

Tesi Doctoral

**NOVES APROXIMACIONS A LA LACTACISTINA I ALTRES
METABOLITS BIOACTIUS A PARTIR D'1,4 I 1,3 DIOLS**

Jordi Ortiz Gil

Departament de Química Orgànica

Facultat de Química

Universitat de Barcelona

Memòria presentada per Jordi Ortiz Gil
per tal d'accedir al Grau de Doctor
per la Universitat de Barcelona

Programa de Doctorat de Química Orgànica
Bienni 2001-2003

Dirigida i revisada per:

Dr. Xavier Ariza Piquer

Dr. Jordi Garcia Gómez

Barcelona, octubre de 2006

“Usted se siente incómodo con el escepticismo científico. Sin embargo, el escepticismo nace porque el mundo es complicado, sutil...”

Eleanor Arroway
Carl Sagan, Contact

El treball experimental d'aquesta Tesi s'ha dut a terme íntegrament al Departament de Química Orgànica de la Universitat de Barcelona sota la direcció del Dr. Xavier Ariza i el Dr. Jordi Garcia, amb un parèntesi de tres mesos (maig-juliol de 2004) durant els quals vaig treballar al Max-Planck-Institut für Kohlenforschung (MPI, Mülheim) sota la direcció del Dr. M.T Reetz en un tema diferent.

Des d'Octubre de 2001 fins a Març de 2002 he gaudit d'una beca de Formació en la Investigació i la Docència de la Universitat de Barcelona. Des d'Abril de 2002 fins a Setembre de 2004 he gaudit d'una beca de Formació de Personal Investigador de la Generalitat de Catalunya, i des d'Octubre de 2004 ocupo una plaça d'ajudant LOU al Departament de Química Orgànica de la Universitat de Barcelona.

Voldria agrair a totes aquelles persones que d'una manera o altre han col·laborat en el desenvolupament del present treball i l'han fet possible.

Primer de tot al Dr. Jordi Garcia que va ser qui em va introduir al lab. i que ha aconseguit sempre explicar-me de manera entenedora els meus dubtes existencials. Al Dr. Xavier Ariza, tot un mestre en RMN disposat sempre a compartir els seus coneixements de Química. A tots dos, moltes gràcies per haver-me donat l'oportunitat d'integrar-me al grup de treball, per la vostra dedicació i confiança en tot moment.

Al llarg de la Present, he coincidit amb molta gent al laboratori i m'agradaria agrair a tots ells les bones estones, riures, intercanvis de parers... A la Marisa per tenir sempre ànim de grup, al Jose M.D. autor de la cançó oselan. A les primeres nenes JG: Sara, Natàlia i Laura P. A l'Annabel i la Marta G. per ensenyar-me a treballar al lab. A l'Olga pel viatge a Ischia. Al Sergi per ser tan bon Friends. A la trietilrina pel seu gust cinèfil. Al Nico i el maremoto. A la Marta B. pel seu riure contagiós. A l'Anna M.C. per les estones compartides durant molts dinars. A la Glòria i la nostra òpera. Al Carles R., Jordi B, i al Yohan pel volei al Pèndulo. A l'Anna O. (niña melona) i el seu remat. Al Jorge i els bons moments al volei. A la resta de companys del volei (en especial a la Berta i els cafès compartits). A la Caro C. per ser tan bona guia. Al Thanos i la Lore per les divertides cues a Portaventura. A la Montse T. companya d'escriptura. Al Quim C. i l'Oriol per a intentar explicar-me la lògica dels ordinadors. A la Bea i el nítric fulminant. Al Neng-Josevi i al Sime. A la Mar i la Montse F. per la seva amistat i perfectes companyes de pica-pica. A la resta de companys JG: Yves, Jeremie, Marta L., Marta A (i el n^o de mols) i Caro (per "parlar" amb el rota i ser tan bona companya de química). A la Emilie, el Lluís i el Gorka. Al Quim N., l'Erik i el Joan G. A la Marta C. i la Carmen per ser tan simpàtiques. A l'Àlex per fer-me riure de forma incontrolada i per ser com és. Al Seb per ser tan bon amic, inclús des de França. A l'Igor, per la seva incomparable amistat i companyerisme. I finalment als Quatre Jinetes del Apocalipsis: Kike (niño melón), Laura (Tere), Laia (de verde) i Carles G. (vés a saber quin color): de veritat que sou els millors.

A la resta del Departament (altres companys, secretàries, Ignasi, Vicente,...). Als serveis de RMN (Francisco, Teresa, M^a Antonia,...). Als amics del Parc Científic i del ICIQ. Als amics de sempre (Laura A. que tot i que no ens veiem tant com voldríem sempre sap dedicar-me un somriure) i els fets durant la carrera. En concret, m'agradaria agrair als companys Eadi per estar al meu costat tant anys i fer que cada dia sigui divertit. A la Vane i el pilotasso. A la Miriam i la samarreta descolorida. Al Salva i el seu astonishment. Al Gerard (Q, qui, q, q, que,...). Al Chris per fer la fotosíntesi. I al Roger per posar preu als cervells.

També voldria agrair a la meva família el haver-me recolzat tant i mantenir-se tant unida; especialment als meus pares per l'educació rebuda, els savis consells, el dia a dia i la confiança dipositada.

Finalment vull expressar el meu agraïment a la Cristina per ser una tan bona companya en el camí de la vida, per estar al meu costat i entendre'm i per fer-me tan feliç.

ÍNDEX GENERAL

INTRODUCCIÓ GENERAL.	1
PART I: OBTENCIÓ ESTEREOSELECTIVA D'1,4-DIOLS.	15
CAPÍTOL 1: UNA NOVA VIA D'ACCÉS	
ESTEREOSELECTIVA A 2-ALQUIN-1,4-DIOLS.	17
1.1. INTRODUCCIÓ.	17
1.2. PRIMERES PROVES EMPRANT LA METODOLOGIA DE	
CARREIRA.	18
1.3. ESTUDI DE L'ADDICIÓ D'ALQUINOLS A ALDEHIDS I	
DELS FACTORS QUE PODEN INTERVENIR.	23
1.3.1. Efecte de la ramificació en els alquinols lliures.	23
1.3.2. Efecte de la ramificació en els alquinols protegits amb un	
grup <i>tert</i> -butildimetilsilil.	25
1.3.3. Importància de la configuració del 3-butin-2-ol en la seva	
addició al ciclohexancarbaldehid.	26
1.3.4. Efecte de la temperatura i l'absència del dissolvent.	28
1.4. INTENTS D'OBTENCIÓ DIRECTA DE 2-ALQUIN-1,4-	
DIOLS.	32
1.4.1. Obtenció no estereoselectiva.	32
1.4.2. Intents d'obtenció estereoselectiva.	35
CAPÍTOL 2: SÍNTESI ESTEREOSELECTIVA DE LES	
MUSCLIDES.	37
2.1. INTRODUCCIÓ I PRECEDENTS.	37
2.2. ADDICIONS D'ACETILURS DE ZINC APLICADES A	
L'OBTENCIÓ DE MUSCLIDES.	39
RESUM I CONCLUSIONS DE LA PART I.	45
PART II: ESTUDIS SINTÈTICS DE LA LACTACISTINA	
BASATS EN LA SEVA SIMETRIA LATENT.	47
LACTACISTINA: INTRODUCCIÓ I PRECEDENTS	
SINTÈTICS.	49
CAPÍTOL 3: ESTUDIS SINTÈTICS DE LA LACTACISTINA:	
INTENTS BASATS EN PROPANDIALS QUATERNARIS.	55
3.1. INTRODUCCIÓ.	55
3.2. OBTENCIÓ DELS MATERIALS DE PARTIDA.	61
3.3. INTENTS D'OBTENCIÓ DEL DIALDEHID 74.	62
3.4. ADDICIONS D'ORGANOMETÀL·LICS.	65
CAPÍTOL 4: ESTUDIS SINTÈTICS DE LA LACTACISTINA:	
INTENTS BASATS EN BIS-(α-HIDROXIALQUIL)ACETATS.	71
4.1. INTRODUCCIÓ.	71
4.2. EXPLORACIÓ D'ALGUNES REACCIONS	

D'INTRODUCCIÓ D'UN NITROGEN EN α A UN ESTER.	72
4.3. ESTUDI DE LA REACCIÓ MASAMUNE-ABIKO D'OBTENCIÓ DE BIS-ALDOLS.	73
RESUM I CONCLUSIONS DE LA PART II.	84
<i>PART III: NOVES APROXIMACIONS A α-AMINO-β- HIDROXIÀCIDS QUATERNARIS.</i>	85
CAPÍTOL 5: NOVES APROXIMACIONS A α -AMINO- β - HIDROXIÀCIDS QUATERNARIS.	87
5.1. INTRODUCCIÓ.	87
5.2. SÍNTESI D'AL·LENS QUIRALS.	89
5.2.1. Ciclacions a partir de biscarbamats.	89
5.2.2. Ciclacions a partir de monocarbamats.	90
5.3. HIDROBORACIÓ D'AL·LENS SENZILLS.	93
5.3.1. Introducció.	93
5.3.2. Hidroboració d'un al·lè monosubstituït, 124 .	96
5.3.3. Hidroboració de l'al·lè 129 .	98
5.3.4. Determinació de l'estereoquímica de l'adducte.	99
5.3.5. Consideracions mecanístiques.	103
5.4. L'AL·LÈ AQUIRAL 129 COM A PRECURSOR D' α - HIDROXIMETIL- α -AMINO- β -HIDROXIÀCIDS.	104
5.4.1. Introducció.	104
5.4.2. Ús d'altres agents d'hidrometal·lació de l'al·lè.	106
5.4.3. Ús d'àcids de Lewis.	107
5.4.4. Ús d'equivalents sintètics de l'al·lè 129 .	109
5.4.5. Optimització del protocol: reaccions a temperatura ambient.	111
5.4.6. Ús d'un aldehyd quirals.	113
5.5. L'AL·LÈ QUIRAL 112 COM A PRECURSOR DE LA LACTACISTINA.	116
5.5.1. Introducció.	116
5.5.2. Condensació de l'al·lè 112 amb l'isobutiraldehyd.	118
5.5.3. Condensació de l'al·lè 112 amb propanal.	120
5.5.4. Condensació de l'al·lè 112 amb aldehyds quirals.	122
5.5.5. Un camí encara obert cap a la lactacistina.	126
RESUM I CONCLUSIONS DE LA PART III.	128
<i>RESUM I CONCLUSIONS.</i>	129
<i>PART EXPERIMENTAL.</i>	133
ÍNDIX DE LA PART EXPERIMENTAL.	135
INSTRUMENTACIÓ, DISSOLVENTS I TÈCNiques.	145
MÈTODES GENERALS.	147
PART EXPERIMENTAL DEL CAPÍTOL 1.	149
PART EXPERIMENTAL DEL CAPÍTOL 2.	165

PART EXPERIMENTAL DEL CAPITOL 3.	177
PART EXPERIMENTAL DEL CAPÍTOL 4.	187
PART EXPERIMENTAL DEL CAPÍTOL 5.	203
<i>ABREVIATURES I ACRÒNIMS.</i>	245
<i>ÍNDIX DE COMPOSTOS.</i>	249
<i>BIBLIOGRAFIA.</i>	259

INTRODUCCIÓ GENERAL

La Química Orgànica és, sens dubte, un dels àmbits de coneixement de més ràpid creixement. Només en el camp del desenvolupament de fàrmacs o Química Mèdica es descriuen anualment un gran nombre de nous compostos orgànics amb potencial aplicació terapèutica. D'igual manera, en la literatura apareixen regularment nous reactius, se sintetitzen nous productes o bé s'aïllen de fonts naturals. En paral·lel, nous mètodes sintètics cada cop més selectius i eficaços es van desenvolupant. També en el camp de les noves tecnologies hi ha avenços importants.

Amb tot, no es tracta d'un creixement caòtic. L'aprofundiment en la comprensió dels camins pels quals els compostos orgànics reaccionen (mecanismes de reacció) proporciona una forma de pensar relativament simple que ens permet ordenar i racionalitzar l'immens nombre de fets experimentals que es donen en les reaccions orgàniques. Així doncs, els principis mecanístics són relativament pocs tot i que abarquen un gran nombre de reaccions orgàniques.

En el camp de la síntesi orgànica, l'esforç en la racionalització conceptual o teòrica va acompanyada d'una necessitat pràctica d'obtenir d'una forma eficient, neta i selectiva els diferents materials orgànics d'interès ja que en molts casos la Natura no els proporciona o ho fa en quantitat escassa. D'altra banda l'aïllament d'aquests productes sovint resulta tediós i poc efectiu. Per últim, els productes naturals poden tenir una complexitat estructural molt variable i la seva síntesi en els casos més complexes esdevé un repte que impulsa el descobriment de nous mètodes per a dur a terme una determinada transformació o l'accés a una subestructura en concret.

Una d'aquestes subestructures que es presenten amb certa freqüència en els productes naturals són els 1,4-diols insaturats o saturats¹ (Figura 1).

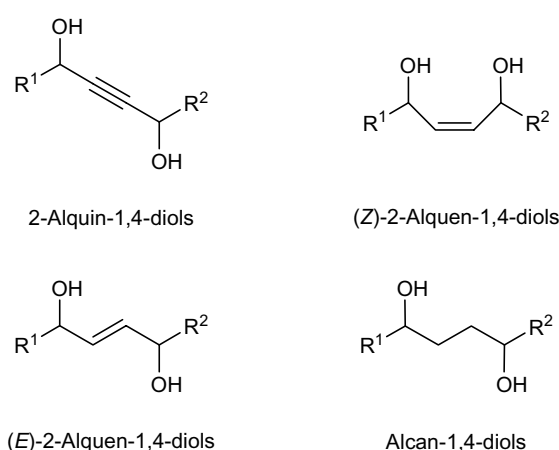


Figura 1

En la Figura 2 es mostra un compost natural relativament senzill, **1**, que presenta aquesta subestructura però hi ha molts altres exemples més complexos com ara la mucocina, la taxuspina X, o la fostriecina.²

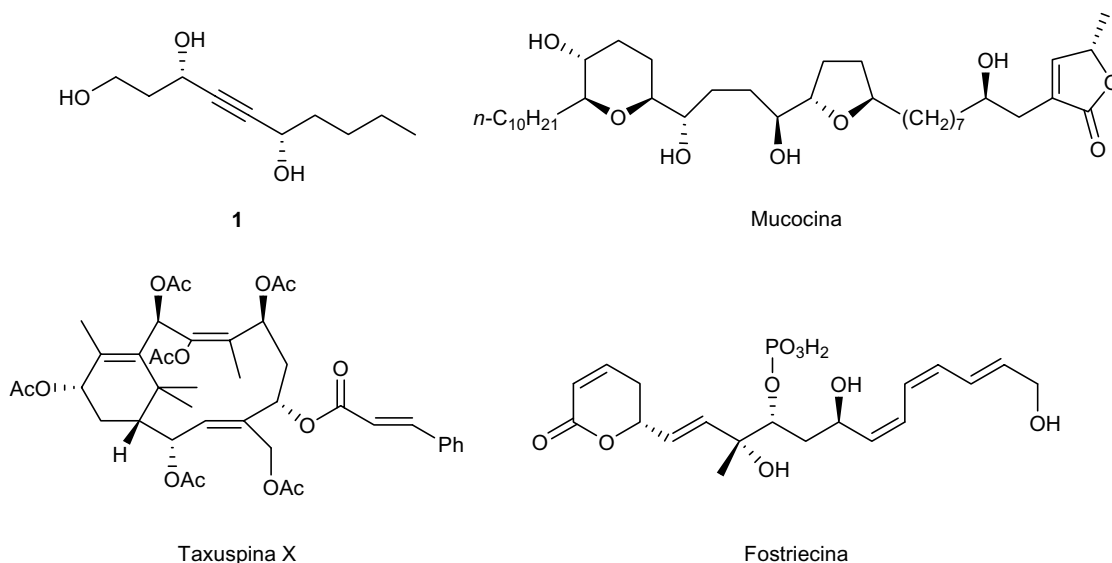
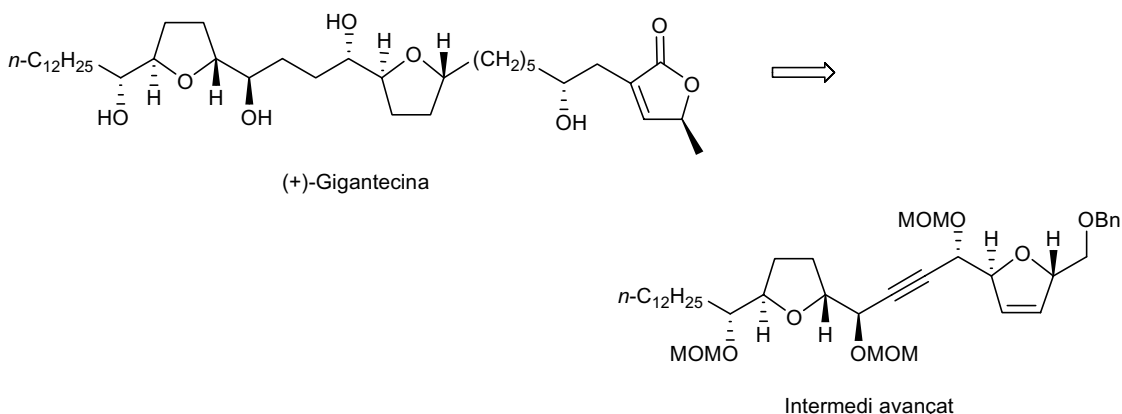


Figura 2

D'altra banda, també és possible de trobar derivats d'1,4-diols insaturats com a intermedis sintètics en les seqüències desenvolupades per a l'obtenció d'altres biomolècules, com per exemple, en la síntesi de la (+)-gigantecina, descrita per Crimmins i *col.*^{2c} (Esquema 1). Per tot plegat, és evident que el disposar de vies d'accés estereoselectives a aquestes estructures és un objectiu sintètic rellevant.

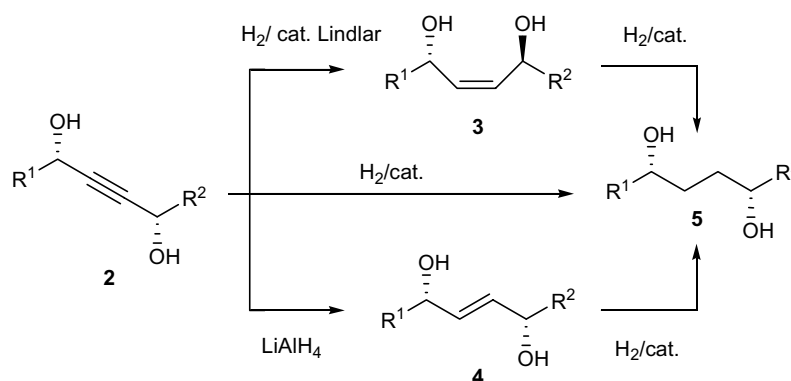


Esquema 1

Fa uns anys, en el nostre grup vàrem treballar en l'obtenció d'1,4-diols propargílics (**2**) en el marc d'una línia de recerca relacionada amb la reducció estereoselectiva de cetones. Cal destacar que a l'interès derivat de la presència d'aquesta subestructura d'1,4-diols en productes naturals abans esmentat, s'uneix el fet de que el

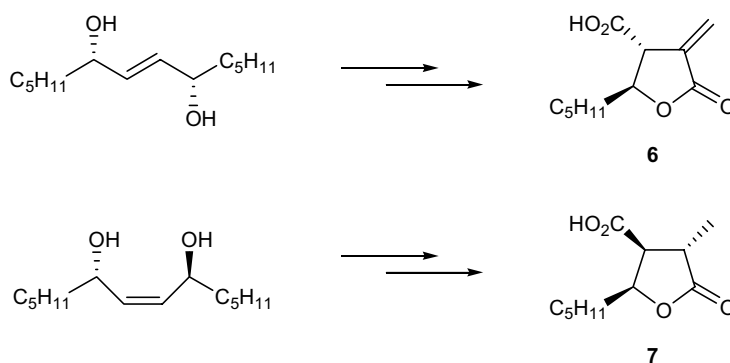
triple enllaç dóna una gran versatilitat sintètica a aquests compostos tot permetent un ampli ventall de transformacions.

Així, en el nostre laboratori hem transformat en els darrers anys³ aquests diols propargílics en els corresponents (*Z*)-2-alquen-1,4-diols (**3**) per hidrogenació en presència del catalitzador de Lindlar o en els (*E*)-2-alquen-1,4-diols (**4**) per reducció amb LiAlH_4 en Et_2O o THF tot conservant la integritat estereoquímica. D'altra banda, com era previsible, la hidrogenació exhaustiva tant de **2** com de **3** i **4** ha conduït als 1,4-diols totalment saturats, **5** (Esquema 2).



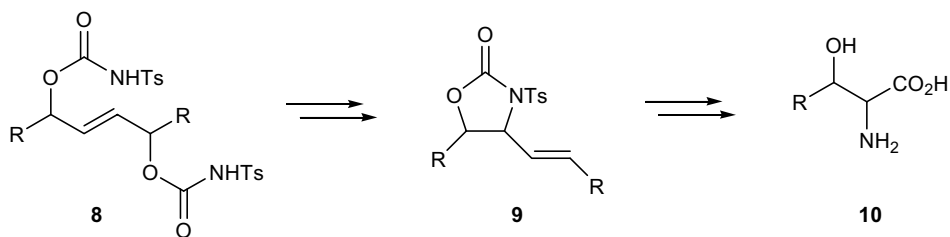
Esquema 2

Cal destacar que quan en els diols al·lílics obtinguts $\text{R}^1 = \text{R}^2$, apareixen interessants propietats de simetria que simplifiquen la seva posterior manipulació sintètica. Així, en ambdós diols, **3** i **4**, els hidroxils són homotòpics i és possible un únic derivat en la monoprotecció o modificació d'un dels hidroxils. Aquestes propietats de simetria s'han aprofitat en el nostre grup d'investigació en la síntesi de diferents productes naturals. Així, hem desenvolupat una nova síntesi formal de la metilenolactocina (**6**) i de l'àcid faseolínic (**7**), dos metabòlits aïllats de fongs amb activitat antibiòtica (vegeu Esquema 3).^{3a, 4, 5}



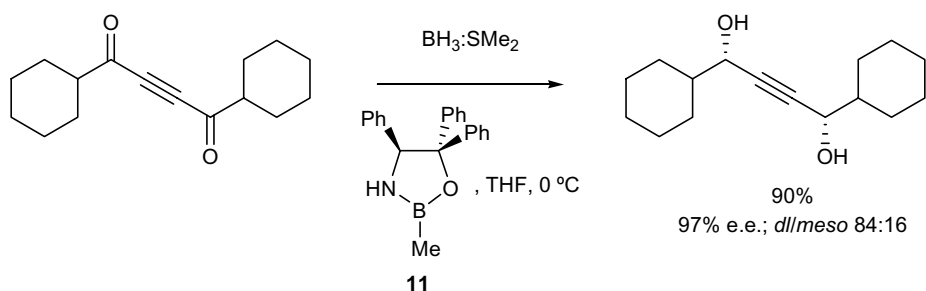
Esquema 3

Aquest tipus de diols també s'han emprat per a la síntesi de serines modificades.^{3d-e, 6} En l'Esquema 4 es pot veure de forma simplificada com es pot accedir a una treonina modificada en β (**10**).



Esquema 4

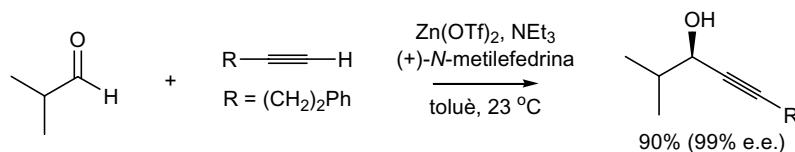
Pel que fa a l'obtenció dels diols propargílics quiralment, vàrem descriure l'obtenció dels que presentaven simetria C_2 ($R^1 = R^2$), mitjançant la reducció estereoselectiva de les corresponents 1,4-dicetones proquirals.⁷ Aquesta reducció es duia a terme amb $BH_3:SMe_2$ en presència d'oxazaborolidines derivades de la (*R*)- o la (*S*)-fenilglicina, com ara **11**. En l'Esquema 5 es pot veure un exemple.



Esquema 5

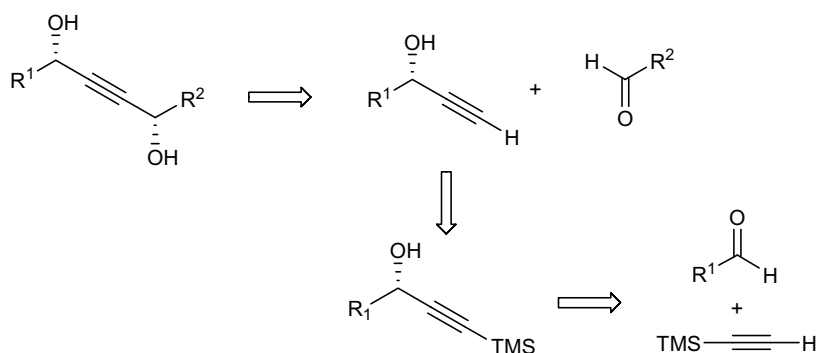
Tot i ser prou efectiva, aquesta via d'accés als diols insaturats té algunes limitacions o dificultats: *i*) ni el catalitzador ni el seu precursor immediat, l'aminoalcohol, són comercials, i per tant s'han de preparar; *ii*) les dicetones precursors són relativament inestables i la seva preparació no és tan fàcil, ja que requereixen una seqüència sintètica més o menys llarga sobretot si ens plantegem la reducció d'un substrat no simètric (és a dir, quan $R^1 \neq R^2$); *iii*) la reducció estereoselectiva de la dicetona tendeix a produir la mateixa configuració en els dos estereocentres que es formen, tot conduint a diols *sin*. Per tant, no es pot emprar per a obtenir diols del tipus *anti* (estereoisòmers *meso* quan $R^1 = R^2$). És per tot això que estàvem interessats a trobar una via alternativa d'accés als diols.

A l'any 2000, Carreira i col. van descriure l'addició d'acetilurs de zinc sobre aldehids utilitzant un dels enantiòmers de la *N*-metilefedrina com a inductor de quiralitat. S'obtenien així alcohols propargílics amb elevats rendiments i excel·lents excessos enantiomèrics.⁸ Un exemple es mostra a continuació:



Esquema 6

Nosaltres, inspirats en aquests treballs recents, vàrem pensar en una aproximació seqüencial als 1,4-diols propargílics quirals segons l'Esquema 7:



Esquema 7

El desenvolupament d'aquesta idea és el fil conductor del Capítol 1 d'aquest treball, el qual, per tal de fer més entenedora la idea general l'hem dividit en tres apartats. Així, en un primer apartat es descriu l'obtenció d'1-alquin-3-ols enriquits enantiomèricament emprant la metodologia descrita per Carreira. En el segon apartat s'explora la síntesi de 2-alquin-1,4-diols a partir dels alquinols obtinguts en l'apartat anterior. Finalment, en el tercer apartat es descriuen alguns experiments dirigits cap a la síntesi directa (*one-pot*) d'aquests 2-alquin-1,4-diols.

Com una aplicació directa dels resultats del primer capítol, en aquest treball també s'ha dut a terme la síntesi estereoselectiva de les musclides A1 (com a mescla de dos epímers, *anti*-**13** i *sin*-**13**), A2 (**14**), i B (**12**).^{9,10} Com es pot veure en la Figura 3, les musclides són monosulfats d'1,4-diols presents en el mesc. Aquest material complex d'origen natural pot aïllar-se a la seva vegada dels fol·licles de les gònades de mesquer, d'on també s'extreuen altres substàncies odoríferes utilitzades en perfumeria.

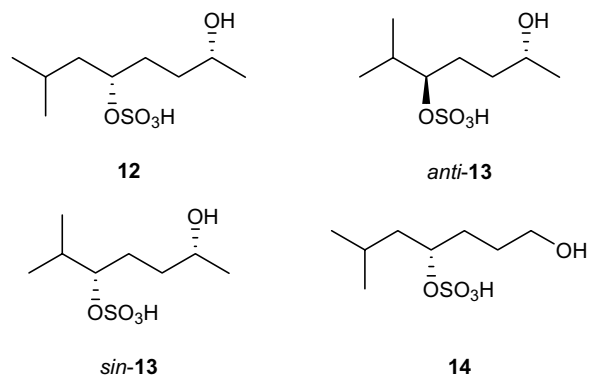


Figura 3

L'obtenció dels 1,4-diols monoprotegits precursors de les musclides es troba descrita en el Capítol 2 d'aquesta Memòria, i junt al Capítol 1 constitueix la primera part d'aquest treball.

La segona part, que es desplega en els Capítols 3 i 4, tracta dels esforços dirigits cap a l'obtenció d'1,3-diols quirals simètrics i el desenvolupament de noves aproximacions sintètiques a un producte natural, la lactacistina. Per últim en la tercera part (Capítol 5) s'ha obert una nova via d'accés a la lactacistina i altres compostos amb certes similituds estructurals: la miriocina i l'esfingofungina E. Aquesta nova via té el seu origen, un cop més, en 1,4-diols propargílics.

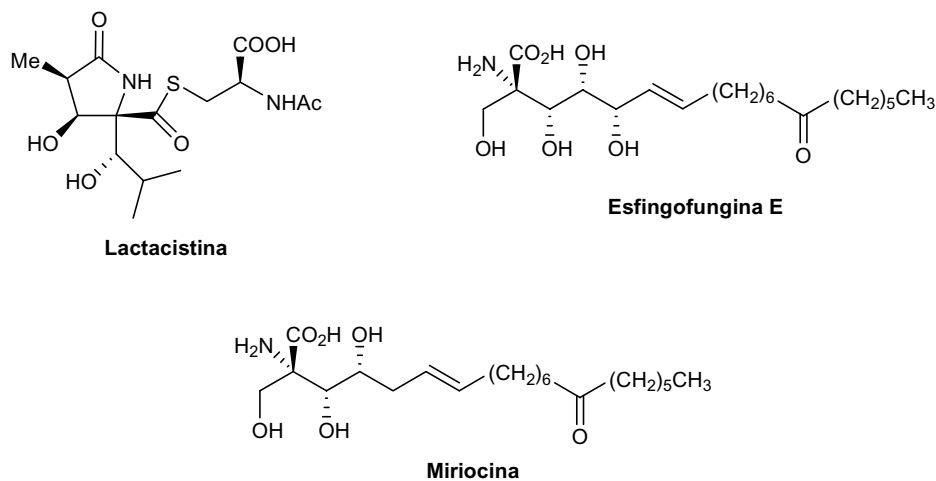


Figura 4

Tots aquests metabòlits esmentats tenen en comú la presència d'una subestructura de β-hidroxi α-aminoàcid, com la que es mostra en la Figura 5.

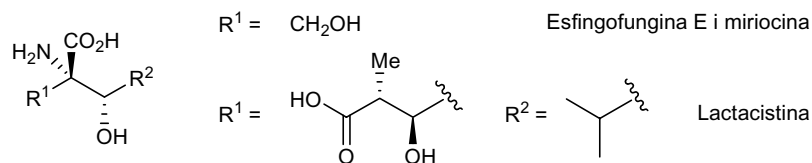
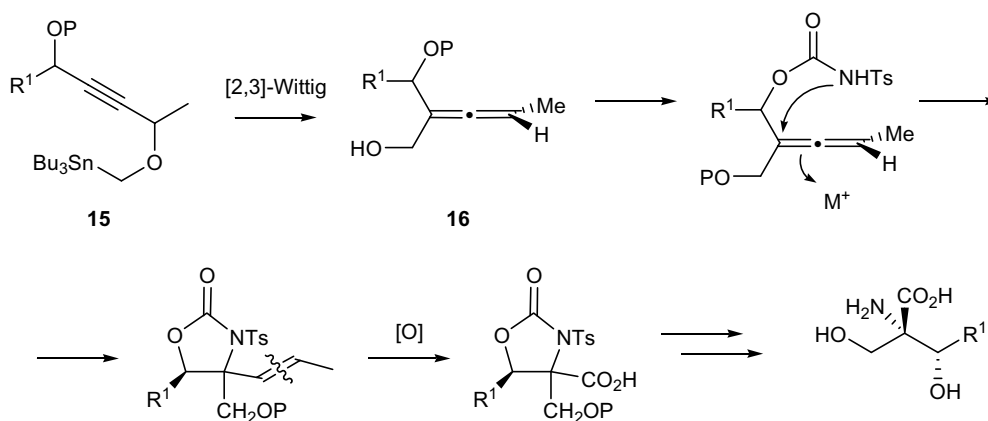


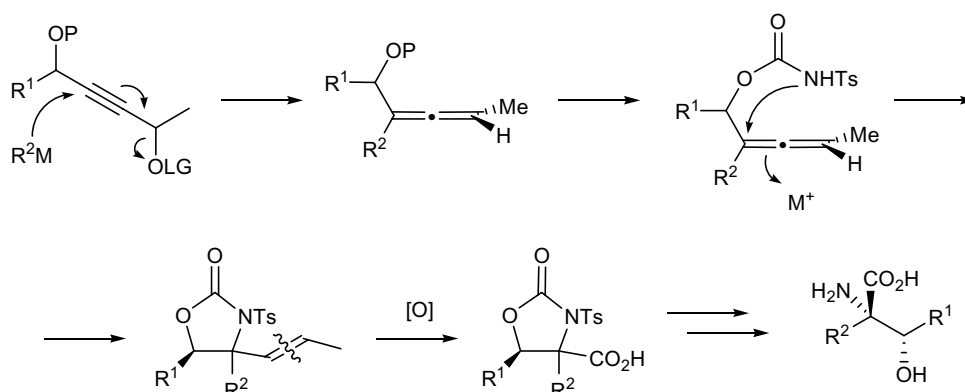
Figura 5

A més del seu interès farmacològic i el reptè sintètic de construir estereocentres quaternaris, ens vam interessar en aquests productes perquè ens vam adonar que podien derivar dels diols propargílics abans esmentats a través de la seva transformació en al·lens 1,1-disubstituits. En els Esquemes 8 i 9 s'il·lustra aquesta idea.



Esquema 8

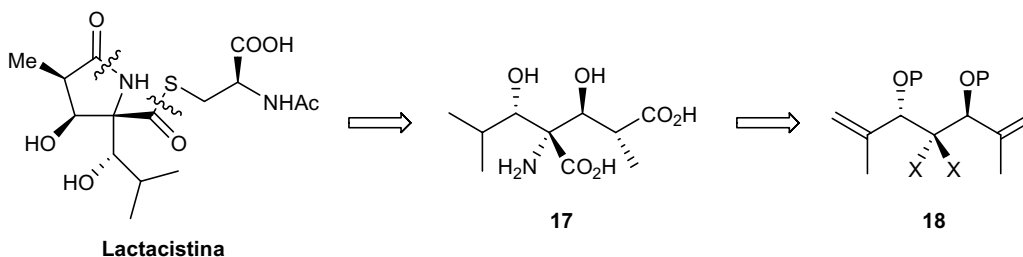
Com s'indica en l'Esquema 8, l'èter de (tributilestanil)metil **15** pot experimentar una transposició del tipus [2,3]-Wittig per a donar l'alcohol **16**. S'han descrit transposicions semblants d'alcohols propargílics a la literatura que cursen amb alta estereoselectivitat.¹¹



Esquema 9

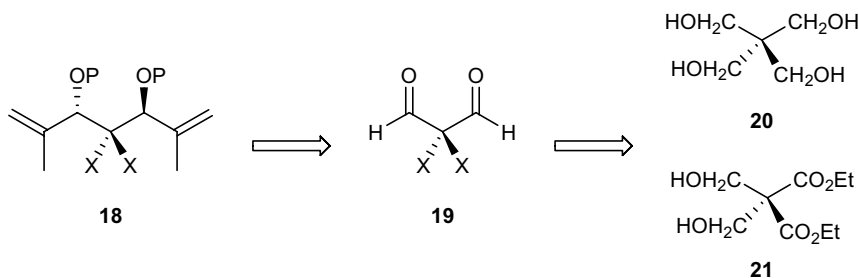
En l'Esquema 9 en canvi l'al·lè es forma per addició d'un organometàl·lic (com per exemple un organocuprat) a través d'un procés S_N2' . En tots dos casos podem acabar obtenint un tosilcarbamat, el qual pot formar un cicle per catàlisi de Ag(I) o Pd(II) per donar l'estereocentre quaternari de l'aminoàcid. Resta per estudiar l'estereoselectivitat d'aquestes ciclacions.

Val a dir que les estratègies sintètiques expressades en els Esquemes 8 i 9, que despertaren el nostre interès en aquests productes molt a la gènesi d'aquest treball, no s'han arribat a portar a terme a la pràctica. Una observació inesperada ens va allunyar del camí traçat. En efecte, en estudiar amb més deteniment l'estructura de la lactacistina ens va cridar l'atenció la simetria latent d'aquest compost. De seguida vàrem centrar els esforços en mirar d'aprofitar aquest fet. En l'Esquema 10 s'apunta una possible anàlisi retrosintètica que es detallarà en el Capítol 3 i on queda de manifest el que acabem de comentar.



Esquema 10

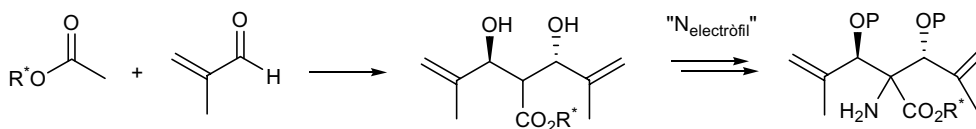
Després de la desconnexió del residu de *N*-acetilcisteïna, la ruptura de l'enllaç lactàmic ens conduiria a **17**, on es posen de manifest dos fets rellevants: *i*) els dos grups hidroxils tenen la mateixa configuració i, *ii*) aquests grups hidroxils estan units a una cadena hidrocarbonada derivable d'un grup isopropenil. Aquestes consideracions ens podrien conduir a un compost quiral de simetria C_2 (**18**).



Esquema 11

Com podem veure en l'Esquema 11, el dialdehid **19**, precursor de **18**, podria provenir del pentaeritritol, **20** o bé del bis(hidroximetil)malonat de dietil, **21**, ambdós comercials i de baix preu. En sentit sintètic, pensàvem dur a terme una doble addició del grup isopropenil al dialdehid amb l'ajut d'un àcid de Lewis de simetria C_2 que quelatés

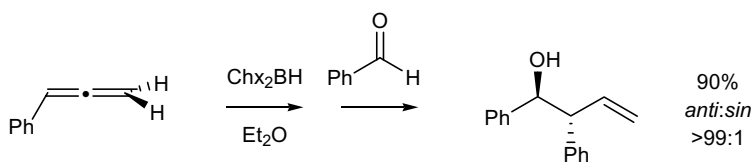
en la posició α al carbonil ens portaria a un compost que recorda a **18** (corresponent a la primera anàlisi retrosintètica, Esquema 10). El desenvolupament d'aquesta idea es troba recollit en el Capítol 4 d'aquesta Memòria.



Esquema 13

Finament i degut als problemes trobats al llarg dels Capítols 3 i 4, vàrem decidir abandonar, almenys temporalment, aquestes estratègies per tal d'explorar una reacció potencialment molt útil tant per a la síntesi de la lactacistina com de les esfingofungines. Aquesta reacció es basa en l'addició a al·lils d'al·lil o crotiborans, derivats de la hidroboració d'al·lils (Esquema 14). Aquest tipus de reacció va ser descrita inicialment per Mikhailov i Bubnov¹⁵ i posteriorment alguns grups de recerca, en especial el grup de H.C. Brown, han fet alguna contribució puntual.^{16,17}

A continuació es mostra un exemple descrit pel grup de Brown i *col*,¹⁸ on la reacció dona molt bons resultats amb diferents al·lils monosubstituïts.

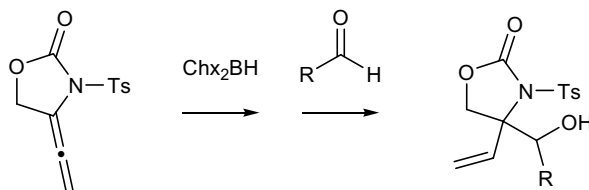


Esquema 14

En l'exemple indicat, la selectivitat descrita és excel·lent, obtenint-se només un dels dos diastereoisòmers possibles (l'*anti*). A més, en aquesta mateixa publicació s'inclouen exemples amb un agent hidroborant quirals (Ipc_2BH), amb què en alguns casos s'obtenen els mateixos productes amb excessos enantiomèrics de l'ordre del 75-85%. En altres, en canvi, s'observa una davallada de la diastereoselectivitat en emprar l'agent hidroborant quiral.

Ens va semblar interessant d'esbrinar si aquesta reacció es podia dur a terme amb al·lils una mica més elaborats. Així, enlloc d'al·lils monosubstituïts (com és el cas de l'Esquema 14), volíem provar-ho amb al·lils disubstituïts en el mateix àtom de carboni (alguns exemples molt simples es trobava ja descrits a la literatura).¹⁹ Una altra modificació encara més interessant seria poder dur a terme aquesta reacció amb una certa funcionalització en l'al·lil. Així doncs, el cas que ens resultà més original va ser combinar aquests dos fets i tractar de trobar unes condicions adients que permetessin l'hydroboració de l'al·lil indicat en l'Esquema 15 i l'addició de l'al·lilborà resultant a

diferents aldehids. Un efecte important a estudiar seria l'estereoselectivitat d'aquest procés.



Esquema 15

Si el procés fos viable, l'estructura de l'adducte obtingut no estaria gaire lluny de la que tenen en comú la lactacistina i les esfingofungines (vegeu la Figura 4). En efecte, l'oxidació del doble enllaç a àcid carboxílic, portaria a un α -aminoàcid quaternari on en dues posicions en β d'ambdues cadenes tindríem un grup hidroxil. Per tant, aquesta reacció podria esdevenir una etapa clau en una nova síntesi d'aquests tipus de productes naturals. Totes aquestes idees i avenços aconseguits, constitutius de la tercera part, queden recollits al Capítol 5 de la present Memòria.

PART I:
OBTENCIÓ ESTEREOSELECTIVA
D'1,4-DIOLS

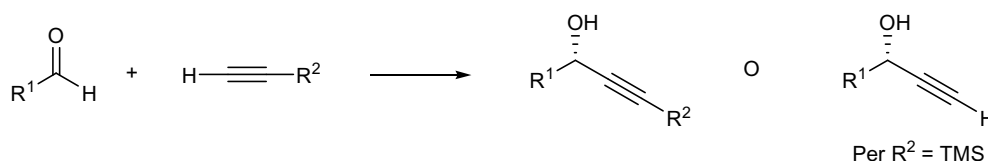
CAPÍTOL 1: UNA NOVA VIA D'ACCÉS ESTEREOSELECTIVA A 2-ALQUIN-1,4-DIOLS.

1.1. INTRODUCCIÓ.

Com ja s'ha comentat en la introducció general, en el nostre laboratori hi havia l'interès de trobar un mètode alternatiu a la reducció estereoselectiva de dicetones per a obtenir els 1,4-diols propargílics quirals. En aquest sentit, pensàvem que podríem ampliar el mètode descrit per Carreira i *col.* a l'obtenció dels diols esmentats en el que s'aconsegueix l'addició estereoselectiva d'alquins terminals a aldehyds.

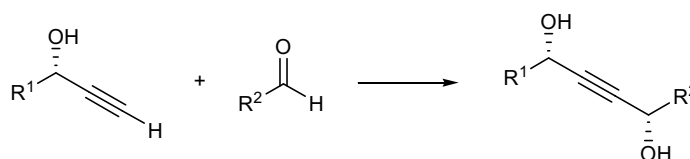
Així doncs, els objectius plantejats en el marc d'aquest primer Capítol foren els següents:

1. En primer lloc, vàrem mirar de reproduir els resultats del grup de Carreira per tal d'obtenir 1-alquín-3-ols enriquits enantiomèricament i familiaritzar-nos amb la reacció.



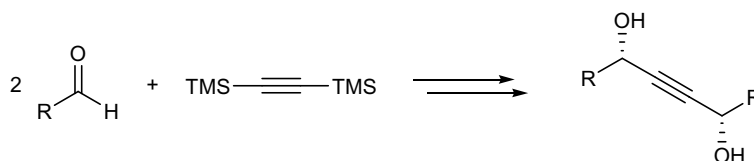
Esquema 16

2. A continuació volíem estudiar si els 1-alquín-3-ols es podien addicionar de forma semblant a un nou aldehyd per a aconseguir els 1,4-diols desitjats.



Esquema 17

3. Finalment, encoratjats per alguns resultats obtinguts en el primer apartat, vam intentar la síntesi estereoselectiva d'1,4-diols propargílics simètrics en un únic pas:

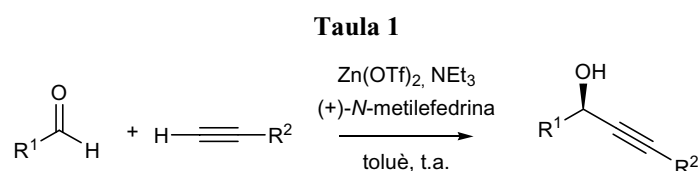


Esquema 18

1.2. PRIMERES PROVES EMPRANT LA METODOLOGIA DE CARREIRA.

Els primers esforços es van dirigir a mirar de reproduir alguns dels resultats descrits pel grup de Carreira amb una doble finalitat: d'una banda, familiaritzar-nos amb el seu protocol i detectar les possibles dificultats, i d'altra obtenir els 1-alquin-3-ols quirals de partida que en una segona addició sobre un aldehyd ens conduirien als diols desitjats.

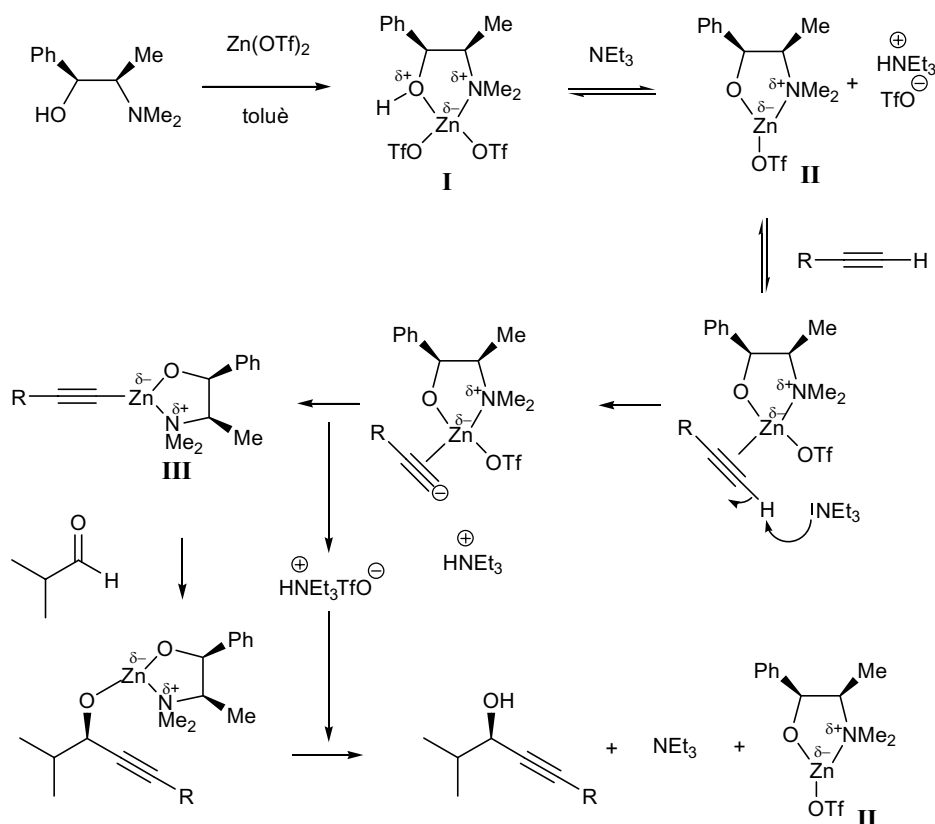
Carreira i *col.* descriuen l'addició d'alquins terminals a aldehyds en presència de triflat de zinc, trietilamina i un additiu quiral: la *N*-metilefedrina.⁸ En la Taula 1 es mostren alguns exemples representatius:



Entrada	Aldehyd (R ¹)	Alquí (R ²)	Rendiment	% e.e.
1	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	Ph(CH ₂) ₂	98%	99%
2	<i>i</i> -Pr	Ph(CH ₂) ₂	90%	99%
3	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	Me ₃ Si	93%	98%
4	<i>i</i> -Pr		97%	98%

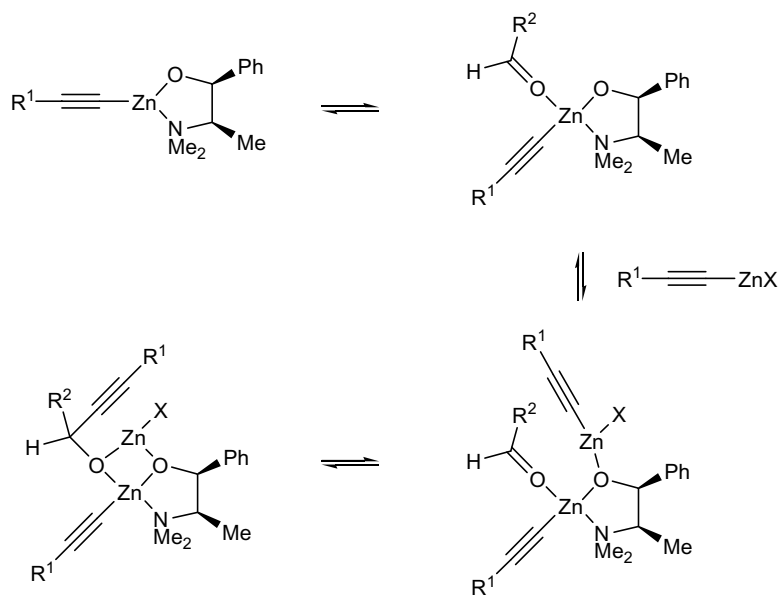
En plantejar aquest procés sembla lògic que els autors no utilitzin una base molt forta o de caràcter nucleòfil com ara *n*-BuLi, LDA, EtMgBr..., ja que seria incompatible amb l'aldehyd, i podria experimentar addició o enolització. A més, l'ús d'aquestes bases restringiria l'aplicabilitat del procés a aquells alquins que no tinguin grups funcionals sensibles al medi bàsic fort. Per això, el paper de la sal de zinc(II) és vital, perquè de la mateixa manera que altres sals de coure(I) o argent(I), en coordinar-se al triple enllaç afebleix l'enllaç C_(sp)-H de tal manera que una base dèbil com la trietilamina ja és suficientment bàsica per a arrencar aquest protó tot generant *in situ* el corresponent acetilur de zinc. La presència de la *N*-metilefedrina indueix quiralitat a l'addició de l'acetilur a l'aldehyd. En el cas dels acetilurs de coure(I) i argent(I) però, no s'observa addició a aldehyds.²⁰

En l'Esquema 19 es mostra un possible mecanisme, ja que el mecanisme exacte del procés no està del tot esbrinat.



Esquema 19

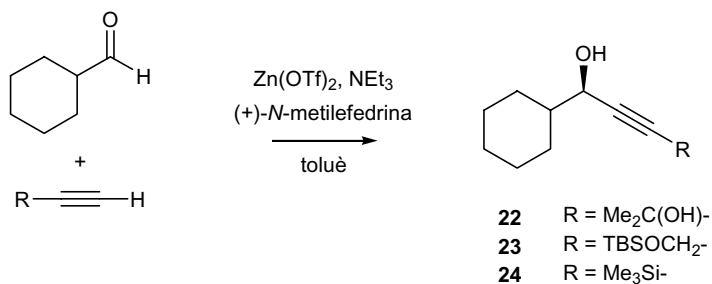
Des d'un punt de vista pràctic, el protocol descrit s'inicia per l'agitació durant dues hores de la (+)-*N*-metilefedrina amb el triflat de zinc, amb què es forma presumiblement un complex de zinc amb entorn quiral (**I** o **II**), que posteriorment es coordinarà a l'alquí. En aquest moment la presència d'una base feble com la trietilamina és suficient per a provocar la desprotonació de l'alquí tot obtenint-se un acetilur de zinc quiral (**III**). La presència d'un 1,2-aminoalcohol òpticament actiu com la *N*-metilefedrina en el medi de reacció fa que **III** presenti una elevada estereoselectivitat en la seva addició a l'al·dehid, de forma que la (+)-*N*-metilefedrina forneix l'adducte amb configuració *R*, mentre que l'ús de la (-)-*N*-metilefedrina proporciona l'adducte *S*. Aconseguim d'aquesta manera la formació d'un enllaç C-C i un centre estereogènic de forma controlada en un únic pas. L'estat de transició no es coneix exactament, però pot pensar-se en un mecanisme similar al proposat per Noyori per a l'addició de dietilzinc a al·dehids,²¹ on dos àtoms de zinc intervenen coordinadament en un estat de transició altament ordenat on tant l'electròfil (al·dehid) com el nucleòfil (acetilur) estan activats:



Esquema 20

En resum, el mètode de Carreira i *col.* de formació d'alcohols propargílics quirals presenta com a avantatges que tant el triflat de zinc com ambdós enantiòmers de la *N*-metilefedrina són comercials i d'un preu assequible, que el procediment experimental és senzill, i per últim que no és necessari cap pas previ de funcionalització/activació de l'alquí.

En les primeres proves vàrem emprar ciclohexancarbaldehid (Esquema 21). En general, vàrem ser capaços de reproduir els resultats, malgrat que en temps de reacció més llargs.

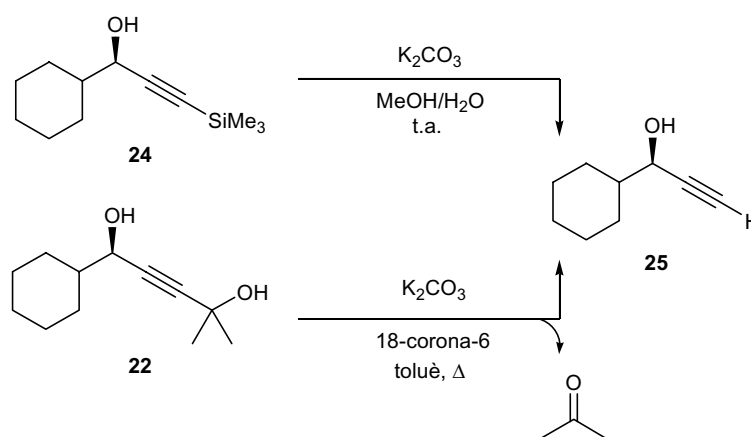


Esquema 21

Així, quan el grup R era (CH₃)₂C(OH)- (**22**) vàrem aconseguir un excel·lent 98% de rendiment mentre que està descrit un 89% de rendiment i un 99% d'e.e.^{8b} D'igual manera quan R = TBSOCH₂- (**23**), Carreira i *col.*^{8a} aconseguien el producte desitjat amb un 83% (98% e.e.), mentre que nosaltres arribàvem a un 97% de rendiment. En aquestes primeres proves no es va arribar a determinar l'excés enantiomèric dels productes. Per últim, en l'addició de trimetilsililacetilè, Carreira i *col.* descriuen l'obtenció de l'(*R*)-1-ciclohexil-3-trimetilsilil-2-propin-1-ol (**24**) en un 93% de rendiment (98% d'e.e.) en 2

h.^{8a} En canvi, nosaltres necessitàrem 16 h de reacció i després d'eliminar el grup trimetilsilil, vàrem obtenir el producte desitjat (**25**, R = H) amb un 74% i un 97% d'e.e. La puresa estereoquímica de (*R*)-**25** es va determinar a través de l'RMN de ¹⁹F del seu ester de Mosher, tot comparant-lo amb l'ester d'una mostra racèmica de la qual disposàvem.

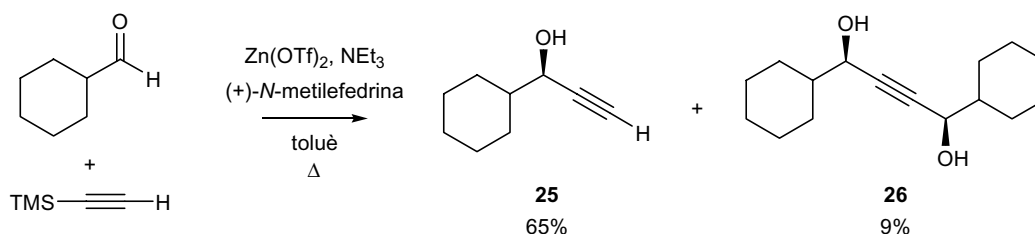
Cal destacar que tant els alcohols propargílics amb R = Me₃Si (**24**) com amb R = Me₂CH(OH) (**22**) són d'especial interès per a nosaltres ja que són precursors potencials del compost (*R*)-**25**, tal com mostra en l'Esquema 22. Així doncs, el grup trimetilsilil es va eliminar amb K₂CO₃ en una barreja de metanol i aigua, tot obtenint-se **25** amb un rendiment global del 74%, com hem comentat abans. D'altra banda, el grup Me₂CH(OH)- també es pot eliminar escalfant en medi bàsic en un derivat de **22** amb l'hidroxil secundari protegit.^{8b}



Esquema 22

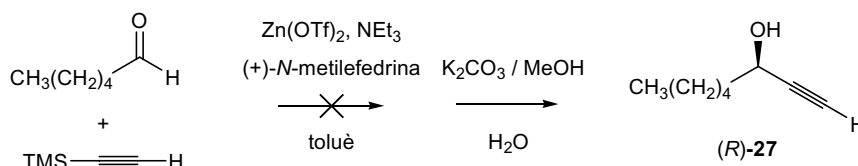
Amb tot, ben aviat ens vàrem adonar que aquestes addicions d'acetilurs, tot i conduir sovint a bons resultats, no sempre eren prou reproduïbles. Després de diferents proves estudiant l'efecte de la puresa de l'aldehid i el dissolvent, vàrem comprovar que l'estat del triflat de zinc era el factor més important. Es tracta d'un compost comercial força higroscòpic i sensible a la humitat. En les proves encaminades a l'obtenció de l'(*R*)-(**25**) es va treballar amb dos triflats diferents: un que teníem al laboratori obert de feia uns mesos i guardat en un pot sota atmosfera inert dins d'un recipient que contenia CaCl₂ anhidre; i l'altre havia estat obert recentment i guardat en les mateixes condicions. Mentre que el segon donava un resultat acceptable, el primer va conduir a només un 28% de l'adducte **24**. També ens vam adonar amb el temps que fins i tot la font comercial era important i a la vista dels resultats anteriors vàrem optar finalment per assecar Zn(OTf)₂ de Fluka a l'estufa de buit a 100-120 °C com a mínim unes hores o bé durant la nit anterior a la seva utilització. Aquest aspecte es comentarà, si s'escau, per a cada cas en la part experimental.

Més recentment Carreira i *col.*^{8c} han descrit la possibilitat de realitzar aquest tipus de reaccions emprant quantitats catalítiques de triflat de zinc i d'efedrina (0.2 eq.), escalfant la mescla a 60 °C, sense una pèrdua important d'estereoselectivitat. Per exemple, per a la reacció del trimetilsililacetilè amb el ciclohexancarbaldehid descriuen un 85% de rendiment i un 96% e.e. Efectivament, quan nosaltres vam intentar la reacció escalfant a 60 °C però mantenint les proporcions equimolars de reactius i catalitzador, vam obtenir el producte desitjat amb un 65% de rendiment i > 99% e.e., determinat a partir de l'ester de Mosher corresponent. A més però, vam tenir la grata sorpresa de l'obtenció d'un 9% de producte de diaddició (**26**) tal com es mostra en l'Esquema 23. Aquest resultat inesperat va donar lloc a noves proves que estan comentades en l'apartat 1.4.2. d'aquesta Memòria amb les quals intentàvem trobar unes condicions adients per a afavorir l'obtenció d'aquest producte de doble addició. En canvi, en fer la reacció a 60 °C en quantitats catalítiques de triflat de zinc i *N*-metilefedrina (0.2 eq.), la reacció no avançava.



Esquema 23

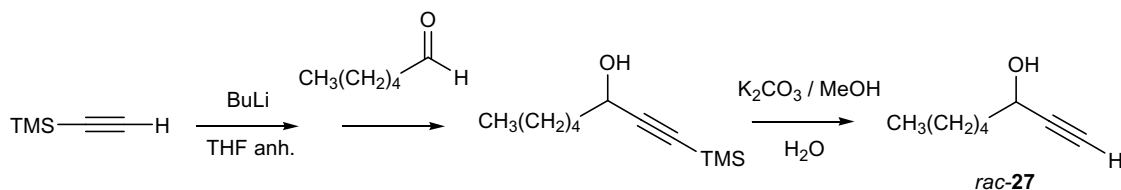
Seguidament, tot i que en la bibliografia queda prou clar que el protocol descrit no és gaire adequat per a aldehids sense ramificacions en α ,^{8b} on els autors empen un excés de reactius amb resultats només acceptables, vàrem provar d'obtenir l'(*R*)-1-octin-3-ol, (*R*)-**27**, per l'addició d'etiniltrimetilsilà sobre hexanal, utilitzant la (+)-*N*-metilefedrina com a auxiliar quiral.



Esquema 24

Vam emprar dos equivalents de triflat de zinc i *N*-metilefedrina però, dissortadament, la reacció no va funcionar com desitjàvem i després de la desprotecció en una mescla de MeOH i H₂O que contenia K₂CO₃ dissolt, no vàrem obtenir **27**, sinó una barreja d'altres productes, que no vam arribar a analitzar, però on probablement hi eren presents productes derivats d'autocondensació de l'hexanal. Cal tenir en compte que aquest aldehid té més tendència a l'enolització i autocondensació que el

ciclohexancarbaldehid. En canvi, un patró del racèmic de **27** fou preparat sense problemes per addició de trimetilsililacetilur de liti a l'hexanal.



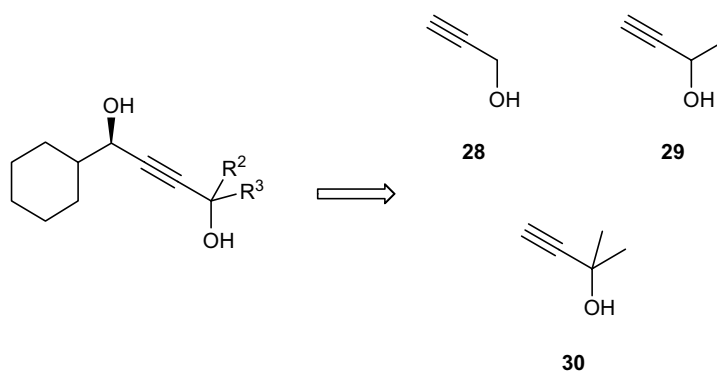
Esquema 25

En resum, hem estat capaços de reproduir alguns dels resultats descrits per Carreira i *col.* i d'obtenir l'(*R*)-ciclohexil-2-propin-1-ol (**25**) per fer-lo servir com a material de partida en noves reaccions d'addició sobre aldehids. A més a més, hem establert la necessitat d'activar el triflat de zinc abans de cada reacció a fi d'aconseguir resultats més reproduïbles. En canvi no hem estat capaços de reproduir la versió catalítica del procés.

1.3. ESTUDI DE L'ADDICIÓ D'ALQUINOLS A ALDEHIDS I DELS FACTORS QUE PODEN INTERVENIR.

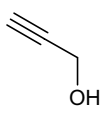
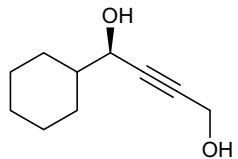
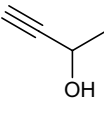
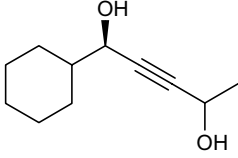
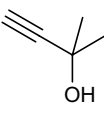
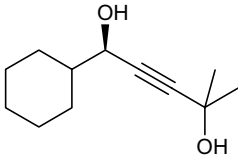
1.3.1. Efecte de la ramificació en els alquinols lliures.

Es tractava ara d'esbrinar si era possible l'obtenció d'1,4-diols propargílics amb un protocol semblant i, en cas afirmatiu, analitzar els diferents factors que podien afectar l'eficàcia en l'addició de diferents alquinols terminals al ciclohexancarbaldehid, que en ser un aldehyd ramificat en α no és tan propens a l'autocondensació. Vàrem començar per comparar l'efecte de la ramificació de l'alquí en l'addició, tot emprant dos substrats diferents: un alcohol primari, el 2-propin-1-ol (**28**); i un alcohol secundari amb un substituent poc voluminós, el 3-butin-2-ol (**29**). Els vam comparar amb el 2-metil-3-butin-2-ol (**30**), un alcohol terciari que ja havíem fet servir abans amb èxit.



