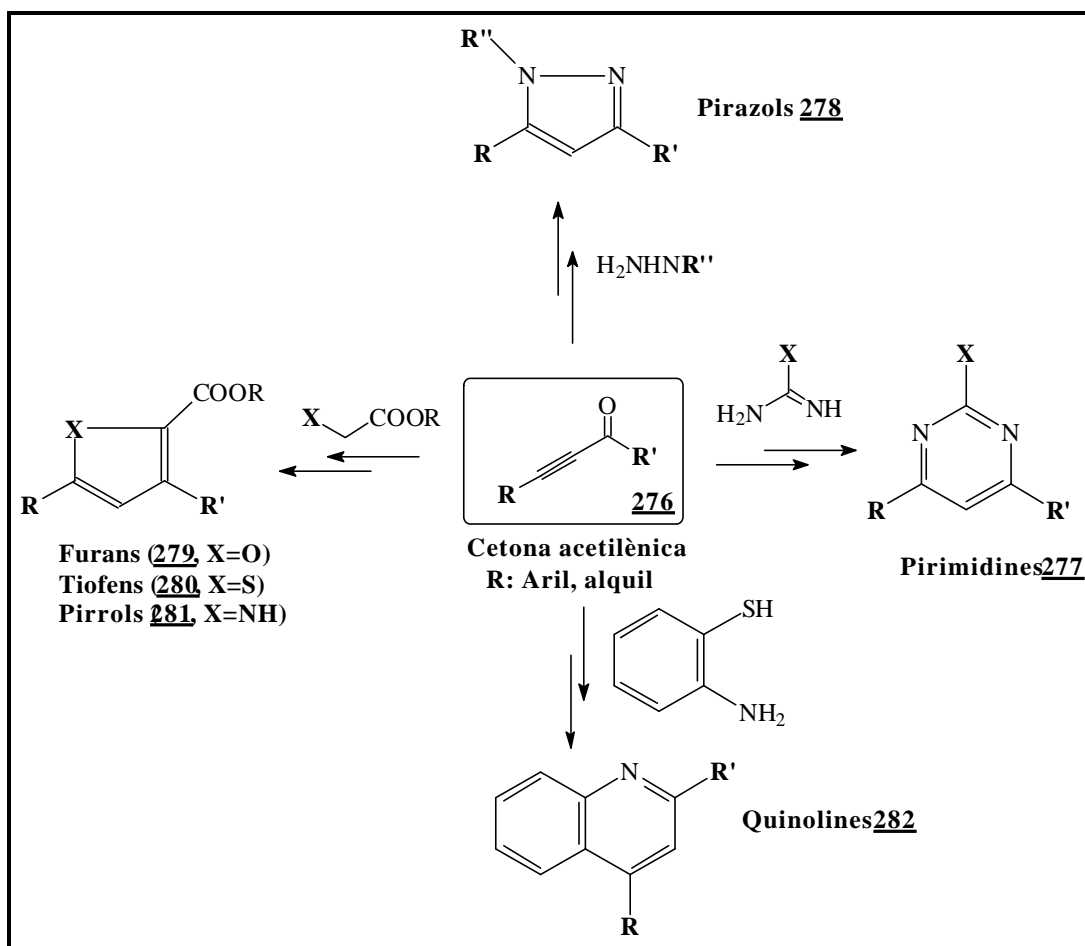
1. (Mètode més usual) Reacció entre un compost 1,3-dicarbonílic (o un sintó seu) i un fragment N-C-N tal com una urea<sup>196</sup>, una guanidina<sup>197</sup> o una amidina.<sup>198</sup>
2. Cicloadició d'una 1,3,5-triazina sobre un alquí.<sup>199</sup>
3. Reacció entre isocianat d'etoxiacriloil i amines primàries.<sup>200</sup>

Tenint en compte els mètodes anteriorment descrits, la síntesi estereocontrolada d'L-lathyrine presenta un especial interès ja que l'anell heteroaromàtic es construeix mitjançant la ciclocondensació de guanidina sobre la **cetona acetilènica 275**<sup>193</sup> (**Esquema 2.86**).



**Esquema 2.86.-** Síntesi d'L-Lathyrine.

Les cetones acetilèniques (**276**) són compostos coneguts des de començaments de segle i s'han utilitzat en la síntesi d'un gran nombre d'heterocicles diferents (**Figura 2.10**):<sup>201</sup> pirimidines<sup>202</sup>, quinolines<sup>203</sup>, furans<sup>204</sup>, tiofens<sup>205</sup>, pirròls<sup>206</sup>, pirazols<sup>207</sup>, triazols<sup>208</sup> ...

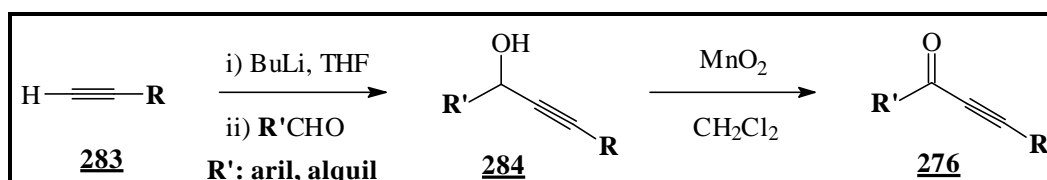


**Figura 2.10.-** Síntesi d'heterocicles per reacció de cetones acetilèniques amb diferents nucleòfils.

Donada la importància de les cetones acetilèniques com a intermedis sintètics i pel seu interès biològic<sup>209</sup> s'han desenvolupat diferents procediments per a la seva síntesi:

- A partir d'alquins i clorurs d'acil amb catàlisi de pal·ladi (reacció de *Sonogashira*<sup>210</sup>).
- A partir d'alquins i halurs d'aril o vinil en presència de monòxid de carboni.<sup>211</sup>
- Per acilació d'alquinizencs<sup>212</sup> i alquini estannans (reacció d'*Stille*<sup>213</sup>) amb clorurs d'acil en presència de catalitzadors de pal·ladi.
- Via oxidació d'alcohols propargílics.<sup>214</sup>
- Altres mètodes.<sup>215</sup>

La reacció de condensació entre un acetilur de liti i un aldehyd dóna lloc al corresponent alcohol propargílic que pot ser oxidat sota condicions suaus fins la cetona acetilènica. Aquest mètode ha estat utilitzat de forma eficient per *Obrecht i col·laboradors* en la preparació de dienòfils per a la reacció de *Diels-Alder*<sup>216</sup> i en la síntesi d'àcids acilacrílics<sup>217</sup> (**Esquema 2.87**).

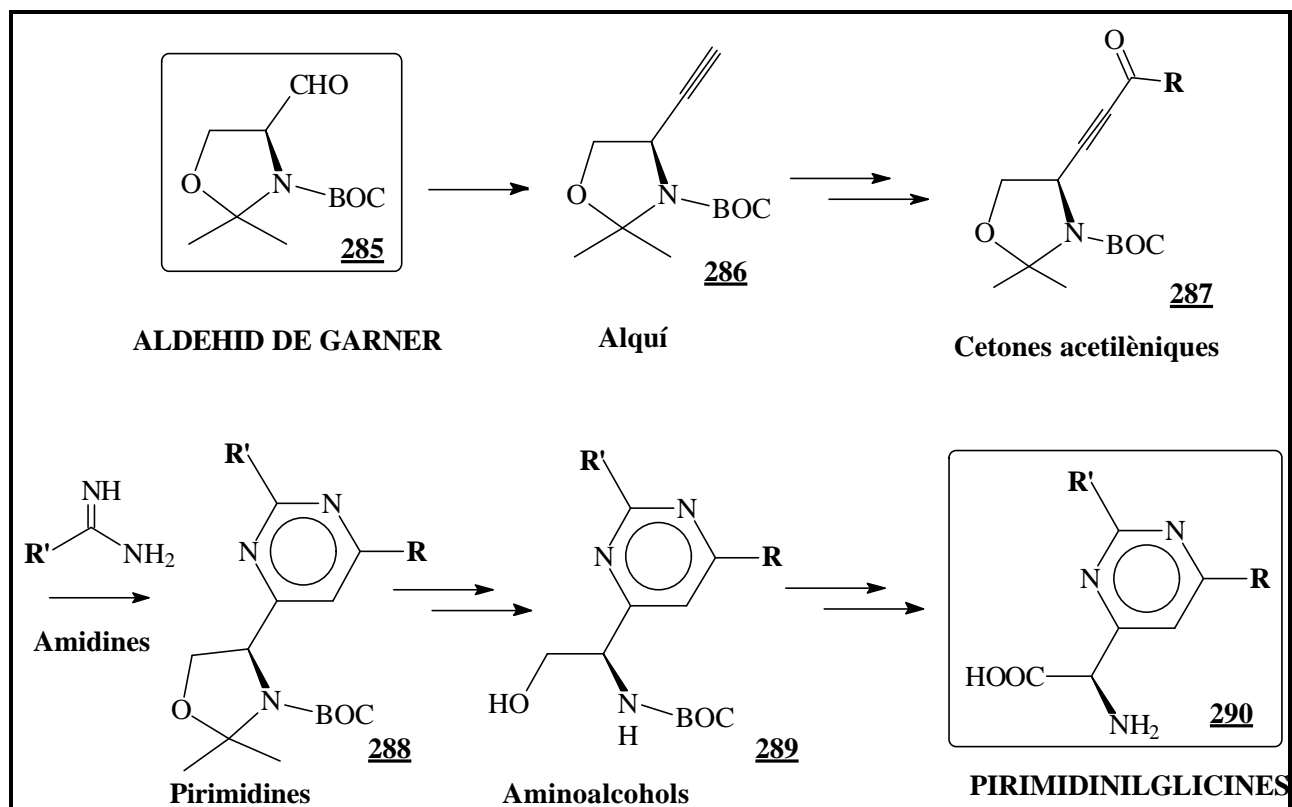


**Esquema 2.87.-** Síntesi de cetones acetilèniques.

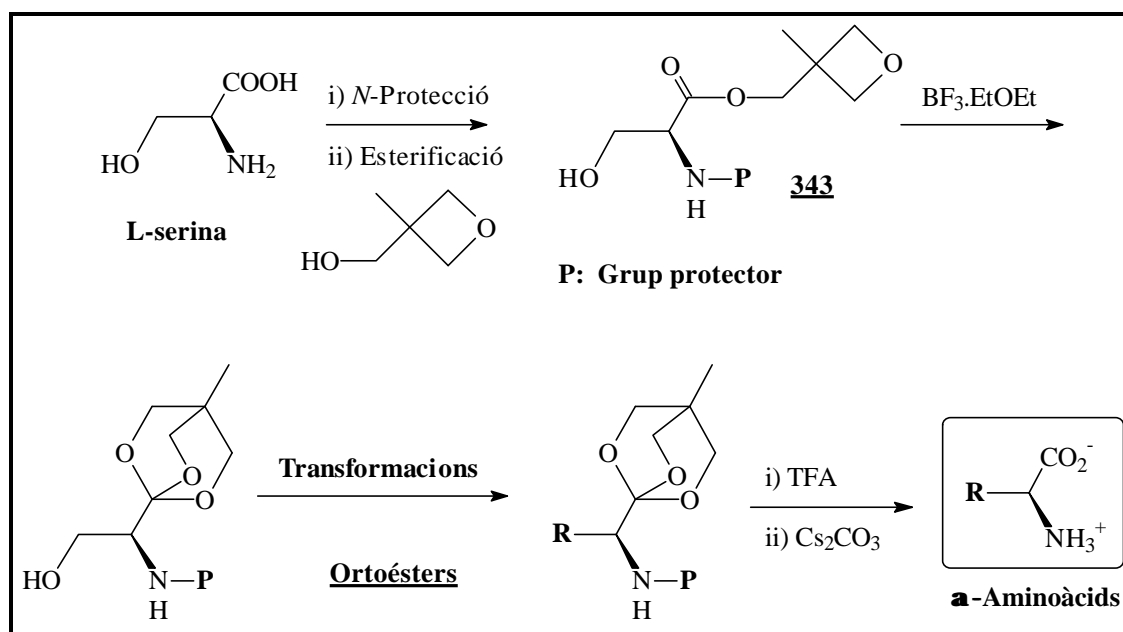
La versatilitat d'aquesta darrera reacció (pot portar-se a terme amb aldehyds aromàtics i alifàtics) i els elevats rendiments amb què transcorre ha donat lloc a que dins el nostre grup de treball a l'Àrea de Química Orgànica de la Universitat de Girona s'hagi proposat com a objectiu la síntesi de cetones acetilèniques per a la seva utilització en reaccions de ciclocondensació amb diferents nucleòfils.

Concretament, el primer pla de treball proposat i detallat a **Esquema 2.88**, presenta la particularitat d'utilitzar un alquí quirals òpticament pur que incorpora un anell d'oxazolidina (potencial precursor d' $\alpha$ -aminoàcids) com a producte de partida. Les transformacions adients poden conduir a diferents heteroarilglicines (especialment pirimidinilglicines) que constitueixen l'objectiu primordial del present estudi.

D'altra banda, també cal tenir en compte la possible presència de problemes sintètics en l'estratègia esmentada anteriorment, especialment a l'etapa final d'oxidació d'aminoalcohols a aminoàcids. Aquesta problemàtica ha estat constatada per diferents grups de recerca sense haver-se descrit, fins aquest moment, una solució d'ampli espectre.<sup>221,218</sup> És per aquest motiu que s'ha proposat una segona estratègia general de síntesi de pirimidinilglicines que presenta com a pas clau la utilització de la funcionalitat ortoéster bicíclic com a àcid carboxílic emmascarat. Aquesta segona estratègia es resumeix a l'**Esquema 2.89**



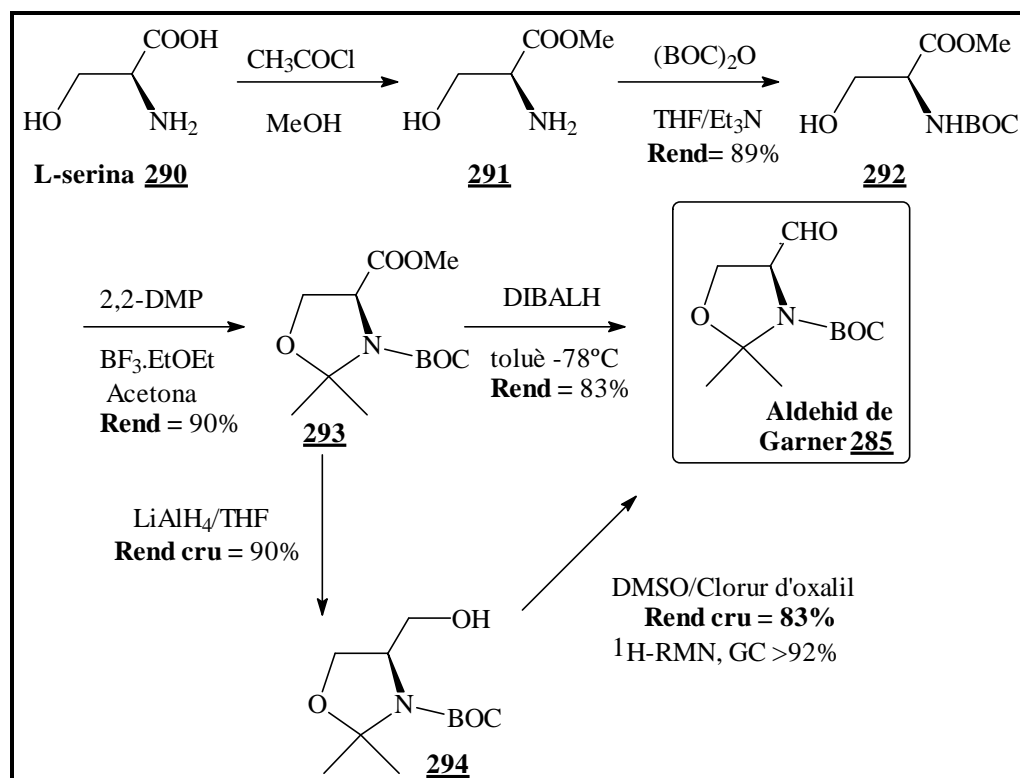
Esquema 2.88.- Síntesi general de pirimidinilglicines.

Esquema 2.89.- Síntesi general de pirimidinilglicines: 2<sup>a</sup> estratègia.



**2.4.2 SÍNTESI DE PIRIMIDINILGLICINES ÒPTICAMENT PURES: 1ª ESTRATÈGIA.**

Per tal de portar a terme l'estratègia presentada a l'**Esquema 2.88** en primer lloc ha estat necessari sintetitzar aldehyd de *Garner* (**285**). El procediment utilitzat ha estat el descrit per *McKillop i col·laboradors*<sup>219</sup> amb algunes modificacions i es presenta a l'**Esquema 2.90**.



**Esquema 2.90.-** Síntesi d'aldehyd de *Garner* **285**.

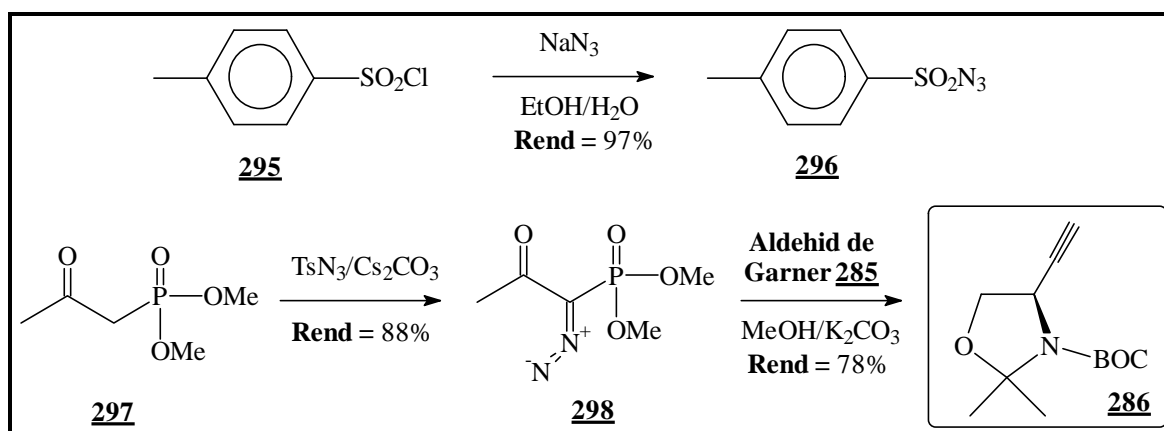
Cal destacar que l'aldehyd de *Garner* **285** s'ha obtingut per reducció directe de l'éster metílic **293** amb DIBAL-H en toluè a  $-78^\circ\text{C}$  seguint la bibliografia original de *Garner i col·laboradors*<sup>99</sup> o bé per reducció de l'éster metílic fins l'alcohol **294** amb  $\text{LiAlH}_4$  en THF i posterior oxidació de *Swern* amb DMSO i clorur d'oxalil fins l'aldehyd **285**.<sup>220</sup>

Els dos mètodes anteriors han permès obtenir el compost **285** amb rendiments del 83% i del 75% respectivament i amb pureses òptiques elevades,  $>98\%$ .

### 2.4.2.1 SÍNTESI D' 1,1-DIMETIL (4R)-4-ETINIL-2,2-DIMETIL-OXAZOLIDIN CARBOXILAT (286).

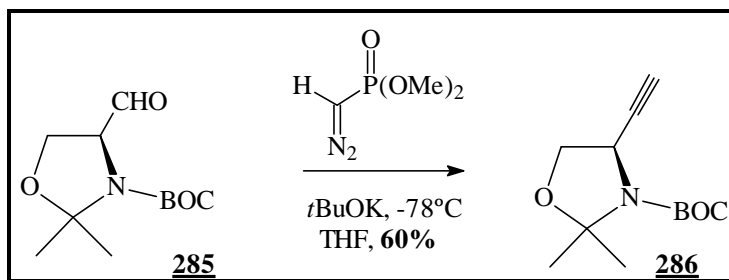
#### 2.4.2.1.1 MÈTODE A.

Una vegada s'ha disposat de l'aldehid de *Garner* **285** òpticament pur, s'ha portat a terme la síntesi de l'alquí **286** mitjançant una reacció tipus *Horner-Wadsworth-Emmons* segons el procediment descrit a l'**Esquema 2.91**.<sup>221</sup>



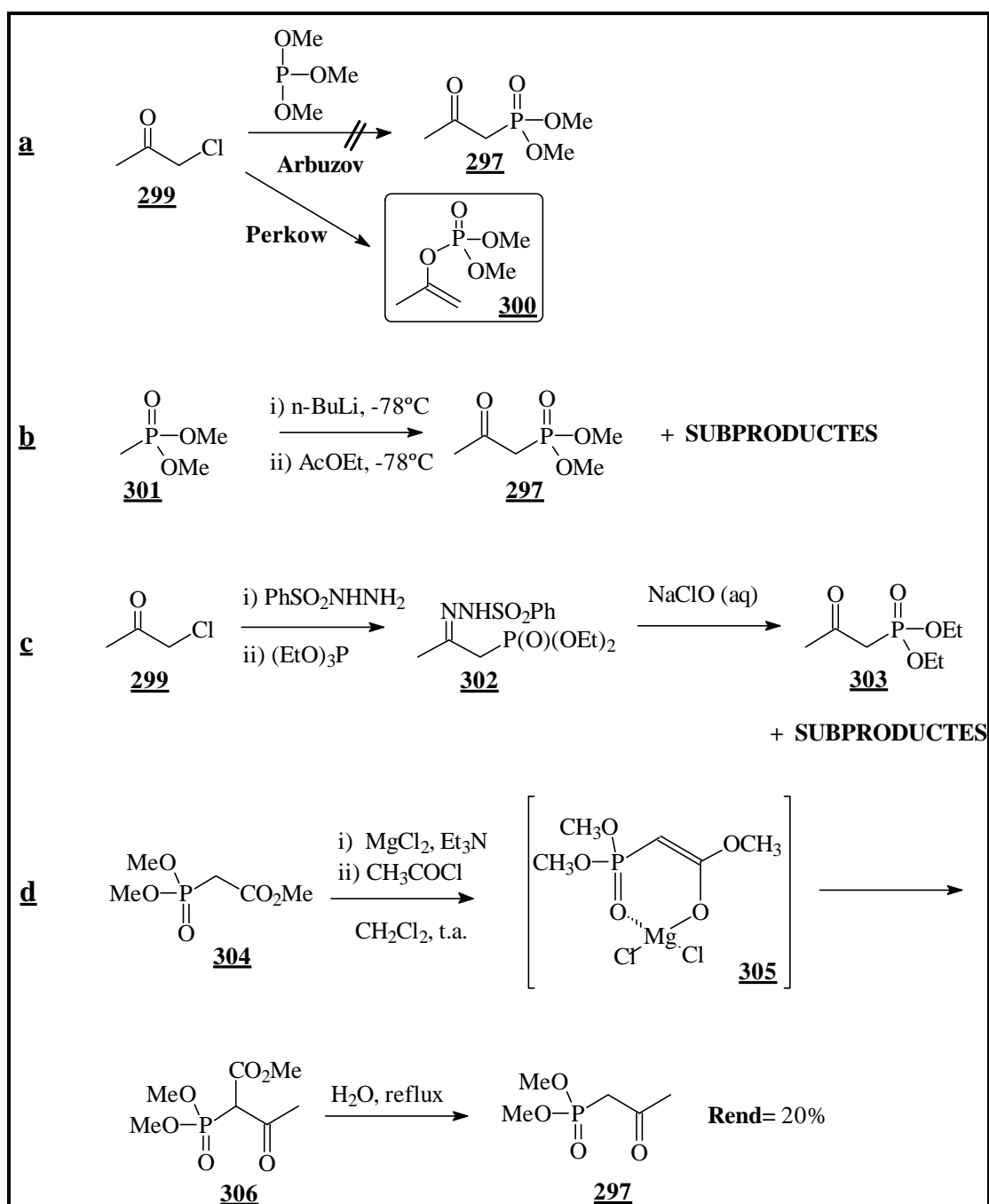
**Esquema 2.91.**- Síntesi de l'alquí quiral **286** mitjançant una reacció tipus *Wadsworth-Horner-Emmons*.

La reacció entre dimetil-2-oxopropilfosfonat **297** i tosil azida **296** (preparada amb rendiment quantitatiu segons procediment descrit a la literatura<sup>222</sup> a partir de clorur de tosil **295** i azida sòdica en etanol/aigua) en presència d'una base tal com carbonat de cesi, ha donat lloc al diazocompost **298** amb un 78% de rendiment.<sup>223</sup> Aquest mètode representa una millora del procediment tradicional d'homologació desenvolupat per *Colvin*<sup>224</sup> i perfeccionat per *Gilbert*<sup>225</sup> i *Shiori*<sup>226</sup> (**Esquema 2.92**)<sup>227</sup> en el que s'utilitza un diazofosfonat menys estable.<sup>228</sup>



**Esquema 2.92.-** Síntesi de l'alkuí **286** segons el mètode de *Gilbert*.

L'elevat cost econòmic del fosfonat comercial **297** ha fet interessant la seva obtenció per via sintètica. A tal efecte s'han estudiat els quatre procediments descrits a l'**Esquema 2.93**.



Esquema 2.93.- Diferents procediments sintètics per a l'obtenció del fosfonat **297**.

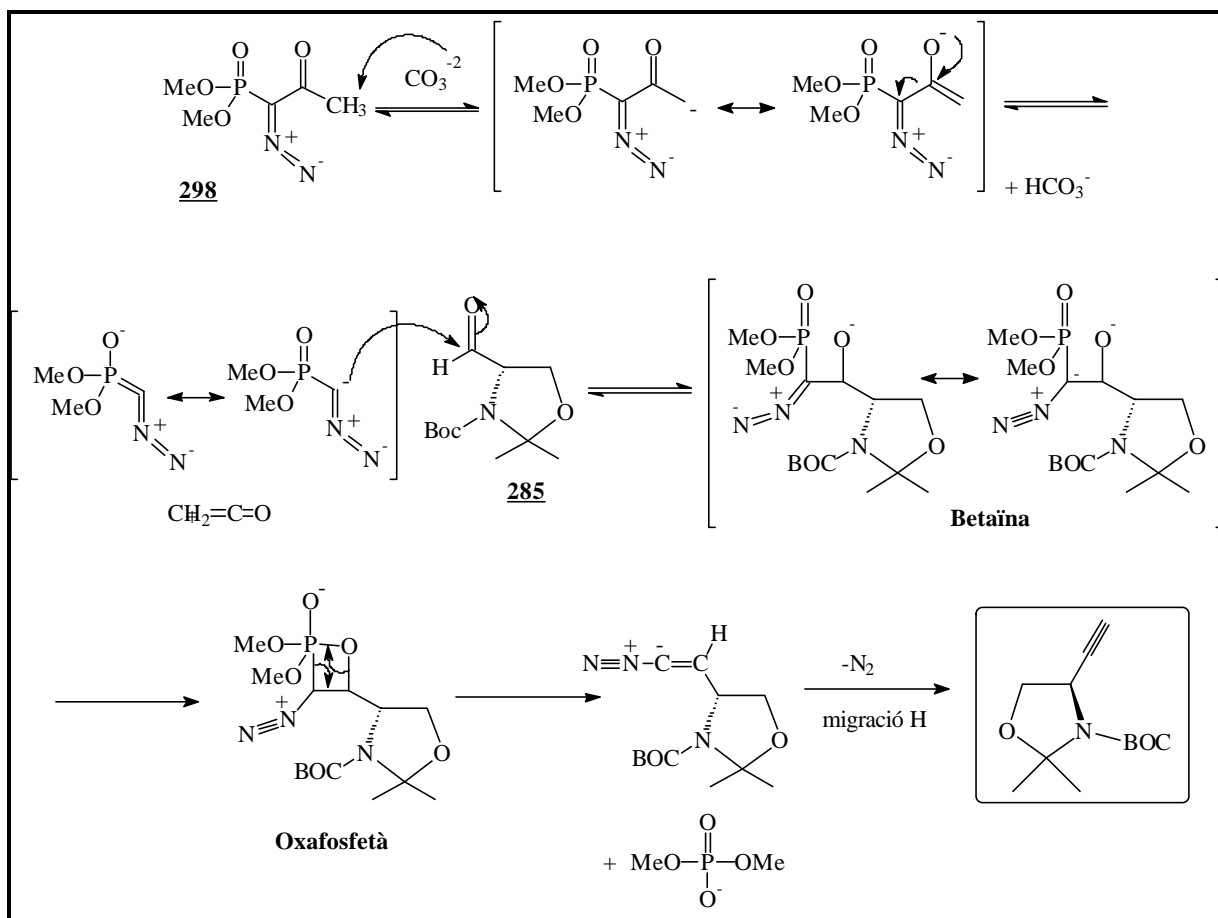
La reacció d'*Arbuzov-Michaelis*<sup>229</sup> (**a**) ha conduït majoritàriament a la formació de l'enolfosfonat **300** fruit de la reacció de *Perkow*<sup>230</sup> amb la que està en competència. Tant la metal·lació del fosfonat **301** i la posterior reacció amb AcOEt<sup>231</sup> (**b**) com la utilització de benzenosulfonilhidrazones<sup>232</sup> (**c**) han conduït al fosfonats objectiu però amb la presència important de subproductes de difícil separació.

Finalment, l'acilació de l'enolat de magnesi **305** amb clorur d'acetil segons el mètode de *Corbel i col·laboradors*<sup>233</sup> ha donat lloc al  $\beta$ -cetoéster **306** que ha descarboxilat amb aigua a reflux conduint al fosfonat **297** però amb un rendiment baix (20%) (**d**).<sup>234</sup>

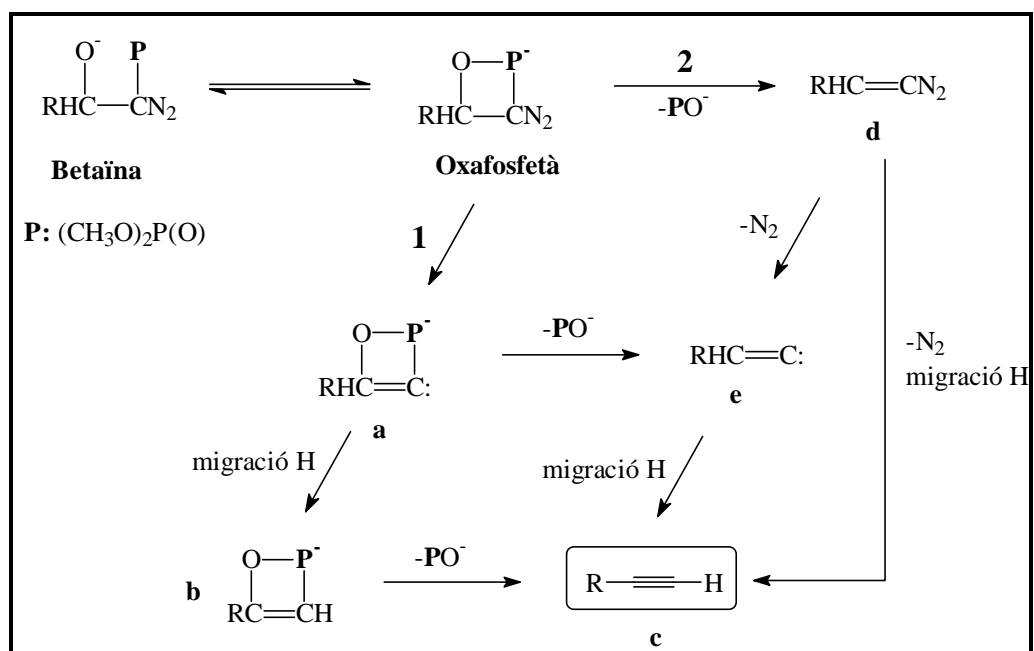
Una vegada s'ha sintetitzat el diazocompost **298** a partir del fosfonat **297**, la posterior reacció tipus *Horner-Wadsworth-Emmons* sobre aldehyd de *Garner* **285** utilitzant carbonat potàssic com a base i en metanol com a dissolvent<sup>235</sup> ha conduït a l'alquí objectiu **286** enantiomèricament pur amb un rendiment del 78% després de purificació cromatogràfica (**Esquema 2.91**).

El mecanisme postulat per a la reacció d'homologació de l'aldehyd **285** a l'alquí **286** es descriu a l'**Esquema 2.94**. El tractament del diazocompost **298** amb carbonat potàssic dona lloc a la formació "in situ" d'un diazocompost carbaniònic que reacciona immediatament amb aldehyd de *Garner* **285** conduint a la **betaina** corresponent.<sup>236</sup> L'evolució d'aquest compost pot tenir lloc segons els diferents mecanismes descrits a l'**Esquema 2.95**, tot i que sembla que el mecanisme **2** a través del diazoalquè **d** és més factible que l'**1** (que transcorre via formació del carbè **a**).<sup>225b</sup> Aquesta elecció es fonamenta en la dificultat d'explicar perquè l'**oxafosfetà** perd nitrogen espontàniament quan, per exemple, el diazofosfonat **298** és estable fins i tot a temperatura ambient. Es pot argumentar que la incorporació del fragment diazometil dins un anell petit de 4 membres fa disminuir la barrera d'activació de cara a una eliminació unimolecular de nitrogen. Malauradament, el diazociclobutà (que presenta la mateixa geometria que l'**oxafosfetà**) també és estable i la seva velocitat de descomposició és molt lenta a 0°C.

Si s'admet el mecanisme **2** com a més probable, el pas final consisteix en una descomposició unimolecular del diazoetè **d** a l'alquilidencarbè **e**; la seva justificació radica en la baixa estabilitat tèrmica dels diazocompostos amb cicles petits (3 membres), i un diazoetè es pot considerar com la mida de cicle més petita possible. La migració posterior de protó condueix de forma efectiva a l'alquí esperat **c** sense presència important de subproductes de reacció.



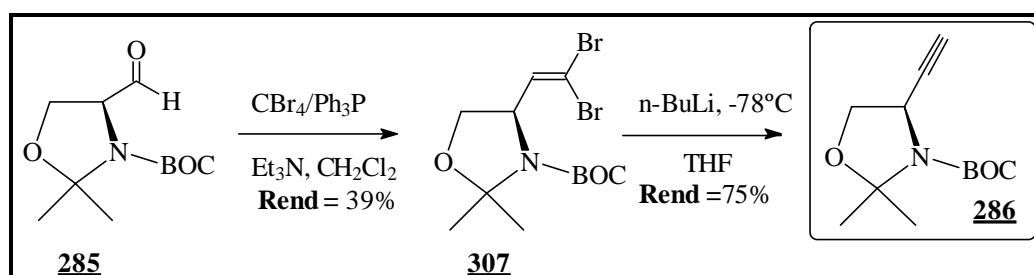
Esquema 2.94.- Mecanisme postulat de la reacció tipus *Horner-Wadsworth-Emmons* entre **298** i **285**.



Esquema 2.95.- Mecanismes alternatius d'evolució de betaines a alquins.

## 2.4.2.1.2 MÈTODE B.

Una altra estratègia sintètica estudiada de l'alquí **286** que evita l'ús de diazocompostos es descriu a l'**Esquema 2.96**.



**Esquema 2.96.**- Síntesi de l'alquí **286** segons el mètode de *Corey-Fuchs*.

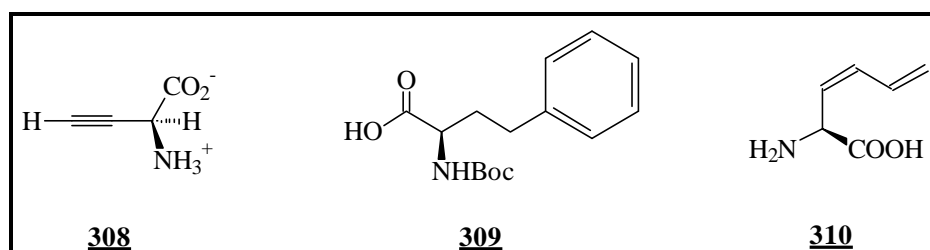
En aquest cas, el tractament d'aldehid de *Garner* **285** amb  $\text{CBr}_4$  i  $\text{Ph}_3\text{P}$  en presència de  $\text{Et}_3\text{N}$  ha donat lloc al dibromoalquè **307** però amb rendiments sensiblement inferiors als bibliogràfics descrits per *Reginato i col·laboradors*<sup>237</sup> (39% enfront de 74%). Tot i que el mètode de *Corey-Fuchs*<sup>238</sup> d'homologació d'aldehids a alquins constitueix un procediment llargament utilitzat, en el present cas ha estat molt complicat reproduir els resultats publicats pel grup italià. Quan s'han utilitzat les concentracions descrites a la literatura<sup>237</sup> la reacció no ha evolucionat, recuperant-se els reactius de partida. Només al reduir dràsticament el volum de dissolvent s'ha aconseguit obtenir el dibromoalquè esperat, tot i que amb rendiments sensiblement inferiors als descrits. La comunicació personal amb els autors ha posat de manifest l'existència de problemes de reproductibilitat.

El tractament final del dibromoalquè **307** amb  $n\text{-BuLi}$  a  $-78^\circ\text{C}$  durant 15 min i la posterior hidròlisi de l'acetilur de liti resultant<sup>237</sup> ha donat lloc a l'alquí **286** òpticament pur amb un rendiment del 75%.

### 2.4.2.2 SÍNTESI DE CETONES ACETILÈNIQUES.

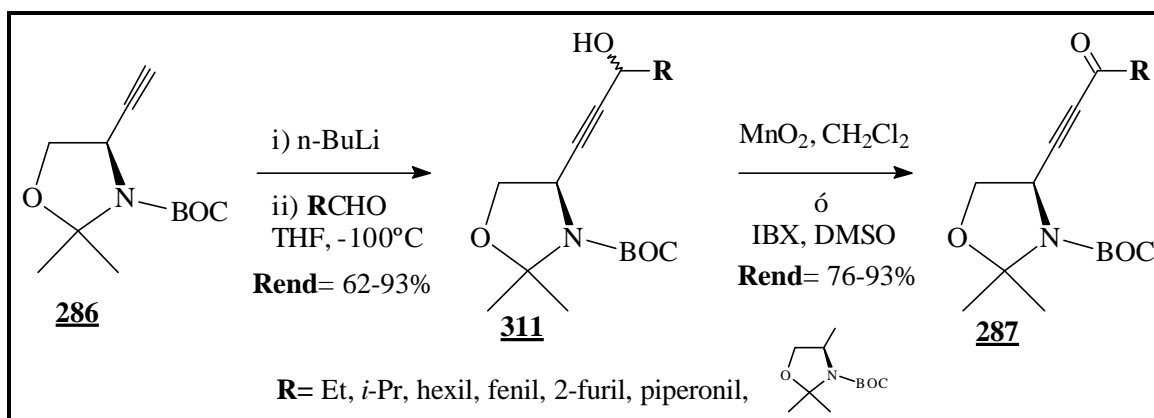
#### 2.4.2.2.1 MÈTODE A.

L'alquí **286** constitueix el producte de partida essencial per a la síntesi de cetones acetilèniques, però també ha estat utilitzat per altres grups de recerca en la síntesi de compostos de marcat interès farmacològic. Els grups de *Meffre*<sup>221</sup>, *Reginato*<sup>237</sup> així com *Khambay*<sup>239</sup> i col·laboradors han utilitzat el compost **286** per a la síntesi d'etnilglicina **308**, homofenilalanina **309** i (*S*)-2-amino-(*Z*)-3,5-hexadiènic **310** respectivament (**Figura 2.11**).



**Figura 2.11.-** Productes sintetitzats a partir de l'alquí **286**.

En el present estudi, l'alquí **286** s'ha utilitzat per a la síntesi de les cetones acetilèniques **287** mitjançant l'oxidació dels corresponents alcohols propargílics **311** descrita a l'**Esquema 2.97**.



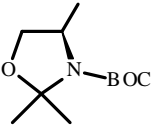
**Esquema 2.97.-** Síntesi de cetones acetilèniques per oxidació d'alcohols propargílics.

La reacció entre l'acetilur de liti de **286** (obtingut per tractament amb n-BuLi) i diferents aldehids a -100°C, ha permès obtenir els corresponents alcohols propargílics **311** (en forma de



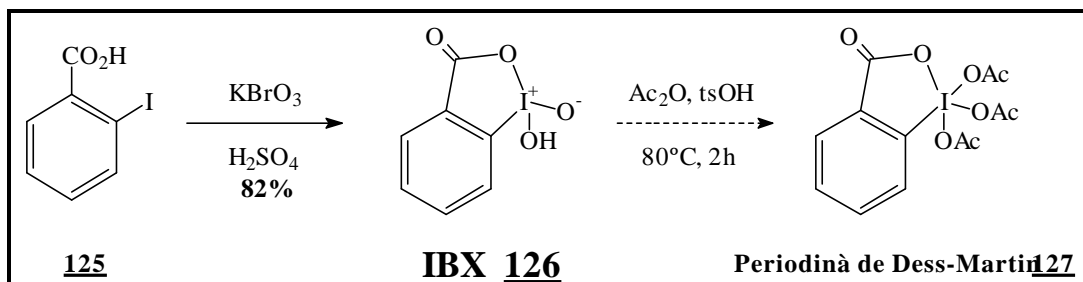
barreja diastereoisomèrica 5:1) amb rendiments elevats. El posterior tractament de **311** amb un oxidant suau tipus  $\text{MnO}_2$ <sup>217</sup> ó  $\text{IBX}$ <sup>103,240</sup> ha conduït a les cetones acetilèniques esperades **287** amb rendiments elevats i pureses òptiques excel·lents (**Taula 2.15**).

**Taula 2.15.-** Síntesi d'alcohols propargílics i cetones acetilèniques.

Aldehid R	Rendiment <sup>a</sup> alcohol <b>311</b>	Rendiment <sup>a</sup> cetona <b>287</b>	Oxidant	$[\alpha]_D^{25}$ en MeOH	P.f.
Et	<b>a</b> 74%	76%	$\text{MnO}_2$	-63.8° (c = 1.17)	oli
<i>i</i> -Pr	<b>b</b> 78%	83%	IBX	-148.9° (c = 1.06)	oli
n-Hexil	<b>c</b> 83%	90-93%	IBX	-92.3° (c = 0.95)	oli
	<b>d</b> 62%	76%	IBX	-165.1° (c = 0.45)	108-109°C
Fenil	<b>e</b> 79%	89%	$\text{MnO}_2$	-141.6° (c = 1.11)	77-78°C
2-Furil	<b>f</b> 93%	77%	$\text{MnO}_2$	-191.7° (c = 0.42)	165-166°C
Piperonil	<b>g</b> 83%	78%	$\text{MnO}_2$	-113.1° (c=0.61)	99-100°C

<sup>a</sup>Producte pur aïllat.

L'agent oxidant IBX (**126**) és un intermedi no acetilat que s'obté en el transcurs de la síntesi d'un altre oxidant molt utilitzat com és el periodinà de *Dess-Martin* (**127**)<sup>103</sup> (**Esquema 2.98**).



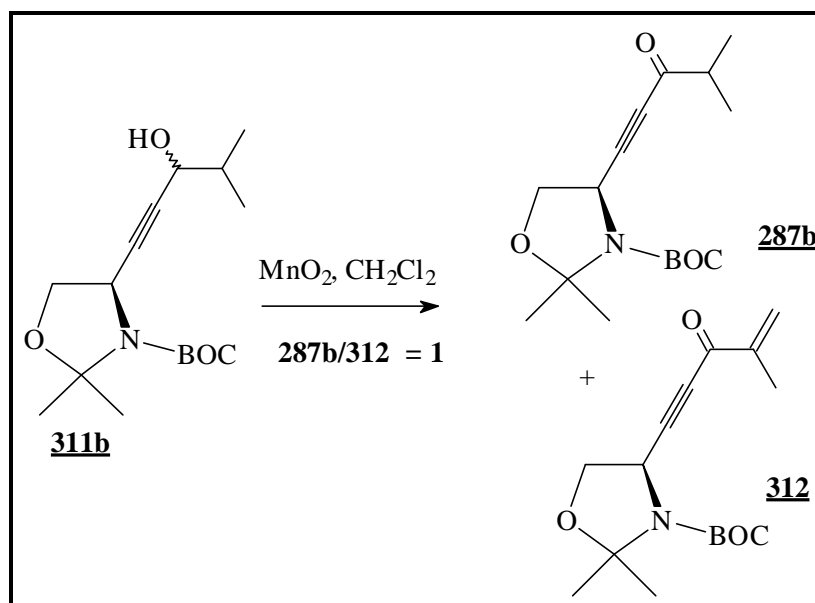
**Esquema 2.98.-** Síntesi d'IBX i de periodinà de *Dess-Martin*.

El tractament d'àcid *o*-iodobenzòic **125** amb bromat potàssic en àcid sulfúric aquós ha conduït al compost IBX **126** amb un rendiment del 82%. Aquest compost és perfectament estable i pot ser emmagatzemat a 4°C durant un llarg període de temps sense pèrdua de propietats.

Per a l'oxidació d'alcohols propargílics s'ha utilitzat IBX doncs s'ha demostrat que:<sup>240</sup>

1. És compatible amb la presència de diferents heterocicles (furans, piridines, indoles ...).
2. Pot ser utilitzat en presència d'altres grups funcionals com dobles o triples enllaços (aïllats o conjugats), àcids carboxílics, ésters, carboxamides i grups amino.
3. Es pot emprar en reaccions a gran escala.
4. A diferència del periodinà de *Dess-Martin*, és completament estable a la humitat i pot ser utilitzat en un flascó obert sense precaucions d'atmosfera inert o solvent anhidre.

Cal destacar que tant  $\text{MnO}_2$  com IBX **126** oxiden els alcohols propargílics **125** de forma neta i eficient. L'únic problema s'ha detectat a l'oxidar l'alcohol propargílic **311b** (fruit de la condensació de **286** amb isobutiraldehid). Quan s'ha utilitzat IBX, s'ha obtingut únicament la cetona esperada **287b** amb un rendiment elevat (83%); en canvi amb  $\text{MnO}_2$ , s'ha obtingut una barreja de quantitats pràcticament equimolars (determinat per  $^1\text{H-RMN}$ ) dels compostos **287b** i **312** descrits a l'**Esquema 2.99**.

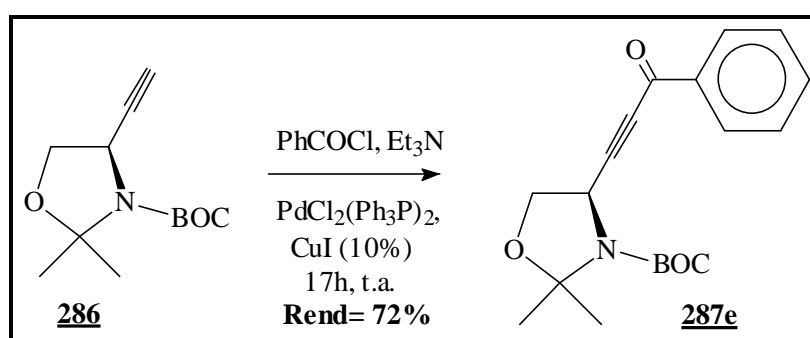


**Esquema 2.99.-** Oxidació de **311b** amb  $\text{MnO}_2$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

L'origen d'aquest fet cal buscar-lo en el poder oxidant de l' $\text{MnO}_2$ . En alguns casos s'ha comprovat que pot oxidar cadenes alquílques donant lloc als corresponents compostos insaturats conjugats.<sup>241</sup> En el cas que aquí s'estudia, l'efecte és encara més important, doncs el compost **312** que es genera per sobreoxidació conté un sistema insaturat doblement conjugat.

## 2.4.2.2.2 MÈTODE B.

Un altre mètode de síntesi de cetones acetilèniques estudiat es fonamenta en la reacció de *Sonogashira*.<sup>210</sup> El tractament de l'alquí **286** amb clorur de benzoïl en presència de quantitats catalítiques (10% molar) de  $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$  i  $\text{CuI}$  en  $\text{Et}_3\text{N}$  durant 17 hores a temperatura ambient, ha donat lloc a la cetona acetilènica **287e** amb un 72% de rendiment. Aquest mètode suposa una alternativa interessant a la síntesi de cetones acetilèniques per oxidació d'alcohols propargílics sempre i quan es disposi del clorur d'àcid adient.



Esquema 2.100.- Síntesi de **287e** mitjançant la reacció de *Sonogashira*.

Tot i que el mecanisme de reacció no ha estat totalment elucidat, els autors postulen que transcorre via formació inicial d'un complex bis-(trifenilfosfina)dialquilpal·ladi(II).<sup>210</sup>

L'elucidació estructural de les cetones **287** s'ha portat a terme mitjançant experiments de ressonància magnètica nuclear, espectroscòpies d'FT-IR i masses i anàlisi elemental.

En els experiments d'RMN ( $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ ) s'ha constatat en tots els casos la presència de dos rotàmers.<sup>99</sup> Quan els experiments es porten a terme a baixa temperatura ( $-40^\circ\text{C}$ ) utilitzant  $\text{CDCl}_3$  com a dissolvent, s'observa perfectament la presència dels dos rotàmers en proporcions 1.42:1. A mesura que s'incrementa la temperatura del l'experiment, s'observa com els senyals dels dos rotàmers s'ajunten fins arribar a la coal·lescència (que per aquest tipus de compostos està entre  $50$ - $60^\circ\text{C}$ ). A partir d'aquest punt només s'observa un únic senyal que pot ser integrat perfectament i permet calcular les corresponents constants d'acoblament. Per aquest motiu tots els experiments d'RMN ( $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ ) per estructures que contenen un anell d'oxazolidina, s'han portat a terme a  $60$ - $70^\circ\text{C}$  amb DMSO deuterat com a dissolvent. Els espectres de  $^1\text{H}$ -RMN del compost **287b** a diferents temperatures es presenten a la **Figura 2.12**.

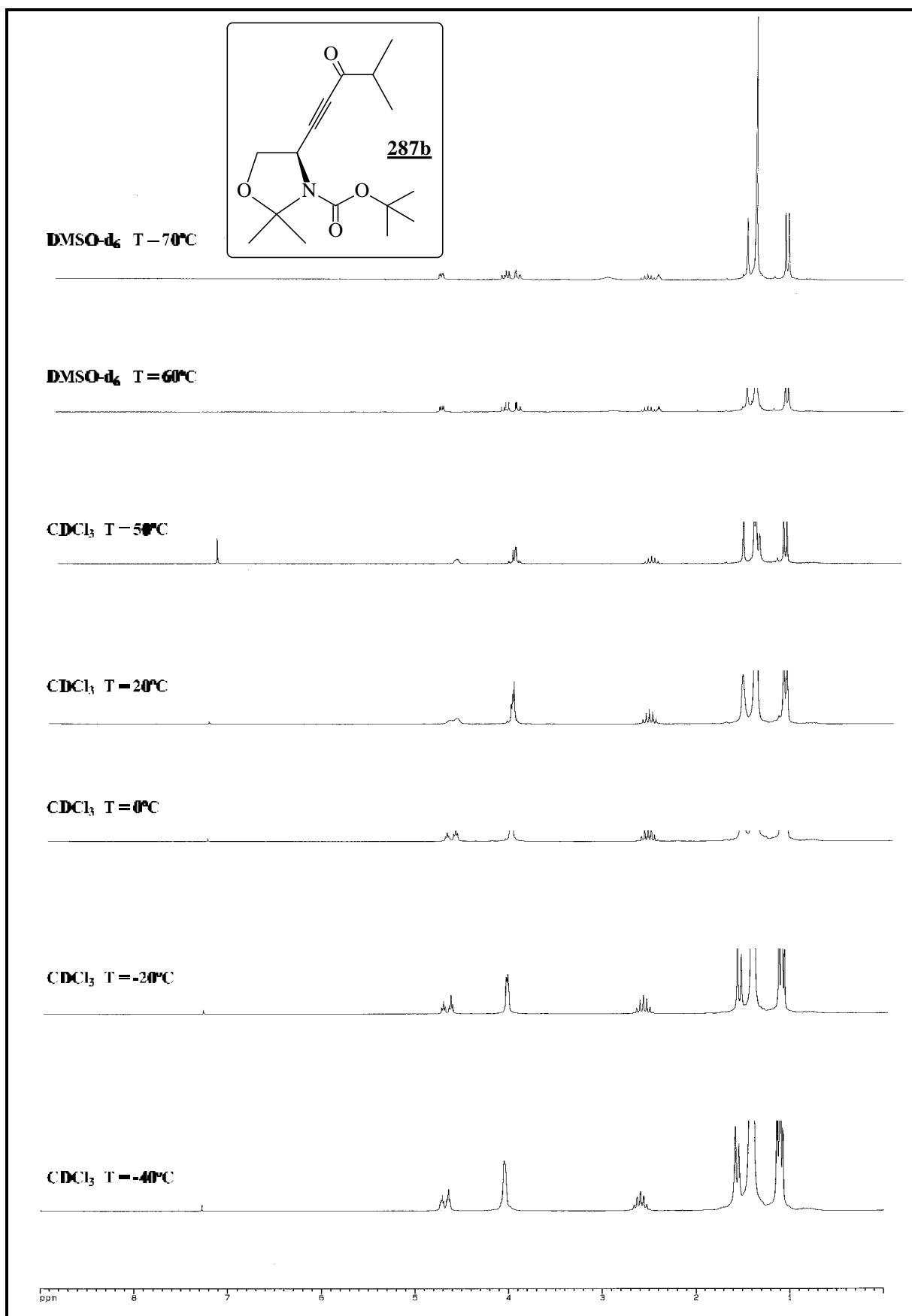
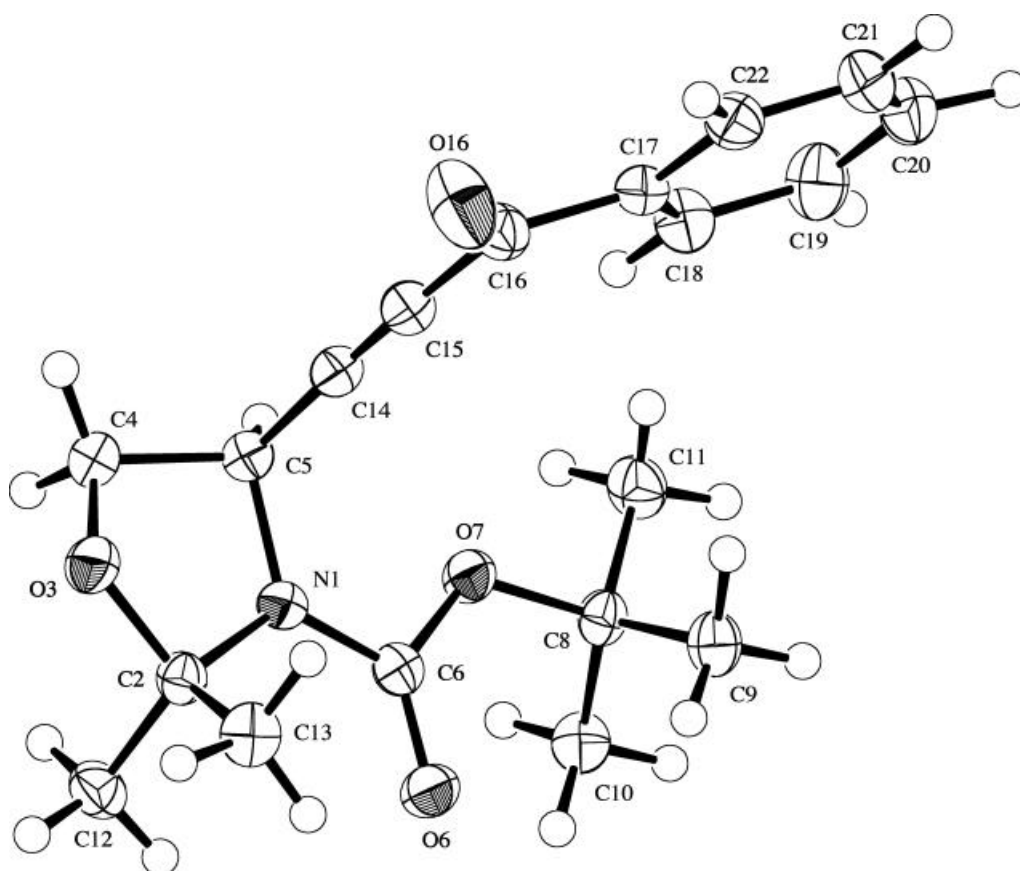


Figura 2.12.- Espectres de  $^1\text{H-RMN}$  del compost **287b** en funció de la temperatura.

Apart dels experiments descrits anteriorment, l'estructura del compost **287e** s'ha confirmat de forma inequívoca mitjançant experiments de difracció de raigs X (**Figura 2.13**). Els prismes incolores estudiats han resultat ser enantiomèricament purs.



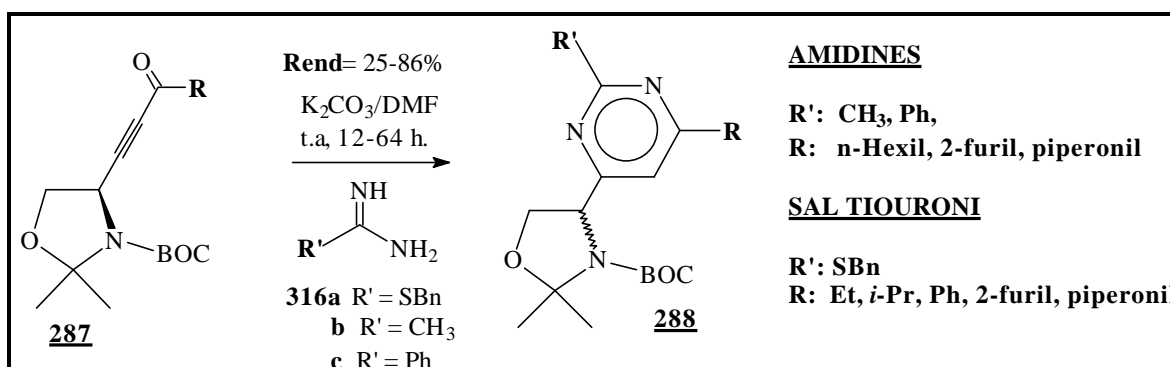
**Figura 2.13.-** ORTEP-PLOT de la cetona acetilènica **287e**.

### 2.4.3 SÍNTESI DE PIRIMIDINES (288).

#### 2.4.3.1 MÈTODE A.

Una vegada s'ha disposat de les cetones acetilèniques **287** s'han portat a terme experiments de ciclocondensació amb diferents nucleòfils per tal d'obtenir les pirimidines **288**, doncs hi ha diferents compostos amb marcat interès farmacològic que incorporen el fragment pirimidinil dins la seva estructura.<sup>193,242,243</sup>

La reacció entre les cetones acetilèniques **287** amb amidines (**316b-c**) ó amb sal de tiouroni **316a** (sintetitzada segons procediment descrit a la literatura<sup>244</sup>) en presència de carbonat potàssic i amb DMF com a dissolvent, ha donat lloc a les corresponents pirimidines **288** amb rendiments elevats (**Esquema 2.101, Taula 2.16**). Quan s'ha utilitzat DIPEA com a base i acetonitril com a dissolvent, també s'han obtingut les pirimidines **288** però amb una quantitat important de cetona de partida residual després de 48 hores de reacció a 50°C.



**Esquema 2.101.-** Síntesi de pirimidines **288** per reacció amb amidines ó sal de tiouroni.

El mecanisme de reacció transcorre via una primera addició tipus *Michael* d'amidina sobre la posició  $\beta$  del triple enllaç de **287**. La barreja obtinguda de dos tautòmers de cadena oberta evoluciona cap a la formació de les pirimidines **288** mitjançant una condensació intramolecular amb pèrdua d'aigua (**Esquema 2.103**).

Taula 2.16.- Síntesi de pirimidines **288**.

Compost	Rendiment <sup>a</sup>	[ <b>a</b> ] <sub>D</sub> <sup>25</sup> en MeOH	p.f.	
R' = SBn, R = Et	<b>288a</b>	53-55%	-65.9° (c = 1.36)	oli
R' = SBn, R = <i>i</i> -Pr	<b>288b</b>	25%	-82.4° (c = 0.34)	oli
R' = SBn, R = Ph	<b>288c</b>	84%	-85.0° (c = 0.40)	oli
R' = SBn, R = 2-furil	<b>288d</b>	79%	-103.2° (c = 0.31)	oli
R' = SBn, R = piperonil	<b>288e</b>	74-81%	-79.5° (c = 0.44)	oli
R' = Me, R = hexil	<b>288f</b>	72%	-41.39° (c = 1.45)	oli
R' = Ph, R = hexil	<b>288g</b>	75%	-71.3° (c = 0.73)	oli
R' = Me, R = 2-furil	<b>288h</b>	80%	-10.9° (c = 0.46)	128-129°C
R' = Ph, R = 2-furil	<b>288i</b>	83%	-60.0° (c = 0.45)	oli
R' = Me, R = piperonil	<b>288j</b>	82%	-31.3° (c = 1.16)	96-97%
R' = Ph, R = piperonil	<b>288k</b>	86%	-60.9° (c = 0.51)	133-134°C

<sup>a</sup>Producte pur aïllat i caracteritzat.

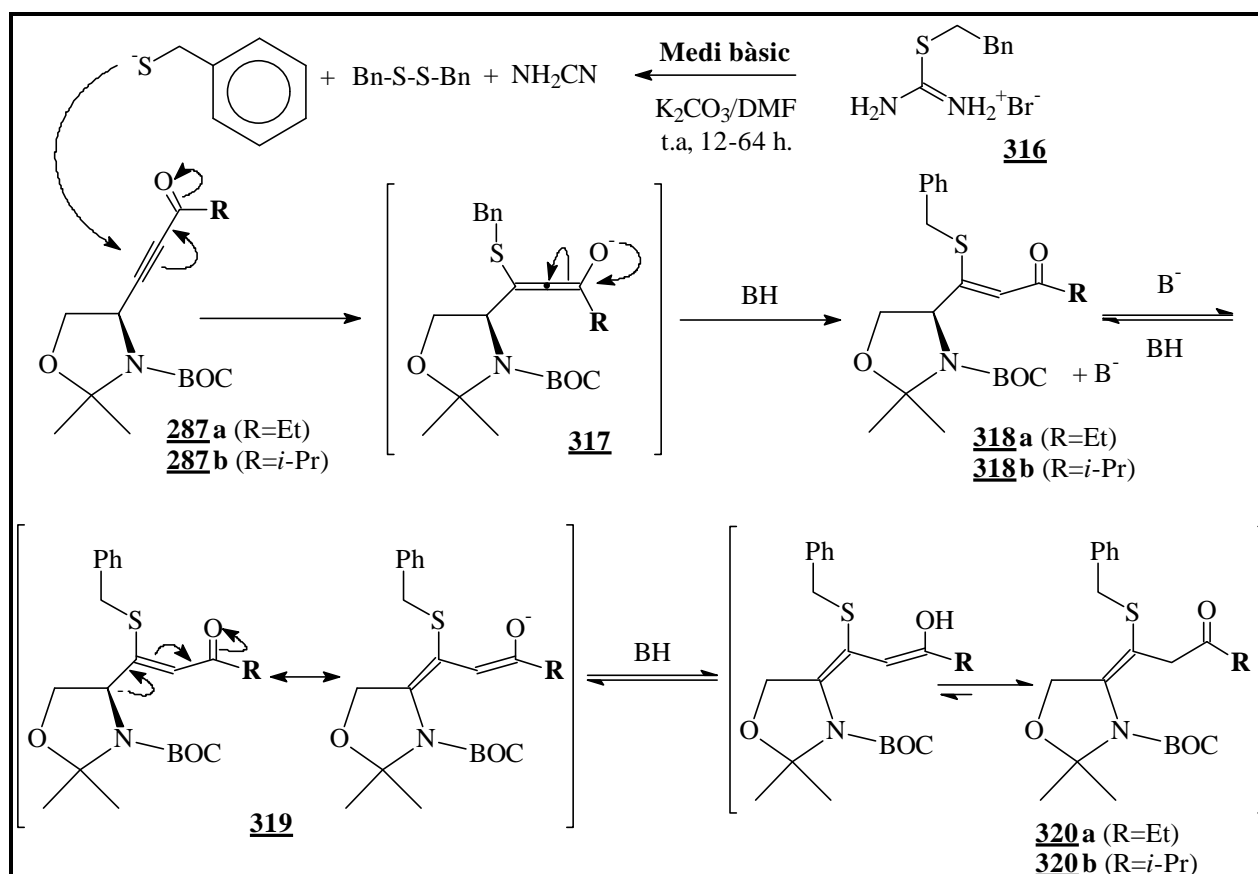
En els experiments que s'han portat a terme utilitzant amidines (acetamidina **316b** o benzamidina **316c**) com a nucleòfils, s'han obtingut únicament les pirimidines esperades **288(f-k)** amb rendiments elevats. Quan s'ha utilitzat la sal de tiouroni **316a** com a nucleòfil, s'ha constatat una gran diferència de reactivitat en funció del tipus de substituent  $\alpha$ -carbonílic de les cetones acetilèniques. Quan el substituent és aromàtic (fenil, 2-furil i piperonil), l'atac i la posterior condensació intramolecular tenen lloc correctament, obtenint-se les pirimidines esperades de forma pràcticament quantitativa. En canvi, quan el substituent és alifàtic (etil i *i*-Pr) si bé s'obtenen majoritàriament les pirimidines esperades **288**, també s'aïllen quantitats importants dels compostos sulfurats **318** i **320** (Esquema 2.102, Taula 2.17).

Taula 2.17.- Productes de la ciclocondensació de cetones acetilèniques amb substituent alquílic i sal de tiouroni.

Cetona		RENDIMENTS		
acetilènica		Pirimidina 288	Subproducte 318	Subproducte 320
<b>287a</b>	R = Et	53-55%	33-30%	6-4%
<b>287b</b>	R = <i>i</i> -Pr	29%	barreja de productes	7%

Els compostos sulfurats anteriorment es poden obtenir segons dos mecanismes diferents:

1. Per addició tipus *Michael* de benziltiolat (fruit de la descomposició de sal de tiouroni en medi bàsic<sup>245</sup>) sobre la posició beta del sistema insaturat conjugat segons l'Esquema 2.102.
1. Per substitució nucleofílica del reste nitrogenat dels intermedis acíclics **313** per part de benziltiol segons es descriu a l'Esquema 2.103.

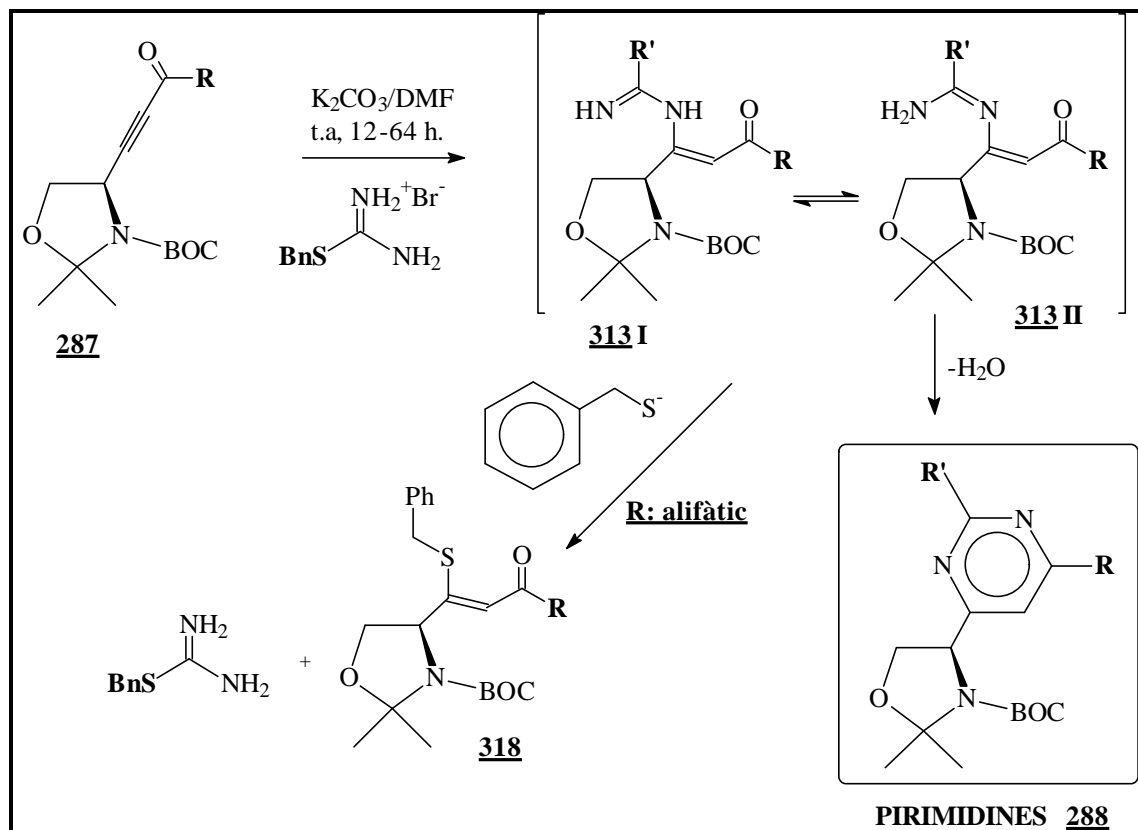


Esquema 2.102.- Mecanisme postulat de formació dels subproductes **318** i **320**.

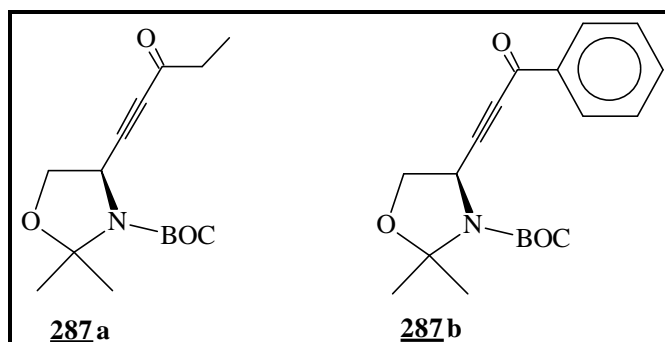
Per tal de trobar una explicació a la diferència de reactivitat entre cetones acilèniques amb substituents  $\alpha$ -carbonílics aromàtics i alifàtics en la reacció de ciclocondensació amb sal de tiouroni, s'ha portat a terme un estudi teòric a nivell semiempíric AM1<sup>304</sup> en el que s'han comparat els substrats **287a** (R=Et) i **287b** (R=Ph) (Figura 2.14). Per a l'estudi teòric s'ha utilitzat el software comercial *Hyperchem v 3.0* i s'han emprat geometries obtingudes a través



d'experiments de difracció de raigs X que han estat optimitzades mitjançant un mètode semiempíric AM1 per tal de verificar que constitueixen un mínim energètic en fase gas.



**Esquema 2.103.-** Productes de partida, finals i intermedis de la reacció de ciclocondensació.



**Figura 2.14.-** Compostos comparats a l'estudi teòric AM1.

Els resultats de l'estudi teòric es resumeixen a la **Taula 2.18**.

**Taula 2.18.-** Càrregues resultants de l'estudi teòric a nivell semiempíric AM1 (en unitats d'electró).

	<b>287a</b> <b>(R=Et)</b>	<b>287b</b> <b>(R=Ph)</b>	<b>313a I</b> <b>(R=Et)</b>	<b>313b I</b> <b>(R=Ph)</b>	<b>313a II</b> <b>(R=Et)</b>	<b>313b II</b> <b>(R=Ph)</b>
C=O	0.366	0.281	0.259	0.304	0.277	0.314
C=O	-0.273	-0.271	-0.284	-0.301	-0.288	-0.305
C=CCO			0.068	0.084	-0.007	0.002
C=CCO			-0.289	-0.302	-0.213	-0.212
C $\equiv$ CCO	-0.091	-0.097				
C $\equiv$ CCO	-0.190	-0.188				
CH	0.115	0.121	0.038	0.024	0.020	0.014

L'energia dels intermedis **313 I** i **II** s'ha donat de forma relativa a la suma de l'energia de la cetona acetilènica **287** corresponent i de la sal de tiouroni **316a** en forma de base (també calculada mitjançant un mètode semiempíric AM1) i es presenten a la **Taula 2.19**.

**Taula 2.19.-** Càlcul d'energies relatives dels intermedis **313 I** i **II**.

<b>Intermedis</b>	<b>DE<sub>R</sub> = E intermedi - E<sub>T</sub><sup>a</sup></b>	<b>E Intermedi I - E intermedi II (Kcal/mol)</b>
	<b>(Kcal/mol)</b>	
<b>313a I (R=Et)</b>	-27.1	5.2
<b>313a II (R=Et)</b>	-32.3	
<b>313b I (R=Ph)</b>	-23.5	8.1
<b>313b II (R=Ph)</b>	-31.6	

<sup>a</sup>E<sub>T</sub> és la suma d'energies absolutes de la cetona acetilènica **287** corresponent i de la sal de tiouroni **316a**.

Si es considera que el primer pas de reacció consisteix en l'addició tipus *Michael* de sal de tiouroni sobre la posició  $\beta$  del sistema insaturat conjugat, els resultats del càlcul teòric semblen indicar que la reactivitat de les dues cetones acetilèniques analitzades ha de ser similar ja que els valors obtinguts són molt semblants en tots dos casos. Amb l'etil com a substituent (**287a**), la

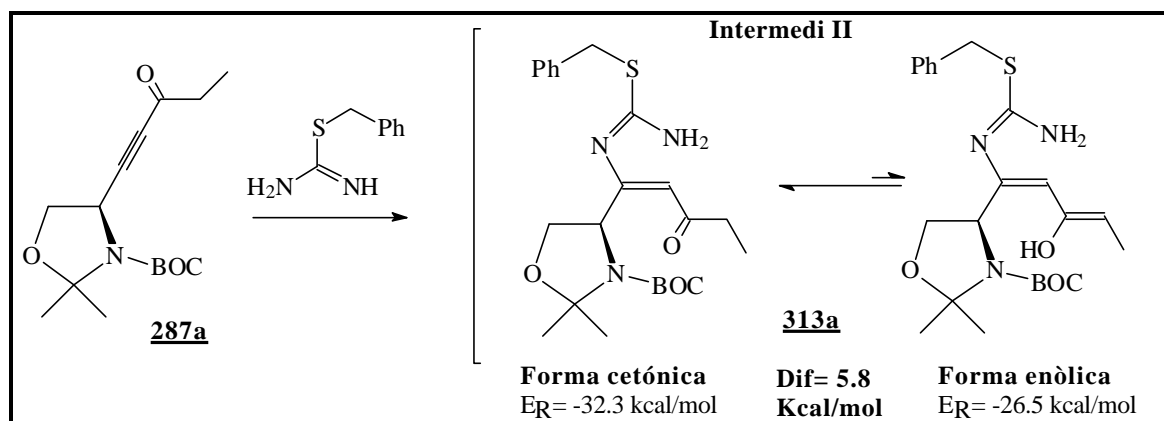
càrrega del carboni sp en posició  $\beta$  és -0.091 mentre que amb el substituent fenil (**287b**), la càrrega del mateix carboni és de -0.097.

Dels dos tautòmers **313** resultants de l'addició tipus *Michael* (**Esquema 2.103**) sembla que el tautòmer **II** és el responsable de la condensació intramolecular necessària per a l'obtenció de les pirimidines **288**. El tautòmer **II** amb un substituent etil és 5.2 Kcal/mol més estable que l'**I**, i, en el cas del substituent fenil, la diferència energètica entre tautòmers és 8.1 Kcal/mol també favorable al tautòmer **II**. D'aquests resultats es desprèn que la condensació intramolecular estarà afavorida en ambdós casos ja que els intermedis acíclics **II** són més estables que els intermedis acíclics **I**. Per aquest raonament s'ha suposat que la barrera per a la conversió d'**I** a **II** es prou baixa com perquè tingui lloc sense impediments cinètics a temperatura ambient.

Els resultats de l'estudi teòric també semblen confirmar que el carboni carbonílic conjugat de l'intermedi acíclic **313 II** és més electropositiu quan presenta un substituent fenil en posició  $\alpha$  (0.314) que quan presenta un etil (0.277). Aquest fet podria explicar una reactivitat major del substrat **287b** en l'etapa final de condensació, tot i que la diferència entre ambdós valors de càrrega no és molt acusada.

Tot i els resultats anteriors, és difícil imputar la diferència de reactivitat constatada entre els compostos **287a** i **287b** a un factor concret. Si bé s'ha constatat una diferència important en la càrrega del carboni carbonílic dels intermedis acíclics **II**, és aventurat explicar els fets experimentals només en funció d'aquest paràmetre.

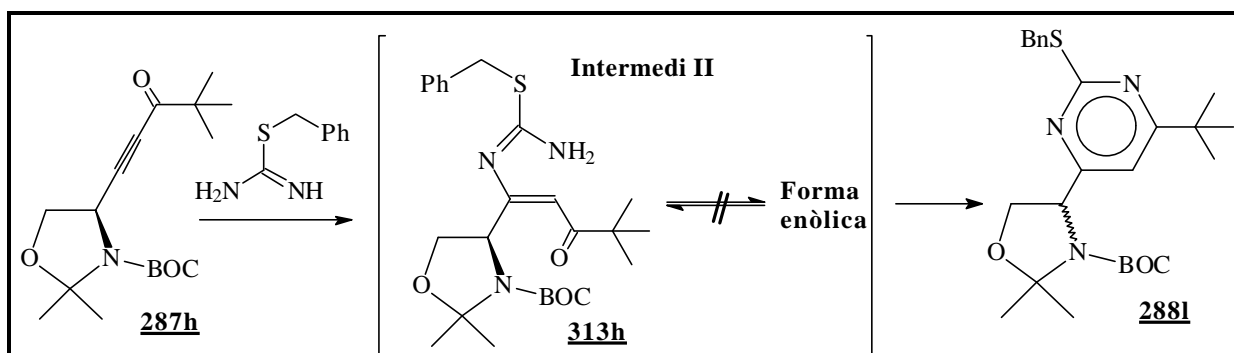
S'ha de tenir en compte la possible presència de tautomeria cetoenòlica (només possible amb substituents  $\alpha$ -carbonílics alifàtics enolitzables) que obstaculitzi l'etapa final de condensació intramolecular (**Esquema 2.104**). Aquest impediment donaria lloc a temps de reacció elevats, facilitant la descomposició de la sal de tiouroni en medi bàsic i, conseqüentment, provocant la presència dels compostos sulfurats **318** i **320** a través del mecanisme descrit a l'**Esquema 2.103**. Tot i això, el percentatge de forma enòlica en estructures similars descrites a la literatura no és massa important (<3%).<sup>246</sup>



**Esquema 2.104.-** Tautomeria cetoenòlica de l'intermedi II del compost **313a**.

La diferència energètica calculada entre la forma cetònica i la forma enòlica és de 5.8 Kcal/mol favorable a la primera, pel que pràcticament es pot assegurar que l'equilibri tautomèric estarà desplaçat cap a la forma cetònica. Així doncs, si la tautomeria cetoenòlica no es pot considerar el factor responsable de les diferències de reactivitat aquí estudiades, aquest fet només és imputable a la diferència de càrrega del carboni carbonílic conjugat anteriorment esmentada.

Per verificar aquest fet s'ha sintetitzat la cetona acetilènica **287h** mitjançant la condensació de l'alquí **286** amb pivalaldehid i s'ha portat a terme la reacció de ciclocondensació amb sal de tiouroni en medi bàsic. La cetona **287h** presenta un substituent  $\alpha$ -carbonílic alifàtic però no pot donar lloc a tautomeria cetoenòlica (**Esquema 2.105**).



**Esquema 2.105.-** Síntesi de la pirimidina **2881** a través d'un intermedi sense possible tautomeria cetoenòlica.

En aquest cas, s'ha obtingut la pirimidina esperada però amb percentatges importants del producte sulfurat **318**. Aquest resultat era previsible si es tenen en compte les dades presentades a la **Taula 2.20**. Es pot observar que a l'intermedi **313h** responsable de condensació

intramolecular final, la carrega del carboni carbonílic (0.282) és molt similar a la que presenta el mateix **313a** amb un etil com a substituent (0.277), però força diferent del cas **313b** on hi ha present un fenil (0.314).

**Taula 2.20.-** Resultats de l'estudi teòric de ciclocondensació sobre **287h**.

	<b>287h</b>	<b>313h I</b>	<b>313h II</b>
	<b>(R=<i>t</i>-Bu)</b>	<b>(R=<i>t</i>-Bu)</b>	<b>(R=<i>t</i>-Bu)</b>
C=O	0.343	0.280	0.282
C=O	-0.271	-0.339	-0.286
C=CCO		0.120	0.002
C=CCO		-0.338	-0.216
C $\equiv$ CCO	-0.093		
C $\equiv$ CCO	-0.188		
CH	0.112	0.030	0.017
<b>Energia (Kcal/mol)</b>	-4782.2	-6953.0	-6951.2

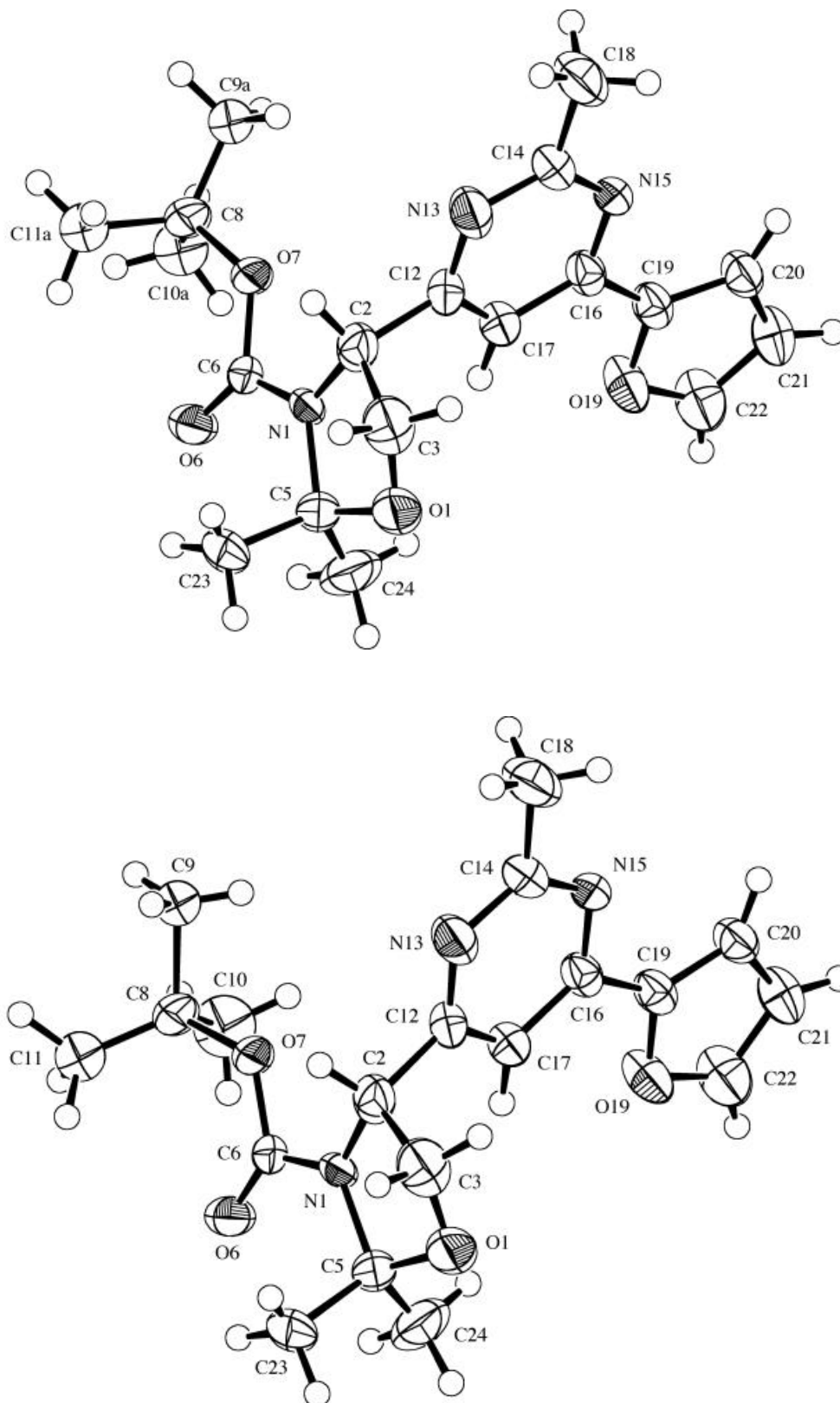
En definitiva doncs, de les dades analitzades es pot concloure que:

- a) L'addició tipus *Michael* de sal de tiouroni sobre les cetones acetilèniques **287** té lloc correctament tant si presenten substituents alifàtics com aromàtics.
- b) Tant si el substituent  $\alpha$ -carbonílic és aromàtic com alifàtic, el tautòmer acíclic **313** més estable acostuma a ser el **II**.
- c) En l'etapa final de condensació intramolecular, el tipus de substituent  $\alpha$ -carbonílic exerceix una influència molt important. Un substituent aromàtic fa que el carboni carbonílic del sistema insaturat conjugat sigui més electropositiu (més reactiu) que un substituent alifàtic.
- d) L'efecte d'una possible tautomeria cetoenòlica no és massa important ja que l'equilibri està marcadament desplaçat cap a la forma cetònica.

Cal esmentar que el solvent podria tenir un efecte important en els càlculs teòrics, però al comparar-se estructures molt semblants (en les que només varia un substituent) s'ha considerat que els càlculs teòrics obtinguts en fase gas poden ser utilitzats amb un cert marge de confiança.

L'elucidació estructural de les pirimidines **288** s'ha portat a terme mitjançant experiments de ressonància magnètica nuclear, espectroscòpies d'FT-IR i masses i anàlisi elemental.

En els casos de les pirimidines **288g** i **288h**, les estructures proposades s'han confirmat a través d'estudis de difracció de raigs X (**Figura 2.15** i **Figura 2.16** respectivament).



**Figura 2.15.-** ORTEP-PLOT amb les dues conformacions de la pirimidina **288g**.

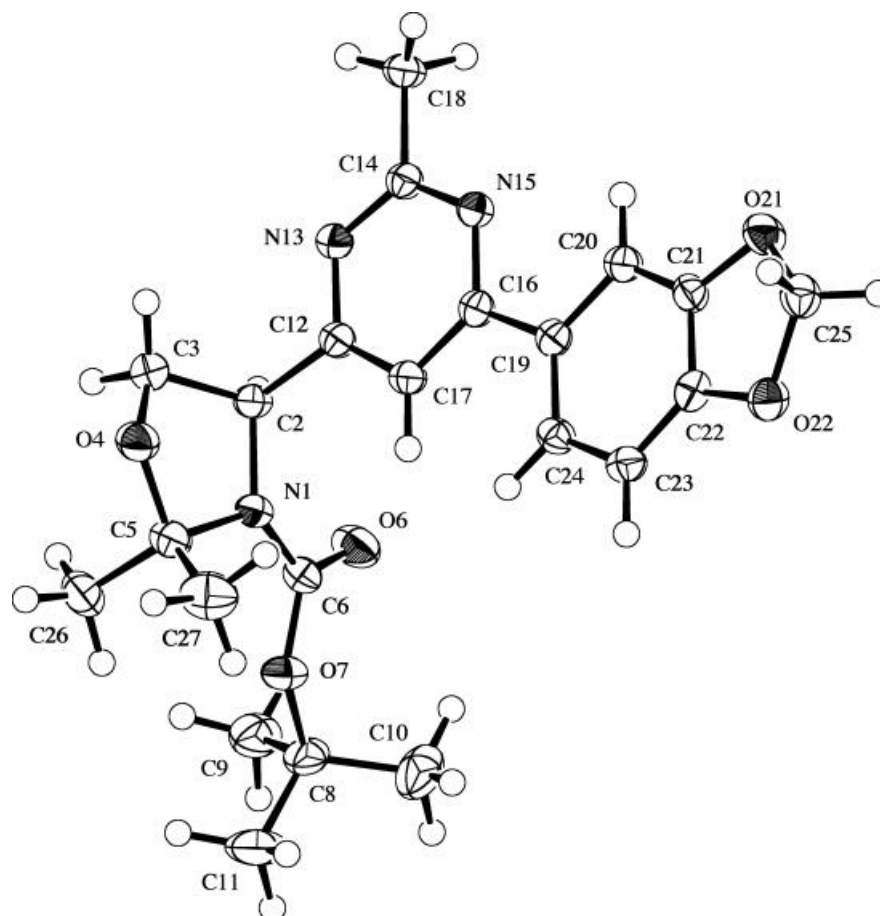
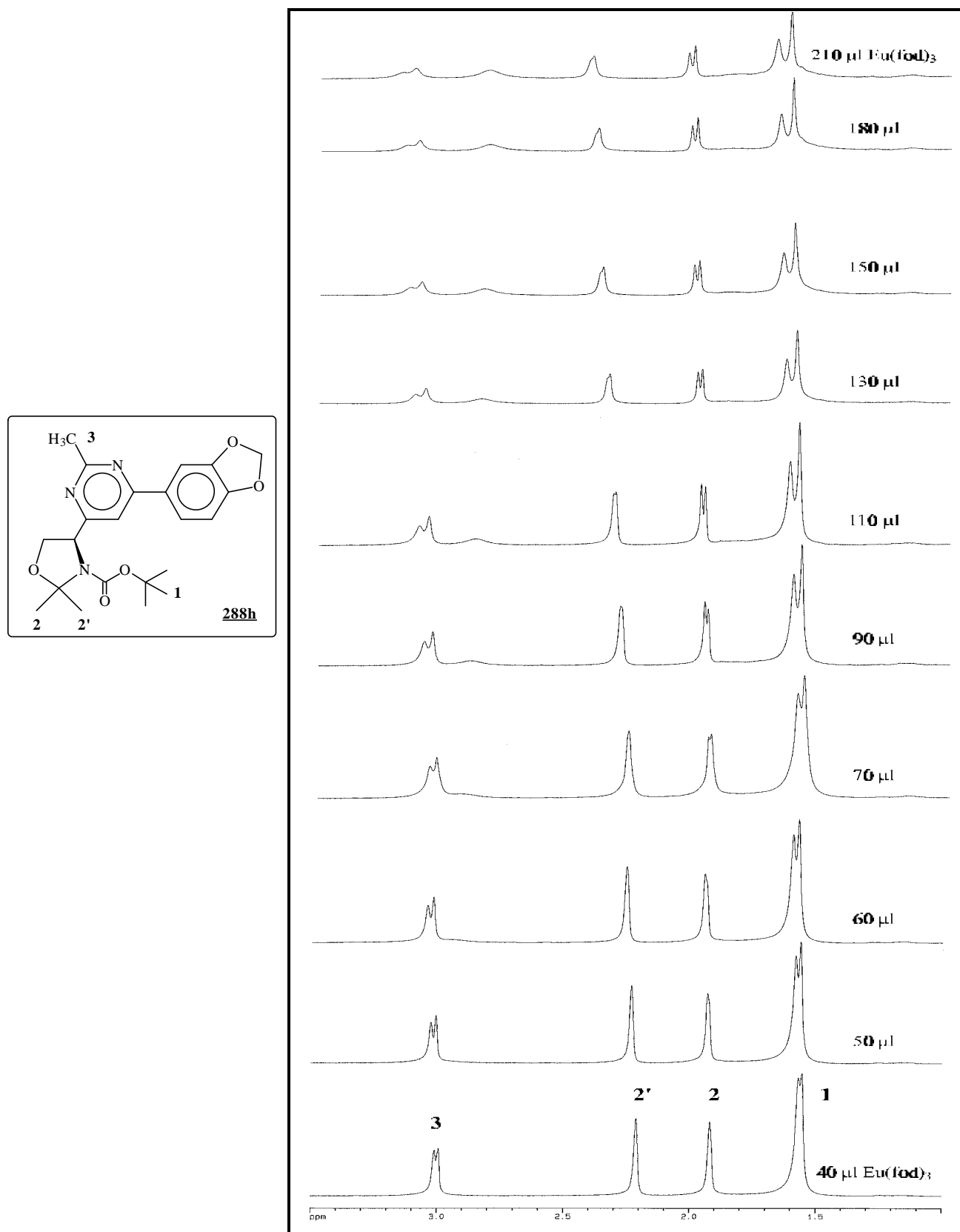


Figura 2.16.- ORTEP-PLOT de la pirimidina **288h**.

Dels estudis cristal·logràfics es desprèn que, si bé els compostos sintetitzats són efectivament les pirimidines **288**, no són òpticament pures, sinó que els cristalls són racèmics. Aquestes dades estan en contradicció amb els valors de rotació òptica d'aquest compostos, que no són nuls sinó que són considerables en tots els casos tal com es pot observar a la **Taula 2.16**.

Una possible explicació d'aquest fet caldria trobar-la en el procés de formació del cristall utilitzat en la difracció de raigs X; és possible que, només amb la presència d'un 5% d'epímer s'obtinguin cristalls formats per quantitats equimolars de dos enantiòmers. Això es deu al fet que els cristalls centresimètrics es formen més fàcilment que els òpticament purs.<sup>247</sup>

Per tal de mesurar definitivament la puresa òptica de les pirimidines **288** s'ha realitzat un estudi de RMN amb un reactiu de desplaçament quiral. Al tractar una solució de **288h** amb alíquotes d'una solució d'Eu(fod)<sub>3</sub> segons el procediment descrit a la **part experimental**, s'ha pogut detectar la presència de dos enantiòmers en proporcions pràcticament equimolars (1.13:1, ee = 6% ±3) (**Figura 2.17**). Queda doncs definitivament provat que la basicitat de l'amidina provoca una epimerització quasi total durant l'etapa de ciclocondensació.

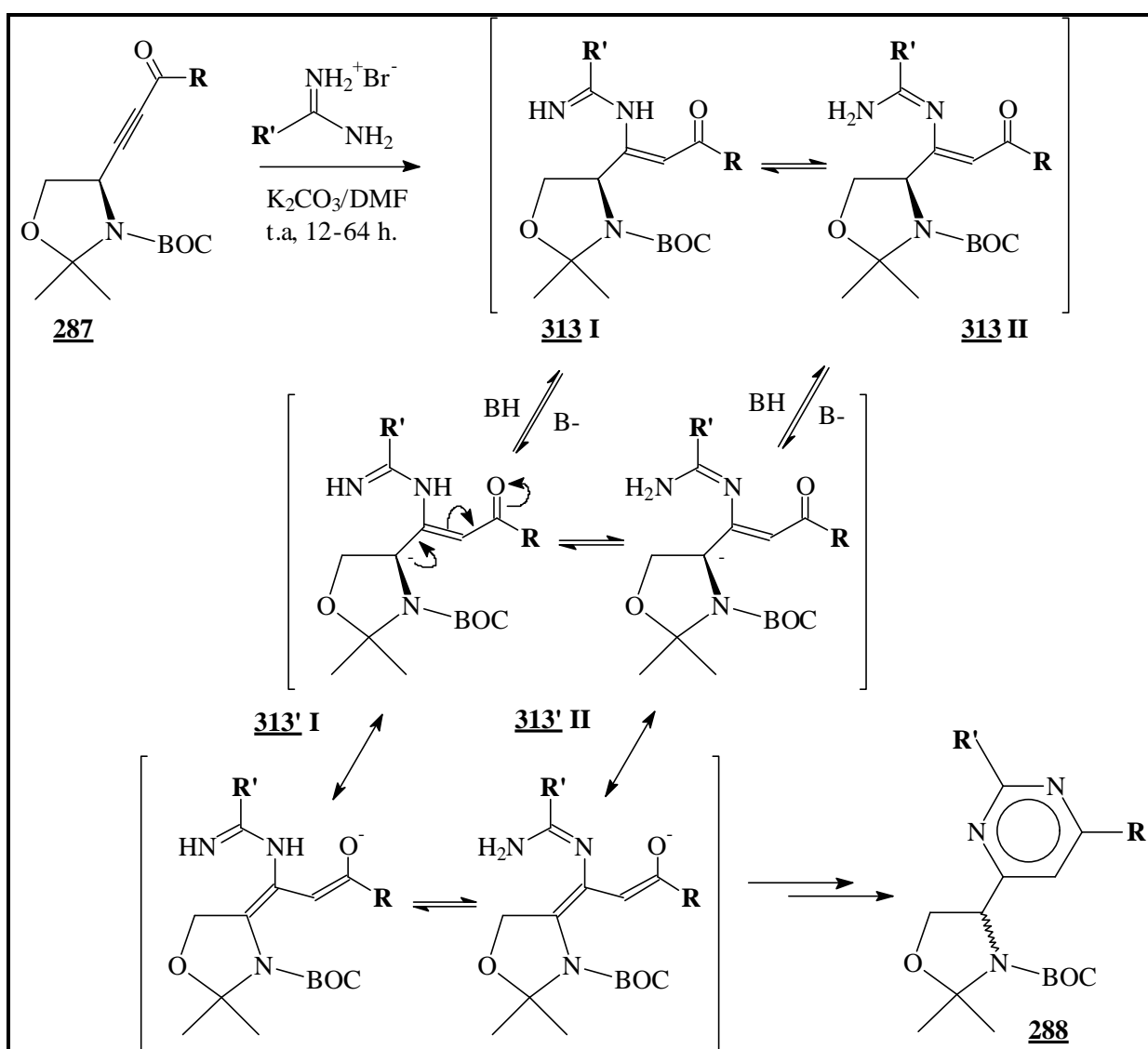


**Figura 2.17.-** Determinació de la puresa òptica de la pirimidina **288h** mitjançant estudis de  $^1\text{H}$ -RMN emprant  $\text{Eu}(\text{fod})_3$  com a reactiu de desplaçament quiral.



En primer lloc, cal esmentar que el responsable de l'epimerització és la basicitat de l'amidina. Altres reaccions de ciclocondensació estudiades dins el nostre grup a la Universitat de Girona<sup>248</sup> amb reactius menys bàsics com ara *o*-aminotiofenol o hidrazines han conduït als corresponents heterocicles amb elevades pureses òptiques (determinades mitjançant experiments de raigs X, utilitzant  $\text{Eu}(\text{fod})_3$  com a reactiu de desplaçament quirals i també a través del corresponent derivat de *Mosher*).

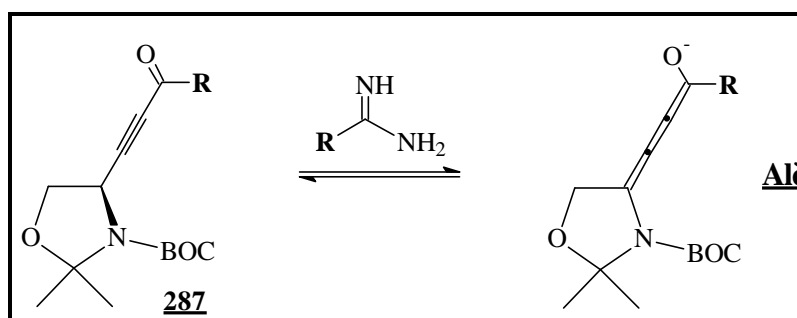
Una possible explicació del procés d'epimerització es descriu a l'**Esquema 2.106**. La potencial acidesa dels intermedis **313** en presència d'amidina bàsica ( $\text{p}K_{\text{a}}=12-13$ ) dona lloc a les estructures **313'** responsables de l'epimerització.



**Esquema 2.106.-** Mecanisme postulat d'epimerització.

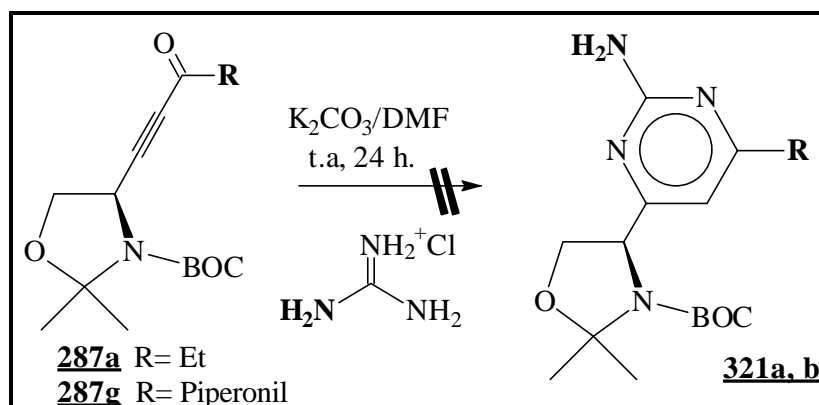
Cal, però, tenir presents altres mecanismes possibles d'epimerització:

1. Formació d'un alè. A l'entrar en contacte l'amidina bàsica amb la cetona acetilènica de partida es pot produir la formació d'un alè, que implica la presència d'un sistema insaturat conjugat pla, amb el que es perd la puresa òptica del material de partida (**Esquema 2.107**).
2. Epimerització deguda a la potencial acidesa de la pirimidina **288** La presència d'un protó acídic en el centre estereogènic fa possible que, un cop sintetitzada, la pirimidina epimeritzi a l'estar en contacte amb amidina.



**Esquema 2.107.-** Epimerització deguda a la formació d'un alè.

Finalment només queda esmentar que s'han portat a terme intents de ciclocondensació amb guanidina hidrocloreur. Les condicions de reacció han estat les mateixes que pels experiments de ciclocondensació amb amidines descrits anteriorment. Malauradament, en aquests cas no s'han pogut aïllar les pirimidines **321** sinó que s'han obtingut barreges complexes de productes, tant utilitzant cetones amb substituents alifàtics com aromàtics (**Esquema 2.108**).

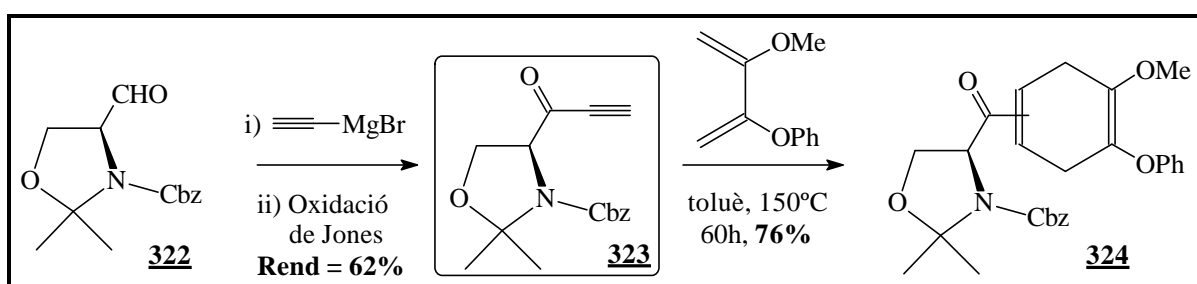


**Esquema 2.108.-** Ciclocondensacions entre cetones acetilèniques i guanidina.

## 2.4.3.2 MÈTODE B.

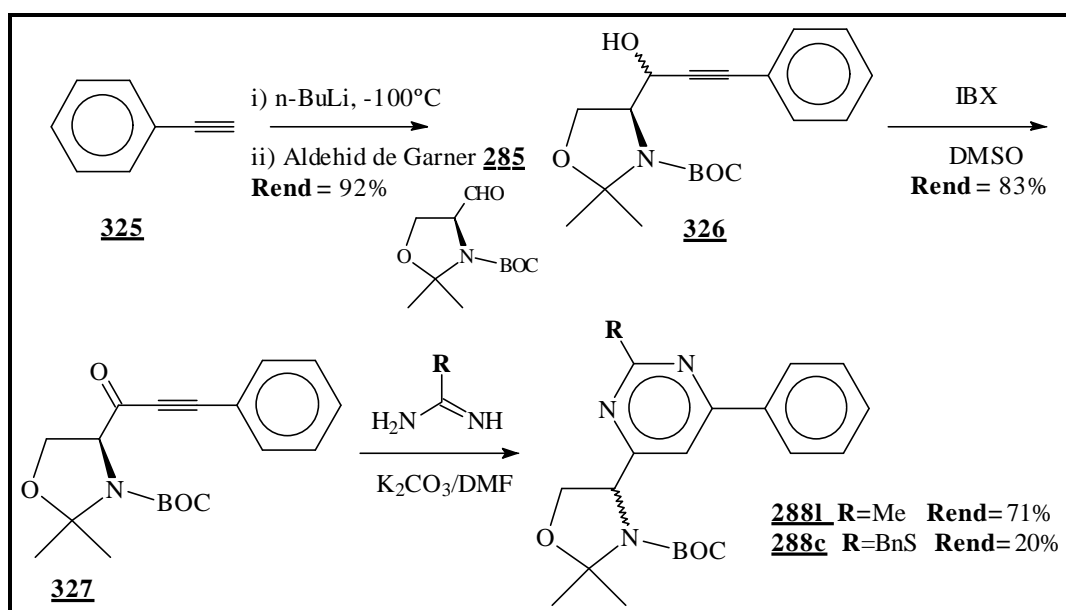
El mètode estudiat en aquest punt va ser utilitzat per *Olsen i col·laboradors* en la síntesi de cetones acetilèniques com a dienòfils per a la reacció de *Diels-Alder*<sup>249</sup> i per altres autors en la síntesi del lípid Esfingosina<sup>250</sup> (constituent de la membrana cel·lular).

En el primer cas, l'aldehid de *Garner* **322** va ser transformat en la cetona acetilènica **323** per condensació amb bromur d'etinilmagnesi i posterior oxidació de l'alcohol acetilènic generat amb reactiu de *Jones* (**Esquema 2.109**).



**Esquema 2.109.-** Síntesi de cetones acetilèniques segons procediment d'*Olsen i col·laboradors*.

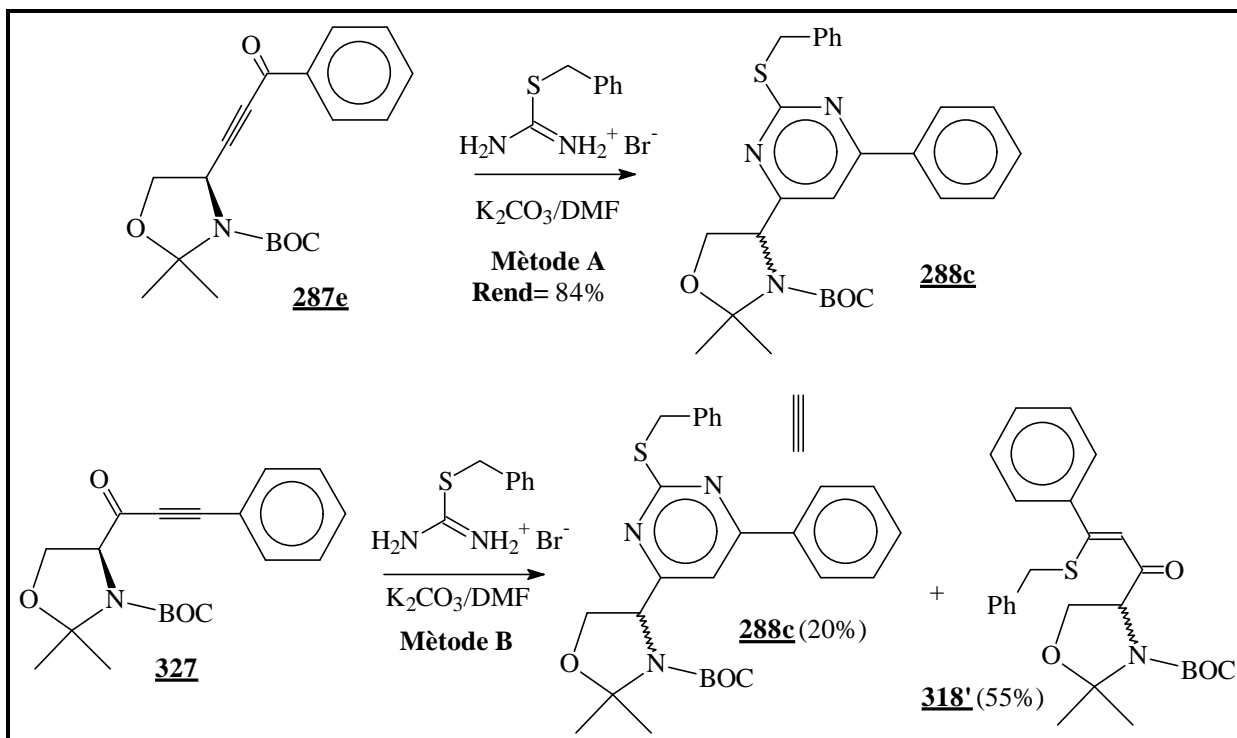
En el cas aquí estudiat, la reacció entre fenilacetilur de liti i aldehid de *Garner* (**285**) ha donat lloc a l'alcohol propargílic **326** amb un rendiment del 91%. La posterior oxidació amb IBX en DMSO ha conduït a la cetona acetilènica esperada **327** amb un rendiment del 83% (**Esquema 2.110**).



**Esquema 2.110.-** Síntesi de pirimidines per ciclocondensació sobre cetones acetilèniques.

Cal precisar que s'ha portat a terme la ciclocondensació amb sal de tiouroni per poder comparar els valors de rotació òptica de la pirimidina **288c** sintetitzada segons el mètode descrit en aquest apartat amb el mateix compost que ja s'havia sintetitzat seguint el mètode A (**Esquema 2.111**).

La comparació del valors de rotació òptica pot donar una idea del grau de puresa òptica o, com a mínim, del nivell d'epimerització que impliquen els dos mètodes estudiats. Els valors obtinguts es presenten a la (**Taula 2.20**).



**Esquema 2.111.-** Síntesi de **288c** a partir de dues cetones acetilèniques diferents.

**Taula 2.21.-** Síntesi de la pirimidina **288c** segons els mètodes A i B.

Mètode	Rendiment	$[\alpha]_D^{25}$ en MeOH
A	84%	-85.0° (c = 0.40)
B	20%	-28.33° (c = 0.40)

Una vegada s'ha disposat de la cetona acetilènica **327**, s'ha portat a terme la reacció de ciclocondensació utilitzant acetamidina ó sal de tiouroni. Amb acetamidina (R=Me), la reacció ha estat ràpida i total, obtenint-se la pirimidina **288i** amb un rendiment del 71%. Tot i això, el

baix valor de rotació òptica d'aquest compost [ $-5.66^\circ$  ( $c = 1.02$  MeOH)] indica un alt nivell d'epimerització.

La ciclocondensació amb sal de tiouroni ha conduït a la pirimidina **288c** amb un rendiment baix (20% de producte pur aïllat) i amb la presència majoritària del compost sulfurat **318'** (55%). Aquest fet concorda amb els baixos rendiments i l'elevat percentatge de compostos acíclics **318** observats en la ciclocondensació de sal de tiouroni sobre cetones acetilèniques amb restes alifàtics seguint el **mètode A**.

De les dades anteriors es pot deduir que s'ha produït un alt nivell d'epimerització durant el procés de ciclocondensació. En principi es podria pensar que la reacció entre la cetona acetilènica **327** i diferents amidines hauria de conduir a les corresponents pirimidines òpticament pures, però les dades experimentals demostren que l'epimerització deguda a la basicitat de les amidines afecta molt més al substrat **327** que a les cetones acetilèniques **287** utilitzades en el **mètode A**.

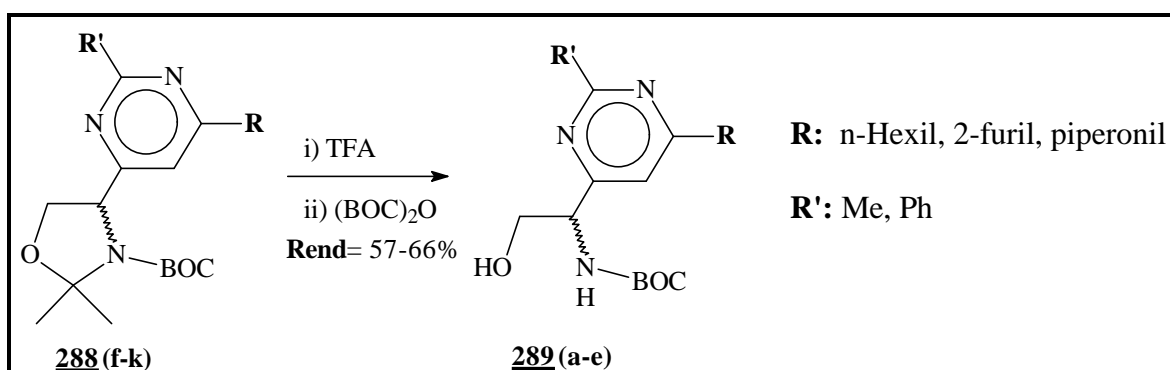
Així doncs, com a conclusió es pot afirmar que els diferents mètodes estudiats poden ser utilitzat per a la síntesi de pirimidines altament funcionalitzades. Quan s'utilitzin amidines com a nucleòfils es podran obtenir les pirimidines corresponents amb elevats rendiments independentment del tipus de cetona acetilènica emprada. En canvi, quan s'utilitzi sal de tiouroni s'hauran de tenir en compte dues possibilitats:

1. Reacció ràpida, neta i amb alts rendiments si els substituents  $\alpha$ -carbonílics de les cetones acetilèniques són aromàtics.
2. Rendiments baixos amb alts percentatges de compostos sulfurats acíclics **318**, **318'** i **320** si els substituents  $\alpha$ -carbonílics de les cetones acetilèniques són alifàtics.

Malauradament en tots els casos de ciclocondensació estudiats (tant amb amidines com amb sal de tiouroni) s'han produït alts nivells d'epimerització. Així doncs es pot concloure que, amb els substrats utilitzats, és pràcticament impossible sintetitzar les pirimidines **288** enantiomèricament pures, havent-se de recórrer necessàriament a una altra estratègia sintètica per tal d'obtenir-les.

### 2.4.4 SÍNTESI D'AMINOALCOHOLS (289).

El tractament de les pirimidines **288(f-k)** (sintetitzades per ciclocondensació entre cetones acetilèniques i acetamidina **316b** ó benzamidina **316c**) amb TFA/MeOH ha donat lloc a l'obertura de l'anell d'oxazolidina i a l'eliminació del grup protector BOC (àcid làbil).<sup>221</sup> La posterior reptecció del grup amino amb (BOC)<sub>2</sub>O segons l'Esquema 2.112 ha conduït als químicament interessants aminoalcohols **289**<sup>251</sup> amb els rendiments descrits a la (Taula 2.22).



Esquema 2.112.- Obertura i reptecció d'anells d'oxazolidina.

Taula 2.22.- Obertura de l'anell d'oxazolidina i reptecció de les pirimidines **288(f-k)**.

Compost	Rendiment <sup>a</sup>	$[\alpha]_D^{25}$ en MeOH	P.f.
R= n-Hex R'= Me <b>289a</b>	65%	-29.7° (c = 0.13)	83-84°C
R= n-Hex R'= Ph <b>289b</b>	57%	-27.4° (c = 2.22)	oli
R= 2-furil R'= Me <b>289c</b>	68%	-31.4° (c = 0.51)	139-140°C
R= 2-furil R'= Ph <b>289d</b>	63%	--	oli
R= piperonil R'= Me <b>289e</b>	66%	-46.2° (c = 0.52)	125-126°C

<sup>a</sup> Producte pur aïllat.

L'elucidació estructural dels aminoalcohols **289** s'ha portat a terme mitjançant experiments de ressonància magnètica nuclear, espectroscòpies d'FT-IR i masses i anàlisi elemental.

L'estructura del compost **289c** s'ha confirmat de forma inequívoca mitjançant estudis de difracció de raigs X (Figura 2.18). A l'igual que el seu precursor **288h**, el cristall del compost **289c** estudiat ha resultat ser racèmic.