Esquema 26

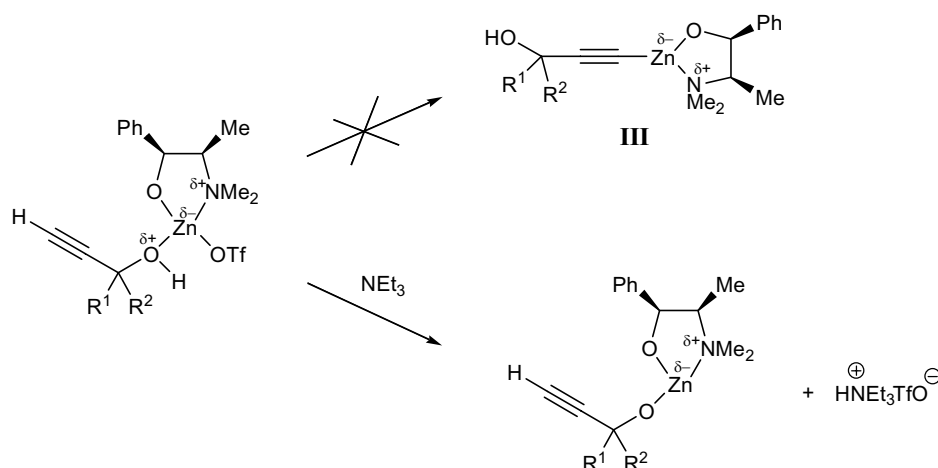
Les proves d'addició dels alquins anteriors, es van dur a terme en solució ~ 0.5 M en toluè i a temperatura ambient. L'auxiliar quiral que vàrem triar va ser la (+)-*N*-metilefedrina que ens conduiria, en principi, a un nou centre estereogènic *R*. Els resultats obtinguts apareixen a la Taula 2:

Reactiu	Adducte	Rendiment (%)	t (h)
	 (31)	15	20
	 (32)	24	20
	 (22)	98	4.5

Taula 2

La primera observació és que tot i que hi ha addició, els rendiments són molt baixos. La reacció sembla aturar-se i es recupera força material de partida. Dissortadament només en el cas del 2-metil-3-butin-2-ol, on el grup hidroxil està més impedit, la reacció funciona bé. Recordem que el bon comportament d'aquest alquínol en aquestes addicions ja havia estat observat pel grup de Carreira,^{8b} i que nosaltres també l'havíem comprovat.

Aquests resultats fan pensar en la possibilitat de que el grup hidroxil es coordini al complex de zinc de tal manera que el triple enllaç no tingui l'oportunitat d'una coordinació eficaç que porti a la seva desprotonació. Llavors la reacció quedaria aturada, almenys en les condicions de reacció emprades, tal i com es mostra a continuació:



Esquema 27

En aquest sentit, la ramificació del carboni unit a l'hidroxil, dificultarà la seva coordinació a algun complex de zinc del medi i la reacció podrà seguir el curs desitjat. En el cas del reactiu **28**, on l'alcohol és primari, aquest serà massa assequible i la reacció avançarà molt poc. El cas del reactiu **29** és una situació intermèdia, on només tenim un metil i la reacció funciona una mica millor que en el cas anterior.

1.3.2. Efecte de la ramificació en els alquins protegits amb un grup *tert*-butildimetilsilil.

També vàrem portar a terme experiments semblants als anteriors però emprant els èters de *tert*-butildimetilsilil (TBS) dels alquins enlloc dels alcohols lliures:

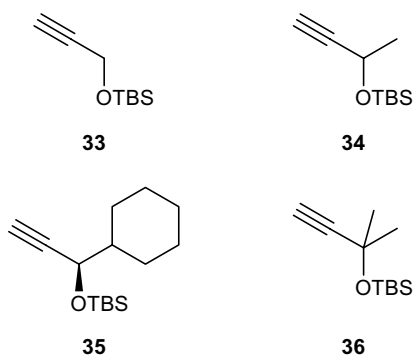
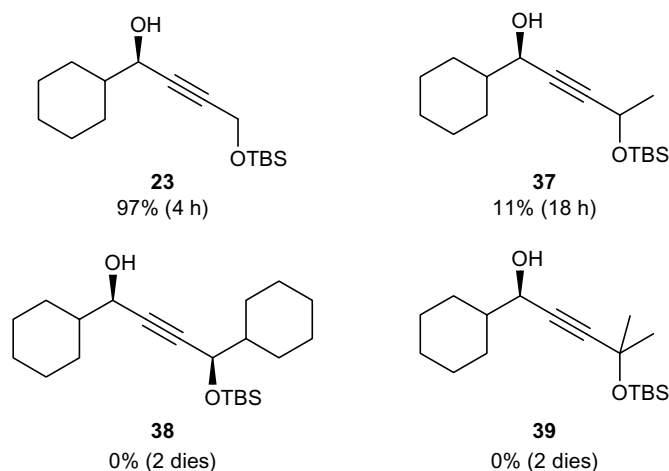


Figura 7

Els compostos **34** i **35** es van preparar fàcilment a partir dels corresponents alcohols **29** i (*R*)-**25** amb clorur de *tert*-butildimetilsilil i una base. Pel que fa als compostos **33** i **36** són comercials. Els resultats de les addicions d'aquests alquins a ciclohexancarbaldehid apareixen en el següent esquema:



Esquema 28

Els resultats obtinguts són prou significatius. Indiquen que la ramificació en el carboni veí al triple enllaç, dificulta la reacció fins al punt que quan la ramificació és ciclohexil (compost **35**) o un grup *gem*-dimetil (compost **36**) no s'aïlla gens d'adducte després de dos dies de reacció. En canvi, l'obtenció de **23** no presentà cap problema.

En els compostos **34**, **35** i **36** de la Figura 7, no podem atribuir la poca reactivitat a la coordinació de l'oxigen al zinc, ja que el grup TBS no afavoreix aquesta coordinació en cap dels casos. Cal pensar que per l'alquínol **33** la reacció avança perquè el zinc es pot aproximar al triple enllaç sense gaire problemes. Però a mesura que augmenta l'impediment en el carboni veí al triple enllaç, l'aproximació al complex de zinc és més difícil, degut també al fet que el grup protector de l'hidroxil és força voluminos.

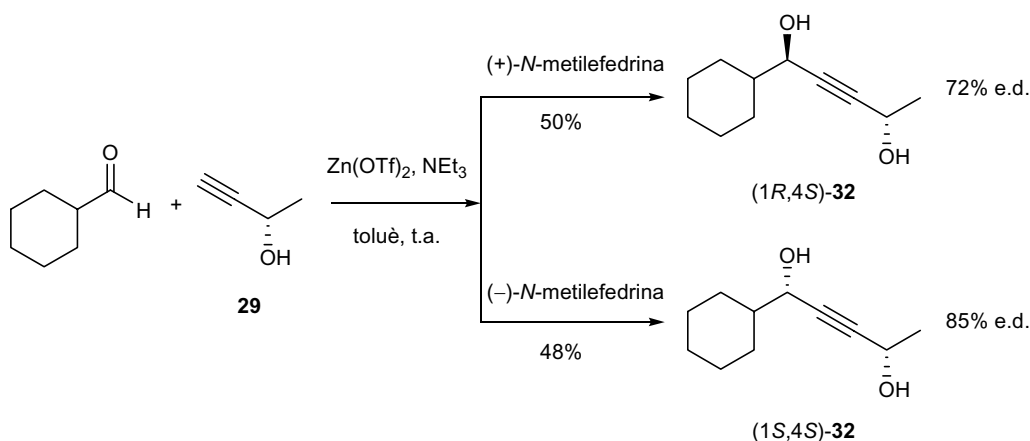
Podem concloure, doncs, que convé que el grup hidroxil no es pugui coordinar fàcilment a l'àtom de zinc. Si l'àtom de carboni al qual està unit l'hidroxil és terciari, aquest podrà estar lliure. Si es tracta, en canvi, d'un alcohol primari o secundari poc impedit, cal que estigui protegit. D'altra banda, sembla que el triple enllaç ha d'ésser accessible per a coordinar-se amb el zinc, per la qual cosa un carboni veí amb molt impediment, com ara en **35** o **36**, inhibeix el procés.

1.3.3. Importància de la configuració del 3-butin-2-ol en la seva addició a ciclohexancarbaldehid.

Un altre aspecte a considerar és la configuració de l'estereocentre quan s'empra un alquínol quiral. Si emprem una mescla racèmica, els dos enantiòmers presents poden reaccionar a velocitats diferents en les condicions emprades. En efecte, en formar-se un complex de zinc amb la (+)-*N*-metilefedrina, es crea un entorn quiral en l'àtom de zinc al qual es coordina l'alquí també quiral. Així doncs, es formen dos alquils de zinc

diastereomèrics, un dels quals pot conduir a un estat de transició favorable a l'addició de l'aldehid, mentre que l'altre condueixi a un estat de transició diastereomèric amb l'anterior, de major energia, que faci que la reacció no avanci o ho faci més lentament. És a dir, un dels enantiòmers reacciona (cas *matched*) mentre que l'altre no ho fa o ho fa més lentament (cas *mismatched*). Aquest efecte de resolució cinètica podria haver estat present en alguna reacció anterior.

La millor forma d'estudiar el problema és dur a terme per separat dues addicions amb un monoalcohol enantiomèricament pur: una d'elles amb la (+)-*N*-metilefedrina, i l'altre amb la (-)-*N*-metilefedrina en condicions semblants, de tal manera que si hi ha una diferència notable de velocitats, caldrà atribuir-la a la diferència en la configuració del reactiu i de l'additiu quiral. Nosaltres vàrem emprar l'(*S*)-3-butin-2-ol (*S*-**29**), en les següents reaccions:

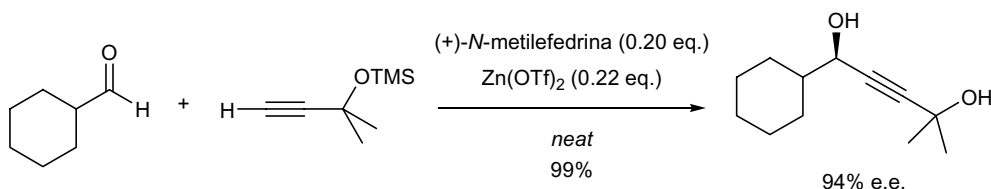


Esquema 29

Com es mostra en l'Esquema 29, en efectuar l'addició de l'(*S*)-3-butin-2-ol al ciclohexancarbaldehid en presència de (+)-*N*-metilefedrina, vàrem obtenir l'(*1R,4S*)-1-ciclohexil-2-pentin-1,4-diol, (*1R,4S*)-**32** (50%, 72% d'e.d.). En una addició paral·lela amb la (-)-*N*-metilefedrina vàrem obtenir l'(*1S,4S*)-1-ciclohexil-2-pentin-1,4-diol, (*1S,4S*)-**32** (48%, 85% d'e.d.). La puresa estereoquímica es va determinar a partir dels diesters de Mosher corresponents. Per tant, havíem obtingut els dos diastereòmers de **32** amb rendiments semblants i temps de reacció similars i en conseqüència podem afirmar que no hi havia hagut una resolució cinètica marcada, tot i que veiem que en el cas de la (-)-*N*-metilefedrina obteníem el producte amb una puresa estereoquímica més elevada (cas *matched*). D'altra banda els rendiments de l'ordre del 50% obtinguts, millors que el 24% que descriu la Taula 2 per l'alcohol racèmic, ho vam atribuir a una millor homogenització de les mesclades de reaccions de l'Esquema 29.

1.3.4. Efecte de la temperatura i l'absència de dissolvent.

En els treballs del grup de Carreira,^{8c} es considera la possibilitat de fer aquestes addicions emprant quantitats catalítiques de triflat de zinc i *N*-metilefedrina. En aquests casos cal escalfar sense dissolvent (“*neat*”) a uns 60 °C. Un dels exemples citats apareix en l'Esquema 30.

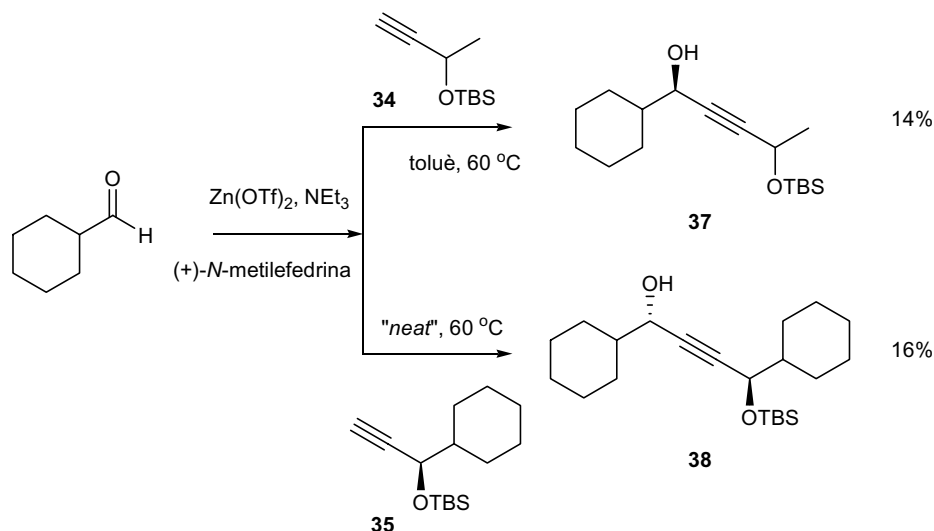


Esquema 30

Segons els autors, un dels principals avantatges de dur a terme la reacció sense dissolvent era que la reacció no requeria les dues hores prèvies d'agitació del triflat, el lligand i la base per a formar el complex actiu. A més, un cop acabada la reacció es podia fer la transferència directa del cru a una columna de gel de sílice per tal d'obtenir el producte desitjat per cromatografia.

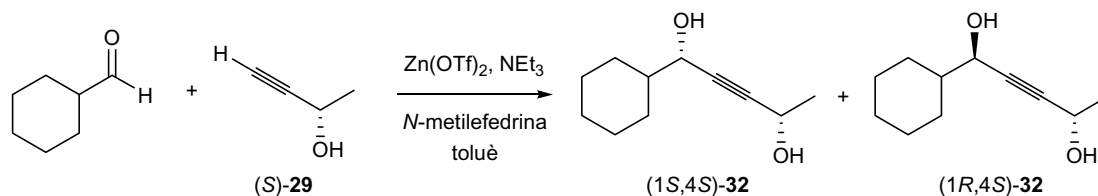
Nosaltres ens vàrem plantejar efectuar les addicions a 60 °C en toluè però amb quantitats estequiomètriques de triflat de zinc i *N*-metilefedrina per a aquells casos en què a temperatura ambient no havia funcionat. Així, en l'addició de l'èter de *tert*-butildimetilsilil del 3-butin-2-ol, **34**, amb ciclohexancarbaldehid, partíem del precedent poc encoratjador de que la reacció realitzada a temperatura ambient obteníem el diol desitjat amb només un 11% de rendiment després de 18 h (vegeu 1.3.2.).

A la pràctica no es van millorar gaire els resultats, ja que després de 2 dies d'agitació el rendiment fou del 14%. Una cosa semblant tingué lloc amb el compost **35**: després de 2 dies de reacció escalfant a 60 °C i sense dissolvent s'obtingué, un cop purificat, un 16% de producte, mentre que a temperatura ambient l'alquí no reaccionava (Esquema 31). Per tant, l'escalfament moderat no produïa en aquests casos millores significatives.



Esquema 31

Però el cas que vàrem estudiar amb més deteniment va ser l'addició de l'(*S*)-3-butin-2-ol, (*S*)-**29**, al ciclohexancarbaldehid ja que havíem obtingut rendiments de l'ordre del 50% en dissolució i a temperatura ambient, un resultat que podia ser susceptible de millora. Així doncs, vàrem optimitzar l'obtenció de (*1R,4S*)-**32** i del diastereoisòmer (*1S,4S*)-**32** modificant la temperatura, la presència o no de dissolvent i la *N*-metilefedrina emprada. En la Taula 3 es recullen els resultats.



Entrada	Condicions	<i>N</i> -Metilefedrina	Rdt	(<i>S,S</i>)/(<i>R,S</i>)
1	t.a.	(+)	50%	14:86
2	t.a.	(-)	48%	93:7
3	60 °C	(+)	99%	17:83
4	60 °C	(-)	82%	95:5
5	"neat", 60 °C	(-)	65%	-
6	100 °C	(+)	27%	-

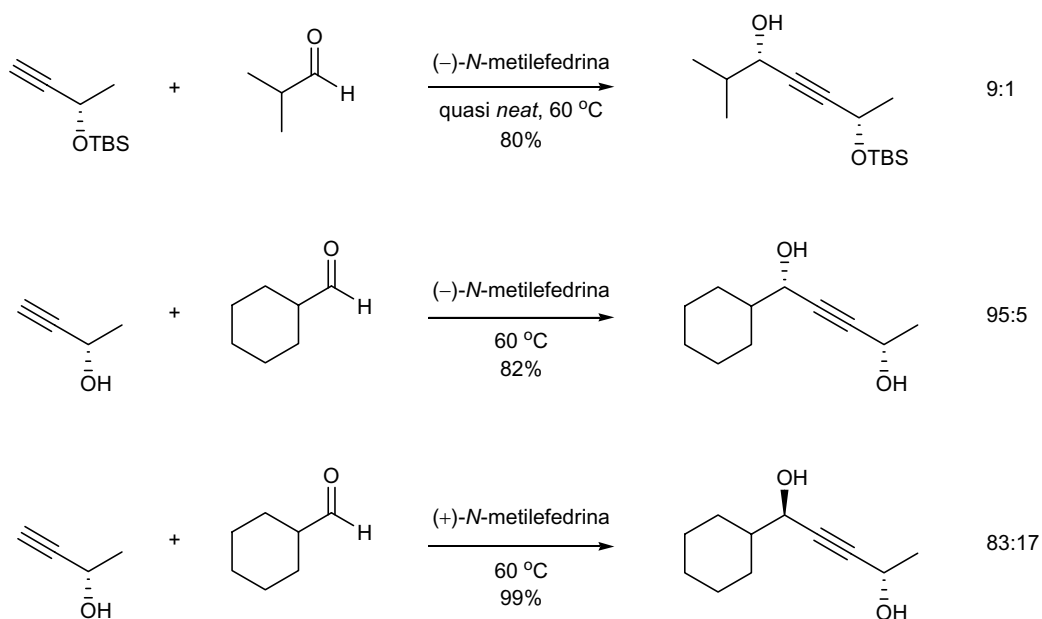
Taula 3

Les millors condicions que vàrem trobar van ser escalfant amb toluè a 60 °C (entrada 3), on, en usar la (+)-*N*-metilefedrina el rendiment fou pràcticament quantitatiu

tot i que la relació diastereomèrica (17:83), no va resultar molt diferent (14:86) de la trobada a temperatura ambient (entrada 1). A 100 °C (entrada 6), vàrem obtenir un rendiment poc satisfactori degut a la formació de subproductes, que detectàvem per CCF.

En treballar amb la (-)-*N*-metilefedrina a 60 °C (entrada 4), vam observar també un augment en el rendiment i una selectivitat de l'ordre de l'observada a temperatura ambient (entrada 2). No es va arribar a provar la reacció amb la (-)-*N*-metilefedrina a 100 °C. En fer la reacció sense toluè (entrada 5), al cap de 3 h semblava aturada, tot i que encara es veia material de partida per CCF. Després del tractament habitual es va obtenir el producte amb un rendiment moderat (65%), i ja no es va determinar la proporció d'estereoisòmers.

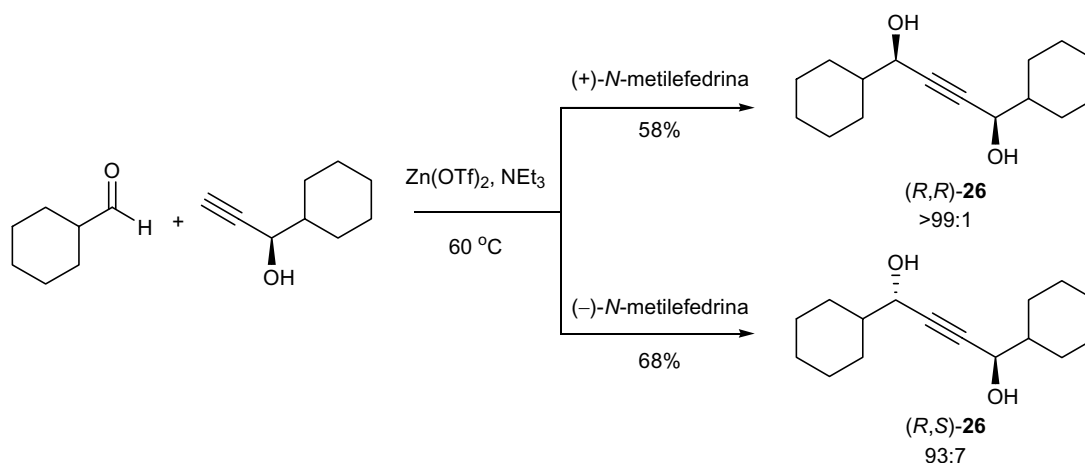
En resum, es pot concloure que per a alquins amb l'alcohol lliure, les millors condicions que hem trobat han estat escalfant a 60 °C i en dissolucions ~ 0.5 M en toluè. També tornem a constatar que la combinació de l'alcohol propargílic *S* i la (-)-*N*-metilefedrina potencia la formació d'un nou estereocentre *S*: es tracta del cas *matched*. En canvi, amb la (+)-*N*-metilefedrina, s'obté la configuració *R* del nou estereocentre, però amb menor eficàcia (cas *mismatched*). També com a resum en l'Esquema 32 es mostren els millors resultats obtinguts amb l'(*S*)-3-butin-2-ol.



Esquema 32

Per últim es va ampliar aquest estudi a la utilització de l'(*R*)-1-ciclohexil-2-propin-1-ol, que havíem obtingut prèviament en l'apartat 1.2. Basant-nos en els resultats obtinguts per al 3-butin-2-ol, portàrem a terme les reaccions a 60 °C. Prevèiem que,

depenent de la *N*-metilefedrina que emprem, obtindríem majoritàriament el diol (*R,R*)-**26** o bé *meso*-**26**.



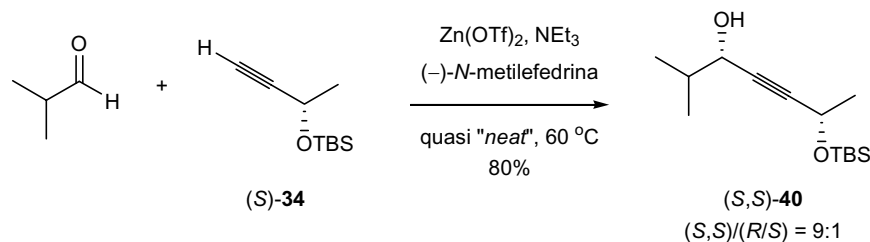
Esquema 33

Com es pot veure en l'Esquema 33, les nostres previsions es compliren. Un cop més, la combinació de l'alcohol propargílic *R* amb l'efedrina dextrògira potencia (en aquest cas de forma molt eficaç) la formació d'un nou estereocentre *R*: és el cas *matched*. Òbviament, la combinació de l'alcohol *S* i l'efedrina levògira potenciaria la formació d'un nou estereocentre *S*. Al cap d'unes hores les reaccions semblaven aturar-se i l'addició de 0.2 equivalents extres d'aldehid no milloraven el resultat.

La puresa estereoquímica dels compostos es va determinar a través de l'RMN de ^{19}F del seu ester de Mosher, tot comparant-lo amb l'ester de Mosher d'una mostra de mescla d'estereoisòmers de la qual disposàvem.

Finalment, doncs, havíem aconseguit una via d'obtenció de l'1,4-diciclohexil-2-butin-1,4-diol quiral o *meso* amb uns resultats raonablement bons i amb un estalvi molt important del número d'etapes requerides.

Amb tot, cal dir que amb posterioritat a aquest estudi d'optimització, en el nostre grup es va trobar que quan es feia la reacció amb alguns alcohols propargílics protegits en presència de molt poc toluè ($\sim 0.25\text{ mL/mmol}$ alquí), obteníem millors resultats. Era molt important però que la mescla prèvia a l'addició de l'aldehid fos homogènia, en cas contrari els resultats no eren reproduïbles. En concret, una reacció amb l'alquí (*S*)-**34**, isobutiraldehid i (-)-*N*-metilefedrina en aquestes condicions forní l'(*S,S*)-**40** amb un 83% de rendiment i un e.d. del 80%, determinat a partir del corresponent ester de Mosher per RMN de ^{19}F .



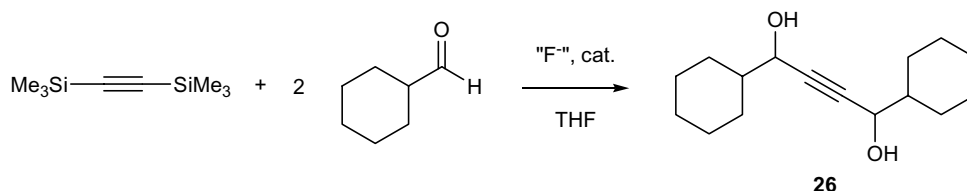
Esquema 34

1.4. INTENTS D'OBTENCIÓ DIRECTA DE 2-ALQUIN-1,4-DIOLS.

1.4.1. Obtenció no estereoselectiva.

Fins ara hem descrit l'obtenció d'1,4-diols propargílics en base a una estratègia seqüencial, segons la qual després d'una primera addició estereoselectiva de trimetilsililacetilè a un aldehyd, l'alquínol resultant, prèviament desililat, s'intentava addicionar a un segon equivalent d'aldehyd.

Al 1996, Teresa Loscertales,²² i Marta López,^{3b} en el nostre grup d'investigació, havien estudiat la possibilitat de fer aquest procés en un únic matràs de reacció de forma no estereoselectiva sense necessitat d'aïllar l'intermedi, tot partint d'un equivalent sintètic de l'anió diacetilur: el bistrimetilsililacetilè, dos equivalents de ciclohexancarbaldehyd i una quantitat catalítica de fluorur de tetrabutilamoni.

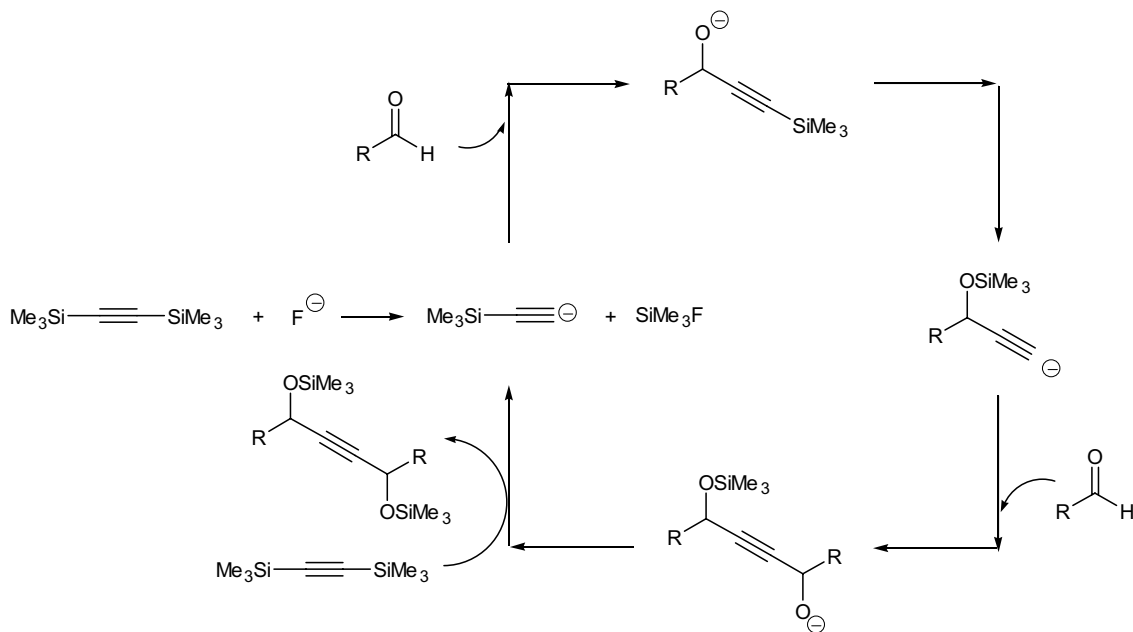


Esquema 35

Val a dir que fou condició indispensable treballar en condicions anhidres ja que els acetilurs intermedis són bàsics i tindran, per tant, molta tendència a protonar-se quedant així aturada la reacció. Els millors resultats els va obtenir en treballar en THF a 0 °C i com a font de fluorur utilitzant un 5% de fluorur de tetrabutilamoni (TBAF) sec. S'obtenia així el producte desitjat, **26**, amb un ~ 50% de rendiment, juntament amb un ~ 20% del producte de monoaddició **25**, després del tractament amb AcOH i H₂O. El mecanisme que es proposa es basa, resumidament, en el cicle catalític que es mostra en l'Esquema 36.

Aquest mètode presenta importants limitacions: només permetia d'obtenir diols simètrics, amb aldehyds que no siguin fàcilment enolitzables i era molt dependent del

grau d'hidratació del fluorur utilitzat tot conduint a resultats erràtics. En el marc del present treball vam revisar aquesta reacció, per tal de fer-la més reproducible i general. Es van provar diferents condicions de reacció i altres fonts de fluorur. També es va intentar una variant estereoselectiva.



Esquema 36

Una de les possibilitats que semblava més prometedora va ser l'ús del trifenildifluorosilicat de tetrabutilamoní (TBAF), **41**, que és un sòlid anhidre comercial, no higroscòpic i soluble en la majoria dels dissolvents orgànics (THF, toluè, acetonitril). Les seves solucions són significativament menys bàsiques que les corresponents amb TBAF i, per tant, aquest semblava més compatible amb els al·lèls enolitzables.²³

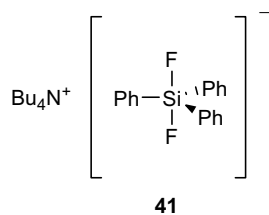


Figura 8

Tanmateix, es va estudiar l'efecte d'una addició lenta de l'al·lèl, així com el de la temperatura (0 °C o -20 °C) i el dissolvent (THF i CH_2Cl_2). L'al·lèl era l'últim reactiu que s'afegia al matràs de reacció per tal de minimitzar la possible enolització. En la següent Taula es recullen els resultats que vàrem obtenir.

Entrada	Eq. Aldehyd (t addició)	Cat.	Condicions	Monoalcohol (%)	Diol (%)
1	2.5 eq. (5 min)	TBAT 5%	THF, 0 °C, 16 h	13	30
2	2.1 eq. (1 h)	TBAT 5%	THF, 0 °C, 16 h	72	29
3	2.1 eq. (5 min)	TBAT 5%	THF, -20 °C, 45 min	36	–
4	2.1 eq. (5 min)	TBAT 5%	CH ₂ Cl ₂ , -20 °C, 6 h	–	–
5	2.1 eq. (5 min)	TBAF SiO ₂ 5%	THF, -20 °C, 3 h	–	–
6	2.1 eq. (5 min)	TBAF 5%	THF, -20 °C, 3 h	72	26
7	2.1 eq. (5 min)	EtOK 5%	THF, -20 °C, 4.5 h	–	–
8	2.1 eq. (5 min)	EtOK 20%	THF, -20 °C, 4 h	–	–

Taula 4

Com es pot deduir de la Taula anterior en cap cas vàrem assolir els millors resultats descrits. En canvi, es van revelar inadequades algunes possibilitats, com ara la utilització del TBAF en suport de SiO₂ (entrada 5) o bé l'etòxid de potassi (entrada 7 i 8). A més, es va descartar la possibilitat d'efectuar la reacció en CH₂Cl₂.

Es pot comprovar que les millors condicions assajades van ser amb TBAT a 0 °C, o amb TBAF a -20 °C. En tots dos casos aconseguíem sintetitzar el producte amb rendiments similars. Un altre resultat destacat és que en addicionar l'aldehyd al llarg d'una hora amb l'ajut d'una bomba peristàltica (entrada 2), el rendiment del producte de monoaddició augmentava considerablement, però la proporció de **26** romanía invariable.

En una altra sèrie d'experiments, vam preparar una mescla de bistrimetilsililacetilè i ciclohexancarbaldehyd a la que posteriorment es va afegir TBAF prèviament assecat 12 h en l'estufa de buit a 40 °C en presència de P₂O₅.²⁴ Els resultats que vam obtenir es mostren en la Taula següent:

Entrada	Condicions	25 (%)	26 (%)
1	-78 °C, 3 h	-	-
2	-45 °C, 6 h	-	-
3	-20 °C, 1 h	43	42
4	t.a., 3 h	41	22

Taula 5

Es pot veure que les millors condicions tornaven a ser a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ i s'obtenia el producte desitjat, **26**, amb un 42%. Qualsevol intent de dur a terme la reacció a menor temperatura va resultar negatiu. En definitiva, el millor resultat va ser el corresponent a l'entrada 3 de la Taula 5, una mica inferior al millor rendiment obtingut amb anterioritat al grup.

1.4.2. Intents d'obtenció estereoselectiva.

També vàrem pensar en dur a terme la reacció anterior en presència de triflat de zinc i (+)-*N*-metilefedrina per tal de veure si obteníem el diol amb una certa estereoselectivitat.

Una de les primeres qüestions que ens vam plantejar va ser si fèiem servir o no trietilamina. En un principi, semblava lògic no fer-ho, ja que en aquest cas no s'ha d'arrencar cap protó de l'alquí per generar l'acetilur. Però també calia tenir en compte que, en el cicle catalític representat en l'Esquema 19, apareix l'eliminació d'àcid triflic (en forma de triflat de trietilamoni quan hi ha trietilamina en el medi) que pot requerir la presència d'una base. Per últim, érem conscients que estàvem intentant quelcom amb molt poca probabilitat d'èxit ja que recordem que en el medi de reacció tenim fluorurs en quantitats catalítiques i un metall: el zinc. Per tant, resulta força probable que el fluorur es coordini al zinc, capturant d'aquesta manera el metall i impeding l'evolució de la reacció.

Amb tot, es va provar primer la reacció de bistrimetilsililacetilè, triflat de zinc i (+)-*N*-metilefedrina amb una mica de TBAF en toluè i sense emprar trietilamina. Després de 2 h d'agitació no s'observà cap avanç en la reacció. En intentar la reacció en THF, passades 2 h s'addicionaren 2 equivalents de trietilamina però la reacció no va avançar tampoc. Es va procedir de la mateixa manera treballant, però, amb CH_2Cl_2 ; els

resultats varen ser també negatius. Finalment es provà de fer la reacció en CH_2Cl_2 però afegint la trietilamina des de l'inici. La reacció tampoc no presentà cap mena d'avanç.

L'última possibilitat que vàrem intentar per a les diaddicions *one-pot* va sorgir quan intentàvem sintetitzar l'alcohol **25** i el vam obtenir acompanyat del diol corresponent però només amb un 9% (vegeu Esquema 23). Es van fer dos intents buscant d'augmentar aquest percentatge de doble addició.

En un primer experiment es va escalfar una mescla de triflat de zinc, (+)-*N*-metilefedrina, etiniltrimetilsilà i ciclohexancarbaldehid en toluè a 50 °C. Al cap de quatre hores es va observar l'estancament de la reacció. Tot seguit es va afegir un segon equivalent de ciclohexancarbaldehid i s'escalfà a 70 °C. Al cap de 2 dies no s'observà cap mena d'avanç. S'escalfà llavors a 90 °C durant 18 h més, s'aturà la reacció i s'aconseguí aïllar l'(*R*)-1-ciclohexil-2-propin-1-ol en un 33% de rendiment. És a dir, que en aquest cas no s'aconseguia la segona addició.

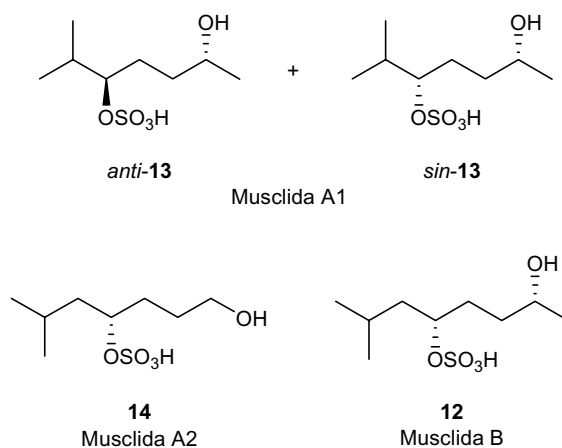
En un altre experiment a 50 °C, al cap de quatre hores s'afegí un segon equivalent de ciclohexancarbaldehid i de trietilamina tot escalfant seguidament a 70 °C. En aquest cas, es va veure, fent el seguiment per CCF, que la taca principal del cru de reacció corresponia al producte de monoaddició sense dessililar i fent el corresponent *workup* aquós es corroborà la seva estructura com l'(*R*)-1-ciclohexil-3-trimetilsilil-2-propin-1-ol, amb un 69% de rendiment. Una altra taca minoritària del cru de reacció corresponia a només un 4% del diol desitjat.

En resum, es pot concloure que pel que fa referència a la síntesi estereoselectiva directa dels 2-alquin-1,4-diols no hem tingut èxit en el nombre limitat de proves que hem assajat.

CAPÍTOL 2: SÍNTESI ESTEREOSELECTIVA DE LES MUSCLIDES.

2.1. INTRODUCCIÓ I PRECEDENTS.

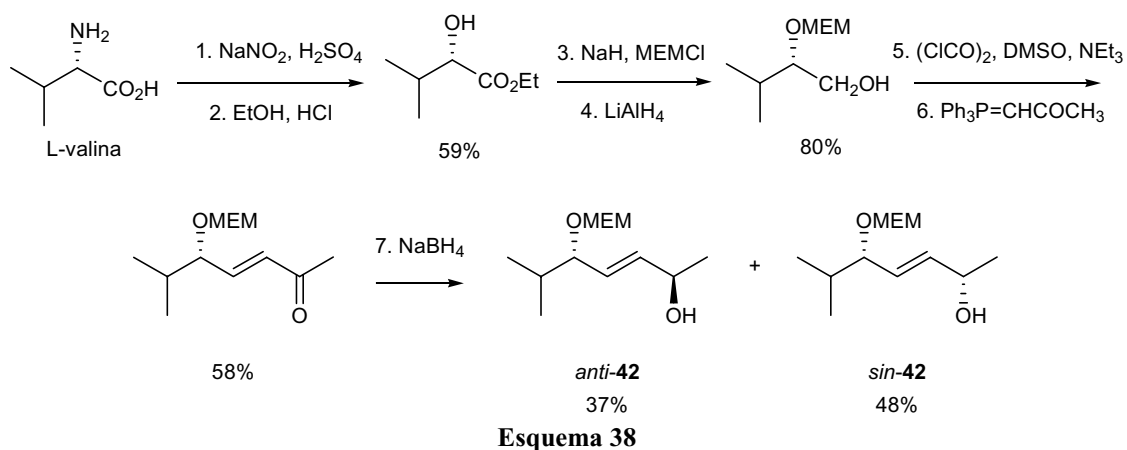
Les musclides són sulfats d'1,4-diols saturats (Esquema 37) amb activitat cardiotònica que es troben en el mesc i que són responsables de la seva utilització en certes medicines tradicionals xineses molt populars.²⁵ També s'usen en les reanimacions com a agents que reactiven el flux sanguini i en la inducció del part. Hi ha estudis farmacològics que indiquen que les musclides actuen, a més, com a agents sedants, antiinflamatoris i β -adrenèrgics. Mentre que la musclida A1 és una mescla de dos diastereoisòmers, *anti-13* i *sin-13*, les musclides A2 i B són compostos estereopurs.



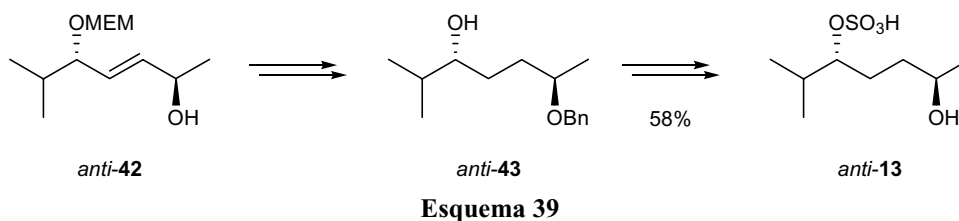
Esquema 37

Tot i que les musclides resulten complicades d'aïllar de la seva font natural, només hi ha publicada una síntesi no gaire eficaç, però que va servir a Kikuchi i *col.*²⁶ per a confirmar l'estereoquímica d'aquests compostos. Així, la síntesi proposada per a la musclida A1, **13**, consta de 12 etapes. Per tal d'accedir a ambdós epímers, els autors descriuen una seqüència sintètica idèntica a partir de la valina (*anti-13* a partir de la L-valina; i *sin-13*, de la D-valina), de tal manera que els intermedis en les síntesis són totalment anàlegs (vegeu Esquema 38). Com es mostra en l'Esquema, el segon estereocentre es forma per reducció amb NaBH₄ d'una metilcetona insaturada tot conduint a una mescla de dos diastereoisòmers, **42**, separables per cromatografia en columna. Com és previsible, aquesta reducció no resulta gaire estereoselectiva ja que condueix a una mescla 1.3 a 1 de diastereoisòmers.

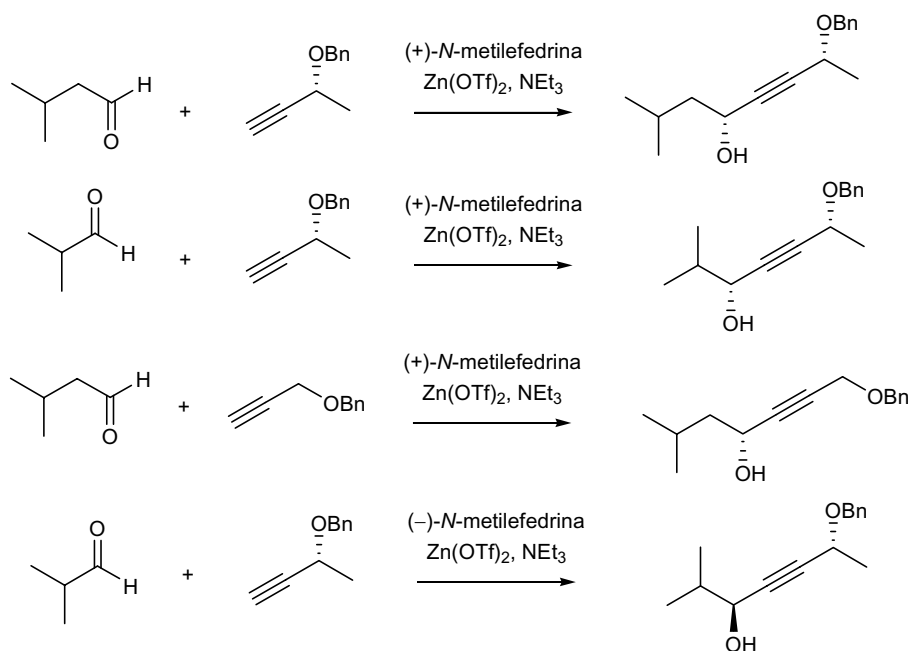
A partir d'aquí el diastereoisòmer minoritari *anti-42* es transformà fàcilment en el diol monoprotegit *anti-43*. La sulfonació posterior amb ClSO₃H i la desprotecció del grup benzil condueix al sulfat desitjat *anti-13* en un 58% de rendiment.



En resum, la síntesi descrita del compost *anti-13* té lloc amb un rendiment global del 4% en 12 etapes. De manera molt similar i partint de la D-valina els autors descriuen l'obtenció de *sin-13* amb un 7% de rendiment global.



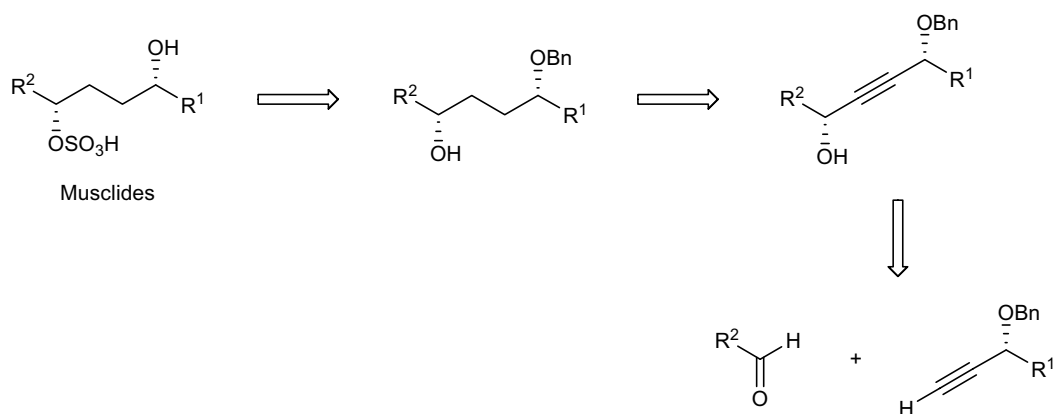
Un cop havíem acumulat experiència en la reacció d'addició d'alquínols (quirals o no) a aldehids mitjançant la reacció de Carreira, vàrem voler-la aplicar a l'obtenció dels precursors de les diferents musclides naturals.²⁷ Ens proposàrem millorar els rendiments globals en l'obtenció dels dos epímers de **13** en un número menor d'etapes, tot emprant la reacció d'addició d'acetilurs de zinc quirals estudiada al capítol anterior. Així doncs, per a la síntesi dels quatre compostos precursors de les musclides naturals, vàrem plantejar les quatre addicions que apareixen en l'Esquema 40. Els compostos així obtinguts en una única etapa ja presenten l'esquelet carbonat i l'estereoquímica present en les musclides, en les que es poden transformar per simple hidrogenació del triple enllaç, i manipulació de grups funcionals.



Esquema 40

2.2. ADDICIONS D'ACETILURS DE ZINC APLICADES A L'OBTENCIÓ DE MUSCLIDES.

Atès que dels dos grups hidroxils presents en les musclides un està en forma de sulfat i l'altre lliure, ens va semblar millor addicionar l'alquínol protegit com a èter benzílic per a poder distingir-los més fàcilment (Esquema 41):

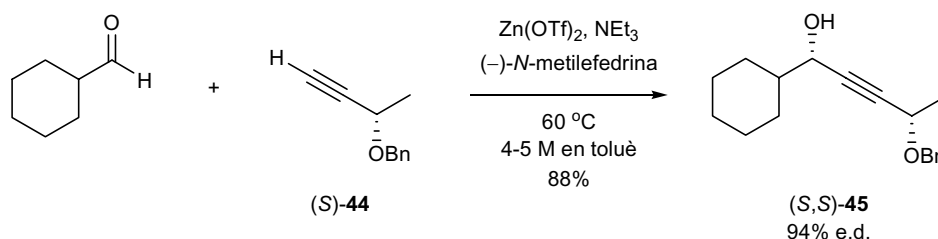


Esquema 41

La reacció clau consistia en una addició d'un alquínol protegit amb benzil sobre un aldehyd. Recordem que en les proves descrites en el primer Capítol s'obtenien bons resultats quan el grup hidroxil de l'alquí estava protegit en forma d'èter de silici en

treballar sense dissolvent o en concentracions altes a 60 °C. Per tant, amb un substrat com **44**, on tenim l'hidroxil protegit amb Bn, caldria veure quines eren les millors condicions de reacció. Les proves es feren sobre el ciclohexancarbaldehid.

Així doncs, una mostra de l'(*S*)-3-butin-2-ol comercial es va protegir en forma d'èter benzílic²⁸ (88%) i l'(*S*)-3-benziloxi-1-butí obtingut, (*S*)-**44**, es va emprar en les proves d'addició estereoselectives. En la primera prova es va emprar una dissolució ~ 0.5 M en toluè d'alquinol benzilat a 60 °C. Després de dos dies, vàrem obtenir només un 24 % del compost desitjat **45** amb un 93 % d'e.d. En una segona prova sense dissolvent i a 60 °C vam millorar el rendiment fins a un 69 %, malgrat que el producte mostrava un 88 % d'e.d. Per últim, les millors condicions van ser en dur a terme la reacció com a solució concentrada (4-5 M) obtenint-se el producte d'addició **45** amb un rendiment molt satisfactori del 88 % i un e.d. del 94 % (Esquema 42). Val a dir que la puresa estereoquímica del compost (1*S*,4*S*)-**45** obtingut en aquestes proves fou determinada, com en casos anteriors, per RMN de ¹⁹F de l'ester de Mosher per comparació amb el corresponent ester de Mosher d'una mostra de l'(1*R*,4*S*)-**45**, que vàrem preparar a partir de (*S*)-**44** en condicions similars a les de Carreira amb triflat de zinc i trietilamina en acetonitril, però sense afegir l'auxiliar quirals.^{8c}

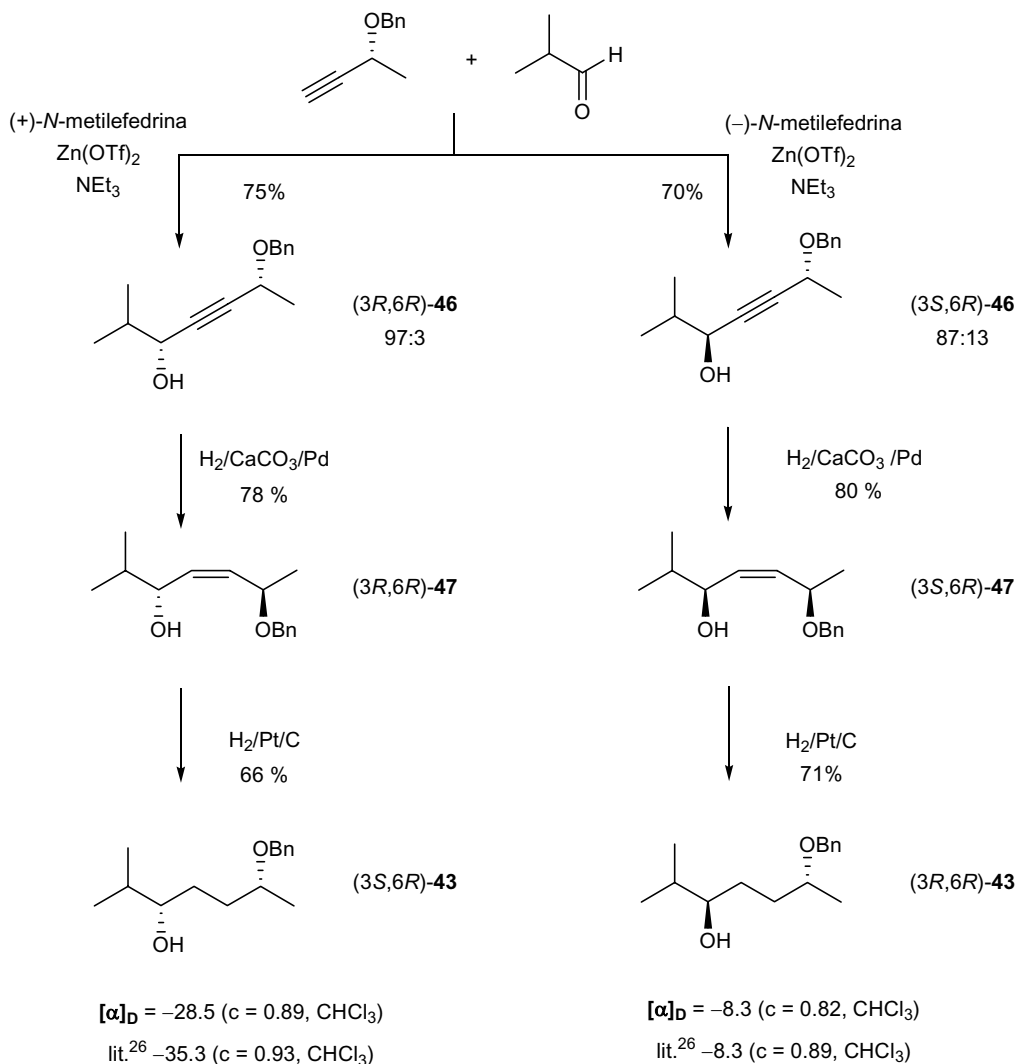


Esquema 42

Per tant, un cop més es feia palès que les reaccions d'alquinols protegits en presència de molt poc toluè presenten clars avantatges, ja que donen millors resultats i en general són més reproduïbles que les realitzades sense dissolvent.

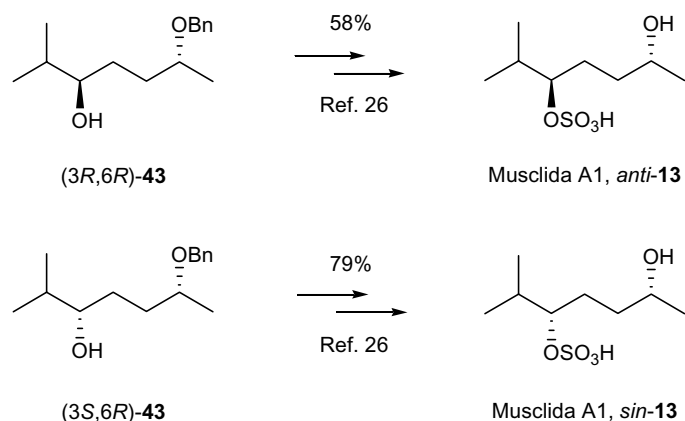
Un cop teníem clares les condicions de reacció més adients, vàrem portar a terme les addicions de l'alquinol benzilat sobre l'isobutiraldehid. Com es mostra en l'Esquema 43 i d'acord amb les nostres expectatives, vàrem obtenir bons rendiments i excessos diastereomèrics dels adductes desitjats. Cal remarcar que en usar la (+)-*N*-metilefedrina amb l'alquinol de configuració *R* s'observava una relació diastereomèrica més elevada (97:3 *sin/anti*, cas *matched*), però l'isòmer minoritari no resultà separable per cromatografia en columna. La hidrogenació parcial de la mescla de diastereoisòmers emprant el catalitzador de Lindlar conduí als compostos olefínics *Z*. Aquesta hidrogenació parcial es mostrà necessària ja que permetia separar en aquest estadi l'estereoisòmer majoritari del minoritari. Posteriorment, una hidrogenació més exhaustiva amb catalitzador de Pt de l'isòmer majoritari ens permeté d'obtenir el

compost desitjat, totalment saturat (3*S*,6*R*)-**43**. Remarquem, per tant, que una hidrogenació directa de **46** a **43** no ens hagués permès la separació de l'estereoisòmer minoritari. Paral·lelament en portar a terme la reacció però, amb la (-)-*N*-metilefedrina s'obtenia l'altre diastereoisòmer amb un bon rendiment (70%) i amb una diastereoselectivitat (87:13 *anti/sin*, cas *mismatched*) més discreta. Mitjançant un procés anàleg al que acabem de descriure es va poder obtenir el diol (3*R*,6*R*)-**43** desitjat. Els diols així obtinguts presentaven un comportament espectroscòpic i una rotació específica d'acord amb el descrit a la literatura.



Esquema 43

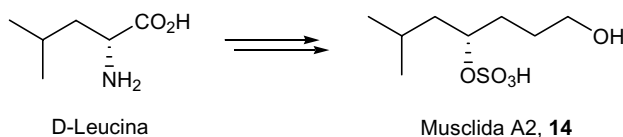
En aquest punt, només calia transformar en sulfat l'hidroxil lliure i desprotegir el grup benzil per hidrogenòlisi (Esquema 44). Com ja s'ha indicat abans, aquestes dues etapes ja havien estat descrites. Per tant el nostre treball constitueix una síntesi formal de la musculida A1.



Esquema 44

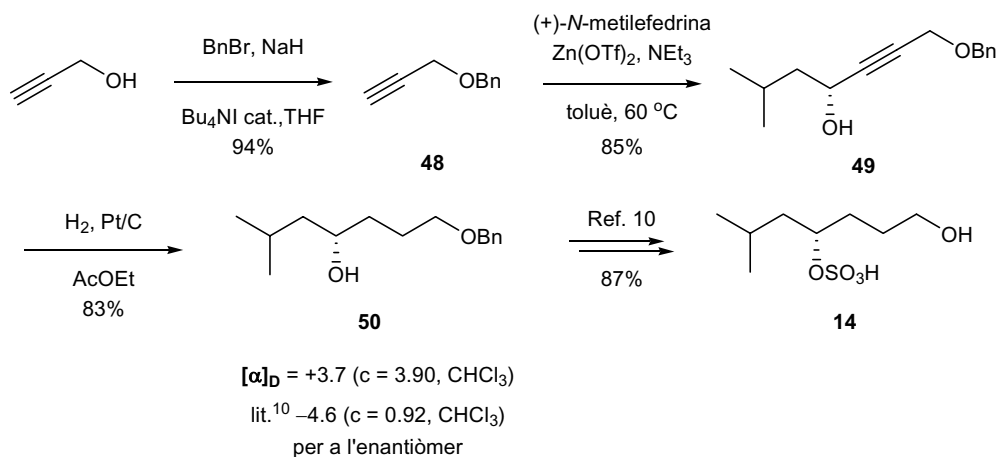
No cal dir que la nostra síntesi formal de les musclides A1 aporta una millora significativa respecte la descrita pel grup de Kikuchi. Així, hem obtingut el compost *anti*-43 amb un 35% de rendiment global (20% fins a *anti*-13), i un estalvi significatiu en el nombre d'etapes, ja que només n'efectuem quatre (a més de la sulfonació i la desbenzilació), per les dotze descrites a la bibliografia. De forma semblant hem obtingut *sin*-43 amb un rendiment del 34% (27% global si tenim en compte la sulfonació i eliminació del grup benzil), quan abans havia estat descrit un 7%.

Pel que fa a la musclida A2, 14, que presenta un únic estereocentre de configuració *S*, en l'única síntesi¹⁰ descrita no es crea l'estereocentre, sinó que es parteix directament de la D-leucina que ja conté el centre quiral, tot obtenint-se la musclida en deu etapes. El tipus de química involucrada és molt similar a l'anterior i per tant no la comentarem.



Esquema 45

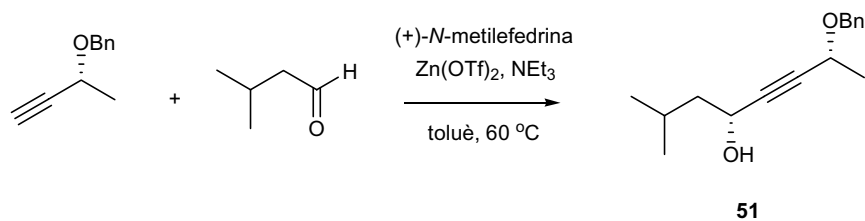
Nosaltres plantejarem una aproximació més directa a partir del 2-propin-1-ol, que es va benzilar per un procediment estàndard amb un 94% de rendiment. A continuació vàrem provar l'addició de l'èter benzílic sobre el 3-metilbutanal en presència de la (+)-*N*-metilefedrina i a 60 °C tot obtenint el producte desitjat 49, amb un 85% de rendiment i una discreta selectivitat del 82% d'e.e. En un intent posterior de millorar la selectivitat duent a terme la reacció a temperatura ambient s'obtingué només un 41% de producte en un 84% d'e.e. Finalment, es procedí a la hidrogenació total del compost per a obtenir en un 83% el compost 50, que és un precursor conegut de la musclida A2. Les dades espectroscòpiques de 50, coincidien amb les descrites a la literatura.



Esquema 46

En l'Esquema 46 es recull aquesta seqüència sintètica que representa una síntesi formal de la musclida A2 en 5 etapes amb un rendiment global del 58%, millorant àmpliament els resultats descrits a la literatura (10 etapes amb un rendiment global del 17%).

Finalment, abordarem l'obtenció de l'última de la sèrie: la musclida B. La síntesi era molt similar a les descrites per a les musclides A1 i A2. Nosaltres ens vam basar en l'addició de l'(*R*)-3-benziloxi-1-butí sobre el 3-metilbutanal:

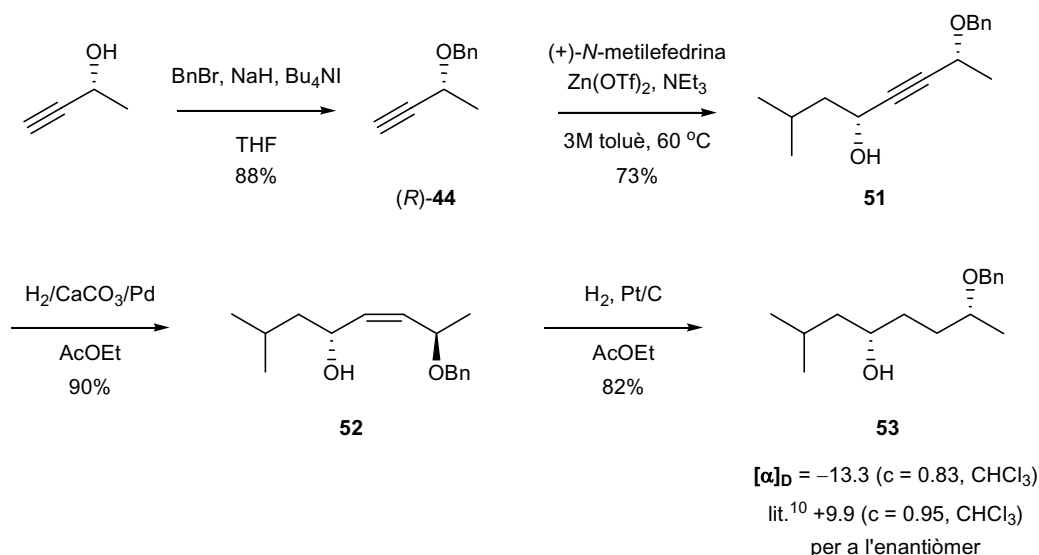


Esquema 47

La primera prova la vàrem dur a terme a temperatura ambient per tal d'intentar obtenir una bona selectivitat. Malauradament només vam obtenir el producte amb un 51% de rendiment i un decebedor 56% d'e.d. Aquesta selectivitat es va determinar, un cop més, a partir de l'RMN de ¹⁹F de l'ester de Mosher de l'adducte per comparació amb un mostra de (*4RS,7R*)-**51** obtingut a partir d'una reacció semblant a la que es mostra en l'Esquema 47 però sense auxiliar quiral.

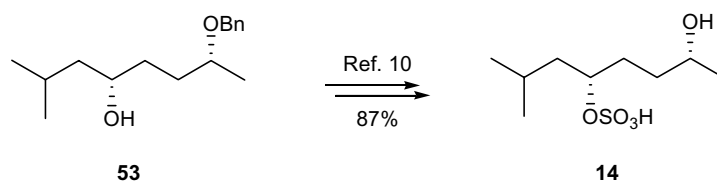
En realitzar la reacció a 60 °C amb molt poc toluè, els resultats van millorar considerablement ja que s'obtingué el producte (*4R,7R*)-**51** en un 73% de rendiment i 80% e.d. Sembla doncs, que en aquest cas, el fet que hi hagi molt poc toluè en el medi és clau i permet augmentar considerablement l'eficàcia de la reacció.

A continuació varem reduir el triple enllaç a doble enllaç *Z* amb hidrogen en presència del catalitzador de Lindlar. Tot i que la hidrogenació directa a enllaç senzill és factible, aquesta hidrogenació amb el catalitzador de Lindlar ens permeté novament, de separar l'isòmer majoritari (4*R*,7*R*) del minoritari (4*S*,7*R*) mitjançant MPLC. Un cop obteníem **52** enriquit, procedírem a la hidrogenació exhaustiva amb Pt sobre carboni tot obtenint-se en un 82% de rendiment el producte desitjat. A l'Esquema 48 es resumeixen aquests últims resultats:



En aquest cas concret es provà també la reducció del triple enllaç amb LiAlH_4 obtenint-se d'aquesta manera el doble enllaç d'estereoquímica *E*. Els dos diastereoisòmers que s'obtenien es podien separar per cromatografia MPLC tot i que amb més dificultat que en el cas dels diastereoisòmers *Z*. L'isòmer majoritari s'hidrogenà tot donant **53**.

El compost **53**, obtingut per qualsevol dels dos mètodes, presentava dades espectroscòpiques que en comparar-les a les descrites a la literatura posaven de manifest que efectivament es tractava del compost esperat. Un cop més, la transformació de **53** en la musclida B ja havia estat descrita.¹⁰



RESUM I CONCLUSIONS DE LA PART I.

En el Capítol 1 hem comprovat la utilitat de la metodologia de Carreira i *col.* en l'obtenció d'alcohols propargílics quirals enantiomèricament enriquits, per l'addició d'acetilurs de zinc a aldehids en presència de la (+) o la (-)-*N*-metilefedrina. Aquests alcohols propargílics (o els seus equivalents protegits), a la seva vegada, han demostrat ser uns precursors vàlids i en algunes ocasions altament eficaços per a obtenir 2-alquin-1,4-diols amb una estereoquímica determinada.