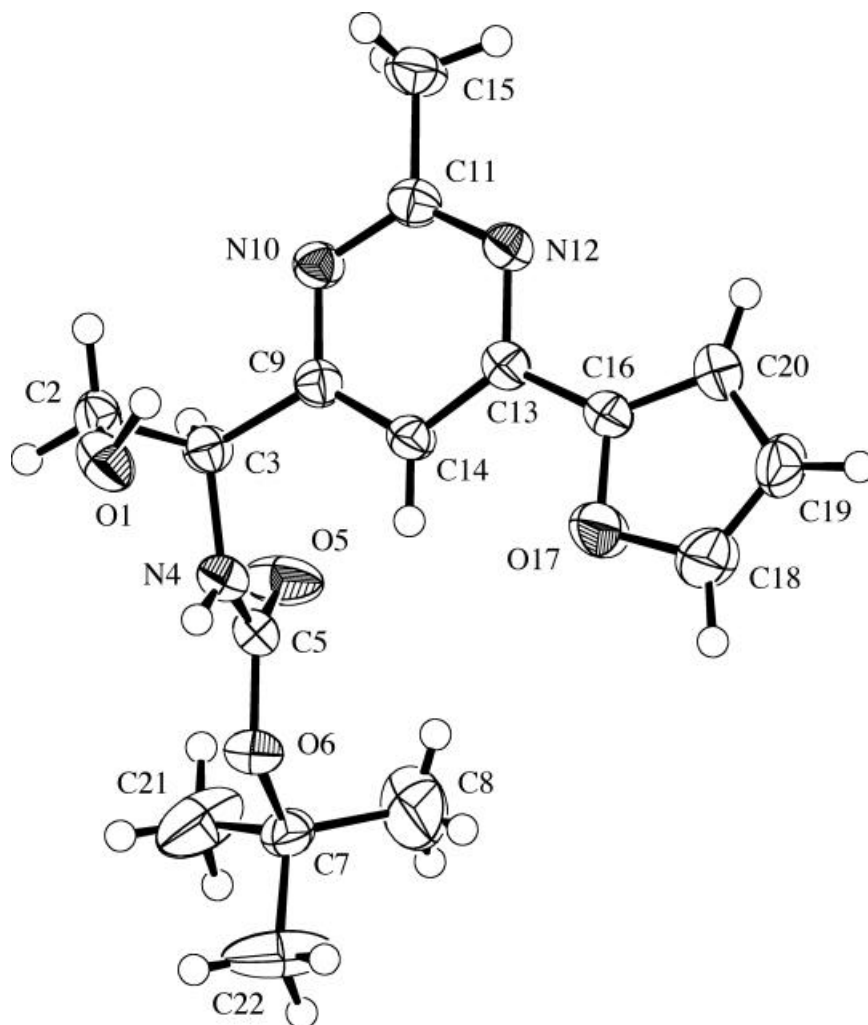
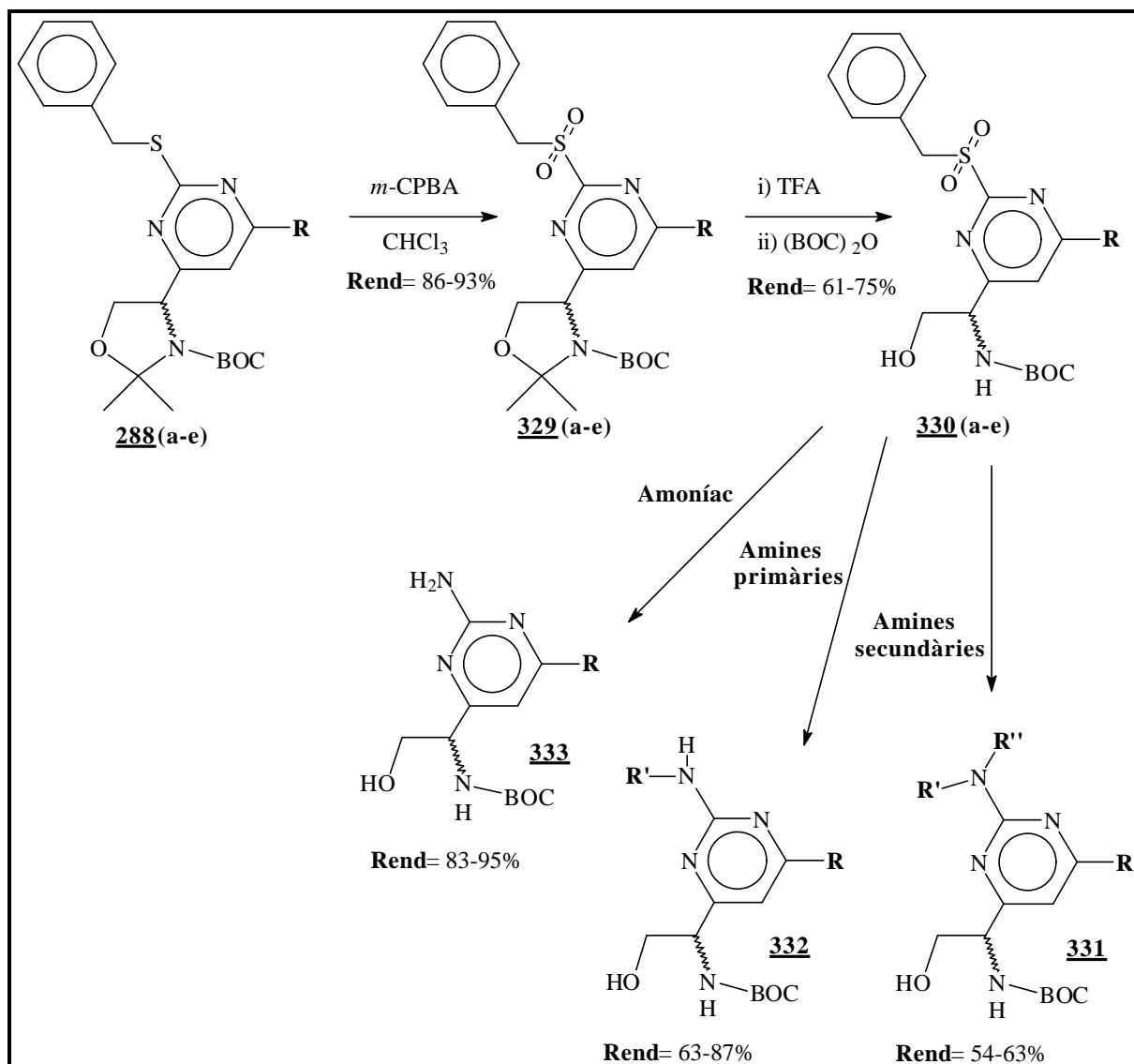


Figura 2.18.- ORTEP-Plot de l'aminoalcohol **328c**.

En les pirimidines **288(a-e)** amb substituent benzilsulfur, és a dir, que provenen de la reacció amb sal de tiouroni **316a**, s'han portat a terme reaccions de desplaçament amb diferents nucleòfils nitrogenats. Per portar a terme els desplaçaments ha estat necessari oxidar el grup benzilsulfur a la corresponent sulfona per tal de millorar l'eficàcia del sofre com a grup sortint. L'oxidació de sulfurs a sulfones i el posterior desplaçament amb diferents nucleòfils constitueix una pràctica habitual en química orgànica, especialment en fase sòlida. Recentment, aquesta estratègia ha estat aplicada per *Obrecht i col.laboradors* a la síntesi de pirimidines amb elevada diversitat molecular en fase sòlida.<sup>202</sup> De forma similar, dins els nostre grup de Química Orgànica a la Universitat de Girona s'ha portat a terme el mateix tipus de reacció en dissolució sobre les pirimidines **288(a-e)** amb diferents substituents (**Esquema 2.113**).



**Esquema 2.113.-** Síntesi d'aminoalcohols per desplaçament nucleofílic de benzilsulfones.

En primer lloc, el grup benzilsulfur de les pirimidines **288(a-e)** ha estat oxidat fins les corresponents sulfones (**329**) amb *m*-CPBA en cloroform. El posterior tractament amb àcid trifluoroacètic en MeOH (per afavorir la solvòlisi<sup>221b</sup>) ha provocat l'obertura de l'anell d'oxazolidina i l'eliminació del grup protector BOC. Després de l'eliminació de l'excés d'àcid trifluoroacètic, el grup amino s'ha reprotectat "in situ" mitjançant l'addició de  $(\text{BOC})_2\text{O}$  sobre una barreja de dioxà i solució saturada d' $\text{NaHCO}_3$ . Aquest procediment ha permès obtenir els químics i biològicament interessants<sup>252</sup> aminoalcohols **330** amb la funcionalitat sulfona amb rendiments elevats (**Taula 2.23**).



**Taula 2.23.-** Resultats de la síntesi de sulfones i d'aminoalcohols procedents de sal de tiouroni.

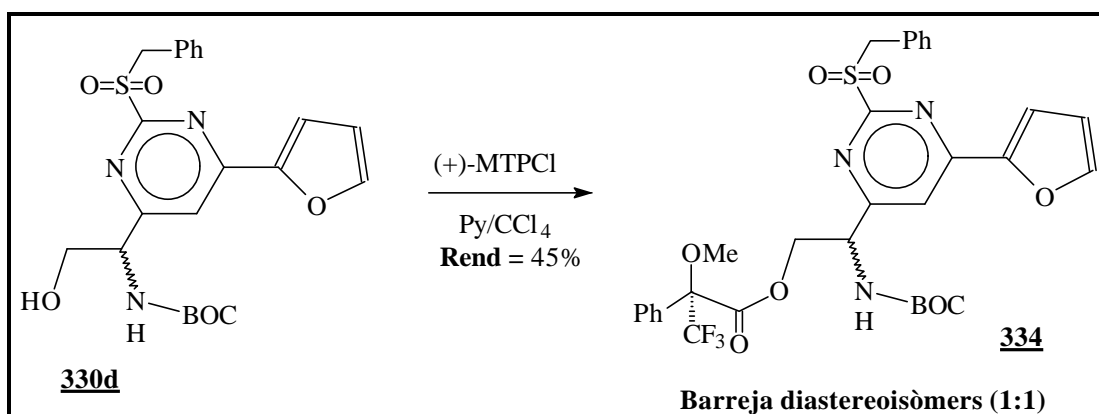
Substrat	Rendiment sulfona <b>329</b> <sup>a</sup>	p.f.	Rendiment aminoalcohol <b>330</b> <sup>a</sup>	p.f.
<b>288a</b> R = Et	89%	<b>a</b> oli	75%	<b>a</b> 43-45°C
<b>288c</b> R = Ph	86%	<b>c</b> 58-60°C	73%	<b>c</b> 84-85°C
<b>288d</b> R = 2-furil	93%	<b>d</b> 59-61°C	61%	<b>d</b> 69-70°C
<b>288e</b> R= Piperonil	89%	<b>e</b> 63-65°C	63%	<b>e</b> 93-94°C

<sup>a</sup>Producte pur aïllat.

També s'ha estudiat l'obertura de l'anell d'oxazolidina amb altres reactius, com ara  $\text{BF}_3 \cdot \text{EtOEt}$ <sup>253</sup> o amb TsOH en MeOH<sup>254</sup> segons procediments descrits a la literatura. Malauradament, els rendiments dels aminoalcohols finals **330** han estat baixos donada la presència de diferents subproductes i la utilització de temps de reacció elevats.

La puresa òptica de l'aminoalcohol **330d** s'ha determinat de dues maneres diferents:

1. Per <sup>1</sup>H-RMN utilitzant  $\text{Eu}(\text{fod})_3$  com a reactiu de desplaçament quiral. La successiva addició d'alíquotes de solució d' $\text{Eu}(\text{fod})_3$  sobre una solució de **330d** en benzè deuterat, tal com es detalla a la **part experimental**, no ha permès detectar la presència de barreja d'enantiòmers, no observant-se en cap cas desdoblament de senyals.
1. Mitjançant la preparació d'un éster de *Mosher*. El tractament del compost **330d** amb (+)-MTPCl segons el procediment descrit a la literatura<sup>255</sup> ha donat lloc a una barreja de diastereoisòmers en proporcions pràcticament 1:1 (<sup>1</sup>H-RMN). (**Esquema 2.114**)



**Esquema 2.114.-** Determinació de la puresa òptica de **330d** mitjançant la síntesi de l'éster de *Mosher*.

Com s'ha descrit a l'**Esquema 2.113**, una vegada s'ha disposat dels aminoalcohols **330** s'ha portat a terme el desplaçament de la funcionalitat sulfona mitjançant diferents nucleòfils nitrogenats: amoníac, amines primàries i amines secundàries (**Taula 2.24**).

**Taula 2.24.-** Resultats de desplaçaments amb nucleòfils nitrogenats.

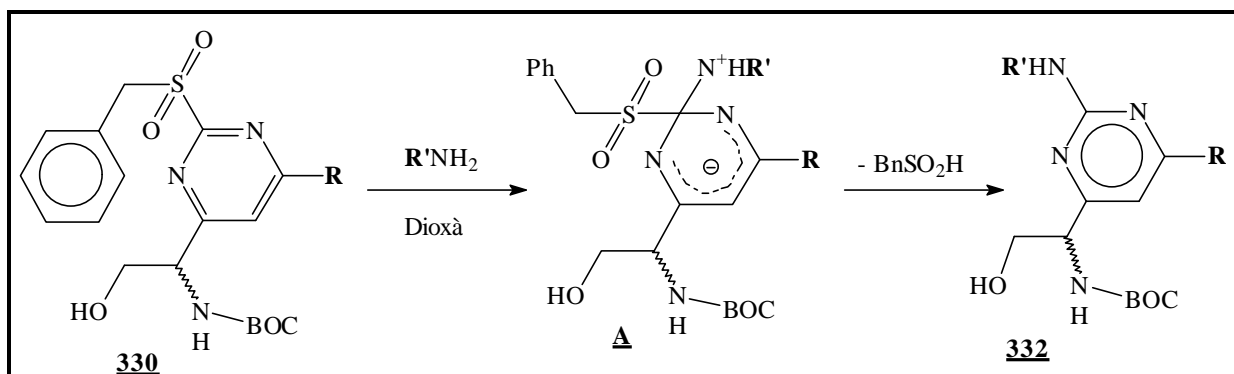
Substrat	Nucleòfil	Rendiment <sup>a</sup>	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>25</sup> en MeOH	P.f.
<b>288c</b> R= Ph	Morfolina	90%	<b>331a</b> -9.1° (c = 0.54)	155-156°C
<b>288d</b> R= 2-furil	Piperidina	83%	<b>331b</b> -17.0° (c = 0.48)	139-140°C
<b>288e</b> R= Piperonil	Pirrolidina	95%	<b>331c</b> -21.4° (c = 0.42)	141-142°C
<b>288a</b> R= Et	Benzilamina	63%	<b>332a</b> -7.0° (c = 0.81)	94-95°C
<b>288c</b> R= Ph	( <i>S</i> ) Metilbenzilamina	69%	<b>332b</b> 2 Diastereoisom.	oli
<b>288e</b> R= Piperonil	Benzilamina	87%	<b>332c</b> -4.3° (c = 0.46)	80-81°C
<b>288c</b> R= Ph	Amoníac	59%	<b>333a</b> 0.0° (c = 0.32)	158-159°C
<b>288d</b> R= 2-furil	Amoníac	54%	<b>333b</b> 0.0° (c = 0.37)	195-196°C
<b>288e</b> R= Piperonil	Amoníac	63%	<b>333c</b> 0.0° (c = 0.21)	167-168°C

<sup>a</sup>Producte pur aïllat.

El procediment sintètic utilitzat ha consistit en agitar una solució en dioxà de la sulfona corresponent **330** i de l'amina adient a diferents temperatures: a 60°C si és una amina secundària, a 80°C si és una amina primària i a 110°C en un reactor a pressió quan s'ha utilitzat amoníac en dioxà. L'ús de les diferents temperatures s'ha mostrat indispensable per poder portar a terme els desplaçaments nucleofílics.

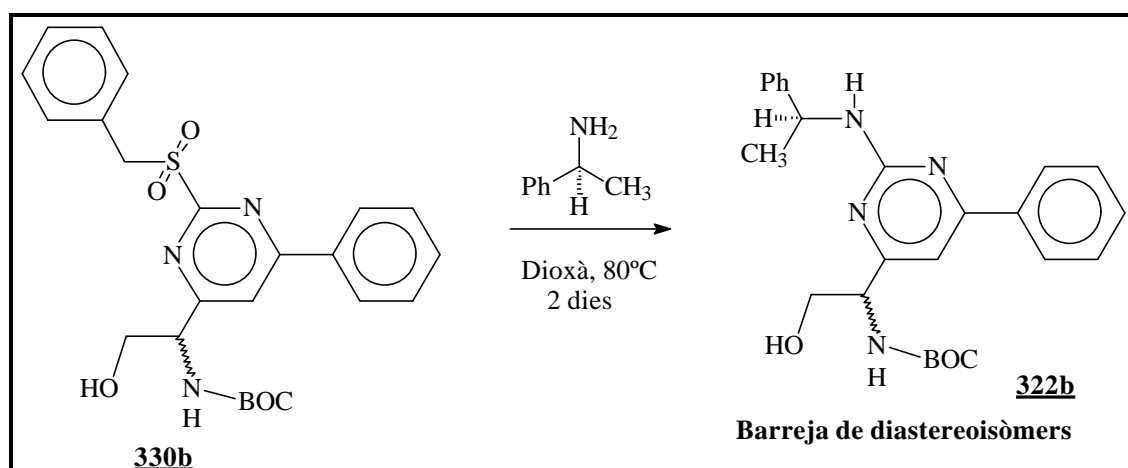
Dels resultats presentats a la **Taula 2.24** es desprèn que els rendiments de la reacció de desplaçament són elevats quan s'utilitzen bons nucleòfils. Així, els rendiments més elevats (83-95%) s'obtenen amb amines secundàries i els més baixos amb amoníac en dioxà (54-63%). En aquest darrer cas, la temperatura utilitzada (110°C) i els elevats temps de reacció (2-3 dies) donen com a resultat la formació d'un elevat nombre de subproductes.

El mecanisme d'*ipso*-substitució nucleòfila amb amines consisteix en un procés d'addició de nucleòfil (donant lloc a l'intermedi **A**) i posterior eliminació de benzilsulfona en forma d'àcid fenilmetansulfínic (**Esquema 2.115**).<sup>256</sup>



**Esquema 2.115.-** Mecanisme d'*ipso*-substitució nucleofílica de grups benzilsulfona amb amines.

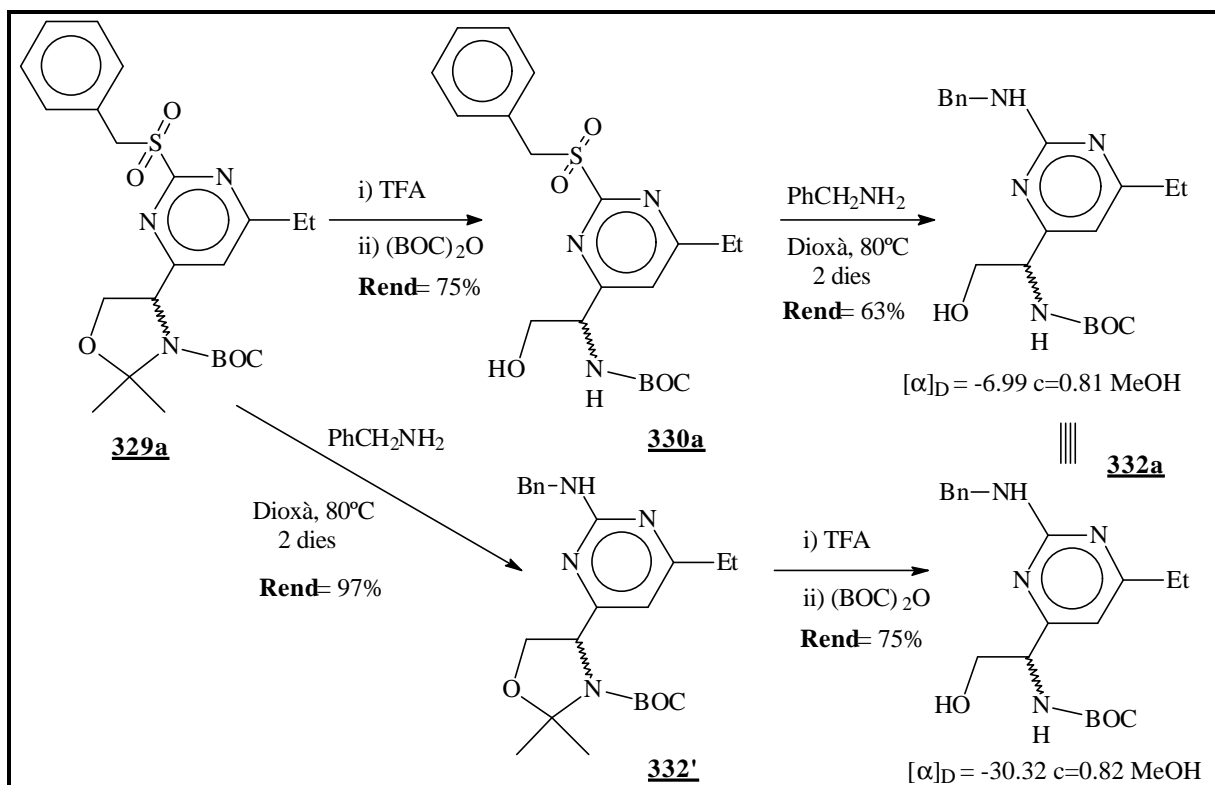
Respecte de la puresa òptica dels aminoalcohols finals, s'ha de dir que la reacció de desplaçament ha provocat diferents nivells d'epimerització, sempre tenint en compte que les pirimidines precursors **288** ja eren quasi totalment racèmiques. Així, en el cas d'amoníac (110°C), els productes finals són totalment racèmics i en el cas d'amines primàries (80°C) pràcticament també. Aquest fet s'ha verificat per RMN ( $^{13}\text{C}$  i  $^1\text{H}$ ), ja que la reacció entre el compost **330b** i l'amina quiral (*S*)-(-)- $\alpha$ -metilbenzilamina òpticament pura (ee>98%) segons l'**Esquema 2.116** ha donat com a resultat una barreja de diastereoisòmers en proporcions pràcticament equimolars (RMN)



**Esquema 2.116.-** Síntesi de diastereoisòmers per desplaçament amb una amina quiral.

Així doncs, dels resultats obtinguts es pot concloure que el procediment de desplaçament amb nucleòfils nitrogenats implica l'epimerització quasi total dels aminoalcohols resultants. Davant

aquest fet, s'ha portat a terme un experiment on s'ha desplaçat la benzilsulfona del compost **329a** amb benzilamina per tal de conèixer amb exactitud si la presència de l'anell d'oxazolidina evita mínimament el procés d'epimerització (**Esquema 2.117**).



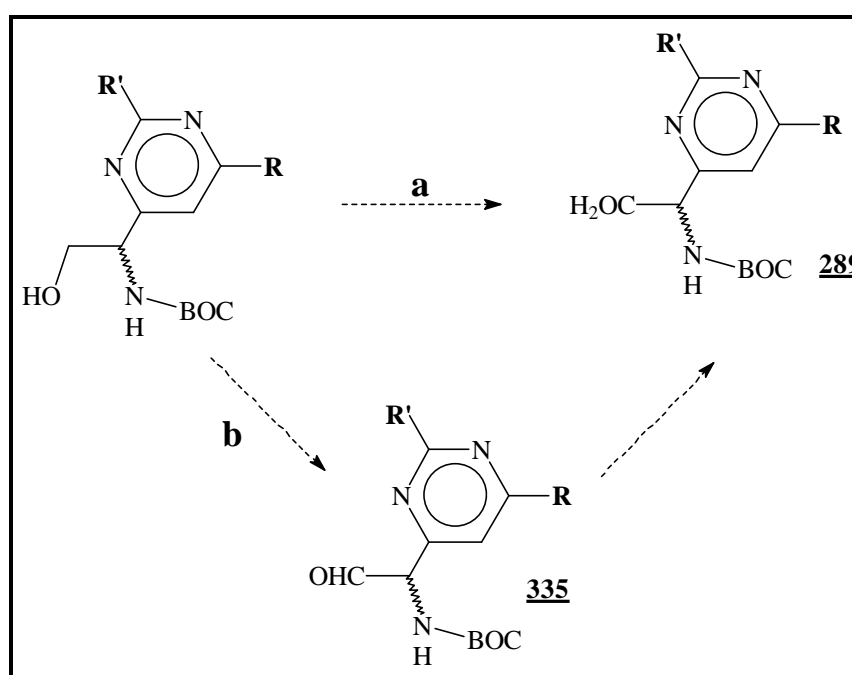
**Esquema 2.117.-** Estratègies per a la síntesi de pirimidines substituïdes.

En el procediment usual en el que el desplaçament amb benzilamina es porta a terme sobre la sulfona **330a** després de l'obertura de l'anell d'oxazolidina, s'obté l'aminoalcohol **332a** amb  $[\alpha]_D^{25} = -6.99$  ( $c=0.81$  en MeOH). En el cas en que el desplaçament s'ha realitzat sobre **329a** abans de l'obertura de l'anell d'oxazolidina, s'ha obtingut el mateix aminoalcohol **332a** amb un valor d' $[\alpha]_D^{25} = -30.32$  ( $c=0.82$  en MeOH). D'aquestes dades es conclou que és millor realitzar el desplaçament amb nucleòfils abans de l'obertura de l'anell d'oxazolidina que després, doncs la puresa òptica dels productes és superior. Tot i això, aquesta circumstància no és massa rellevant, ja que el nivell d'epimerització més important té lloc en l'etapa de ciclocondensació.

### 2.4.5 OXIDACIÓ D'AMINOALCOHOLS: SÍNTESI DE PIRIMIDINILGLICINES (289)

El pas final en la síntesi de pirimidinilglicines (**289**) ha consistit en l'oxidació dels alcohols primaris **328** i **330-333** als corresponents àcids carboxílics.

Per a l'oxidació d'alcohols a àcids carboxílics es poden utilitzar dues estratègies: oxidació directe d'alcohol primari a àcid carboxílic (**a**) o bé oxidació controlada d'alcohol a aldehyd i posterior oxidació fins àcid carboxílic (**b**) (**Esquema 2.118**).



**Esquema 2.118.-** Estratègies d'oxidació d'aminoalcohols a aminoàcids.

Si bé l'oxidació directa **a** constitueix un procediment àmpliament descrit a la literatura amb diferents reactius ( $\text{PDC}^{257}$ ,  $\text{KMnO}_4^{257c,258}$ ,  $\text{TEMPO/NaClO}^{259}$ , oxidació de *Jones* amb  $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4^{237,221,260}$ , oxidació de *Sharpless* amb  $\text{RuCl}_3^{254}$  ...) també és coneguda la dificultat d'oxidació (en certs casos) de la cadena lateral hidroxílica derivada d'L-serina.<sup>239</sup>

Seguint l'estratègia **b**, és possible oxidar parcialment un alcohol a aldehyd amb diferents reactius (oxidació d'*Swern*<sup>220,261</sup>, periodinà de *Dess-Martin*<sup>262</sup>,  $\text{IBX}^{240}$ ,  $\text{Oxone}^{263}$ ,  $\text{TEMPO/NaClO}^{264}$  ...) i finalment oxidar l'aldehyd a àcid carboxílic mitjançant una mètode suau com és la barreja  $\text{NaClO}_2$ ,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 2-metil-2-butè, *tert*-butanol i aigua.<sup>253a,265</sup>

En el cas que aquí es presenta, s'ha intentat la oxidació d'alcohol a àcid carboxílic mitjançant les dues estratègies anteriors i descrites a l'**Esquema 2.118 (Taula 2.25)**:

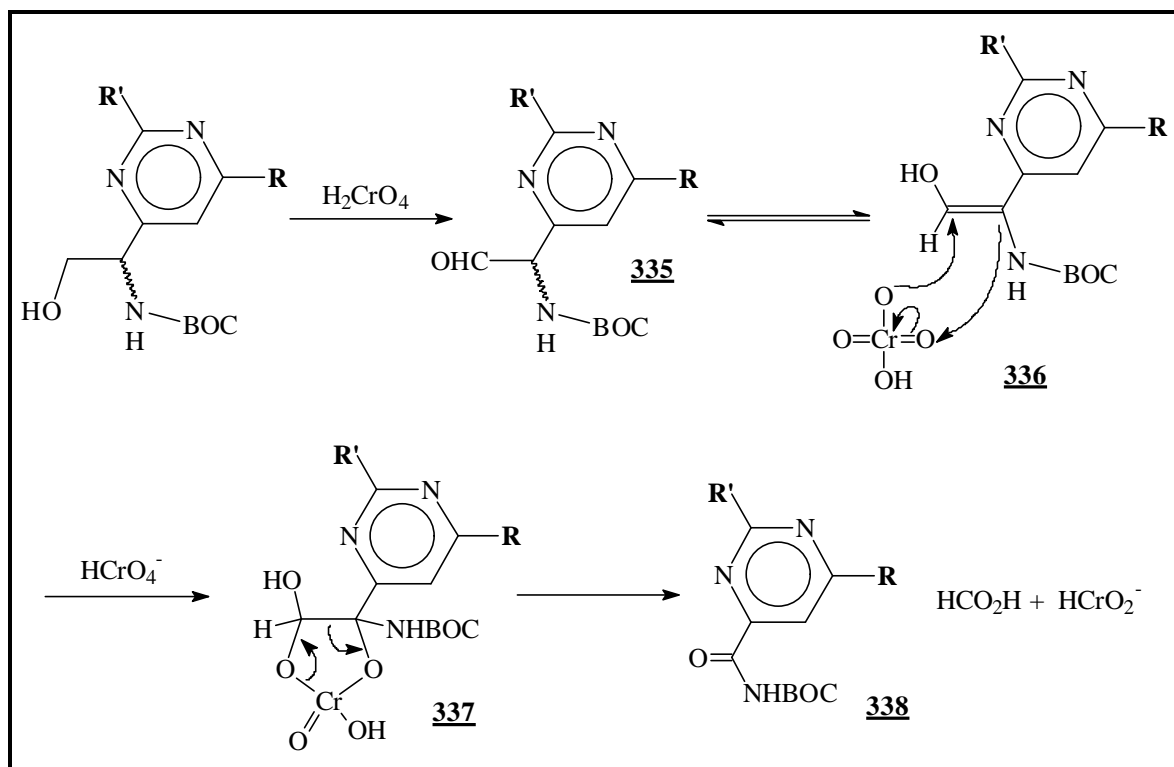
1. Per oxidació directe amb quatre mètodes clàssics com són l'oxidació de *Jones*, de *Sharpless*, amb TEMPO/NaClO<sup>266</sup> i oxidació amb solució aquosa de KMnO<sub>4</sub> diluït.<sup>267</sup>
2. Per oxidació parcial fins aldehid amb IBX<sup>240</sup> i posterior oxidació suau fins àcid carboxílic mitjançant la barreja NaClO<sub>2</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 2-metil-2-butè, *terc*-butanol i aigua.<sup>253a,268</sup>

**Taula 2.25.-** Oxidacions d'aminoalcohols.

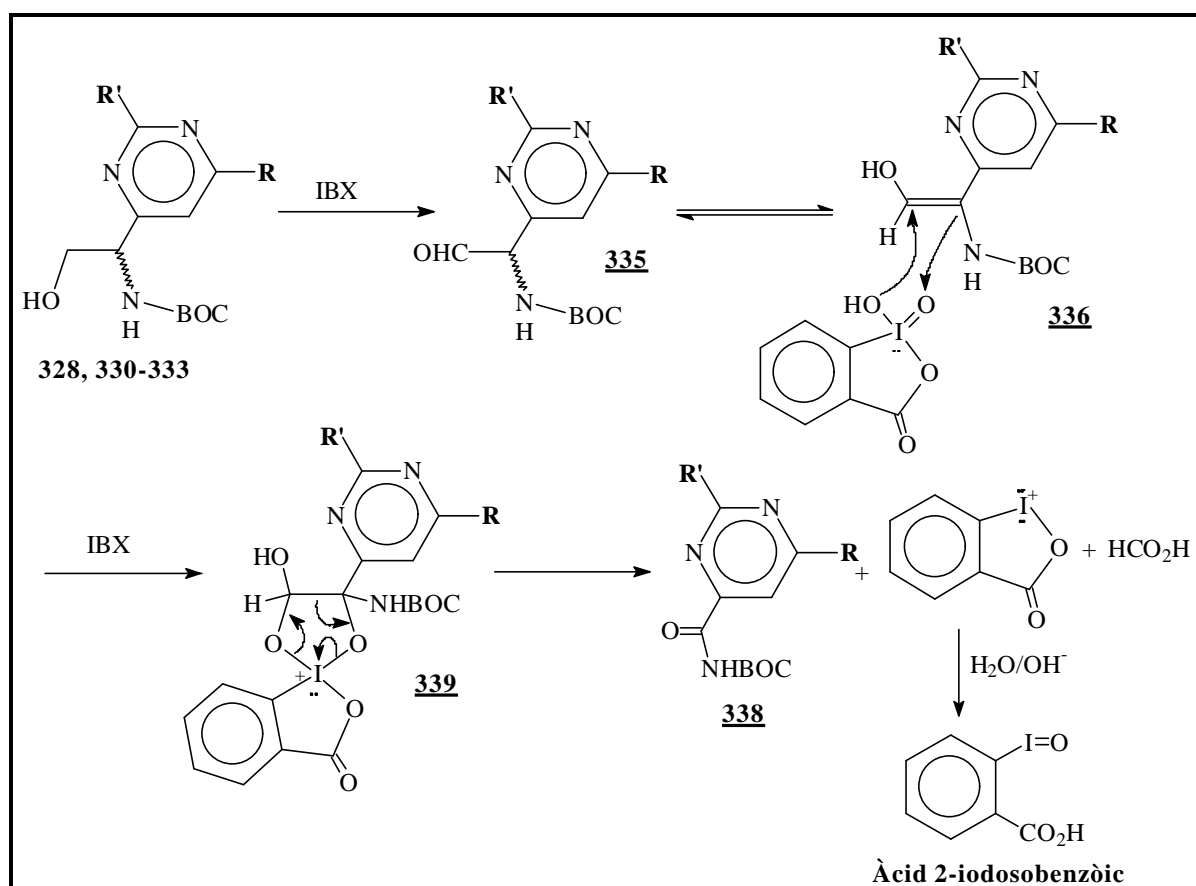
Aminoalcohol	Tipus d'oxidació	Producte de reacció
<b>330e</b>	<i>Sharpless</i> (RuCl <sub>3</sub> , NaIO <sub>4</sub> , CCl <sub>4</sub> , H <sub>2</sub> O, CH <sub>3</sub> CN)	barreja de productes
<b>330e</b>	<i>Jones</i> (CrO <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> )	imida <b>338c</b>
<b>331c</b>	<i>Sharpless</i> (RuCl <sub>3</sub> , NaIO <sub>4</sub> , CCl <sub>4</sub> , H <sub>2</sub> O, CH <sub>3</sub> CN)	barreja de productes
<b>330d</b>	TEMPO/NaClO	barreja de productes
<b>330c</b>	KMnO <sub>4</sub> diluït	descomposició
<b>330c</b>	TEMPO/NaClO	barreja de productes
<b>330c</b>	(IBX, DMSO)	imida <b>338a</b> (Rend=59%)
<b>330d</b>	(IBX, DMSO)	imida <b>338b</b> (Rend= 41%)

Malauradament els resultats dels experiments anteriors no han estat els esperats. En el cas de les oxidacions directes d'alcohol a àcid carboxílic, els diferents mètodes han conduït a la degradació total dels productes de partida o a l'obtenció de la imida **338e** (obtinguda segons el mecanisme proposat per *Meffre i col·laboradors* descrit a l'**Esquema 2.119**<sup>221a</sup>). Només en la oxidació amb TEMPO/NaClO s'ha detectat la possible presència de traces d'àcid carboxílic, però en cap ocasió s'ha pogut aïllar.

En la segona estratègia, l'oxidació d'alcohols primaris amb IBX ha conduït a un tipus de compostos que, si bé presentaven un possible senyal d'aldehid a  $\delta \sim 9$  ppm (<sup>1</sup>H-RMN) han estat finalment identificats com les imides **338(a-b)** (**Esquema 2.120, Taula 2.25**).



Esquema 2.119.- Mecanisme postulat de formació de **338** en l'oxidació de Jones.

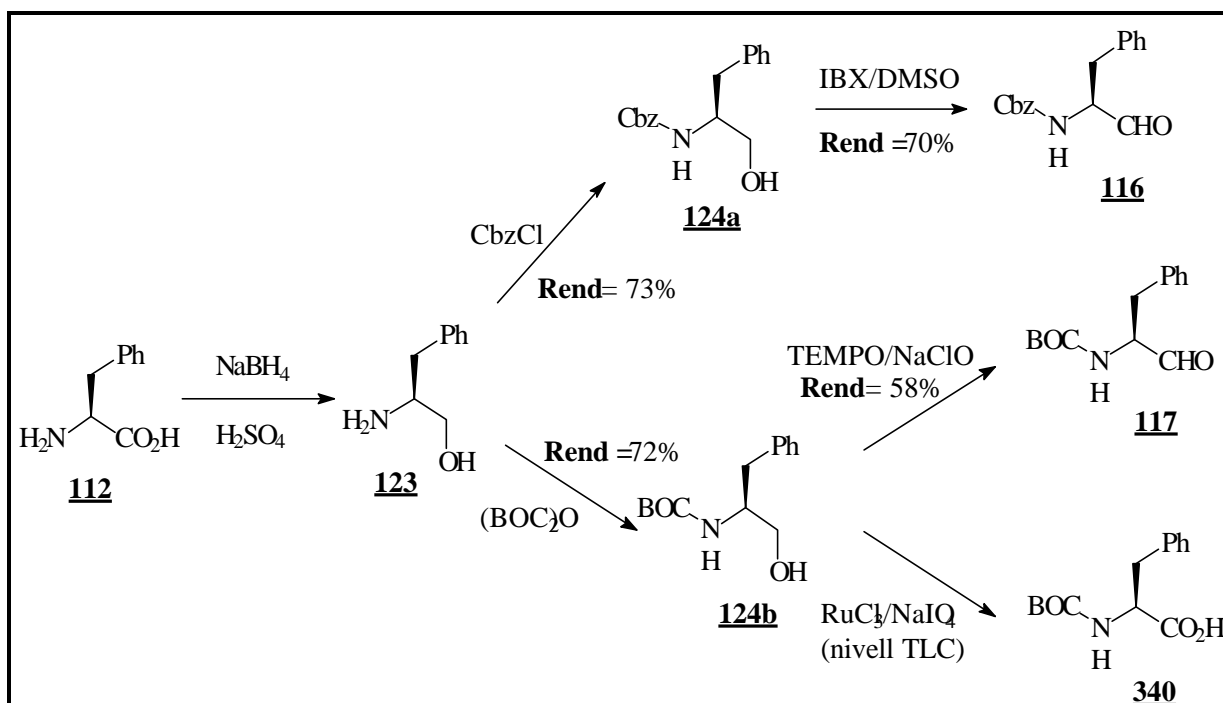


Esquema 2.120.- Mecanisme postulat de formació de **338** en la reacció d'oxidació amb IBX.

En el mecanisme descrit a l'**Esquema 2.119**, la formació dels subproductes **338** es deu al trencament d'un enllaç C-C i s'ha descrit que té lloc quan s'utilitzen reactius que contenen  $\text{Cr}^{6+}$  (reactius de *Jones*, de *Collins*, PDC o PCC), particularment en el cas d'aldehids enolitzables.<sup>269</sup>

En el cas de l'oxidació amb IBX en DMSO, s'ha postulat que les imides **338** s'obtenen a través del mecanisme representat a l'**Esquema 2.120**, on l'evolució de l'intermedi cíclic **239** dona lloc a **238** amb formació d'àcid 2-iodosobenzòic i àcid fòrmic com a subproductes.

Davant els resultats negatius descrits anteriorment s'ha portat a terme l'oxidació de fenilalaninol *N*-protegit amb els diferents agents oxidants utilitzats anteriorment per tal de verificar que realment es pot portar a terme l'oxidació d'aminoalcohols amb aquests reactius. S'ha utilitzat TEMPO/NaClO, l'oxidació de *Sharpless* amb  $\text{RuCl}_3$  i finalment IBX/DMSO (**Esquema 2.121**). Els tres mètodes han permès obtenir de forma eficient *N*-BOC-fenilalaninal **117**, *N*-BOC-fenilalanina **340** i *N*-Cbz-fenilalaninal **116** respectivament. En aquests casos, els aldehids **117** i **116** no són fàcilment enolitzables; així doncs, el problema d'oxidació de **330** sembla radicar efectivament en la naturalesa enolitzable dels aldehids **335**.



**Esquema 2.121.**- Oxidacions d'L-fenilalaninol *N*-protegit

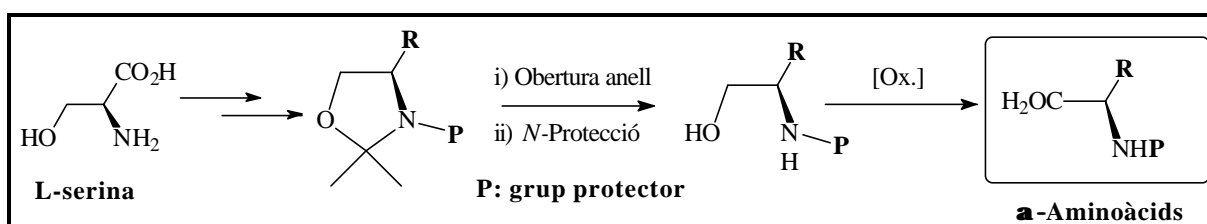


---

Després dels resultats dels experiments anteriors i amb la coincidència amb altres grups de recerca en les dificultats d'oxidació d'aminoalcohols vicinals derivats de l'obertura d'oxazolidines als corresponents  $\alpha$ -aminoàcids<sup>221,270</sup>, s'ha decidit buscar una nova estratègia per tal d'evitar el procés oxidatiu final. Aquesta nova estratègia per a la síntesi de pirimidinilglicines òpticament pures es presenta en el següent capítol de la present memòria.

### 2.4.6 SÍNTESI DE PIRIMIDINILGLICINES: 2<sup>a</sup> ESTRATÈGIA.

L'oxidació d'aminoalcohols òpticament purs ha constituït una de les estratègies més usuals per a la síntesi estereoselectiva d'aminoàcids. Com ja s'ha comentat al capítol anterior, les oxazolidines quirals constitueixen una font tradicional d'aminoalcohols vicinals.<sup>7</sup> L'obertura d'oxazolidines en condicions àcides (TFA, HCl, àcids de *Lewis*, TsOH ... ) dóna lloc als corresponents aminoalcohols que poden ser oxidats fins aminoàcids segons l'**Esquema 2.122**.



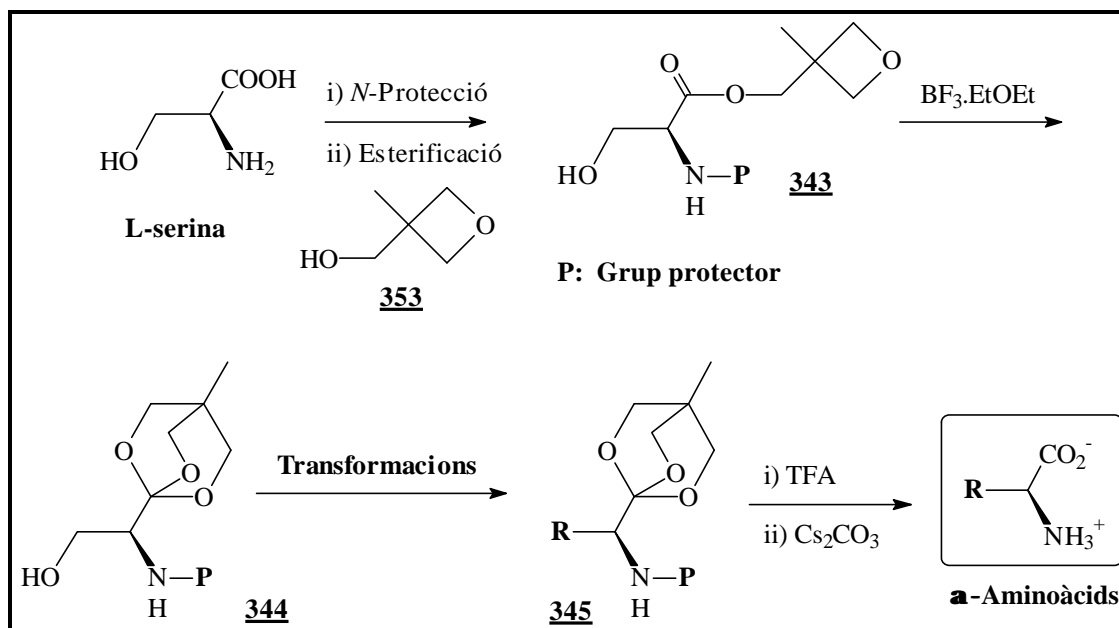
**Esquema 2.122.-** Síntesi d'α-aminoàcids per oxidació d'aminoalcohols vicinals.

Tot i que aquesta estratègia ha estat àmpliament utilitzada en la síntesi estereocontrolada d'aminoàcids, fins aquest moment no s'han descrit condicions experimentals aplicables a tots els casos. Un dels oxidants més utilitzats ha estat el reactiu de *Jones*<sup>221,271</sup> ( $\text{CrO}_3$  en  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ), tot i que l'oxidació fins l'aldehid intermedi combinada amb una oxidació suau posterior fins l'àcid carboxílic també constitueix una estratègia àmpliament aplicada.<sup>253a,272</sup>

Tot i que en alguns casos s'han obtingut els productes esperats, l'oxidació d'aminoalcohols vicinals a α-aminoàcids continua essent una qüestió pendent en química orgànica.

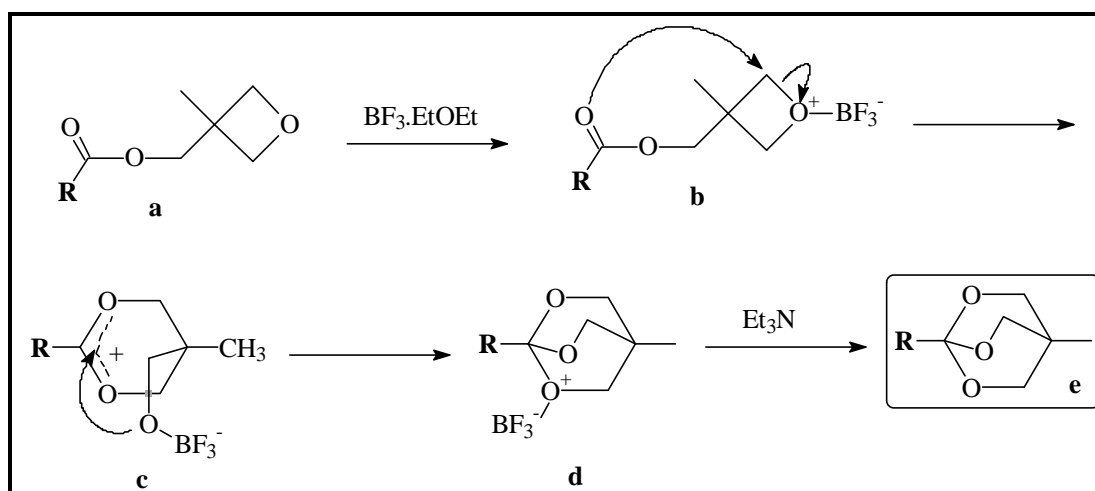
Molt recentment, *Lajoie i col·laboradors* han desenvolupat una estratègia alternativa per a la síntesi d'α-aminoàcids òpticament purs a partir d'L-serina<sup>273</sup> i L-treonina.<sup>274</sup> Aquest procediment, descrit a l'**Esquema 2.123**, es fonamenta en la utilització d'un ortoèster bicíclic com a àcid carboxílic emmascarat. La protecció del grup amino d'L-serina o L-treonina en forma de carbamat seguida d'esterificació amb 3-metil-3-hidroximetiloxetà **353**, dóna lloc a l'aminoèster *N*-protegit **343** que, per tractament amb  $\text{BF}_3 \cdot \text{EtOEt}$ , permet obtenir finalment l'ortoèster **344**. Després de portar-se a terme les transformacions adients sobre la cadena hidroxílica lateral, el tractament acídic provoca l'obertura de la funcionalitat ortoèster conduint

al dihidroxiéster que se saponifica posteriorment recuperant-se la funcionalitat àcid carboxílic desitjada.



Esquema 2.123.- Síntesi d'  $\alpha$ -aminoàcids mitjançant la utilització d'ortoèsters.

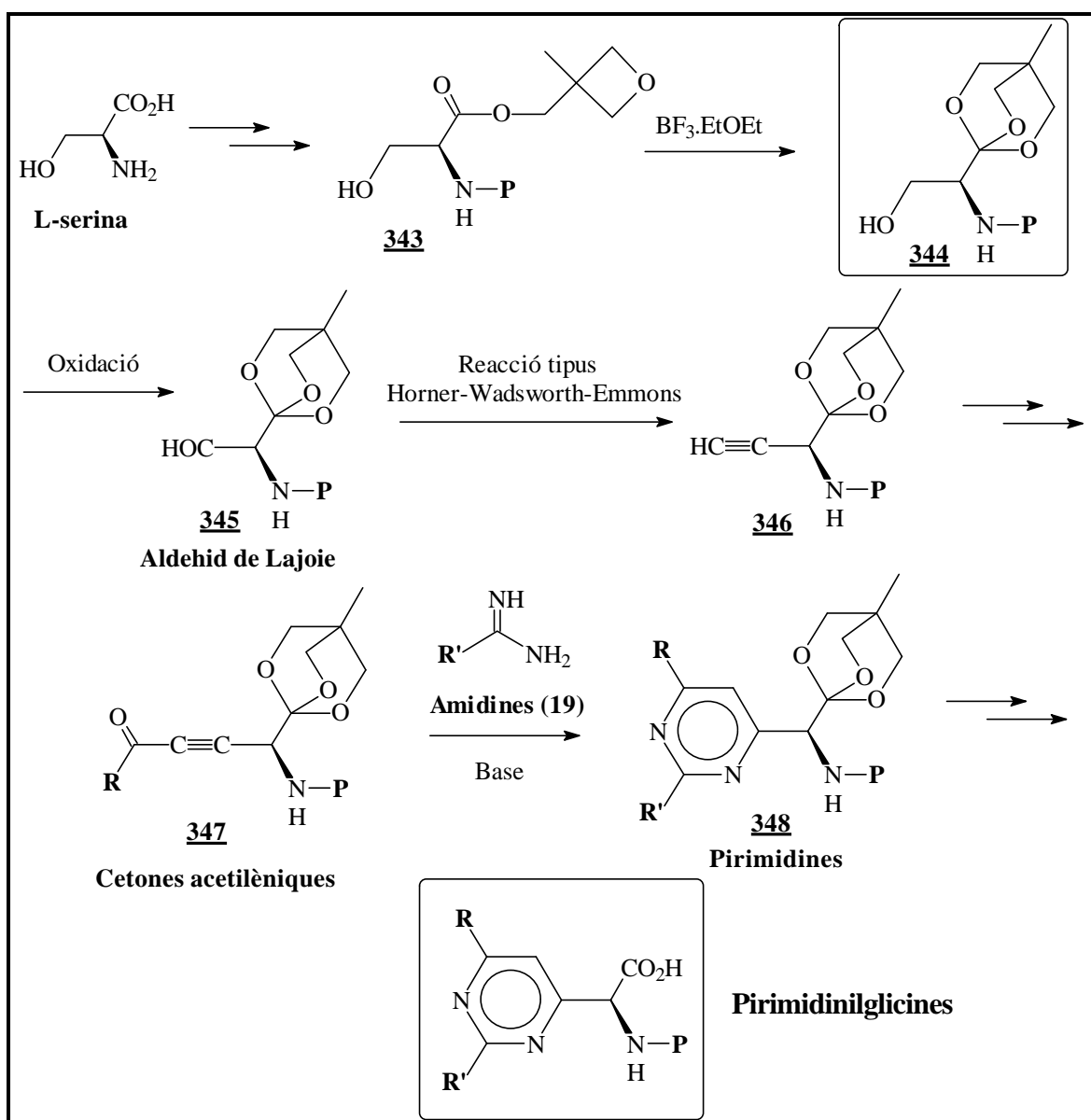
El pas clau de l'estratègia consisteix en la síntesi de l'ortoéster 344 a partir de l'éster oxetànic 343 per tractament amb quantitats catalítiques de  $\text{BF}_3 \cdot \text{EtOEt}$ . Aquesta reacció va ser descrita per Corey i col·laboradors<sup>275</sup> l'any 1983 i el seu mecanisme es presenta a l'Esquema 2.124.



Esquema 2.124.- Mecanisme de formació d'ortoèsters per catalisi de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

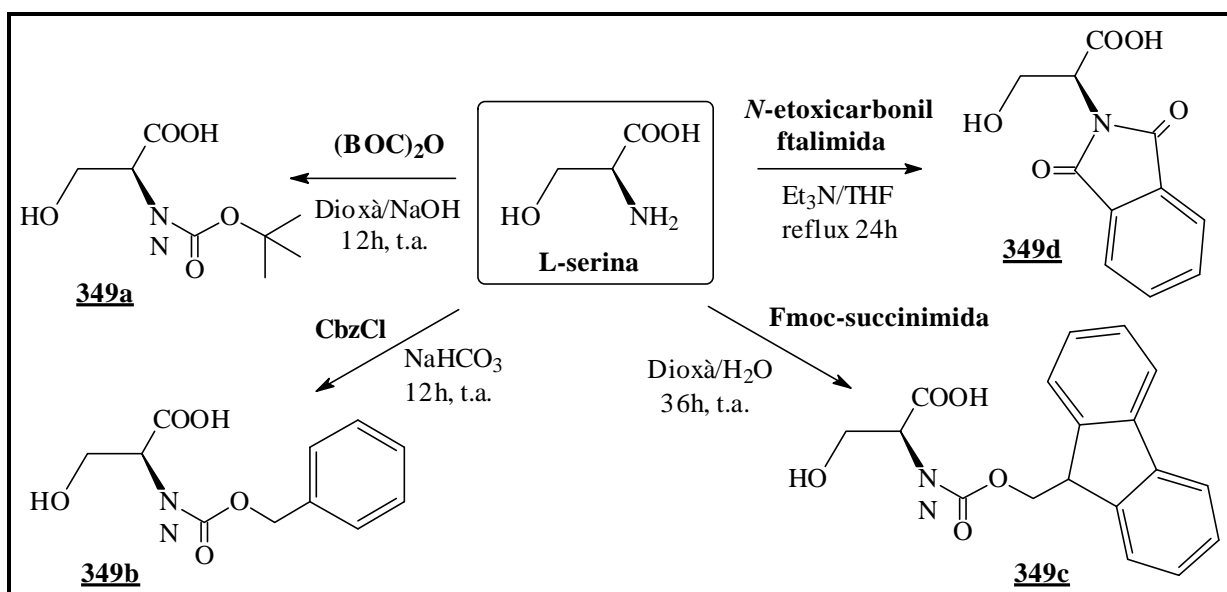
La coordinació de l'éster oxetànic **a** amb àcids de *Lewis* (en aquest cas  $\text{BF}_3 \cdot \text{EtOEt}$ ) pot induir la heteròlisi de l'enllaç C-O oxetànic amb la participació del carbonil de l'éster. L'zwitteriò **c** obtingut col·lapsa per donar lloc l'ortoéster **d**, que condueix a l'ortoéster bicíclic **e** per hidròlisi final de l'enllaç O-B amb trietilamina. La tensió dels enllaços de l'anell oxetànic d'**a** és la força motriu termodinàmica perquè el reordenament d'**a** a **e** tingui lloc. Els ortoésteres bicíclics obtinguts **e** són especialment útils en química orgànica ja que són molt més estables a la cromatografia amb sílica que els seus homòlegs acíclics.<sup>275</sup>

Donades les possibilitats sintètiques dels ortoésteres **344**, al nostre grup de Química Orgànica de la Universitat de Girona s'ha decidit aplicar aquesta estratègia a la síntesi d'heteroarilglicines, especialment pirimidinilglicines. La ruta sintètica proposada es descriu a l'**Esquema 2.125**.



Esquema 2.125.- Síntesi de pirimidinilglicines.

Per portar a terme l'estratègia descrita a l'**Esquema 2.125** en primer lloc ha estat necessari protegir el grup amino d'L-serina en forma de carbamat o amida utilitzant diferents reactius: *tert*-butildicarbonat<sup>99</sup> (BOC), clorur de benziloxicarbonil<sup>276</sup> (Cbz), Fmoc-succinimida<sup>273</sup> (Fmoc) i *N*-etoxicarbonilftalimida<sup>277</sup> (Ftaloil). La reacció d'L-serina amb els reactius anteriors segons les condicions descrites a la **part experimental** del present estudi ha permès obtenir les corresponents L-serines *N*-protegides **349** amb rendiments elevats en tots quatre casos (**Esquema 2.126, Taula 2.26**).



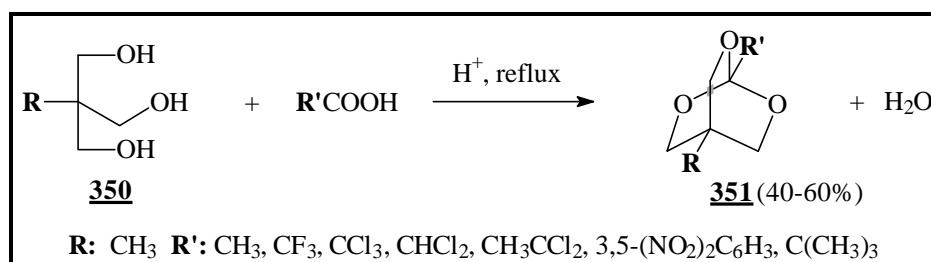
**Esquema 2.126.-** Protecció del grup amino d'L-serina amb diferents reactius.

**Taula 2.26.-** Rendiments de l'etapa de protecció d'L-serina.

Rendiments <sup>a</sup>			
349a (P=BOC)	349b (P=Cbz)	349c (P=Fmoc)	349d (P=Ftaloil)
84%	90%	94%	68%

<sup>a</sup>Producte pur aïllat.

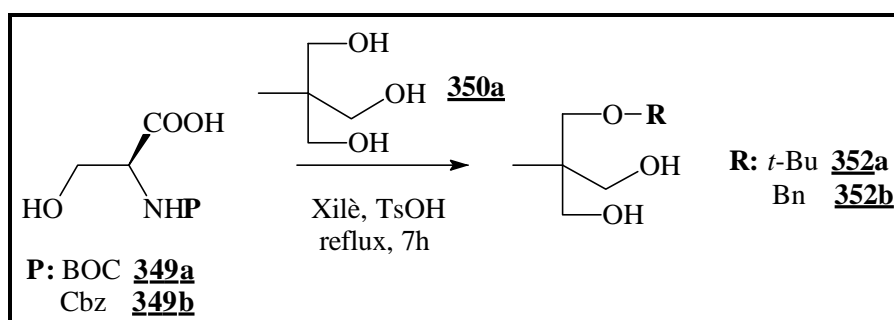
Una vegada s'ha disposat d'L-serina *N*-protegida, s'ha procedit a sintetitzar els corresponents ortoèsters bicíclics *N*-protegits **343**. Fins aquest moment el nombre de mètodes de preparació d'ortoèsters bicíclics a partir d'àcids carboxílics descrits a la literatura és pràcticament inexistent.<sup>278</sup> La majoria dels casos descrits s'obtenen per ortoesterificació directa utilitzant 2-hidroximetil-1,3-propanodiol **350** substituït en la posició 2<sup>278,279</sup> (**Esquema 2.127**).



**Esquema 2.127.-** Preparació tèrmica d'ortoèsters bicíclics.

El tractament tèrmic de **350** amb l'àcid carboxílic corresponent i amb catàlisi àcida condueix als corresponents ortoèsters bicíclics **351** amb rendiments moderats (40-60%).<sup>278</sup> La reacció és més ràpida si s'utilitzen àcids amb substituents electronegatius, però també es pot utilitzar en altres casos; per tant, també s'ha emprat en el present estudi per intentar obtenir directament els ortoèsters **344** a partir d'L-serina o L-serina *N*-protegida.

Com es pot observar a l'**Esquema 2.128**, la reacció entre *N*-Boc- ó *N*-Cbz-L-serina i 2-hidroximetil-2-metil-1,3-propanodiol **350a** en xilè a reflux amb catàlisi de TsOH, no ha donat lloc als ortoèsters esperats **344**, sinó que s'ha produït la monoalquilació del triol **350a** (que està en excés per tal d'evitar la competència de la cadena lateral de l'aminoàcid). Els responsables de la reacció d'*O*-alquilació han estat els carbocacions generats en l'eliminació dels grups protectors en condicions acídiques.

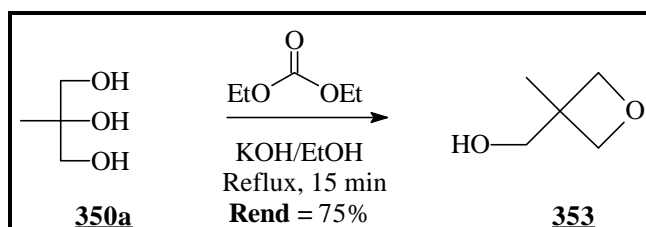


**Esquema 2.128.-** Preparació tèrmica d'ortoèsters derivats d'L-serina.

La mateixa reacció utilitzant directament L-serina ha provocat la degradació total del material de partida.

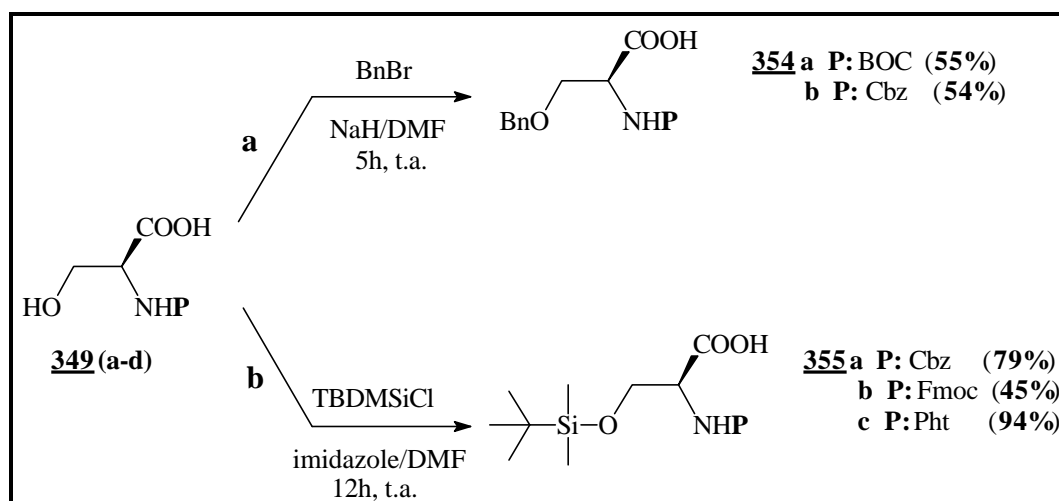
Davant dels resultats preliminars anteriors s'ha portat a terme la síntesi dels ortoèsters **344** segons el procediment descrit a l'**Esquema 2.125**.

En aquest cas, abans de res ha estat necessari sintetitzar 3-metil-3-hidroximetiloxetà **353**. El reflux d'una barreja de triol **350a**, carbonat de dietil i hidròxid potàssic en etanol durant 15 minuts i la posterior purificació del residu per destil·lació fraccionada han conduït a l'alcohol **353** amb un 75% de rendiment (lit<sup>280</sup>: 77%) (**Esquema 2.129**).



**Esquema 2.129.-** Síntesi de l'alcohol oxetànic **353**.

El següent pas ha consistit en l'esterificació d'L-serina *N*-protegida **349**. El procediment original<sup>273</sup> presenta la dificultat d'haver d'utilitzar un gran excés d'alcohol **350a** (20 equivalents) per evitar la competència de l'hidroxil present a la cadena lateral d'L-serina. Aquest fet dificulta en gran manera l'escalat del procediment més a més de fer recomanable la recuperació de l'alcohol sense reaccionar. Per tal de solucionar aquest problema, s'ha proposat protegir l'hidroxil lateral, portar a terme la reacció d'esterificació i posteriorment eliminar el grup protector. Amb aquest objectiu, s'han estudiat dues possibilitats (**Esquema 2.130**):



**Esquema 2.130.-** Protecció de la funcionalitat hidroxil d'L-serina.

- a) Alquilació de l'hidroxil obtenint èters fàcilment hidrolitzables.<sup>281</sup>  
 b) Utilització de grups protectors derivats de silici.<sup>282</sup>

En el mètode **a**, el tractament d'L-serina-*N*-protegida **349(a,b)** amb hidrur sòdic en DMF ha donat lloc al corresponent alcòxid que ha reaccionat amb bromur de benzil per donar lloc a l'èter esperat amb un rendiment moderat (54.8% i 53.7% amb els grups protectors BOC i Cbz respectivament). S'ha utilitzat el bromur de benzil com agent alquilant ja que el grup benzil és fàcilment eliminable posteriorment per hidrogenació catalítica sobre Pd/C.<sup>283</sup>

En el mètode **b**, el tractament d'L-serina-*N*-protegida **349** amb TBDMSiCl en presència d'imidazole i DMF ha donat lloc als corresponents èters de silici amb rendiments elevats.<sup>282c</sup> L'excepció la constitueix el grup Fmoc, ja que els elevats temps de reacció ocasionen l'eliminació parcial d'aquest grup protector base làbil. S'ha utilitzat TBDMSiCl com a grup protector ja que és molt estable en condicions bàsiques, àcides (molt més estable que altres èters de silici) i a la hidrogenòlisi. L'eliminació es pot portar a terme fàcilment amb fluorur de tetrabutylamoni (TBAF)<sup>282</sup> ó fins i tot amb una barreja d'AcOH/THF/H<sub>2</sub>O (3:1:1).<sup>282</sup> Recentment també s'ha publicat un mètode de desprotecció utilitzant ultrasons.<sup>284</sup>

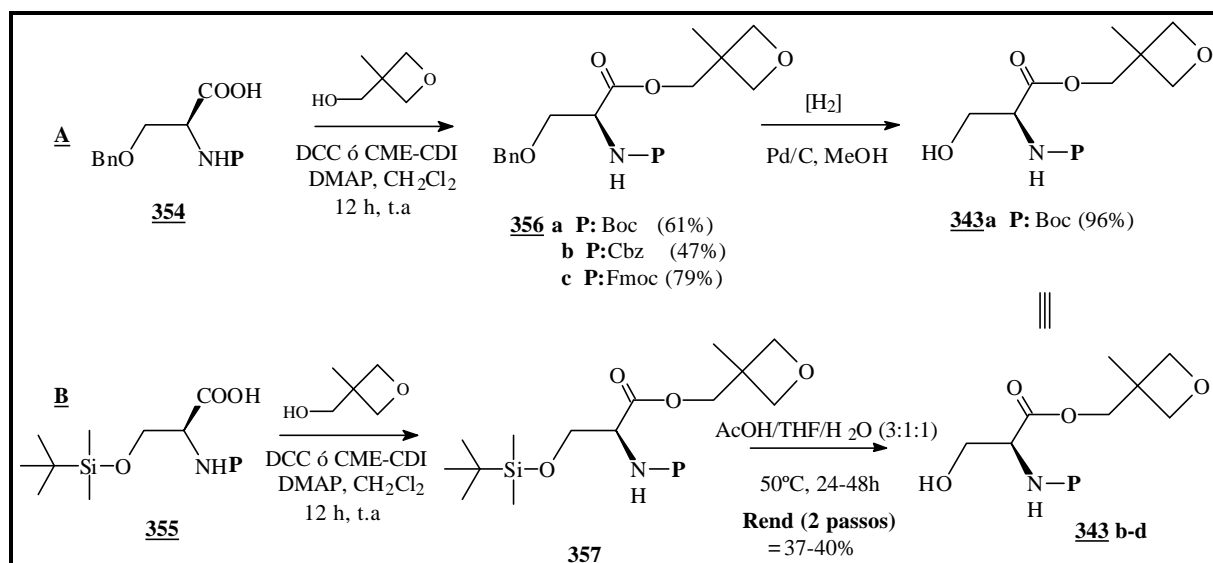
Una vegada s'ha disposat d'L-serina convenientment *N*-protegida-*O*-sililada ó *O*-benzilada, s'ha portat a terme l'esterificació amb alcohol **353** utilitzant diciclohexilcarbodiimida (DCC) i una quantitat catalítica de DMAP en diclorometà anhidre.<sup>285</sup> El tractament posterior amb AcOH/THF/H<sub>2</sub>O (3:1:1)<sup>282</sup> (pels èters de silici) ó una hidrogenòlisi amb Pd/C<sup>283</sup> (pels èters benzílics) ha permès obtenir els corresponents ésters oxetànics *N*-protegits amb rendiments moderats (~ 40%) (**Esquema 2.131, Taula 2.27**).

**Taula 2.27.- Síntesi d'ésters oxetànics 343.**

Éster oxetànic		Mètode	Rendiment <sup>a</sup>	[ <b>a</b> ] <sub>D</sub> <sup>20</sup> en AcOEt	P.f.
<b>343a</b>	P = BOC	A	58%	-14.9° (c = 1.00)	oli
<b>343b</b>	P = Cbz	B	40%	-10.21° (c = 1.06)	49-50°C
<b>343c</b>	P = Fmoc	B	37%	-6.2° (c = 1.03)	97-99°C
<b>343d</b>	P = Pht	B	40%	--	oli

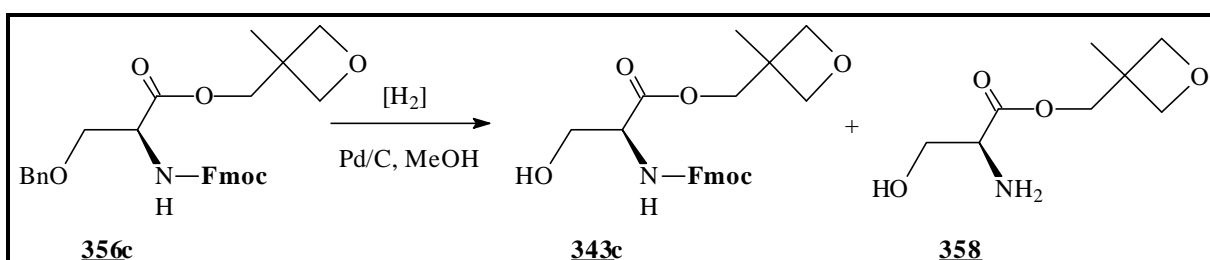
<sup>a</sup>Producte pur aïllat.





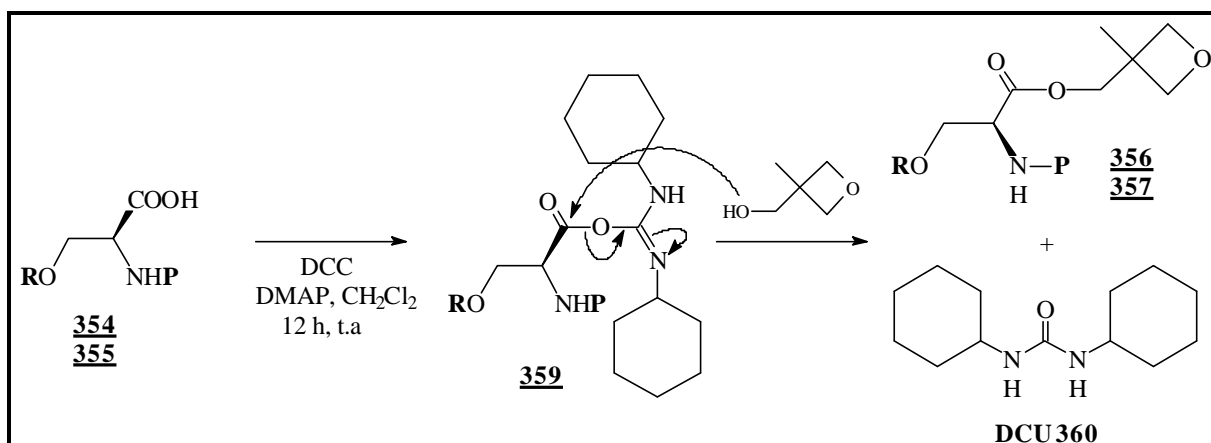
**Esquema 2.131.-** Reaccions d'esterificació i d'*O*-desprotecció.

Cal esmentar que en el cas de l'*N*-Fmoc-*O*-Bn éster **356c**, el trencament de l'èter benzílic mitjançant una hidrogenòlisi amb Pd/C no ha conduït a l'hidroxiéster esperat **343** sinó que ha donat lloc a una barreja de productes (**Esquema 2.132**). Aquest fet es deu a que el grup protector Fmoc és sensible a condicions d'hidrogenòlisi, essent pràcticament impossible evitar la presència de quantitats considerables de l'adducte *N*-desprotegit en el cru de reacció (fins i tot utilitzant catalitzadors enverinats).<sup>286</sup>



**Esquema 2.132.-** Hidrogenòlisi d' *N*-Fmoc-*O*-Bn éster oxetànic.

També cal mencionar que en els experiments d'esterificació portats a terme utilitzant el procediments usual amb DCC, la urea **360** (DCU) que s'obté de subproducte ha estat molt difícil d'eliminar fins i tot per cromatografia en columna (**Esquema 2.133**). El problema de la presència de DCU és que impedeix que el reordenament posterior amb  $\text{BF}_3 \cdot \text{EtOEt}$  per obtenir l'ortoéster bicíclic objectiu **344** tingui lloc correctament.

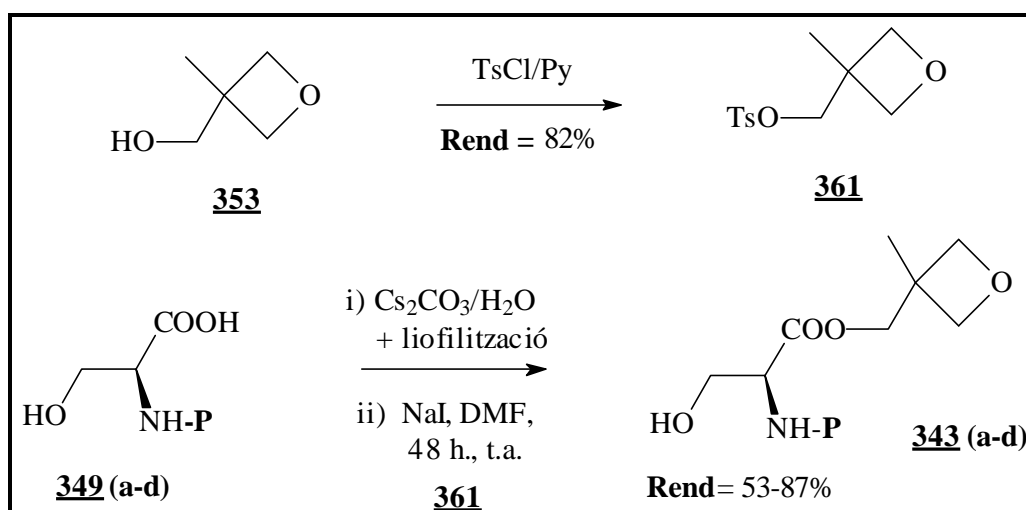


Esquema 2.133.- Reacció d'esterificació amb DCC.

Per solucionar aquest problema, en la majoria d'esterificacions s'ha utilitzat la carbodiimida CME-CDI, que presenta l'avantatge que la urea generada de és soluble en aigua. Conseqüentment, amb un rentat aquós es pot eliminar aquest subproducte evitant qualsevol interferència en el següent pas de reacció.<sup>287</sup>

En el transcurs d'aquests experiments, *Lajoie i col·laboradors* han publicat un estudi on es detalla una síntesi alternativa d'èsters oxetànics amb alts rendiments mitjançant una reacció de substitució nucleofílica.<sup>288</sup> Aquest procediment evita la protecció de la cadena lateral hidroxílica i permet sintetitzar èsters oxetànics a gran escala.

L'aplicació d'aquest mètode al cas aquí plantejat ha donat els resultats descrits a l'**Esquema 2.134** i a la **Taula 2.29**.



Esquema 2.134.- Síntesi d'èsters oxetànics per reaccions de substitució nucleofílica.

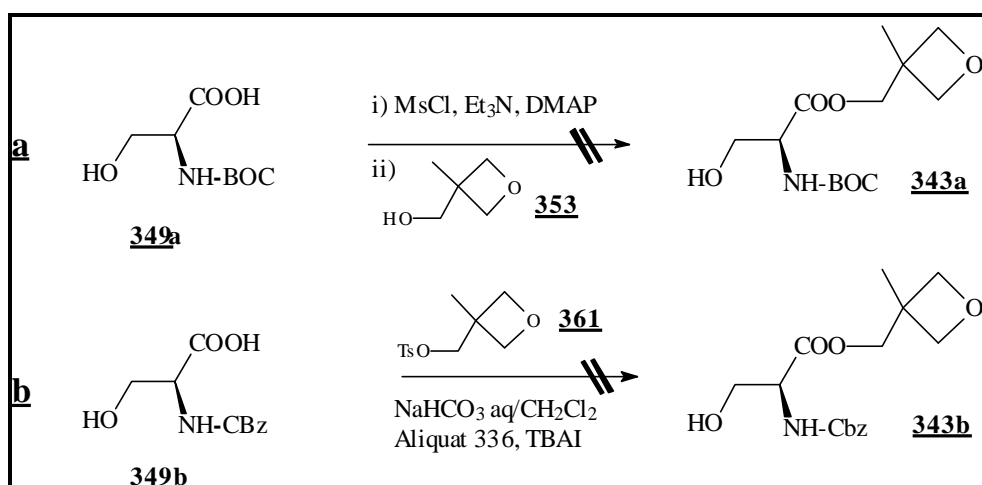
Taula 2.28.- Síntesi d'èsters oxetànics **343**.

	Éster oxetànic	Rendiment <sup>a</sup>
<b>343a</b>	P = BOC	58%
<b>343b</b>	P = Cbz	81%
<b>343c</b>	P = Fmoc	53%
<b>343d</b>	P = Pht	87%

<sup>a</sup>Producte pur aïllat.

El tractament d'L-serina *N*-protegida **349** amb una solució aquosa de carbonat de cesi i la posterior liofilització durant 12-24 h ha donat lloc als corresponents carboxilats de cesi en forma d'espuma blanca. Aquestes sals s'han suspès en DMF i s'han tractat amb NaI i 3-metil-3-(toluensulfoniloximetil)oxetà **361** (prèviament sintetitzat per tractament d'alcohol **353** amb clorur de tosil i piridina segons l'Esquema 2.134). L'agitació de les solucions durant 48 a t.a. sota argó ha donat lloc als corresponents ésters oxetànics amb rendiments de moderats a bons (53-87%).

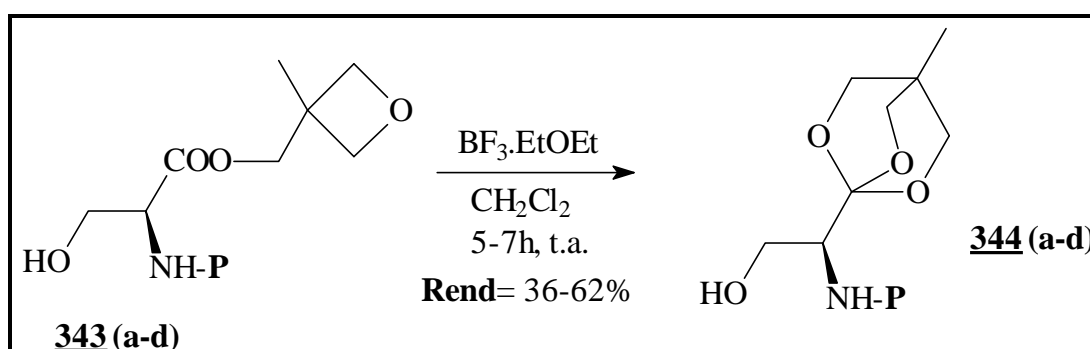
Intents d'esterificació directa d'L-serina *N*-protegida **349** segons altres procediments han donat lloc a la formació de barreges complexes en tots els casos. Els dos procediments alternatius estudiats es descriuen a l'Esquema 2.135.



Esquema 2.135.- Alternatives sintètiques d'èsters oxetànics.

1. Activació de l'àcid carboxílic amb clorur de mesil i Et<sub>3</sub>N a -30°C i tractament "in situ" amb l'alcohol oxetànic **353** en presència de quantitats catalítiques de 4-DMAP.<sup>289</sup>
2. Reacció amb tosil oxetà **361** en una barreja bifàsica CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/solució saturada d'NaHCO<sub>3</sub> utilitzant un reactiu de transferència de fase (Aliquat 336).<sup>290</sup>

El tractament dels ésters oxetànics **343** amb quantitats catalítiques de BF<sub>3</sub>.EtOEt segons l'Esquema 2.136 ha permès obtenir els ortoésters bicíclics **344** amb rendiments moderats (36-62%) (Esquema 2.136, Taula 2.29).



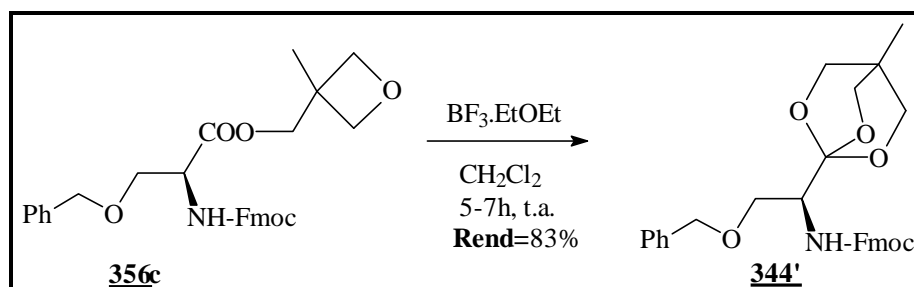
Esquema 2.136.- Síntesi d'ortoésters bicíclics a partir d'ésters oxetànics.

Taula 2.29.- Síntesi d'ortoésters bicíclics **344**.

Compost	Rendiment <sup>a</sup>	[ <b>a</b> ] <sub>D</sub> <sup>20</sup> en AcOEt	P.f.
<b>344a</b> P = BOC	41%	-41.0° (c = 1.02)	oli
<b>344b</b> P = Cbz	62%	-24.3° (c = 0.94)	oli
<b>344c</b> P = Fmoc	36%	-20.6° (c = 0.99)	144-146°C
<b>344d</b> P = Pht	40%	-55.35° (c = 1.03)	175-176°C

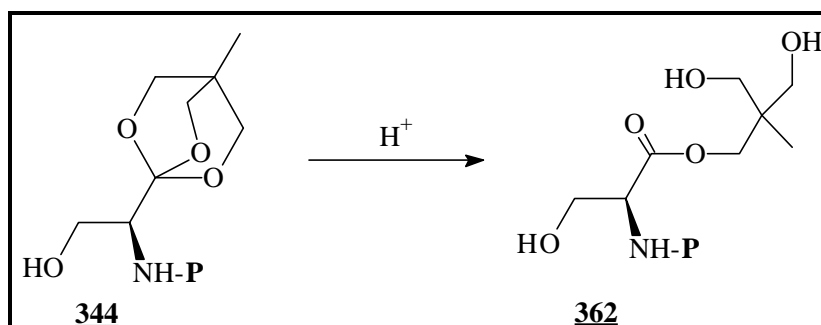
<sup>a</sup>Producte pur aïllat.

El mètode de formació d'ortoésters per tractament d'ésters oxetànics amb quantitats catalítiques de BF<sub>3</sub>.EtOEt també s'ha assajat amb l'éster oxetànic *N*-fmoc-*O*-benzilal **356c**. En aquest cas, també s'ha produït el reordenament de forma correcte però amb un rendiment marcadament superior (83%) als exemples **344** que presentaven el grup hidroxil lliure (Esquema 2.137).



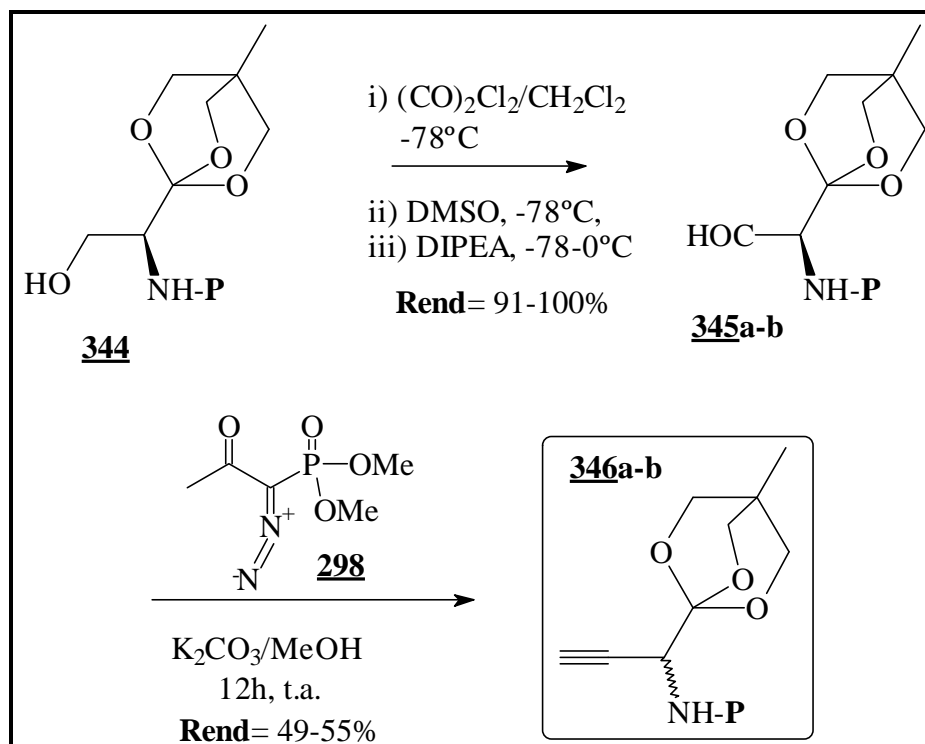
**Esquema 2.137.-** Síntesi de l'ortoèster *N*-Fmoc-*O*-benzilal **344'**.

La comunicació personal amb *Lajoie i col·laboradors* ha posat de manifest que per obtenir rendiments importants dels ortoèsters **344** és estrictament necessari que la concentració de  $\text{BF}_3$  estigui entre 2-5% molar i que tant el dissolvent com el material utilitzats siguin absolutament anhidres. Concentracions superiors o temps de reacció llargs donen com a resultat percentatges molt importants dels dihidroxièsters **362** fruit de l'obertura de l'anell bicíclic catalitzada per àcid (**Esquema 2.138**).



**Esquema 2.138.-** Obertura d'ortoèsters catalitzada per àcids.

La posterior oxidació d'*Swern* dels ortoèsters **344** amb clorur d'oxalil i DMSO a  $-78^\circ\text{C}$  ha donat lloc als corresponents aldehids **345** que s'han utilitzat sense major purificació en el següent pas de reacció (**Esquema 2.139**). Per a l'oxidació d'*Swern* anterior és estrictament necessari que el clorur d'oxalil utilitzat (així com tot el material i dissolvents) no estigui gens hidrolitzat. La mínima presència d' $\text{HCl}$  ocasiona la obertura de tot el material de partida.



Esquema 2.139.- Síntesi d'aldehids mitjançant l'oxidació d'*Swern*.

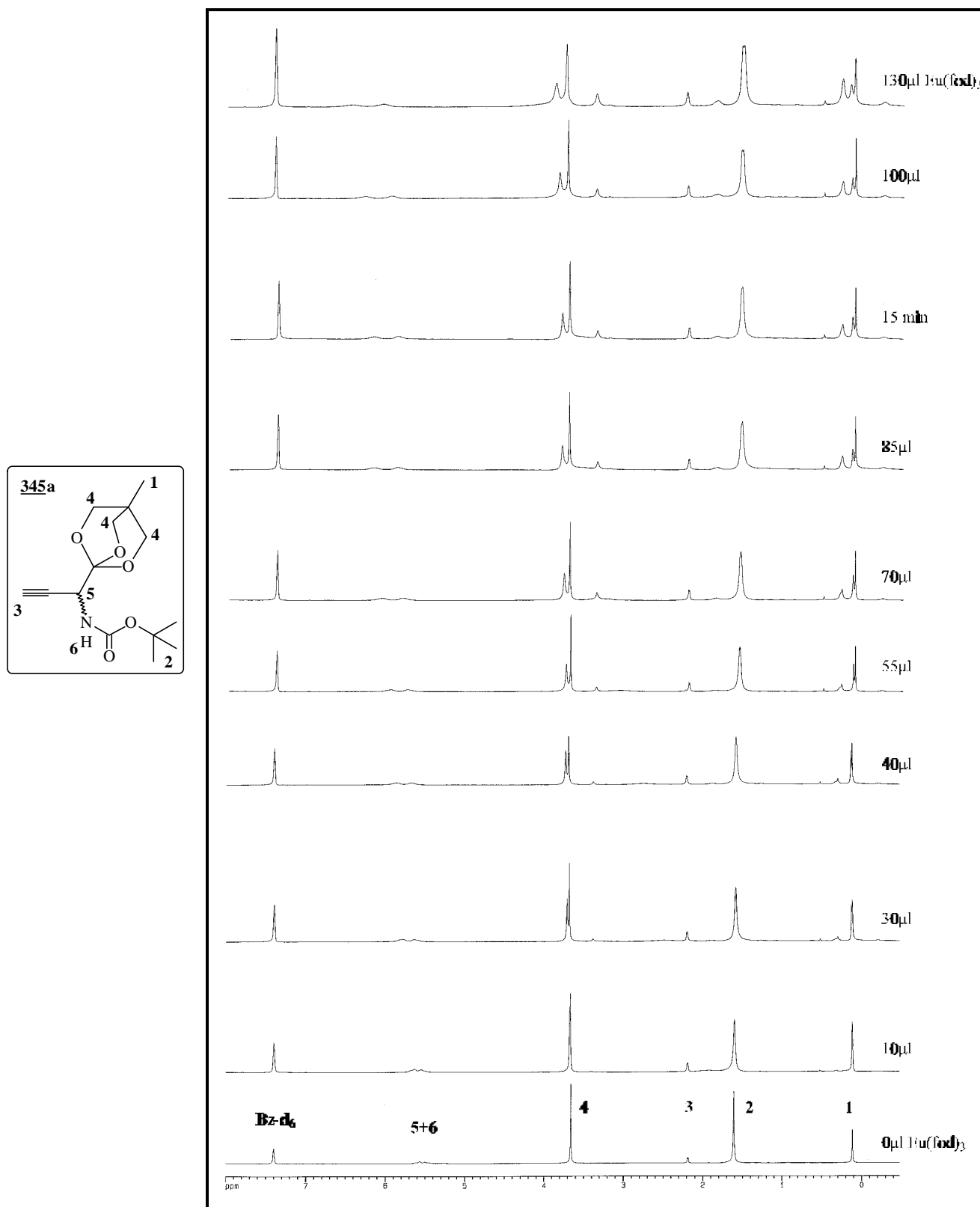
La reacció tipus *Horner-Wadsworth-Emmons* (descrita al **punt 2.4.2.1**) sobre els aldehids **345** ha conduït als corresponents alquins **346** amb els rendiments descrits a la **Taula 2.30**.<sup>221</sup>

Taula 2.30.- Síntesi d'aldehids i alquins amb la funcionalitat ortoéster.

Compost	Rendiment	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ en MeOH	P.f.
<b>345a</b>	91% <sup>a</sup>	--	oli
<b>345b</b>	100% <sup>a</sup>	--	oli
<b>346a</b>	49% <sup>b</sup>	-3.47° (c = 1.04)	104-105°C
<b>346b</b>	55% <sup>b</sup>	-5.81° (c = 1.04)	125-126°C

<sup>a</sup>Rendiment del cru. <sup>b</sup>Producte pur aïllat.

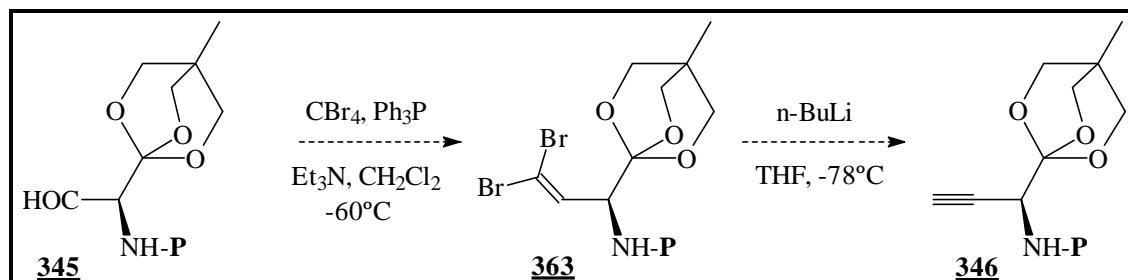
La puresa òptica dels alquins sintetitzats s'ha determinat utilitzant d' $\text{Eu}(\text{fod})_3$  seguint el procediment descrit a la **part experimental**.<sup>273</sup> Els resultats d'aquests experiments han confirmat la presència de quantitats pràcticament equimolars de dos enantiòmers en cadascuna de les mostres dels alquins analitzats (**Figura 2.19**).



**Figura 2.19.-** Determinació de la puresa òptica de **344a** mitjançant estudis de  $^1\text{H-NMR}$  emprant  $\text{Eu}(\text{fod})_3$  com a reactiu de desplaçament quirals.

Durant la reacció tipus *Horner-Wadsworth-Emmons* s'ha produït l'epimerització total del centre estereogènic dels alquins **346** deguda a la presència d'un protó potencialment acídic. Tot i això, cal dir que aquest procediment no ha estat perfectament optimitzat.

Una possible solució al problema d'epimerització podria consistir en sintetitzar els alquins **346** utilitzant el mètode de *Corey-Fuchs* amb  $\text{CBr}_4$  i  $\text{Ph}_3\text{P}$  descrit a l'**Esquema 2.140**.<sup>255,275</sup>



**Esquema 2.140.**- Possible síntesi d'alquins utilitzant el mètode de *Corey-Fuchs*.

Per tal de conèixer la raó del procés d'epimerització sofert en el transcurs de la reacció de formació de l'alquí **346a**, s'ha portat a terme un estudi teòric a nivell semiempíric AM1 on s'ha comparat l'acidesa relativa dels productes de partida i final de la reacció tipus *Horner-Wadsworth-Emmons*. S'han comparat les estructures que intervenen quan la mateixa reacció té lloc sobre els al·dehids **345** (que presenten la funcionalitat ortoèster) amb les que intervenen quan s'utilitza l'al·dehid de *Garner* **285**, on l'alquí final que s'obté (**286**) és òpticament pur.

Per l'estudi teòric s'han utilitzat geometries obtingudes mitjançant estudis de difracció de raigs X i que han estat optimitzades mitjançant un mètode semiempíric AM1<sup>304</sup> per tal de verificar que constitueixen un mínim energètic en fase gas.

Cal precisar que només ha interessat conèixer quins dels productes estudiats són més acídics però sense obtenir valors absoluts, ja que, com és conegut, és molt complicat obtenir valors absoluts d'acidesa mitjançant càlculs teòrics. Així doncs, s'han calculat les energies de cadascuna de les estructures neutres i també dels anions resultants de la seva desprotonació. Quan més elevada sigui la diferència entre aquests valors és d'esperar que menys acídica serà el compost estudiat. Val a dir que els resultats obtinguts d'aquesta manera s'han de considerar únicament qualitius i orientatius. Per obtenir resultats qualitius caldrien nivells de càlcul més avançats així com tenir en compte l'efecte del solvent.

Tot i les precisions anteriors, en els valors presentats a la **Figura 2.20** es pot observar que:



1. En el cas dels aldehids, l'acidesa de l'aldehid de *Garner* **285** i del l'aldehid **345a** hauria de ser molt similar ja que les diferències energètiques entre la forma neutre i l'anió són molt similars (-30.0 i -29.2 Kcal/mol respectivament). L'aldehid **345b**, en canvi, és potencialment més acídic (-24.1 Kcal/mol) que els dos compostos anteriors.
2. En el cas dels alquins és pot observar una major diferència entre el compost **286** derivat de l'aldehid de *Garner* i els alquins **346a** i **346b**. Aquestes dues darreres estructures són potencialment més acídiques que l'alquí **286** (3.0 i 6.9 Kcal/mol respectivament) i, a l'igual que en el cas dels aldehids, l'estructura amb el grup protector Cbz és més acídica que la que presenta el grup protector BOC.
3. Si es comparen les diferències energètiques dels diferents compostos estudiats, es pot observar que en el cas dels aldehids són menors (24-30 Kcal/mol) que en el cas dels alquins (36-43 Kcal/mol). Per aquest motiu sembla possible que el procés d'epimerització tingui lloc al posar en contacte l'aldehid amb una base. Si fos així, però, l'alquí **286** també s'hauria d'obtenir en forma racèmica (ja que s'obté amb les mateixes condicions experimentals que els alquins **346a** i **b**) i s'obté òpticament pur. Una possible explicació d'aquest fet cal buscar-la en l'efecte del solvent: en la reacció tipus *Horner-Wadsworth-Emmons*, el metanol (dissolvent polar pròtic) que s'utilitza com a dissolvent podria estabilitzar més els anions derivats de les estructures **345** fent-les potencialment més acídiques. Caldria però un estudi teòric més profund utilitzant mètodes discrets i/o continus per tal de confirmar o refusar aquesta possibilitat.

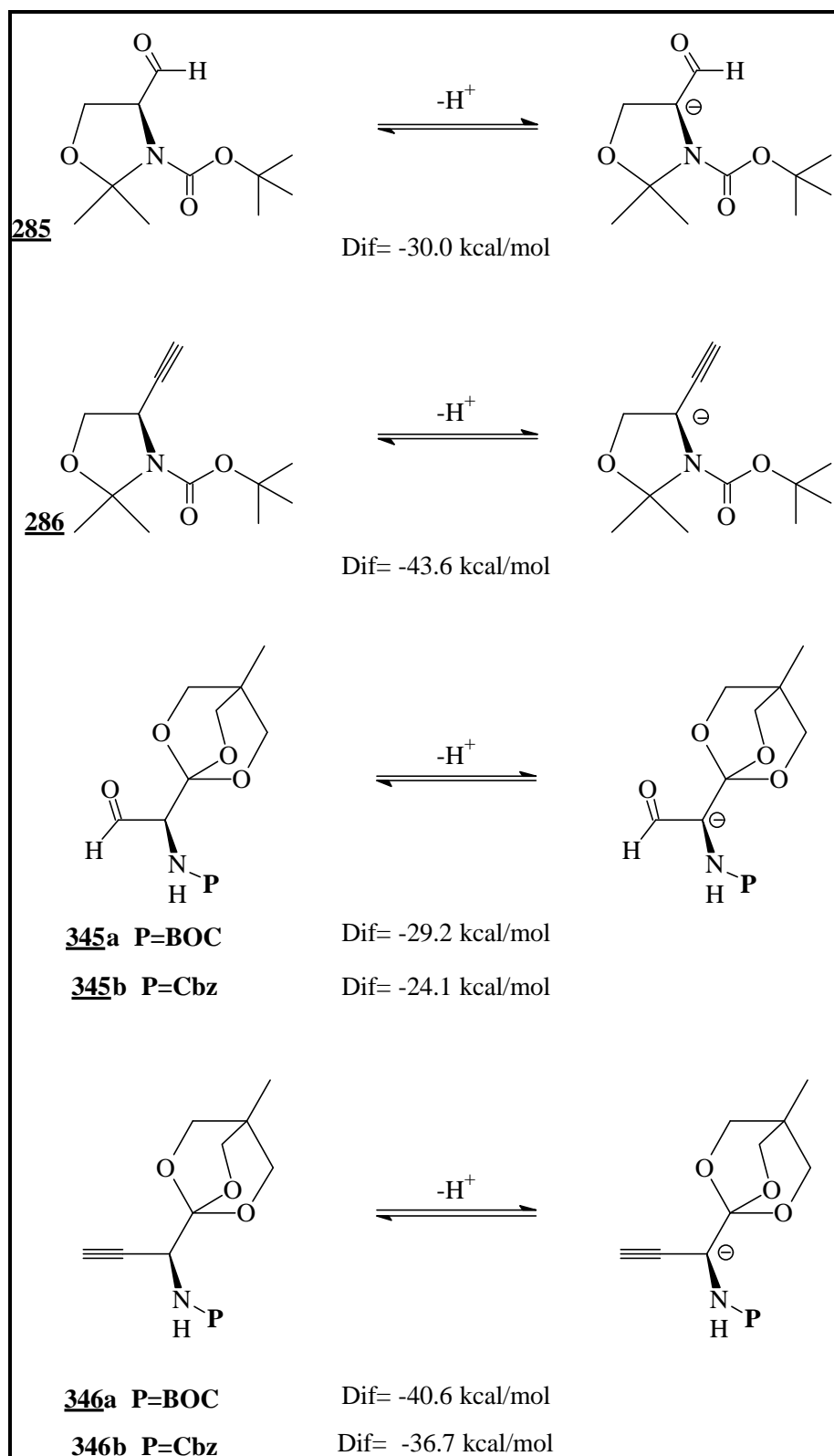


Figura 2.20.- Resultats de l'estudi teòric AM1.

Tot i el problema anterior, els alquins **346a-b** són estructures molt interessants, ja que, de forma similar a l'alquí **225** derivat de l'aldehid de *Garner*, poden ser utilitzats com a "building-blocks" en la síntesi d'un gran nombre de compostos de possible interès farmacològic:

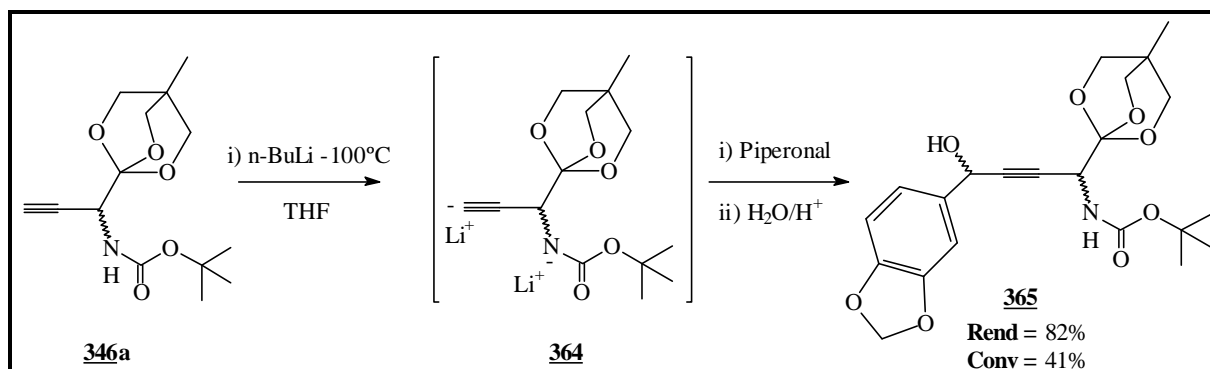
1. Síntesi d'etnilglicines. El C sp terminal pot ser funcionalitzat de diferents maneres:

- Reaccions d'alquilació amb n-BuLi i halurs d'alquil.<sup>237,221</sup>
- Acoblaments catalitzats per Pd (*Heck*<sup>291</sup> i *Larock*<sup>292</sup>).

2. Síntesi de cetones acetilèniques. Aquest tipus de compostos poden donar origen a tot un seguit d'heteroarilglicines ja descrites al **punt 2.4.3**.

Així doncs, tot i saber que es treballa amb una barreja racèmica, s'ha portat a terme la síntesi de la cetona acetilènica **347** per tal de detectar la possible presència d'algun altre tipus de dificultat sintètica.

Així doncs, el tractament de l'alquí **346a** amb n-BuLi i la posterior reacció amb piperonal ha donat lloc a l'alcohol propargílic **365** (**Esquema 2.141**). En el cas de l'alquí **346b**, no s'ha obtingut l'alcohol esperat molt possiblement degut a la presència de protons benzílics potencialment acídics en el grup protector.

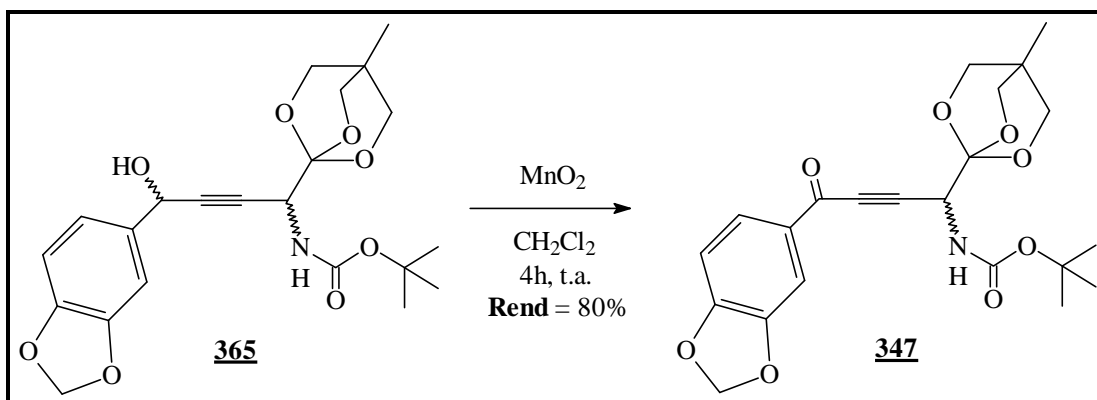


**Esquema 2.141.-** Síntesi d'alcohol propargílic **365** amb la funcionalitat ortoéster.

Cal destacar que, si bé el rendiment de la reacció de síntesi de l'alcohol propargílic **365** ha estat elevat (82%), el grau de conversió és baix (41%). L'explicació d'aquest fet cal trobar-la en els problemes de solubilitat que s'originen al formar-se l'intermedi dianiònic **364**. Després de 6h de

reacció a  $-100^{\circ}\text{C}$ , 2h a  $-45^{\circ}\text{C}$  i evolució fins temperatura ambient només ha reaccionat un 59% de l'alquí inicial **346a**. Una possible solució a aquest problema podria consistir en utilitzar clorur d'isopropilmagnesi enlloc d' $n\text{-BuLi}$ , doncs les sals de magnesi en principi són més solubles en THF que les de liti.

El posterior tractament de l'alcohol propargílic **365** amb una suspensió d' $\text{MnO}_2$  en diclorometà ha donat lloc a la corresponent cetona acetilènica amb un 80% de rendiment (**Esquema 2.142**).<sup>204</sup> En el cas descrit s'ha utilitzat  $\text{MnO}_2$  enlloc d'IBX (**Esquema 2.98**) per tal d'evitar problemes d'obertura de l'anell bicíclic per l'acidesa del reactiu ( $\text{p}K_{\text{a}} < 4$ ).<sup>240</sup>



**Esquema 2.142.-** Síntesi de la cetona acetilènica **347** per oxidació de l'alcohol propargílic **365**.

Així doncs, mitjançant aquest procediment es poden obtenir cetones acetilèniques (en forma de barreja racèmica) que podran ser utilitzats en futurs projectes per a la síntesi de noves heteroarilglicines seguint el procediment descrit anteriorment a l'**Esquema 2.125**.

**2.5.- ALTRES APLICACIONS DELS “BUILDING-BLOCKS” QUIRALS (4S)-4-BENZIL-1-(TERC-BUTIL)IMIDAZOLIDIN-2-ONA (111), ALQUÍ (286) I CETONES ACETILÈNIQUES (287).**

---

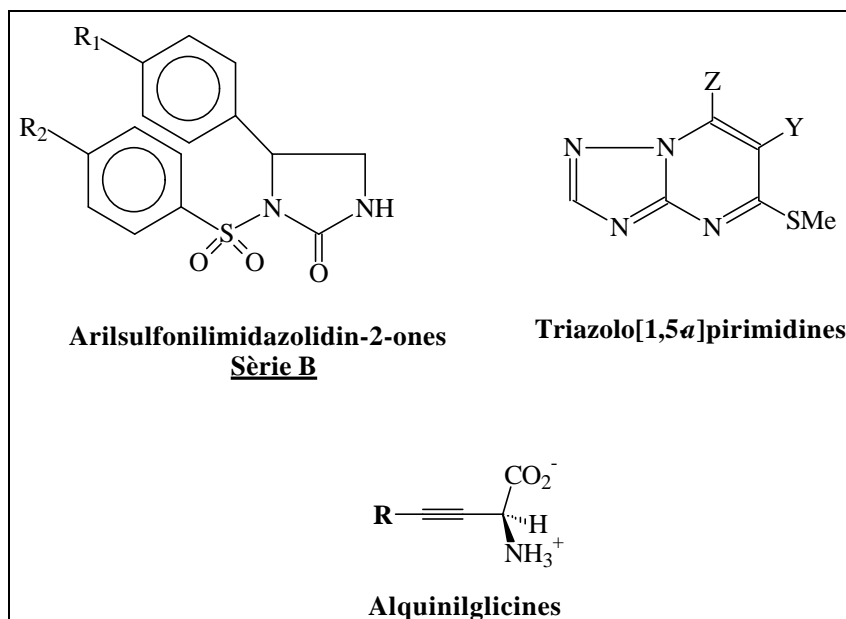
<b>2.5.1 SÍNTESI DE L’ANÀLEG (4S)-4-BENZIL-1-(<i>terc</i>-BUTIL)-3-(4-METILFENILSULFONIL)IMIDAZOLIDIN-2-ONA (368).....</b>	<b>194</b>
2.5.1.1 Resultats.....	195
<b>2.5.2 PIRIMIDINES FUSIONADES: SÍNTESI DE TRIAZOLO[1,5-<i>a</i>]PIRIMIDINES.</b>	<b>196</b>
<b>2.5.3 SÍNTESI D’ETINILGLICINES. ....</b>	<b>203</b>

## 2.5 ALTRES APLICACIONS DELS “BUILDING-BLOCKS” QUIRALS (4S)-4-BENZIL-1-(*terc*-BUTIL)IMIDAZOLIDIN-2-ONA (111), ALQUÍ (286) I CETONES ACETILÈNIQUES (287).

En aquest capítol s'inclouen els experiments que s'han portat a terme de cara a la síntesi de compostos presents a la literatura que destaquen per la seva interessant activitat biològica. Les rutes sintètiques que es presenten en aquest apartat s'han dissenyat tenint en compte les metodologies desenvolupades en els capítols anteriors.

Així s'han portat a terme estudis per a l'obtenció de compostos pertanyents a tres famílies diferents (**Figura 2.21**):

1. Síntesi de arilfulfonilimidazolidin-2-ones.
2. Síntesi d'anàlegs de la tripamina.
3. Síntesi de etinilglicines.

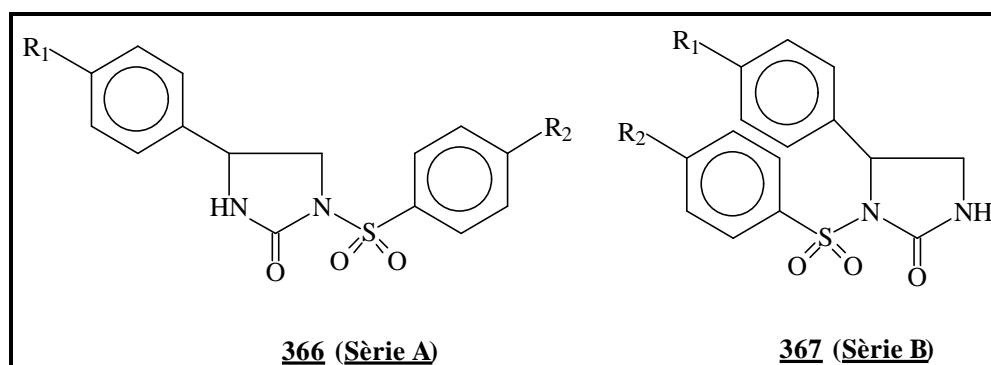


**Figura 2.21.-** Objectius sintètics.

A continuació es detallen els experiments realitzats per a la síntesi de cadascun d'aquests tipus de compostos.

### 2.5.1 SÍNTESI DE L'ANÀLEG (4S)-4-BENZIL-1-(*terc*-BUTIL)-3-(4-METILFENILSULFONIL)IMIDAZOLIDIN-2-ONA (368).

Fins aquest moment s'han descrit i patentat un gran nombre de compostos biològicament actius que incorporen urees asimètriques.<sup>293</sup> Un cas especial dins les urees el constitueixen les arilsulfonilurees<sup>294</sup>, i més concretament, les arilsulfonilimidazolidinones (interessants per la seva activitat antineoplàstica) (**Esquema 2.143**).<sup>295</sup>



**Esquema 2.143-** Estructura general de les arilsulfonilimidazolidinones.

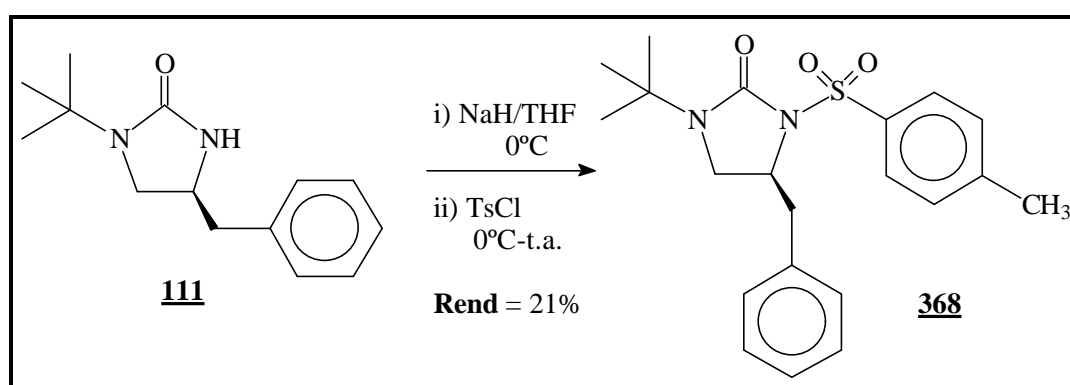
L'avaluació d'activitat antitumoral ha demostrat que la majoria dels compostos de la **sèrie A** (especialment on  $R_1=H$  i  $R_2=5$ -indolil) presenten una potent activitat contra les cèl·lules canceroses humanes d'ovari, cervell i colon. El test del mateix compost en rates (C3H/He) que presentaven adenocarcinoma mamari (MM48), ha donat com a resultats un 80-90% de supressió del creixement del tumor en dosis de 300mg/kg/dia.

Els compostos de la **sèrie B** també presenten una important activitat antitumoral, però no amb el mateix grau d'efectivitat que els de la **sèrie A**. Sembla ser que aquesta diferència en l'activitat pot ser assignable a la posició dels grups aril, essent l'estructura més activa aquella amb els restes aromàtics el més separats possible. És imprescindible mencionar que en els treballs realitzats no es fa referència en cap moment a la configuració absoluta del centre estereogènic de l'anell que suporta el grup aromàtic, pel que no queda clar si es treballa amb barreges racèmiques o en un moment determinat té lloc una resolució d'enantiòmers.

### 2.5.1.1 RESULTATS.

Donada la importància dels compostos amb activitat antitumoral i donada la similitud de la part cíclica de les imidazolidinones de les **sèries A i B** amb l'auxiliar quiral **111** s'ha decidit utilitzar-lo per a l'obtenció d'un anàleg de les arilsulfonilimidazolidinones de la **sèrie B**.

El procediment sintètic utilitzat per a la síntesi de l'anàleg de la **sèrie B 368** ha consistit essencialment en la reacció de la sal sòdica de (4*S*)-4-benzil-1-(*terc*-butil)imidazolidin-2-ona **111**, amb clorur de tosil segons l'**Esquema 2.144**.



**Esquema 2.144** - Síntesi de (4*S*)-4-benzil-1-(*terc*-butil)-3-(4-metilfenilsulfonyl)imidazolidin-2-ona.

La reacció s'ha portat a terme en THF a 0°C, sota atmosfera inert i amb un lleuger excés del clorur de tosil. S'ha repetit dues vegades sota les mateixes condicions i deixant temps de reacció elevats (2h-2 dies), però els rendiments sempre han estat baixos ( $\cong$  20%). Tot i això, el fet que el producte de partida **111** que queda sense reaccionar no es destrueixi fa que es pugui reciclar convenientment i ser reutilitzat.

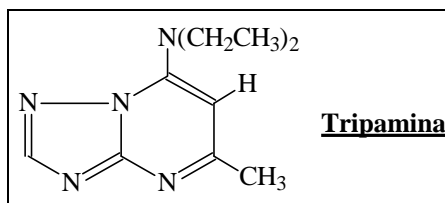
En cap moment s'ha provat d'optimitzar el rendiment, ja que només interessava obtenir la quantitat de producte suficient per a la caracterització ( $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ -RMN, MS, IR,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  i p.f.) i per poder demostrar que la síntesi d'aquest tipus de productes és viable. Cal esmentar el fet que, fins aquest moment, no s'ha trobat cap referència bibliogràfica d'*N*-sulfonilació d'amides o urees amb clorurs d'arilsulfonyl.

Així doncs, mitjançant el mètode presentat en aquestes línies es poden sintetitzar fàcilment tot un ventall d'anàlegs dels derivats antitumorals de la **sèrie B 367**.

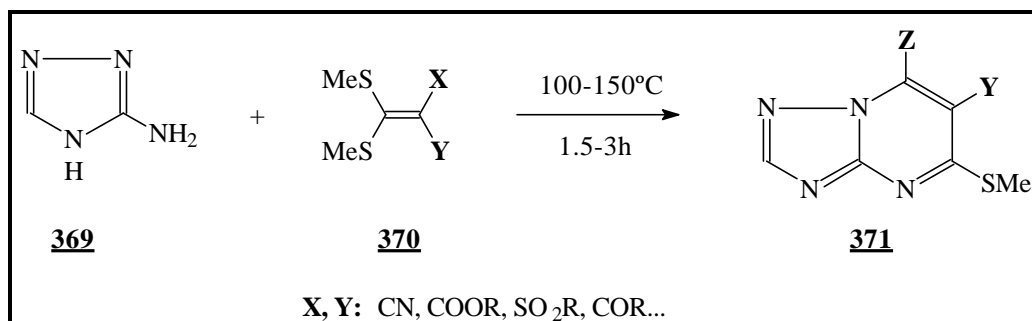


### 2.5.2 PIRIMIDINES FUSIONADES: SÍNTESI DE TRIAZOLO[1,5-*a*]PIRIMIDINES.

Les triazolo[1,5-*a*]pirimidines són compostos de considerable importància química i farmacològica.<sup>296</sup> Concretament la **tripamina** (7-(*N,N*-dietilamino)-5-metil-*s*-triazolo[1,5-*a*]pirimidina) sintetitzada per *Tenor i Ludwig*<sup>297</sup>, s'utilitza clínicament com a dilatador coronari.