En general, la configuració dels nous estereocentres formats depèn de l'estereoisòmer de l'aminoalcohol emprat. La (+)-*N*-metilefedrina condueix a la configuració *R* en el nou estereocentre sense que afecti gaire l'estereoquímica present en l'alcohol propargílic. Quan aquest alcohol propargílic que s'addiciona és també *R* i s'empra la (+)-*N*-metilefedrina la selectivitat és encara millor. Per tant, en l'obtenció dels 1,4-diols de configuració (*R,R*) o (*S,S*) obtenim millors estereoselectivitats (cas *matched*) que en la dels diols (*R,S*) o (*S,R*) (cas *mismatched*).

S'ha estudiat la influència de diferents variables en el curs de la reacció, com ara la temperatura, la concentració, la possibilitat de dur a terme la reacció amb alcohols sense protegir i l'efecte de la ramificació del carboni veí al triple enllaç. En quant als aldehids, s'han utilitzat de poc propensos a l'autocondensació, com són l'isobutiraldehid i el 3-metilbutanal.

Tot i que no s'han explorat totes les combinacions possibles; s'han utilitzat un nombre limitat de models, els resultats obtinguts indiquen que:

- Les millors condicions per als alcohols propargílics no protegits, com ara **29** o **25**, són en dissolució de toluè a 60 °C.
- En canvi, pels derivats protegits és més convenient emprar dissolucions molt concentrades amb poc toluè (~4 M) o gens i escalfant a 60 °C.
- Els 1-alquin-3-ols amb substituents voluminosos en posició 3, com ara **35** o **36**, són molt poc reactius, probablement per la dificultat d'interacció entre el zinc i el triple enllaç.

Val a dir que altres membres del grup han estudiat aquestes addicions de forma paral·lela o amb posterioritat. En particular, Marta Amador va demostrar que els esters d'alquinols eren millors substrats que els èters de silici o alcohols lliures que s'han explorat en aquest treball. Aquests resultats formen part d'una primera comunicació del nostre grup sobre aquest tema.²⁹

De forma paral·lela, s'ha intentat optimitzar la síntesi d'1,4-diols propargílics simètrics (mescla d'estereoisòmers) emprant una metodologia anteriorment usada al nostre grup sense aconseguir cap millora. Tampoc no ha donat cap resultat positiu l'intent d'adaptar aquest mètode a l'obtenció estereoselectiva d'aquests diols simètrics.

En el Capítol 2 de la present Memòria s'ha aplicat la metodologia optimitzada en el capítol anterior per a sintetitzar precursors directes dels diferents components de les musclides, superant àmpliament els resultats descrits a la literatura. En concret, s'ha aconseguït la síntesi dels compostos (3*S*,6*R*)-**43** i (3*R*,6*R*)-**43**, ambdós epímers precursors dels dos components de la musclida A1 amb un 34% i un 35% de rendiment global respectivament. Pel que fa a la musclida A2, s'ha arribat al precursor **50** en un 66% de rendiment. D'igual manera, s'ha obtingut el compost **53**, precursor de la musclida B, en un 47% de rendiment global. Aquest treball representa la primera síntesi estereoselectiva d'aquests compostos i ha estat també publicada.²⁷

PART II:
ESTUDIS SINTÈTICS DE LA LACTACISTINA
BASATS EN LA SEVA SIMETRIA LATENT

LACTACISTINA: INTRODUCCIÓ I PRECEDENTS SINTÈTICS.

En la Introducció General ja s'ha comentat el nostre interès per a sintetitzar β -hidroxi α -aminoàcids d'estructura general com la que s'indica a la Figura 9 i que es troba present en productes naturals o metabòlits com les esfingofungines, la lactacistina i la miriocina. Cal recordar la presència en molts d'aquests compostos d'un estereocentre quaternari. D'entre aquests compostos va ser la lactacistina (**54**) en la que ens vam interessar inicialment. A primer cop d'ull, la lactacistina, tot i no ser un producte natural d'un elevat pes molecular (376.43 u.m.a) sí té una certa complexitat estructural i estereoquímica, ja que conté 5 estereocentres, 4 d'ells disposats de forma consecutiva. A més, un d'aquests estereocentres és un carboni quaternari que *a priori* pot presentar problemes en la seva construcció.

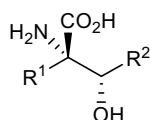
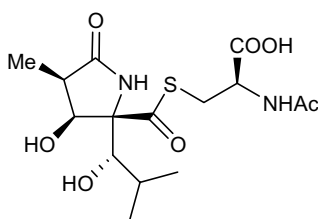


Figura 9

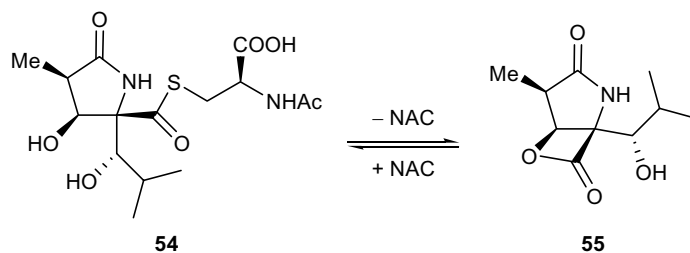
La lactacistina va ser aïllada per primera vegada per Omura i *col.* al 1991³⁰ d'un cultiu de *Streptomyces*. El seu descobriment es va produir durant un *screening* de productes naturals amb capacitat d'induir diferenciació en cèl·lules nervioses de ratolins. S'ha demostrat³¹ que la lactacistina s'uneix covalentment a la proteasoma 20S, la modifica i la inhibeix de forma irreversible. Aquesta proteasoma està relacionada amb el processament i eliminació de les proteïnes danyades o mal plegades dins la cèl·lula. S'especula sobre la possibilitat de que posseeixi activitat neurotròfica i que pugui ser útil en el tractament de l'artritis³² i l'Alzheimer.³³



54

Figura 10

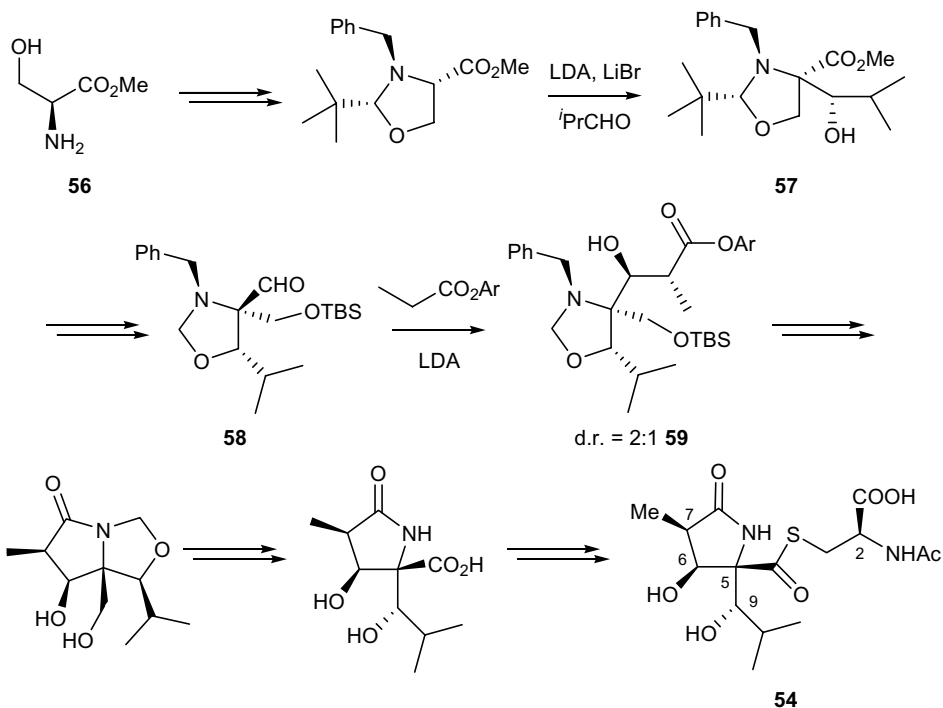
Posteriorment, es va demostrar que la lactacistina és, en realitat, un profàrmac incapaç d'entrar a la cèl·lula.^{31,34,35} Només en forma de lactona i eliminant el residu de *N*-acetilcisteïna (NAC), el compost resultant, **55**, pot travessar la membrana cel·lular. A continuació podien passar tres coses: o bé, inhibeix la proteasoma; o bé, es forma un ester de tiol amb el glutatió; o bé, s'hidrolitza amb aigua. Per tant el grup hidroxil i el tioester havien d'estar en posició relativa *cis*.



Esquema 50

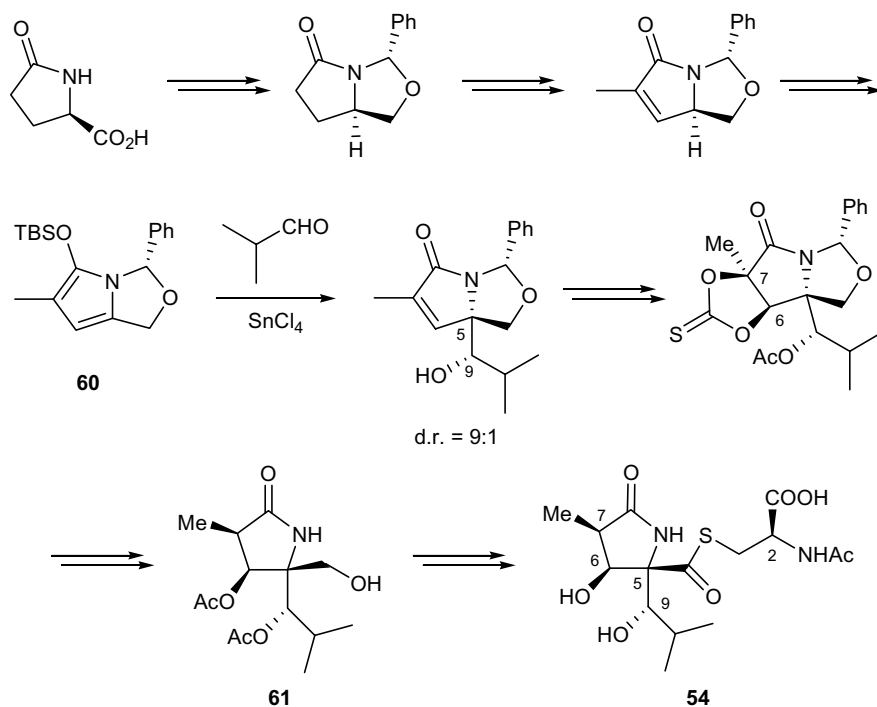
Estimulats per la seva inusual estructura, la notable activitat biològica i la escassetesa del material natural, alguns grups de recerca ja havien descrit diverses síntesis i aproximacions sintètiques quan nosaltres vam iniciar la nostra feina.³⁶

La primera síntesi descrita de la lactacistina prové del grup de Corey,^{36a} tan sols un any després del treball d'Omura. Posteriorment Corey publicà algunes millores que ja comentarem en el seu moment. En aquesta primera síntesi, dues de les etapes clau eren reaccions aldòliques. La síntesi partia de l'ester metílic de la serina, que ja contenia per tant, un estereocentre (**56**). En una etapa primerenca es formava el centre quaternari de forma estereoselectiva, compost **57**, i posteriorment es formaven dos nous estereocentres en una reacció aldòlica de propionat, això sí, amb una baixa relació diastereomèrica *anti:sin* 2:1, (producte **59**). Finalment, en una de les últimes etapes es formava l'ester del tiol quiral, obtenint els 5 estereocentres de la lactacistina, (vegeu Esquema 51).

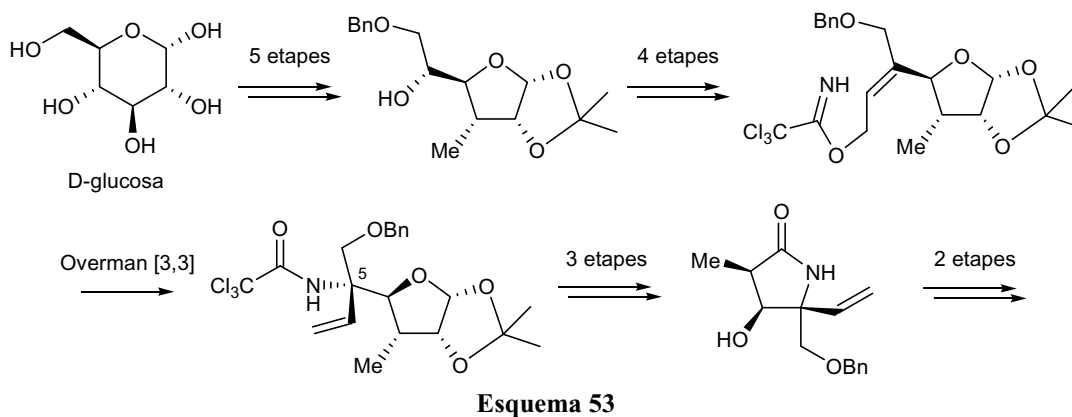


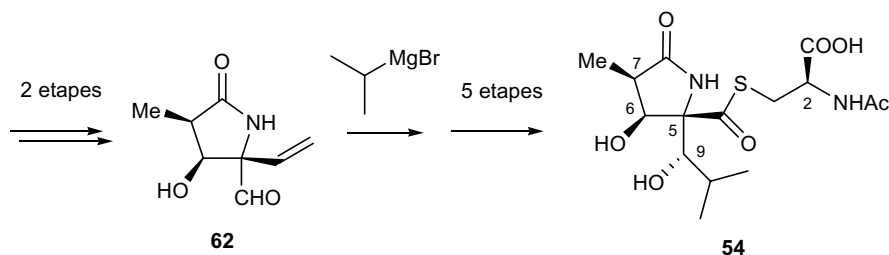
Esquema 51

Baldwin i Uno^{36c} publicaren més tard una síntesi on l'etapa clau consistia en una reacció aldòlica tipus Mukaiyama entre el derivat del pirrole **60** i l'isobutiraldehid, tot aconseguint la formació dels estereocentres C(9) i C(5) amb una diastereoselectivitat de 9 a 1. La dihidroxilació del doble enllaç resultant amb OsO₄ conduïa a la formació dels dos nous estereocentres C(6) i C(7). Finalment s'aconseguia arribar a **61** que és un precursor immediat de la lactacistina. Aquesta síntesi es troba resumida a continuació:



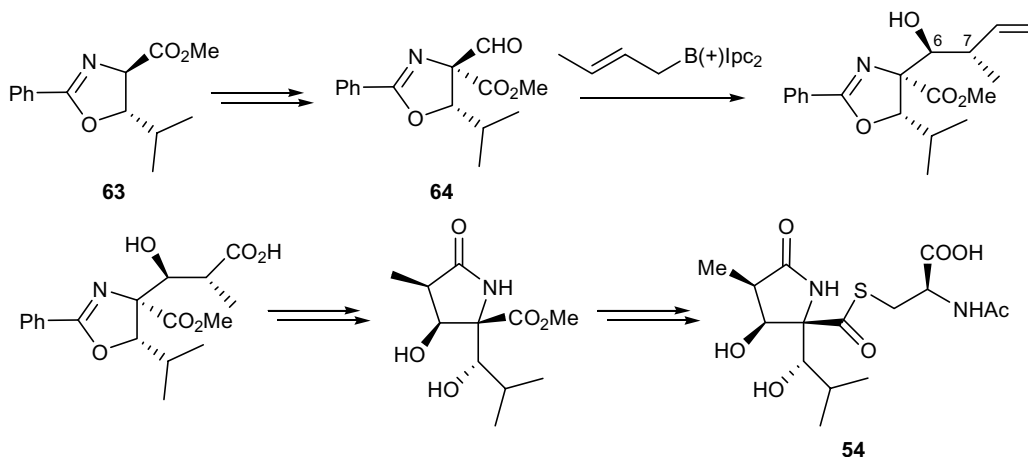
Chida i col.^{36d,e} publicaren una síntesi totalment diferent a les descrites fins aleshores, on partiren de la D-glucosa. També cal dir que dels 5 estereocentres del sucre, només un es conservava en l'estructura de la lactacistina. En aquets cas, el pas clau consistí en una reacció [3,3]-sigmatròpica d'Overman per a instal·lar l'estereocentre quaternari C5. Una etapa no ben resolta fou l'addició de bromur d'isopropilmagnesi sobre l'aldehid **62**, en la que s'aconseguí una diastereoselectivitat molt baixa (1.2 a 1) i un rendiment pobre. A continuació se'n mostra un resum de la síntesi:





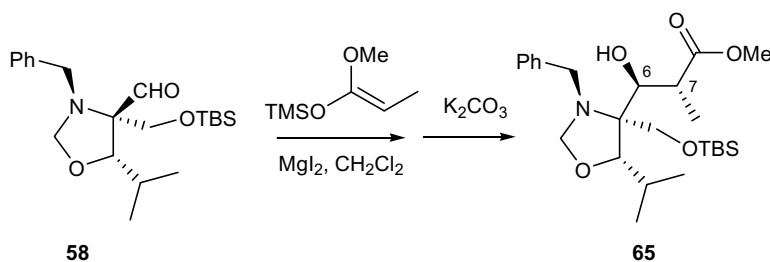
Esquema 53 (continuació)

Omura i Smith^{36f,g} publicaren una síntesi on partien d'un intermediari de reacció conegut (compost **63**). Els autors transformaven **63** en l'al·dehid quaternari **64** sobre el qual estudiaven l'etapa clau de la síntesi: una crotilboració d'al·dehid. Es van crear així simultàniament els estereocentres C(6) i C(7), en una relació diastereomèrica de 4 a 1. Finalment mitjançant transformacions no gaire diferents a les ja comentades es podia accedir a la lactacistina (vegeu Esquema 54).



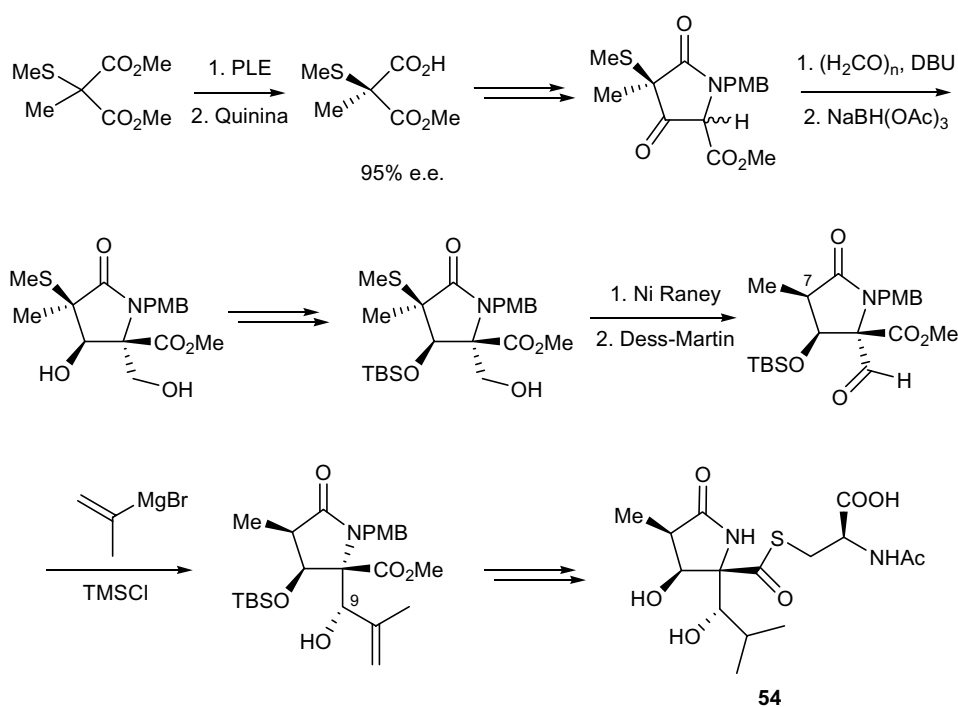
Esquema 54

Al 1998 Corey i col.^{36h} van introduir una millora en la segona reacció aldòlica de la primera síntesi que van publicar (vegeu Esquema 51). Efectivament, una addició tipus Mukaiyama sobre **58** catalitzada per MgI_2 conduïa a un control de la selectivitat força millor en el compost **65** (*anti/sin* 9:1). Els autors justificaven el resultat per la formació d'un quelat de 5 baules entre el nitrogen i l'oxigen del carbonil de **58** amb el Mg. La resta de la síntesi era molt similar.

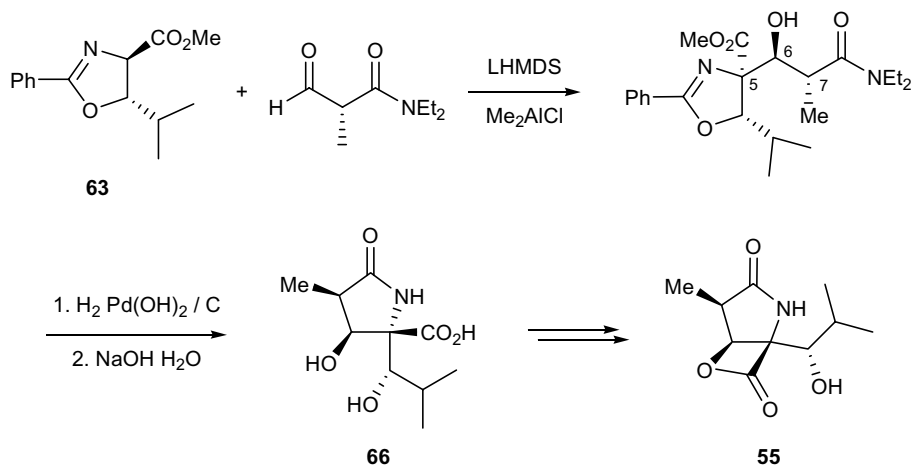


Esquema 55

En una nova aportació del grup de Corey,^{36i,j} la resolució enzimàtica d'un malonat de metil proquiral amb l'enzim PLE, seguida d'una recristal·lització en presència de la sal de quinina conduïa a un producte del 95% e.e. Aquest era el material quiral del que partia la síntesi. La formació de l'estereocentre quaternari, s'aconseguia per condensació aldòlica diastereoselectiva amb formaldehid. Per formar el darrer estereocentre, de nou un metall quelatava el substrat perquè només fos possible una única aproximació. Aquesta reacció requeria de clorur de trimetilsilil per a atrapar l'alcòxid format i evitar la retroaldòlica. En l'Esquema 56 es mostra aquesta síntesi:

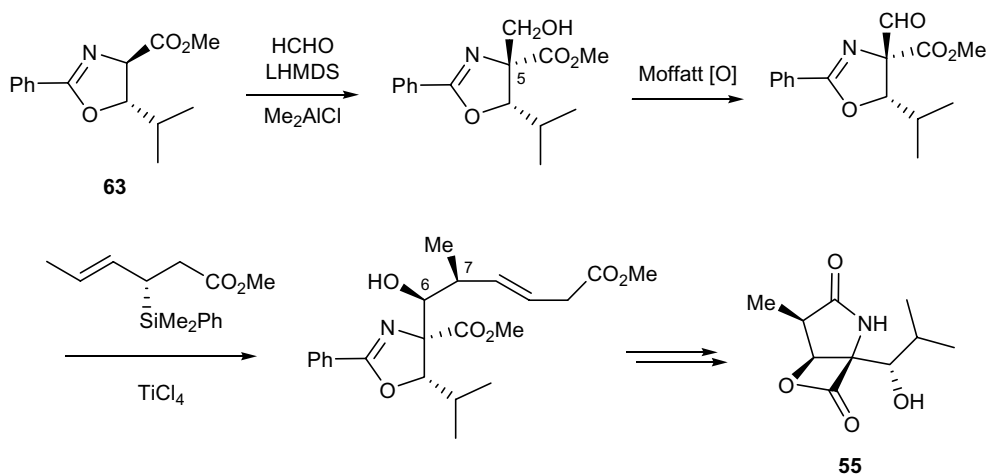


Més endavant va aparèixer un treball^{36k} on l'enolat de liti de **63** reaccionava amb un aldehyd quiral en presència de clorur de dimetilalumini, tot aconseguint la formació dels dos estereocentres, un d'ells, el quaternari amb excel·lents diastereoselectivitats. A continuació obrint l'oxazolina, i formant un cicle amb l'aminoamida resultant obtenien **66**, i posteriorment **55**, forma activa de la lactacistina, vegeu Esquema 57.



Esquema 57

Finalment, Panek i *col.*³⁶¹ publicaren una altra síntesi de la lactacistina. Ells també sintetitzaren **63** i feren reaccionar el seu enolat de liti amb formaldehid formant un compost que contenia l'estereocentre quaternari, l'alcohol resultant s'oxidà a aldehid. La crotilsililació catalitzada per tetraclorur de titani creà els nous estereocentres C(6) i C(7). D'igual manera que a l'Esquema 57 es convertí el compost obtingut en la forma activa de la lactacistina, **55**.

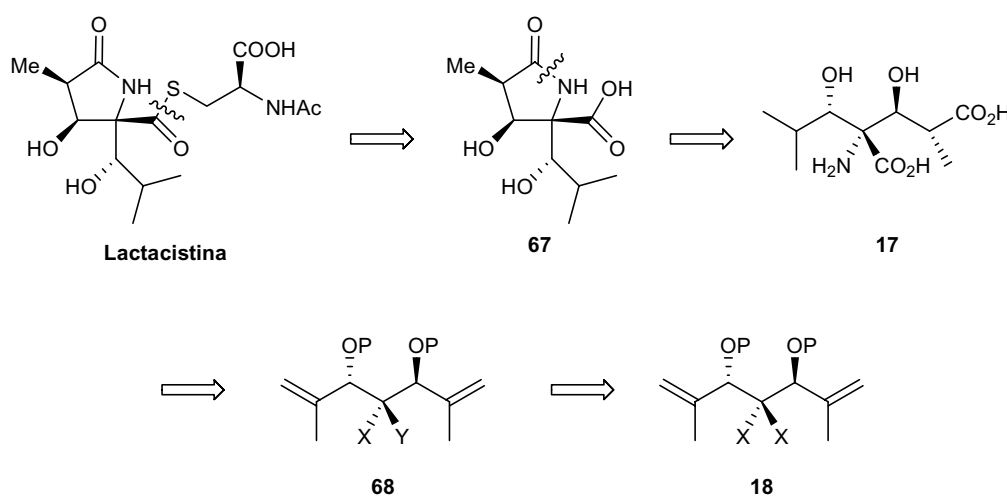


Esquema 58

CAPÍTOL 3: ESTUDIS SINTÈTICS DE LA LACTACISTINA: INTENTS BASATS EN PROPANDIALS QUATERNARIS.

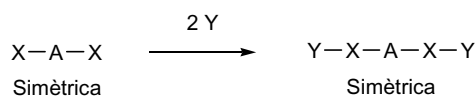
3.1. INTRODUCCIÓ.

En revisar les síntesis de la lactacistina abans citades (i alguna altra de més recent que no comentarem),³⁷ queda palès el seu grau de dificultat associat a l'elevada densitat de centres estereogènics presents en la lactacistina. En adonar-nos de la simetria latent d'aquest compost, nosaltres ens plantejarem una via totalment diferent per a accedir a aquest compost natural aprofitant aquesta simetria en un esquema sintètic que ens semblava força elegant:



Com ja s'ha comentat breument en la introducció general, les configuracions absolutes dels grups hidroxils del compost **17** són iguals, però a més, les dues cadenes hidrocarbonades unides al centre quaternari poden provenir d'un grup isopropenil (una per hidrogenació i l'altre per hidroboració regio i estereoselectiva seguida d'oxidació a àcid carboxílic). Per tant, un compost com **68** pot ser en principi un precursor vàlid de la lactacistina. El compost **68** a la seva vegada podria derivar d'un compost com **18**, de simetria C_2 .³⁸

Evidentment, qualsevol estratègia de síntesi en la que s'aprofitin els elements de simetria dels materials de partida per a la construcció d'un esquelet carbonat complicat resulta molt atractiva. Considerem la següent transformació:



Esquema 60

Si la molècula inicial és simètrica i s'efectua la mateixa modificació alhora en dos punts simètrics (per exemple: grups X dels extrems) s'obté en un únic pas una molècula més elaborada, que no ha perdut la simetria. En aquest context, el que resulta veritablement interessant és efectuar diferents processos d'aquest tipus fins la dessimetrització de la molècula en una etapa avançada de la síntesi. D'aquesta manera el nombre total de passos és inferior que si dessimetritzéssim en etapes primerenques.

En el cas concret de la lactacistina, la síntesi es podria iniciar amb un compost que ja contingues l'àtom de carboni quaternari, com per exemple, el pentaeritritol, **20** o bé el bis(hidroximetil)malonat de dietil, **21**, tots dos comercials i de baix cost. Com es pot veure ambdós compostos són simètrics:

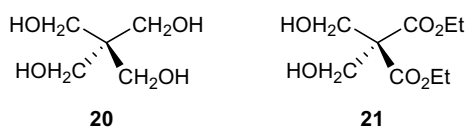


Figura 11

En aquest Capítol hem intentat la transformació d'aquests dos materials de partida en un malonaldehid 2,2-disubstituit, **19**. Aquest compost ens semblava una porta d'entrada privilegiada a l'intermedi **18**.

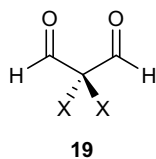
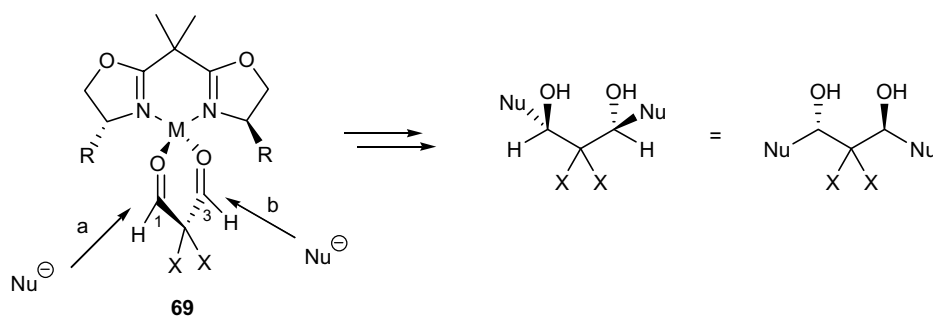


Figura 12

En efecte, és fàcil comprovar que si els grups X són idèntics aquest compost presenta un eix de simetria C₂. Per tant, aquests dos grups són homotòpics, com també ho són els dos aldehyds. Si féssim una transformació dels dos grups aldehyd (per exemple, l'addició d'un nucleòfil), obtindríem el mateix tipus d'addició sobre un i l'altre grup carbonil, perquè són indistingibles. Això vol dir que si es duu a terme la reacció amb un auxiliar quiral que afavoreixi una determinada configuració del nou estereocentre, com tots dos grups són indistingibles, caldria esperar la mateixa estereoquímica en tots dos centres.

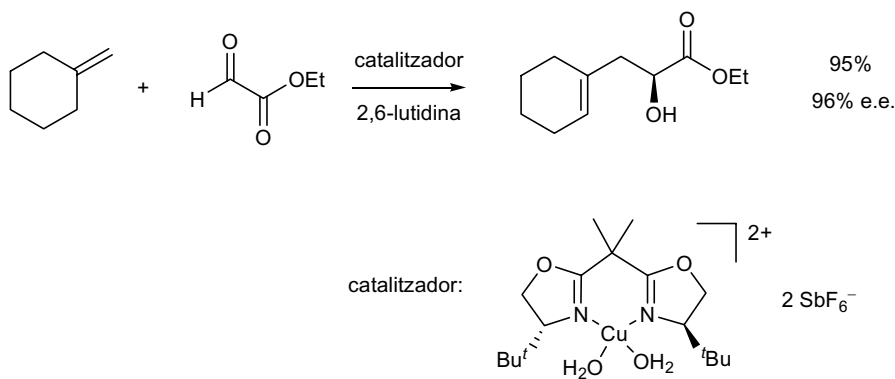
Nosaltres pensàvem en l'ús d'un lligand bidentat de simetria C₂ que es coordini alhora als dos grups carbonils a través d'un àtom de metall, i ofereixi una discriminació marcada per una de les dues cares de cada aldehyd, tot conduint però, a la mateixa configuració en els nous estereocentres formats.



Esquema 61

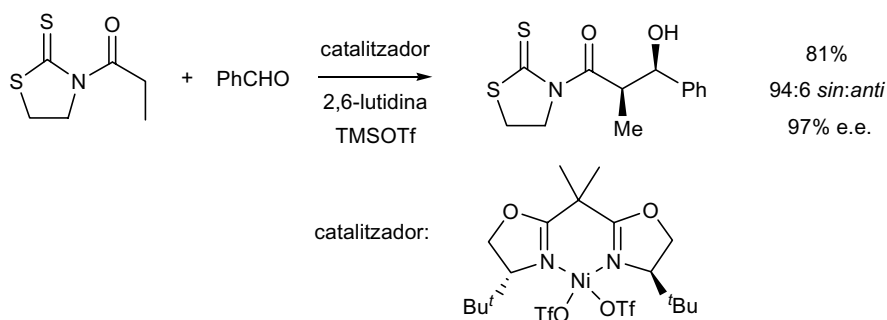
Si ens fixem en la representació del complex **69** que apareix en l'Esquema 61, podem veure que el carbonil de l'aldehid que sobresurt del paper (1), està tapat pel grup R de la oxazolina de la dreta, i per tant la trajectòria del nucleòfil a aquest grup carbonil tindrà lloc per la banda esquerra (trajectòria a). De forma paral·lela, un anàlisi per l'altre aldehid (3) porta a un resultat similar (trajectòria b). L'addició dels dos nucleòfils als aldehids conduirien a un compost quiral (a diferència del dialdehid inicial) amb dos nous estereocentres. Suposàvem doncs, que la formació d'aquests nous estereocentres vindria determinada pel lligand quiral.

Hi ha diverses aplicacions i exemples d'aquest tipus d'àcids de Lewis descrits majoritàriament amb Cu.¹² Tal és el cas de la reacció ènica que es mostra a continuació on els autors proposen un intermedi de reacció on dues de les posicions de coordinació del coure estan ocupades pel lligand quiral i les altres dues pels dos oxígens del compost 1,2-dicarbonílic, tot formant-se un intermedi d'estructura similar a **69**.^{12h}



Esquema 62

També s'han descrit exemples on s'utilitza el Ni com a metall quelatat. A títol d'exemple, a continuació es mostra un dels resultats d'Evans i col.^{12k}



Esquema 63

En aquest cas també es proposa un cicle catalític en el qual intervé un intermedi de reacció d'estructura equivalent a **69**, en el qual el grup carbonil i tiocarbonil es coordinen al níquel, desplaçant els dos grups triflat, formant un cicle de sis baules. Per últim, també són coneguts complexes de Cu, Mg, Zn del lligand representat en la Figura 13 i que han estat àmpliament estudiats pel grup de Corey.³⁹

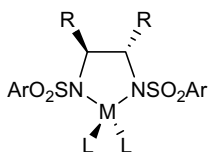


Figura 13

En resum pensàvem que tot aprofitant el fet de que tant el dialdehid **19** com l'àcid de Lewis quiral que anàvem a utilitzar tenien simetria C_2 , en un únic pas podríem obtenir alhora dos nous estereocentres de la mateixa configuració en un producte que continuaria essent de simetria C_2 . Si el nucleòfil fos un grup isopropenil el compost obtingut seria **70**.

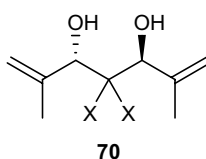
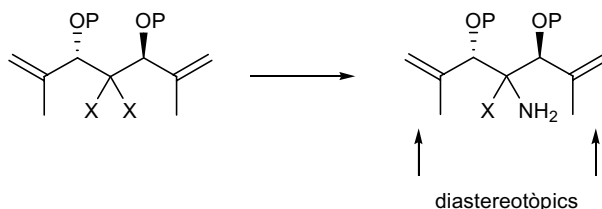


Figura 14

Si s'aconseguís aquesta fita, el que caldria fer a continuació és dessimetritzar la molècula tenint en compte que en el compost **70** hi ha tres parelles de grups homotòpics a considerar: els grups X, els dobles enllaços, i els hidroxils.

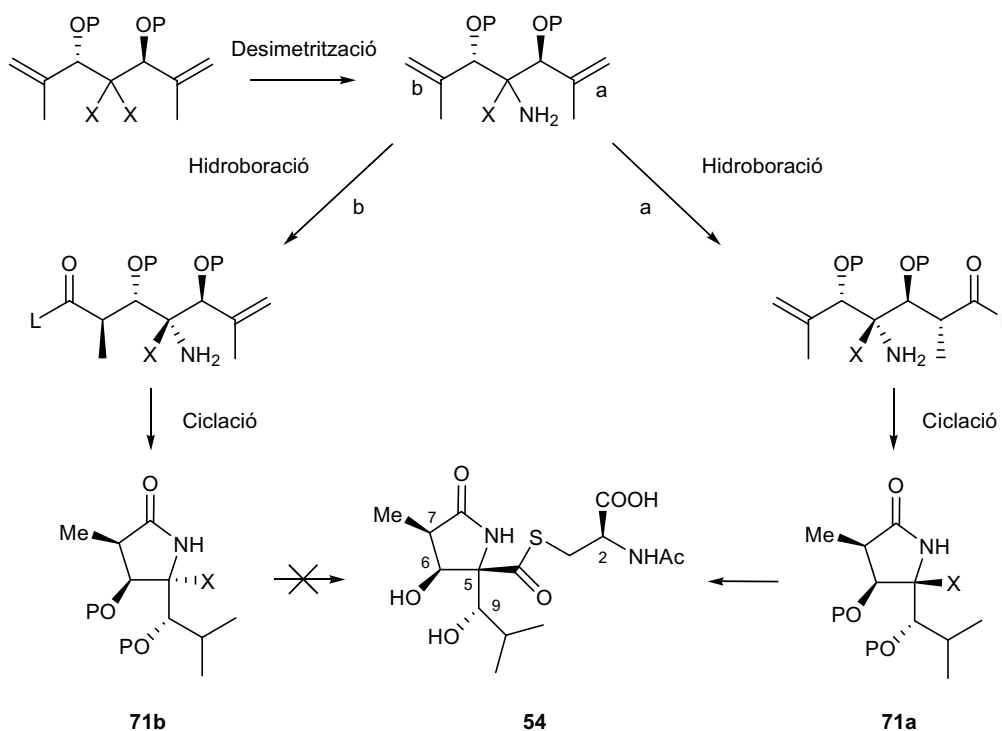
Es pot pensar, per exemple, en transformar un dels dos grups X. Semblava interessant el cas en que els grups X foren dos àcids carboxílics i només adicionàvem un equivalent dels reactius necessaris per fer una transposició de Curtius, (per exemple difenilfosforil azida (DPPA), trietilamina, i aigua) amb que, en principi, només un d'ells se'ns transformaria en amina. Fent aquesta dessimetrització, els dobles enllaços passarien a ser diastereotòpics i la transformació d'un o altre no conduiria al mateix

producte, sinó a diastereoisòmers. Donat que els estats de transició que ens conduirien a aquests diastereòmers serien diastereomèrics i no haurien de tenir la mateixa energia; fora possible que algun reactiu fos capaç de fer reaccionar selectivament un en respecte de l'altre.



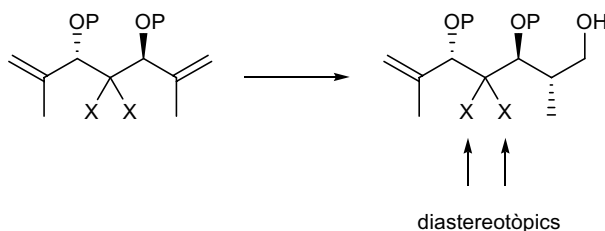
Esquema 64

Sobre el paper es poden dibuixar diferents escenaris. Si optem per intentar la monohidroració d'un dels dos dobles enllaços (ara diastereotòpics), per després oxidat l'alcohol que es forma a àcid, i formar un cicle amb el grup amino tot formint la lactama necessària, pot ser que el doble enllaç que s'hidrobori preferentment sigui el que interessa (a, Esquema 65), i s'obtidria d'aquesta manera la lactama amb l'estereoquímica necessària per a la síntesi de la lactacistina, **71a**. Si per contra, s'hidroborés de forma preferent l'altre doble enllaç (b), obtindríem la lactama amb una estereoquímica equivocada per a la síntesi de la lactacistina, **71b**. També podria passar que no aconseguíssim una hidroboració regioselectiva. Podem veure aquestes especulacions en el següent esquema:



Esquema 65

L'altre possibilitat imaginada consistia en fer reaccionar únicament un dels dobles enllaços homotòpics del material de partida simètric amb els hidroxils protegits. Una opció podria ser fer una hidroboració oxidativa amb només un equivalent d'agent hidroborant. Degut a la simetria, només s'obtidria un regioisòmer en aquest procés, tal i com apareix en el següent esquema:

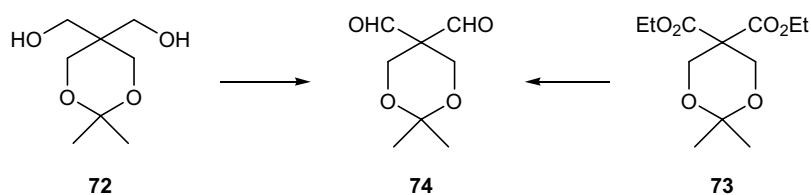


Esquema 66

Ara, amb aquesta dessimetrització, són els grups X els que passen a ser diastereotòpics i per tant poden reaccionar de diferent manera en front d'un mateix reactiu, ja sigui quiral o no.

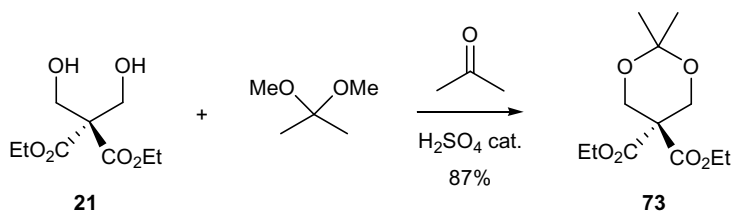
Tot i que el descrit fins ara és quelcom purament especulatiu, ens resultà força atractiu i pensàvem que partint de **71a** es podria arribar, tal vegada, a la lactacistina. Així doncs a continuació passarem a discutir el desenvolupament al laboratori de les idees presentades en tres apartats.

En un primer apartat es descriu l'obtenció dels materials de partida **72** i **73**, ambdós precursors del dialdehid **74**. Posteriorment en un segon apartat es descriuen els intents de transformar **72** i **73** en aquest dialdehid.



Esquema 67

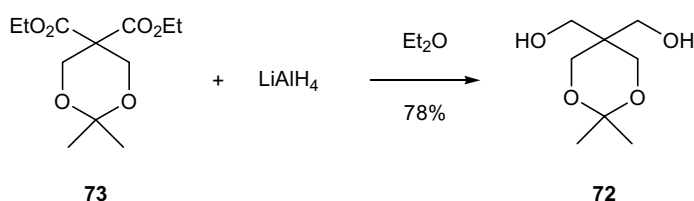
En el tercer apartat es descriuen els intents d'addició de nucleòfils a la diamida **75** i al diester **73** per tal d'avaluar si els productes formats són potencials precursors d'un intermedi com **70**.



Esquema 69

Com esperàvem no ens trobàrem amb les dificultats associades a **72**, ja que el producte obtingut no era susceptible de patir una segona protecció i per tant es podia treballar amb un cert excés de dimetoxipropà (1.8 equivalents). El producte obtingut tenia un punt d'ebullició no massa alt i per tant es va poder purificar amb facilitat en un forn Kugelrohr (125-150 °C a 1 atm). El rendiment global de la reacció resultà ser força alt (87%) i resultà útil i reproduïble a escala de multigrams.

El compost **73** també és un precursor de **72** i per tant duguérem a terme alguns assajos de reducció amb LiAlH_4 :



Esquema 70

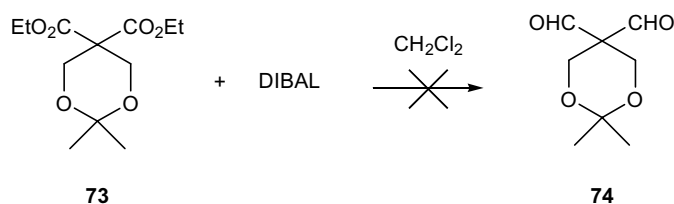
Una primera prova feta a 0 °C de l'hidru d'alumini i liti en Et_2O per després aturar la reacció amb una solució 4 M de la sal de Rochelle (tartrat de sodi i potassi) conduí a un cru de reacció molt brut per RMN de ^1H on es detectava la presència de producte però en quantitat molt escassa. En una nova prova, un tractament alternatiu amb AcOEt i una solució de NaOH 2 M no millorà el resultat.⁴²

El resultat millorà quan s'allargà el temps de reducció a 20 h a temperatura ambient, tot obtenint un 28% de les fases orgàniques. La fase aquosa resultant la sotmetérem a un procés d'extracció líquid-líquid en continu amb CH_2Cl_2 durant 48 h i obtinguérem el producte desitjat amb un 50% de rendiment addicional. En resum aconseguírem el producte com a sòlid blanc en un 78% de rendiment global. Com sospitàvem, el producte era molt polar i difícil d'extraure amb prou eficàcia de la fase aquosa.

3.3. INTENTS D'OBTENCIÓ DEL DIALDEHID **74**.

A continuació vàrem passar a estudiar la reducció de **73** per tal d'obtenir el dialdehid **74**. Aquesta reducció s'intentà mitjançant una addició lenta d'una dissolució

comercial de l'hidruir de diisobutilalumini (DIBAL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ sense èxit.⁴³ Malgrat els diferents intents realitzats modificant el nombre d'equivalents de DIBAL i el tractament posterior de la reacció, en cap cas vam detectar la presència del dialdehid buscat.



Esquema 71

En canvi si es va poder aïllar una fracció de 74 mg (27% de rendiment) del monoaldehid **76**, en emprar 2.3 equivalents de l'agent reductor i en un tractament posterior amb les sals de Rochelle de 15 minuts.

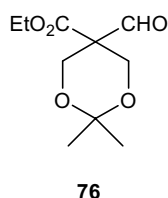
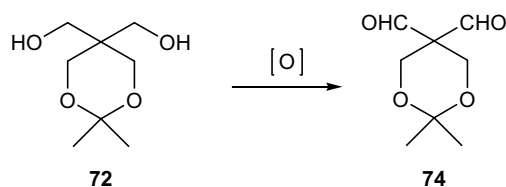


Figura 16

Un darrer intent de reducció per tal d'obtenir el dialdehid **74**, o bé **76** en un millor rendiment, es dugué a terme amb 4 equivalents de DIBAL. En seguir la reacció per cromatografia en capa fina, s'observà un cru molt més complicat i amb més subproductes, i només s'aconseguí aïllar un 7% de **76**. Per desgràcia, la reducció plantejada no era possible i el fet de que tinguéssim només la reducció per un dels dos carbonils apuntava a que aquests eren poc accessibles al reactiu o que el possible dialdehid descomponia en el medi de reacció.

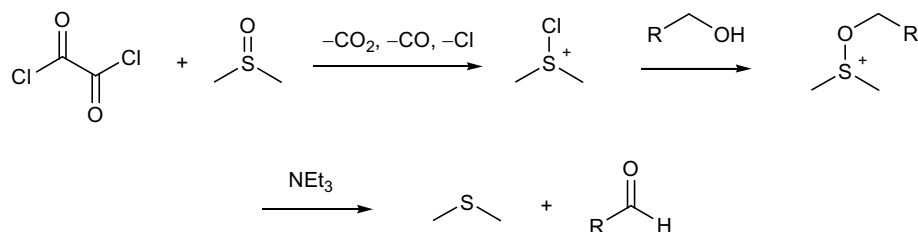
Una altra via d'accés al dialdehid **74** derivaria de l'oxidació del diol **72**. Vàrem assajar diferents reactius o mètodes ben establerts a la literatura per a evitar la sobreoxidació a àcid.



Esquema 72

Primer vam provar l'oxidació de Swern.⁴⁴ Aquesta reacció es basa en que el dimetilsulfòxid (DMSO) en presència de clorur d'oxal·lil i trietilamina és capaç

d'oxidar a baixes temperatures alcohols primaris a aldehyds i alcohols secundaris a cetones, obtenint-se com a subproducte sulfur de dimetil.



Esquema 73

En aquesta reacció normalment l'alcohol s'addiciona sobre la mescla de clorur d'oxal·lil i DMSO a baixa temperatura. En observar, però que el diol **72** no era soluble en CH_2Cl_2 vàrem decidir provar també l'addició de la mescla oxidant sobre una suspensió del diol, per veure si hi havia alguna diferència significativa. En el primer cas vàrem sotmetre la suspensió de **72** en CH_2Cl_2 a un bany d'ultrasons per a minimitzar les pèrdues en la transferència via cànula. Per desgràcia, en tots dos casos, després d'addicionar la trietilamina a baixa temperatura i després 2 h a temperatura ambient no s'observà la presència d'aldehyd per RMN de protó.

Altres reactius provats van ser el clorocromat de piridini o PCC,⁴⁵ el PDC i el reactiu de Dess-Martin (Figura 17):

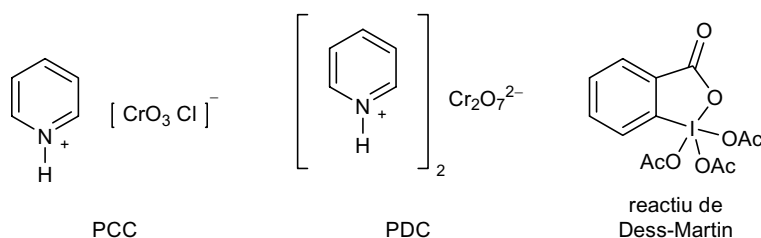


Figura 17

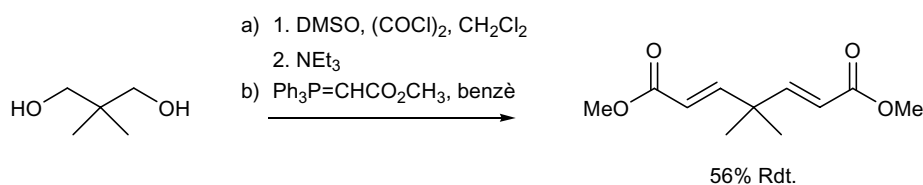
En els dos primers casos, el Cr (VI) s'acaba reduït a Cr (III), i l'alcohol primari s'oxida a aldehyd. En principi no cal esperar sobreoxidació a l'àcid carboxílic en CH_2Cl_2 (amb PDC en DMF sí s'obté en canvi, aquest producte de sobreoxidació).⁴⁶ Quan vam dur a terme la reacció en CH_2Cl_2 , i a temperatura ambient tant amb PCC com amb PDC vam obtenir un cru de reacció que no contenia aldehyd. Donat que està descrit que amb PDC la reacció s'accelera considerablement en emprar tamís molecular,⁴⁷ vàrem dur a terme l'oxidació amb PDC, en CH_2Cl_2 i en presència de tamís molecular de 4Å prèviament triturat i activat a l'estufa a uns 200 °C sense cap resultat positiu.

Tampoc no va haver sort en provar els periodinans (derivats orgànics de iode (V) pentacoordinat).⁴⁸ Dess i Martin van descriure al 1983 l'ús d'un periodinà (Figura 17) com a agent oxidant i que actualment és comercial.⁴⁹ Nosaltres vam emprar 2.2

equivalents del reactiu en CH_2Cl_2 a temperatura ambient, tot obtenint un cru complex on quedava material de partida.

Va ser en aquest moment, quan buscàvem mètodes alternatius per a l'oxidació d'alcohols primaris a aldehids, quan vam trobar un treball de Appelhans i Reichardt⁵⁰ on intentaven obtenir diferents malonaldehids 2,2-disubstituits per oxidació de Swern dels corresponents diols. Quan intentaven aïllar els dialdehids de les dissolucions de diclorometà, només recuperaven després de la purificació per cromatografia en columna, petites quantitats dels dialdehids (5%). Aquests dialdehids resultaven ser líquids grocs molt inestables que a temperatura ambient esdevenien polímers marrons en estat sòlid. Per tant, estàvem intentant obtenir uns compostos molt inestables i aquest fet explicava bona part dels resultats negatius que havíem obtingut recentment.

D'altra banda, hi ha algun exemple a la literatura en el que arriben a sintetitzar aquests dialdehids sense aïllar-los i els fan reaccionar *in situ* en una doble reacció de Wittig amb rendiments moderats (Esquema 74):⁵¹



Esquema 74

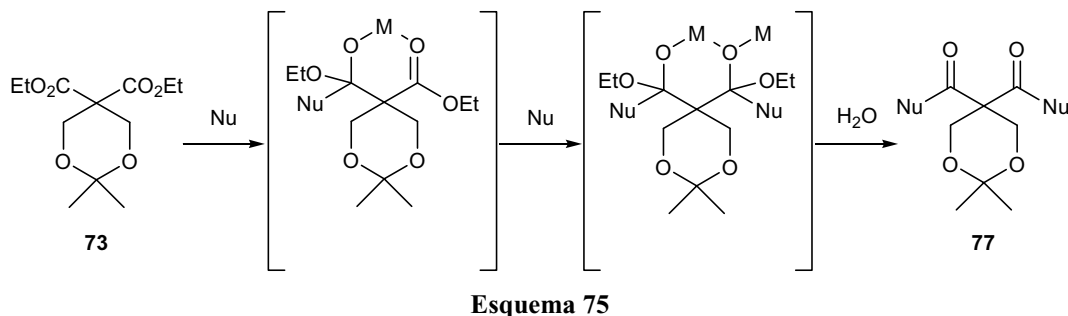
Vàrem descartar, però, la possibilitat de dur a terme l'oxidació de Swern i *in situ*, l'addició d'un organometàl·lic al dialdehid intermedi per la incompatibilitat del reactiu amb el medi oxidant de la reacció de Swern. En aquell moment vàrem decidir provar altres possibilitats que comentarem en el següent Capítol.

3.4. ADDICIONS D'ORGANOMETÀL·LICS.

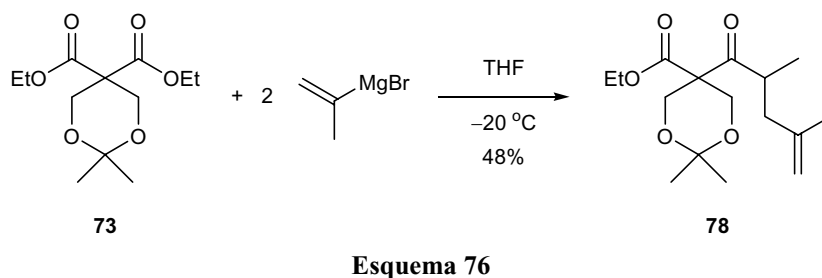
La falta de reactivitat del diester **73** en front a les reduccions, i la impossibilitat de transformar el diol **72** en el dialdehid, estaven en bona part relacionades amb el fet de tenir un carboni quaternari veí a tots dos grups carbonil i que alhora formava part d'un cicle de sis membres, tot dificultant l'aproximació de qualsevol reactiu a aquestes posicions.

Abans però, d'abandonar aquesta via, vàrem intentar l'atac de nucleòfils al diester **73**. Tot i la reactivitat habitual dels esters on normalment l'adducte tetraèdric inicial elimina un grup alcòxid i genera una cetona susceptible d'un nou atac per a obtenir un alcohol terciari, nosaltres pensàrem que tal vegada l'adducte inicial no eliminaria a baixa temperatura per efecte quelatant de l'altre carbonil. D'aquesta manera

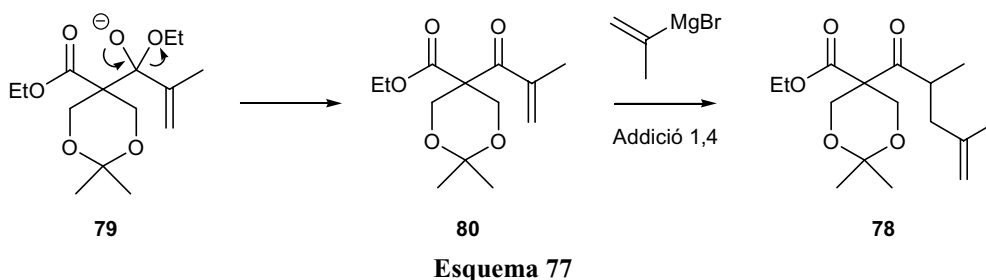
si els dos grups ester eren atacats una única vegada, per un grup isopropenil, obtindríem després del *work-up* una dicetona, **77**.



En el primer intent vàrem emprar una solució de bromur d'isopropenilmagnesi en THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ però es recuperà únicament material de partida. En repetir però, la reacció a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, al cap de tan sols 30 min s'havia consumit tot el material de partida i s'aïllà el producte **78** en un 48% de rendiment.



Semblava que, després d'un primer atac a un dels carbonils, l'intermedi **79**, experimentava l'eliminació de l'etòxid i recuperava la forma carbonílica. A continuació es donava una addició de Michael (addició 1,4) per a arribar al producte observat:



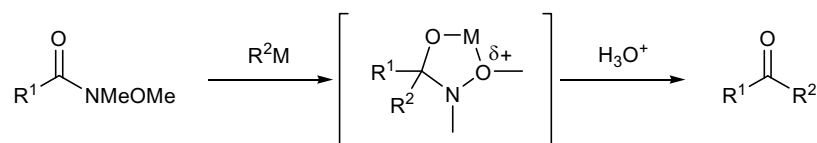
És important remarcar que per a arribar a **78**, forçosament s'havia de passar per un intermedi que conté dos centres quaternaris consecutius (**79**).

A continuació intentàrem l'isopropenil liti, més reactiu. Així doncs sintetitzàrem una solució d'isopropenil liti segons estava descrit a la literatura⁵² i que consistia en transferir via cànula una solució de 2-bromopropè en Et₂O sobre una suspensió de liti en Et₂O a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. En aquestes condicions i després de tota una nit en agitació a temperatura

ambient s'obtenia una solució que es filtrava via cànula cap a una proveta proveïda d'una clau amb Schlenck per a poder treballar amb atmosfera d'argó. La solució resultant es valorà amb 4-bifenilmetanol⁵³ tot donant una concentració 1.18 M.

En efecte, l'addició a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ de l'isopropenil liti en èter obtingut a partir de 2-bromopropè i liti, conduïa a un cru molt complicat del qual recuperàvem un 23% del producte de monoaddició **80**. En repetir la reacció a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ per veure si forçàvem l'addició a l'altre carbonil, aconseguíem un cru encara més complicat en el qual la quantitat de producte de monoaddició s'havia reduït al nivell de traces.

Paral·lelament a l'estudi de l'atac de nucleòfils al diester **73** vàrem dur a terme l'estudi d'atac de nucleòfils a la diamida de Weinreb **75**. Les amides de Weinreb (*N*-metil-*N*-metoxiamida) experimenten addicions de reactius organometàl·lics per a donar un intermedi tetraèdric especialment estabilitzat, ja que el metall es coordina a tots dos àtoms d'oxigen tal i com s'indica a continuació formant un cicle de cinc baules. Aquest intermedi no pot ser atacat per un segon equivalent d'organometàl·lic i per tant no s'obtenen els alcohols terciaris. Un cop s'afegeix medi àcid té lloc l'eliminació i es forma la cetona derivada de la monoaddició al carbonil de l'amida.⁵⁴



Esquema 78

Sintetitzàrem doncs, les diamides de Weinreb directament a partir del diester **73** emprant Me(MeO)NH i clorur d'isopropilmagnesi com a base a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$.⁵⁵ En les proves efectuades s'obtingué **75** en un 30% en el millor dels casos, ja que majoritàriament aconseguíem el producte de monosubstitució, **81** (48%).

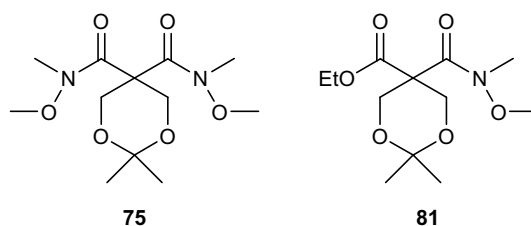
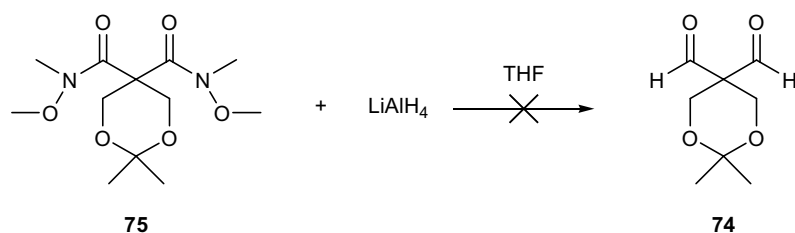


Figura 18

Afortunadament **81** podia ser reciclat i transformat en la diamida **75** sotmetent-lo al mateix procés aconseguint d'aquesta forma un 57% de rendiment global.

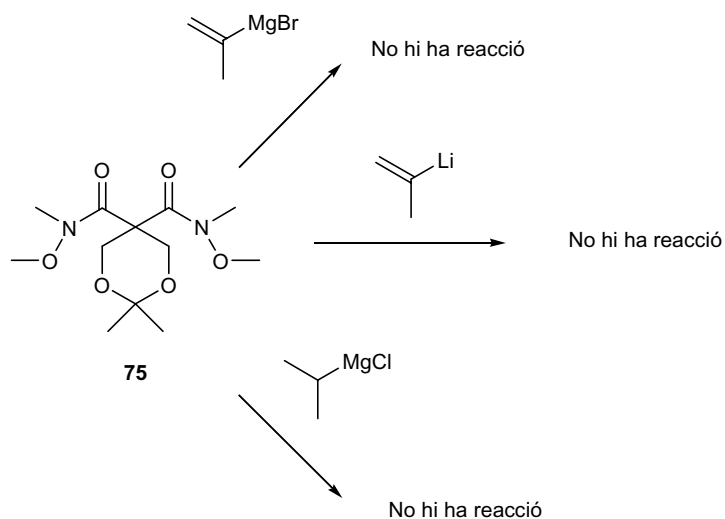
Un cop teníem la diamida la vam fer reaccionar amb LiAlH_4 en THF a -78°C per veure si era possible obtenir el dialdehid.⁵⁶ Després d'aturar la reacció amb clorur d'amoni s'observà només la presència del material de partida.



Esquema 79

En intentar la reducció amb DIBAL⁵⁷ a -20°C es formà un cru molt complex que no purificàrem. Aquest resultat el vam relacionar amb la dificultat ja citada anteriorment alhora d'obtenir els 1,3-dialdehids.

Un altre tipus de prova assajada amb la diamida de Weinreb consistí en l'addició de compostos organometàl·lics. Vàrem començar amb el bromur d'isopropenilmagnesi a 0°C sense observar cap mena de progrés en la reacció. El mateix resultat s'obtingué en dur a terme la reacció amb l'isopropenil liti, on després de 4 h de reacció a temperatura ambient només es recuperà material de partida. A tall de comparació, en una altra experiència vam addicionar clorur d'isopropilmagnesi sense cap mena d'avenç a 0°C .



Esquema 80

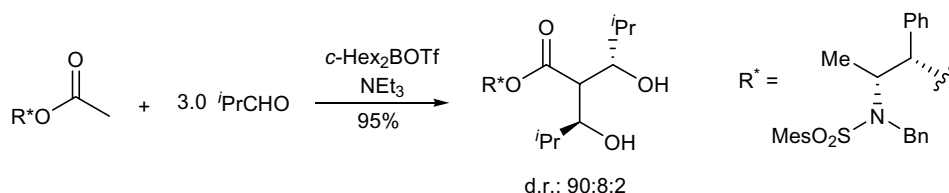
A continuació es provaren un altre tipus de nucleòfils no ramificats i que per tant eren millors nucleòfils. El bromur d'etilmagnesi no s'addicionava tampoc a 0°C , i el butil liti donava un cru amb molts subproductes.

Semblava clar que tant la diamida **81**, com el diester **73**, eren espècies molt poc reactives i quedava absolutament barrada aquesta via per a accedir als compostos objectiu de simetria C_2 precursors de la lactacistina.

CAPÍTOL 4: ESTUDIS SINTÈTICS DE LA LACTACISTINA: INTENTS BASATS EN BIS-(α -HIDROXIALQUIL)ACETATS.

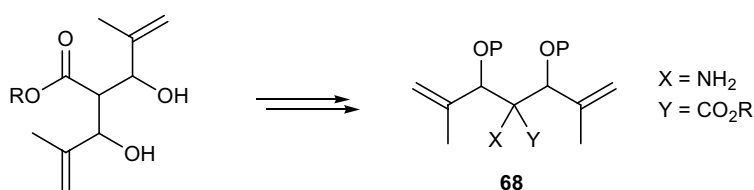
4.1. INTRODUCCIÓ.