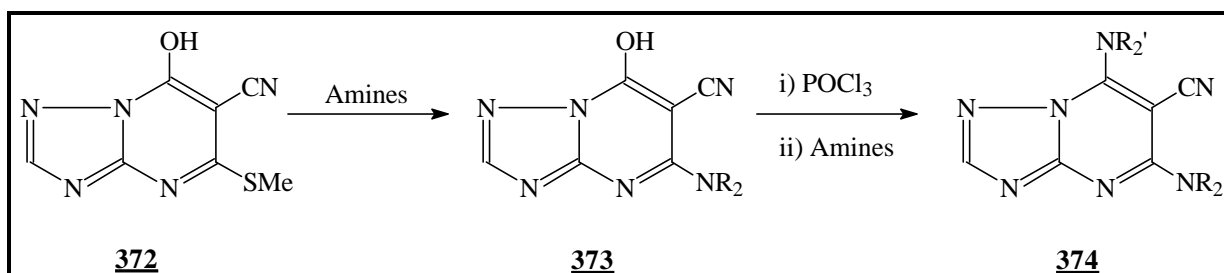
Fins aquest moment per a la síntesi d'aquest compostos s'han utilitzat cetenes ditiocetals funcionalitzades apropiadament (amb substituents ciano, éster, cetones, sulfonil, piridini...) i 3-amino-1,2,4-triazol segons l'**Esquema 2.145**.<sup>168b</sup>



**Esquema 2.145.-** Síntesi de triazolo[1,5-*a*]pirimidines **371** a partir de cetenes ditiocetals **370**.

Els compostos sintetitzats segons l'esquema anterior presenten l'avantatge que poden ser funcionalitzats posteriorment en diferents posicions segons l'**Esquema 2.146**.<sup>168b</sup>

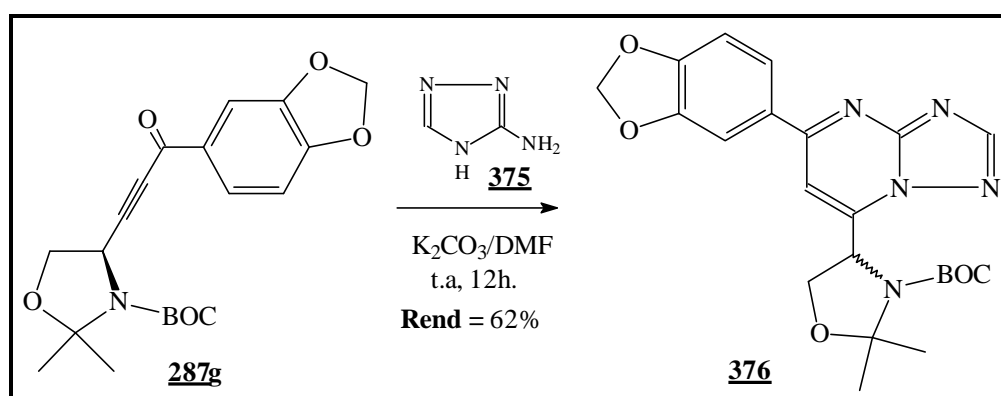
1. Per desplaçament directe del grup metilsulfur amb diferents nucleòfils nitrogenats.
2. Per tractament amb POCl<sub>3</sub> i posterior desplaçament del clorur amb nucleòfils nitrogenats.



**Esquema 2.146.-** Funcionalització de triazolo[1,5-*a*]pirimidines.

Donades les importants aplicacions de les triazolo[1,5-*a*]pirimidines, dins el nostre grup de Química Orgànica de la Universitat de Girona s'ha portat a terme la síntesi del compost **376** utilitzant la metodologia basada en ciclocondensacions entre cetones acetilèniques i diferents nucleòfils presentada al **Capítol 2.4**.

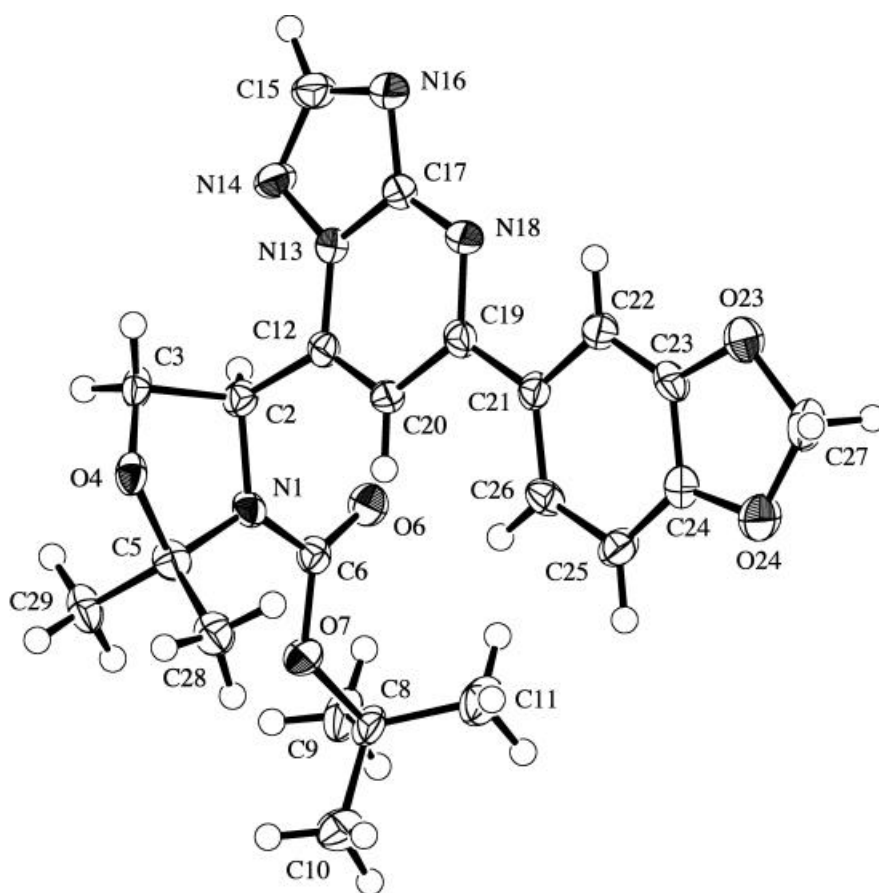
En el present cas, la reacció entre la cetona acetilènica **287g** i 3-amino-1,2,4-triazol **375** en presència de carbonat potàssic i amb DMF com a dissolvent ha conduït a la pirimidina fusionada esperada **376** amb un rendiment del 62% (després de purificació cromatogràfica) i en forma de sòlid blanc de **p.f.**= 216-216.5°C (**Esquema 2.147**).



**Esquema 2.147.-** Síntesi de la triazolo[1,5-*a*]pirimidina **376** per reacció entre 3-amino-1,2,4-triazol **375** i la cetona acetilènica **287g**.

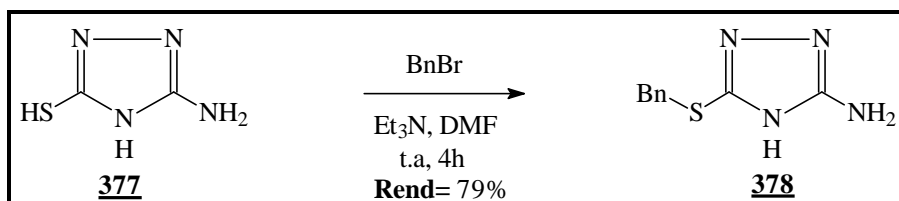
L'elucidació estructural de la triazolo[1,5-*a*]pirimidina **376** s'ha portat a terme mitjançant estudis de RMN, espectroscòpies d'FT-IR i masses i anàlisi elemental. L'estructura proposada s'ha confirmat inequívocament a través d'experiments de difracció de raigs X (**Figura 2.22**). Malauradament, les dades cristal·logràfiques de l'estructura **376** han confirmat les previsions inicials segons les quals l'estructura resultant de la ciclocondensació amb 3-amino-1,2,4-triazol

**375** havia de ser racèmica, doncs la mateixa reacció amb altres nucleòfils com ara amidines també han comportat epimerització del centre estereogènic. Aquest fet confirma que les reaccions de ciclocondensació entre cetones acetilèniques **287** i nucleòfils de marcada basicitat impliquen l'epimerització pràcticament total del centre estereogènic present en els heterocicles finals (en aquest cas, en la triazolo[1,5-*a*]pirimidina fusionada **376**).

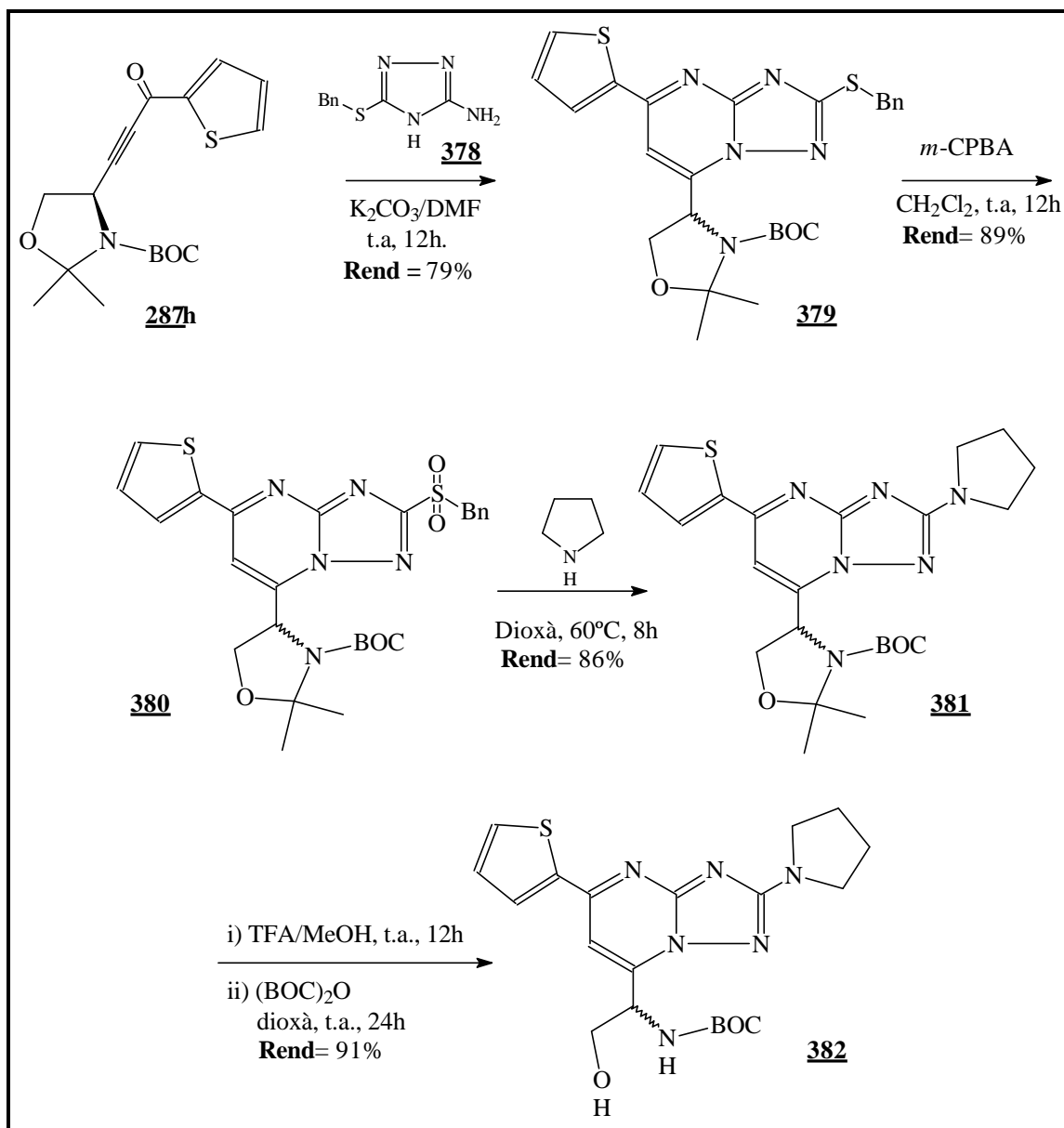


**Figura 2.22.-** ORTEP-PLOT de la triazolo[1,5-*a*]pirimidina **376**.

Donat el bon resultat obtingut en la síntesi de la triazolo[1,5-*a*]pirimidina **376** per condensació entre la cetona acetilènica **287g** i el triazol **375**, s'han portat a terme altres experiments per tal d'obtenir aquest tipus de compostos però encara més funcionalitzats. Per aquests experiments s'ha utilitzat el mercaptoaminotriazol *S*-alquilat **378** (**Esquema 2.148**).



**Esquema 2.148.-** Reacció d'*S*-alquilació del triazol **377**.



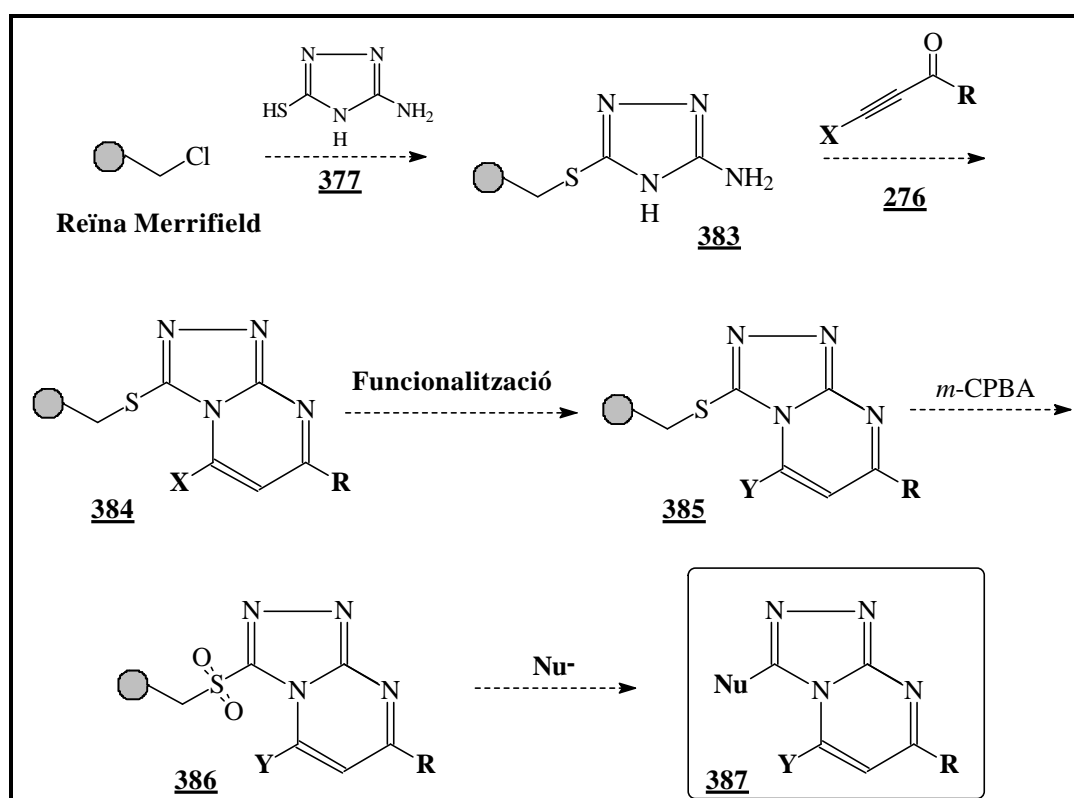
**Esquema 2.149.-** Síntesi de triazolo[1,5-*a*]pirimidines altament funcionalitzades mitjançant reaccions de desplaçament nucleofílic.

Com es pot observar a l'**Esquema 2.149**, la condensació entre la cetona **287h**<sup>a</sup> i el triazol **378** ha donat lloc a la triazolo[1,5-*a*]pirimidina **379** amb un rendiment del 79% després de purificació cromatogràfica. La posterior oxidació del grup benzilsulfur amb *m*-CPBA ha conduït a la sulfona **380** (Rend= 89%) que pot ser desplaçada mitjançant diferents nucleòfils.<sup>298</sup> En l'exemple que aquí es descriu, el tractament amb pirrolidina en dioxà a 60°C durant 8 h ha donat lloc al compost **381** de forma neta i amb un rendiment elevat (86%). El posterior tractament amb una barreja

<sup>a</sup> Sintetitzada per G. Cabarocas dins el nostre grup de Química Orgànica de la Universitat de Girona.

TFA/MEOH a temperatura ambient durant 12 h ha permès eliminar el grup protector àcid làbil i obrir l'anell d'oxazolidina. L'aminoalcohol lliure obtingut no s'ha aïllat i s'ha reprotègit "in situ" amb  $(\text{BOC})_2\text{O}$  per donar lloc a l'aminoalcohol *N*-protegit **382** amb un rendiment del 90% després de purificació cromatogràfica.

La importància de la metodologia desenvolupada i descrita a l'**Esquema 2.149** radica en el fet que pot ser perfectament portat a terme en fase sòlida (**Esquema 2.150**).



**Esquema 2.150.**- Possible síntesi de triazolo[1,5-*a*]pirimidines sobre suport polimèric.

---

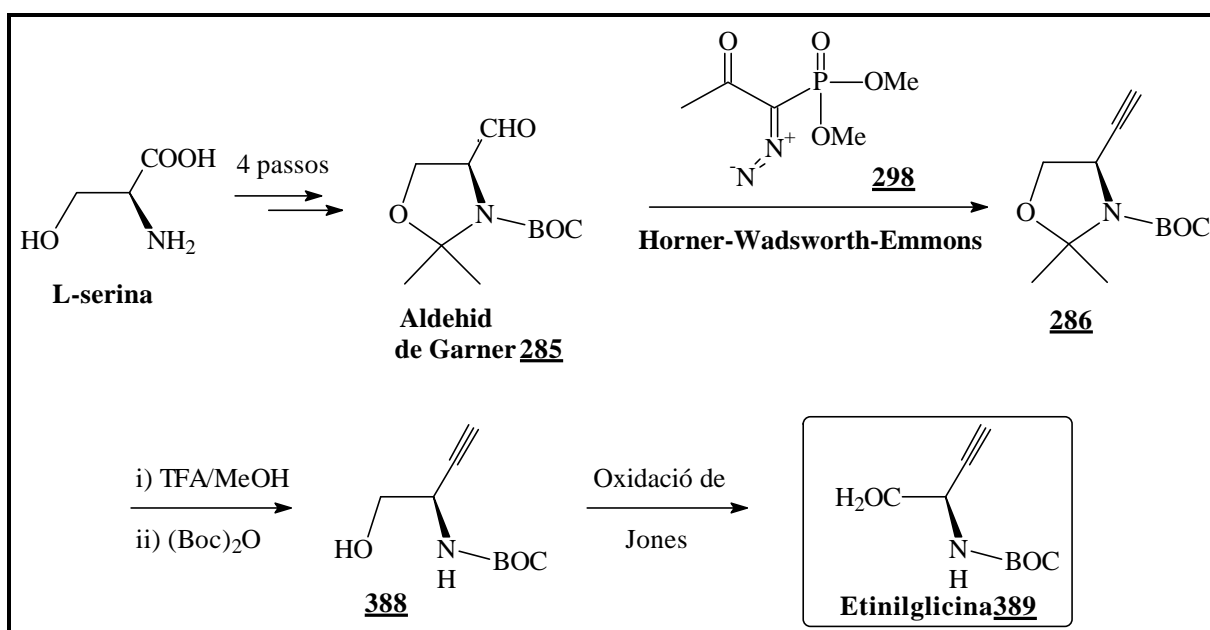
De forma anàloga a l'**Esquema 2.148**, el triazol **377** pot ser ancorat a una reïna polimèrica i pot ser utilitzat en reaccions de ciclocondensació amb diferents cetones acetilèniques. Una vegada s'han portat a terme les transformacions adients, la oxidació de la funcionalitat sulfur a la corresponent sulfona amb *m*-CPBA i el posterior desplaçament amb diferents nucleòfils<sup>256</sup> pot donar lloc a una llibreria de farmacològicament interessants triazolo[1,5-*a*]pirimidines altament funcionalitzades.

.

### 2.5.3 SÍNTESI D'ETINILGLICINES.

Com ja s'ha esmentat en capítols anteriors, els  $\alpha$ -aminoàcids  $\beta,\gamma$ -insaturats han estat àmpliament estudiats donades les seves interessants propietats biològiques.<sup>299</sup> Dins aquest tipus de compostos, els  $\beta,\gamma$ -alquínil  $\alpha$ -aminoàcids<sup>300,7</sup> representats per l'antibiòtic natural **etinilglicina (379)** constitueixen un grup de compostos poc coneguts i difícils de sintetitzar òpticament purs. Mentre que la metodologia per a l'obtenció de viniglicines s'ha anat perfeccionant, la tecnologia equivalent per a la preparació d'etinilglicines no s'ha desenvolupat donada la gran labilitat química d'aquests sistemes (tendència a la racemització i tautomeria cap als inestables  $\alpha,\beta$ -dehidroaminoàcids).<sup>301</sup>

Recentment, *Meffre i col·laboradors*<sup>221</sup> han descrit una síntesi d'etinilglicina **389** i derivats no racèmics a partir d'L-serina (**Esquema 2.151**).



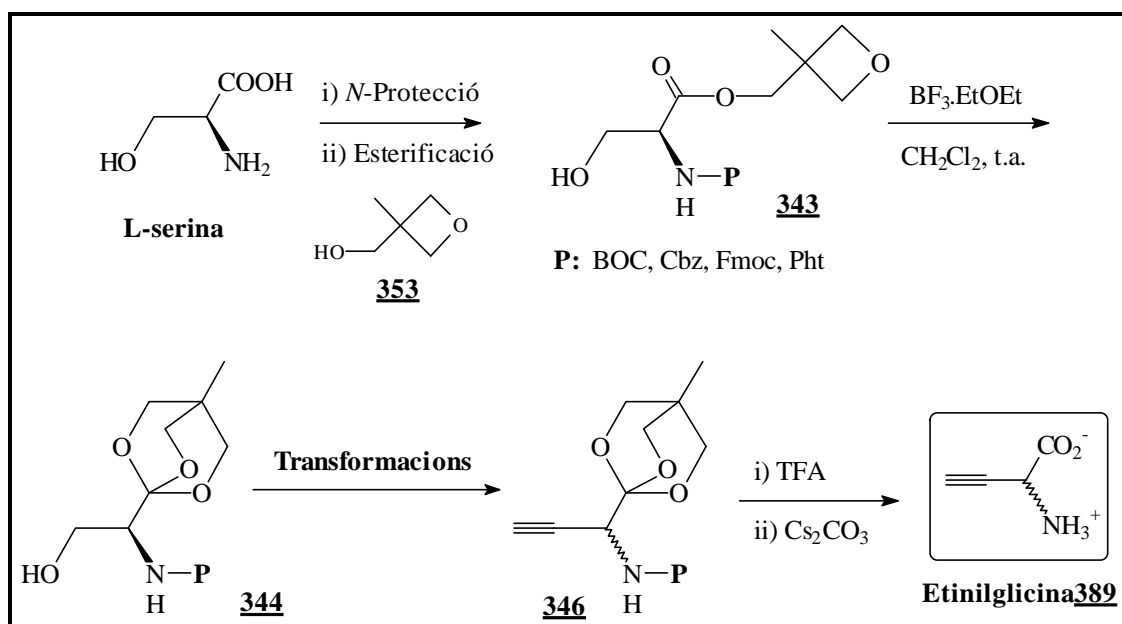
**Esquema 2.151.-** Síntesi estereocontrolada d'etinilglicina **379**.

A partir d'aldehid de *Garner* **285** s'obté l'alquí **286** mitjançant una reacció tipus Horner-Wadsworth-Emmons amb el diazocompost **298**. El posterior tractament amb TFA/MeOH dona lloc a l'obertura de l'anell d'oxazolidina i a l'eliminació del grup protector àcid làbil, que es



reintrodueix per tractament amb di-*terc*-butildicarbonat en dioxà. Finalment, l'oxidació de Jones ( $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ ) de l'aminoalcohol **388** condueix a l'etiniglicina **389** amb un rendiment del 32% i un e.e>90%..

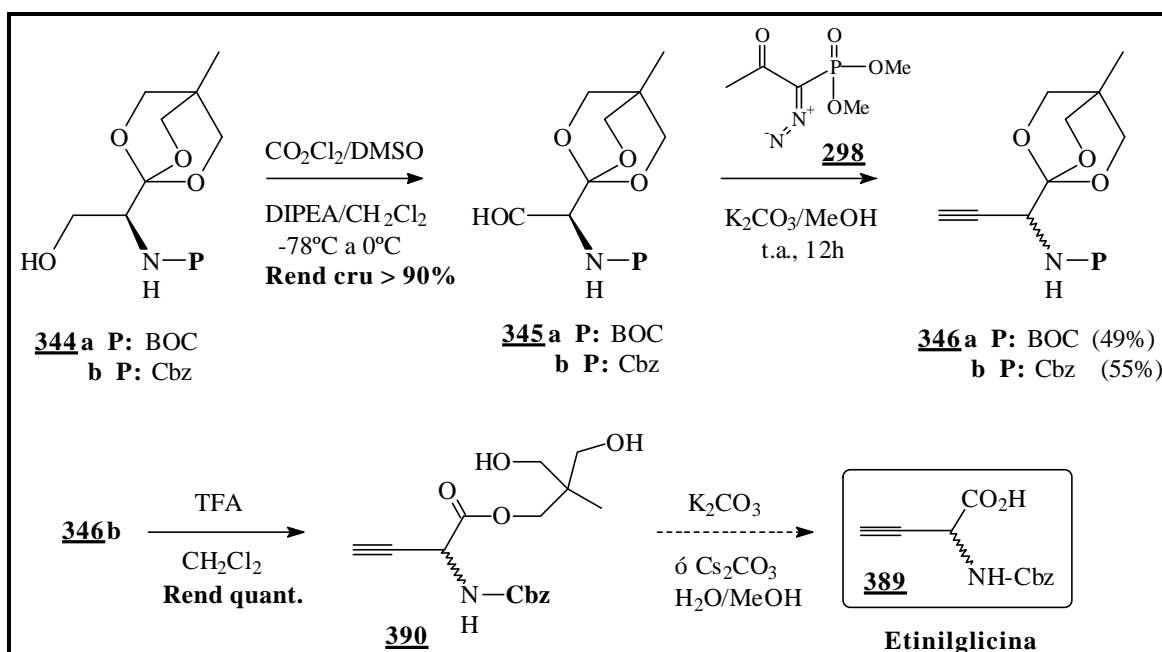
Donada la importància de l'etiniglicina (aïllada a partir del fong *Streptomyces Catenulae* l'any 1980) i dels seus derivats, en el present estudi s'ha proposat una síntesi alternativa utilitzant una nova metodologia desenvolupada dins el nostre grup de Química Orgànica de la Universitat de Girona. El procediment proposat es detalla a l'**Esquema 2.152**.



**Esquema 2.152.-** Síntesi estereocontrolada d'α-aminoàcids.

Com ja s'ha descrit al **capítol 2.4.6**, la protecció quantitativa del grup amino d'L-serina i la posterior esterificació amb 3-metil-3-hidroxi-2-metiloxetà **353** ha donat lloc als corresponents ésters oxetànics **343** amb rendiments del 53-87%. El posterior tractament amb  $\text{BF}_3 \cdot \text{EtOEt}$  segons el mètode desenvolupat per Corey<sup>275</sup> i optimitzat per Lajoie i col·laboradors<sup>288</sup> ha conduït als corresponents ortoésters **344** enantiomèricament purs amb rendiments del 36-62%.

L'oxidació de la funcionalitat hidroxil de **344** mitjançant una oxidació d'*Swern* amb clorur d'oxalil i DMSO fins als aldehids **345** i la posterior reacció tipus *Horner-Wadsworth-Emmons* utilitzant el diazocompost **298** ha conduït als corresponents alquins **346** amb rendiments moderats (49-55%) i en forma de barreja racèmica (**Esquema 2.153**).

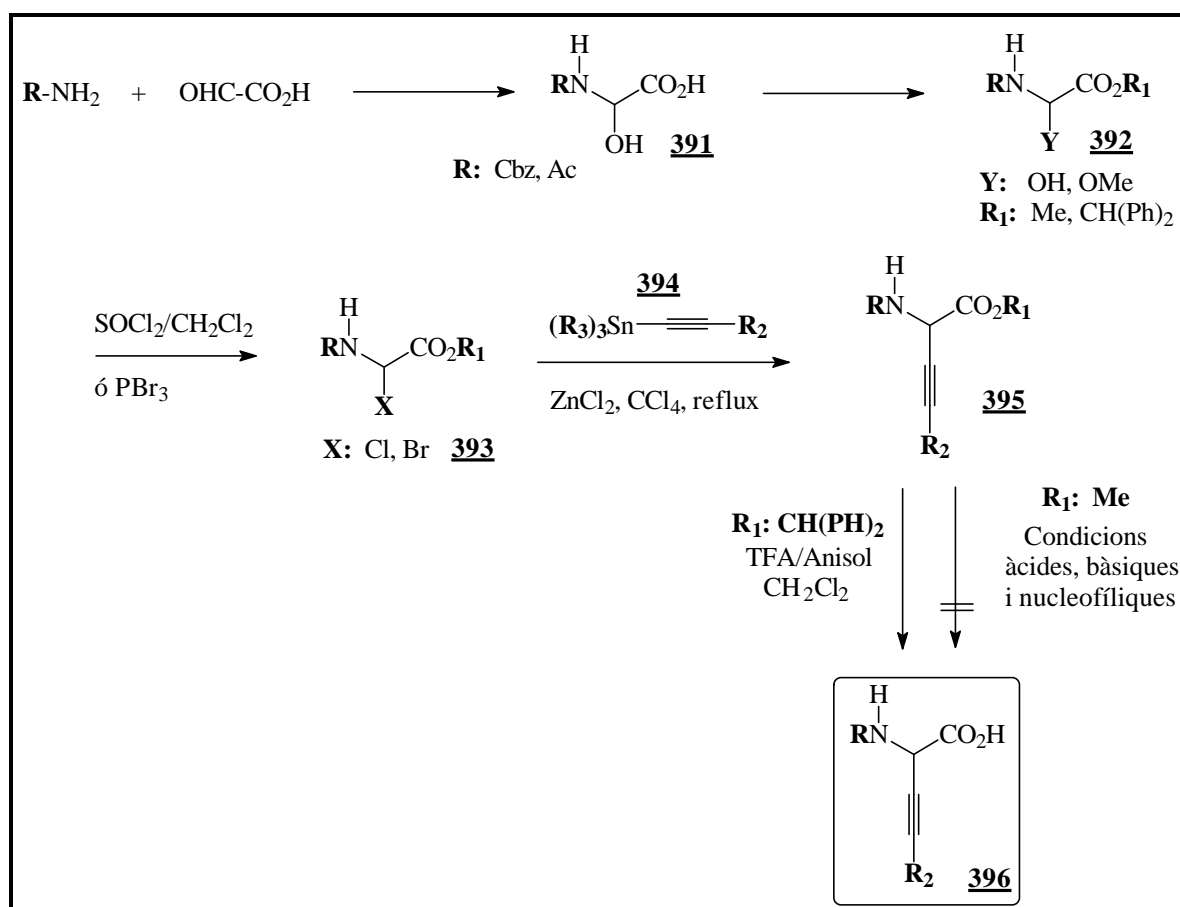


Esquema 2.153.- Síntesi d'etinilglicina 379.

El tractament de l'alquí *N*-Cbz protegit **346b** amb TFA 2.3% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ha donat lloc al dihidroxiéster **390** de forma pràcticament quantitativa. El problema principal s'ha presentat a l'hora de recuperar la funcionalitat àcid carboxílic, quan la saponificació de **390** no ha tingut lloc ni amb carbonat potàssic ni amb carbonat de cesi. En ambdós casos s'han obtingut barreges de compostos més apolars que el producte de partida.

Una recerca bibliogràfica exhaustiva ha posat de manifest la dificultat intrínseca de la saponificació d'èsters d'etinilglicines. L'any 1990, *Williams i col·laboradors*<sup>302</sup> van portar a terme la síntesi de les  $\beta,\gamma$ -alquínilglicines racèmiques **396** segons el procediment descrit a l'**Esquema 2.154**.

L'acoblament entre  $\alpha$ -haloglicinat<sup>303</sup> (**393**) i organoestannats (**394**) dóna lloc a  $\beta,\gamma$ -alquínilglicinat<sup>303</sup> (**395**) totalment protegits. La saponificació del grup éster dóna lloc a les corresponents  $\beta,\gamma$ -alquínilglicines *N*-protegides esperades **396** depenent del tipus d'éster utilitzat. En el cas dels benzhidril ésters la desprotecció es porta a terme amb TFA i anisol en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . En el cas d'èsters metílics, el tractament sota condicions àcides, bàsiques o nucleofíliques condueix a la descomposició extensiva del material de partida.



Esquema 2.154.- Síntesi d'etiniglicines **386** segons *Williams i col·laboradors*.

Davant la dificultat de saponificar el dihidroxiéster **390** resultant del tractament de l'alquí **346b** amb TFA i davant la impossibilitat de transesterificar-lo en el benzhidril éster (que podria ser hidrolitzat mitjançant el tractament amb TFA/anisol), s'ha decidit abandonar momentàniament el present estudi tot esperant trobar d'un procediment que permeti superar les dificultats detectades.

### **3. CONCLUSIONS**

---

1.- S'han sintetitzat i descrit per primera vegada dos nous auxiliars quirals:

- a) (4*S*)-4-benzil-1-(*terc*-butil)imidazolidin-2-ona **111** derivat d'L-fenilalanina, amb un rendiment global del 30%. La síntesi ha estat optimitzada variant diferents paràmetres.
- b) (4*R*)-1-(*terc*-butil)-4-hidroximetiltetrahidro-1*H*-2-imidazolona **135** derivat d'L-serina, amb un rendiment global del 8%. El seu possible ús com auxiliar quiral ancorat sobre suport sòlid no s'ha estudiat, tot i que representa un "building-block" potencialment útil en aquest tipus d'aplicacions.

2.- S'ha aplicat l'auxiliar quiral **111** amb èxit a les següents transformacions asimètriques:

Reacció	Rendiment	E.d.
Alquilacions	38-78%	87->99%
Reaccions tipus Reformatsky amb SmI <sub>2</sub>	25-72%	18-55%
Addicions tipus Michael	44-93%	19-34%
Ciclopropanacions	60%	7.2%
Cicloaddicions 1,3-dipolars	77-82%	5-45%

3.- S'ha estudiat l'aplicació de l'auxiliar quiral **111** a reaccions d'aminació electròfila, d'arilació amb iodur de samari(II), de *Baylis-Hillman*, de *Diels-Alder* i a la síntesi d' $\alpha$ -nitroacetil derivats, no obtenint-se els resultats esperats en cap dels casos.

4.- S'ha desenvolupat i implementat la metodologia per a la síntesi de noves cetones acetilèniques (**287**) derivades d'aldehyd de *Garner* **285** pel seu ús com a "building-blocks" quirals en síntesi de diferents sistemes heterocíclics òpticament purs.

5.- S'ha portat a terme la reacció de ciclocondensació entre cetones acetilèniques (**287**) i diferents amidines (sal de tiouroni **316a**, acetamidina **316b** i benzamidina **316c**), obtenint-se les corresponents pirimidines **288** amb rendiments elevats en la majoria dels casos (55-85%) però

amb alts nivells d'epimerització. S'ha postulat un mecanisme de ciclocondensació que explica l'epimerització del centre estereogènic així com la presència de diferents subproductes sulfurats.

**6.-** L'obertura de l'anell d'oxazolidina i l'eliminació del grup protector àcid làbil de les pirimidines **288** amb TFA/MeOH seguida de reprotècció del grup amino en forma de carbamat ha conduït als  $\beta$ -aminoalcohols *N*-protegits **328** i **330** amb rendiments elevats (57%-75%).

**7.-** S'han portat a terme reaccions de substitució nucleofílica amb amines sobre els  $\beta$ -aminoalcohols amb la funcionalitat sulfona **330** procedents de la reacció de ciclocondensació utilitzant sal de tiouroni **316a**. Els rendiments més elevats s'han obtingut amb amines terciàries (83%-95%); quan s'ha utilitzat amoníac com a nucleòfil s'han obtingut les pirimidines funcionalitzades **333** amb rendiments moderats (54%-63%).

**8.-** No ha estat possible portar a terme l'oxidació de  $\beta$ -aminoalcohols a  $\alpha$ -aminoàcids mitjançant els mètodes d'oxidació habitualment utilitzats en la literatura produint-se la degradació del material de partida en la majoria dels casos; l'oxidació directa mitjançant reactiu de *Jones* i l'oxidació parcial a aldehid **335** utilitzant IBX **126**, han conduït majoritàriament a les imides **338**.

**9.-** S'ha desenvolupat una síntesi alternativa de pirimidinilglicines utilitzant ortoèsters *N*-protegits derivats d'L-serina (**346**) com a "building-blocks" quirals. Malauradament, si bé s'han obtingut els compostos desitjats, durant la reacció tipus *Horner-Wadsworth-Emmons* s'ha produït l'epimerització total del centre estereogènic.

**10.-** S'han estudiat la síntesi de tres tipus de compostos de possible interès farmacològic:

a) L'arilsulfonilimidazolidin-2-ona **368** (anàleg d'un compost antitumoral) a partir de l'auxiliar quiral **111** (Rend= 21%).

b) Etilglicines, per obertura de la funcionalitat ortoèster del compost **346a** amb TFA. Malauradament, la saponificació final del dihidroxièster obtingut no s'ha pogut portar a terme.

c) Triazolo[1,5-*a*]pirimidines **376** i **379** (anàlegs d'un dilatador coronari) per ciclocondensació entre cetones acetilènica (**287**) i 3-amino-1,2,4-triazols (Rend= 62-79% respectivament).

---

**11.-** S'ha portat a terme un estudi teòric comparatiu a nivell semiempíric AM1 dels derivats  $\alpha,\beta$ -insaturats de l'auxiliar quirals **111**. Els resultats semblen indicar que poden ser substrats poc reactius en reaccions de *Diels-Alder* i *Baylis-Hillman*. Aquest fet estaria en consonància amb els resultats observats experimentalment.

**12.-** S'ha portat a terme un estudi teòric comparatiu a nivell semiempíric AM1 sobre les cetones acetilèniques **287** per tal d'explicar les diferències de reactivitat en l'etapa de ciclocondensació amb amidines segons el tipus de substituent  $\alpha$ -carbonílic. Els resultats apunten a diferències en la càrrega del carboni carbonílic com a explicació possible dels resultats constatats experimentalment.

## **4. CONCLUSIONES**

---



1.- Se han sintetizado y descrito por primera vez dos nuevos auxiliares quirales:

- a) (4*S*)-4-benzil-1-(*tert*-butil)imidazolidin-2-ona **111** derivada de L-fenilalanina, con un rendimiento global del 30%. La síntesis se ha optimizado modificando distintos parámetros.
- b) (4*R*)-1-(*tert*-butil)-4-hidroximetiltetrahidro-1*H*-2-imidazolona **135** derivada de L-serina, con un rendimiento global del 8%. Su posible uso como auxiliar quiral anclado sobre soporte sólido no se ha estudiado, pese a que representa un “building-block” potencialmente útil para este tipo de aplicaciones.

2.- Se ha aplicado el auxiliar quiral **111** con éxito a las siguientes transformaciones asimétricas:

Reacción	Rendimiento	E.d.
Alquilaciones	38-78%	87->99%
Reacciones tipo Reformatsky con SmI <sub>2</sub>	25-72%	18-55%
Adiciones tipo Michael	44-93%	19-34%
Ciclopropanaciones	60%	7.2%
Cicloadiciones 1,3-dipolares	77-82%	5-45%

3.- Se ha estudiado la aplicación del auxiliar quiral **111** en reacciones de aminación electrofílica, de arilación con yoduro de samario(II), de *Baylis-Hillman*, de *Diels-Alder* i en la síntesis de  $\alpha$ -nitroacetil derivados, no obteniéndose los resultados esperados en ninguno de estos casos.

4.- Se ha desarrollado y optimizado la metodología para la síntesis de nuevas cetonas acetilénicas (**287**) derivadas de aldehído de *Garner* **285** para su uso como “building-blocks” quirales en síntesis de distintos sistemas heterocíclicos ópticamente puros.

5.- Se ha llevado a cabo la reacción de ciclocondensación entre cetonas acetilénicas (**287**) y distintas amidinas (sal de tiouronio **316a**, acetamidina **316b** y benzamidina **316c**), obteniéndose las correspondientes pirimidinas **288** con elevados rendimientos en la mayoría de los casos (55-

85%) pero con altos niveles de epimerización. Se ha propuesto un posible mecanismo de ciclocondensación que explica la epimerización del centro esterogénico así como la presencia de distintos subproductos sulfurados.

**6.-** La apertura del anillo de oxazolidina y la eliminación del grupo protector ácido lábil en las pirimidinas **288** mediante TFA/MeOH, seguida de la reprotcción del grupo amino como carbamato ha permitido obtener los correspondientes  $\beta$ -aminoalcoholes *N*-protegidos **328** y **330** con rendimientos elevados (57%-75%).

**7.-** Se han llevado a cabo reacciones de sustitución nucleofílica con aminas sobre los  $\beta$ -aminoalcoholes con la funcionalidad sulfona **330** procedentes de la reacción de ciclocondensación utilizando sal de tiouronio **316a**. Los rendimientos más elevados se han obtenido con aminas terciarias (83%-95%); cuando se ha utilizado amoníaco como nucleófilo se han obtenido las pirimidinas funcionalizadas **333** con rendimientos moderados (54%-63%).

**8.-** No ha sido posible oxidar  $\beta$ -aminoalcoholes a  $\alpha$ -aminoácidos mediante los métodos de oxidación habitualmente utilizados en la literatura, produciéndose la degradación del material de partida en la mayoría de los casos; la oxidación directa mediante reactivo de *Jones* y la oxidación parcial a aldehído **335** utilizando IBX **126** han conducido mayoritariamente a las imidas **338** en los dos casos.

**9.-** Se ha estudiado una síntesis alternativa de pirimidinilglicinas utilizando ortoésteres *N*-protegidos (**346**) derivados de L serina como “building-blocks” quirales. Desafortunadamente, si bien se han obtenidos los compuestos deseados, durante la reacción tipo *Horner-Wadsworth-Emmons* se ha producido la epimerización total del centro estereogénico.

**10.-** Se ha estudiado la síntesis de tres tipos de compuestos con posible interés farmacológico:

a) La arilsulfonilimidazolidin-2-ona **368** (análoga a un compuesto con actividad antitumoral) a partir del auxiliar quiral **111** (Rend= 21%).

- 
- a) Etilglicinas, por apertura de la funcionalidad ortoéster del compuesto **346a** con TFA. Desafortunadamente, la saponificación final del dihidroxiéster obtenido no se ha podido llevar a cabo de forma satisfactoria.
- b) Triazolo[1,5-*a*]pirimidinas **376** i **379** (análogas a un dilatador coronario) por ciclocondensación entre cetonas acetilénicas (**287**) y 3-amino-1,2,4-triazoles (Rend= 62-79% respectivamente).

**11.-** Se ha llevado a cabo un estudio teórico comparativo a nivel semiempírico AM1 de los derivados  $\alpha,\beta$ -insaturados del auxiliar quirral **111**. Los resultados parecen indicar una posible baja reactividad de estos sustratos en reacciones de *Diels-Alder* i *Baylis-Hillman*. Este hecho estaría en consonancia con los resultados constatados experimentalmente.

**12.-** Se ha llevado a cabo un estudio teórico comparativo a nivel semiempírico AM1 sobre las cetonas acetilénicas **287** con el objeto de explicar las diferencias de reactividad en la etapa de ciclocondensación con amidinas dependiendo del tipo de sustituyente  $\alpha$ -carbonílico. Los resultados parecen apuntar a diferencias en la carga del carbono carbonílico como la explicación más plausible de los resultados constatados experimentalmente.

## **5. SUMMARY**

---

1.- Two novel chiral auxiliaries were synthesized:

a) (4*S*)-4-benzyl-1-(*tert*-butyl)imidazolidin-2-one **111** derived from L-phenylalanine was synthesized in 30% overall yield. The reaction sequence was optimized by modifying different parameters.

b) (4*R*)-1-(*tert*-butyl)-4-hydroxymethyltetrahydro-1*H*-2-imidazolone **135** derived from L-serine, was synthesized in 8% overall yield. Its application as a chiral auxiliary linked to solid phase was not tested.

2.- The chiral auxiliary **111** was employed successfully in the following asymmetric transformations:

Reaction	Yield	E.d.
Alkylations	38-78%	87->99%
Reformatsky type reactions with SmI <sub>2</sub>	25-72%	18-55%
Michael type additions	44-93%	19-34%
Cyclopropanations	60%	7.2%
1,3-dipolar cycloadditions	77-82%	5-45%

3.- The application of the chiral auxiliary **111** derivatives in reactions with ketenes dithioketals, reductive aminations, arylations with samarium diiodide, *Baylis-Hillman* type reactions and *Diels-Alder* type reactions was tested. The negative results initially obtained would deserve further studies.

4.- A methodology for the synthesis of novel acetylenic ketones **287** derived from *Garner's* Aldehyde **285** was developed. Its application as chiral building-blocks in heterocyclic synthesis was successfully developed.

5.- Cyclondensation reaction between acetylenic ketones **287** and amidines (tiouronium salt **316a**, acetamidine **316b** and benzamidine **316c**) afforded pyrimidines **288** in high yields in most cases

(55-85%); unfortunately, they showed high epimerization levels in all cases. A mechanism for cyclocondensation was proposed.

**6.-** The oxazolidine ring in pyrimidines **288** was opened and the cleavage of the protecting group with TFA/MeOH followed by amino protection as a *tert*-butylcarbamate, led to the *N*-protected  $\beta$ -aminoalcohols **328** and **330** in good yields (57-75%).

**7.-** Nucleophilic substitution of *N*-protected  $\beta$ -aminoalcohols **330** bearing a sulphone group was achieved by using different amines. The best results were obtained using tertiary amines (83-95%); when ammonia was used as a nucleophile, substituted pyrimidines **333** were obtained in moderated yields (54-63%)

**8.-** The final oxidation step of  $\beta$ -aminoalcohols to  $\alpha$ -aminoacids could not be achieved using usual methods described in the literature. In most cases, degradation of the starting materials occurred and, the straight oxidation with *Jones* reagent or the partial oxidation to the aldehyde **335** with IBX **126**, led mainly to the imides **338**.

**9.-** A different strategy for the synthesis of pyrimidinylglycines using orthoesters derived from *N*-protected L-serine as chiral building-blocks was developed. Unfortunately, epimerization occurred during the synthetic pathway at the *Horner-Wadsworth-Emmons* type reaction stage.

**10.-** The synthesis of three analogous of compounds with potential pharmacological properties was studied:

- a) Arylsulphonylimidazolidin-2-one **368** (analog of an antitumoral compound), from the chiral auxiliary **111** (Yield= 21%).
- b) Alkynylglycines, by opening of the orthoester group of the compound **346a** with TFA. Unfortunately, the final saponification of the dihydroxiester yielded was not achieved.
- c) Triazolo[1,5-*a*]pyrimidines **376** and **379** (coronary dilator), by cyclocondensation of the acetylenic ketones **287** with 3-amino-1,2,4-triazoles (Yield= 62-79%).

**11.-** Comparative semiempirical AM1 theoretical studies of  $\alpha,\beta$ -unsaturated compounds derived from **111** has showed a possible lack of reactivity in *Diels-Alder* and *Baylis-Hillman* type reactions.

**12.-** Comparative semiempirical AM1 theoretical studies of acetylenic ketones **287** in order to explain different reactivities in the cyclocondensation step with amidines depending on the kind of  $\alpha$ -carbonilic residue were carried out. The results showed that charge differences in the carbonylic carbon were a possible explanation of the experimental data.

---

(1) (R) Talidomida	(2) (S) Talidomida	(3) Ampicil·lina	(4) Cloramfenicol
(5) Etambutol	(6) Diltiazem	(7) Naproxen	(8) Cloramfenicol base
(9) hidrogenacio 1	(10) hidrogenacio 2	(11) hidrogenacio 3	(12) D,L-isopropilglic
(13) R isopropilglic.	(14) àcid soproilglic.	(15) Glucosa	
(16) ascorbic	(17) aspartam	(18) captopril	(19) aztreonam
(20) tienamicina	(21) fluvalinat	(22) limone	(23) mentol
(24) carvona	(25) felandre	(26) care	(27) a-pine
(28) b-pine	(29) camfora	(30) Quinina	(31) Cinconidina
(32) quinidina	(33) cinconina	(34) imina 1	(35) imina 2
(36) imina 3	(37) <i>Evans 1</i>	(38) <i>Evans 2</i>	(39) <i>Evans 3</i>
(40) Samp	(41) Ramp	(42) <i>Evans</i>	(43) <i>Oppolzer</i>
(44) <i>Oppolzer</i>	(45) Cardillo	(46) Hanessian	(47) Davies
(48) Curran	(49) Boeckman	(50) Yan	(51) Palomo
(52) Camforsulfonic			(53) N-acil
(54) a-AA	(55) aminoalcohol	(56) <i>Evans</i>	(57) N-acil
(58) serina	(59) oxazolidin	(60) Sibi 1	(61) Sibi 2
(62) palomo 1	(63) palomo 2	(64) Efedrina	(65) imidazolid
(66) oxazolidin	(67) 1,2-diamina	(68) sulfona	(69) tiona
(70) imidazolidinona	(71) Dopa 1	(72) Dopa 2	(73) DIPAMP



---

(74) COD	(75) BINAP	(76) ciclopent	(77) aldehid
(78) diels-alder	(79) tartrat	(80) alcohol	(81) Glicidol S
	(82) Glicidol R		
(83) eter arilic	(84) epoxid	(85) fluorocet	(86) fluoroalc
(87) cetoacid	(88) a-AA	(89) fumaric	(90) aspartic
(91) fenilpiruvic	(92) (93) (94) (95)	(96) (97) (98) (99)	(100) (101) (102) (103)
(104) (105) (106) (107)	(108) (109) (110)	(111) auxiliar	(112) fenilalanina
(113) metilester			
(114) Z-metilester	(115)BOC-metilest.	(116) Z-alaninal	(117) BOC- alaninal
(118) Z-imina	(119) BOC-imina	(120) Z-diamina	(121) BOC-diam
(122) diam	(123) alaninol	(124) Z alaninol	(125) iodobenzoic
(126) periodina1	(127) periodina2	(128)sulfona	(129) tiona
(130) Z-acid	(131) Z-amida	(132) amida	(133) mesilat
(134) amina			(135) aux ser
(136) <i>Garner</i>	(137) L-serina	(138) aminoester	(139) BOC amino
(140) cicle	(141) imina	(142) amina cicle	(143) Diamina
(144) BOC diam	(145) auxil	(146) Bocaux	(147) BOCFS
(148) FS1	(149) oxa (150)FS	(151) N-acilder	(152) intermedi
(153) alquilats	(154) (155) (156)	(157) (158) (159)	(160) Hidrocinam



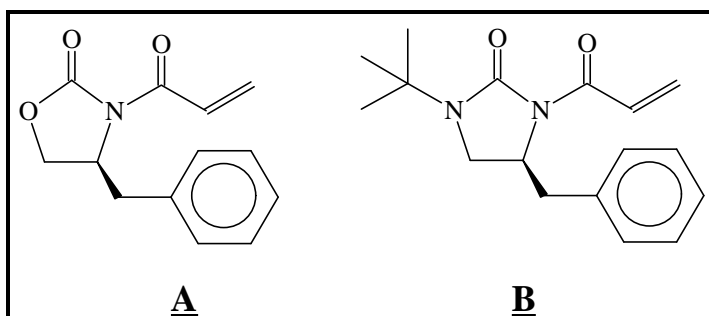
(299) (300) (301) (302) (307) (308) (309) (311)alc (312) sub iso  
 (303) (304) (305) (306) dibromoalque (310) olprop  
 (313)(314) (316) sal (318) sub tiool1 (319) (320) sub tiol2  
 (315) tiou (317)  
 (321) (322) (323) (324) (326)alcprop invers (327) (328) (329) sulfona cicl  
 (325) Cet amalc mid  
 inver  
 (330) amalc (331)am (332) (333) (334) (335) (336) (338) imida  
 sulfona 3 am2 amoni (337)  
 (339) (340) (341) (342) (343)ester (344) orto (345) aldehyd  
 (346)alqui (347) Cetona (348) (349)serrina prot (350) (351) (352)  
 (353) oxeta (354)OBn (355)OSi  
 (356)esterOBn (357) (358) (359) (360) (361) tossilat (362) (363) (364)  
 (365) Alc (366) (368) (369) (370) (371) (372) (376) (377)  
 prop orto (367) Antitumoral (373) (374) (375) triazolo triazol  
 pir1  
 (378) Bn (379) pir (380) pir sulfona (381) (382) aminoalc  
 triazol sulfur pirrol pirrol

## 6. ANNEX 1

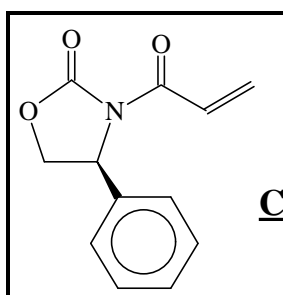
---

<b>6.1 ESTUDI ESTRUCTURAL.....</b>	<b>225</b>
<b>6.2 ESTUDI DE REACTIVITAT.....</b>	<b>227</b>

En alguns experiments descrits al **capítol 2.2** s'ha constatat una important diferència de reactivitat entre els substrats  $\alpha,\beta$ -insaturats derivats d'oxazolidinones quirals d'*Evans* (**A**) i els derivats de (4*S*)-4-benzil-1-(*terc*-butil)imidazolidin-2-ona (**B**). Si bé les reaccions de *Diels-Alder* i *Baylis-Hillman* asimètriques tenen lloc correctament en els primers substrats, no s'observa cap indicatiu de reacció quan s'utilitzen els segons.



També es constata una gran diferència en el nivell d'inducció asimètrica quan s'utilitzen els derivats insaturats de (4*S*)-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona (**C**) i els de (4*S*)-4-benzil-1-(*terc*-butil)imidazolidin-2-ona (**B**) com a substrats en la reacció d'addició tipus *Michael* d'àcid tiobenzòic (**punt 2.2.3**). En el primer cas, els excessos enantiomèrics que s'obtenen són molt elevats i els temps de reacció baixos, mentre que en el segon cas, els excessos diastereoisomèrics són baixos i els temps de reacció elevats.

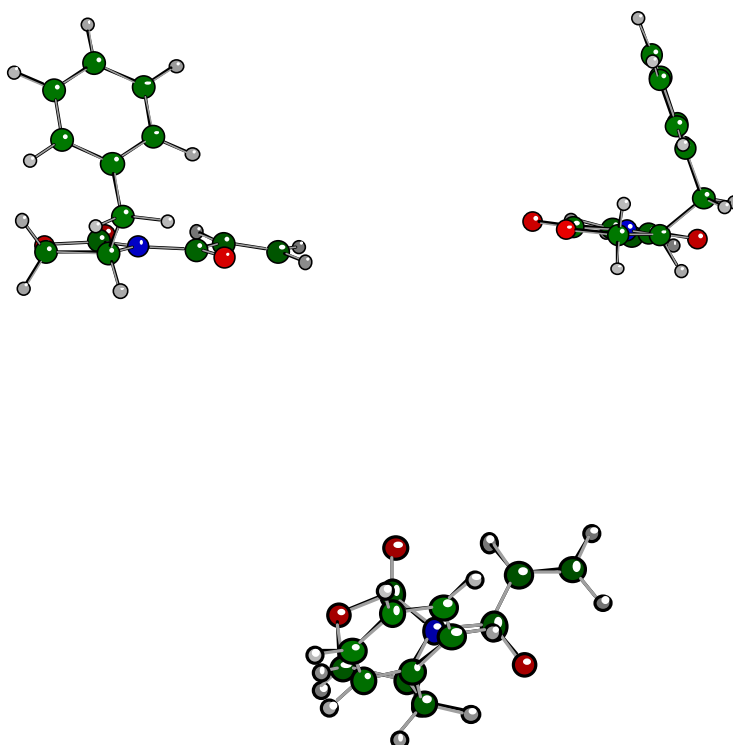


Davant aquest fet, s'ha portat a terme un estudi teòric comparatiu dels sistemes **A** i **B** al nivell semiempíric AM1<sup>304</sup> utilitzant el software MOPAC93. Per a les geometries inicials dels sistemes s'han utilitzat les dades de difracció de RX de (4*S*)-4-benzil-1-(*terc*-butil)-3-(2-fenilacetil)imidazolidin-2-ona **151d** (**Figura 2.3**); posteriorment aquestes geometries han estat optimitzades sense cap restricció i la geometria de mínima energia en cada cas ha estat finalment

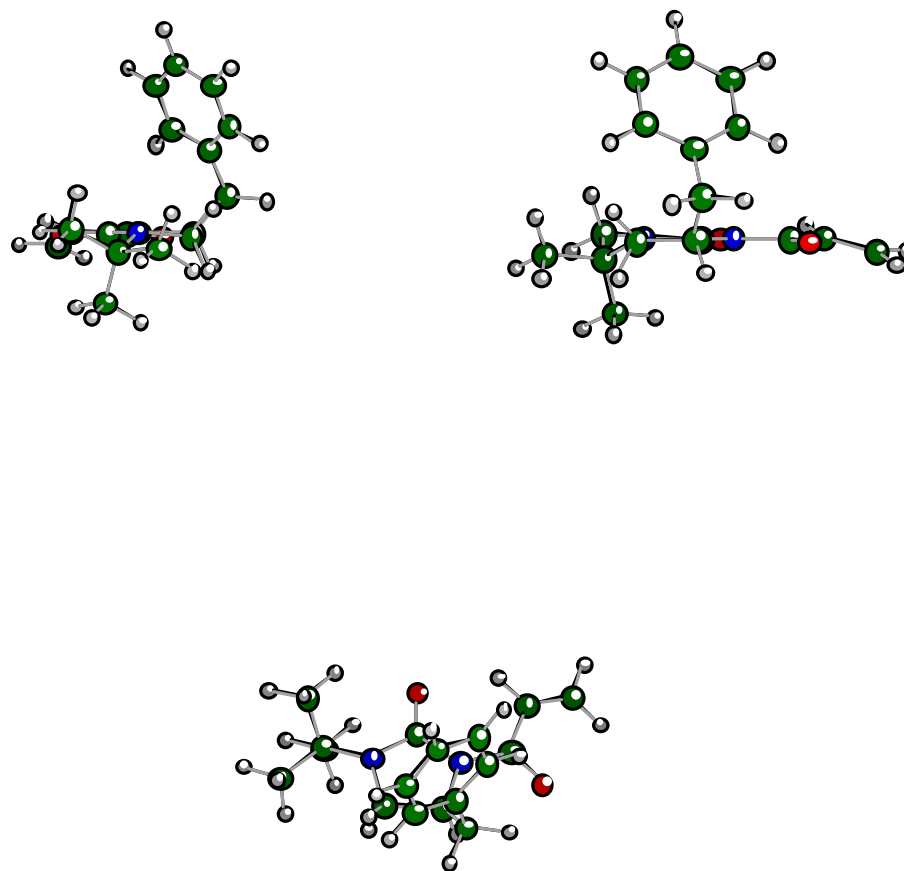
confirmada per càlcul de freqüències (això implica calcular la segona derivada de la funció energia respecte de les variables geomètriques, per assegurar que l'estructura correspon realment a un mínim energètic). En tots els casos les energies presentades corresponen a diferències entàlpiques a 25°C. En els casos en que pugui influir decisivament, s'ha introduït l'efecte del solvent, també al nivell AM1, segons el mètode MST/SCRF2<sup>305</sup>. L'efecte del solvent pot ser determinant, per exemple, quan una geometria està energèticament desafavorida enfront d'una altra, però la solvatació de la segona és molt més favorable que la de la primera. Llavors, els càlculs indiquen que globalment és més probable aquesta segona geometria.

## 6.1 ESTUDI ESTRUCTURAL.

Les modelitzacions dels sistemes **A** i **B** es mostren a les **Figura 6.1** i **Figura 6.2**. Es pot observar que les geometries de mínima energia trobades presenten la mateixa disposició espacial que l'estructura determinada per difracció de raigs X.



**Figura 6.1** - Vistes de l'estructura **A**.

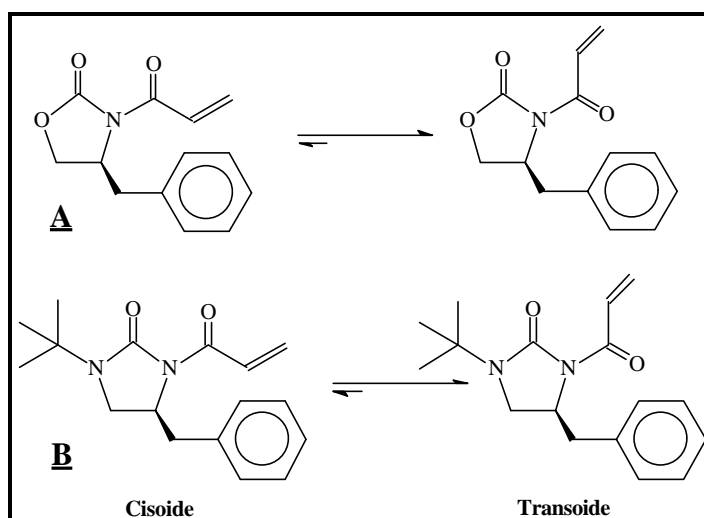


**Figura 6.2** - Vistes de l'estructura **B**.

En les figures anteriors es constata un alt grau d'analogia dels sistemes **A** i **B** amb l'estructura elucidada per RX. Sembla doncs, que la geometria dels *N*-acil derivats (tant saturats com insaturats) de (4*S*)-4-benzil-1-(*terc*-butil)imidazolidin-2-ona **B** i de (4*S*)-4-benzil-1,3-oxazolidin-2-ona **A** és molt similar. Cal mencionar que els dos carbonils presenten configuració transoide entre ells.

Mentre els resultats esmentats indiquen, en general, les estructures més estables en fase sòlida (RX) i en fase gas (càlculs), l'estructura en dissolució pot diferir d'aquestes dues. Per aquesta

raó s'ha investigat la possible presència d'una estructura amb els dos carbonils en configuració cissoide (**Esquema 6.1**).



**Esquema 6.1** - Diferents conformacions dels substrats.

Els resultats (AM1) indiquen que les estructures amb la conformació cissoide estan desfavorides tant en fase gas (per unes 5 Kcal/mol), com en solució en cloroform (aquestes estructures se solvaten unes 6 Kcal/mol pitjor que les que tenen els carbonils en configuració transoide). Així doncs, sembla que l'estructura més estable en solució de dissolvents no polars serà la mateixa que la obtinguda per RX (fase sòlida) i en fase gas.

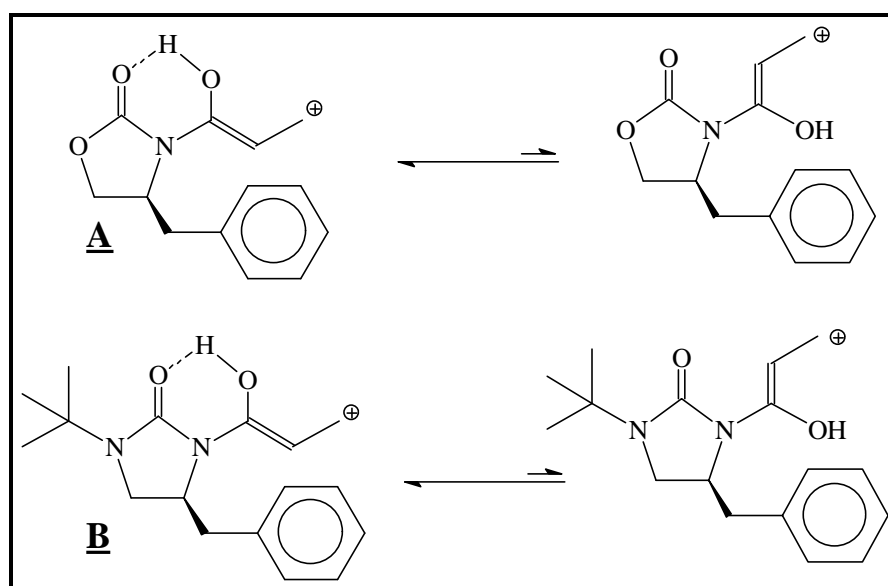
## 6.2 ESTUDI DE REACTIVITAT.

En aquesta part del treball s'estudiarà quines són les conformacions més estables dels sistemes **A** i **B** en front a diferents reactius i també la densitat electrònica dels nuclis i/o grups funcionals més importants. Així, s'ha estudiat:

1. La protonació dels grups carbonils presents a **A** i **B**. Donat que aquest ha estat proposat com a primer pas de la reacció d'addició tipus *Michael*, s'investigaran les diferències dels dos sistemes front a la protonació.
2. L'estructura electrònica del grup vinil terminal. S'investigarà, de forma molt aproximada, la distribució de càrrega dels àtoms de carboni sobre els que tenen lloc les reaccions de *Diels-Alder* i *Baylis-Hillman*.



Mentre que en els sistemes neutres la disposició més estable situava els grups carbonil en configuració transoide, el terme protonat més favorable correspon a una estructura amb els carbonils en configuració cissoide donada l'estabilització que proporciona la formació del quelat (**Esquema 6.2**). Aquesta estabilització representa (respecte de les estructures protonades amb els carbonils en configuració transoide) unes 5 Kcal/mol en el cas de **A** i unes 3 Kcal/mol en el cas de **B**. A més a més, tant en el cas d'**A** com de **B**, la solvatació en cloroform també afavoreix l'estructura quelada per unes 10 Kcal/mol. Tot això indica que, tal com era d'esperar, les estructures canvien la seva configuració en protonar-se.



**Esquema 6.2** - Configuracions de les estructures protonades.

Pel que fa a la diferència relativa de tendència a la protonació dels dos sistemes, la protonació en **B** resulta més favorable que la protonació en **A** per unes 10 Kcal/mol.

Davant aquestes dades, sembla ser que ambdós sistemes es protonen perfectament, donant unes estructures que s'estabilitzen per ponts d'hidrogen. Fins i tot, la protonació del sistema **B** és més favorable que la de l'**A**, pel que seria d'esperar una reactivitat molt semblant en ambdues estructures. Un cop ha tingut lloc la protonació, el punt reactiu és el carbocatió terminal. La densitat de càrrega positiva que mostra aquest carboni és molt semblant en els dos sistemes protonats, cosa que fa que les diferències de reactivitat hagin de ser molt petites.

Finalment, s'ha estudiat les diferències en la densitat de càrrega sobre els carbonis  $sp^2$  vinílics en les estructures **A** i **B**. L'assignació d'una càrrega a cada àtom de la molècula no és fàcil, tot i

que es troben descrits a la bibliografia nombrosos mètodes numèrics (tots ells criticats en més o menys mesura) per fer-ho. Aquesta dificultat intrínseca ve donada per la naturalesa del problema: els electrons es distribueixen de forma continua per tota la molècula i assignar càrregues a cada àtom és truncar aquesta situació real per passar a un model simplificat. Així, els diferents mètodes es diferencien en la forma en que fan aquest repartiment i assignen la densitat electrònica contínua en l'espai a punts concrets (de fet, la posició dels nuclis). En aquest estudi s'han emprat dos mètodes: les càrregues derivades de l'anàlisi de poblacions de Mulliken i les càrregues derivades del potencial electrostàtic (ESP)<sup>306</sup>. El mètode Mulliken proporciona resultats acurats quan l'electronegativitat dels àtoms enllaçats és semblant, com és el cas que s'estudia.

Els resultats obtinguts es mostren a la **Taula 6.1**. L'anàlisi dels resultats es pot efectuar en els termes següents:

1. Les càrregues de Mulliken donen diferències significatives (tant en **A** com en **B**) entre els dos carbonis vinílics, assenyalant com a més positiu el carboni terminal. Les càrregues ESP, en canvi, no mostren diferències significatives.
2. Si es compara la càrrega sobre el carboni terminal d'**A** i el de **B**, els dos mètodes assenyalen com a més positiu el carboni terminal d'**A**.
3. Les càrregues de Mulliken mostren que el doble enllaç en **A** està més polaritzat que en **B**.

**Taula 6.1** - Càrregues sobre els carbonis vinílics dels sistemes **A** i **B**.

Mètode	Sistema A		Sistema B	
	-CH=	=CH <sub>2</sub>	-CH=	=CH <sub>2</sub>
<b>Mulliken</b>	-0.22	-0.12	-0.21	-0.14
<b>ESP</b>	-0.28	-0.26	-0.27	-0.29

Aquests resultats indiquen (certament no de forma conclouent) que el doble enllaç terminal hauria de ser més reactiu en sistemes derivats de (4*S*)-4-benzil-1,3-oxazolidin-2-ona **A** que en sistemes derivats de (4*S*)-4-benzil-1-(*terc*-butil)imidazolidin-2-ona **B**, sempre en reaccions d'atac nucleòfil.

## **7. PART EXPERIMENTAL**

---

<b>7.1 CONSIDERACIONS GENERALS. ....</b>	<b>225</b>
<b>7.2 DADES ESPECTROSCÒPIQUES. ....</b>	<b>228</b>
<b>7.3 DIFRACCIONS DE RAIGS X.....</b>	<b>355</b>

## 7.1 CONSIDERACIONS GENERALS.

- Els punts de fusió s'han realitzat en un bloc *Klofer* de la marca *Reichert*.
- Els espectres d'IR s'han enregistrat en un aparell *Nicolet 205FT-IR*. Les bandes d'absorció estan donades en  $\text{cm}^{-1}$ ; f = forta, m = mitja, d = dèbil i b.a.= banda ampla.
- Els Espectres de  $^1\text{H}$ -RMN s'han enregistrat a 200 MHz en un aparell *Bruker DPX200*, model *Avance (4.7T)*. Els desplaçaments estan donats en ppm relatives al tetrametilsilà (TMS) com a referència interna (0 ppm); s = singlet, d = doblet, dd = doble doblet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet, b.a. = banda ampla.
- Els espectres de  $^{13}\text{C}$ -RMN s'han enregistrat a 50 MHz en un aparell *Bruker DPX200*, model *Avance (4.7T)*. Els desplaçaments estan donats en ppm relatives al tetrametilsilà (TMS) com a referència interna (0 ppm). En tots els espectres s'ha realitzat un desacoblament de banda ampla. En el cas del producte (**262**) on hi ha acoblaments C-P: s = singlet, d = doblet.
- Els espectres d'RMN bidimensional protó-carboni, s'han efectuat en un espectrofotòmetre *Varian GEMINI 300*. Els desplaçaments estan donats en ppm relatives al tetrametilsilà (TMS) com a referència interna (0 ppm).
- Els espectres de  $^{31}\text{P}$ -RMN s'han enregistrat a 81 MHz en un aparell *Bruker DPX200*, model *Avance (4.7T)*. Els desplaçaments estan donats en ppm relatives a l'àcid fosfòric al 84% com a referència interna (0 ppm). En tots els espectres s'ha realitzat un desacoblament de banda ampla.
- Les mesures de rotació òptica s'han realitzat en un polarímetre *Perkin-Elmer* model 241. Pels experiments, s'han utilitzat la línia D d'una làmpara de sodi i s'ha treballat a temperatura ambient, sense bany termostatitzat. El valor final de rotació és la mitjana de deu mesures consecutives de la mateixa mostra.
- Les difraccions de Raig X, s'han portat a terme en un difractòmetre *Rigaku AFC5R* utilitzant radiació  $\text{M}_0\text{K}_\alpha$  monocromàtica ( $\lambda = 0.71069 \text{ \AA}$ ) i un generador d'ànode rotatori de 12 kW.

- 
- Els espectres de masses s'han realitzat en un espectròmetre *Hewlett-Packard* model 5989 A segons la tècnica d'impacte electrònic.
  
  - La cromatografia en fase gasosa (GC) s'ha realitzat en un aparell *Hewlett-Packard* 5890, utilitzant una columna HP-5 (25mx0.2mmx0.33µm gruix de film) amb un 5% de fenilmetilsilicona i nitrogen com a gas portador. Temperatura injector=250°C i temperatura detector=300°C. Pressió al cap de columna: 100kPa.  $T_i$  = temperatura inicial;  $T_f$  = temperatura final;  $t_i$  = temps inicial; R = relació °C/min.; Er = durada de l'anàlisi.
  
  - Les anàlisis d'HPLC s'han realitzat en un aparell *Perkin-Elmer* LC 250 amb detector UV, emprant una columna *Spherisorb* W-5µm 25cmx0.46cm de SiO<sub>2</sub> (fase normal). Els eluents per HPLC són SDS i s'han destil·lat abans del seu ús.
  
  - La cromatografia de capa fina (TLC) s'ha realitzat utilitzant plaques de sílica gel (SiO<sub>2</sub>) *Alugram* SIL G/UV<sub>254</sub> de 0.25mm (TLC analítica) i 2mm (TLC preparativa) de *Macheray-Nagel*. La cromatografia en columna s'ha realitzat utilitzant sílica gel de 0.04-0.07 µm de SDS en la cromatografia flash i de 0.07-0.2µm en la cromatografia per gravetat.

#### **Reveladors per TLC (per defecte UV $\lambda$ =254 nm)**

- Anisaldehyd: 0.5 ml anisaldehyd + 9 ml etanol + 0.5 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 97% + 0.1 ml AcOH.
- Ninhidrina: solució al 2% en acetona.
- Permanganat: solució aquosa al 1.5%.
- Iode: cambra amb iode metàl·lic.

- L'èter dietílic, el tetrahidrofurà (THF) i el toluè s'han destil·lat sobre sodi/benzofenona; el diclorometà (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) sobre hidrur càlcic i l'isopropanol sobre clorur càlcic; el xilè, s'ha destil·lat sobre òxid càlcic; l'acetonitril i el dimetilsulfòxid (DMSO) s'han assecat amb tamisos moleculars de 4Å activats.

**Determinació de puresa òptica utilitzant Eu(fod)<sub>3</sub> com a reactiu de desplaçament quiral.**

---

Es prepara una solució de 10 mg de producte/0.5 ml de benzè- $d_6$  i es tracta amb una alíquota de 10  $\mu$ l d'una solució de 50 mg d'Eu(hfc) $_3$ /ml benzè- $d_6$ . Després d'uns minuts s'enregistra l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN i es determina la relació d'enantiòmers. Si no és possible, s'afegeix una altra alíquota de solució d'Eu(fod) $_3$  i es repeteix el procés.

## 7.2 DADES ESPECTROSCÒPIQUES.

### 7.2.1 SÍNTESI D'L-FENILALANINAT DE METIL (113).

S'addicionen lentament 44 ml (600 mmol) d' $\text{SOCl}_2$  sobre 181 ml de metanol absolut  $0^\circ\text{C}$  i s'agita 15 min a  $0^\circ\text{C}$ . S'addicionen 10 g (60.5 mmol) d'L-fenilalanina comercial tota de cop i s'agita tota la nit a temperatura ambient. S'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el residu es redissol en 18 ml d' $\text{H}_2\text{O}$ . S'afegeix  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sòlid fins pH bàsic i s'extrau amb  $3 \times 18$  ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Es reuneixen les fases orgàniques i es renten amb 9 ml de solució saturada d' $\text{NaCl}$ . S'asseca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 5.64 g (52%) d'aminoèster (**113**) en forma d'oli que s'utilitza directament en el següent pas de reacció.

**TLC:** r.f. = 0.28  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (4:1). Revelador: solució de  $\text{KMnO}_4$ .

**GC:** t.r. = 4.48 min ( $T_i = T_f = 180^\circ\text{C}$ ).

**IR (KBr):** 3378d, 3030d, 2954d, 1737f, 1604d, 1493d, 1459d, 1437d, 1202m, 1166m.

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):** 7.28-7.13 (m, 5H, H arom.), 3.70-3.67 (m, 1H, CH), 3.65 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.03 (dd,  $J=13.2$ ,  $J'=5.1$ , 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.81 (dd,  $J=13.2$ ,  $J'=7.7$ , 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.51 (b.a., 2H,  $\text{NH}_2$ ).

### 7.2.2 SÍNTESI D'N-(BENZILOXICARBONIL)-L-FENILALANINAT DE METIL (114).

Una suspensió d'L-fenilalaninat de metil (**113**) (6 g, 33.48 mmol) en 144 ml d'AcOEt, 134 ml d' $\text{H}_2\text{O}$  i  $\text{KHCO}_3$  (20 g, 0.2 mol), s'agita en un bany de gel fins  $0^\circ\text{C}$ . S'addiciona amb una bona agitació clorur de benziloxicarbonil (6.05 ml, 40.2 mmol) durant 30 minuts. S'agita 2 h a  $0^\circ\text{C}$ , s'acidul-la amb  $\text{HCl}$  1N i se separa la fase orgànica. La fase aquosa s'extrau amb 2 porcions d'AcOEt. Es reuneixen les fraccions orgàniques, es renten amb solució saturada d' $\text{NaCl}$ , s'asseca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. Es purifica per cromatografia en columna emprant  $\text{SiO}_2$  i hexà/AcOEt com eluents, obtenint-se 8.66 g (46% esterificació + protecció) de l'adducte protegit (**114**) en forma d'oli groguenc.

**$[\alpha]_D^{20}$**  =  $-47.8^\circ$  ( $c=1.8$   $\text{CHCl}_3$ ).

**TLC:** r.f. = 0.38 hexà/AcOEt (3:1).

**GC:** t.r. = 7.40 min ( $T_i=T_f=250^\circ\text{C}$ ).

**IR (film):** 3342b.a., 3031m, 2981m, 1723f, 1720f, 1522m, 1498m, 1455m, 1371m, 1345m, 1257m, 1211f, 1054m, 1027m, 747m, 698m.

**$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):** 7.2-6.9 (m, 10H, H arom.), 5.46 (d, 1H, NH), 4.90 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.49 (m, 1H, CH), 3.51 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 2.91 (m, 2H,  $\phi\text{CH}_2$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):** 171.9 ( $\text{COOMe}$ ), 155.5 ( $\text{CON}$ ), 135.9 (C arom.), 128.0 (C arom.), 66.8 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 55.3 (CH), 52.1 ( $\text{CH}_3$ ), 38.0 ( $\phi\text{CH}_2$ ).

### **7.2.3 SÍNTESI D'*N*-(*terc*-BUTOXICARBONIL)-L-FENILALANINAT DE METIL (115).**

Una suspensió d'*L*-fenilalaninat de metil (**113**) (6.02 g, 27.9 mmol) en 56 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , s'agita en un bany de gel fins  $0^\circ\text{C}$ . S'addiciona trietilamina (4.3 ml, 30.7 mmol), s'agita 20 min a  $0^\circ\text{C}$  i s'addiciona una solució de  $(\text{BOC})_2\text{O}$  (7.5 g, 33.5 mmol) en 28 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Després de 4 hores a  $0^\circ\text{C}$ , s'addiciona solució saturada d' $\text{NaCl}$  i se separen les fases. La fase orgànica es reserva i l'aquosa s'extrau amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La reunió de fases orgàniques s'asseca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es purifica per cromatografia en columna emprant  $\text{SiO}_2$  i hexà/ $\text{AcOEt}$  com eluents. S'obtenen 6.62 g (44% -esterificació + protecció-) del compost (**115**) en forma d'oli groguenc molt viscos.

**TLC:** r.f. = 0.63 hexà/ $\text{AcOEt}$  (1:1).

**GC:** t.r. = 6.34 min ( $T_i=T_f=200^\circ\text{C}$ ).

**IR (film):** 3600-3100 b.a., 2975f, 1750f, 1720f, 1500f, 1450m, 1430m, 1360f, 1250m, 1215m, 1170f, 1050m, 1025m.

### **7.2.4 SÍNTESI D'AMINOALDEHIDS *N*-PROTEGITS.**

#### **Procediment general**

Una solució d'aminoèster *N*-protegit en toluè anhidre (2 ml/mmol) s'agita, sota atmosfera d'argó, en un bany d'acetona i  $\text{CO}_2$  (s) fins  $-78^\circ\text{C}$ . S'addiciona una solució de DIBAL-H 1.5M en toluè (1,2 eq.) molt lentament i amb una bona agitació, de forma que la temperatura sigui sempre inferior a  $-65^\circ\text{C}$ . S'agita 7 h a  $-78^\circ\text{C}$  i s'addicionen amb molta cura 0.4 ml/mmol de  $\text{MeOH}$ , de



forma que la temperatura es mantingui sempre inferior a  $-65^{\circ}\text{C}$ . L'emulsió blanca resultant s'aboca de cop sobre 6.5 ml/mmol d'HCl 1N a  $0^{\circ}\text{C}$  i s'agita 15 minuts. Es deixa que se separin les fases i la fase aquosa s'extrau amb 3x6.5 ml/mmol d'AcOEt. La combinació de fases orgàniques es renta amb 6.5 ml/mmol de solució saturada d'NaCl, s'asseca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu que s'obté s'utilitza sense cap altra purificació en el següent pas de reacció.

#### 7.2.4.1 SÍNTESI D'*N*-(BENZILOXICARBONIL)-*L*-FENILALANINAL (**116**).

1. La reducció de Cbz-*L*-Phe-OMe (**114**) (9.72 g, 31.1 mmol) amb DIBAL-H (24.9 ml) segons el **procediment general**, dona lloc a 8.6 g (rend cru=98%) d'aldehid (**116**) en forma de sòlid blanc de **p.f.** =  $94-99^{\circ}\text{C}$  que s'utilitza sense purificar en els següent pas de reacció ja que racemitza al columnar.
2. Sobre una solució de Cbz-*L*-fenilalaninol (**124a**) (89 mg, 0.3 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre (0.4 ml) s'addiciona trietilamina (167  $\mu\text{l}$ , 1.2 mmol) acabada de destil·lar i s'agita en un bany de gel fins  $0^{\circ}\text{C}$ . S'addiciona una solució de  $\text{SO}_3\cdot\text{Py}$  (144 mg, 0.9 mmol) en DMSO (1.1 ml) assecat sobre tamisos moleculars de 4Å. S'agita 3 hores a  $0^{\circ}\text{C}$  i es tracta amb 2 ml d' $\text{H}_2\text{O}$ . S'extrau amb 3x2 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i la combinació de les fases orgàniques es renta amb 3x2 ml/mmol d' $\text{H}_2\text{O}$ , 1 ml d'HCl 1N i 1 ml de solució saturada d' $\text{NH}_4\text{Cl}$ . S'asseca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. Al final s'obtenen 85 mg (rend cru=100%) d'aldehid (**116**) en forma d'oli molt viscos que s'utilitza sense purificar en els següent pas de reacció ja que racemitza al columnar.
3. Sobre una solució de 200 mg (0.70 mmol) de (**124a**) en 2.7 ml de DMSO s'addicionen 292 mg (1.05 mmol) d'IBX. S'agita 12 h a t.a., es dilueix amb 12 ml d' $\text{H}_2\text{O}$  i s'extrau amb 3 x 30 ml d' AcOEt. La combinació de fases orgàniques es renta amb 6 ml de solució saturada d'NaCl, s'asseca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. Al final s'obtenen 139 mg (rend cru=70%) d'aldehid (**116**) en forma d'oli molt viscos que s'utilitza sense purificar en els següent pas de reacció ja que racemitza al columnar.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +20.6^{\circ}$  ( $c=1.7$   $\text{CHCl}_3$ ).

**TLC:** r.f. = 0.25 hexà/AcOEt (4:1).

**GC:** t.r. = 6.34 min ( $T_i=T_f=250^{\circ}\text{C}$ ).

**IR (KBr):** 3342b.a., 3031d, 1721f, 1717f, 1514m, 1455m, 1371m, 1344m, 1256m, 1212m, 1081m, 1054m, 1027m, 745m, 698m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 9.55 (s, 1H, CHO), 7.29-7.03 (m, 10H, H arom.), 5.2 (b.a., 1H, NH), 5.02 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.61 (m, 1H, CH), 3.05 (d, J=6.5, 2H, φCH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 198.8 (CHO), 155.9 (NCO), 136.0, 135.4 (2s, C arom.), 129.2, 128.5, 128.4, 128.0, 127.8, 127.1 (6s, CH arom.), 67.1 (CH<sub>2</sub>OCO), 61.0 (CH), 35.3 (φCH<sub>2</sub>).

#### 7.2.4.2 SÍNTESI D'*N*-(*terc*-BUTOXICARBONIL)-L-FENILALANINAL (**117**).

1. La reducció de BOC-L-Phe-OMe (**115**) (4.55 g, 16.3 mmol) amb DIBAL-H (13.0 ml) segons el **procediment general**, condueix a l'obtenció de 4.06 g (rend cru=100%) d'aldehyd (**117**) en forma de sòlid blanc de **p.f.** = 100-107°C que no es purifica ja que racemitza al columnar.
2. Sobre una solució de BOC-L-fenilalaninol (**124b**) (52 mg, 0.2 mmol) en 0.25 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, s'addiciona TEMPO (1% molar), KBr (10% molar), Aliquat 336 (0.63 ml/mmol) i solució aquosa d'NaClO 0.35M (2.5 eq.) tamponada a pH=8.6. S'agita 30 min a t.a., se separen les fases i la fase orgànica es renta amb H<sub>2</sub>O. S'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut (30 mg, 58%) s'utilitza sense major purificació en el següent pas de reacció.

**TLC:** r.f. = 0.3 hexà/AcOEt (4:1).

**GC:** t.r. = 6.88 min (T<sub>i</sub>=T<sub>f</sub>=200°C).

**IR (KBr):** 3365b.a., 2979m, 2931m, 1697f, 1695f, 1497m, 1455m, 1392m, 1367m, 1250m, 1169f, 1051m, 740m, 701m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 9.61 (s, 1H, CHO), 7.35-7.14 (m, 5H, H arom.), 5.1 (b.a., 1H, NH), 4.60 (m, 1H, CH), 3.11 (d, J=4.2, 2H, φCH<sub>2</sub>), 1.43 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 199.5 (CHO), 163.6 (NCO), 136.1 (C arom.), 129.4, 128.8, 128.6 (3s, CH arom.), 80.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 60.8 (CH), 35.5 (φCH<sub>2</sub>), 28.3(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

#### 7.2.5 SÍNTESI D'IMINES PER CONDENSACIÓ D'ALDEHIDS AMB *terc*-BUTILAMINA.

### Procediment General

Una suspensió de l'aldehid corresponent en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre (3 ml/mmol) i  $\text{MgSO}_4$  anhidre (3 g/g d'aldehid) s'agita sota atmosfera inert en un bany de gel fins a  $0^\circ\text{C}$ . Es goteja *tert*-butilamina (1.3 eq.) i s'agita 1 hora a  $0^\circ\text{C}$  i 3 hores a t.a. Es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu que s'obté s'utilitza directament en el següent pas de reacció.

#### 7.2.5.1 SÍNTESI $\text{D}'N$ -(BENZOLOXICARBONIL) $(1S)$ -1-BENZIL-2-(*tert*-BUTILIMINO)ETILAMINA (118).

La condensació entre Cbz-L-fenilalaninal (**116**) (8.6 g, 30.4 mmol) i *tert*-butilamina (4.15 ml, 39.5 mmol) segons el **procediment general**, dona lloc a 9.56 g (rend cru=93%) d'imina (**118**) en forma d'oli groguenc viscos.

**TLC:** r.f. = 0.31 hexà/AcOEt (3:1).

**GC:** t.r. = 8.87 min ( $T_i=T_f=250^\circ\text{C}$ ).

**IR (film):** 3600-3200b.a., 1967m, 1967m, 1721f, 1665m, 1496f, 1455m, 1342d, 1214m, 1062m, 747m, 699m..

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):** 7.74 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ), 7.05-7.31 (m, 10H, H arom.), 6.13 (b.a., 1H,  $\text{NH}$ ), 5.06 (d,  $J=4.0$ , 2H,  $\phi\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 4.38 (b.a., 1H,  $\text{CH}$ ), 3.17-2.76 (m, 2H,  $\phi\text{CH}_2$ ), 0.99 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

#### 7.2.5.2 SÍNTESI $\text{D}'N$ -(*tert*-BUTOXICARBONIL) $(1S)$ -1-BENZIL-2-(*tert*-BUTILIMINO)ETILAMINA (119).

La condensació entre BOC-L-fenilalaninal (**117**) (4.06 g, 16.3 mmol) i *tert*-butilamina (2.22 ml, 21 mmol) segons el **procediment general**, produeix 3.96 g (rend cru=80%) d'imina (**119**) en forma d'oli groguenc viscos.

**TLC:** r.f. = 0.31 hexà/AcOEt (4:1).

**GC:** t.r. = 10.36 min ( $T_i=T_f=200^\circ\text{C}$ ).

**IR (film):** 3600-3200b.a., 2971m, 1713f, 1668f, 1494f, 1455m, 1391d, 1366m, 1248m, 1218m, 1171f, 1063m, 1029d, 756d, 702m.

**7.2.6 REDUCCIÓ D'IMINES AMB BOROHRUR SÒDIC.****Procediment General.**

Una dissolució de la imina corresponent en 3 ml/mmol d'EtOH absolut s'agita en un bany de gel fins 0°C. S'addiciona NaBH<sub>4</sub> sòlid (3 eq.) amb molt de compte i s'agita tota la nit a temperatura ambient sota atmosfera inert. S'addiciona 1 ml/mmol de solució saturada d'NH<sub>4</sub>Cl, s'elimina el dissolvent a pressió reduïda i s'extrau amb 3x3 ml/mmol de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La combinació de fases orgàniques es renta amb 3 ml/mmol de solució aquosa d'NaHCO<sub>3</sub> al 10%, amb 3 ml/mmol de solució saturada d'NaCl, s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu es purifica per cristal·lització, per cromatografia o per formació del clorhidrat.

**7.2.6.1 SÍNTESI D'N1-(*terc*-BUTIL)-N2-(BENZOLOXICARBONIL)-(2S)-3-FENILPROPAN-1,2-DIAMINA (120).**

La reducció de (118) (9.5 g, 28.7 mmol) amb NaBH<sub>4</sub> (800 mg, 21.1 mmol) seguint el **procediment general**, condueix a la 1,2-diamina (120) amb diferents rendiments segons el mètode de purificació utilitzat (**Taula 7.1**).

**Taula 7.1** - Mètodes de purificació d' N1-(*terc*-butil)-N2-(benziloxicarbonil)-(2S)-3-fenilpropan-1,2-diamina (120).

MÈTODE DE PURIFICACIÓ	RENDIMENT GLOBAL (aldehid+imina+amina)
Recristal·lització d'alcohol isopropílic	63% (6.14 g)
Cromatografia amb SiO <sub>2</sub> (hexà/AcOEt)	63% (6.15 g)
Formació de clorhidrat	58% (6.32 g)

**PURIFICACIÓ:** Recristal·lització d'alcohol isopropílic o cromatografia amb SiO<sub>2</sub>.

**p.f.** = 198-200°C (sòlid blanc).

$[\alpha]_D^{20} = -18.2$  (c = 1.5 CHCl<sub>3</sub>).

**TLC:** r.f. = 0.63 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9:1).

**GC:** t.r. = 10.59 min (T<sub>i</sub>=T<sub>f</sub>=250°C).

**IR (KBr):** 3600-3200b.a., 3415m, 1973d, 2922d, 2868d, 1701f, 1489m, 1464m, 1332d, 1290d, 1210m, 1199m, 1063m, 746d, 732d, 704m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.33-7.22 (m, 10H, H arom.), 6.68 (d, *J*=6.4, 1H, CONH), 5.06 (s, 2H, φCH<sub>2</sub>O), 4.03 (b.a., 1H, CH), 3.50-2.96 (m, 4H, φCH<sub>2</sub>CH + CH<sub>2</sub>NH), 1.37 (2, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 156.4 (CO), 137.1, 136.5 (2s, C arom.), 129.1, 128.6, 128.4, 127.9, 126.8 (5s, CH arom.), 66.6 (φCH<sub>2</sub>O), 57.7 (CH), 51.5 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 44.5 (CH<sub>2</sub>NH), 37.3 (φCH<sub>2</sub>CH), 25.7 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

**PURIFICACIÓ:** Formació del clorhidrat.

**Procediment:** sobre una solució d'1,2-diamina (**120**) en èter dietílic es bombolleja un corrent d'HCl gas generat amb àcid sulfúric i clorur sòdic comercials. Immediatament es forma un precipitat que es filtra, es renta amb èter fred i s'asseca al buit, obtenint-se el clorhidrat de (**120**) en forma de sòlid blanc de p.f. = 190-193°C.

$[\alpha]_D^{20} = -13.3^\circ$  (c=1.5 en MeOH).

**IR (KBr):** 3600-3300b.a., 3262m, 3030d, 2977m, 2777d, 1706f, 1574d, 1522m, 1454m, 1254m, 1212m, 1072d, 1055d, 1030m, 751m, 703m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 9.25 (b.a., 1H, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub><sup>+</sup> (D<sub>2</sub>O)), 8.78 (b.a., 1H, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub><sup>+</sup> (D<sub>2</sub>O)), 7.3-7.2 (m, 10H, H arom.), 6.75 (d, *J*=6.3, 1H, CONH), 5.04 (s, 2H, φCH<sub>2</sub>O), 4.02 (b.a., 1H, CH), 3.55-3.0 (m, 4H, φCH<sub>2</sub>CH + CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 1.36 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 156.2 (CO), 137.0, 136.3 (2s, C arom.), 128.9, 128.4, 128.2, 127.7, 126.6 (5s, CH arom.), 66.3 (φCH<sub>2</sub>O), 57.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 51.3 (CH), 44.2 (CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 37.1 (φCH<sub>2</sub>CH), 25.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

### 7.2.6.2 SÍNTESI D'*N*1-(*terc*-BUTIL)-*N*2-(*terc*-BUTOXICARBONIL) (2*S*)-3-FENILPROPAN-1,2-DIAMINA (121).

La reducció de BOC-imina (**119**) (3.96 g, 13.0 mmol) amb NaBH<sub>4</sub> (369 mg, 9.75 mmol) segons el **procediment general**, produeix 1.92 g (38.5% reducció DIBAL-H + condensació + reducció) de diamina (**121**) en forma de sòlid blanc després de purificació per cromatografia flash amb SiO<sub>2</sub> i hexà/AcOEt com eluents.

**TLC:** r.f. = 0.25 hexà/AcOEt (1:1).

**GC:** t.r. = 11.90 min (T<sub>i</sub>=T<sub>f</sub>=200°C).

**IR (KBr):** 3600-3200b.a., 2969m, 2931m, 2867d, 1700f, 1496m, 1455m, 1390m, 1365m, 1248m, 1232m, 1171m, 1019d, 740m, 701m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.16-7.06 (m, 5H, H arom.), 4.98 (b.a., 1H, CONH), 3.81 (b.a., 1H, CH<sub>2</sub>NH), 3.65-3.45 (m, 1H, CH), 3.00-2.65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.60 (d, *J*=4.6, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.41 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>O), 1.04 (s, 9H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 155.8 (CO), 138.4 (C arom.), 129.4, 128.4, 126.4 (3s, CH arom.), 79.4 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO), 52.2 (CH), 50.4 (NC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 44.6 (CH<sub>2</sub>N), 39.0 (ϕCH<sub>2</sub>), 29.0 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CN), 28.4 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO).

**EM m/e (%):** 306 (M<sup>+</sup>, 0.1), 189 (6), 120 (9), 117 (5), 91 (21), 86 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CNHCH<sub>2</sub><sup>+</sup>, 100), 70 (6), 59 (13), 57 (40), 56 (7).

### 7.2.7 SÍNTESI D'*N*1-(*terc*-BUTIL)-(2*S*)-3-FENILPROPAN-1,2-DIAMINA (122).

#### **Procediment A**

Una solució d'1,2-diamina (**121**) (1.95 g, 6.4 mmol) en 20 ml d'una barreja al 20% d'àcid trifluoroacètic i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, s'agita 2 h a temperatura ambient. S'elimina el dissolvent a pressió reduïda (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) i sota un corrent de nitrogen (TFA) i el residu que s'obté de (**122**) en forma d'oli s'utilitza directament en el següent pas de reacció.

#### **Procediment B**

Una dissolució d'1,2-diamina (**120**) (2.83 g, 8.33 mmol) en MeOH anhidre (25 ml) s'agita en un bany de gel fins 0°C. S'addiciona tot de cop un 10% en pes de Pd/C (280 mg) i s'agita 12h sota

atmosfera d'hidrogen. Es filtra sobre Celite®, s'elimina el dissolvent a pressió reduïda i els 1.57 g (92%) de (**122**) en forma d'oli que s'obtenen s'utilitzen sense cap altra purificació en el següent pas de reacció.

### Procediment C

Una dissolució de *tert*-butilamida (**132**) (49.7 mg, 0.22 mmol) en 0.7 ml de THF anhidre s'agita en un bany de gel fins 0°C sota atmosfera inert. S'addiciona solució de BH<sub>3</sub>.DMS 2M en THF (0.22 ml, 0.45 mmol) i s'agita a temperatura ambient durant 2 dies. S'agita 12 hores amb NaOH 5N (0.5 ml), s'elimina el dissolvent a pressió reduïda i s'extrau amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Es renta amb solució saturada d'NaCl, s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica per formació del clorhidrat, es basifica amb NaOH 1M i s'extrau amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgànica es renta amb solució saturada d'NaCl, s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se 32 mg (69%) del compost (**122**) en forma d'oli groguenc.

[**a**]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +7.39° (c = 2.3 CHCl<sub>3</sub>).

TLC: r.f. = 0.13 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9:1).

GC: t.r. = 3.71 min (T<sub>i</sub>=T<sub>f</sub>=200°C).

IR (film): 3600-2400b.a., 2968f, 2790f, 1602m, 1495m, 1454m, 1404m, 1378m, 1233d, 1204m, 1084d, 1030d, 742m, 702f.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 7.17-7.00 (m, 5H, H arom.), 4.50 (d, *J*= 4.1, 2H, NH<sub>2</sub> (D<sub>2</sub>O)), 3.32 (d, *J*=6.9, 1H, NH (D<sub>2</sub>O)), 2.81-2.39 (m, 5H, 2 CH<sub>2</sub> + CH), 1.45 (s, 9H, NC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 137.2 (C arom.), 129.2, 128.6, 126.7 (3s, CH arom.), 55.6 (NC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 50.2 (CH), 47.6 (CH<sub>2</sub>N), 41.7 (ϕCH<sub>2</sub>), 26.5 (NC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

### 7.2.8 SÍNTESI D'L-FENILALANINOL (123).

Sobre una suspensió d'NaBH<sub>4</sub> (5 g, 130 mmol) en THF comercial (50 ml), s'afegeix L-fenilalanina comercial (8.25 g, 50 mmol) i s'agita fins 0°C en un bany de gel. Es goteja una solució d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrat (3.3 ml) en dietil èter (6.7 ml), mantenint la temperatura de la barreja per sota de 20°C. S'agita tota la nit a t.a. i s'addiciona MeOH (5 ml) per destruir l'excés de borà generat. La barreja es concentra a la meitat i s'afegeix NaOH 5N (50 ml). S'elimina el dissolvent

a pressió reduïda i es reflueix la solució aquosa durant 3 h. Es filtra sobre Celite®, es renta amb H<sub>2</sub>O i s'extrau amb 4x25 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. S'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. Els 6.68 g (88%) de (**123**) en forma de sòlid blanc de **p.f.** = 78-81°C obtinguts s'utilitzen sense purificar en el següent pas de reacció.

**TLC:** r.f. = 0.57 CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub> (12:2:0.2).

**IR (KBr):** 3400b.a, 3357f, 3299m, 2939m, 2919m, 2876m, 2848m, 2826m, 2789m, 1637d, 1578m, 1493m, 1454m, 1382d, 1339d, 1123m, 1089m, 1065f, 994d, 973m, 906d, 861d, 834m, 794m, 698m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.38-7.20 (m, 5H, H arom.), 3.67 (dd, *J*=10.6, *J'*=3.8, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.43 (dd, *J*=10.6, *J'*=7.0, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.21-3.11 (m, 1H, CH), 2.91-2.50 (m, 2H, φCH<sub>2</sub>C), 2.46 (b.a., 3H, OH + NH<sub>2</sub>).

### **7.2.9 SÍNTESI D'N-(BENZILOXICARBONIL)-L-FENILALANINOL (124a).**

Una emulsió d'L-fenilalaninol (**123**) (6.68 g, 44.2 mmol) i KHCO<sub>3</sub> (26.5 g, 265 mmol) en H<sub>2</sub>O (177 ml) i AcOEt (190 ml), s'agita en un bany de gel fins 0°C. Es goteja clorur de benziloxicarbonil (7.95 ml, 53 mmol) i es deixa reaccionar durant 2 hores a 0°C. S'acidul-la amb HCl 1N i es deixa que se separin les fases. La fase orgànica s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es recristal·litza de toluè, obtenint-se 10.5 g (73%, reducció + protecció) de (**124**) en forma de sòlid blanc de **p.f.** = 89-91°C.

**[a]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -47.21° (c=1.4 CHCl<sub>3</sub>).

**TLC:** r.f. = 0.49 hexà/AcOEt (1:1).

**IR (KBr):** 3347f, 3068d, 3036d, 2957d, 2931d, 2879d, 1692f, 1661d, 1541f, 1497d, 1405m, 1314m, 1258f, 1216d, 1141d, 1084d, 1054m, 1017d, 743m, 699m, 653m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.4-7.1 (m, 10H, H arom.), 5.06 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OCO), 5.02 (b.a., 1H, CONH), 3.95-3.90 (m, 1H, CH), 3.7-3.6 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.6-3.5 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 2.84 (d, *J*=7.2, 2H, φCH<sub>2</sub>C), 2.3 (b.a., 1H, OH).



### **7.2.10 SÍNTESI D'N-(terc-BUTOXICARBONIL)-L-FENILALANINOL (124b).**

Sobre una solució d'L-fenilalaninol (**123**) (265 mg, 1.75 mmol) en diclorometà anhidre (5.3 ml) s'afegeix trietilamina (0.27ml, 1.93 mmol) i s'agita en un bany de gel fins 0°C. Es goteja una solució de (BOC)<sub>2</sub>O (470 mg, 2.1 mmol) en diclorometà (3.5 ml) i s'agita 6 h a 0°C. Es renta amb solució saturada d'NaHCO<sub>3</sub> i amb solució saturada d'NaCl, s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es recristal·litza de toluè donant lloc a 396 mg (72%, reducció + protecció) de (**124b**) en forma de sòlid blanc de **p.f.** = 94-96°C.

**[a]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -26.8° (c=1.02 CHCl<sub>3</sub>).

**TLC:** r.f. = 0.67 hexà/AcOEt (1:1) Revelador: solució KMnO<sub>4</sub>.

**IR (KBr):** 3356f, 2984d, 2963d, 2938d, 1687f, 1529f, 1443m, 1389d, 1367m, 1316m, 1270m, 1252d, 1170m, 1053d, 1036d, 1006m, 753d, 737d, 701m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.4-7.2 (m, 5H, H arom.), 4.79 (d.a, *J*=7.6, 1H, CONH), 4.0-3.8 (m, 1H, CH), 3.71 (dd, *J*=11, *J*=3.4, 1H, CHHOH), 3.59 (dd, *J*=11, *J*=5.4, 1H, CHHOH), 2.88 (d, *J*=7.0, 2H, φCH<sub>2</sub>C), 2.41 (b.a., 1H, OH), 1.46 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

### **7.2.11 SÍNTESI DE (4S)-4-BENZIL-1-(terc-BUTIL)IMIDAZOLIDIN-2-ONA (111).**

#### **Procediment A**

Una emulsió d'1,2-diamina (**122**) (3.26 g, 15.8 mmol) en una barreja bifàsica de 32 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> comercial i 15 ml d'NaOH 5N, s'agita fins 0°C en un bany de gel. S'addiciona molt lentament, amb una bona agitació i sota una campana d'extracció de gasos, una solució de trifosgè (2.24 g, 7.4 mmol) en 15 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. S'agita 3 hores a 0°C i es deixa que se separin les dues fases. La fase orgànica, es renta amb solució saturada d'NH<sub>4</sub>Cl i amb solució saturada d'NaCl. S'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es purifica per cromatografia amb SiO<sub>2</sub> i hexà/AcOEt com eluents.

#### **Procediment B**

Una dissolució d'1,2-diamina (**122**) (0.85 g, 4.1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre (10 ml), es refreda en un bany de gel fins 0°C. S'addiciona lentament trietilamina (1.17 ml, 8.2 mmol), s'agita 15 minuts

a 0°C i s'addiciona molt lentament (3 hores) una solució de trifosgè (410 mg, 1.36 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre (4 ml). S'agita 30 minuts a 0°C, s'afegeix dietil èter (9 ml) i es refreda fins -78°C. Es forma un precipitat blanc (sal de trietilamoni) que es filtra. S'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el residu es purifica per cromatografia en columna amb SiO<sub>2</sub> i hexà/AcOEt com eluents.

### **Procediment C**

En un reactor a pressió s'hi posa 1,2-diamina (**122**) (0.279 mg, 1.35 mmol) i urea (164 mg, 2.7 mmol). Es tapa i s'escalfa en un bany d'oli a 200°C durant 30 minuts. Es deixa refredar, s'afegeixen 7 ml d'aigua i s'extrau amb 3x4 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La combinació de les fraccions orgàniques s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. Es purifica per cromatografia en columna amb SiO<sub>2</sub> i hexà/AcOEt com eluents.

**Taula 7.2** - Síntesi de (4*S*)-4-benzil-1-(*terc*-butil)imidazolidin-2-ona (**122**).

<b>Mètode</b>	<b>Rendiment (sòlid blanc)</b>
<b>A</b>	63% (2.31g)
<b>B</b>	53% (500 mg)
<b>C</b>	40% (125 mg)

**p.f.** = 85-87°C (sòlid blanc).

**[*a*]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -33.0° (c=1.1 CHCl<sub>3</sub>) **Procediment A.**

**[*a*]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -33.4° (c=1.45 CHCl<sub>3</sub>) **Procediment C.**

**TLC:** r.f. = 0.49 hexà/AcOEt (1:1).

**GC:** t.r. = 8.94 min (T<sub>i</sub>=T<sub>f</sub>=200°C).

t.r = 11.14 min (T<sub>i</sub>=200°C T<sub>f</sub>=250°C t<sub>i</sub>=10 min R=10°C/min).

**IR (KBr):** 3228b.a., 3087d, 2970m, 2934m, 2869d, 1690f, 1603d, 1482d, 1455m, 1430m, 1416m, 1362m, 1275m, 1255m, 1224m, 1147d, 1095d, 772m, 745m, 700m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.27-7.07 (m, 5H, H arom.), 4.36 (b.a., 1H, NH), 3.70-3.60 (m, 1H, CH), 3.41 (t, *J*=8.4, 1H, CHH<sub>2</sub> α), 3.07 (dd, *J*=8.4, *J'*=6.2, 1H, CHH β), 2.69 (d, *J*=7.5, 2H, φCH<sub>2</sub>), 1.25 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 161.7 (CO), 137.2 (C arom.), 128.9, 128.6, 126.7 (3s, C arom.), 52.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 50.6 (CH), 48.5 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 41.5 ( $\phi\text{CH}_2$ ), 27.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

**EM** m/e (%): 233 ( $[\text{M}+1]^+$ , 2), 232 ( $\text{M}^+$ , 1), 217 (23), 141 (36), 117 (5), 91 (25), 86 (5), 85 (100), 70 (9), 65 (7), 58 (8), 57 (25), 56 (5).

### **7.2.12 SÍNTESI D'1-HIDROXI-1,2-BENZIODOXOL-3(1H)-ONA 1-ÒXID (IBX) (126).**

Sobre una solució d'àcid *o*-iodobenzòic (5 g, 19.8 mmol) en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  0.73M (44 ml) a 55°C s'addiciona  $\text{KBrO}_3$  sòlid (4.4 g, 26.3 mmol) durant 30 minuts. S'agita a 68°C durant 3.6 h i posteriorment es refreda a 0°C. El residu es filtra, es renta amb  $\text{H}_2\text{O}$  (60 ml), amb acetona (2x3 ml) i èter etílic (2x3 ml), obtenint-se 2.3 g (82%) del compost (**126**) en forma de sòlid blanc de **p.f.** = 223°C (explosió).

**IR** (KBr): 3500-2500b.a., 3433b.a., 2928b.a., 2406b.a., 1636f, 1604m, 1561m, 1439m, 1337m, 1299m, 1246d, 1143d, 1113d, 1017d, 962d, 834m, 782m, 746m, 694m, 677d, 647d, 592m, 546d, 440m.

### **7.2.13 SÍNTESI DE (4S)-4-BENZIL-1-(terc-BUTIL)IMIDAZOLIDIN-2-SULFONA (128).**

Sobre una solució de 1,2-diamina (**122**) (181 mg, 0.88 mmol) en 2.1 ml de piridina, s'afegeix trietilamina (0.25 ml, 1.76 mmol) i s'agita 10 minuts a temperatura ambient. S'afegeix sulfamida (93 mg, 9.7 mmol) i es reflueix durant 48 hores. S'aboca el cru sobre  $\text{H}_2\text{O}$  (0.91 ml), s'acidul·la fins pH=1-2 amb HCl 6N i s'extrau amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La combinació de fraccions orgàniques es renta amb solució saturada d'NaCl, s'asseca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es purifica per cromatografia amb  $\text{SiO}_2$  i hexà/AcOEt com eluents, obtenint-se 92 mg (39%) de (**128**) en forma de sòlid groguenc de **p.f.** = 72-74°C.

**[a]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -31.25° (c=1.6  $\text{CHCl}_3$ ).

**TLC:** r.f. = 0.59 hexà/AcOEt (1:1).

**GC:** t.r. = 19.19 min ( $T_i=T_f=200^\circ\text{C}$ ).

**IR (KBr):** 3273m, 2955m, 2924f, 2853m, 1734d, 1605d, 1481d, 1463m, 1397m, 1372m, 1274m, 1209m, 1143m, 1119m, 1033m, 1012m, 981m, 921d, 882d, 807m, 746m, 696m, 666m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.28-7.10 (m, 5H, H arom.), 4.3 (b.a., 1H, NH), 3.79 (m, 1H, CH), 3.38 (dd,  $J=8.8$ ,  $J'=6.3$ , 1H, CH<sub>2</sub> α), 3.14 (dd,  $J=8.8$   $J'=7.5$ , 1H, CH<sub>2</sub> β), 2.94 (dd,  $J=13.6$   $J'=7.4$ , 1H, φCH<sub>2</sub>), 2.78 (dd,  $J=13.6$   $J'=7.1$ , 1H, φCH<sub>2</sub>), 1.31 (s, 9H, NC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 136.1 (C arom.), 128.7, 128.5, 126.7 (3s, CH arom.), 55.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 52.2 (CH), 49.5 (CH<sub>2</sub>N), 39.5 (φCH<sub>2</sub>), 27.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**EM m/e (%):** 269 ([M+1]<sup>+</sup>, 1), 268 (M<sup>+</sup>, 1), 255 (5), 254 (14), 253 (87), 177 (18), 161 (6), 121 (48), 120 (8), 117 (6), 92 (31), 91 (51), 82 (8), 71 (6), 70 (21), 65 (14), 58 (20), 57 (100), 56 (7).

#### **7.2.14 SÍNTESI DE (4S)-4-BENZIL-1-(terc-BUTIL)IMIDAZOLIDIN-2-TIONA (129).**

Sobre una solució d'1,2-diamina (**122**) (51.6 mg, 2.5 mmol) en una barreja d'EtOH 96% (0.4 ml) i H<sub>2</sub>O (0.4 ml), s'addiciona CS<sub>2</sub> (17 μl, 0.25 mmol) i s'escalfa fins a 60°C. S'addiciona més CS<sub>2</sub> (0.15 ml) de forma que els vapors arribin a 1/3 de l'alçada del refrigerant. Es reflueix durant 2h a 60°C i 1h a 100°C. S'afegeix HCl concentrat (20 μl) i es reflueix a 100°C durant 4 hores. S'elimina el dissolvent a pressió reduïda, s'afegeix solució d'NaHCO<sub>3</sub> al 10% i s'extrau amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. S'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es purifica per cromatografia amb SiO<sub>2</sub> i hexà/AcOEt com eluents, obtenint-se 136 mg (22%) de (**129**) en forma de sòlid groguenc de **p.f.** = 84-86°C.

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -8.7° (c=1.15 CHCl<sub>3</sub>).

**TLC:** r.f. = 0.59 hexà/AcOEt (1:1).

**GC:** t.r. = 16.48 min (T<sub>i</sub>=200°C T<sub>f</sub>=250°C t<sub>i</sub>=10 min R=10°C/min).

**IR (KBr):** 3193b.a., 2960m, 2925m, 2856m, 1495f, 1453m, 1432m, 1420m, 1363m, 1340m, 1274f, 1210f, 1089m, 1030d, 989d, 759d, 728d, 695m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.26-7.07 (m, 5H, H arom.), 6.49 (b.a. 1H, NH), 3.87-3.77 (m, 1H, CH), 3.68 (t,  $J=9.4$ , 1H, CH<sub>2</sub> α), 3.38 (dd,  $J=9.4$   $J'=6.4$ , 1H, CH<sub>2</sub> β), 2.72 (d,  $J=6.4$ , 2H, φCH<sub>2</sub>), 1.45 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 182.0 (CS), 136.1 (C arom.), 128.7, 128.4, 126.5 (3s, C arom.), 55.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 53.7 (CH), 52.7 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 40.3 ( $\phi\text{CH}_2$ ), 27.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

EM m/e (%): 250 ( $[\text{M}+2]^+$ , 2), 249 ( $[\text{M}+1]^+$ , 7), 248 ( $\text{M}^*$ , 36), 247 ( $[\text{M}-1]^+$ , 17), 157 (23), 117 (5), 103 (6), 102 (6), 101 (100), 100 (16), 91 (21), 74 (12), 69 (5), 64 (6), 57 (11).

### **7.2.15 SÍNTESI D'*N*-(BENZILOXICARBONIL)-L-FENILALANINA (130).**

Sobre una solució d'L-fenilalanina (1 g, 6.05 mmol) en 12 ml d'NaOH 1M a 0°C s'addiciona, amb una bona agitació, una solució de cloroformiat de benzil (1.1 ml 7.27 mmol) en 6 ml de dioxà. Després de 30 min a 0°C, s'agita a temperatura ambient durant 3.5 h. La barreja es concentra a la meitat eliminant el dissolvent a pressió reduïda i a  $T < 35^\circ\text{C}$ . Es refreda en un bany de gel i s'acidul·la a pH 2-3 per addició lenta d'HCl 1N. S'extrau amb 3x25 ml d'AcOEt, s'asseca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 1.8 g (rend cru=99%) de **(130)** en forma de sòlid blanc de **p.f.** = 86-88°C que s'utilitzen sense més purificació en el següent pas de síntesi.

IR (KBr): 3600-2400b.a., 3031m, 2966m, 1721-1699b.a, 1519m, 1498m, 1455m, 1414m, 1346m, 1260m, 1217m, 1055m.

### **7.2.16 SÍNTESI D'*N*1-(*terc*-BUTIL)-(2*S*)-2-(BENZILOXICARBONILAMINO)-3-FENILPROPANAMIDA (131).**

Sobre una dissolució de Cbz-L-fenilalanina **(130)** (520 mg, 1.74 mmol) en 6ml de THF anhidre, s'addiciona trietilamina (0.3 ml, 2.09 mmol) i es refreda fins  $-30^\circ\text{C}$  sota atmosfera inert. S'addiciona cloroformiat d'isobutil (0.27 ml, 2.09 mmol) i s'agita 20 min a  $-30^\circ\text{C}$ . S'addiciona *terc*-butilamina (0.22 ml, 2.09 mmol), s'agita 30 min a  $-30^\circ\text{C}$ , es deixa pujar la temperatura fins t.a. i s'agita 2.5 h més. S'afegeixen 2 ml de solució saturada d'NaCl i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. S'extrau amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , es renta la reunió de fases orgàniques amb solució saturada d'NaCl, s'asseca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu que s'obté es purifica per cromatografia amb  $\text{SiO}_2$  i hexà/AcOEt con eluents,

obtenint-se 314 mg (49% protecció Cbz + formació amida) de **(131)** en forma de sòlid blanc de p.f. = 96-99%.

$[\alpha]_D^{20} = +20.6^\circ$  (c=1.7 CHCl<sub>3</sub>).

**TLC:** r.f. = 0.26 hexà/AcOEt (3:1).

**GC:** t.r. = 12.27 min (T<sub>i</sub>=T<sub>f</sub>=250°C).

**IR (KBr):** 3344m, 3282m, 3066m, 2968m, 1704m, 1652f, 1553f, 1452m, 1364m, 1294m, 1258m, 1222m, 1050d, 742m, 698m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.33-7.18 (m, 10H, H arom.), 5.84 (d.a., *J*=8.1, 1H, CONH), 5.63 (b.a., 1H, NH), 5.02 (s, 2H, φCH<sub>2</sub>O), 4.31-4.27 (m, 1H, CH), 3.10-2.85 (m, 2H, φCH<sub>2</sub>C), 1.16 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 169.7 (CONHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 155.8 (OCONH), 136.8, 136.2 (2s, C arom.), 129.3, 128.4, 128.3, 127.9, 127.7, 126.7 (6s, CH arom.), 66.6 (CH<sub>2</sub>O), 56.7 (CH), 51.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 39.1 (φCH<sub>2</sub>CH), 28.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

### 7.2.17 SÍNTESI D'N1-(terc-BUTIL)-(2S)-2-AMINO-3-FENILPROPANAMIDA (132).

Una dissolució de **(131)** (80 mg, 0.23 mmol) en MeOH anhidre (0.7 ml), s'agita en un bany de gel fins 0°C. S'afegeix un 10% en pes de Pd/C i s'agita 8 h a temperatura ambient sota atmosfera d'hidrogen. Es filtra la barreja sobre Celite® i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 50 mg (95%) de **(132)** en forma d'oli transparent que s'utilitza en el següent pas de reacció sense cap altra purificació.