Després de mesos de treball infructuós, quan la ruta sintètica descrita al Capítol anterior arribava a una via morta, vàrem trobar a la literatura una nova reacció de formació de bis-aldols descrita per Masamune i Abiko.¹³ El procés es basa en la reacció de l'acetat d'un alcohol quiral amb dos equivalents d'un aldehyd en presència de triflat de diciclohexilbor i trietilamina, per a obtenir un producte de doble addició amb excel·lents rendiments i molt bones diastereoselectivitats. En l'Esquema 81 apareix un exemple on es mostra l'estereoisòmer majoritari de la reacció.



Esquema 81

Aquest treball ens va fer pensar en provar aquesta reacció de doble addició sobre la metacroleïna com a electròfil (reacció no descrita per aquests autors) i estudiar-ne la selectivitat. Si teníem un èxit raonable, el dihidroxiester quiral així obtingut es podria transformar en un compost com **68**, per introducció d'un nitrogen en la posició en *alfa* al grup ester. El compost **68**, a la seva vegada, és un possible precursor de la lactacistina.



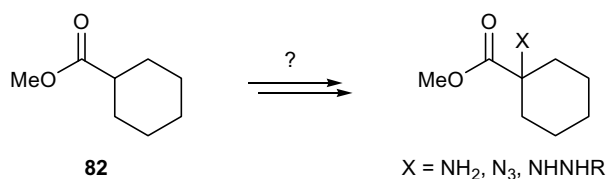
Esquema 82

A la pràctica, en mirar de reproduir alguns dels resultats descrits ens vam trobar amb dificultats. És per això que fou necessari fer un treball d'optimització tot variant diferents condicions de la reacció, tant per al mateix ester quiral, com per a d'altres esters models més senzills. Aquesta feina és el moll de l'os del present Capítol.

D'altra banda, també descrivim algunes proves fetes sobre models, encaminades a verificar la possibilitat d'introduir un nitrogen electròfil en posicions disubstituídes i que ahora estiguessin en *alfa* a un carbonil d'un ester.

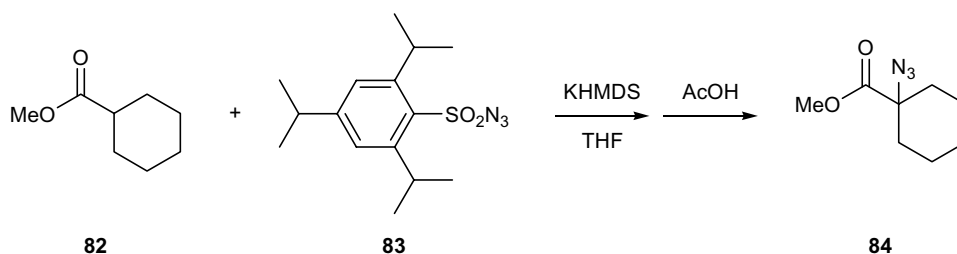
4.2. EXPLORACIÓ D'ALGUNES REACCIONS D'INTRODUCCIÓ D'UN NITROGEN EN α A UN ESTER.

De forma paral·lela als estudis sobre la doble addició aldòlica que comentarem en l'apartat següent, es van efectuar algunes proves per tal de comprovar la viabilitat en la introducció d'un grup nitrogenat, precursor d'un grup amino, en α al grup ester amb un model més senzill i familiaritzar-nos així amb aquesta transformació. S'utilitzà com a model el ciclohexancarboxilat de metil, **82**, obtingut a partir del corresponent clorur d'àcid i metanol.



Esquema 83

Primer es va mirar d'introduir un grup azida. Com a agent de transferència del grup azida vam utilitzar l'azida de benzensulfonil **83** obtinguda en un 97% de rendiment per reacció del clorur de 2,4,6-trisopropilbenzensulfonil amb l'azida sòdica segons un procediment descrit a la literatura.⁵⁸ Tot seguit, vam intentar d'obtenir l' α -azidoester (**84**)⁵⁹ segons la reacció següent:

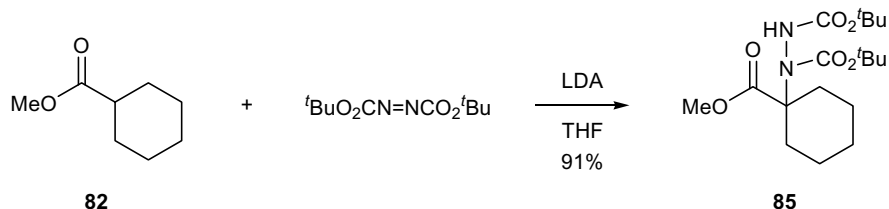


Esquema 84

Inicialment es va enolitzar l'ester amb bis(trimetilsilil)amidur de potassi (KHMDS) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ i es va addicionar llavors una solució de la sulfonilazida en THF via cànula. En no obtenir cap resultat, recuperant-se fonamentalment els materials de partida, vàrem intentar fer el mateix però assecant els reactius (tamís de 3 \AA) i forçant les condicions de reacció fins a una temperatura de $50\text{ }^\circ\text{C}$. Finalment però, després del tractament aquós, s'obtingué un cop més la mateixa mescla de materials de partida.

A la vista d'aquest resultat negatiu es va buscar a la literatura un mètode alternatiu per a introduir un nitrogen electròfil en *alfa* a un carbonil. El mètode triat fou l'aminació d'enolats a partir de derivats azodicarboxilats de dialquil.⁶⁰ Nosaltres provàrem el de dietil (DEAD) i el de di-*tert*-butil (DBAD o TBAD). En tots dos casos obtinguérem el producte d'aminació. El que funcionà millor però fou el DBAD.

L'enolització es duia a terme amb diisopropilamidur de liti a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. A continuació s'addicionava l'electròfil i després de 2 hores s'aturava la reacció. D'aquesta manera obtinguérem en un 91% de rendiment el producte desitjat. Quan empràvem DEAD obtinguérem tan sols un 55% de rendiment.

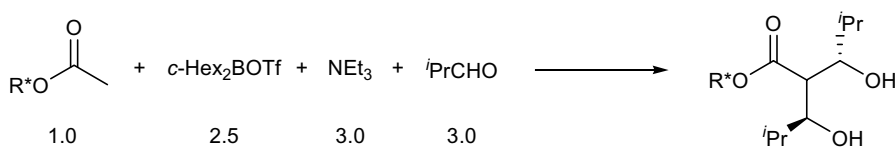


Esquema 85

Per tant, érem capaços mitjançant aquesta via d'introduir un nitrogen sobre un carboni terciari en α a un ester. L'hidrazida obtinguda podria ser precursora d'una amina per hidrogenació catalítica amb Ni Raney.⁶⁰ Animats per aquest últim resultat decidírem abordar l'estudi de la doble addició de Masamune i Abiko.

4.3. ESTUDI DE LA REACCIÓ MASAMUNE-ABIKO D'OBTENCIÓ DE BIS-ALDOLS.

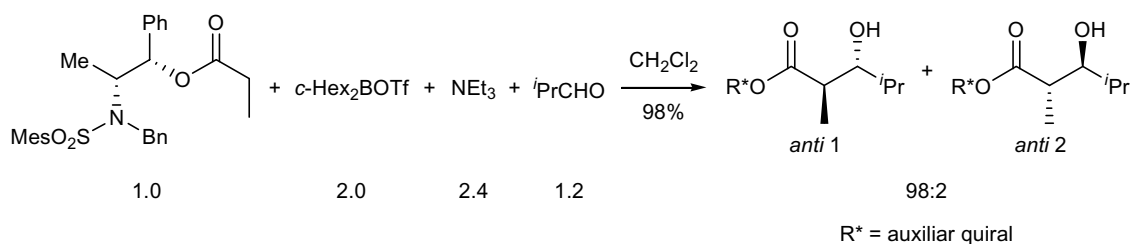
En l'Esquema 86 apareix un exemple descrit d'aquesta reacció del treball original amb indicació de les relacions molars optimitzades, on R^* correspon a l'auxiliar quiral indicat en l'Esquema 81.¹³



Esquema 86

Els autors senyalen com a característiques rellevants d'aquesta reacció les següents: *i*) és específica d'acetats; *ii*) la relació molar del triflat de bor en respecte de l'ester ha de ser de 2.5 a 1 per a aconseguir l'enolització (com es mostra en l'Esquema 86); i *iii*) un β -boriloxiester (intermedi esperat després de la primera addició aldòlica) no és un intermedi d'aquesta reacció, doncs no experimenta una segona enolització.

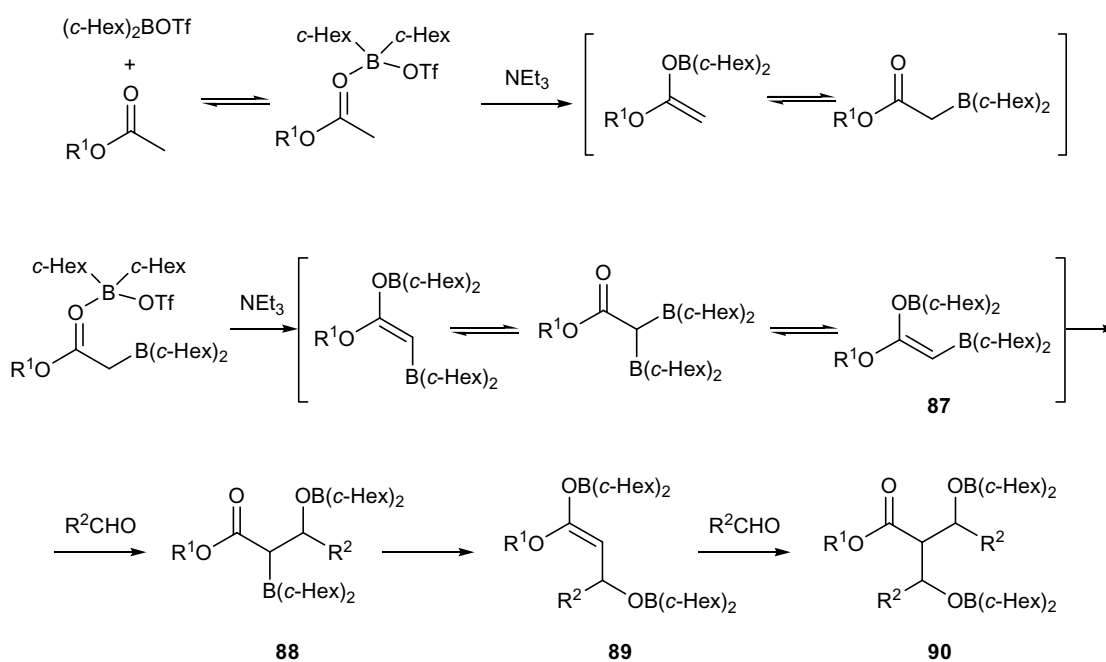
Pel que fa al primer punt, efectivament, aquest tipus de doble addició aldòlica només s'observa en el cas d'acetats. Els corresponents propionats, en canvi, forneixen els productes de monoaddició en molt bons rendiments i elevades diastereoselectivitats.¹⁴ A continuació se'n mostra un exemple:



Esquema 87

Els autors apliquen aquesta addició de propionats a diferents tipus d'aldehids amb bons rendiments d'aldols *anti* amb relacions diastereomèriques *anti* 1/*anti* 2 del 95:5 al 98:2. Altres condicions d'enolització com l'ús d'altres bases (DIPEA) o altres àcids de Lewis (triflat de dibutilbor, o triflat de dicitlopentilbor) variaven considerablement els rendiments i les selectivitats observades.

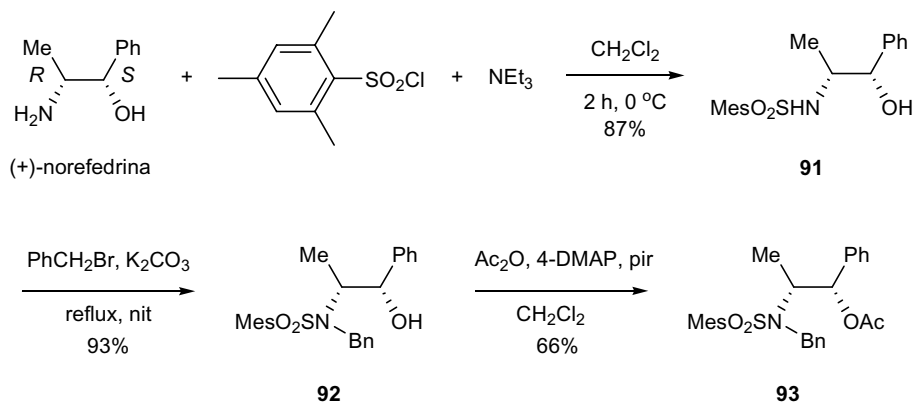
Pel que fa a les dobles addicions d'acetat que ens interessin, és destacable que si s'empra un únic equivalent del triflat de dicitclohexilbor, s'obtenen igualment els bisaldols tot i que amb menors rendiments i es recupera material de partida. Sorprenentment sota les condicions optimitzades no s'observa la formació del producte de monoaddició. Els autors descriuen que per a obtenir el màxim rendiment de bisaldols s'ha de treballar amb 2 equivalents de l'àcid de Lewis com a mínim (generalment utilitzen 2.5 equivalents). Sota aquestes condicions els dos equivalents de l'àcid de Lewis reaccionen amb l'acetat per formar el compost **87** (formalment un bis-enolat de bor) que es va caracteritzar per RMN de ^1H , ^{13}C , ^{11}B , i NOESY.⁶¹ Després d'un meticulós estudi mecanístic Abiko i *col.* proposen el següent mecanisme de reacció:⁶²



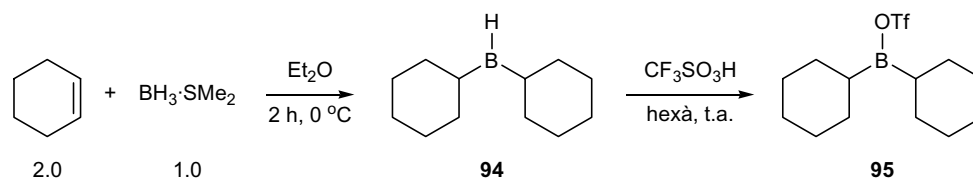
Esquema 88

Com es mostra en l'Esquema 88, un equivalent de triflat de dicitclohexilbor es coordina al carbonil de l'èster. Tot seguit, la trietilamina arrenca un protó en *alfa* al carbonil tot formant un *O*-enolat en equilibri amb el seu *C*-isòmer. Aquest segon isòmer pot experimentar una segona enolització per donar lloc a **87** en equilibri amb els altres dos bis-enolats. És el compost **87** el que s'addiciona a un aldehid mitjançant un estat de transició desconegut (probablement cíclic, tipus Zimmerman-Traxler) tot formant el primer nou enllaç carboni-carboni (compost **88**). Aquest *C*-enolat pot isomeritzar al *O*-enolat **89** i, mitjançant un estat de transició probablement semblant a l'anterior, s'addiciona a un segon equivalent d'aldehid donant un intermedi com **90**. Finalment l'intermedi **90** acaba alliberant el diol per tractament amb MeOH, tampó pH 7 i H₂O₂.

Abans de començar l'estudi de la reacció, vam haver de sintetitzar l'èster quiral i per a tal efecte es partí de la (+)-norefedrina, un aminoalcohol quiral assequible comercialment. Aquest es feu reaccionar amb un equivalent de clorur de mesitilensulfonil en presència de trietilamina i CH₂Cl₂, obtenint-se d'aquesta manera **91** en un 87% de rendiment. A continuació es feu reaccionar el producte obtingut amb bromur de benzil en medi bàsic i s'obtingué selectivament el producte de protecció **92** amb un molt bon rendiment. Per acabar s'acetilà l'alcohol amb anhídrid acètic i piridina amb catàlisi de 4-DMAP, i s'obtingué **93** en un 66% de rendiment, (vegeu Esquema 89).



Ens vàrem centrar llavors en l'obtenció del triflat de dicitclohexilbor, l'àcid de Lewis necessari per a la reacció.⁶³ El mètode descrit és fiable però presenta diverses dificultats i en un parell de vegades no vam aconseguir el producte desitjat. La majoria de les vegades obteníem el producte en un 70% en forma de sòlid blanc cristal·lí. Aquest mètode consta de dues etapes i es mostra a continuació:

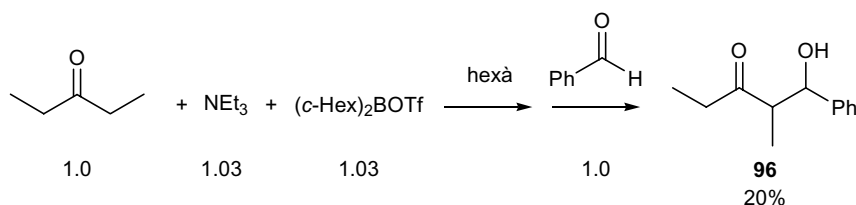


Esquema 90

Es parteix d'un ciclohexè rentat prèviament amb bisulfat de sodi per a eliminar els peròxids. A continuació s'asseca amb MgSO_4 i es destil·la sota atmosfera de nitrogen. El ciclohexè així obtingut es guarda en un pot purgat amb nitrogen i en aquestes condicions es pot emmagatzemar conservant-se en bones condicions durant dos o tres mesos. En temps més llargs, i degut a la manipulació, el ciclohexè s'acabava perdent per evaporació i/o polimerització que conduïa a un residu amb estructura de goma.

En la primera etapa es tracten dos equivalents de ciclohexè amb el complex $\text{BH}_3\text{:SMe}_2$ en un matràs proveït d'una boca Schlenck, i apareix un precipitat blanc de dicitclohexilborà que es renta amb petites quantitats d'èter anhidre. En la segona etapa s'afegeix hexà al mateix matràs de reacció i s'addiciona lentament àcid triflic tot observant-se desprendiment d' H_2 . Després de 2 hores a temperatura ambient es formen dues fases, la inferior amb aspecte d'oli i de color groc i la superior totalment incolora i que es transfereix via cànula a una proveta graduada amb Schlenck prèviament tarada. Tot seguit, per evaporació al buit, s'obté un sòlid blanc el qual es redissol en la quantitat necessària d'hexà per a preparar una solució 1 M.

Les primeres proves que vam realitzar estaven encaminades a comprovar si l'àcid de Lewis estava en bon estat assajant una reacció ben contrastada: l'enolització de la 3-pentanona seguida d'addició a un al·lèhid.⁶⁴ En aquestes enolitzacions s'empra un petit excés d'amina terciària i de l'àcid de Lewis en qüestió (1.03 equivalents de cada reactiu) i s'enolitza durant dues hores a 0°C . Nosaltres a continuació vam refredar a -78°C i vam addicionar el benzal·lèhid. Se seguí la reacció per CCF i després d'aturar la reacció i fer la corresponent purificació s'obtingué el producte esperat **96**,⁶⁵ tot i que en baix rendiment.

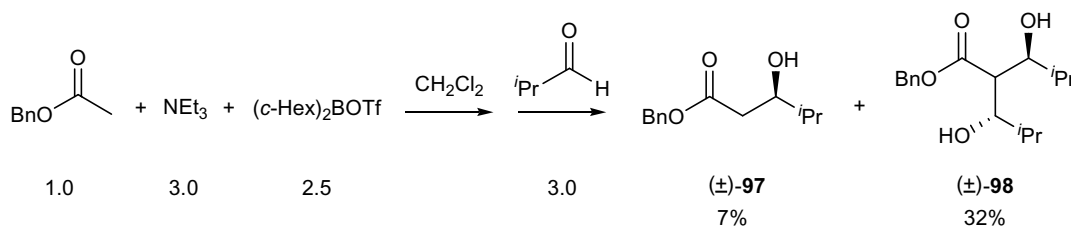


Esquema 91

Amb tot, donat que la reacció anterior fornava producte i per tant l'àcid de Lewis era present vam passar a estudiar la reacció de doble addició. Val a dir que l'experiència

acumulada amb aquest àcid de Lewis durant el desenvolupament d'aquest treball indica que és molt delicat, i es fa malbé amb facilitat.

Vam decidir començar a treballar amb un model i es va triar l'acetat de l'alcohol benzílic i l'isobutiraldehid. Les condicions d'enolització de l'ester foren 15 min a -78°C per després addicionar l'aldehid a la mateixa temperatura. Després de deixar assolir temperatura ambient, la solució color salmó s'aturava amb MeOH, tampó aquós pH = 7 i H_2O_2 al 30%. Després de la corresponent purificació s'obtingué el producte de doble addició esperat en un 32% de rendiment, com a mescla racèmica d'un únic diastereoisòmer. A més, s'aïllà també producte de monoaddició en un 7%.



Esquema 92

En aquest punt vam decidir no fer estudis sobre l'estereoquímica dels compostos obtinguts suposant, d'entrada, que s'obtenia la mateixa configuració relativa en els nous estereocentres que la descrita pel cas de l'ester quirar, però òbviament en forma de producte racèmic.

Es va repetir la reacció augmentant la quantitat de l'àcid de Lewis fins a 5 equivalents i s'obtingué un 43% de producte de diaddició: **98**. En aquets cas però, no s'obtingué el producte de monoaddició.

Tot i que aquests resultats no acabaven de complir les nostres expectatives vàrem decidir donar un pas endavant i provar la reacció amb la metacroleïna. D'acord amb els precedents calia esperar el diol **99** juntament amb el producte de monoaddició **100**.

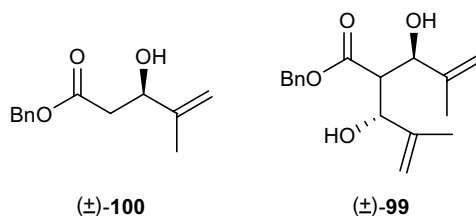


Figura 19

Malauradament, en dur a terme la reacció en les mateixes condicions que en el cas de l'isobutiraldehid; és a dir, amb 5 equivalents de triflat de dicitclohexilbor, vam

obtenir un cru de reacció complex. Després de purificar, en cap de les seves fraccions vàrem trobar producte de mono o de diaddició.

Aquest resultat va ser bastant decebedor, doncs no esperàvem un resultat tan negatiu. Tenint en compte la poca estabilitat del triflat emprat vam pensar que no estava en bones condicions i vàrem decidir sintetitzar més àcid de Lewis i provar de nou. Per a poder comparar la reacció de doble addició a l'isobutiraldehid amb la de la metacroleïna, vam decidir efectuar les dues reaccions en paral·lel el mateix dia per a evitar els possibles efectes d'envelliment del triflat de dicitclohexilbor. Aquesta vegada sí es va obtenir el producte **99** però amb baix rendiment:

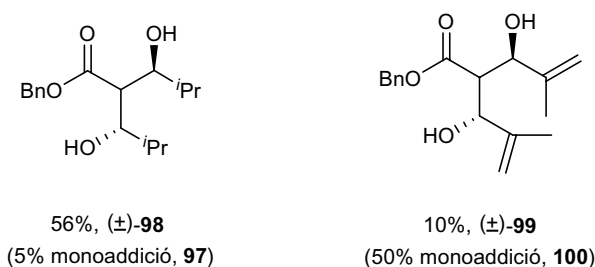


Figura 20

Quedava de manifest un comportament diferent dels dos aldehids, ja que amb l'isobutiraldehid obteníem el producte desitjat en un 56%, i tan sols un 5% de producte de monoaddició. En canvi, en el cas de la metacroleïna les proporcions dels dos productes s'invertien i el producte majoritari era el producte de monoaddició (50%) per tan sols un 10% del producte de diaddició. L'estereoquímica relativa de **99** que apareix en la Figura 20 és la suposada pels precedents dels treballs d'Abiko i Masamune amb l'ester quiral.

A continuació vàrem decidir estudiar la reacció amb l'ester quiral i vam fer exactament el mateix tractament que en el cas de l'acetat de benzil i efectuàrem dues reaccions paral·leles amb els mateixos aldehids. En el cas de l'isobutiraldehid els dos productes possibles d'addició eren **101** i **102**, i en el cas de la metacroleïna, **103** i **104**. Els resultats obtinguts es mostren en la Figura 21:

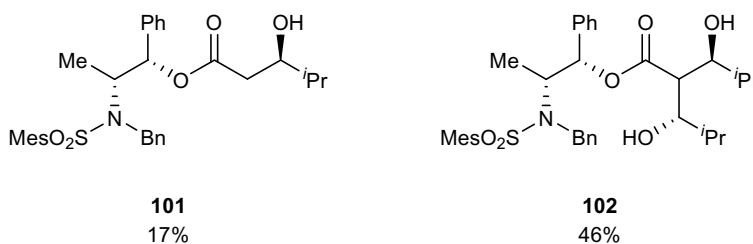


Figura 21

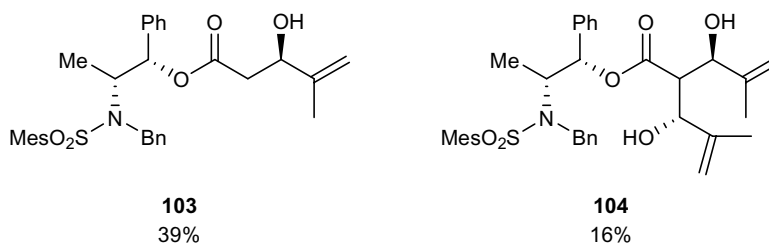


Figura 21 (continuació)

En tots dos casos es recuperà un 40% de l'ester de partida, indicant que aquest o bé no s'havia enolitzat totalment o bé, que si ho feia, no reaccionava amb l'aldehid i en aturar la reacció el podem recuperar. Com es pot comprovar, la tendència observada amb l'acetat de l'alcohol benzílic es mantenia ara amb l'acetat de l'alcohol quiral: les addicions amb l'isobutiraldehid donaven com a compost majoritari el producte de diaddició, mentre que les addicions amb la metacroleïna fornien majoritàriament el producte de monoaddició. Segons els autors, es podien diferenciar els diferents diastereoisòmers del compost **102**, i nosaltres només n'obteníem un. Per a verificar la seva estereoquímica es va transformar **102** en el seu isopropiliden acetal. En fer-ho es comparà el valor de les constants d'acoblament ^1H - ^1H amb les descrites pel mateix grup de recerca i s'obtingueren els mateixos valors.

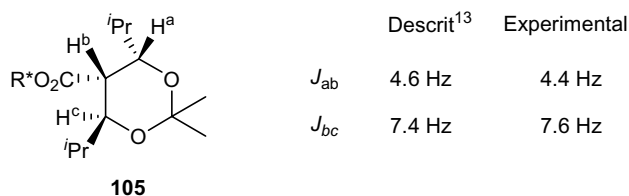


Figura 22

Pel que fa a l'estereoquímica de **104**, una petita mostra s'hidrogenà amb catàlisi de Pt/C i forní un compost que presentava idèntic RMN de ^1H a **102** demostrant d'aquesta manera que la inducció de la quiralitat era la mateixa amb ambdós aldehids.

Una tercera vegada que vam sintetitzar l'àcid de Lewis, vam efectuar diverses proves amb l'ester quiral i la metacroleïna per a intentar millorar el rendiment tan escàs de **104** que obteníem fins aleshores. Vàrem comprovar que l'ús de 2.5 o 5 equivalents del triflat de dicitclohexilbor en aquesta reacció afectà ben poc al producte de doble addició (**104**) ja que d'un 12% de rendiment es passà al 17%. Pel que fa al producte de monoaddició (**103**), enlloc d'un 36%, s'obtingué un 11%. Aquests resultats es mostren en la Figura 23:

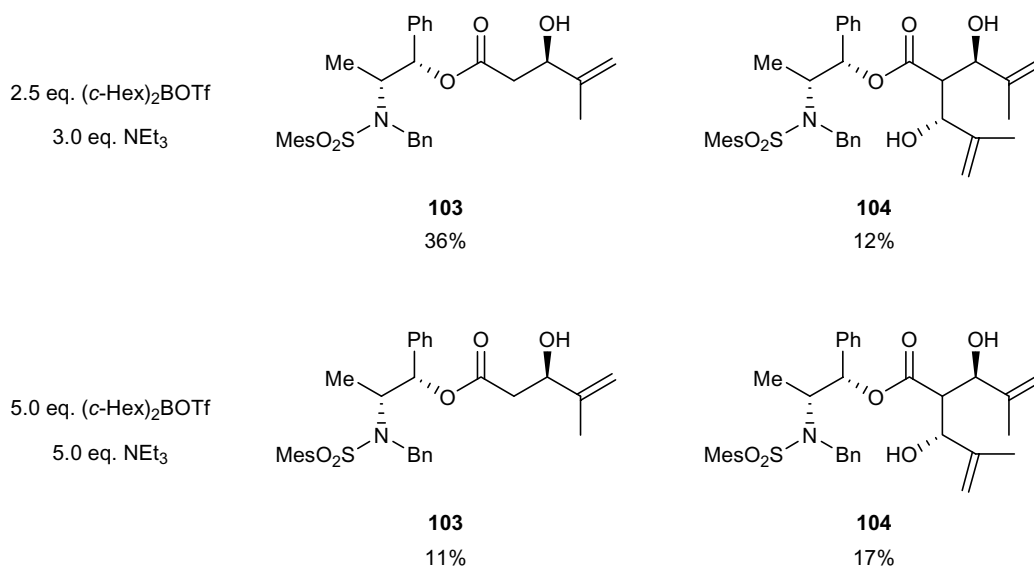
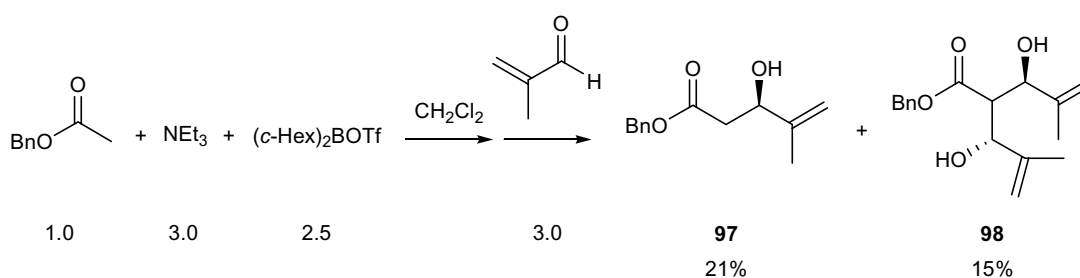


Figura 23

En un altre experiment amb la metacroleïna i l'ester quiral, s'augmentà el temps d'enolització de 15 min a 45 min i tampoc no varià la proporció relativa d'aquests dos compostos en el cru de reacció (en aquest cas no s'aïllaren els productes). Semblava doncs que en el cas de l'ester quiral, s'aconseguia la reacció només amb baixes conversions on el producte desitjat era minoritari (el de doble addició).

En aquell moment decidírem fer una última prova amb aquest àcid de Lewis, empràrem però l'ester model i la metacroleïna. Per a intentar veure si la reacció avançava una mica més, forçàrem les condicions de la reacció i després d'addicionar l'aldehid s'agità 15 min a t.a. i 15 min en un bany a 40 °C. Els resultats foren de nou decebedors:



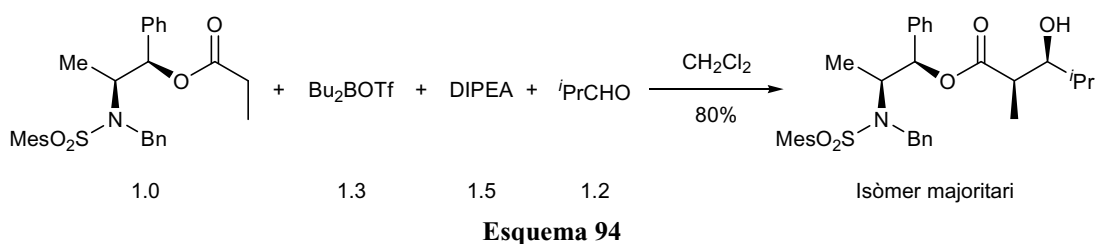
Esquema 93

En aquest últim cas es recuperà una fracció majoritària que contenia l'ester de partida i l'aldehid que no havien reaccionat. Altres proves encaminades amb el mateix sentit d'augmentar la temperatura final a 40 °C no milloraren els resultats fins ara descrits.

Podem concloure doncs, que no érem capaços de reproduir els resultats de Masamune i Abiko amb el triflat de dicitclohexilbor i l'isobutiraldehid ni estendre-les al

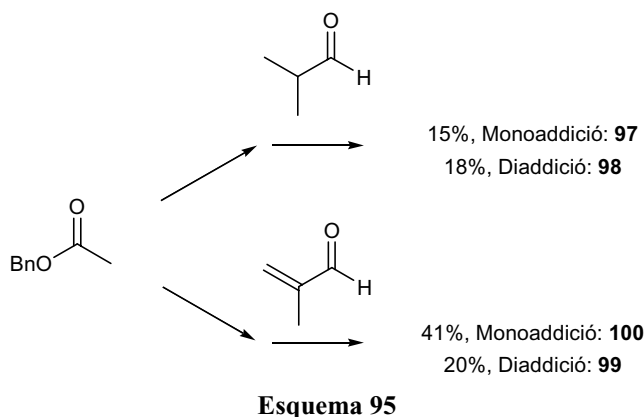
cas de la metacroleïna. Una possibilitat que apuntàvem per aquest fet era, que possiblement l'àcid de Lewis que preparàvem no era suficientment actiu o bé que no el preparàvem prou bé. Cal recordar la dificultat intrínseca del mètode. Així que contemplàrem l'opció d'emprar un altre àcid de Lewis.

Abiko i *col.* descriuen l'ús d'un altre àcid de Lewis en un context prou similar.⁶⁶ Es tracta d'una reacció aldòlica de propionats on s'obtenen només els productes de monoaddició. En aquesta publicació descriuen diversos reactius per a enolitzar l'ester quiral, un d'ells era el triflat de dibutilbor. Amb aquest àcid de Lewis no empren com a base la trietilamina, sinó que diisopropiletamina (DIPEA) ja que amb trietilamina no observen enolització.



Com es veu en l'Esquema 94 l'isòmer majoritari era un dels *sin* (85%), l'altre *sin* s'obtenia de forma molt minoritària (només un 2%). La suma dels dos isòmers *anti* donaven el 13% restant. Si comparem amb els resultats del triflat de dicitclohexilbor (Esquema 87) s'observa que la relació *anti:sin* és totalment l'oposada (98:2) mentre que amb el triflat de dibutilbor és de 87:13 a favor del *sin*.

Aquest àcid de Lewis presenta l'avantatge de ser comercial. Per a començar férem dues proves amb aquest nou àcid de Lewis sobre l'ester model (l'acetat de benzil), en una d'elles empràrem l'isobutiraldehid i en l'altre la metacroleïna. En ambdues proves obtinguérem el producte de diaddició de forma molt minoritària:



Com podem veure, els resultats tampoc no eren satisfactoris i vam pensar que el problema no estava tant en l'àcid de Lewis, sinó que podia estar en la pròpia

enolització. Continuàrem treballant amb l'ester model i vam intentar, aleshores, forçar les condicions d'enolització augmentant la temperatura a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Vam realitzar un seguit de proves enolitzant a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$; en totes elles, posteriorment refredàvem a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ per a addicionar l'aldehid i a continuació agitàvem 45 min a diferents temperatures ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ o bé $0\text{ }^{\circ}\text{C}$). Passat aquest temps, agitàvem 2 hores a temperatura ambient per a intentar que la reacció acabés. Els resultats més destacats foren a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ on s'obtingué en un 36% el producte de monoaddició (**97**) i un remarcable 54% el de diaddició (**98**).

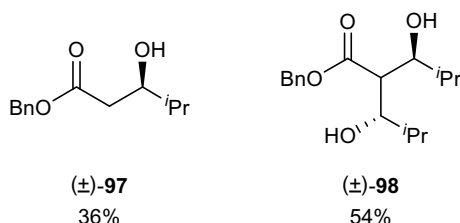


Figura 24

En aplicar, però la reacció amb la metacroleïna la conversió disminuï considerablement, tot obtenint un 36% del producte de monoaddició i menys d'un 5% del producte de diaddició. Un cop més l'aldehid insaturat presentava un pitjor comportament que el corresponent compost saturat.

Tot i això decidírem provar la reacció amb l'ester quirals en aquestes condicions i, després d'afegir l'aldehid s'augmentà paulatinament la temperatura després de 30 min des de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ fins a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. S'agità 30 min a aquesta temperatura i posteriorment 2 hores a temperatura ambient. Els resultats obtinguts foren una mica millors; un 19% de monoaddició i un 41% de diaddició:

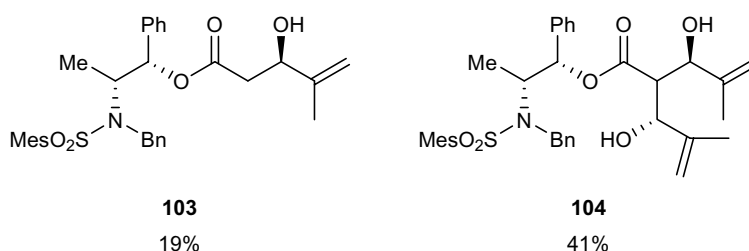


Figura 25

Els resultats obtinguts després de tota la optimització efectuada no ens semblaren suficients per a avançar en la síntesi de la lactacistina. Amb tot vàrem fer una última prova amb l'àcid de Lewis inicial: el triflat de dicitclohexilbor en les millors condicions trobades per a l'enolització amb el triflat de dibutilbor. Així doncs, s'enolitzà l'ester quirals a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durant 45 min, es refredà a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i s'addicionà l'aldehid. Després de 30 min a aquesta temperatura s'escalfà a temperatura ambient i s'agità durant 3 hores, tot obtenint-se el producte de monoaddició **103** en un 47% i el de

diaddició **104** en un 42%. Veiem doncs que els resultats continuaven sent insuficients i que no assolíem els resultats descrits per Masamune, Abiko i *col.* per a d'altres aldehids.

Aquests resultats no deixaven la porta tancada cap a la lactacistina, però òbviament l'objectiu es trobava encara a considerable distància. Els resultats d'obtenció de bisaldols per la metacroleïna estaven per sota de les nostres expectatives. A punt d'iniciar l'últim any d'aquest treball vàrem preferir fer un canvi radical d'activitat i explorar terrenys més fèrtils, però això ja forma part del següent capítol.

RESUM I CONCLUSIONS DE LA PART II.

En el Capítol 3 de la Memòria, s'han centrat els esforços en sintetitzar compostos 1,3-dicarbonílics amb un carboni quaternari en posició 2, com a possibles precursors de la lactacistina. En el cas concret del dialdehid **74** no s'ha aconseguit la seva síntesi ni per reducció del diester **73** ni per oxidació del diol **72** ja que el dialdehid esmentat descomponia en intentar aïllar-lo. Tanmateix, la diamida de Weinreb **75**, un altre possible precursor de la lactacistina, no ha resultat suficientment reactiva en front a nucleòfils i diferents agents reductors en totes les condicions assajades.

De les reaccions de doble addició efectuades en el Capítol 4 emprant la metodologia descrita per Masamune i Abiko traiem les següents conclusions:

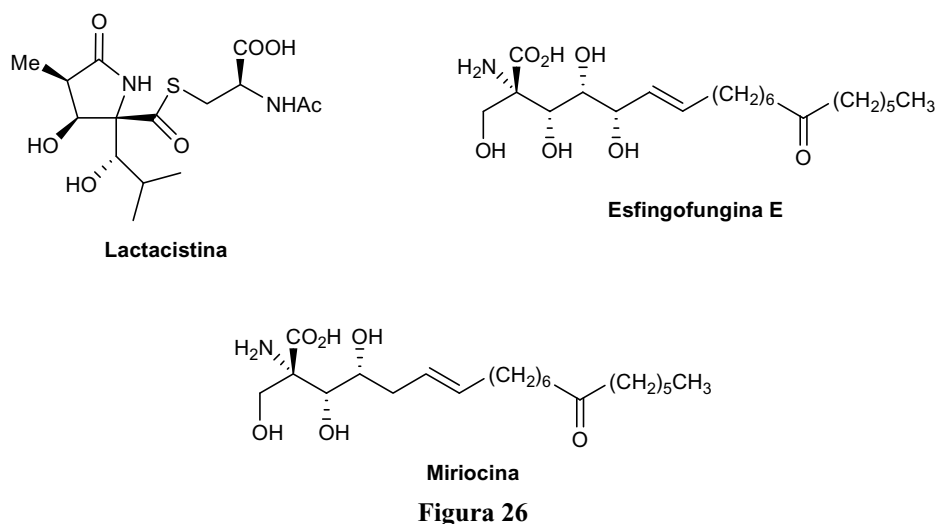
- Per a l'ester model hem estat capaços de trobar unes condicions acceptables per a la síntesi dels bis-aldols de l'isobutiraldehid amb triflat de dicitclohexilbor en un 56% de rendiment, obtenint-se en un 5% el producte de monoaddició. Pel que fa al triflat de dibutilbor arribàvem a un 54% de producte de doble addició, per un 36% de monoaddició.
- En treballar però, amb la metacroleïna com a aldehid, la proporció de diaddició: monoaddició disminuïa tot invertint-se arribant com a màxim a tan sols un 20% de diaddició.
- Pel que fa a l'ester quiral tots dos aldehids donaven com a màxim un rendiment de producte de doble addició de l'ordre del 40% enolitzant a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ obtenint-se també un cert percentatge de producte de monoaddició.

PART III:
NOVES APROXIMACIONS SINTÈTIQUES A
 α -AMINO- β -HIDROXIÀCIDS QUATERNARIS

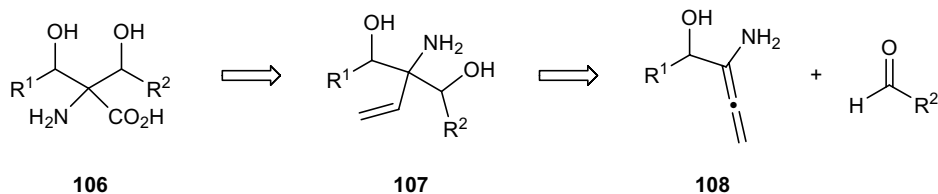
CAPÍTOL 5: NOVES APROXIMACIONS SINTÈTIQUES A α -AMINO- β -HIDROXIÀCIDS QUATERNARIS.

5.1. INTRODUCCIÓ.

En els Capítols 3 i 4 s'han descrit els esforços realitzats per a obrir un nou camí cap a la lactacistina per dues vies diferents basant-nos en la simetria latent d'aquest compost. Ja s'ha comentat que cap d'elles no ha resultat reeixida. En tot cas, la segona aproximació, demanaria una optimització més elaborada de les variables de reacció de doble addició aldòlica sobre la metacroleïna. En aquest punt semblava evident que la preparació estereoselectiva d'aminoàcids amb carbonis quaternaris asimètrics no era un tema senzill d'abordar. Vàrem decidir llavors donar un gir a la nostra recerca i, intentar resoldre aquest problema d'una manera general, desenvolupant una metodologia que permetés la preparació d' α -amino β -hidroxiàcids quaternaris com els que es troben a la lactacistina o a d'altres espècies amb activitat biològica destacada com ara l'esfingofungina E o la miriocina.

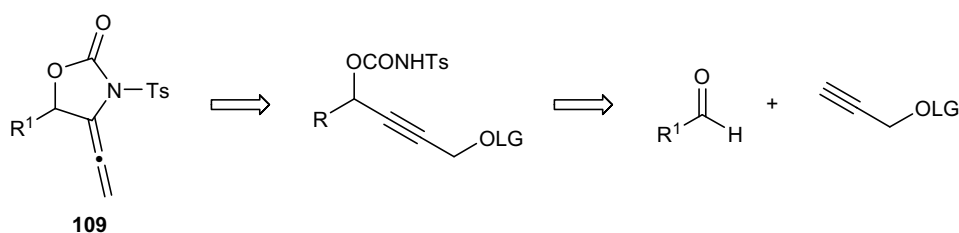


A la vista de la semblança estructural de la lactacistina, esfingofungina E i miriocina, ens vàrem plantejar la possibilitat d'obtenir l'estructura bàsica d'aquests compostos (**106** a l'Esquema 96) a través d'una estratègia comuna. En concret, el grup àcid de **106** podria provenir de l'oxidació del doble enllaç de l'intermedi **107**. Aquest compost es podria obtenir a la seva vegada mitjançant una etapa clau que consistiria en una reacció d'hidroboració de l'al·lè **108** seguida de l'addició a un aldehyd.



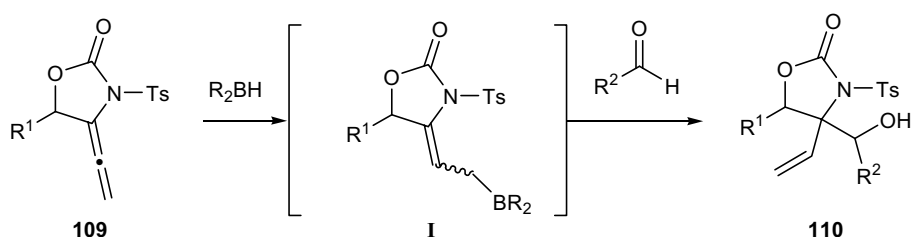
Esquema 96

Evidentment el compost **108** hauria d'estar convenientment protegit per a dur a terme aquesta hidroboració i una possibilitat que se'ns va ocórrer consistia en emprar el compost **109**, ja que aquest es podria preparar fàcilment a partir d'un aldehyd per l'addició de Carreira (ja tractada en la primera part de la present Memòria) amb un alqui adient i posterior ciclació.



Esquema 97

En sentit sintètic, si tingués lloc la hidroboració d'aquest al·lè amb un dialquilborà resultaria, sens dubte, regioselectiva tot generant un al·lilborà (intermedi **I**, Esquema 98). Aquesta espècie intermèdia podria addicionar-se *in situ* sobre un aldehyd per a donar un adducte que conté un carboni quaternari, compost **110**. De fet, en el procés es generarien dos nous estereocentres (un d'ells el carboni quaternari abans citat). D'entrada, la idea ens resultava molt suggestiva però presentava varies dificultats: s'arribaria a formar un centre quaternari? i si fos així, la reacció seria estereoselectiva? Com veiem hi havia moltes incògnites i en definitiva caldria estudiar la viabilitat del procés i l'estereoquímica resultant.



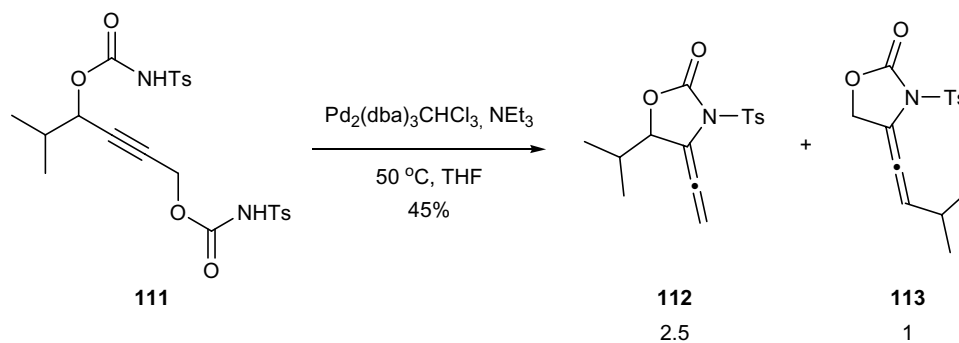
Esquema 98

La metodologia proposada presentava doncs, dues qüestions a avaluar. D'una banda, si era possible abordar la síntesi d'al·lens quirals del tipus **109** (apartat 5.2.); i d'altra, si la hidroboració d'aquest tipus d'al·lens seguida de l'addició d'aldehyds fornien els aminoalcohols quaternaris desitjats (apartat 5.3.).

5.2. SÍNTESI D'AL·LENS QUIRALS.

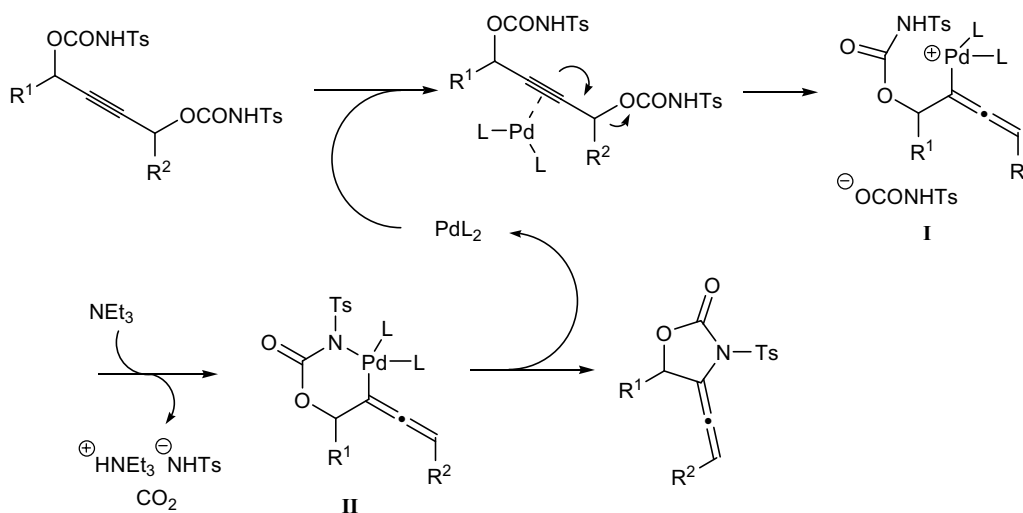
5.2.1. Ciclacions a partir de dicarbamats.

Pel que fa a la preparació d'al·lens del tipus **109**, Tamaru i *col.*⁶⁷ descriuen ciclacions catalitzades per Pd(0) per a dicarbamats no simètrics en què s'obtenen mescles de productes de ciclació difícilment separables. A continuació se'n mostra un exemple:



Esquema 99

Pel que fa al mecanisme de la ciclació anterior, es pot plantejar el següent:



Esquema 100

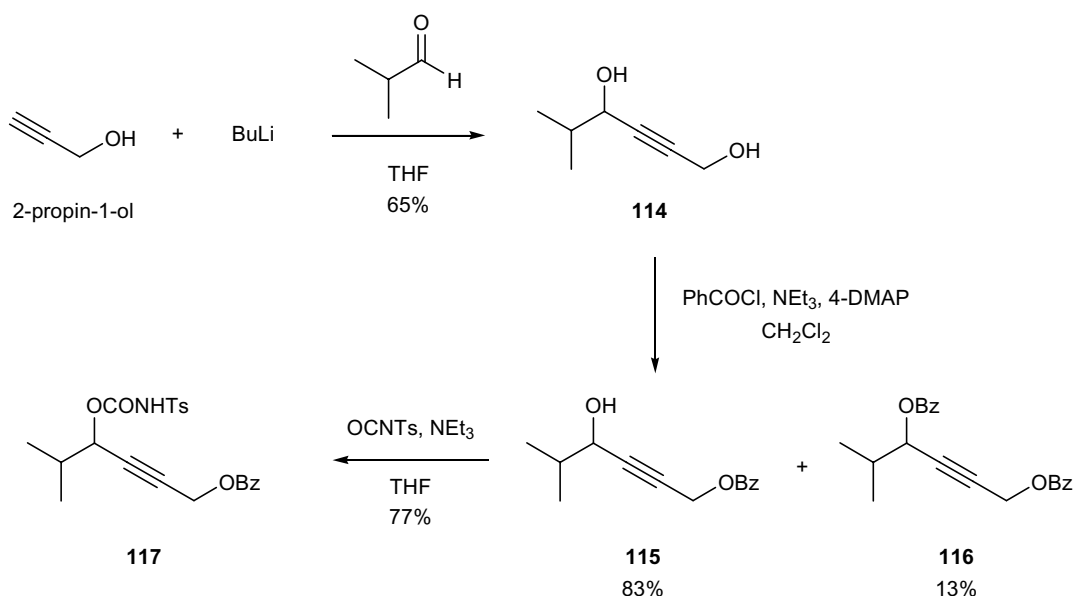
Com es pot veure en l'Esquema anterior, la coordinació inicial del Pd(0) al triple enllaç facilitaria la sortida d'un grup carbamat, tot obtenint-se l'intermedi **I**. A continuació la trietilamina podria arrencar el protó de l'NH i el nitrogen podria coordinar-se al pal·ladi formant l'intermedi **II**. L'última etapa és una eliminació reductiva en la que es formaria l'al·lè desitjat i es regeneraria d'aquesta manera el catalitzador de pal·ladi.

Amb tot, vàrem decidir comprovar-ho i veure si trobàvem algun tipus de selectivitat. A temperatura ambient i amb catàlisi de Pd(0) i NEt₃ no es produïa reacció. En escalfar, es començaven a formar aquestes mescles de regioisòmers (Esquema 99). A més, tinguérem molts problemes en intentar aïllar **112** ja que aquest no era molt estable. Es per això que decidírem canviar la nostra aproximació.

5.2.2. Ciclacions a partir de monocarbamats.

Per a solucionar el problema de regioselectivitat anterior, el carbamat que actua com a grup de sortida s'havia de convertir en un millor grup de sortida que el carbamat nucleòfil. La primera opció que se'ns va ocórrer va ser transformar-lo en benzoat.

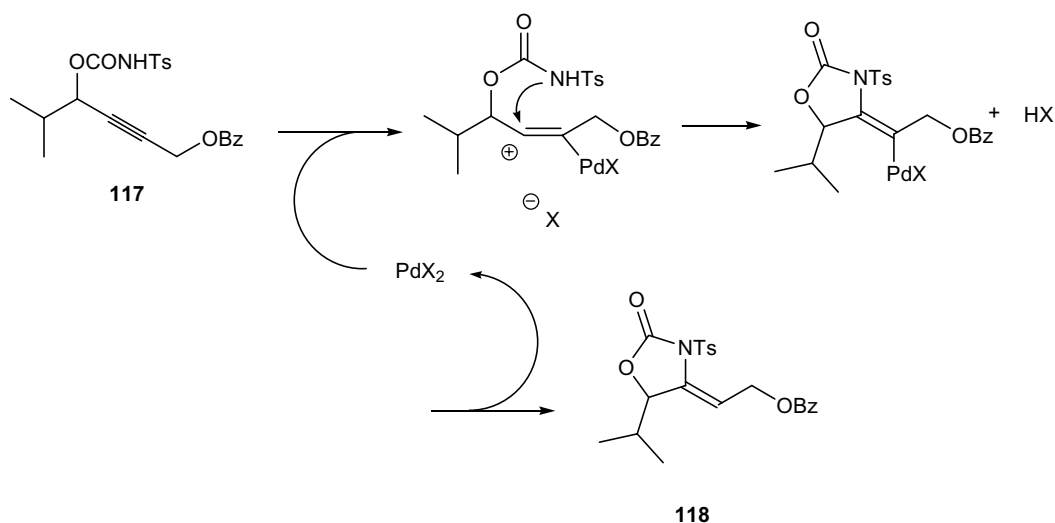
Així doncs, el 2-propin-1-ol es tractà amb dos equivalents de BuLi i seguidament amb isobutiraldehid amb què s'obtingué el diol **114** en un 65% de rendiment. Aquest es protegí selectivament amb 1.2 equivalents de clorur de benzoïl. Esperàvem que l'hidroxil primari, menys impedit, fos més reactiu. Efectivament, obtinguérem en un 83% de rendiment el producte monoprotegit en l'hidroxil primari **115**, i en un 13% de producte diprotegit (**116**). El producte majoritari, **115**, es feu reaccionar amb isocianat de tosil i s'obtingué **117** en un 77%. Cal recordar que aquest producte és també accessible enantiomèricament enriquit emprant en la primera etapa el mètode de Carreira, descrit al Capítol 1 de la present Memòria.



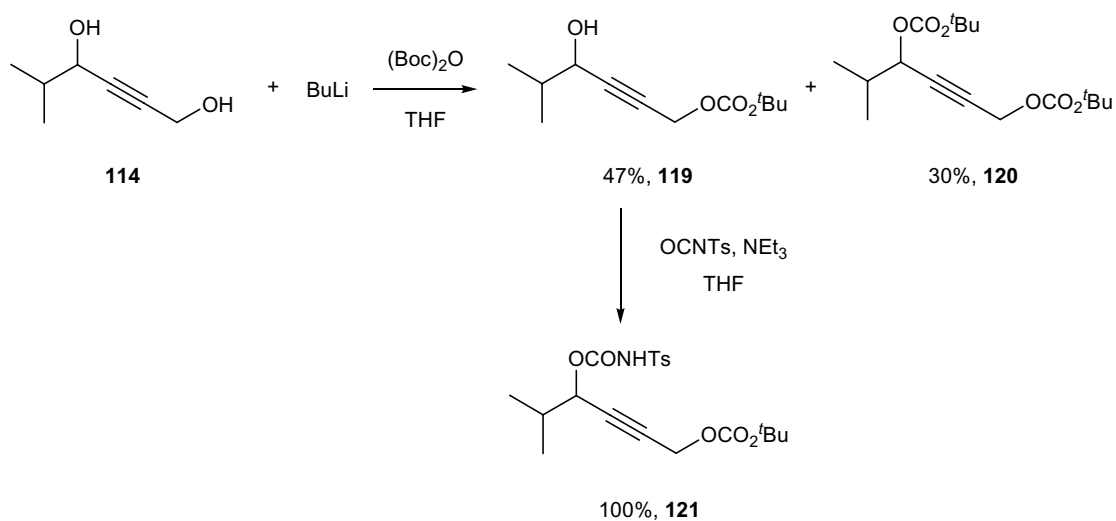
Esquema 101

Les proves de ciclació realitzades amb **117** (t.a, THF, 0.005 eq. de Pd₂(dba)₃CHCl₃ i 0.1 eq. de NEt₃) no donaren bons resultats. Es va augmentar la temperatura fins a 50 °C, es van duplicar les quantitats de trietilamina i del complex de pal·ladi, i fins i tot es provaren altres bases com el ^tBuOK i altres fonts de pal·ladi com

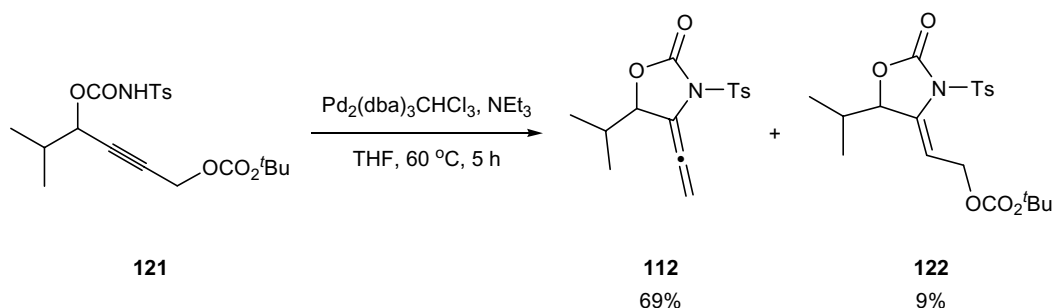
el Pd(PPh₃)₄ però malauradament en cap cas no s'obtingueren bons resultats. En alguna de les proves, però, s'aconseguien aïllar traces del producte d'addició **118**. La formació d'aquest tipus de subproducte on el grup de sortida (benzoïl en aquest cas) no s'elimina i es forma un benzoat al·lílic enlloc d'un al·lè, pot venir d'un mecanisme com el que s'indica a continuació, on traces de Pd(II) catalitzarien el procés.



Decidírem canviar de grup de sortida i provar un grup carbonat. Així doncs, el diol **114**, prèviament tractat amb BuLi, es feu reaccionar amb un equivalent de (Boc)₂O per a obtenir el producte monoprotegit. Dissortadament en aquest cas la reacció no fou gaire selectiva i obtinguérem un 47% de **119** i un 30% de **120**. Després de la purificació del monoprotegit, el fèrem reaccionar amb isocianat de tosil per a obtenir el carbamat **121** de forma quantitativa:

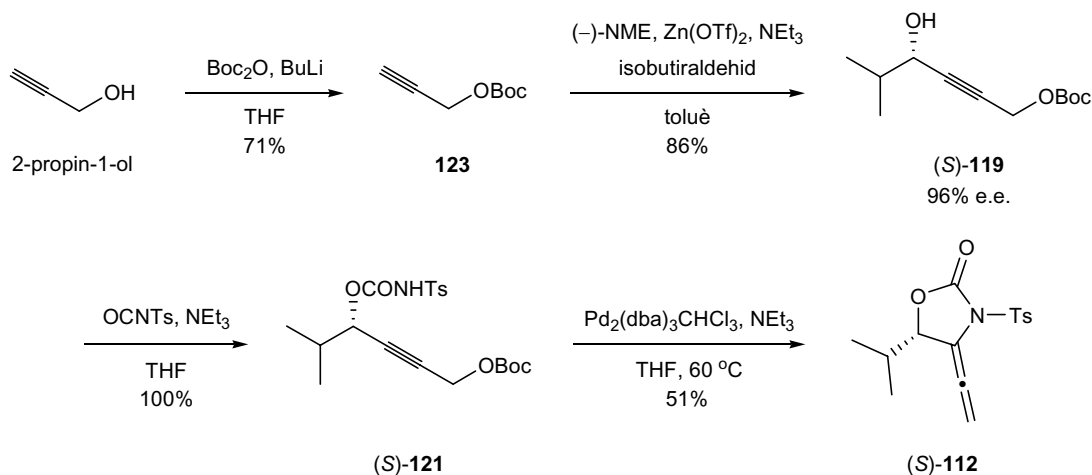


Els primers intents de ciclació de **121** es feren escalfant a 60 °C ja que a temperatura ambient no s'observava cap avenç en la reacció. De seguida però, comprovàrem que l'al·lè **112** era inestable en dissolució, i algunes vegades perdiem el producte en la columna. Aquesta purificació era necessària per separar **112** del compost **122** que es formava de forma minoritària. A més, tampoc no era convenient allargar massa el temps de reacció ja que en fer-ho el material de partida descomponia tot donant, entre d'altres, el compost **119** que tenia un R_f molt similar al del compost **112** complicant encara més la separació. L'oli obtingut s'havia de guardar al congelador sota atmosfera de nitrogen i dins d'un recipient amb clorur de calci anhidre. En aquestes condicions l'oli acabava solidificant i no descomponia. Amb totes aquestes precaucions assolírem el millor resultat amb un 69% del compost desitjat i un 9% de subproducte **122**. Una prova efectuada amb una altra font de Pd (clorur de π-al·lilpal·ladi en presència de trietilamina) donà pitjor resultat (al voltant del 25% de rendiment).



Esquema 104

Pel que fa a l'obtenció estereoselectiva de l'al·lè enriquit enantiomèricament, (*S*)-**112**, es va seguir la següent seqüència sintètica on el pas clau era una addició enantioselectiva d'un acetilur de zinc a un aldehyd sota les condicions de Carreira amb les quals ja estàvem familiaritzats. Així doncs, es protegí primer el 2-propin-1-ol en forma de carbonat de *tert*-butil i s'efectuà aquesta addició sobre l'isobutiraldehyd. En emprar la (-)-*N*-metilefedrina, s'obtingué el compost amb l'estereoquímica desitjada (*S*). A continuació es protegí l'hidroxil secundari en forma de carbamat i tot seguit es portà a terme la reacció de ciclació catalitzada per pal·ladi.



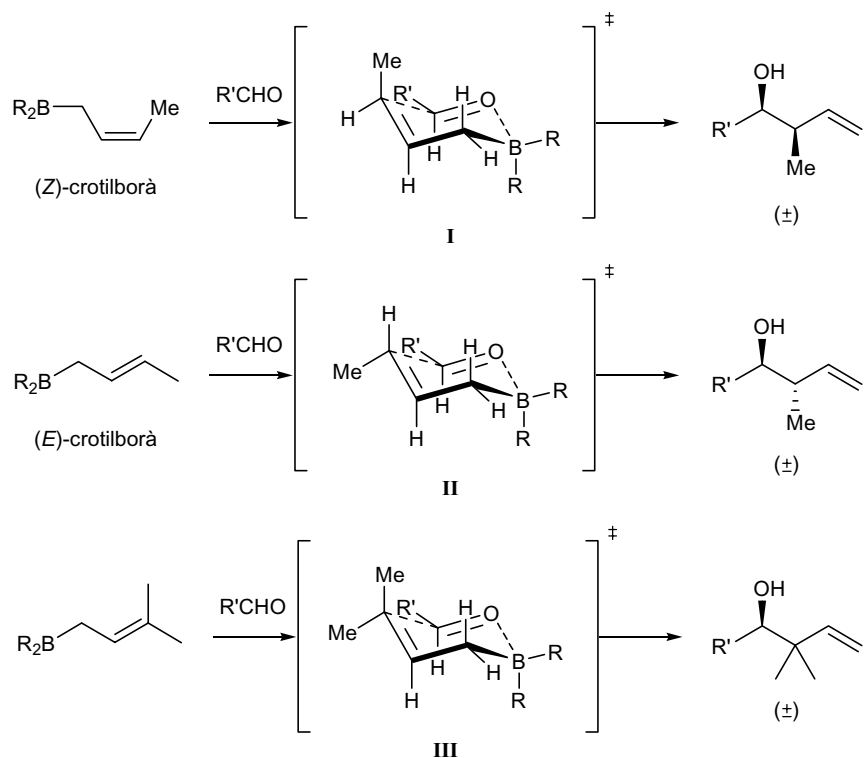
Esquema 105

5.3. HIDROBORACIÓ D'AL·LENS SENZILLS.

5.3.1. Introducció.

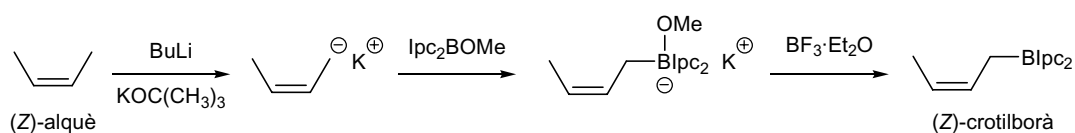
L'altre punt a resoldre en la nostra metodologia consistia en esbrinar si la hidroboració d'aquest tipus d'al·lens era viable i si el crotilborà que s'havia de formar s'addicionava selectivament a aldehyds.