**TLC:** r.f. = 0.13 hexà/AcOEt (1:1).

**GC:** t.r. = 5.44 min (T<sub>i</sub>=T<sub>f</sub>=200°C).

**IR (film):** 3319m, 2967m, 2928d, 1654f, 1521f, 1454m, 1364d, 1227m, 701m.

### 7.2.18 SÍNTESI D'N-(BENZILOXICARBONIL) (2S)-2-AMINO-3-FENILPROPILMETANSULFONAT (133).

Sobre una solució de Cbz-L-fenilalaninol (**124**) (375 mg, 1.3 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre (4 ml), s'addiciona trietilamina (0.2 ml, 1.4 mmol) i un 10% en pes de piridina (38 mg). S'agita en bany de gel fins 0°C i es goteja clorur de metansulfonil (0.12 ml, 1.6 mmol). S'agita 2 h a 0°C i s'acidul-la amb HCl 1N. Se separen les fases i la fase orgànica es renta amb H<sub>2</sub>O, s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 418 mg (87%) del compost (**133**) que s'utilitzen sense major purificació en el següent pas de reacció.

**TLC:** r.f. = 0.44 hexà/AcOEt (1:1)

**GC:** t.r. = 4.442 (T<sub>i</sub>=T<sub>f</sub>=250°C)

**IR (film):** 3339m, 1694f, 1536m, 1349m, 1274m, 1186m, 991m.

#### **7.2.19 SÍNTESI D'L-SERINAT DE METIL HIDROCLORUR (138).**

Sobre 76 ml de MeOH anhidre 0°C es fa circular un corrent d'àcid clorhídric gas (generat amb àcid sulfúric i clorur sòdic comercials) fins obtenir una solució  $\cong$  5N (valorat amb NaOH i amb fenolftaleïna com indicador). S'addicionen 8 g (76.2 mmol) d'L-serina comercial tot de cop i es guarda a 4°C ben tapat durant 2-3 dies. S'elimina el dissolvent a pressió reduïda, es renta amb pentà i s'asseca a la bomba de buit. Els 11.17 g (95%) d'aminoèster hidroclorur (**138**) que s'obtenen en forma de sòlid blanc de **p.f.** = 161°C (descomposició), s'utilitzen sense major purificació en el següent pas de reacció.

**TLC:** r.f. = 0.44 n-ButOH/AcOH/H<sub>2</sub>O (4:1:1). Revelador: anisaldehyd.

**IR (KBr):** 3500-2500 b.a., 1747f, 1597m, 1508m, 1443m, 1383d, 1307d, 1251f, 1152d, 1130d, 1088d, 1033m.

#### **7.2.20 SÍNTESI D'N-(terc-BUTOXICARBONIL)-L-SERINAT DE METIL (139).**

Una solució d'L-serinat de metil hidroclorur (**138**) (11.17 g, 72.1 mmol) en 144 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, s'agita en un bany de gel fins 0°C. S'addiciona trietilamina (2.2 eq.), s'agita 20 min a 0°C i s'addiciona BOC anhídrid (19.3 g, 86.5 mmol) dissolt en 72 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Després de 4 hores a 0°C, s'addiciona solució saturada d'NaCl i se separen les fases. La fase orgànica es reserva i

l'aquosa s'extrau amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Es reuneixen les fases orgàniques, s'assequen amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu, es purifica per cromatografia flash emprant  $\text{SiO}_2$  i hexà/AcOEt com eluents. S'obtenen 13.7 g (82% esterificació + protecció) del compost (**139**) en forma d'oli incolor molt viscos.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +12.8^\circ$  ( $c = 2.5 \text{ CHCl}_3$ ).

**TLC:** r.f. = 0.38 hexà/AcOEt (1:1).

**GC:** t.r. = 5.855 min ( $T_{\text{i}}=150^\circ\text{C}$   $T_{\text{f}}=250^\circ\text{C}$   $t_{\text{i}}=3$  min  $R=10^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

**IR (film):** 3600-3200 b.a., 2979m, 1747f, 1706f, 1514m, 1457d, 1441d, 1393d, 1368m, 1351m, 1285m, 1250m, 1213m, 1165f, 1061m, 1031d.

**$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):** 5.50 (d.a., 1H, *NH*), 4.35 (b.a., 1H, *CH*), 3.98-3.81 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.82 (b.a, 1H, *OH*), 1.43 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):** 171.4 ( $\text{COOMe}$ ), 155.7 ( $\text{NCOO}$ ), 80.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 63.3 ( $\text{CH}_2$ ), 55.7 (*CH*), 52.5 ( $\text{CH}_3$ ), 28.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

**EM m/e (%):** 219 ( $\text{M}^+$ , 0.9), 189 (24), 160 (16), 146 (29), 101 (28), 88 (12), 86 (9), 60 (26), 59 (29), 57 ( $(\text{CH}_3)_3\text{C}^+$ , 100), 56 (10).

### 7.2.21 SÍNTESI DE 3-(1,1-DIMETIL) 4-METIL (S)-2,2-DIMETIL-3,4-OXAZOLIDINDICARBOXILAT (140).

Una solució de (**139**) (13.72 g, 62.6 mmol) en 188 ml de benzè, DMP (16 ml, 125.2 mmol) i TsOH (84 mg, 0.44 mmol), es reflueix durant 30 minuts i es destil·la lentament fins que s'ha recollit un 85% del benzè inicial. S'addiciona més DMP (8 ml, 31.3 mmol), 94 ml de benzè i es repeteix el procediment. Es controla per TLC amb hexà/AcOEt (1:1) formant-se una taca nova a r.f. = 0.78 i desapareixent totalment el producte de partida a r.f. = 0.38. El cru de reacció es tracta amb 188 ml d'una barreja de solució saturada d' $\text{NaHCO}_3$  i èter dietílic (1:6). Se separen les fases i la fase orgànica es renta amb 63 ml de solució saturada d' $\text{NaHCO}_3$  i després amb 30 ml de solució saturada d' $\text{NaCl}$ . S'asseca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. L'oli residual es purifica per destil·lació al buit (**p.eb.** =  $98^\circ\text{C}$ - $102^\circ\text{C}$  a 2 mmHg), obtenint-se 9.33 g (58%) de (**140**) en forma d'oli perfectament incolor i transparent.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -53.3^\circ$  ( $c=1.2 \text{ CHCl}_3$ ).



**TLC:** r.f. = 0.78 hexà/AcOEt (1:1). Revelador: ninhidrina.  
**GC:** t.r. = 5.617 min ( $T_i=150^\circ\text{C}$   $T_f=250^\circ\text{C}$   $t_i=3$  min  $R=10^\circ\text{C}/\text{min}$ ).  
**IR (film):** 1979m, 1759m, 1708f, 1455d, 1435d, 1391f, 1380f, 1366f, 1252m, 1204m, 1173m, 1094m, 1067m, 1054m, 847d.

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )\*:** 4.42 (dd,  $J=6.5$ ,  $J'=2.8$ , 1H, CH rotàmer 1), 4.42 (dd,  $J=6.8$ ,  $J'=3.2$ , 1H, CH rotàmer 2), 4.13-3.92 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.67 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), (1.60+1.57, 2s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), (1.47+1.43, 2s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), (1.43+1.35, 2s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )\*:** (171.6+171.2,  $\text{COOMe}$ ), (152.0+151.5,  $\text{NCOO}$ ), (94.9+93.1,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), (80.8+80.2,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), (66.2+65.9,  $\text{CH}_2$ ), 59.2 (CH), (52.3+52.2,  $\text{OCH}_3$ ), (28.23+28.17,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), (25.9+25.1,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), (24.8+24.3,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ).

\*Molts grups de senyals estan desdoblats donada la presència a temperatura ambient de 2 rotàmers en relació (3:2). Entre parèntesi els desplaçaments dels dos rotàmers. La temperatura de coalescència en benzè com a dissolvent és de  $75^\circ\text{C}$ .

### 7.2.22 SÍNTESI D'1,1-DIMETILETIL (S)-4-FORMIL-2,2-DIMETIL-3-OXAZOLIDINCARBOXILAT (136).

Una solució d'aminoéster (**140**) en toluè anhidre (20 ml) s'agita, sota atmosfera d'argó, en un bany d'acetona i  $\text{CO}_2(\text{s})$  fins  $-78^\circ\text{C}$ . S'addicionen 8 ml (1.2 eq.) de solució de DIBAL-H 1.5M en toluè molt lentament i amb una bona agitació, de forma que la temperatura sigui sempre inferior a  $-65^\circ\text{C}$ . S'agita 7 h a  $-78^\circ\text{C}$  i s'addicionen amb molta cura 8 ml de MeOH, de forma que la temperatura interna es mantingui sempre inferior a  $-65^\circ\text{C}$ . L'emulsió blanca resultant s'aboca de cop sobre 130 ml d'HCl 1N a  $0^\circ\text{C}$  i s'agita 15 minuts. Es deixa que se separin les fases i la fase aquosa s'extrau amb 3x130 ml d'AcOEt. La combinació de fases orgàniques es renta amb 130 ml de solució saturada d'NaCl, s'asseca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es purifica per destil·lació a pressió reduïda (**p.eb.** =  $83-90^\circ\text{C}$  a 1 mmHg), obtenint-se 1.67 g (73%) d'aldehid (**136**) en forma d'oli perfectament transparent i incolor.

**$[\alpha]_D^{20}$**  =  $-91.7^\circ$  ( $c = 1.34$   $\text{CHCl}_3$ ).

**TLC:** r.f. = 0.37 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: anisaldehyd.

**GC:** t.r. = 5.84 min ( $T_i=150^\circ\text{C}$   $T_f=200^\circ\text{C}$   $t_i=5$  min  $R=2^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

**IR (film):** 2979m, 2936d, 2880d, 1739m, 1698f, 1478d, 1457d, 1392f, 1367f, 1259m, 1171m, 1091m, 1062m, 849d.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)\*:** (9.62+9.57, 2s, 1H, CHO), 4.34-3.95 (m, 3H, CH+CH<sub>2</sub>O), 1.66-1.45 (m, 15H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> + C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>)\*:** 199.3 (CHO), (152.6+151.3, NCOO), (95.0+94.3, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), (81.3+81.0, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 64.7 (CH<sub>2</sub>), (63.9+63.4, CH), 28.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), (26.6+25.7, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), (24.6+23.8, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

\* Molts grups de senyals estan desdoblats donada la presència a temperatura ambient de 2 rotàmers en relació (2:1). Entre parèntesi els desplaçaments dels dos rotàmers. La temperatura de coalescència en benzè com a dissolvent és de 60°C.

### **7.2.23 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL (2S)-2-(*terc*-BUTILIMINOMETIL)-4,4-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (141).**

Una suspensió d'aldehid (**136**) (1.67 g, 7.3mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre (22 ml) i MgSO<sub>4</sub> anhidre (5.0 g, 3 g/g d'aldehid) s'agita sota atmosfera inert en un bany de gel fins a 0°C. Es goteja *terc*-butilamina (9.5 mmol, 1.3 eq.) i s'agita 1 hora a 0°C i 3 hores a t.a.. Es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se 2.05 g (98%) de (**141**) en forma d'oli groguenc que s'utilitza directament en el següent pas de reacció

**TLC :** r.f. = 0.16 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: I<sub>2</sub>

**GC :** t.r. = 10.05 min (T<sub>i</sub>=150°C T<sub>f</sub>=200°C t<sub>i</sub>=5min R=2°C/min).

### **7.2.24 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL (2S)-2-(*terc*-BUTILAMINOMETIL)-4,4-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (142).**

Una dissolució d'imina (**141**) (2.05 g, 7.16 mmol) en EtOH absolut (21 ml) s'agita sota atmosfera inert en un bany de gel fins 0°C. S'addiciona NaBH<sub>4</sub> (203 mg, 5.37 mmol, 3 eq.) amb molt de compte i s'agita tota la nit a temperatura ambient. S'addicionen 7 ml de solució saturada d'NH<sub>4</sub>Cl, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i s'extrau amb 3x21 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La combinació de fases orgàniques es renta amb 21 ml de solució d'NaHCO<sub>3</sub> al 10%, amb 21 ml de

solució saturada d'NaCl, s'asseca amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. La recristal·lització del residu amb hexà dona lloc a 1.63 g de **(142)** (57% reducció DIBAL-H + condensació + reducció) en forma de grans cristalls transparents i incoloros de **p.f.** = 78-79°C.

**[a]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -40.8° (c=1.2 CHCl<sub>3</sub>).

**TLC:** r.f. = 0.57 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH (9:1). Revelador: solució de ninhidrina.

**GC:** t.r. = 11.92 min (T<sub>i</sub>=150°C T<sub>f</sub>=200°C t<sub>i</sub>=5min R=2°C/min).

**IR (KBr):** 3600-3200b.a., 3306m, 2965m, 2883d, 1680f, 1505d, 1477d, 1457d, 1392f, 1373m, 1258m, 1238d, 1222d, 1176m, 1162m, 1090m, 852d, 773d.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 3.84-3.67 (m, 3H, CH<sub>2</sub>O+CH), 2.76 (b.a., 1H, CHHNH), 2.45 (dd, J=10.4 J'=8.8, 1H, CHHNH), 1.48 (b.a., 3H, CH<sub>3</sub>), 1.39 (b.a., 12H, CH<sub>3</sub>+OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.0 (s, 9H, NC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>)\*:** (152.5+151.7, NCO), (93.6+93.3, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), (80.0+79.4, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 66.3 (OCH<sub>2</sub>), 58.3 (CH), 50.4 (NC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 44.6 (CH<sub>2</sub>N), 28.9 (NC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.4 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), (27.5+26.7, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), (24.2+23.0, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**EM m/e (%):** 287 ([M+1]<sup>+</sup>, 1), 271 (7), 157 (9), 129 (8), 100 (7), 6 (144), 7 (129), 86 (100), 83 (5), 70 (6), 58 (8), 57 (71), 56 (9).

\*Molts senyals estan desdoblats degut a la presència de rotàmers. Entre parèntesi els desplaçaments per cadascun dels dos rotàmers.

**7.2.25 SÍNTESI DE (4R)-1-(terc-BUTIL)4-HIDROXIMETILTETRAHIDRO-1H-2-IMIDAZOLONA (135) I DEL SUBPRODUCTE (7aR)-5-(terc-BUTIL)PERHIDROIMIDAZO[1,5-c]OXAZOL-3,5-DIONA (135')**

Una solució de 1.0 g (3.53 mmol) de **(142)** en metanol (2.5 ml) s'aboca sobre àcid trifluoroacètic (10 ml) a 0°C i la reacció s'agita 12 h a temperatura ambient. S'elimina el TFA mitjançant un corrent de nitrogen i s'addicionen 3.5 ml d'NaOH 5N i 7.0 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Es refreda a 0°C i es goteja una solució de trifosgè (530 mg, 1.8 mmol) en 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. S'agita 4h a 0°C i 12 h a temperatura ambient. Se separen les fases i la fase aquosa s'extrau amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La reunió de fases orgàniques es renta amb solució saturada d'NH<sub>4</sub>Cl i amb solució saturada d'NaCl. S'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es

purifica per cromatografia flash amb SiO<sub>2</sub> i amb hexà/AcOEt com eluents, obtenint-se 180 mg (30%) de **(135)** en forma de sòlid blanc de **p.f.**= 183-184°C i 132 mg (19%) de **(135')** en forma de sòlid blanc de **p.f.**= 104-105°C.

**(135)**

**[a]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -19.1° (c=1.04 MeOH).

**IR (KBr):** 3366b.a., 3149b.a., 2971m, 2940d, 2923d, 2873m, 1655f, 1495d, 1457m, 1435m, 1362m, 1280m, 1255m, 1238m, 1150d, 1107d, 1087d, 1058m, 1034m, 770m, 743m, 639d, 623d.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 5.33 (b.a, 1H, *NH*), 3.67-3.53 (m, 4H), 3.31-3.24 (m, 1H), 2.86 (b.a, 1H, *OH*), 1.39 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 162.7 (CO), 64.4 (HOCH<sub>2</sub>), 52.9 (NC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 50.7 (CH), 45.3 (CH<sub>2</sub>N), 27.6 (NC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**EM m/e (%):** 173([M+1]<sup>+</sup>, 1), 157(100), 96(14), 85(97), 84(29), 70(47), 58(31), 57(66), 56(31), 55(27).

**(135')**

**[a]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -9.4° (c=1.00 MeOH).

**IR (KBr):** 3400b.a., 2976m, 2936d, 1874d, 1785f, 1704f, 1637d, 1491d, 1477m, 1458d, 1410m, 1363f, 1269f, 1250f, 1210m, 1184m, 1144d, 1111d, 1084m, 1005m, 961m, 871d, 781m, 759m, 738d, 719m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 4.71-4.54 (m, 2H, *CH+CHHOH*), 4.19 (m, 1H, *CHHOH*), 3.80 (t, *J*=8.5 1H, *CHHN*), 3.46 (t, *J*=8.5, 1H, *CHHN*), 1.43 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 153.1 (CO), 151.7 (CO), 69.9 (HOCH<sub>2</sub>), 54.4 (NC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 50.2 (CH), 48.3 (CH<sub>2</sub>N), 27.3 (NC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**EM m/e (%):** 198([M+1]<sup>+</sup>, 1), 184, 183, 143, 139, 96, 86, 82, 70, 64, 57, 51.

**7.2.26 SÍNTESI DE (2R)-2-[1,1(DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]-3-{terc-BUTIL[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONIL]AMINO}PROPAN-1-OL (144A).**

Una solució de 70 mg (0.245 mmol) de **(142)** en MeOH (0.2 ml) s'aboca sobre àcid trifluoroacètic (1.6 ml) a 0°C i s'agita 4h a temperatura ambient. S'elimina el TFA mitjançant un

corrent de nitrogen, s'addiciona dioxà (1.5 ml) i, amb molta cura, solució saturada d'NaHCO<sub>3</sub> (1.5 ml). S'ajusta el pH a 7-8 mitjançant NaHCO<sub>3</sub> sòlid, s'afegeix carbonat sòdic (52 mg, 0.49 mmol) i (BOC)<sub>2</sub>O (160 mg, 0.735 mmol) i s'agita a 0°C durant 12 h. S'agita 8 h més a temperatura ambient, es filtra i s'extrau amb 3x5 ml d'AcOEt. La fase orgànica es renta amb H<sub>2</sub>O, s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es purifica per cromatografia flash utilitzant SiO<sub>2</sub> i hexà/AcOEt com eluents, obtenint-se 52 mg (61%) del producte (**144**) en forma de sòlid blanc de **p.f.** = 130-133°C.

**[a]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -16.17° (c=1.8 CHCl<sub>3</sub>).

**TLC:** r.f. = 0.69 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH (9:1). Revelador: solució de ninhidrina.

**GC:** t.r. = 18.06 min (T<sub>i</sub>=150°C T<sub>f</sub>=250°C t<sub>r</sub>=10min R=10°C/min).

**IR (KBr):** 3400b.a., 1984m, 2926m, 2854d, 1752f, 1697f, 1670f, 1530m, 1496d, 1459d, 1393d, 1375m, 1339m, 1272m, 1257m, 1204f, 1157f, 1131m, 1077d, 854d, 832d, 797d, 720m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 6.06 (b.a., 1H, NH), 4.34-4.10 (m, 3H, CH+CH<sub>2</sub>OH), 3.23 (b.a., 2H, CH<sub>2</sub>N), 1.49 (s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.44 (s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.38 (s, 9H, NC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 156.5 (NCO), 153.1 (HNCO), 83.0 (NCOOC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 80.7 (HNCOOC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 65.7 (HOCH<sub>2</sub>), 57.1 (NC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 48.5 (CH<sub>2</sub>N), 43.0 (CH), 29.6 (NCOOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), (HNCOOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.5 (NC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

### **7.2.27 SÍNTESI D'N-ACIL DERIVATS (1 a,b-INSATURATS) DE (4S)-4-BENZIL-1-(terc-BUTIL)IMIDAZOLIDIN-2-ONA (151).**

#### **Procediment General**

Una suspensió d'NaH (1.2 equivalents) en THF anhidre (2.5 ml/mmol), s'agita sota atmosfera inert en un bany de gel fins 0°C. Es goteja una dissolució d'imidazolidin-2-ona (**111**) en THF anhidre (2.5 ml/mmol) i s'agita 30 min a 0°C. S'addiciona molt lentament el clorur d'àcid corresponent (1.1 equivalents) i s'agita 2h a 0°C. S'afegeix solució saturada d'NH<sub>4</sub>Cl, es deixa pujar la temperatura fins t.a. i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. S'afegeix AcOEt i se separa la fase orgànica, que es renta amb solució saturada d'NaHCO<sub>3</sub> i amb solució saturada d'NaCl. S'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu que s'obté es purifica per cromatografia flash amb SiO<sub>2</sub> i amb hexà/AcOEt com eluents.

### 7.2.27.1 SÍNTESI DE (4S)-4-BENZIL-1-(*terc*-BUTIL)-3-PROPIONILIMIDAZOLIDIN-2-ONA (151a).

La reacció de la sal sòdica de la imidazolidin-2-ona (**111**) (150 mg, 0.65 mmol) amb clorur de propionil (62 µl, 0.71 mmol) segons el **procediment general**, permet obtenir 137 mg (74%) d'*N*-acilderivat (**151a**) en forma de sòlid blanc de **p.f.** = 75-78°C.

[**a**]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +29.2° (c=1.3 CHCl<sub>3</sub>).

**TLC:** r.f. = 0.43 hexà/AcOEt (3:1).

**GC:** t.r. = 12.57 min (T<sub>i</sub>=200°C T<sub>f</sub>=250°C t<sub>i</sub>=10 min R=10°C/min).

**IR (KBr):** 2983m, 2935m, 1716f, 1677f, 1478d, 1461m, 1409m, 1387m, 1375m, 1345m, 1292m, 1277m, 1234m, 1216m, 1174m, 925d, 872d.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.38-7.20 (m, 5H, H arom.), 4.54-4.43 (m, 1H, CH), 3.35 (t, *J*=9.3, 1H, NCH<sub>2</sub> α), 3.21 (dd, *J*=9.3, *J'*=2.0, 1H, NCH<sub>2</sub> β), 3.13-2.79 (m, 4H, φCH<sub>2</sub>+CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.27 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.21 (t, *J*=7.4, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 174.3 (COCH<sub>2</sub>), 153.9 (NCON), 136.5 (C arom.), 129.5, 128.5, 126.8 (3s, CH arom.), 53.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 50.9 (CH), 43.5 (CH<sub>2</sub>N), 38.0 (φCH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 27.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 8.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

### 7.2.27.2 SÍNTESI DE (4S)-4-BENZIL-1-(*terc*-BUTIL)-3-BUTIRILIMIDAZOLIDIN-2-ONA (151b).

La reacció de la sal sòdica de la imidazolidin-2-ona (**111**) (200 mg, 0.86 mmol) amb clorur de butiril (99 µl, 0.95 mmol) segons el **procediment general**, permet obtenir 188 mg (72%) d'*N*-acilderivat (**151b**) en forma de sòlid blanc.

**TLC:** r.f. = 0.46 hexà/AcOEt (3:1).

**GC:** t.r. = 14.14 min (T<sub>i</sub>=200°C T<sub>f</sub>=250°C t<sub>i</sub>=10 min R=10°C/min).

**IR (KBr):** 2963m, 2929m, 2874d, 1727f, 1676f, 1455m, 1389m, 1367m, 1278m, 1239m, 1214m, 1176d, 1159d, 757m.

### 7.2.27.3 SÍNTESI DE (4S)-4-BENZIL-1-(*terc*-BUTIL)-3-(3-FENILPROPANOIL)IMIDAZOLIDIN-2-ONA (151c).

La reacció de la sal sòdica de la imidazolidin-2-ona (**111**) (150 mg, 0.65 mmol) amb clorur d'hidrocinaoïl (106 µl, 0.71 mmol) segons el **procediment general**, permet obtenir 180 mg (77%) d'*N*-acilderivat (**151c**) en forma de sòlid blanc de **p.f.** = 62-65°C.

**[a]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +28.1 (c = 3.35 CHCl<sub>3</sub>).

**TLC:** r.f. = 0.4 hexà/AcOEt (3:1).

**GC:** t.r. = 29.03 min (T<sub>i</sub>=200°C T<sub>f</sub>=250°C t<sub>i</sub>=10 min R=10°C/min).

**IR (KBr):** 3059d, 3027m, 2973m, 29331m, 1709f, 1668f, 1603d, 1496m, 1454m, 1415f, 1391f, 1366m, 1280m, 1246f, 1213m, 1191m, 1159m, 1079d, 1029d, 907d, 785d, 750m, 701m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.37-7.19 (m, 10H, H arom.), 4.57-4.46 (m, 1H, CH), 4.39-2.82 (m, 8H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>φ + NCH<sub>2</sub> + φCH<sub>2</sub>CH), 1.28 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 172.6 (COCH<sub>2</sub>), 153.8 (NCON), 141.2, 136.4 (2s, C arom.), 129.5, 126.6, 128.2, 126.8, 125.9 (5s, CH arom.), 53.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 50.8 (CH), 43.4 (CH<sub>2</sub>N), 38.0 (φCH<sub>2</sub>CH), 37.3 (COCH<sub>2</sub>), 30.6 (φCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 27.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

### 7.2.27.4 SÍNTESI DE (4S)-4-BENZIL-1-(*terc*-BUTIL)-3-(2-FENILACETIL)IMIDAZOLIDIN-2-ONA (151d).

La reacció de la sal sòdica de la imidazolidin-2-ona (**111**) (200 mg, 0.86 mmol) amb clorur de fenilacetil (128 µl, 0.71 mmol) segons el **procediment general**, permet obtenir 214 mg (73%) d'*N*-acilderivat (**151d**) en forma de sòlid blanc de **p.f.** = 98-101°C.

**[a]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +65.0° (c=1.0 CHCl<sub>3</sub>).

**TLC:** r.f. = 0.49 hexà/AcOEt (3:1).

**GC:** t.r. = 26.1 min (T<sub>i</sub>=200°C T<sub>f</sub>=250°C t<sub>i</sub>=10 min R=10°C/min).

**IR (KBr):** 3029d, 2961m, 2926m, 2871d, 1724f, 1675m, 1602d, 1496m, 1455m, 1413m, 1368m, 1279m, 1246m, 1154m, 1031d, 748m, 699m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.4-7.0 (m, 10H, H arom.), 4.50-4.48 (m, 1H, CH), 4.39 (d, J=10.3, 1H, COCH<sub>2</sub>φ), 4.29 (d, J=10.3, 1H, COCH<sub>2</sub>φ), 3.32 (t, J=6.2, 1H, NCH<sub>2</sub> α), 3.18 (dd, J=6.2, J'=1.3,

$^1\text{H}$ ,  $\text{NCH}_2$   $\beta$ ), 3.02 (dd,  $J=8.8$ ,  $J'=2.1$ , 1H,  $\phi\text{CH}_2$ ), 2.80 (dd,  $J=8.8$ ,  $J'=5.3$ , 1H,  $\phi\text{CH}_2$ ), 1.25 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 171.3 ( $\text{COCH}_2$ ), 153.7 ( $\text{NCON}$ ), 136.2, 134.9 (2s,  $\text{C}$  arom.), 129.9, 129.5, 128.5, 128.2, 126.7 (5s,  $\text{C}$  arom.), 53.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 51.1 ( $\text{CH}$ ), 43.3 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 41.6 ( $\text{COCH}_2$ ), 37.8 ( $\phi\text{CH}_2$ ), 27.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

#### 7.2.27.5 SÍNTESI DE (4S)-3-ACETIL-4-BENZIL-1-(*terc*-BUTIL)IMIDAZOLIDIN-2-ONA (151e).

La reacció de la sal sòdica de la imidazolidin-2-ona (**111**) (50 mg, 0.22 mmol) amb clorur d'acetil (17  $\mu\text{l}$ , 0.24 mmol) segons el **procediment general**, permet obtenir 45 mg (77%) d'*N*-acilderivat (**151e**) en forma de sòlid blanc de **p.f.** = 92-95°C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +64.2^\circ$  ( $c=1.2$   $\text{CHCl}_3$ ).

**TLC:** r.f. = 0.25 hexà/AcOEt (3:1).

**GC:** t.r. = 11.05min ( $T_{\text{i}}=200^\circ\text{C}$   $T_{\text{f}}=250^\circ\text{C}$   $t_{\text{i}}=10$  min  $R=10^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

**IR (KBr):** 2975m, 2925m, 1712f, 1674f, 1484d, 1455m, 1415m, 1380f, 1350m, 1316m, 1288m, 1246f, 1101d, 1040d, 977d, 933d, 759m, 736m, 714m, 699m.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.22-7.07 (m, 5H, H arom.), 4.43-4.33 (m, 1H,  $\text{CH}$ ), 3.24 (t,  $J=9.3$ , 1H,  $\text{NCH}_2$   $\alpha$ ), 3.09 (dd,  $J=9.3$ ,  $J'=2.0$ , 1H,  $\text{NCH}_2$   $\beta$ ), 2.96 (dd,  $J=13.4$ ,  $J'=3.4$ , 1H,  $\phi\text{CH}_2$ ), 2.75 (dd,  $J=13.4$ ,  $J'=7.8$ , 1H,  $\phi\text{CH}_2$ ), 2.43 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 1.14 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 170.2 ( $\text{COCH}_2$ ), 153.7 ( $\text{NCON}$ ), 136.2 ( $\text{C}$  arom.), 129.3, 128.4, 126.6 (3s,  $\text{CH}$  arom.), 53.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 50.5 ( $\text{CH}$ ), 43.2 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 37.7 ( $\phi\text{CH}_2$ ), 29.4 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 27.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 23.8 ( $\text{COCH}_3$ ).

#### 7.2.27.6 SÍNTESI DE (4S)-4-BENZIL-3-(2-BROMOACETIL)-1-(*terc*-BUTIL)IMIDAZOLIDIN-2-ONA (151f).

La reacció de la sal sòdica de la imidazolidin-2-ona (**111**) (50 mg, 0.22 mmol) amb clorur de bromoacetil (21  $\mu\text{l}$ , 0.24 mmol) segons el **procediment general**, permet obtenir 61 mg (80%) d'*N*-acilderivat (**151f**) en forma de sòlid blanc de **p.f.** = 80-83°C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +36.7^\circ$  ( $c=1.8$   $\text{CHCl}_3$ ).

**TLC:** r.f. = 0.39 hexà/AcOEt (3:1).



**GC:** t.r. = 17.1 min ( $T_i=200^\circ\text{C}$   $T_f=250^\circ\text{C}$   $t_r=10$  min  $R=10^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

**IR (KBr):** 2962m, 2926m, 2855d, 1718f, 1686m, 1455m, 1412m, 1366m, 1280m, 1250m, 1199m, 1150m, 750d, 703d, 640m.

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):** 7.29-7.10 (m, 5H, H arom.), 4.53 (d,  $J=2.3$ , 2H,  $\text{COCH}_2\text{Br}$ ), 4.45-4.35 (m, 1H, CH), 3.32 (t,  $J=9.5$ , 1H,  $\text{NCH}_2$   $\alpha$ ), 3.16 (dd,  $J=9.5$ ,  $J'=2.0$ , 1H,  $\text{NCH}_2$   $\beta$ ), 2.98 (dd,  $J=13.4$ ,  $J'=3.3$ , 1H,  $\phi\text{CH}_2$ ), 2.78 (dd,  $J=13.4$ ,  $J'=7.8$ , 1H,  $\phi\text{CH}_2$ ), 1.16 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):** 166.4 ( $\text{COCH}_2$ ), 153.6 (NCON), 136.4 (C arom.), 130.0, 128.6, 127.5 (3s, CH arom.), 54.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 51.8 (CH), 44.2 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 38.2 ( $\phi\text{CH}_2$ ), 30.0 ( $\text{COCH}_2\text{Br}$ ), 27.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

#### 7.2.27.7 SÍNTESI DE (4S)-4-BENZIL-1-(*terc*-BUTIL)-3-[2-(2-TIENIL)ACETIL]IMIDAZOLIDIN-2-ONA (151g).

La reacció de la sal sòdica de la imidazolidin-2-ona (**111**) (150 mg, 0.65 mmol) amb clorur de 2-tienilacetil (88  $\mu\text{l}$ , 0.71 mmol) segons el **procediment general**, permet obtenir 117 mg (49%) d'*N*-acilderivat (**151g**) en forma d'oli negre.

$[\alpha]_D^{20} = +31.7^\circ$  ( $c=1.8$   $\text{CHCl}_3$ ).

**TLC:** r.f. = 0.25 hexà/AcOEt (3:1).

**GC:** t.r. = 27.32min ( $T_i=200^\circ\text{C}$   $T_f=250^\circ\text{C}$   $t_r=10$  min  $R=10^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

**IR (film):** 2960m, 1925m, 2857d, 1723f, 1672f, 1611d, 1455d, 1410m, 1367f, 1281m, 1240f, 1154d, 751d, 702m.

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):** 7.22-6.9 (m, 8H, H arom.), 4.48 (dd,  $J=3.6$ ,  $J'=0.8$ , 2H,  $\text{COCH}_2$ ), 4.45-4.35 (m, 1H, CH), 3.25 (t,  $J=9.3$ , 1H,  $\text{NCH}_2$   $\alpha$ ), 3.11 (dd,  $J=9.3$ , 1H,  $\text{NCH}_2$   $\beta$ ), 2.88-2.69 (m, 2H,  $\phi\text{CH}_2$ ), 1.17 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):** 170.1 ( $\text{COCH}_2$ ), 153.6 (NCON), 143.7, 136.2 (2s, C arom), 129.5, 128.6, 127.0, 126.8, 126.5, 124.9 (5s, C arom.), 53.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 51.0 (CH), 43.4 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 37.6 ( $\phi\text{CH}_2$ ), 36.04 ( $\text{COCH}_2$ ), 27.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

#### 7.2.28 REACCIONS D'ALQUILACIÓ ASIMÈTRICA.

##### **Procediment General**

Una dissolució d'*N*-acil derivat (**151**) corresponent en THF anhidre (3 ml/mmol) s'agita sota atmosfera inert en un bany de CO<sub>2</sub>/acetona fins -78°C. S'addiciona solució d'NaHMDS 1M en THF (1.2 equivalents) i s'agita 30 min a -78°C. Es goteja l'halur d'alquil corresponent (1.2 equivalents) i s'agita 1 h a -78°C i 2 h a 0°C. S'addiciona solució saturada d'NH<sub>4</sub>Cl i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. S'extrau amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i la combinació de fases orgàniques es renta amb solució saturada d'NaCl. S'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. Es purifica per cromatografia flash amb SiO<sub>2</sub> i amb hexà/AcOEt com eluents. Els excessos diastereoisomèrics es determinen per cromatografia en fase gasosa.

#### 7.2.28.1 SÍNTESI DE (4S)-4-BENZIL-1-(*terc*-BUTIL)-3-[(2R)-2-METILBUTANOIL]IMIDAZOLIDIN-2-ONA (**153a**).

La reacció de l'enolat de sodi d'*N*-propionil derivat (**151a**) (70 mg, 0.24 mmol) amb iodur d'etil (30 µl, 0.29 mmol) segons el **procediment general**, permet obtenir 60 mg (78%) del compost (**153a**) en forma de sòlid groguenc.

**E.d. (GC)** = 87.4% a.p - 96.02% d.p.

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +30.4° (c=1.1 CHCl<sub>3</sub>).

**TLC:** r.f. = 0.5 hexà/AcOEt (3:1).

**GC:** t.r. = 14.637 min (T<sub>i</sub>=200°C T<sub>f</sub>=250°C t<sub>i</sub>=10 min R=10°C/min).

**IR (KBr):** 2969m, 2930m, 2875m, 1713f, 1673f, 1486m, 1457m, 1388m, 1372m, 1276m, 1223f, 1178m, 1151m, 1090d, 1043d, 930d, 880d, 753m, 708m, 695m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.25-7.05 (m, 5H, H arom), 4.48-4.36 (m, 1H, NCH), 3.78-3.66 (m, 1H, COCH), 3.23 (t, *J*=9.4, 1H, NCH<sub>2</sub> α), 3.10 (dd, *J*=9.4, *J'*=2.1, 1H, NCH<sub>2</sub> β), 3.01 (dd, *J*=13.3, *J'*=3.4, 1H, φCH<sub>2</sub>), 2.68 (dd, *J*=13.3, *J'*=8.4, 1H, φCH<sub>2</sub>), 1.83-1.70 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.50-1.36 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.19 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.07 (d, *J*=6.8, 3H, CH<sub>3</sub>CH), 0.90 (t, *J*=7.4, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 177.7 (COCH), 153.6 (NCON), 136.6 (C arom.), 129.5, 128.6, 126.8 (3s, CH arom.), 53.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 51.1 (CH), 43.3 (CH<sub>2</sub>N), 38.7 (COCH), 38.3 (φCH<sub>2</sub>), 27.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16.5 (CH<sub>3</sub>CH), 11.5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**7.2.28.2 SÍNTESI DE (4S)-4-BENZIL-1-(*terc*-BUTIL)-3-[(2R)-2-METIL-3-FENILPROPANOIL] IMIDAZOLIDIN-2-ONA (153b).**

La reacció de l'enolat de sodi d'*N*-propionil derivat (**151a**) (67 mg, 0.23 mmol) amb bromur de benzil (34 µl, 0.28 mmol) segons el **procediment general**, permet obtenir 58 mg (66%) del compost (**153b**) en forma de sòlid blanc de **p.f.** = 132-135°C.

**E.d. (GC)** = 97.6% a.c - >99% d.p.

**[a]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +37.0° (c=1.0 CHCl<sub>3</sub>).

**TLC:** r.f. = 0.49 hexà/AcOEt (3:1).

**GC:** t.r. = 27.39 min (T<sub>i</sub>=200°C T<sub>f</sub>=250°C t<sub>i</sub>=10 min R=10°C/min).

**IR (KBr):** 2976m, 2930m, 2875d, 1709f, 1667f, 1490d, 1453m, 1411m, 1392m, 1366m, 1348m, 1278m, 1244m, 1228m, 1182m, 1160d, 1079d, 1028d, 749m, 701m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.41-7.00 (m, 10H, *H* arom), 4.56-4.45 (m, 1H, *CH*), 3.6-3.4 (m, 1H, COCH), 3.38-2.57 (m, 6H, NCH<sub>2</sub>+φCH<sub>2</sub>CHN+ φCH<sub>2</sub>CHCO), 1.25 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.20 (d, *J*=7.0, 3H, CH<sub>3</sub>CH).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 176.7 (COCH), 153.4 (NCON), 140.0, 136.3 (2s, *C* arom.), 129.5, 128.5, 128.1, 126.7, 126.0 (5s, *C* arom.), 53.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 50.7 (CH), 43.1 (CH<sub>2</sub>N), 39.9 (φCH<sub>2</sub>CHCO), 39.4 (CHCO), 37.9 (φCH<sub>2</sub>), 27.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.1 (CH<sub>3</sub>CH).

**7.2.28.3 SÍNTESI DE (4S)-4-BENZIL-1-(*terc*-BUTIL)-3-[(2S)-2-METILBUTANOIL] IMIDAZOLIDIN-2-ONA (153c).**

La reacció de l'enolat de sodi d'*N*-butiril derivat (**151b**) (108 mg, 0.36 mmol) amb iodur de metil (27 µl, 0.43 mmol) segons el **procediment general**, permet obtenir 80 mg (75%) del compost (**153c**) en forma de sòlid grisós de **p.f.** = 46-48°C.

**E.d. (GC)** = 87.2% a.p - >99% d.p.

**[a]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +47.1° (c=2.95 CHCl<sub>3</sub>).

**TLC:** r.f. = 0.51 hexà/AcOEt (3:1).

**GC:** t.r. = 14.425 min (T<sub>i</sub>=200°C T<sub>f</sub>=250°C t<sub>i</sub>=10 min R=10°C/min).

**IR (KBr):** 2966m, 2933m, 2875m, 1723f, 1671f, 1456m, 1390f, 1366m, 1346m, 1280m, 1228f, 1155m, 1090d, 747m, 699m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.25-7.05 (m, 5H, H arom), 4.47-4.36 (m, 1H, CH), 3.79-3.61 (m, 1H, COCH), 3.25 (t, *J*=9.4, 1H, NCH<sub>2</sub> α), 3.11 (dd, *J*=9.4, *J'*=1.9, 1H, NCH<sub>2</sub> β), 2.98 (dd, *J*=13.3, *J'*=3.3, 1H, φCH<sub>2</sub>), 2.73 (dd, *J*=13.3, *J'*=8.1, 1H, φCH<sub>2</sub>), 1.79-1.56 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.50-1.25 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.19 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.18-1.13 (m, 3H, CH<sub>3</sub>CH), 0.84 (t, *J*=7.4, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 177.5 (COCH), 153.7 (NCON), 136.6 (C arom.), 129.6, 128.6, 126.8 (3s, CH arom.), 53.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 51.1 (CH), 43.4 (CH<sub>2</sub>N), 39.0 (COCH), 38.1 (φCH<sub>2</sub>), 27.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 17.2 (CH<sub>3</sub>CH), 11.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

#### 7.2.28.4 SÍNTESI DE (4S)-4-BENZIL-3-[(2R)-2-BENZILBUTANOIL]-1-(*terc*-BUTIL)IMIDAZOLIDIN-2-ONA (153d).

La reacció de l'enolat de sodi d'*N*-butiril derivat (**151b**) (80 mg, 0.26 mmol) amb bromur de benzil (39 μl, 0.32 mmol) segons el **procediment general**, permet obtenir 47 mg (48%) del compost (**153d**) en forma de sòlid groguenc de **p.f.**= 109-112°C.

**E.d. (GC)** = >99% a.p - >99% d.p.

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +26.00° (c=1.0 CHCl<sub>3</sub>).

**TLC:** r.f. = 0.51 hexà/AcOEt (3:1).

**GC:** t.r. = 28.442 min (T<sub>i</sub>=200°C T<sub>f</sub>=250°C t<sub>i</sub>=10 min R=10°C/min).

**IR (KBr):** 2971d, 2934d, 2875d, 1706f, 1661f, 1490d, 1465d, 1414m, 1396m, 1380m, 1365m, 1345m, 1283d, 1240m, 1226m, 1178d, 1160d, 750m, 701m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.28-6.81 (m, 10H, H arom), 4.42-4.25 (m, 2H, CH+COCH), 3.00-2.59 (m, 6H, NCH<sub>2</sub>+φCH<sub>2</sub>CHN+φCH<sub>2</sub>CHCO), 1.74-1.32 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.11 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.85 (t, *J*=7.4, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 176.0 (COCH), 153.5 (NCON), 140.1, 136.4 (2s, C arom.), 129.5, 128.5, 128.1, 126.7, 126.0 (5s, CH arom.), 53.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 50.7 (CHN), 45.6 (CHCO), 43.0 (CH<sub>2</sub>N), 38.2 (φCH<sub>2</sub>CHCO), 37.9 (φCH<sub>2</sub>CHN), 27.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 11.5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**7.2.28.5 SÍNTESI DE (4S)-4-BENZIL-1-(*terc*-BUTIL)-3-[(2S)-2-METIL-3-FENILPROPANOIL]IMIDAZOLIDIN-2-ONA (153e).**

La reacció de l'enolat de sodi d'*N*-hidrocinamoïl derivat (**151c**) (90 mg, 0.25 mmol) amb iodur de metil (19 µl, 0.30 mmol) segons el **procediment general**, permet obtenir 62 mg (66%) del compost (**153e**) en forma de goma groguenca.

**E.d. (GC)** = 89.7% a.p - >99% d.p.

**[a]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +60.7° (c=1.95 CHCl<sub>3</sub>).

**TLC:** r.f. = 0.43 hexà/AcOEt (3:1).

**GC:** t.r. = 26.755 min (T<sub>i</sub>=200°C T<sub>f</sub>=250°C t<sub>i</sub>=10 min R=10°C/min).

**IR (KBr):** 2953m, 2924f, 2853m, 1705f, 1669f, 1458m, 1416m, 1396m, 1367m, 1346m, 1279m, 1242m, 1228m, 1184d, 1079d, 800d, 754m, 699m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.28-7.05 (m, 10H, H arom), 4.26-4.15 (m, 2H, CH+COCH), 3.04-2.57 (m, 6H, NCH<sub>2</sub>+φCH<sub>2</sub>CHN+φCH<sub>2</sub>CHCO), 1.17 (d, J=6.2, 3H, CH<sub>3</sub>CH), 1.12 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 176.8 (COCH), 153.4 (NCON), 140.0, 136.6 (2s, C arom.), 129.6, 129.2, 128.6, 128.1, 125.9, 125.9 (6s, C arom.), 53.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 51.3 (CH), 43.3 (CH<sub>2</sub>N), 40.4 (φCH<sub>2</sub>CHCO), 39.1 (COCH), 38.1 (φCH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 27.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>CH).

**7.2.28.6 SÍNTESI DE (4S)-4-BENZIL-3-[(2S)-BENZILBUTANOIL]-1-(*terc*-BUTIL)IMIDAZOLIDIN-2-ONA (153f).**

La reacció de l'enolat de sodi d'*N*-hidrocinamoïl derivat (**151c**) (90 mg, 0.25 mmol) amb iodur d'etil (31 µl, 0.30 mmol) segons el **procediment general**, permet obtenir 37 mg (39%) del compost (**153f**) en forma de sòlid groguenc de **p.f.** = 92-95°C.

**E.d. (GC)** = >99% a.p - >99% d.p.

**[a]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +47.7° (c=1.65 CHCl<sub>3</sub>).

**TLC:** r.f. = 0.55 hexà/AcOEt (3:1).

**GC:** t.r. = 27.993 min (T<sub>i</sub>=200°C T<sub>f</sub>=250°C t<sub>i</sub>=10 min R=10°C/min).

**IR (KBr):** 2965m, 2930m, 2872m, 1710f, 1666f, 1455m, 1405f, 1365m, 1342m, 1282m, 1233m, 1211m, 1150d, 905d, 860d, 835d, 749m, 698m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.28-7.03 (m, 10H, H arom), 4.28-4.15 (m, 2H, CH+COCH), 3.29-2.42 (m, 6H, NCH<sub>2</sub>+φCH<sub>2</sub>CHN+φCH<sub>2</sub>CHCO), 1.90-1.44 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.11 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.85 (t, *J*=7.4, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 176.3 (COCH), 153.4 (NCON), 139.9, 136.7 (2s, C arom.), 129.5, 129.1, 128.6, 128.0, 126.8, 125.8 (6s, C arom.), 53.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 51.4 (CHN), 45.7 (CHCO), 43.1 (CH<sub>2</sub>N), 39.2 (φCH<sub>2</sub>CHCO), 38.3 (φCH<sub>2</sub>CHN), 27.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 11.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

#### 7.2.28.7 SÍNTESI DE (4S)-4-BENZIL-1-(*terc*-BUTIL)-3-[(2S)-2,3-DIFENILPROPANOIL]IMIDAZOLIDIN-2-ONA (153g).

La reacció de l'enolat de sodi de l'*N*-fenilacetil derivat (**151d**) (101 mg, 0.29 mmol) amb bromur de benzil (42 μl, 0.34 mmol) segons el **procediment general**, genera 75 mg (59%) del compost (**153g**) desitjat en forma de sòlid blanc de **p.f.** = 195°C (descomposició).

**e.d. (GC)** = >99% a.p - >99% d.p.

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +96.3° (c=0.95 CHCl<sub>3</sub>).

**TLC:** r.f. = 0.53 hexà/AcOEt (3:1).

**GC:** t.r. = 18.011 min (T<sub>i</sub>=200°C T<sub>f</sub>=250°C t<sub>i</sub>=10 min R=10°C/min).

**IR (KBr):** 2925m, 1712f, 1661f, 1495d, 1455m, 1416m, 1386m, 1367m, 1282d, 1246m, 1227d, 750m, 700m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.51-6.80 (m, 15H, H arom), 4.38-4.32 (m, 1H, CH), 3.57 (dd, *J*=8.9, *J'*=6.6, 1H, COCH), 3.16-2.63 (m, 6H, NCH<sub>2</sub>+φCH<sub>2</sub>CHN+ φCH<sub>2</sub>CHCO), 1.07 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 173.3 (COCH), 153.1 (NCON), 139.8, 139.7, 136.1 (3s, C arom.), 129.6, 129.3, 129.2, 129.1, 129.0, 128.7, 128.4, 128.3, 126.9, 126.7, 126.2 (12s, CH arom.), 53.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 50.9 (CH), 49.7 (CHCO), 42.8 (CH<sub>2</sub>N), 40.4 (φCH<sub>2</sub>CHCO), 37.9 (φCH<sub>2</sub>CHN), 27.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

#### 7.2.29 SÍNTESI DE (2S)-2,3-DIFENILPROPAN-1-OL (158).

Una solució de (**153g**) (25 mg, 0.057 mmol) en THF anhidre (0.2 ml), s'addiciona lentament i sota atmosfera inert sobre una suspensió agitada de LiAlH<sub>4</sub> (5.5 mg, 0.14 mmol) en THF anhidre (0.25 ml) a 0°C. La barreja s'agita 3h a 0°C i s'afegeix amb cura MeOH i seguidament HCl 1N.

S'elimina el dissolvent a pressió reduïda i s'extrau amb èter etílic. La combinació de fases orgàniques s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. Es purifica per cromatografia amb SiO<sub>2</sub> i hexà/AcOEt com eluents, obtenint-se 9 mg (71%) del (2*S*)-2,3-difenilpropà-1-ol (**158**) en forma d'oli groguenc i recuperant-se 17 mg (81%) d'auxiliar quiral (**111**).

**[*a*]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +75.0° (c = 2.0 CHCl<sub>3</sub>).

**TLC:** r.f. = 0.29 hexà/AcOEt (3:1).

**GC:** t.r. = 7.75 min. (T<sub>i</sub>=T<sub>f</sub>= 200°C).

**IR (film):** 3380b.a., 3084d, 3061d, 3027d, 2954m, 2924f, 2854m, 1725d, 1601d, 1496d, 1465m, 1376d, 1287d, 1262d, 1120d, 1065d, 1030d, 798d, 740d, 699m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.37-7.11 (m, 10H, H arom.), 3.84 (t, *J*=6.4, 2H, HOCH<sub>2</sub>), 3.18-2.94 (m, 4H, CHCH<sub>2</sub>+OH).

### **7.2.30 REACCIONS TIPUS REFORMATSKY AMB IODUR DE SAMARI(II).**

#### **Procediment General**

En un baló perfectament tapat de la llum i equipat amb atmosfera d'argó, s'hi introdueix una solució en THF anhidre (3 ml/mmol) d'*N*-bromoacetil derivat (**151f**) i de l'aldehid corresponent (1 equivalent) acabat de destil·lar. S'addiciona una solució de SmI<sub>2</sub> 0.1M en THF (2 equivalents) i s'agita 15 min a temperatura ambient. S'afegeix HCl 0.1N i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. S'extrau amb diclorometà i la combinació de fases orgàniques es renta amb solució saturada de tiosulfat sòdic i amb solució saturada de clorur sòdic. S'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. Els adductes que s'obtenen es purifiquen per cromatografia amb SiO<sub>2</sub> i hexà/AcOEt com eluents. Els excessos diastereoisomèrics es determinen per HPLC i per RMN; el valor que es presenta és la mitjana de les dues mesures.

#### **Condicions HPLC:**

**Columna:** *Spherisorb W-5*µm de 25cmx0.46cm de SiO<sub>2</sub> (fase normal).

**Fase mòbil:** hexà: AcOEt: AcOH (75:22.5:2.5).

**Flux:** 1 ml/min.  
**Volum injecció:** 10 µl.  
**λ detector:** 264nm.

### 7.2.30.1 SÍNTESI DE (4S)-4-BENZIL-1-(*terc*-BUTIL)-3-(3-HIDROXIBUTANOIL)IMIDAZOLIDIN-2-ONA (**169a**).

La reacció entre *N*-bromoacetil derivat (**151f**) (50 mg, 0.14 mmol) i acetaldehid (8 µl, 0.14 mmol) segons el **procediment general**, permet obtenir 28 mg (63%) del producte (**169a**) en forma d'oli groguenc.

**E.d.** = 18.5% (cru de reacció).

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +23.41° (c = 2.15 CHCl<sub>3</sub>).

**TLC:** r.f. = 0.37 hexà/AcOEt (1:1).

**GC:** t.r. = 17.55 min. (T<sub>i</sub>=200°C T<sub>f</sub>=250°C t<sub>i</sub>=10 min R=10°C/min).

**IR (film):** 3600-3300b.a., 2977m, 2930m, 1717f, 1660m, 1455m, 1414m, 1390m, 1288m, 1241m, 1211m, 1156d, 1123d, 755m, 710m, 699m..

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.31-7.13 (m, 5H, H arom.), 4.55-4.35 (m, 1H, CHN), 4.35-4.15 (m, 1H, CHOH), 3.11-2.81 (m, 7H, NCH<sub>2</sub>+φCH<sub>2</sub>CHN+CH<sub>2</sub>CO+OH (D<sub>2</sub>O)), 1.21 (m, 3H, CH<sub>3</sub>CH), 1.19 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** [173.0 (COCH<sub>2</sub> Diast.) + 172.8 (COCH<sub>2</sub> Diast.)], 153.8 (NCON), [136.1 (C arom. Diast.) + 136.0 (C arom. Diast.)], 129.5, 128.6, 126.9 (3s, CH arom.), [64.6 (CHOH Diast.) + 64.4 (CHOH Diast.)], 53.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 50.8 (CHN), 44.0 (CH<sub>2</sub>CO), 43.5 (CH<sub>2</sub>N), [38.1 (φCH<sub>2</sub> Diast.) + 37.9 (φCH<sub>2</sub> Diast.)], 27.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), [22.6 (CH<sub>3</sub>CH Diast.) + 22.4 (CH<sub>3</sub>CH Diast.)].

### 7.2.30.2 SÍNTESI DE (4S)-4-BENZIL-1-(*terc*-BUTIL)-3-(3-HIDROXIPENTANOIL)IMIDAZOLIDIN-2-ONA (**169b**).

La reacció entre *N*-bromoacetil derivat (**151f**) (69 mg, 0.20 mmol) i propionaldehid (15 µl, 0.20 mmol) segons el **procediment general**, permet obtenir 47 mg (72%) del producte (**169b**) en forma d'oli groguenc.



**E.d.** = 29.0% (cru de reacció).  
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +5.2° (c=1.0 CHCl<sub>3</sub>).  
**TLC:** r.f. = 0.31 hexà/AcOEt (2:1).  
**GC:** t.r. = 18.60 min. (T<sub>i</sub>=200°C T<sub>f</sub>=250°C t<sub>i</sub>=10 min R=10°C/min).  
**IR (film):** 3600-3300b.a., 2960m, 2925f, 2855m, 1726f, 1671m, 1455m, 1389m, 1379m, 1367m, 1279m, 1237m, 1156m, 1074d, 1031d, 980d, 747m, 700m.  
<sup>1</sup>**H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.28-7.10 (m, 5H, H arom.), 4.43 (m, 1H, CHN), 4.46-4.39 (m, 1H, CHOH), 3.28-2.77 (m, 7H, NCH<sub>2</sub>+ $\phi$ CH<sub>2</sub>CHN+CH<sub>2</sub>CO+OH (D<sub>2</sub>O)), 1.55-1.49 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.21-1.14 (m, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.17 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).  
<sup>13</sup>**C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** [173.1 (COCH<sub>2</sub> Diast.) + 173.0 (COCH<sub>2</sub> Diast.)], 153.8 (NCON), [136.2 (C arom. Diast.) + 136.0 (C arom. Diast.)], 129.5, 128.6, 126.9 (3s, CH arom.), [69.9 (CHOH Diast.) + 69.6 (CHOH Diast.)], 53.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), [50.8 (CHN Diast.) + 50.7 (CHN Diast.)], 43.5 (CH<sub>2</sub>N), 42.1 (COCH<sub>2</sub>), [38.1 ( $\phi$ CH<sub>2</sub> Diast.) + 37.9 ( $\phi$ CH<sub>2</sub> Diast.)], [29.6 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub> Diast.) + 29.4 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub> Diast.)], 27.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), [9.95 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub> Diast.) + 9.89 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub> Diast.)].

### 7.2.30.3 SÍNTESI DE (4S)-4-BENZIL-1-(*terc*-BUTIL)-3-(3-HIDROXI-4-METILPENTANOIL)IMIDAZOLIDIN-2-ONA (**169c**).

La reacció entre *N*-bromoacetil derivat (**151f**) (50 mg, 0.14 mmol) i isobutiraldehid (13  $\mu$ l, 0.14 mmol) segons el **procediment general**, permet obtenir 12 mg (25%) del producte (**169c**) en forma d'oli groguenc.

**E.d.** = 55.0% (cru de reacció).  
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +33.5° (c = 1.4 CHCl<sub>3</sub>).  
**TLC:** r.f. = 0.47 hexà/AcOEt (1:1).  
**GC:** t.r. = 20.88 min. (T<sub>i</sub>=200°C T<sub>f</sub>=250°C t<sub>i</sub>=10 min R=10°C/min).  
**IR (film):** 3600-3300b.a., 2964f, 2928m, 2874m, 1727f, 1669f, 1604d, 1454m, 1397f, 1367f, 1279m, 1238f, 1157m, 1.053m, 1005d, 932d, 904d, 746m, 699m.  
<sup>1</sup>**H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.37-7.25 (m, 5H, H arom.), 4.58-4.50 (m, 1H, CHN), 3.92 (m, 1H, CHOH), 3.39-2.87 (m, 7H, NCH<sub>2</sub>+ $\phi$ CH<sub>2</sub>CHN+CH<sub>2</sub>CO+OH (D<sub>2</sub>O)), 1.83-1.76 (m, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), [1.28 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Diast.) + 1.26 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Diast.)], 1.06-1.01 (m, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH).

$^{13}\text{C-RMN (CDCl}_3\text{)}$ : [173.5 (COCH<sub>2</sub> Diast.) + 173.4 (COCH<sub>2</sub> Diast.)], 154.0 (NCON), [136.3 (C arom. Diast.) + 136.2 (C arom. Diast.)], 129.6, 128.7, 127.0 (3s, CH arom.), [73.5 (CHOH Diast.) + 73.0 (CHOH Diast.)], 53.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 50.9 (CHN), 43.6 (CH<sub>2</sub>N), 39.9 (CH<sub>2</sub>CO), [38.2 (φCH<sub>2</sub> Diast.) + 38.0 (φCH<sub>2</sub> Diast.)], [33.7 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> Diast.) + 33.3 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> Diast.)], 27.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), [18.62-17.85 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH Diast.) + 18.56-17.80 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH Diast.)].

#### 7.2.30.4 SÍNTESI DE (4S)-4-BENZIL-1-(*terc*-BUTIL)-3-[(2E,4E)-2,4-HEXADIENOIL] IMIDAZOLIDIN-2-ONA (172a).

La reacció entre *N*-bromoacetil derivat (**151f**) (69 mg, 0.195 mmol) i crotonaldehyd (17 µl, 0.195 mmol) segons el **procediment general**, permet obtenir 30 mg (48%) del producte (**172a**) en forma de sòlid blanc de p.f.= 82-84°C.

[**a**]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 20.33 (c=0.9 CHCl<sub>3</sub>).

**TLC**: r.f. = 0.38 hexà/AcOEt (2:1).

**GC**: t.r. = 21.67 min. (T<sub>i</sub>=200°C T<sub>f</sub>=250°C t<sub>i</sub>=10 min R=10°C/min).

**IR (KBr)**: 3083d, 2961m, 2926m, 2854m, 1720f, 1653m, 1628m, 1594m, 1454m, 1413m, 1381m, 1364f, 1285m, 1245f, 1205m, 1153m, 1066d, 1017m, 943d, 769d, 754m, 740d, 705d.

$^1\text{H-RMN (CDCl}_3\text{)}$ : 7.36-7.11 (m, 7H, *H* arom.+COCH=CH), 6.24-6.00 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH=CH), 4.53-4.37 (m, 1H, CHN), 3.27 (t, *J*=9.4, 1H, NCH<sub>2</sub>α), 3.12 (dd, *J*=9.4, *J'*=2.1, 1H, NCH<sub>2</sub>β), 2.90 (m, 2H, φCH<sub>2</sub>), 1.81 (d, *J*=6.3, 3H, CH<sub>3</sub>CH=CH), 1.17 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C-RMN (CDCl}_3\text{)}$ : 170.6 (COCH), 154.0 (NCON), 144.4 (COCH=CH), 138.6 (CH=CHCH<sub>3</sub>), 136.5 (C arom.), 130.7 (CH=CHCH<sub>3</sub>), 129.6, 128.6, 126.8 (3s, CH arom.), 120.0 (COCH=CH), 53.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 51.1 (CHN), 43.4 (CH<sub>2</sub>N), 38.1 (φCH<sub>2</sub>), 27.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.7 (CH<sub>3</sub>).

#### 7.2.30.5 SÍNTESI DE (4S)-4-BENZIL-1-(*terc*-BUTIL)-3-[(*E*)-3-FENIL-2-PROPENOIL] IMIDAZOLIDIN-2-ONA (172b).

La reacció entre *N*-bromoacetil derivat (**151f**) (60 mg, 0.17 mmol) i benzaldehyd (18 µl, 0.17 mmol) segons el **procediment general**, permet obtenir 38 mg (62%) de compost (**172b**) en forma de goma groguenca.

**TLC:** r.f. = 0.35 hexà/AcOEt (3:1).

**GC:** t.r. = 26.58 min. ( $T_i=200^\circ\text{C}$   $T_f=280^\circ\text{C}$   $t_i=10$  min  $R=10^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

**IR (KBr):** 2973m, 2925m, 2871m, 1724f, 1674m, 1615m, 1496d, 1480d, 1454m, 1367m, 1278m, 1247m, 1156d, 1031d, 778m, 700m.

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):** 8.05 (d,  $J=15.8$ , 1H,  $\text{CH}=\text{CH}\phi$ ), 7.77 (d,  $J=15.8$ , 1H,  $\text{CH}=\text{CH}\phi$ ), 7.58-7.17 (m, 10H, H arom.), 4.59-4.49 (m, 1H,  $\text{CHN}$ ), 3.28 (t,  $J=9.4$ , 1H,  $\text{NCH}_2 \alpha$ ), 3.17 (dd,  $J=9.4$ ,  $J'=2.0$ , 1H,  $\text{NCH}_2 \beta$ ), 3.07 (dd,  $J=13.4$ ,  $J'=3.3$ , 1H,  $\phi\text{CH}_2\text{CHN}$ ), 2.83 (dd,  $J=13.4$ ,  $J'=7.9$ , 1H,  $\phi\text{CH}_2\text{CHN}$ ), 1.20 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):** 165.6 ( $\text{COCH}=\text{CH}\phi$ ), 153.9 ( $\text{NCON}$ ), 143.7 ( $\text{HC}=\text{CH}\phi$ ), 136.4, 135.2 (2s, C arom.), 129.9, 129.5, 128.61, 128.57, 128.4, 126.8 (6s, CH arom.), 119.1 ( $\text{HC}=\text{CH}\phi$ ), 53.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 51.1 ( $\text{CHN}$ ), 43.4 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 38.0 ( $\phi\text{CH}_2$ ), 27.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

#### 7.2.30.6 SÍNTESI DE (4S)-4-BENZIL-3-(2-iodoacetil)-1-(terc-BUTIL)IMIDAZOLIDIN-2-ONA (175).

La reacció entre *N*-bromoacetil derivat (**151f**) (50 mg, 0.14 mmol) i *N*-benzilfenilmetanimina (**174a**) (28 mg, 0.14 mmol) segons el **procediment general**, permet obtenir 18.6 mg (88%) del producte (**175**) en forma d'oli i 24 mg (62%) d'*N*-acetil derivat (**151e**) en forma de sòlid blanc.

**[ $\alpha$ ] $_D^{20}$**  = +21.5 (c = 2.3  $\text{CHCl}_3$ ).

**TLC:** r.f. = 0.43 hexà/AcOEt (3:1).

**GC:** t.r. = 19.52 min ( $T_i=200^\circ\text{C}$   $T_f=250^\circ\text{C}$   $t_i=10$  min  $R=10^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

**IR (film):** 2973d, 2925m, 1723f, 1670m, 1493d, 1454m, 1405m, 1365m, 1279m, 1247m, 1148d, 1119d, 750d, 711d.

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):** 7.30-7.13 (m, 5H, H arom.), 4.43 (d,  $J=4.9$ , 2H,  $\text{COCH}_2\text{I}$ ), 4.50-4.30 (m, 1H,  $\text{CH}$ ), 3.31 (t,  $J=9.3$ , 1H,  $\text{NCH}_2 \alpha$ ), 3.15 (dd,  $J=9.3$ ,  $J'=2.0$ , 1H,  $\text{NCH}_2 \beta$ ), 2.99 (dd,  $J=13.4$ ,  $J'=3.5$ , 1H,  $\phi\text{CH}_2$ ), 2.77 (dd,  $J=13.4$ ,  $J'=7.9$ , 1H,  $\phi\text{CH}_2$ ), 1.18 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):** 167.7 ( $\text{COCH}_2$ ), 153.0 ( $\text{NCON}$ ), 136.0 (C arom.), 129.6, 128.7, 127.0 (3s, CH arom.), 54.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 51.2 (CH), 43.4 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 37.6 ( $\phi\text{CH}_2$ ), 27.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), -0.8 ( $\text{COCH}_2\text{I}$ ).

### **7.2.31 SÍNTESI D'N-ACIL DERIVATS a-b-INSATURATS DE (4S)-4-BENZIL-1-(terc-BUTIL)IMIDAZOLIDIN-2-ONA.**

#### **Procediment General.**

Una solució d'imidazolidin-2-ona (**111**) en THF anhidre (1 ml/mmol) s'agita sota atmosfera inert en un bany de gel fins 0°C. S'addiciona una solució de clorur de metilmagnesi 3M en THF (1.1 equivalents) i s'agita 20 min a 0°C. Es goteja molt lentament una solució del clorur d'àcid  $\alpha,\beta$ -insaturat corresponent dissolt en THF anhidre (0.25 ml/mmol). Després de 3 h a 0°C s'addiciona aigua destil·lada (0.6 ml/mmol) i s'elimina el THF a pressió reduïda. El residu s'extrau amb 3x1.5 ml/mmol de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i la combinació de fases orgàniques s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre. Es filtra, s'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el residu es purifica per cromatografia en columna amb SiO<sub>2</sub> i hexà/AcOEt com eluents.

#### **7.2.31.1 SÍNTESI DE (4S)-3-ACRILÒIL-4-BENZIL-1-(terc-BUTIL)IMIDAZOLIDIN-2-ONA (186a).**

La reacció de la sal de magnesi de la imidazolidin-2-ona (**111**) (50 mg, 0.22 mmol) amb clorur d'acrilòil (27  $\mu$ l, 0.25 mmol) segons el **procediment general**, permet obtenir 45 mg (74%) del compost (**186a**) en forma de sòlid blanc de **p.f.** = 80-82°C.

**[a]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +83.7° (c=1.35 CHCl<sub>3</sub>).

**TLC:** r.f. = 0.31 hexà/AcOEt (3:1).

**GC:** t.r. = 13.42 min. (T<sub>i</sub>=200°C T<sub>f</sub>=250°C t<sub>i</sub>=10 min R=10°C/min).

**IR (KBr):** 2957m, 2925f, 2856m, 1711f, 1662f, 1617m, 1456m, 1409f, 1365m, 1281m, 1243f, 1221m, 1152m, 1065d, 967d, 793d, 750m, 703m..

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.57 (dd, *J*=17,1, *J'*=10.3, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 7.26-7.12 (m, 5H, H arom.), 6.42 (dd, *J*=17.1, *J'*=2.1, 1H, CH=CH<sub>2</sub> *cis*), 5.72 (dd, *J*=10.3, *J'*=2.1, 1H, CH=CH<sub>2</sub> *trans*), 4.53-4.42 (m, 1H, CHN), 3.30 (t, *J*=9.4, 1H, NCH<sub>2</sub>  $\alpha$ ), 3.15 (dd, *J*=9.4, *J'*=2.1, 1H, NCH<sub>2</sub>  $\beta$ ), 3.05 (dd, *J*=13.4, *J'*=3.4, 1H,  $\phi$ CH<sub>2</sub>), 2.79 (dd, *J*=13.4, *J'*=8.2, 1H,  $\phi$ CH<sub>2</sub>), 1.18 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 165.4 (COCH=CH<sub>2</sub>), 153.7 (NCON), 136.4 (C arom.), 129.5, 129.2, 128.9, 128.6, 126.9 (5s, CH arom.+CH=CH<sub>2</sub>), 53.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 51.0 (CHN), 43.5 (CH<sub>2</sub>N), 37.9 ( $\phi$ CH<sub>2</sub>), 27.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

### 7.2.31.2 SÍNTESI DE (4S)-4-BENZIL-1-(*terc*-BUTIL)-3-METACRILÒILIMIDAZOLIDIN-2-ONA (186b).

La reacció de la sal de magnesi de la imidazolidin-2-ona (**111**) (100 mg, 0.43 mmol) amb clorur de metacrilòil (50 µl, 0.50 mmol) segons el **procediment general**, permet obtenir 81 mg (63%) del compost (**186b**) en forma de sòlid blanc de **p.f.** = 109-111°C.

**[a]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +40.0° (c=1.7 CHCl<sub>3</sub>).

**TLC:** r.f. = 0.21 hexà/AcOEt (3:1).

**GC:** t.r. = 13.51 min. (T<sub>i</sub>=200°C T<sub>f</sub>=250°C t<sub>i</sub>=10 min R=10°C/min).

**IR (KBr):** 2963m, 2926m, 2855m, 1723f, 1654m, 1491m, 1457m, 1407m, 1363f, 1335m, 1276m, 1248m, 1224m, 1212m, 1155m, 1032m, 905d, 793d, 753m, 720m, 701m, 607m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.30-7.12 (m, 5H, H arom.), 5.20-5.16 (m, C=CH<sub>2</sub>), 4.47-4.35 (m, 1H, CHN), 3.32 (t, J=9.3, 1H, NCH<sub>2</sub> α), 3.15 (dd, J=9.3, J'=3.0, 1H, NCH<sub>2</sub> β), α), 3.18-3.06 (m, 2H, NCH<sub>2</sub> β+φCHH), 2.79 (dd, J=13.4, J'=8.2, 1H, φCHH), 2.02 (d, J=2.1, 3H, =CCH<sub>3</sub>), 1.18 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 171.3 (COC(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>), 152.9 (NCON), 141.9 (C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>), 136.2 (C arom.), 129.5, 128.6, 126.9 (CH arom.), 116.9 (C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>), 53.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 51.1 (CHN), 43.9 (CH<sub>2</sub>N), 37.9 (φCH<sub>2</sub>), 27.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.9 (C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>).

**EM m/e (%):** 301 ([M+1]<sup>+</sup>, 2), 300 (M<sup>+</sup>, 6), 209 (13), 153 (43), 91 (12), 85 (7), 70 (8), 69 (100), 65 (5), 57 (23).

### 7.2.31.3 SÍNTESI DE (4S)-4-BENZIL-3-[(*E*)-BUTENOIL]-1-(*terc*-BUTIL)IMIDAZOLIDIN-2-ONA (186c).

La reacció de la sal de magnesi de la imidazolidin-2-ona (**111**) (250 mg, 1.08 mmol) amb clorur de crotonil (149 µl, 1.4 mmol), segons el **procediment general**, permet obtenir 283 mg (88%) del compost (**186c**) en forma de sòlid blanc de **p.f.** = 58-60°C.

**[a]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +48.8° (c = 2.05 CHCl<sub>3</sub>).

**TLC:** r.f. = 0.4 hexà/AcOEt (3:1).

**GC:** t.r. = 16.03 min. ( $T_i=200^\circ\text{C}$   $T_f=250^\circ\text{C}$   $t_r=10$  min  $R=10^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

**IR (KBr):** 3087d, 3028d, 2975m, 2930m, 2876d, 1723f, 1666m, 1633m, 1482d, 1445m, 1411m, 1367f, 1287m, 1231m, 1214m, 1104d, 971m, 905d, 794m, 713m.

**$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):** 7.39-6.94 (m, 7H, H arom.+  $\text{CH}=\text{CHCH}_3$ ), 4.51-4.40 (m, 1H, CHN), 3.26 (t,  $J=9.3$ , 1H,  $\text{NCH}_2$   $\alpha$ ), 3.11 (dd,  $J=9.3$ ,  $J'=2.2$ , 1H,  $\text{NCH}_2$   $\beta$ ), 3.00 (dd,  $J=13.4$ ,  $J'=3.4$ , 1H,  $\phi\text{CH}_2$ ), 2.77 (dd,  $J=13.4$ ,  $J'=7.9$ , 1H,  $\phi\text{CH}_2$ ), 1.84 (dd,  $J=6.8$ ,  $J'=1.6$ , 3H,  $\text{CH}=\text{CHCH}_3$ ), 1.17 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):** 165.5 ( $\text{COCH}=\text{CHCH}_3$ ), 153.9 (NCON), 143.5 ( $\text{HC}=\text{CHCH}_3$ ), 136.5 (C arom.), 129.5, 128.5, 126.8 (3s, CH arom.), 123.5 ( $\text{HC}=\text{CHCH}_3$ ), 53.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 50.9 (CHN), 43.4 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 38.0 ( $\phi\text{CH}_2$ ), 27.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.3 ( $\text{HC}=\text{CHCH}_3$ ).

#### 7.2.31.4 SÍNTESI DE (4S)-4-BENZIL-1-(*terc*-BUTIL)-3-[(*E*)-3-FENIL-2-PROPENOIL]IMIDAZOLIDIN-2-ONA (186d).

La reacció de la sal de magnesi de la imidazolidin-2-ona (**111**) (100 mg, 0.43 mmol) amb clorur de cinamoïl (85.7 mg, 0.50 mmol), segons el **procediment general**, permet obtenir 81 mg (90%) del compost (**186d**) en forma d'oli groguenc molt viscos.

$[\alpha]_D^{20} = +57.4^\circ$  ( $c = 5.8$   $\text{CHCl}_3$ ).

**TLC:** r.f. = 0.36 hexà/AcOEt (3:1).

**GC:** t.r. = 26.87 min. ( $T_i=200^\circ\text{C}$   $T_f=280^\circ\text{C}$   $t_r=10$  min  $R=10^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

**IR (KBr):** 3091d, 3062d, 3028m, 2927d, 2879d, 1719f, 1661f, 1615f, 1577d, 1496m, 1454m, 1411m, 1364f, 1277m, 1229f, 1212f, 1156m, 1070m, 1031d, 983m, 940d, 868d, 764m, 703m, 701d.

**$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):** 8.05 (d,  $J=15.8$ , 1H,  $\text{CH}=\text{CH}\phi$ ), 7.77 (d,  $J=15.8$ , 1H,  $\text{CH}=\text{CH}\phi$ ), 7.58-7.17 (m, 10H, H arom.), 4.59-4.49 (m, 1H, CHN), 3.28 (t,  $J=9.4$ , 1H,  $\text{NCH}_2$   $\alpha$ ), 3.17 (dd,  $J=9.4$ ,  $J'=2.0$ , 1H,  $\text{NCH}_2$   $\beta$ ), 3.07 (dd,  $J=13.4$ ,  $J'=3.3$ , 1H,  $\phi\text{CH}_2\text{CHN}$ ), 2.83 (dd,  $J=13.4$ ,  $J'=7.9$ , 1H,  $\phi\text{CH}_2\text{CHN}$ ), 1.20 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):** 165.6 ( $\text{COCH}=\text{CH}\phi$ ), 153.9 (NCON), 143.7 ( $\text{HC}=\text{CH}\phi$ ), 136.4, 135.2 (2s, C arom.), 129.9, 129.5, 128.61, 128.57, 128.4, 126.8 (6s, CH arom.), 119.1 ( $\text{HC}=\text{CH}\phi$ ), 53.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 51.1 (CHN), 43.4 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 38.0 ( $\phi\text{CH}_2$ ), 27.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

### 7.2.32 ADDICIONS TIPUS MICHAEL AMB ÀCID TIOBENZÒIC.

#### **Procediment General**

Sobre una solució agitada del derivat  $\alpha,\beta$ -insaturat corresponent en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre (5 ml/mmol), s'afegeix una dissolució d'àcid tiobenzòic (3 equivalents) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre (5 ml/mmol). S'agita a temperatura ambient i sota atmosfera inert fins desaparició total del producte de partida (24-72 hores). El cru de reacció es tracta amb solució saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  i s'extrau amb èter dietílic. La fase etèria es renta amb solució aquosa d' $\text{NaOH}$  al 10%, amb solució saturada d' $\text{NaCl}$  i s'asseca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidre. Es filtra, s'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el residu es purifica per cromatografia amb  $\text{SiO}_2$  i amb hexà/ $\text{AcOEt}$  com eluents. Els excessos diastereoisomèrics es determinen per HPLC i RMN. Els valors descrits són la mitjana de les dues mesures.

#### **7.2.32.1 SÍNTESI DE (4S)-4-BENZIL-1-(*terc*-BUTIL)-3-(3-BENZOILTIOPROPANOIL)IMIDAZOLIDIN-2-ONA (187a).**

La reacció d'*N*-acriiloil derivat (**186a**) (80 mg, 0.28 mmol) amb àcid tiobenzòic (122 mg, 0.84 mmol) segons el **procediment general**, permet obtenir 86 mg (70%) del compost (**187a**) en forma d'oli groguenc.

**TLC:** r.f. = 0.31 hexà/ $\text{AcOEt}$  (3:1). Revelador: anisaldehyd.

**GC:** t.r. = 41.32 min. ( $T_i=200^\circ\text{C}$   $T_f=280^\circ\text{C}$   $t_i=10$  min  $R=10^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

**IR (film):** 2960m, 2924m, 2855m, 1727f, 1673f, 1581d, 1487m, 1455m, 1386f, 1279m, 1244m, 1206m, 1176m, 1156m, 912m, 774d, 757d, 690m, 650m.

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):** 7.9-7.05 (m, 10H, H arom.), 4.44-4.36 (m, 1H, CHN), 3.47-2.65 (m, 6H,  $\text{NCH}_2+\text{COCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.00 (dd,  $J=13.4$ ,  $J'=3.3$ , 1H,  $\phi\text{CH}_2$ ), 2.75 (dd,  $J=13.4$ ,  $J'=8.1$ , 1H,  $\phi\text{CH}_2$ ), 1.15 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):** 191.6 ( $\phi\text{COS}$ ), 171.4 ( $\text{COCH}_2$ ), 153.7 (NCON), 137.0, 136.2 (2s, C arom.), 133.2, 129.5, 128.6, 128.4, 127.1, 126.8 (6s, CH arom.), 53.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 50.9 (CHN), 43.6 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 37.9 ( $\phi\text{CH}_2$ ), 36.2 ( $\text{COCH}_2$ ), 27.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 23.6 ( $\text{CH}_2\text{SCO}$ ).

### 7.2.32.2 SÍNTESI DE (4S)-4-BENZIL-1-(*terc*-BUTIL)-3-(2-METIL-3-BENZOILTIOPROPANOIL) IMIDAZOLIDIN-2-ONA (187b).

La reacció d'*N*-metacrilòil derivat (**186b**) (70 mg, 0.23 mmol) amb àcid tiobenzòic (102 mg, 0.7 mmol) segons el **procediment general**, permet obtenir 77 mg (75%) del compost (**187b**) en forma de oli groguenc.

**E.d.** = 34.7% (cru de reacció).

**[a]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +24.3 (c=1.05 CHCl<sub>3</sub>).

**TLC:** r.f. = 0.40 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: anisaldehyd.

**GC:** t.r. = 37.04 min. (T<sub>i</sub>=200°C T<sub>f</sub>=250°C t<sub>i</sub>=10 min R=10°C/min).

**IR (film):** 3062d, 3028d, 2977m, 2929m, 2874m, 1724f, 1688f, 1596d, 1581m, 1486m, 1450m, 1392f, 1366m, 1280m, 1241f, 1206f, 1175m, 1158m, 1075d, 1029d, 1000d, 913m, 775m, 749m, 689m, 649m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 8.03-7.14 (m, 10H, H arom.), 4.46-4.35 (m, 1H, CHN), 4.27-3.96 (m, 1H, COCH), 3.35 (t, *J*=6.7, 1H, NCH<sub>2</sub> α), 3.30-3.21 (m, 2H, CH<sub>2</sub>SCO<sub>3</sub>), 3.11 (dd, *J*=9.4, *J'*=2.0, 1H, NCH<sub>2</sub> β), 3.05-2.68 (m, 2H, φCH<sub>2</sub>CHN), [1.32 (d, *J*= 6.9, 3H, CH<sub>3</sub>CH Diast.) + 1.23 (d, *J*=6.9, 3H, CH<sub>3</sub>CH Diast.)], 1.11 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 191.3 (φCOS), [175.2 (COCH<sub>2</sub> Diast.) + 175.1 (COCH<sub>2</sub> Diast.)], [153.21 (NCON Diast.) + 153.16 (NCON Diast.)], 137.0, 136.9, 136.3, 134.3 (4s, C arom.), 133.1, 129.5, 128.9, 128.5, 128.4, 128.0, 127.2, 126.8 (8s, CH arom.), 53.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 51.0 (CHN), [43.4 (CH<sub>2</sub>N Diast.) + 43.3 (CH<sub>2</sub>N Diast.)], 38.4 (COCH), [38.0 (φCH<sub>2</sub> Diast.) + 37.9 (φCH<sub>2</sub> Diast.)], [31.6 (CH<sub>2</sub>SCO Diast.) + 31.5 (CH<sub>2</sub>SCO Diast.)], 27.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), [17.6 (CH<sub>3</sub>CH Diast.) + 17.4 (CH<sub>3</sub>CH Diast.)].

### 7.2.32.3 SÍNTESI DE (4S)-4-BENZIL-1-(*terc*-BUTIL)-3-(3-METIL-3-BENZOILTIOPROPANOIL) IMIDAZOLIDIN-2-ONA (187c).

La reacció d'*N*-crotonil derivat (**186c**) (45 mg, 0.15 mmol) amb àcid tiobenzòic (65 mg, 0.45 mmol) segons el **procediment general**, permet obtenir 62 mg (94%) del compost (**187c**) en forma d'oli groguenc.

**E.d.** = 28.4% (cru de reacció).



$[\alpha]_D^{20} = +4.9^\circ$  (c = 4 CHCl<sub>3</sub>).

**TLC:** r.f. = 0.54 hexà/AcOEt (3:1).

**GC:** t.r. = 39.03-40.75 min. (T<sub>i</sub>=200°C T<sub>f</sub>=280°C t<sub>i</sub>=10 min R=10°C/min).

**IR (film):** 2960m, 2926m, 2872m, 1726f, 1673m, 1449m, 1389m, 1368m, 1279m, 1243m, 1209m, 1175m, 912m, 773d, 756d, 690m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 8.01-7.24 (m, 10H, H arom.), 4.54-4.36 (m, 2H, CHN+ SCH), 3.44-2.80 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), [1.58 (d, J=7.0, 3H, CH<sub>3</sub>CH Diast.) + 1.56 (d, J=7.0, 3H, CH<sub>3</sub>CH Diast.)], [1.29 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Diast.) + 1.28 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Diast.)].

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 191.5 (SCO), 170.5 (CH<sub>2</sub>CO), [153.8 (NCON Diast.) + 153.7 (NCON Diast.)], 137.2, 136.4 (2s, C arom.), 133.1, 129.6, 128.6, 128.4, 127.2, 126.9 (6s, CH arom.), 53.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), [51.0 (CHN Diast.) + 50.9 (CHN Diast.)], 43.6 (CH<sub>2</sub>N), [42.5 (COCH<sub>2</sub> Diast.) + 42.2 (COCH<sub>2</sub> Diast.)], 38.0 (ϕCH<sub>2</sub>), 35.4 (CHSCO), 27.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), [21.5 (CH<sub>3</sub>CH Diast.) + 21.4 (CH<sub>3</sub>CH Diast.)].

#### 7.2.32.4 SÍNTESI DE (4S)-4-BENZIL-1-(terc-BUTIL)-3-(3-FENIL-3-BENZOILTIOPROPANOIL) IMIDAZOLIDIN-2-ONA (187d).

La reacció d'*N*-cinamoil derivat (**186d**) (50mg, 0.14mmol) amb àcid tiobenzòic (60mg, 0.41mmol), segons el **procediment general**, produeix 30 mg (44%) del compost (**187d**) en forma d'oli groguenc.

**E.d.** = 19.4% (cru de reacció).

$[\alpha]_D^{20} = +32.1$  (c=1.0 CHCl<sub>3</sub>).

**TLC:** r.f. = 0.37 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: anisaldehyd

**GC:** t.r. = -- min. (T<sub>i</sub>=200°C T<sub>f</sub>=280°C t<sub>i</sub>=10 min R=10°C/min Er=1h).

**IR (film):** 3061d, 3029d, 2959m, 2925m, 2857m, 1723f, 1667f, 1601m, 1488m, 1451m, 1386m, 1281m, 1241m, 1207f, 1176m, 1075d, 1030d, 908m, 767m, 753m, 692m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.87-6.93 (m, 15H, H arom.), 5.47-5.31 (m, 1H, ϕCH), 4.38-4.20 (m, 1H, CHN), 3.98-3.50 (m, 2H, ϕCHCH<sub>2</sub>), 3.28-3.04 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.97-2.56 (m, 2H, ϕCH<sub>2</sub>CHN), [1.16 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Diast.) + 1.13 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Diast.)].

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 190.5 (s, ϕCOS), 169.8 (s, COCH<sub>2</sub>), [153.8 (NCON Diast.) + 153.7 (NCON Diast.)], 141.2, 136.9, 136.3, 136.1, 134.3 (5s, C arom.), 133.2, 129.6, 128.9, 128.8,

128.6, 128.5, 128.1, 128.05, 127.4, 127.3, 126.8, 126.8 (12s, C arom.), 53.7 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), [50.9 (CHN Diast.) + 50.6 (CHN Diast.)], [43.7 (COCH Diast.) + 43.5 (COCH Diast.)], 43.4 (CH<sub>2</sub>N), [42.1 (φCH<sub>2</sub>CHCO Diast.) + 41.6 (φCH<sub>2</sub>CHCO Diast.)], [37.9 (φCH<sub>2</sub>CHN Diast.) + 37.7 (φCH<sub>2</sub>CHN Diast.)], [27.22 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Diast.) + 27.19 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Diast.)].

### **7.2.33 REACCIONS DE CICLOPROPANACIÓ AMB DIAZOMETÀ.**

#### **Procediment General.**

L'*N*-acil derivat α,β-insaturat (**186**) corresponent es dissol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre (6 ml/mmol), s'addicionen 0.005 equivalents d'acetat de pal·ladi i es refreda fins 0°C. En el mateix baló s'hi recull el destil·lat d'un azeòtrop de diazometà (procedent de 10 equivalents de *Diazald*®) i èter dietílic. La reacció s'atura a les 12 h mitjançant addició d'àcid acètic i es neutralitza amb solució saturada d'NaHCO<sub>3</sub>. Se separen les fases i la fase orgànica es renta amb solució saturada d'NaCl. S'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu que s'obté es purifica per cromatografia amb SiO<sub>2</sub> utilitzant hexà/AcOEt com eluents. L'excés diastereoisomèric dels adductes es determina mitjançant cromatografia en fase gas i RMN del cru de reacció.

#### **Preparació del diazometà**

Es dissolent 10 equivalents de *Diazald*® en èter etílic (3 ml/mmol *Diazald*) i es refreda en un bany de gel fins 0°C. S'addiciona una solució de KOH (0.71 mol/mol *Diazald*) en etanol al 96% (1 ml/mmol *Diazald*). Si es forma un precipitat, s'afegeix EtOH fins que es dissol. Després de 5 minuts, es destil·la la solució etèria de diazometà en un bany d'aigua. La solució etèria conté de 7.6-8.0 equivalents de diazometà.

#### **7.2.33.1 SÍNTESI DE (4*S*)-4-BENZIL-1-(*terc*-BUTIL)-3-(2-FENILCICLOPROPILCARBONIL) IMIDAZOLIDIN-2-ONA (**199d**).**

La reacció d'*N*-cinamoil derivat (**186d**) (95 mg, 0.26 mmol) amb 10 equivalents de diazometà seguint el **procediment general**, condueix a l'obtenció de 46 mg (60%) del derivat ciclopropànic (**199d**) en forma de sòlid blanc.

$[\alpha]_D^{20} = +84.89$  ( $c = 3.25$   $\text{CHCl}_3$ ).

**E.d.** = 8.9% GC, 6.6% RMN.

**TLC:** r.f. = 0.43 hexà/AcOEt (3:1). Isòmer de t.r. = 26.12 min

**GC:** t.r. = 25.41-26.12 min. ( $T_i=200^\circ\text{C}$   $T_f=280^\circ\text{C}$   $t_r=10$  min  $R=10^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

**IR (KBr):** 3025d, 2976d, 2926d, 1712f, 1647m, 1606d, 1457d, 1408m, 1366m, 1286m, 1243m, 1208m, 1158d, 1032d, 928d, 755m, 697m.

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):** 7.38-7.21 (m, 10H, H arom.), 4.55-4.46 (m, 1H, NCH), 3.37 (t,  $J=9.3$ , 1H, NCH<sub>2</sub>  $\alpha$ ), 3.23 (dd,  $J=9.3$ ,  $J'=1.9$ , 1H, NCH<sub>2</sub>  $\beta$ ), 3.14 (dd,  $J=13.4$ ,  $J'=3.2$ , 1H,  $\phi\text{CH}_2$ ), 2.86 (dd,  $J=13.3$ ,  $J'=8.3$ , 1H,  $\phi\text{CH}_2$ ), 2.77-2.69 (m, 1H, COCH), 1.79-1.72 (m, 1H,  $\phi\text{CH}$ ), 1.50-1.41 (m, 2H, CH<sub>2</sub> ciclop.), 1.30 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):** 172.8 (COCH), 154.1 (NCON), 140.7 (C arom.), 136.6 (C arom.), 129.6, 128.8, 128.4, 126.9, 126.5, 126.2 (6s, CH arom.), 53.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 51.7 (CHN), 43.4 (CH<sub>2</sub>N), 38.3 ( $\phi\text{CH}_2\text{CHN}$ ), 27.4 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 27.3 (COCH), 23.4 (CH $\phi$ ), 19.2 (CHCH<sub>2</sub>CH).

### **7.2.34 REACCIONS AMB DIAZOMETÀ SENSE ACETAT DE PAL·LADI.**

#### **Procediment General.**

El mateix **procediment general** que per a les ciclopropanacions anteriors amb diazometà però sense l'addició del catalitzador de pal·ladi.

#### **7.2.34.1 SÍNTESI DE (4S)-4-BENZIL-1-(terc-BUTIL)-3-(4-METIL-4,5-DIHDRO-3H-3-PIRAZOLILCARBONIL)IMIDAZOLIDIN-2-ONA (200b).**

La reacció entre *N*-crotonil derivat (**186b**) (70 mg, 0.23 mmol) i 10 equivalents de diazometà segons el **procediment general**, condueix a l'obtenció de 64 mg (80%) de la pirazolina (**200b**) en forma de sòlid blanc.

**E.d.** = 20.3:1:1.7:194.6 (GC), 17.6% ( $^1\text{H}$ -RMN).

$[\alpha]_D^{20} = +49.51$  ( $c=1.85$   $\text{CHCl}_3$ ).

**TLC:** r.f. = 0.16 hexà/AcOEt (3:1).

**GC:** t.r. = 15.5-16.9 min. ( $T_i=200^\circ\text{C}$   $T_f=280^\circ\text{C}$   $t_r=10$  min  $R=10^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

**IR (KBr):** 2968m, 1725f, 1671f, 1488m, 1455m, 1388f, 1280m, 1240m, 1214m, 1154m, 1082d, 1039d, 976d, 934d, 753m, 712m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.39-7.18 (m, 5H, H arom.), [6.54 (m, 1H, CHCO Diast.) + 6.48 (m, 1H, CHCO Diast.)], 4.70 (m, 1H, CH<sub>2</sub>N=N), 4.52 (m, 1H, NCH), 4.27 (m, 1H, CH<sub>2</sub>N=N), 3.51-2.82 (m, 4H, NCH<sub>2</sub> + φCH<sub>2</sub>), 2.47 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH), [1.33 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Diast.) + 1.30 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Diast.)], [1.1 (d, *J*= 7.0, 3H, CH<sub>3</sub>CH Diast.) + 1.06 (d, *J*= 7.0, 3H, CH<sub>3</sub>CH Diast.)].

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** [167.3 (COCH Diast.) + 167.1 (COCH Diast.)], 153.3 (NCON), [136.0 (C arom. Diast.) + 135.9 (C arom. Diast.)], 129.7-127.0 (6s, CH arom.), [94.4 (CHCO Diast.) + 94.2 (CHCO Diast.)], [84.2 (CH<sub>2</sub>N=N Diast.) + 84.1 (CH<sub>2</sub>N=N Diast.)], [54.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Diast.) + 53.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Diast.)], [51.5 (CHN Diast.) + 50.9 (CHN Diast.)], [43.6 (CH<sub>2</sub>N Diast.) + 43.4 (CH<sub>2</sub>N Diast.)], [38.0 (φCH<sub>2</sub>CHN Diast.) + 37.8 (φCH<sub>2</sub>CHN Diast.)], [30.3 (CHCH<sub>3</sub> Diast.) + 30.2 (CHCH<sub>3</sub> Diast.)], [27.3 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C Diast.) + 27.2 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C Diast.)], [18.3 (CH<sub>3</sub> Diast.) + 18.2 (CH<sub>3</sub> Diast.)].

**EM m/e (%):** 343 ([M+1]<sup>+</sup>, 2), 342 (M<sup>+</sup>, 8), 341 ([M-1]<sup>+</sup>, 15), 285 (15), 259 (8), 223 (28), 217 (9), 177 (5), 167 (8), 141 (61), 117 (5), 111 (10), 109 (17), 91 (18), 85 (80), 83 (100), 57 (28), 55 (29).

#### 7.2.34.2 SÍNTESI DE (4S)-4-BENZIL-1-(*terc*-BUTIL)-3-(3-METIL-4,5-DIHDRO-3H-3-PIRAZOLILCARBONIL)IMIDAZOLIDIN-2-ONA (200c).

La reacció entre *N*-metacrilòil derivat (**186c**) (35 mg, 0.12 mmol) i 10 equivalents de diazometà segons el **procediment general**, condueix a l'obtenció de 31 mg (78%) de la pirazolina (**200c**) en forma d'oli groguenc.

**E.d.** = 1:37.4:164.4:20.3 (GC), 44.8% (<sup>1</sup>H-RMN).

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +29.5° (c = 3.55 CHCl<sub>3</sub>).

**TLC:** r.f. = 0.6 hexà/AcOEt (1:1).

**GC:** t.r. = 5.5-6.7 min. (T<sub>i</sub>=T<sub>f</sub>=250°C).

**IR (KBr):** 1962m, 1926m, 1871m, 1855m, 1733f, 1663f, 1603d, 1553d, 1480m, 1455m, 1411m, 1367f, 1353m, 1324m, 1280m, 1247f, 1220m, 1199m, 1159m, 1135m, 991d, 921d, 888d, 834d, 748m, 709m, 699m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.73-7.03 (m, 5H, H arom.), 4.87-4.40 (m, 3H, CH<sub>2</sub>N=N + CHN), 3.57-2.79 (m, 4H, NCH<sub>2</sub> + φCH<sub>2</sub>), 1.85-1.71 (m, 2H, CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), [1.65 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CN=N Diast.) + 1.60 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CN=N Diast.)], [1.29 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Diast.) + 1.19 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Diast.)].

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** [171.5 (COCH Diast.) + 171.4 (COCH Diast.)], [152.5 (NCON Diast.) + 152.3 (NCON Diast.)], [136.4 (C arom Diast.) + 136.3 (C arom Diast.)], 129.6-127.0 (3s, CH arom), [95.0 (CCO Diast.) + 94.8 (CCO Diast.)], [76.6 (CH<sub>2</sub>N=N Diast.) + 76.4 (CH<sub>2</sub>N=N Diast.)], [53.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Diast.) + 53.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Diast.)], [52.3 (CHN Diast.) + 52.3 (CHN Diast.)], [44.0 (CH<sub>2</sub>N Diast.) + 43.9 (CH<sub>2</sub>N Diast.)], [38.1 (φCH<sub>2</sub>CHN Diast.) + 38.0 (φCH<sub>2</sub>CHN Diast.)], [28.4 (CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> Diast.) + 28.2 (CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> Diast.)], 27.2 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, [22.2 (CH<sub>3</sub>C Diast.) + 21.9 (CH<sub>3</sub>C Diast.)].

### 7.2.34.3 SÍNTESI DE (4S)-4-BENZIL-1-(*terc*-BUTIL)-3-(4-FENIL-4,5-DIHDRO-3H-3-PIRAZOLILCARBONIL)IMIDAZOLIDIN-2-ONA (200d).

La reacció entre *N*-cinamoil derivat (**186d**) (100 mg, 0.28 mmol) i 10 equivalents de diazometà segons el **procediment general**, permet obtenir 91 mg (82%) de la pirazolina (**200d**) en forma de sòlid blanc.

**E.d.** = 6.9:1:1.1:35.8 (GC); 4.8% (RMN).

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +72.1 (c = 2.35 CHCl<sub>3</sub>).

**TLC:** r.f. = 0.21 hexà/AcOEt (3:1)

**GC:** t.r. = 23.90-26.91 min. (T<sub>i</sub>=200°C T<sub>f</sub>=280°C t<sub>i</sub>=10 min R=10°C/min)

**IR (KBr):** 3600-3300b.a., 2975m, 2926m, 2853d, 1713f, 1664f, 1602d, 1494m, 1457m, 1402m, 1366m, 1289m, 1251m, 1210m, 1160m, 888d, 750m, 711m, 596d, 533d.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.38-7.10 (m, 10H, H arom.), 7.00 (m, 1H, CHCO), 5.27 (m, 1H, CH<sub>2</sub>N=N), 4.67 (m, 1H, CH<sub>2</sub>N=N), 4.52 (m, 1H, NCH), 3.84 (m, 1H, φCH), 3.51-2.85 (m, 4H, NCH<sub>2</sub> + φCH<sub>2</sub>), [1.31 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Diast.) + 1.28 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Diast.)].

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** [166.4 (COCH Diast.) + 166.3 (COCH Diast.)], 153.0 (NCON), [141.1 (C arom Diast.) + 140.9 (C arom Diast.)], [136.0 (C arom Diast.) + 135.9 (C arom Diast.)], 129.6-127.0 (6s, CH arom.), [96.6 (CHCO Diast.) + 96.2 (CHCO Diast.)], [86.1 (CH<sub>2</sub>N=N Diast.) + 85.9 (CH<sub>2</sub>N=N Diast.)], [54.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Diast.) + 54.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Diast.)], [51.7 (CHN Diast.) + 51.2 (CHN Diast.)], [43.5 (CH<sub>2</sub>N Diast.) + 43.4 (CH<sub>2</sub>N Diast.)], 40.4 (CHφ), [37.91 (φCH<sub>2</sub>CHN Diast.) + 37.87 (φCH<sub>2</sub>CHN Diast.)], [27.3 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C Diast.) + 27.2 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C Diast.)].

### **7.2.35 SÍNTESI D'1,1-BISMETILTIO-2-NITROETÈ (215).**

Es barreja nitrometà (3.6 ml, 63 mmol) amb CS<sub>2</sub> (6 ml, 100 mmol) i EtOH absolut (10 ml) a temperatura ambient. S'afegeix molt lentament i amb una molt bona agitació, una solució de potassa etanòlica que s'obté barrejant KOH (10.38 g, 157 mmol) i EtOH (60 ml). S'agita 30 minuts a 35°C i s'addiciona iodur de metil (8.5 ml, 132 mmol). S'agita 3 hores a temperatura ambient, s'aboca sobre gel picat (200ml) i es filtra en un embut *Büchner*. El residu es recristal·litza de 100 ml de MeOH i s'obtenen 2.1 g (20%) de **(215)** en forma de sòlid cristal·lí groc de **p.f.** = 122-124°C.

**TLC:** r.f. = 0.45 hexà/AcOEt (1:1).

**GC:** t.r. = 5.230 min (T<sub>i</sub>=200°C T<sub>f</sub>=200°C).

**IR (KBr):** 3123m, 2921m, 1514f, 1422f, 1321m, 1290m, 1250f, 1030d, 918m, 784m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.06 (s, 1H, CH=), 2.53 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.52 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

### **7.2.36 SÍNTESI D'AMIDES.**

#### **Procediment General.**

Sobre una solució de l'amina corresponent (1.2 equivalents) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre (2 ml/mmol) s'addiciona piridina anhidre (2 equivalents) i s'agita en un bany de gel fins 0°C sota atmosfera inert. Es goteja una solució de clorur de benzoïl en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre (1 ml/mmol), s'agita 4 hores a temperatura ambient i s'acidul·la amb HCl 6N fins pH<1. Se separen les fases i la fase orgànica es renta amb solució saturada d'NaHCO<sub>3</sub> i H<sub>2</sub>O. S'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es purifica per recristal·lització.

#### **7.2.36.1 SÍNTESI DE BENZANILIDA (N-FENILBENZAMIDA) (239).**

La reacció entre anilina (1.56 ml, 17.1 mmol) i clorur de benzoïl (2.12 g, 14.2 mmol) en presència de piridina (28.5 mmol) segons el **procediment general**, permet obtenir, després d'una recristal·lització d'EtOH, 2.7 g (91%) d'amida **(239)** en forma de sòlid blanc cristal·lí de **p.f.** = 163-165°C.

**TLC:** r.f. = 0.28 hexà/AcOEt (3:1).  
**GC:** t.r. = 20.51 min ( $T_i=150^\circ\text{C}$   $T_f=250^\circ\text{C}$   $t_i=5$  min  $R=5^\circ\text{C}/\text{min}$ ).  
**IR (KBr):** 3343m, 1655f, 1595m, 1578d, 1534f, 1494d, 1438f, 1312m, 1259d, 749m, 715m, 690m, 630m.  
 **$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):** 7.9-7.19 (m, 11H, H arom. + NH).

### 7.2.36.2 SÍNTESI D'N-BENZILBENZAMIDA (240).

La reacció entre benzilamina (1.86 ml, 17.1 mmol) i clorur de benzoil (1.65 ml, 14.2 mmol) en presència de piridina (28.5 mmol) segons el **procediment general**, permet obtenir, després d'una recristal·lització d'èter/hexà, 2.27 g (76%) d'amida (**241**) en forma de sòlid blanc cristal·lí de **p.f.** = 103-106°C.

**TLC:** r.f. = 0.22 hexà/AcOEt (3:1).  
**GC:** t.r. = 11.25 min ( $T_i=200^\circ\text{C}$   $T_f=200^\circ\text{C}$ ).  
**IR (KBr):** 3290m, 1638f, 1601m, 1551f, 1490m, 1452m, 1417m, 1362m, 1325m, 1261m, 1056d, 1027d, 986d, 807d, 725m, 695f.  
 **$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):** 7.86-7.81 (m, 2H, H arom.), 7.54-7.30 (m, 8H, H arom.), 6.52 (b.a., 1H, NH), 4.69 (d,  $J=5.6$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ).

### 7.2.37 SÍNTESI D'N1-FENIL-1-AZOLAN CARBOXAMIDA (242).

Una solució de fenilisocianat (1 g, 8.39 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre (25 ml) s'agita sota atmosfera inert en un bany de gel fins 0°C. S'addiciona pirrolidina (0.83 ml, 10.1 mmol) i s'agita 2 h a temperatura ambient. S'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el residu es recristal·litza de tetraclorur de carboni, obtenint-se 1.34 g (84%) d'urea (**242**) en forma de sòlid blanc cristal·lí de **p.f.** = 126-129°C.

**TLC:** r.f. = 0.31 hexà/AcOEt (1:1).  
**IR (KBr):** 3300m, 2850m, 1642f, 1600m, 1537f, 1500m, 1442f, 1379f, 1300m, 1230m, 770, 700.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 7.47-7.41 (m, 2H, H arom.), 7.33-7.25 (m, 2H, H arom.), 7.07-7.00 (m, 1H, H arom.), 6.30 (b.a., 1H, NH), 3.51-3.44 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.04-1.89 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>).

**7.2.38 SÍNTESI DE (4S)-4-BENZIL-1-(terc-BUTIL)-4,5-DIHIDRE-1H-2-IMIDAZOLIDIFENIL FOSFAT (262).**

Una dissolució d'*N*-propionil derivat (**151a**) (70 mg, 0.24 mmol) en THF anhidre (0.5 ml), s'agita sota atmosfera inert en un bany de gel fins 0°C. Es goteja una solució 1.5M d'LDA en hexà (0.18 ml, 0.27 mmol) i s'agita 45 minuts a 0°C. S'addiciona DPPA (60 µl, 0.27 mmol) molt lentament i amb una bona agitació i es deixa reaccionar 20 minuts a 0°C. S'afegeix una dissolució de (BOC)<sub>2</sub>O (109 mg, 0.49 mmol) en THF anhidre (0.25 ml) i es deixa pujar la temperatura fins t.a. S'agita a temperatura ambient durant 6 hores, s'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el cru es purifica per cromatografia en columna amb SiO<sub>2</sub> i hexà/AcOEt com eluents. S'obtenen 36 mg (66%) del compost (**262**) en forma d'oli groguenc i es recuperen 36 mg (0.13 mmol, 51.4%) de producte de partida (**151a**) sense reaccionar.

**TLC:** r.f. = 0.43 hexà/AcOEt (2:1). Revelador: anisaldehyd.

**GC:** t.r. = 18.7 min (T<sub>i</sub>=200°C T<sub>f</sub>=280°C t<sub>r</sub>=10 min R=10°C/min).

**IR (film):** 2961m, 2925m, 2855m, 1766m, 1720f, 1590m, 1488m, 1456m, 1366m, 1343m, 1280m, 1250m, 1220m, 1189f, 1161m, 1135m, 1025m, 1008m, 950f, 778m, 691m, 618m.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 7.38-6.98 (m, 15H, H arom.), 3.96-3.85 (m, 1H, CH), 3.00 (d, J=6.0, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.83 (dd, J=13.4, J'=3.6, 1H, φCH<sub>2</sub>), 2.45 (dd, J=13.4, J'=9.2, 1H, φCH<sub>2</sub>), 1.16 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 155.2 (d, J=7.5, C(arom.)O), 150.2 (d, J=6.4, NCO), 136.3 (C arom.), 129.6, 129.5, 128.6, 126.8, 125.61, 126.58, 125.47, 121.4, 121.3, 121.0, 120.9 (11s, CH arom.), 53.73, 53.65, 53.46 (3s, CH+C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 45.2 (d, J=7.8, NCH<sub>2</sub>), 40.5 (φCH<sub>2</sub>), 27.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>31</sup>P-RMN (CDCl<sub>3</sub>): -8.81 (s, P fosfat).



**7.2.39 SÍNTESI D'N-BOC-SERINAT DE METIL (292).**

S'addiciona clorur d'acetil (60 ml) durant 10 min sobre MeOH (400 ml) a 0°C. La solució s'agita durant 5 min, s'addiciona L-serina (31.0 g, 295 mmol) tota de cop i es porta suaument a reflux. Es reflueix durant 2 h i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda, donant lloc al serinat de metil hidroclorur (**291**) en forma de sòlid incolor cristal·lí que s'usa sense cap altre purificació en el següent pas de reacció. Rendiment: 46-48 g (~ 100%).

El serinat de metil hidroclorur (5.0 g, 32 mmol) se suspèn en THF (100 ml) i s'addiciona Et<sub>3</sub>N (7.0 g, 69 mmol). La suspensió blanca resultant es refreda a 0°C i es goteja durant 30 min una solució de (BOC)<sub>2</sub>O (7.15 g, 97%, 31.8 mmol) en THF (50 ml). La barreja es deixa evolucionar fins t.a. i s'agita durant 6 h; posteriorment s'escalfa a 50°C durant 2 h més. S'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el residu es reparteix entre Et<sub>2</sub>O (100 ml) i H<sub>2</sub>O (100 ml). La fase aquosa s'extrau amb Et<sub>2</sub>O (2 x 80 ml) i la combinació de fases orgàniques es renta amb HCl 3% (80 ml), NaHCO<sub>3</sub> al 5% (80 ml) i solució saturada d'NaCl (100 ml). S'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda donant lloc a 6.30 g (89%) del compost (**292**) en forma d'oli incolor.

**TLC:** r.f. = 0.38 hexà/AcOEt (1:1). Revelador: solució KMnO<sub>4</sub>

**IR (film):** 3600-3200 b.a., 2979m, 1747f, 1706f, 1514m, 1457d, 1441d, 1393d, 1368m, 1351m, 1285m, 1250m, 1213m, 1165f, 1061m, 1031d.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 5.50 (d, 1H, NH); 4.35 (m, 1H, CH), 3.94 (dd, *J*=11.2, *J'*=3.9, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.85 (dd, *J*=11.2, *J'*=3.7, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.82 (b.a, 1H, OH), 1.43 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 171.4 (COOMe), 155.7 (NCOO), 80.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 63.3 (CH<sub>2</sub>), 55.7 (CH), 52.5 (CH<sub>3</sub>), 28.2 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

**EM m/e (%):** 219 (M<sup>+</sup>, 0.9), 189 (24), 160 (16), 146 (29), 101 (28), 88 (12), 86 (9), 60 (26), 59 (29), 57 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C<sup>+</sup>, 100), 56 (10).

**7.2.40 SÍNTESI DE 3-(1,1-DIMETILETIL)-4-METIL-(S)-2,2-DIMETILOXAZOLIDIN-3,4-DICARBOXILAT (293).**

L'èster (**292**) (3.05 g, 13.9 mmol) es dissol en una barreja d'acetona (50 ml) i 2,2-DMP (15 ml) sobre la que s'addiciona  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0.1 ml). La solució resultant s'agita a t.a. durant 2 h, controlant-se la desaparició del producte de partida per TLC. El solvent s'elimina a pressió reduïda i l'oli residual es redissol en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml). La solució resultant es renta amb una barreja (1:1) de solució saturada d' $\text{NaHCO}_3$  i  $\text{H}_2\text{O}$  (30 ml) i després amb solució saturada d' $\text{NaCl}$  (30 ml). S'asseca amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. Al final s'obtenen 3.28 g (91%) del compost (**293**) en forma d'oli groc pàl·lid. Una mostra analítica s'ha obtingut per destil·lació al buit (**p.eb.** = 98°C-102°C a 2 mmHg), obtenint-se el compost (**293**) en forma d'oli incolor i transparent.

$[\alpha]_D^{20} = -53.3^\circ$  (c=1.2  $\text{CHCl}_3$ ). (lit:  $-57^\circ$  c=1.3  $\text{CHCl}_3$ ).

**TLC:** r.f. = 0.78 hexà/AcOEt (1:1). Revelador: ninhidrina.

**GC:** t.r. = 5.617 min ( $T_f=150^\circ\text{C}$   $T_f=250^\circ\text{C}$   $t_i=3$  min  $R=10^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

**IR (film):** 1979m, 1759m, 1708f, 1455d, 1435d, 1391f, 1380f, 1366f, 1252m, 1204m, 1173m, 1094m, 1067m, 1054m, 847d.

**$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )\*:** 4.42 (dd,  $J=6.5$ ,  $J'=2.8$ , 1H, CH rotàmer 1), 4.31 (dd,  $J=6.8$ ,  $J'=3.2$ , 1H, CH rotàmer 2), 4.13-3.92 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.67 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), (1.60+1.57, 2s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), (1.47+1.43, 2s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), (1.43+1.35, 2s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )\*:** (171.6+171.2,  $\text{COOMe}$ ), (152.0+151.5,  $\text{NCOO}$ ), (94.9+93.1,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), (80.8+80.2,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), (66.2+65.9,  $\text{CH}_2$ ), 59.2 (CH), (52.3+52.2,  $\text{OCH}_3$ ), (28.23+28.17,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), (25.9+25.1,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), (24.8+24.3,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ).

\* Molts grups de senyals estan desdoblats donada la presència a temperatura ambient de 2 rotàmers en relació (3:2). Entre parèntesi els desplaçaments dels dos rotàmers. La temperatura de coalescència en benzè com a dissolvent és de 75°C.

#### **7.2.41 SÍNTESI D'N-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONIL]-N-O-ISOPROPILIDEN-L-SERINOL (294).**

Sobre una suspensió de  $\text{LiAlH}_4$  (216 mg, 5.7 mmol) en THF (10 ml), es goteja amb vigorosa agitació una solució de (**293**) en THF (5ml). Després de 20 min d'agitació, la barreja es refreda a 0°C i s'addiciona amb molta cura solució aquosa de KOH al 10% (2 ml). S'agita durant 1h a

t.a. i el precipitat blanc format es filtra sobre Celite®. El precipitat es renta amb tampó fosfat pH=7 i la fase aquosa s'extrau amb èter etílic (3x3 ml). La combinació de fases orgàniques s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda per donar 84 mg (95%) de (**294**) en forma d'oli incolor de puresa >95% (<sup>1</sup>H-RMN).

[**a**]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -23.4° (c = 1.0 CHCl<sub>3</sub>). (lit: -23.9 c=1.0 CHCl<sub>3</sub>).

**TLC:** r.f. = 0.49 hexà/AcOEt (2:1). Revelador: solució KMnO<sub>4</sub>.

**IR (film):** 3442b.a., 2978m, 2936m, 2879m, 0697f, 1477m, 1456m, 1391f, 1367f, 1331d, 1296d, 1284d, 1259m, 1207m, 1173m, 1106m, 1087m, 1073m, 1050m, 957d, 878d, 849m, 807d, 770m, 670d.

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, T=60°C):** 4.64 (t, *J*=5.6, 1H, OH), 4.05-3.84 (m, 3H, CH+CH<sub>2</sub>O), 3.71-3.62 (m, 1H, CHOH), 3.42-3.29 (m, 1H, CHOH), 1.59 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.53 (s, 12H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> + C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (DMSO, T=60°C):** 151.1 (NCOO), 92.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 78.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 64.4 (CH<sub>2</sub>OH), 60.4 (CH<sub>2</sub>OC), 58.1 (CH), 27.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.5 (CH<sub>3</sub>), 23.4 (CH<sub>3</sub>).

### 7.2.42 SÍNTESI D'1,1-DIMETILETIL-2,2-DIMETIL-4(S)-FORMILOXAZOLIDIN-3-CARBOXILAT (285).

#### **Procediment A**

L'éster (**293**) (29.4 g, 113.5 mmol) es dissol en toluè anhidre (240 ml) i es refreda a -78°C. Es goteja molt lentament una solució de DIBAL-H 1.5 M en toluè (132 ml) i s'agita 6 h a -78°C. S'addiciona molt lentament MeOH (45 ml) i el cru s'aboca sobre HCl 1 M (500 ml) a 0°C, agitant-se durant 15 min. Es deixen separar les dues fases i la fase aquosa s'extrau amb Et<sub>2</sub>O (4 x 250 ml). La combinació de fases orgàniques es renta amb solució saturada d'NaCl, s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub>, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica per destil·lació a pressió reduïda donant lloc a 21.7 g (83%) del compost (**285**) en forma d'oli incolor.

#### **Procediment B**

Sobre una solució de clorur d'oxalil (132 mg, 1.04 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre (1.6 ml) a  $-78^\circ\text{C}$  s'addiciona lentament DMSO (162 mg, 2 mmol). Després de 10 min, la barreja s'escalfa fins  $-60^\circ\text{C}$  i s'addiciona lentament una solució de **(294)** (160 mg, 0.7 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre (0.7 ml). La barreja s'escalfa fins  $-45^\circ\text{C}$  durant 30 min i s'addiciona una solució de DIPEA (0.7 ml, 4 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 ml). Es deixa evolucionar fins temperatura ambient durant 10 min i es transfereix a un embut de decantació amb 5 ml de solució HCl 1M a  $0^\circ\text{C}$ . Se separen les dues fases i la fase aquosa s'extrau amb 3x5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La reunió de fases orgàniques es renta amb tampó fosfat pH=7 (4x5 ml), s'asseca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. Al final s'obtenen 160 mg (99%) d'aldehid **(285)** en forma d'oli transparent de puresa  $> 95\%$  ( $^1\text{H-RMN}$ ).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -91.7^\circ$  ( $c = 1.34 \text{ CHCl}_3$ ).