Així doncs, pel que fa a aquesta crotilboració d'aldehyds, hi ha un cert consens sobre el mecanisme d'aquest procés.⁶⁸ La hipòtesi més acceptada i que justifica la selectivitat *anti* per als (*E*)-crotilborans, i la *sin* per als (*Z*)-crotilborans (Esquema 106) es basa en un estat de transició cíclic que recorda al Zimmerman-Traxler per a les reaccions d'enolats amb carbonils d'aldehyds o cetones, (**I**, **II** o **III**, Esquema 106).⁶⁹ Podem visualitzar-ho pensant que en coordinar-se l'àtom de B a l'oxigen de l'aldehyd augmenta l'electrofilia d'aquest últim. Aquest fet, unit a la proximitat de l'extrem olefinic a través d'un cicle de sis baules fa possible l'atac intramolecular. Pel que fa a l'estereoquímica, en el cas del (*Z*)-crotilborà, el -Me no té més remei que estar en posició axial (estat de transició **I** en l'Esquema 106). En canvi, en el cas de l'isòmer *E*, el metil pot ocupar una posició equatorial (estat de transició **II**). L'aldehyd a la seva vegada es col·loca sempre de tal manera que el substituent més voluminós (R') es situï en posició equatorial per a minimitzar les interaccions 1,3-diaxials. Quan es tracta d'un dimetilal·lilborà es crea un únic estereocentre i un centre quaternari. Òbviament si enlloc de metils fossin dos substituents diferents, aquest carboni quaternari esdevindria asimètric.



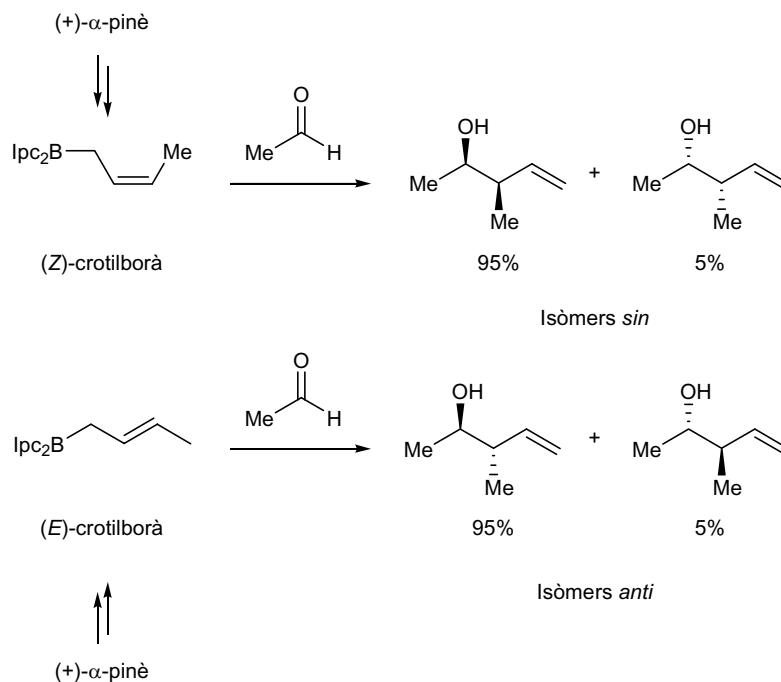
Esquema 106

Si pensem ara en un reactiu de bor quiral, les dues aproximacions possibles del crotilborà per cada una de les cares de l'aldehid tenen, en principi, interaccions diferents i per tant estats de transició de diferent energia. Un dels dialquilborans quirals més emprats és l'isopinocampfeïlborà (Ipc_2BH) que deriva de l' α -pinè. El (+)- α -pinè forneix el (-)- Ipc_2BH , mentre que el (-)- α -pinè genera el (+)- Ipc_2BH . El Ipc_2BH es pot transformar fàcilment en el borinat de metil, Ipc_2BOMe , per reacció amb MeOH , i és aquest compost el precursor dels crotilborans per un procés com el que apareix en l'Esquema 107, on partint d'alquens de configuració *Z*, s'obtenen (*Z*)-crotilborans. Si es parteix d'alquens *E*, s'obtenen de forma anàloga els (*E*)-crotilborans. Cal tenir en compte la necessitat de treballar sempre a baixa temperatura per a evitar isomeritzacions del doble enllaç.



Esquema 107

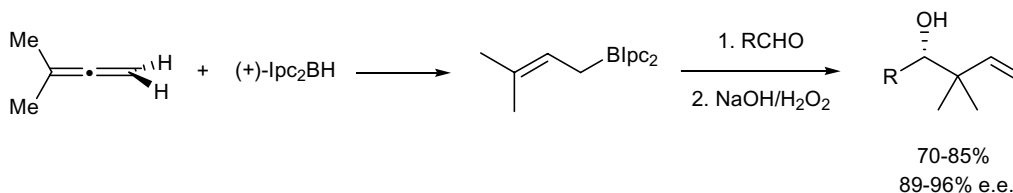
En l'Esquema 108,^{69k} apareix un exemple d'addició d'aquests crotilborans quirals sobre l'acetaldehid. Dels quatre possibles productes d'addició s'obté un de forma molt majoritària. El (*Z*)-crotilborà derivat del (+)- α -pinè forneix molt majoritàriament els dos isòmers *sin* (*sin:anti* > 99:1) en una relació enantiomèrica de 95:5. Una cosa similar succeeix amb l'(*E*)-crotilborà; en aquest cas s'obtenen els isòmers *anti* amb el mateix e.e. i una relació *anti:sin* de 99 a 1.



Esquema 108

Es tracta, doncs, d'una reacció molt versàtil en la què podem arribar a qualsevol dels quatre possibles estereoisòmers de l'alcohol homoal·lílic, triant simplement el crotilborà adient. No cal dir que si l'al·lè a utilitzar és quiral tindrem una certa estereoselectivitat facial.

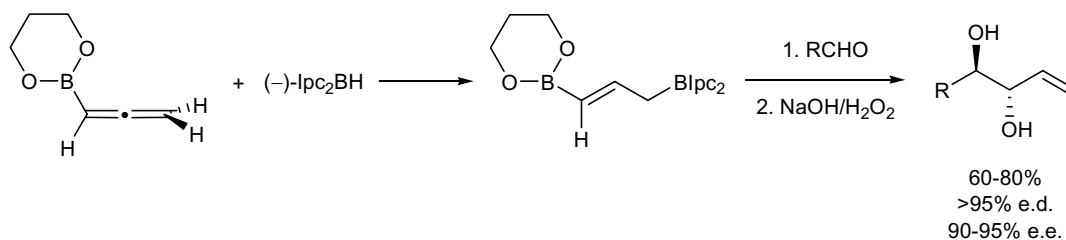
Una altra manera d'obtenir crotilborans, que és la que ara ens interessa, podria ser a partir d'al·lens. La hidroboreació d'un al·lè amb un dialquilborà forneix crotilborans que poden reaccionar posteriorment amb un al·lè. A la literatura hi ha descrits alguns exemples, però ens fixarem en aquells processos on es formen centres quaternaris. Tal és el cas dels al·lens 1,1-disubstituits on, com és normal, l'hidroboreació és altament regioselectiva. Així doncs, en l'Esquema 109 veiem un exemple de Brown i *col.*¹⁹ on s'obté l'alcohol homoal·lílic amb un centre quaternari en α amb bon rendiment i elevada estereoselectivitat.



Esquema 109

Un altre cas que ens cridà l'atenció fou un en què l'al·lè estava unit a un heteroàtom (concretament un àtom de bor).⁷⁰ En l'etapa d'hidroboreació es formava un (E)-crotilborà i, en conseqüència s'obtenia l'isòmer *anti*, sense cap interferència de

l'heteroàtom present en l'al·lè. L'adducte final s'oxidava per a formar 1,2 diols insaturats.



Esquema 110

Amb tot, com hem dit abans els exemples en la literatura eren limitats i inexistents pel que fa a la formació d'estereocentres quaternaris. El que ens plantejàrem era dur a terme la reacció amb un substrat disubstituit i que alhora presentés la funcionalitat adequada per a sintetitzar els aminoàcids quaternaris, la síntesi dels quals constituïa el nostre objectiu.

5.3.2. Hidroboració d'un al·lè monosubstituit, 124.

Abans de fer cap experiment d'hidroboració amb un substrat més elaborat, vam decidir intentar-ho amb models senzills. Vam triar al·lens monosubstituits que tinguessin alguna funcionalitat propera. Vàrem decidir sintetitzar l'al·lè **124** en la seva forma racèmica i com a agent hidroborant vam pensar en el dicitclohexilborà, ja que és un reactiu voluminós i en principi no donaria problemes de regioselectivitat.

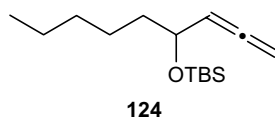
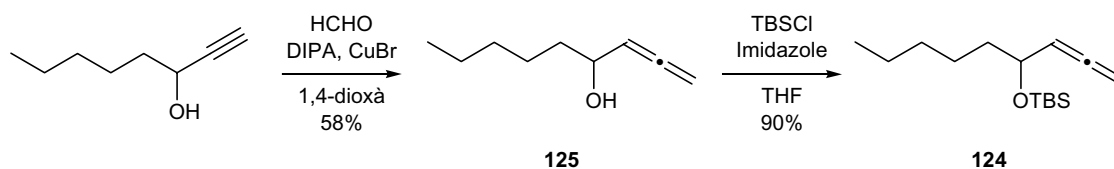


Figura 27

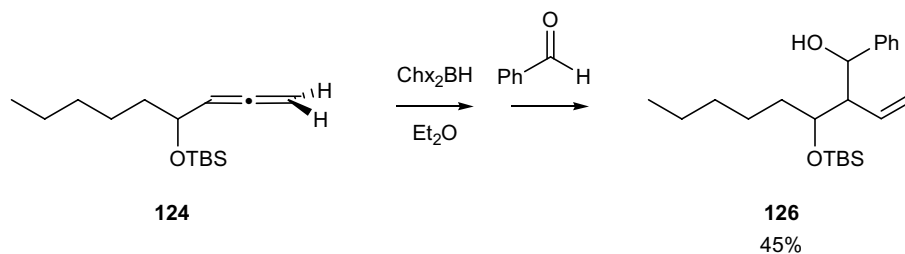
El dicitclohexilborà ja l'havíem utilitzat en el Capítol 4 però llavors no l'aïllàvem, ans el transformàvem *in situ* en el triflat de dicitclohexilbor. Cal recordar que habitualment el dicitclohexilborà se sintetitza a partir de ciclohexè i $\text{BH}_3\text{:SMe}_2$ emprant com a dissolvent èter anhidre. A 0°C apareix un precipitat blanc que es deixa reposar un parell d'hores. Tot seguit es treu el dissolvent amb l'ajut d'una agulla i, després de rentar amb èter sec, s'elimina totalment el dissolvent a la bomba d'alt buit. D'aquesta manera s'obté un sòlid blanc corresponent al producte desitjat en rendiments gairebé quantitius. Aquest sòlid és prou sensible ja que es fa malbé en contacte amb la humitat i l'oxigen i per tant, per a introduir-lo al matràs de reacció s'ha de fer sempre sota atmosfera de N_2 tot emprant una *Atmosbag* o *dry-box*. D'aquesta manera no vam observar mai un envelliment del producte. Quan s'empraven altres maneres de procedir, el sòlid blanc esdevenia amb el temps un oli groc i les reaccions deixaven de funcionar.

Pel que fa a l'obtenció de l'al·lè **124** vàrem seguir un procés descrit a la literatura.⁷¹ Partírem de l'1-octín-3-ol racèmic i el férem reaccionar amb formaldehid en presència de diisopropilamina (DIPA) i bromur de coure (I) en dioxà. Després d'escalfar dues hores s'aïllà l'al·lè **125** en un 58% de rendiment, que posteriorment es protegí en forma d'èter de *tert*-butildimetilsilil (Esquema 111).



Esquema 111

Decidírem provar inicialment la reacció sobre el benzaldehyd. La hidroboració de l'al·lè **124**, es va dur a terme tot seguint el protocol de Brown.¹⁸ Cal comentar que tot i que el diciclohexilborà no era soluble en èter, a mesura que reaccionava a temperatura ambient s'anava dissolent fins a aconseguir una solució homogènia groguenca. L'addició de benzaldehyd es féu a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, i després de 4 o 6 hores de reacció, aquesta s'aturava amb aigua oxigenada en medi bàsic per tal d'oxidar els enllaços carboni-bor. En la primera prova realitzada s'obtingué el producte **126** en un 45% de rendiment en forma d'un estereoisòmer únic o molt majoritari.



Esquema 112

Quan provàrem la reacció amb isobutiraldehyd i metacroleïna, els resultats foren lleugerament millors, sobretot en el primer cas que conduí a **127** amb un 63% de rendiment. També en aquests casos els espectres de ^1H i ^{13}C suggerien que el producte obtingut es tractava d'un estereoisòmer molt majoritari. Amb tot no es va determinar la seva estereoquímica doncs en aquell moment ens interessava sobretot veure si érem capaços d'obtenir producte i familiaritzar-nos amb el procés.

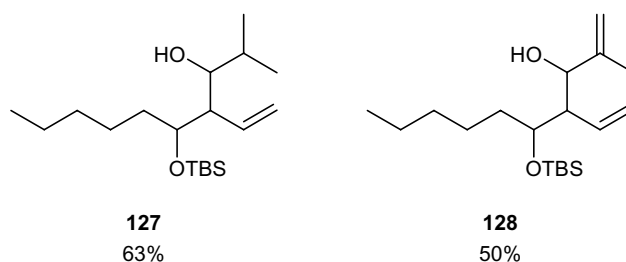
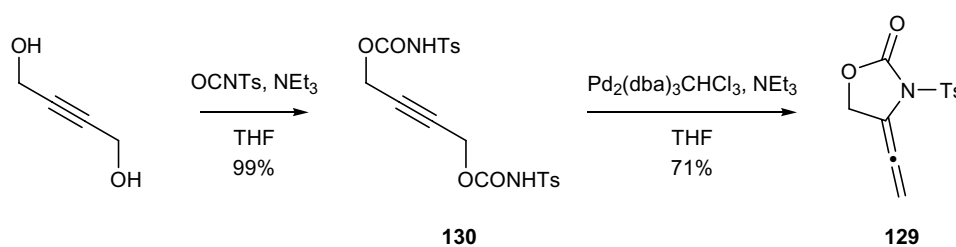


Figura 28

També es van fer algunes proves per tal de veure si a petita escala (~1 milimol) es podia fer la reacció sense aïllar el dicitclohexilborà tal i com havíem fet a escala gran (~20 milimols). Així doncs, en sintetitzar-lo, s'evaporava el dissolvent i *in situ*, s'addicionava l'al·lè i posteriorment l'isobutiraldehid. En cap cas no es va obtenir un bon resultat. Per tant, vam concloure que en l'etapa de formació del dicitclohexilborà és convenient treballar a gran escala.

5.3.3 Hidroboració de l'al·lè 129.

Com hem vist en l'apartat anterior, sí érem capaços de dur a terme hidroboracions d'al·lens seguides d'addicions a aldehids per a substrats senzills, però amb una certa funcionalització, com l'al·lè **124**. Semblava doncs, que estàvem preparats per a dur a terme aquestes mateixes reaccions però per a al·lens disubstituits i funcionalitzats d'estructura general **109** (Esquema 97). L'al·lè model que triàrem fou **129**, la síntesi del qual es trobava ja descrita a la literatura (Esquema 113).⁶⁷

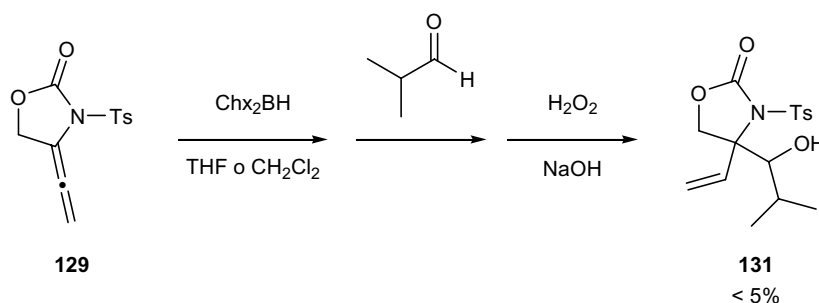


Esquema 113

El 2-butin-1,4-diol comercial es transformà en el dicarbamat **130** per tractament amb 2.2 equivalents d'isocianat de tosíl i trietilamina. El compost **130** fou fàcilment aïllable de la solució de THF per precipitació en addicionar hexà. La ciclació intramolecular d'aquest compost per a formar un cicle de 5 baules tingué lloc en medi bàsic de trietilamina i catàlisi de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$. Aquesta última reacció resultà una mica delicada ja que l'al·lè **129** descomponia en solució. Per tant, la purificació per cromatografia en columna per tal de separar-lo de la tosílamida s'havia d'efectuar de forma ràpida i no era convenient una segona columna ja que el rendiment davallava considerablement. Així doncs, duent a terme la reacció a escala de 2 grams solíem obtenir el producte amb un rendiment de l'ordre del 70%, però a escales més grans, el

rendiment era menor. En canvi, l'al·lè **129** un cop aïllat com a sòlid blanc era perfectament estable a temperatura ambient i sense atmosfera de nitrogen.

Una primera prova d'hidroboració en èter i addició a isobutiraldehid no va funcionar perquè ni el dicitclohexilborà ni l'al·lè **129** no eren solubles (ni tan sols sotmetent la mescla a un bany d'ultrasons). Per tant, vàrem portar a la pràctica dues reaccions paral·leles, una en tetrahidrofurà i l'altre en diclorometà. En tots dos casos després d'aturar la reacció amb aigua oxigenada i medi bàsic, s'aïllaren dos productes en molt baix rendiment que podien correspondre al producte desitjat.



Esquema 114

En no recuperar gran part de la massa introduïda, vàrem pensar que el tipus de *work-up* no era l'adequat i el carbamat s'hidrolitzava en medi bàsic. Efectivament, en aturar la reacció amb 2.5 equivalents de trietanolamina millorà molt el rendiment i s'obtingué un 38% de rendiment d'un dels productes d'addició després de 2.5 hores de reacció a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ i emprant CH_2Cl_2 com a dissolvent. En un altre experiment allargant el temps de reacció a 5 hores arribàvem fins al 43% de rendiment i si augmentàvem la temperatura fins a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ després de 4 hores s'obtenia un 49% d'un producte molt majoritari. Per últim, en deixar la reacció tota la nit a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ obteníem un 58% de producte però també un 4% d'un segon producte. En repetir aquesta última reacció emprant de nou THF vàiem que el rendiment tornava a baixar lleugerament (50%). Per tant semblava que el CH_2Cl_2 era millor dissolvent que el THF per a efectuar aquest tipus de reacció. Calia ara esbrinar quins eren els productes obtinguts.

5.3.4 Determinació de l'estereoquímica relativa de l'adducte.

Inicialment pensàvem que els dos productes obtinguts (un d'ells molt majoritari) eren els dos diastereoisòmers possibles de la reacció que resultaren separables per cromatografia. El compost majoritari (que anomenarem A) es detectava molt fàcilment en revelar la CCF amb anisalsehid. L'altre (compost B), en canvi, revelava amb menys intensitat. Per a assegurar que eren diastereoisòmers i no isòmers estructurals, decidírem acetilar-los amb anhidrid acètic, piridina i catàlisi de 4-DMAP. En fer-ho ens duguérem una sorpresa.

En l'espectre de RMN de ^1H del compost A acetilat, el desplaçament químic d'un dels protons de la molècula s'havia desplaçat a camps baixos respecte del compost sense acetilar. En canvi, pel que fa al compost B, els senyals que variaven molt correspondrien a dos protons; i alhora aquest dos senyals estaven acoblats entre sí. Arribarem a la conclusió de que es tractava de dos regioisòmers, com indica la següent Figura.

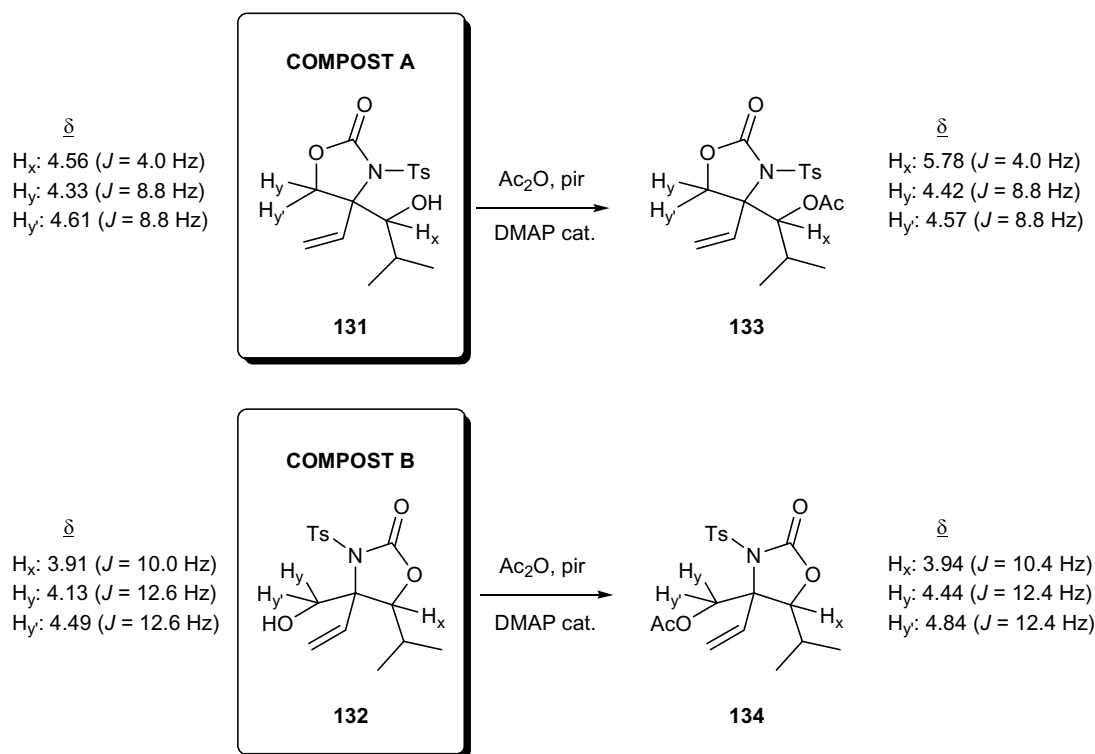


Figura 29

En efecte l'acetilació de l'hidroxil secundari del compost A, **131**, desplaçava la δ del protó x més d'1 ppm a camps més baixos (passava de 4.56 a 5.78 ppm); mentre que els dos protons diastereotòpics y i y' només variaven lleugerament el seu desplaçament. En el compost B (**132**), en canvi, la δ del protó x pràcticament romania constant mentre que tant y com y' es desplaçaven cap a camps més baixos per l'efecte del acetil.

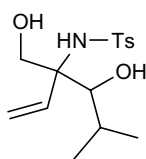
El fet d'obtenir el compost minoritari semblava indicar que el producte d'addició **131** en medi bàsic podia evolucionar de tal manera que l'hidroxil secundari podia atacar al carbonil del carbamat tot alliberant-se el grup $-\text{CH}_2\text{OH}$ per formar **132**. Aquesta reacció l'anomenarem reacció de transposició del protector o carbamat, i a partir d'ara els compostos tipus **131** els anomenarem producte d'addició (tipus A) i els compostos tipus **132** els anomenarem productes de transposició de protector (o bé, tipus B). Si realment A i B eren un únic diastereoisòmer que diferien en la posició diferent del carbamat cíclic, la reacció havia resultat altament diastereoselectiva.

Animats per aquesta possibilitat vàrem intentar demostrar aquesta transposició del grup protector.



Esquema 115

La primera prova d'isomerització es va fer en un sistema bifàsic de diclorometà i solució 1 M de bicarbonat de sodi en aigua. Com la reacció no avançava s'afegí NaOH 0.1 M i al cap d'unes hores s'observà la desaparició total del material de partida i la formació de **132** en un 59% de rendiment. Quan es va dur a terme l'experiment directament amb NaOH aq. 0.3 M per a intentar accelerar la reacció, s'obtingué **132** en tan sols un 34% de rendiment i es recuperà un 12% de **131**. En aquesta reacció s'obtingué un producte bastant més polar corresponent al derivat de la hidròlisi del carbamat, **135**, en un 36%. Per tant, quedava demostrat que **131** i **132** posseïen la mateixa estereoquímica.



135

Figura 30

Aquesta isomerització ens va semblar molt interessant perquè ens permetia modificar o protegir un o l'altre hidroxil dels adductes sense problemes de regioselectivitat. Per tal d'evitar la hidròlisi del carbamat, i millorar per tant el rendiment de la isomerització, s'efectuaren proves amb una base orgànica com la DBU en quantitats catalítiques en un medi no aquós. S'empraren diferents dissolvents i la mescla es deixà evolucionar a temperatura ambient fins que no s'observaven canvis per CCF (4-12 hores). A continuació es mostren els resultats obtinguts:

Dissolvent	Rdt. 132 (%)	Rdt. 131 (%)
THF	70	1
CH ₂ Cl ₂ /Toluè 1:1	76	4
CH ₂ Cl ₂	85	4

Taula 6

Com podem veure, vàrem aconseguir millor rendiment del producte transposat emprant DBU cat. en CH₂Cl₂ a temperatura ambient, on s'aconseguia aïllar en un 85% de rendiment el producte **132** i es recuperava un 4% del material de partida, **131**.

D'altra banda, el producte isomeritzat **132** ens va permetre d'establir l'estereoquímica relativa dels substituents en el cicle de cinc baules per experiments de RMN i així esbrinar si es tracta de l'isòmer que té el grup hidroximetil i el grup isopropil en la mateixa banda del cicle, (±)-*cis*; o bé en bandes oposades, (±)-*trans*:

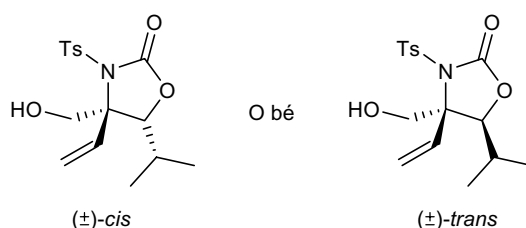
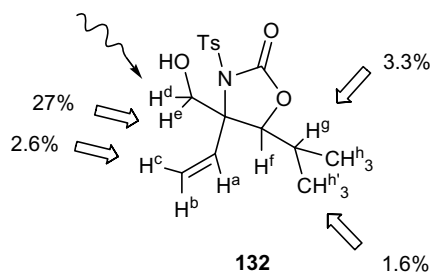


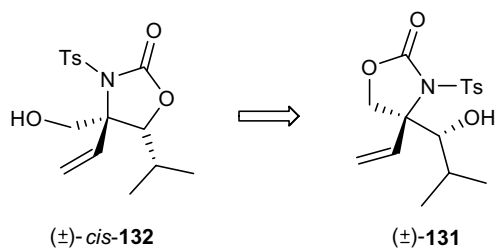
Figura 31

En un experiment nOe monodimensional es va irradiar un dels protons del grup hidroximetil (H^d) i s'observaren els següents canvis en la intensitat dels senyals:



Esquema 116

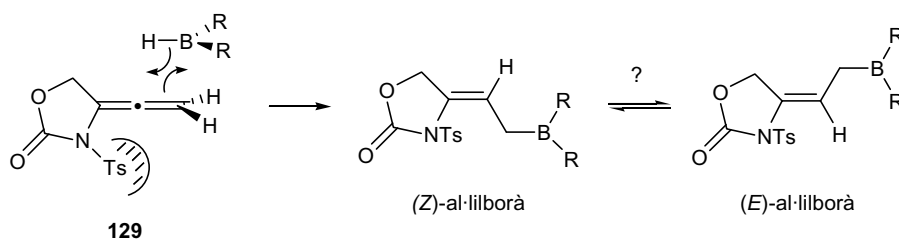
Com veiem en l'Esquema 116, en irradiar el H^d s'observava un important creixement de la intensitat del senyal corresponent al protó geminal i un dels protons olefínics (H^c), però els increments de senyal útils per a elucidar la configuració relativa del cicle foren els associats als protons g i h' (3.3% i 1.6% respectivament). Això ens indicava que el grup -CH₂OH i l'isopropil estaven propers en l'espai. Es tractava per tant de l'isòmer *cis*. A més, l'absència d'efecte nOe entre H^d i H^f indicava que aquests dos protons estaven en *trans* i que per tant el grup isopropil i el vinil estaven també en *trans*. Per tant la configuració relativa del producte **132** i en conseqüència la del producte **131** és la indicada en l'Esquema 117. Un experiment NOESY del compost **132** conduí a les mateixes conclusions, ja que es veien interaccions entre el H^d i H^g; entre H^d i H^{h'}; i fins i tot entre H^a i H^f.



Esquema 117

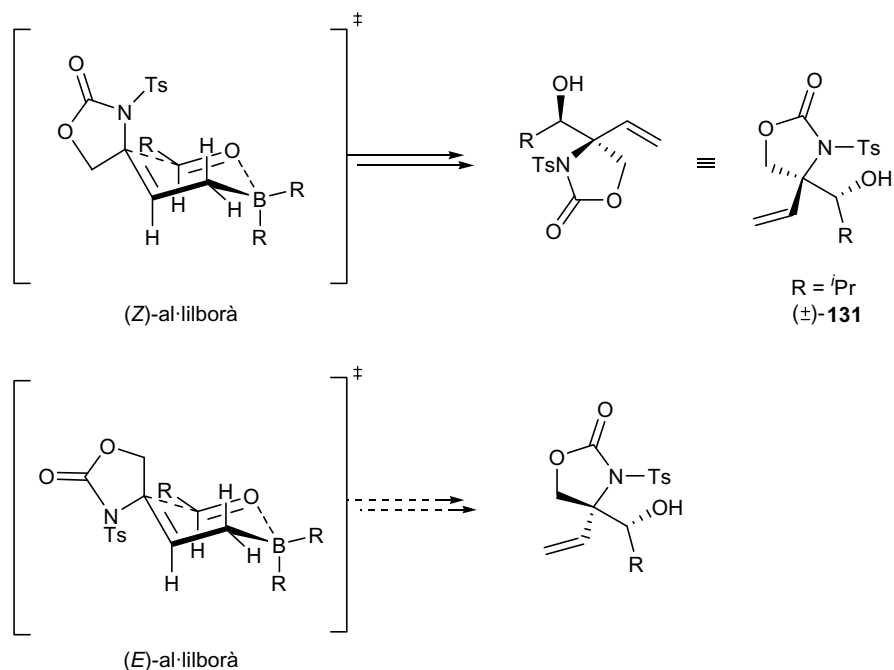
5.3.5. Consideracions mecanístiques.

Un cop coneguda la configuració relativa del producte i l'alta estereoselectivitat del procés, podem especular amb un mecanisme que justifiqués el curs estereoquímic observat. El primer pas del procés consisteix en la hidroboració de l'al·lè que, com esperàvem, té lloc en el doble enllaç distal per la cara menys impedida, com s'indica a la l'Esquema 118. Això donaria lloc a l'al·lilborà *Z*, que resultaria ser el cinèticament afavorit. No es pot descartar però, una isomerització d'aquest compost al seu isòmer *E* més estable termodinàmicament a través d'una transposició borotròpica entre posicions al·liliques, com passa en molts al·lilmetalls.



Esquema 118

Pel que fa a l'addició sobre l'al·lè, l'estereoquímica trobada és coherent amb un estat de transició cíclic on intervé l'al·lilborà *Z*. Evidentment, si l'al·lè s'aproxima per l'altra cara del borà s'obté l'altre enantiòmer i per això obtenim una mescla racèmica. Per contra, si consideréssim l'isòmer *E*, de forma semblant, conduiria a un diastereoisòmer (Esquema 119).



Esquema 119

Es va realitzar un experiment per tal de veure si era possible la isomerització de l'al·lilborà. Vàrem pensar que si la hidroboració de l'al·lè era reversible, en escalfar, possiblement aconseguíssim una mescla de tots dos isòmers (el *Z* i l'*E*) o fins i tot revertir totalment l'equilibri cap a l'altre isòmer (l'isòmer *E*). No va ser així. En escalfar a reflux durant dues hores en l'etapa d'hidroboració i duent a terme l'addició sobre l'isobutiraldehid en les condicions estàndard trobades el rendiment davallà fins al 16%, i l'isòmer de l'adducte obtingut era el mateix.

5.4. L'AL·LÈ AQUIRAL 129 COM A PRECURSOR D' α -HIDROXIMETIL- α -AMINO- β -HIDROXIÀCIDS.

5.4.1. Introducció.

En la introducció de la segona part d'aquesta Memòria s'ha remarcat l'interès acadèmic i industrial que pot tenir el desenvolupament d'una síntesi viable de la lactacistina. Els precedents bibliogràfics comentats així ho indiquen. Però un objectiu d'interès comparable poden considerar-se les esfingofungines. Es tracta de compostos aïllats de certs fongs⁷² que degut a la seva peculiar estructura i l'activitat biològica que despleguen, han suscitat un notable interès tant de químics com de biòlegs i farmacòlegs. Se'n coneixen sis diferents (Esfingofungines A-F, Figura 32). En concret, les esfingofungines E i F s'han aïllat de cultius de *Paecilomyces variotii* i s'ha demostrat la seva acció com a inhibidors de la biosíntesi d'esfingolípids, induint apoptosi, o mort cel·lular, en cèl·lules de llevat i de mamífers. Com es pot veure, es tracta d' α -aminoàcids quaternaris. En el cas de l'esfingofungina E, es pot parlar també

d'un β,β' -dihidroxi- α -aminoàcid. A la literatura ja han aparegut algunes síntesis per a aquests compostos.⁷³

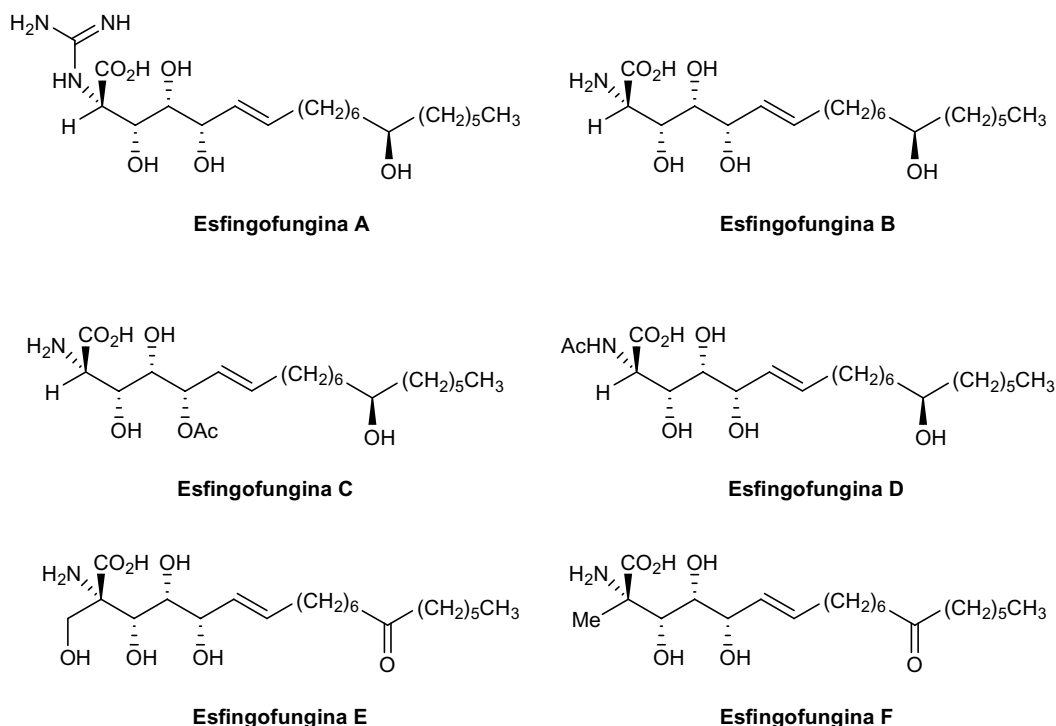
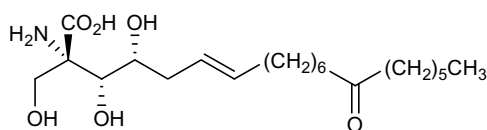


Figura 32

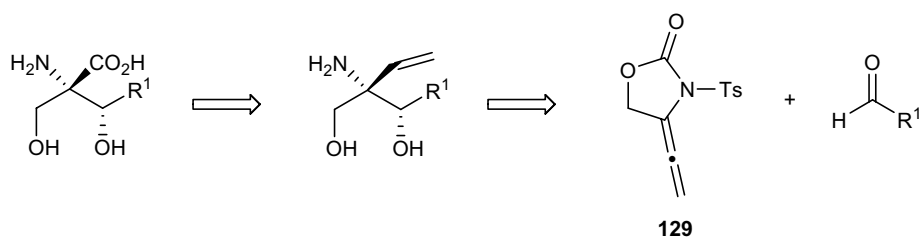
La miriocina és una altra molècula d'estructura molt semblant que va ser aïllada per primera vegada per Klüpfel i *col.*⁷⁴ al 1972 en un cultiu del fong *Myriococcum albomyces*. A més de la seva activitat antibiòtica, la miriocina ha mostrat recentment una elevada activitat immunosupressiva i també s'han publicat algunes aproximacions sintètiques a aquesta molècula.⁷⁵



Miriocina

Figura 33

D'acord amb els nostres plantejaments inicials, l'esfingofungina E i la miriocina (uns α -hidroximetil- α -amino- β -hidroxiàcids) podrien provenir de la condensació de l'al·lè **129** amb l'aldehid adient (Esquema 120). En els estudis inicials d'aquest tipus de reacció (apartat 5.3.3.), s'obtingué un rendiment raonable del 58% de producte de condensació amb l'isobutiraldehid. En aquest punt, vàrem pensar que fora bo intentar millorar aquest rendiment, alhora que estendre aquesta reacció a altres aldehids.



Esquema 120

5.4.2. Us d'altres agents d'hidrometal·lació de l'al·lè.

Una opció que se'ns va ocórrer fou la possibilitat d'emprar un altre agent hidroborant. Enlloc del diciclohexilborà, es va provar una solució 1.5 M en THF de Et_2BH sintetitzada *in situ* a partir de $\text{BH}_3:\text{SMe}_2$ i $\text{Et}_3\text{B}:\text{THF}$ en relació 1 a 2.⁷⁶ En aquests experiments es buscava reduir l'impediment estèric en l'estat de transició de l'addició a l'al·lè i millorar, tal vegada, els rendiments. Es va triar de nou l'isobutiral·lè com a al·lè model, i en aturar la reacció al cap de 5 hores no s'observà la presència de producte. En deixar la reacció 3 dies només es detectava la presència de producte a nivell de traces.

A continuació vàrem voler provar un altre agent hidroborant, **136**. Aquest, es va intentar generar per reacció del 4-fenil-1-butè amb $\text{BH}_3:\text{SMe}_2$ en una ratio 2:1. A la mescla resultant, s'hi va afegir l'al·lè **129** i després l'isobutiral·lè en condicions semblants a les usades amb diciclohexilborà. Malauradament en aquest cas no es detectà tampoc la presència de producte d'addició.

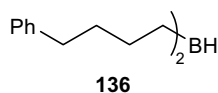
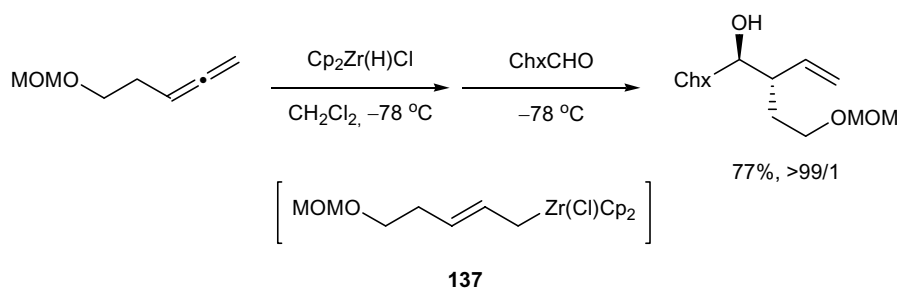


Figura 34

Fins i tot vàrem considerar la possibilitat d'emprar un altre metall enlloc del bor. Era possible que en canviar de metall, canviés també l'estat de transició i s'obtingués una estereoselectivitat diferent. En concret es va usar el reactiu de Schwartz ($\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$). Ens basàvem en un treball de Suzuki i *col.*⁷⁷ on els autors descriuen que en fer reaccionar aquest reactiu amb un al·lè terminal en CH_2Cl_2 , l'addició tenia lloc pel doble enllaç menys substituït. L'intermedi format, **137**, s'addicionava a al·lè i cetones amb bons rendiments i excel·lents diastereoselectivitats. A continuació se'n mostra un exemple:

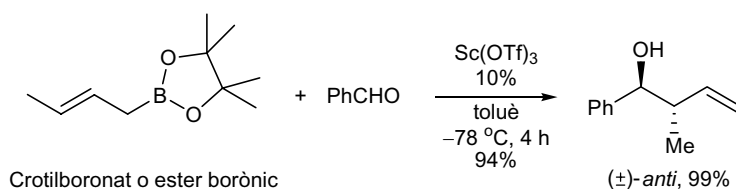


Esquema 121

En intentar la reacció amb l'al·lè **129**, després d'addicionar l'isobutiraldehid no s'observà la formació de producte i en allargar el temps de reacció només es detectaren productes de descomposició del material de partida. També es van fer un parell de proves intentant transmetal·lar el suposat derivat d'al·lilzircononi amb dimetilzinc⁷⁸ abans de l'addició de l'aldehid sense cap resultat. Podria ser que la reacció d'hidrozirconació no fos prou ràpida i a temps llargs i per sobre de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, és conegut que el reactiu de Schwartz reacciona amb el CH_2Cl_2 tot generant Cp_2ZrCl_2 .^{77a}

5.4.3. Ús d'àcids de Lewis.

Retornant ara a la hidroboració amb diciclohexilborà, cal dir que es va explorar la possibilitat d'emprar àcids de Lewis com a additius. En la literatura hi ha precedents d'addicions de crotilboronats a aldehids amb catalisi d'un àcid de Lewis.⁷⁹ En l'Esquema 122 apareix un exemple.^{79a}

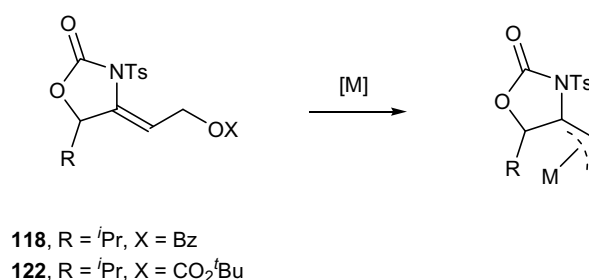


Esquema 122

El principal avantatge de l'ús de boronats sobre els dialquilborans és que els dos àtoms d'oxigen units directament al bor disminueixen l'electrofilia d'aquest, fins al punt de que els crotilboronats són estables a l'aire i la humitat. A vegades, però, el bor no és suficientment electròfil i li costa reaccionar amb aldehids. Per a accelerar la reacció, es poden emprar àcids de Lewis. Per a explicar l'acció catalítica de l'àcid de Lewis, es proposen dues possibilitats. La primera consisteix en que aquest àcid de Lewis es coordini als oxigens del boronat (estructura A), i en conseqüència aquests no donaran tanta densitat electrònica a l'àtom de bor i aquest augmentarà la seva electrofilia per a poder-se coordinar a l'aldehid.⁸⁰ L'altra possibilitat és que l'àcid de Lewis que s'afegeix a la reacció es coordini al carbonil de l'aldehid (estructura B) fent-lo més electròfil i, per tant, més reactiu. Aquestes dues possibilitats estan contemplades en l'Esquema següent:

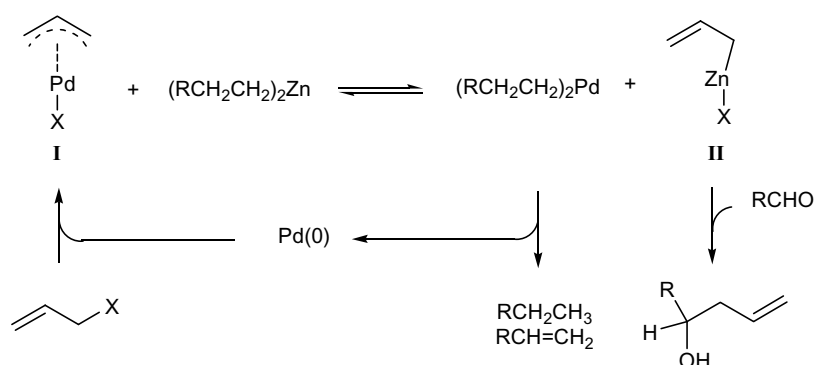
5.4.4. Ús d'equivalents sintètics de l'al·lè 129.

Mentre dúiem a terme l'optimització de la ciclació amb $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ per a obtenir **112**, i a la vista de la formació de productes d'addició com **118** i **122** (apartat 5.2.), vàrem pensar en l'aprofitament d'aquest tipus de compostos com a possibles precursors d'al·lilmetalls (Esquema 124). Ens basàvem en alguns precedents del grup de Tamaru⁸¹ per a substrats similars.



Esquema 124

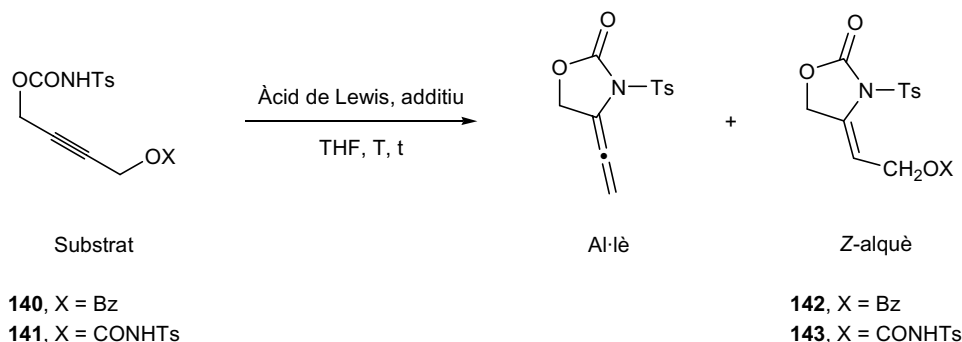
L'interès que podien tenir aquests productes era com a precursors d'espècies d'al·lilmetall nucleòfiles que podien, en principi, addicionar-se a aldehyds. Es tractava de processos que sobre el paper eren formalment equivalents a la hidroboració d'al·lens seguida d'addició a aldehyds (ja descrita a l'inici d'aquest Capítol). En concret, vàrem pensar de dur a terme la ionització en presència de pal·ladi (0) per a formar el complex π -al·lilpal·ladi **I** (Esquema 125) i a continuació efectuar una transmetal·lació amb dietilzinc.⁸² D'aquesta manera la cadena orgànica en el complex **II** deixava de ser electròfila i passava a ser nucleòfila i per tant podria reaccionar amb aldehyds. Hi ha altres exemples descrits on a més d'utilitzar un dialquilzinc, fan servir altres metalls, com per exemple el samari o l'estany.⁸³



Esquema 125

Per tal d'explorar aquesta via, es va pensar en emprar com a substrats de partida carbamats on el segon grup hidroxil estava protegit en forma de benzoat (**140**) o bé carbamat (**141**). I es van buscar les condicions de ciclació adients per fornir el compost

142 o bé el **143** de forma majoritària. Evidentment, en aquest tipus de ciclació, existia la possibilitat d'obtenir al·lè en una certa proporció.



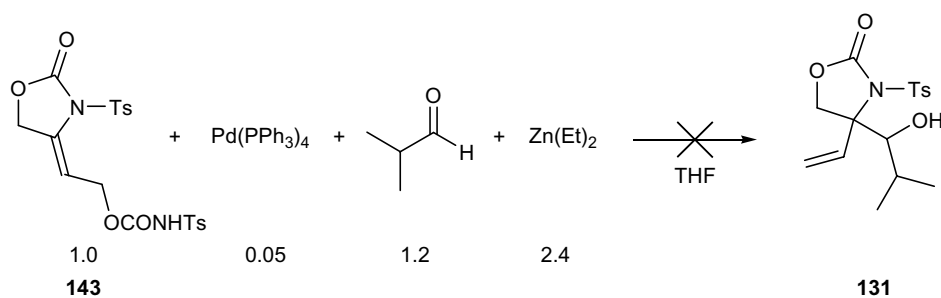
Esquema 126

Com veiem en la següent Taula en el cas del benzoil (compost **140**) s'aïllà l'alquè amb només un 29% de rendiment (entrada 1), però va ser en el cas del carbamat (compost **141**) on s'obtingueren millors resultats amb catàlisi de pal·ladi en presència d'àcid benzoic (entrada 4). S'obtingué un 61% de producte (**143**) sense la presència d'al·lè ni d'olefina Z, de difícil separació. Cal especificar que el paper de l'àcid benzoic és el d'oxidar *in situ* el pal·ladi (0) a pal·ladi (II).

Entrada	Substrat X	Àcid de Lewis (eq.)	Additiu (eq.)	T	t	Al·lè	Alquè
1	140 Bz	CuCl (0.1)	NEt ₃ (0.1)	t.a.	15 h	–	29%
2	141 CONHTs	CuCl (0.1)	NEt ₃ (0.1)	60 °C	15 h	–	56% (+11% E)
3	141 CONHTs	Pd ₂ (dba) ₃ CHCl ₃ (0.005)	Benzoic (1.0)	t.a.	5 h	–	32%
4	141 CONHTs	Pd ₂ (dba) ₃ CHCl ₃ (0.005)	Benzoic (1.0)	t.a.	21 h	–	61%

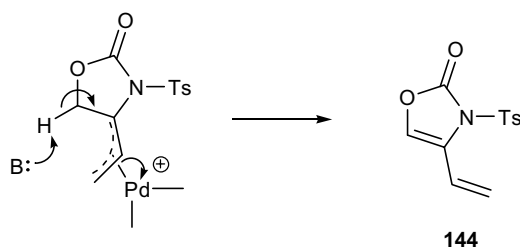
Taula 8

Amb l'alquè **143** s'efectuà una prova d'addició amb Pd(PPh₃)₄ i ZnEt₂ sobre l'isobutiraldehid durant 3 hores de reacció. També es feu una altra prova allargant el temps de reacció a 20 hores i obtinguérem els mateixos resultats igualment negatius.⁸² No es formà en cap cas el producte d'addició, **131** (Esquema 127).



Esquema 127

Efectivament, enlloc d'obtenir el compost **131**, es formava majoritàriament un producte de degradació que s'identificà com **144** (52%) que derivava de l'eliminació del catió π -al·lilpal·ladi intermedi.



Esquema 128

5.4.5. Optimització del protocol: reaccions a temperatura ambient.

Tot i que fins al moment havíem trobat unes condicions que ens permetien accedir a **131** i **138** en rendiments de 68% i 70% respectivament emprant la hidroboració amb diciclohexilborà a 0 °C; vàrem deixar pujar la temperatura fins a temperatura ambient per tal de veure si aconseguíem millorar el rendiment. Podria passar que en augmentar la temperatura les reaccions no fossin tan selectives i es formés l'altre diastereoisòmer o més producte de transposició. Afortunadament, la reacció per als dos aldehids amb els que havíem treballat fins aleshores (isobutiraldehid i propanal) van donar un bon resultat:

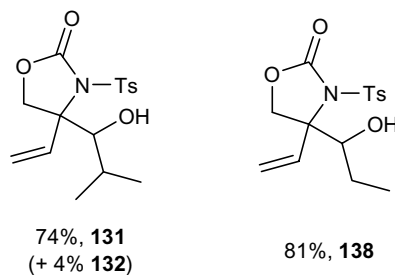
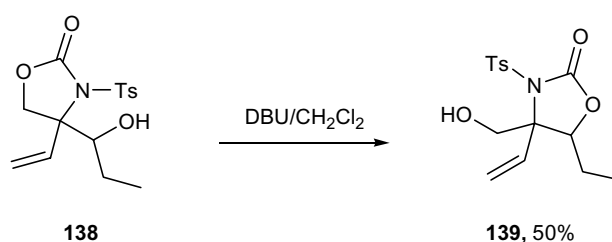


Figura 36

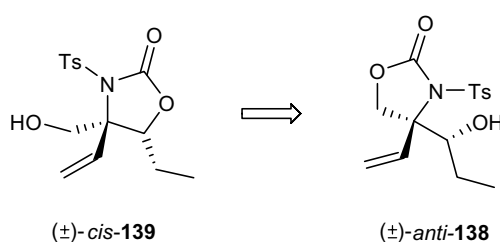
Efectivament, no només no es formaven altres subproductes, sinó que aconseguíem uns rendiments una mica més elevats. En resum podem dir que les condicions òptimes per a dur a terme aquest tipus de reaccions consisteixen en l'addició d'una solució de l'al·lè en CH_2Cl_2 a una suspensió de dicitclohexilborà en CH_2Cl_2 a 0°C . Després d'una hora en agitació, es refredava a -78°C per a afegir-hi seguidament l'aldehid. Després de 15 minuts a aquesta temperatura es retirava el bany i s'agitava 4 hores a temperatura ambient.

Pel producte d'addició a propanal, **138**, també es va portar a terme la seva transposició emprant DBU i CH_2Cl_2 ; i en fer-ho obtinguérem un 50% de **139** i recuperàrem un 12% de **138**.



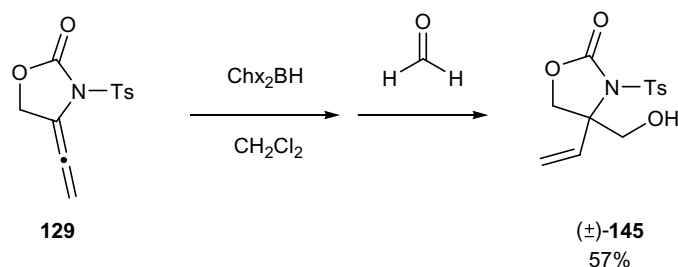
Esquema 129

En fer experiments de NOESY del compost transposat **139** es confirmà la mateixa estereoquímica relativa que per al cas de l'isobutiraldehid: el grup hidroximetil i la cadena d'etil provinent de l'aldehid quedaven en *cis* ja que es veia un senyal d'interacció molt intens entre un dels protons del CH_2OH i el del CH_2 del grup etil indicant que aquests dos grups estaven del mateix cantó del cicle. Això volia dir que el producte d'addició **138** tornava a ser l'*anti* (respectant la nomenclatura anterior):



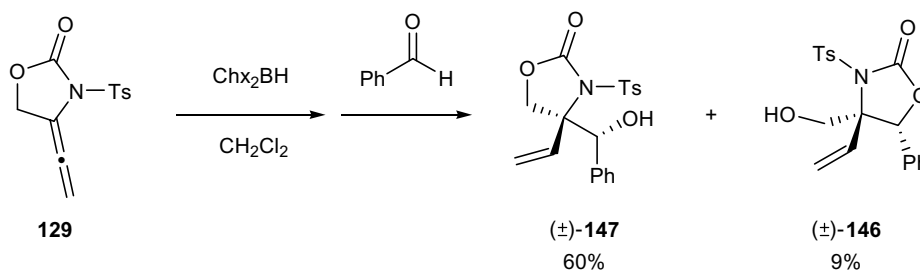
Esquema 130

Tenint tot això en consideració, vàrem aplicar aquesta reacció a dos aldehids prou diferents: el formaldehid i el benzaldehyd. En el primer cas, en generar-se un únic estereocentre, s'obtidria un racèmic. Queda clar que en aquest cas la reacció de transposició de grup protector no era útil ja que només permetia convertir els enantiòmers entre sí.



Esquema 131

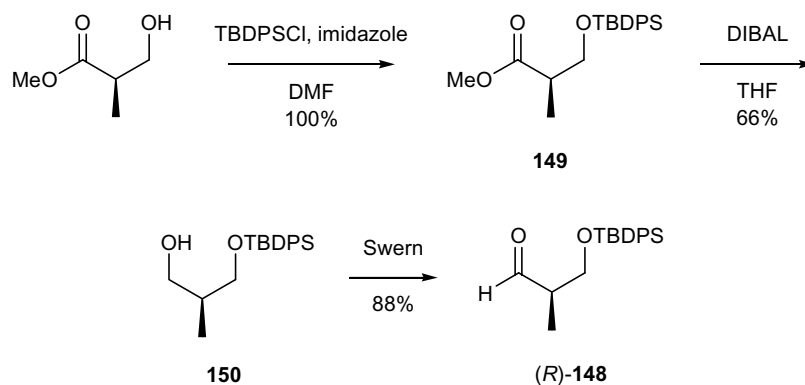
El rendiment obtingut (57%) va ser una mica decebedor, tenint en compte que el formaldehid és força electròfil. Aparentment, el formaldehid no se solubilitzava en CH_2Cl_2 i això podia influir en el resultat. Pel que fa al cas del benzaldehid, el percentatge de producte transposat, **146**, resultà una mica més elevat que en els altres casos i aquest no era separable de **147**, de tal manera que no vam poder estudiar la seva estereoquímica relativa. Tot i que si suposem un estat de transició similar, podem esperar una estereoquímica anàloga, (Esquema 132).



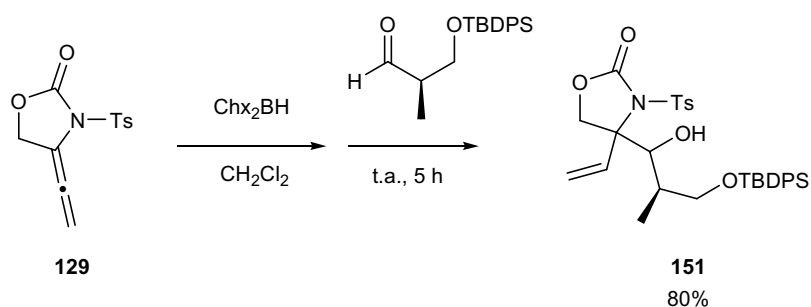
Esquema 132

5.4.6. Ús d'un aldehid quiral.

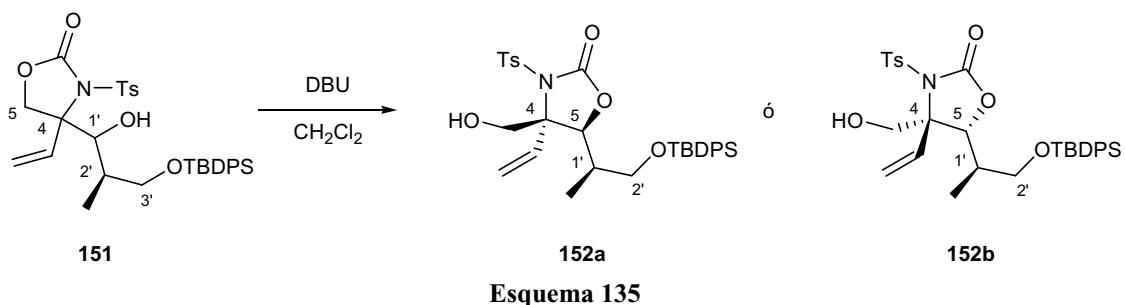
En les reaccions d'al·lboració d'aldehids descrites fins ara, cap element (reactius, catalitzadors, dissolvents,...) no era quiral i obteníem per tant productes estructuralment complexos però en forma de mesclades racèmiques. Per a induir enantioselectivitat, les opcions òbvies són l'ús d'un agent hidroborant quiral, d'un al·lè quiral, o bé d'un aldehid quiral. En referència a aquest últim cas, en col·laboració amb Carolina Sánchez que ha iniciat recentment la seva Tesi Doctoral en el nostre grup s'ha provat la reacció sobre un aldehid quiral, 1'(*R*)-**148** sintetitzat de la següent manera:⁸⁴



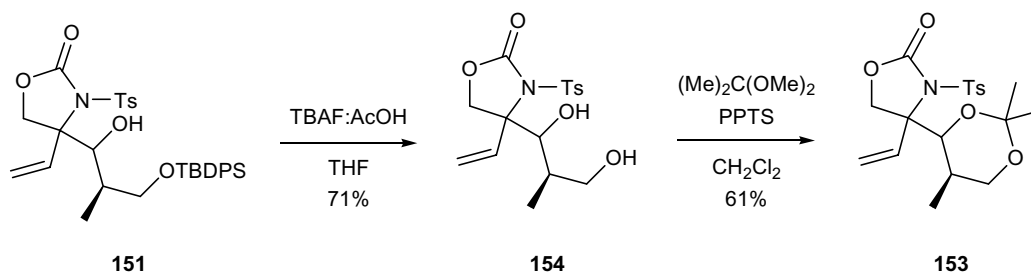
En aplicar la reacció d'hidroboració i addició sobre l'aldehid (*R*)-**148** s'obtenia l'adducte en bon rendiment en forma d'una mescla de diastereoisòmers en proporció 9:1.



L'isòmer majoritari es va sotmetre a una reacció de transposició amb DBU en CH_2Cl_2 per tal d'obtenir el compost **152** i elucidar l'estereoquímica relativa entre C(4) i C(5). Els experiments de NOESY determinaren l'estereoquímica relativa mostrada en l'Esquema 135, confirmant novament que aquesta reacció tendia a furnir els compostos amb el grup vinil i hidroxil (posicions 1' i 4) en *anti* del producte d'addició.

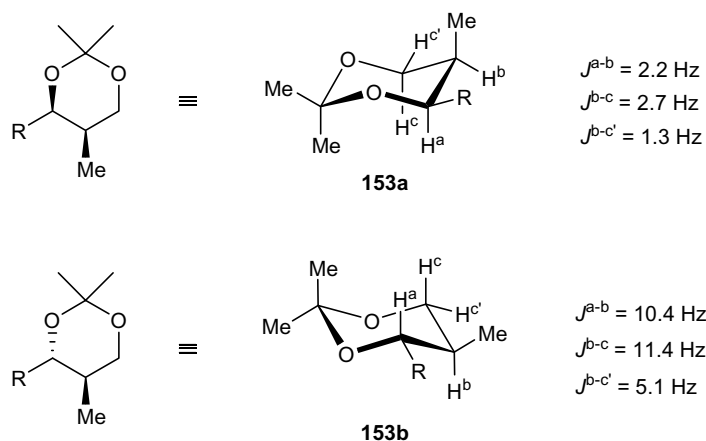


No podíem dir res però sobre la configuració relativa entre la posició C(1') i les veïnes C(4) i C(5); és a dir, si es tractava del compost **152a** o bé **152b**. Per tal d'esbrinar-ho, l'adducte **151** es va transformar en l'acetal **153**.



Esquema 136

Les constant d'acoblament protó-protó per a l'acetal cíclic present en **153** han estat àmpliament estudiades pel grup d'Evans i *col.*⁸⁵ arribant a la conclusió que era possible diferenciar entre les dues estereoquímiques possibles. Efectivament, en representar els dos possibles diastereoisòmers en conformació de cadira tenint en compte que el substituent més voluminos (en el nostre cas, R = carbamat cíclic) havia de quedar en posició equatorial per a minimitzar les repulsions 1,3-diaxials, els autors observaven constants d'acoblament molt diferents:



Esquema 137

Les constants d'acoblament que nosaltres observàvem eren les indicades a continuació i això volia dir que els compostos **153a** i **152a** eren **153** i **152** i en conseqüència, l'estereoquímica absoluta de **151**, era la següent:

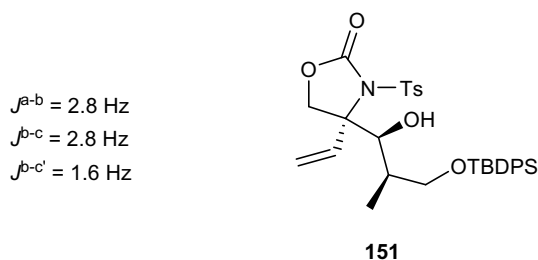


Figura 37

L'estereoquímica relativa *sin* entre el grup hidroxil i el metil de l'aldehid estaria d'acord amb una aproximació de tipus Felkin del nucleòfil a l'aldehid tal i com s'indica a la següent Figura.

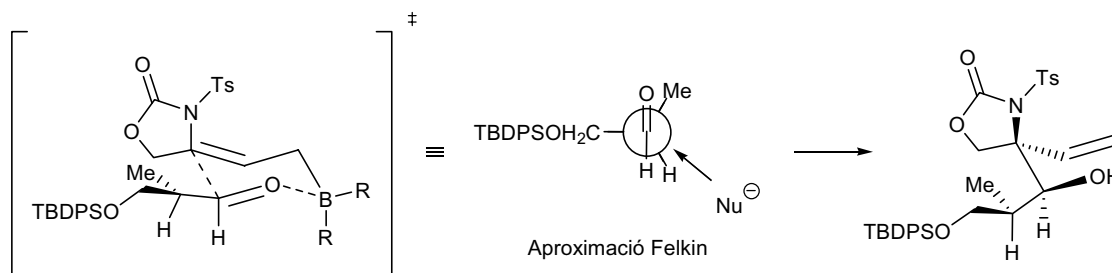


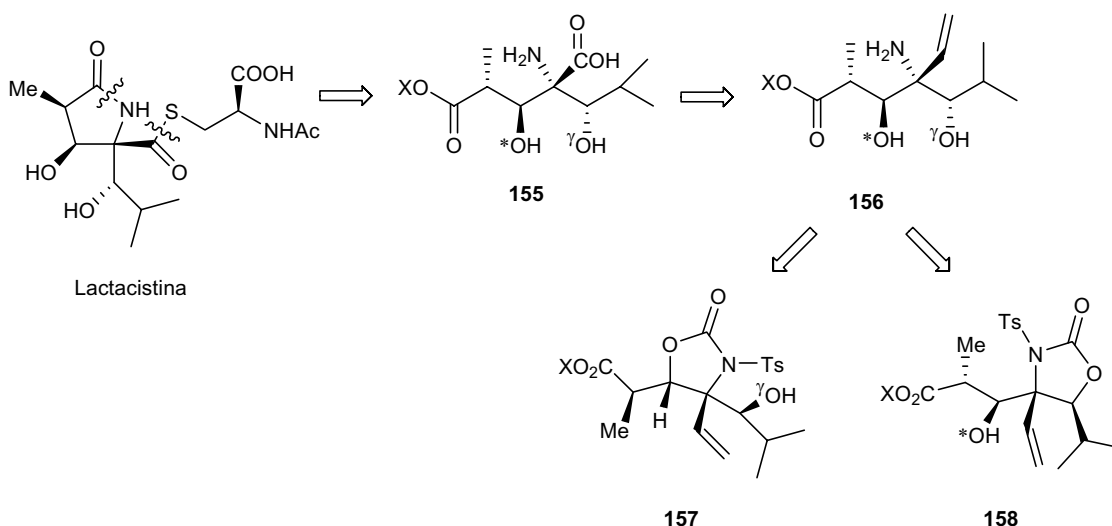
Figura 38

La bona estereoselectivitat observada (cal remarcar que l'estereocentre de l'aldehid ha determinat la configuració dels dos nous estereocentres consecutius formats) obre la porta a futures exploracions amb nous aldehids quirals. Carolina Sánchez continua treballant en aquest tema, així com en la transformació d'aquest adductes en α -hidroximetil- α -amino- β -hidroxiàcids.

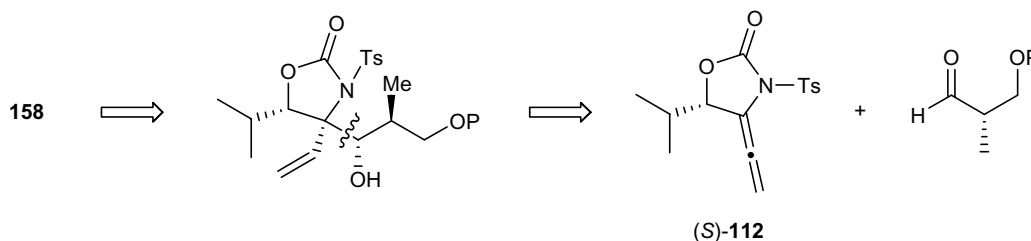
5.5. L'AL·LÈ QUIRAL 112 COM A PRECURSOR DE LA LACTACISTINA.

5.5.1. Introducció.

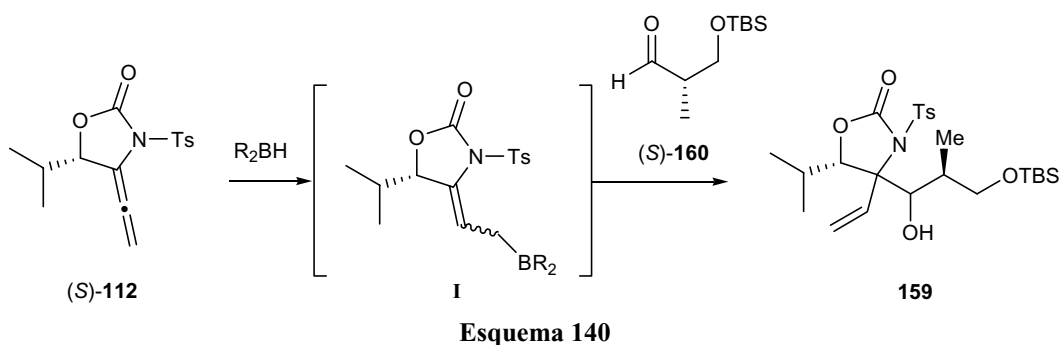
Tal i com plantejàvem a la introducció d'aquest Capítol, la condensació d'un al·lè quiral amb un aldehid adequat ens hauria de permetre arribar a compostos com la lactacistina, la miriocina i l'esfingofungina E. En concret, l'ús de l'al·lè **112** hauria d'obrir la porta a una nova via d'accés cap a la lactacistina. Així, podem plantejar una anàlisi retrosintètica com es mostra en l'Esquema 138 on una desconnexió inicial dels enllaços amida i tioester donaria lloc a un compost obert **155**. El grup àcid pot provenir de l'oxidació d'un doble enllaç. El sintó **156** per la seva banda, pot derivar d'un compost semblant en el que l'amina i un dels dos grups hidroxils secundaris estiguin units en forma de carbat cíclic. Si es forma el cicle per un dels OH (*), s'obté el compost **157**; per contra, si es forma el cicle per l'altre OH (γ) s'obté **158**. És fàcil comprovar que tots dos compostos són isòmers estructurals i que són intermedis bastant avançats en la síntesi de la lactacistina. Fins i tot pot considerar-se l'isomerització d'aquests dos compostos i que existeixi un equilibri entre totes dues espècies. Cal remarcar que aquests compostos posseeixen tots els estereocentres de la lactacistina (tret del residu de cisteïna, s'entén).



El punt clau de l'estratègia imaginada està en la desconnexió de l'Esquema 139. L'intermedi **158** podria venir de la condensació d'un al·lè quiral com **112** amb un aldehid quiral senzill.



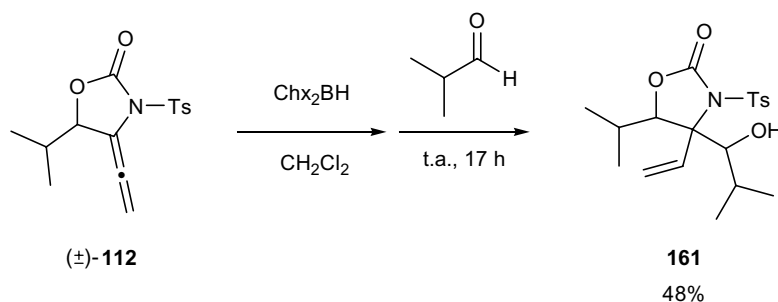
En sentit sintètic, una opció consistiria en efectuar els següents passos, en què la hidroboració de l'al·lè (*S*)-**112** conduiria a l'intermedi **I**, i aquest podria adicionar-se a un aldehid quiral com (*S*)-**160**:



Un primer punt a favor era l'accessibilitat dels materials de partida. Ja hem vist que l'al·lè **112** s'ha pogut preparar després d'una certa optimització de condicions (apartat 5.2.) i, d'altra banda, l'aldehid **160** és un material quiral prou emprat en síntesi orgànica, com ho són també d'altres aldehids equivalents on el grup hidroxil està protegit en forma d'èter benzílic o de *tert*-butildifenilsilil.⁸⁶

5.5.2. Condensació de l'al·lè **112** amb l'isobutiraldehid.

Quan vàrem intentar la hidroboració de l'al·lè **112** racèmic, seguida d'addició a l'isobutiraldehid en les condicions optimitzades per a l'al·lè model **129**, obtinguérem només un decebedor 16% de producte d'addició **161**. Es repetí la reacció però enlloc de les 4 hores habituals vàrem deixar la reacció tota la nit i el rendiment pujà fins al 48% (Esquema 141). Un tercer intent portant la reacció a reflux durant 1 hora ens feu decreïxer, de nou, el rendiment fins al 23%. Cal destacar, però, que obtinguérem en tots els casos de forma molt majoritària un únic diastereoisòmer. Finalment en un intent de fer la reacció sense dissolvent, es va eliminar aquest a la bomba de buit després de l'etapa d'hidroboració, i s'addicionà l'aldehid també sense dissolvent. En aquest cas no s'observà la formació de producte. Per tant, el màxim rendiment al qual havíem arribat era el 48%.



Esquema 141

En l'assignació de les δ en l'espectre de RMN de ^1H del compost **161** apareixen dos protons a la zona de 4 ppm (H^e i H^f en la Figura 39) difícils d'assignar. Per tal de separar els senyals es va acetilar aquest producte amb anhídrid acètic de forma quantitativa. D'aquesta manera es va poder assignar de forma inequívoca aquests senyals ja que el desplaçament químic d'un d'ells (H^f) variava molt (vegeu Figura 39). Finalment amb experiments d'homocorrelació COSY s'aconseguí assignar la resta de senyals.

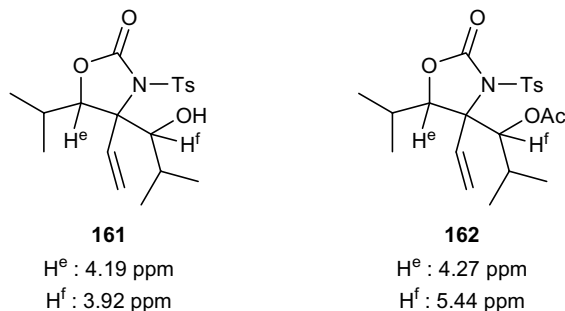


Figura 39

La determinació de la configuració relativa del cicle es feu en **161** i en **162** mitjançant estudis de RMN bidimensionals. Vam poder observar que en irradiar H^e s'observava efecte nOe en els senyals corresponents a H^f , H^g , H^d i $\text{H}^{d'}$. Per la qual cosa

vam poder establir la següent estereoquímica relativa entre les posicions C(4) i C(5) del compost **161**:

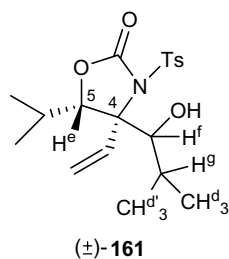
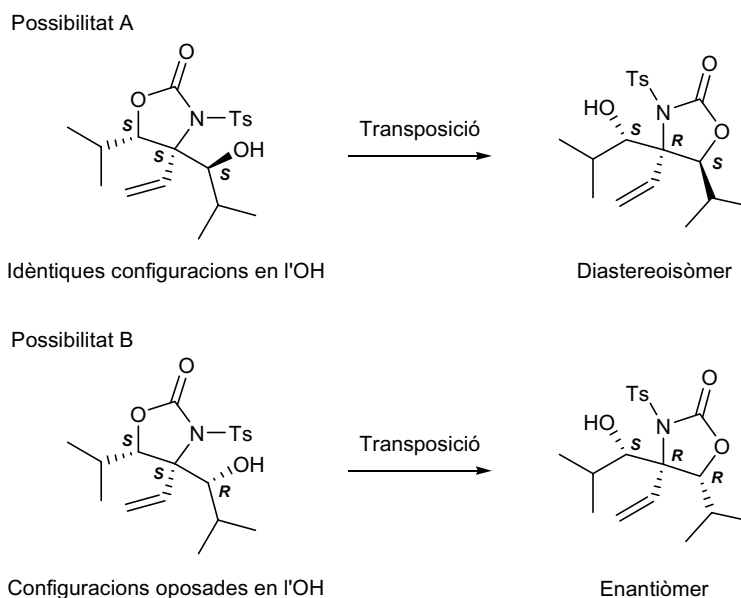


Figura 40

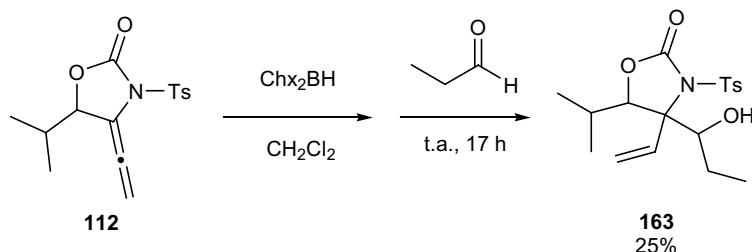
Només ens quedava establir l'estereoquímica relativa de l'altre hidroxil respecte dels estereocentres del cycle. En plantejar-nos la reacció de transposició del carbamat vam veure que degut a la simetria de l'esquelet carbonat de **161** només hi havia dues possibilitats: si teníem configuracions idèntiques en els grups hidroxils, en transposar s'obtidria un diastereoisòmer (A, Esquema 142); en el cas que tinguéssim configuracions oposades en els hidroxils (B, Esquema 142), conduiria a l'enantiòmer. En principi, segons els precedents de reaccions anteriors amb l'al·lè aquiral, cabria esperar que l'estereoquímica relativa entre el grup vinil i l'hidroxil fos *anti* (possibilitat A). En provar la isomerització de **161** amb DBU i CH₂Cl₂, però, no s'observaren canvis i només s'observà la presència de material de partida. Aquest resultat inesperat ens feu pensar que possiblement no hi havia hagut transposició o que els diastereoòmers eren indistingibles. Més endavant (apartat 5.5.3.), observàrem que aquest tipus de transposicions no es produïen amb la mateixa facilitat que en les oxazolidinones no substituïdes en la posició 5, i per tant la possibilitat de que no hi hagués hagut transposició prenia més cos.



Esquema 142

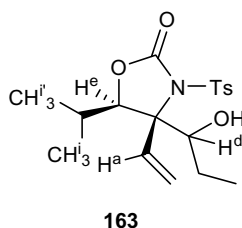
5.5.3. Condensació de l'al·lè 112 amb propanal.

Vam provar llavors la reacció amb el propanal, que no conduiria a un producte simètric. En provar la reacció s'obtingué en tan sols un 25% el producte d'addició **163**.



Esquema 143

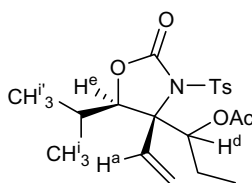
Experiments bidimensionals de NOESY ens ajudaren a determinar l'estereoquímica relativa entre els substituents del cycle. Efectivament, tot i que els protons que altres vegades ens havien resultat útils per a la determinació se solapaven en el cas del compost **163** (H^e i H^d), el protó del doble enllaç H^a mostrava un marcat efecte nOe amb els protons de l'isopropil H^i evidenciant l'estereoquímica relativa *cis* d'aquests dos grups:



163

Figura 41

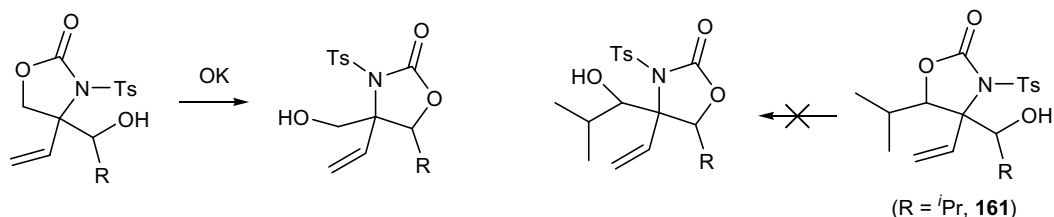
Aquest resultat es va confirmar en acetilar **163** i efectuar nous experiments NOESY sobre el compost obtingut, **164**. En aquest cas, el H^d es desplaçava a camps més baixos i es resolien millor els senyals. S'observà efecte nOe entre H^e i H^d i entre el H^c i els dos protons del CH_2 , confirmant d'aquesta manera que el grup isopropil de l'al·lè tendia a quedar pel mateix cantó del cycle que el grup vinil, com també passava amb el compost **161**.



164

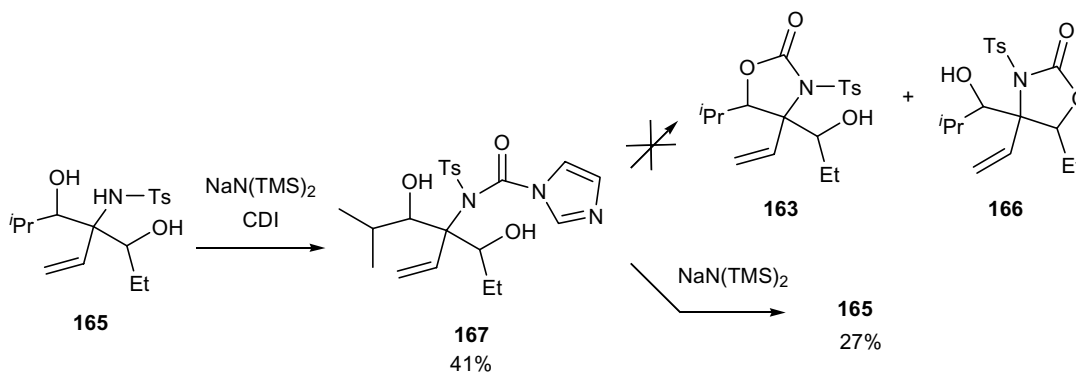
Figura 42

Es va intentar la transposició del compost **163**, que ens permetria elucidar l'estereoquímica relativa del centre quaternari respecte a l'altre hidroxil secundari. Dissortadament, amb DBU en CH_2Cl_2 es recuperava el material de partida. Es provaren altres condicions, com l'ús d'hidrur de sodi en THF enlloc de la DBU. En fer-ho, s'aïllà un 71% del producte obert (**165**, Esquema 145), derivat de la hidròlisi del carbamat. Quedava clar, per tant, que les transposicions de carbamat que tant útils havien estat, només s'observaven quan deixaven lliure el grup hidroximetil (OH primari), com es mostra en l'Esquema 144.



Esquema 144

A partir del producte obert, però, s'intentà dur a terme la formació d'un carbamat cíclic. En principi esperàvem obtenir mescles de tots dos carbamats possibles (**163** i **166**), però no fou així. En intentar la formació del cicle amb carbonildiimidazole (CDI) i bis(trimetilsililamidur) de sodi com a base només s'obtingué un 41% de producte on s'havia produït l'atac tan sols del grup amino (compost **167**). Aquest producte en afegir-li un altre equivalent de base no acabava donant el cicle, sinó que es recuperava el producte en forma oberta en un 27% de rendiment (Esquema 145).

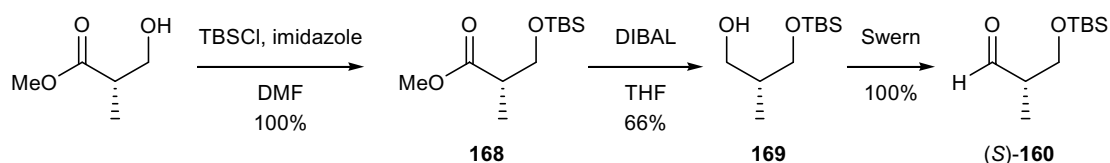


Esquema 145

En aquest punt, ja amb poc temps per davant, vam preferir no fer noves proves per a determinar la configuració de **163** (amb foscè, per exemple, o bé formant cetals cíclics) per centrar-nos en el cas que més ens interessava, camí de la lactacistina.

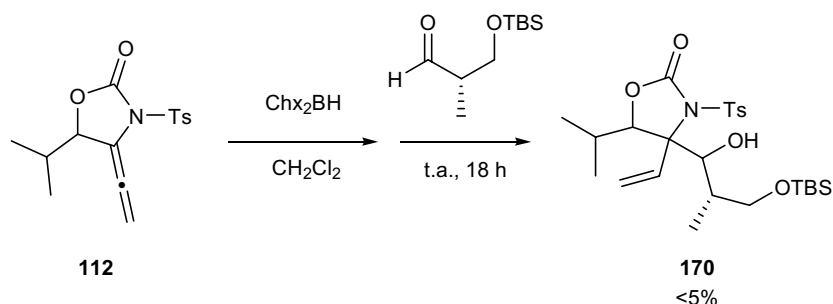
5.5.4. Condensació de l'al·lè 112 amb aldehids quirals.

La següent prova d'hidroboració es va fer sobre l'al·lè racèmic **112** i el (*S*)-3-*tert*-butildimetilsililoxi-2-metil-propanal, (*S*)-**160**. Aquest aldehyd el vam preparar seguint un procediment estàndard descrit a la literatura (Esquema 146).⁸⁶ Partint de l'(*S*)-3-hidroxi-2-metilpropionat de metil s'aconseguí protegir amb clorur de *tert*-butildimetilsilil i imidazole de forma quantitativa i es procedí a la reducció amb DIBAL per a l'obtenció de **169** amb un 66% de rendiment de les dues etapes. Finalment, una oxidació de Swern conduí a **160** de forma també quantitativa:



Esquema 146

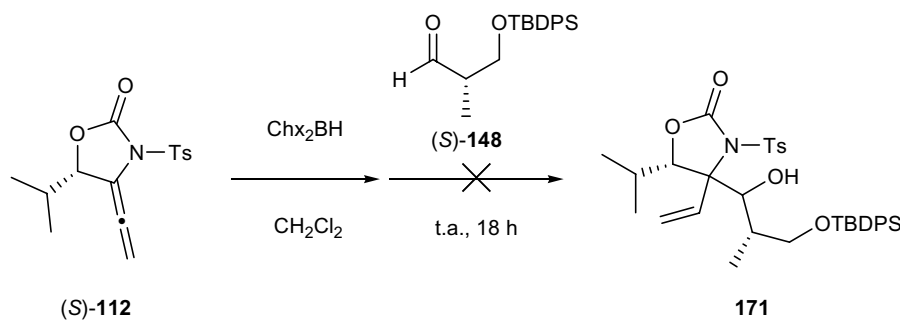
Inesperadament, en dur a terme la reacció de crotiladdició sobre aquest aldehyd, després de 17 hores de reacció, el producte desitjat, **170**, només es detectà a nivell de traces.



Esquema 147

Amb tot, la petita quantitat d'adducte **170** aïllat es tractà amb DBU i CH₂Cl₂, però no s'observà la isomerització del grup carbamat. Tot i aquests resultats tan poc encoratjadors i donat que el compost **170** tenia l'esquelet adequat per a la síntesi de la lactacistina, decidírem insistir i provar la reacció amb l'al·lè enriquit enantiomèricament i l'aldehyd quiral inicial: **148**.

L'al·lè (*S*)-**112**, es va tractar amb diciclohexilborà i seguidament s'addicionà l'aldehyd (*S*)-**148**, sintetitzat de manera anàloga a (*R*)-**148** (Esquema 133). Després de la purificació habitual, no vàrem detectar gens del producte d'addició esperat.



Esquema 148

En canvi, en repetir la reacció amb igualtat de condicions però emprant l'al·lè racèmic; sí vam aïllar (tot i que amb un rendiment de només el 19%, Figura 43) l'adducte esperat.

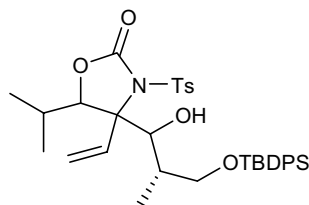
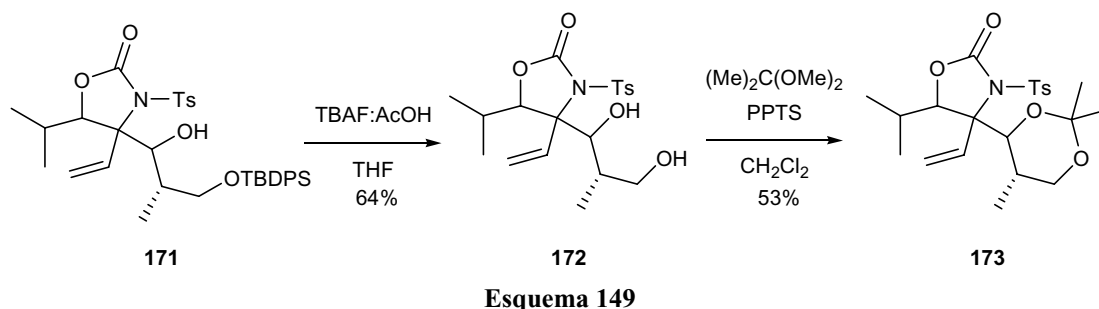


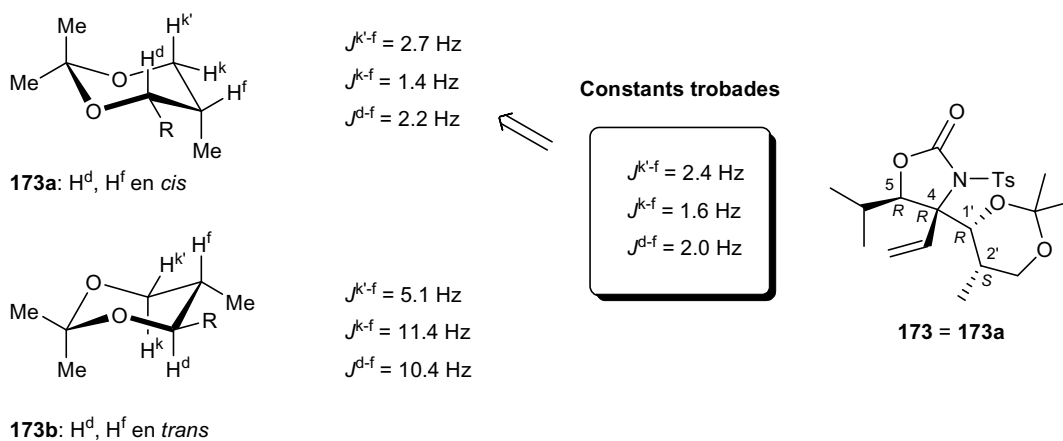
Figura 43

El més impactant era que es tractava d'un únic diastereoisòmer i això volia dir que tant sols un dels enantiòmers de l'al·lè racèmic havia reaccionat, ja que si ho haguessin fet tots dos invariablement s'havia d'obtenir una mescla de diastereoisòmers. Es per això que vam voler establir l'estereoquímica del compost obtingut. Primerament, vàrem efectuar experiments NOESY amb el substrat **171** i, de la mateixa manera que en els casos anteriors (compostos **161**, **163** i **170**), s'observà que el grup isopropil i el vinil estaven del mateix cantó del cicle. No vàrem assajar reaccions de transposició ja que en els casos anteriors tots els assajos resultaren infructuosos. Sí, en canvi, vam assajar la formació de l'acetal cíclic amb la funció 1,3-diol provinent de l'aldehid.

Primerament es va intentar desprotegir l'hidroxil primari amb HF/pyr 1:1 en acetonitril.⁸⁷ Després de dos dies en agitació només es detectava la presència de material de partida. Una nova prova amb TBAF/AcOH 1:1,⁸⁸ sí va tenir èxit, i obtinguérem el producte **172** amb un 64% de rendiment. Finalment el producte obtingut es protegí amb 2,2-dimetoxipropà amb catàlisi àcida en un 53% de rendiment tot obtenint el compost **173**.



Els experiments de NOESY amb el compost **173** no eren conclouents, doncs el solapament d'alguns dels senyals impedia assignar amb seguretat l'estereoquímica relativa. De la mateixa manera que vam fer per al compost **153** (apartat 5.4.6.) vàrem estudiar les constant d'acoblamet protó-protó del cicle de sis membre d'acord amb el treball d'Evans i col.⁸⁵



Esquema 150

Com es pot veure, les constants d'acoblamet que nosaltres observàvem lligaven amb una estructura com **173a**, en la que H^d i H^f estaven en *cis*. Gràcies a que coneixíem l'estereoquímica absoluta d'un dels centres $C(2')$, vam ser capaços de confirmar l'estereoquímica del carboni $C(1')$.

Si a més tenim en compte que segons la nostra experiència les reaccions d'addició a aldehids dels al·lilborans derivats de l'al·lè **129** tendien a donar una estereoquímica relativa *anti* entre el grup vinil i l'hidroxil provinent de l'aldehid, podem afirmar amb molta probabilitat (malgrat que no amb certesa absoluta) que l'estereoquímica de **173** era la que s'indica a l'Esquema 150.

Per tant, havíem d'acceptar que de la mescla racèmica original només l'al·lilborà derivat de l'al·lè (*R*)-**112** havia reaccionat amb l'aldehid (*S*)-**148** per a donar l'adducte final. Això estava en consonància amb el fet trobat anteriorment de l'Esquema 148, de que en el mateix procés l'al·lè (*S*)-**112** no reaccionava amb l'aldehid (*S*)-**148**. Estem davant d'un cas de marcada resolució cinètica.

Pel que fa al curs estereoquímic observat, aquest es pot justificar a través d'un estat de transició com el representat en la Figura 44, on l'aproximació de l'al·lilborà a l'al·lè té lloc per la cara oposada del grup isopropil de l'heterocicle (pel que fa al nucleòfil), al temps que està afavorida una aproximació del tipus Felkin a l'al·lè (pel que fa a l'electròfil).

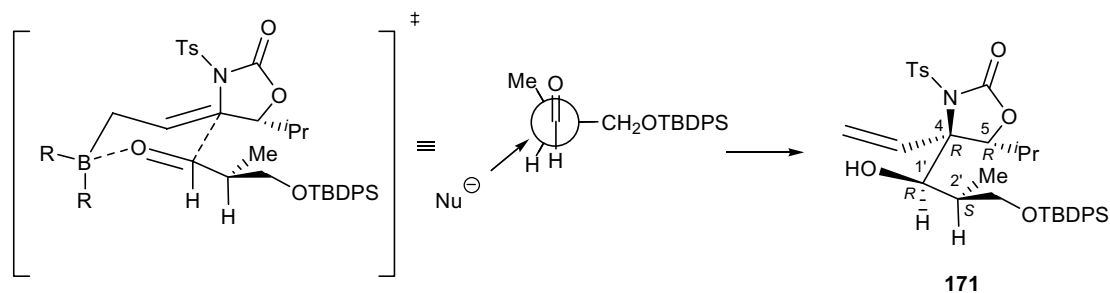
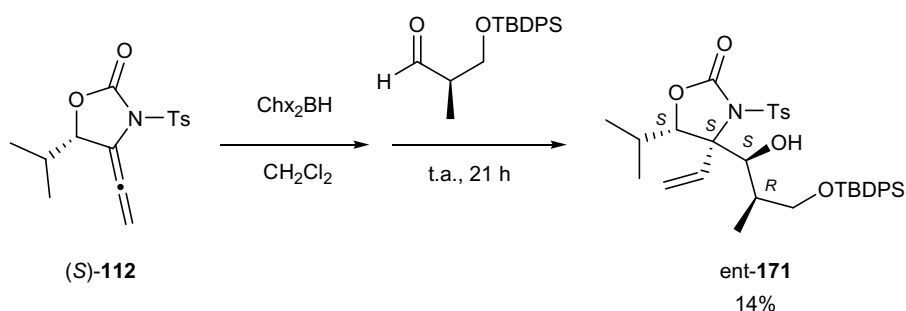


Figura 44

En resum, l'estereoquímica absoluta coneguda del C(2'), provinent de l'al·lè quiral, ens ha permès determinar l'estereoquímica també absoluta del C(1'). Les estereoquímiques relatives dels carbonis 4 i 5 s'han assignat mitjançant estudis bidimensionals del compost **171** i la seva estereoquímica absoluta, per al moment, roman com a hipòtesi ja que s'ha especulat a partir de reaccions model sobre al·lè no quirals.

Per tal de corroborar aquests resultats també es va dur a terme la reacció amb l'al·lè (*S*)-**112** i l'al·lè (*R*)-**148**. En fer-ho vam veure que, efectivament, sí que hi havia reacció. De nou s'obtenia, també en baix rendiment, un únic diastereoisòmer que resultava tenir un RMN de ^1H i un RMN de ^{13}C idèntics als obtinguts anteriorment, fent pensar que es tractava de l'enantiòmer.



Esquema 151

L'alta selectivitat d'aquestes reaccions constituïa una característica destacable i positiva d'aquestes addicions, però hi havia dos aspectes negatius d'importància en tot plegat. D'una banda el baix rendiment que pot ser degut en part a la inestabilitat de l'al·lè en solució. D'altra banda, cap dels enantiòmers que obteníem no conduïa de

forma directa a la lactacistina, ja que l'intermedi anàleg necessari té l'estereocentre del metil amb l'estereoquímica canviada, és a dir:

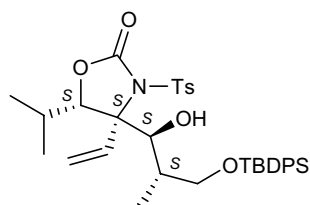
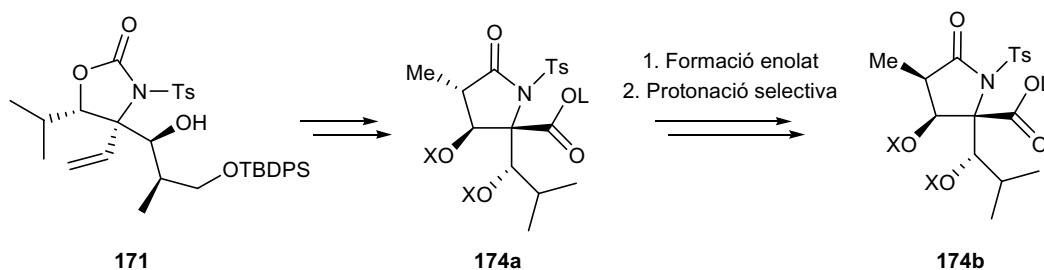


Figura 45

5.5.5. Un camí encara obert cap a la lactacistina.

Com hem vist, l'esperança de que el compost **171** fos un intermedi sintètic de la lactacistina no es va complir, ja que **171** havia resultat ser un epímer del precursor immediat **158** (Esquema 138), intermedi avançat en la síntesi de la lactacistina. Per tal de corregir aquesta contrarietat pensàrem en invertir l'estereoquímica d'aquest centre en una etapa més avançada de la síntesi, ja que si el derivatizéssim **171** fins al compost **174a**, es podrien efectuar proves de protonacions cinètiques⁸⁹ de l'enolat d'aquesta amida:



Esquema 152

També se'ns va acudir d'estudiar l'ús d'un altre aldehyd quiral, com **175** on l'oxigen de l'hidroxiol protegit no està gaire impedit permetent d'aquesta manera la quelació amb un metall. El crotilborà podria aproximar-se a l'aldehyd quiral evitant les repulsions del metil buscant un control per quelació.

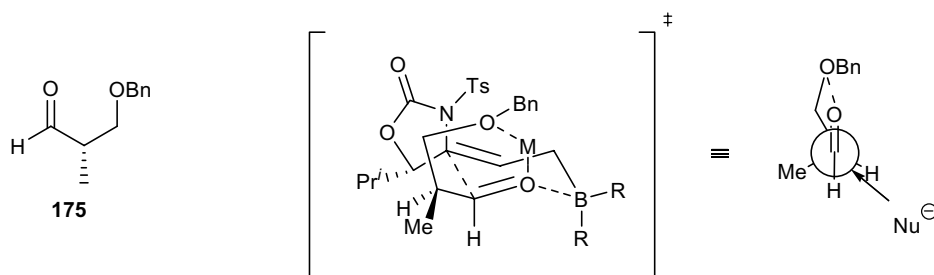


Figura 46

El que ens sembla més factible, però, consisteix en intentar la reacció amb un aldehid aquiral sense substitució en *alfa* que conduís a un compost com ara **176** o bé **177**, on es podria intentar introduir el metil en una etapa més avançada de la síntesi:

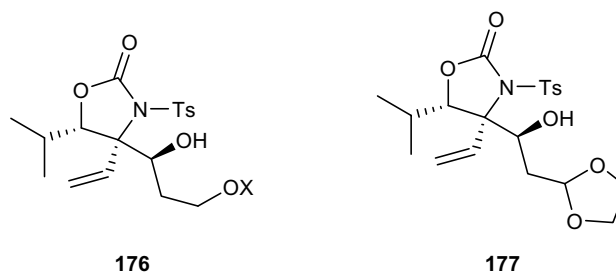
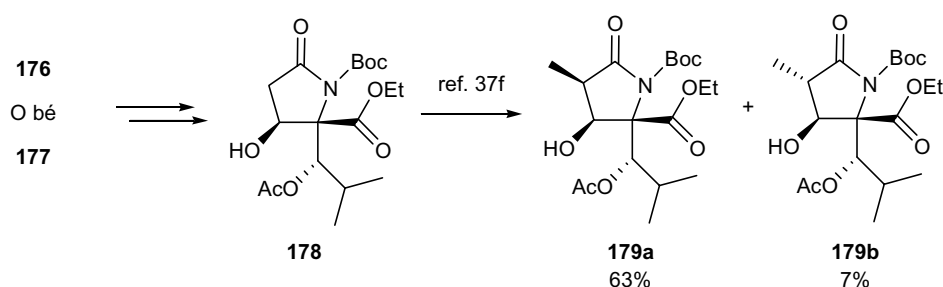


Figura 47

En aquest sentit, ens interessaria arribar a un compost com **178** que és un intermedi d'una síntesi descrita pel grup de Donohoe, el qual conserva els tres estereocentres consecutius amb l'estereoquímica adequada. Els autors aconseguixen la seva metilació selectiva per control de substrat per a donar una mescla de diastereoisòmers amb relació 9:1.



Esquema 153

En definitiva, creiem que tot i que encara queden punts no resolts, la metodologia desenvolupada en aquest Capítol pot obrir un nou camí a la síntesi de la lactacistina. En aquest sentit, els treballs que està realitzant Carolina Sánchez ens han de donar llum per a aconseguir finalment la síntesi de la lactacistina.

RESUM I CONCLUSIONS DE LA PART III.

En la tercera part d'aquesta tesi s'han aconseguit els següents objectius:

- S'ha dut a terme la hidroboració amb dicitclohexilborà del 1,2-nonadien-4-ol protegit com a èter de silici (l'al·lè **124**), l'adducte resultant s'ha fet reaccionar amb diferents aldehids amb rendiments moderats (45-63%) tot generant un únic diastereoisòmer del 1,3-diol monoprotegit resultant.
- S'ha aconseguit optimitzar la reacció anterior per a un al·lè més funcionalitzat (**129**) derivat del dicarbamat de 2-butin-1,4-diol. L'únic producte de condensació obtingut s'ha transformat en un isòmer estructural que ha permès determinar l'estereoquímica relativa. L'estereoquímica és coherent amb un estat de transició del tipus Zimmerman-Traxler com els proposats a la bibliografia en l'addició de crotilborans a aldehids. En el cas concret de l'aldehid quirals **148** s'ha obtingut de forma molt majoritària un dels isòmers (9:1), el qual per simples manipulacions de grups protectors ha permès elucidar les configuracions absolutes dels tres estereocentres. Per tant, s'ha aconseguit l'obtenció majoritària d'un dels quatre possibles diastereoisòmers de l'adducte, tot i que en rendiments moderats.
- La reacció s'ha estès a l'al·lè **112**, que posseeix un grup isopropil. La seva hidroboració amb dicitclohexilborà i posterior reacció de l'adducte intermedi amb diferents aldehids (isobutiraldehid i propanal) ha presentat rendiments molt discrets (45% i 25% respectivament). En utilitzar un aldehid quirals l'efectivitat del procés davallava dramàticament i s'ha vist que tant la configuració de l'al·lè com la de l'aldehid influeixen en la formació dels nous estereocentres fins al punt de que la combinació de l'aldehid amb l'al·lè *mismatched* no fornien adducte.

RESUM I CONCLUSIONS

En la **primera part** d'aquesta tesi s'ha portat a terme un ampli estudi de la reacció d'addició d'acetilurs de zinc derivats d'1-alquin-3-ols quirals enriquits enantiomèricament per a obtenir 2-alquin-1,4-diols, tot adaptant les condicions descrites pel grup de Carreira per a alquins simples. S'ha trobat que la reacció és especialment eficaç en el cas d'aldehids ramificats en α , com és el cas del ciclohexancarbaldehid. En les addicions d'acetilurs, la configuració del nou estereocentre format ve determinada per l'estereoisòmer de l'*N*-metilefedrina emprada. Cal dir però, que la configuració de l'alquinol reactiu té una certa influència sobre aquest nou estereocentre i que per tant la combinació adequada de l'alquinol i de l'aminoalcohol ha permès d'obtenir en alguns casos amb excel·lents selectivitats els diols desitjats.

En el Capítol 2 d'aquest present treball, s'ha posat de manifest l'elevada utilitat d'aquest nou mètode d'obtenció d'1,4-diols quirals en la síntesi de les musclides, uns productes naturals presents en el mesc. Així, en aquest treball, s'ha efectuat la síntesi formal dels dos diastereoisòmers de la musclida A1, de la musclida A2 i de la musclida B, disminuint considerablement el número total d'etapes de l'única síntesi descrita d'aquests compostos i augmentant el rendiment global.

En la **segona part** d'aquesta tesi, s'han centrat els esforços en l'intent de desenvolupar una aproximació sintètica a la lactacistina que aprofiti la simetria latent d'aquest compost. Malauradament en les dues vies assajades (Capítol 3 i Capítol 4), no hem aconseguit portar-ho a la pràctica amb èxit. En la primera no hem aconseguit sintetitzar el dialdehid precursor de la lactacistina (**74**) que ja contenia el carboni quaternari. En el cas de la diamida **75** ha resultat que el carboni quaternari conferia massa impediment estèric a les posicions veïnes disminuint dràsticament la reactivitat de les mateixes. En la segona via, en tractar d'aplicar una reacció descrita recentment per Abiko i *col.* no s'han aconseguit obtenir els bis-aldols potencials precursors de la lactacistina amb rendiments prou satisfactoris ni en models descrits ni tampoc en el cas de la metacroleïna. Tot i que la primera via quedava pràcticament tancada a qualsevol tipus de millora, la segona era encara teòricament susceptible d'optimització, però degut a que els millors resultats estaven encara una mica lluny de ser bons, vàrem decidir abandonar-la.

En la **tercera part** d'aquest treball s'ha aconseguit desenvolupar un mètode de generació d'al·lilborans per hidroboració d'un al·lè i la seva posterior addició a diferents aldehids per a l'obtenció de compostos molt funcionalitzats que contenen dos estereocentres consecutius, un dels quals és un carboni quaternari. Dels dos possibles diastereoisòmers només se n'obté un de forma molt majoritària. La nova reacció no ha resultat adequada en el marc de la síntesi de la lactacistina ja que només permet arribar a un precursor que conduiria en tot cas a un epímer seu, que ja contenia 4 estereocentres consecutius. No obstant això, s'ha obert una extraordinària via d'obtenció d' α -amino- β -hidroxiàcids quaternaris com per exemple certs precursors de les esfingofungines.

PART EXPERIMENTAL

ÍNDIX DE LA PART EXPERIMENTAL

INSTRUMENTACIÓ, DISSOLVENTS I TÈCNiques.	145
MÈTODES GENERALS.	147
1. DETERMINACIÓ D'EXCESSOS ENANTIOMÈRICS D'ALCOHOLS QUIRALS PER FORMACIÓ DE L'ESTER DE MOSHER.	147
1.1. Síntesi del clorur de l'(<i>R</i>)-àcid de Mosher, ((<i>S</i>)-MPTA-Cl).	147
1.2. Mètode general de formació de l'ester de Mosher dels alcohols.	147
PART EXPERIMENTAL DEL CAPÍTOL 1.	149
1.1. PRIMERES PROVES EMPRANT LA METODOLOGIA DE CARREIRA.	149
1.1.1. Obtenció de l'(<i>R</i>)-1-ciclohexil-2-propinol, (<i>R</i>)- 25 .	149
1.1.1.1. A temperatura ambient.	149
1.1.1.2. Escalfant a 60 °C.	150
1.1.2. Obtenció de l'(<i>R</i>)-1-ciclohexil-4-metil-2-pentin-1,4-diol, (<i>R</i>)- 22 .	150
1.1.3. Obtenció de l'(<i>R</i>)-4- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-1-ciclohexil-2-butin-1-ol, (<i>R</i>)- 23 .	151
1.1.4. Obtenció de l'(\pm)-1-octin-3-ol, (\pm)- 27 .	151
1.1.5. Intent d'obtenció de l'(<i>R</i>)-1-octin-3-ol, (<i>R</i>)- 27 .	151
1.2. ESTUDI DE L'ADDICIÓ D'ALQUINOLS A ALDEHIDS I DELS FACTORS QUE PODEN INTERVENIR.	152
1.2.1. Efecte de la ramificació en els alquinols lliures.	152
1.2.1.1. Obtenció de l'(<i>R</i>)-1-ciclohexil-2-butin-1,4-diol, (<i>R</i>)- 31 .	152
1.2.1.2. Obtenció de l'(1 <i>S</i> ,4 <i>RS</i>)-1-ciclohexil-2-pentin-1,4-diol, (1 <i>R</i> ,4 <i>RS</i>)- 32 .	152
1.2.2. Efecte de la ramificació en els monoalcohols protegits.	153
1.2.2.1. Protecció del 3-butin-2-ol, 29 .	153
1.2.2.2. Protecció de l'(<i>R</i>)-1-ciclohexil-2-propin-1-ol, (<i>R</i>)- 25 .	153
1.2.2.3. Obtenció de l'(1 <i>R</i> ,4 <i>RS</i>)-4- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-1-ciclohexil-2-pentin-1-ol, (1 <i>R</i> ,4 <i>RS</i>)- 37 .	154
1.2.2.4. Intent d'obtenció de l'(1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-1,4-diciclohexil-2-butin-1-ol, (1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)- 38 .	154
1.2.2.5. Intent d'obtenció de l'(<i>R</i>)-4- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-1-ciclohexil-4-metil-2-pentil-1-ol, (<i>R</i>)- 39 .	155
1.2.3. Importància de la configuració del 3-butin-2-ol en l'addició a ciclohexancarbaldehid.	155
1.2.3.1. Obtenció de l'(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1-ciclohexil-2-pentin-1,4-diol, (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- 32 .	155
1.2.3.2. Obtenció de l'(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-ciclohexil-2-pentin-1,4-diol, (1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 32 .	155
1.2.4. Efecte de la temperatura i absència del dissolvent.	156
1.2.4.1. Reacció del 3- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-1-butí a 60 °C.	156
1.2.4.2. Reacció de l'(<i>R</i>)-3- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-3-ciclohexil-1-propí, (<i>R</i>)- 35 , a 60 °C i sense dissolvent.	156

1.2.4.3. Obtenció de l'(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1-ciclohexil-2-pentin-1,4-diol, (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- 32 , a 60 °C.	157
1.2.4.4. Obtenció de l'(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-ciclohexil-2-pentin-1,4-diol, (1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 32 , a 60 °C.	157
1.2.4.5. Obtenció de l'(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-ciclohexil-2-pentin-1,4-diol, (1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 32 , a 60 °C i sense dissolvent.	158
1.2.4.6. Obtenció de l'(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-1-ciclohexil-2-pentin-1,4-diol, (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- 32 , a 100 °C.	158
1.2.4.7. Obtenció de l'(1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-díciclohexil-2-butin-1,4-diol, (1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)- 26 .	158
1.2.4.8. Obtenció de l'(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-díciclohexil-2-butin-1,4-diol, (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- 26 .	159
1.3. INTENTS D'OBTENCIÓ DIRECTA DE 2-ALQUIN-1,4-DIOLS.	159
1.3.1. Obtenció no estereoselectiva de l'1,4-díciclohexil-2-butin-1,4-diol.	159
1.3.1.1. Addició 5 minuts (TBAT) a 0 °C.	159
1.3.1.2. Addició 1 hora (TBAT) a 0 °C.	160
1.3.1.3. Addició 5 minuts (TBAT) a -20 °C.	160
1.3.1.4. En CH ₂ Cl ₂ a -20 °C (TBAT).	160
1.3.1.5. Addició 5 minuts (TBAF en SiO ₂), a -20 °C.	160
1.3.1.6. Addició 5 minuts (TBAF), a -20 °C.	160
1.3.1.7 Addició 5 minuts (EtOK 5%), a -20 °C.	161
1.3.1.8. Addició 5 minuts (EtOK 20%), a -20 °C.	161
1.3.1.9. Mescla prèvia alquí-aldehid a -78 °C.	161
1.3.1.10. Mescla prèvia alquí-aldehid a -45 °C.	161
1.3.1.11. Mescla prèvia alquí-aldehid a -20 °C.	161
1.3.1.12. Mescla prèvia alquí-aldehid a temperatura ambient.	162
1.3.2. Intents d'obtenció estereoselectiva de l'1,4-díciclohexil-2-butin-1,4-diol.	162
1.3.2.1. En toluè.	162
1.3.2.2. En THF i amb NEt ₃ .	162
1.3.2.3. En CH ₂ Cl ₂ i amb NEt ₃ .	162
1.3.2.4. En CH ₂ Cl ₂ i amb NEt ₃ des de l'inici.	162
1.3.2.5. En toluè escalfant.	163
1.3.2.6. Amb el doble d'equivalents de catalitzador.	163
PART EXPERIMENTAL DEL CAPÍTOL 2.	165
2.1. ADDICIONS SOBRE CICLOHEXANCARBALDEHID.	165
2.1.1. Benzilació de l'(S)-3-butin-2-ol, (S)- 29 .	165
2.1.2. Addició estereoselectiva sobre el ciclohexancarbaldehid.	165
2.1.2.1. Síntesi de l'(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-benziloxi-1-ciclohexil-2-pentin-1-ol, (1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 45 , a 60 °C.	165
2.1.2.2. Síntesi de l'(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-benziloxi-1-ciclohexil-2-pentin-1-ol, (1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 45 , a 60 °C i sense dissolvent.	166
2.1.2.3. Síntesi de l'(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-benziloxi-1-ciclohexil-2-pentin-1-ol, (1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- 45 , a 60 °C i amb poc dissolvent.	166

2.1.3. Síntesi de l'(<i>1R,S,4S</i>)-4-benziloxi-1-ciclohexil-2-pentin-1-ol, (<i>1R,S,4S</i>)- 45 , a 60 °C.	167
2.2. MUSCLIDES A1.	167
2.2.1. Estereoisòmer (<i>3S,6R</i>)- 43 .	167
2.2.1.1. Síntesi del (<i>3R,6R</i>)-6-benziloxi-2-metil-4-heptin-3-ol, (<i>3R,6R</i>)- 46 .	167
2.2.1.2. Obtenció del (<i>3R,4Z,6R</i>)-6-benziloxi-2-metil-4-hepten-3-ol, (<i>3R,4Z,6R</i>)- 47 , per reducció amb el catalitzador de Lindlar.	168
2.2.1.3. Obtenció del (<i>3S,6R</i>)-6-benziloxi-2-metilheptan-3-ol, (<i>3S,6R</i>)- 43 , per reducció amb H ₂ /Pt/C.	168
2.2.2. Estereoisòmer (<i>3R,6R</i>)- 43 .	169
2.2.2.1. Síntesi del (<i>3S,6R</i>)-6-benziloxi-2-metil-4-heptin-3-ol, (<i>3S,6R</i>)- 46 .	169
2.2.2.2. Obtenció del (<i>3S,4Z,6R</i>)-6-benziloxi-2-metil-4-hepten-3-ol, (<i>3S,4Z,6R</i>)- 47 , per reducció amb el catalitzador de Lindlar.	170
2.2.2.3. Obtenció del (<i>3R,6R</i>)-6-benziloxi-2-metilheptan-3-ol, (<i>3R,6R</i>)- 43 , per reducció amb H ₂ /Pt/C.	170
2.3. MUSCLIDA A2.	171
2.3.1. Benzilació del 2-propin-1-ol.	171
2.3.2. Obtenció de l'(<i>R</i>)-1-benziloxi-6-metil-2-heptin-4-ol, (<i>R</i>)- 49 .	171
2.3.2.1. A 60 °C.	171
2.3.2.2. A temperatura ambient.	172
2.3.3. Obtenció de l'(<i>S</i>)-1-benziloxi-6-metilheptan-4-ol, (<i>S</i>)- 50 .	172
2.4. MUSCLIDA B.	173
2.4.1. Obtenció de (<i>4R,7R</i>)-7-benziloxi-2-metil-5-octin-4-ol, (<i>4R,7R</i>)- 51 .	173
2.4.1.1. A temperatura ambient.	173
2.4.1.2. A 60 °C.	173
2.4.2. Obtenció de (<i>4R,5Z,7R</i>)-7-benziloxi-2-metil-5-octen-4-ol, (<i>4R,5Z,7R</i>)- 52 .	174
2.4.3. Obtenció del (<i>4S,7R</i>)-7-benziloxi-2-metil-4-octanol, (<i>4S,7R</i>)- 53 .	174
2.4.4. Obtenció del (<i>4S,7R</i>)-7-benziloxi-2-metil-5-octanol, (<i>4S,7R</i>)- 53 , per reducció seqüencial amb LiAlH ₄ i Pt/C.	175
PART EXPERIMENTAL DE CAPÍTOL 3.	177
3.1. OBTENCIÓ DELS MATERIALS DE PARTIDA.	177
3.1.1. Intent de formació del monoisopropilidenacetal del pentaeritritol, 72 .	177
3.1.2. Obtenció de l'isopropilidenacetal del bis(hidroximetil)malonat de dietil, 73 .	177
3.1.3. Reducció de 73 amb LiAlH ₄ .	178
3.1.3.1. Aturant la reacció amb les sals de Rochelle, 15 min.	178
3.1.3.2. Aturant la reacció amb AcOEt i NaOH 2 M.	178
3.1.3.3. Aturant la reacció amb sals de Rochelle, 20 h, seguit d'una extracció líquid-líquid en continu.	178
3.2. INTENTS D'OBTENCIÓ DEL DIALDEHID 74.	179
3.2.1 Reducció de 73 amb DIBAL.	179
3.2.1.1. Amb 2.1 eq. de DIBAL, aturant la reacció amb sals de	

Rochelle, 14 h.	179
3.2.1.2. Amb 2.3 eq. de DIBAL, aturant la reacció amb sals de Rochelle, 15 min.	179
3.2.1.3. Amb 4.0 eq. de DIBAL, aturant la reacció amb sals de Rochelle, 15 min.	180
3.2.2. Oxidació de Swern.	180
3.2.2.1. Addició de la mescla agent oxidant sobre el substrat.	180
3.2.2.2. Addició del substrat sobre mescla oxidant.	180
3.2.3. Oxidació amb PCC.	180
3.2.4. Oxidació amb PDC.	181
3.2.5. Oxidació de Dess-Martin.	181
3.3. ADDICIONS D'ORGANOMETÀL·LICS.	181
3.3.1. Addició de bromur d'isopropenilmagnesi.	181
3.3.1.1. A -78°C .	181
3.3.1.2. A -20°C .	181
3.3.2. Síntesi de l'isopropenil liti.	182
3.3.3. Addició de l'isopropenil liti.	182
3.3.3.1. A -78°C .	182
3.3.3.2. A -20°C .	183
3.3.4. Síntesi de la diamida de Weinreb, 75 .	183
3.3.5. Reducció amb hidrur d'alumini i liti.	184
3.3.6. Reducció amb hidrur de diisobutilalumini.	184
3.3.7. Intent d'addició de bromur d'isopropenilmagnesi.	184
3.3.8. Intent d'addició d'isopropenil liti.	184
3.3.9. Intent d'addició de clorur d'isopropilmagnesi.	185
3.3.10. Intent d'addició de bromur d'etilmagnesi.	185
3.3.11. Intent d'addició de butil liti.	185
PART EXPERIMENTAL DEL CAPÍTOL 4.	187
4.1. INTRODUCCIÓ D'UN NITROGEN EN POSICIÓ DISUBSTITUÏDA EN α A ESTERS.	187
4.1.1. Obtenció de ciclohexancarboxilat de metil, 82 .	187
4.1.2. Obtenció de l'azida de 2,4,6-triisopropilbenzensulfonil, 83 .	187
4.1.3 Intent d'introducció de nitrogen electròfil amb l'azida 83 .	188
4.1.3.1. Amb KHMDS i a baixa temperatura.	188
4.1.3.2. Amb KHMDS i a 50°C .	188
4.1.4. Introducció de nitrogen electròfil amb LDA emprant DEAD.	188
4.1.5. Introducció de nitrogen electròfil amb LDA emprant DBAD.	189
4.2. SÍNTESI DELS MATERIALS DE PARTIDA.	189
4.2.1. Síntesi de l'ester quirals, 93 .	189
4.2.1.1. Obtenció de l'(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-(<i>N</i> -mesitilensulfonil)amino-1-fenil-1-propanol, (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)- 91 .	189
4.2.1.2. Obtenció de l'(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -mesitilensulfonil)amino-	

1-fenil-1-propanol, (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)- 92 .	190
4.2.1.3. Obtenció de l'acetat de l'(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -mesitilensulfonil)amino-1-fenilpropil, (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)- 93 .	190
4.2.2. Obtenció del triflat de dicitclohexilbor, 95 .	191
4.3. PRIMERES PROVES DE DOBLE ADDICIÓ.	191
4.3.1. Amb la 3-pentanona.	191
4.3.2. Amb l'acetat de benzil i isobutiraldehid.	192
4.3.3. Amb l'acetat de benzil i isobutiraldehid, amb 5.0 eq. de triflat de dicitclohexilbor.	193
4.3.4. Amb l'acetat de benzil i metacroleïna, amb 5.0 eq. de triflat de dicitclohexilbor.	193
4.4. PROVES AMB TRIFLAT DE DICICLOHEXILBOR NOU.	193
4.4.1. Amb l'acetat de benzil i isobutiraldehid, amb 5.0 eq. de triflat de dicitclohexilbor.	193
4.4.2. Amb acetat de benzil i metacroleïna, amb 5.0 eq. de triflat de dicitclohexilbor.	194
4.4.3. Amb l'èster quirial i isobutiraldehid, emprant 5.0 eq. de triflat de dicitclohexilbor.	194
4.4.4. Amb l'èster quirial i metacroleïna, emprant 5.0 eq. de triflat de dicitclohexilbor.	195
4.4.5. Amb l'èster quirial i metacroleïna, 2.5 eq. de triflat de dicitclohexilbor.	196
4.4.6. Amb l'èster quirial i metacroleïna, 5.0 eq. de triflat de dicitclohexilbor i de trietilamina.	196
4.4.7. Amb l'èster quirial i metacroleïna, enolitzant 45 min.	197
4.4.8. Amb l'acetat de benzil i metacroleïna, escalfant a 40 °C.	197
4.4.9. Amb l'èster quirial i metacroleïna, enolitzant a -20 °C.	197
4.5. BIS-ALDÒLIQUES AMB TRIFLAT DE DIBUTILBOR.	198
4.5.1. Amb l'acetat de benzil i isobutiraldehid.	198
4.5.2. Amb l'acetat de benzil i metacroleïna.	198
4.5.3. Amb l'acetat de benzil i isobutiraldehid, enolitzant a -20 °C i l'addició a -78 °C.	199
4.5.4. Amb l'acetat de benzil i isobutiraldehid, enolitzant a -20 °C i l'addició a -20 °C.	199
4.5.5. Amb l'acetat de benzil i isobutiraldehid, enolitzant a -20 °C i l'addició a 0 °C.	199
4.5.6. Amb l'acetat de benzil i metacroleïna, enolitzant a -20 °C i l'addició a -20 °C.	200
4.5.7. Amb l'èster quirial i metacroleïna.	200
4.6. DERIVATITZACIONS ENCAMINADES A L'ELUCIDACIÓ ESTRUCTURAL DELS ESTERS 102 I 104.	200
4.6.1. Formació de l'acetal cíclic 105 .	200
4.6.2. Hidrogenació de 104 amb catàlisi de Pd/C.	201

PART EXPERIMENTAL DEL CAPÍTOL 5.	203
5.1. SÍNTESI D'AL·LENS QUIRALS.	203
5.1.1. Obtenció de l'al·lè quirals, 129 .	203
5.1.1.1. Obtenció del 5-metil-2-hexin-1,4-diol, (\pm)- 114 .	203
5.1.1.2. Obtenció i ciclació de (\pm)- 111 .	203
5.1.1.3. Obtenció del 6-benziloxi-2-metil-4-hexin-3-ol, (\pm)- 115 .	204
5.1.1.4. Formació del carbamat (\pm)- 117 .	205
5.1.1.5. Ciclació de (\pm)- 117 .	205
5.1.1.5.1. En condicions estàndard.	205
5.1.1.5.2. Amb t BuOK.	206
5.1.1.5.3. Amb Pd(PPh ₃) ₄ .	206
5.1.1.6. Obtenció de (\pm)- 119 .	206
5.1.1.7. Formació del carbamat (\pm)- 121 .	207
5.1.1.8. Ciclació de (\pm)- 121 amb Pd ₂ (dba) ₃ CHCl ₃ i NEt ₃ .	207
5.1.1.9. Intent de ciclació amb 0.01 equivalents del dímer del clorur de π -al·lilpal·ladi.	207
5.1.1.10. Intent de ciclació amb 0.04 equivalents del dímer del clorur de π -al·lilpal·ladi.	208
5.1.1.11. Protecció de l'alcohol propargílic amb el grup Boc.	208
5.1.1.12. Addició estereoselectiva de 123 a l'isobutiraldehid.	208
5.1.1.13. Protecció de (<i>S</i>)- 119 amb isocianat de tosil.	209
5.1.1.14. Obtenció de (<i>S</i>)- 112 .	209
5.2. AGENT HIDROBORANT.	210
5.2.1. Obtenció del dicitclohexilborà.	210
5.3. HIDROBORACIÓ D'AL·LENS SENZILLS.	210
5.3.1 Hidroboració de l'al·lè (\pm)- 124 .	210
5.3.1.1. Obtenció de (\pm)-1,2-nonadien-4-ol, (\pm)- 125 .	210
5.3.1.2. Obtenció de (\pm)-4- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-1,2-nonadiè, (\pm)- 124 .	211
5.3.1.3. Addició de (\pm)- 124 a benzaldehid en 4 h.	211
5.3.1.4. Addició de (\pm)- 124 a benzaldehid en 6 h.	212
5.3.1.5. Addició de (\pm)- 124 a l'isobutiraldehid.	212
5.3.1.6. Addició de (\pm)- 124 a la metacroleïna.	213
5.3.1.7. Formació de dicitclohexilborà seguida de addició de (\pm)- 124 a l'isobutiraldehid.	213
5.3.2. Hidroboració de l'al·lè 129 .	213
5.3.2.1. Obtenció del dicarbamat del 2-butin-1,4-diol, 130 .	213
5.3.2.2. Obtenció de 3-(<i>p</i> -toluensulfonil)-4-vinilidenoxazolidin-2-ona, 129 .	214
5.3.2.3. Addició de 129 a l'isobutiraldehid, en Et ₂ O.	214
5.3.2.4. Addició de 129 a l'isobutiraldehid, en THF.	215
5.3.2.5. Addició de 129 a l'isobutiraldehid, en CH ₂ Cl ₂ .	215
5.3.2.6. Addició de 129 a l'isobutiraldehid, aturant amb trietanolamina.	216
5.3.2.7. Addició de 129 a l'isobutiraldehid, 5 h a -20 °C.	216

5.3.2.8. Addició de 129 a l'isobutiraldehid, 4 h a 0 °C.	216
5.3.2.9. Addició de 129 a l'isobutiraldehid, 20 h a 0 °C.	216
5.3.2.10. Addició de 129 a l'isobutiraldehid, 20 h a 0 °C en THF.	217
5.3.3. Determinació de l'estereoquímica de l'adducte.	217
5.3.3.1. Acetilació de (±)- 131 .	217
5.3.3.2. Acetilació de (±)- 132 .	218
5.3.3.3. Isomerització de (±)- 131 en (±)- 132 , sistema bifàsic NaHCO ₃ /CH ₂ Cl ₂ i NaOH 0.1 N.	218
5.3.3.4. Transposició de (±)- 131 en (±)- 132 , sistema bifàsic NaOH/CH ₂ Cl ₂ .	218
5.3.3.5. Isomerització de (±)- 131 en (±)- 132 , emprant DBU en THF.	219
5.3.3.6. Isomerització de (±)- 131 en (±)- 132 , emprant DBU en CH ₂ Cl ₂ /toluè 1:1.	219
5.3.3.7. Isomerització de (±)- 131 en (±)- 132 , emprant DBU en CH ₂ Cl ₂ .	219
5.3.4. Estudis mecanístics.	220
5.3.4.1. Hidroboració a reflux i addició de 129 a l'isobutiraldehid.	220
5.4. ÚS DE L'AL·LÈ AQUIRAL 129 COM A PRECURSOR D'α-HIDROXIMETIL-α-AMINO-β-HIDROXIÀCIDS.	220
5.4.1. Altres agents d'hidrometal·lació.	220
5.4.1.1. Intent d'hidroboració amb dietilborà i addició a l'isobutiraldehid en 5 h.	220
5.4.1.2. Intent d'hidroboració amb dietilborà i addició a l'isobutiraldehid en 3 dies.	220
5.4.1.3. Intent d'hidroboració amb di(4-fenilbutil)borà, i addició a l'isobutiraldehid.	221
5.4.1.4. Hidrozirconiació i addició a l'isobutiraldehid.	221
5.4.1.5. Hidrozirconiació, transmetal·lació amb ZnMe ₂ , i addició a l'isobutiraldehid.	221
5.4.2. Ús d'àcids de Lewis.	222
5.4.2.1. Addició de 129 a l'isobutiraldehid, amb Sc(OTf) ₃ .	222
5.4.2.2. Addició de 129 a l'isobutiraldehid, amb BF ₃ :Et ₂ O.	222
5.4.2.3. Addició de 129 al propanal, a 0 °C.	222
5.4.2.4. Addició de 129 al propanal, a 0 °C i amb BF ₃ :Et ₂ O.	223
5.4.3. Ús d'equivalents sintètics de l'al·lè 129 .	224
5.4.3.1. Intent de ciclació de 140 per a obtenir 142 .	224
5.4.3.2. Ciclacions de 130 per a obtenir 143 .	224
5.4.3.2.1. Amb CuCl i NEt ₃ .	224
5.4.3.2.2. Amb Pd ₂ (dba) ₃ CHCl ₃ i àcid benzoic en 5 h.	224
5.4.3.2.3. Amb Pd ₂ (dba) ₃ CHCl ₃ i àcid benzoic en 21 h.	225
5.4.3.3. Prova d'addició de 143 a l'isobutiraldehid amb Pd(PPh ₃) ₄ i ZnEt ₂ en 3 h.	225
5.4.3.4. Prova d'addició de 143 a l'isobutiraldehid amb Pd(PPh ₃) ₄ i ZnEt ₂ en 20 h.	225

5.4.4. Optimització del protocol: reaccions a temperatura ambient.	226
5.4.4.1. Addició de 129 a l'isobutiraldehid, 4 h a temperatura ambient.	226
5.4.4.2. Addició de 129 al propanal, a temperatura ambient.	226
5.4.4.3. Isomerització de (\pm)- 138 en (\pm)- 139 , emprant DBU en CH ₂ Cl ₂ .	226
5.4.4.4. Addició de 129 al paraformaldehid, a temperatura ambient.	226
5.4.4.5. Addició de 129 al benzaldehid, a temperatura ambient.	227
5.4.5. Ús d'un aldehid quirals.	228
5.4.5.1. Protecció de l'(<i>R</i>)-3-hidroxi-2-metilpropionat de metil.	228
5.4.5.2. Reducció de (<i>R</i>)- 149 amb DIBAL.	228
5.4.5.3. Oxidació de Swern de (<i>S</i>)- 150 .	229
5.4.5.4. Addició de 129 sobre (<i>R</i>)- 148 .	229
5.4.5.5. Isomerització de 151 en 152 amb DBU.	230
5.4.5.6. Desprotecció de l'èter de silici de 151 amb TBAF/AcOH.	230
5.4.5.7. Formació de l'acetal cíclic, 153 .	231
5.5. L'AL·LÈ QUIRAL 112 COM A PRECURSOR DE LA LACTACISTINA.	232
5.5.1. Condensació de l'al·lè 112 amb l'isobutiraldehid.	232
5.5.1.1. Addició de 112 a l'isobutiraldehid en 4 h.	232
5.5.1.2. Addició de 112 a l'isobutiraldehid en 17 h.	232
5.5.1.3. Addició de 112 a l'isobutiraldehid en 6 h a temperatura ambient i 1 h a reflux.	232
5.5.1.4. Addició de 112 a l'isobutiraldehid, sense dissolvent i en 4 h.	233
5.5.1.5. Acetilació de (\pm)- 161 .	233
5.5.1.6. Intent de transposició de (\pm)- 161 .	234
5.5.2. Condensació de l'al·lè 112 amb propanal.	234
5.5.2.1. Addició de 112 sobre el propanal.	234
5.5.2.2. Acetilació de (\pm)- 163 .	234
5.5.2.3. Intent de transposició de (\pm)- 163 amb DBU.	235
5.5.2.4. Intent de transposició de (\pm)- 163 amb NaH.	235
5.5.2.5. Intent de ciclació de (\pm)- 165 amb CDI (carbonildiimidazole), i bis(trimetilsilil)amidur de sodi.	236
5.5.2.6. Intent de ciclació de (\pm)- 167 .	236
5.5.3. Condensació de l'al·lè 112 amb aldehids quirals.	236
5.5.3.1. Protecció de l'(<i>S</i>)-3-hidroxi-2-metilpropionat de metil.	236
5.5.3.2. Reducció de (<i>S</i>)- 168 amb DIBAL.	237
5.5.3.3. Oxidació de Swern de (<i>R</i>)- 169 .	237
5.5.3.4. Addició de 112 sobre (<i>S</i>)- 160 .	238
5.5.3.5. Intent de transposició de 159 .	238
5.5.3.6. Protecció de l'(<i>S</i>)-3-hidroxi-2-metilpropionat de metil.	239
5.5.3.7. Reducció de (<i>S</i>)- 149 amb DIBAL.	239
5.5.3.8. Oxidació de Swern de (<i>R</i>)- 150 .	240
5.5.3.9. Addició de (<i>S</i>)- 112 sobre (<i>S</i>)- 148 .	240

5.5.3.10. Addició de <i>(RS)</i> - 112 sobre <i>(S)</i> - 148 .	240
5.5.3.11. Intent de desprotecció de l'èter de silici 171 HF/pir.	241
5.5.3.12. Desprotecció de l'èter de silici 171 TBAF/AcOH.	241
5.5.3.13. Formació de l'acetal cíclic, 173 .	242
5.5.3.14. Addició de <i>(S)</i> - 112 sobre <i>(R)</i> - 148 .	242

INSTRUMENTACIÓ, DISSOLVENTS I TÈCNiques.