**TLC:** r.f. = 0.37 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: anisaldehyd.

**GC:** t.r. = 5.84 min ( $T_i=150^\circ\text{C}$   $T_f=200^\circ\text{C}$   $t_r=5\text{min}$   $R=2^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

**IR (film):** 2979m, 2936d, 2880d, 1739m, 1698f, 1478d, 1457d, 1392f, 1367f, 1259m, 1171m, 1091m, 1062m, 849d.

$^1\text{H-RMN (CDCl}_3\text{)*:$  (9.62+9.57, 2s, 1H, CHO), 4.34-3.95 (m, 3H, CH+CH<sub>2</sub>O), 1.66-1.45 (m, 15H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> + C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C-RMN (CDCl}_3\text{)*:$  199.3 (CHO), (152.6+151.3, NCOO), (95.0+94.3, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), (81.3+ 81.0, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 64.7 (CH<sub>2</sub>), (63.9+63.4, CH), 28.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), (26.6+25.7, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), (24.6+ 23.8, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

\* Molts grups de senyals estan desdoblats donada la presència a temperatura ambient de 2 rotàmers en relació (2:1). Entre parèntesi els desplaçaments dels dos rotàmers. La temperatura de coalescència en benzè com a dissolvent és de  $60^\circ\text{C}$ .

#### 7.2.43 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL 4-(2,2-DIBROMOVINIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (307).

Es dissol  $\text{CBr}_4$  (290 mg, 0.88 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre (6 ml) i es refreda a  $-20^\circ\text{C}$ . S'addiciona una solució de  $\text{PPh}_3$  (230 mg, 0.88 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre (12 ml) i es deixa reaccionar 30min. Després d'aquest temps, la barreja es refreda a  $-60^\circ\text{C}$  i s'addiciona una barreja de **(285)** (100 mg, 0.44 mmol) i  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.62 ml, 0.44 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre (4 ml). La solució resultant

s'agita 30 min a  $-60^{\circ}\text{C}$  i 12 h a t.a.. S'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el residu es purifica per cromatografia amb  $\text{SiO}_2$  i amb hexà/AcOEt com eluent. Al final s'obtenen 66 mg (40%) del compost (**307**) en forma de sòlid blanc de **p.f.**= $56-57^{\circ}\text{C}$ .

**TLC:** r.f. = 0.66 hexà/AcOEt (3:1) . Revelador: solució  $\text{KMnO}_4$ .

**GC:** t.r. = 9.88 min ( $T_{\text{f}}=150^{\circ}\text{C}$   $T_{\text{f}}=250^{\circ}\text{C}$   $t_{\text{f}}=3\text{min}$   $R=10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ).

**IR (KBr):** 2975m, 2931m, 2887m, 1694f, 1608d, 1457m, 1382f, 1252m, 1205d, 1172m, 1149m, 1117m, 1084m, 1047m, 923d, 857m, 806m, 754m, 732d, 542d, 514d.

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$   $T=50^{\circ}\text{C}$ ):** 6.48 (d,  $J=8.2$ , 1H,  $\text{HC}=\text{C}$ ), 4.60-4.52 (m, 1H,  $\text{CH}$ ), 4.12 (dd,  $J=9.1$ ,  $J'=6.3$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.80 (dd,  $J=9.2$ ,  $J'=3.0$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 1.61 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.54 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.51 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$   $T=50^{\circ}\text{C}$ ):** 151.7 (CO), 138.9 ( $\text{HC}=\text{C}$ ), 94.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 89.9 ( $=\text{CBr}_2$ ), 80.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 67.4 ( $\text{CH}_2$ ), 59.7 ( $\text{CH}$ ), 28.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 24.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ).

#### **7.2.44 SÍNTESI DE 4-METIL-1-BENZENOSULFONIL AZIDA (TOSILAZIDA) (296).**

Sobre una solució d'azida sòdica (18.2 g, 280 mmol) en una barreja d' $\text{H}_2\text{O}$  (51 ml) i EtOH 90% (101 ml) a  $45^{\circ}\text{C}$ , s'addiciona una solució de clorur de tosíl (49.4 g, 259 mmol) en EtOH 99% (253 ml). S'agita a temperatura ambient 2.5 h i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda ( $T<35^{\circ}\text{C}$ ). S'addicionen 300 ml d' $\text{H}_2\text{O}$ , se separa la fase orgànica, i la fase aquosa s'extrau amb AcOEt (3x200 ml). La reunió de fases orgàniques es renta amb 2x100 ml d' $\text{H}_2\text{O}$ , s'asseca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. Al final s'obtenen 50 g (97%) del compost (**296**) en forma d'oli lleugerament groguenc.

**TLC:** r.f. = 0.66 hexà/AcOEt (1:1).

**IR (film):** 2127f, 1596m, 1370m, 1175f, 1086m, 1005m, 918m, 814m, 748m, 661m, 593m, 540m.

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):** 7.99 (d,  $J=8.5$ , 2H,  $\text{CH}$  arom.), 7.64 (d,  $J=8.5$ , 2H,  $\text{CH}$  arom.), 2.54 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):** 146.5, 134.6 (2s, C arom.), 130.6, 127.3 (2s, CH arom.), 21.1 ( $\text{CH}_3$ ).

### **7.2.45 SÍNTESI DE DIMETIL-1-DIAZO-2-OXOPROPILFOSFONAT (298).**

5.03 g (15.42 mmol) de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  se suspenen en 123 ml de THF anhidre i s'addicionen 2.56 g (15.42 mmol) de dimetil-2-oxopropilfosfonat (**297**). La barreja s'agita vigorosament sota argó durant 30 minuts. S'addicionen 3.65 g (16.96 mmol) de tosilazida (**296**) i s'agita durant 1 h. Es filtra la barreja sobre Celite i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. S'afegeix dietil èter per precipitar la tosíl amina generada i es torna a filtrar sobre Celite. S'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el residu es purifica per cromatografia flash amb sílica gel i hexà/AcOEt com a barreja eluent. Al final s'obtenen 2.09 g (71%) del compost (**298**) en forma d'oli groguenc.

**TLC:** r.f. = 0.66  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (9:1). Revelador: anisaldehyd.

**IR (film):** 2957f, 2924f, 2854f, 2124f, 1659f, 1462m, 1366m, 1272f, 1181m, 1025m, 970d, 836m, 804m, 783m, 648d, 612d, 580m, 551m.

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):** 3.91 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.31 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ).

### **7.2.46 SÍNTESI D'1,1-DIMETILETIL (4R)-4-ETINIL-2,2-DIMETIL-3-OXAZOLIDIN CARBOXILAT (286).**

#### **Procediment A**

Una solució de (**285**) (12.12g, 52.9 mmol) i dimetil-1-diazo-2-oxopropilfosfonat (**298**) (15.24 g, 79.4 mmol, 1.5 eq) en MeOH (291 ml) s'agita sota argó i es refreda fins 0°C. S'afegeix  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (14.6 g, 118.4 mmol, 2 eq.) tot de cop i s'agita 1 h a 0°C i 12 h a t.a. S'addiciona solució saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (190 ml), es filtra i s'elimina el MeOH a pressió reduïda. El residu es reparteix entre AcOEt (238 ml) i  $\text{H}_2\text{O}$  (95 ml) i la fase orgànica s'extrau amb AcOEt (3 x 238 ml). La combinació de fases orgàniques es renta amb  $\text{H}_2\text{O}$  (238 ml), s'asseca sobre  $\text{MgSO}_4$ , es filtra es concentra a pressió reduïda i es purifica per cromatografia flash amb sílica gel i hexà/AcOEt com eluent. Rendiment (**286**): 9.34 g (79%) d'oli groc pàl·lid.

#### **Procediment B**

Es dissol el compost (**307**) (125 mg, 0.32 mmol) en THF anhidre (3 ml) i es refreda a -78°C. S'addiciona solució d'n-BuLi 1.6 M en hexà (0.410 ml, 0.64 mmol) i es deixa reaccionar 40 min a -78°C. S'hidrolitza amb solució d'NaOH 0.01 M i es deixa evolucionar fins t.a.. S'elimina el

dissolvent a pressió reduïda i el residu es reparteix entre AcOEt i H<sub>2</sub>O. La fase aquosa s'extrau amb (3 x 3 ml/mmol) d'AcOEt. La combinació de fases orgàniques es renta amb solució saturada d'NaCl, s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es purifica per cromatografia flash amb sílica gel i hexà/AcOEt com eluent, obtenint-se 51 mg (71%) de **(286)** en forma d'oli groc pàl·lid.

$[\alpha]_D^{20} = -88.2^\circ$  (c = 1.05 CHCl<sub>3</sub>) (lit. -73.5 c=1.01 i -96.5 c=1.23).

**TLC:** r.f. = 0.60 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: solució KMnO<sub>4</sub>.

**GC:** t.r. = 4.42 min (T<sub>i</sub>=150°C T<sub>f</sub>=250°C t<sub>i</sub>=3min R=10°C/min).

**IR (film):** 3293m, 3260m, 2982m, 2937m, 2880m, 1702f, 1478m, 1459m, 1381f, 1264m, 1247m, 1211m, 1174f, 1150m, 1097f, 1070m, 1054m, 855m, 770m, 676m.

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, T= 60°C):** 4.67-4.61 (m, 1H, CH), 4.14 (dd, J=8.8, J'=6.0, 1H, CH<sub>2</sub>O), 3.98 (dd, J=8.8, J'=2.4, 1H, CH<sub>2</sub>O), 3.13 (d, J=2.2, 1H, ≡CH), 1.63 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.53 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.51 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (DMSO, T= 60°C):** 150.6 (CO), 93.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 83.1 (C≡CH), 79.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 71.9 (C≡CH), 68.1 (CH<sub>2</sub>), 47.7 (CH), 27.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

### **7.2.47 SÍNTESI D'ALCOHOLS PROPARGÍLICS (311).**

#### **Procediment A**

El compost **(286)** es dissol en THF anhidre (3 ml/mmol) i es refreda a -100°C. S'afegeix una solució d'n-BuLi 2 M en ciclohexà (1.15 eq.) i s'agita sota argó a -100°C durant 45 min. S'addiciona l'aldehid corresponent (1.05 - 1.1 eq.) dissolt en THF anhidre (2 ml/mmol) i la solució s'agita durant 3 h a -100°C. S'addiciona H<sub>2</sub>O freda, es deixa evolucionar fins a t.a. i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es reparteix entre AcOEt i H<sub>2</sub>O i la fase aquosa s'extrau amb (3 x 3 ml/mmol) d'AcOEt. La combinació de fases orgàniques es renta amb solució saturada d'NaCl, s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es purifica per cromatografia flash amb sílica gel i hexà/AcOEt com eluent.

#### **Procediment B**

Un acetilè substituït es dissol en THF anhidre (3 ml/mmol) i es refreda a -100°C. S'afegeix una solució d'n-BuLi 2 M en ciclohexà (1.15 eq.) i s'agita sota argó a -100°C durant 45 min.

S'addiciona l'aldehyd (**285**) (1.05 - 1.1 eq.) dissolt en THF anhidre (2 ml/mmol) i la solució s'agita durant 3 h a -100°C. S'addiciona H<sub>2</sub>O freda, es deixa evolucionar fins a t.a. i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es reparteix entre AcOEt i H<sub>2</sub>O i la fase aquosa s'extrau amb (3 x 3 ml/mmol) d'AcOEt. La combinació de fases orgàniques es renta amb solució saturada d'NaCl, s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es purifica per cromatografia flash amb sílica gel i hexà/AcOEt com eluent.

#### 7.2.47.1 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL (4*R*)-4-(3-HIDROXI-1-PENTINIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (**311a**).

La reacció entre (**286**) (2.25 g, 10 mmol), n-BuLi 2M en ciclohexà (5.75 ml, 11.5 mmol) i propanal (0.9 ml, 12 mmol) segons el **procediment A** dona lloc a 2.09 g (74%) de (**311a**) en forma d'oli groc.

**TLC:** r.f. = 0.29 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: solució KMnO<sub>4</sub>.

**GC:** t.r. = 9.85 min (T<sub>i</sub>=150°C T<sub>f</sub>=250°C t<sub>i</sub>=3min R=10°C/min).

**IR (film):** 3400b.a., 2977m, 2936m, 2878m, 1704f, 1477m, 1457m, 1391f, 1379f, 1246m, 1210m, 1172m, 1134m, 1096m, 1056m, 1031m, 970m, 861m, 844m, 807d, 770m, 672d.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 4.60 (b.a., 1H, CH), 4.34 (t, J= 8.7, 1H, CHOH), 4.09-3.96 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2.39 (b.a., 1H, CHOH), 1.82-1.58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.63 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.50 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.48 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.01 (t, J= 7.4, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 151.5 (CO), 94.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 83.4 (C≡C), 80.6+80.3 (C≡C + C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 68.7 (CH<sub>2</sub>O), 63.4 (CHOH), 48.5 (CH), 30.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 28.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 9.34 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

#### 7.2.47.2 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL (4*R*)-4-(3-HIDROXI-4-METIL-1-PENTINIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (**311b**).

La reacció entre (**286**) (1.5 g, 6.67 mmol), n-BuLi 2M en ciclohexà (3.8 ml, 7.67 mmol) i isobutiraldehyd (0.67 ml, 7.33 mmol) segons el **procediment A** dona lloc a 1.54 g (78%) de (**311b**) en forma d'oli incolor.



- TLC:** r.f. = 0.23 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: solució KMnO<sub>4</sub>.
- GC:** t.r. = 10.65 min (T<sub>i</sub>=150°C T<sub>f</sub>=250°C t<sub>i</sub>=3min R=10°C/min).
- IR (film):** 3450b.a., 2977m, 2932m, 2873m, 1703f, 1686f, 1476m, 1458m, 1379f, 1367f, 1263m, 1247m, 1210m, 1173m, 1138m, 1111m, 1091m, 1056m, 863m, 846m, 806d, 770m, 673d.
- <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 4.60 (b.a., 1H, CH), 4.20 (d.a., J= 4.6, 1H, CHOH), 4.09-4.00 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 1.94-1.81 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.64 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.51 (s, 12H, [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> + C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]), 1.03-0.98 (m, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).
- <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 151.4 (CO), 94.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 80.3 (C≡C), 77.6 + 77.0 (C≡C + C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 68.8 (CH<sub>2</sub>O), 67.7 (CHOH), 48.6 (CH), 34.5 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 28.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 23.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 18.8 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.3 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).
- EM m/e (%):** 299(M+2, 5), 298(M+1, 27), 286(M-1, 1), 242(34), 226(12), 225(13), 224(100), 198(45), 194(11), 184(10), 182(24), 180(16), 166(16), 57(11).

### 7.2.47.3 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL (4*R*)-4-(3-HIDROXI-1-NONIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (311c).

La reacció entre (286) (2.0 g, 8.89 mmol), n-BuLi 2M en ciclohexà (5.1 ml, 10.2 mmol) i heptanal (1.45 ml, 9.78 mmol) segons el **procediment A** dona lloc a 2.5 g (83%) de (311c) en forma d'oli groc.

- TLC:** r.f. = 0.29 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: solució KMnO<sub>4</sub>.
- IR (film):** 3450b.a., 2979m, 2946m, 2933m, 2872m, 1704f, 1683f, 1458m, 1392f, 1367f, 1263m, 1246m, 1210m, 1172m, 1139m, 1110m, 1089m, 1057m, 862m, 844m, 807d, 770m, 672d.
- <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 4.56 (b.a., 1H, CH), 4.32 (t, J= 5.4, 1H, CHOH), 4.03-3.85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2.83 (b.a., 1H, CHOH), 1.92-1.61 (m, 5H, [C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>]), 1.53 (s, 12H, [C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> + C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]), 1.28-1.16 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 0.90-0.83 (m, 3H, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>).
- <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 151.4 (CO), 94.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 83.3 (C≡C), 77.6 + 77.0 (C≡C + C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 68.7 (CH<sub>2</sub>O), 62.1 (CHOH), 48.5 (CH), 37.7 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.0 (CH<sub>2</sub>), 24.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>2</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>).

**7.2.47.4 SÍNTESI DE *tert*-BUTIL (4R)-4-{3-[(4S)-3-(*tert*-BUTOXICARBONIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-4-IL]-3-HIDROXI-1-PROPINIL}-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (311d).**

La reacció entre (286) (113 mg, 0.5 mmol), n-BuLi 2M en ciclohexà (0.28 ml, 0.57 mmol) i aldehid de *Garner* (285) (137 mg, 0.60 mmol) segons el **procediment A** dóna lloc a 141 mg (62%) de (311d) en forma d'oli incolor.

**IR (film):** 3454 (b.a.), 2979m, 1703f, 1378f, 1172m, 1090m.

**TLC:** r.f. = 0.26 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: solució KMnO<sub>4</sub>.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 4.66 (b.a., 2H, 2 CHN), 4.14-3.99 (m, 5H, [CHOH + 2 CH<sub>2</sub>O]), 1.64 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.53 (s, 24H, [C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> + C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 154.0 (CO), 151.4 (CO), 95.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 94.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 84.7 (C≡C), 81.3 + 80.4 (C≡C + C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 68.6 (CH<sub>2</sub>O), 64.7 (CH<sub>2</sub>O), 63.4 (CHOH), 62.3 (CH), 48.5 (CH), 28.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.8-24.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**7.2.47.5 SÍNTESI DE *tert*-BUTIL (4R)-4-(3-FENIL-3-HIDROXI-1-PROPINIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (311e).**

La reacció entre (286) (1.5 g, 6.67 mmol), n-BuLi 2M en ciclohexà (3.8 ml, 7.67 mmol) i benzaldehid (0.71 ml, 7.33 mmol) segons el **procediment A** dóna lloc a 1.74 g (79%) de (311e) en forma d'oli groguenc.

**TLC:** r.f. = 0.29 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: solució KMnO<sub>4</sub>.

**GC:** t.r. = 15.00 min (T<sub>i</sub>=150°C T<sub>f</sub>=280°C t<sub>r</sub>=3min R=10°C/min).

**IR (film):** 3420b.a., 2980m, 2935m, 2878m, 1701f, 1685f, 1477m, 1455m, 1378f, 1367f, 1262m, 1246m, 1170m, 1123m, 1090m, 1056m, 1011m, 861m, 847m, 806d, 769m, 698m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.59-7.29 (m, 5H, CH arom.), 5.50 (b.a., 1H, CHOH), 4.66 (b.a., 1H, CH), 4.12-4.03 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2.8 (b.a., 1H, CHOH), 1.65 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.53-1.42 (2s, 12H, [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> + C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 151.5 (CO), 140.6 (C arom.), 128.4, 128.2, 126.6 (3s, CH arom), 94.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 85.4 (C≡C), 81.9 + 80.4 (C≡C + C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 68.6 (CH<sub>2</sub>O), 64.4 (CHOH), 48.6 (CH), 28.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**EM m/e (%):** 314(17), 216(16), 215(47), 214(322), 198(14), 172(25), 156(33), 128(27), 115(49), 114(52), 105(221), 84(36), 82(57), 77(136), 58(57), 57(1000), 56(67), 51(78).

#### 7.2.47.6 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL (4*R*)-4-[3-(2-FURIL)-3-HIDROXI-1-PROPINIL]-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (311f).

La reacció entre (286) (1.5 g, 6.67 mmol), n-BuLi 2M en ciclohexà (3.8 ml, 7.67 mmol) i furfural (0.58 ml, 7.0 mmol) segons el **procediment A** dona lloc a 1.98 g (93%) de (311f) en forma sòlid marronós.

**TLC:** r.f. = 0.38 hexà/AcOEt [(3:1)x2]. Revelador: solució KMnO<sub>4</sub>.

**GC:** t.r. = 14.04 min (T<sub>i</sub>=150°C T<sub>f</sub>=250°C t<sub>i</sub>=3min R=10°C/min).

**IR (KBr):** 3420b.a., 2981m, 2934m, 2882m, 1700f, 1671f, 1503d, 1477m, 1458m, 1403f, 1388f, 1367f, 1264m, 1246m, 1156m, 1125m, 1087m, 1053m, 1011m, 846m, 806d, 759m, 736m, 672m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.42-7.41 (m, 1H, CH arom.), 6.46 (b.a., 1H, CH arom.), 6.37-6.34 (m, 1H, CH arom.), 5.48 (b.a., 1H, CHOH), 4.66 (b.a., 1H, CH), 4.13-4.03 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2.75 (b.a., 1H, CHOH), 1.65 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.53-1.42 (2s, 12H, [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> + C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 153.0 (C arom), 151.5 (CO), 142.8, 110.3, 107.7 (3s, CH arom.), 94.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 84.5 (C≡C), 80.5 + 79.6 (C≡C + C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 68.5 (CH<sub>2</sub>O), 58.0 (CHOH), 48.6 (CH), 28.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**EM m/e (%):** 306(18), 250(23), 206(89), 188(98), 147(31), 146(226), 118(30), 95(42), 91(46), 77(42), 68(34), 65(38), 59(42), 58(54), 57(1000), 56(59), 55(41), 51(45).

**7.2.47.7 SÍNTESI DE *tert*-BUTIL (4*R*)-4-(3-BENZO[D][1,3]DIOXOL-5-IL-3-HIDROXI-1-PROPINIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (311g).**

La reacció entre (286) (0.6 g, 2.67 mmol), n-BuLi 2M en ciclohexà (1.6 ml, 3.07 mmol) i piperonal (420 mg, 2.80 mmol) segons el **procediment A** dona lloc a 870 mg (87%) de (311g) en forma d'oli groc.

**TLC:** r.f. = 0.23 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: solució KMnO<sub>4</sub>.

**IR (film):** 3400b.a., 2981m, 2934m, 2884m, 1698f, 1504m, 1487m, 1443m, 1392f, 1378f, 1367f, 1247f, 1246m, 1169m, 1094m, 1040m, 1011d, 938m, 863m, 846m, 810d, 770m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.04-6.76 (m, 3H, CH arom.), 5.96 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 5.38 (b.a., 1H, CHOH), 4.65 (b.a., 1H, CH), 4.16-4.04 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2.89 (b.a., 1H, CHOH), 1.64 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.51-1.48 (2s, 12H, [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> + C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>)\*:** 151.4 (CO), 147.8, 147.5, 13.8 (3s, C arom.), (120.3+120.2, CH arom), 107.9, 107.4 (2s, CH arom), (101.2+101.06, OCH<sub>2</sub>O), 94.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 85.3 (C≡C), 81.9 (C≡C), 80.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 68.5 (CH<sub>2</sub>O), (64.2+64.1, CHOH), 48.6 (CH), (28.3+28.2, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), (26.7+26.0, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), (25.2+24.3, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

\* Molts grups de senyals estan desdoblats donada la presència a temperatura ambient de 2 rotàmers. Entre parèntesi els desplaçaments dels dos rotàmers. La temperatura de coalescència es troba entre 60-70°C.

**7.2.47.8 SÍNTESI DE *tert*-BUTIL (4*R*)-4-(3-HIDROXI-4,4-DIMETIL-1-PENTINIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (311h).**

La reacció entre (286) (0.5 g, 2.22 mmol), n-BuLi 2M en ciclohexà (1.20 ml, 2.44 mmol) i pivalaldehid (265 µl, 2.44 mmol) segons el **procediment A** dona lloc a 498 mg (72%) de (311h) en forma d'oli incolor.

**TLC:** r.f. = 0.36 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: solució KMnO<sub>4</sub>.

**IR (film):** 3457b.a., 2974m, 2907d, 2871m, 1703f, 1478m, 1460m, 1382f, 1367f, 1263m, 1245m, 1210m, 1173m, 1124m, 1089m, 1059m, 1010m, 943d, 861m, 846m, 808d, 768m, 672d, 657d.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 4.60 (b.a, 1H, CH), 4.13-3.98 (m, 3H, CHOH + CH<sub>2</sub>O), 1.91 (b.a, 1H, OH), 1.66 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.52 (s, 12H, [OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> + C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]), 1.02 (m, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 151.4 (CO), 94.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 80.3 (C≡C), 81.7 (C≡C), 80.3 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 71.2 (CH<sub>2</sub>O), 68.9 (CHOH), 48.6 (CH), 35.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.4 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), (26.8+25.9, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) (25.2+23.5, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

#### **7.2.47.9 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL (4*R*)-4-(3-FENIL-1-HIDROXI-2-PROPINIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (326).**

La reacció entre 474 µl (4.31 mmol) de fenilacetilè comercial, n-BuLi 1.6M en ciclohexà (3.2 ml, 5.17 mmol) i 1 g (4.53 mmol) d'aldehyd de *Garner* (**285**) segons el **procediment B** dona lloc a 1.27 g (89%) del compost (**326**) en forma d'oli transparent.

**IR (film):** 3429b.a., 2978m, 2935m, 2879m, 1694f, 1586d, 1489d, 1478d, 1455d, 1444d, 1391f, 1367f, 1322d, 1257m, 1207d, 1170f, 1086f, 1068f, 965d, 945d, 849m, 808d, 758m, 692m, 621d.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.47-7.28 (m, 5H, CH arom.), 5.21 (b.a., 1H, CHOH), 4.78 (b.a., 1H, CH), 4.26-4.03 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2.8 (b.a., 1H, CHOH), 1.65 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.52 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.50 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 154.3 (CO), 131.7, 128.3, 128.2, (3s, CH arom), 122.6 (C arom.), 95.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 87.2 (CHC≡C), 85.7 (C≡Cφ) 81.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 65.2 (CH<sub>2</sub>O), 64.7 (CHOH), 62.8 (CH), 26.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

#### **7.2.48 SÍNTESI DE CETONES ACETILÈNIQUES (287).**

##### **Procediment A**

L'alcohol propargílic corresponent (**311**) es dissol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 ml/mmol) i s'addiciona sobre una suspensió a 0°C de MnO<sub>2</sub> (26 eq.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml/mmol). La barreja s'agita 1 h a 0°C i 30 min a t.a. Es filtra sobre MgSO<sub>4</sub>, s'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el residu es filtra en una columna amb sílica gel i amb hexà/AcOEt com eluent.

##### **Procediment B**

L'alcohol propargílic corresponent (**311**) es dissol en DMSO (3.8 ml/mmol) i s'addiciona IBX (1.5 eq.). La suspensió resultant s'agita a t.a. durant 4 h, es dilueix amb H<sub>2</sub>O (15 ml/mmol) i s'extrau amb AcOEt (3 x 38 ml/mmol). La combinació de fases orgàniques es renta amb solució saturada d'NaCl (5 ml/mmol), s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es purifica per cromatografia flash amb sílica gel i amb hexà/AcOEt com eluent.

#### 7.2.48.1 SÍNTESI DE *tert*-BUTIL (4*R*)-2,2-DIMETIL-4-(3-OXO-1-PENTINIL)-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (**287A**).

La reacció entre (**311a**) (2.0 g, 7.07 mmol) i MnO<sub>2</sub> (18.2 g, 184 mmol) segons el **procediment A** dóna lloc a 1.51 g (76%) de (**287a**) en forma d'oli groc.

[**a**]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -63.8° (c = 1.17 MeOH).

**TLC:** r.f. = 0.63 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: solució KMnO<sub>4</sub>.

**GC:** t.r. = 9.77 min (T<sub>i</sub>=150°C T<sub>f</sub>=250°C t<sub>i</sub>=3min R=10°C/min).

**IR (film):** 2981m, 2938m, 2882m, 2215m, 1704f, 1682f, 1478m, 1459m, 1377f, 1367f, 1264m, 1245m, 1171m, 1098m, 1077m, 1058m, 970d, 859m, 842m, 807d, 770m, 672d.

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, T=60°C):** 4.90 (dd, J=6.2, J'=2.4, 1H, CH), 4.22 (dd, J= 8.8, J'=6.2, 1H, CH<sub>2</sub>O), 4.09 (dd, J=8.8, J'=2.4, 1H, CH<sub>2</sub>O), 2.65 (q, J=7.4, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.65 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.56 (s, 12H, [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+ C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]), 1.17 (t, J= 7.4, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (DMSO, T=60°C):** 187.1 (CO), 150.4 (NCO), 93.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 91.0 (C≡C), 80.1+79.8 (C≡C + C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 67.3 (CH<sub>2</sub>O), 47.9 (CH), 37.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 27.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 7.4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

#### 7.2.48.2 SÍNTESI DE *tert*-BUTIL (4*R*)-2,2-DIMETIL-4-(4-METIL-3-OXO-1-PENTINIL)-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (**287B**). SÍNTESI DE *tert*-BUTIL (4*R*)-2,2-DIMETIL-4-(4-METIL-3-OXO-4-PENTEN-1-IL)-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (**312**).

a) La reacció entre (**311b**) (1.50 g, 5.05 mmol) i MnO<sub>2</sub> (13.0 g, 131.3 mmol) segons el **procediment A** dóna lloc a 1.02 g d'una barreja de (**287b**) i (**312**) (1:1.26 molar) en forma d'oli incolor.

b) La reacció entre **(311b)** (228 mg, 0.77 mmol) i IBX (320 mg, 1.15 mmol) segons el **procediment B** dona lloc a 187 mg (83%) del compost **(287b)** en forma d'oli groguenc.

**(287b)**

$[\alpha]_D^{20} = -148.9^\circ$  (c = 1.06 MeOH).

**TLC:** r.f. = 0.26 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: solució  $\text{KMnO}_4$ .

**GC:** t.r. = 10.52 min ( $T_i=150^\circ\text{C}$   $T_f=280^\circ\text{C}$   $t_i=3\text{min}$   $R=10^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

**IR (film):** 2977m, 2935m, 2877m, 2215m, 1705f, 1679f, 1478m, 1466m, 1377f, 1263m, 1245m, 1171m, 1092m, 1056m, 958d, 947d, 855m, 838m, 806d, 770m, 736d, 675d.

**$^1\text{H-RMN}$  (DMSO,  $T=70^\circ\text{C}$ ):** 4.91 (dd,  $J=6.0$ ,  $J'=2.4$ , 1H, CH), 4.23 (dd,  $J=9.0$ ,  $J'=6.0$ , 1H, CHHO), 4.09 (dd,  $J=9.0$ ,  $J'=2.4$ , 1H, CHHO), 2.79-2.62 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.68 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.57 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.55 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.24 (d,  $J=7.0$ , 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $T=50^\circ\text{C}$ ):** 191.1 (CO), 151.2 (NCO), 94.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 91.3 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 80.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 80.1 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 68.0 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 48.6 (CH), 43.0 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 28.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 24.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 17.7 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

**EM m/e (%) (Ionització Química):** 268(5), 240(18), 222(14), 197(8), 196(100), 182(17), 180(33), 57(15).

**(312)**

**TLC:** r.f. = 0.26 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: solució  $\text{KMnO}_4$ .

**GC:** t.r. = 10.16 min ( $T_i=150^\circ\text{C}$   $T_f=280^\circ\text{C}$   $t_i=3\text{min}$   $R=10^\circ\text{C}/\text{min}$ ).

**$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):** 6.46 (b.a, 1H,  $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 6.07 (b.a, 1H,  $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 4.74 (m, 1H, CH), 4.18-4.11 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 1.94 (s, 3H,  $\text{CCH}_3$ ), 1.68 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.56 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.53 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):** 179.5 (CO), 151.1 (NCO), 145.1 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 130.9 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 94.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 91.0 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 80.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 79.1 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 67.9 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 48.6 (CH), 28.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 24.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 15.9 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

**EM m/e (%) (Ionització Química):** 266(5), 238(9), 220(18), 195(8), 194(100), 180(9), 179(8), 178(50), 136(6), 57(30).

**7.2.48.3 SÍNTESI DE *tert*-BUTIL (4*R*)-2,2-DIMETIL-4-(3-OXO-1-NONINIL)-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (287C).**

La reacció entre (311c) (0.2-1.1 g, 0.59-3.25 mmol) i IBX (0.25-1.35 g, 0.89-4.88 mmol) segons el procediment B dóna lloc a 0.178-1.01 g (90-93%) de (287c) en forma d'oli taronja.

$[\alpha]_D^{20} = -92.3^\circ$  (c = 0.95 MeOH).

**TLC:** r.f. = 0.29 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: solució KMnO<sub>4</sub>.

**IR (film):** 2980m, 2959m, 2933m, 2873m, 2216m, 1701f, 1678f, 1477d, 1459m, 1376f, 1366f, 1263m, 1243m, 1209d, 1171m, 1091m, 1054m, 860m, 843m, 807d, 769m.

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, T=60°C):** 4.89 (dd, *J*=6.1, *J'*=2.3, 1H, CH), 4.22 (dd, *J*=9.0, *J'*=6.1, 1H, CH<sub>2</sub>O), 4.08 (dd, *J*=9.0, *J'*=2.3, 1H, CH<sub>2</sub>O), 2.62 (t, *J*=7.2, 2H, COCH<sub>2</sub>), 1.72-1.63 (m, 6H, 3 CH<sub>2</sub>), 1.65 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.57 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.38-1.34 (m, 5H, CH<sub>2</sub> + C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.97 (t, *J*=7.0, 3H, C<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (DMSO, T=60°C):** 186.6 (CO), 150.3 (NCO), 93.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 90.9 (C≡C), 80.2 + 79.7 (C≡C + C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 67.3 (CH<sub>2</sub>O), 47.9 (CH), 44.5 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 23.2 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>2</sub>), 13.2 (C<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>).

**7.2.48.4 SÍNTESI DE *tert*-BUTIL (4*R*)-4-{3-[(4*S*)-3-(*tert*-BUTILOXICARBONIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-4-IL]-3-OXO-1-PROPINIL}-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (287D).**

La reacció entre (311d) (88 mg, 0.19 mmol) i IBX (88 mg, 0.29 mmol) segons el procediment B dóna lloc a 67 mg (76%) de (287d) en forma de sòlid blanc de p.f.=108-109°C.

$[\alpha]_D^{20} = -165.1^\circ$  (c = 0.45 MeOH).

**TLC:** r.f. = 0.54 hexà/AcOEt (2:1). Revelador: solució KMnO<sub>4</sub>.

**IR (film):** 2965m, 2938m, 2870m, 2214m, 1714f, 1682m, 1477d, 1470m, 1372f, 1262m, 1210m, 1175m, 1098m, 1068m, 1052m, 849m, 807d, 766m.

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, T=60°C):** 4.94 (dd, *J*=6.2, *J'*=2.2, 1H, CH), 4.54 (dd, *J*=7.4, *J'*=3.4, 1H, CH'), 4.28 (m, 2H, CHHO + CHHO'), 4.13-4.05 (m, 2H, CHHO + CHHO'), 1.69 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>'), 1.62 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.57 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>'), 1.56 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.51 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).



**<sup>13</sup>C-RMN (DMSO, T=60°C):** 186.7 (CO), 150.4 (NCO), 94.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 93.6 (C≡C), 79.9 (C≡C), 79.8 + 78.4 (2s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 67.2 (CH<sub>2</sub>O), 66.0 (CH'), 64.6 (CH<sub>2</sub>O'), 48.0 (CH), 27.7 + 27.6 (2 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 23.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**EM m/e (%):** 453(M+1), 451(M-1), 353(26), 298(16), 297(100), 239(30), 83(14), 57(11).

#### 7.2.48.5 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL (4R)-2,2-DIMETIL-4-(3-OXO-3-FENIL-1-PROPINIL)-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (287E).

a) La reacció entre (311e) (1.74 g, 5.26 mmol) i MnO<sub>2</sub> (13.5 g, 136 mmol) segons el procediment A dona lloc a 1.53 g (88%) de (287e) en forma de sòlid blanc de p.f. = 77-78°C.

b) Sobre una barreja de (286) (46 mg, 0.204 mmol) i Et<sub>3</sub>N (1 ml) s'afegeix (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (14 mg, 0.02 mmol) i CuI (4 mg, 0.02 mmol). S'addiciona clorur de benzoil (34 mg, 0.2 mmol) i s'agita 17h sota argó. S'elimina la Et<sub>3</sub>N a pressió reduïda i el residu es redissol en èter. Es filtra sobre Celite® i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es purifica per cromatografia flash amb sílica gel i hexà/AcOEt com eluents, obtenint-se 48 mg (72%) del compost (287e) en forma d'oli taronja.

[**a**]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -141.6° (c = 1.11 MeOH).

**TLC:** r.f. = 0.71 hexà/AcOEt [(3:1)x2]. Revelador: solució KMnO<sub>4</sub>.

**IR (KBr):** 2980m, 2932m, 2230m, 1704f, 1650f, 1598d, 1581d, 1477d, 1451m, 1377f, 1367f, 1314d, 1264f, 1210m, 1112m, 1090m, 1056m, 857m, 838m, 806d, 769m, 703m.

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, T=60°C):** 8.20-8.15 (m, 2H, CH arom.), 7.83-7.63 (m, 3H, CH arom.), 5.04 (dd, J=5.8, J'=2.6, 1H, CH), 4.34-4.19 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 1.69 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.58 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.56 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (DMSO, T=60°C):** 176.5 (CO), 150.5 (NCO), 136.1 (C arom.), 134.2, 128.6, 128.5 (3s, CH arom.), 93.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 93.5 (C≡C), 79.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.1 (C≡C), 67.3 (CH<sub>2</sub>O), 48.1 (CH), 27.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**EM m/e (%):** 315(13), 314(63), 215(154), 214(1000), 172(65), 171(54), 128(35), 115(63), 114(76), 106(34), 105(364), 77(155), 58(49), 57(862), 56(58), 51(63).

**7.2.48.6 SÍNTESI DE *tert*-BUTIL (4R)-2,2-DIMETIL-4-[3-(2-FURIL)-3-OXO-1-PROPINIL]-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (287F).**

La reacció entre (311f) (1.98 g, 6.17 mmol) i MnO<sub>2</sub> (15.9 g, 160 mmol) segons el procediment A dona lloc a 1.51 g (77%) de (287f) en forma de sòlid blanc de p.f. = 165-166°C.

[a]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -191.7° (c = 0.42 MeOH).

TLC: r.f. = 0.51 hexà/AcOEt [(3:1)x2]. Revelador: solució KMnO<sub>4</sub>.

GC: t.r. = 13.06 min (T<sub>i</sub>=150°C T<sub>f</sub>=280°C t<sub>i</sub>=3min R=10°C/min).

IR (KBr): 3123m, 2992d, 2972m, 2886d, 2229m, 1697f, 1637f, 1561d, 1466m, 1397f, 1365m, 1336m, 1308m, 1262m, 1242m, 1175m, 1151m, 1125m, 1095m, 1061m, 1029m, 983d, 849m, 827d, 801m, 770d, 747d, 674d.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO): 8.23 (s, 1H, CH arom.), 7.60 (b.a., 1H, CH arom.), 6.91 (t, J=1.6, 1H, CH arom.), 5.00 (t, J=4.2, 1H, CH), 4.23-4.21 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 1.66 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.55 (b.a., 12H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>+C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (DMSO)\*: 163.2 (CO), 152.3 (C arom.), 150.7 (NCO), 150.0 (CH arom.), 122.2, 113.3 (2s, CH arom.), 93.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 92.3 (C≡C), 80.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 78.5 (C≡C), 67.5 (CH<sub>2</sub>O), 48.3 (CH), 28.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), (27.0+26.0, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), (24.6+23.9, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

\* Molts grups de senyals estan desdoblats donada la presència a temperatura ambient de 2 rotàmers (entre parèntesi els desplaçaments de cadascun d'ells). La temperatura de coalescència es troba entre 60-70°C.

**7.2.48.7 SÍNTESI DE *tert*-BUTIL (4R)-4-(3-BENZO[D][1,3]DIOXOL-5-IL-3-OXO-1-PROPINIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (287G).**

La reacció entre (311g) (0.81 g, 2.16 mmol) i MnO<sub>2</sub> (5.55 g, 56.2 mmol) segons el procediment A dona lloc a 0.63 g (78%) de (287g) en forma de sòlid blanc de p.f.= 99-100°C.

[a]<sub>D</sub><sup>24</sup> = -113.1° (c=0.61 MeOH).

TLC: r.f. = 0.48 hexà/AcOEt [(3:1)x2]. Revelador: solució KMnO<sub>4</sub>.

**IR (KBr):** 2981m, 2934m, 2220m, 1700f, 1640m, 1602m, 1504m, 1488m, 1447f, 1377f, 1367f, 1261f, 1210m, 1166m, 1098m, 1038m, 933m, 900d, 850m, 830d, 806d, 770d, 747m, 717d, 703m.

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, T=60°C):** 7.84 (d,  $J=8.0$ , 1H, CH arom.), 7.55 (s, 1H, CH arom.), 7.15 (d,  $J=8.0$ , 1H, CH arom.), 6.26 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 5.02-5.00 (m, 1H, CH), 4.31-4.18 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 1.68 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.57 (s, 12H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+ C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (DMSO, T=60°C):** 174.6 (CO), 152.7 (C arom.), 150.5 (NCO), 148.0, 131.1 (2s, C arom.), 126.3, 108.0, 107.2 (3s, CH arom.), 102.2 (OCH<sub>2</sub>O), 93.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 92.9 (C≡C), 80.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.0 (C≡C), 67.4 (CH<sub>2</sub>O), 48.2 (CH), 27.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**EM m/e (%):** 373 (M<sup>+</sup>, 1), 317 (10), 259 (14), 258 (49), 215 (5), 149 (28), 121 (5), 65 (5), 58 (5), 57 (100), 56 (7).

**A.E.:**            Calculat per C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub>:       C 64.33% H 6.21% N 3.75%  
                  Experimental:                C 64.21% H 6.20% N 3.68%

#### 7.2.48.8 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL (4*R*)-2,2-DIMETIL-4-(4,4-DIMETIL-3-OXO-1-PENTINIL)-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (287H).

La reacció entre (311h) (360 mg, 1.16 mmol) i IBX (483 mg, 1.74 mmol) segons el procediment B, dóna lloc a 340 mg (95%) del compost (287h) en forma de sòlid blanc de p.f.= 66-67°C.

[**a**]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -153.3° (c=1.22 MeOH).

**TLC:** r.f. = 0.43 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: solució KMnO<sub>4</sub>.

**IR (KBr):** 3008d, 2980m, 2935m, 2882m, 2220m, 1701f, 1665f, 1476m, 1374f, 1245m, 1208d, 1172m, 1154m, 1090f, 1056m, 978d, 844m, 769m, 674d.

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, T=60°C):** 4.92 (dd,  $J=5.9$ ,  $J'=2.1$ , 1H, CH), 4.22 (dd,  $J=9.0$ ,  $J'=5.9$ , 1H, CHHO), 4.10 (dd,  $J=9.0$ ,  $J'=2.1$ , 1H, CHHO), 1.66 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.56 (s, 12H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> + OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.36 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (DMSO, T=60°C):** 192.4 (CO), 150.3 (NCO), 93.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 92.8 (C≡C), 79.8 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 78.2 (C≡C), 67.4 (CH<sub>2</sub>O), 47.9 (CH), 44.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.6 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**A.E.:**            Calculat per C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>:       C 65.99% H 8.80% N 4.53%  
                  Experimental:                C 66.27% H 8.96% N 4.41%

### 7.2.48.9 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL (4R)-2,2-DIMETIL-4-(3-FENIL-2-PROPINOIL)-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (327).

La reacció entre (326) (1.24 g, 3.74 mmol) i IBX (1.56 g, 5.61 mmol) segons el procediment B dona lloc a 1.02 g (82%) de (327) en forma de sòlid blanc de p.f.=68-69°C.

$[\alpha]_D^{20} = -138.26^\circ$  (c = 1.02 MeOH).

**TLC:** r.f. = 0.55 hexà/AcOEt [(3:1)x2]. Revelador: solució KMnO<sub>4</sub>.

**GC:** t.r. = 14.95 min (T<sub>i</sub>=150°C T<sub>f</sub>=280°C t<sub>i</sub>=3min R=10°C/min).

**IR (KBr):** 3063d, 2989m, 2972m, 2933m, 2878m, 2196f, 1712f, 1667f, 1593d, 1591m, 1475d, 1443m, 1378f, 1365f, 1315d, 1292m, 1269m, 1247m, 1205m, 1172m, 1137m, 1093f, 1058m, 1036d, 999d, 959m, 935d, 854m, 831d, 803d, 767m, 693m, 626d, 612d.

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, T=60°C):** 7.75-7.56 (m, 5H, CH arom.), 4.65 (dd, J=7.2, J'=3.4, 1H, CH), 4.36 (dd, J=9.4, J'=7.4, 1H, CH<sub>2</sub>O), 4.19 (dd, J=9.5, J'=3.3, 1H, CH<sub>2</sub>O), 1.76 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.61 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.51 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (DMSO, T=60°C):** 185.6 (CO), 150.8 (NCO), 132.4, 131.0, 128.7 (3s, CH arom.), 118.5 (C arom.), 94.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 93.0 (C≡Cφ), 85.7 (C≡Cφ), 79.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 66.0 (CH<sub>2</sub>O), 65.0 (CH), 27.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 23.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**A.E.:** Calculat per C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>: C 69.28% H 7.04% N 4.25%

Experimental: C 69.28% H 7.26% N 4.22%

### 7.2.49 SÍNTESI DE PIRIMIDINES (288).

#### **Procediment general.**

La cetona acetilènica (287) corresponent, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.2 eq.) i sal de tiouroni (316a) o bé l'amidina corresponent (316b-c) (1.1 eq.) se suspenen en DMF anhidre (3 ml/mmol). La barreja s'agita a t.a. i sota argó fins desaparició total de la cetona de partida. S'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el residu es reparteix entre AcOEt i H<sub>2</sub>O. La fase aquosa s'extrau amb (3 x 15 ml/mmol) d'AcOEt. La combinació de fases orgàniques es renta amb solució saturada d'NaCl, s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub>, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es purifica per cromatografia flash amb sílica gel i amb hexà/AcOEt com eluents.

## A) SAL DE TIOURONI.

**7.2.49.1 SÍNTESI DE *tert*-BUTIL 4-(2-BENZILSULFANIL-6-ETIL-4-PIRIMIDINIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (288A) I DELS SUBPRODUCTES *tert*-BUTIL 4-[(*Z*)-1-BENZILSULFANIL-3-OXO-1-PENTENIL]-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (318A) I *tert*-BUTIL 4-[(*E*)-1-BENZILSULFANIL-3-OXOPENTILIDEN]-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (320A).**

La reacció entre (**287a**) (0.16-0.7 g, 0.57-2.49 mmol) i sal de tiouroni (0.17-0.74 g, 0.68-2.99 mmol) segons el **procediment general**, dóna lloc a 0.13-0.48g (53-44.5%) de (**288a**) en forma d'oli groc pàl·lid, a 52-360 mg (22-36%) de (**318a**) i a 9-35 mg (4-3%) de (**320a**) en forma d'olis grossos.

### (288a)

**TLC** r.f. = 0.41 (Hexà/AcOEt 3:1) Revelador: UV i solució d'anisaldehid

**[*a*]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -65.9° (c = 1.36 MeOH).

**IR (film):** 2978m, 2936m, 2880m, 1703f, 1576m, 1537m, 1495m, 1478m, 1454m, 1376f, 1329m, 1268m, 1238m, 1171m, 1093m, 1063m, 855m, 807d, 764m, 700m.

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, T=60°C):** 7.54-7.32 (m, 5H, CH arom.), 7.02 (s, 1H, CH arom.), 4.94 (dd, *J*=7.0, *J'*=3.4, 1H, CH), 4.53 (s, 2H, CH<sub>2</sub>S), 4.41 (dd, *J*=9.0, *J'*=7.0, 1H, CH<sub>2</sub>O), 3.98 (dd, *J*=9.0, *J'*=3.6, 1H, CH<sub>2</sub>O), 2.82 (q, *J*=7.6, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.75 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.65 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.38 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.32 (t, *J*=7.6, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (DMSO, T=60°C):** 171.8, 169.7, 169.3 (3s, C arom.), 150.8 (NCO), 137.8 (C arom.), 128.4, 128.1, 126.5, 111.5 (4s, CH arom.), 93.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 79.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 67.9 (CH<sub>2</sub>O), 60.9 (CH), 33.9 (CH<sub>2</sub>S), 29.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 27.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 23.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 11.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

### (318a)

**TLC** r.f. = 0.32 (Hx/AcOEt 3:1) Revelador: UV i solució d'anisaldehid

**IR (film):** 2978m, 2936m, 2879m, 1704f, 1668m, 1549m, 1495d, 1478d, 1455m, 1375f, 1264m, 1171f, 1137m, 1099f, 1051m, 942m, 848m, 808d, 769m, 709m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.41-7.29 (m, 5H, CH arom.), 6.43 (d, 1H, *J*=0.8, =CHCO), 4.88 (b.a., 1H, CH), 4.04 (s, 2H, CH<sub>2</sub>S), 4.04-3.96 (m, 1H, CHHO), 3.82-3.78 (m, 1H, CHHO), 2.52

(q,  $J=7.4$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.77 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.52 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.42 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.14 (t,  $J=7.4$ , 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )\*: (197.5+197.2, COEt), (167.5+166.4,  $\text{SC}=\text{C}$ ), 151.4 (NCO), (136.4+134.6, C arom.), 128.7, 127.6 (2s, CH arom.), 117.5 (=CH arom.), 94.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), (80.6+80.0,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 68.4 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), (60.5+59.9, CH), 36.8 ( $\phi\text{CH}_2\text{S}$ ), 35.7 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 28.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), (26.6+25.9,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), (24.0+22.9,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 8.3 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

\*Alguns senyals estan desdoblats degut a la presència de dos rotàmers a temperatura ambient. La temperatura de coalescència per aquest compost està entre 60-70°C.

### **(320a)**

**TLC** r.f.= 0.44 (Hx/AcOEt 3:1) Revelador: UV i solució d'anisaldehyd

**IR (film):** 2979m, 2937m, 1716f, 1455m, 1344f, 1252m, 1205m, 1161m, 1108m, 1079m, 1036m, 847m, 767m, 699m.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.32-7.28 (m, 5H, CH arom.), 4.13 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.82 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 3.48 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2.50 (q,  $J=7.4$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.53 (s, 15H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2 + \text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.10 (t,  $J=7.4$ , 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 207.9 (COEt), 150.1 (NCO), 142.5 (SC), 138.4 (C arom.), 129.1, 128.3, 126.9 (3s, CH arom.), 104.7 (=CN), 97.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 81.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 67.7 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 49.3 ( $\text{CH}_2\text{COEt}$ ), 38.6 ( $\text{CH}_2\text{S}$ ), 35.0 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 28.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 7.8 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

### **7.2.49.2 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL 4-(2-BENZILSULFANIL-6-ISOPROPIL-4-PIRIMIDINIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (288B) I DEL SUBPRODUCTE *terc*-BUTIL 4-[(E)-1-BENZILSULFANIL-4-METIL-3-OXOPENTILIDEN]-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (320B).**

La reacció entre 840 mg d'una barreja (1:1.26) de **(287b)** (372 mg, 1.26 mmol) i **(312)** (469 mg, 1.60 mmol) i sal de tiouroni (774 mg, 3.1 mmol) segons el **procediment general**, dóna lloc a 160 mg (29%) de **(288b)** en forma d'oli incolor i a 37 mg (7%) de **(320b)** en forma d'oli incolor.

### **(288b)**

**TLC** r.f.= 0.54 (Hx/AcOEt 4:1) Revelador: UV i solució d'anisaldehyd

**[ $\alpha$ ] $_D^{20}$**  = -82.4° (c = 0.34 MeOH).

**IR (film):** 2975m, 2933m, 2875m, 1704f, 1574m, 1537m, 1495d, 1476m, 1454m, 1376f, 1365f, 1328m, 1264m, 1240m, 1173m, 1092m, 1063m, 1050m, 854m, 807d, 769m, 700m.

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, T=70°C):** 7.47-7.24 (m, 5H, CH arom.), 6.95 (s, 1H, CH arom.), 4.87 (dd,  $J=7.0$ ,  $J'=3.6$ , 1H, CH), 4.47 (s, 2H, CH<sub>2</sub>S), 4.34 (dd,  $J=9.0$ ,  $J'=7.0$ , 1H, CH<sub>2</sub>O), 3.92 (dd,  $J=9.0$ ,  $J'=3.6$ , 1H, CH<sub>2</sub>O), 3.02-2.94 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.69 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.66 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.32 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.26 (d,  $J=7.0$ , 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (DMSO, T=60°C):** 175.4, 169.7, 169.5 (C arom.), 150.8 (NCO), 137.8 (C arom.), 128.3, 127.9, 126.5, 110.2 (4s, CH arom.), 93.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 79.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 67.9 (CH<sub>2</sub>O), 61.0 (CHN), 35.0 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 34.8 (CH<sub>2</sub>S), 27.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 23.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 20.8 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**EM m/e (%):** 445([M+2]<sup>+</sup>, 16), 445([M+1]<sup>+</sup>, 54), 443(M<sup>+</sup>, 178), 388(43), 387(160), 343(78), 330(62), 329(251), 328(305), 312(77), 287(68), 286(279), 285(108), 253(51), 163(32), 92(76), 91(829), 65(141), 58(71), 57(1000), 56(61).

### **(320b)**

**TLC** r.f.= 0.60 (Hx/AcOEt 4:1) Revelador: UV i solució d'anisaldehyd

**IR (film):** 2973m, 2930m, 2874d, 1702f, 1671m, 1544f, 1465m, 1363f, 1262m, 1245m, 1173m, 1090m, 1052m, 855m, 769m, 690m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.32-7.25 (m, 5H, CH arom.), 4.13 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.82 (s, 2H, CH<sub>2</sub>S), 3.58 (s, 2H, CH<sub>2</sub>CO), 2.73-2.66 (m,  $J=7.0$ , 2H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.53 (s, 15H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> + C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.15 (d,  $J=7.0$ , 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 211.2 (COi-Pr), 150.1 (NCO), 142.6 (SC), 138.6 (C arom.), 129.2, 128.3, 126.9 (3s, CH arom.), 105.2 (=CN), 97.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 81.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 67.7 (CH<sub>2</sub>O), 47.8 (CH<sub>2</sub>COi-Pr), 40.2 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 38.8 (CH<sub>2</sub>S), 28.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 18.5 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**EM m/e (%):** 420([M+1]<sup>+</sup>, 2), 419(M<sup>+</sup>, 7), 248(52), 228(88), 160(45), 159(22), 158(137), 149(37), 131(23), 126(49), 124(51), 123(38), 92(49), 91(485), 87(21), 85(48), 84(140), 83(51), 72(47), 71(705), 70(100), 69(53), 65(77), 58(105), 57(1000), 56(72), 55(73).

**7.2.49.3 SÍNTESI DE *tert*-BUTIL 4-(2-BENZILSULFANIL-6-FENIL-4-PIRIMIDINIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (288C) I DEL SUBPRODUCTE *tert*-BUTIL 4-[(Z)-3-**

**BENZILSULFANIL-3-FENIL-2-PROPENOIL]-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (318').**

- a) La reacció entre **(287e)** (1.43 g, 4.35 mmol) i sal de tiouroni (1.18 g, 4.78 mmol) segons el **procediment general**, dóna lloc a 1.74 g (84 %) de **(288c)** en forma d'oli groc pàl·lid.
- b) La reacció entre **(327)** (360 mg, 1.09 mmol) i sal de tiouroni (323 mg, 1.31 mmol) segons el **procediment general**, dóna lloc a 90 mg (20%) de **(288c)** en forma d'oli groc pàl·lid i 241 mg (55) de **(318')** en forma d'oli groc.

**(288c)**

**TLC** R.f.=0.43 (Hx/AcOEt 3:1) Revelador: UV i solució d'anisaldehyd

**[a]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -85.0° (c = 0.40 MeOH)(a).

**[a]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -28.33° (c = 0.40 MeOH)(b).

**IR (film):** 2978m, 2927m, 1704f, 1570f, 1530f, 1495m, 1476d, 1454m, 1376f, 1365f, 1329m, 1259m, 1238m, 1169m, 1093m, 1062m, 853m, 841m, 769m, 695m.

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, T=60°C):** 8.21-8.17 (m, 2H, CH arom.), 7.66-7.37 (m, 9H, CH arom.), 5.05 (dd, *J*=7.2, *J'*=3.6, 1H, CH), 4.63 (s, 2H, CH<sub>2</sub>S), 4.46 (dd, *J*= 9.1, *J'*=7.2, 1H, CH<sub>2</sub>O), 4.07 (dd, *J*=9.1, *J'*=3.6, 1H, CH<sub>2</sub>O), 1.80 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.67 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.37 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (DMSO, T=60°C):** 170.5, 170.4, 163.4 (3s, C arom.), 150.9 (NCO), 137.6, 135.6 (2s, C arom.), 130.9, 128.7, 128.3, 128.0, 127.6, 127.0 (6s, CH arom.), 109.1 (CH arom.), 94.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 79.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 67.9 (CH<sub>2</sub>O), 61.1 (CHN), 34.2 (CH<sub>2</sub>S), 27.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**(318')**

**TLC** R.f.=0.34 (Hx/AcOEt 3:1) Revelador: UV i solució d'anisaldehyd

**IR (film):** 2976m, 2928m, 2874d, 1704f, 1601d, 1539m, 1487m, 1454m, 1379f, 1323d, 1266m, 1242m, 1231m, 1207d, 1170m, 1093m, 1061m, 999d, 960d, 945d, 873d, 850m, 766m, 701m.

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, T=60°C):** 7.59-7.11 (m, 10H, CH arom.), 6.56 (s, 1H, COCH=), 4.61 (dd, *J*=7.4, *J'*=3.2, 1H, CH), 4.26-4.18 (m, 1H, CH<sub>2</sub>O), 4.00-3.94 (m, 1H, CH<sub>2</sub>O), 3.79 (s, 2H, CH<sub>2</sub>S), 1.66 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.56 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.46 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).



**$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO, T=60°C)\*:** 193.9 (CO), 160.3 (SC=), 150.8 (NCO), 137.9, 136.6 (2s, C arom.), 128.7-126.1 (6s, CH arom.), 119.7 (COCH=), 93.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 79.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 65.2 (CH<sub>2</sub>O), 64.6 (CH), 36.5 (ϕCH<sub>2</sub>S), 27.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

#### 7.2.49.4 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL 4-(2-BENZILSULFANIL-6-(2-FURIL)-4-PIRIMIDINIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (288D).

La reacció entre (287f) (1.48 g, 4.64 mmol) i sal de tiouroni (1.26 g, 5.1 mmol) segons el procediment general, dóna lloc a 1.7 g (79 %) de (288d) en forma d'oli groc pàlid.

**TLC** R.f.=0.51 (Hx/AcOEt 4:1) Revelador: UV i solució d'anisaldehyd.

**[a]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -103.2° (c = 0.31 MeOH).

**IR (film):** 2980m, 2934m, 2881d, 1701f, 1601m, 1561f, 1529f, 1482m, 1456m, 1372f, 1324m, 1270f, 1245m, 1169m, 1093m, 1062m, 1011m, 926d, 882m, 847m, 770m, 750m, 701m.

**$^1\text{H}$ -RMN (DMSO, T=60°C):** 8.03 (dd,  $J=1.7$ ,  $J'=0.8$ , 1H, CH arom.), 7.58-7.36 (m, 7H, CH arom.), 6.81 (dd,  $J=3.4$ ,  $J'=1.8$ , 1H, CH arom.), 5.01 (dd,  $J=7.0$ ,  $J'=3.4$ , 1H, CH), 4.58 (s, 2H, CH<sub>2</sub>S), 4.44 (dd,  $J=9.2$ ,  $J'=7.0$ , 1H, CH<sub>2</sub>O), 4.04 (dd,  $J=9.2$ ,  $J'=3.4$ , 1H, CH<sub>2</sub>O), 1.78 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.66 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.39 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO, T=60°C):** 170.4, 170.3, 154.8 (3s, C arom.), 150.8 (NCO), 105.5 (C arom.), 146.1 (CH arom.), 137.6 (C arom.), 128.3, 127.9, 126.6, 112.8, 112.4, 106.6 (6s, CH arom.), 93.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 79.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 67.8 (CH<sub>2</sub>O), 61.1 (CHN), 34.1 (CH<sub>2</sub>S), 27.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 23.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

#### 7.2.49.5 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL 4-(6-BENZO[D][1,3]DIOXOL-5-IL-2-BENZILSULFANIL-4-PIRIMIDINIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (288E).

La reacció entre (287g) (0.38-1.14 g, 1.03-3.06 mmol) i sal de tiouroni (0.28-0.83 g, 1.13-3.36 mmol) segons el procediment general, dóna lloc a 0.39-1.29 g (74-81%) de (288e) en forma d'oli groc.

**[a]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -79.5° (c = 0.44 MeOH).

**TLC** R.f.=0.43 (Hx/AcOEt 3:1) Revelador: UV i solució d'anisaldehyd.

**IR (film):** 2978m, 2930m, 1701f, 1572f, 1528f, 1504m, 1493m, 1444m, 1376f, 1320m, 1237f, 1169m, 1093m, 1039m, 936m, 919m, 852m, 808, 769m, 700m.

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, T=60°C):** 7.81-7.35 (m, 8H, CH arom.), 7.16 (d,  $J=10$ , 1H, CH arom.), 6.21 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 5.01 (dd,  $J=7.0$ ,  $J'=3.8$ , 1H, CH), 4.61 (s, 2H, CH<sub>2</sub>S), 4.44 (dd,  $J=9.1$ ,  $J'=7.0$ , 1H, CH<sub>2</sub>O), 4.04 (dd,  $J=9.1$ ,  $J'=3.8$ , 1H, CH<sub>2</sub>O), 1.78 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.66 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.35 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (DMSO, T=60°C):** 170.3, 170.1, 162.7 (3s, C arom.), 150.9 (NCO), 150.1, 148.0, 137.7, 129.7 (4s, C arom.), 128.4, 127.7, 126.7, 121.7, 108.6, 108.4, 106.4 (7s, CH arom.), 101.5 (OCH<sub>2</sub>O), 94.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 79.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 68.0 (CH<sub>2</sub>O), 61.1 (CHN), 34.1 (CH<sub>2</sub>S), 27.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**EM m/e (%):** 523([M+2]<sup>+</sup>, 1), 522([M+1]<sup>+</sup>, 3), 521(M<sup>+</sup>, 10), 465(7), 407(10), 365(5), 364(17), 363(5), 334(6), 92(9), 91(86), 85(5), 83(5), 71(7), 70(5), 69(8), 65(15), 58(8), 57(100), 56(15), 55(13),

## B) AMIDINES.

### 7.2.49.6 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL 4-(6-HEXIL-2-METIL-4-PIRIMIDINIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (288F).

La reacció entre (287c) (202 mg, 0.6 mmol) i acetamidina hidrocloreur (66 mg, 0.66 mmol) segons el **procediment general**, dóna lloc a 162 mg (72%) de (288f) en forma d'oli incolor.

**[a]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -41.39° (c = 1.45 MeOH).

**TLC** R.f.=0.2 (Hx/AcOEt 3:1).

**IR (film):** 2957f, 2927f, 2858f, 1705f, 1586f, 1549m, 1478m, 1457m, 1376f, 1264m, 1205d, 1173m, 1093f, 1065m, 1051m, 946m, 807d, 770m.

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, T=70°C):** 7.07 (s, 1H, CH arom.), 4.94 (dd,  $J=7.0$ ,  $J'=3.0$ , 1H, CH), 4.41 (dd,  $J=9.0$ ,  $J'=7.0$ , 1H, CH<sub>2</sub>O), 4.00 (dd,  $J=9.0$ ,  $J'=3.0$ , 1H, CH<sub>2</sub>O), 2.78 (t,  $J=7.4$ , 2H, PyCH<sub>2</sub>), 2.66 (s, 3H, PyCH<sub>3</sub>), 1.7-1.70 (m, 5H, CH<sub>2</sub> + C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.65 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.39 (b.a., 15H, 3 CH<sub>2</sub> + C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.96 (t,  $J=6.8$ , 3H, C<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (DMSO, T=70°C):** 170.0, 168.7, 166.2 (3s, C arom.), 150.9 (NCO), 112.7 (CH arom.), 93.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 79.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 68.0 (CH<sub>2</sub>O), 61.1 (CH), 36.6 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 27.7 (CH<sub>2</sub>), 27.54 (CH<sub>2</sub>), 27.45 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.0 (PyCH<sub>3</sub>), 23.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 21.4 (CH<sub>2</sub>), 13.2 (C<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>).

**7.2.49.7 SÍNTESI DE *tert*-BUTIL 4-(6-HEXIL-2-FENIL-4-PIRIMIDINIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (288G).**

La reacció entre (287c) (115 mg, 0.34 mmol) i benzamidina hidrat (74 mg, 0.38 mmol) segons el **procediment general**, dóna lloc a 113 mg (75%) de (288g) en forma d'oli incolor.

$[\alpha]_D^{20} = -71.3^\circ$  (c = 0.73 MeOH).

**TLC** R.f.=0.51 (Hx/AcOEt 3:1).

**IR (film):** 2977m, 2930m, 2860m, 1705f, 1590m, 1572m, 1545f, 1458m, 1379f, 1263m, 1204m, 1172f, 1093f, 1064m, 853m, 767m, 698f.

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, T=70°C):** 8.57-8.49 (m, 2H, CH arom.), 7.61-7.56 (m, 3H, CH arom.), 7.23 (s, 1H, CH arom.), 5.08 (dd,  $J=7.0$ ,  $J'=3.5$ , 1H, CH), 4.48 (dd,  $J=8.9$ ,  $J'=7.0$ , 1H, CH<sub>2</sub>O), 4.10 (dd,  $J=8.9$ ,  $J'=3.5$ , 1H, CH<sub>2</sub>O), 2.91 (t,  $J=7.4$ , 2H, PyCH<sub>2</sub>), 1.95-1.81 (m, 5H, CH<sub>2</sub> + C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.70 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.44 (b.a., 15H, 3CH<sub>2</sub> + C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.96 (t,  $J=6.8$ , 3H, C<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (DMSO, T=70°C):** 170.5, 168.9, 162.6 (3s, C arom.), 150.9 (NCO), 137.3 (C arom.), 130.1, 127.9, 127.4, 114.3 (4s, CH arom.), 93.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 78.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 68.1 (CH<sub>2</sub>O), 61.2 (CH), 36.7 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 27.7 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> + CH<sub>2</sub>), 25.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 21.4 (CH<sub>2</sub>), 13.2 (C<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>).

**7.2.49.8 SÍNTESI DE *tert*-BUTIL 4-[6-(2-FURIL)-2-METIL-4-PIRIMIDINIL]-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (288H).**

La reacció entre (287f) (200 mg, 0.63 mmol) i acetamidina hidrocloreur (69 mg, 0.69 mmol) segons el **procediment general**, dóna lloc a 179 mg (80%) de (288h) en forma de sòlid blanc de **p.f.**=128-129°C.

$[\alpha]_D^{20} = -10.9^\circ$  (c = 0.46 MeOH).

**TLC** R.f.=0.23 (Hx/AcOEt 3:1).

**IR (KBr):** 2980m, 2932m, 2876m, 1700f, 1606m, 1575m, 1542m, 1482m, 1402d, 1377f, 1261m, 1215d, 1173m, 1092f, 1060d, 1008d, 851d, 758d.

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, T=60°C):** 8.00 (dd,  $J=1.8$ ,  $J'=0.7$ , 1H, CH arom.), 7.49 (s, 1H, CH arom.), 7.40 (dd,  $J=3.4$ ,  $J'=0.7$ , 1H, CH arom.), 6.80 (dd,  $J=3.4$ ,  $J'=0.7$ , CH arom.), 5.01 (dd,  $J=7.0$ ,  $J'=3.2$ , 1H, CH), 4.45 (dd,  $J=9.0$ ,  $J'=7.0$ , 1H, CH<sub>2</sub>O), 4.06 (dd,  $J=9.0$ ,  $J'=3.2$ , 1H, CH<sub>2</sub>O), 2.72 (s, 3H, PyCH<sub>3</sub>), 1.80 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.67 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.39 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (DMSO, T=70°C):** 169.9, 167.0, 154.7, 151.1 (4s, C arom.), 150.9 (NCO), 145.6, 112.2, 111.8, 107.5 (4s, CH arom.), 93.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 79.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 67.9 (CH<sub>2</sub>O), 61.2 (CH), 27.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.2 (PyCH<sub>3</sub>), 23.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**AE:** Calculat per C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C 63.49% H 7.01% N 11.69%  
Experimental: C 63.57% H 7.11% N 11.68%

#### 7.2.49.9 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL 4-[2-FENIL-6-(2-FURIL)-4-PIRIMIDINIL]-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (288i).

La reacció entre (287f) (200 mg, 0.63 mmol) i benzamidina hidrat (135 mg, 0.69 mmol) segons el procediment general, dóna lloc a 220 mg (83%) de (288i) en forma d'oli incolor.

**[a]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -60.0° (c = 0.45 MeOH).

**TLC** R.f.=0.46 (Hx/AcOEt 3:1).

**IR (film):** 3067d, 2979m, 2932m, 2877m, 1703f, 1604f, 1563f, 1537f, 1484m, 1458m, 1370f, 1319d, 1263m, 1170m, 1127d, 1093f, 1062m, 1010m, 881d, 847m, 755m, 700m, 656d.

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, T=70°C):** 8.60-8.55 (m, 2H, CH arom.), 8.02 (dd,  $J=1.8$ ,  $J'=0.8$ , 1H, CH arom.), 7.66-7.58 (m, 5H, CH arom.), 6.83 (dd,  $J=3.6$ ,  $J'=1.8$ , CH arom.), 5.16 (dd,  $J=7.0$ ,  $J'=3.5$ , 1H, CH), 4.52 (dd,  $J=9.0$ ,  $J'=7.0$ , 1H, CH<sub>2</sub>O), 4.06 (dd,  $J=9.0$ ,  $J'=3.5$ , 1H, CH<sub>2</sub>O), 1.89 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.72 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.38 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (DMSO, T=70°C):** 170.2, 163.2, 155.0, 151.2 (4s, C arom.), 150.9 (NCO), 145.7 (CH arom.), 136.9 (C arom.), 130.3, 128.2, 127.6, 112.2, 108.9 (5s, CH arom.), 93.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 79.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 68.0 (CH<sub>2</sub>O), 61.3 (CH), 27.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**7.2.49.10 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL 4-(6-BENZO[D][1,3]DIOXOL-5-IL-2-METIL-4-PIRIMIDINIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (288J).**

La reacció entre (287g) (208 mg, 0.56 mmol) i acetamidina hidrocloreur (61 mg, 0.61 mmol) segons el **procediment general**, dóna lloc a 188 mg (82%) de (288j) en forma de sòlid blanc de **p.f.**= 96-97°C.

**[a]<sub>D</sub><sup>20</sup>**= -31.3° (c = 1.16 MeOH).

**TLC** R.f.=0.17 (Hx/AcOEt 3:1).

**IR (KBr):** 2977m, 2929m, 1703f, 1580f, 1542f, 1494m, 1445f, 1370f, 1244f, 1168f, 1094f, 1040f, 933m, 851m, 811m, 711m, 619d.

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, T=70°C):** 7.80-7.72 (m, 2H, CH arom.), 7.60 (s, 1H, CH arom.), 7.12 (d, J=8.2, 1H, CH arom.), 6.19 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 5.03 (dd, J=7.0, J'=3.4, 1H, CH), 4.45 (dd, J=9.0, J'=7.0, 1H, CH<sub>2</sub>O), 4.08 (dd, J=9.0, J'=3.4, 1H, CH<sub>2</sub>O), 2.75 (s, 3H, PyCH<sub>3</sub>), 1.83 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.68 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.38 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (DMSO, T=70°C):** 169.6, 166.7, 162.3 (3s, C arom.), 150.9 (NCO), 149.4, 147.9, 130.5 (3s, C arom.), 121.2, 109.2, 108.2, 106.2 (4s, CH arom.), 101.3 (OCH<sub>2</sub>O), 93.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 79.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 68.0 (CH<sub>2</sub>O), 61.2 (CH), 27.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.3 (PyCH<sub>3</sub>), 23.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**7.2.49.11 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL 4-(6-BENZO[D][1,3]DIOXOL-5-IL-2-FENIL-4-PIRIMIDINIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (288K).**

La reacció entre (287g) (112 mg, 0.30 mmol) i benzamidina hidrat (65 mg, 0.33 mmol) segons el **procediment general**, dóna lloc a 122 mg (86%) de (288k) en forma de sòlid blanc de **p.f.**= 133-134°C.

**[a]<sub>D</sub><sup>20</sup>**= -60.9° (c = 0.51 MeOH).

**TLC** R.f.=0.41 (Hx/AcOEt 3:1).

**IR (KBr):** 2978m, 2928m, 1702f, 1570m, 1538m, 1498m, 1441f, 1382f, 1245m, 1169m, 1093m, 1040m, 933d, 850m, 760m, 698m.

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, T=60°C):** 8.64-8.59 (m, 2H, CH arom.), 7.97-7.60 (m, 5H, CH arom.), 7.19 (d, J=8.2, 1H, CH arom.), 6.23 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 5.16 (dd, J=7.0, J'=3.8, 1H, CH),

4.52 (dd,  $J=9.0$ ,  $J'=7.0$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.16 (dd,  $J=9.0$ ,  $J'=3.8$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 1.90 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.72 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.35 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO, T=60°C): 169.9, 162.9, 162.6 (3s, C arom.), 150.9 (NCO), 149.7, 148.0, 137.2 (3s, C arom.), 130.4, 130.3, 128.1, 127.5, 121.5, 110.8, 106.4 (7s, CH arom.), 101.4 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 93.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 79.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 68.2 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 61.3 (CH), 27.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 24.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ).

EM m/e (%): 477( $[\text{M}+2]^+$ , 6), 476( $[\text{M}+1]^+$ , 24), 475( $\text{M}^+$ , 29), 402(18), 361(121), 360(495), 344(73), 330(36), 319(271), 318(885), 317(111), 290(42), 263(43), 172(47), 146(76), 114(58), 104(38), 89(31), 77(28), 58(57), 57(1000), 56(74).

#### 7.2.49.12 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL 4-(6-FENIL-2-METIL-4-PIRIMIDINIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (288L).

La reacció entre (327) (350 mg, 1.06 mmol) i acetamidina hidrocloreur (117 mg, 1.17 mmol) segons el procediment general, dóna lloc a 277 mg (70%) de (288I) en forma de sòlid blanc de p.f.=90-91°C.

$[\alpha]_D^{20} = -5.66^\circ$  (c = 1.02 MeOH).

TLC R.f.=0.25 (Hx/AcOEt 3:1).

IR (KBr): 3003d, 2978m, 2932m, 2896d, 1702f, 1579f, 1542m, 1493d, 1476d, 1454d, 1380f, 1366f, 1312d, 1257m, 1240m, 1204d, 1171m, 1152m, 1083f, 1046m, 853m, 789d, 771d, 754d, 697m.

$^1\text{H}$ -RMN (DMSO, T=60°C): 8.22-8.18 (m, 2H, CH arom), 7.70 (s, 1H, CH pirim.), 7.67-7.64 (m, 3H, CH arom), 5.05 (dd,  $J=7.0$ ,  $J'=3.2$ , 1H, CH), 4.46 (dd,  $J=8.9$ ,  $J'=7.0$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.09 (dd,  $J=8.9$ ,  $J'=3.2$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.78 (s, 3H,  $\text{PyCH}_3$ ), 1.83 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.68 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.38 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO, T=60°C): 169.9, 167.0, 162.9 (3s, C arom.), 150.9 (CO), 136.3 (C arom.), 130.4, 128.6, 126.4, 109.9 (4s, CH arom.), 93.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 79.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 68.0 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 61.2 (CH), 27.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2+\text{PyCH}_3$ ), 24.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ).

AE: Calculat per  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ : C 68.27% H 7.37% N 11.37%

Experimental: C 68.95% H 7.38% N 11.40%

### **7.2.50 SÍNTESI DE BENZIL CARBAIMIDOTIOAT HIDROBROMUR (316).**

Es dissol tiourea (4g, 52.54 mmol) en EtOH absolut (158 ml), s'addiciona bromur de benzil (6.55 ml, 55.17 mmol) i es porta a reflux durant 8h. S'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el residu es recristal·litza d'èter/hexà. Al final s'obtenen 10.02 g (85%) del compost **(316)** en forma de sòlid blanc cristal·lí de **p.f.**= 135-136°C.

**IR (KBr):** 3500-1700b.a, 3278b.a., 3071b.a., 1639f, 1545d, 1491d, 1449d, 1414m, 1314m, 1251d, 1196d, 1151d, 1094d, 1071d, 1028d, 767m, 732d, 703f, 663m.

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO):** 9.27 (b.a, 4H, NH), 7.54-7.41 (m, 5H, CH arom.), 4.67 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (DMSO):** 169.2 (C=N), 135.1 (C arom.), 129.1, 128.8, 128.0 (3s, CH arom.), 34.4 (CH<sub>2</sub>).

### **7.2.51 OXIDACIÓ DE GRUPS BENZILSULFUR AMB *m*-CPBA (329).**

#### **Procediment General**

Sobre una solució de la pirimidina **(288)** corresponent en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre (10 ml/mmol) a 0°C, s'addiciona *m*-CPBA (60%) sòlid (2.5 eq.) en porcions i s'agita 12h a t.a. sota atmosfera inert. Es dilueix amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml/mmol), s'extrau amb solució saturada d'NaHCO<sub>3</sub> (4 x 5 ml/mmol) i es renta amb solució saturada d'NaCl (1 x 5 ml/mmol). La fase orgànica s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El producte obtingut es pot utilitzar sense major purificació en el següent pas de síntesi. Una fracció analítica es purifica per cromatografia flash amb sílica gel i amb hexà/AcOEt com eluent.

#### **7.2.51.1 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL 4-(2-BENZILSULFONIL-6-ETIL-4-PIRIMIDINIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (329A).**

La reacció entre **(288a)** (429 mg, 1 mmol) i *m*-CPBA (0.732 mg, 2.5 mmol) segons el **procediment general**, dóna lloc a 410 mg (89%) de **(329a)** en forma d'oli groguenc.

**TLC** r.f.=0.29 (Hx/AcOEt 2:1).

**IR (film):** 2980m, 2935m, 2883m, 1703f, 1588f, 1523m, 1459m, 1372f, 1327f, 1261m, 1170m, 1143m, 1129m, 1093m, 1064m, 845m, 775m, 698m, 633m, 527m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.44-7.30 (m, 6H, CH arom.), 5.11-5.00 (m, 1H, CH), 4.81 (s, 2H, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 4.36 (dd, *J*=9.4, *J'*=6.9, 1H, CH<sub>2</sub>O), 4.15-3.99 (m, 1H, CH<sub>2</sub>O), 2.99-2.95 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.80-1.20 (m, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>+C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>)\*:** 174.7, 172.5, 164.6 (3s, C arom.), 151.5 (NCO), 131.3, 128.8, 128.7 (3s, CH arom.), 126.9 (C arom.), 117.8 (CH arom.), 95.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 80.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 68.7 (CH), 61.7 (CH<sub>2</sub>O), 57.6 (CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 31.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 28.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), (26.9+26.2, (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), (24.5+23.2, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 12.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

\* Molts grups de senyals estan desdoblats donada la presència a temperatura ambient de 2 rotàmers (entre parèntesi els dos desplaçaments). La temperatura de coalescència en benzè com a dissolvent està entre 60-70°C.

#### 7.2.51.2 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL 4-(2-BENZILSULFONIL-6-FENIL-4-PIRIMIDINIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (329c).

La reacció entre (288c) (1.66 g, 3.48 mmol) i *m*-CPBA (2.5 g, 8.69 mmol) segons el procediment general, dóna lloc a 1.52 g (86%) de (329c) en forma de sòlid blanc de p.f.= 58-60°C.

[**a**]<sub>D</sub><sup>20</sup>= -10.7° (c = 0.43 MeOH).

**TLC** r.f.=0.51 (Hx/AcOEt 2:1).

**IR (KBr):** 2979m, 2927m, 1700f, 1570f, 1583f, 1517m, 1456m, 1372f, 1326m, 1260m, 1162m, 1132m, 1094m, 1056m, 858d, 771m, 696m, 625d, 531m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 8.16-7.30 (m, 11H, CH arom.), 5.11 (b.a., 1H, CH), 4.88 (s, 2H, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 4.40 (dd, *J*= 7.0, *J'*=4.4, 1H, CH<sub>2</sub>O), 4.09 (b.a., 1H, CH<sub>2</sub>O), 1.85-1.30 (m, 15H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>+C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>)\*:** 173.4, 166.0, 165.3 (3 C arom.), 152.5 (d, NCO), 134.7, 132.4 (C arom.), 131.3-126.9 (CH arom.), 114.9 (d, CH arom.), 95.3 (d, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 81.0 (d, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 68.7 (d, CH<sub>2</sub>O), 61.9 (CHN), 57.7 (CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 28.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.7 (d, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 23.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

\* Molts grups de senyals estan desdoblats donada la presència a temperatura ambient de 2 rotàmers (entre parèntesi els dos desplaçaments). La temperatura de coalescència en benzè com a dissolvent està entre 60-70°C.



**7.2.51.3 SÍNTESI DE *tert*-BUTIL 4-[2-BENZILSULFONIL-6-(2-FURIL)-4-PIRIMIDINIL]-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (329D).**

La reacció entre **(288d)** (1.63 g, 3.49 mmol) i *m*-CPBA (2.5 g, 8.72 mmol) segons el **procediment general**, dóna lloc a 1.63 g (93%) de **(329d)** en forma de sòlid blanc de **p.f.**= 59-61°C.

**[a]<sub>D</sub><sup>20</sup>**= -21.5° (c = 0.42 MeOH).

**TLC** r.f.=0.42 (Hx/AcOEt 3:1).

**IR (KBr):** 2980m, 2929m, 1701f, 1601f, 1570m, 1517d, 1480m, 1372f, 1327m, 1262m, 1205d, 1167m, 1129m, 1094m, 1062m, 1012d, 842d, 769m, 698m, 632m, 532m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.70-7.30 (m, 8H, CH arom.), 6.68 (s.a., 1H, CH arom.), 5.05 (b.a, 1H, CH), 4.84 (s, 2H, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 4.37 (dd, J= 9.4, J'=7, 1H, CH<sub>2</sub>O), 4.08 (b.a., 1H, CH<sub>2</sub>O), 1.83-1.21 (m, 15H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>+C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>)\*:** (173.3+172.2, C arom.), 165.1, 156.8 (2s, C arom.), (152.3+151.6, NCO), 150.4 (C arom.), 146.6, 131.3, 128.8, 128.7 (4s, CH arom.), 127.0 (C arom.), 115.4, 113.2 (2s, CH arom.), (112.9+112.3, CH arom.), (95.4+94.9, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), (81.3+80.9, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 68.6 (CH<sub>2</sub>O), 61.8 (CHN), 57.5 (CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 28.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), (26.9+26.2, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), (24.5+23.2, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

\* Molts grups de senyals estan desdoblats donada la presència a temperatura ambient de 2 rotàmers (entre parèntesi els dos desplaçaments). La temperatura de coalescència en benzè com a dissolvent està entre 60-70°C.

**7.2.51.4 SÍNTESI DE *tert*-BUTIL 4-(6-BENZO[d][1,3]DIOXOL-5-IL-2-BENZILSULFONIL-4-PIRIMIDINIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (329E).**

La reacció entre **(288e)** (1.16 g, 2.22 mmol) i *m*-CPBA (1.4 g, 5.56 mmol) segons el **procediment general** dóna lloc a 1.09 g (89%) de **(329e)** en forma de sòlid groguenc de **p.f.**= 63-65°C.

**[a]<sub>D</sub><sup>20</sup>**= -81.6° (c = 0.17 MeOH).

**TLC** r.f.=0.59 (Hx/AcOEt 1:1).

**IR (KBr):** 2980m, 2924m, 2853d, 1702f, 1582f, 1509m, 1495m, 1453m, 1377f, 1326m, 1247f, 1205d, 1162m, 1138m, 1125m, 1092m, 1066d, 1037m, 987d, 918d, 844d, 809d, 771m, 730d, 698m, 630m.

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, T=60°C):** 8.12 (s, 1H, CH arom.), 7.92 (dd,  $J=6.4$ ,  $J'=1.8$ , 1H, CH arom.), 7.82 (d,  $J=1.8$ , 1H, CH arom.), 7.48-7.40 (m, 5H, CH arom.), 7.22 (d,  $J=8.2$ , 1H, CH arom.), 6.26 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 5.22 (dd,  $J=7.0$ ,  $J'=3.4$ , 1H, CH), 5.50 (d,  $J=9.1$ ,  $J'=7.0$ , 1H, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 4.08 (dd,  $J=9.1$ ,  $J'=3.4$ , 1H, CH<sub>2</sub>O), 3.61-3.54 (m, 1H, CH<sub>2</sub>O), 1.85 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.69 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.37 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (DMSO, T=60°C):** 171.9, 164.8, 164.0 (3s, C arom.), 150.7 (NCO+ C arom.), 148.2 (C arom.), 130.8 (CH arom.), 128.3 (C arom.), 127.9 (CH arom.), 127.5 (C arom.), 122.6, 115.1, 108.6, 106.7 (4s, CH arom.), 101.7 (OCH<sub>2</sub>O), 94.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 79.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 67.8 (CH<sub>2</sub>O), 60.9 (CHN), 56.5 (CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 27.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

### 7.2.52 SÍNTESI D'AMINOALCOHOLS.

#### **Procediment general**

La pirimidina corresponent es dissol en MeOH (0.7 ml/mmol) i s'addiciona sobre TFA (3 ml/mmol) a 0°C. S'agita 12 h a t.a. i s'elimina el dissolvent mitjançant un corrent de nitrogen. El residu es redissol en dioxà (6 ml/mmol) i s'addiciona solució saturada d'NaHCO<sub>3</sub> (6 ml/mmol). La barreja es refreda a 0°C i s'addiciona (BOC)<sub>2</sub>O (2.2 eq.) en una porció. S'agita 12h a 0°C i 8 h a t.a.. Es filtra i s'extrau amb AcOEt (3 x 20 ml/mmol). La combinació de fases orgàniques es renta amb H<sub>2</sub>O (2 x 20 ml/mmol), s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu que s'obté es purifica per cromatografia flash amb hexà/AcOEt.

#### **a) PIRIMIDINES DERIVADES DE SAL DE TIOURONI.**

**7.2.52.1 SÍNTESI DE 2-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]-2-(2-BENZILSULFONIL-6-ETIL-4-PIRIMIDINIL)ETAN-1-OL (330A).**

La reacció entre (329a) (125 mg, 0.27 mmol), TFA (0.8 ml) i finalment amb (BOC)<sub>2</sub>O (134 mg, 5.97 mmol) segons el **procediment general**, dóna lloc a 86 mg (75%) de (330a) en forma de sòlid blanc de **p.f.**= 43-45°C.

**[a]<sub>D</sub><sup>20</sup>**= -42.4° (c = 0.56 MeOH).

**TLC** r.f.=0.27 (Hx/AcOEt 1:1).

**IR (KBr):** 3430b.a., 2978m, 2931m, 1711f, 1590f, 1519f, 1459m, 1392m, 1368m, 1322f, 1251m, 1165f, 1127f, 1058m, 888m, 852d, 779m, 698m, 631m, 526m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.42-7.29 (m, 6H, CH arom.), 5.86 (d, *J*=7.8, 1H, NH), 4.86-4.73 (m, 1H, CH), 4.77 (s, 2H, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 4.16-3.88 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.03 (b.a., 1H, OH), 2.91 (q, *J*=7.6, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.46 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.27 (t, *J*=7.6, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 174.7, 170.1, 164.3 (3s, C arom.), 155.6 (NCO), 131.2, 128.8, 128.6 (3s, CH arom.), 126.8 (C arom.), 120.3 (CH arom.), 80.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 64.1 (CH<sub>2</sub>OH), 57.6 (CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 56.2 (CH), 30.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 28.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 12.4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**7.2.52.2 SÍNTESI DE 2-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]-2-(2-BENZILSULFONIL-6-FENIL-4-PIRIMIDINIL)ETAN-1-OL (330C).**

La reacció entre (329c) (1.40 g, 2.75 mmol), TFA (8.2 ml) i finalment amb (BOC)<sub>2</sub>O (1.36 g, 6.04 mmol) segons el **procediment general**, dóna lloc a 935 mg (73%) de (330c) en forma de sòlid blanc de **p.f.**= 84-85°C.

**[a]<sub>D</sub><sup>20</sup>**= -43.3° (c = 0.57 MeOH).

**TLC** r.f.=0.38 (Hx/AcOEt 1:1).

**IR (KBr):** 3400b.a., 2978m, 2932m, 1687f, 1586f, 1515f, 1498f, 1455d, 1392d, 1366m, 1322f, 1250m, 1165f, 1125m, 1077m, 1052m, 778d, 696m, 626m, 529m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 8.22-8.17 (m, 2H, CH arom.), 8.00 (s, 1H, CH arom.), 7.62-7.32 (m, 8H, CH arom.), 5.77 (b.a., 1H, NH), 4.98-4.87 (m, 1H, CH), 4.87 (s, 2H, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 4.22-3.92 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 2.56 (b.a., 1H, OH), 1.50 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 170.1, 166.0, 164.9 (3s, C arom.), 155.7 (NCO), 134.6, 132.3 (2s, C arom.), 131.2, 129.2, 128.9, 128.7, 127.7, 126.7 (6s, CH arom.), 117.2 (CH arom.), 80.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 64.2 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 57.6 ( $\text{CH}_2\text{SO}_2$ ), 56.4 (CH), 28.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

### 7.2.52.3 SÍNTESI DE 2-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]-2-(2-BENZILSULFONIL-6-(2-FURIL)-4-PIRIMIDINIL)ETAN-1-OL (330D).

La reacció entre (329d) (1.50 g, 3.00 mmol), TFA (9.0 ml) i finalment amb  $(\text{BOC})_2\text{O}$  (1.5 g, 6.6 mmol) segons el **procediment general**, dóna lloc a 837 mg (61%) de (330d) en forma de sòlid blanc de **p.f.**= 69-70°C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -55.8^\circ$  (c = 0.41 MeOH).

**TLC** r.f.=0.33 (Hx/AcOEt 1:1).

**IR (KBr):** 3400b.a., 2978m, 2929m, 1706f, 1600f, 1571m, 1513m, 1479f, 1393d, 1368m, 1252m, 1164m, 1124m, 1057m, 1013m, 986d, 885d, 699m, 632m, 532m.

$^1\text{H-RMN}$  (**Benzè- $d_6$** ): 7.63 (s, 1H, CH arom.), 7.58 (d,  $J=1.8$ , 1H, CH arom.), 7.54 (d,  $J=1.4$ , 1H, CH arom.), 7.30-7.20 (m, 4H, CH arom.), 7.13 (dd,  $J=1.7$ ,  $J'=0.6$ , 1H, CH arom.), 6.65 (dd,  $J=3.5$ ,  $J'=1.7$ , CH arom.), 5.91 (d.a.,  $J=8.0$ , 1H, NH), 5.00 (b.a., 1H, CH), 4.74 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{SO}_2$ ), 3.92 (dd,  $J=11.2$ ,  $J'=4.2$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.75 (dd,  $J=11.2$ ,  $J'=4.9$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.21 (b.a., 1H, OH), 1.50 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 170.8, 164.8 156.7 (3s, C arom.), 155.6 (NCO), 150.3 (C arom.), 146.6 (CH arom.), 131.2, 128.9, 128.7 (3s, CH arom.), 126.8 (C arom.), 115.7, 114.7, 113.2 (3s, CH arom.), 80.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 64.2 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 57.5 ( $\text{CH}_2\text{SO}_2$ ), 56.4 (CH), 28.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

### 7.2.52.4 SÍNTESI DE 2-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]-2-(6-BENZO[ $d$ ][1,3]DIOXOL-5-IL-2-BENZILSULFONIL-4-PIRIMIDINIL)ETAN-1-OL (330E).

La reacció entre (329e) (1.04 g, 1.88 mmol), TFA (13 ml) i finalment amb  $(\text{BOC})_2\text{O}$  (929 mg, 4.13 mmol) segons el **procediment general**, dóna lloc a 609 mg (63%) de (330e) en forma de sòlid blanc de **p.f.**= 93-94°C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -45.3^\circ$  (c = 0.53 MeOH).

**TLC** r.f.=0.29 (Hx/AcOEt 1:1).

**IR (KBr):** 3400b.a., 2929m, 1687f, 1585f, 1507f, 1447f, 1392d, 1365m, 1320m, 1246f, 1165m, 1124m, 1082d, 1037m, 988m, 931d, 918d, 878m, 775m, 729d, 697m, 630m.

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO):** 8.25 (s, 1H, CH arom.), 7.93-7.84 (m, 2H, CH arom.), 7.42-7.33 (m, 5H, CH arom.), 7.18 (d,  $J=8.2$ , 1H, CH arom.), 6.20 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 5.10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 5.03 (t,  $J=5.7$ , 1H, CH), 4.78 (b.a., 1H, NH), 3.78-3.72 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.37 (b.a., 1H, OH), 1.42 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (DMSO):** 172.2, 164.7, 163.9 (3s, C arom.), 155.3 (NCO), 151.0, 148.5 (2s, C arom.), 131.6 (CH arom.), 128.6 (C arom.), 128.5, 128.4, 123.1, 116.4, 109.0, 107.1 (6s, CH arom.), 102.2 (OCH<sub>2</sub>O), 78.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 63.3 (CH<sub>2</sub>OH), 58.0 (CH), 56.3 (CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 28.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**AE:** Calculat per C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S: C 58.46% H 5.30% N 8.18% S 6.24%

Experimental: C 58.58% H 5.32% N 7.82% S 5.66%

## b) PIRIMIDINES DERIVADES D'AMIDINES.

### 7.2.52.5 SÍNTESI DE 2-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]-2-(6-HEXIL-2-METIL-4-PIRIMIDINIL)ETAN-1-OL (289A).

La reacció entre (288f) (113 mg, 0.3 mmol), TFA (0.9 ml) i la posterior reprotectió amb (BOC)<sub>2</sub>O (148 mg, 0.66 mmol) segons el **procediment general**, dóna lloc a 66 mg (65%) de (289a) en forma de sòlid blanc de **p.f.**= 83-84°C.

**[a]<sub>D</sub><sup>20</sup>**= -29.7° (c = 0.13 MeOH).

**TLC** r.f.=0.14 (Hx/AcOEt 1:1).

**IR (KBr):** 3282b.a., 2999d, 2952m, 2930m, 2865m, 1698f, 1590f, 1548m, 1515f, 1457d, 1400m, 1363m, 1281m, 1251d, 1232d, 1168m, 1089d, 1055m, 1035d.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.07 (s, 1H, CH arom.), 5.85 (b.a., 1H, NH), 4.76 (b.a., 1H, CH), 4.07 (dd,  $J=11.2$ ,  $J'=3.6$ , 1H, CH<sub>2</sub>O), 3.92 (dd,  $J=11.2$ ,  $J'=4.3$ , 1H, CH<sub>2</sub>O), 2.78-2.72 (m, 6H, PyCH<sub>3</sub>+PyCH<sub>2</sub>+OH), 1.73-1.69 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.49 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.35 (b.a., 6H, 3 CH<sub>2</sub>), 0.92 (m, 3H, C<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 171.8, 167.2, 167.0 (3s, C arom.), 155.8 (NCO), 115.2 (CH arom.), 80.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 65.4 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 55.2 (CH), 38.0 ( $\text{CH}_2$ ), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 29.0 (2  $\text{CH}_2$ ), 28.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.9 ( $\text{PyCH}_3$ ), 22.4 ( $\text{CH}_2$ ), 14.0 ( $\text{C}_5\text{CH}_3$ ).

#### 7.2.52.6 SÍNTESI DE 2-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]-2-(2-FENIL-6-HEXIL-4-PIRIMIDINIL)ETAN-1-OL (289B).

La reacció entre (288g) (90 mg, 0.21 mmol), TFA (0.62 ml) i la posterior reprotectió amb  $(\text{BOC})_2\text{O}$  (102 mg, 0.45 mmol) segons el **procediment general**, dóna lloc a 47 mg (57%) de (289b) en forma d'oli groguenc.

$[\alpha]_D^{20} = -27.4^\circ$  (c = 2.22 MeOH).

**TLC** r.f.=0.67 (Hx/AcOEt 1:1).

**IR (KBr):** 3400b.a., 2955f, 2926f, 2855f, 1709f, 1697f, 1591m, 1573m, 1542m, 1497m, 1461m, 1379f, 1324d, 1251m, 1169f, 1057m, 1028d, 856d, 760m, 721d, 697m, 657d.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 8.48-8.43 (m, 2H, CH arom.), 7.58-7.51 (m, 4H, CH arom.), 7.14 (s, 1H, CH arom.), 5.90 (b.a., 1H, NH), 4.90 (b.a., 1H, CH), 4.18 (dd,  $J=11.4$ ,  $J'=3.2$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.99 (dd,  $J=11.4$ ,  $J'=4.4$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.69 (b.a., 1H, OH), 2.83 (t, 3H,  $\text{PyCH}_2$ ), 1.83-1.72 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.51 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.39 (b.a., 6H, 3  $\text{CH}_2$ ), 0.97 (m, 3H,  $\text{C}_5\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 172.2, 170.0, 163.8 (3s, C arom.), 155.9 (NCO), 137.4 (C arom.), 116.3 (CH arom.), 80.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 65.5 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 55.4 (CH), 38.0 ( $\text{CH}_2$ ), 31.8 ( $\text{CH}_2$ ), 29.0 ( $\text{CH}_2$ ), 28.6 ( $\text{CH}_2$ ), 28.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 13.7 ( $\text{C}_5\text{CH}_3$ ).

#### 7.2.52.7 SÍNTESI DE 2-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]-2-[6-(2-FURIL)-2-METIL-4-PIRIMIDINIL)ETAN-1-OL (289C).

La reacció entre (288h) (138 mg, 0.39 mmol), TFA (1.2 ml) i finalment amb  $(\text{BOC})_2\text{O}$  (207 mg, 0.92 mmol) segons el **procediment general**, dóna lloc a 90 mg (67%) de (289c) en forma de sòlid blanc de **p.f.**= 139-140°C.

$[\alpha]_D^{20} = -31.4^\circ$  (c = 0.51 MeOH).

**TLC** r.f.=0.24 (Hx/AcOEt 1:1).

**IR (KBr):** 3400b.a., 2957m, 2924f, 2852m, 1744f, 1719f, 1604f, 1564f, 1536f, 1488f, 1459m, 1390m, 1369f, 1279f, 1254f, 1161f, 1106m, 1009m, 884d, 860m, 791d, 759m, 699m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.62 (s, 1H, CH arom.), 7.46 (s, 1H, CH arom.), 7.33-7.30 (m., 1H, CH arom.), 6.62-6.60 (m, 1H, CH arom.), 5.90 (b.a., 1H, NH), 4.84 (b.a., 1H, CH), 4.10 (dd, *J*=11.2, *J*'=3.8, 1H, CH<sub>2</sub>O), 3.96 (dd, *J*=11.2, *J*'=4.5, 1H, CH<sub>2</sub>O), 3.39 (b.a., 1H, OH), 2.76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.49 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 167.9, 167.7 (2s, C arom.), 155.8 (NCO + C arom.), 151.5 (C arom.), 145.2, 112.7, 112.5, 109.9 (4s, CH arom.), 80.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 65.3 (CH<sub>2</sub>O), 55.7 (CH), 28.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.9 (PyCH<sub>3</sub>).

**AE:** Calculat per C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C 60.18% H 6.63% N 13.16%  
Experimental: C 59.86% H 5.99% N 13.04%

#### 7.2.52.8 SÍNTESI DE 2-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]-2-[2-FENIL-6-(2-FURIL)-4-PIRIMIDINIL)ETAN-1-OL (289D).

La reacció entre (288i) (176 mg, 0.42 mmol), TFA (1.25 ml) i finalment amb (BOC)<sub>2</sub>O (207 mg, 0.92 mmol) segons el **procediment general**, dóna lloc a 100 mg (63%) de (289d) en forma d'oli groguenc.

**TLC** r.f.=0.67 (Hx/AcOEt 1:1).

**IR (KBr):** 3400b.a., 2954m, 2924f, 2853m, 1736f, 1705f, 1605f, 1564m, 1538m, 1485f, 1370m, 1280f, 1255m, 1159f, 1100m, 1056m, 1028d, 1007m, 860m, 791m, 752m, 698m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 8.59-8.54 (m, 2H, CH arom.), 7.67-7.52 (m, 5H, CH arom.), 7.46 (d, *J*=3.4, 1H, CH arom.), 6.65 (dd, *J*=3.4, *J*'=1.6, 1H, CH arom.), 5.78 (b.a., 1H, NH), 5.16 (b.a., 1H, CH), 4.64 (dd, *J*=10.8, *J*'=5.2, 1H, CH<sub>2</sub>O), 4.46 (dd, *J*=10.8, *J*'=5.3, 1H, CH<sub>2</sub>O), 1.45 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 166.6, 164.3, (2s, C arom.), 156.1 (C arom.), 155.3 (NCO), 153.2, 152.2 (2s, C arom.), 145.0 (CH arom.), 137.3 (C arom.), 130.9, 130.8, 128.4 (3s, CH arom.), 112.6, 112.5, 110.3 (3s, CH arom.), 80.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 65.5 (CH<sub>2</sub>O), 54.2 (CH), 27.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**7.2.52.9 SÍNTESI DE 2-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]-2-(6-BENZO[*d*][1,3]DIOXOL-5-IL-2-METIL-4-PIRIMIDINIL)ETAN-1-OL (289E).**

La reacció entre (288j) (110 mg, 0.27 mmol), TFA (0.8 ml) i finalment amb (BOC)<sub>2</sub>O (132 mg, 0.59 mmol) segons el **procediment general**, dóna lloc a 65 mg (65%) de (289e) en forma de sòlid blanc de **p.f.**= 125-126°C.

**[*a*]<sub>D</sub><sup>20</sup>**= -46.2° (c = 0.52 MeOH).

**TLC** r.f.=0.27 (Hx/AcOEt 1:1).

**IR (KBr):** 3372b.a., 1980d, 2930d, 1681f, 1589f, 1543m, 1521m, 1508m, 1446m, 1395m, 1367m, 1326d, 1280d, 1246f, 1170m, 1070d, 1057d, 1039m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.67-7.64 (m, 2H, CH arom.), 7.49 (s, 1H, CH arom.), 6.94 (d, *J*=8.6, 1H, CH arom.), 6.07 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 5.90 (b.a., 1H, NH), 4.82 (b.a., 1H, CH), 4.12-4.08 (m, 1H, CH<sub>2</sub>O), 3.94 (dd, *J*=11.2, *J*'=4.2, 1H, CH<sub>2</sub>O), 2.77 (s, 3H, PyCH<sub>3</sub>), 2.50 (b.a., 1H, OH), 1.49 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 167.7, 164.2 (2s, C arom.), 155.8 (NCO), 150.2, 148.5, 131.0 (3s, C arom.), 122.1, 111.6, 108.6, 107.4 (4s, CH arom.), 101.6 (OCH<sub>2</sub>O), 80.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 65.4 (CH<sub>2</sub>O), 55.4 (CH), 28.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.1 (PyCH<sub>3</sub>).

**7.2.53 REACCIONS DE DESPLAÇAMENT NUCLEOFÍLIC AMB AMINES.****a) AMINES SECUNDÀRIES.****Procediment General.**

Es dissol la sulfona (330) en dioxà (3 ml/mmol), s'addiciona l'amina corresponent (2.5 eq.) i la solució s'agita a 65°C durant 4 h. S'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el residu es reparteix entre AcOEt i H<sub>2</sub>O. La fase aquosa s'extrau amb AcOEt i la combinació de fases orgàniques es renta amb solució saturada d'NaCl. S'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es purifica per cromatografia flash amb sílica gel i amb hexà/AcOEt com eluent.



**7.2.53.1 SÍNTESI DE 2-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]-2-(2-MORFOLINO-6-FENIL-4-PIRIMIDINIL)ETAN-1-OL (331A).**

La reacció entre (330c) (150 mg, 0.32 mmol) i morfolina (70 µl, 0.8 mmol) segons el procediment general, dóna lloc a 115 mg (90%) de (331a) en forma de sòlid blanc de p.f.= 155-156°C.

$[\alpha]_D^{20} = -9.1^\circ$  (c = 0.54 MeOH).

TLC r.f.=0.32 (Hx/AcOEt 1:1).

IR (KBr): 3471b.a, 3394b.a., 2959m, 2924m, 2853m, 1681f, 1573f, 1556f, 1512f, 1442m, 1386m, 1366m, 1325m, 1269m, 1169m, 1116m, 1057m, 1030d, 989m, 859d, 773m, 694m.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 8.10-8.05 (m, 2H, CH arom.), 7.54-7.48 (m, 3H, CH arom.), 7.08 (s, 1H, CH), 5.75 (b.a., 1H, NH), 4.79 (b.a., 1H, CH), 4.14-3.82 (m, 10H,  $\text{CH}_2\text{OH}+4 \text{CH}_2$ ), 3.40 (b.a., 1H, OH), 1.51 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 168.3, 165.4, 161.6 (3s, C arom.), 155.9 (NCO), 137.3 (C arom.), 130.7, 128.6, 127.1, 104.3 (4s, CH arom.), 80.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 66.7 ( $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ), 65.7 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 55.9 (CH), 44.3 ( $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ), 28.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

EM m/e (%): 401( $[\text{M}+1]^+$ , 3), 400( $\text{M}^+$ , 10), 315(7), 314(36), 313(34), 284(5), 283(8), 327(10), 326(5), 296(5), 295(12), 270(16), 269(53), 225(7), 210(5), 183(5), 155(8), 128(11), 103(5), 102(7), 77(9), 59(17), 57(100), 56(8), 55(9),

**7.2.53.2 SÍNTESI DE 2-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]-2-[6-(2-FURIL)-2-PIPERIDINO-4-PIRIMIDINIL)ETAN-1-OL (331B).**

La reacció entre (330d) (150 mg, 0.33 mmol) i piperidina (83 µl, 0.82 mmol) segons el procediment general, dóna lloc a 105 mg (83%) de (331b) en forma de sòlid blanc de p.f.= 139-140°C.

$[\alpha]_D^{20} = -17.0^\circ$  (c = 0.48 MeOH).

TLC r.f.=0.48 (Hx/AcOEt 1:1).

**IR (KBr):** 3400b.a., 3275b.a, 2926m, 2852m, 1675f, 1604m, 1574f, 1539f, 1512m, 1481f, 1449m, 1386d, 1369m, 1342d, 1284f, 1256m, 1165m, 1059m, 1028d, 1012d, 989d, 944d, 855d, 757m, 700d.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.58 (dd,  $J=1.6$ ,  $J'=0.6$ , 1H, CH arom.), 7.19 (dd,  $J=3.4$ ,  $J'=0.6$ , 1H, CH arom.), 6.90 (s, 1H, CH arom.), 6.56 (dd,  $J=3.4$ ,  $J'=1.6$ , 1H, CH arom.), 5.74 (b.a., 1H, NH), 4.73 (b.a, 1H, CH), 4.07 (dd,  $J=11.1$ ,  $J'=3.9$ , 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.97 (dd,  $J=11.1$ ,  $J'=4.4$ , 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.96-3.84 (m, 4H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 3.59 (b.a., 1H, OH), 1.70-1.66 (m, 6H, 3 CH<sub>2</sub>), 1.51 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 168.0, 161.2, 156.7 (3s, C arom.), 155.9 (NCO), 152.7 (C arom.), 144.4 (CH arom.), 112.0, 111.4, 101.2 (3s, CH arom.), 79.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 65.7 (CH<sub>2</sub>OH), 55.6 (CH), 44.8 (CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 29.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.6 (2 CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>).

### 7.2.53.3 SÍNTESI DE 2-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]-2-(2-(1-AZOLANIL)-6-BENZO[d][1,3]DIOXOL-5-IL-4-PIRIMIDINIL)ETAN-1-OL (331c).

La reacció entre (330e) (154 mg, 0.30 mmol) i pirrolidina (63.5 µl, 0.75 mmol) segons el procediment general, dóna lloc a 122 mg (95%) de (331c) en forma de sòlid blanc de p.f.= 141-142°C.

**[a]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -21.4° (c = 0.42 MeOH).

**TLC** r.f.=0.54 (Hx/AcOEt 1:1).

**IR (KBr):** 3368b.a., 2961m, 2924m, 2855m, 1685f, 1561f, 1513f, 1444m, 1365d, 1341m, 1246m, 1218d, 1169m, 1036m, 931d, 812d.

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO):** 7.76-7.73 (m, 2H, CH arom.), 7.16-7.12 (m, 3H, 2 CH arom.+NH), 6.20 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 4.95-4.85 (m, 1H, OH), 4.53 (m, 1H, CH), 3.77-3.62 (m, 6H, CH<sub>2</sub>OH+CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 2.07-2.04 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.50 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (DMSO):** 170.1, 162.7, 160.0 (3s, C arom.), 155.4 (NCO), 149.3, 147.9, 131.8 (3s, C arom.), 121.3, 108.4, 106.6 (3s, CH arom.), 101.6 (OCH<sub>2</sub>O), 101.3 (CH arom.), 78.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 63.8 (CH<sub>2</sub>OH), 58.3 (CH), 46.3 (CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 28.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

**EM m/e (%):** 429([M+1]<sup>+</sup>, 1), 428(M<sup>+</sup>, 6), 355(10), 354(18), 342(27), 341(15), 325(13), 312(10), 298(22), 297(60), 283(10), 282(13), 266(15), 240(10), 147(7), 114(11), 111(11), 97(23), 96(16), 83(23), 82(15), 71(23), 70(53), 67(16), 59(61), 57(1000), 56(31), 55(58).

**b) AMINES PRIMÀRIES.****Procediment General.**

Es dissol la sulfona (**330**) en dioxà (3 ml/mmol), s'addiciona l'amina corresponent (2.5 eq.) i la solució s'agita a 80°C durant 2 dies. S'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el residu es reparteix entre AcOEt i H<sub>2</sub>O. La fase aquosa s'extrau amb AcOEt i la combinació de fases orgàniques es renta amb solució saturada d'NaCl. S'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es purifica per cromatografia flash amb sílica gel i amb hexà/AcOEt com eluent.

**7.2.53.4 SÍNTESI DE 2-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]-2-(2-BENZILAMINO-6-ETIL-4-PIRIMIDINIL)ETAN-1-OL (332A).**

La reacció entre (**330a**) (85 mg, 0.2 mmol) i benzilamina (56 µl, 0.5 mmol) segons el procediment general, dóna lloc a 47 mg (63%) de (**332a**) en forma de sòlid blanc de p.f.= 94-95°C.

[**a**]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -7.0° (c = 0.81 MeOH).

TLC r.f.=0.46 (Hx/AcOEt 1:1).

IR (KBr): 3500-3000b.a., 3428m, 3365m, 3282m, 2971m, 2932m, 1717f, 1686m, 1588f, 1567f, 1533m, 1490f, 1425d, 1386d, 1346m, 1304d, 1263m, 1211d, 1170f, 1086d, 1052m, 750d, 698d.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 7.40-7.26 (m, 5H, CH arom.), 6.52 (s, 1H, CH arom.), 5.75 (b.a., 1H, NH), 5.62 (b.a., 1H, BnNH), 4.63 (d, J=6.0, 3H, CH<sub>2</sub>Ph+CH), 3.95 (dd, J=11.1, J=4.0, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.83 (dd, J=11.1, J=4.4, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.46 (b.a., 1H, OH), 2.62 (q, J=7.6, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.49 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.26 (t, J=7.6, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 173.9, 167.5, 161.7 (3s, C arom.), 155.9 (NCO), 139.0 (C arom.), 128.5, 127.4, 127.2, 107.3 (4s, CH arom.), 79.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 65.6 (CH<sub>2</sub>OH), 55.2 (CH), 45.6 (PhCH<sub>2</sub>), 30.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 28.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 12.5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

EM m/e (%): 464(M<sup>+</sup>, 1), 390(7), 333(5), 330(6), 149(5), 129(8), 125(5), 123(5), 121(5), 111(9), 106(14), 97(20), 91(33), 85(20), 83(26), 82(13), 81(20), 73(51), 71(39), 69(46), 67(21), 60(36), 59(46), 57(100), 56(30), 55(70).

**7.2.53.5 SÍNTESI DE 2-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]-2-{6-FENIL-2-[(1S)-1-FENILETILAMINO]-4-PIRIMIDINIL}ETAN-1-OL (332B).**

La reacció entre (330c) (94 mg, 0.20 mmol) i (S)-(-)- $\alpha$ -metilbenzilamina (>98% e.e.) (64  $\mu$ l, 0.5 mmol) segons el **procediment general**, dóna lloc a 60 mg (69%) de (332b) en forma d'oli groguenc.

**TLC** r.f.=0.45 (Hx/AcOEt 1:1).

**IR (KBr):** 3400b.a., 2957m, 2924m, 2854m, 1703f, 1582f, 1555f, 1515m, 1493m, 1457m, 1368m, 1324d, 1281d, 1251d, 1216d, 1165m, 1054m, 1026d, 888m, 768m, 696m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 8.01-7.97 (m, 2H, CH arom.), 7.51-7.32 (m, 8H, CH arom.), 7.04 (s, 1H, CH arom.), 5.62 (b.a, 2H, 2 NH), 5.19 (b.a., 1H, CHPh), 4.70 (b.a., 1H, CH), 4.02 (dd,  $J=11.2$ ,  $J'=4.0$ , 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.87-3.70 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.19 (b.a., 1H, OH), [1.643 (d,  $J=6.8$ , 3H, CH<sub>3</sub>CH Diast.) + 1.639 (d,  $J=7.0$ , 3H, CH<sub>3</sub>CH Diast.)], [1.51 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Diast.) + 1.50 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Diast.)].

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** [168.4 (C arom. Diast.)+168.2 (C arom. Diast.)], 165.9 (C arom.), [161.2 (C arom. Diast.)+161.1 (C arom. Diast.)], 156.0 (NCO), [144.8 (C arom. Diast.)+144.6 (C arom. Diast.)], [137.21 (C arom. Diast.)+137.18 (C arom. Diast.)], 130.6, 128.7, 128.6, 127.1, 125.9, 105.0 (6s, CH arom.), 79.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 65.6 (CH<sub>2</sub>OH), 55.4 (CH), [51.4 (CHCH<sub>3</sub> Diast.)+51.3 (CHCH<sub>3</sub> Diast.)], [28.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Diast.)+28.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Diast.)], [23.2 (CHCH<sub>3</sub> Diast.)+22.6 (CHCH<sub>3</sub> Diast.)].

**7.2.53.6 SÍNTESI DE 2-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]-2-(6-BENZO[d][1,3]DIOXOL-5-IL-2-BENZILAMINO-4-PIRIMIDINIL)ETAN-1-OL (332C).**

La reacció entre (330e) (154 mg, 0.30 mmol) i benzilamina (82  $\mu$ l, 0.75 mmol) segons el **procediment general**, dóna lloc a 121 mg (87%) de (332b) en forma de sòlid blanc de **p.f.**= 80-81°C.

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>=** -4.3° (c = 0.46 MeOH).

**TLC** r.f.=0.49 (Hx/AcOEt 1:1).

**IR (KBr):** 3400b.a., 2956m, 2924m, 2853m, 1704f, 1558f, 1505f, 1454f, 1367m, 1309m, 1243f, 1167m, 1106d, 1039m, 930m, 810m, 732m, 699m.

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO):** 8.23-7.11 (m, 11H, CH arom.+ NH), 6.20 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 4.90 (t, *J*=5.8, 1H, BnNH), 4.66 (d, *J*=6.4, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.53-4.49 (m, 1H, CH), 3.75-3.62 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 1.49 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (DMSO):** 170.3, 162.9, 162.1 (3s, C arom.), 155.3 (NCO), 149.3, 147.9, 140.8, 131.6 (4s, C arom.), 128.4, 127.4, 126.5 (3s, CH arom.), 121.2, 108.4, 106.5, 102.5 (4s, CH arom.), 101.6 (OCH<sub>2</sub>O), 78.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 63.7 (CH<sub>2</sub>OH), 58.0 (CH), 44.3 (PhCH<sub>2</sub>), 28.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

#### 7.2.53.7 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL 4-(2-BENZILAMINO-6-ETIL-4-PIRIMIDINIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (332').

La reacció entre la sulfona (**329a**) (275 mg, 0.60 mmol) i benzilamina (130 µl, 1.2 mmol) segons el procediment general, dóna lloc a 238 mg (97%) de (**332'**) en forma d'oli groc.

[**a**]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -61.76° (c = 1.18 MeOH).

**TLC** r.f.=0.71 (Hx/AcOEt 1:1).

**IR (film):** 3400b.a., 2978m, 2934m, 2877d, 1701f, 1567f, 1533m, 1455m, 1381f, 1260m, 1206m, 1172m, 1394m, 1058m, 978d, 846m, 804d, 739m, 699m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.38-7.25 (m, 5H, CH arom.), 6.45 (s, 1H, CH arom.), 5.38 (b.a., 1H, NH), 4.85 (b.a, 1H, CH), 4.68 (d, *J*=5.8, 1H, φCH<sub>2</sub>NH), 4.28 (dd, *J*=8.9, *J'*=6.9, 1H, CH<sub>2</sub>O), 4.04 (b.a., 1H, CH<sub>2</sub>O), 2.63 (q, *J*=7.6, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.77-1.31 (m, 15H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> + C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.27 (t, *J*=7.6, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>)\*:** 173.0 (C arom.), (170.3+169.5, C arom.), 162.2 (C arom.), 151.8 (NCO), 139.6 (C arom.), 128.5, 128.4, 127.5, 127.0, 126.9, 105.3 (6s, CH arom.), (94.8+94.3, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), (80.5+79.8, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), (68.9+68.5, CH<sub>2</sub>O), 61.9 (CH), 45.4 (PhCH<sub>2</sub>), 30.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 28.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), (26.6+25.5, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), (24.7+23.8, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 12.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),.

\* Molts grups de senyals estan desdoblats donada la presència a temperatura ambient de 2 rotàmers (entre parèntesi els dos desplaçaments). La temperatura de coalescència en benzè com a dissolvent està entre 60-70°C.

#### c) AMONÍAC EN DIOXÀ.

**Procediment General.**

S'introdueix la sulfona (**330**) en un reactor a pressió i s'afegeix una solució d'amoniac en dioxà 0.5 M (5 eq.). Es tanca el reactor i s'escalfa durant 24 h a 110°C. S'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el residu es reparteix entre AcOEt i H<sub>2</sub>O. La fase aquosa s'extrau amb AcOEt i la combinació de fases orgàniques es renta amb solució saturada d'NaCl, s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es purifica per cromatografia flash amb sílica gel i amb hexà/AcOEt com eluent.

**7.2.53.8 SÍNTESI DE 2-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]-2-(2-AMINO-6-FENIL-4-PIRIMIDINIL)ETAN-1-OL (333A).**

La reacció entre (**330c**) (175 mg, 0.37 mmol) i amoniac en dioxà (4 ml, 1.87 mmol) segons el **procediment general**, dona lloc a 72 mg (59%) de (**333a**) en forma de sòlid blanc de **p.f.**= 158-159°C.

**[a]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -0.0° (c = 0.32 MeOH).

**TLC** r.f.=0.44 ((Hx/AcOEt 1:1)x2).

**IR (KBr):** 3384b.a., 3330m, 3210m, 3040d, 2970d, 2927m, 2853d, 1695f, 1643f, 1560f, 1464m, 1451m, 1417d, 1382d, 1365m, 1331m, 1296m, 1250d, 1227d, 1164m, 1051m, 1021d, 773m, 700m.

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO):** 8.03-8.02 (m, 2H, CH arom.), 7.54-7.51 (m, 3H, CH arom.), 7.13 (s, 1H, CH arom.), 7.04 (d, J=7.8, 1H, NH), 6.67 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.86 (t, J=5.6, 1H, OH), 4.42 (b.a., 1H, CH), 3.72-3.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 1.41 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (DMSO):** 170.8, 164.0, 163.5 (3s, C arom.), 155.3 (NCO), 137.4 (C arom.), 130.4, 128.8, 126.7, 103.0 (4s, CH arom.), 78.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 63.6 (CH<sub>2</sub>OH), 58.1 (CH), 28.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**EM m/e (%):** 331([M+1]<sup>+</sup>, 2), 300(60), 299(45), 257(51), 245(36), 244(211), 243(176), 225(43), 213(27), 212(56), 211(31), 200(111), 199(450), 172(24), 171(66), 170(80), 158(33), 144(27), 130(25), 128(67), 104(44), 130(43), 102(101), 101(33), 77(89), 76(29), 59(123), 58(52), 57(1000), 56(36).

**AE:** Calculat per C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: C 68.80% H 6.71% N 16.96%  
Experimental: C 61.85% H 6.76% N 16.21%

**7.2.53.9 SÍNTESI DE 2-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]-2-(2-AMINO-6-(2-FURIL)-4-PIRIMIDINIL)ETAN-1-OL (333B).**

La reacció entre (330d) (175 mg, 0.38 mmol) i amoníac en dioxà (4 ml, 1.9 mmol) segons el procediment general, dóna lloc a 66 mg (54%) de (333b) en forma de sòlid blanc de **p.f.**= 195-196°C.

**[a]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -0.0° (c = 0.37 MeOH).

**TLC** r.f.=0.41 (AcOEt).

**IR (KBr):** 3400b.a., 3345b.a., 3221b.a., 2956m, 2925m, 2853m, 1688f, 1647m, 1603m, 1566f, 1492d, 1462m, 1397d, 1368m, 1322d, 1299m, 1246d, 1222d, 1166m, 1081d, 1049m, 1011m, 752m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.61 (dd, *J*=1.8, *J'*=0.6, 1H, *CH* arom.), 7.19 (dd, *J*=3.4, *J'*=0.6, 1H, *CH* arom.), 7.06 (s, 1H, *CH* arom.), 6.58 (dd, *J*=3.4, *J'*=1.8, 1H, *CH* arom.), 5.83 (b.a., 1H, *NH*), 5.14 (b.a., 1H, *NH*<sub>2</sub>), 4.74 (b.a., 1H, *CH*), 4.03 (dd, *J*=11.2, *J'*=4.2, 1H, *CH*<sub>2</sub>OH), 3.92 (dd, *J*=11.2, *J'*=4.4, 1H, *CH*<sub>2</sub>OH), 1.51 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 171.3, 163.7, 156.1 (3s, *C* arom.), 155.7 (NCO), 152.5 (*C* arom.), 145.6, 112.8, 111.4, 101.3 (4s, *CH* arom.), 78.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 63.8 (CH<sub>2</sub>OH), 58.5 (CH), 28.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**7.2.53.10 SÍNTESI DE 2-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]-2-(2-AMINO-6-BENZO[*d*][1,3]DIOXOL-5-IL-4-PIRIMIDINIL)ETAN-1-OL (333C).**

La reacció entre (330e) (100 mg, 0.19 mmol) i amoníac en dioxà (1.94 ml, 1.0 mmol) segons el procediment general, dóna lloc a 46 mg (63%) de (333c) en forma de sòlid blanc de **p.f.**= 167-168°C.

**[a]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -0.0° (c = 0.21 MeOH).

**TLC** r.f.=0.35 ((Hx/AcOEt 1:1)x2).

**IR (KBr):** 3400b.a., 3328b.a., 3197b.a., 3030b.a., 2957m, 2924f, 2853m, 1693f, 1644m, 1563f, 1502m, 1452m, 1383m, 1296d, 1248m, 1166m, 1079d, 1046m, 933d, 871d, 811m, 735d, 669d.

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO):** 7.78-7.66 (m, 2H, CH arom.), 7.13 (m, 2H, CH arom.), 7.05 (d,  $J=8.2$ , 1H, NH), 6.67 (b.a., 2H, NH<sub>2</sub>), 6.20 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 4.92 (t,  $J=5.8$ , 1H, OH), 4.51-4.48 (m, 1H, CH), 3.78-3.61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 1.49 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (DMSO):** 170.5, 163.4, 163.3 (3s, C arom.), 155.3 (NCO), 149.3, 147.9, 131.6 (3s, C arom.), 121.2, 108.4, 106.5, 102.5 (4s, CH arom.), 101.6 (OCH<sub>2</sub>O), 78.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 63.7 (CH<sub>2</sub>OH), 58.0 (CH), 28.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**EM m/e (%):** 374(M<sup>+</sup>, 1), 300(10), 288(9), 287(8), 256(8), 255(8), 244(6), 243(22), 215(8), 214(6), 146(5), 114(6), 93(5), 81(7), 69(17), 63(5), 59(100), 57(56), 55(6).

#### **7.2.54 SÍNTESI D'N1-(terc-BUTOXICARBONIL)-3-BENZILSULFONIL-5-(2-FURIL)BENZAMIDA (338B).**

Sobre una solució de 104 mg (0.23 mmol) de **(330d)** en 0.9 ml de DMSO s'addicionen 95 mg (0.34 mmol) d'IBX. S'agita 12 h a t.a., es dilueix amb 4 ml d'H<sub>2</sub>O i s'extrau amb 3 x 10 ml d'AcOEt. La combinació de fases orgàniques es renta amb 2 ml de solució saturada d'NaCl, s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es purifica per cromatografia flash amb sílica gel i amb hexà/AcOEt com eluent, obtenint-se 41 mg (41%) del compost **(338b)** en forma de sòlid groc de **p.f.**= 160-161°C.

**TLC** r.f.=0.77 (Hx/AcOEt 1:1).

**IR (KBr):** 3429b.a., 3380m, 3112d, 3065d, 2979d, 2925m, 2853d, 1780f, 1734d, 1723d, 1703d, 1597m, 1493f, 1401d, 1370d, 1326m, 1299d, 1260m, 1135f, 1024d, 987d, 966d, 924d, 847d, 761m, 697d, 654d, 630m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 9.52 (s.a., 1H, NH), 8.54 (s, 1H, CH pirimidina), 7.81 (d,  $J=0.8$ , 1H, CH furil), 7.62 (d,  $J=3.4$ , 1H, CH furil), 7.43-7.35 (m, 5H, CH arom.), 6.75 (dd,  $J=3.5$ ,  $J'=1.7$ , 1H, CH furil), 4.90 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.60 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 164.6, 159.5, 158.7 (3s, C arom.), 157.3 (NCO), 149.8, 148.7 (2s, C arom.), 147.9 (CH arom.), 131.2, 129.1, 128.9 (3s, CH arom.), 126.5 (C arom.), 117.1, 114.6, 113.7 (3s, CH arom.), 83.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 57.8 (SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 28.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).



### 7.2.55 N-PROTECCIÓ D'L-SERINA.

#### 7.2.55.1 SÍNTESI D'N-BOC-L-SERINA (349A).

Una solució de 9.97 g (45.6 mmol eq) de (BOC)<sub>2</sub>O en dioxà (1 ml/mmol) s'addiciona sobre una solució de 4 g (38 mmol) d'L-serina en NaOH 1N (2 ml/mmol) a 0°C. L'emulsió resultant s'agita vigorosament a 0°C durant 30 min i a t.a. durant 12 h. La barreja es concentra a T<35°C fins la meitat del volum inicial, es refreda fins 0°C i s'acidul·la amb HCl 3 N fins pH=2-3. La suspensió resultant s'extrau amb 3x3 ml/mmol d'AcOEt, s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 6.54 g (84%) de (349a) en forma d'oli viscosos que s'utilitzen sense major purificació en el següent pas de reacció.

**TLC** r.f.=0.65 n-BuOH/H<sub>2</sub>O/AcOH (8:1:1). Revelador: solució KMnO<sub>4</sub>.

**IR (film):** 3355b.a., 2979m, 2936m, 1693f, 1517m, 1477d, 147d, 1395m, 1369m, 1340d, 1282d, 1250m, 1164f, 1061m, 1031d, 850d, 779d, 753d.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 6.66 (b.a., 1H, COOH), 5.82 (b.a., 1H, NH), 4.40 (b.a., 1H, CH), 4.15-4.07 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.91-3.87 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 1.49 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 173.8 (COOH), 156.2 (NCO), 80.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 62.7 (CH<sub>2</sub>OH), 55.4 (CH), 28.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

#### 7.2.55.2 SÍNTESI D'N-CBZ-L-SERINA (349B).

Sobre una solució de 10.5 g (100 mmol) d'L-serina en NaHCO<sub>3</sub> 1M (400 ml) a temperatura ambient, s'afegeix amb una forta agitació, 24.0 g (140 mmol) de cloroformat de benzil. Després de 12 hores d'agitació, s'extrau amb èter dietílic (2x0.5 ml/mmol), es refreda a 0°C i s'acidul·la amb HCl (c). El cru s'extrau amb AcOEt (3x300 ml/mmol), la reunió de fases orgàniques s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. La massa cristal·lina resultant es tritura amb èter etílic obtenint-se 21.5 g (90%) del compost (349b) en forma de sòlid blanc cristal·lí de p.f.= 118-119°C.

**TLC** r.f.=0.37 CHCl<sub>3</sub>/MeOH/AcOH (90:8:2).

**IR (KBr):** 13346b.a, 3336m, 3318m, 3212b.a, 1474m, 1689f, 1533m, 1399d, 1348d, 1305m, 1246m, 1206d, 1059m, 1028m, 749m, 730m, 696m.

**<sup>1</sup>H-RMN (Acetona-*d*<sub>6</sub>):** 7.46 (b.a., 5H, *H* arom.), 7.36 (b.a., 1H, *NH*), 5.15 (s, 2H,  $\phi$ CH<sub>2</sub>), 4.23-4.17 (m, 1H, *CH*), 3.80 (d, *J*=4.4, 2H, CH<sub>2</sub>OH).

**<sup>13</sup>C-RMN (Acetona-*d*<sub>6</sub>):** 172.4 (COOH), 156.3 (NCO), 137.2 (*C* arom.), 128.6, 128.3, 128.1 (3s, *CH* arom.), 65.8 ( $\phi$ CH<sub>2</sub>), 61.7 (CH<sub>2</sub>OH), 56.9 (*CH*).

### 7.2.55.3 SÍNTESI D'*N*-FMOC-L-SERINA (349C).

Es dissolen 2.55 g (24.3 mmol) d'*L*-serina i 3.32 g (26.8 mmol) d'Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O, en H<sub>2</sub>O (30 ml) i es gotegen sobre una solució agitada a 0°C de 8.59 g (25.5 mmol) d'Fmoc-succinimida en dioxà (55 ml). La solució es deixa evolucionar fins temperatura ambient i després de 36 hores s'aboca sobre H<sub>2</sub>O (50 ml). La solució s'extrau amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x50 ml), la combinació de fases orgàniques s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es recristal·litza de cloroform, donant 7.86 g (94%) del compost (349c) en forma de sòlid blanc de **p.f.**= 74-86°C.

**TLC** r.f.=0.42 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH/H<sub>2</sub>O/AcOH 62:25:4:3).

**IR (KBr):** 3500-2500b.a, 3392b.a, 3327b.a, 3064d, 3043d, 3023d, 2953m, 1740m, 1670f, 1536m, 1447m, 1402d, 1340m, 1259m, 1223m, 1087m, 1054m, 977d, 755m, 737m.

**<sup>1</sup>H-RMN (Acetona-*d*<sub>6</sub>):** 8.40 (s, 1H, *H* arom.), 7.98 (d, *J*=7.0, 1H, *H* arom.), 7.84 (d, *J*=6.6, 1H, *H* arom.), 7.55-7.39 (m, 5H, *H* arom.), 6.99 (b.a., 1H, *NH*), 4.39-4.16 (m, 4H, CHCH<sub>2</sub>OCO + CHNH), 3.80 (d, *J*=4.4, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.5 (b.a., 1H, CH<sub>2</sub>OH).

**<sup>13</sup>C-RMN (Acetona-*d*<sub>6</sub>):** 172.3 (COOH), 156.2 (NCO), 143.9, 140.8 (2s, *C* arom.), 127.7, 127.2, 125.4, 120.2 (4s, *CH* arom.), 65.8 (CH<sub>2</sub>OCO), 61.5 (CH<sub>2</sub>OH), 56.8 (CHCOOH), 46.8 (*CH*).

### 7.2.55.4 SÍNTESI D'*N*-FTALOIL-L-SERINA (349D).

Una solució de 2.1 g (20 mmol) d'*L*-serina, 4.52 g (20 mmol) d'*N*-etoxicarbonilftalimida i 4 ml (1.4 eq) de trietilamina en THF anhidre (40 ml) es reflueixen durant 24 hores. Es refreda a temperatura ambient, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es dissol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i s'extrau amb solució aquosa de NaHCO<sub>3</sub> al 10%. La reunió de fases aquoses s'acidul·la amb HCl 3N fins pH=2 i s'extrau amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La reunió de fases orgàniques es renta amb H<sub>2</sub>O,

s'asseca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu que s'obté es purifica per cromatografia flash amb  $\text{SiO}_2$  i amb hexà/AcOEt com eluents, obtenint-se 3.2 g (68%) del compost (**349d**) en forma de sòlid blanc de **p.f.**= 117-119°C.

**TLC** r.f.=0.56 ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{AcOH}$  62:25:4:3).

**IR (KBr):** 3511m, 3377b.a., 3295b.a., 2981m, 2943m, 2920m, 1756f, 1692f, 1602d, 1471d, 1393f, 1338m, 1290d, 1254d, 1220m, 1191m, 1109m, 1066m, 1017d, 987m, 911d, 882d, 748d, 721m.

**$^1\text{H}$ -RMN (Acetona- $d_6$ ):** 7.99 (b.a., 4H, *H* arom.), 5.00-4.97 (m, 1H, *CH*), 4.27-4.13 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (Acetona- $d_6$ ):** 169.1 ( $\text{COOH}$ ), 167.6 ( $\text{N}(\text{CO})_2$ ), 138.7 (*CH* arom.), 131.5 (*C* arom.), 123.4 (*CH* arom.), 58.1 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 54.4 (*CH*).

### **7.2.56 SÍNTESI DE 3-METIL-3-HIDROXIMETILOXETÀ (353).**

Una barreja de 1,1,1-tris(hidroximetil)età (12 g, 0.1 mol), carbonat de dietil (12.1 ml, 0.1 mol) i KOH (0.1 g en 0.5 ml d'EtOH absolut) es reflueix sota argó duran 1 h. Es destil·la l'EtOH a pressió atmosfèrica i posteriorment el residu a pressió reduïda (p.eb=120°C, 24 mmHg), obtenint-se 7.61 g (75%) del compost (**353**) en forma d'oli incolor.

**IR (film):** 3401b.a., 2958f, 2935m, 2874f, 1658m, 1453m, 1384m, 1322d, 1291d, 1263m, 1182d, 1146m, 1048f, 968f, 932d, 830m, 682m, 648d, 615d.

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):** 4.55 (d,  $J=5.8$ , 2H,  $(\text{CH}_2)_2\text{O}$ ), 4.42 (d,  $J=5.8$ , 2H,  $(\text{CH}_2)_2\text{O}$ ), 3.73 (d,  $J=4.6$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.31 (b.a., 1H, *OH*), 1.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

### **7.2.57 SÍNTESI D'L-SERINA N-O-PROTEGIDA.**

#### **7.2.57.1 SÍNTESI D'L-SERINA N-PROTEGIDA O-ALQUILADA (354).**

#### **Procediment general**

Sobre una suspensió d'NaH (2.2 eq) en DMF anhidre (2.5 ml/mmol) a 0°C s'addiciona una solució d'L-serina *N*-protegida (**349**) en DMF anhidre (5 ml/mmol). Després de 45 min es gotegen 1.1 eq de bromur de benzil i la solució s'agita a t.a. 5 h. S'elimina el dissolvent a pressió reduïda a  $T < 40^{\circ}\text{C}$  i el residu es dissol en 5 ml/mmol d' $\text{H}_2\text{O}$ . La solució s'extrau amb èter etílic (2x2 ml/mmol) i la fase aquosa resultant es refreda a 0°C. Amb un bona agitació, s'acidul-la amb HCl 3N fins pH=2-3. S'extrau amb AcOEt (5x2 ml/mmol) i la fase orgànica es renta amb  $\text{H}_2\text{O}$  i s'asseca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidre. Es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda, donant un oli que es pot utilitzar directament en el següent pas de reacció. Si interessa, es pot purificar per cromatografia flash o bé dissolent-lo en èter etílic (3 ml/mmol) i afegint 90 mg/mmol de ciclohexilamina. La sal de ciclohexilamoni precipitada es filtra, es renta amb èter etílic i es recristal·litza d'AcOEt.

#### 7.2.57.1.1 SÍNTESI D'*N*-BOC-*O*-BENZIL-L-SERINA (354A).

La reacció entre 2.56 g (10.7 mmol) de (**349a**) i 1.42 ml (11.8 mmol) de bromur de benzil segons el **procediment general**, porta a l'obtenció de 2.54 g (55%) de la sal de ciclohexilamoni de (**354a**) (després de recristal·lització d'AcOEt) en forma de sòlid blanc de **p.f.**=158-159°C.

**TLC** r.f.=0.59  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{AcOH}$  (90:8:2). Revelador: solució de  $\text{KMnO}_4$ .

**IR (KBr):** 3443m, 3500-2500b.a., 2974m, 2939f, 2861m, 2721d, 2659d, 2623d, 2569d, 1713f, 1628f, 1570f, 1491f, 1453d, 1410m, 1385m, 1367d, 1311d, 1265m, 1246m, 1224m, 1163f, 1128m, 1106m, 1061m, 1036m, 852d, 780d, 736m, 698m, 655m.

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):** 7.35-7.24 (m, 6H,  $\phi\text{CH}_2+\text{COOH}$ ), 5.55 (d.a.,  $J=6.6$ , 1H, NH), 4.55 (d,  $J=1.4$ , 2H,  $\phi\text{CH}_2$ ), 4.13-4.10 (m, 1H, CHN), 3.91 (dd,  $J=9.2$ ,  $J=3.5$ , 1H, CHHO), 3.80 (dd,  $J=9.2$ ,  $J=3.2$ , 1H, CHHO), 2.92-2.79 (m, 1H,  $\text{CHNH}_3^+$ ), 2.00-1.94 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.71-1.21 (m, 8H, 4  $\text{CH}_2$ ), 1.46 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):** 175.7 (COOH), 155.5 (NCO), 138.3 (C arom.), 128.3, 127.5 (2s, CH arom.), 78.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 71.2 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 56.2 (CH), 50.1 ( $\text{CHNH}_3^+$ ), 31.0 ( $\text{CH}_2$ ), 28.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 24.8 ( $\text{CH}_2$ ), 24.4 ( $\text{CH}_2$ ).

#### 7.2.57.1.2 SÍNTESI D'*N*-CBZ-*O*-BENZIL-L-SERINA (354B).

La reacció entre 1.195 g (5 mmol) de **(349b)** i 0.67 ml (5.5 mmol) de bromur de benzil segons el **procediment general**, porta a l'obtenció de 943 mg (54%) del compost **(354b)** en forma d'oli groguenc després de purificació per cromatografia flash amb SiO<sub>2</sub> i AcOEt/hexà com eluents.

**TLC** r.f.=0.63 CHCl<sub>3</sub>/MeOH/AcOH (90:8:2). Revelador: solució de KMnO<sub>4</sub>.

**IR (KBr):** 3428b.a, 3318b.a., 3065m, 3033m, 2942m, 2876m, 1723f, 1717f, 1517m, 1498m, 1435m, 1417m, 1339m, 1283d, 1239d, 1212f, 1106m, 1069m, 1027m, 737f, 697f.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.40-7.28 (m, 10H, *H* arom.), 7.00 (b.a., 1H, COOH), 5.70 (d.a., *J*=8.4, 1H, NH), 5.17 (s, 2H, φCH<sub>2</sub>OCO), 4.61-4.57 (m, 1H, CH), 4.57 (s, 2H, φCH<sub>2</sub>O), 4.00 (dd, *J*=9.4, *J'*=2.9, 2H, CHHOBn), 3.77 (dd, *J*=9.4, *J'*=3.5, 2H, CHHOBn).

#### 7.2.57.2 SÍNTESI D'L-SERINA N-PROTEGIDA O-SILILADA (355).

##### Procediment general.

Es dissol serina *N*-protegida **(349)** en DMF anhidre i s'addiciona TBDMSCl (4 eq) i imidazole (8 eq). S'agita a 40°C sota nitrogen fins que per TLC es comprova la desaparició total del producte de partida. S'elimina la DMF a pressió reduïda, s'afegeix HCl al 5% i s'extrau amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La reunió de les fases orgàniques es renta amb solució saturada d'NaCl, s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El producte es purifica per cromatografia flash amb SiO<sub>2</sub> i hexà/AcOEt com eluents.

##### 7.2.57.2.1 SÍNTESI D'N-CBZ-O-terc-BUTILDIMETILSILIL-L-SERINA (355A).

La reacció entre **(349b)** (120 mg, 0.5 mmol), TBDMSCl (300 mg, 2 mmol) i imidazole (272 mg, 4 mmol) segons el **procediment general**, porta a l'obtenció de 140 mg (79%) de **(355a)** en forma de sòlid blanc de **p.f.**= 84-85°C.

**TLC** r.f.=0.28 CHCl<sub>3</sub>/MeOH/AcOH (90:8:2).

**IR (KBr):** 3406m, 3068b.a., 2956m, 2931m, 2885m, 2858m, 1759f, 1739f, 1684f, 1530f, 1463m, 1412m, 1365d, 1324m, 1250f, 1200f, 1103m, 1068m, 963m, 833f, 749m, 695m, 620m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.47-7.40 (m, 5H, *H* arom.), 5.63 (d, *J*=8.0, 1H, *NH*), 5.5-4.8 (b.a., 1H, *COOH*), 5.18 (s, 2H,  $\phi$ CH<sub>2</sub>), 4.51-4.47 (m, 1H, *CH*), 4.09 (dd, *J*=10.0, *J'*=2.0, 1H, CH<sub>2</sub>OSi), 3.89 (dd, *J*=10.0, *J'*=4.0, 1H, CH<sub>2</sub>OSi), 0.90 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.09 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 175.2 (*COOH*), 156.1 (*NCO*), 136.1 (*C* arom.), 128.5, 128.2, 128.1 (3s, *CH* arom.), 67.2 ( $\phi$ CH<sub>2</sub>), 63.3 (CH<sub>2</sub>OSi), 55.7 (*CH*), 25.6 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.2 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.61 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

#### 7.2.57.2.2 SÍNTESI D'N-9-FMOC-O-*terc*-BUTILDIMETILSILIL-L-SERINA (355B).

La reacció entre (**349c**) (327 mg, 1 mmol), TBDMSCl (603 mg, 4 mmol) i imidazole (545 mg, 8 mmol) segons el **procediment general**, va conduir a l'obtenció de 200 mg (45%) de (**355b**) en forma d'oli transparent.

**TLC** r.f.=0.61 CHCl<sub>3</sub>/MeOH/AcOH (90:8:2).

**IR (film):** 3500-2500b.a., 3440b.a., 3332b.a., 3067d, 2954f, 2928f, 2856f, 1722f, 1668f, 1512m, 1467m, 1449m, 1414m, 1385m, 1337m, 1254f, 1209m, 1109f, 1082m, 1059m, 1007d, 979d, 938d, 835f, 778m, 760m, 739f, 668d, 620d.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.81 (d, *J*=7.2, 2H, *H* arom.), 7.64 (b.a., 2H, *H* arom.), 7.48-7.30 (m, 4H, *H* arom.), 7.00 (b.a., 1H, *COOH*), 5.68 (d, *J*=8.4, 1H, *NH*), 4.48-4.38 (m, 3H, CHCH<sub>2</sub>OCO + CHNH), 4.31 (d, *J*=7.0, 1H, CHCH<sub>2</sub>OCO), 4.25-4.17 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OSi), 3.94-3.91 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OSi), 0.95 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.122 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 175.0 (*COOH*), 156.0 (*NCO*), 143.8, 141.3 (2s, *C* arom.), 127.7, 127.0, 125.1, 119.9 (4s, *CH* arom.), 67.3 (CH<sub>2</sub>OCO), 63.3 (CH<sub>2</sub>OSi), 55.7 (*CH*), 47.1 (CHCH<sub>2</sub>OCO), 25.7 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.2 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.6 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

#### 7.2.57.2.3 SÍNTESI D'N-FTALOIL-O-*terc*-BUTILDIMETILSILIL-L-SERINA (355C).

La reacció entre (**349d**) (235 mg, 1 mmol), TBDMSCl (603 mg, 4 mmol) i imidazole (545 mg, 8 mmol) segons el **procediment general** va conduir a l'obtenció de 329 mg (94%) de (**355c**) en forma d'oli transparent.

**TLC** r.f.=0.53 CHCl<sub>3</sub>/MeOH/AcOH (90:8:2).

**IR (film):** 3600-2500b.a., 2955m, 2930m, 2894d, 2858m, 1716f, 1652m, 1470m, 1392f, 1290d, 1258f, 1217d, 1139d, 1109m, 1038m, 1007d, 960d, 870d, 837f, 778m, 721f, 669m, 638d.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.93-7.87 (m, 2H, *H* arom.), 7.81-7.75 (m, 2H, *H* arom.), 6.67 (b.a., 1H, COOH), 5.12 (dd, *J*=10.0, *J'*=6.0, 1H, CH), 4.39-4.22 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OSi), 0.80 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.06 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -0.015 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 171.6 (COOH), 167.5 (N(CO)<sub>2</sub>), 134.2 (CH arom.), 131.8 (C arom.), 123.5 (CH arom.), 59.6 (CH<sub>2</sub>OSi), 53.3 (CH), 25.5 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.9 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.59 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

### **7.2.58 SÍNTESI DE 3-METIL-3-(TOLUENSULFONILOXIMETIL)OXETÀ (361).**

Es dissolen 5.7 g (30 mmol) de clorur de tosíl en piridina seca (40 ml) i s'addicionen lentament 2.04 g (20 mmol) de 3-metil-3-hidroximetiloxetà (**353**). La solució resultant s'agita 1.5 h sota argó. S'addicionen 40 g de gel picat i la barreja s'agita molt vigorosament durant 0.5 h. El precipitat blanc resultant es filtra, es renta amb H<sub>2</sub>O freda i s'asseca sota alt buit per tal de donar 4.91 g (92%) del tosilat (**361**) en forma de sòlid blanc de **p.f.**= 49-51°C.

**TLC** r.f.=0.42 (Hx/AcOEt 3:2).

**IR (KBr):** 2959m, 1874m, 1597m, 1462m, 1360f, 1295m, 1189f, 1097m, 986f, 941d, 837f, 810m, 666m, 560f, 526d.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.85 (d, *J*=8.2, 2H, H arom.), 7.40 (d, *J*=8.4, 2H, H arom.), 4.39 (s, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 4.15 (s, 2H, SO<sub>s</sub>OCH<sub>2</sub>), 2.5 (CH<sub>3</sub>φ), 1.34 (CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 145, 132.5 (C arom.), 129.9, 127.8 (CH arom.), 78.8 (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O, 74.2 (SO<sub>s</sub>OCH<sub>2</sub>), 39.1 (C quat. oxetà), 21.5 (CH<sub>3</sub>φ), 20.5 (CH<sub>3</sub>).

### **7.2.59 SÍNTESI DE SERINATS OXETÀNICS N-PROTEGITS.**

#### **Procediment A**

La serina *N*-protegida corresponent (**349**) es dissol en H<sub>2</sub>O i s'addiciona Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.6 eq). L'excés d'H<sub>2</sub>O s'elimina a pressió reduïda i l'oli resultant es liofilitza durant 12-24 hores. El

residu sòlid se suspèn en DMF anhidre (7.5 ml/mmol), s'addiciona (**361**) (1.05 eq) i NaI (0.2 eq) i s'agita sota argó durant 48 h. La DMF s'elimina a pressió reduïda, el residu es dissol en AcOEt (12.8 ml/mmol) i H<sub>2</sub>O (4.3 ml/mmol) i s'extrau amb solució aquosa de NaHCO<sub>3</sub> al 10% (2x2.1 ml/mmol) i solució saturada d'NaCl (1x2.1 ml/mmol). La fase orgànica s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es purifica per cromatografia flash amb SiO<sub>2</sub> i amb hexà/AcOEt com eluents.

### Procediment B

La serina *N,O*-protegida corresponent (**354**) ó (**355**) es dissol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre (3 ml/mmol) i es goteja sobre una solució de 3-metil-3-hidroximetiloxetà (**353**) (1.5 eq), 4-DMAP (0.05 eq) i DCC (ó CME-CDI) (1.5 eq) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre (2 ml/mmol) a 0°C. La solució s'agita durant 12 h a t.a. sota argó i es filtra per eliminar l'excés de DCU. Es renta amb solució saturada d'NH<sub>4</sub>Cl (3 ml/mmol), amb solució saturada d'NaHCO<sub>3</sub> (3 ml/mmol), s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda.

En el cas dels èters benzílics (**354**), el residu es purifica per cromatografia flash amb SiO<sub>2</sub> i amb hexà/AcOEt com eluents. El producte final purificat, es dissol en MeOH anhidre (3 ml/mmol) i s'agita en un bany de gel fins 0°C. S'addiciona tot de cop un 10% en pes de Pd/C i s'agita 12 h sota atmosfera d'hidrogen. Es filtra sobre Celite®, s'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el residu que s'obté s'utilitza sense major purificació en el següent pas de reacció.

En el cas dels èters de silici (**355**), el residu no es purifica i es dissol directament en una barreja AcOH:THF:H<sub>2</sub>O (3:1:1). S'agita a 50°C fins desaparició total del producte de partida (24-48 h), s'afegeix AcOEt (10 ml/mmol) i es renta amb H<sub>2</sub>O (3x3 ml/mmol). S'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es purifica per cromatografia flash amb SiO<sub>2</sub> i amb hexà/AcOEt com eluents.

#### 7.2.59.1 SÍNTESI D'*N-terc*-BUTOXICARBONIL-L-SERINAT DE 3-METIL-3-OXETANILMETIL (**343A**).

- a) La reacció entre 6.78 g (33.06 mmol) de (**349a**) i 8.81 g (34.4 mmol) de (**361**) segons el **procediment A**, porta a l'obtenció de 5.9 g (58%) de (**343a**) en forma d'oli incolor.
- b) La reacció entre 295 mg (1 mmol) de (**354a**), 158 mg (1.5 mmol) de 3-metil-3-hidroximetiloxetà (**353**) i DCC i la posterior desprotecció amb hidrogen i Pd/C segons el **procediment B**, porta a l'obtenció de 168 mg (58%) de (**343a**) en forma d'oli incolor viscos.



$[\alpha]_D^{20} = -14.9^\circ$  (c = 1.00 AcOEt).

**TLC** r.f.=0.35 (Hx/AcOEt 1:3).

**IR (film):** 3420b.a., 2972m, 2937m, 2879m, 1747f, 1715f, 1514m, 1459m, 1393m, 1367m, 1289m, 1250m, 1164f, 1061m, 1030m, 981m, 929d, 855d, 835m, 780d, 760d.

**$^1\text{H-RMN (CDCl}_3\text{):$**  5.57 (d,  $J=7.4$ , 1H, NH), 4.60-4.44 (m, 6H), 4.19-3.89 (m, 3H), 3.16 (b.a., 1H, OH), 1.48 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C-RMN (CDCl}_3\text{):$**  171.0 (COO), 155.7 (NCO), 80.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.4 ((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 68.9 (COOCH<sub>2</sub>), 63.3 (CH<sub>2</sub>OH), 55.9 (CH), 39.5 (CCH<sub>3</sub>), 28.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 20.8 (CCH<sub>3</sub>).

### 7.2.59.2 SÍNTESI D'*N*-BENZILOXICARBONIL-*L*-SERINAT DE 3-METIL-3-OXETANILMETIL (343b).

a) La reacció entre 10.9 g (45.61 mmol) de **(349b)** i 12.26 g (47.89 mmol) de **(361)** segons el **procediment A** porta a l'obtenció de 11.9 g (81%) de **(343b)** en forma de sòlid blanc de **p.f.**= 49-50°C.

b) La reacció entre 353 mg (1 mmol) de **(355a)**, 158 mg (1.5 mmol) de 3-metil-3-hidroximetiloxetà **(353)** i CME-CDI i la posterior desprotecció amb hidrogen i Pd/C segons el **procediment B**, porta a l'obtenció de 195 mg (40%) de **(343b)** en forma d'oli incolor viscos.

$[\alpha]_D^{20} = -10.21^\circ$  (c = 1.06 AcOEt).

**TLC** r.f.=0.42 (Hx/AcOEt 1:3).

**IR (KBr):** 3400b.a., 2963m, 2879m, 1723f, 1531m, 1455m, 1395m, 1380m, 1340m, 1268m, 1214f, 1196f, 1062f, 979m, 918d, 843d, 776d, 741m, 699m.

**$^1\text{H-RMN (CDCl}_3\text{):$**  7.39 (b.a., 5H, *H* arom.), 5.82 (b.a., 1H, NH), 5.17 (s, 2H,  $\phi\text{CH}_2$ ), 4.57-4.40 (m, 6H, 3 CH<sub>2</sub> éster), 4.21-3.96 (m, 3H, CH + CH<sub>2</sub>OH), 2.95 (b.a., 1H, OH), 1.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C-RMN (CDCl}_3\text{):$**  170.7 (COO), 156.2 (NCO), 136.1 (C arom.), 128.5, 128.2, 128.1 (3s, CH arom.), 79.4 ((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 68.9 (COOCH<sub>2</sub> éster), 67.1 ( $\phi\text{CH}_2$ ), 63.2 (CH<sub>2</sub>OH), 56.3 (CH), 39.5 (CCH<sub>3</sub>), 20.7 (CCH<sub>3</sub>).

### 7.2.59.3 SÍNTESI D'*N*-(9-FLUORENILMETOXCARBONIL)-*L*-SERINAT DE 3-METIL-3-OXETANILMETIL (343C).

- a) La reacció entre 1.64 g (5.0 mmol) de **(349c)** i 1.35 g (5.25 mmol) de **(361)** segons el **procediment A** porta a l'obtenció de 1.09 g (53%) de **(343c)** en forma de sòlid blanc de **p.f.**= 97-99°C.
- b) La reacció entre 175 mg (0.39 mmol) de **(355b)**, 61 mg (0.59 mmol) de 3-metil-3-hidroximetiloxetà (**353**) i CME-CDI i la posterior desprotecció amb AcOH:THF:H<sub>2</sub>O (3:1:1) segons el **procediment B** porta a l'obtenció de 60 mg (37%) de **(343c)** en forma d'oli incolor molt viscos.

**[a]<sub>D</sub><sup>20</sup>**= -6.2° (c = 1.03 AcOEt).

**TLC** r.f.=0.47 (Hx/AcOEt 1:3).

**IR (film):** 3466b.a., 3384f, 2960m, 2872m, 1755f, 1677f, 1540f, 1451m, 1383m, 1352m, 1285m, 1235f, 1106d, 1086d, 1068m, 1048d, 982m, 764m, 740m, 642d, 622d.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.81 (d, *J*=7.0, 2H, *H* arom.), 7.65 (d, *J*=7.4, 2H, *H* arom.), 7.49-7.29 (m, 4H, *H* arom.), 5.78 (d, *J*=7.4, 1H, *NH*), 4.62-4.47 (m, 8H, 3 CH<sub>2</sub> éster + CH<sub>2</sub> Fmoc), 4.31-4.13 (m, 3H, *CH* Fmoc + *CHN* + *CHHOH*), 3.98 (b.a., 1H, *CHHOH*), 2.85 (b.a., 1H, *OH*), 1.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 170.7 (COO), 156.3 (NCO), 143.8, 141.3 (2s, *C* arom.), 127.7, 127.1, 125.0, 120.0 (4s, *CH* arom.), 79.4 ((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 68.9 (COOCH<sub>2</sub> éster), 67.1 (CH<sub>2</sub> Fmoc), 63.2 (CH<sub>2</sub>OH), 56.3 (CH), 47.1 (CH Fmoc), 39.5 (CCH<sub>3</sub>), 20.7 (CCH<sub>3</sub>).

**AE:** Calculat per C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>: C 67.14% H 6.12% N 3.40%

Experimental: C 67.37% H 6.35% N 3.39%

### 7.2.59.4 SÍNTESI D'*N*-FTALOIL-*L*-SERINAT DE 3-METIL-3-OXETANILMETIL (343C).

- a) La reacció entre 1.18 g (5.0 mmol) de **(349d)** i 1.35 g (5.25 mmol) de **(361)** segons el **procediment A**, porta a l'obtenció de 1.35 g (87%) de **(343d)** en forma d'oli transparent.
- b) La reacció entre 329 mg (1.0 mmol) de **(355c)**, 149 mg (1.5 mmol) de 3-metil-3-hidroximetiloxetà (**353**) i CME-CDI i la posterior desprotecció amb AcOH:THF:H<sub>2</sub>O (3:1:1) segons el **procediment B**, porta a l'obtenció de 128 mg (40%) de **(343c)** en forma d'oli incolor molt viscos.

$[\alpha]_D^{20} = -23.3^\circ$  (c=1.01 MeOH).

**TLC** r.f.=0.48 (Hx/AcOEt 1:3).

**IR (film):** 3471b.a., 2963m, 2877m, 1775m, 1745f, 1715f, 1612d, 1508d, 1488d, 1467m, 1391f, 1340d, 1288m, 1249m, 1204m, 1122m, 1087d, 1059m, 1031m, 1008d, 980m, 889m, 875d, 835d, 784d, 722m.

**$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):** 7.94-7.90 (m, 2H, *H* arom.), 7.84-7.78 (m, 2H, *H* arom.), 5.12 (t,  $J=5.0$ , 1H, *CH*), 4.52-4.24 (m, 8H, 3  $\text{CH}_2$  éster +  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.73 (b.a., 1H, *OH*), 1.31 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):** (168.1+167.9,  $(\text{CO})_2$ ), 134.5 (*CH* arom.), 131.6 (*C* arom.), 123.7 (*CH* arom.), 79.3 ( $(\text{CH}_2)_2\text{O}$ ), 69.8 ( $\text{COOCH}_2$  éster), 61.1 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 55.0 (*CH*), 39.1 ( $\text{CCH}_3$ ), 20.8 ( $\text{CCH}_3$ ).

#### 7.2.59.5 SÍNTESI D'*N-terc*-BUTOXICARBONIL-*O*-BENZIL-*L*-SERINAT DE 3-METIL-3-OXETANILMETIL (356A).

La reacció entre 295 mg (1.0 mmol) de **(354a)** i 158 mg (1.50 mmol) 3-metil-3-hidroximetiloxetà **(353)** i DCC segons el **procediment B** porta a l'obtenció de 230 mg (61%) de **(356a)** en forma d'oli incolor molt viscos.

**TLC** r.f.=0.79  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{AcOH}$  (90:8:2).

**$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):** 7.81 (d,  $J=7.4$ , 2H, *H* arom.), 7.66 (d,  $J=7.2$ , 2H, *H* arom.), 7.49-7.30 (m, 4H, *H* arom.), 5.79 (d.a.,  $J=8.8$ , 1H, *NH*), 4.58-4.47 (m, 12H, 3  $\text{CH}_2$  éster +  $\text{CHCH}_2$  Fmoc +  $\text{CHN} + \phi\text{CH}_2$ ), 3.93 (dd,  $J=9.2$ ,  $J'=2.7$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 3.71 (dd,  $J=9.2$ ,  $J'=3.2$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 1.34 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):** 170.3 ( $\text{COO}$ ), 156.0 ( $\text{NCO}$ ), 143.8, 141.3, 137.2 (3s, *C* arom.), 128.4, 127.9, 127.71, 127.68, 127.0, 125.1, 120.0 (7s, *CH* arom.), 79.5 ( $(\text{CH}_2)_2\text{O}$ ), 73.4 ( $\phi\text{CH}_2$ ), 69.8 ( $\text{COOCH}_2$  éster), 69.4 ( $\text{CH}_2$  Fmoc), 67.2 ( $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 54.5 (*CH*), 47.1 (*CH* Fmoc), 39.1 ( $\text{CCH}_3$ ), 21.0 ( $\text{CCH}_3$ ).

### 7.2.59.6 SÍNTESI D'*N*-BENZOIXICARBONIL-*O*-BENZIL-*L*-SERINAT DE 3-METIL-3-OXETANILMETIL (356B).

La reacció entre 400 mg (1.21 mmol) d'*N*-Cbz-*O*-benzil-*L*-serina (**354b**) 192 mg (1.82 mmol) de 3-metil-3-hidroximetiloxetà (**353**) i DCC segons el **procediment B**, porta a l'obtenció de 237 mg (47%) de (**356b**) en forma d'oli incolor molt viscos.

$[\alpha]_D^{20} = -12.1^\circ$  (c=1.09 MeOH).

**TLC** r.f.=0.47 (Hx/AcOEt 1:1).

**IR (film):** 3440b.a., 3335b.a., 3064d, 3033m, 2959m, 2930m, 2873m, 1723f, 1509f, 1454m, 1378d, 1339m, 1295m, 1241m, 1199f, 1108d, 1067m, 982m, 833d, 775d, 740m, 698f.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.40-7.26 (m, 10H, *H* arom.), 5.70 (d, *J*=8.4, 1H, NH), 5.17 (s, 2H,  $\phi$ CH<sub>2</sub>), 4.61-4.15 (m, 9H, 3 CH<sub>2</sub> éster +  $\phi$ CH<sub>2</sub>O + CH), 3.98 (dd, *J*=9.2, *J'*=2.8, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.76 (dd, *J*=9.2, *J'*=3.2, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 1.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 170.3 (COO), 156.0 (NCO), 137.2, 136.1 (2s, *C* arom.), 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.9, 127.7 (7s, CH arom.), 79.2 ((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 73.4 ( $\phi$ CH<sub>2</sub>O), 69.8 (COOCH<sub>2</sub> éster), 69.4 (CH<sub>2</sub> CBz), 67.0 (CH<sub>2</sub>OBn), 54.4 (CH), 39.0 (CCH<sub>3</sub>), 20.9 (CCH<sub>3</sub>).

### 7.2.59.7 SÍNTESI D'*N*-(9-FLUORENILMETILOIXICARBONIL)-*O*-BENZIL-*L*-SERINAT DE 3-METIL-3-OXETANILMETIL (356C).

La reacció entre 418-507 mg (1.0-1.21 mmol) d'*N*-Fmoc-*O*-benzil-*L*-serina comercial, 158-192 mg (1.50-1.82 mmol) de 3-metil-3-hidroximetiloxetà (**353**) i DCC segons el **procediment B** porta a l'obtenció de 398-415 mg (79-68%) de (**356c**) en forma d'oli incolor molt viscos.

**TLC** r.f.=0.35 (Hx/AcOEt 1:1).

**IR (film):** 3444b.a., 3321b.a., 3065m, 3036m, 2958m, 2928m, 2873m, 1723f, 1522m, 1451m, 1337m, 1295d, 1246m, 1200f, 1106f, 1083d, 1046d, 981m, 940d, 843d, 759m, 740f, 699d, 647d.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.81 (d, *J*=7.4, 2H, *H* arom.), 7.66 (d, *J*=7.2, 2H, *H* arom.), 7.49-7.32 (m, 9H, *H* arom.), 5.79 (d, *J*=8.8, 1H, NH), 4.58-4.36 (m, 12H, 3 CH<sub>2</sub> éster + CHCH<sub>2</sub> Fmoc + CHN +  $\phi$ CH<sub>2</sub>O), 4.25 (dd, *J*=7.7 *J'*=4.3, 1H, CHHOBn), 3.49 (dd, *J*=7.7, *J'*=4.5, 1H, CHHOBn), 1.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 170.3 (COO), 156.0 (NCO), 143.8, 143.7, 137.2 (3s, C arom.), 128.4, 127.9, 127.71, 127.68, 127.0, 125.1, 119.9 (7s, CH arom.), 79.3 ( $(\text{CH}_2)_2\text{O}$ ), 73.4 ( $\phi\text{CH}_2$ ), 69.8 (COOCH<sub>2</sub> éster), 69.4 ( $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 67.1 ( $\text{CH}_2\text{Fmoc}$ ), 54.5 (CH), 47.1 (CH Fmoc), 39.1 (CCH<sub>3</sub>), 21.0 (CCH<sub>3</sub>).

### **7.2.60 SÍNTESI D'ORTOÉSTERS DERIVATS D'L-SERINA.**

#### **Procediment general.**

El serinat de 3-metil-3-oxetanilmetil (**349**) corresponent es dissol en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  perfectament anhidre i es refreda a 0°C sota argó. S'afegeixen 0.01-0.05 eq de  $\text{BF}_3\cdot\text{EtOEt}$  i la reacció es deixa evolucionar fins temperatura ambient. L'evolució de la reacció es controla per TLC i quan no queda producte de partida (6-8 hores) s'addiciona  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.2 eq) i s'agita durant 30 min. S'elimina el dissolvent a pressió reduïda i l'oli residual es dissol en AcOEt (8.5 ml/mmol), es renta amb solució aquosa d' $\text{NH}_4\text{Cl}$  al 3% (2x5.4 ml/mmol) i amb solució saturada d' $\text{NaCl}$ . S'asseca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. L'oli residual es purifica per cromatografia flash amb  $\text{SiO}_2$  i hexà/AcOEt com eluents.

#### **7.2.60.1 SÍNTESI DE (2S)-2-(terc-BUTOXICARBONILAMINO)-2-(4-METIL-2,6,7-TRIOXABICICLO[2.2.2]OCT-1-IL)ETAN-1-OL (344A).**

La reacció entre 4.44 g (15.35 mmol) de (**349a**) i 97  $\mu\text{l}$  de  $\text{BF}_3\cdot\text{EtOEt}$  (0.77 mmol) segons el **procediment general**, condueix a l'obtenció de 1.82 g (41%) de (**344a**) en forma de goma groguenca.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -41.0^\circ$  (c = 1.02 AcOEt).

**TLC** r.f.=0.34 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  4:1). Revelador: solució  $\text{KMnO}_4$

**IR (KBr):** 3458b.a., 2969m, 2932m, 2881m, 1714f, 1510f, 1472m, 1460m, 1396m, 1366m, 1301d, 1245m, 1168f, 1097f, 998f, 731d.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 5.09 (b.a., 1H, NH), 3.95 (s, 6H,  $(\text{CH}_2\text{O})_3\text{C}$ ), 3.95-3.68 (m, 3H, CH +  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.71 (b.a., 1H, OH), 1.50 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.85 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 156.4 (NCO), 108.5 ( $\text{C}(\text{OCH}_2)_3$ ), 79.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 72.6 ( $\text{C}(\text{OCH}_2)_3$ ), 62.2 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 54.9 (CH), 30.5 (CCH<sub>3</sub>), 28.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 14.2 (CCH<sub>3</sub>).

**7.2.60.2 SÍNTESI DE (2S)-2-(BENZOLOXICARBONILAMINO)-2-(4-METIL-2,6,7-TRIOXABICICLO[2.2.2]OCT-1-IL)ETAN-1-OL (344B).**

La reacció entre 3.66 g (11.37 mmol) de **(349b)** i 29 µl de BF<sub>3</sub>.EtOEt (0.23 mmol) segons el **procediment general**, condueix a l'obtenció de 2.28 g (62%) de **(344b)** en forma de goma groguenca.

**[a]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -24.3° (c = 0.94 AcOEt).

**TLC** r.f.=0.60 (Hx/AcOEt 1:3). Revelador: solució KMnO<sub>4</sub>

**IR (KBr):** 3444b.a., 2954m, 2936m, 2881m, 1713f, 1524m, 1470m, 1456m, 1399m, 1352m, 1301d, 1265d, 1239m, 1047f, 1011f, 990d, 745d, 699m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.42-7.36 (m, 5H, *H* arom.), 5.35 (b.a., 1H, *NH*), 5.22 (s, 2H, φCH<sub>2</sub>), 3.96 (s, 6H, (CH<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>C), 3.95-3.65 (m, 3H, *CH* + CH<sub>2</sub>OH), 2.59 (b.a., 1H, *OH*), 0.85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 156.4 (NCO), 136.4 (*C* arom.), 128.4, 128.1, 128.0 (3s, *CH* arom.), 108.5 (C(OCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 72.7 (C(OCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 66.9 (φCH<sub>2</sub>), 61.9 (CH<sub>2</sub>OH), 55.3 (*CH*), 30.6 (CCH<sub>3</sub>), 14.3 (CCH<sub>3</sub>).

**EM m/e (%) (ionització química):** 326([M+3]<sup>+</sup>, 1), 325([M+2]<sup>+</sup>, 4), 324([M+1]<sup>+</sup>, 21), 323(M<sup>+</sup>, 1), 322([M-1]<sup>+</sup>, 2), 307(13), 306(69), 244(19), 216(100), 91(37), 79(12).

**7.2.60.3 SÍNTESI DE (2S)-2-(9-FLUORENILMETILOXICARBONILAMINO)-2-(4-METIL-2,6,7-TRIOXABICICLO[2.2.2]OCT-1-IL)ETAN-1-OL (344C).**

La reacció entre 250 mg (0.6 mmol) de **(349c)** i 1.5 µl de BF<sub>3</sub>.EtOEt (0.012 mmol) segons el **procediment general**, condueix a l'obtenció de 91 mg (36%) de **(344c)** en forma de sòlid groguenc de **p.f.**=144-146°C.

**[a]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -20.6° (c = 0.99 AcOEt).

**TLC** r.f.=0.28 (Hx/AcOEt 1:3).

**IR (KBr):** 3428b.a., 3064d, 3042d, 2955m, 2927m, 2879m, 1717f, 1639d, 1526m, 1451m, 1399m, 1351m, 1300d, 1243m, 1195d, 1046f, 1011f, 990d, 886d, 760m, 740m, 648d, 617d.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.80 (d, *J*=7.8, 2H, *H* arom.), 7.66 (t, *J*=4.6, 2H, *H* arom.), 7.48-7.35 (m, 4H, *H* arom.), 5.40 (d, *J*=9.2, 1H, *NH*), 4.40 (d, *J*=7.0, 2H, CHCH<sub>2</sub> Fmoc), 4.29 (t, *J*=7.0, 1H,

$CHCH_2$  Fmoc), 4.17-3.91 (m, 2H,  $CH$  +  $CHHOH$ ), 3.98 (s, 6H,  $(CH_2O)_3C$ ), 3.78-3.62 (m, 1H,  $CHHOH$ ), 2.61 (b.a., 1H,  $OH$ ), 0.86 (s, 3H,  $CH_3$ ).

$^{13}C$ -RMN ( $CDCl_3$ ): 156.4 (NCO), 144.1, 143.9, 141.3 (3s,  $C$  arom.), 127.7, 127.6, 127.0, 125.2, 119.9 (5s,  $CH$  arom.), 108.5 ( $C(OCH_2)_3$ ), 72.7 ( $C(OCH_2)_3$ ), 67.0 ( $CH_2$  Fmoc), 61.9 ( $CH_2OH$ ), 55.2 ( $CH$ ), 47.2 ( $CH$  Fmoc), 30.6 ( $CCH_3$ ), 14.2 ( $CCH_3$ ).

EM m/e (%): 413( $[M+2]^+$ , 3), 412( $[M+1]^+$ , 11), 410( $[M-1]^+$ , 1), 395(5), 394(20), 256(6), 244(16), 234(5), 217(11), 216(100), 207(12), 190(15), 180(10), 179(65), 178(10), 85(5).

#### 7.2.60.4 SÍNTESI DE 2-[(1S)-2-HIDROXI-1-(4-METIL-2,6,7-TRIOXABICICLO[2.2.2]OCTIL)ETIL]-1,3-ISOINDOLINDIONA (344d).

La reacció entre 573 mg (1.8 mmol) de (349d) i 4.5  $\mu$ l de  $BF_3 \cdot EtOEt$  (0.036 mmol) segons el procediment general, condueix a l'obtenció de 230 mg (40%) de (344d) en forma de sòlid blanc de p.f.=175-176°C.

$[a]_D^{20} = -55.35^\circ$  (c = 1.03 MeOH).

TLC r.f.=0.34 (Hx/AcOEt 1:3).

IR (KBr): 3526f, 3495f, 2954m, 2928m, 2882m, 1778d, 1705f, 1610d, 1468m, 1400f, 1307m, 1281m, 1236d, 1194m, 1172d, 1129m, 1094d, 1047f, 1016f, 981m, 900d, 875m, 788d, 744m, 713m, 625m.

$^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ ): 7.92-7.84 (m, 2H,  $H$  arom.), 7.78-7.70 (m, 2H,  $H$  arom.), 4.59 (t,  $J = 6.8$ , 1H,  $CH$ ), 4.35 (b.a., 2H,  $CH_2OH$ ), 3.93 (s, 6H,  $(CH_2O)_3C$ ), 2.55 (b.a., 1H,  $OH$ ), 0.81 (s, 3H,  $CH_3$ ).

$^{13}C$ -RMN ( $CDCl_3$ ): 168.1 ( $(CO)_2$ ), 133.8 ( $CH$  arom.), 131.9 ( $C$  arom.), 123.3 ( $CH$  arom.), 108.3 ( $C(OCH_2)_3$ ), 72.7 ( $C(OCH_2)_3$ ), 59.1 ( $CH_2OH$ ), 56.4 ( $CH$ ), 30.4 ( $CCH_3$ ), 14.2 ( $CCH_3$ ).

AE: Calculat per  $C_{16}H_{17}NO_6$ : C 60.18% H 5.37% N 4.39%  
Experimental: C 60.24% H 5.19% N 4.25%

**7.2.60.5 SÍNTESI D'1-[N-(9-FLUORENILMETILOXICARBONIL)-(1S)-1-AMINO-2-BENZILOXIETIL]-4-METIL-2,6,7-TRIOXABICICLO[2.2.2]OCTÀ (344E).**

La reacció entre 278 mg (0.55 mmol) de (356c) i 3.5 µl de BF<sub>3</sub>.EtOEt (0.028 mmol) segons el procediment general, condueix a l'obtenció de 231 mg (83%) de (344e) en forma d'oli groguenc.

**TLC** r.f.=0.66 (Hx/AcOEt 1:3).

**IR (film):** 3350b.a., 3063m, 3032m, 2955m, 2930m, 2878m, 1725f, 1607d, 1520m, 1468d, 1451m, 1397m, 1354m, 1327m, 1242m, 1195m, 1105m, 1078m, 1052f, 1014f, 948d, 889d, 793d, 759m, 740m, 698m, 620d.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.80 (d, 2H, *J*=7.4, *H* arom.), 7.71-7.67 (m, 2H, *H* arom.), 7.43-7.24 (m, 9H, *H* arom.), 5.13 (d.a., 1H, *NH*), 4.60 (q, *J*=12.3, 2H, CH<sub>2</sub> Fmoc), 4.45-4.24 (m, 4H, *NCH+CH+CH*<sub>2</sub>φ), 3.95 (s, 6H, (CH<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>), 3.79 (dd, *J*=10.8, *J'*=3.8, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.58 (b.a., 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 0.85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 156.5 (CO), 144.2, 144.1, 141.2, 138.3 (4s, *C* arom.), 128.5, 128.2, 127.5, 127.4, 127.0, 125.3, 119.8 (7s, *CH* arom), 107.8 (C(OCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 72.7 (C(OCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 68.4 (CH<sub>2</sub>), 67.2 (CH<sub>2</sub>), 67.0 (CH<sub>2</sub>), 54.4 (NCH), 47.2 (CH Fmoc), 30.5 (CCH<sub>3</sub>), 14.3 (CCH<sub>3</sub>).

**EM m/e (%):** 306(1), 196(9), 179(29), 178(100), 166(24), 165(40), 144(9), 92(8), 91(91), 65(16), 57(8), 55(31).

**7.2.61 SÍNTESI D'ALDEHIDS DERIVATS D'L-SERINA AMB FUNCIONALITAT ORTOÉSTER (345).**

**Procediment general.**

L'ortoéster (344) corresponent en dissol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre (2.9 ml/mmol) i es refreda fins -78°C sota argó. En un baló separat es prepara una solució de clorur d'oxalil (1.6 eq) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre (4.3 ml/mmol) i es refreda fins -78°C. S'afegeix DMSO anhidre (3.3 eq) i s'agita 15 min a -78°C. Es transfereix via cànula a la solució inicial durant 45 min, es renta amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre (1.8 ml/mmol) i la solució blanca resultant s'agita 1.5 h a -78°C. S'addiciona DIPEA (5.0 eq) i s'agita 30 min a -78°C i 10 min a 0°C. S'addiciona CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0°C (9 ml/mmol) i es renta amb solució d'NH<sub>4</sub>Cl al 3% (3x9 ml/mmol) a 0°C i amb solució saturada d'NaCl (1x9 ml/mmol). La



fase orgànica s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El compost resultant s'utilitza sense cap altre purificació en el següent pas de reacció.

#### 7.2.61.1 SÍNTESI DE (2S)-2-(*terc*-BUTOXICARBONILAMINO)-2-(4-METIL-2,6,7-TRIOXABICICLO[2.2.2]OCT-1-IL)ETANAL (345A).

La reacció d'*Swern* sobre 800 mg (2.77 mmol) de (344a) segons el procediment general dóna lloc a 780 mg (rend del cru = 91%) del compost (345a) en forma de goma groguenca..

**TLC** r.f.=0.59 (Hx/AcOEt 1:3).

**IR (film):** 2972m, 2933m, 2884m, 1714f, 1508f, 1474d, 1395m, 1364m, 1337m, 1300m, 1249m, 1168f, 1048f, 1001f, 948m, 893m, 857d, 777m, 753m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 9.68 (s, 1H, CHO), 5.12 (d.a., 1H, NH), 4.52 (d, *J*=8.2, 1H, CH), 3.96 (s, 6H, (CH<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>C), 1.46 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 196.1 (CHO), 155.5 (NCO), 107.1 (C(OCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 80.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 72.8 (C(OCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 63.0 (CH), 30.8 (CCH<sub>3</sub>), 28.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 14.2 (CCH<sub>3</sub>).

#### 7.2.61.2 SÍNTESI DE (2S)-2-(BENZILOXICARBONILAMINO)-2-(4-METIL-2,6,7-TRIOXABICICLO[2.2.2]OCT-1-IL)ETANAL (345B).

La reacció d'*Swern* sobre 100-740 mg (0.31-2.30 mmol) de (344b) segons el procediment general dóna lloc a 117-780 mg (rend del cru = 100%) del compost (345b) en forma de goma groguenca.

**TLC** r.f.=0.72 (Hx/AcOEt 1:3).

**IR (film):** 2940m, 2883m, 1725f, 1518m, 1471m, 1456m, 1397m, 1354d, 1334m, 1294m, 1245m, 1226m, 1192m, 1070f, 1054f, 1012f, 990d, 946m, 894d, 750m, 698m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 9.71 (s, 1H, CHO), 7.38-7.31 (m, 5H, CH<sub>2</sub>), 5.42 (d.a., *J*=8.6, 1H, NH), 5.15 (s, 2H, φCH<sub>2</sub>), 4.63 (d, *J*=9.0, 1H, CH), 3.96 (s, 6H, (CH<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>C), 1.46 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 195.6 (CHO), 156.1 (NCO), 135.9 (C arom.), 128.4, 128.0, 123.6 (3s, CH arom.), 107.1 (C(OCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 72.8 (C(OCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 67.1 (φCH<sub>2</sub>), 63.2 (CH), 30.8 (CCH<sub>3</sub>), 14.2 (CCH<sub>3</sub>).

### **7.2.62 SÍNTESI D'ALQUINS DERIVATS D'L-SERINA AMB LA FUNCIONALITAT ORTOÉSTER (346).**

#### **Procediment general.**

Una solució de **(345)** (52.9 mmol) i dimetil-1-diazo-2-oxopropilfosfonat **(298)** (1.5 eq) en MeOH anhidre (5.5 ml/mmol) s'agita sota argó i es refreda fins 0°C. S'afegeix K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 eq.) tot de cop i s'agita 1 h a 0°C i 12 h a t.a.. S'addiciona solució saturada de NH<sub>4</sub>Cl (3.6 ml/mmol), es filtra i s'elimina el metanol a pressió reduïda. El residu es reparteix entre AcOEt (4.5 ml/mmol) i H<sub>2</sub>O (1.8 ml/mmol) i la fase orgànica s'extrau amb AcOEt (3 x 4.5 ml/mmol). La combinació de fases orgàniques es renta amb H<sub>2</sub>O (4.5 ml/mmol), s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es purifica per cromatografia flash amb sílica gel i hexà/AcOEt com eluents.

#### **7.2.62.1 SÍNTESI D'1-[1-*terc*-BUTOXICARBONILAMINO-2-PROPINIL]-4-METIL-2,6,7-TRIOXABICICLO[2.2.2]OCTÀ (346A).**

La reacció entre 750 mg (2.61 mmol) de **(345a)** i 752 mg (3.92 mmol) de **(298)** seguint el **procediment general**, porta a l'obtenció de 360 mg (49%) de **(346a)** en forma de sòlid blanc de p.f.= 104-105°C.

[**a**]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -3.47° (c = 1.04 MeOH).

**TLC** r.f.=0.56 (Hx/AcOEt 1:3). Revelador: solució KMnO<sub>4</sub>

**IR (KBr):** 3459b.a., 3377b.a., 3274b.a., 2970m, 2933m, 2882m, 1723f, 1713f, 1503f, 1473d, 1395m, 1367m, 1330m, 1313m, 1256m, 1164f, 1050f, 998f, 880m, 713d.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 5.00 (b.a., 1H, CH), 4.74-4.68 (d.a., 1H, NH), 4.00 (s, 6H, (CH<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>C), 2.36 (d, J=0.8, 1H, HC≡), 1.46 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 154.8 (NCO), 107.5 (C(OCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 80.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.5 (C≡CH), 73.1 (C(OCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 71.5 (C≡CH), 47.7 (CH), 30.8 (CCH<sub>3</sub>), 28.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 14.2 (CCH<sub>3</sub>).

**EM m/e (%):** 284([M+1]<sup>+</sup>, 3), 282([M-1]<sup>+</sup>, 1), 256(14), 229(11), 228(100), 210(9), 184(12), 57(6).

**AE:** Calculat per C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>: C 59.35% H 7.47% N 4.94%

Experimental: C 59.28% H 7.27% N 4.96%

**7.2.62.2 SÍNTESI D'1-[1-BENZOLOXICARBONILAMINO-2-PROPINIL]-4-METIL-2,6,7-TRIOXABICICLO[2.2.2]OCTÀ (346B).**

La reacció entre 100-739 mg (0.31-2.3 mmol) de (345b) i 90-665 mg (0.47-3.45 mmol) de (298) seguint el **procediment general**, porta a l'obtenció de 43-401 mg (44-55%) de (346b) en forma de sòlid blanc de **p.f.**= 125-126°C.

**[a]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -5.81° (c = 1.04 MeOH).

**TLC** r.f.=0.61 (Hx/AcOEt 1:3). Revelador: solució KMnO<sub>4</sub>.

**GC:** t.r. = 18.20 min (T<sub>i</sub>=150°C T<sub>f</sub>=280°C t<sub>r</sub>=3min R=10°C/min).

**IR (KBr):** 3338f, 3275m, 2963m, 2891m, 1721f, 1679d, 1532f, 1469m, 1436m, 1396m, 1375d, 1357m, 1327m, 1297m, 1266m, 1235f, 1220f, 1195d, 1163d, 1053f, 998f, 974d, 913d, 882m, 845d, 761m, 713m, 696m, 668m, 624m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.39 (b.a., 5H, CH arom.), 5.32-5.18 (m., 1H, CH), 5.24 (s, 2H, φCH<sub>2</sub>), 4.81 (d.a., J=9.0, 1H, NH), 4.00 (s, 6H, (CH<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>C), 2.39 (d, J=2.0, 1H, HC≡), 0.86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 155.5 (NCO), 136.1 (C arom.), 128.4, 128.1 (2s, CH arom.), 107.5 (C(OCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 79.0 (C≡CH), 73.1 (C(OCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 71.9 (C≡CH), 67.2 (φCH<sub>2</sub>), 48.1 (CH), 30.8 (CCH<sub>3</sub>), 14.1 (CCH<sub>3</sub>).

**EM m/e (%):** 319([M+2]<sup>+</sup>, 19), 318([M+1]<sup>+</sup>, 100), 317 (M<sup>+</sup>, 11), 274(20), 227(19), 216(16), 210(29), 131(7), 119(6), 91(34), 85(12), 55(5).

**AE:** Calculat per C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>: C 64.34% H 6.03% N 4.41%

Experimental: C 64.13% H 5.87% N 4.20%

**7.2.63 SÍNTESI DE 4-(terc-BUTOXICARBONILAMINO)-1-BENZO[d][1.3]DIOXOL-5-IL-4-(4-METIL-2,6,7-TRIOXABICICLO[2.2.2]OCT-1-IL)-2-BUTIN-1-OL (365).**

71 mg (0.25 mmol) de (346a) es dissolen en THF anhidre (0.75 ml) i es refreda a -100°C sota argó. S'afegeixen 0.34 ml (0.55 mmol) d'n-BuLi 1.6 M en ciclohexà i s'agita a -100°C durant 45 min. S'addicionen 44 mg (0.29 mmol) de piperonal dissolts en THF anhidre (0.5 ml) i la solució s'agita durant 6 h a -100°C. S'addiciona H<sub>2</sub>O freda, es deixa evolucionar fins a t.a. i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es reparteix entre AcOEt i H<sub>2</sub>O i la fase aquosa s'extrau

amb AcOEt. La combinació de fases orgàniques es renta amb solució saturada d'NaCl, s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es purifica per cromatografia flash amb sílica gel i hexà/AcOEt com eluent, obtenint-se 36.1 mg (rend=82%, conversió=41%) d'alcohol propargílic (**365**) en forma d'oli groguenc.

**TLC** r.f.=0.27 (Hx/AcOEt 1:3). Revelador: solució KMnO<sub>4</sub>.

**IR (film):** 3395b.a., 2956m, 2924m, 2854m, 1713f, 1489f, 1445m, 1394m, 1366m, 1315m, 1249m, 1163m, 1129d, 1110d, 1092d, 1046f, 996m, 929m, 887m, 811d, 775d.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.15 (s, 1H, CH arom.), 7.07 (d, *J*=8.0, 1H, CH arom.), 6.81 (d, *J*=7.8, 1H, CH arom.), 6.00 (s, 2H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 5.41 (b.a., 1H, CHOH), 5.01 (b.a., 1H, NH), 4.81 (b.a., 1H, CH), 4.00 (s, 6H, (CH<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>C), 2.52 (b.a., 1H, OH), 1.49 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

#### **7.2.64 SÍNTESI DE 4-(terc-BUTOXICARBONILAMINO)-1-BENZO[d][1.3]DIOXOL-5-IL-4-(4-METIL-2,6,7-TRIOXABICICLO[2.2.2]OCT-1-IL)-2-BUTIN-1-ONA (347).**

30 mg (0.069 mmol) d'alcohol propargílic (**365**) es dissolen en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 ml) i s'addicionen sobre una suspensió a 0°C de 34 mg (0.35 mmol) de MnO<sub>2</sub> en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.35 ml). La barreja s'agita 1 h a 0°C i 12 hores a t.a. Es filtra sobre MgSO<sub>4</sub> i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es purifica per cromatografia flash amb sílica gel i amb hexà/AcOEt com eluents obtenint-se 24 g (80%) de (**347**) en forma d'oli groc.

**TLC** r.f.=0.34 (Hx/AcOEt 1:3).

**IR (film):** 2927m, 2853m, 2227m, 1719f, 1641m, 1602m, 1504m, 1491m, 1446m, 1394d, 1362m, 1318m, 1259m, 1160m, 1111m, 1082d, 1044f, 994m, 929m, 885m, 858d, 806m, 746m, 714m, 640d..

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 7.87 (dd, *J*=8.2, *J*'=1.8, 1H, CH arom), 7.63 (d, *J*=1.6, 1H, CH arom), 6.89 (d, *J*=8.2, 1H, CH arom), 6.10 (s, 2H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 5.11 (b.a., 1H, CHOH), 5.01 (d.a., 1H, NH), 4.38-4.27 (m, 1H, CH), 4.03 (s, 6H, (CH<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>C), 1.51 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 175.7 (COC≡C), 154.7 (NCO), 152.7, 148.0, 132.1 (3s, C arom.), 127.2, 108.7, 107.9 (3s, CH arom.), 107.4 (C(OCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 101.9 ((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 89.2 (COC≡C), 80.6+80.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> + C≡CCO), 73.1 (C(OCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 48.3 (CH), 31.9 (CCH<sub>3</sub>), 28.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 14.1 (CCH<sub>3</sub>).

**7.2.65 SÍNTESI (4S)-4-BENZIL-1-(*terc*-BUTIL)-3-(4-METILFENILSULFONIL) IMIDAZOLIDIN-2-ONA (368).**

Una solució d'imidazolidin-2-ona (**111**) (77 mg, 0.33 mmol) en THF anhidre (0.5 ml) es goteja sobre una suspensió a 0°C d'hidrur sòdic (16 mg, 0.4 mmol) en THF anhidre (0.5 ml). S'agita a 0°C durant 30 minuts i s'addiciona una solució de clorur de tosil (84 mg, 0.43 mmol) en THF anhidre (0.5 ml). S'agita 1 hora a 0°C i 12h a temperatura ambient. S'afegeix 1 ml de solució saturada d'NaHCO<sub>3</sub> i s'elimina el THF a pressió reduïda. La fase aquosa resultant s'extrau amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgànica es renta amb solució saturada d'NaCl, s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es purifica per cromatografia en columna utilitzant SiO<sub>2</sub> i hexà/AcOEt com eluents, obtenint-se 27 mg (21%) de (**368**) en forma de sòlid marronós de **p.f.** = 105-106°C.

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +11.04° (c = 1.7 CHCl<sub>3</sub>).

**TLC:** r.f. = 0.29 hexà/AcOEt (3:1).

**GC:** t.r. = 11.78 min. (T<sub>i</sub>=T<sub>f</sub>=280°C).

**IR (KBr):** 2959m, 2925f, 2856m, 1727f, 1598m, 1456m, 1414m, 1364m, 1340m, 1287m, 1273m, 1251m, 1215d, 1163m, 1097m, 1047d, 823d, 749m, 707m, 669m.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 8.04-8.00 (m, 2H, H arom.), 7.39-7.20 (m, 7H, H arom.), 4.54-4.42 (m, 1H, CH), 3.32 (d, J=9.0, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.36 (dd, J=13.3, J'=3.9, 1H, φCH<sub>2</sub>), 3.16 (dd, J=9.0, J'=2.9, 1H, NCH<sub>2</sub>), 2.90 (dd, J=13.3, J'=8.9, 1H, φCH<sub>2</sub>), 2.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.21 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 153.0 (CO), 144.2 (C arom.), 136.9, 135.9 (2s, C arom.), 129.55, 129.49, 128.7, 128.1, 127.0 (5s, C arom.), 53.9 (CH + C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 44.6 (CH<sub>2</sub>N), 40.4 (φCH<sub>2</sub>CHN), 27.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>φ).

**EM m/e (%):** 388 ([M+2]<sup>+</sup>, 1), 387 ([M+1]<sup>+</sup>, 3), 386 (M<sup>+</sup>, 1), 385 ([M-1]<sup>+</sup>, 1), 296 (44), 295 (259), 241 (42), 240 (94), 239 (715), 175 (26), 156 (46), 155 (528), 125 (59), 117 (50), 92 (94), 91 (1000), 89 (45), 85 (113), 83 (50), 71 (53), 70 (102), 69 (47), 65 (302), 63 (42), 58 (68), 57 (788), 56 (89), 55 (100), 51 (40).

### 7.2.66 SÍNTESI DE COMPOSTOS AMB FUNCIONALITAT TRIAZOLO[4,3-*a*]PIRIMIDIN-5-IL.

#### 7.2.66.1 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL 4-(7-BENZO[*d*][1,3]DIOXOL-5-IL[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-*a*]PIRIMIDIN-5-IL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (376).

Una barreja de 150 mg (0.4 mmol) de (287g), 125 mg (0.88 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> i 37 mg (0.42 mmol) de 3-amino-1,2,4-triazol en 1.2 ml de DMF anhidre s'agita sota argó durant 12 h a t.a.. S'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el residu es dissol en AcOEt. Es renta amb solució saturada d'NaCl, s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es purifica amb sílica gel utilitzant hexà/AcOEt com eluents, obtenint-se 110 mg (63%) del compost (376) en forma de sòlid blanc de p.f.= 216-216.5°C.

[**a**]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -14.0° (c = 0.5 MeOH).

TLC: r.f. = 0.62 hexà/AcOEt (1:3).

IR (KBr): 2992m, 2977m, 2932d, 2907m, 1688f, 1622m, 1606m, 1548m, 1500m, 1489m, 1476d, 1445f, 1388f, 1375f, 1347d, 1310m, 1290m, 1278d, 1245f, 1213d, 1162m, 1107m, 1035f, 934m, 908d, 881d, 865m, 838m, 822m, 804m, 730m, 769m, 757m, 710d, 858m.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, T=60°C): 8.72 (s, 1H, CH arom.), 7.82-7.78 (m, 2H, CH arom.), 7.49 (s, 1H, CH arom.), 7.24-7.20 (m, 1H, CH arom.), 6.25 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 5.77 (dd, *J*=7.2, *J*'=2.8, 1H, CH), 4.63 (dd, *J*=9.4, *J*'=2.8, 1H, CHHO), 4.63 (dd, *J*=9.4, *J*'=7.2, 1H, CHHO), 1.93 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.74 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.30 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (DMSO, T=60°C): 159.7, 155.8 (2s, C arom.), 150.8 (NCO), 150.0, 149.9, 148.2 (3s, C arom.), 138.0 (CH arom.), 130.1 (C arom.), 122.2, 108.5, 106.6, 102.6 (4s, CH arom.), 101.6 (OCH<sub>2</sub>O), 94.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 80.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 66.1 (CH<sub>2</sub>), 55.9 (CH), 27.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.2 (CH<sub>3</sub>), 23.2 (CH<sub>3</sub>).

EM m/e (%): 340([M+1]<sup>+</sup>, 1), 439(M<sup>+</sup>, 5), 324(26), 282(9), 58(8), 57(100).

#### 7.2.66.2 SÍNTESI DE 3-AMINO-5-BENZILSULFANIL-1,2,4-TRIAZOLE (378).

Es dissol 3-amino-5-mercapto-1,2,4-triazole (1 g, 8.18 mmol) en DMF anhidre (25 ml) i s'addiciona trietilamina (1.25 ml, 9 mmol). S'addiciona bromur de benzil (1.0 ml, 8.6 mmol) i

s'agita 4 h a temperatura ambient sota atmosfera inert. S'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el residu es filtra a través de SiO<sub>2</sub> i amb hexà/AcOEt com eluents, obtenint-se 1.3 g (79%) de **(378)** en forma de sòlid blanc de **p.f.**= 107-108°C.

**TLC:** r.f. = 0.26 hexà/AcOEt (1:3).

**IR (KBr):** 3412f, 3323m, 3227m, 3206m, 3174d, 3061m, 2981m, 2882m, 2767m, 2730m, 2579m, 2366m, 2340d, 1622f, 1546f, 1495m, 1452m, 1339m, 1294m, 1238m, 1140d, 1086m, 1022m, 920d, 857d, 751m, 704m, 659d.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, T=50°C):** 7.38-7.22 (m, 5H, CH arom.), 5.8 (b.a, 3H, NH<sub>2</sub>+NH), 4.32 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, T=50°C):** 158.8, 155.5, 137.3 (3s, C arom), 128.8, 128.7, 127.5 (3s, CH arom), 37.5 (CH<sub>2</sub>).

### 7.2.66.3 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL 4-[3-BENZILSULFANIL-7-(2-TIENIL)][1,2,4]TRIAZOLO[4.3-*a*]PIRIMIDIN-5-IL]-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (**379**).

Una barreja de 300 mg (0.9 mmol) de **(287g)**, 135 mg (0.95 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> i 194 mg (0.94 mmol) de triazol **(378)** en 2.7 ml de DMF anhidre s'agita sota argó durant 12 h a t.a.. S'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el residu es dissol en AcOEt. Es renta amb solució saturada d'NaCl, s'asseca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es purifica mitjançant cromatografia amb SiO<sub>2</sub> utilitzant hexà/AcOEt com eluents, obtenint-se 367 mg (78%) del compost **(379)** en forma de sòlid blanc de **p.f.**= 166-167°C.

**TLC:** r.f. = 0.35 hexà/AcOEt (3:1).

**IR (KBr):** 3462b.a, 3415b.a, 3099d, 3064d, 3025d, 2977m, 2930m, 2874d, 1685f, 1617f, 1552m, 1528m, 1492d, 1455m, 1425m, 1388f, 1369f, 1349f, 1289m, 1242m, 1207m, 1160m, 1107m, 1070d, 1047m, 824d, 864m, 845m, 805m, 770m, 722m, 614d, 560d.

**<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, T=70°C):** 8.04-7.96 (m, 2H, CH arom.), 7.61-7.36 (m, 7H, CH arom.), 5.69 (dd, *J*=7.0, *J'*=2.7, 1H, CH), 4.65 (s, 2H, CH<sub>2</sub>S), 4.63-4.55 (m, 1H, CHHO), 4.22 (dd, *J*=9.4, *J'*=2.7, 1H, CHHO), 1.92 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.73 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.37 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (DMSO, T=70°C):** 167.6, 155.9, 155.8, (3s, C arom.), 151.6 (NCO), 150.0, 142.0, 138.1, (3s, C arom.), 132.7, 129.8, 129.5, 129.2, 128.8, 127.6 (6s, CH arom.), 102.3 (CH

arom.), 95.1 ( $C(CH_3)_2$ ), 80.9 ( $C(CH_3)_3$ ), 66.8 ( $CH_2O$ ), 56.6 ( $CHN$ ), 35.3 ( $CH_2S$ ), 28.2 ( $C(CH_3)_3$ ), 26.9 ( $C(CH_3)_2$ ), 24.0 ( $C(CH_3)_2$ ).

#### 7.2.66.4 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL 4-[3-BENZILSULFONIL-7-(2-TIENIL)][1,2,4]TRIAZOLO[4.3-*a*]PIRIMIDIN-5-IL]-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (380).

Sobre una solució de (379) (250 g, 0.48 mmol) en  $CH_2Cl_2$  comercial (5 ml) a 0°C s'addiciona *m*-CPBA 60% (343 mg, 1.19 mmol) i s'agita a t.a. durant 12 h. Es dilueix amb  $CH_2Cl_2$  (20 ml) i es renta amb solució saturada d' $NaHCO_3$  (3x5 ml) i amb  $H_2O$  (5 ml). S'asseca sobre  $MgSO_4$  anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es purifica per cromatografia flash amb  $SiO_2$  i hexà/AcOEt com eluents obtenint-se 235 mg (89%) de (380) en forma de sòlid blanc de p.f.= 186-187°C.

**TLC:** r.f. = 0.51 hexà/AcOEt (1:1).

**IR (KBr):** 3549b.a, 3474b.a, 3415b.a., 3112d, 2960m, 2926m, 2897d, 2855m, 1707f, 1624f, 1554m, 1528m, 1489d, 1457m, 1428f, 1373f, 1333f, 1297m, 1263m, 1240m, 1211d, 1162m, 1142f, 1097m, 1073m, 1041m, 982d, 935d, 917d, 847m, 812d, 772m, 732m, 694m, 639m.

**$^1H$ -RMN (DMSO, T=70°C):** 8.10 (dd,  $J=3.8$ ,  $J'=1.0$ , 1H, CH arom.), 8.00 (dd,  $J=5.0$ ,  $J'=1.0$ , 1H, CH arom.), 7.99-7.42 (m, 1H, CH arom.), 7.54 (s, 1H, CH arom.), 7.38-7.33 (m, 5H, CH arom.), 5.63 (dd,  $J=7.2$ ,  $J'=2.7$ , 1H, CH), 4.95 (s, 2H,  $CH_2S$ ), 4.51 (dd,  $J=9.4$ ,  $J'=7.2$ , 1H, CHHO), 4.14 (dd,  $J=9.4$ ,  $J'=2.7$ , 1H, CHHO), 1.86 (s, 3H,  $(CH_3)_2$ ), 1.73 (s, 3H,  $(CH_3)_2$ ), 1.30 (s, 9H,  $(CH_3)_3$ ).

**$^{13}C$ -RMN (DMSO, T=70°C):** 163.7, 157.4, 154.6, 151.0 (4s, C arom.), 150.7. (NCO), 140.4, 138.1, (3s, C arom.), 133-126 (CH arom.), 104.3 (CH arom.), 94.3 ( $C(CH_3)_2$ ), 80.1 ( $C(CH_3)_3$ ), 65.8 ( $CH_2O$ ), 59.4 ( $CH_2SO_2$ ), 55.5 (CHN), 27.2 ( $C(CH_3)_3$ ), 25.9 ( $C(CH_3)_2$ ), 23.0 ( $C(CH_3)_2$ ).

#### 7.2.66.5 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL 4-[3-(1-AZOLANIL-7-(2-TIENIL)][1,2,4]TRIAZOLO[4.3-*a*]PIRIMIDIN-5-IL]-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (381).

Sobre una dissolució de (380) (166 mg, 0.3 mmol) en dioxà (1.5 ml) s'addiciona pirrolidina (50  $\mu$ l, 0.6 mmol) i s'agita a 60°C durant 12 h, controlant-se per TLC la desaparició total del



producte de partida. S'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el residu es dissol en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Es renta amb  $\text{H}_2\text{O}$ , s'asseca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es purifica per cromatografia flash amb  $\text{SiO}_2$  amb hexà/AcOEt com eluents. Al final s'obtenen 116 mg (86%) de **(381)** en forma de sòlid groc de **p.f.**= 228-229°C.

**TLC:** r.f. = 0.34 hexà/AcOEt (1:1).

**IR (KBr):** 3548b.a, 3414b.a., 2967m, 2924m, 2853m, 1705f, 1588f, 1556m, 1500d, 1479d, 1458d, 1429d, 1406d, 1376m, 1309d, 1265m, 1238m, 1203d, 1163m, 1096m, 1057m, 921m, 853m, 836d, 805d, 737d, 715m, 691d, 615d.

**$^1\text{H}$ -RMN (DMSO, T=70°C):** 7.84-7.78 (m, 2H, CH arom.), 7.25 (dd,  $J=5.0$ ,  $J'=3.8$ , 1H, CH arom.), 7.11 (s, 1H, CH arom.), 5.52 (dd,  $J=7.1$ ,  $J'=3.0$ , 1H, CH), 4.50 (dd,  $J=9.4$ ,  $J'=7.1$ , 1H, CHHO), 4.14 (dd,  $J=9.4$ ,  $J'=3.0$ , 1H, CHHO), 3.58-3.50 (m, 4H,  $(\text{CH}_3)_2\text{N}$  pirrolil), 2.04-1.97 (m, 4H,  $(\text{CH}_3)_2$  pirrolil), 1.83 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2$ ), 1.65 (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2$ ), 1.31 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO, T=70°C):** 165.9, 154.8, 152.4 (3s, C arom.), 150.6. (NCO), 147.2, 141.9 (2s, C arom.), 130.2, 128.2, 127.1 (3s, CH arom.), 99.1 (CH arom.), 94.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 79.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 65.7 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 55.7 (CHN), 46.5 ( $\text{CH}_2\text{N}$  pirrolil), 27.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 24.4 ( $\text{CH}_2$  pirrolil), 23.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ).

#### 7.2.66.6 SÍNTESI DE 2-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]-2-[3-(1-AZOLANIL)-7-(2-TIENIL)[1,2,4]TRIAZOLO[4.3- $\alpha$ ]PIRIMIDIN-5-IL]ETAN-1-OL (**382**).

Es dissol 73 mg (0.155 mmol) de **(381)** en MeOH (0.1 ml) i s'addiciona sobre TFA (0.5 ml) a 0°C. S'agita 12 h a t.a. i s'elimina el dissolvent mitjançant un corrent de nitrogen. El residu es redissol en una barreja de dioxà (1 ml) i solució saturada d' $\text{NaHCO}_3$  (1 ml). La barreja es refreda a 0°C i s'addiciona  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (77 mg, 0.34 mmol) tot de cop. S'agita 12 h a 0°C i 8 h a t.a.. Es filtra i s'extrau amb AcOEt (3 x 4 ml). La combinació de fases orgàniques es renta amb  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 4 ml), s'asseca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu que s'obté es purifica per cromatografia flash amb  $\text{SiO}_2$  i amb hexà/AcOEt com eluents, obtenint-se 60 mg (90.5%) de **(382)** en forma de sòlid groguenc de **p.f.**= 229-230°C.

**TLC:** r.f. = 0.51  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (9:1).

**IR (KBr):** 3545b.a, 3416b.a., 3309b.a, 3085m, 2972m, 2930m, 2870m, 1710f, 1588f, 1559m, 1504m, 1459m, 1430m, 1413d, 1385m, 1365m, 1309d, 1278m, 1245m, 1212m, 1166f, 1088m, 1055m, 931m, 854m, 774d, 721m, 686d.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, T=45°C):** 7.74 (d,  $J=3.8$ , 1H, *CH* arom.), 7.74 (d,  $J=5.0$ , 1H, *CH* arom.), 7.19-7.14 (m, 1H, *CH* arom.), 7.07 (s, 1H, *CH* arom.), 6.10 (d.a.,  $J=7.8$ , 1H, *NH*), 5.29 (b.a, 1H, *CH*), 4.75 (dd,  $J=12$ ,  $J'=2.2$ , 1H, *CHHO*), 4.17 (dd,  $J=12$ ,  $J'=4.8$ , 1H, *CHHO*), 3.25-3.13 (m, 4H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Npirrolil), 1.79-1.77 (m, 4H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>pirrolil), 1.48 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, T=45°C):** 164.8 (*C* arom.), 155.2 (*NCO*), 154.9, 153.4, 147.0, 143.2 (4s, *C* arom.), 130.0, 128.2, 127.1, 102.1 (4s, *CH* arom.), 80.3 (*C*(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 60.1 (CH<sub>2</sub>O), 53.7 (CHN), 46.9 (CH<sub>2</sub>N pirrolil), 28.4 (*C*(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub> pirrolil).

### 7.3 DIFRACCIONS DE RAIGS X

---

7.3.1 Discussion of the structure of <b>(128)</b> . .....	359
7.3.2 Discussion of the structure of <b>(151d)</b> . .....	366
7.3.3 Discussion of the structure of <b>(287e)</b> . .....	374
7.3.4 Discussion of the structure of <b>(288j)</b> . .....	384
7.3.5 Discussion of the structure of <b>(288i)</b> . .....	394
7.3.6 Discussion of the structure of <b>(328c)</b> . .....	402
7.3.7 Discussion of the structure of <b>(376)</b> . .....	411



**X-RAY STRUCTURE REPORT****List of Tables**

1. Experimental Details
2. Positional and Equivalent Isotropic Thermal Parameters for Non-hydrogen Atoms
3. Bond Distances
4. Bond Angles
5. Torsional Angles
6. General Temperature Factor Expressions,  $U_{ij}$ 's
7. Positional and Thermal Parameters for Hydrogen Atoms

**Figure Captions**

1. PLUTO<sup>307</sup> representation of the molecule (arbitrary spheres for atoms)
2. ORTEP<sup>308</sup> representation of the molecule (50% probability ellipsoids; H-atoms given arbitrary thermal parameters for clarity)

**Definition of Terms**

Function minimized:  $\sum w(|F_o| - |F_c|)^2$

where  $w = 4F_o^2 / \mathcal{S}^2(F_o^2) \equiv [\sigma^2(F_o) + (pF_o/2)^2]^{-1}$

$$F_o^2 = S(C - RB)/Lp$$

and  $\sigma^2(F_o^2) = [S^2(C + R^2B) + (pF_o^2)^2]/Lp^2$

S = Scan rate

C = Total integrated peak count

R = Ratio of scan time to background counting time

B = Total background count

Lp = Lorentz-polarization factor

p = p-factor

R-factors:  $R_{\text{int}} = \sum | \langle F_o^2 \rangle - F_o^2 | / \sum F_o^2$  summed only over reflections for which more than one symmetry equivalent was measured.

$R = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$  summed over all observed reflections.

$$wR = [\sum w(|F_o| - |F_c|)^2 / \sum wF_o^2]^{1/2}$$

Standard deviation of an observation of unit weight (goodness of fit):

$$[\sum w(|F_o| - |F_c|)^2 / (N_o - N_v)]^{1/2}$$

where  $N_o$  = number of observations;  $N_v$  = number of variables

## EXPERIMENTAL

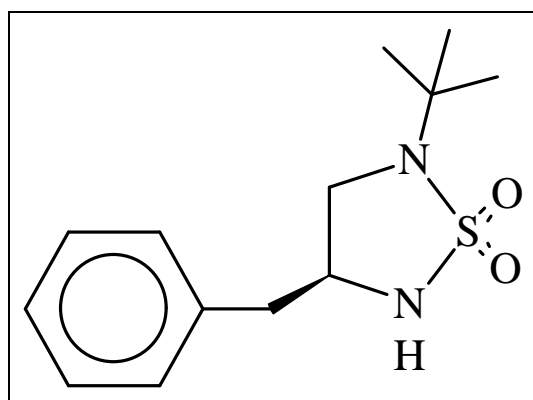
**Crystal-Structure Determination.** A crystal obtained from University of Girona, was mounted on a glass fibre and used for a low-temperature X-ray structure determination. All measurements were made on a *Rigaku AFC5R* diffractometer using graphite-monochromated  $\text{MoK}_\alpha$  radiation ( $\lambda = 0.71069 \text{ \AA}$ ) and a 12 kW rotating anode generator. The unit cell constants and an orientation matrix for data collection were obtained from a least-squares refinement of the setting angles of 25 carefully centered reflections in the range  $36^\circ < 2\mathbf{q} < 40^\circ$ . The  $\mathbf{w}/2\mathbf{q}$  scan mode was employed for data collection, where the  $\omega$  scan width was  $(1.21 + 0.35\tan\mathbf{q})^\circ$  and the  $\omega$  scan speed was  $16 \text{ min}^{-1}$ . The weaker reflections [ $I < 10\mathbf{s}(I)$ ] were rescanned up to a maximum of 4 scans and the counts were accumulated. Stationary background counts were recorded on each side of the reflection with a peak / background counting time ratio of 2:1.

The intensities of three standard reflections were measured after every 150 reflections and remained stable throughout the data collection. The intensities were corrected for *Lorentz* and polarization effects. Azimuthal scans of several reflections indicated no need for an absorption correction. The space group was determined from the systematic absences, packing considerations, a statistical analysis of intensity distribution and the successful solution and refinement of the structure. Equivalent reflections, other than Friedel pairs, were merged. Data collection and refinement parameters are given in **Table 1**.

The structure was solved by direct methods using *SHELXS86*<sup>309</sup>, which revealed the positions of all non-hydrogen atoms. The non-hydrogen atoms were refined anisotropically. All of the H-atoms were located in a difference electron density map, but were subsequently fixed in geometrically calculated positions [ $d(\text{C-H}) = 0.95 \text{ \AA}$ ], the orientations of the methyl H-atoms being based on the difference map positions. Each H-atom was assigned a fixed isotropic

temperature factor with a value equal to  $1.2U_{\text{eq}}$  of the parent C-atom. Refinement of the structure was carried out on  $F$  using full-matrix least-squares procedures<sup>310</sup>, which minimised the function  $\sum w(|F_o| - |F_c|)^2$ . The weighting scheme was based on counting statistics and included a factor to downweight the intense reflections. Plots of  $\sum w(|F_o| - |F_c|)^2$  versus  $|F_o|$ , reflection order in data collection,  $\sin\theta/\lambda$ , and various classes of indices showed no unusual trends. A correction for secondary extinction was applied.

Neutral atom scattering factors for non-hydrogen atoms were taken from Maslen, Fox and O'Keefe<sup>311</sup>, and the scattering factors for H-atoms were taken from Stewart, Davidson and Simpson<sup>312</sup>. Anomalous dispersion effects were included in  $F_{\text{calc}}$ ; <sup>313</sup> the values for  $f'$  and  $f''$  were those of Creagh and McAuley.<sup>314</sup> All calculations were performed using the *TEXSAN* crystallographic software package.<sup>315</sup>



**(128)**



**7.3.1 DISCUSSION OF THE STRUCTURE OF (128).**

The structure of  $C_{13}H_{20}N_2O_2S$  has been solved and refined successfully with no unusual features. The crystals are enantiomerically pure and the absolute configuration of the molecule has been determined crystallographically. The experimentally determined absolute configuration agrees with that proposed when the sample was submitted for analysis.

The molecules are linked into infinite one-dimensional chains by intermolecular hydrogen bonds between the amine and one of the sulfonyl O-atoms. See **Table 9** for details.

**TABLE 1. Crystallographic Data**

Crystallised from	Hexane/ $CHCl_3$ 5% v/v
Empirical formula	$C_{13}H_{20}N_2O_2S$
Formula weight	268.37
Crystal colour, habit	colourless, prism
Crystal dimensions [mm]	0.15x0.20x0.40
Temperature [K]	173 (1)
Crystal system	orthorhombic
Space group	$P2_12_12_1$ (#19)
Z	4
Reflections for cell determination	24
$2\theta$ range for cell determination [°]	35 - 40
Unit cell parameters	
<i>a</i> [Å]	9.532 (4)
<i>b</i> [Å]	22.248 (2)
<i>c</i> [Å]	6.363 (3)
$\alpha$ [°]	90
$\beta$ [°]	90
$\gamma$ [°]	90
<i>V</i> [Å <sup>3</sup> ]	1349.3 (7)
F(000)	576
<i>D<sub>x</sub></i> [g cm <sup>-3</sup> ]	1.321
$\mu(MoK_{\alpha})$ [mm <sup>-1</sup> ]	0.237
Scan type	<b>w/2<math>\theta</math></b>
$2\theta_{(max)}$ [°]	55
Total reflections measured	4474

---

Symmetry independent reflections	3103
$R_{\text{int}}$	0.094
Reflections used $[I > 2\sigma(I)]$	2620
Parameters refined	168
Reflection/parameter ratio	15.6
Final $R$	0.0544
$wR$	0.0527
Weights: $p$ in $w = [\sigma^2(F_o) + (pF_o)^2]^{-1} \cdot 0.005$	
Goodness of fit	1.972
Secondary extinction coefficient	$1.8(2) \times 10^{-6}$
Final $D_{\text{max}}/\sigma$	0.0004
$D_r(\text{max}; \text{min}) [e \text{ \AA}^{-3}]$	0.49; -0.55
Range of $\sigma(d_{(C-C)}) [\text{\AA}]$	0.004 0.005

---

**TABLE 2. Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic temperature factors ( $\text{\AA}^2$ ) with e.s.d.s in parentheses.**

\*  $U_{\text{eq}}$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

ATOM	x	y	z	$U_{\text{eq}}^*$
S(1)	0.30336(7)	0.40700(3)	0.9417(1)	0.0245(2)
O(1)	0.2136(2)	0.4493(1)	1.0498(4)	0.0380(7)
O(2)	0.3940(2)	0.3722(1)	1.0769(4)	0.0333(7)
N(2)	0.3947(2)	0.4435(1)	0.7643(4)	0.0247(7)
N(5)	0.2163(2)	0.3638(1)	0.7776(4)	0.0230(7)
C(3)	0.4104(3)	0.4042(1)	0.5782(5)	0.0253(8)
C(4)	0.2711(3)	0.3689(1)	0.5614(5)	0.0259(8)
C(6)	0.5371(3)	0.3622(1)	0.5956(5)	0.0279(9)
C(7)	0.6770(3)	0.3950(1)	0.6161(5)	0.0257(8)
C(8)	0.7211(3)	0.4176(1)	0.8104(5)	0.0299(9)
C(9)	0.8469(3)	0.4492(2)	0.8260(5)	0.033(1)
C(10)	0.9286(3)	0.4585(2)	0.6496(6)	0.036(1)
C(11)	0.8866(3)	0.4360(2)	0.4570(6)	0.034(1)
C(12)	0.7609(3)	0.4045(2)	0.4402(5)	0.0308(9)

C(13)	0.1406(3)	0.3084(1)	0.8473(5)	0.0257(8)
C(14)	0.0232(3)	0.2963(2)	0.6895(5)	0.0304(9)
C(15)	0.0759(3)	0.3191(2)	1.0634(6)	0.038(1)
C(16)	0.2402(3)	0.2550(2)	0.8552(6)	0.041(1)

**TABLE 3. Interatomic distances (Å) with e.s.d.s in parentheses.**

S(1)	-O(1)	1.446(2)	C(7)	-C(8)	1.400(4)
S(1)	-O(2)	1.444(2)	C(7)	-C(12)	1.392(4)
S(1)	-N(2)	1.640(3)	C(8)	-C(9)	1.393(4)
S(1)	-N(5)	1.644(2)	C(9)	-C(10)	1.383(5)
N(2)	-C(3)	1.480(4)	C(10)	-C(11)	1.383(5)
N(5)	-C(4)	1.476(4)	C(11)	-C(12)	1.392(4)
N(5)	-C(13)	1.496(4)	C(13)	-C(14)	1.527(4)
C(3)	-C(4)	1.545(4)	C(13)	-C(15)	1.526(5)
C(3)	-C(6)	1.530(4)	C(13)	-C(16)	1.522(4)
C(6)	-C(7)	1.525(4)			

**TABLE 4. Bond angles (°) with e.s.d.s in parentheses.**

O(1)	-S(1)	-O(2)	114.8(1)	C(6)	-C(7)	-C(8)	120.7(3)
O(1)	-S(1)	-N(2)	108.6(1)	C(6)	-C(7)	-C(12)	120.4(3)
O(1)	-S(1)	-N(5)	112.6(1)	C(8)	-C(7)	-C(12)	118.9(3)
O(2)	-S(1)	-N(2)	110.9(1)	C(7)	-C(8)	-C(9)	120.2(3)
O(2)	-S(1)	-N(5)	111.5(1)	C(8)	-C(9)	-C(10)	120.2(3)
N(2)	-S(1)	-N(5)	96.9(1)	C(9)	-C(10)	-C(11)	120.1(3)
S(1)	-N(2)	-C(3)	108.2(2)	C(10)	-C(11)	-C(12)	120.0(3)
S(1)	-N(5)	-C(4)	111.6(2)	C(7)	-C(12)	-C(11)	120.6(3)
S(1)	-N(5)	-C(13)	122.5(2)	N(5)	-C(13)	-C(14)	107.7(2)
C(4)	-N(5)	-C(13)	120.8(2)	N(5)	-C(13)	-C(15)	109.5(3)
N(2)	-C(3)	-C(4)	105.6(2)	N(5)	-C(13)	-C(16)	110.6(2)
N(2)	-C(3)	-C(6)	112.5(2)	C(14)	-C(13)	-C(15)	108.9(2)
C(4)	-C(3)	-C(6)	111.9(2)	C(14)	-C(13)	-C(16)	110.0(3)
N(5)	-C(4)	-C(3)	106.2(2)	C(15)	-C(13)	-C(16)	110.1(3)
C(3)	-C(6)	-C(7)	113.9(2)				

**TABLE 5. Torsion angles (°) with e.s.d.s in parentheses.**

S(1)	-N(2)	-C(3)	-C(4)	35.7(3)	N(5)	-C(4)	-C(3)	-C(6)	93.9(3)
S(1)	-N(2)	-C(3)	-C(6)	-86.6(2)	C(3)	-C(4)	-N(5)	-C(13)	-144.2(2)
S(1)	-N(5)	-C(4)	-C(3)	10.9(3)	C(3)	-C(6)	-C(7)	-C(8)	80.8(3)
S(1)	-N(5)	-C(13)	-C(14)	154.8(2)	C(3)	-C(6)	-C(7)	-C(12)	-97.1(3)
S(1)	-N(5)	-C(13)	-C(15)	36.5(3)	C(4)	-N(5)	-C(13)	-C(14)	-52.8(3)
S(1)	-N(5)	-C(13)	-C(16)	-85.0(3)	C(4)	-N(5)	-C(13)	-C(15)	-171.1(2)
O(1)	-S(1)	-N(2)	-C(3)	-143.7(2)	C(4)	-N(5)	-C(13)	-C(16)	67.4(3)
O(1)	-S(1)	-N(5)	-C(4)	122.5(2)	C(4)	-C(3)	-C(6)	-C(7)	-179.1(3)
O(1)	-S(1)	-N(5)	-C(13)	-82.8(2)	C(6)	-C(7)	-C(8)	-C(9)	-177.9(3)
O(2)	-S(1)	-N(2)	-C(3)	89.2(2)	C(6)	-C(7)	-C(12)	-C(11)	177.9(3)
O(2)	-S(1)	-N(5)	-C(4)	-106.8(2)	C(7)	-C(8)	-C(9)	-C(10)	0.4(5)
O(2)	-S(1)	-N(5)	-C(13)	47.9(2)	C(7)	-C(12)	-C(11)	-C(10)	-0.4(5)
N(2)	-S(1)	-N(5)	-C(4)	9.0(2)	C(8)	-C(7)	-C(12)	-C(11)	0.0(4)
N(2)	-S(1)	-N(5)	-C(13)	163.6(2)	C(8)	-C(9)	-C(10)	-C(11)	-0.8(5)
N(2)	-C(3)	-C(4)	-N(5)	-28.8(3)	C(9)	-C(8)	-C(7)	-C(12)	0.0(4)
N(2)	-C(3)	-C(6)	-C(7)	-60.4(3)	C(9)	-C(10)	-C(11)	-C(12)	0.8(5)
N(5)	-S(1)	-N(2)	-C(3)	-27.0(2)					

**TABLE 6. Anisotropic temperature factors ( $\text{\AA}^2$ ).**

ATOM	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{23}$	$U_{13}$	$U_{12}$
S(1)	0.0261(3)	0.0251(4)	0.0224(3)	-0.0050(3)	-0.0012(3)	-0.0022(3)
O(1)	0.038(1)	0.033(1)	0.043(1)	-0.016(1)	0.007(1)	-0.002(1)
O(2)	0.035(1)	0.037(1)	0.027(1)	0.004(1)	-0.010(1)	-0.004(1)
N(2)	0.024(1)	0.022(1)	0.028(1)	-0.001(1)	0.000(1)	-0.001(1)
N(5)	0.026(1)	0.023(1)	0.020(1)	-0.003(1)	-0.001(1)	-0.003(1)
C(3)	0.025(1)	0.027(1)	0.024(2)	0.000(1)	0.002(1)	-0.002(1)
C(4)	0.028(1)	0.030(2)	0.019(1)	-0.003(1)	0.001(1)	-0.004(1)
C(6)	0.030(1)	0.025(2)	0.028(2)	0.000(1)	0.000(1)	0.000(1)
C(7)	0.025(1)	0.020(1)	0.032(2)	-0.001(1)	0.000(1)	0.005(1)
C(8)	0.029(1)	0.031(2)	0.030(2)	-0.001(1)	0.001(1)	0.005(1)
C(9)	0.033(1)	0.032(2)	0.035(2)	-0.008(2)	-0.005(2)	0.006(1)
C(10)	0.025(1)	0.027(2)	0.054(2)	0.001(2)	-0.007(2)	-0.002(1)
C(11)	0.030(1)	0.032(2)	0.040(2)	0.007(2)	0.006(2)	0.001(1)

---

C(12)	0.030(1)	0.032(2)	0.030(2)	-0.001(2)	0.000(1)	0.002(1)
C(13)	0.025(1)	0.021(1)	0.031(2)	0.001(1)	-0.003(1)	-0.003(1)
C(14)	0.029(1)	0.029(2)	0.033(2)	-0.001(1)	-0.007(1)	-0.004(1)
C(15)	0.038(2)	0.045(2)	0.031(2)	-0.001(2)	0.001(2)	-0.015(2)
C(16)	0.041(2)	0.029(2)	0.052(2)	0.005(2)	-0.010(2)	0.004(1)

The anisotropic temperature factor exponent takes the form:

$$-2\mathbf{p}^2(h^2a^*{}^2U_{11}+k^2b^*{}^2U_{22}+ \dots +2hka^*b^*U_{12})$$

**TABLE 7. Hydrogen atom coordinates and temperature factors.**

ATOM	x	y	z	$U_{iso}$
H(2)	0.348(3)	0.475(1)	0.733(5)	0.03(1)
H(3)	0.421	0.429	0.457	0.030
H(8)	0.665	0.411	0.932	0.036
H(9)	0.877	0.464	0.958	0.040
H(10)	1.014	0.480	0.661	0.043
H(11)	0.943	0.442	0.336	0.041
H(12)	0.732	0.389	0.307	0.037
H(41)	0.287	0.330	0.504	0.031
H(42)	0.206	0.390	0.475	0.031
H(61)	0.540	0.338	0.473	0.034
H(62)	0.525	0.338	0.716	0.034
H(141)	-0.035	0.331	0.679	0.037
H(142)	0.063	0.288	0.556	0.037
H(143)	-0.031	0.263	0.736	0.037
H(151)	0.016	0.353	1.058	0.046
H(152)	0.023	0.285	1.104	0.046
H(153)	0.148	0.326	1.163	0.046
H(161)	0.191	0.220	0.903	0.049
H(162)	0.277	0.248	0.719	0.049
H(163)	0.315	0.263	0.949	0.049

**TABLE 8. Bond lengths (Å) involving H atoms.**

N(2)	-H(2)	0.86(3)
S(1)	-N(2) -H(2)	107(2)
C(3)	-N(2) -H(2)	111(2)

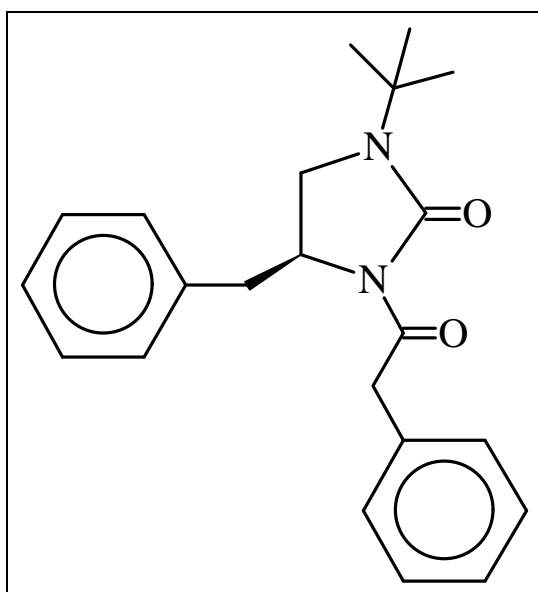
**TABLE 9. Hydrogen Bonds.**

<b>D</b>	<b>H</b>	<b>A</b>	<b>D-H</b>	<b>H...A</b>	<b>D...A</b>	<b>D-H...A</b>
N(2)	-H(2)	•••O(1')	0.86(3)	2.12(3)	2.936(3)	157(3)

Primed atoms refer to the molecule in the following symmetry related position:

$$x', -y', -z', 1-x', -y', -z'+z$$

The N-H group forms an intermolecular hydrogen bond with one of the sulfonyl O-atoms of a neighbouring molecule. This interaction links the molecules into infinite one-dimensional chains which run parallel to the z-axis; graph set<sup>316</sup>: C(4).



**(151d)**

**7.3.2 DISCUSSION OF THE STRUCTURE OF (151D).**

The structure of  $C_{22}H_{26}N_2O_2$  has been solved and refined successfully with no unusual features. The crystals are enantiomerically pure (optically active), however the absolute configuration of the molecule has not been determined. The enantiomer used in the refinement was based on the *S* configuration at C(3) indicated when the sample was submitted for analysis.

**TABLE 1. Crystallographic Data**

Crystallised from	Hexane/ $CHCl_3$ 10% v/v
Empirical formula	$C_{22}H_{26}N_2O_2$
Formula weight	350.46
Crystal colour, habit	colourless, plate
Crystal dimensions [mm]	0.15x0.38x0.38
Temperature [K]	173 (1)
Crystal system	monoclinic
Space group	P21 (#4)
Z	2
Reflections for cell determination	25
$2\theta$ range for cell determination [°]	36-40
Unit cell parameters	
<i>a</i> [Å]	6.370 (3)
<i>b</i> [Å]	16.030 (5)
<i>c</i> [Å]	9.825 (3)
$\alpha$ [°]	90
$\beta$ [°]	105.55 (3)
$\gamma$ [°]	90
<i>V</i> [Å <sup>3</sup> ]	966.6 (6)
<i>F</i> (000)	376
<i>D<sub>x</sub></i> [g cm <sup>-3</sup> ]	1.204
$\mu$ (MoK $\alpha$ ) [mm <sup>-1</sup> ]	0.0772
Scan type	$\sqrt{2}q$
$2\theta$ (max) [°]	55
Total reflections measured	2507
Symmetry independent reflections	2303
Rint	0.022
Reflections used [ <i>I</i> >2 <i>s</i> ( <i>I</i> )]	1765



Parameters refined	235
Reflection/parameter ratio	7.51
Final $R$	0.0416
$wR$	0.0360
Weights: $p$ in $w = [s^2(F_o) + (pF_o)^2]^{-1}$	0.005
Goodness of fit	1.584
Secondary extinction coefficient	$2.3(2) \times 10^{-6}$
Final $D_{\max}/s$	0.0002
$Dr$ (max; min) [ $e \text{ \AA}^{-3}$ ]	0.16; -0.14
Range of $s(d_{C-C})$ [ $\text{\AA}$ ]	0.004 0.006

**TABLE 2. Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic temperature factors ( $\text{\AA}^2$ ) with e.s.d.s in parentheses.**

\*  $U_{eq}$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

\*\* Origin defined by fixing the y coordinate of O(1).