Els dissolvents emprats en les reaccions s'han purificat i assecat prèviament segons els procediments estàndard.⁹⁰ Quan s'han utilitzat en els processos de purificació dels productes (extraccions, cromatografies, etc.) únicament s'han destil·lat.

Les *cromatografies en capa fina (CCF)* s'ha efectuat sobre plaques analítiques de gel de sílice (F₂₅₄ Merck) de 0.20 mm de gruix. L'eluent emprat s'indica en cada cas i els factors de retenció (**R_f**) són aproximats. Com a reveladors s'ha emprat llum UV (254 nm) i solucions àcides de *p*-anisaldehyd, d'àcid fosfomolibdic, i del reactiu de Hanessian (dissolució àcida de molibdat d'amoni i sulfat de ceri).

Les *cromatografies en columna* s'han portat a terme a mitja pressió (*flash*) amb gel de sílice de 0.040-0.063 mm de grandària de partícula (SDS); s'ha indicat l'eluent en cada cas. També s'ha emprat un sistema de MPLC amb gel de sílice de 60 Å C.C. 20-45 µm.

Les *cromatografies líquides d'alta resolució (HPLC)* s'ha dut a terme amb una bomba Shimadzu LC-6A en condicions isocràtiques, un injector manual Rheodyne (amb un *loop* de 20 µL), un detector Shimadzu de UV (254 nm) i un integrador-registrador Shimadzu C-R6A. S'ha emprat una columna *Chiralcel OD-H* amb un flux de 0.5 mL/min; s'ha indicat l'eluent en cada cas.

Els *punts de fusió (P_f)* han estat determinats en un aparell Gallenkamp i en un microscopi òptic Kofler (Thermovar Reichert Kofler), i no han estat corregits.

Ressonància magnètica nuclear (RMN): Els espectres d'RMN de ¹H (200 MHz) i de ¹³C (50.3 MHz) s'ha enregistrat en un aparell Varian-Gemini-200. Els espectres de ¹H (300 MHz) i de ¹³C (75.4 MHz) i ¹⁹F (282.2 MHz) s'enregistraren en un aparell Varian 300 Unity Plus. Els espectres de ¹H (400 MHz) i ¹³C (101 MHz) han estat enregistrats en un aparell Mercury-400. El dissolvent emprat ha estat el CDCl₃ en tots els casos i la referència, tetrametilsilà. Els desplaçaments químics es donen en unitats δ parts per milió (ppm) i les constants d'acoblament (*J*) en Hertz (Hz). En aquells casos en què ha estat necessari, les assignacions s'han confirmat a través d'experiments bidimensionals (COSY, NOESY, HETCOR). Les multiplicitats en els espectres d'RMN de ¹H s'indiquen amb les següents abreviatures: s (singlet), d (doblet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet), bs (singlet ample). Els sistemes més complexos es descriuen amb una combinació de les indicades anteriorment: dd (doblet de dobllet), dt (doblet de triplet), etc.

Els espectres d'*infraroig* (**IR**) s'han obtingut en un aparell Perkin-Elmer 681 o Nicolet 510 FT-IR. Les mostres sòlides foren analitzades en forma de disc de KBr i les líquides sobre pastilles de NaCl. En la seva descripció només s'indiquen les absorpcions (en cm^{-1}) més significatives.

Els espectres de *masses exactes*, **HRMS** (FAB), han estat enregistrats en el Centro de Apoyo Científico-Tecnológico a Investigación (CACTI, Universidad de Vigo).

Les microanàlisis (**Anal.**) s'han obtingut al Servei de Microanàlisi Elemental del Centre Superior d'Investigacions Científiques de Barcelona en analitzadors Carlo-Erba CHNS-O/EA 1106 i Carlo-Erba CHNS-O/EA 1108, o al Servei d'Anàlisi Elemental del Parc Científic de Barcelona en un analitzador Carlo-Erba Instruments model 1108.

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

Les destil·lacions a petita escala (per exemple en l'obtenció del clorur d'àcid de Mosher) s'han portat a terme en un forn Kügelrohr Büchi GKR-50.

MÈTODES GENERALS.

1. DETERMINACIÓ D'EXCESSOS ENANTIOMÈRICS D'ALCOHOLS QUIRALS PER FORMACIÓ DE L'ESTER DE MOSHER.

1.1. Síntesi del clorur de l'(*R*)-àcid de Mosher ((*S*)-MPTA-Cl).

A una dissolució de 1.000 g (4.25 mmol) de l'(*R*)-àcid de Mosher (àcid α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilacètic), dues gotes de DMF i 10 mL d'hexà anh. s'addicionaren 0.4 mL (4.56 mmol) de clorur d'oxalil prèviament destil·lat en un sistema sota atmosfera de nitrogen. S'agità fins que deixaren de sortir vapors (5h) i s'eliminà després el dissolvent al buit. El cru resultant es va purificar per destil·lació a pressió reduïda emprant un forn Kügelrohr, tot obtenint 0.972 g (3.85 mmol, 91%) del clorur de l'(*R*)-àcid de Mosher.

1.2. Mètode general de formació de l'ester de Mosher dels alcohols.

En 1 mL de CH₂Cl₂ anh. s'addicionaren successivament dues gotes de NEt₃, un petit cristall de 4-DMAP, tamís molecular de 4 Å esmicolat, 1 equivalent de l'alcohol (aprox. 3-4 mg) del que es vol prepara l'ester, i 1.5 equivalents del clorur de l'(*R*)-àcid de Mosher. En el cas de treballar amb un diol es va posar una relació molar de diol/clorur d'àcid 1:3. La mescla resultant es va deixar a temperatura ambient tota la nit. L'endemà es comprovà per CCF la desaparició del material de partida. La mescla de reacció es diluí amb 1 mL més de CH₂Cl₂ i es rentà successivament amb HCl 0.5 M (3 cops), dissolució aquosa sat. de NaHCO₃ (3 cops) i dissolució aquosa sat. de NaCl. La fase orgànica se separà, se secà (amb MgSO₄ anh.) i es filtrà a través d'una pipeta Pasteur que contenia una mica de gel de sílice. Finalment, s'evaporà el dissolvent.

PART EXPERIMENTAL DEL CAPÍTOL 1.

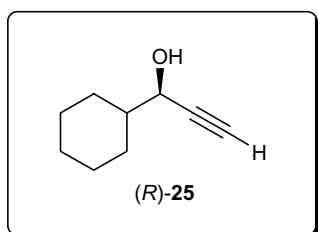
1.1. PRIMERES PROVES EMPRANT LA METODOLOGIA DE CARREIRA.

1.1.1. Obtenció de l'(*R*)-1-ciclohexil-2-propinol, (*R*)-**25**.

1.1.1.1. A temperatura ambient.

Una mescla de 2.043 g (5.51 mmol) de triflat de zinc, 1.099 g (6.01 mmol) de (+)-*N*-metilefedrina i 0.84 mL (6.01 mmol) de trietilamina en 15 mL de toluè anh., s'agità a temperatura ambient en un matràs purgat amb N₂ durant 2 h. En acabat s'afegí 0.85 mL (6.01 mmol) d'etiniltrimetilsilà. Passats 15 min s'addicionà 0.61 mL (5.04 mmol) de ciclohexancarbaldehid i es deixà en agitació una nit a temperatura ambient. Al dia següent es va comprovar l'avenç de la reacció per CCF (CH₂Cl₂/MeOH 97:3) i s'aturà en diluir amb CH₂Cl₂ i afegir 5 mL de NH₄Cl sat. Se separaren les fases i es rentà la fase aquosa amb més CH₂Cl₂. La fase orgànica resultant s'assecà amb MgSO₄ anh. Després de filtrar es concentrà al buit i s'obtingué 1.420 g de cru que contenia l'(*R*)-1-ciclohexil-3-trimetilsilil-2-propin-1-ol, **24**.

Sobre la dissolució de 1.420 g del cru anterior en 13 mL de MeOH, s'hi adicionaren 1.059 g (7.50 mmol) de K₂CO₃ en 10 mL de H₂O. Se seguí la desprotecció per CCF i s'aturà quan ja no es veié material de partida (**R_f** (CH₂Cl₂/MeOH 97:3): 0.85), 1 h. S'addicionà més MeOH, unes gotes de tampó de fosfats de pH = 7 i H₂O. Es va extraure amb CH₂Cl₂ tres cops i després es rentà la fase orgànica resultant amb una solució de NaCl. S'assecà la fase orgànica amb MgSO₄ anh. Després de filtrar, s'eliminaren els dissolvents al buit i el cru resultant es va purificar per cromatografia en columna *flash* (CH₂Cl₂/MeOH 97:3) tot obtenint-se 517 mg (3.74 mmol, 74% rendiment global) de l'(*R*)-1-ciclohexil-2-propin-1-ol (**25**).

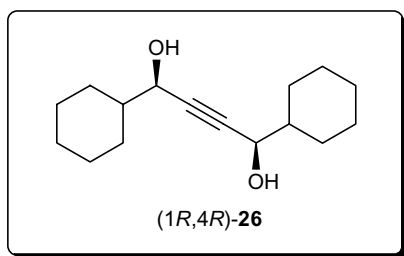


Compost (*R*)-25: Oli incolor; **IR** (film): 1015, 1430, 2105, 3208, 3350; **R_f** (CH₂Cl₂/MeOH 97:3): 0.51; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.05-1.34 (6H, m, CH₂), 1.51-1.90 (5H, m, CH₂ i CH), 1.94-1.99 (1H, s, OH), 2.46 (1H, d, *J* = 2.1 Hz, C≡CH), 4.16 (1H, dd, *J* = 6.0, 2.1 Hz, CHOH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75.4 MHz): δ 25.8, 26.3, 27.9, 28.4, 43.9, 67.0, 73.6, 83.9; **[α]_D**: +9.9 (c = 1.00, Et₂O), [lit.⁹¹ **[α]_D**: -11.2 (c = 1.00, Et₂O) per a l'isòmer *S*].

Una mostra analítica de (*R*)-**25** es transformà, segons el procediment general, en el corresponent ester de Mosher. El seu espectre de RMN de ¹⁹F mostrà una puresa enantiomèrica del 97%.

1.1.1.2. Escalfant a 60 °C.

Es féu la reacció tal i com es descriu en l'apartat anterior, però després de l'addició de l'aldehid se submergí el matràs en un bany a 60 °C. En aquest cas al cap de quatre hores s'observà que la reacció ja no avançava més i es féu el tractament de la mescla d'una forma anàloga a la de l'anterior obtenint-se així 455 mg (3.29 mmol, 65% rendiment global) de l'(*R*)-1-ciclohexil-2-propin-1-ol (**25**) i 54 mg (0.22 mmol, 9%) de l'(*R,R*)-1,4-diciclohexil-2-butin-1,4-diol, (*1R,4R*)-**26**.

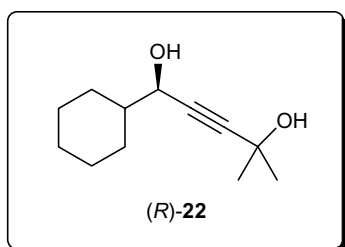


Compost (*1R,4R*)-26: Oli incolor; **IR** (film): 1450, 2830, 2910, 3400; **R_f** (CH₂Cl₂/MeOH 97:3): 0.10; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 200 MHz): δ 0.92-1.37 (10H, m, CH₂), 1.50-1.95 (12H, m, CH₂ i CH), 4.23 (2H, d, *J* = 5.8 Hz, CHOH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 50.3 MHz): δ 23.4, 25.9, 26.4, 28.1, 28.6, 44.0, 67.1, 73.6.

Una mostra analítica de (*R*)-**25** es transformà, segons el procediment general, en el corresponent ester de Mosher. El seu espectre de RMN de ¹⁹F mostrà una puresa enantiomèrica superior al 99%.

1.1.2. Obtenció de l'(*R*)-1-ciclohexil-4-metil-2-pentin-1,4-diol, (*R*)-**22**.

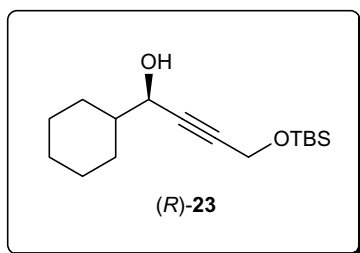
Una mescla de 0.389 g (1.05 mmol) de triflat de zinc, 0.192 g (1.05 mmol) de (+)-*N*-metilefedrina i 0.14 mL (1.00 mmol) de trietilamina en 2.5 mL de toluè anh., s'agità durant 2 h a temperatura ambient sota atmosfera de nitrogen. En acabat, s'afegí 0.10 mL (1.01 mmol) de 2-metil-3-butin-2-ol. Passats 15 min s'addicionà 0.10 mL (0.83 mmol) de ciclohexancarbaldehid. Després de 4.5 h de reacció s'aturà diluint amb CH₂Cl₂ i afegint 5 mL de NH₄Cl sat. Se separaren les fases i s'extragué la fase aquosa resultant amb CH₂Cl₂ tres cops. S'assecà amb MgSO₄ anh., s'eliminaren els dissolvents al buit i es purificà el cru per cromatografia en columna *flash* (CH₂Cl₂/MeOH 97:3) tot obtenint-se 152 mg (0.82 mmol, 98%) del producte desitjat.



Compost (*R*)-22: Oli incolor; **IR** (film): 2239, 2854, 2890, 2932, 2897, 3350; **R_f** (CH₂Cl₂/MeOH 97:3): 0.06; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.05-1.25 (6H, m, CH₂), 1.50 (6H, s, CH₃) 1.72-1.90 (5H, m, CH₂ i CH), 2.40-2.75 (2H, s, OH), 4.16 (1H, d, *J* = 5.8 Hz, CHOHChx.); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75.4 MHz): δ 25.9, 26.4, 28.2, 28.7, 31.4, 31.4, 44.0, 65.1, 66.9, 82.1, 90.4; **[α]_D**: +6.1 (c = 0.50, CHCl₃), [lit.^{8b} **[α]_D**: -5.7 (c = 0.95, CHCl₃) per a l'isòmer *S*].

1.1.3. Obtenció de l'(*R*)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-1-ciclohexil-2-butin-1-ol, (*R*)-**23**.

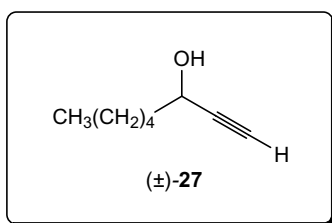
Se seguí el mateix procediment de l'apartat anterior però emprant 0.341 g (0.92 mmol) de triflat de zinc, 0.185 g (1.01 mmol) de (+)-*N*-metilefedrina, 0.14 mL (1.01 mmol) de trietilamina, 0.21 mL (1.01 mmol) de 3-*tert*-butildimetilsililoxi-1-propí (**33**) i 0.10 mL (0.83 mmol) de ciclohexancarbaldehid en 2.5 mL de toluè anh. Al cap de 4 h s'obtingueren 0.230 g (0.81 mmol, 97%) de **23** purificats per cromatografia en columna *flash* (CH₂Cl₂).



Compost (*R*)-23: Oli incolor; **IR** (film): 2260; 2931; 2856; 3357; **R_f**(CH₂Cl₂): 0.13; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 200 MHz): δ -0.02 (6H, s, Si(CH₃)₂), 0.77 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.90-1.20 (6H, m, CH₂), 1.32-1.90 (5H, m, CH₂ i CH), 4.18 (1H, dt, *J* = 5.8, 1.8 Hz, CHOHChx.), 4.23 (2H, d, *J* = 1.8 Hz, CH₂OTBS); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75.4 MHz): δ -5.1, 18.3, 25.8, 25.9, 26.4, 28.1, 28.5, 44.1, 51.7, 67.2, 84.2, 84.8; **[α]_D**: -3.5 (c = 1.00, CHCl₃), [lit.^{8a} **[α]_D**: -2.6 (c = 1.00, CHCl₃)].

1.1.4. Obtenció de l'(*RS*)-1-octin-3-ol, (±)-**27**.

S'addicionaren 0.79 mL (1.26 mmol) de *n*-BuLi 1.6 M en hexà sobre una solució de 0.17 mL (1.20 mmol) d'etniltrimetilsilà en 10 mL de THF anh. a -40 °C en atmosfera de N₂. Seguidament s'afegí 0.16 mL (1.32 mmol) d'hexanal i s'agità a -40 °C 10 min. En acabat es deixà agitant a temperatura ambient 30 min. Per aturar la reacció s'afegí una mica de MeOH en THF i posteriorment MeOH/H₂O, 0.250 g (1.78 mmol) de K₂CO₃ i es deixà agitant 1 h. S'afegí CH₂Cl₂, se separaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb CH₂Cl₂ tres cops. S'assecà la fase orgànica resultant amb MgSO₄ anh., i un cop filtrada s'eliminaren els dissolvents al buit. Es purificà el cru per cromatografia en columna *flash* (CH₂Cl₂) tot obtenint-se 0.054 g (0.43 mmol, 36%) de l'1-octin-3-ol, (*RS*)-**27**.



Compost (±)-27: Oli incolor; **IR** (film): 1440, 2120, 2863, 2945; **R_f** (CH₂Cl₂): 0.31; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 200 MHz): δ 0.71-0.80 (3H, m, CH₃), 1.12-1.20 (6H, m, CH₂), 1.49-1.56 (2H, m, CH₂), 1.80 (1H, s, C≡CH), 4.20 (1H, t, *J* = 6.0 Hz, CHOH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 50.3 MHz): δ 14.0, 22.5, 24.7, 31.4, 32.6, 62.3, 72.8, 85.1.

1.1.5. Intent d'obtenció de l'(*R*)-1-octin-3-ol, (*R*)-**27**.

Una suspensió de 0.864 g (2.33 mmol) de triflat de zinc (assecat durant la nit a l'estufa de buit a 40-45 °C), 0.448 g (2.45 mmol) de (+)-*N*-metilefedrina i 0.20 mL (1.43 mmol)

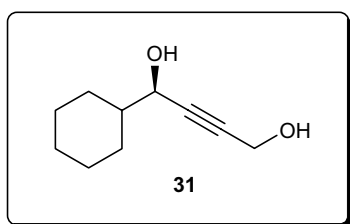
de trietilamina en 3.5 mL de toluè anh., s'agità a temperatura ambient durant 2 h en atmosfera de N₂. Llavors s'afegí 0.20 mL (1.42 mmol) d'etniltrimetilsilà i s'agità 15 min. Tot seguit s'afegí 0.14 mL (1.14 mmol) d'hexanal. Es deixà 6 h en agitació i es guardà durant la nit a la nevera. S'aturà la reacció diluint amb CH₂Cl₂ i afegint 7 mL de NH₄Cl sat. Es van separar les fases i es va extreure l'aquosa amb CH₂Cl₂ tres cops. S'assecà amb MgSO₄ anh., es filtrà i s'eliminaren els dissolvents al buit. El cru resultant es purificà per cromatografia en columna *flash* (CH₂Cl₂/MeOH 97:3), tot obtenint-se 22 mg d'una mescla de productes que pel seu RMN de ¹H semblaren derivats d'autocondensació aldòlica i 54 mg. d'una barreja d'altres productes.

1.2. ESTUDI DE L'ADDICIÓ D'ALQUINOLS A ALDEHIDS I DELS FACTORS QUE PODEN INTERVENIR.

1.2.1. Efecte de la ramificació en els alquinols lliures.

1.2.1.1. Obtenció de l'(*R*)-1-ciclohexil-2-butin-1,4-diol, (*R*)-**31**.

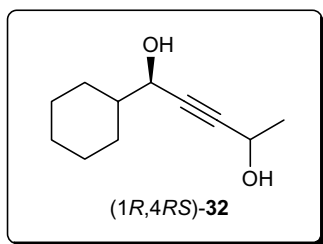
Se seguí el mateix procediment de l'apartat 1.1.2. usant les següents quantitats: 0.341 g (0.92 mmol) de triflat de zinc, 0.183 g (1.00 mmol) de (+)-*N*-metilefedrina, 0.14 mL (1.00 mmol) de trietilamina, 60 µL (1.00 mmol) de 2-propin-1-ol (**28**) i 0.10 mL (0.83 mmol) de ciclohexancarbaldehid en 2.5 mL de toluè anh. S'aturà la reacció al cap de 20 h tot obtenint-se 21 mg (0.13 mmol, 15%) de l'(*R*)-1-ciclohexil-2-butin-1,4-diol, **31**, després de la purificació per cromatografia en columna *flash* (CH₂Cl₂/MeOH 97:3).



Compost (*R*)-31: Oli incolor; **IR** (film): 1006, 1453, 2239, 2924, 3302; **R_f** (CH₂Cl₂/MeOH 97:3): 0.05; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.00-1.38 (6H, m, CH₂), 1.60-1.95 (5H, m, CH₂ i CH), 4.20 (1H, dt, *J* = 6.1, 1.8 Hz, CHOH), 4.31 (2H, d, *J* = 1.8 Hz, CH₂OH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75.4 MHz): δ 25.8, 26.3, 28.2, 28.5, 29.7, 44.0, 51.8, 67.2, 83.9, 85.9.

1.2.1.2. Obtenció de l'(1*S*,4*RS*)-1-ciclohexil-2-pentin-1,4-diol, (1*R*,4*RS*)-**32**.

Es féu la reacció tal i com es descriu en l'apartat anterior i amb les mateixes quantitats de reactius, però canviant **28**, per 99 µL (1.22 mmol) de 3-butin-2-ol racèmic (**29**). S'obtingueren 36 mg (0.20 mmol, 24%) del producte desitjat (*R*)-1-ciclohexil-2-pentin-1,4-diol al cap de 20 h de reacció i després de fer la habitual purificació per cromatografia en columna *flash* (CH₂Cl₂/MeOH 97:3).

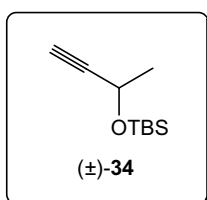


Compost (1R,4RS)-32: Oli incolor; R_f (CH₂Cl₂/MeOH 97:3): 0.06; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.98-1.28 (6H, m, CH₂), 1.46 (3H, d, J = 6.6 Hz, CH₃), 1.64-1.90 (5H, m, CH₂ i CH), 2.55-2.75 (2H, s, OH), 4.17 (1H, d, J = 6.3 Hz, CHOHChx.), 4.30 (1H, q, J = 6.6 Hz, CHOHMe); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75.4 MHz): δ 24.3, 25.8, 26.3, 28.1, 28.6, 44.0, 58.2, 67.0, 84.1, 87.6.

1.2.2. Efecte de la ramificació en els monoalcohols protegits amb un grup *tert*-butildimetilsilil.

1.2.2.1. Protecció del 3-butin-2-ol, **29**.

Una solució de 2.072 g (13.61 mmol) de clorur de *tert*-butildimetilsilil, 1.701 g d'imidazole (24.74 mmol) i 1 mL (12.37 mmol) de 3-butin-2-ol (**29**) en 10 mL de CH₂Cl₂ anh. s'agità a temperatura ambient sota atmosfera de N₂. Al cap de 20 h s'aturà la reacció afegint 15 mL d'aigua. Se separaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb CH₂Cl₂ tres cops. La fase orgànica resultant es va rentar amb HCl 0.5 N, es va assecar amb MgSO₄ anh. i després de filtrar, s'eliminà el dissolvent al buit. El cru resultant es va purificar per cromatografia en columna *flash* (CH₂Cl₂) tot obtenint-se 1.458 g (7.91 mmol, 64%) del producte desitjat 3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-butí, (\pm)-**34**.

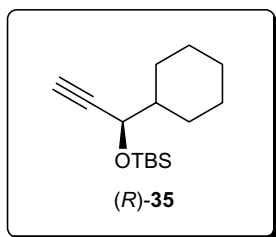


Compost (\pm)-34: Oli incolor; **IR** (film) 771, 832, 1052, 1112, 1211, 1242, 1455, 2857, 2898, 2931, 2956; R_f (CH₂Cl₂): 0.85; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.10, 0.11 (6H, 2s, Si(CH₃)₂), 0.89 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.40 (3H, d, J = 6.6 Hz, CH₃), 2.34 (1H, d, J = 2.1 Hz, C≡CH), 4.49 (1H, qd, J = 6.6, 2.1 Hz, CH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75.4 MHz): δ -5.1, -4.7, 18.2, 25.3, 25.7, 58.7, 71.2, 86.4.

1.2.2.2. Protecció de l'(*R*)-1-ciclohexil-2-propin-1-ol, (*R*)-**25**.

A una solució de 0.184 g (1.33 mmol) de l'(*R*)-1-ciclohexil-2-propin-1-ol (**25**), 0.47 mL (3.36 mmol) de trietilamina, un cristall de 4-DMAP en 1 mL de THF anh., en un matràs purgat amb N₂ i a 0 °C, s'addicionà via cànula una solució de 0.304 g (2.00 mmol) de clorur de *tert*-butildimetilsilil en 1 mL de THF anh., es deixà agitant a temperatura ambient. Per CCF s'observà que la reacció avançà molt poc i s'afegí 0.304 g (2.00 mmol) de clorur de *tert*-butildimetilsilil, 0.47 mL (3.36 mmol) de trietilamina i 1 mL de THF anh. i es deixà agitant durant la nit. La reacció no va acabar però s'afegí tampó pH = 7 i CH₂Cl₂. Se separaren les fases i es rentà la fase orgànica amb HCl 0.2 N. S'assecà la fase orgànica amb MgSO₄ anh., i s'eliminà el dissolvent al buit tot obtenint-se 0.334 g de cru que es purificaren per cromatografia en columna *flash* (CH₂Cl₂/hexà 1:1). S'obtingueren 191 mg (0.76 mmol, 57%) del producte desitjat (*R*)-3-(*tert*-

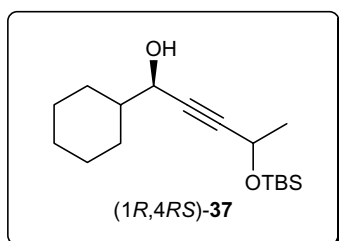
butildimetilsiloxi)-3-ciclohexil-1-propí, (*R*)-**35**; i es varen recuperar 0.050 g (0.36 mmol, 27%) de l'(*R*)-1-ciclohexil-2-propin-1-ol (*R*)-**25**.



Compost (*R*)-35: Oli incolor; **IR** (film): 2870, 2938; **R_f** (CH₂Cl₂/hexà 1:1): 0.68; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.10, 0.13 (6H, 2s, Si(CH₃)₂), 0.91 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.00-1.26 (6H, m, CH₂), 1.60-1.90 (5H, m, CH₂ i CH), 2.36 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, C≡CH), 4.09 (1H, dd, *J* = 6.0, 2.1 Hz, CHOTBS); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75.4 MHz): δ -5.2, -4.6, 18.3, 25.8, 26.0, 26.5, 28.4, 44.7, 67.5, 72.6, 84.9; [**α**]_D: +37.8 (c = 0.77, CHCl₃).

1.2.2.3. Obtenció de l'(*1R,4RS*)-4-*tert*-butildimetilsiloxi-1-ciclohexil-2-pentin-1-ol, (*1R,4RS*)-**37**.

Una mescla de 0.341 g (0.92 mmol) de triflat de zinc, 0.183 g (1.00 mmol) de (+)-*N*-metilefedrina i 0.14 mL (1.00 mmol) de trietilamina en 1.5 mL de toluè anh. S'agità durant 2 h a temperatura ambient sota atmosfera de N₂. En acabat s'addicionà via cànula una solució de 0.184 g (1.00 mmol) de 3-*tert*-butildimetilsililoxi-1-butí, (*R*)-**34**, en 1 mL de toluè anh. Al cap de 15 minuts s'addicionaren 0.10 mL (0.83 mmol) de ciclohexancarbaldehid. Se seguí l'avenç de la reacció per CCF. Al cap de 18 h s'aturà la reacció diluint amb CH₂Cl₂ i s'hi adicionà 2.5 mL de NH₄Cl sat. Se separaren les fases, s'extragué la fase aquosa amb CH₂Cl₂ tres cops i la fase orgànica resultant s'assecà amb MgSO₄ anh., després de filtrar s'eliminaren els dissolvents al buit i es purificà per cromatografia en columna *flash* (CH₂Cl₂) tot obtenint-se 28 mg (0.09 mmol, 11%) del producte desitjat (*1R,4RS*)-**37**.



Compost (*1R,4RS*)-37: Oli incolor; **R_f** (CH₂Cl₂): 0.25; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 200 MHz): δ 0.11 (6H, s, Si(CH₃)₂), 0.90 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.05-1.29 (6H, m, CH₂), 1.41 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, CH₃), 1.60-1.90 (5H, m, CH₂ i CH), 4.17 (1H, m, CHOH), 4.56 (1H, qd, *J* = 6.6, 1.7 Hz, CHOTBS); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75.4 MHz): δ -4.9, -4.6, 18.2, 25.8, 25.9, 26.4, 28.1, 28.5, 44.2, 59.0, 67.2, 83.1, 88.3.

1.2.2.4. Intent d'obtenció de l'(*1R,4R*)-4-*tert*-butildimetilsiloxi-1,4-diciclohexil-2-butin-1-ol, (*1R,4R*)-**38**.

Es féu la reacció tal i com es descriu en l'apartat anterior emprant: 0.091 g (0.25 mmol) de triflat de zinc, 0.050 g (0.27 mmol) de (+)-*N*-metilefedrina, 39 μL (0.28 mmol) de trietilamina, 0.068 g (0.28 mmol) de l'(*R*)-3-*tert*-butildimetilsililoxi-3-ciclohexil-1-propí (**35**) i 28 μL (0.23 mmol) de ciclohexancarbaldehid en 0.5 mL de toluè anh. Al cap de 2 dies no s'observà cap avenç de la reacció per CCF.

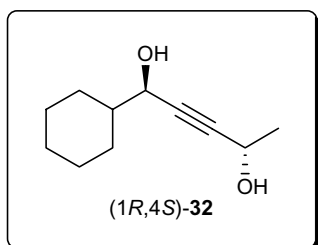
1.2.2.5. Intent d'obtenció de l'(*R*)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-1-ciclohexil-4-metil-2-pentil-1-ol, (*R*)-**39**.

Es féu la reacció tal i com es descriu en l'apartat 1.2.2.3. emprant: 0.341 g (0.92 mmol) de triflat de zinc, 0.183 g (1.00 mmol) de (+)-*N*-metilefedrina, 0.14 mL (1.00 mmol) de trietilamina, 0.214 g (1.00 mmol) de 3-*tert*-butildimetilsililoxi-3-metil-1-butí, **36**, i 0.10 mL (0.83 mmol) de ciclohexancarbaldehid en 2.5 mL de toluè anh. Al cap de 2 dies no s'observà cap avenç de la reacció per CCF.

1.2.3. Importància de la configuració del 3-butin-2-ol en l'addició a ciclohexancarbaldehid.

1.2.3.1. Obtenció de l'(*1R,4S*)-1-ciclohexil-2-pentin-1,4-diol, (*1R,4S*)-**32**.

Se seguí el procediment descrit en l'apartat 1.1.2. emprant les següents quantitats de reactius: 0.341 g (0.92 mmol) de triflat de zinc, 0.183 g (1.00 mmol) de (+)-*N*-metilefedrina, 0.14 mL (1.00 mmol) de trietilamina, 81 μ L (1.00 mmol) de l'(*S*)-3-butin-2-ol (**29**) i 0.10 mL (0.83 mmol) de ciclohexancarbaldehid en 2.5 mL de toluè anh. Després de 20 h de reacció, es féu el tractament habitual i en acabat es purificà el cru obtingut per cromatografia en columna tractament habitual (CH₂Cl₂/MeOH 97:3) tot obtenint-se 76 mg (0.42 mmol, 50%) de l'(*1R,4S*)-1-ciclohexil-2-pentin-1,4-diol, **32**.



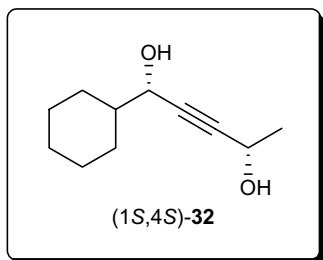
Compost (*1R,4S*)-32**:** Oli incolor; **R_f** (CH₂Cl₂/MeOH 97:3): 0.08; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.00-1.35 (6H, m, CH₂), 1.45 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, CH₃), 1.65-1.90 (5H, m, CH₂ i CH), 4.16 (1H, dd, *J* = 6.5, 1.4 Hz, CHOHChx.), 4.57 (1H, qd, *J* = 6.7, 1.4 Hz, CHOHCH₃); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75.4 MHz): δ 24.3, 25.9, 26.3, 28.1, 28.5, 43.9, 58.1, 67.0, 84.0, 87.6; [α]_D: -18.6 (*c* = 0.97, CHCl₃).

Una mostra analítica de (*1R,4S*)-**32** es transformà, segons el procediment general, en el corresponent ester de Mosher. El seu espectre de RMN de ¹⁹F mostrà una proporció diastereomèrica de 86:14.

1.2.3.2. Obtenció de l'(*1S,4S*)-1-ciclohexil-2-pentin-1,4-diol, (*1S,4S*)-**32**.

Se seguí el procediment descrit en l'apartat 1.1.2 emprant les següents quantitats de reactius: 0.341 g (0.92 mmol) de triflat de zinc, 0.183 g (1.00 mmol) de (-)-*N*-metilefedrina, 0.14 mL (1.00 mmol) de trietilamina, 81 μ L (1.00 mmol) de l'(*S*)-3-butin-2-ol, (*S*)-**29**, i 0.10 mL (0.83 mmol) de ciclohexancarbaldehid en 2.5 mL de toluè anh. Després de 20 h de reacció, es féu el tractament habitual i en acabat es purificà el

cru obtingut per cromatografia en columna *flash* (CH₂Cl₂/MeOH 97:3) tot obtenint-se 73 mg (0.40 mmol, 48%) de l'(1*S*,4*S*)-1-ciclohexil-2-pentin-1,4-diol, (1*S*,4*S*)-**32**.



Compost (1*S*,4*S*)-32: Oli incolor; **R_f** (CH₂Cl₂/MeOH 97:3): 0.08; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.00-1.35 (6H, m, CH₂), 1.45 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, CH₃), 1.65-1.90 (5H, m, CH₂ i CH), 4.17 (1H, d, *J* = 5.7 Hz, CHOHChx.), 4.57 (1H, q, *J* = 6.3 Hz, CHOHMe); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75.4 MHz): δ 24.2, 25.8, 26.3, 28.1, 28.6, 43.9, 58.0, 66.9, 84.0, 87.5; **[α]_D**: -10.6 (c = 0.50, CHCl₃).

Una mostra analítica de (1*S*,4*S*)-**32** es transformà, segons el procediment general, en el corresponent ester de Mosher. El seu espectre de RMN de ¹⁹F mostrà una excés diastereomèric del 85%.

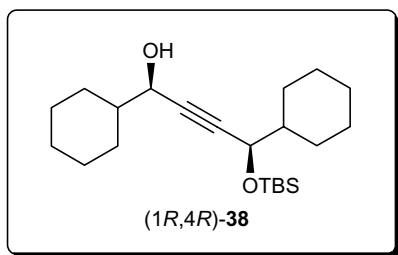
1.2.4. Efecte de la temperatura i l'absència del dissolvent.

1.2.4.1. Reacció del 3-*tert*-butildimetilsililoxi-1-butí a 60 °C.

Es féu la reacció tal i com es descriu a l'apartat 1.2.2.3. i emprant les mateixes quantitats de reactius però a 60 °C. Al cap de 2 dies s'aturà la reacció i després de la purificació per cromatografia en columna *flash* (CH₂Cl₂) s'obtingueren 0.035 g (0.12 mmol, 14%) del producte desitjat (1*R*,4*RS*)-**37**.

1.2.4.2. Reacció de l'(R)-3-*tert*-butildimetilsililoxi-3-ciclohexil-1-propí, (R)-**35**, a 60 °C i sense dissolvent.

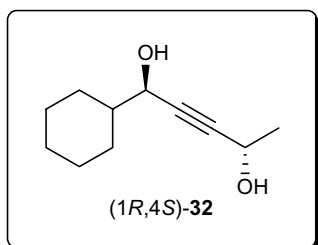
Una mescla de 0.204 g (0.55 mmol) de triflat de zinc assecat a l'estufa de buit a 100 °C durant la nit anterior i 0.110 g (0.60 mmol) de (+)-*N*-metilefedrina s'assecà a la línia de buit-argó durant 30 min. En acabat s'afegí la mescla anterior sobre 0.126 g (0.50 mmol) de l'(R)-*tert*-butildimetilsililoxi-3-ciclohexil-1-propí (**35**). Tot seguit es purgà amb N₂ i s'afegí 84 μL (0.60 mmol) de trietilamina i es deixà 15 min en agitació. S'addicionaren 73 μL (0.60 mmol) de ciclohexancarbaldehid i se submergí en un bany a 60 °C. Al cap de 2 dies es purificà el cru de reacció per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 9:1) tot obtenint-se 29 mg (0.08 mmol, 16%) del producte desitjat (R,R)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-1,4-diciclohexil-2-butin-1-ol, (1*R*,4*R*)-**38**.



Compost (1R,4R)-38: Oli incolor; R_f (hexà/AcOEt 9:1): 0.42; **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.09 (3H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.12 (3H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.91 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.00-1.28 (12H, m, CH_2), 1.42-1.88 (10H, m, CH_2 i CH), 4.13 (1H, dd, $J = 6.0$ Hz, $J = 1.8$ Hz, CHOTBS), 4.18 (1H, m, CHOH); **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75.4 MHz): δ -5.0, -4.5, 18.3, 25.8, 26.0, 26.4, 26.5, 28.1, 28.4, 28.6, 44.2, 44.9, 67.3, 72.6, 84.5, 86.7.

1.2.4.3. Obtenció de l'(*1R,4S*)-1-ciclohexil-2-pentin-1,4-diol, (*1R,4S*)-32, a 60 °C.

Se seguí el procediment descrit en l'apartat 1.1.2. emprant les següents quantitats de reactius: 0.341 g (0.92 mmol) de triflat de zinc, 0.183 g (1.00 mmol) de (+)-*N*-metilefedrina, 0.14 mL (1.00 mmol) de trietilamina, 81 μL (1.00 mmol) de l'(*S*)-3-butin-2-ol, (*S*)-29, i 0.10 mL (0.83 mmol) de ciclohexancarbaldehid en 2.5 mL de toluè anh. Se submergí en un bany a 60 °C. Després de 4.5 h de reacció, s'afegiren 5 mL de NH_4Cl , se separaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb CH_2Cl_2 tres cops. S'ajuntaren els extractes orgànics, i s'assecaren amb MgSO_4 anh. Tot seguit, s'eliminaren els dissolvents al buit i en acabat es purificà el cru obtingut per cromatografia en columna *flash* ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97:3) tot obtenint-se 149 mg (0.82 mmol, 99%) de l'(*1R,4S*)-1-ciclohexil-2-pentin-1,4-diol, (*1R,4S*)-32.



Compost (1R,4S)-32: Oli incolor; R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97:3): 0.08; **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.00-1.35 (6H, m, CH_2), 1.45 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, CH_3), 1.65-1.90 (5H, m, CH_2 i CH), 4.16 (1H, dd, $J = 6.5$ Hz, $J = 1.4$ Hz, CHOHChx), 4.57 (1H, qd, $J = 6.7$ Hz, $J = 1.4$ Hz, CHOHCH_3); **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75.4 MHz): δ 24.3, 25.9, 26.3, 28.1, 28.5, 43.9, 58.1, 67.0, 84.0, 87.6; $[\alpha]_D$: -25.3 ($c = 1.10$, CHCl_3).

Una mostra analítica de (*1R,4S*)-32 es tractà segons el procediment general de formació d'esters de Mosher i s'obtingué el derivat corresponent que mostrava una relació diastereomèrica de 83:17.

1.2.4.4. Obtenció de l'(*1S,4S*)-1-ciclohexil-2-pentin-1,4-diol, (*1S,4S*)-32, a 60 °C.

Es féu la reacció tal i com s'indica a l'apartat 1.1.2. emprant: 0.341 g (0.92 mmol) de triflat de zinc, 0.183 g (1.00 mmol) de (-)-*N*-metilefedrina, 0.14 mL (1.00 mmol) de trietilamina, 81 μL (1.00 mmol) de l'(*S*)-3-butin-2-ol, (*S*)-29, i 0.10 mL (0.83 mmol) de ciclohexancarbaldehid en 2.5 mL de toluè anh. Se submergí en un bany a 60 °C. Després de 3 h de reacció s'observà que la reacció s'havia aturat i s'afegiren 5 mL de NH_4Cl , se separaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb CH_2Cl_2 tres cops. S'ajuntaren els extractes orgànics, i s'assecaren amb MgSO_4 anh. Tot seguit,

s'eliminaren els dissolvents al buit i en acabat es purificà el cru obtingut per cromatografia en columna *flash* (CH₂Cl₂/MeOH 97:3) tot obtenint-se 124 mg (0.68 mmol, 82%) de l'(1*S*,4*S*)-1-ciclohexil-2-pentin-1,4-diol, (1*S*,4*S*)-**32**.

Una mostra analítica de (1*S*,4*S*)-**32** es tractà segons el procediment general de formació d'esters de Mosher i s'obtingué el derivat corresponent que mostrava un 90% d'e.d.

1.2.4.5. Obtenció de l'(1*S*,4*S*)-1-ciclohexil-2-pentin-1,4-diol, (1*S*,4*S*)-**32**, a 60 °C i sense dissolvent.

A una mescla de 0.254 g (0.68 mmol) de triflat de zinc assecat a l'estufa de buit durant la nit anterior a 100 °C, i 0.135 g (0.74 mmol) de (-)-*N*-metilefedrina assecada a la línia de buit durant 30 min s'afegí 50 µL (0.62 mmol) de l'(S)-3-butin-2-ol, (S)-**29**. Tot seguit s'afegí 0.10 mL (0.74 mmol) de trietilamina i es deixà 15 min en agitació. S'addicionaren 90 µL (0.74 mmol) de ciclohexancarbaldehid i s'escalfà a 60 °C. Al cap de 3.5 h de reacció s'observà que la reacció ja no avançava més. Es refredà a temperatura ambient i es purificà el cru de reacció per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 1:1) tot obtenint-se 74 mg (0.41 mmol, 65%) de (1*S*,4*S*)-**32**.

1.2.4.6. Obtenció de l'(1*R*,4*S*)-1-ciclohexil-2-pentin-1,4-diol, (1*R*,4*S*)-**32**, a 100 °C.

Es va dur a terme la reacció tal i com s'indica a l'apartat 1.2.4.3. i amb les mateixes quantitats de reactius però aquest cop el bany estava a 100 °C. S'aturà la reacció al cap de 5 h degut a l'aparició de subproductes que es detectaven per CCF, tot obtenint 0.040 g (0.22 mmol, 27%) de (1*R*,4*S*)-1-ciclohexil-2-pentin-1,4-diol, (1*R*,4*S*)-**32**.

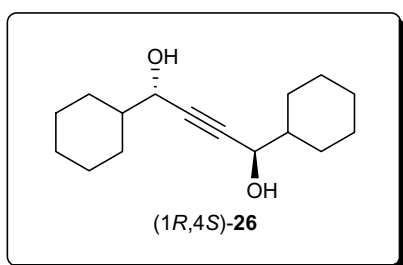
1.2.4.7. Obtenció de l'(1*R*,4*R*)-dicrohexil-2-butin-1,4-diol, (1*R*,4*R*)-**26**.

S'assecà amb una pistola 0.341 g (0.92 mmol) de triflat de zinc fent el buit. En acabat s'introduïren ràpidament 0.183 g (1.00 mmol) de (+)-*N*-metilefedrina. Es purgà amb N₂ i s'addicionà 0.14 mL (1.00 mmol) de trietilamina i 1.5 mL de toluè anh. S'agità la mescla resultant 2 h s'addicionà via cànula 0.138 g (1.00 mmol) de l'(R)-1-ciclohexil-2-propin-1-ol (**25**) en 1 mL de toluè anh. S'agità 15 min i s'afegí 0.10 mL (0.83 mmol) de ciclohexancarbaldehid. Se submergí en un bany a 60 °C, se seguí la reacció per CCF. Al cap de 2 dies s'aturà diluint amb CH₂Cl₂ i s'afegiren 5 mL de NH₄Cl, se separaren les fases i es rentà la fase aquosa amb CH₂Cl₂. La fase orgànica resultant s'assecà amb MgSO₄ anh. Després de filtrar s'eliminaren els dissolvents al buit i es purificà el producte per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 9:1). S'obtingueren 121 mg (0.48 mmol, 58%) de l'(1*R*,4*R*)-1,4-dicrohexil-2-butin-1,4-diol, (1*R*,4*R*)-**26**.

Una mostra analítica de (1*R*,4*R*)-**26** es tractà segons el procediment general de formació d'esters de Mosher i s'obtingué el derivat corresponent que mostrava un e.d. superior al 99%.

1.2.4.8. Obtenció de l'(1*R*,4*S*)-diciclohexil-2-butin-1,4-diol, (1*R*,4*S*)-**26**.

Es va dur a terme la reacció de manera anàloga a l'apartat anterior emprant les següents quantitats de reactius: 0.252 g (0.68 mmol) de triflat de zinc, 0.135 g (0.74 mmol) de (-)-*N*-metilefedrina, 0.10 mL (0.74 mmol) de trietilamina, 0.085 g (0.62 mmol) de l'(1*R*)-1-ciclohexil-2-propin-1-ol (**25**) i 75 μ L (0.62 mmol) de ciclohexancarbaldehid en 2.5 mL de toluè anh. La reacció es deixà 2 dies en agitació a 60 °C i es féu el tractament aquós habitual. En acabat, es purificà el producte per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 75:25) i es varen obtenir 105 mg (0.42 mmol, 68%) del diol (1*R*,4*S*)-**26**.



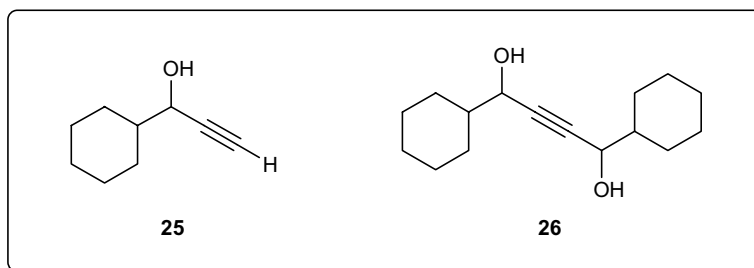
Compost (1*R*,4*S*)-26**:** Oli incolor; **IR** (film): 2854, 2925, 3295; **R_f** (CH₂Cl₂/MeOH 97:3): 0.12; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 200 MHz): δ 0.92-1.35 (10H, m, CH₂), 1.50-1.95 (12H, m, CH₂ i CH), 4.21 (2H, d, *J* = 5.6 Hz, CHOH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 50.3 MHz): δ 23.4, 25.9, 26.4, 28.1, 28.6, 44.0, 67.1, 73.6.

Una mostra analítica de (1*R*,4*S*)-**26** es tractà segons el procediment general de formació d'esters de Mosher i s'obtingué el derivat corresponent que mostrava un e.d. del 86%.

1.3. INTENTS D'OBTENCIÓ DIRECTA DE 2-ALQUIN-1,4-DIOLS.

1.3.1. Obtenció no estereoselectiva de l'1,4-diciclohexil-2-butin-1,4-diol, **26**.

1.3.1.1. Addició 5 minuts (TBAT) a 0 °C.



A una solució de 0.353 g (2.05 mmol) de bis(trimetilsilil)acetilè en 1 mL de THF anh. se li afegí una solució de 0.066 g (0.12 mmol) de TBAT, prèviament assecat a l'estufa de buit a 40 °C, en 0.5 mL de THF anh. sota atmosfera de N₂. La solució resultant es

refredà a 0 °C i s'hi addicionà 0.63 mL (5.20 mmol) de ciclohexancarbaldehid. Al cap de 3.5 h la reacció s'aturà diluint amb AcOH/H₂O 1:1 i es deixà una nit en agitació. S'hi afegí CH₂Cl₂, se separaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb més CH₂Cl₂ tres cops; la fase orgànica resultant s'assecà amb MgSO₄ anh. i després de filtrar s'eliminaren els dissolvents al buit. El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (CH₂Cl₂/MeOH 98:2) tot obtenint 0.047 g (0.27 mmol, 13%) de **25** i 0.147 g (0.59 mmol, 30%) de **26**.

1.3.1.2. Addició 1 hora (TBAT) a 0 °C.

Es féu la reacció de manera similar a l'apartat 1.3.1.1. però l'addició dels 0.51 mL (4.21 mmol) de ciclohexancarbaldehid es féu durant 1 h mitjançant l'ús d'una bomba peristàltica. Es deixà durant la nit en agitació i s'aturà de manera anàloga a l'anterior. Al cap de 5 min s'observà la desaparició dels productes sililats. La purificació del cru per cromatografia en columna *flash* (CH₂Cl₂/MeOH 98:2) forní 0.206 g (1.50 mmol, 72%) de *rac*-**25** i 0.150 g (0.60 mmol, 29%) de **26**.

1.3.1.3. Addició 5 minuts (TBAT) a -20 °C.

Es féu la reacció tal i com es descriu en l'apartat 1.3.1.1. però un cop afegit el TBAT es refredà a -20 °C i posteriorment s'afegí 0.51 mL (4.21 mmol) de ciclohexancarbaldehid. Al cap de 45 min. s'observà que la reacció no avançava més i s'aturà. La purificació per cromatografia en columna *flash* (CH₂Cl₂/MeOH 98:2) forní 0.101 g (0.73 mmol, 36%) de *rac*-**25**.

1.3.1.4. En CH₂Cl₂ a -20 °C (TBAT).

Es va dur a terme la reacció com es descriu en l'apartat 1.3.1.1. però amb 0.51 mL (4.21 mmol) de ciclohexancarbaldehid en CH₂Cl₂ i a -20 °C. Al cap de 6 h es descartà ja que no s'observà cap avenç per CCF.

1.3.1.5. Addició 5 minuts (TBAF en SiO₂), a -20 °C.

Es féu la reacció tal i com es descriu en l'apartat 1.3.1.1. però amb 0.51 mL (4.21 mmol) de ciclohexancarbaldehid i amb 0.111 g (0.12 mmol) de TBAF en suport de SiO₂ a -20 °C. Al cap de 3 h com la reacció no avançà, es descartà.

1.3.1.6. Addició 5 minuts (TBAF), a -20 °C.

Es féu la reacció segons es descriu en l'apartat 1.3.1.1. a -20 °C però amb 0.51 mL (4.21 mmol) de ciclohexancarbaldehid i 0.037 g (0.12 mmol) de TBAF, prèviament

assecat a l'estufa de buit a 40 °C. Al cap de 3 h s'aturà amb NaOH aq. 1 M. La purificació per cromatografia en columna *flash* (CH₂Cl₂/MeOH 98:2) forní 0.203 g (1.47 mmol, 72%) de *rac*-**25** i 0.133 g (0.53 mmol, 26%) de **26**.

1.3.1.7 Addició 5 minuts (EtOK 5%), a -20 °C.

Es procedí de manera similar a l'apartat 1.3.1.1. però amb 0.51 mL (4.21 mmol) de ciclohexancarbaldehid i 0.009 g (0.10 mmol) d'EtOK a -20 °C. En no avançar la reacció, aquesta es descartà.

1.3.1.8. Addició 5 minuts (EtOK 20%), a -20 °C.

Es féu la reacció com a 1.3.1.1. però amb 0.51 mL (4.21 mmol) de ciclohexancarbaldehid i 0.037 g (0.42 mmol) d'EtOK a -20 °C. Com la reacció no evolucionava aquesta es descartà.

1.3.1.9. Mescla prèvia alquí-aldehid a -78 °C.

S'addicionà via cànula a -78 °C i sota atmosfera de N₂, sobre una barreja de 0.306 g (1.78 mmol) de bis(trimetilsilil)acetilè i 0.44 mL (3.63 mmol) de ciclohexancarbaldehid en 9 mL de THF anh. una solució de 0.035 g (0.11 mmol) de TBAF, prèviament assecat a l'estufa de buit a 40 °C. Com la reacció no presentà cap mena d'avenç, aquesta es descartà.

1.3.1.10. Mescla prèvia alquí-aldehid a -45 °C.

Es féu la reacció com en l'apartat anterior a -45 °C. Al cap de 6 h es descartà ja que no s'observà cap avenç en la reacció.

1.3.1.11. Mescla prèvia alquí-aldehid a -20 °C.

Es va dur a terme la reacció com en l'apartat 1.3.1.9. a -20 °C. Al cap d'1 h s'aturà amb NaOH aq. 1 M i una hora més tard s'afegí CH₂Cl₂, se separaren les fases i es va extreure la fase aquosa amb més CH₂Cl₂ tres cops; la fase orgànica resultant s'assecà amb MgSO₄ anh. i després de filtrar s'eliminaren els dissolvents al buit. El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (CH₂Cl₂/MeOH 98:2) tot obtenint 0.104 g (0.75 mmol, 43%) de *rac*-**25** i 0.181 g (0.72 mmol, 42%) de **26**.

1.3.1.12. Mescla prèvia alquí-aldehid a temperatura ambient.

Es féu la reacció com en l'apartat 1.3.1.9. però a temperatura ambient. Al cap de 3 h s'aturà amb NaOH aq. 1 M, s'afegí CH₂Cl₂, se separaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb més CH₂Cl₂; la fase orgànica resultant s'assecà amb MgSO₄ anh. i després de filtrar s'eliminaren els dissolvents al buit. El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (CH₂Cl₂/MeOH 98:2) tot obtenint 0.098 g (0.71 mmol, 41%) de *rac*-**25** i 0.098 g (0.38 mmol, 22%) de **26**.

1.3.2. Intent d'obtenció estereoselectiva de l'1,4-diciclohexil-2-butin-1,4-diol.

1.3.2.1. En toluè.

Sobre una mescla 0.204 g (0.55 mmol) de triflat de zinc i 0.111 g (0.61 mmol) de (+)-*N*-metilefedrina en 1 mL de toluè anh. s'afegí una dissolució de 0.100 g (0.58 mmol) de bis(trimetilsilil)acetilè en 1 mL de toluè anh. Tot seguit s'addicionà una mescla de 0.15 mL (1.24 mmol) de ciclohexancarbaldehid i 0.017 g (0.031 mmol) de TBAT en 1.5 mL de toluè anh. L'anàlisi per CCF de la reacció mostrà que no havia evolucionat.

1.3.2.2. En THF i amb NEt₃.

Es va seguir el procediment descrit en l'apartat anterior però en THF anh. Al cap de 2 h no s'observà cap canvi en la reacció i s'afegí 0.17 mL (1.21 mmol) de trietilamina. Al dia següent es comprovà que la reacció no havia funcionat i es descartà.

1.3.2.3. En CH₂Cl₂ i NEt₃.

Es procedí com en l'apartat anterior però aquest cop el dissolvent fou el CH₂Cl₂ anh. De nou, la reacció no avançava.

1.3.2.4. En CH₂Cl₂ i amb NEt₃ des de l'inici.

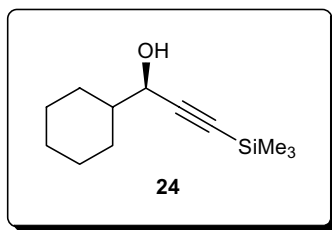
Una mescla de 0.209 g (0.56 mmol) de triflat de zinc, 0.111 g (0.61 mmol) de (+)-*N*-metilefedrina i 0.17 mL (1.21 mmol) de trietilamina en 1.5 mL de CH₂Cl₂ anh. s'agità durant 2 h a temperatura ambient i sota atmosfera de N₂. En acabat s'afegí via cànula una solució de 0.114 g (0.66 mmol) de bis(trimetilsilil)acetilè en 1 mL de CH₂Cl₂ anh. i posteriorment una dissolució de 0.15 mL (1.24 mmol) de ciclohexancarbaldehid i 0.017 g (0.031 mmol) de TBAT en 1.5 mL de CH₂Cl₂ anh. Al cap d'unes hores es descartà la reacció ja que no evolucionava.

1.3.2.5. En toluè escalfant.

S'assecaren 0.390 g (1.05 mmol) de triflat de zinc, prèviament assecats a l'estufa de buit a 40-45 °C amb la pistola i la línia de buit. En acabat s'introduí ràpidament 0.191 g (1.04 mmol) de (+)-*N*-metilefedrina, també assecada a l'estufa de buit a 40-45 °C. Es purgà amb N₂ i s'addicionaren 0.14 mL (1.00 mmol) de trietilamina i 2.5 mL de toluè anh. S'agità a temperatura ambient durant 2 h i s'afegí 0.14 mL (0.99 mmol) d'etniltrimetilsilà tot submergint el matràs en un bany a 50 °C. Al cap de 15 min. s'addicionà 0.10 mL (0.83 mmol) de ciclohexancarbaldehid. Al cap de 5 h, com semblava que la reacció s'havia aturat, s'escalfà el bany a 70 °C i s'afegí 0.10 mL (0.83 mmol) de ciclohexancarbaldehid. Es deixà tota la nit en agitació i al dia següent s'escalfà a 90 °C. Es deixà en agitació una nit més, i en no avançar s'aturà diluint amb CH₂Cl₂ i 5 mL de NH₄Cl sat. Se separaren les fases, i la fase aquosa s'extragué amb més CH₂Cl₂ tres cops. S'eliminaren els dissolvents al buit i el cru resultant es dissolgué en 5 mL de THF anh. tot afegint una mica de TBAF. Al cap d'un parell d'hores s'observà per CCF la desaparició dels productes sililats. Es concentrà al buit, i el residu es purificà per cromatografia en columna *flash* (CH₂Cl₂/MeOH 97:3) tot obtenint 0.045 g (0.33 mmol, 33%) de l'(*R*)-**25** i 0.055 g d'una mescla complexa de productes.