ATOM	x	y	z	$U_{eq}^*$
O(1)	0.8974(3)	0.71380	0.1131(2)	0.0347(7)
O(6)	0.5714(4)	0.7459(2)	0.4288(2)	0.053(1)
N(2)	0.6023(3)	0.7408(2)	0.2069(2)	0.0275(8)
N(5)	0.5457(3)	0.7299(2)	-0.0267(2)	0.0283(8)
C(1)	0.7030(4)	0.7265(3)	0.0955(3)	0.0262(9)
C(3)	0.3751(5)	0.7666(2)	0.1507(3)	0.033(1)
C(4)	0.3306(4)	0.7451(2)	-0.0070(3)	0.030(1)
C(6)	0.6872(5)	0.7320(2)	0.3503(3)	0.034(1)
C(7)	0.9203(5)	0.7040(2)	0.4088(3)	0.036(1)
C(8)	0.9441(5)	0.6096(2)	0.4113(3)	0.035(1)
C(9)	1.1174(6)	0.5731(3)	0.3725(4)	0.050(1)
C(10)	1.1466(7)	0.4872(3)	0.3784(4)	0.064(2)
C(11)	1.0047(7)	0.4368(3)	0.4222(4)	0.060(2)
C(12)	0.8319(7)	0.4715(3)	0.4628(4)	0.060(2)
C(13)	0.8015(6)	0.5583(3)	0.4569(3)	0.046(1)
C(14)	0.3388(5)	0.8595(3)	0.1765(3)	0.043(1)

C(15)	0.4689(6)	0.9187(2)	0.1110(3)	0.038(1)
C(16)	0.3843(6)	0.9555(3)	-0.0195(4)	0.052(1)
C(17)	0.5093(8)	1.0067(3)	-0.0811(4)	0.064(2)
C(18)	0.7229(8)	1.0221(3)	-0.0115(5)	0.067(2)
C(19)	0.8098(6)	0.9882(3)	0.1183(5)	0.057(2)
C(20)	0.6857(6)	0.9376(3)	0.1799(4)	0.044(1)
C(21)	0.5876(4)	0.7230(3)	-0.1689(3)	0.0306(9)
C(22)	0.7107(7)	0.6424(3)	-0.1783(4)	0.051(2)
C(23)	0.3716(5)	0.7212(4)	-0.2812(3)	0.067(2)
C(24)	0.7198(7)	0.7980(3)	-0.1920(4)	0.049(1)

**TABLE 3. Interatomic distances (Å) with e.s.d.s in parentheses.**

O(1)	-C(1)	1.221(3)	C(9)	-C(10)	1.388(5)
O(6)	-C(6)	1.222(3)	C(10)	-C(11)	1.364(5)
N(2)	-C(1)	1.427(3)	C(11)	-C(12)	1.384(5)
N(2)	-C(3)	1.464(4)	C(12)	-C(13)	1.403(5)
N(2)	-C(6)	1.375(3)	C(14)	-C(15)	1.513(5)
N(5)	-C(1)	1.343(3)	C(15)	-C(16)	1.383(5)
N(5)	-C(4)	1.455(3)	C(15)	-C(20)	1.399(4)
N(5)	-C(21)	1.495(3)	C(16)	-C(17)	1.390(6)
C(3)	-C(4)	1.538(4)	C(17)	-C(18)	1.371(6)
C(3)	-C(14)	1.538(5)	C(18)	-C(19)	1.360(6)
C(6)	-C(7)	1.510(4)	C(19)	-C(20)	1.380(5)
C(7)	-C(8)	1.520(4)	C(21)	-C(22)	1.527(5)
C(8)	-C(9)	1.390(4)	C(21)	-C(23)	1.516(4)
C(8)	-C(13)	1.385(4)	C(21)	-C(24)	1.519(5)

**TABLE 4. Bond angles (°) with e.s.d.s in parentheses.**

C(1)	-N(2)	-C(3)	111.0(2)	C(8)	-C(9)	-C(10)	120.9(4)
C(1)	-N(2)	-C(6)	129.4(2)	C(9)	-C(10)	-C(11)	120.5(4)
C(3)	-N(2)	-C(6)	119.5(2)	C(10)	-C(11)	-C(12)	119.9(4)
C(1)	-N(5)	-C(4)	113.0(2)	C(11)	-C(12)	-C(13)	119.8(4)
C(1)	-N(5)	-C(21)	123.7(2)	C(8)	-C(13)	-C(12)	120.4(4)

C(4)	-N(5)	-C(21)	123.2(2)	C(3)	-C(14)	-C(15)	114.4(3)
O(1)	-C(1)	-N(2)	124.4(2)	C(14)	-C(15)	-C(16)	122.7(3)
O(1)	-C(1)	-N(5)	128.2(2)	C(14)	-C(15)	-C(20)	120.9(3)
N(2)	-C(1)	-N(5)	107.3(2)	C(16)	-C(15)	-C(20)	116.4(3)
N(2)	-C(3)	-C(4)	102.3(2)	C(15)	-C(16)	-C(17)	121.9(4)
N(2)	-C(3)	-C(14)	112.9(3)	C(16)	-C(17)	-C(18)	119.8(4)
C(4)	-C(3)	-C(14)	112.8(3)	C(17)	-C(18)	-C(19)	119.8(4)
N(5)	-C(4)	-C(3)	104.2(2)	C(18)	-C(19)	-C(20)	120.5(4)
O(6)	-C(6)	-N(2)	119.3(3)	C(15)	-C(20)	-C(19)	121.5(3)
O(6)	-C(6)	-C(7)	120.8(2)	N(5)	-C(21)	-C(22)	110.0(3)
N(2)	-C(6)	-C(7)	119.8(2)	N(5)	-C(21)	-C(23)	109.1(2)
C(6)	-C(7)	-C(8)	112.7(3)	N(5)	-C(21)	-C(24)	109.0(3)
C(7)	-C(8)	-C(9)	119.8(3)	C(22)	-C(21)	-C(23)	108.7(3)
C(7)	-C(8)	-C(13)	121.7(3)	C(22)	-C(21)	-C(24)	110.3(2)
C(9)	-C(8)	-C(13)	118.5(3)	C(23)	-C(21)	-C(24)	109.7(3)

**TABLE 5. Torsion angles (°) with e.s.d.s in parentheses.**

O(1)	-C(1)	-N(2)	-C(3)	171.3(3)	C(3)	-C(14)	-C(15)	-C(20)	-83.0(4)
O(1)	-C(1)	-N(2)	-C(6)	-10.2(5)	C(4)	-N(5)	-C(21)	-C(22)	-127.6(3)
O(1)	-C(1)	-N(5)	-C(4)	179.0(3)	C(4)	-N(5)	-C(21)	-C(23)	-8.4(4)
O(1)	-C(1)	-N(5)	-C(21)	-3.8(5)	C(4)	-N(5)	-C(21)	-C(24)	111.4(3)
O(6)	-C(6)	-N(2)	-C(1)	-178.4(3)	C(4)	-C(3)	-N(2)	-C(6)	-164.8(3)
O(6)	-C(6)	-N(2)	-C(3)	0.0(5)	C(4)	-C(3)	-C(14)	-C(15)	-55.6(3)
O(6)	-C(6)	-C(7)	-C(8)	93.4(4)	C(6)	-N(2)	-C(3)	-C(14)	73.7(3)
N(2)	-C(1)	-N(5)	-C(4)	-0.9(4)	C(6)	-C(7)	-C(8)	-C(9)	138.7(3)
N(2)	-C(1)	-N(5)	-C(21)	176.2(3)	C(6)	-C(7)	-C(8)	-C(13)	-43.9(4)
N(2)	-C(3)	-C(4)	-N(5)	-13.5(3)	C(7)	-C(8)	-C(9)	-C(10)	177.8(3)
N(2)	-C(3)	-C(14)	-C(15)	59.8(3)	C(7)	-C(8)	-C(13)	-C(12)	-177.8(3)
N(2)	-C(6)	-C(7)	-C(8)	-85.5(4)	C(8)	-C(9)	-C(10)	-C(11)	0.3(6)
N(5)	-C(1)	-N(2)	-C(3)	-8.8(3)	C(8)	-C(13)	-C(12)	-C(11)	-0.3(6)
N(5)	-C(1)	-N(2)	-C(6)	169.8(3)	C(9)	-C(8)	-C(13)	-C(12)	-0.3(5)
N(5)	-C(4)	-C(3)	-C(14)	108.1(3)	C(9)	-C(10)	-C(11)	-C(12)	-0.9(7)
C(1)	-N(2)	-C(3)	-C(4)	13.9(3)	C(10)	-C(9)	-C(8)	-C(13)	0.3(5)
C(1)	-N(2)	-C(3)	-C(14)	-107.6(3)	C(10)	-C(11)	-C(12)	-C(13)	0.9(6)
C(1)	-N(2)	-C(6)	-C(7)	0.5(5)	C(14)	-C(15)	-C(16)	-C(17)	-176.9(3)
C(1)	-N(5)	-C(4)	-C(3)	9.5(4)	C(14)	-C(15)	-C(20)	-C(19)	176.7(3)

C(1)	-N(5)	-C(21)	-C(22)	55.6(4)	C(15)	-C(16)	-C(17)	-C(18)	-0.4(6)
C(1)	-N(5)	-C(21)	-C(23)	174.7(4)	C(15)	-C(20)	-C(19)	-C(18)	0.8(6)
C(1)	-N(5)	-C(21)	-C(24)	-65.5(4)	C(16)	-C(15)	-C(20)	-C(19)	-2.1(5)
C(3)	-N(2)	-C(6)	-C(7)	178.9(3)	C(16)	-C(17)	-C(18)	-C(19)	-1.0(6)
C(3)	-C(4)	-N(5)	-C(21)	-167.7(3)	C(17)	-C(16)	-C(15)	-C(20)	1.9(5)
C(3)	-C(14)	-C(15)	-C(16)	95.7(4)	C(17)	-C(18)	-C(19)	-C(20)	0.8(6)

**TABLE 6. Anisotropic temperature factors ( $\text{\AA}^2$ ).**

ATOM	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{23}$	$U_{13}$	$U_{12}$
O(1)	0.0185(9) 0.005(1)	0.053(1)	0.032(1)	0.001(1)	0.0062(8)	
O(6)	0.054(1)	0.081(2)	0.028(1)	0.001(1)	0.018(1)	0.013(2)
N(2)	0.022(1) 0.002(1)	0.036(2)	0.025(1)	0.002(1)	0.0071(9)	
N(5)	0.017(1) 0.001(1)	0.045(2)	0.023(1)	0.001(1)	0.0051(9)	-
C(1)	0.024(1) 0.002(1)	0.028(2)	0.026(1)	0.001(1)	0.007(1)	-
C(3)	0.023(2)	0.046(2)	0.031(2)	-0.001(1)	0.010(1)	0.000(1)
C(4)	0.020(1) 0.001(1)	0.036(2)	0.033(2)	0.000(1)	0.006(1)	-
C(6)	0.040(2)	0.033(2)	0.027(1)	-0.002(1)	0.007(1)	0.002(2)
C(7)	0.039(2)	0.037(2)	0.026(2)	-0.004(1)	-0.002(1)	0.001(2)
C(8)	0.044(2)	0.038(2)	0.018(1)	-0.001(1)	0.000(1)	0.001(2)
C(9)	0.051(2)	0.040(2)	0.057(2)	-0.001(2)	0.015(2)	0.006(2)
C(10)	0.070(3)	0.048(2)	0.075(3)	0.001(2)	0.023(2)	0.016(2)
C(11)	0.085(3)	0.035(2)	0.054(2)	0.004(2)	0.007(2)	0.008(2)
C(12)	0.083(3) 0.017(2)	0.051(3)	0.044(2)	0.009(2)	0.014(2)	-
C(13)	0.058(2) 0.001(2)	0.050(2)	0.031(2)	0.002(2)	0.010(2)	-
C(14)	0.035(2)	0.056(2)	0.038(2)	-0.009(2)	0.008(2)	0.014(2)
C(15)	0.045(2)	0.029(2)	0.037(2)	-0.007(1)	0.006(2)	0.015(2)
C(16)	0.066(3)	0.036(2)	0.043(2)	-0.008(2)	-0.005(2)	0.018(2)

---

C(17)	0.119(4)	0.030(2)	0.037(2)	0.003(2)	0.011(2)	0.016(2)
C(18)	0.103(4)	0.029(2)	0.073(3)	-0.010(2)	0.032(3)	-0.005(2)
C(19)	0.059(3)	0.031(2)	0.076(3)	-0.005(2)	0.012(2)	0.000(2)
C(20)	0.049(2)	0.035(2)	0.043(2)	-0.003(2)	0.001(2)	0.008(2)
C(21)	0.032(1)	0.037(2)	0.024(1)	0.001(1)	0.009(1)	0.000(2)
C(22)	0.076(3)	0.042(2)	0.037(2)	-0.006(2)	0.021(2)	0.002(2)
C(23)	0.042(2)	0.132(4)	0.025(2)	-0.004(2)	0.003(1)	0.001(3)
C(24)	0.074(3)	0.038(2)	0.043(2)	0.003(2)	0.029(2)	-0.010(2)

The anisotropic temperature factor exponent takes the form:

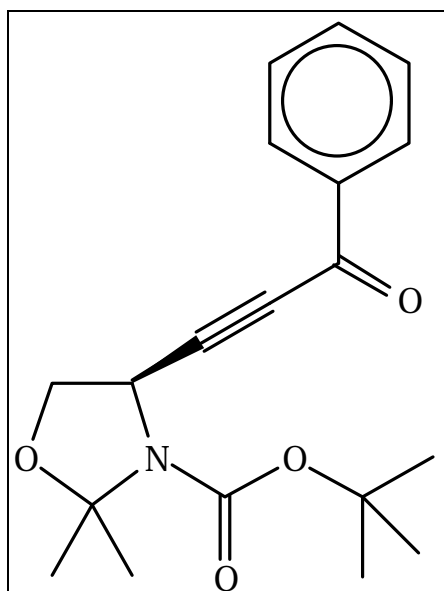
$$-2\mathbf{p}^2(h^2a^{*2}U_{11}+k^2b^{*2}U_{22}+ \dots +2hka^*b^*U_{12})$$

**TABLE 7. Hydrogen atom coordinates and temperature factors.**

ATOM	x	y	z	$U_{iso}$
H(3)	0.284	0.734	0.192	0.039
H(9)	1.217	0.607	0.341	0.060
H(10)	1.267	0.463	0.352	0.076
H(11)	1.024	0.378	0.425	0.072
H(12)	0.734	0.437	0.494	0.072
H(13)	0.683	0.582	0.484	0.056
H(16)	0.237	0.945	-0.069	0.062
H(17)	0.447	1.031	-0.171	0.077
H(18)	0.810	1.056	-0.054	0.080
H(19)	0.957	1.000	0.167	0.068
H(20)	0.749	0.915	0.271	0.053
H(41)	0.261	0.790	-0.064	0.036
H(42)	0.242	0.697	-0.029	0.036
H(71)	0.972	0.724	0.503	0.043
H(72)	1.005	0.727	0.352	0.043
H(141)	0.378	0.869	0.275	0.052
H(142)	0.188	0.872	0.138	0.052
H(221)	0.842	0.641	-0.104	0.061
H(222)	0.743	0.640	-0.267	0.061
H(223)	0.622	0.596	-0.169	0.061
H(231)	0.293	0.672	-0.269	0.080

---

H(232)	0.397	0.720	-0.372	0.080
H(233)	0.289	0.769	-0.272	0.080
H(241)	0.747	0.795	-0.282	0.060
H(242)	0.640	0.848	-0.187	0.060
H(243)	0.854	0.799	-0.121	0.060



**(287e)**

**7.3.3 DISCUSSION OF THE STRUCTURE OF (287E).**

The structure of C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub> (XS1) obtained from MeOH has been solved and refined successfully with no unusual features. The crystals are enantiomerically pure (optically active), however the absolute configuration of the molecule has not been determined. The enantiomer used in the refinement was based on the known R-configuration at C(5), which was indicated when the sample was submitted for analysis. The 5-membered ring has the envelope conformation with C(4) as the envelope flap (see Table 9).

**Table 1. Crystallographic Data**

Crystallised from	MeOH
Empirical formula	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub>
Formula weight [g mol <sup>-1</sup> ]	329.39
Crystal colour, habit	colourless, prism
Crystal dimensions [mm]	0.35 × 0.40 × 0.50
Temperature [K]	173 (1)
Crystal system	monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> (#4)
<i>Z</i>	2
Reflections for cell determination	25
<b>2q</b> range for cell determination [°]	38–40
Unit cell parameters	
<i>a</i> [Å]	5.776 (2)
<i>b</i> [Å]	8.079 (2)
<i>c</i> [Å]	19.131 (2)
<b>a</b> [°]	90
<b>b</b> [°]	96.18 (2)
<b>g</b> [°]	90
<i>V</i> [Å <sup>3</sup> ]	887.6 (4)
<i>F</i> (000)	352
<i>D</i> <sub>x</sub> [g cm <sup>-3</sup> ]	1.232
<b><i>m</i></b> (MoK <sub>α</sub> ) [mm <sup>-1</sup> ]	0.0861
Scan type	<b>w/2q</b>
<b>2q</b> <sub>(max)</sub> [°]	60
Transmission factors (min; max)	0.948; 1.000
Total reflections measured	2998
Symmetry independent reflections	2748



$R_{\text{int}}$	0.016
Reflections used $[I > 2\sigma(I)]$	2448
Parameters refined	309
Reflection/parameter ratio	7.92
Final $R$	0.0366
$wR$	0.0342
Weights: $p$ in $w = [\sigma^2(F_o) + (pF_o)^2]^{-1}$	0.005
Goodness of fit	1.891
Secondary extinction coefficient	$2.4(3) \times 10^{-6}$
Final $D_{\text{max}}/\sigma$	0.0003
$Dr$ (max; min) $[e \text{ \AA}^{-3}]$	0.22; -0.17
$\sigma(d_{C-C})$ $[\text{\AA}]$	0.003

**TABLE 2. Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ) with standard uncertainties in parentheses.**

\*  $U_{\text{eq}}$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

† Origin defined by fixing the y coordinate of O(3).

ATOM	x	y	z	$U_{\text{eq}}^*$
O(3)†	0.0507(2)	-0.35270	0.42272(7)	0.0326(4)
O(6)	0.2200(2)	0.1401(3)	0.37851(7)	0.0323(4)
O(7)	0.3817(2)	0.0096(3)	0.28914(7)	0.0281(4)
O(16)	-0.4451(3)	-0.4012(3)	0.16680(9)	0.0550(6)
N(1)	0.2160(3)	-0.1409(3)	0.36738(8)	0.0251(4)
C(2)	0.0887(3)	-0.1778(3)	0.4297(1)	0.0256(5)
C(4)	0.2287(4)	-0.4205(3)	0.3847(1)	0.0325(6)
C(5)	0.2534(3)	-0.2915(3)	0.3278(1)	0.0267(5)
C(6)	0.2671(3)	0.0158(3)	0.34756(9)	0.0251(5)
C(8)	0.4519(3)	0.1639(3)	0.25503(9)	0.0267(5)
C(9)	0.2349(4)	0.2564(4)	0.2247(1)	0.0328(6)
C(10)	0.6128(4)	0.2688(3)	0.3055(1)	0.0318(6)
C(11)	0.5852(4)	0.0971(4)	0.1966(1)	0.0349(7)
C(12)	0.2374(4)	-0.1380(4)	0.4979(1)	0.0329(6)
C(13)	-0.1505(4)	-0.0984(4)	0.4256(1)	0.0337(7)
C(14)	0.0714(3)	-0.3086(3)	0.2673(1)	0.0291(6)

C(15)	-0.0807(3)	-0.3188(3)	0.2202(1)	0.0316(6)
C(16)	-0.2642(3)	-0.3256(3)	0.1613(1)	0.0327(6)
C(17)	-0.2212(3)	-0.2372(3)	0.0956(1)	0.0273(5)
C(18)	-0.0125(4)	-0.1529(4)	0.0899(1)	0.0346(6)
C(19)	0.0205(4)	-0.0709(4)	0.0283(1)	0.0431(8)
C(20)	-0.1519(5)	-0.0728(4)	-0.0282(1)	0.0423(7)
C(21)	-0.3605(4)	-0.1554(4)	-0.0226(1)	0.0386(7)
C(22)	-0.3950(4)	-0.2369(3)	0.0391(1)	0.0327(6)

**TABLE 3. Interatomic distances (Å) with standard uncertainties in parentheses.**

O(3) -C(2)	1.434(2)	C(8) -C(9)	1.519(3)
O(3) -C(4)	1.431(3)	C(8) -C(10)	1.523(3)
O(6) -C(6)	1.212(2)	C(8) -C(11)	1.523(3)
O(7) -C(6)	1.360(2)	C(14) -C(15)	1.192(3)
O(7) -C(8)	1.484(2)	C(15) -C(16)	1.462(3)
O(16) -C(16)	1.225(2)	C(16) -C(17)	1.489(3)
N(1) -C(2)	1.497(2)	C(17) -C(18)	1.399(3)
N(1) -C(5)	1.461(3)	C(17) -C(22)	1.394(3)
N(1) -C(6)	1.363(3)	C(18) -C(19)	1.383(3)
C(2) -C(12)	1.518(3)	C(19) -C(20)	1.388(3)
C(2) -C(13)	1.517(3)	C(20) -C(21)	1.391(3)
C(4) -C(5)	1.525(3)	C(21) -C(22)	1.386(3)
C(5) -C(14)	1.485(3)		

**TABLE 4. Bond angles (°) with standard uncertainties in parentheses.**

C(2) -O(3) -C(4)	108.3(2)	O(7) -C(8) -C(10)	111.4(2)
C(6) -O(7) -C(8)	120.7(1)	O(7) -C(8) -C(11)	102.1(2)
C(2) -N(1) -C(5)	111.0(2)	C(9) -C(8) -C(10)	113.0(2)
C(2) -N(1) -C(6)	123.1(2)	C(9) -C(8) -C(11)	110.8(2)
C(5) -N(1) -C(6)	125.5(2)	C(10) -C(8) -C(11)	109.9(2)
O(3) -C(2) -N(1)	101.9(2)	C(5) -C(14) -C(15)	177.4(2)
O(3) -C(2) -C(12)	110.9(2)	C(14) -C(15) -C(16)	177.9(2)
O(3) -C(2) -C(13)	106.4(2)	O(16) -C(16) -C(15)	120.5(2)
N(1) -C(2) -C(12)	111.2(2)	O(16) -C(16) -C(17)	122.2(2)

N(1)	-C(2)	-C(13)	113.4(2)	C(15)	-C(16)	-C(17)	117.3(2)
C(12)	-C(2)	-C(13)	112.5(2)	C(16)	-C(17)	-C(18)	121.5(2)
O(3)	-C(4)	-C(5)	103.2(2)	C(16)	-C(17)	-C(22)	118.9(2)
N(1)	-C(5)	-C(4)	99.7(1)	C(18)	-C(17)	-C(22)	119.5(2)
N(1)	-C(5)	-C(14)	110.5(2)	C(17)	-C(18)	-C(19)	119.9(2)
C(4)	-C(5)	-C(14)	112.4(2)	C(18)	-C(19)	-C(20)	120.3(2)
O(6)	-C(6)	-O(7)	125.9(2)	C(19)	-C(20)	-C(21)	120.1(2)
O(6)	-C(6)	-N(1)	124.6(2)	C(20)	-C(21)	-C(22)	119.9(2)
O(7)	-C(6)	-N(1)	109.5(2)	C(17)	-C(22)	-C(21)	120.3(2)
O(7)	-C(8)	-C(9)	109.1(1)				

**TABLE 5. Torsion angles (°) with standard uncertainties in parentheses.**

O(3)	-C(2)	-N(1)	-C(5)	-1.5(2)	C(4)	-C(5)	-C(14)	-C(15)	82(5)
O(3)	-C(2)	-N(1)	-C(6)	172.5(2)	C(5)	-N(1)	-C(2)	-C(12)	116.7(2)
O(3)	-C(4)	-C(5)	-N(1)	36.1(2)	C(5)	-N(1)	-C(2)	-C(13)	-115.4(2)
O(3)	-C(4)	-C(5)	-C(14)	-80.9(2)	C(5)	-C(14)	-C(15)	-C(16)	91(7)
O(6)	-C(6)	-O(7)	-C(8)	-3.0(3)	C(6)	-O(7)	-C(8)	-C(9)	-66.3(2)
O(6)	-C(6)	-N(1)	-C(2)	1.6(3)	C(6)	-O(7)	-C(8)	-C(10)	59.2(2)
O(6)	-C(6)	-N(1)	-C(5)	174.6(2)	C(6)	-O(7)	-C(8)	-C(11)	176.4(2)
O(7)	-C(6)	-N(1)	-C(2)	-179.6(1)	C(6)	-N(1)	-C(2)	-C(12)	-69.4(2)
O(7)	-C(6)	-N(1)	-C(5)	-6.6(2)	C(6)	-N(1)	-C(2)	-C(13)	58.5(2)
O(16)	-C(16)	-C(15)	-C(14)	-155(6)	C(6)	-N(1)	-C(5)	-C(14)	-76.5(2)
O(16)	-C(16)	-C(17)	-C(18)	-179.3(2)	C(14)	-C(15)	-C(16)	-C(17)	25(6)
O(16)	-C(16)	-C(17)	-C(22)	1.7(3)	C(15)	-C(16)	-C(17)	-C(18)	0.9(3)
N(1)	-C(2)	-O(3)	-C(4)	26.1(2)	C(15)	-C(16)	-C(17)	-C(22)	-178.1(2)
N(1)	-C(5)	-C(14)	-C(15)	-29(5)	C(16)	-C(17)	-C(18)	-C(19)	-179.4(2)
N(1)	-C(6)	-O(7)	-C(8)	178.1(1)	C(16)	-C(17)	-C(22)	-C(21)	179.9(2)
C(2)	-O(3)	-C(4)	-C(5)	-40.4(2)	C(17)	-C(18)	-C(19)	-C(20)	-0.5(4)
C(2)	-N(1)	-C(5)	-C(4)	-21.2(2)	C(17)	-C(22)	-C(21)	-C(20)	-0.4(3)
C(2)	-N(1)	-C(5)	-C(14)	97.2(2)	C(18)	-C(17)	-C(22)	-C(21)	0.8(3)
C(4)	-O(3)	-C(2)	-C(12)	-92.3(2)	C(18)	-C(19)	-C(20)	-C(21)	0.9(4)
C(4)	-O(3)	-C(2)	-C(13)	145.1(2)	C(19)	-C(18)	-C(17)	-C(22)	-0.4(3)
C(4)	-C(5)	-N(1)	-C(6)	165.0(2)	C(19)	-C(20)	-C(21)	-C(22)	-0.5(4)

**TABLE 6. Anisotropic atomic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ).**

ATOM	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
O(3)	0.0403(8)	0.0256(7)	0.0329(7)	0.0023(6)	0.0078(6)	-0.0038(6)
O(6)	0.0381(8)	0.0260(7)	0.0341(7)	-0.0018(6)	0.0100(6)	0.0002(6)
O(7)	0.0315(7)	0.0250(7)	0.0291(7)	0.0012(6)	0.0090(5)	-0.0003(6)
O(16)	0.051(1)	0.069(1)	0.043(1)	0.0144(9)	-0.0043(8)	-0.031(1)
N(1)	0.0284(8)	0.0242(8)	0.0230(8)	-0.0011(6)	0.0043(6)	0.0003(7)
C(2)	0.0263(9)	0.0254(9)	0.0255(9)	0.0016(7)	0.0043(7)	-0.0016(8)
C(4)	0.042(1)	0.025(1)	0.030(1)	0.0019(8)	0.0027(9)	0.0029(9)
C(5)	0.0295(9)	0.0245(9)	0.0259(9)	-0.0008(7)	0.0021(7)	0.0015(8)
C(6)	0.0227(8)	0.0278(9)	0.0246(9)	0.0005(8)	0.0016(7)	-0.0007(8)
C(8)	0.0269(9)	0.0251(9)	0.0283(9)	0.0040(8)	0.0048(7)	-0.0005(8)
C(9)	0.029(1)	0.036(1)	0.034(1)	0.0063(9)	0.0018(8)	0.0020(9)
C(10)	0.027(1)	0.033(1)	0.034(1)	0.0016(9)	0.0012(8)	-0.0037(9)
C(11)	0.034(1)	0.039(1)	0.033(1)	0.0031(9)	0.0102(9)	0.000(1)
C(12)	0.033(1)	0.039(1)	0.026(1)	-0.0004(9)	-0.0013(8)	0.002(1)
C(13)	0.0261(9)	0.037(1)	0.038(1)	0.002(1)	0.0038(9)	0.0000(9)
C(14)	0.036(1)	0.0231(9)	0.028(1)	-0.0007(8)	0.0049(8)	0.0005(8)
C(15)	0.038(1)	0.028(1)	0.029(1)	-0.0001(8)	0.0026(8)	-0.0018(9)
C(16)	0.035(1)	0.033(1)	0.029(1)	-0.0009(9)	0.0007(8)	-0.0048(9)
C(17)	0.0300(9)	0.0260(9)	0.0259(9)	-0.0024(8)	0.0025(7)	-0.0007(8)
C(18)	0.030(1)	0.038(1)	0.035(1)	0.003(1)	0.0011(8)	-0.004(1)
C(19)	0.038(1)	0.045(1)	0.048(1)	0.011(1)	0.011(1)	-0.006(1)
C(20)	0.053(1)	0.039(1)	0.036(1)	0.007(1)	0.010(1)	0.002(1)
C(21)	0.045(1)	0.039(1)	0.030(1)	0.002(1)	-0.0029(9)	0.002(1)
C(22)	0.032(1)	0.032(1)	0.033(1)	-0.0018(9)	-0.0012(8)	-0.0018(9)

The anisotropic displacement parameter exponent takes the form:

$$-2^2(h^2a^2U^{11}+k^2b^2U^{22}+ \dots +2hka^*b^*U^{12})$$

**TABLE 7. Hydrogen atom coordinates and displacement parameters.**

ATOM	x	y	z	U <sub>iso</sub>
H(5)	0.407(3)	-0.294(3)	0.311(1)	0.030(6)
H(18)	0.109(3)	-0.155(3)	0.130(1)	0.029(5)
H(19)	0.151(4)	-0.008(4)	0.026(1)	0.060(8)
H(20)	-0.126(4)	-0.003(4)	-0.073(1)	0.049(7)
H(21)	-0.488(4)	-0.154(3)	-0.063(1)	0.043(6)
H(22)	-0.531(4)	-0.297(3)	0.044(1)	0.042(7)
H(41)	0.378(3)	-0.434(3)	0.419(1)	0.029(6)
H(42)	0.188(4)	-0.530(3)	0.366(1)	0.036(6)
H(91)	0.280(4)	0.350(4)	0.199(1)	0.047(7)
H(92)	0.143(3)	0.181(3)	0.189(1)	0.040(6)
H(93)	0.145(3)	0.288(3)	0.260(1)	0.036(6)
H(101)	0.531(3)	0.312(3)	0.344(1)	0.031(6)
H(102)	0.757(4)	0.200(3)	0.325(1)	0.051(7)
H(103)	0.672(3)	0.367(3)	0.280(1)	0.040(6)
H(111)	0.500(4)	0.029(3)	0.166(1)	0.047(7)
H(112)	0.718(4)	0.029(3)	0.218(1)	0.040(6)
H(113)	0.651(4)	0.189(3)	0.170(1)	0.042(7)
H(121)	0.143(3)	-0.166(3)	0.538(1)	0.034(6)
H(122)	0.383(4)	-0.207(3)	0.500(1)	0.051(8)
H(123)	0.269(4)	-0.025(4)	0.499(1)	0.053(8)
H(131)	-0.233(4)	-0.143(3)	0.462(1)	0.048(7)
H(132)	-0.226(4)	-0.123(3)	0.379(1)	0.041(6)
H(133)	-0.131(4)	0.019(4)	0.432(1)	0.044(7)

**TABLE 8. Bond lengths (Å) and angles (°) involving H atoms.**

C(4) -H(41)	1.03(2)	C(12) -H(121)	1.01(2)
C(4) -H(42)	0.97(2)	C(12) -H(122)	1.00(2)
C(5) -H(5)	0.98(2)	C(12) -H(123)	0.93(3)
C(9) -H(91)	0.96(3)	C(13) -H(131)	0.95(2)
C(9) -H(92)	1.01(2)	C(13) -H(132)	0.97(2)
C(9) -H(93)	0.94(2)	C(13) -H(133)	0.96(3)
C(10) -H(101)	0.99(2)	C(18) -H(18)	0.98(2)

C(10) -H(102)	1.04(2)	C(19) -H(19)	0.92(3)
C(10) -H(103)	1.01(2)	C(20) -H(20)	1.04(2)
C(11) -H(111)	0.91(3)	C(21) -H(21)	1.01(2)
C(11) -H(112)	1.00(2)	C(22) -H(22)	0.94(2)
C(11) -H(113)	1.00(2)		
O(3) -C(4) -H(41)	109(1)	H(111)-C(11) -H(113)	109(2)
O(3) -C(4) -H(42)	112(1)	H(112)-C(11) -H(113)	108(2)
C(5) -C(4) -H(41)	113(1)	C(2) -C(12) -H(121)	107(1)
C(5) -C(4) -H(42)	113(1)	C(2) -C(12) -H(122)	108(1)
H(41) -C(4) -H(42)	107(2)	C(2) -C(12) -H(123)	108(1)
N(1) -C(5) -H(5)	112(1)	H(121)-C(12) -H(122)	111(2)
C(4) -C(5) -H(5)	113(1)	H(121)-C(12) -H(123)	109(2)
C(14) -C(5) -H(5)	109(1)	H(122)-C(12) -H(123)	112(2)
C(8) -C(9) -H(91)	109(1)	C(2) -C(13) -H(131)	109(1)
C(8) -C(9) -H(92)	108(1)	C(2) -C(13) -H(132)	106(1)
C(8) -C(9) -H(93)	111(1)	C(2) -C(13) -H(133)	109(1)
H(91) -C(9) -H(92)	106(2)	H(131)-C(13) -H(132)	112(2)
H(91) -C(9) -H(93)	112(2)	H(131)-C(13) -H(133)	110(2)
H(92) -C(9) -H(93)	111(2)	H(132)-C(13) -H(133)	111(2)
C(8) -C(10) -H(101)	112(1)	C(17) -C(18) -H(18)	118(1)
C(8) -C(10) -H(102)	110(1)	C(19) -C(18) -H(18)	122(1)
C(8) -C(10) -H(103)	110(1)	C(18) -C(19) -H(19)	120(2)
H(101)-C(10) -H(102)	111(2)	C(20) -C(19) -H(19)	119(2)
H(101)-C(10) -H(103)	107(2)	C(19) -C(20) -H(20)	118(1)
H(102)-C(10) -H(103)	107(2)	C(21) -C(20) -H(20)	121(1)
C(8) -C(11) -H(111)	114(1)	C(20) -C(21) -H(21)	120(1)
C(8) -C(11) -H(112)	109(1)	C(22) -C(21) -H(21)	120(1)
C(8) -C(11) -H(113)	111(1)	C(17) -C(22) -H(22)	117(1)
H(111)-C(11) -H(112)	106(2)	C(21) -C(22) -H(22)	122(1)

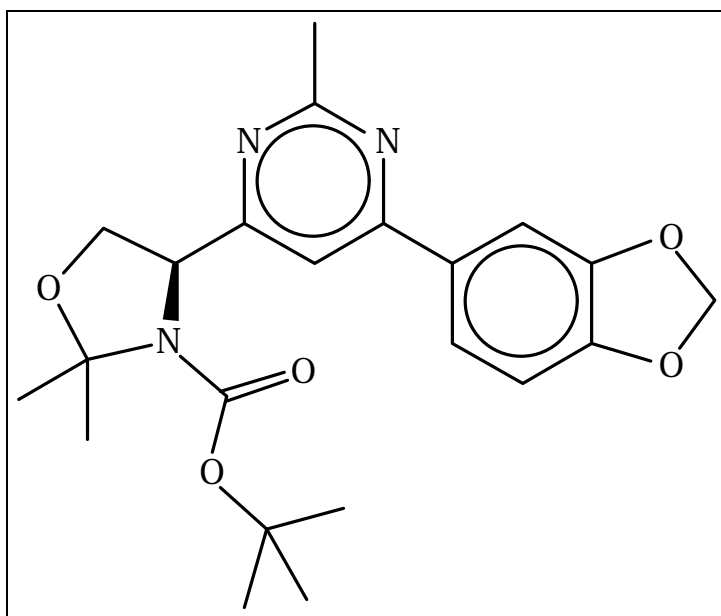
**TABLE 9. Table of Least-Squares Planes**

Atoms Defining Plane	Distance	esd
N(1)	-0.0064	0.0016
C(2)	0.0095	0.0019
O(3)	-0.0038	0.0014
C(5)	0.0069	0.0019

Additional Atoms	Distance
C(4)	0.5743

Mean deviation from plane is 0.0066 angstroms

Chi-squared: 59.1



**(288j)**





**7.3.4 DISCUSSION OF THE STRUCTURE OF (288J).**

The structure of C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (XS4) obtained from methanol has been solved and refined successfully with no unusual features. Since the space group is centrosymmetric, the crystals are racemic and are not enantiomerically pure.

**Table 1. Crystallographic Data**

Crystallised from	MeOH
Empirical formula	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>
Formula weight [g mol <sup>-1</sup> ]	413.47
Crystal colour, habit	colourless, prism
Crystal dimensions [mm]	0.15 × 0.43 × 0.45
Temperature [K]	173 (1)
Crystal system	triclinic
Space group	$P\bar{1}$ , 1 (#2)
Z	2
Reflections for cell determination	25
2 $\mathbf{q}$ range for cell determination [°]	38–40
Unit cell parameters	
<i>a</i> [Å]	10.819 (2)
<i>b</i> [Å]	15.566 (2)
<i>c</i> [Å]	6.425 (1)
<i>a</i> [°]	93.82 (1)
<i>b</i> [°]	101.03 (2)
<i>g</i> [°]	81.96 (1)
<i>V</i> [Å <sup>3</sup> ]	1050.8 (3)
<i>F</i> (000)	440
<i>D<sub>x</sub></i> [g cm <sup>-3</sup> ]	1.307
<i>n</i> (MoK $\alpha$ ) [mm <sup>-1</sup> ]	0.0934
Scan type	$\mathbf{w}/2\mathbf{q}$
2 $\mathbf{q}_{\text{(max)}}$ [°]	55
Total reflections measured	5080
Symmetry independent reflections	4822
<i>R</i> <sub>int</sub>	0.016
Reflections used [ <i>I</i> > 2 <i>s</i> ( <i>I</i> )]	3790
Parameters refined	380

---

Reflection/parameter ratio	9.97
Final $R$	0.0431
$wR$	0.0410
Weights: $p$ in $w = [\mathbf{s}^2(F_o) + (pF_o)^2]^{-1}$	0.005
Goodness of fit	2.140
Secondary extinction coefficient	$1.5(1) \times 10^{-6}$
Final $D_{\max}/\mathbf{s}$	0.0006
$D_r(\max; \min)$ [ $e \text{ \AA}^{-3}$ ]	0.31; -0.21
$\mathbf{s}(d_{(C-C)})$ [ $\text{\AA}$ ]	0.002–0.003

---

**TABLE 2. Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ) with standard uncertainties in parentheses.**

\*  $U_{\text{eq}}$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

ATOM	x	y	z	$U_{\text{eq}}^*$
O(4)	1.3200(1)	0.80150(7)	1.1257(2)	0.0348(4)
O(6)	1.0777(1)	0.63100(7)	1.3629(2)	0.0409(5)
O(7)	1.2298(1)	0.55921(7)	1.1909(2)	0.0352(4)
O(21)	0.5402(1)	0.92247(7)	0.2048(2)	0.0350(4)
O(22)	0.6170(1)	0.80130(7)	0.0130(2)	0.0327(4)
N(1)	1.1997(1)	0.70431(8)	1.2037(2)	0.0253(4)
N(13)	0.9883(1)	0.91061(8)	1.2461(2)	0.0252(4)
N(15)	0.8272(1)	0.93620(8)	0.9375(2)	0.0245(4)
C(2)	1.1502(2)	0.7893(1)	1.2890(3)	0.0251(5)
C(3)	1.2635(2)	0.8393(1)	1.2997(3)	0.0333(6)
C(5)	1.3195(2)	0.7097(1)	1.1239(3)	0.0300(5)
C(6)	1.1623(2)	0.6308(1)	1.2633(3)	0.0292(5)
C(8)	1.2302(2)	0.4730(1)	1.2761(3)	0.0379(6)
C(9)	1.2659(2)	0.4774(1)	1.5172(3)	0.0467(8)
C(10)	1.1041(2)	0.4396(2)	1.1992(5)	0.0582(9)
C(11)	1.3353(3)	0.4179(1)	1.1796(4)	0.0571(9)
C(12)	1.0324(1)	0.83548(9)	1.1525(2)	0.0234(5)
C(14)	0.8868(1)	0.9570(1)	1.1346(2)	0.0246(5)
C(16)	0.8730(1)	0.86124(9)	0.8451(2)	0.0235(5)

C(17)	0.9770(1)	0.8074(1)	0.9527(2)	0.0243(5)
C(18)	0.8341(2)	1.0398(1)	1.2391(3)	0.0298(6)
C(19)	0.8074(1)	0.84091(9)	0.6252(2)	0.0237(5)
C(20)	0.6993(2)	0.8969(1)	0.5329(3)	0.0264(5)
C(21)	0.6448(1)	0.8773(1)	0.3280(3)	0.0263(5)
C(22)	0.6909(2)	0.8054(1)	0.2133(2)	0.0260(5)
C(23)	0.7952(2)	0.7497(1)	0.2979(3)	0.0272(5)
C(24)	0.8534(2)	0.7691(1)	0.5070(3)	0.0253(5)
C(25)	0.5371(2)	0.8838(1)	-0.0063(3)	0.0324(6)
C(26)	1.4377(2)	0.6686(1)	1.2715(4)	0.0413(7)
C(27)	1.3133(2)	0.6765(2)	0.8957(3)	0.0466(8)

**TABLE 3. Interatomic distances (Å) with standard uncertainties in parentheses.**

O(4) -C(3)	1.430(2)	C(2) -C(12)	1.520(2)
O(4) -C(5)	1.429(2)	C(5) -C(26)	1.527(2)
O(6) -C(6)	1.213(2)	C(5) -C(27)	1.514(3)
O(7) -C(6)	1.351(2)	C(8) -C(9)	1.523(3)
O(7) -C(8)	1.482(2)	C(8) -C(10)	1.511(3)
O(21) -C(21)	1.383(2)	C(8) -C(11)	1.529(3)
O(21) -C(25)	1.443(2)	C(12) -C(17)	1.379(2)
O(22) -C(22)	1.382(2)	C(14) -C(18)	1.505(2)
O(22) -C(25)	1.443(2)	C(16) -C(17)	1.401(2)
N(1) -C(2)	1.468(2)	C(16) -C(19)	1.490(2)
N(1) -C(5)	1.497(2)	C(19) -C(20)	1.414(2)
N(1) -C(6)	1.366(2)	C(19) -C(24)	1.396(2)
N(13) -C(12)	1.348(2)	C(20) -C(21)	1.369(2)
N(13) -C(14)	1.337(2)	C(21) -C(22)	1.385(2)
N(15) -C(14)	1.347(2)	C(22) -C(23)	1.369(2)
N(15) -C(16)	1.348(2)	C(23) -C(24)	1.404(2)
C(2) -C(3)	1.530(2)		

**TABLE 4. Bond angles (°) with standard uncertainties in parentheses.**

C(3)	-O(4)	-C(5)	107.7(1)	C(9)	-C(8)	-C(11)	110.5(2)
C(6)	-O(7)	-C(8)	120.9(1)	C(10)	-C(8)	-C(11)	110.9(2)
C(21)	-O(21)	-C(25)	104.9(1)	N(13)	-C(12)	-C(2)	112.1(1)
C(22)	-O(22)	-C(25)	104.8(1)	N(13)	-C(12)	-C(17)	122.4(1)
C(2)	-N(1)	-C(5)	110.7(1)	C(2)	-C(12)	-C(17)	125.5(1)
C(2)	-N(1)	-C(6)	119.5(1)	N(13)	-C(14)	-N(15)	126.0(1)
C(5)	-N(1)	-C(6)	126.1(1)	N(13)	-C(14)	-C(18)	117.0(1)
C(12)	-N(13)	-C(14)	116.2(1)	N(15)	-C(14)	-C(18)	117.0(1)
C(14)	-N(15)	-C(16)	117.1(1)	N(15)	-C(16)	-C(17)	120.8(1)
N(1)	-C(2)	-C(3)	100.9(1)	N(15)	-C(16)	-C(19)	116.0(1)
N(1)	-C(2)	-C(12)	115.4(1)	C(17)	-C(16)	-C(19)	123.2(1)
C(3)	-C(2)	-C(12)	110.5(1)	C(12)	-C(17)	-C(16)	117.5(1)
O(4)	-C(3)	-C(2)	103.1(1)	C(16)	-C(19)	-C(20)	119.3(1)
O(4)	-C(5)	-N(1)	101.5(1)	C(16)	-C(19)	-C(24)	121.0(1)
O(4)	-C(5)	-C(26)	109.7(1)	C(20)	-C(19)	-C(24)	119.6(1)
O(4)	-C(5)	-C(27)	106.8(1)	C(19)	-C(20)	-C(21)	117.2(1)
N(1)	-C(5)	-C(26)	112.7(1)	O(21)	-C(21)	-C(20)	127.7(1)
N(1)	-C(5)	-C(27)	112.7(2)	O(21)	-C(21)	-C(22)	109.8(1)
C(26)	-C(5)	-C(27)	112.7(2)	C(20)	-C(21)	-C(22)	122.5(1)
O(6)	-C(6)	-O(7)	125.5(2)	O(22)	-C(22)	-C(21)	110.0(1)
O(6)	-C(6)	-N(1)	123.9(1)	O(22)	-C(22)	-C(23)	128.2(1)
O(7)	-C(6)	-N(1)	110.7(1)	C(21)	-C(22)	-C(23)	121.9(1)
O(7)	-C(8)	-C(9)	110.2(1)	C(22)	-C(23)	-C(24)	116.6(1)
O(7)	-C(8)	-C(10)	110.8(1)	C(19)	-C(24)	-C(23)	122.2(1)
O(7)	-C(8)	-C(11)	101.7(2)	O(21)	-C(25)	-O(22)	107.4(1)
C(9)	-C(8)	-C(10)	112.3(2)				

**TABLE 5. Torsion angles (°) with standard uncertainties in parentheses.**

O(4)	-C(3)	-C(2)	-N(1)	31.6(1)	C(3)	-O(4)	-C(5)	-C(26)	-86.1(2)
O(4)	-C(3)	-C(2)	-C(12)	-91.0(1)	C(3)	-O(4)	-C(5)	-C(27)	151.5(2)
O(4)	-C(5)	-N(1)	-C(2)	-11.7(2)	C(3)	-C(2)	-N(1)	-C(5)	-12.1(2)
O(4)	-C(5)	-N(1)	-C(6)	-169.6(1)	C(3)	-C(2)	-N(1)	-C(6)	147.4(1)
O(6)	-C(6)	-O(7)	-C(8)	-16.8(2)	C(3)	-C(2)	-C(12)	-C(17)	108.0(2)
O(6)	-C(6)	-N(1)	-C(2)	9.7(2)	C(5)	-N(1)	-C(2)	-C(12)	106.9(2)

O(6)	-C(6)	-N(1)	-C(5)	165.8(2)	C(6)	-O(7)	-C(8)	-C(9)	-52.9(2)
O(7)	-C(6)	-N(1)	-C(2)	-172.1(1)	C(6)	-O(7)	-C(8)	-C(10)	72.0(2)
O(7)	-C(6)	-N(1)	-C(5)	-16.0(2)	C(6)	-O(7)	-C(8)	-C(11)	-170.1(2)
O(21)	-C(21)	-C(20)	-C(19)	-179.3(1)	C(6)	-N(1)	-C(2)	-C(12)	-93.5(2)
O(21)	-C(21)	-C(22)	-O(22)	-0.7(2)	C(6)	-N(1)	-C(5)	-C(26)	-52.3(2)
O(21)	-C(21)	-C(22)	-C(23)	179.5(1)	C(6)	-N(1)	-C(5)	-C(27)	76.5(2)
O(21)	-C(25)	-O(22)	-C(22)	-17.1(2)	C(12)	-N(13)	-C(14)	-C(18)	178.4(1)
O(22)	-C(22)	-C(21)	-C(20)	179.4(1)	C(12)	-C(17)	-C(16)	-C(19)	177.4(1)
O(22)	-C(22)	-C(23)	-C(24)	179.9(1)	C(14)	-N(13)	-C(12)	-C(17)	0.2(2)
O(22)	-C(25)	-O(21)	-C(21)	16.7(2)	C(14)	-N(15)	-C(16)	-C(17)	0.9(2)
N(1)	-C(2)	-C(12)	-N(13)	176.5(1)	C(14)	-N(15)	-C(16)	-C(19)	-178.5(1)
N(1)	-C(2)	-C(12)	-C(17)	-5.6(2)	C(16)	-N(15)	-C(14)	-C(18)	-178.9(1)
N(1)	-C(5)	-O(4)	-C(3)	33.3(2)	C(16)	-C(19)	-C(20)	-C(21)	177.8(1)
N(1)	-C(6)	-O(7)	-C(8)	165.0(1)	C(16)	-C(19)	-C(24)	-C(23)	-178.5(1)
N(13)	-C(12)	-C(2)	-C(3)	-69.9(2)	C(17)	-C(16)	-C(19)	-C(20)	176.9(1)
N(13)	-C(12)	-C(17)	-C(16)	1.4(2)	C(17)	-C(16)	-C(19)	-C(24)	-5.1(2)
N(13)	-C(14)	-N(15)	-C(16)	0.9(2)	C(19)	-C(20)	-C(21)	-C(22)	0.7(2)
N(15)	-C(14)	-N(13)	-C(12)	-1.5(2)	C(19)	-C(24)	-C(23)	-C(22)	0.7(2)
N(15)	-C(16)	-C(17)	-C(12)	-2.0(2)	C(20)	-C(19)	-C(24)	-C(23)	-0.5(2)
N(15)	-C(16)	-C(19)	-C(20)	-3.7(2)	C(20)	-C(21)	-O(21)	-C(25)	169.9(2)
N(15)	-C(16)	-C(19)	-C(24)	174.3(1)	C(20)	-C(21)	-C(22)	-C(23)	-0.5(2)
C(2)	-N(1)	-C(5)	-C(26)	105.5(2)	C(21)	-C(20)	-C(19)	-C(24)	-0.2(2)
C(2)	-N(1)	-C(5)	-C(27)	-125.6(2)	C(21)	-C(22)	-O(22)	-C(25)	11.1(2)
C(2)	-C(3)	-O(4)	-C(5)	-42.1(2)	C(21)	-C(22)	-C(23)	-C(24)	-0.2(2)
C(2)	-C(12)	-N(13)	-C(14)	178.1(1)	C(22)	-C(21)	-O(21)	-C(25)	-10.1(2)
C(2)	-C(12)	-C(17)	-C(16)	-176.2(1)	C(23)	-C(22)	-O(22)	-C(25)	-169.1(2)

**TABLE 6. Anisotropic atomic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ).**

ATOM	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
O(4)	0.0308(7)	0.0274(6)	0.0478(7)	0.0045(5)	0.0116(6)	-0.0022(5)
O(6)	0.0336(7)	0.0323(7)	0.0606(9)	0.0101(6)	0.0189(6)	0.0009(5)
O(7)	0.0375(7)	0.0216(6)	0.0454(7)	0.0004(5)	0.0084(6)	0.0012(5)
O(21)	0.0324(7)	0.0361(7)	0.0302(6)	0.0005(5)	-0.0033(5)	0.0035(5)
O(22)	0.0342(7)	0.0335(6)	0.0271(6)	0.0003(5)	-0.0020(5)	-0.0038(5)
N(1)	0.0241(7)	0.0215(7)	0.0299(7)	0.0000(5)	0.0064(6)	0.0004(5)

N(13)	0.0254(7)	0.0226(7)	0.0267(7)	0.0010(5)	0.0035(6)	-0.0020(5)
N(15)	0.0241(7)	0.0231(7)	0.0261(7)	0.0010(5)	0.0050(5)	-0.0020(5)
C(2)	0.0276(8)	0.0216(8)	0.0242(8)	-0.0001(6)	0.0033(7)	0.0003(6)
C(3)	0.0284(9)	0.0274(9)	0.041(1)	-0.0024(8)	0.0007(8)	-0.0025(7)
C(5)	0.0286(9)	0.0264(8)	0.0358(9)	0.0034(7)	0.0096(7)	0.0002(7)
C(6)	0.0260(8)	0.0251(8)	0.0336(9)	0.0030(7)	0.0008(7)	0.0011(7)
C(8)	0.043(1)	0.0211(8)	0.044(1)	0.0040(7)	-0.0061(8)	-0.0009(7)
C(9)	0.053(1)	0.034(1)	0.045(1)	0.0052(9)	-0.005(1)	0.002(1)
C(10)	0.059(2)	0.037(1)	0.072(2)	0.017(1)	-0.018(1)	-0.018(1)
C(11)	0.071(2)	0.029(1)	0.062(2)	-0.006(1)	0.005(1)	0.013(1)
C(12)	0.0229(8)	0.0217(7)	0.0270(8)	0.0038(6)	0.0068(6)	-0.0030(6)
C(14)	0.0247(8)	0.0229(8)	0.0272(8)	0.0020(6)	0.0066(6)	-0.0037(6)
C(16)	0.0231(8)	0.0234(8)	0.0258(8)	0.0029(6)	0.0070(6)	-0.0051(6)
C(17)	0.0253(8)	0.0211(8)	0.0267(8)	0.0004(6)	0.0065(7)	-0.0013(6)
C(18)	0.032(1)	0.0244(8)	0.0298(9)	-0.0018(7)	0.0034(8)	0.0031(7)
C(19)	0.0240(8)	0.0236(8)	0.0254(8)	0.0034(6)	0.0065(6)	-0.0050(6)
C(20)	0.0266(8)	0.0244(8)	0.0282(9)	0.0012(7)	0.0061(7)	-0.0023(7)
C(21)	0.0222(8)	0.0257(8)	0.0307(8)	0.0053(7)	0.0029(7)	-0.0025(6)
C(22)	0.0279(8)	0.0282(8)	0.0229(8)	0.0020(6)	0.0029(6)	-0.0088(7)
C(23)	0.0299(9)	0.0242(8)	0.0287(9)	-0.0009(7)	0.0087(7)	-0.0037(7)
C(24)	0.0247(8)	0.0243(8)	0.0271(8)	0.0044(6)	0.0056(7)	-0.0010(6)
C(25)	0.031(1)	0.035(1)	0.0290(9)	0.0035(7)	0.0011(7)	-0.0038(8)
C(26)	0.027(1)	0.038(1)	0.058(1)	0.009(1)	0.0054(9)	0.0013(8)
C(27)	0.056(1)	0.047(1)	0.041(1)	-0.001(1)	0.022(1)	-0.001(1)

The anisotropic displacement parameter exponent takes the form:

$$-2 \sum_{h,k,l} (h^2 a^{*2} U_{11} + k^2 b^{*2} U_{22} + \dots + 2hka^*b^*U_{12})$$

**TABLE 7. Hydrogen atom coordinates and displacement parameters.**

ATOM	x	y	z	$U_{iso}$
H(2)	1.129(1)	0.783(1)	1.431(2)	0.026(4)
H(17)	1.010(1)	0.754(1)	0.888(2)	0.030(4)
H(20)	0.667(1)	0.947(1)	0.611(2)	0.030(4)
H(23)	0.830(2)	0.699(1)	0.218(2)	0.031(5)

H(24)	0.929(2)	0.731(1)	0.566(2)	0.031(4)
H(31)	1.241(1)	0.902(1)	1.274(2)	0.028(4)
H(32)	1.326(2)	0.829(1)	1.443(3)	0.037(5)
H(91)	1.283(2)	0.417(1)	1.574(3)	0.053(6)
H(92)	1.196(2)	0.512(1)	1.583(3)	0.060(6)
H(93)	1.344(2)	0.507(1)	1.560(3)	0.070(7)
H(101)	1.081(2)	0.440(1)	1.037(4)	0.079(8)
H(102)	1.109(2)	0.379(2)	1.254(3)	0.084(8)
H(103)	1.035(2)	0.479(1)	1.266(3)	0.054(6)
H(111)	1.338(2)	0.358(1)	1.218(3)	0.071(7)
H(112)	1.422(3)	0.444(2)	1.237(4)	0.101(9)
H(113)	1.314(2)	0.423(1)	1.013(4)	0.078(8)
H(181)	0.813(2)	1.088(1)	1.138(3)	0.062(6)
H(182)	0.888(2)	1.053(1)	1.366(3)	0.063(7)
H(183)	0.752(2)	1.033(1)	1.281(3)	0.082(8)
H(251)	0.572(2)	0.922(1)	-0.098(2)	0.032(5)
H(252)	0.446(2)	0.874(1)	-0.072(2)	0.034(5)
H(261)	1.514(2)	0.683(1)	1.226(3)	0.051(6)
H(262)	1.443(2)	0.605(1)	1.268(3)	0.052(6)
H(263)	1.441(2)	0.691(1)	1.420(3)	0.064(7)
H(271)	1.388(2)	0.690(1)	0.847(3)	0.064(7)
H(272)	1.312(2)	0.614(1)	0.888(3)	0.057(6)
H(273)	1.235(2)	0.708(1)	0.801(3)	0.073(7)

**TABLE 8. Bond lengths (Å) involving H atoms.**

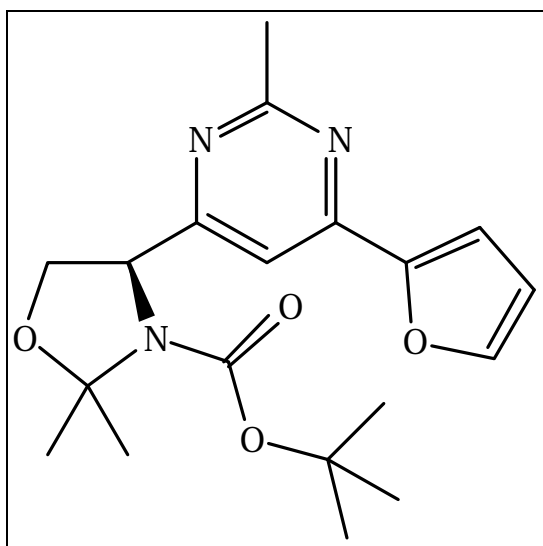
C(2) -H(2)	1.00(2)	C(18) -H(182)	0.93(2)
C(3) -H(31)	0.99(2)	C(18) -H(183)	1.00(2)
C(3) -H(32)	1.04(2)	C(20) -H(20)	0.97(2)
C(9) -H(91)	1.01(2)	C(23) -H(23)	0.98(2)
C(9) -H(92)	1.01(2)	C(24) -H(24)	0.97(2)
C(9) -H(93)	1.01(2)	C(25) -H(251)	1.02(2)
C(10) -H(101)	1.02(2)	C(25) -H(252)	1.03(2)
C(10) -H(102)	1.02(2)	C(26) -H(261)	0.98(2)
C(10) -H(103)	1.04(2)	C(26) -H(262)	0.98(2)
C(11) -H(111)	0.98(2)	C(26) -H(263)	0.99(2)
C(11) -H(112)	1.06(3)	C(27) -H(271)	0.97(2)



C(11) -H(113)	1.05(2)	C(27) -H(272)	0.97(2)
C(17) -H(17)	0.97(2)	C(27) -H(273)	1.02(2)
C(18) -H(181)	0.99(2)		

**TABLE 9. Bond angles (°) involving H atoms.**

N(1) -C(2) -H(2)	109.6(9)	C(14) -C(18) -H(182)	111(1)
C(3) -C(2) -H(2)	113.3(9)	C(14) -C(18) -H(183)	110(1)
C(12) -C(2) -H(2)	107.3(9)	H(181)-C(18) -H(182)	115(2)
O(4) -C(3) -H(31)	106.5(9)	H(181)-C(18) -H(183)	105(2)
O(4) -C(3) -H(32)	111.0(9)	H(182)-C(18) -H(183)	105(2)
C(2) -C(3) -H(31)	115.2(9)	C(19) -C(20) -H(20)	120.9(9)
C(2) -C(3) -H(32)	110.2(9)	C(21) -C(20) -H(20)	121.8(9)
H(31) -C(3) -H(32)	111(1)	C(22) -C(23) -H(23)	122.7(9)
C(8) -C(9) -H(91)	110(1)	C(24) -C(23) -H(23)	120.6(9)
C(8) -C(9) -H(92)	111(1)	C(19) -C(24) -H(24)	120.9(9)
C(8) -C(9) -H(93)	109(1)	C(23) -C(24) -H(24)	116.8(9)
H(91) -C(9) -H(92)	109(2)	O(21) -C(25) -H(251)	110.4(9)
H(91) -C(9) -H(93)	110(2)	O(21) -C(25) -H(252)	109.5(9)
H(92) -C(9) -H(93)	107(2)	O(22) -C(25) -H(251)	109.0(9)
C(8) -C(10) -H(101)	110(1)	O(22) -C(25) -H(252)	109.3(9)
C(8) -C(10) -H(102)	109(1)	H(251)-C(25) -H(252)	111(1)
C(8) -C(10) -H(103)	109(1)	C(5) -C(26) -H(261)	109(1)
H(101)-C(10) -H(102)	112(2)	C(5) -C(26) -H(262)	112(1)
H(101)-C(10) -H(103)	110(2)	C(5) -C(26) -H(263)	112(1)
H(102)-C(10) -H(103)	107(2)	H(261)-C(26) -H(262)	108(1)
C(8) -C(11) -H(111)	108(1)	H(261)-C(26) -H(263)	107(2)
C(8) -C(11) -H(112)	108(1)	H(262)-C(26) -H(263)	109(2)
C(8) -C(11) -H(113)	109(1)	C(5) -C(27) -H(271)	109(1)
H(111)-C(11) -H(112)	113(2)	C(5) -C(27) -H(272)	109(1)
H(111)-C(11) -H(113)	111(2)	C(5) -C(27) -H(273)	110(1)
H(112)-C(11) -H(113)	108(2)	H(271)-C(27) -H(272)	110(2)
C(12) -C(17) -H(17)	121.2(9)	H(271)-C(27) -H(273)	108(2)
C(16) -C(17) -H(17)	121.3(9)	H(272)-C(27) -H(273)	111(2)
C(14) -C(18) -H(181)	111(1)		

**(288i)**



### **7.3.5 DISCUSSION OF THE STRUCTURE OF (288I).**

The structure of  $C_{19}H_{25}N_3O_4$  (XS-16098F-A) obtained from methanol has been solved and refined successfully. Since the space group is centrosymmetric, the crystals are definitely racemic. Once again, the available crystals were of quite poor quality and exhibited very broad reflection profiles. As a result, the refinement results are also quite poor with low accuracy of the geometric parameters, but the overall structure is clearly defined. The *t*-butyl group is disordered over two orientations with equal occupancy. The terminal groups of this moiety were only refined isotropically.

**Table 1. Crystallographic Data**

Crystallised from	MeOH
Empirical formula	$C_{19}H_{25}N_3O_4$
Formula weight [g mol <sup>-1</sup> ]	359.42
Crystal colour, habit	colourless, prism
Crystal dimensions [mm]	0.25 × 0.32 × 0.50
Temperature [K]	190 (1)
Crystal system	triclinic
Space group	$P\bar{1}$ , 1 (#2)
Z	2
Reflections for cell determination	25
2 $\mathbf{q}$ range for cell determination [°]	30–37
Unit cell parameters	
<i>a</i> [Å]	10.314 (3)
<i>b</i> [Å]	11.376 (3)
<i>c</i> [Å]	9.309 (3)
$\mathbf{a}$ [°]	111.21 (2)
$\mathbf{b}$ [°]	95.02 (3)
$\mathbf{g}$ [°]	73.07 (2)
<i>V</i> [Å <sup>3</sup> ]	973.9 (5)
<i>F</i> (000)	384
<i>D<sub>x</sub></i> [g cm <sup>-3</sup> ]	1.226
$\mu$ (MoK $\alpha$ ) [mm <sup>-1</sup> ]	0.0868
Scan type	$\mathbf{w}/2\mathbf{q}$
2 $\mathbf{q}_{\text{max}}$ [°]	55
Transmission factors (min;max)	0.824; 1.000

---

Total reflections measured	4711
Symmetry independent reflections	4466
$R_{\text{int}}$	0.016
Reflections used $[I > 2\sigma(I)]$	2664
Parameters refined	232
Reflection/parameter ratio	11.5
Final $R$	0.0939
$wR$	0.0790
Weights: $p$ in $w = [\sigma^2(F_o) + (pF_o)^2]^{-1}$	0.005
Goodness of fit	4.027
Final $D_{\text{max}}/\sigma$	0.0001
$D_r(\text{max}; \text{min})$ [ $e \text{ \AA}^{-3}$ ]	0.66; -0.45
$\sigma(d_{\text{C-C}})$ [ $\text{\AA}$ ]	0.005–0.01

---

**TABLE 2. Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ) with standard uncertainties in parentheses.**

\*  $U_{\text{eq}}$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

† Disordered atom refined isotropically with a site occupation factor of 0.5.

ATOM	x	y	z	$U_{\text{eq}}^*$ or $U_{\text{iso}}$
O(1)	0.4762(4)	0.6663(3)	0.5084(4)	0.061(2)
O(6)	0.1268(3)	0.8730(3)	0.3460(4)	0.048(2)
O(7)	0.1892(4)	0.6883(3)	0.1324(4)	0.051(2)
O(19)	0.1349(3)	0.3817(3)	0.4665(4)	0.053(2)
N(1)	0.3174(4)	0.7080(3)	0.3358(4)	0.033(2)
N(13)	0.4576(5)	0.3651(4)	0.0845(5)	0.055(2)
N(15)	0.3615(4)	0.2171(3)	0.1351(4)	0.037(2)
C(2)	0.4212(5)	0.5933(4)	0.2492(6)	0.045(2)
C(3)	0.5413(5)	0.5999(5)	0.3629(7)	0.061(3)
C(5)	0.3638(5)	0.7683(5)	0.4946(5)	0.044(2)
C(6)	0.2044(5)	0.7680(4)	0.2794(5)	0.034(2)
C(8)	0.0790(6)	0.7302(5)	0.0339(6)	0.051(2)
C(9a)†	0.082(1)	0.6113(9)	-0.096(1)	0.039(3)
C(9)†	0.141(1)	0.6118(9)	-0.127(1)	0.040(3)
C(10a)†	-0.058(1)	0.783(1)	0.101(1)	0.058(3)

C(10) <sup>†</sup>	-0.046(1)	0.719(1)	0.105(1)	0.075(4)
C(11a) <sup>†</sup>	0.131(1)	0.839(1)	-0.003(1)	0.047(3)
C(11)	0.064(1)	0.855(1)	0.022(1)	0.048(3)
C(12)	0.3867(5)	0.4634(4)	0.2079(6)	0.041(2)
C(14)	0.4380(6)	0.2464(5)	0.0531(6)	0.049(2)
C(16)	0.2894(5)	0.3156(4)	0.2534(5)	0.037(2)
C(17)	0.2978(5)	0.4442(4)	0.2938(5)	0.042(2)
C(18)	0.5158(7)	0.1378(5)	-0.0837(6)	0.079(3)
C(19)	0.2097(5)	0.2823(4)	0.3445(6)	0.038(2)
C(20)	0.1929(5)	0.1663(4)	0.3367(6)	0.044(2)
C(21)	0.1028(5)	0.1947(5)	0.4595(6)	0.053(3)
C(22)	0.0701(6)	0.3258(5)	0.5331(7)	0.062(3)
C(23)	0.4063(5)	0.8893(4)	0.5088(6)	0.057(3)
C(24)	0.2626(7)	0.7961(6)	0.6184(6)	0.070(3)

**TABLE 3. Interatomic distances (Å) with standard uncertainties in parentheses.**

O(1) -C(3)	1.407(6)	C(5) -C(23)	1.521(6)
O(1) -C(5)	1.416(5)	C(5) -C(24)	1.508(7)
O(6) -C(6)	1.203(5)	C(8) -C(9)	1.64(1)
O(7) -C(6)	1.366(5)	C(8) -C(10)	1.56(1)
O(7) -C(8)	1.476(5)	C(8) -C(11)	1.42(1)
O(19) -C(19)	1.371(5)	C(8) -C(9a)	1.45(1)
O(19) -C(22)	1.357(6)	C(8) -C(10a)	1.46(1)
N(1) -C(2)	1.441(5)	C(8) -C(11a)	1.64(1)
N(1) -C(5)	1.490(5)	C(12) -C(17)	1.378(6)
N(1) -C(6)	1.337(5)	C(14) -C(18)	1.501(6)
N(13) -C(12)	1.359(6)	C(16) -C(17)	1.399(5)
N(13) -C(14)	1.346(5)	C(16) -C(19)	1.441(6)
N(15) -C(14)	1.326(6)	C(19) -C(20)	1.356(6)
N(15) -C(16)	1.336(5)	C(20) -C(21)	1.421(7)
C(2) -C(3)	1.558(6)	C(21) -C(22)	1.347(6)
C(2) -C(12)	1.526(6)		

**TABLE 4. Bond angles (°) with standard uncertainties in parentheses.**

C(3)	-O(1)	-C(5)	107.4(4)	O(7)	-C(8)	-C(10a)	116.7(6)
C(6)	-O(7)	-C(8)	121.9(3)	O(7)	-C(8)	-C(11a)	100.4(5)
C(19)	-O(19)	-C(22)	106.8(4)	C(9)	-C(8)	-C(10)	116.0(7)
C(2)	-N(1)	-C(5)	110.4(4)	C(9)	-C(8)	-C(11)	110.6(7)
C(2)	-N(1)	-C(6)	126.3(4)	C(10)	-C(8)	-C(11)	114.5(8)
C(5)	-N(1)	-C(6)	122.3(4)	C(9a)	-C(8)	-C(10a)	107.1(8)
C(12)	-N(13)	-C(14)	115.8(4)	C(9a)	-C(8)	-C(11a)	115.3(7)
C(14)	-N(15)	-C(16)	117.5(4)	C(10a)	-C(8)	-C(11a)	113.0(7)
N(1)	-C(2)	-C(3)	101.2(4)	N(13)	-C(12)	-C(2)	114.3(4)
N(1)	-C(2)	-C(12)	115.0(4)	N(13)	-C(12)	-C(17)	122.4(4)
C(3)	-C(2)	-C(12)	110.9(4)	C(2)	-C(12)	-C(17)	123.2(4)
O(1)	-C(3)	-C(2)	103.3(4)	N(13)	-C(14)	-N(15)	125.9(5)
O(1)	-C(5)	-N(1)	102.4(4)	N(13)	-C(14)	-C(18)	115.8(5)
O(1)	-C(5)	-C(23)	111.3(4)	N(15)	-C(14)	-C(18)	118.2(4)
O(1)	-C(5)	-C(24)	106.4(4)	N(15)	-C(16)	-C(17)	121.6(5)
N(1)	-C(5)	-C(23)	110.6(4)	N(15)	-C(16)	-C(19)	117.1(4)
N(1)	-C(5)	-C(24)	113.3(4)	C(17)	-C(16)	-C(19)	121.1(4)
C(23)	-C(5)	-C(24)	112.3(4)	C(12)	-C(17)	-C(16)	116.6(5)
O(6)	-C(6)	-O(7)	125.0(4)	O(19)	-C(19)	-C(16)	118.1(4)
O(6)	-C(6)	-N(1)	126.6(4)	O(19)	-C(19)	-C(20)	109.4(4)
O(7)	-C(6)	-N(1)	108.5(4)	C(16)	-C(19)	-C(20)	132.4(5)
O(7)	-C(8)	-C(9)	96.1(5)	C(19)	-C(20)	-C(21)	106.8(4)
O(7)	-C(8)	-C(10)	101.8(6)	C(20)	-C(21)	-C(22)	106.2(5)
O(7)	-C(8)	-C(11)	116.3(6)	O(19)	-C(22)	-C(21)	110.7(5)
O(7)	-C(8)	-C(9a)	104.3(5)				

**TABLE 5. Torsion angles (°) with standard uncertainties in parentheses.**

O(1)	-C(3)	-C(2)	-N(1)	27.7(5)	C(3)	-O(1)	-C(5)	-C(23)	-82.9(5)
O(1)	-C(3)	-C(2)	-C(12)	-94.8(5)	C(3)	-O(1)	-C(5)	-C(24)	154.4(4)
O(1)	-C(5)	-N(1)	-C(2)	-16.1(5)	C(3)	-C(2)	-N(1)	-C(5)	-6.9(5)
O(1)	-C(5)	-N(1)	-C(6)	174.2(4)	C(3)	-C(2)	-N(1)	-C(6)	162.3(4)
O(6)	-C(6)	-O(7)	-C(8)	5.7(7)	C(3)	-C(2)	-C(12)	-C(17)	87.4(6)
O(6)	-C(6)	-N(1)	-C(2)	-169.2(4)	C(5)	-N(1)	-C(2)	-C(12)	112.8(4)
O(6)	-C(6)	-N(1)	-C(5)	-1.2(7)	C(6)	-O(7)	-C(8)	-C(9)	167.0(5)

O(7)	-C(6)	-N(1)	-C(2)	12.2(6)	C(6)	-O(7)	-C(8)	-C(10)	-74.9(7)
O(7)	-C(6)	-N(1)	-C(5)	-179.8(4)	C(6)	-O(7)	-C(8)	-C(11)	50.3(8)
O(19)	-C(19)	-C(16)	-N(15)	180.0(4)	C(6)	-O(7)	-C(8)	-C(9a)	-168.6(6)
O(19)	-C(19)	-C(16)	-C(17)	4.2(6)	C(6)	-O(7)	-C(8)	-C(10a)	-50.8(8)
O(19)	-C(19)	-C(20)	-C(21)	0.2(5)	C(6)	-O(7)	-C(8)	-C(11a)	71.7(6)
O(19)	-C(22)	-C(21)	-C(20)	-0.9(6)	C(6)	-N(1)	-C(2)	-C(12)	-78.1(6)
N(1)	-C(2)	-C(12)	-N(13)	157.4(4)	C(6)	-N(1)	-C(5)	-C(23)	-67.1(6)
N(1)	-C(2)	-C(12)	-C(17)	-26.7(6)	C(6)	-N(1)	-C(5)	-C(24)	60.0(6)
N(1)	-C(5)	-O(1)	-C(3)	35.3(5)	C(12)	-N(13)	-C(14)	-C(18)	179.7(5)
N(1)	-C(6)	-O(7)	-C(8)	-175.7(4)	C(12)	-C(17)	-C(16)	-C(19)	174.0(4)
N(13)	-C(12)	-C(2)	-C(3)	-88.5(5)	C(14)	-N(13)	-C(12)	-C(17)	-1.4(7)
N(13)	-C(12)	-C(17)	-C(16)	3.6(7)	C(14)	-N(15)	-C(16)	-C(17)	-2.5(7)
N(13)	-C(14)	-N(15)	-C(16)	5.1(8)	C(14)	-N(15)	-C(16)	-C(19)	-178.2(4)
N(15)	-C(14)	-N(13)	-C(12)	-3.1(8)	C(16)	-N(15)	-C(14)	-C(18)	-177.8(5)
N(15)	-C(16)	-C(17)	-C(12)	-1.5(7)	C(16)	-C(19)	-O(19)	-C(22)	-179.9(4)
N(15)	-C(16)	-C(19)	-C(20)	1.1(8)	C(16)	-C(19)	-C(20)	-C(21)	179.1(5)
C(2)	-N(1)	-C(5)	-C(23)	102.6(4)	C(17)	-C(16)	-C(19)	-C(20)	-174.6(5)
C(2)	-N(1)	-C(5)	-C(24)	-130.3(4)	C(19)	-O(19)	-C(22)	-C(21)	1.0(6)
C(2)	-C(3)	-O(1)	-C(5)	-40.2(5)	C(19)	-C(20)	-C(21)	-C(22)	0.4(6)
C(2)	-C(12)	-N(13)	-C(14)	174.5(4)	C(20)	-C(19)	-O(19)	-C(22)	-0.8(5)
C(2)	-C(12)	-C(17)	-C(16)	-172.0(4)					

**TABLE 6. Anisotropic atomic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ).**

ATOM	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
O(1)	0.081(3)	0.047(2)	0.054(3)	0.019(2)	-0.033(2)	-0.025(2)
O(6)	0.057(2)	0.036(2)	0.036(2)	0.005(2)	-0.007(2)	-0.006(2)
O(7)	0.077(3)	0.032(2)	0.034(2)	0.012(2)	-0.025(2)	-0.007(2)
O(19)	0.057(2)	0.032(2)	0.069(3)	0.014(2)	0.015(2)	-0.011(2)
N(1)	0.042(2)	0.020(2)	0.033(2)	0.007(2)	-0.012(2)	-0.009(2)
N(13)	0.077(4)	0.034(2)	0.053(3)	0.015(2)	0.011(3)	-0.015(2)
N(15)	0.054(3)	0.030(2)	0.032(2)	0.010(2)	-0.006(2)	-0.020(2)
C(2)	0.055(4)	0.044(3)	0.049(3)	0.025(3)	-0.014(3)	-0.026(3)
C(3)	0.053(4)	0.056(4)	0.077(4)	0.029(3)	-0.024(3)	-0.020(3)
C(5)	0.058(4)	0.041(3)	0.037(3)	0.015(2)	-0.021(3)	-0.025(3)



C(6)	0.048(3)	0.031(2)	0.028(3)	0.014(2)	-0.005(2)	-0.017(2)
C(8)	0.067(4)	0.043(3)	0.037(3)	0.014(2)	-0.023(3)	-0.012(3)
C(12)	0.053(3)	0.033(3)	0.043(3)	0.020(2)	-0.007(3)	-0.013(2)
C(14)	0.070(4)	0.031(3)	0.044(3)	0.009(2)	0.000(3)	-0.016(3)
C(16)	0.034(3)	0.031(2)	0.047(3)	0.015(2)	-0.011(2)	-0.013(2)
C(17)	0.052(3)	0.033(3)	0.043(3)	0.014(2)	-0.006(3)	-0.014(2)
C(18)	0.133(6)	0.040(3)	0.060(4)	0.002(3)	0.035(4)	-0.029(4)
C(19)	0.035(3)	0.031(2)	0.048(3)	0.014(2)	-0.006(2)	-0.012(2)
C(20)	0.051(3)	0.032(3)	0.050(3)	0.013(2)	-0.008(3)	-0.016(2)
C(21)	0.055(4)	0.041(3)	0.072(4)	0.025(3)	0.002(3)	-0.017(3)
C(22)	0.062(4)	0.049(3)	0.075(4)	0.021(3)	0.025(3)	-0.010(3)
C(23)	0.083(4)	0.040(3)	0.052(4)	0.013(3)	-0.023(3)	-0.036(3)
C(24)	0.097(5)	0.091(5)	0.038(3)	0.026(3)	-0.021(3)	-0.050(4)

The anisotropic displacement parameter exponent takes the form:

$$-2 \sum_{h,k,l} (h^2 a^{*2} U^{11} + k^2 b^{*2} U^{22} + \dots + 2hka^* b^* U^{12})$$

**TABLE 7. Hydrogen atom coordinates and displacement parameters.**

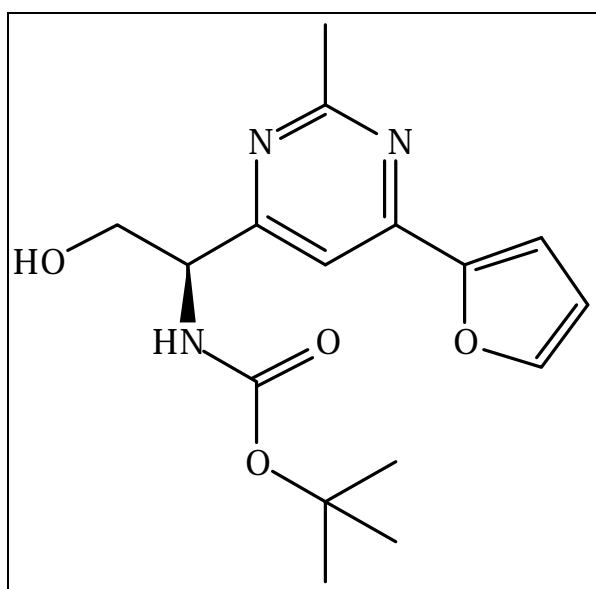
† Disordered atom with a site occupation factor of 0.5.

• Atom shared between two disordered C-atoms.

ATOM	x	y	z	U <sub>iso</sub>
H(2)	0.444	0.603	0.158	0.053
H(17)	0.245	0.515	0.376	0.050
H(20)	0.234	0.082	0.263	0.052
H(21)	0.071	0.133	0.484	0.065
H(22)	0.011	0.372	0.620	0.075
H(31)	0.596	0.647	0.344	0.072
H(32)	0.596	0.514	0.355	0.072
H(91)†	0.221	0.623	-0.157	0.047
H(94)•	0.161	0.545	-0.097	0.048
H(95)•	0.075	0.629	-0.189	0.048
H(96)†	0.006	0.582	-0.088	0.048
H(101)†	-0.031	0.634	0.109	0.087

---

H(104)•	-0.057	0.782	0.201	0.075
H(105)•	-0.116	0.736	0.037	0.075
H(106)†	-0.092	0.871	0.106	0.075
H(111)†	-0.026	0.908	0.052	0.060
H(114)†	0.224	0.804	-0.036	0.054
H(115)•	0.119	0.916	0.087	0.054
H(116)•	0.075	0.863	-0.082	0.054
H(181)	0.582	0.166	-0.116	0.094
H(182)	0.559	0.063	-0.057	0.094
H(183)	0.455	0.116	-0.165	0.094
H(231)	0.437	0.925	0.611	0.067
H(232)	0.477	0.866	0.437	0.067
H(233)	0.331	0.953	0.490	0.067
H(241)	0.235	0.720	0.602	0.083
H(242)	0.186	0.866	0.616	0.083
H(243)	0.303	0.821	0.716	0.083

**(328c)**

### **7.3.6 DISCUSSION OF THE STRUCTURE OF (328C).**

The structure of C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (XS-160998F-B) obtained from MeOH has been solved and refined successfully with no unusual features. Since the space group is centrosymmetric, the crystals are definitely racemic. The *t*-butyl group may be disordered as the terminal C-atoms have elongated atomic displacement ellipsoids, however, a disordered model was not refined. The amide and hydroxy groups of the molecule both act as donors for intermolecular hydrogen bonds. The corresponding acceptor atoms are in different neighbouring molecules and are the hydroxy O-atom and one of the N-atoms in the six-membered ring, respectively. Each type of interaction links the molecules into dimeric pairs. The combination of both interactions links the molecules into infinite one-dimensional chains. See Table 9 for full details.

**Table 1. Crystallographic Data**

Crystallised from	MeOH
Empirical formula	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
Formula weight [g mol <sup>-1</sup> ]	319.36
Crystal colour, habit	colourless, plate
Crystal dimensions [mm]	0.12 × 0.35 × 0.42
Temperature [K]	190 (1)
Crystal system	monoclinic
Lattice type	C-centered
Space group	<i>C2/c</i> (#15)
<i>Z</i>	8
Reflections for cell determination	25
<b>2q</b> range for cell determination [°]	34–39
Unit cell parameters	
<i>a</i> [Å]	14.565 (3)
<i>b</i> [Å]	11.794 (3)
<i>c</i> [Å]	19.671 (2)
<b>a</b> [°]	90
<b>b</b> [°]	96.90 (1)
<b>g</b> [°]	90
<i>V</i> [Å <sup>3</sup> ]	3355 (1)
<i>F</i> (000)	1360

$D_x$ [g cm <sup>3</sup> ]	1.264
$m\lambda$ (MoK $\alpha$ ) [mm <sup>-1</sup> ]	0.0919
Scan type	$w/2q$
$2q_{\text{max}}$ [°]	55
Total reflections measured	4201
Symmetry independent reflections	3853
$R_{\text{int}}$	0.020
Reflections used [ $I > 2s(I)$ ]	2350
Parameters refined	293
Reflection/parameter ratio	8.02
Final $R$	0.0501
$wR$	0.0394
Weights: $p$ in $w = [s^2(F_o) + (pF_o)^2]^{-1}$	0.005
Goodness of fit	1.811
Secondary extinction coefficient	$1.1(2) \times 10^{-7}$
Final $D_{\text{max}}/s$	0.0004
$Dr$ (max; min) [e Å <sup>-3</sup> ]	0.22; -0.20
$s(d_{\text{C-C}})$ [Å]	0.003–0.005

**TABLE 2. Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (Å<sup>2</sup>) with standard uncertainties in parentheses.**

\*  $U_{\text{eq}}$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

ATOM	x	y	z	$U_{\text{eq}}^*$
O(1)	0.5363(1)	-0.0944(2)	0.56584(9)	0.0448(7)
O(5)	0.1926(1)	-0.0940(2)	0.5176(1)	0.0568(7)
O(6)	0.2443(1)	0.0639(1)	0.46675(8)	0.0370(6)
O(17)	0.3841(2)	0.1899(2)	0.75103(9)	0.0608(8)
N(4)	0.3436(1)	-0.0404(2)	0.5330(1)	0.0322(7)
N(10)	0.3804(1)	-0.2181(2)	0.6867(1)	0.0323(7)
N(12)	0.3827(1)	-0.1086(2)	0.78927(9)	0.0330(7)
C(2)	0.4668(2)	-0.1791(2)	0.5541(1)	0.0400(9)
C(3)	0.3732(2)	-0.1399(2)	0.5728(1)	0.0320(8)
C(5)	0.2538(2)	-0.0291(2)	0.5067(1)	0.0334(8)

C(7)	0.1529(2)	0.0967(2)	0.4326(1)	0.0375(8)
C(8)	0.0887(3)	0.1182(6)	0.4852(2)	0.105(2)
C(9)	0.3758(1)	-0.1218(2)	0.6498(1)	0.0300(7)
C(11)	0.3824(2)	-0.2069(2)	0.7549(1)	0.0330(8)
C(13)	0.3783(2)	-0.0130(2)	0.7514(1)	0.0317(8)
C(14)	0.3740(2)	-0.0166(2)	0.6800(1)	0.0316(8)
C(15)	0.3843(2)	-0.3149(3)	0.7955(2)	0.045(1)
C(16)	0.3761(2)	0.0936(2)	0.7882(1)	0.0341(8)
C(18)	0.3757(2)	0.2784(3)	0.7951(2)	0.062(1)
C(19)	0.3638(2)	0.2416(3)	0.8569(1)	0.048(1)
C(20)	0.3636(2)	0.1219(2)	0.8530(1)	0.044(1)
C(21)	0.1188(3)	0.0094(3)	0.3806(2)	0.076(2)
C(22)	0.1733(3)	0.2053(3)	0.3974(3)	0.087(2)

**TABLE 3. Interatomic distances (Å) with standard uncertainties in parentheses.**

O(1) -C(2)	1.421(3)	C(2) -C(3)	1.525(3)
O(5) -C(5)	1.214(3)	C(3) -C(9)	1.524(3)
O(6) -C(5)	1.347(3)	C(7) -C(8)	1.497(5)
O(6) -C(7)	1.469(3)	C(7) -C(21)	1.493(4)
O(17) -C(16)	1.363(3)	C(7) -C(22)	1.503(4)
O(17) -C(18)	1.372(3)	C(9) -C(14)	1.378(3)
N(4) -C(3)	1.447(3)	C(11) -C(15)	1.502(3)
N(4) -C(5)	1.354(3)	C(13) -C(14)	1.398(3)
N(10) -C(9)	1.345(3)	C(13) -C(16)	1.453(3)
N(10) -C(11)	1.345(3)	C(16) -C(20)	1.351(3)
N(12) -C(11)	1.341(3)	C(18) -C(19)	1.322(4)
N(12) -C(13)	1.349(3)	C(19) -C(20)	1.413(4)

**TABLE 4. Bond angles (°) with standard uncertainties in parentheses.**

C(5) -O(6) -C(7)	120.3(2)	C(21) -C(7) -C(22)	109.9(3)
C(16) -O(17) -C(18)	106.0(2)	N(10) -C(9) -C(3)	114.4(2)
C(3) -N(4) -C(5)	119.9(2)	N(10) -C(9) -C(14)	121.9(2)
C(9) -N(10) -C(11)	116.8(2)	C(3) -C(9) -C(14)	123.7(2)
C(11) -N(12) -C(13)	116.5(2)	N(10) -C(11) -N(12)	125.8(2)

O(1)	-C(2)	-C(3)	112.8(2)	N(10)	-C(11)	-C(15)	116.4(2)
N(4)	-C(3)	-C(2)	109.4(2)	N(12)	-C(11)	-C(15)	117.8(2)
N(4)	-C(3)	-C(9)	113.2(2)	N(12)	-C(13)	-C(14)	121.5(2)
C(2)	-C(3)	-C(9)	111.4(2)	N(12)	-C(13)	-C(16)	116.8(2)
O(5)	-C(5)	-O(6)	126.2(2)	C(14)	-C(13)	-C(16)	121.8(2)
O(5)	-C(5)	-N(4)	124.5(2)	C(9)	-C(14)	-C(13)	117.5(2)
O(6)	-C(5)	-N(4)	109.3(2)	O(17)	-C(16)	-C(13)	116.4(2)
O(6)	-C(7)	-C(8)	109.6(2)	O(17)	-C(16)	-C(20)	109.3(2)
O(6)	-C(7)	-C(21)	109.9(2)	C(13)	-C(16)	-C(20)	134.2(2)
O(6)	-C(7)	-C(22)	102.5(2)	O(17)	-C(18)	-C(19)	111.2(3)
C(8)	-C(7)	-C(21)	114.0(4)	C(18)	-C(19)	-C(20)	106.2(3)
C(8)	-C(7)	-C(22)	110.4(4)	C(16)	-C(20)	-C(19)	107.3(3)

**TABLE 5. Torsion angles (°) with standard uncertainties in parentheses.**

O(1)	-C(2)	-C(3)	-N(4)	58.8(3)	C(2)	-C(3)	-C(9)	-C(14)	107.9(3)
O(1)	-C(2)	-C(3)	-C(9)	-67.2(3)	C(3)	-C(9)	-N(10)	-C(11)	-179.7(2)
O(5)	-C(5)	-O(6)	-C(7)	1.4(4)	C(3)	-C(9)	-C(14)	-C(13)	-179.0(2)
O(5)	-C(5)	-N(4)	-C(3)	5.1(4)	C(5)	-O(6)	-C(7)	-C(8)	60.1(4)
O(6)	-C(5)	-N(4)	-C(3)	-174.4(2)	C(5)	-O(6)	-C(7)	-C(21)	-65.9(3)
O(17)	-C(16)	-C(13)	-N(12)	171.5(2)	C(5)	-O(6)	-C(7)	-C(22)	177.3(3)
O(17)	-C(16)	-C(13)	-C(14)	-9.8(3)	C(5)	-N(4)	-C(3)	-C(9)	-95.6(2)
O(17)	-C(16)	-C(20)	-C(19)	-0.1(3)	C(9)	-N(10)	-C(11)	-C(15)	177.9(2)
O(17)	-C(18)	-C(19)	-C(20)	-0.5(4)	C(9)	-C(14)	-C(13)	-C(16)	-179.5(2)
N(4)	-C(3)	-C(9)	-N(10)	164.3(2)	C(11)	-N(10)	-C(9)	-C(14)	0.6(3)
N(4)	-C(3)	-C(9)	-C(14)	-16.0(3)	C(11)	-N(12)	-C(13)	-C(14)	-0.2(3)
N(4)	-C(5)	-O(6)	-C(7)	-179.1(2)	C(11)	-N(12)	-C(13)	-C(16)	178.4(2)
N(10)	-C(9)	-C(3)	-C(2)	-71.8(3)	C(13)	-N(12)	-C(11)	-C(15)	-178.1(2)
N(10)	-C(9)	-C(14)	-C(13)	0.7(4)	C(13)	-C(16)	-O(17)	-C(18)	177.2(2)
N(10)	-C(11)	-N(12)	-C(13)	1.7(3)	C(13)	-C(16)	-C(20)	-C(19)	-176.8(3)
N(12)	-C(11)	-N(10)	-C(9)	-1.9(3)	C(14)	-C(13)	-C(16)	-C(20)	166.7(3)
N(12)	-C(13)	-C(14)	-C(9)	-0.9(4)	C(16)	-O(17)	-C(18)	-C(19)	0.5(4)
N(12)	-C(13)	-C(16)	-C(20)	-11.9(4)	C(16)	-C(20)	-C(19)	-C(18)	0.3(4)
C(2)	-C(3)	-N(4)	-C(5)	139.5(2)	C(18)	-O(17)	-C(16)	-C(20)	-0.2(3)

**TABLE 6. Anisotropic atomic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ).**

ATOM	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
O(1)	0.039(1)	0.064(1)	0.031(1)	0.004(1)	0.0034(8)	-0.001(1)
O(5)	0.037(1)	0.061(1)	0.072(1)	0.036(1)	0.0060(9)	-0.004(1)
O(6)	0.039(1)	0.035(1)	0.0361(9)	0.0094(8)	0.0003(8)	0.0007(8)
O(17)	0.116(2)	0.034(1)	0.034(1)	-0.0032(9)	0.014(1)	0.001(1)
N(4)	0.035(1)	0.034(1)	0.027(1)	0.0033(9)	0.0019(9)	-0.001(1)
N(10)	0.037(1)	0.030(1)	0.029(1)	0.0006(9)	0.0004(9)	-0.0008(9)
N(12)	0.036(1)	0.035(1)	0.028(1)	0.0022(9)	0.0032(9)	-0.0011(9)
C(2)	0.045(2)	0.047(2)	0.028(1)	-0.006(1)	0.003(1)	0.008(1)
C(3)	0.039(1)	0.030(1)	0.026(1)	-0.002(1)	-0.002(1)	0.000(1)
C(5)	0.041(1)	0.035(1)	0.026(1)	0.003(1)	0.008(1)	0.004(1)
C(7)	0.042(1)	0.034(1)	0.035(1)	0.001(1)	-0.001(1)	0.008(1)
C(8)	0.076(3)	0.174(5)	0.069(3)	0.024(3)	0.021(2)	0.080(3)
C(9)	0.028(1)	0.034(1)	0.027(1)	0.000(1)	0.0007(9)	0.001(1)
C(11)	0.030(1)	0.035(1)	0.033(1)	0.003(1)	0.001(1)	-0.001(1)
C(13)	0.032(1)	0.034(1)	0.029(1)	0.001(1)	0.004(1)	-0.001(1)
C(14)	0.040(1)	0.030(1)	0.025(1)	0.001(1)	0.002(1)	0.000(1)
C(15)	0.064(2)	0.035(2)	0.037(2)	0.006(1)	0.004(2)	-0.005(2)
C(16)	0.041(1)	0.034(1)	0.027(1)	0.003(1)	0.004(1)	0.002(1)
C(18)	0.102(3)	0.034(2)	0.048(2)	-0.008(1)	0.005(2)	0.005(2)
C(19)	0.057(2)	0.048(2)	0.038(2)	-0.013(1)	0.001(1)	0.011(1)
C(20)	0.057(2)	0.045(2)	0.032(1)	-0.002(1)	0.012(1)	0.006(1)
C(21)	0.084(3)	0.049(2)	0.084(3)	-0.017(2)	-0.042(2)	0.015(2)
C(22)	0.091(3)	0.055(2)	0.102(3)	0.039(2)	-0.047(3)	-0.011(2)

The anisotropic displacement parameter exponent takes the form:

$$-2(h^2 a^2 U^{11} + k^2 b^2 U^{22} + \dots + 2hka^* b^* U^{12})$$



**TABLE 7. Hydrogen atom coordinates and displacement parameters.**

<b>ATOM</b>	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>z</b>	<b>U<sub>iso</sub></b>
H(1)	0.564(2)	-0.100(3)	0.612(2)	0.09(1)
H(3)	0.327(1)	-0.202(2)	0.558(1)	0.022(6)
H(4)	0.383(2)	0.003(2)	0.519(1)	0.053(9)
H(14)	0.370(1)	0.050(2)	0.653(1)	0.029(6)
H(18)	0.381(2)	0.356(2)	0.774(1)	0.072(9)
H(19)	0.352(2)	0.287(2)	0.893(1)	0.050(8)
H(20)	0.355(2)	0.068(2)	0.888(1)	0.069(9)
H(21)	0.486(2)	-0.249(2)	0.582(1)	0.045(7)
H(22)	0.459(2)	-0.196(2)	0.503(1)	0.046(7)
H(81)	0.117(4)	0.185(4)	0.512(3)	0.22(2)
H(82)	0.031(2)	0.138(3)	0.460(2)	0.10(1)
H(83)	0.087(3)	0.069(3)	0.518(2)	0.12(2)
H(151)	0.367(2)	-0.299(2)	0.841(1)	0.058(8)
H(152)	0.346(2)	-0.370(2)	0.773(1)	0.066(9)
H(153)	0.442(2)	-0.348(3)	0.800(2)	0.10(1)
H(211)	0.063(2)	0.038(2)	0.354(1)	0.072(9)
H(212)	0.163(3)	-0.004(3)	0.349(2)	0.12(2)
H(213)	0.109(2)	-0.059(3)	0.401(2)	0.09(1)
H(221)	0.201(3)	0.257(3)	0.428(2)	0.12(1)
H(222)	0.117(2)	0.235(2)	0.375(1)	0.07(1)
H(223)	0.221(3)	0.193(4)	0.364(2)	0.18(2)

**TABLE 8. Bond lengths (Å) and angles (°) involving H atoms.**

O(1)	-H(1)	0.95(3)		C(15)	-H(153)	0.93(3)	
N(4)	-H(4)	0.84(2)		C(18)	-H(18)	1.01(3)	
C(2)	-H(21)	1.01(2)		C(19)	-H(19)	0.92(2)	
C(2)	-H(22)	1.01(2)		C(20)	-H(20)	0.95(3)	
C(3)	-H(3)	1.01(2)		C(21)	-H(211)	0.97(3)	
C(8)	-H(81)	1.01(5)		C(21)	-H(212)	0.95(3)	
C(8)	-H(82)	0.95(3)		C(21)	-H(213)	0.92(3)	
C(8)	-H(83)	0.86(4)		C(22)	-H(221)	0.92(4)	
C(14)	-H(14)	0.95(2)		C(22)	-H(222)	0.95(3)	
C(15)	-H(151)	0.97(3)		C(22)	-H(223)	1.02(4)	
C(15)	-H(152)	0.94(3)					
C(2)	-O(1)	-H(1)	109(2)	H(151)-C(15)	-H(152)	112(2)	
C(3)	-N(4)	-H(4)	120(2)	H(151)-C(15)	-H(153)	109(2)	
C(5)	-N(4)	-H(4)	119(2)	H(152)-C(15)	-H(153)	104(2)	
O(1)	-C(2)	-H(21)	110(1)	O(17)	-C(18)	-H(18)	115(2)
O(1)	-C(2)	-H(22)	107(1)	C(19)	-C(18)	-H(18)	134(2)
C(3)	-C(2)	-H(21)	108(1)	C(18)	-C(19)	-H(19)	125(2)
C(3)	-C(2)	-H(22)	108(1)	C(20)	-C(19)	-H(19)	128(2)
H(21)	-C(2)	-H(22)	111(2)	C(16)	-C(20)	-H(20)	124(2)
N(4)	-C(3)	-H(3)	106(1)	C(19)	-C(20)	-H(20)	129(2)
C(2)	-C(3)	-H(3)	107(1)	C(7)	-C(21)	-H(211)	108(2)
C(9)	-C(3)	-H(3)	109(1)	C(7)	-C(21)	-H(212)	111(2)
C(7)	-C(8)	-H(81)	104(3)	C(7)	-C(21)	-H(213)	111(2)
C(7)	-C(8)	-H(82)	105(2)	H(211)-C(21)	-H(212)	107(3)	
C(7)	-C(8)	-H(83)	118(3)	H(211)-C(21)	-H(213)	112(3)	
H(81)	-C(8)	-H(82)	111(4)	H(212)-C(21)	-H(213)	107(3)	
H(81)	-C(8)	-H(83)	101(4)	C(7)	-C(22)	-H(221)	112(2)
H(82)	-C(8)	-H(83)	117(3)	C(7)	-C(22)	-H(222)	109(2)
C(9)	-C(14)	-H(14)	120(1)	C(7)	-C(22)	-H(223)	111(3)
C(13)	-C(14)	-H(14)	122(1)	H(221)-C(22)	-H(222)	110(3)	
C(11)	-C(15)	-H(151)	109(2)	H(221)-C(22)	-H(223)	103(3)	
C(11)	-C(15)	-H(152)	111(2)	H(222)-C(22)	-H(223)	111(3)	
C(11)	-C(15)	-H(153)	112(2)				

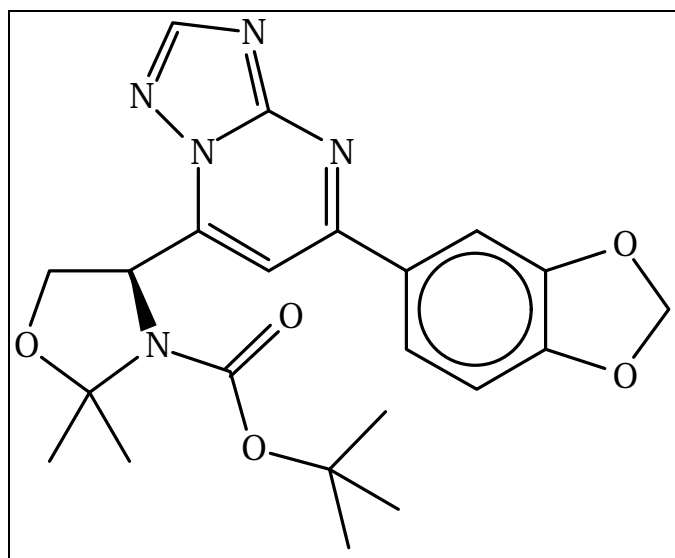
**TABLE 9. Hydrogen Bonds.**

D	H	A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
O(1)	H(1)	N(12')	0.95(3)	2.01(3)	2.956(2)	177(3) 2_656 yes
N(4)	H(4)	O(1'')	0.84(2)	2.41(2)	3.193(3)	155(2) 3_656 yes

Primed atoms refer to the molecule in the following symmetry related positions:

$$' \quad 1-x, y, 1-z, -z \quad " \quad 1-x, -y, 1-z$$

The amide and hydroxy groups of the molecule both act as donors for intermolecular hydrogen bonds. The corresponding acceptor atoms are in different neighbouring molecules and are the hydroxy O-atom and one of the N-atoms in the six-membered ring, respectively. The hydroxy donor interaction links the molecules into dimeric pairs with a graph set motif<sup>7</sup> of  $R^2_2(16)$ , and the amide donor interaction also links the molecules into dimeric pairs with a graph set motif<sup>7</sup> of  $R^2_2(10)$ . The combination of both interactions links the molecules into infinite one-dimensional chains which run parallel to the z-axis with a graph set motif of  $C^2_2(9)$ .



**(376)**

### **7.3.7 DISCUSSION OF THE STRUCTURE OF (376).**

The structure of C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (XS-080798T) obtained from MeCN has been solved and refined successfully. Once again, since the space group is centrosymmetric, the crystals are racemic. There is no possibility of any ambiguity in this feature as the systematic absences definitively specify a centrosymmetric space group. The compound is also not quite that indicated in the sketch that you supplied. The sequence of N and C atoms in the fused 5-membered ring is different. If you find this result difficult to correlate with your other experimental results, you should, once again, should consider whether or not your compound was slightly contaminated with the opposite enantiomer. If so, it is possible that the initial batch of racemic crystals result from the preferential crystallisation of this small amount of racemic material.

We were actually very lucky to be able to determine this structure at all. Most of the crystals turned out to be unsuitable in that they produced unindexable nets of reflections, which suggested that they were not true single crystals. Only a small crystal was eventually found which did not suffer too severely from this effect and a from which it was possible to index a consistent crystal lattice. However, the quality of the refinement results is slightly poorer than usual with elevated R-factors. This can be attributed to errors in some of the intensities introduced by overlapping reflections from another lattice.

**Table 1. Crystallographic Data**

Crystallised from	MeCN
Empirical formula	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>
Formula weight [g mol <sup>-1</sup> ]	439.47
Crystal colour, habit	pale brown, tablet
Crystal dimensions [mm]	0.13 × 0.35 × 0.40
Temperature [K]	180 (1)
Crystal system	monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i> (#14)
<i>Z</i>	4
Reflections for cell determination	25
2 $\theta$ range for cell determination [°]	24–40
Unit cell parameters <i>a</i> [Å]	8.827 (5)

$b$ [Å]	14.681 (4)
$c$ [Å]	16.424 (6)
$a$ [°]	90
$b$ [°]	95.24 (4)
$g$ [°]	90
$V$ [Å <sup>3</sup> ]	2119 (2)
$F(000)$	928
$D_x$ [g cm <sup>-3</sup> ]	1.377
$\mu$ (MoK $\alpha$ ) [mm <sup>-1</sup> ]	0.0998
Scan type	$w/2q$
$2q_{\max}$ [°]	55
Total reflections measured	5232
Symmetry independent reflections	4866
$R_{\text{int}}$	0.085
Reflections used [ $I > 2s(I)$ ]	2483
Parameters refined	289
Reflection/parameter ratio	8.59
Final $R$	0.0741
$wR$	0.0699
Weights: $p$ in $w = [s^2(F_o) + (pF_o)^2]^{-1}$	0.005
Goodness of fit	2.448
Final $D_{\max}/s$	0.0001
$Dr$ (max; min) [e Å <sup>-3</sup> ]	0.38; -0.34
$s(d_{C-C})$ [Å]	0.007–0.008

**TABLE 2. Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (Å<sup>2</sup>) with standard uncertainties in parentheses.**

\*  $U_{\text{eq}}$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

ATOM	x	y	z	$U_{\text{eq}}^*$
O(4)	0.8829(4)	0.5125(2)	0.0825(2)	0.026(1)
O(6)	0.4935(4)	0.3177(2)	0.0274(2)	0.031(1)
O(7)	0.5544(4)	0.3472(2)	0.1637(2)	0.031(1)
O(23)	1.3340(4)	-0.0281(3)	-0.0543(2)	0.039(1)
O(24)	1.2890(4)	-0.0689(3)	0.0784(2)	0.040(1)
N(1)	0.6872(5)	0.4123(3)	0.0705(2)	0.023(1)

N(13)	0.8274(5)	0.3756(3)	-0.1321(2)	0.022(1)
N(14)	0.7595(5)	0.4395(3)	-0.1841(3)	0.030(2)
N(16)	0.9154(5)	0.3459(3)	-0.2519(3)	0.034(2)
N(18)	1.0020(5)	0.2514(3)	-0.1363(3)	0.028(2)
C(2)	0.7168(6)	0.4366(4)	-0.0121(3)	0.024(2)
C(3)	0.8030(6)	0.5255(3)	0.0038(3)	0.025(2)
C(5)	0.7801(6)	0.4677(4)	0.1328(3)	0.026(2)
C(6)	0.5684(6)	0.3536(4)	0.0837(3)	0.023(2)
C(8)	0.4418(6)	0.2836(4)	0.1956(3)	0.029(2)
C(9)	0.2819(6)	0.3157(4)	0.1714(4)	0.040(2)
C(10)	0.4850(7)	0.2899(4)	0.2869(4)	0.047(2)
C(11)	0.4699(7)	0.1872(4)	0.1638(4)	0.044(2)
C(12)	0.8143(6)	0.3664(3)	-0.0508(3)	0.022(2)
C(15)	0.8175(6)	0.4170(4)	-0.2532(3)	0.034(2)
C(17)	0.9220(6)	0.3200(4)	-0.1732(3)	0.026(2)
C(19)	0.9889(6)	0.2392(4)	-0.0573(3)	0.024(2)
C(20)	0.8958(6)	0.2985(4)	-0.0124(3)	0.024(2)
C(21)	1.0715(6)	0.1612(3)	-0.0164(3)	0.024(2)
C(22)	1.1691(6)	0.1082(4)	-0.0612(3)	0.028(2)
C(23)	1.2348(6)	0.0340(4)	-0.0233(3)	0.027(2)
C(24)	1.2094(6)	0.0090(4)	0.0556(3)	0.028(2)
C(25)	1.1173(6)	0.0593(4)	0.1010(3)	0.030(2)
C(26)	1.0488(6)	0.1355(4)	0.0635(3)	0.026(2)
C(27)	1.3573(6)	-0.0981(4)	0.0070(4)	0.037(2)
C(28)	0.8736(6)	0.4136(4)	0.1963(3)	0.032(2)
C(29)	0.6834(6)	0.5409(4)	0.1715(3)	0.032(2)

**TABLE 3. Interatomic distances (Å) with standard uncertainties in parentheses.**

O(4) -C(3)	1.428(6)	N(18) -C(17)	1.342(7)
O(4) -C(5)	1.441(6)	N(18) -C(19)	1.326(6)
O(6) -C(6)	1.207(6)	C(2) -C(3)	1.521(7)
O(7) -C(6)	1.335(6)	C(2) -C(12)	1.518(7)
O(7) -C(8)	1.494(6)	C(5) -C(28)	1.497(7)
O(23) -C(23)	1.393(6)	C(5) -C(29)	1.545(7)
O(23) -C(27)	1.440(6)	C(8) -C(9)	1.507(7)
O(24) -C(24)	1.377(6)	C(8) -C(10)	1.517(7)

O(24) -C(27)	1.434(6)	C(8) -C(11)	1.536(8)
N(1) -C(2)	1.450(6)	C(12) -C(20)	1.352(7)
N(1) -C(5)	1.492(6)	C(19) -C(20)	1.444(7)
N(1) -C(6)	1.390(6)	C(19) -C(21)	1.484(7)
N(13) -N(14)	1.369(6)	C(21) -C(22)	1.417(7)
N(13) -C(12)	1.358(6)	C(21) -C(26)	1.396(7)
N(13) -C(17)	1.386(6)	C(22) -C(23)	1.359(7)
N(14) -C(15)	1.329(6)	C(23) -C(24)	1.384(7)
N(16) -C(15)	1.355(7)	C(24) -C(25)	1.369(7)
N(16) -C(17)	1.343(6)	C(25) -C(26)	1.389(7)

**TABLE 4. Bond angles (°) with standard uncertainties in parentheses.**

C(3) -O(4) -C(5)	107.2(4)	O(7) -C(8) -C(11)	108.8(4)
C(6) -O(7) -C(8)	120.9(4)	C(9) -C(8) -C(10)	112.8(5)
C(23) -O(23) -C(27)	105.4(4)	C(9) -C(8) -C(11)	112.1(5)
C(24) -O(24) -C(27)	105.5(4)	C(10) -C(8) -C(11)	111.0(5)
C(2) -N(1) -C(5)	111.9(4)	N(13) -C(12) -C(2)	116.5(5)
C(2) -N(1) -C(6)	120.1(4)	N(13) -C(12) -C(20)	116.2(5)
C(5) -N(1) -C(6)	127.3(4)	C(2) -C(12) -C(20)	127.1(5)
N(14) -N(13) -C(12)	127.5(4)	N(14) -C(15) -N(16)	118.2(5)
N(14) -N(13) -C(17)	110.5(4)	N(13) -C(17) -N(16)	109.0(5)
C(12) -N(13) -C(17)	121.9(4)	N(13) -C(17) -N(18)	122.6(5)
N(13) -N(14) -C(15)	100.5(4)	N(16) -C(17) -N(18)	128.4(5)
C(15) -N(16) -C(17)	101.8(4)	N(18) -C(19) -C(20)	121.5(5)
C(17) -N(18) -C(19)	117.0(5)	N(18) -C(19) -C(21)	117.7(5)
N(1) -C(2) -C(3)	100.4(4)	C(20) -C(19) -C(21)	120.8(5)
N(1) -C(2) -C(12)	112.5(4)	C(12) -C(20) -C(19)	120.7(5)
C(3) -C(2) -C(12)	111.1(4)	C(19) -C(21) -C(22)	119.0(5)
O(4) -C(3) -C(2)	103.8(4)	C(19) -C(21) -C(26)	121.8(5)
O(4) -C(5) -N(1)	101.0(4)	C(22) -C(21) -C(26)	119.1(5)
O(4) -C(5) -C(28)	107.8(4)	C(21) -C(22) -C(23)	117.2(5)
O(4) -C(5) -C(29)	108.6(4)	O(23) -C(23) -C(22)	127.9(5)
N(1) -C(5) -C(28)	115.0(4)	O(23) -C(23) -C(24)	109.3(5)
N(1) -C(5) -C(29)	111.8(4)	C(22) -C(23) -C(24)	122.8(5)
C(28) -C(5) -C(29)	111.9(5)	O(24) -C(24) -C(23)	110.7(5)
O(6) -C(6) -O(7)	129.0(5)	O(24) -C(24) -C(25)	127.8(5)



O(6)	-C(6)	-N(1)	121.4(5)	C(23)	-C(24)	-C(25)	121.5(5)
O(7)	-C(6)	-N(1)	109.7(4)	C(24)	-C(25)	-C(26)	116.6(5)
O(7)	-C(8)	-C(9)	110.4(4)	C(21)	-C(26)	-C(25)	122.7(5)
O(7)	-C(8)	-C(10)	101.1(4)	O(23)	-C(27)	-O(24)	108.4(4)

**TABLE 5. Torsion angles (°) with standard uncertainties in parentheses.**

O(4)	-C(3)	-C(2)	-N(1)	32.3(4)	C(2)	-N(1)	-C(5)	-C(28)	-125.6(5)
O(4)	-C(3)	-C(2)	-C(12)	-86.9(5)	C(2)	-N(1)	-C(5)	-C(29)	105.4(5)
O(4)	-C(5)	-N(1)	-C(2)	-9.9(5)	C(2)	-C(3)	-O(4)	-C(5)	-41.5(5)
O(4)	-C(5)	-N(1)	-C(6)	179.6(4)	C(2)	-C(12)	-N(13)	-C(17)	175.2(4)
O(6)	-C(6)	-O(7)	-C(8)	5.1(8)	C(2)	-C(12)	-C(20)	-C(19)	-177.3(5)
O(6)	-C(6)	-N(1)	-C(2)	4.3(8)	C(3)	-O(4)	-C(5)	-C(28)	152.5(4)
O(6)	-C(6)	-N(1)	-C(5)	174.2(5)	C(3)	-O(4)	-C(5)	-C(29)	-86.2(5)
O(7)	-C(6)	-N(1)	-C(2)	-174.8(4)	C(3)	-C(2)	-N(1)	-C(5)	-13.5(5)
O(7)	-C(6)	-N(1)	-C(5)	-4.9(7)	C(3)	-C(2)	-N(1)	-C(6)	157.8(4)
O(23)	-C(23)	-C(22)	-C(21)	-180.0(5)	C(3)	-C(2)	-C(12)	-C(20)	97.7(6)
O(23)	-C(23)	-C(24)	-O(24)	-0.2(6)	C(5)	-N(1)	-C(2)	-C(12)	104.7(5)
O(23)	-C(23)	-C(24)	-C(25)	179.1(5)	C(6)	-O(7)	-C(8)	-C(9)	-68.6(6)
O(23)	-C(27)	-O(24)	-C(24)	8.3(6)	C(6)	-O(7)	-C(8)	-C(10)	171.8(5)
O(24)	-C(24)	-C(23)	-C(22)	179.6(5)	C(6)	-O(7)	-C(8)	-C(11)	54.8(6)
O(24)	-C(24)	-C(25)	-C(26)	-179.7(5)	C(6)	-N(1)	-C(2)	-C(12)	-84.0(6)
O(24)	-C(27)	-O(23)	-C(23)	-8.5(6)	C(6)	-N(1)	-C(5)	-C(28)	63.9(6)
N(1)	-C(2)	-C(12)	-N(13)	169.6(4)	C(6)	-N(1)	-C(5)	-C(29)	-65.1(7)
N(1)	-C(2)	-C(12)	-C(20)	-14.0(7)	C(12)	-N(13)	-N(14)	-C(15)	177.9(5)
N(1)	-C(5)	-O(4)	-C(3)	31.5(5)	C(12)	-C(20)	-C(19)	-C(21)	-176.4(5)
N(1)	-C(6)	-O(7)	-C(8)	-175.9(4)	C(15)	-N(14)	-N(13)	-C(17)	0.5(5)
N(13)	-N(14)	-C(15)	-N(16)	-0.1(6)	C(17)	-N(13)	-C(12)	-C(20)	-1.6(7)
N(13)	-C(12)	-C(2)	-C(3)	-78.7(6)	C(17)	-N(18)	-C(19)	-C(20)	-1.5(7)
N(13)	-C(12)	-C(20)	-C(19)	-0.9(7)	C(17)	-N(18)	-C(19)	-C(21)	177.5(5)
N(13)	-C(17)	-N(16)	-C(15)	0.7(6)	C(19)	-C(21)	-C(22)	-C(23)	-175.8(5)
N(13)	-C(17)	-N(18)	-C(19)	-1.0(8)	C(19)	-C(21)	-C(26)	-C(25)	175.7(5)
N(14)	-N(13)	-C(12)	-C(2)	-1.9(7)	C(20)	-C(19)	-C(21)	-C(22)	-176.0(5)
N(14)	-N(13)	-C(12)	-C(20)	-178.7(5)	C(20)	-C(19)	-C(21)	-C(26)	7.8(8)
N(14)	-N(13)	-C(17)	-N(16)	-0.8(6)	C(21)	-C(22)	-C(23)	-C(24)	0.2(8)
N(14)	-N(13)	-C(17)	-N(18)	-179.8(5)	C(21)	-C(26)	-C(25)	-C(24)	-0.3(8)
N(14)	-C(15)	-N(16)	-C(17)	-0.4(7)	C(22)	-C(21)	-C(26)	-C(25)	-0.5(8)

N(16)	-C(17)	-N(13)	-C(12)	-178.4(4)	C(22)	-C(23)	-O(23)	-C(27)	-174.4(6)
N(16)	-C(17)	-N(18)	-C(19)	-179.7(5)	C(22)	-C(23)	-C(24)	-C(25)	-1.1(9)
N(18)	-C(17)	-N(13)	-C(12)	2.7(8)	C(23)	-C(22)	-C(21)	-C(26)	0.5(8)
N(18)	-C(17)	-N(16)	-C(15)	179.5(5)	C(23)	-C(24)	-O(24)	-C(27)	-5.1(6)
N(18)	-C(19)	-C(20)	-C(12)	2.6(8)	C(23)	-C(24)	-C(25)	-C(26)	1.1(8)
N(18)	-C(19)	-C(21)	-C(22)	4.9(7)	C(24)	-C(23)	-O(23)	-C(27)	5.4(6)
N(18)	-C(19)	-C(21)	-C(26)	-171.3(5)	C(25)	-C(24)	-O(24)	-C(27)	175.7(6)

**TABLE 6. Anisotropic atomic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ).**

ATOM	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
O(4)	0.024(2)	0.018(2)	0.037(2)	-0.003(2)	0.011(2)	-0.003(2)
O(6)	0.029(2)	0.030(2)	0.033(2)	-0.002(2)	0.004(2)	-0.008(2)
O(7)	0.034(2)	0.029(2)	0.031(2)	0.000(2)	0.013(2)	-0.013(2)
O(23)	0.049(3)	0.028(2)	0.040(3)	-0.001(2)	0.013(2)	0.014(2)
O(24)	0.050(3)	0.030(3)	0.042(3)	0.004(2)	0.010(2)	0.014(2)
N(1)	0.024(2)	0.022(2)	0.026(2)	-0.005(2)	0.010(2)	-0.001(2)
N(13)	0.025(2)	0.020(2)	0.023(2)	-0.001(2)	0.003(2)	-0.002(2)
N(14)	0.037(3)	0.030(3)	0.023(3)	0.006(2)	0.001(2)	-0.004(2)
N(16)	0.047(3)	0.028(3)	0.028(3)	0.001(2)	0.013(2)	0.002(2)
N(18)	0.036(3)	0.026(3)	0.023(3)	0.000(2)	0.011(2)	0.001(2)
C(2)	0.025(3)	0.021(3)	0.027(3)	0.001(2)	0.007(2)	0.000(2)
C(3)	0.025(3)	0.014(3)	0.035(3)	-0.001(2)	0.010(3)	0.001(2)
C(5)	0.019(3)	0.028(3)	0.031(3)	-0.004(3)	0.008(2)	-0.002(2)
C(6)	0.022(3)	0.021(3)	0.027(3)	0.000(2)	0.005(2)	0.003(2)
C(8)	0.033(3)	0.019(3)	0.037(4)	0.004(3)	0.014(3)	-0.005(3)
C(9)	0.033(3)	0.026(3)	0.065(4)	0.003(3)	0.025(3)	-0.003(3)
C(10)	0.063(5)	0.042(4)	0.039(4)	0.002(3)	0.019(3)	-0.018(4)
C(11)	0.047(4)	0.031(4)	0.056(4)	0.007(3)	0.023(3)	0.001(3)
C(12)	0.023(3)	0.020(3)	0.024(3)	-0.003(2)	0.005(2)	-0.008(2)
C(15)	0.042(4)	0.036(4)	0.022(3)	0.003(3)	0.000(3)	-0.007(3)
C(17)	0.031(3)	0.023(3)	0.024(3)	-0.003(2)	0.007(3)	-0.004(3)
C(19)	0.026(3)	0.021(3)	0.026(3)	-0.005(2)	0.005(2)	-0.005(2)
C(20)	0.031(3)	0.022(3)	0.022(3)	-0.002(2)	0.010(2)	-0.006(3)
C(21)	0.025(3)	0.018(3)	0.029(3)	0.000(2)	0.006(2)	-0.002(2)
C(22)	0.035(3)	0.023(3)	0.029(3)	0.000(3)	0.013(3)	0.000(3)

---

C(23)	0.027(3)	0.026(3)	0.029(3)	-0.007(3)	0.007(3)	0.004(3)
C(24)	0.031(3)	0.022(3)	0.032(3)	-0.002(3)	0.002(3)	0.000(3)
C(25)	0.033(3)	0.027(3)	0.031(3)	0.006(3)	0.008(3)	-0.001(3)
C(26)	0.026(3)	0.029(3)	0.024(3)	-0.004(3)	0.006(2)	0.004(3)
C(27)	0.036(3)	0.023(3)	0.053(4)	0.001(3)	0.011(3)	0.003(3)
C(28)	0.029(3)	0.032(3)	0.035(3)	-0.004(3)	0.006(3)	-0.003(3)
C(29)	0.027(3)	0.028(3)	0.043(4)	-0.012(3)	0.011(3)	-0.003(3)

The anisotropic displacement parameter exponent takes the form:

$$-2^2(h^2a^2U^{11}+k^2b^2U^{22}+ \dots +2hka^*b^*U^{12})$$

**TABLE 7. Hydrogen atom coordinates and displacement parameters.**

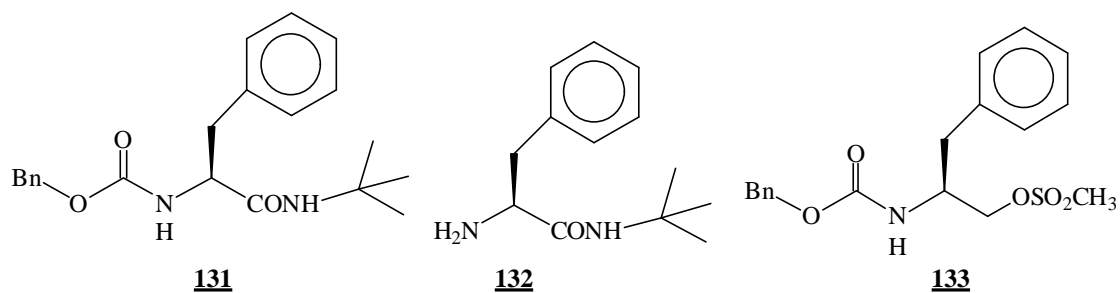
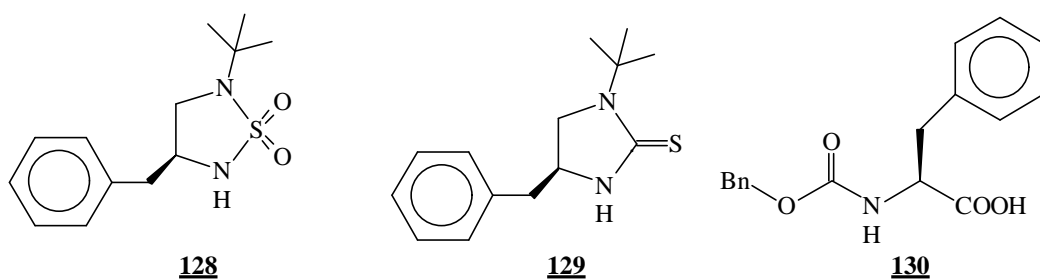
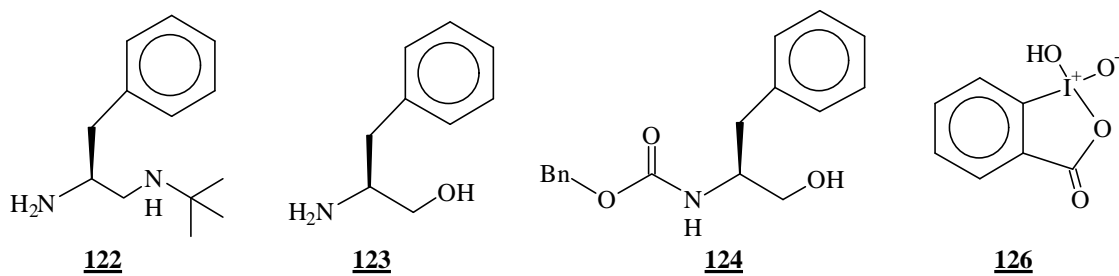
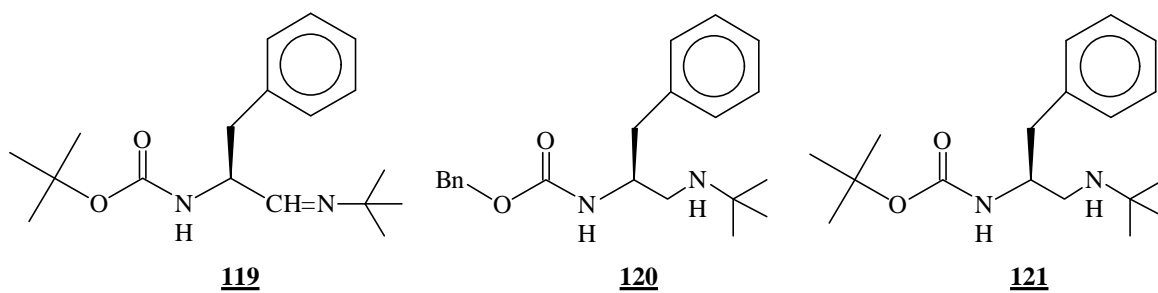
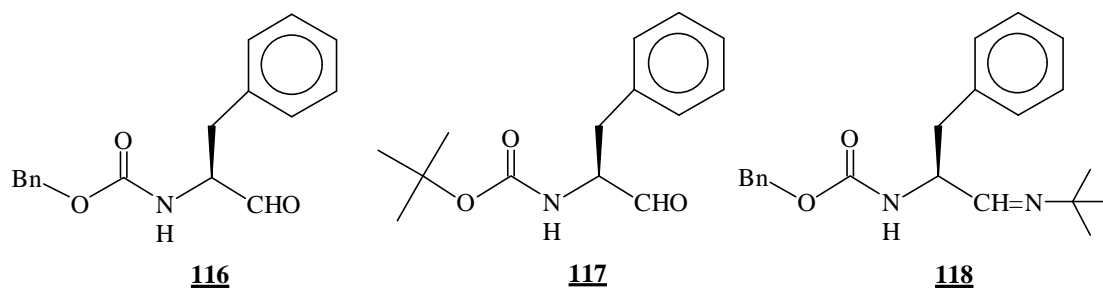
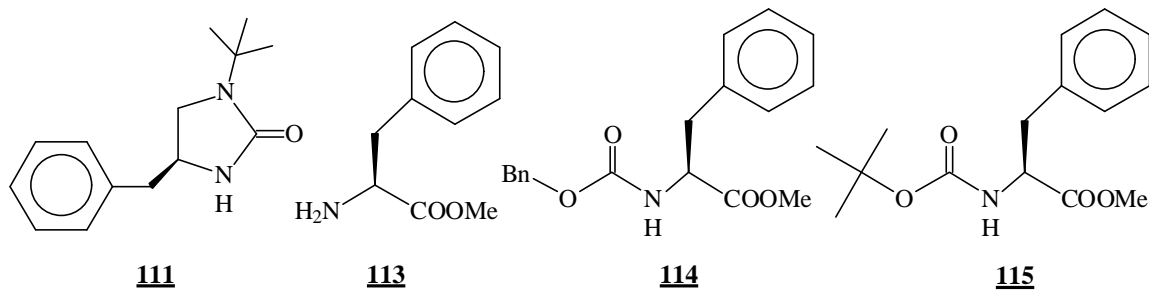
ATOM	x	y	z	U <sub>iso</sub>
H(2)	0.624	0.447	-0.045	0.029
H(15)	0.791	0.450	-0.302	0.040
H(20)	0.892	0.290	0.045	0.029
H(22)	1.188	0.124	-0.115	0.034
H(25)	1.101	0.043	0.156	0.036
H(26)	0.984	0.172	0.093	0.032
H(31)	0.872	0.536	-0.036	0.029
H(32)	0.735	0.576	0.004	0.029
H(91)	0.212	0.280	0.199	0.048
H(92)	0.260	0.309	0.114	0.048
H(93)	0.273	0.378	0.186	0.048
H(101)	0.412	0.259	0.315	0.056
H(102)	0.582	0.263	0.300	0.056
H(103)	0.488	0.352	0.303	0.056
H(111)	0.412	0.145	0.191	0.052
H(112)	0.575	0.173	0.174	0.052
H(113)	0.440	0.185	0.107	0.052
H(271)	1.463	-0.108	0.020	0.045
H(272)	1.311	-0.153	-0.013	0.045
H(281)	0.810	0.391	0.235	0.038
H(282)	0.921	0.364	0.171	0.038
H(283)	0.949	0.452	0.223	0.038

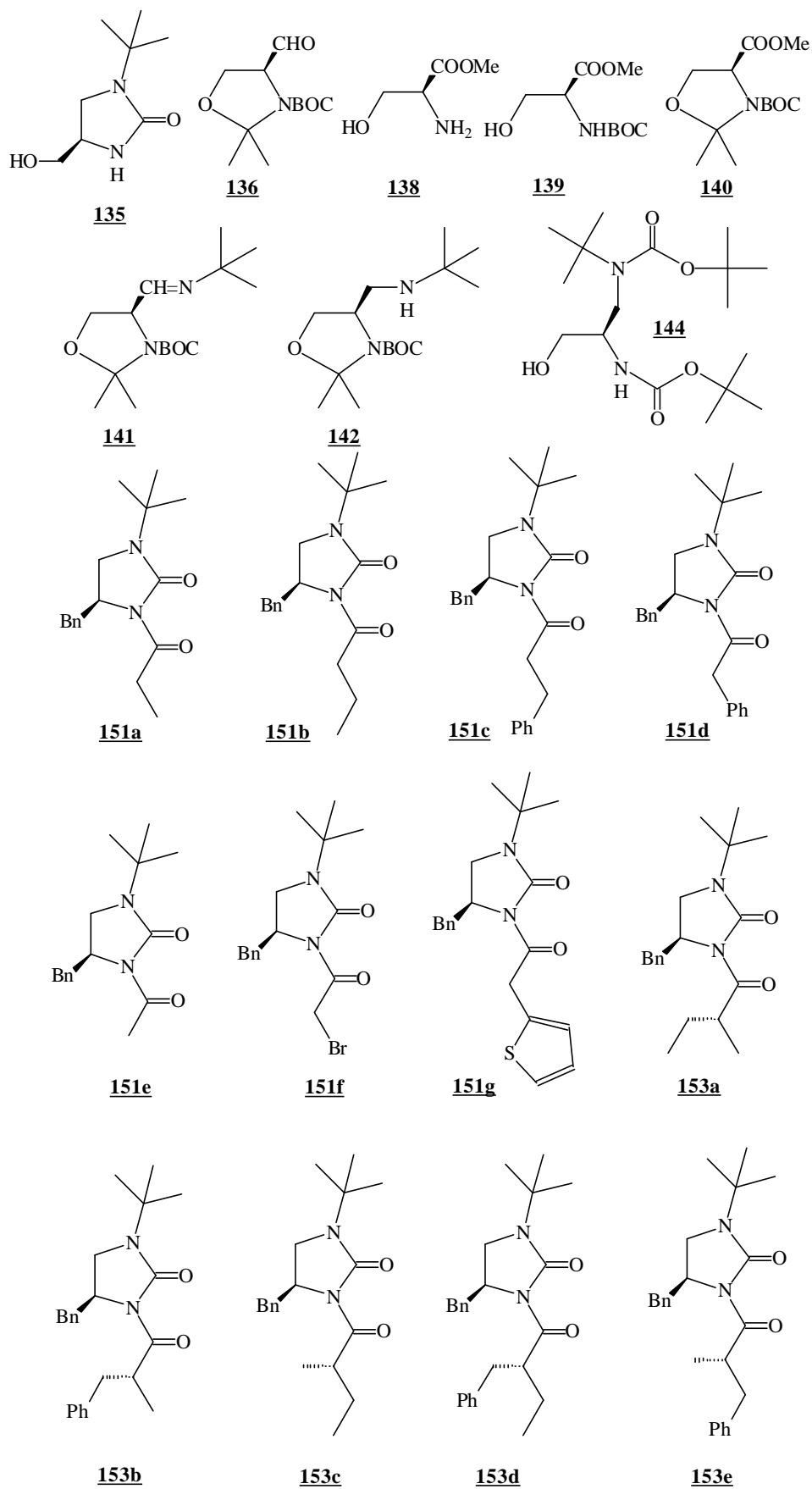
---

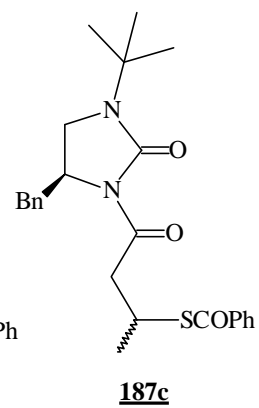
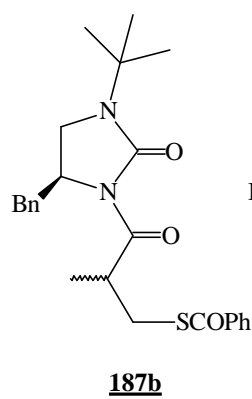
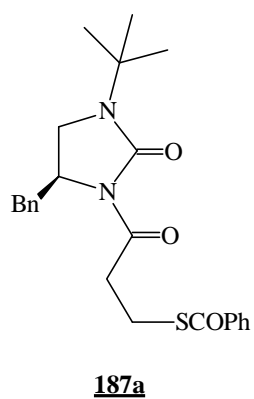
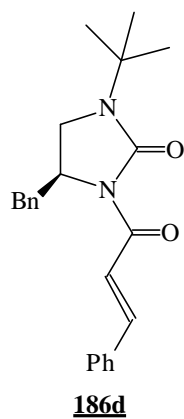
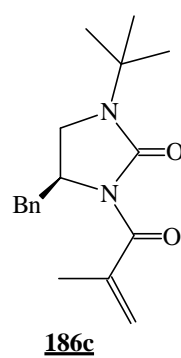
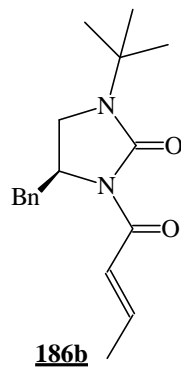
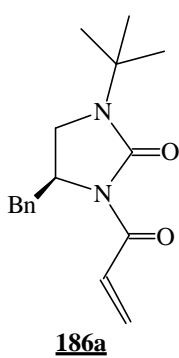
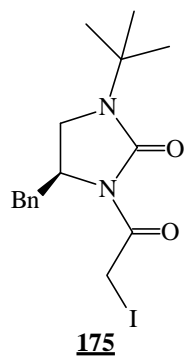
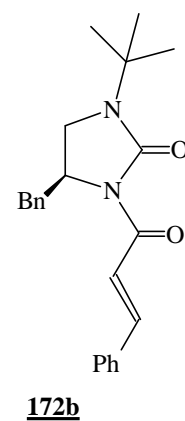
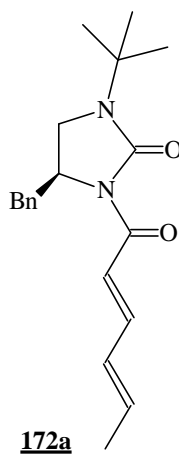
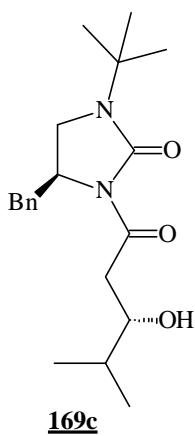
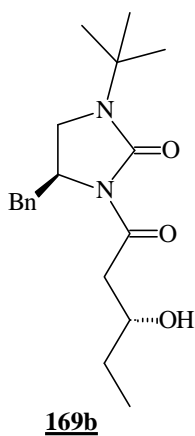
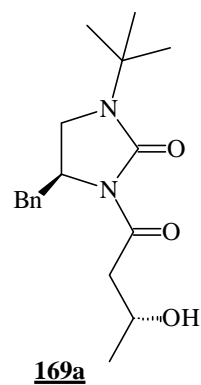
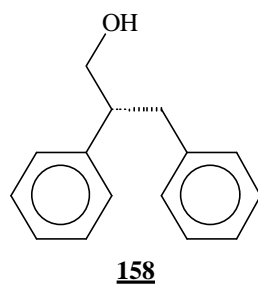
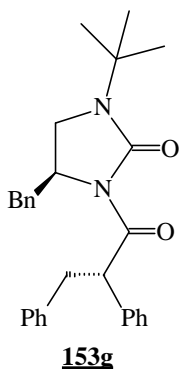
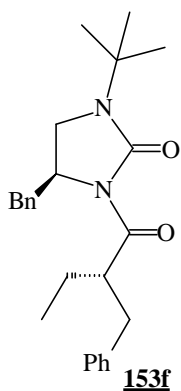
H(291)	0.746	0.575	0.210	0.039
H(292)	0.640	0.581	0.130	0.039
H(293)	0.604	0.512	0.198	0.039

## **8. ÍNDEX DE MOLÈCULES**

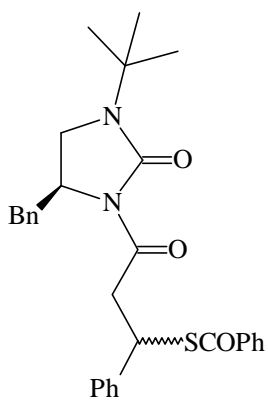
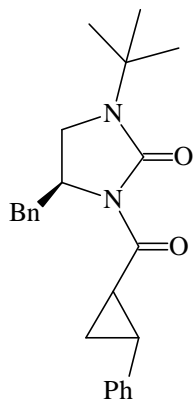
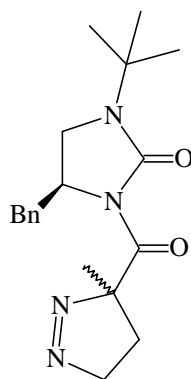
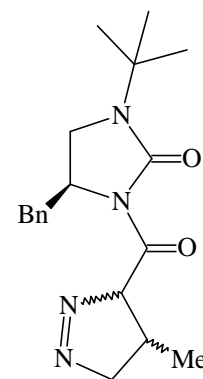
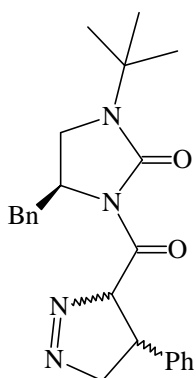
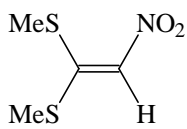
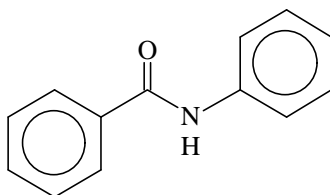
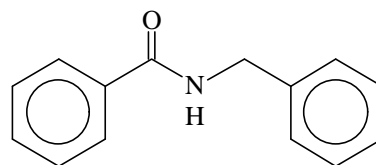
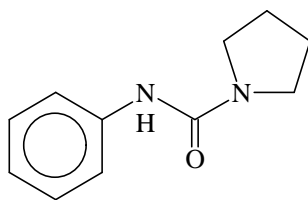
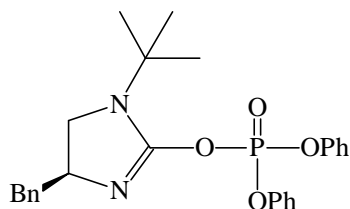
---

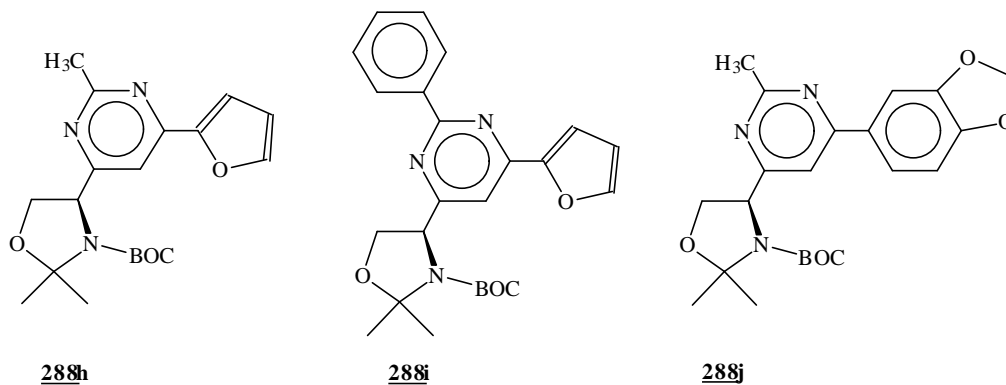
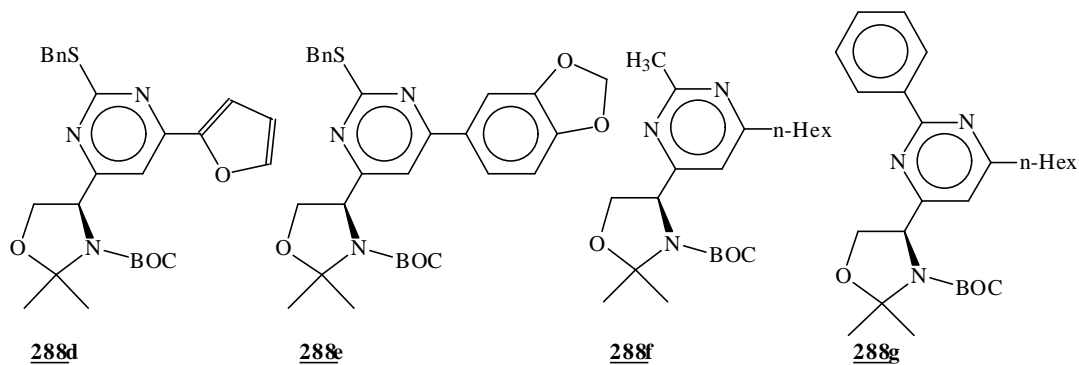
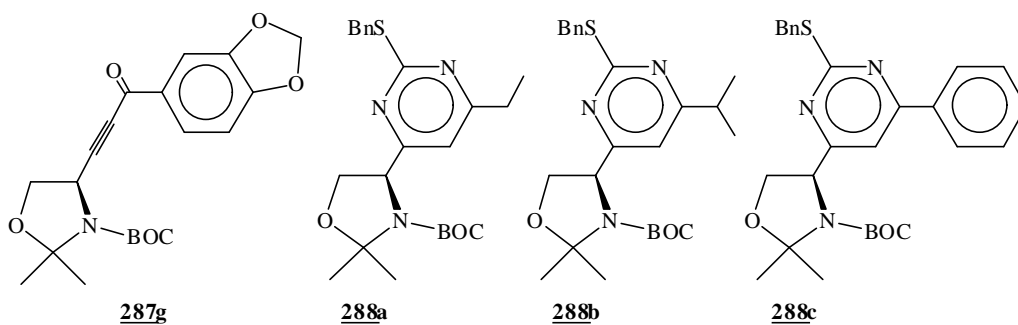
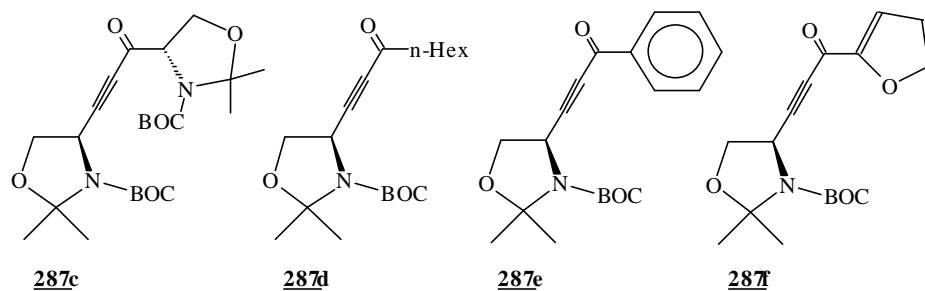
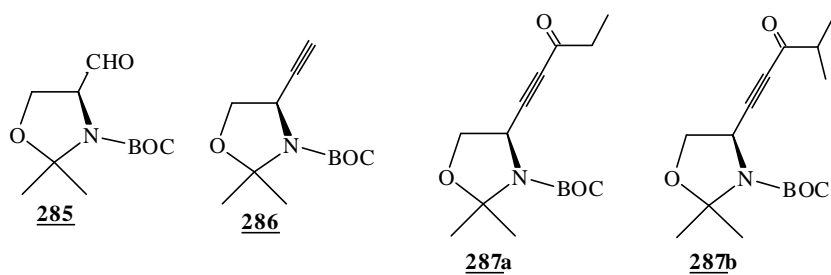


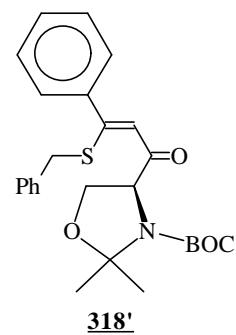
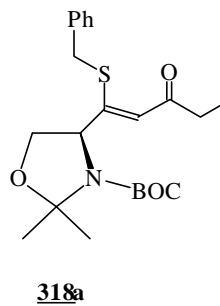
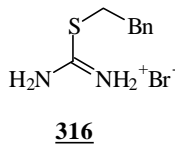
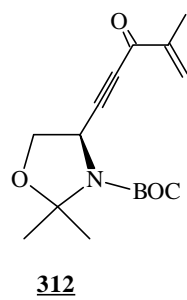
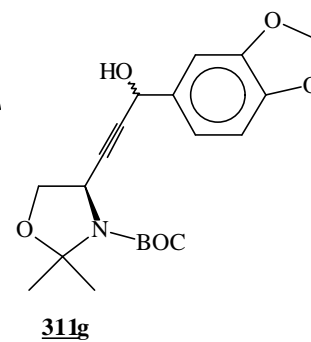
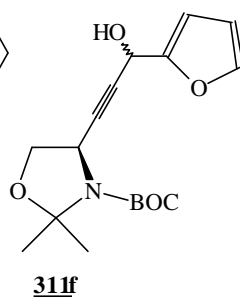
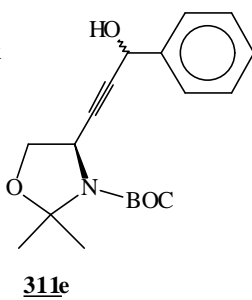
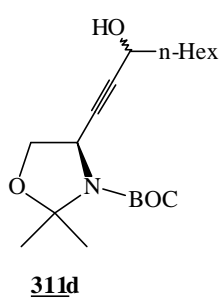
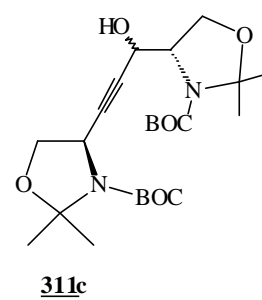
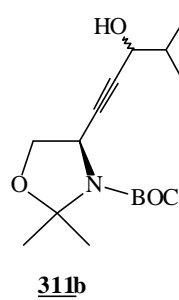
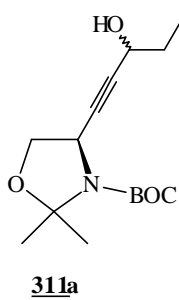
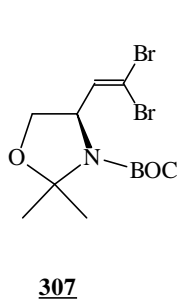
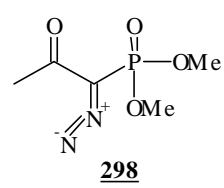
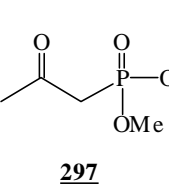
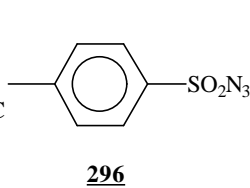
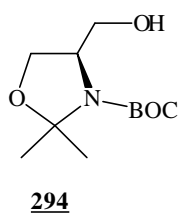
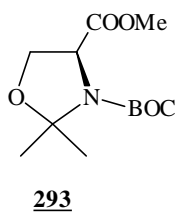
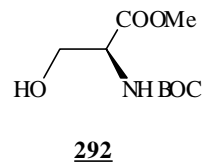
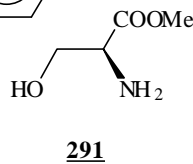
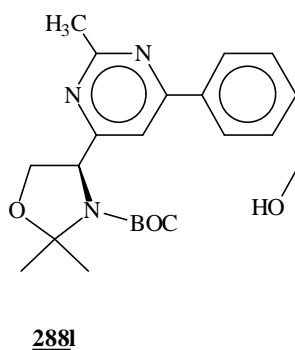
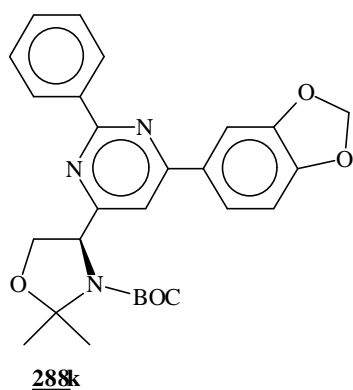


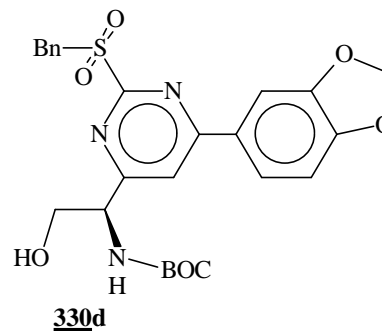
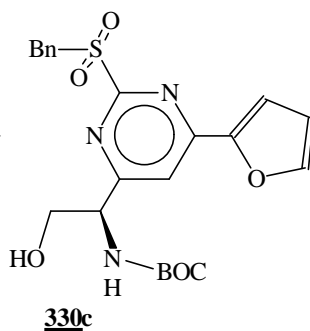
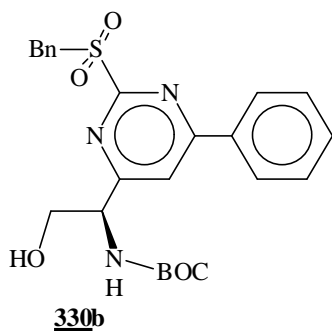
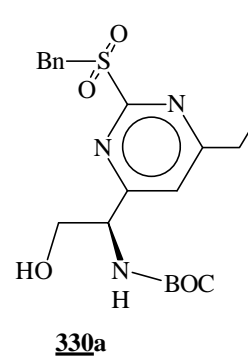
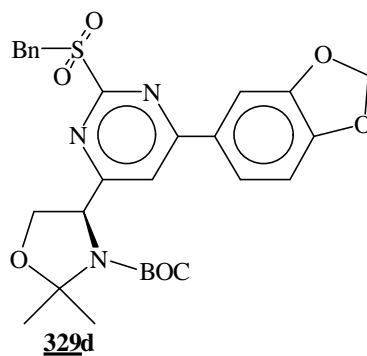
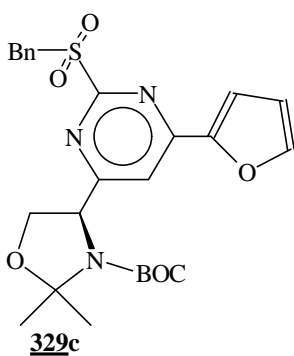
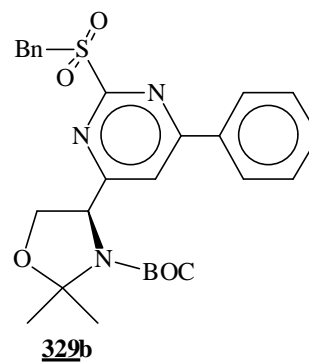
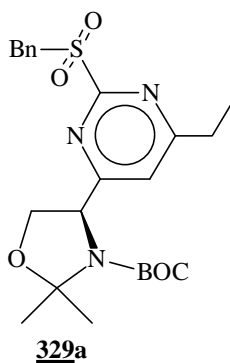
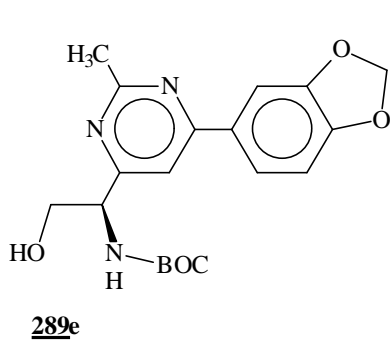
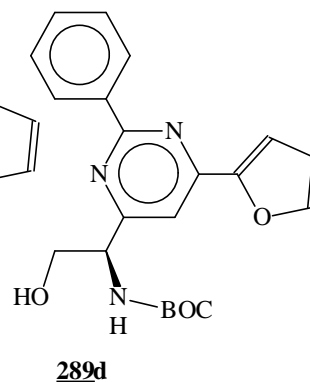
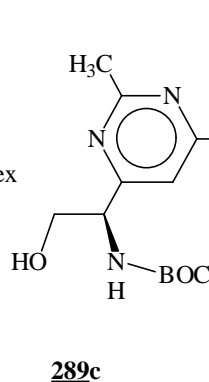
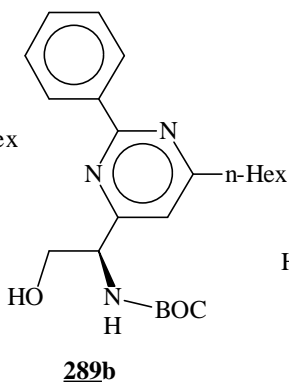
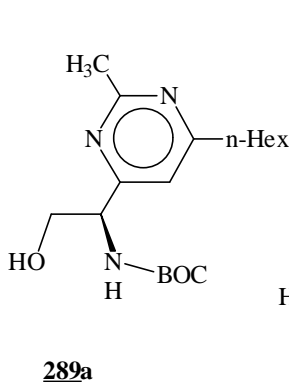
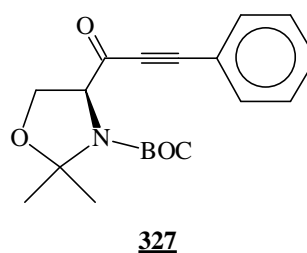
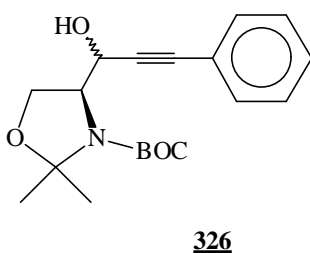
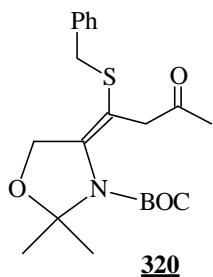


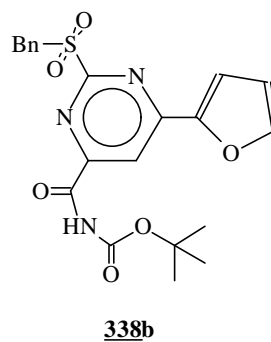
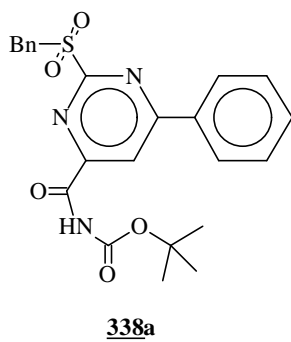
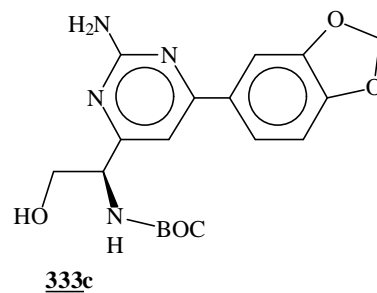
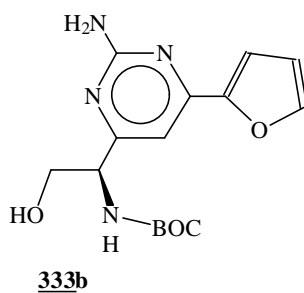
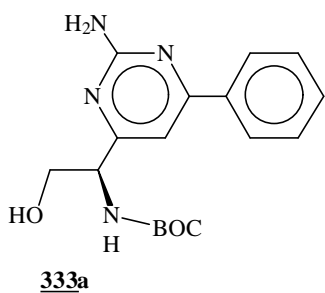
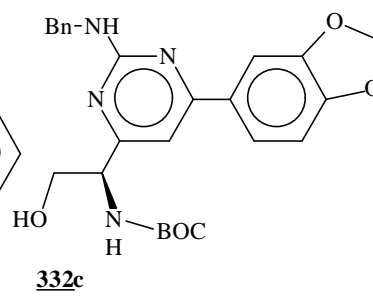
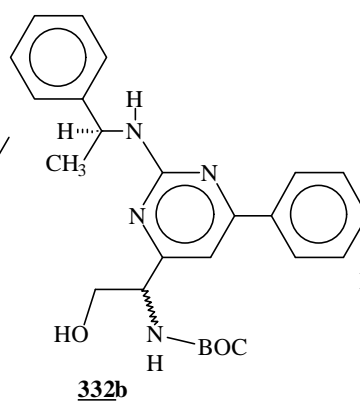
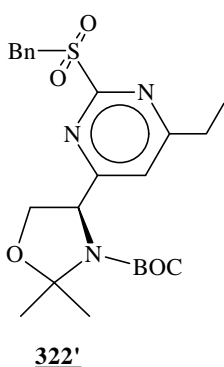
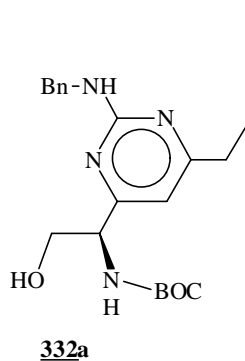
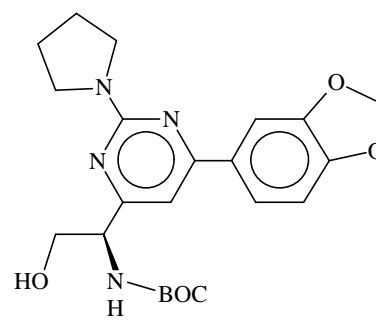
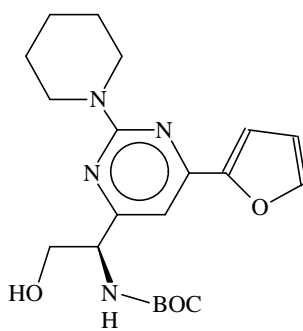
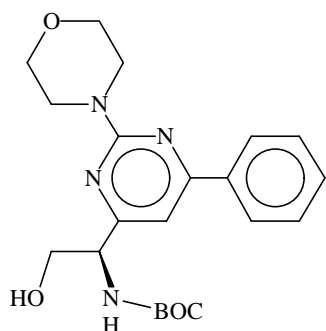


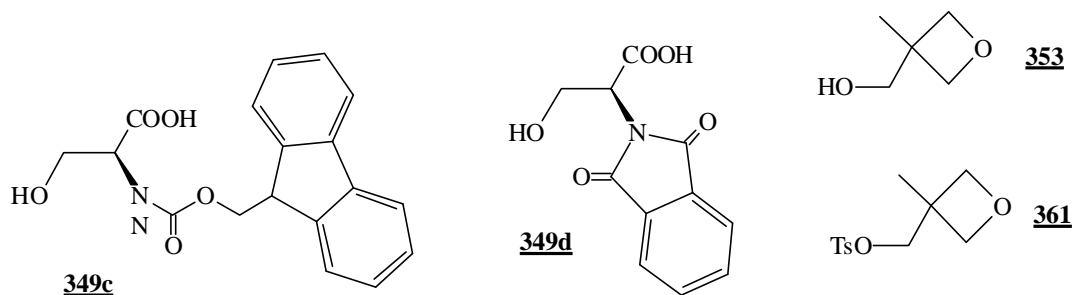
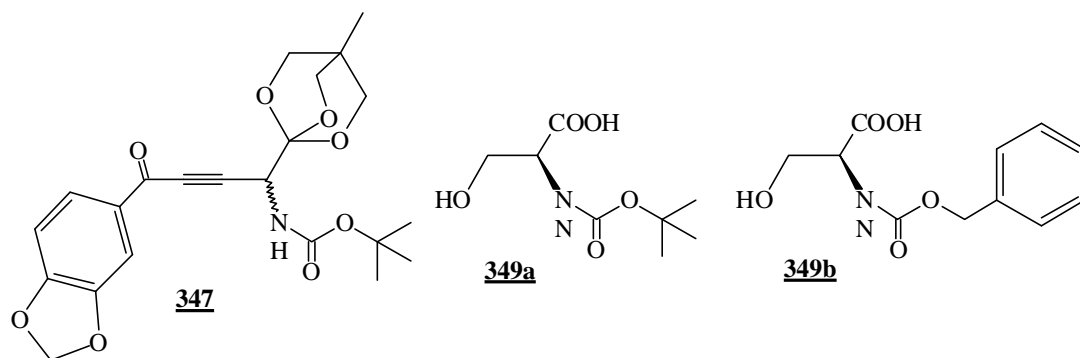
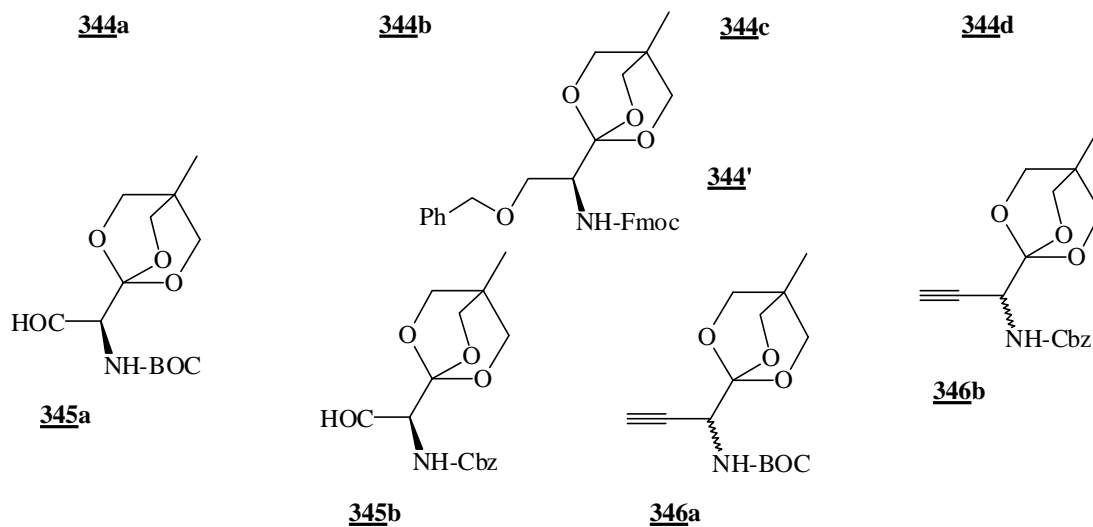
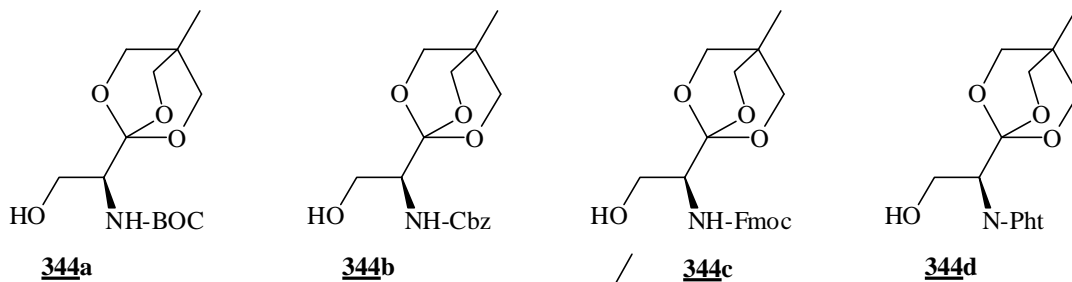
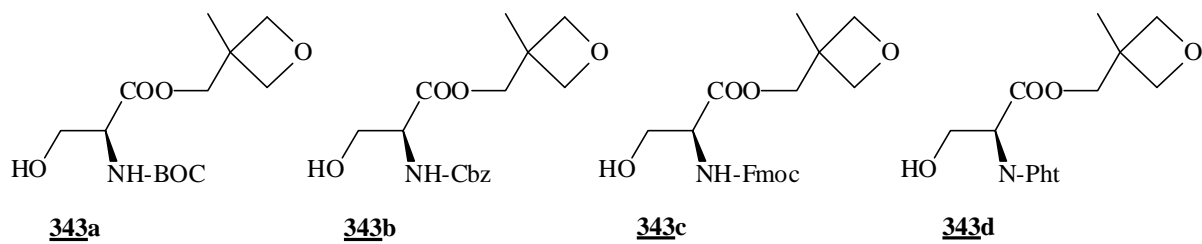
**187d****199d****200b****200c****200d****215****239****241****241****262**

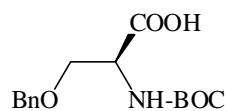
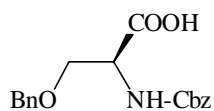
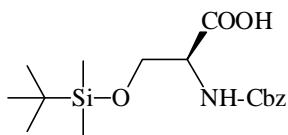
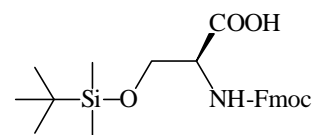
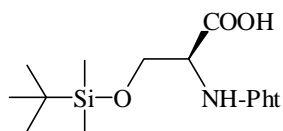
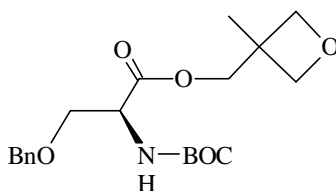
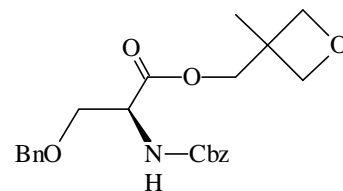
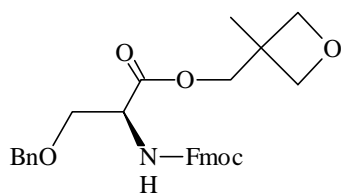
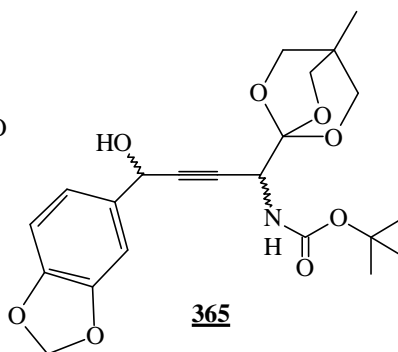
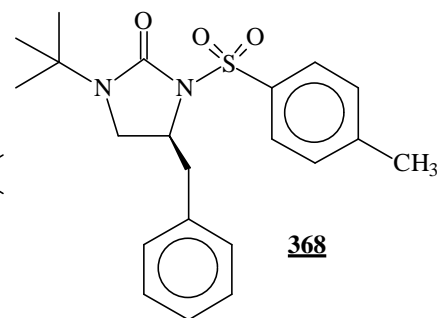
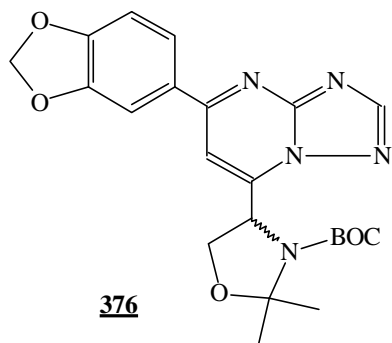
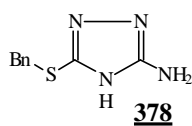
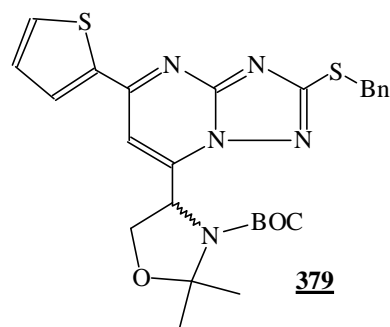
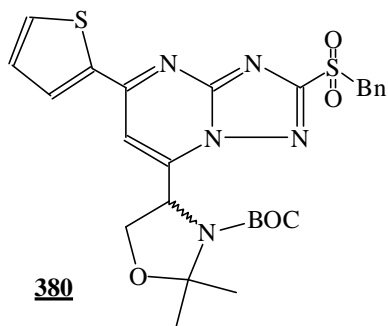
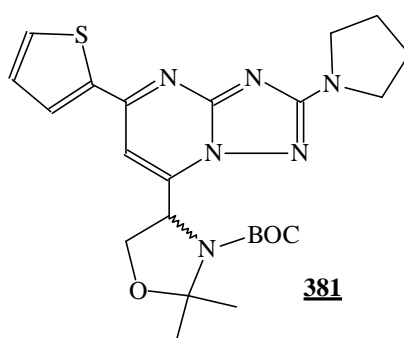
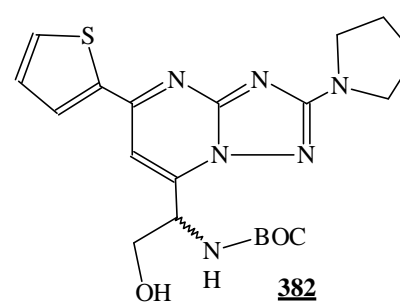










**354a****354b****355a****355b****355c****356a****356b****356c****365****368****376****378****379****380****381****382**

## **9. BIBLIOGRAFIA**

---



- <sup>1</sup> Sheldon, R.A.; *Chirotechnology*, **1993**, Ed. Marcel Dekker Inc., 1<sup>a</sup> ed.
- <sup>2</sup> Blaser, H-U.; *Chem. Rev.*, **1992**, *92*, 935-952.
- <sup>3</sup> Barrett, G.C.; *Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids*, Ed. Chapman and Hall, London, 1985.
- <sup>4</sup> Collins, A.N.; Sheldrake, G.N.; Crosby, J.; *Chirality in Industry*, John Wiley & Sons, **1992**.
- <sup>5</sup> Atkinson, R.S.; *Stereoselective Synthesis*, John Wiley & Sons, **1995**.
- <sup>6</sup> a) Cahn, R.S.; Ingold, C.K.; Prelog, V.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1966**, *5*, 385-415. b) Prelog, V.; Helmchen, G.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, *21*, 567-583.
- <sup>7</sup> Duthaler, R.O.; *Tetrahedron*, **1994**, *50(6)*, 1539-1650. b) Izumi, Y.; Chibata, L.; Itoh, T.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1978**, *17*, 176-183. c) O'Donnell, M.J.; *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 5253-5614. c) Wagner, I.; Musso, H.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1983**, *22*, 816-829.
- <sup>8</sup> Williams, R.M.; *Synthesis of Optically Active  $\alpha$ -Amino Acids*, vol 7 of *Organic Chemistry Series*; Baldwin, J.E.; Magnus, P.D. (Ed.); Pergamon Press, Oxford, **1989**.
- <sup>9</sup> Williams, R.M.; Hendrix, J.A.; *Chem. Rev.*, **1992**, *92*, 889-917.
- <sup>10</sup> a) McCormick, M.H.; Stark, W.M.; Pittenger, G.F.; Pittenger, R.H.; McGuire, G.M.; *Antibiot. Annu.*, **1955-1956**, 606. b) Boger, D.L.; Borzilleri, R.M.; Nukui, S.; *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **1995**, *5(24)*, 3091-3096. c) Boger, D.L.; Borzilleri, R.M.; Nukui, S.; *J. Org. Chem.*, **1996**, *61(10)*, 3561-3565. d) Dancer, R.J.; Try, A.C.; Sharman, G.J.; Williams, D.H.; *Chem. Commun.*, **1996**, *37(19)*, 2704-2708. e) Sharman, G.J.; Try, A.C.; Dancer, R.J.; Cho, Y.R.; Staroske, T.; Bardsley, B.; Maguire, A.J.; Copper, M.A.; O'Brien, D.P.; Williams, D.H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119(59)*, 12041-12047. f) Rao, J.H.; Whitesides, G.M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119(43)*, 10286-10290. g) Boger, D.L.; Borzilleri, R.M., Nukui, S.; Beresis, R.T., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62(14)*, 4721-4736. h) Nicolaou, K.C.; Boddy, C.N.C.; Natarajan, S.; Yue, T.Y.; Li, H.; Brase, S.; Ramanjulu, J.M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119(14)*, 3421-3422. i) Nicolaou, K.C.; Chu, X.J.; Ramanjulu, J.M.; Natarajan, S.; Brase, S.; Rubsam, F.; Boddy, C.N.C.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36(13-14)*, 1539-1540. j) Evans, D.A.; Barrow, J.C.; Watson, P.S., Ratz, A.M.; Dinsmore, C.J.; Evrard, D.A.; Devries, K.M.; Ellman, J.A.; Rychnovsky, S.D.; Lacour, J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119(14)*, 3419-3420. k) Evans, D.A.; Dinsmore, C.J.; Ratz, A.M.; Evrard, D.A.; Barrow, J.C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119(14)*, 3417-3418. l) Evans, D.A.; Dinsmore, C.J.; Watson, P.S.; Wood, M.R.; Richardson, T.I.; Trotter, B.W.; Katz, J.L.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1998**, *37(19)*, 2704-2708. m) Nicolaou, K.C.; Natarajan, S.; Li, H.; Jain, N.F.; Hugues, R.; Solomon, M.E.; Ramanjulu, J.M.; Boddy, C.N.C.; Takayanagi, M.; *ibid.*, **1998**, *37(19)*, 2708-2714. o) Nicolaou, K.C.; Jain, N.F.; Natarajan, S.; Hugues, R.; Solomon, M.E.; Li, H.; Ramanjulu, J.M.; Takayanagi, M.; Koumbis, A.E.; Bando, T.; *ibid.*, **1998**, *37(19)*, 2714-2716. p) Nicolaou, K.C., Takayanagi, M.; Jain, N.F., Natarajan, S.; Koumbis, A.E.; Bando, T.; Ramanjulu, J.M.; *ibid.*, **1998**, *37(19)*, 2717-2719. q) Davis, F.A.; Fanelli, D.L.; *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 1981-1985.
- <sup>11</sup> a) Harris, C.M.; Kibby, J.J.; Fehlner, J.R.; Raabe, H.B.; Barber, T.A.; Harris, T.M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 437-445. b) Harris, C.M.; Harris, T.M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 363-365. c) Harris, C.M.; Fesik, S.W.; Thomas, A.M.; Kannan, R.; T.A., Harris, T.M.; *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 1509-1513. d) Pearson, A.J.;

- Chelliah, M.V.; *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*(9), 3087-3089. e) Bardsley, B.; Williams, D.H.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1998**, *9*, 1925-1929. f) Dancer, R.J.; Try, A.C.; Williams, D.H.; *Chemistry*, **1998**, *4*(4), 740-744.
- <sup>12</sup> a) Hunt, A.H.; Molloy, R.M.; Occolowitz, J.L.; Marconi, G.G.; Debono, M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 4891-4895. b) Barna, J.C.; Williams, D.H.; Stone, D.J.M.; Leung, T-W.C.; Doddrell, D.M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 4895-4902. c) Malabarba, A.; Ciabatti, R.; Kettenring, J.; Ferrari, P.; Vekey, K.; Bellasio, E.; Denaro, M.; *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*(6), 2137-2150. d) Malabarba, A.; Ciabatti, R.; Maggini, M.; Ferrari, P.; Colombo, L.; Denaro, M.; *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*(6), 2151-2157. e) Boischoussy, M.; Neuville, L.; Beugelmans, R.; Zhu, J.P.; *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*(26), 9309-9322. f) Boischoussy, M.; Vergne, C.; Beugelmans, R.; Zhu, J.P.; *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *39*(33), 5795-5798. g) Pearson, A.J.; Zhang, P.L.; Bignan, G.; *J. Org. Chem.*, **1998**, *62*(13), 4536-4538.
- <sup>13</sup> a) McGarhen, W.J.; Martin, J.H.; Morton, G.O.; Hargreaves, R.T.; Leese, R.A.; Lovell, F.M.; Ellestad, G.A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 2237-2239. b) Ekborgott, K.H.; Kullman, J.P.; Wang, X.D.; Gahm, K.; He, L.F.; Armstrong, D.W.; *Chirality*, **1998**, *10*(7), 627-660.
- <sup>14</sup> Sztaricskai, F.; Liptak, A.; Pelyvas, I.F.; Bogнар, R.; *J. Antibiot.*, **1976**, *29*, 626.
- <sup>15</sup> Hunt, A.H.; Debono, M.; Merkel, K.E.; Barnhart, M.; *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 635-640.
- <sup>16</sup> a) Harris, C.M.; Harris, T.M.; *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 1661-1666. b) Hunt, A.H.; Dorman, D.E.; Debono, M.; Molloy, R.M.; *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2031-2035. c) Jeffs, P.W.; Chan, G.; Mueller, L.; DeBrosse, C.; Webb, L.; Sitrin, R.; *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 4272-4278. d) Hempel, J.C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 491-495. e) Ang, G.-G.; Williamson, M.P.; Williams, D.H.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 1949-1956. f) Jeffs, P.W.; Yellin, B.; Mueller, L.; Heald, S. L.; *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 471-477. g) Skelton, N.J.; Williams, D.H.; Monday, r.A.; Ruddock, J.C.; *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3718-3723. e) Zhu, J.P.; laib, T.; Chastanet, J.; Beugelmans, R.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*(21), 2517-2519 f) Sharman, G.J.; Williams, D.H.; *Chem. Commun.*, **1997**, *7*, 723-724. g) Vanwageningen, A.M.A.; Staroske, T.; Williams, D.H.; *Chem. Commun.*, **1998**, *11*, 1171-1172.
- <sup>17</sup> a) Townsend, C.A.; Brown, A.M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 913-918. b) Townsend, C.A.; Brown, A.M.; Nguyen, L.T.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 919-927. c) Reeve, A.M.; Townsend, C.A.; *Tetrahedron*, **1998**, *54*(52), 15959-15974.
- <sup>18</sup> a) Vilanova, B.; Frau, J.; Donoso, J.; Muñoz, F.; Blanco, F.G.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1997**, *11*, 2439-2444. b) Weston, G.S.; Blazquez, J.; Baquero, F.; Shoichet, B.K.; *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*(23), 4577-4586.
- <sup>19</sup> Krieger, D.T.; *Science*, **1983**, *222*, 975-985.
- <sup>20</sup> Giannis, A.; Kolter, T.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1993**, *32*, 1244-1267.
- <sup>21</sup> Gante, J.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 1699-1720.
- <sup>22</sup> Hirschmann, R.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1991**, *30*, 1278-1301.
- <sup>23</sup> Guarnieri, W.; Grehl, M.; Hoppe, D.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1991**, *33*, 1734-1736.
- <sup>24</sup> Mulzer, J.; Schröder, F.; Lobbia, A.; Buschmann, J.; Luger, P.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1991**, *33*, 1737-1738.
- <sup>25</sup> Jiao, D.; Russell, K.C.; Hruby, V.J.; *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 3511-3520.

- <sup>26</sup> Spatola, A.F.; *Chem. Biochem. Amino Acids Pept. Proteins*, **1983**, *7*, 267.
- <sup>27</sup> Goodman, M.; Chorev; *Acc. Chem. Res.*, **1979**, *12*, 1-7.
- <sup>28</sup> Hruby, F.; Al-Obeidi; Kazmiersky, W.; *Biochem.*, **1990**, *268*, 249.
- <sup>29</sup> Gilbert, I; Rees, D.C.; Richardson, R.S.; *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 2277-2280.
- <sup>30</sup> Gardner, B.; Nakanishi, H.; Kahn, M.; *Tetrahedron*, **1993**, *29*, 3433-3448.
- <sup>31</sup> Liskamp, R.M.J.; *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1994**, *113*, 1.
- <sup>32</sup> Alig, L.; Edenhofer, A.; Hadvary, P.; Hürzeler, M.; Knopp, D.; Müller, M.; Steiner, B.; Trzeciak, A.; Weller, T.; *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 4393.
- <sup>33</sup> a) Hirschmann, R.; Sprengeler, P.A.; Kawasaki, T.; Leahy, J.W.; Shakespeare, W.C.; Smith III, A.B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 9699-9701. b) Hirschmann, R.; Sprengeler, P.A.; Kawasaki, T.; Leahy, J.W.; Shakespeare, W.C.; Smith III, A.B.; *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 3665-3676.
- <sup>34</sup> Weinstock, J.; Keenan, R.M.; Samanen, J.; Hempel, J.; Finkelstein, J.A.; Franz, R.G.; Gaitanopoulos, D.E.; Girard, G.R.; Gleason, J.G.; Hill, D.T.; Morgan, E.H.; Peishoff, C.E.; Aiyar, N.; Brooks, D.P.; Fredrickson, T.A.; Ohlstein, E.H.; Ruffolo, R.R.; Stack, E.J.; Sulpizio, A.C.; Weidley, E.F.; Edwards, R.M.; *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 1514-1517.
- <sup>35</sup> a) Pirkle, W.H.; Pochapsky, T.C.; *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 347-362. b) Pirkle, W.H.; Hyun, W.H.; *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 3043-3046.
- <sup>36</sup> Drucekhammer, D.G.; Barbas III, C.F.; Nozaki, K.; Wong, C-H.; *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 1607-1611.
- <sup>37</sup> a) Harada, K.; *Nature*, **1963**, *200*, 1201. b) Harada, K.; Okawara, T.; *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 707-710.
- <sup>38</sup> a) Stout, D.M.; Black, L.A.; Matier, W.L.; *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 5369-5373. b) Subramanian, P.K.; Woodard, R.W.; *Synth. Commun.*, **1986**, *16*, 337-342. c) Saito, K.; Harada, K.; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 4535-4538. d) Speelman, J.C.; Talma, A.G.; Kellogg, R.M.; *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 1055-1062. e) Herranz, R.; Suarez-Gea, M.L.; Vinuesa, S.; García-López, M.T.; Martínez, A.; *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 7579-7582. f) Inaba, T.; Fujita, M.; Ogura, K.; *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 1274-1279. g) Andrés, C.; Maestro, A.; Pedrosa, R.; Pérez-Encabo, A.; Vicente, M.; *Synlett*, **1992**, 45-47. h) Davis, F.A.; Reddy, R.E.; Portonovo, P.S.; *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 9351-9354. i) Chakraborty, T.K.; Hussain, K.A.; Reddy, G.V.; *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 9179-9190.
- <sup>39</sup> a) Weinges, K.; Brune, G.; Droste, H.; *Liebigs Ann. Chem.*, **1980**, 212-218. b) Weinges, K.; Brachmann, H.; Stahnecker, P.; Rodewald, H.; Nixdorf, M.; Irngartiner, H.; *Liebigs Ann. Chem.*, **1985**, 566-578. c) Weinges, K., Koltz, K.-P.; Droste, H.; *Chem. Ber.*, **1980**, *113*, 710-721. d) Weinges, K.; Graab, G.; Nagel, D.; Stemmler, B.; *Chem. Ber.*, **1971**, *104*, 3594-3606.
- <sup>40</sup> Lipton, M.; Namdev, N.D.; Gigstad, K.M.; Iyer, M.S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 4910-4911.
- <sup>41</sup> a) Kunz, H.; Sager, W.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1987**, *26*, 557-559. b) Kunz, H.; Pfrengle, W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 651-652. c) Kunz, H. Sager, W.; Pfrengle, W.; Schanzenbach, D.; *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 4397-4400. d) Kunz, H.; Pfrengle, W.; *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 5487-5494. e) Kunz, H. Sager, W.; Schanzenbach, D.; Dekker, M.; *Liebigs, Ann. Chem.*, **1991**, 649-654.

- <sup>42</sup> a) Harwig, W.; Schöllkopf, U.; *Liebigs Ann. Chem.*, **1982**, 1952. b) Schöllkopf, U.; Scheuer, R.; *Liebigs Ann. Chem.*, **1984**, 939.
- <sup>43</sup> Fiaud, J.-C.; Kagan, H.B.; *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 1813-1816.
- <sup>44</sup> a) Zoller, U.; Ben-Ishai, D.; *Tetrahedron*, **1975**, *31*, 863-866. b) Ben-Ishai, D.; Statay, I.; Bernstein, Z.; *Tetrahedron*, **1976**, *32*, 1571-1573.
- <sup>45</sup> a) Sinclair, P.J.; Zhai, D.; Reibenspies, J.; Willimas, R.M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 1103-1104. b) Williams, R.M.; Sinclair, P.J., Zhai, W.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 482-483. c) Williams, R.M.; Sinclair, P.J., Zhai, D.; Chen, D.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 1547-1557. d) Zhai, D.; Zhai, W.; Williams, R.M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 2501-2505. e) Williams, R.M.; Zhai, D.; *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 5425-5430. f) Williams, R.M.; Hendrix, J.A.; *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3723-3728.
- <sup>46</sup> Evans, D.A.; Nelson, S.G.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 6452-6453.
- <sup>47</sup> Evans, D.A.; Britton, T.C.; Dorow, R.L.; Dellaria, J.F.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 6395-6397.
- <sup>48</sup> Zheng, N.; Armstrong III, J.D.; McWilliams, J.C.; Volante, R.P.; *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38(16)*, 2817-2820.
- <sup>49</sup> Evans, D.A.; Britton, T.C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 6881-6883.
- <sup>50</sup> a) Villalgorido, J.M.; Enderli, A.; Linden, A.; Heimgartner, H.; *Helv. Chim. Acta*, **1995**, *78*, 1983-1988. b) Heimgartner, H.; Villalgorido, J.M.; Linden, A.; *Helv. Chim. Acta*, **1996**, *79*, 213-219.
- <sup>51</sup> a) Evans, D.A.; Britton, T.C.; Ellman, J.A.; Dorow, R.L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 1123-1126. b) Evans, D.A.; Ellman, J.A., Dorow, R.L.; *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28(11)*, 1123-1126.
- <sup>52</sup> Caron, M.; Carlier, P.R.; Scharless, K.B.; *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 5187-5189.
- <sup>53</sup> Chaari, M.; Jenhi, A.; Lavergne, J.-P.; Viallefont, P.; *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 4619-4630.
- <sup>54</sup> a) O'Donnell, M.J.; Bennett, W.D.; Jacobsen, W.N.; Ma, Y.; Huffman, J.C.; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 3909-3913. b) O'Donnell, M.J.; Bennett, W.D.; Jacobsen, W.N.; Ma, Y.; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 3913-3914.
- <sup>55</sup> Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Yoshihko, I.; Nishioka, E.; Miura, H.; Yanagi, K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 6301-6311.
- <sup>56</sup> Zhang, Y.; Li, W.; *Synth. Commun.*, **1988**, *18*, 1685-1689.
- <sup>57</sup> Tabushi, L.; Kuroda, Y.; Yamada, M.; Higashimura, H.; Breslow, R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 5545-5546.
- <sup>58</sup> Reddy, K.L.; Sharpless, K.B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 1207-1217.
- <sup>59</sup> Petasis, N.A.; Goodman, A.; Azvialov, I.A.; *Tetrahedron*, **1997**, *53(48)*, 16463-16470.
- <sup>60</sup> a) Sierra, M.; Hegedus, L.S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 2122-2126. b) Hegedus, L.S.; Scwindt, M.A.; De Lombaert, S.; Imwinkelried, R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 2264-2273.
- <sup>61</sup> Eliel, E.L.; Wilen, S.H.; *Stereochemistry of Organic Compounds*, **1994**, Ed. J. Wiley & Sons, 1<sup>a</sup> ed.
- <sup>62</sup> Herradón, B.; CSIC Madrid, *Comunicació Personal*.
- <sup>63</sup> Seyden-Penne, J.; *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, **1995**, Ed. J. Wiley & Sons, 1<sup>a</sup> ed.
- <sup>64</sup> Oppolzer, W.; *Tetrahedron*, **1987**, *43(9)*, 1969-2004.
- <sup>65</sup> Oppolzer, W.; Moretti, R.; Zhou, C.; *Helv. Chim. Acta*, **1994**, *77*, 2363-2380.

- <sup>66</sup> a) Oppolzer, W.; Blagg, J.; Rodriguez, I.; Walther, E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 2767-2772. b) Oppolzer, W.; Starkemann, C.; *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33(18)*, 2439-2442.
- <sup>67</sup> Ho, G-H.; Mathre, D. J.; *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 2271-2273.
- <sup>68</sup> a) Curran, D.P.; Kim, B.H.; *Tetrahedron*, **1993**, *49(2)*, 293-318. b) Oppolzer, W.; *Pure & Appl. Chem.*, **1990**, *62(7)*, 1241-1250.
- <sup>69</sup> Ghosez, L.; Genicot, C.; Gouverneur, V.; *Pure and Applied Chem.*, **1992**, *64*, 1849-1856.
- <sup>70</sup> Evans, D.A.; Bartroli, J.; Shih, T.L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 2127-2129.
- <sup>71</sup> a) Evans, D.A.; Takacs, J.M.; McGee, L.R.; Ennis, M.D.; Mathre, D.J.; Bartroli, J.; *Pure & Appl. Chem.*, **1981**, *53*, 1109-1127. b) Evans, D.A.; Ennis, M.D.; Mathre, D.J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 1737-1739.
- <sup>72</sup> Evans, D.A.; Ennis, M.D.; Le, T.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 1154-1156.
- <sup>73</sup> Evans, D.A.; Morrissey, M.M.; Dorow, R.L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 4346-4348.
- <sup>74</sup> a) Heathcock, C.H.; Danda, H.; Hansen, M.M.; *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 173-181. b) Thornton, E.R.; Nerz-Stormes, M.; *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 2489-2498. c) Heathcock, C.H.; Walker, M.A.; *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 5747-5750. d) Heathcock, C.H.; Raimundo, B.C.; *Synlett*, **1995**, 1213-1214.
- <sup>75</sup> Evans, D.A.; Britton, T.C.; Dorow, R.L.; Dellaria, J.F.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 6395-6397.
- <sup>76</sup> a) Tseng, T-C.; Wu, M-J.; *Tetrahedron Asymm.*, **1995**, *6(7)*, 1632-1640. b) Williams, D.R.; Kissel, W.S.; Li, J.J.; *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 8593-8596.
- <sup>77</sup> Evans, D.A.; Chapman, K.T.; Bisaha, J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 1238-1256.
- <sup>78</sup> Snider, B.B.; Zhang, W.; *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 4908-4913.
- <sup>79</sup> Van Der Steen, F.H.; Van Koten, G.; *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 7503-7524.
- <sup>80</sup> Corey, E.J.; Jones, G.B.; *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 5713-5716.
- <sup>81</sup> Evans, D.A.; Weber, A.E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 7151-7157.
- <sup>82</sup> Evans, D.A.; Sjogren, E.B.; Bartroli, J.; Dow, R.L.; *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27(41)*, 4957-4960. b) Fuentes, L.M.; Shinkai, I.; Salzmann, T.N.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 4675-4676.
- <sup>83</sup> Prashad, M.; Har, D.; Kim, H-Y.; Repic, O.; *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 7067-7070.
- <sup>84</sup> a) Evans, D.A.; Bartroli, J.; *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 807-813. b) Evans, D.A.; Sjogren, E.B.; *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 3119-3122. c) Fukuzawa, S-I.; Hongo, Y.; *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 3521-3524.
- <sup>85</sup> Sibi, M.P.; Deshpande, P.K.; La Loggia, A.J.; Christensen, J.W.; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *26(49)*, 8961-8964.
- <sup>86</sup> Sibi, M.P.; Deshpande, P.K.; Ji, J.; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36(49)*, 8965-8968.
- <sup>87</sup> a) Palomo, C.; Berrée, F.; Linden, A.; Villalgorido, J.M.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 1861-1862. b) Palomo, C.; Oiarbide, M.; González, A.; García, J.M.; Berrée, F.; *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37(26)*, 4565-4568.
- <sup>88</sup> Close, W.J.; *J. Org. Chem.*, **1950**, *15*, 1131-1134.
- <sup>89</sup> a) Drewes, S.E.; Malissar, D.G.S.; Roos, G.H.P.; *Chem. Ber.*, **1993**, *126*, 2663-2673. b) Drewes, S.; Malissar, D.G.S.; Roos, G.H.P.; *Chem. Ber.*, **1991**, *124*, 2913-2914.
- <sup>90</sup> Cardillo, G.; D'Amico, A.; Orena, M.; Sandri, S.; *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 2354-2356.
- <sup>91</sup> a) Nicolás, E.; Russell, K.C.; Hruby, V.J.; *J. Org. Chem.*, **1993**, *58(3)*, 766-770. b) Nicolás, E.; Russell, K.C.; Knollenberg, J.; Hruby, V.J.; *J. Org. Chem.*, **1993**, *58(26)*, 7565-7571.

- <sup>92</sup> a) D'Hondt, L.; De Kimpe, N.; *Synthesis*, **1993**, 1013-1017. b) Reetz, M.T.; Jaeger, R.; Drewlies, R.; Hübel, M.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1991**, *30*, 103-106.
- <sup>93</sup> a) Davies, S.G.; Mortlock, A.A.; *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32(36)*, 4787-4790. b) Davies, S.G.; Mortlock, A.A.; *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32(36)*, 4791-4794.
- <sup>94</sup> Sheldon, R.A.; *Chirotechnology*, **1993**, Ed. Marcel Dekker Inc., 1<sup>a</sup> ed.
- <sup>95</sup> O'Donnell, M.J.; Bennett, W.D.; Wu, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 2353-2355.
- <sup>96</sup> a) Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Tomasini, C.; Visa, M.P.; *Tetrahedron Asymm.*, **1996**, *7(3)*, 755-762. b) Clark, W.M.; Bender, C.; *J. Org. Chem.*, **1998**, *63(19)*, 6732-6734. c) Guillena, G.; Nájera, C.; *Tetrahedron Asymm.*, **1998**, *9*, 1125-1129. d) Guillena, G.; Nájera, C.; *Tetrahedron Asymm.*, **1998**, *9*, 3935-3938.
- <sup>97</sup> Greene, T.W.; Wuts, P.G.M.; *Protective Groups in Organic Synthesis*, Ed. J. Wiley and Sons, **1991**, 2<sup>a</sup> edició, 335-337.
- <sup>98</sup> Greene, T.W.; Wuts, P.G.M.; *Protective Groups in Organic Synthesis*, Ed. J. Wiley and Sons, **1991**, 2<sup>a</sup> edició, 327-329.
- <sup>99</sup> Garner, P.; Park, J.M.; *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2361-2364.
- <sup>100</sup> Ito, A.; Takahashi, R.; Baba, Y.; *Chem. Pharm. Bull.*, **1975**, *23(12)*, 3081-3087.
- <sup>101</sup> Abiko, A.; Masamune, S.; *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33(38)*, 5517-5518.
- <sup>102</sup> a) Wipf, P.; Venkatraman, S.; Miller, C.P.; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36(21)*, 3639-3642. b) Beaulieu, P.L.; Wernic, D.; Duceppe, J-S.; Guindon, Y.; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36(19)*, 3317-3320. c) Parikh, J.R.; Doering, W.v.E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 5505-5507.
- <sup>103</sup> a) Dess, D.B.; Martin, J.C.; *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4155-4156. b) Dess, D.B.; Martin, J.C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 7277-7287. c) Dess, D.B.; Wilson, S.R.; Martin, J.C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115(6)*, 2488-2495. d) Ireland, R.E.; Liu, L.; *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 2899-2899.
- <sup>104</sup> Davis, F.A.; Chattopadhyay, S.; Towson, J.C.; Lal, S.; Reddy, T.; *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 2087-2089.
- <sup>105</sup> Reetz, M.T.; Jaeger, R.; Drewlies, R.; Hübel, M.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1991**, *30*, 103-106.
- <sup>106</sup> Königsberger, K.; Prasad, K.; Repic, O.; Blacklock, T.J.; *Tetrahedron Asymm.*, **1997**, *8(14)*, 2347-2354.
- <sup>107</sup> De Kimpe, N.; D'Hondt, L.; *Synthesis*, **1993**, 1013-1017.
- <sup>108</sup> Evans, D.A.; Chapman, K.T.; Bihasha, J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 1238-1256.
- <sup>109</sup> Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Tomasini, C.; Castejón-Bordas, M.P.V.; *Tetrahedron Asymm.*, **1996**, *7(3)*, 755-762.
- <sup>110</sup> Drewes, S.E.; Malissar, D.G.S.; Roos, G.H.P.; *Chem. Ber.*, **1993**, *126*, 2663-2673.
- <sup>111</sup> a) Villalgorido, J.M.; *Comunicació Personal*. b) Alker, D.; Doyle, K.J.; Harwood, L.M.; McGregor, A.; *Tetrahedron Asymm.*, **1990**, *1(12)*, 877-880.
- <sup>112</sup> Allen, C.F.H.; Edens, C.O.; Van Allan, J.; *Organic Synthesis*, **1962**, *Collective vol III*, 394-395.
- <sup>113</sup> Mickelson, J.W.; Jacobsen, E.; *Tetrahedron Asymm.*, **1995**, *6(1)*, 19-22.
- <sup>114</sup> Brown, H.C.; Heim, P.; *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 912-916.
- <sup>115</sup> Henin, F.; Mahuet, E.; Muller, C.; Muzart, J.; *Synth. Commun.*, **1995**, *25(9)*, 1331-1338.
- <sup>116</sup> Meffre, P.; Gauzy, L.; Branquet, E.; Durand, P.; Le Goffic, F.; *Tetrahedron*, **1996**, *52(34)*, 11215-11238.
- <sup>117</sup> Bold, G.; Allmendinger, T.; Moesch, L.; Schär, H.; Duthaler, R.O.; *Helv. Chim. Acta*, **1992**, *75*, 865-882.

- <sup>118</sup> Allin, S.M.; Shuttleworth, S.J.; *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37(44), 8023-8026.
- <sup>119</sup> a) Evans, D.A.; Ennis, M.D.; Mathre, D.J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 1737-1739. b) Palomo, C.; Berrée, F.; Linden, A.; Villalgordo, J.M.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1994**, 1861-1862. c) Cardillo, G.; D'Amico, A.; Orena, M.; Sandri, S.; *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 2354-2356. d) Ahn, K.H.; Lim, A.; Lee, S.; *Tetrahedron Asym.*, **1993**, 4(12), 2435-2436. e) Yan, T-H.; Chu, V-V.; Lin, T-C.; Wu, C-H.; Liu, L-H.; *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32(37), 4959-4962
- <sup>120</sup> Evans, D.A.; Ennis, M.D.; Le, T.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 1154-1156.
- <sup>121</sup> Cardillo, G.; D'Amico, A.; Orena, M.; Sandri, S.; *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 2354-2356.
- <sup>122</sup> Sullivan, H.R.; Beck, J.R.; Pohland, A.; *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 2381-2385.
- <sup>123</sup> Enemaerke, R.J.; Daasbjerg, K.; Skrydstrup, T.; *Chem. Commun.*, **1999**, 343-344.
- <sup>124</sup> a) Molander, G.A.; Harris, C.R.; *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 307-338. b) Molander, G.A.; *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 29-68. c) Curran, D.P.; Fevig, T.L.; Jasperse, C.P.; Tottleben, M.J.; *Synlett*, **1992**, 943-961. d) Molander, G.A.; Harris, C.R.; *Tetrahedron*, **1998**, 54, 3321-3354. e) Krief, A.; Laval, A-M.; *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 745-777.
- <sup>125</sup> Kagan, H.B.; Namy, J.L.; Girard, P.; *Tetrahedron*, **1981**, 37(1), 175-180.
- <sup>126</sup> Zhang, Y.; Liu, T.; Lin, R.; *Synth. Commun.*, **1988**, 18(16&17), 2003-2010.
- <sup>127</sup> Kagan, H.B.; Namy, J.L.; Soupe, J.; *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23(34), 3497-3500.
- <sup>128</sup> Kagan, H.B.; Namy, J.L.; Soupe, J.; *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24(8), 765-766.
- <sup>129</sup> Skoog, D. A.; West, D. M.; *Fundamentos de Química Analítica*, **1988**, Ed. Reverté, 2ª Ed., 789.
- <sup>130</sup> Drewes, S.; Universitat de Natal (Sudàfrica), *Comunicació personal*.
- <sup>131</sup> Curran, D.P.; Gu, X.; Zhang, W.; Dowd, P.; *Tetrahedron*, **1997**, 53(27), 9023-9042.
- <sup>132</sup> a) Enholm, E.J.; Forbes, D.C.; Holub, D.P.; *Synth. Commun.*, **1990**, 20(7), 981-987. b) Inamoto, T.; Nishimura, S.; *Chemistry Lett.*, **1990**, 1141-1142.
- <sup>133</sup> Han, Y.; Huang, Y-H.; *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 7751-7754.
- <sup>134</sup> Fukuzawa, S.; Tatsuzawa, M.; Hirano, K.; *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 6899-6900.
- <sup>135</sup> Collins, A.N.; Sheldrake, G.N.; Crosby, J.; *Chirality in Industry*, **1995**, Ed. J. Wiley & Sons, 1ª ed.
- <sup>136</sup> Naito, T.; Nicomiya, I.; Fujikawa, Y.; Miyata, O.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1993**, 2861-2862.
- <sup>137</sup> Fuita, E.; Yamada, S.; Kumagai, T.; Nagao, Y.; Inoue, Y.; Nagase, Y.; Aoyagi, S.; Abe, T.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1985**, 2361-2367.
- <sup>138</sup> a) Wu, M-J.; Wu, C-C.; Tseng, T-S.; *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 7188-7189. b) Uang, B-J.; Tsai, W-J.; Lin, Y-T.; *Tetrahedron Asymm.*, **1994**, 5(7), 1195-1198.
- <sup>139</sup> Wu, M-J.; Tseng, T-C.; *Tetrahedron Asymm.*, **1995**, 6(7), 1633-1640.
- <sup>140</sup> a) Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Tomasini, C.; Visa, M.P.; *Tetrahedron Asymm.*, **1996**, 7(3), 755-762. b) Clark, W.M.; Bender, C.; *J. Org. Chem.*, **1998**, 63(19), 6732-6734.
- <sup>141</sup> Ho, G.; Mathre, D.J.; *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 2271-2273.
- <sup>142</sup> Salaün, J.; *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 1247-1270.
- <sup>143</sup> a) Charette, A.B.; Côte, B.; *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 933-936. b) Charette, A.B.; Turcotte, N.; Marcoux, J.F.; *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 513. c) Yang, Z.; Lorenz, J.C.; Shi, Y.; *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 8621-8624.

- <sup>144</sup> a) Romo, D.; Meyers, A.I.; *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 9503. b) Romo, D.; Meyers, A.I.; *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 6265-6268.
- <sup>145</sup> Paulissen, R.; Hubert, A.J.; Teyssie, Ph.; *Tetrahedron Lett.*, **1972**, *15*, 1465-1466.
- <sup>146</sup> Vorbrüggen, H.; Mende, U.; Radüchel, B.; Skuballa, W.; *Tetrahedron Lett.*, **1975**, *9*, 629-632.
- <sup>147</sup> a) Moser, W.R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 1141-1146. b) Moser, W.R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 1135-1140.
- <sup>148</sup> Cowell, G.W.; Ledwith, A.; *Quart. Rev.*, **1970**, *24*, 119-167.
- <sup>149</sup> a) Masamune, S.; Lowenthal, R.E.; Abiko, A.; *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31(42)*, 6005-6008. b) Evans, D.A.; Woerpel, K.A.; Hinman, M.M.; Faul, M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 726-728. c) Corey, E.J.; Imai, N.; Zhang, H-Y.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 728-729.
- <sup>150</sup> Jeffery, T.; *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 2667-2670.
- <sup>151</sup> a) Hacksell, U.; Vallgarda, J.; *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32(40)*, 5625-5628. b) Hacksell, U.; Vallgarda, J.; Appelberg, U.; Csöreg, I.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1994**, 461-470.
- <sup>152</sup> a) Kanemasa, S.; Onimura, K.; *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 8631-8644. b) Kanemasa, S.; Onimura, K.; *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 8645-8658.
- <sup>153</sup> Basavaiah, D.; Gowrinswari, V.L.; Dharma Rao, P.; Bharathi, T.K.; *J. Chem. Research*, **1995**, 267-267.
- <sup>154</sup> Strunz, G.M.; Bethell, R.; Sampson, G.; White, P.; *Can. J. Chem.*, **1995**, *73*, 1666-1674.
- <sup>155</sup> a) Drewes, S.E.; Roos, G.H.P.; *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 4653-4670. b) Drewes, S.E.; Khan, A.A.; Emslie, N.D.; Field, J.S.; Ramesar, N.; *Chem. Ber.*, **1993**, *126*, 1477-1480.
- <sup>156</sup> a) Rafel, S.; Leahy, J.W.; *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 1521-1522. b) Brzezinski, L.J.; Rafel, S.; Leahy, J.W.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 4317-4320. c) Brzezinski, L.J.; Rafel, S.; Leahy, J.W.; *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 16423-16434.
- <sup>157</sup> March, J.; *Advanced Organic Chemistry*, Ed. J. Wiley & Sons, **1985**, 3<sup>a</sup> edició, 745.
- <sup>158</sup> Tripathy, R.; Franck, R.W.; Onan, K.D.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 3257-3262.
- <sup>159</sup> Kagan, H. B.; Riant, O.; *Chem. Rev.*, **1992**, *92*, 1007-1019.
- <sup>160</sup> a) Evans, D.A.; Chapman, K.T.; Bisaha, J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 1238-1256. b) Oppolzer, W.; *Pure & Appl. Chem.*, **1990**, *62(7)*, 1241-1250. c) Curran, D.P.; Kim, B.Y.; *Tetrahedron*, **1993**, *49(2)*, 293-318.
- <sup>161</sup> Roos, G.H.P.; Jensen, K.; *Tetrahedron Asymm.*, **1992**, *3(12)*, 1553-1554.
- <sup>162</sup> March, J.; *Advanced Organic Chemistry*, Ed. J. Wiley & Sons, **1985**, 3<sup>a</sup> edició, 750.
- <sup>163</sup> a) Alonso, D.; Orti, J.; Branchadell, V.; Oliva, A.; Ortuño, R.M.; Bertrán, J.; Font, J.; *J. Org. Chem.*, **1990**, *55(10)*, 3060-3063. b) Branchadell, V.; Sodupe, M.; Ortuño, R.M.; Oliva, A.; Gómez-Pardo, D.; Guingant, A.; d'Angelo, J.; *J. Org. Chem.*, **1991**, *56(13)*, 4135-4141.
- <sup>164</sup> Roos, G.H.P.; Balasubramaniam, S.; *Tetrahedron Asymm.*, **1998**, *9*, 923-926.
- <sup>165</sup> Coppola, G.; Schuster, H.F.; *Asymmetric Synthesis*, Ed. J. Wiley & Sons, **1987**, 1<sup>a</sup> edició.
- <sup>166</sup> a) Freund, E.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1919**, *52*, 542-544. b) Gompper, R.; Schaefer, H.; *Chem. Ber.*, **1967**, *100*, 591-604.
- <sup>167</sup> Tominaga, Y.; Matsuda, Y.; *J. Heterocyclic Chem.*, **1985**, *22*, 937-949.



- <sup>168</sup> a) Junjappa, H.; Ila, H.; Asokan, C.V.; *Tetrahedron*, **1990**, *46(16)*, 5423-5506. b) Tominaga, Y.; Kohra, S.; Honkawa, H.; Hosomi, A.; *Heterocycles*, **1989**, *29(7)*, 1409-1429.
- <sup>169</sup> a) Rajappa, S.; Chittari, P.; Manjunatha, S.G.; *Helv. Chim. Acta.*, **1991**, *74*, 1071-1080. b) Rajappa, S.; Reddy, K.V.M.; Manjunatha, S. G.; *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31(9)*, 1327-1330.
- <sup>170</sup> Rajappa, S.; Thomas, A.; Manjunatha, S.G.; *Helv. Chim. Acta*, **1992**, *75*, 715-720.
- <sup>171</sup> Hosomi, A.; Tominaga, Y.; Kohra, S.; *J. Het. Chem.*, **1988**, *25*, 959-968.
- <sup>172</sup> Kim, D-K.; Kim, Y-W.; Gam, J.; Jinsoo, L.; Kim, K. H.; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36(35)*, 6257-6260.
- <sup>173</sup> a) Davis, F.A.; Sheppard, A.C.; *Tetrahedron*, **1989**, *45(18)*, 5703-5742. b) Vidal, J.; Damestoy, S.; Guy, L.; Hannachi, J-C.; Aubry, A.; Collet, A.; *Chem. Eur. J.*, **1997**, *10(3)*, 1691-1709.
- <sup>174</sup> Kornblum, N.; *Organic Reactions*, **1962**, 101-156.
- <sup>175</sup> Kornblum, N.; Ungnade, H.E.; *Organic Synthesis*, **1958**, *38*, 75-78.
- <sup>176</sup> Kornblum, N.; Blackwood, R.K.; *Organic Synthesis*, **1957**, *37*, 44-46.
- <sup>177</sup> Kornblum, N.; Blackwood, R.K.; Powers, .W.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 2507-2509.
- <sup>178</sup> Kornblum, N.; Weaver, W.M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 4333-4337.
- <sup>179</sup> Kornblum, N.; Chalmers, M.E.; Daniels, R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 6654-6655.
- <sup>180</sup> Duthaler, R.O.; *Tetrahedron*, **1994**, *50(6)*, 1539-1650.
- <sup>181</sup> a) Evans, D.A.; Britton, T.C.; Ellman, J.A.; Dorow, R.L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 4011-4030. b) Williams, R.M.; Hendrix, J.A.; *Chem. Rev.*, **1992**, *92*, 889-917.
- <sup>182</sup> a) Evans, D.A.; Ellman, J.A.; Dorow, R.L.; *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28(11)*, 1123-1126. b) Hruby, V.J.; Nicolas, E.; Russell, K.C.; Knollenberg, J.; *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 7565-7571.
- <sup>183</sup> a) Evans, D.A.; Britton, T.C., Dorow, R.L.; Dellaria, J.F.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 6395-6397. b) Evans, D.A.; Britton, T.C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 6881-6883. c) Vederas, J.C.; Trimble, L.A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 6397-6399.
- <sup>184</sup> Hesse, M.; Goulaouic-Dubois, C.; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36(41)*, 7427-7430.
- <sup>185</sup> Evans, D.A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 6452-6453.
- <sup>186</sup> a) Shioiri, T.; Ninomiya, K.; Yamada, S.; *J. Am. Chem. Soc*, **1972**, *94*, 6203-6205. b) Shioiri, T.; Yamada, S.; *Chem. Pharm. Bull.*, **1974**, *22*, 849, 855, 859. c) Yamada, S.; Ikota, N.; Shioiri, T.; Tachibana, S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 7174-7175. d) Matsuda, A.; Yasuoka, J.; Ueda, T.; *Chem. Pharm. Bull*, **1989**, *37*, 1659. e) Mylari, B.L.; Beyer, T.A.; Siegel, T.W.; *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 1011-1018.
- <sup>187</sup> Evans, D.A.; Ennis, M.D.; Mathre, D.J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 1737-1739.
- <sup>188</sup> Zheng, N.; Armstrong, III, J.D.; McWilliams, J.C.; Volante, R.P.; *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38(16)*, 2817-2820.
- <sup>189</sup> LeBel, N.A.; Agharahimi, M.R.; *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 1856-1863.
- <sup>190</sup> Rossi, R.A.; Nazareno, M.A.; *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35(29)*, 5185-5188.
- <sup>191</sup> Rossi, R.A.; Alonso, R.A.; Austin, E.; Ferrayoli, C.G.; *Tetrahedron*, **1993**, *49(21)*, 4495-4502.
- <sup>192</sup> Jaime, C.; Universitat Autònoma de Barcelona; *Comunicació personal*.

- <sup>193</sup> Adlington, R.M.; Baldwin, J.E.; Catterick, D.; Pritchard, G.J.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1997**, 1757-1758.
- <sup>194</sup> a) Rosenthal, G.A.; *Plant Nonprotein Amino and Imino Acids Biologic, Biochemical and Toxicological Properties*, Academic Press, New York, **1982**, 117. b) Bell, E.A.; *Biochim. Biophys. Acta*, **1961**, 47, 602.
- <sup>195</sup> Joule, J.A.; Mills, K.; Smith, G.F.; *Heterocyclic Chemistry*, Ed. Chapman & Hall, 3<sup>a</sup> Ed, **1996**, 211-213.
- <sup>196</sup> a) Sherman, W.R.; Taylor, E.C., *Org. Synth., Coll. Vol. IV*, **1963**, 247. b) Crosby, D.G.; Berthold, R.V.; Johnson, H.E.; *Org. Synth., Coll. Vol. V*, **1973**, 703.
- <sup>197</sup> a) Burgess, D.M.; *J. Org. Chem.*, **1956**, 21, 97-101. b) VanAllan, J.A.; *Org. Synth., Coll. Vol. IV*, **1963**, 245.
- <sup>198</sup> Kenner, G.W.; Lythgoe, B.; Todd, A.R.; Topham, A.; *J. Chem. Soc.*, **1943**, 388-390.
- <sup>199</sup> a) Boger, D.L.; Schumacher, J.; Mullican, M.D.; Patel, M.; Panek, J.S.; *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 2673-2675. b) Boger, D.L.; Menezes, R.F.; *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 4331-4333.
- <sup>200</sup> Shaw, G.; Warrenner, R.N.; *J. Chem. Soc.*, **1958**, 157-160.
- <sup>201</sup> a) Obrecht, D.; Villalgorido, J.M.; *Solid Supported Combinatorial and Parallel Synthesis of Small-Molecular-Weight Compound Libraries*, Tetrahedron Organic Chemistry Series, Vol 17, Ed. Pergamon, **1998**, 1<sup>a</sup> Ed, 141. b) Chucholowski, A.; Masquelin, R.; Obrecht, D.; Stadlwieser, J.; Villalgorido, J.M.; *Chimia* 50, **1996**, 11, 525-530.
- <sup>202</sup> Obrecht, D.; Abrecht, C.; Grieder, A.; Villalgorido, J.M.; *Helv. Chim. Acta*, **1997**, 80, 65-72.
- <sup>203</sup> Masquelin, T.; Obrecht, D.; *Tetrahedron*, **1997**, 53(2), 641-646.
- <sup>204</sup> Obrecht, D.; *Helv. Chim. Acta*, **1989**, 72, 447-456.
- <sup>205</sup> Obrecht, D.; Gerber, F.; Sprenger, D.; Masquelin, T.; *Helv. Chim. Acta*, **1997**, 80, 531-537.
- <sup>206</sup> Masquelin, T.; Obrecht, D.; *Synthesis*, **1995**, 276-384.
- <sup>207</sup> Coispeau, G.; Elguero, J.; Jacquier, R.; *Bull. Soc. Chim. Fran.*, **1970**, 689-696.
- <sup>208</sup> Degl'Innocenti, A.; Scafato, P.; Capperucci, A.; Bartoletti, L.; Mordini, A.; Reginato, G.; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36(49), 9031-9034.
- <sup>209</sup> a) Drewes, S.E.; Douglass, D.; Malissar, D.G.S.; Roos, G.H.P.; Kaye, P.T.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1990**, 1507-1511. b) Kundu, N.G.; Dasgupta, S.K.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1993**, 2657-2663. c) Linderman, R.J.; Lonikar, M. S.; *J. Org. Chem.*, **1988**, 53(26), 6013-6022. d) Linderman, R.J.; Jamois, E.A.; Tennyson, S.D.; *J. Org. Chem.*, **1994**, 59(5), 957-962.
- <sup>210</sup> a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N.; *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 4467-4470. b) Yohda, Y.; Sonogashira, K.; Hagihara, N.; *Synthesis*, **1977**, 777-778.
- <sup>211</sup> a) Delaude, L.; Masdeu, A.M.; Alper, H.; *Synthesis*, **1994**, 1149-1151. b) Kang, S-K.; Lim, K-H.; Kim, W-Y.; *Synthesis*, **1997**, 874-876
- <sup>212</sup> a) J.P. Corriu, R.; Bolin, G.; Iqbal, J.; J.E. Moreau, J.; Vernhet, C.; *Tetrahedron*, **1993**, 49(21), 4603-4618. b) Verkruijsse, H.D.; Heus-Kloos, Y.A.; Brandsma, L.; *J. Organomet. Chem.*, **1988**, 338, 289-294.
- <sup>213</sup> a) Labadie, J.W.; Stille, J.K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 6129-6137. b) Sashida, H.; *Synthesis*, **1998**, 745-748.

- <sup>214</sup> a) Mortier, J.; Vaultier, M.; Carreaux, F.; Douin, J.-M.; *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 3515-3516. b) Palombi, L.; Arista, L.; Lattanzi, A.; Bonadies, D.; Scettri, A.; *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*(43), 7849-7850. c) Mirafzal, G.A.; Lozeva, A.M.; *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 7263-7266. d) Larson, D.R.; Heathcock, C.H.; *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*(24), 8406-8418.
- <sup>215</sup> a) Walton, D.R.M.; Waugh, F.; *J. Organomet. Chem.*, **1972**, *37*, 45-56. b) Brown, H.; Racherla, U.S.; Singh, S.M.; *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 2411-2414. c) Yamaguchi, M.; Shibato, K.; Fujiwara, S.; Hirao, L.; *Synthesis*, **1986**, 421-422. d) Sakaguchi, S.; Takase, T.; Iwahama, T.; Ishii, Y.; *Chem. Commun.*, **1998**, 2037-2038. e) Babler, J.H.; Liptak, V.P.; Phan, N.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 416-417.
- <sup>216</sup> Obrecht, D.; *Helv. Chim. Acta.*, **1991**, *74*, 27-46.
- <sup>217</sup> Obrecht, D.; Weiss, B.; *Helv. Chim. Acta.*, **1989**, *72*, 117-121.
- <sup>218</sup> Altorfer, M.M.; *Tesi Doctoral*, **1996**, Universitat de Zurich (Suïssa).
- <sup>219</sup> McKillop, A.; Taylor, R.J.K.; Watson, R.J.; Lewis, N.; *Synthesis*, **1994**, 31-33.
- <sup>220</sup> Dondoni, A.; Perrone, D.; *Synthesis*, **1997**, 527-529.
- <sup>221</sup> a) Meffre, P.; Gauzy, L.; Perdignes, C.; Desanges-Levecque, F.; Branquet, E.; Durand, P.; Le Goffic, F.; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*(6), 877-880. b) Meffre, P.; Gauzy, L.; Branquet, E.; Durand, P.; Le Goffic, F.; *Tetrahedron*, **1996**, *52*(34), 11215-11238.
- <sup>222</sup> Liedheguener, A.; Hocker, J.; Regitz, M.; *Org. Synth., Coll. Vol. V*, **1973**, 177-179.
- <sup>223</sup> Lee, J.C.; Yuk, J.Y.; *Synth. Commun.*, **1995**, *25*(10), 1511-1515.
- <sup>224</sup> a) Colvin, E.W.; Hamill, B.J.; *Chem. Commun.*, **1973**, 151-152 b) Colvin, E.W.; Hamill, B.J.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1977**, 869-874.
- <sup>225</sup> a) Gilbert, J.C.; Weerasooriya, U.J.; *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 1837-1845. b) Gilbert, J.C.; Weerasooriya, U.J.; *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 4997-4998.
- <sup>226</sup> a) Miwa, K.; Aoyama, T.; Shiori, T.; *Synlett*, **1994**, 107-108. b) Miwa, K.; Aoyama, T.; Shiori, T.; *Synlett*, **1994**, 109-110
- <sup>227</sup> a) Ragan, J.; Nakatsuka, M.; Smith, D.; Ueling, D.; Schreiber, S.; *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 4267-4268. b) Hauske, J.; Guadiana, M.; Desai, K.; *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 5019-5021. c) Hauske, J.R.; Dorff, P.; Julin, S.; Martinelli, G.; Bussolari, J.; *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*(26), 3715-3716. d) McAlonan, H.; Stevenson, P.J.; *Tetrahedron Asymm.*, **1995**, *6*(1), 239-244.
- <sup>228</sup> a) Seyferth, D.; Marmor, R.S.; *Tetrahedron Lett.*, **1970**, *28*, 2495-2496. b) Seyferth, D.; Marmor, R.S.; Hilbert, P.; *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*(10), 1379-1385.
- <sup>229</sup> a) Dawson, N.D.; Burger, A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 5312-5314. b) Jacobson, H.I.; Griffin, M.J.; Preis, S.; Jensen, E.V.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *79*, 2608-2612.
- <sup>230</sup> a) Lichtenthaler, F.W.; *Chem. Rev.*, **1961**, *61*, 607. b) Borowitz, I.J.; Ansel, M.; Firstenberg, S.; *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 1723-1729.
- <sup>231</sup> a) Corey, E.J.; Kwiatkowski, G.T.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 5654-5656. b) Aristoff, P.A.; *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 1765-1766.
- <sup>232</sup> Yuan, C.; Xie, R.; *Phosphorous, Sulfur and Silicon*, **1994**, *50*, 47-51.

- <sup>233</sup> Corbel, B.; L'Hostis-Kervella, I.; Haelters, J.-P.; *Synth. Commun.*, **1996**, 26(13), 2569-2572.
- <sup>234</sup> a) Kim, D.Y.; Kong, M.S.; Rhie, D.Y.; *Synth. Commun.*, **1995**, 25, 2865-2869. b) Durrant, G.; Sutherland, J.K.; *J. Chem. Soc. Perkin 1*, **1972**, 2582-2584. c) Natchev, I.A.; *Tetrahedron*, **1988**, 44, 6455-6463.
- <sup>235</sup> a) Ohira, S.; *Synth. Commun.*, **1989**, 19(3&4), 561-564. b) Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G.J.; Bstmann, H.J.; *Synlett*, **1996**, 521-522.
- <sup>236</sup> March, J.; *Advanced Organic Chemistry*, Ed. J. Wiley & Sons, **1985**, 3<sup>a</sup> edició, 849.
- <sup>237</sup> a) Reginato, G.; Mordini, A.; Degl'Innocenti, A.; Caracciolo, M.; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36(45), 8275-8278. b) Reginato, G.; Mordini, A.; Caracciolo, M.; *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 6187-6192.
- <sup>238</sup> a) Corey, E.J.; Fuchs, P.L.; *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 36, 3769-3772. b) Grandjean, D.; Pale, P.; Chucho, J.; *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 33(21), 3529-3530. c) Jiang, B.; Ma, P.; *Synth. Commun.*, **1995**, 25(22), 3641-3645. d) Reetz, M.T.; Strack, T.J.; Kanand, J.; Goddard, R.; *Chem. Commun.*, **1996**, 733-734.
- <sup>239</sup> Cameron, S.; Khambay, B.P.S.; *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 1987-1990.
- <sup>240</sup> Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S.; Palmisano, G.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 60, 7272-7276.
- <sup>241</sup> Aoyama, T.; Sonoda, N.; Yamauchi, N.; Toriyama, K.; Anzai, M.; Ando, A.; Shioiri, T.; *Synlett*, **1998**, 35-36.
- <sup>242</sup> Kundu, N.G.; Das, B.; Spears, P.; Majumdar, A.; Kang, S.-I.; *J. Med. Chem.*, **1990**, 33, 1975-1979.
- <sup>243</sup> Katritzky, A.R.; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, **1984**, Ed. Pergamon Press, vol 1 (143-221), vol 2, (57-155).
- <sup>244</sup> Shildneck, P.R.; Windus, W.; *Org. Synth., Coll. Vol. II*, 411-412.
- <sup>245</sup> a) Dodson, R.M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 2753-2755. b) Schneider, M.J.; Bagneli, J.J.; *J. Org. Chem.*, **1961**, 1980-1982.
- <sup>246</sup> a) Gero, A.; *J. Org. Chem.*, **1953**, 469-471. b) Gero, A.; *J. Org. Chem.*, **1954**, 1960-1970.
- <sup>247</sup> Linden, A.; Organisch-Chemisches Institut, Laboratorium für Computerchemie und Röntgenstrukturanalyse, Zurich (Suïssa), *Comunicació personal*.
- <sup>248</sup> Cabarrocas, G.; *Tesi Doctoral*, **1999**, Universitat de Girona.
- <sup>249</sup> a) Olsen, R.K.; Feng, X.; *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32(41), 5721-5724. b) Olsen, R.K.; Feng, X.; *J. Org. Chem.*, **1992**, 57(22), 5811-5812.
- <sup>250</sup> a) Herold, P.; *Helv. Chim. Acta*, **1988**, 71, 354-362. b) Nimkar, S.; Menaldino, D.; Merrill, A.H.; Liotta, D.; *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29(25), 3037-3040.
- <sup>251</sup> a) Ager, D.J.; Prakash, I.; Schaad, D.R.; *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 835-875. b) Zaid, F.; El Hajji, S.; El Hallaoui, A.; Elachqar, A.; Kerbal, A.; Roumestant, M.L.; Viallefont, Ph.; *Prep. Biochem. & Biotechnol.*, **1998**, 28(2), 137-153.
- <sup>252</sup> Liu, L.; Delia, T.J.; *Abstracts of Papers of the Am. Chem. Soc.*, **1998**, 215(APRI), part 1, 32-MEDI.
- <sup>253</sup> a) D'Aniello, F.; Taddei, M.; Mattii, D.; Mann, A.; *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 3762-3768. b) D'Aniello, F.; Taddei, M.; *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 5247-5250.
- <sup>254</sup> a) Behrens, C.H.; Sharpless, K.B.; *J. Org. Chem.*, **1985**, 50(26), 5696-5704. b) Ermert, P.; Meyer, I.; Stucki, C.; Scheebeli, J.; Obrecht, J.-P.; *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29(11), 1265-1268. c) Merino, P.; Lanaspá, A.; Merchan, F.L.; Tejero, T.; *Tetrahedron Asymm.*, **1998**, 9, 629-646.

- <sup>255</sup> Reginato, G.; Mordini, A.; Caracciolo, M.; *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*(18), 6187-6192.
- <sup>256</sup> Shepherd, R.G.; Fedrick, J.L.; *Adv. Heterocyc. Chem.*, **1965**, *4*, 145-423.
- <sup>257</sup> a) Beaulieu, P.L.; Duceppe, J-S.; Johnson, C.; *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*(13), 4196-4204. b) Jurgens, A.R.; *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*(33), 4727-4730. c) Zaid, F.; El Hajji, S.; El Hallaoui, A.; Elachqar, A.; Alami, A.; Roumestant, M.L.; Viallefont, Ph.; *Prep. Biochem. & Biotechnol.*, **1998**, *28*(2), 155-165.
- <sup>258</sup> a) Herriott, A.W.; Picker, D.; *Tetrahedron Lett.*, **1974**, *16*, 1511-1514. b) Yamawaki, J.; Sumi, S.; Ando, T.; Hanafusa, T., *Chem. Lett.*, **1983**, 379-380.
- <sup>259</sup> Anelli, P.L.; Banfi, S.; Montanari, F.; Quici, S.; *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 2970-2972.
- <sup>260</sup> a) Manfré, F.; Kern, J-M.; Biellmann, J-F.; *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 2060-2065. b) Chemin, D.; Linstrumelle, G.; *Synthesis*, **1993**, 377-379
- <sup>261</sup> a) Wen, J.J.; Crews, C.M.; *Tetrahedron Asymm.*, **1998**, *9*, 1855-1858. b) Andrés, J.M.; Pedrosa, R.; *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 5607-5616. c) Angle, S.R.; Hnery, R.M.; *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*(24), 8549-8552. d) Corey, E.J.; Reichard, G.A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 40677-10678.
- <sup>262</sup> a) Millar, J.G.; Oehlschlager, A.C.; Wong, J.W.; *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*(23), 4404-4407. b) Beaulieu, P.L.; *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*(8), 1031-1034. c) Koskinen, A.M.P.; Hassila, H.; Myllymäki, V.T.; Rissanen, K.; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*(31), 5619-5622. d) Liu, F.; Negishi, E-I.; *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 8591-8594.
- <sup>263</sup> Webb, K.S.; Ruzskay, S.J.; *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 401-410.
- <sup>264</sup> a) Jurczak, J.; Gryko, D.; Kobrzycka, E.; Gruza, H.; Prokopowicz, P.; *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 6051-6064. b) Leanna, M.R.; Sowin, T.J.; Morton, H.E.; *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 5029-5032. c) E.J. de Nooy, A.; Besemer, A.C.; *Tetrahedron*, **1995**, *51*(29), 8023-8032. d) E.J. de Nooy, A.; Besemer, A.C.; van Bekkum, H.; *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1994**, *113*(03), 165-166.
- <sup>265</sup> Lubell, W.D.; Jamison, T.F.; Rappoport, H.; *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3511-3522.
- <sup>266</sup> Anelli, P.L.; Biffi, C.; Montanari, F.; Quici, S.; *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*(12), 2559-2562.
- <sup>267</sup> a) Abiko, A.; Roberts, J.C.; Takemas, T.; Masamune, S.; *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 4537-4540. b) Delcanale, E.; *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 567-569.
- <sup>268</sup> Lubell, W.D.; Jamison, T.F.; Rapoport, H.; *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3511-3522.
- <sup>269</sup> a) Lhomme, J.; Ourisson, G.; *Tetrahedron*, **1968**, *24*, 3167-3176. b) Li, M.; Johnson, M.E.; *Synth. Commun.*, **1995**, *25*, 533-537. c) Brown, H.C.; Kulkarni, S.V.; Khanna, U.V.; Patil, V.D.; Racherla, U.S.; *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 6173-6177. d) Bijoy, P.; Subba Rao, G.S.R.; *Synth. Commun.*, **1993**, *23*(19), 2701-2708.
- <sup>270</sup> Altorfer, M.M.; *Tesi Doctoral*, **1996**, Universitat de Zurich (Suïssa).
- <sup>271</sup> a) Manfré, F.; Kern, J-M.; Biellmann, J-F.; *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 2060-2065. b) Chemin, D.; Linstrumelle, G.; *Synthesis*, **1993**, 377-379
- <sup>272</sup> Lubell, W.D.; Jamison, T.F.; Rapoport, H.; *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3511-3522.
- <sup>273</sup> a) Blaskovich, M.A.; Lajoie, G.A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 5021-5030. b) Luo, Y.; Lajoie, G.; *Journal of Peptide Science*, **1998**, *Special Issue Vol 4*, 25<sup>th</sup> European Peptide Symposium, Budapest.
- <sup>274</sup> Blaskovich, M.A.; Lajoie, G.A.; *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*(24), 3837-3840.
- <sup>275</sup> Corey, E.J.; Raju, N.; *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*(50), 5571-5574.

- <sup>276</sup> Guttman, St.; Boissonnas, R.A.; *Helv. Chim. Acta*, **1958**, *199*, 1852-1867.
- <sup>277</sup> McArthur, C.R.; Worster, P.M.; Okon, A.U.; *Synth. Commun.*, **1983**, *13*(4), 311-318.
- <sup>278</sup> DeWolfe, R.H.; *Synthesis*, **1974**, 153-172.
- <sup>279</sup> Atkins, M.P.; Golding, B.T.; Howes, D.A.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1980**, 207-208.
- <sup>280</sup> Pattison, D.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 3455-3456.
- <sup>281</sup> Sugano, H.; Miyoshi, M.; *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*(13), 2352-2353.
- <sup>282</sup> a) Corey, E.J.; Venkateswarlu, A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 6190-6191. b) Morton, D.R.; Thompson, H. L.; *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*(11), 2102-2106. c) Baldwin, J.E.; Spivey, A. C.; Schofield, C.J.; *Tetrahedron Asymm.*, **1990**, *1*(12), 881-884. d) Andres, J.M.; Pedrosa, R.; *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 5607-5616. e) Wasserman, H.H.; Gambale, R.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 1423-1424.
- <sup>283</sup> Saikatani, M.; Hori, K.; Ohfuné, Y.; *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 2983-2984.
- <sup>284</sup> a) Lee, A.S-Y.; Yeh, H-C; Tsai, M-H.; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*(38), 6891-6894. b) Lee, A.S-Y.; Yeh, H-C; Shie, J-J.; *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 5249-5252.
- <sup>285</sup> Ziegler, F.E.; Berger, G.D.; *Synth. Commun.*, **1979**, *9*(6), 539-543.
- <sup>286</sup> Rabanal, F.; Universitat de Barcelona, *Comunicació personal*.
- <sup>287</sup> Villalgorido, J.M.; *Tesi Doctoral*, **1992**, Universitat de Zurich (Suïssa).
- <sup>288</sup> Blaskovich, M.A.; Evindar, G.; Rose, N.G.W.; Wilkinson, S.; Luo, Y.; Lajoie, G.A.; *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*(11), 3631-3646.
- <sup>289</sup> Chandrasekaran, S.; Turner, J.V.; *Synth. Commun.*, **1982**, *12*(9), 727-731.
- <sup>290</sup> Bocchi, V.; Casnati, G.; Dossena, A.; Marchelli, R.; *Synthesis*, **1979**, 957-961.
- <sup>291</sup> a) Tao, W.; Silverberg, L.J.; Rheingold, A.L.; Heck, R.F.; *Organometallics*, **1989**, *8*, 2550-2559. b) Harrowven, D.C.; Newman, N.A.; Knight, C.A.; *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 6757-6760.
- <sup>292</sup> a) Larock, R.C.; Doty, M.J.; Cacchi, S.; *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*(17), 4579-4583. b) Larock, R.C.; Yum, E.K.; Doty, M.J.; Sham, K.K.C.; *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 3270-3271. c) Khan, M.W.; Kundu, N.G.; *Synlett*, **1997**, 1435-1437. d) Larock, R.C.; Yum, E.K.; Doty, M.J.; Sham, K.K.C.; *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 3270-3271.
- <sup>293</sup> a) Annual Drug Data Report, **1995-1996**. b) De Lucca, G.V.; *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 4755-4766.
- <sup>294</sup> a) Howbert, J.J.; Grossman, C.s.; Crowell, T.A.; Rieder, B.J.; Harper, R.W.; Kramer, K.E.; Tao, E.V.; Aikins, J.; Poore, G.A.; Rinzel, S.M.; Grindey, G.B.; Shaw, W.N.; Todd, G.C.; *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 2393-2407. b) Mohamadi, F.; Spees, M.M.; Grindey, G.B.; *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 3012-3016.
- <sup>295</sup> Jung, S-H.; Song, J-S.; Lee, H-S.; Choi, S-U.; Lee, C-O.; *Bioorganic & Med. Chem. Lett.*, **1996**, *6*(21), 2553-2558.
- <sup>296</sup> a) Gupton, J.T.; Petrich, S.A.; Hicks, F.A.; Wilkinson, D.R.; Vargas, M.; Hosein, K.N.; Sikorski, J.A.; *Heterocycles*, **1998**, *47*(2), 669-702. b) Navarro, J.A.R.; Salas, J.M.; Romero, M.A.; Faure, R.; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1998**, 901-904. c) Velders, A.H.; Pazderski, L.; Ugozzoli, F.; Biagini-Cingi, M.; Manotti-Lanfredi, A.M.; Haasnot, J.G.; Reedijk, J.; *Inorganica Chim. Acta*, **1998**, *273*, 259-265. d) Navarro, J.A.R.; Romero, M.A.; Salas, J.M.; Molina, J.; Tiekink, E.R.T., *Inorganica Chim. Acta*, **1998**, *274*, 53-63.
- <sup>297</sup> Tenor, E.; Ludwig, R.; *Pharmazie*, **1971**, *26*, 534-539.

- <sup>298</sup> Zumburn, A.; *Synthesis*, **1998**, 1357-1361.
- <sup>299</sup> a) Walsh, C.; *Tetrahedron*, **1982**, 38(7), 871-909. b) Castelhana, A.L.; Horne, S., Taylor, G.J.; Billedeau, R.; Krant A., *Tetrahedron*, **1988**, 44(17), 5451-5466. c) Williams, R.M.; Zhai, W.; *Tetrahedron*, **1988**, 44(17), 5425-5430.
- <sup>300</sup> a) Casara, P.; Metcalf, B.W.; *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 18, 1581-1584. b) Metcalf, B.W.; Casara, P.; *Chem. Commun.*, **1979**, 119-120.
- <sup>301</sup> a) Casara, P.; Metcalf, B.W.; *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 1581. b) Metcalf, B.W.; Casara, P.J.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1979**, 119-120. c) Schollkopf, U. Westphalen, K.-O.; Schroder, H.; Horn, .K.; *Liebigs Ann. Chem.*, **1988**, 781. d) Castelhana, A.L.; Horne, S.; Taylor, G.H.; Billedeau, R.; Krantz, A.; *Tetrahedron*, **1988**, 44, 5451-5466.
- <sup>302</sup> Williams, R.M.; Aldous, D.J.; Aldous, S.C.; *J. Org. Chem.*, **1990**, 55(15), 4657-4663.
- <sup>303</sup> Bernstein, Z.; Ben-Ishai; *Tetrahedron*, **1977**, 33, 881-883.
- <sup>304</sup> Dewar, M.J.S.; Zoebisch, E.G.; Healy, E.F.; Stewart, J.J.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3902-3909.
- <sup>305</sup> a) Miertus, S.; Scrocco, E.; Tomasi, J. *Chem. Phys.* **1981**, 55, 117-129. b) Miertus, S.; Tomasi, J. *Chem. Phys.* **1982**, 65, 239-245. c) Orozco, M.; Luque, F.J. *Chem. Phys.* **1994**, 182, 237-248.
- <sup>306</sup> Besler, B.H.; Merz, K.M.; Kollman, P.A. *J. Comp. Chem.* **1990**, 11, 431- 439.
- <sup>307</sup> Motherwell, S.; Clegg, W.; *PLUTO: Program for Plotting Molecular and Crystal Structures*, Univ. Of Cambridge, England, **1978**.
- <sup>308</sup> Johnson, C.K.; *ORTEPII*, Report ORNL-5138, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee, **1976**.
- <sup>309</sup> Sheldrick, G.M.; *SHELXS-86*, *Acta Crystallogr.*, Sect. A **1990**, 46, 467-473.
- <sup>310</sup> Busing, W.R.; Martin, K.O.; Levy, H.A.; *ORFLS: A FORTRAN Crystallographic Least Squares Program*, Report ORNL-TM-305, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee, **1962**.
- <sup>311</sup> Maslen, E.N.; Fox, A.G.; O'Keefe, M.A.; in *International Tables for Crystallography*, Ed. A.J.C. Wilson, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **1992**, Vol. C, Table 6.1.1.1, 477-486.
- <sup>312</sup> Stewart, R.F.; Davidson, E.R.; Simpson, W.T. ; *J. Chem. Phys.* **1965**, 42, 3175-3187.
- <sup>313</sup> Ibers, J.A.; Hamilton, W.C.; *Acta Crystallogr.* **1964**, 17, 781-782.
- <sup>314</sup> Creagh, D.C.; McAuley, W.J.; in *International Tables for Crystallography*, Ed. A.J.C. Wilson, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **1992**, Vol. C, Table 4.2.6.8, 219-222.
- <sup>315</sup> *TEXSAN: Single Crystal Structure Analysis Software*, Version 5.0, Molecular Structure Corporation, The Woodlands, Texas, **1989**.
- <sup>316</sup> Reference for graph sets: Bernstein, J.; Davis, R.E.; Shimoni, L.; Chang, N.-L.; *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1689-1708.