1.3.2.6. Amb el doble d'equivalents de catalitzador.

S'assecaren 0.816 g (2.20 mmol) de triflat de zinc, prèviament assecats a l'estufa de buit a 40-45 °C, amb la pistola i la línia de buit. En acabat s'introduí ràpidament 0.440 g (2.40 mmol) de (+)-*N*-metilefedrina, també assecada a l'estufa de buit a 40-45 °C. Es purgà amb N₂ i s'addicionaren 0.17 mL (1.20 mmol) de trietilamina i 3.5 mL de toluè anh. S'agità a temperatura ambient durant 2 h i s'afegí 0.17 mL (1.20 mmol) d'etniltrimetilsilà tot submergint el matràs en un bany a 50 °C. Al cap de 15 min. s'addicionà 0.12 mL (1.00 mmol) de ciclohexancarbaldehid. Al cap de 4 h, s'observà l'estancament de la reacció; i per tant s'escalfà el bany a 70 °C i s'afegí 0.12 mL (1.00 mmol) de ciclohexancarbaldehid i 0.17 mL de trietilamina (1.20 mmol). Com veiem que no es perdia el grup protector, s'aturà la reacció diluint amb CH₂Cl₂ i 5 mL de NH₄Cl sat. Se separaren les fases, i la fase aquosa s'extragué amb més CH₂Cl₂ tres cops. S'eliminaren els dissolvents al buit i el cru resultant es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 9:1) tot obtenint 0.174 g (0.83 mmol, 69%) de l'(*R*)-1-ciclohexil-3-trimetilsilil-2-propin-1-ol, (*R*)-**24**, i 0.009 g (0.04 mmol, 4%) de l'(*R*)-**26**.



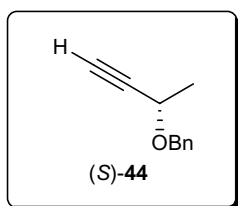
Compost (R)-24: Oli incolor; **IR** (film): 820, 1200, 1420, 2120, 3010-3500; **R_f** (CH₂Cl₂/MeOH 97:3): 0.69; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 200 MHz): δ (-0.06)-0.09 (9H, m, CH₃), 0.90-1.21 (6H, m, CH₂), 1.51-1.90 (5H, m, CH₂ i CH), 3.98 (1H, d, *J* = 6.6 Hz, CHOH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75.4 MHz): δ 0.0, 26.0, 28.2, 28.6, 44.1, 67.7, 90.2, 105.9; **[α]_D**: -3.1 (c = 1.20, CHCl₃), [lit.⁹² **[α]_D**: -3.5 (c = 3.00, CHCl₃)].

PART EXPERIMENTAL DEL CAPÍTOL 2.

2.1 ADDICIONS SOBRE CICLOHEXANCARBALDEHID.

2.1.1. Benzilació de l'(*S*)-3-butin-2-ol, (*S*)-29.

Sobre una suspensió de 0.356 g (8.90 mmol) d'hidrur de sodi i una punta d'espàtula de iodur de tetrabutilamoni (Bu_4NI) en 30 mL de THF anh. i sota atmosfera de N_2 s'addicionà via cànula 0.60 mL (7.42 mmol) de l'(*S*)-3-butin-2-ol, (*S*)-29. Tot seguit, s'afegiren 1.70 mL (13.98 mmol) de bromur de benzil i s'agità 15 min. En acabat s'addicionaren 0.90 mL (7.40 mmol) addicionals de bromur de benzil. Al cap de 4 h s'aturà la reacció afegint tampó de fosfats pH = 7. S'afegí CH_2Cl_2 i se separaren les fases. La fase aquosa s'extragué amb més CH_2Cl_2 tres cops i s'assecà la fase orgànica resultant amb MgSO_4 anh. Després de filtrar s'eliminaren els dissolvents al buit i es purificà el producte per cromatografia en columna *flash* (hexà). S'obtingueren 1.045 g (6.52 mmol, 88%) de l'(*S*)-3-benziloxi-1-butí, (*S*)-44.



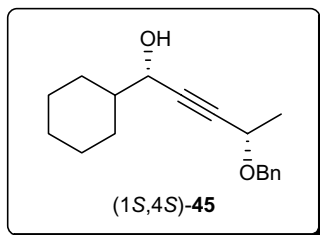
Compost (*S*)-44: Oli incolor; **IR** (film): 698, 739, 1065, 1098, 1455, 1720, 2989, 3033, 3294; **R_f** (CH_2Cl_2 /hexà 1:1): 0.08; **RMN de ¹H** (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.47 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, CH_3), 2.46 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 4.20 (1H, qd, $J = 6.6, 2.0$ Hz, CHOBn), 4.50 (1H, part A d'un sistema AB, $J = 11.8$ Hz, OCH_2Ph), 4.80 (1H, part B d'un sistema AB, $J = 11.8$ Hz, OCH_2Ph), 7.30-7.37 (5H, m, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl_3 , 75.4 MHz): δ 22.0, 64.1, 70.4, 73.1, 83.7, 127.7, 128.0, 128.4, 137.7; **[α]_D**: -108.2 ($c = 1.00$, CHCl_3), [lit.²⁷ **[α]_D**: -110.5 ($c = 0.96$, CHCl_3) per a l'isòmer *S*]. **Anal.** calculat per a $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}$: C, 82.46; H, 7.55. Trobat: C, 82.64; H, 7.37.

2.1.2. Addició estereoselectiva sobre el ciclohexancarbaldehid.

2.1.2.1. Síntesi de l'(*1S,4S*)-4-benziloxi-1-ciclohexil-2-pentin-1-ol, (*1S,4S*)-45, a 60 °C.

Una mescla de 0.408 g (1.10 mmol) de triflat de zinc (sec de l'estufa de buit durant la nit anterior a 100 °C) i 0.220 g (1.20 mmol) de (-)-*N*-metilefedrina s'assecà amb una pistola i en la línia de buit durant 30 min. Seguidament s'afegiren 0.17 mL (1.21 mmol) de trietilamina i 2.5 mL de toluè anh. i s'agità a temperatura ambient 2 h. En acabat, es transvasà via cànula 0.160 g (1.00 mmol) de l'(*S*)-44, en 1 mL de toluè anh. Passats 15 min. s'addicionà 0.12 mL (1.00 mmol) de ciclohexancarbaldehid i se submergí en un bany a 60 °C. Se seguí la reacció per CCF i al cap de 2 dies es decidí aturar-la diluint amb CH_2Cl_2 i afegint 5 mL de NH_4Cl sat. Se separaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb CH_2Cl_2 tres cops; la fase orgànica resultant s'assecà amb MgSO_4 anh., i després de filtrar s'eliminaren els dissolvents al buit i es purificà el cru resultant per

cromatografia en columna *flash* (CH₂Cl₂/MeOH 99:1) tot obtenint-se 65 mg (0.24 mmol, 24%) del producte desitjat (1*S*,4*S*)-**45**.



Compost (1*S*,4*S*)-45****: Oli incolor; **IR** (film): 2854, 2927, 3033, 3305; **R_f** (CH₂Cl₂/MeOH 99:1): 0.41; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.04-1.30 (6H, m, CH₂), 1.47 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, CH₃), 1.64-1.91 (5H, m, CH₂ i CH), 4.21 (1H, d, *J* = 6.0 Hz, CHOH), 4.27 (1H, q, *J* = 6.4 Hz, CHOBn) 4.51 (1H, part A d'un sistema AB, *J* = 11.9 Hz, OCH₂Ph), 4.77 (1H, part B d'un sistema AB, *J* = 11.9 Hz, OCH₂Ph), 7.24-7.38 (5H, m, ArH);

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz): δ 22.2, 25.8, 26.3, 28.1, 28.6, 44.1, 64.5, 67.2, 70.6, 85.2, 85.5, 127.7, 128.0, 128.3, 138.0; **[α]_D**: +78.2 (c = 0.82, CHCl₃).

Una mostra analítica de (1*S*,4*S*)-**45** es tractà segons el procediment general de formació d'esters de Mosher i s'obtingué el derivat corresponent que mostrava un 93% d'e.d.

2.1.2.2. Síntesi de l'(1*S*,4*S*)-4-benziloxi-1-ciclohexil-2-pentin-1-ol, (1*S*,4*S*)-**45**, a 60 °C i sense dissolvent.

S'assecà una mescla de 0.408 g (1.10 mmol) de triflat de zinc, assecat a l'estufa de buit a 110 °C durant la nit prèvia, i 0.220 g (1.22 mmol) de (-)-*N*-metilefedrina a la línia de buit durant 30 min. S'abocà la mescla anterior sobre 0.160 g (1.00 mmol) de l'(S)-**44**. Es purgà el baló amb N₂, s'afegí 0.17 mL (1.21 mmol) de trietilamina i s'agità 15 min. Tot seguit s'addicionà 0.12 mL (1.00 mmol) de ciclohexancarbaldehid i se submergí en un bany a 60 °C. Al cap de 7.5 h es purificà el cru de reacció per cromatografia en columna *flash* (CH₂Cl₂/MeOH 99:1) tot obtenint-se 188 mg (0.69 mmol, 69%) del producte, (1*S*,4*S*)-**45**.

Una mostra analítica de (1*S*,4*S*)-**45** es tractà segons el procediment general de formació d'esters de Mosher i s'obtingué el derivat corresponent que mostrava un 88% d'e.d.

2.1.2.3. Síntesi de l'(1*S*,4*S*)-4-benziloxi-1-ciclohexil-2-pentin-1-ol, (1*S*,4*S*)-**45**, a 60 °C i amb poc dissolvent.

Es féu la reacció com es descriu en l'apartat anterior emprant: 0.200 g (0.54 mmol) de triflat de zinc, aquest cop assecat a l'estufa de buit a 100 °C, 0.108 g (0.59 mmol) de (-)-*N*-metilefedrina, 0.083 g (0.52 mmol) de l'(S)-3-benziloxi-1-butí, (S)-**44**, 84 μL (0.60 mmol) de trietilamina i 73 μL (0.60 mmol) de ciclohexancarbaldehid. Al cap de 16 h es purificà el cru de reacció per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 9:1) tot obtenint-se 0.125 g (0.46 mmol, 88%) de l'(1*S*,4*S*)-4-benziloxi-1-ciclohexil-2-pentin-1-ol, (1*S*,4*S*)-**45**.

Una mostra analítica de (1*S*,4*S*)-**45** es tractà segons el procediment general de formació d'esters de Mosher i s'obtingué el derivat corresponent tot mostrant un 94% d'e.d.

2.1.3. Síntesi de l'(1*RS*,4*S*)-4-benziloxi-1-ciclohexil-2-pentin-1-ol, (1*RS*,4*S*)-**45**, a 60 °C.

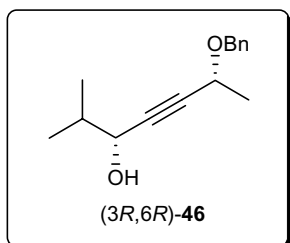
S'assecaren 0.041 g (0.11 mmol) de triflat de zinc amb una pistola i en la línia de buit, i s'addicionaren 17 µL (0.12 mmol) de trietilamina i 0.2 mL d'acetonitril anh. S'agità a temperatura ambient durant 15 min i s'addicionà 0.016 g (0.10 mmol) de l'(S)-**44**, dissolts en 0.3 mL d'acetonitril anh. S'agità durant 15 min més i s'addicionaren 12 µL (0.10 mmol) de ciclohexancarbaldehid. Al cap de 14 h s'aturà la reacció diluint amb H₂O i 0.5 mL de NH₄Cl sat. S'addicionà CH₂Cl₂, se separaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb CH₂Cl₂ tres cops. La fase orgànica resultant s'assecà amb MgSO₄ anh. Després de filtrar s'eliminaren els dissolvents al buit i es purificà el producte per cromatografia en columna *flash* (CH₂Cl₂), tot obtenint-se 0.009 g (0.03 mmol, 33%) de l'(1*RS*,4*S*)-4-benziloxi-1-ciclohexil-2-pentin-1-ol, (1*RS*,4*S*)-**45**.

2.2. MUSCLIDES A1.

2.2.1. Estereoisòmer (3*S*,6*R*)-**43**.

2.2.1.1. Síntesi del (3*R*,6*R*)-6-benziloxi-2-metil-4-heptin-3-ol, (3*R*,6*R*)-**46**.

S'assecaren 0.512 g (1.38 mmol) de triflat de zinc amb la pistola i en la línia de buit. A continuació s'afegiren 0.274 g (1.50 mmol) de (+)-*N*-metilefedrina, 0.200 g (1.25 mmol) de l'(R)-**44** dissolts en 0.5 mL de toluè anh. i 0.21 mL (1.50 mmol) de trietilamina sota atmosfera de nitrogen. S'agità durant 15 min i en acabat s'addicionà 0.12 mL (1.29 mmol) d'isobutiraldehid. S'escalfà a 60 °C durant 4 hores i s'abocà directament el cru de reacció a una columna *flash* (CH₂Cl₂/MeOH 99:1) tot obtenint-se 0.218 g (0.94 mmol, 75%) de (3*R*,6*R*)-**46**.

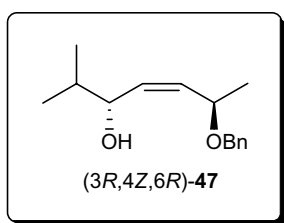


Compost (3*R*,6*R*)-46: Oli incolor; **IR** (film): 698, 737, 1028, 1105, 1160, 1328, 1372, 1455, 2873, 2933, 2964, 3421; **R_f** (hexà/AcOEt 85:15): 0.25; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.01 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, CH(CH₃)₂), 1.03 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, CH(CH₃)₂), 1.47 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, CH₃), 1.88 (1H, m, CH(CH₃)₂), 4.22-4.30 (2H, m, CHOBn i CHOH), 4.50 (1H, part A d'un sistema AB, *J* = 11.7 Hz, OCH₂Ph), 4.77 (1H, part B d'un sistema AB, *J* = 11.7 Hz, OCH₂Ph), 7.22-7.31 (5H, m, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75.4 MHz): δ 17.5, 18.1, 22.2, 34.6, 64.5, 67.9, 70.5, 84.9, 85.4, 127.7, 128.0, 128.4, 137.9; **[α]_D**: +94.2 (c = 1.56, CHCl₃); **HRMS** (+FAB): calculat per a C₁₅H₂₁O₂ (M⁺ + 1) 233.1542, trobat 233.1531; **Anal.** calculat per a C₁₅H₂₀O₂: C, 77.55; H, 8.68. Trobat: C, 77.60; H, 8.76.

Una mostra analítica de (3*R*,6*R*)-**46** es tractà segons el procediment general de formació d'esters de Mosher i s'obtingué el derivat corresponent que mostrava un 94% d'e.d.

2.2.1.2. Obtenció del (3*R*,4*Z*,6*R*)-6-benziloxi-2-metil-4-hepten-3-ol, (3*R*,4*Z*,6*R*)-**47**, per reducció amb el catalitzador de Lindlar.

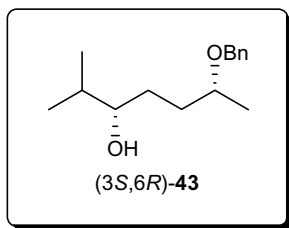
A una dissolució de 0.200 g (0.86 mmol) de (3*R*,6*R*)-**46** en 5 mL d'AcOEt qualitat HPLC, s'hi afegí a 0 °C 0.059 g (0.028 mmol) de Pd/CaCO₃ al 5% i 18 µL (0.14 mmol) de quinoleïna. Es purgà primer amb nitrogen i després amb hidrogen i s'agità al *shaker* (o agitador mecànic) sota atmosfera d'hidrogen durant 30 minuts. Es filtrà el cru de reacció amb Celite[®] i es rentà amb HCl 2 N. La fase orgànica resultant s'assecà amb MgSO₄ anh. i s'eliminà el dissolvent al buit. El cru obtingut es purificà per MPLC emprant gel de sílice 60 A C.C. 20-45 µm (hexà/AcOEt 8:2) tot obtenint 0.158 g (0.67 mmol, 78 %) del producte desitjat.



Compost (3*R*,4*Z*,6*R*)-47**:** Oli incolor; **IR** (film): 698, 1028, 1072, 1369, 1455, 1498, 2873, 2929, 2961, 3432; **R_f** (hexà/AcOEt 85:15): 0.25; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.91 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂), 0.97 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂), 1.31 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, CH₃), 1.69 (1H, heptuplet, *J* = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂), 4.02-4.07 (1H, m, CHOH), 4.35-4.42 (2H, m, CHOBn i part A d'un sistema AB, OCH₂Ph), 4.54 (1H, part B d'un sistema AB, *J* = 11.7 Hz, OCH₂Ph), 5.57-5.59 (2H, m, CH=CH), 7.26-7.34 (5H, m, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75.4 MHz): δ 17.8, 18.3, 21.8, 34.2, 70.2, 70.9, 72.8, 127.5, 127.6, 128.4, 132.6, 135.7, 138.5; **[α]_D**: -21.8 (c = 0.76, CHCl₃); **HRMS** (+FAB): calculat per a C₁₅H₂₃O₂ (M⁺ + 1) 235.1698, trobat 235.1710; **Anal.** calculat per a C₁₅H₂₂O₂: C, 76.88; H, 9.46. Trobat: C, 76.72; H, 9.45.

2.2.1.3. Obtenció del (3*S*,6*R*)-6-benziloxi-2-metilheptan-3-ol, (3*S*,6*R*)-**43**, per reducció amb H₂/Pt/C.

A una dissolució de 0.058 g (0.25 mmol) de (3*R*,4*Z*,6*R*)-**47** en 5 mL d'AcOEt qualitat HPLC, s'afegí 0.018 g (0.005 mmol) de Pt/C al 5%. Es purgà amb nitrogen i tot seguit amb hidrogen i s'agità tota una nit al *shaker*. En aturar la reacció filtrant-la amb Celite[®], evaporar al buit, i purificar per cromatografia en columna *flash* (hexà:AcOEt 65:35) s'obtingueren 0.039 g (0.17 mmol, 66%) de (3*S*,6*R*)-**43**.

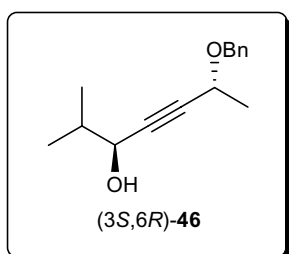


Compost (3*S*,6*R*)-43: Oli incolor; **IR** (film): 697, 735, 1028, 1063, 1090, 1373, 1454, 2873, 2931, 2963, 3448; **R_f** (hexà/AcOEt 65:35): 0.60; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.90 (6H, d, *J* = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂), 1.21 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, CH₃), 1.42-1.73 (5H, m, CH(CH₃)₂ i CH₂CH₂), 3.30-3.35 (1H, m, CHOR), 3.51-3.61 (1H, m, CHOR), 4.45 (1H, part A d'un sistema AB, *J* = 11.7 Hz, OCH₂Ph), 4.59 (1H, part B d'un sistema AB, *J* = 11.7 Hz, OCH₂Ph), 7.26-7.34 (5H, m, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75.4 MHz): δ 17.3, 18.8, 19.5, 29.9, 33.1, 33.6, 70.3, 74.7, 76.6, 127.5, 127.7, 128.3, 138.8; **[α]_D**: -28.5 (c = 0.89, CHCl₃), [lit.²⁶ **[α]_D**: -35.3 (c = 0.93, CHCl₃)], **HRMS** (+FAB): calculat per a C₁₅H₂₅O₂ (M⁺ + 1) 237.1855, trobat 237.1855.

2.2.2. Estereoisòmer (3*R*,6*R*)-43.

2.2.2.1. Síntesi del (3*S*,6*R*)-6-benziloxi-2-metil-4-heptin-3-ol, (3*S*,6*R*)-46.

Es procedí de manera anàloga a l'apartat 2.2.1.1 però emprant les següents quantitats de reactius: 0.270 g (0.73 mmol) de triflat de zinc, 0.145 g (0.79 mmol) de (-)-*N*-metilefedrina, 0.106 g (0.66 mmol) de l'(*R*)-3-butin-2-ol, 0.11 mL (0.79 mmol) de trietilamina i 67 μL (0.73 mmol) d'isobutiraldehid. Després de 4 h en agitació a 60 °C s'abocà directament el cru a una columna *flash* (hexà/AcOEt 95:5) tot obtenint-se 0.107 g (0.46 mmol, 70%) de (3*S*,6*R*)-6-benziloxi-2-metil-4-heptin-3-ol, (3*S*,6*R*)-46.

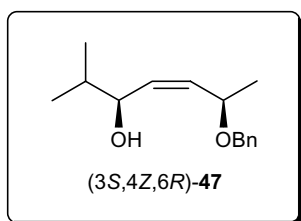


Compost (3*S*,6*R*)-46: Oli incolor; **IR** (film): 699, 737, 1028, 1106, 1160, 1328, 1372, 1455, 2873, 2933, 2964, 3421; **R_f** (hexà/AcOEt 85:15): 0.25; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.01 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, CH(CH₃)₂), 1.03 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, CH(CH₃)₂), 1.47 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, CH₃), 1.88 (1H, m, CH(CH₃)₂), 4.22-4.31 (2H, m, CHOBn i CHOH), 4.50 (1H, part A d'un sistema AB, *J* = 11.7 Hz, OCH₂Ph), 4.77 (1H, part B d'un sistema AB, *J* = 11.7 Hz, OCH₂Ph), 7.22-7.30 (5H, m, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75.4 MHz): δ 17.5, 18.2, 22.3, 34.5, 64.5, 67.9, 70.6, 84.9, 85.4, 127.6, 127.9, 128.3, 137.9; **[α]_D**: +118.5 (c = 1.32, CHCl₃); **HRMS** (+FAB): calculat per a C₁₅H₂₁O₂ (M⁺ + 1) 233.1542, trobat 233.1553; **Anal.** calculat per a C₁₅H₂₀O₂: C, 77.55; H, 8.68. Trobat: C, 77.61; H, 8.45.

Una mostra analítica de (3*S*,6*R*)-46 es tractà segons el procediment general de formació d'esters de Mosher i s'obtingué el derivat corresponent que mostrava una relació diastereomèrica de 87:13.

2.2.2.2. Obtenció del (3*S*,4*Z*,6*R*)-6-benziloxi-2-metil-4-hepten-3-ol, (3*S*,4*Z*,6*R*)-**47**, per reducció amb el catalitzador de Lindlar.

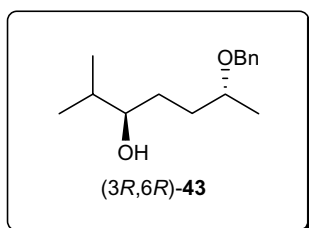
Es procedí d'igual manera que en l'apartat 2.2.1.2. però partint de 0.545 g (2.35 mmol) de (3*R*,6*R*)-**46** i s'obtingué 0.441 g (1.88 mmol, 80%) de (3*S*,4*Z*,6*R*)-**47**.



Compost (3*S*,4*Z*,6*R*)-47: Oli incolor; **IR** (film): 698, 1028, 1073, 1094, 1370, 1457, 1498, 2873, 2930, 2962, 3448; **R_f** (hexà/AcOEt 85:15): 0.35; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.83 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, CH(CH₃)₂), 0.92 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, CH(CH₃)₂), 1.26 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, CHCH₃), 1.64 (1H, m, CH(CH₃)₂), 1.76 (1H, br. s, OH), 3.99 (1H, t, *J* = 7.1 Hz, CHOH), 4.26-4.35 (1H, m, CHOBn), 4.42 (part A d'un sistema AB, *J* = 12.2 Hz, OCH₂Ph), 4.57 (1H, part B d'un sistema AB, *J* = 12.2 Hz, OCH₂Ph), 5.52 (2H, m, CH=CH), 7.25-7.35 (5H, m, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75.4 MHz): δ 18.0, 18.1, 21.3, 34.0, 69.9, 70.0, 72.6, 127.6, 127.7, 128.3, 133.2, 134.1, 138.6; **[α]_D**: +7.4 (c = 0.96, CHCl₃); **HRMS** (+FAB): calculat per a C₁₅H₂₃O₂ (M⁺ + 1) 235.1698, trobat 235.1705; **Anal.** calculat per a C₁₅H₂₂O₂: C, 76.88; H, 9.46. Trobat: C, 76.63; H, 9.53.

2.2.2.3. Obtenció del (3*R*,6*R*)-6-benziloxi-2-metilheptan-3-ol, (3*R*,6*R*)-**43**, per reducció amb H₂/Pt/C.

Es procedí de manera similar a l'apartat 2.2.1.3. però partint de 0.034 g (0.15 mmol) de (3*S*,4*Z*,6*R*)-**47**, 0.047 g (0.012 mmol) de Pt/C al 5% i s'obtingueren 0.026 g (0.11 mmol, 71%) de (3*R*,6*R*)-**43**.

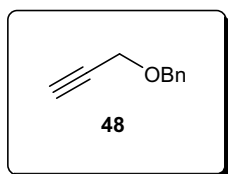


Compost (3*R*,6*R*)-43: Oli incolor; **IR** (film): 697, 735, 1028, 1063, 1090, 1373, 1454, 2873, 2931, 2963, 3448; **R_f** (hexà/AcOEt 65:35): 0.60; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.91 (6H, d, *J* = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂), 1.22 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, CH₃), 1.39-1.45 (1H, m, CH(CH₃)₂), 1.57-1.70 (4H, m, CH₂CH₂), 1.88 (1H, br. s, OH), 3.30-3.36 (1H, m, CHOR), 3.52-3.62 (1H, m, CHOR), 4.46 (1H, part A d'un sistema AB, *J* = 11.9 Hz, OCH₂Ph), 4.59 (1H, part B d'un sistema AB, *J* = 11.9 Hz, OCH₂Ph), 7.26-7.34 (5H, m, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75.4 MHz): δ 17.4, 18.8, 19.5, 30.0, 33.1, 33.6, 70.4, 75.1, 76.7, 127.5, 127.7, 128.3, 138.2; **[α]_D**: -8.3 (c = 0.82, CHCl₃), [lit.²⁶ **[α]_D**: -8.3 (c = 0.89, CHCl₃)]; **HRMS** (+FAB): calculat per a C₁₅H₂₅O₂ (M⁺ + 1) 237.1855, trobat 237.1850.

2.3. MUSCLIDA A2.

2.3.1. Benzilació del 2-propin-1-ol.

A una suspensió de 3.400 g (85.0 mmol) d'hidruir de sodi al 60% i una punta d'espàtula de bromur de tetrabutilamoni en 50 mL de THF anh. s'hi afegí 4.2 mL (70.4 mmol) de propinol sota atmosfera de nitrogen. En acabat s'hi addicionà 12.0 mL (98.7 mmol) de bromur de benzil i després de 15 minuts d'agitació s'afegí 5.2 mL (42.8 mmol) més de bromur de benzil. S'agità a temperatura ambient durant la nit i s'aturà la reacció amb K_2CO_3 sat. Se separaren les fases i la fase orgànica s'assecà amb $MgSO_4$ anh. i el cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/ CH_2Cl_2 75:25) tot obtenint-se 9.682 g (66.2 mmol, 94%) de **48**.

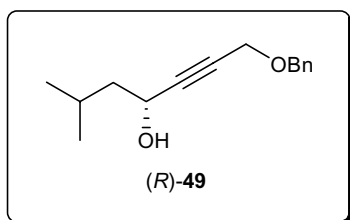


Compost 48: Oli incolor; **IR** (film): 2118, 3294; **R_f** (CH_2Cl_2): 0.81; **RMN de ¹H** ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 2.46 (1H, t, $J = 2.4$ Hz, $C\equiv CH$), 4.17 (2H, d, $J = 2.4$ Hz, CH_2OBn), 4.60 (2H, s, OCH_2Ph), 7.30-7.36 (5H, m, *ArH*); **RMN de ¹³C** ($CDCl_3$, 75.4 MHz): δ 57.0, 71.5, 74.6, 79.6, 127.9, 128.1, 128.4, 137.2.

2.3.2. Obtenció de l'(*R*)-1-benziloxi-6-metil-2-heptin-4-ol, (*R*)-**49**.

2.3.2.1. A 60 °C.

S'assecà a la línia de buit 0.408 g (1.10 mmol) de triflat de zinc escalfant amb la pistola, i s'hi afegí 0.147 g (1.00 mmol) de 3-benziloxi-1-propí, **48**, i 0.220 g (1.20 mmol) de (+)-*N*-metilefedrina. S'afegiren 200 μ L de toluè anh. i 168 μ L (1.20 mmol) de trietilamina sota atmosfera inert. S'agità 15 minuts i s'addicionà 122 μ L (1.10 mmol) de 3-metilbutanal a 60 °C. Al cap d'una hora es purificà el cru de reacció per cromatografia en columna *flash* (hexà/ $AcOEt$ 9:1) tot obtenint-se 0.184 g (0.85 mmol, 85%) del producte desitjat (*R*)-**49**.



Compost (*R*)-49: Oli incolor; **IR** (film): 698, 1028, 1071, 1111, 2871, 2958, 3033, 3405; **R_f** (CH_2Cl_2): 0.23; **RMN de ¹H** ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.92 (3H, dd, $J = 6.6$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 0.94 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 1.60 (2H, m, $CHCH_2$), 1.85 (1H, heptuplet, $J = 6.6$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 2.07-2.23 (1H, br. s, *OH*), 4.20 (2H, d, $J = 1.4$ Hz, CH_2OBn), 4.45 (1H, td, $J = 7.2, 1.4$ Hz, *CHOH*), 4.59 (2H, s, OCH_2Ph), 7.25-7.37 (5H, m, *ArH*); **RMN de ¹³C** ($CDCl_3$, 75.4 MHz): δ 22.4, 22.5, 24.7, 46.7, 57.3, 60.9, 71.5, 80.5, 88.0, 127.8, 128.0, 128.4, 137.3; **[α]_D**: +10.7 ($c = 1.16$, $CHCl_3$); **HRMS** (+FAB): calculat per a $C_{15}H_{21}O_2$ ($M^+ + 1$) 233.1542, trobat 233.1549; **Anal.** calculat per a $C_{15}H_{20}O_2$: C, 77.55; H, 8.68. Trobat: C, 77.49; H, 8.88.

Una mostra de (*R*)-**49** s'analitzà per cromatografia HPLC quiral emprant una columna *Chiralcel OD-H column* i hexà/isopropanol 9:1; i mostrà una puresa enantiomèrica del 82%, per comparació amb un patró racèmic (\pm)-**49** preparat de la reacció de **48** amb el 3-metilbutanal emprant BuLi com a base i sense cap inductor de quiralitat, en un 74% de rendiment.

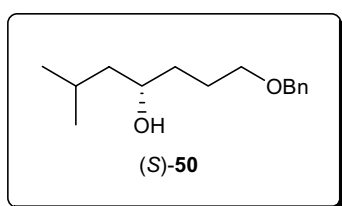
2.3.2.2. A temperatura ambient.

Es procedí de manera idèntica a l'apartat anterior emprant les mateixes quantitats de reactius però sense escalfar i treballant a temperatura ambient. Al cap de 4 hores s'aturà i es purificà de la mateixa manera tot obtenint 0.089 g (0.41 mmol, 41%) de l'(*R*)-1-benziloxi-6-metil-2-heptin-4-ol, (*R*)-**49**.

Una mostra de (*R*)-**49** s'analitzà per cromatografia HPLC quiral emprant una columna *Chiralcel OD-H column* i hexà/isopropanol 9:1; i mostrà una puresa enantiomèrica del 84%, per comparació amb un patró racèmic (*RS*)-**49** preparat de la reacció de **48** amb el 3-metilbutanal emprant BuLi com a base i sense cap inductor de quiralitat, en un 74% de rendiment.

2.3.3. Obtenció de l'(*S*)-1-benziloxi-6-metilheptan-4-ol, (*S*)-**50**.

Es procedí de manera similar a l'apartat 2.2.1.3. però emprant 0.100 g (0.43 mmol) de (*R*)-**49**, 0.030 g (0.008 mmol) de Pt/C al 5 % i en 5 mL d'AcOEt qualitat HPLC. Al cap de 4 hores es filtrà el cru mitjançant Celite[®] i després d'evaporar els dissolvents al buit es purificà per cromatografia en columna *flash* (CH₂Cl₂/MeOH 98:2) tot obtenint 0.085 g (0.36 mmol, 83%) de l'(*S*)-1-benziloxi-6-metilheptan-4-ol, (*S*)-**50**.



Compost (S)-50: Oli incolor; **IR** (film): 698, 735, 1028, 1099, 1366, 1455, 2869, 2927, 2954, 3423; **R_f** (CH₂Cl₂): 0.15; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.94 (3H, d, J = 6.6 Hz, CH(CH₃)₂), 0.96 (3H, d, J = 6.6 Hz, CH(CH₃)₂), 1.21-1.84 (7H, m, CH(CH₃)₂ i CH₂), 3.55 (2H, t, J = 6.0 Hz, CHOBn), 3.72 (1H, m, CHOH), 4.56 (2H, s, OCH₂Ph), 7.27-

7.39 (5H, m, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75.4 MHz): δ 22.1, 23.4, 24.6, 26.2, 35.2, 46.8, 69.5, 70.5, 73.0, 127.6, 127.7, 128.4, 138.2; **[α]_D**: +3.7 (c = 3.98, CHCl₃), [lit.¹⁰ **[α]_D**: -4.6 (c = 0.92, CHCl₃) per a l'isòmer *R*].

2.4. MUSCLIDA B.

2.4.1. Obtenció de (4*R*,7*R*)-7-benziloxi-2-metil-5-octin-4-ol, (4*R*,7*R*)-51.

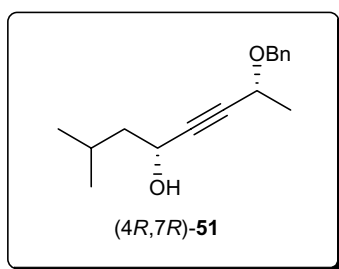
2.4.1.1. A temperatura ambient.

S'efectuà la reacció de la mateixa manera que en l'apartat 2.3.2.a. però a temperatura ambient i emprant les següents quantitats de reactius: 0.252 g (0.68 mmol) de triflat de zinc, 0.135 g (0.74 mmol) de (+)-*N*-metilefedrina, 0.100 g (0.62 mmol) de l'(*R*)-3-benziloxi-1-butí, (*R*)-44, 200 µL de toluè, 103 µL (0.74 mmol) de trietilamina i 81 µL (0.74 mmol) de 3-metilbutanal. Al cap de 4 h es purificà el cru de reacció per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 9:1) tot obtenint 0.079 g (0.32 mmol, 51%) de (4*R*,7*R*)-51.

Una mostra analítica de (4*R*,7*R*)-51 es tractà segons el procediment general de formació d'esters de Mosher i s'obtingué el derivat corresponent que mostrava un 56% d'e.d.

2.4.1.2. A 60 °C.

S'efectuà la reacció de la mateixa manera que en l'apartat 2.3.2.a. i emprant les següents quantitats de reactius: 0.252 g (0.68 mmol) de triflat de zinc, 0.135 g (0.74 mmol) de (+)-*N*-metilefedrina, 0.100 g (0.62 mmol) de l'(*R*)-3-benziloxi-1-butí, (*R*)-44, 200 µL de toluè, 103 µL (0.74 mmol) de trietilamina i 86 µL (0.78 mmol) de 3-metilbutanal. Al cap de 18 h es purificà el cru de reacció per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 9:1) tot obtenint 0.112 g (0.45 mmol, 73%) de (4*R*,7*R*)-51.

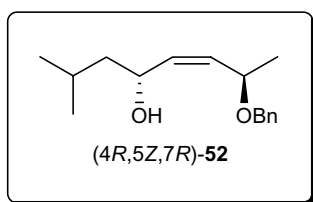


Compost (4*R*,7*R*)-51: Oli incolor; **IR** (film): 699, 1028, 1053, 1086, 1106, 1162, 1328, 1455, 2871, 2935, 2958, 3066; **R_f** (hexà/AcOEt 9:1): 0.18; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.94 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, CH(CH₃)₂), 0.96 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, CH(CH₃)₂), 1.46 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, CHCH₃), 1.49-1.71 (2H, m, CH₂), 1.87 (1H, heptuplet, *J* = 6.7 Hz, CH(CH₃)₂), 4.26 (1H, qd, *J* = 6.6, 1.2 Hz, CHOBn), 4.42-4.54 (1H, m, CHOH), 4.50 (1H, part A d'un sistema AB, *J* = 11.7 Hz, OCH₂Ph), 4.76 (1H, part B d'un sistema AB, *J* = 11.7 Hz, OCH₂Ph), 7.26-7.38 (5H, m, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75.4 MHz): δ 22.1, 22.4, 22.5, 24.8, 46.8, 61.0, 64.4, 70.5, 84.5, 86.5, 127.6, 128.0, 128.4, 137.8; **[α]_D**: +100.4 (c = 0.57, CHCl₃); **Anal.** calculat per a C₁₆H₂₂O₂: C, 78.61; H, 9.00. Trobat: C, 77.83; H, 9.12.

Una mostra analítica de (4*R*,7*R*)-51 es tractà segons el procediment general de formació d'esters de Mosher i s'obtingué el derivat corresponent amb un 80% d'e.d.

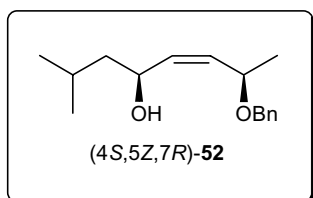
2.4.2. Obtenció de (4*R*,5*Z*,7*R*)-7-benziloxi-2-metil-5-octen-4-ol, (4*R*,5*Z*,7*R*)-**52**.

Es procedí de la mateixa manera que en l'apartat 2.2.1.2. però emprant les següents quantitats de reactius: 0.059 g (0.24 mmol) de (4*R*,7*R*)-**51**, 0.015 g (0.007 mmol) de Pd/CaCO₃ i 5 µL (0.04 mmol) de quinoleïna en 2 mL d'AcOEt qualitat HPLC. Al cap de 4 h s'aturà la reacció tot filtrant amb Celite[®]. S'evaporà al buit a sequedat i el cru obtingut es purificà per cromatografia en columna MPLC emprant gel de sílice 60 A C.C. 20-45 µm (hexà/AcOEt 98:2) tot obtenint 0.051 g (0.21 mmol, 85%) de producte desitjat (4*R*,5*Z*,7*R*)-**52** i 0.003 g (0.01 mmol, 5%) diastereoisòmer minoritari (4*S*,5*Z*,7*R*)-**52**.



Compost (4*R*,5*Z*,7*R*)-52**:** Oli incolor; **IR** (film): 697, 733, 1028, 1057, 1098, 1368, 1457, 2869, 2956, 3406; **R_f** (hexà/AcOEt 85:15): 0.16; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.89 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, CH(CH₃)₂), 0.91 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, CH(CH₃)₂), 1.31 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, CHCH₃), 1.40-1.79 (3H, m, CH(CH₃)₂ i CH₂), 4.30-4.47 (2H, m, CHOH i CHOBn), 4.37

(1H, part A d'un sistema AB, *J* = 11.7 Hz, OCH₂Ph), 4.54 (1H, part B d'un sistema AB, *J* = 11.7 Hz, OCH₂Ph), 5.46-5.58 (2H, m, CH=CH), 7.23-7.34 (5H, m, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75.4 MHz): δ 21.8, 22.2, 23.3, 24.4, 46.9, 66.1, 70.1, 70.7, 127.6, 128.4, 134.1, 134.8, 138.5; **[α]_D**: +6.2 (c = 0.39, CHCl₃), **Anal.** calculat per a C₁₆H₂₄O₂: C, 77.38; H, 9.74. Trobat: C, 77.17; H, 9.65.

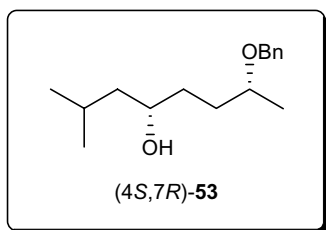


Compost (4*S*,5*Z*,7*R*)-52**:** Oli incolor; **IR** (film): 699, 737, 1028, 1057, 1098, 1368, 1455, 2871, 2931, 2958, 3423; **R_f** (hexà/AcOEt 85:15): 0.26; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.88 (6H, d, *J* = 6.6 Hz, CH(CH₃)₂), 1.27 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, BnOCHCH₃), 1.44-1.71 (3H, m, CH(CH₃)₂ i CH₂), 4.27-4.42 (2H, m, CHOH i CHOBn), 4.44 (1H, part A d'un sistema AB, *J*

= 11.9 Hz, OCH₂Ph), 4.58 (1H, part B d'un sistema AB, *J* = 11.9 Hz, OCH₂Ph), 5.40-5.56 (2H, m, CH=CH), 7.24-7.35 (5H, m, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75.4 MHz): δ 21.5, 22.4, 23.0, 24.4, 46.6, 65.9, 70.0, 127.6, 127.7, 128.4, 133.1, 135.3, 138.5; **[α]_D**: -14.6 (c = 1.21, CHCl₃).

2.4.3. Obtenció del (4*S*,7*R*)-7-benziloxi-2-metil-4-octanol, (4*S*,7*R*)-**53**.

Es procedí de manera anàloga a l'apartat 2.2.1.3. però emprant les següents quantitats de reactius: 0.032 g (0.13 mmol) de (4*R*,5*Z*,7*R*)-**52**, 0.041 g (0.011 mmol) de Pt/C al 5% en 4 mL d'AcOEt qualitat HPLC. En aturar la reacció tot filtrant amb Celite[®] i evaporant, i purificar per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 92:8) s'obtingueren 0.027 g (0.11 mmol, 82%) de (4*S*,7*R*)-**53**.



Compost (4*S*,7*R*)-53: Oli incolor; **IR** (film): 697, 735, 1028, 1065, 1090, 1374, 1455, 2869, 2929, 2956, 3423; **R_f** (hexà/AcOEt 85:15): 0.16; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.90 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂), 0.91 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂), 1.21 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, CHCH₃), 1.34-1.81 (7H, m, CH(CH₃)₂ i CH₂), 3.52-3.70 (2H, m, CHOBn i CHOH), 4.45 (1H, part A d'un sistema AB, *J* = 11.9 Hz, OCH₂Ph), 4.59 (1H, part B d'un sistema AB, *J* = 11.9 Hz, OCH₂Ph), 7.23-7.35 (5H, m, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75.4 MHz): δ 19.5, 22.1, 23.5, 24.7, 32.8, 33.8, 46.8, 69.9, 70.3, 74.8, 127.5, 127.7, 128.3, 138.8; **[α]_D**: -15.1 (c = 0.68, CHCl₃), [lit.¹⁰ **[α]_D**: +9.9 (c = 0.95, CHCl₃) per a l'isòmer (4*R*,7*S*)]; **HRMS** (+FAB): calculat per a C₁₆H₂₇O₂ (M⁺ + 1) 251.2011, trobat 251.2002.

2.4.4. Obtenció del (4*S*,7*R*)-7-benziloxi-2-metil-5-octanol, (4*S*,7*R*)-**53**, per reducció seqüencial amb LiAlH₄ i Pt/C.

Sobre una suspensió de 0.020 g (0.53 mmol) d'hidrur d'alumini i liti (LiAlH₄) en 15 mL de THF anh. s'hi addicionaren 0.075 g (0.30 mmol) de l'(4*R*,7*R*)-**51** a temperatura ambient i es deixà en agitació durant 16 h. En acabat, s'addicionà una mica d'AcOEt per destruir l'excés d'hidrur, i es diluí amb precaució amb una solució aquosa de tartrat de sodi. Es va extreure amb CH₂Cl₂ tres cops, s'assecà amb MgSO₄ anh., es filtrà i posteriorment s'eliminaren els dissolvents al buit. S'obtingueren 0.060 g (0.24 mmol, 80%) de dos possibles diastereoisòmers que podíem obtenir, on el majoritari fou el (4*S*,5*E*,7*R*)-**52**, que se separaren per cromatografia en MPLC (hexà/AcOEt 98:2)

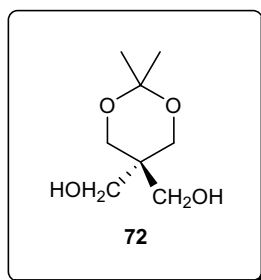
A una mostra de 10 mg (0.040 mmol) de (4*R*,5*E*,7*R*)-**52** pur en 5 mL de metanol abs. s'afegiren 0.005 g (0.0001 mmol) de Pt/C al 5%. Es purgà el sistema amb N₂ i posteriorment amb H₂. Es deixà en agitació a pressió d'1 atm d'H₂ i al cap d'1 h es filtrà amb Celite[®] i es purificà el cru de reacció per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 9:1) tot obtenint 8.3 mg (0.034 mmol, 85%) del compost (4*S*,7*R*)-**53**.

PART EXPERIMENTAL DEL CAPÍTOL 3.

3.1. OBTENCIÓ DELS MATERIALS DE PARTIDA.

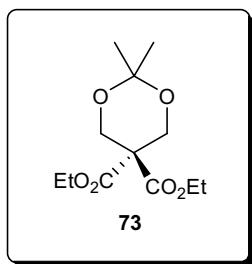
3.1.1. Intent de formació del monoisopropilidenacetal del pentaeritritol, **72**.

En un matràs de tres boques de 250 mL, proveït d'un embut d'addició de pressió compensada que contenia uns 100 g de MgSO_4 anh. el qual a la seva vegada estava acoblat a un refrigerant, es dissolgueren a $90\text{ }^\circ\text{C}$ 5.00 g (36.7 mmol) de pentaeritritol, 0.072 g (0.41 mmol) d'àcid *p*-toluensufònic en 34 mL de toluè i 51 mL de DMF i s'agità durant 45 min. Passat aquest temps s'addicionà a través d'un *sèptum* 1.82 mL (24.5 mmol) d'acetona i s'escalfà a $125\text{ }^\circ\text{C}$ durant tota una nit. Es prengué una alíquota de 10 mL i s'abocà sobre una dissolució de K_2CO_3 sat. Se separaren les fases i es rentà la fase orgànica amb NaCl sat. S'assecà amb MgSO_4 anh. i s'eliminaren els dissolvents al buit. Es detectà la presència del producte desitjat per RMN de ^1H . En fer un procediment similar amb tot el volum del cru de reacció només s'observà la presència del producte **72** de forma molt minoritària.



3.1.2. Obtenció de l'isopropilidenacetal del bis(hidroximetil)malonat de dietil, **73**.

Sota atmosfera de nitrogen es dissolgueren 2.500 g (11.01 mmol) de bis(hidroximetil)malonat de dietil en 2.45 mL (32.99 mmol) d'acetona i 2.49 mL (19.84 mmol) de 2,2-dimetoxipropà. A continuació s'hi addicionà 5.5 μL (0.099 mmol) d'àcid sulfúric concentrat i s'agità durant la nit. S'abocà el cru de reacció sobre 2 mL de Na_2CO_3 sat., se separaren les fases i s'eliminà al buit el dissolvent de la fase orgànica. El cru resultant es dissolgué en CH_2Cl_2 i es tornà a rentar amb Na_2CO_3 sat. i NaCl sat. S'assecà amb MgSO_4 anh. la fase orgànica resultant i s'obtingueren 2.711 g de cru que es destil·là en un forn Kugelrohr a $125\text{-}150\text{ }^\circ\text{C}$, tot obtenint-se 2.488 g (9.56 mmol, 87%) de producte **73**.



Compost 73: Oli incolor; **IR** (film): 834, 1219, 1744, 2989; **R_f** (CH₂Cl₂/MeOH 95:5): 0.75; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.27 (6H, t, *J* = 7.2 Hz, OCH₂CH₃), 1.42 (6H, s, C(CH₃)₂), 4.24 (4H, q, *J* = 7.2 Hz, OCH₂CH₃), 4.29 (4H, s, CH₂OC(CH₃)₂); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75.4 MHz): δ 14.0, 23.5, 53.7, 61.9, 62.4, 98.5, 168.0.

3.1.3. Reducció de **73** amb LiAlH₄.

3.1.3.1. Aturant la reacció amb les sals de Rochelle, 15 min.

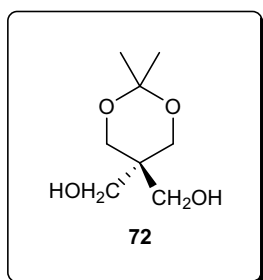
Es transferí via cànula i sota atmosfera de nitrogen una solució de 0.300 g (1.15 mmol) de l'isopropilidenacetal del bis(hidroximetil)malonat de dietil, **73**, en 5 mL d'Et₂O anh. sobre una suspensió de 0.087 g (2.29 mmol) d'hidrur d'alumini i liti a 0 °C. Al cap de 4 h s'aturà la reacció amb 12 mL d'una solució saturada de les sals de Rochelle (tartrat de sodi i potassi) i després de 15 min en agitació, se separaren les fases tot extraient la fase aquosa tres cops amb CH₂Cl₂. En acabat s'assecà la fase orgànica amb MgSO₄ anh. i s'eliminaren els dissolvents al buit obtenint-se 0.236 g d'una mescla complexa de productes.

3.1.3.2. Aturant la reacció amb AcOEt i NaOH 2 M.

Es realitzà un procediment idèntic a l'anterior però aquest cop s'aturà la reacció amb 1 mL d'AcOEt i 1 mL d'una solució NaOH 2 M. Es filtrà el cru a través de Celite[®] i s'obtingueren dues fraccions (una provinent d'un rentat amb AcOEt i l'altre provinent d'un rentat amb MeOH). Les dues fraccions contenien producte a nivell de traces.

3.1.3.3. Aturant la reacció amb sals de Rochelle, 20 h, seguit d'una extracció líquid-líquid en continu.

Se seguí el procediment descrit en l'apartat 3.1.3.1. emprant les següent quantitats de reactius: 1.000 g (3.84 mmol) de l'isopropilidenacetal del bis(hidroximetil)malonat de dietil, **73**, 0.292 g (7.69 mmol) d'hidrur d'alumini i liti en 60 mL d'Et₂O anh. Al cap de 20 h s'aturà la reacció amb 20 mL d'una solució saturada de les sals de Rochelle i es mantingué 1 h en agitació. A continuació se separaren les fases i s'extragué la fase aquosa tres cops amb CH₂Cl₂. La fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anh. i s'eliminaren els dissolvents al buit tot obtenint 0.190 g (1.08 mmol, 28%) de producte **72** pur. La fase aquosa resultant s'extragué en un sistema d'extracció líquid-líquid en continu emprant CH₂Cl₂. Al cap de dos dies, s'aturà l'extracció i la fase orgànica obtinguda s'assecà amb MgSO₄ anh. i es concentrà a sequedat tot obtenint 0.339 (1.92 mmol, 50%) més del monoisopropilidenacetal del pentaeritritol, **72**.



Compost 72: Sòlid blanc; **P_f**: 125-126 °C, [lit.⁹³ **P_f**: 126-127]; **IR** (film): 828, 1002, 1020, 1041, 1368, 2878, 2941, 2995, 3321; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.42 (6H, s, C(CH₃)₂), 2.26 (2H, br. s, OH), 3.74 (4H, m, CH₂OC(CH₃)₂), 3.77 (4H, d, *J* = 4.8 Hz, CH₂OH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 50.3 MHz): δ 23.7, 39.0, 62.7, 65.1, 98.6.

3.2. INTENTS D'OBTENCIÓ DEL DIALDEHID 74.

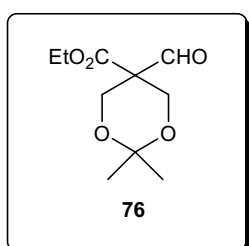
3.2.1 Reducció de 73 amb DIBAL,

3.2.1.1. Amb 2.1 eq. de DIBAL, aturant la reacció amb sals de Rochelle, 14 h.

A una dissolució de 0.300 g (1.15 mmol) de l'isopropilidenacetal del bis(hidroximetil)malonat de dietil, **73**, en 9 mL de CH₂Cl₂ a -78 °C, s'hi addicionà sota atmosfera de nitrogen 2.42 mL (2.42 mmol) d'una solució 1 M en hexà d'hidrur de diisobutilalumini (DIBAL) durant 1.5 h amb l'ajut d'una bomba peristàltica. En acabat, s'agità durant 15 min més i s'afegiren 0.3 mL de MeOH i 10 mL d'una solució saturada de les sals de Rochelle. Es deixà assolir temperatura ambient i s'agità durant la nit. A continuació se separaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb CH₂Cl₂ tres cops. Després de la purificació per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 8:2) s'obtingueren 0.229 g d'una mescla complexa de productes on no s'observava la presència d'aldehid.

3.2.1.2. Amb 2.3 eq. de DIBAL, aturant la reacció amb sals de Rochelle, 15 min.

Es repetí el procediment de l'apartat anterior però aquest cop el tractament amb les sals de Rochelle només es feu durant 15 min. Després de la purificació per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 8:2) s'obtingueren dues fraccions: 0.067 g (0.31 mmol, 27%) de producte de monoreducció, **76**, i 0.041 g d'una mescla complexa de productes.



Compost 76: Oli incolor; **R_f** (hexà/AcOEt 8:2): 0.23; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.27 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, OCH₂CH₃), 1.36 (3H, s, C(CH₃)₂), 1.47 (3H, s, C(CH₃)₂), 4.20 (2H, q, *J* = 7.2 Hz, OCH₂CH₃), 4.25 (2H, d, *J* = 12.0 Hz, CH₂OC(CH₃)₂), 4.38 (2H, d, *J* = 12.0 Hz, CH₂OC(CH₃)₂); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75.4 MHz): δ 14.0, 20.0, 26.8, 57.0, 60.9, 62.1, 98.5, 166.9, 196.9.

3.2.1.3. Amb 4.0 eq. de DIBAL, aturant la reacció amb sals de Rochelle, 15 min.

Es repetí el procediment de l'apartat anterior però emprant 4.60 mL (4.60 mmol) de DIBAL 1 M. En aquest cas només s'obtingueren 0.018 g (0.08 mmol, 7%) de **76** i 0.118 g d'una mescla complexa de productes.

3.2.2. Oxidació de Swern.

3.2.2.1. Addició de la mescla agent oxidant sobre el substrat.

A una dissolució de 108 μL (1.25 mmol) de clorur d'oxal·lil en 1 mL de CH_2Cl_2 anh. s'addicionà via cànula una solució de 183 μL (2.57 mmol) de dimetilsulfòxid sota atmosfera de nitrogen i a -78°C . A continuació s'addicionà via cànula una suspensió de 0.100 g (0.57 mmol) de **72**, també a -78°C i s'agità 20 min. A continuació s'addicionà 583 μL (4.16 mmol) de trietilamina i s'agità 5 min a aquesta temperatura i 2 h a temperatura ambient. Finalment s'aturà la reacció amb aigua, se separaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb CH_2Cl_2 tres cops. La fase orgànica resultant es rentà amb NaCl sat. i s'assecà amb MgSO_4 anh. Posteriorment s'eliminà el dissolvent al buit i es comprovà per RMN de ^1H que no hi havia aldehyd al cru de reacció.

3.2.2.2. Addició del substrat sobre mescla oxidant.

A una dissolució de 108 μL (1.25 mmol) de clorur d'oxalil en 1 mL de CH_2Cl_2 anh. s'hi addicionà via cànula una solució de 183 μL (2.57 mmol) de dimetilsulfòxid sota atmosfera de nitrogen i a -78°C . La mescla resultant es transferí via cànula sobre una suspensió de 0.100 g (0.57 mmol) de monoisopropilidenacetal del pentaeritritol, **72**, en 0.5 mL de CH_2Cl_2 i s'agità durant 20 min a aquesta temperatura. En acabat s'addicionaren 583 μL (4.16 mmol) de trietilamina i es mantingué 5 min a -78°C i 2 h a temperatura ambient. Es va aturar la reacció amb aigua, separar fases, extreure la fase aquosa amb tres fraccions de CH_2Cl_2 tot rentant la fase orgànica resultant amb NaCl sat., assecar amb MgSO_4 anh. i eliminar el dissolvent al buit; però no s'observà la presència d'aldehyd al cru de reacció.

3.2.3. Oxidació amb PCC.

A una dissolució de 0.030 g (0.17 mmol) de monoisopropilidenacetal del pentaeritritol, **72**, en 0.5 mL de CH_2Cl_2 anh. sota atmosfera de nitrogen s'addicionà 0.095 g (0.43 mmol) de clorocromat de piridini (PCC). S'agità a temperatura ambient durant 20 h. En acabat s'addicionà Et_2O i es filtrà al buit tot rentant amb $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99.5:0.5. S'eliminà el dissolvent al buit i es filtrà a través d'una pipeta Pasteur que contenia una

mica de gel de sílice amb CH₂Cl₂/MeOH 99.5:0.5 tot obtenint-se dues fraccions de 0.005 g i 0.003 g que no contenen aldehyd.

3.2.4. Oxidació amb PDC.

Es dissolgueren 0.030 g (0.17 mmol) de **72** en 2 mL de CH₂Cl₂ anh. sota atmosfera de nitrogen, i s'addicionà ràpidament 0.142 g (0.37 mmol) de dicromat de piridini, i una mica de tamís triturat 4 Å prèviament activat a l'estufa a 200 °C. Al cap de 24 h d'agitació a temperatura ambient, s'afegí Et₂O i es filtrà al buit per eliminar el residu sòlid. A continuació s'eliminaren els dissolvents al buit i s'observà que en el cru no hi havia aldehyd com mostrava el seu RMN de ¹H.

3.2.5. Oxidació de Dess-Martin.

A una dissolució de 0.162 g (0.37 mmol) de periodinà de Dess-Martin en 1.5 mL de CH₂Cl₂, es transferí via cànula una solució de 0.030 g (0.17 mmol) de monoisopropilidenacetal del pentaeritritol, **72**, en 0.5 mL de CH₂Cl₂. Al cap de 24 h s'aturà la reacció diluint amb 4 mL d'Et₂O i 1.6 mL de NaOH 1.3 M. S'agità 10 min i se separaren les fases, tot rentant la fase orgànica amb més NaOH 1.3 M. S'ajuntaren els extractes orgànics i s'assecaren amb MgSO₄ anh. tot obtenint un cru el qual no presentava senyal d'aldehyd en l'RMN de ¹H.

3.3. ADDICIONS D'ORGANOMETÀL·LICS.

3.3.1. Addició de bromur d'isopropenilmagnesi.

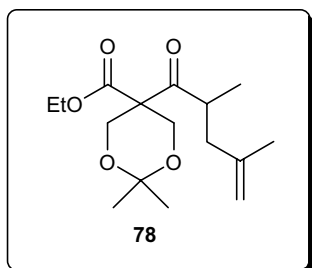
3.3.1.1. A -78 °C.

A una dissolució de 0.200 g (0.77 mmol) de l'isopropilidenacetal del bis(hidroximetil)malonat de dietil, **73**, en 1 mL de CH₂Cl₂ anh. a -78 °C i sota atmosfera de nitrogen s'addicionà gota a gota 3.38 mL (1.69 mmol) d'una solució de bromur d'isopropenilmagnesi 0.5 M en hexà. Al cap de 30 min es transferí via cànula el cru de reacció sobre una solució tampó pH = 7. S'agità 5 min i es diluí amb CH₂Cl₂ fins a la formació de dues fases. Aquestes se separaren i s'extragué la fase aquosa tres cops amb CH₂Cl₂. S'assecà amb MgSO₄ anh. i s'eliminà el dissolvent al buit. L'RMN de ¹H revelà la presència majoritària del material de partida, **73**.

3.3.1.2. A -20 °C.

Se seguí un procediment idèntic al de l'apartat anterior però a -20 °C. Aquest cop, en concentrar, es purificà el cru per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 6:4) i

s'obtingueren dues fraccions: 0.054 g (0.18 mmol, 48%) d'un producte que s'identificà com el resultat d'un doble atac al mateix carbonil, **78**, i 0.052 g d'una mescla complexa de productes.



Compost 78: Oli incolor; **IR** (film): 834, 1100, 1241, 1715, 1740, 2991; **R_f** (hexà/AcOEt 95:5) 0.11; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.04 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, CHCH₃), 1.29 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, OCH₂CH₃), 1.39 (3H, s, C(CH₃)₂), 1.40 (3H, s, C(CH₃)₃), 1.70 (3H, s, C=C(CH₃)), 1.96 (1H, ddd, *J* = 13.8, 8.4, 0.9 Hz, C=C(CH₂)), 2.36 (1H, dd, *J* = 13.8, 5.7 Hz, C=C(CH₂)), 3.15 (1H, m, CHCH₃), 4.23 (2H, q, *J* = 7.2 Hz, OCH₂CH₃), 4.28 (2H, s, CH₂OC(CH₃)₂), 4.30 (2H, s, CH₂OC(CH₃)₂), 4.69 (1H, m, C=CH₂), 4.78 (1H, m, C=CH₂); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75.4 MHz): δ 14.0, 17.1, 22.2, 23.5, 23.6, 40.4, 41.4, 59.9, 61.9, 62.2, 62.4, 98.4, 113.1, 142.3, 168.6, 208.0.

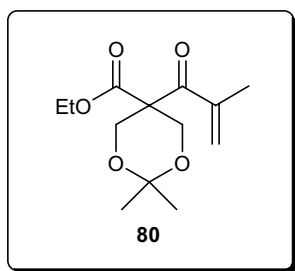
3.3.2. Síntesi de l'isopropenil liti.⁵²

Sota atmosfera inert, s'addicionà lentament una dissolució de 2.5 mL (27.86 mmol) de 2-bromopropè en 3 mL d'Et₂O anh., sobre una suspensió a 0 °C de 0.651 g (91.93 mmol) de liti en 18 mL d'Et₂O anh. Acabada l'addició, es deixà temperar i s'agità durant la nit. L'endemà es transvasà via cànula la solució etèria d'organolitiat a un altre matràs sota atmosfera inert, evitant el pas de sòlids (per a evitar-ho, hom filtrà prèviament i sota atmosfera inert la dissolució a través d'una xeringa de plàstic tapada amb un *sèptum* que contenia llana de vidre i sorra). La dissolució d'organolitiat resultant es valorà emprant 4-bifenilmetanol.⁵³ S'obtingué una dissolució de l'isopropenil liti 1.18 M.

3.3.3. Addició de l'isopropenil liti.

3.3.3.1. A -78 °C.

A una solució de 0.100 g (0.38 mmol) de l'isopropilidenacetal del bis(hidroximetil)malonat de dietil, **73**, en 1 mL de THF a -78 °C i sota atmosfera de nitrogen s'addicionà lentament 0.71 mL (0.84 mmol) d'isopropenil liti 1.18 M en Et₂O. Al cap d'una hora es transferí via cànula el cru de reacció sobre NH₄Cl sat. S'afegí CH₂Cl₂ fins que es formaren dues fases, se separaren i la fase aquosa s'extragué amb CH₂Cl₂ tres cops. La fase orgànica resultant s'assecà amb MgSO₄ anh. i s'eliminaren els dissolvents al buit. La purificació per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 99:1) ens permeté recuperar 0.022 g (0.09 mmol, 23 %) del producte de monoaddició, **80**.



Compost 80: Oli incolor; R_f (hexà/AcOEt 75:25) 0.56; **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.28 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, OCH_2CH_3), 1.35 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.40 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.88 (3H, m, $\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 4.15 (6H, m, $(\text{CH}_2)_2\text{OC}(\text{CH}_3)_2$ i OCH_2CH_3), 5.80 (1H, m, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.99 (1H, m, $\text{C}=\text{CH}_2$); **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75.4 MHz): δ 14.1, 18.0, 20.2, 22.2, 60.9, 64.9, 65.2, 98.1, 124.5, 143.4, 173.3, 204.5.

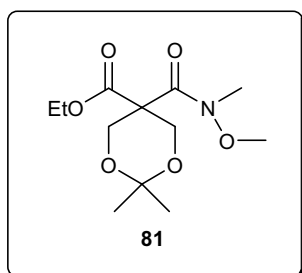
3.3.3.2. A -20 °C.

Es repetí el procediment de l'apartat anterior però aquest cop es treballà a -20 °C. Al cap d'una hora s'aturà la reacció i després d'evaporar, s'obtingué un cru que contenia el producte **80** només a nivell de traces.

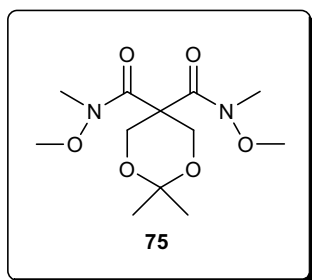
3.3.4. Síntesi de la diamida de Weinreb, **75**.

A una dissolució de 0.200 g (0.77 mmol) de l'isopropilidenacetal del bis(hidroximetil)malonat de dietil, **73**, i 0.111 g (1.12 mmol) d'hidroclorur de *N,O*-dimetilhidroxilamina en 2 mL de THF anh. s'addicionà lentament i sota atmosfera de nitrogen a la temperatura de -20 °C, 1.16 mL (2.32 mmol) d'una solució de clorur d'isopropilmagnesi 2 M en Et_2O . En acabat, s'agità 20 min a una temperatura entre -10 °C i -5 °C. En acabat s'afegiren 3 mL de NH_4Cl sat. refredada a 0 °C. Se separaren les fases i la fase aquosa s'extragué amb CH_2Cl_2 tres cops. La fracció orgànica s'assecà amb MgSO_4 anh. i s'eliminaren els dissolvents al buit. El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna (hexà/AcOEt 6:4) i s'obtingueren 0.102 g (0.37 mmol, 48 %) de la monoamida **81** i 0.067 g (0.23 mmol, 30%) de la diamida **75**.

A continuació se seguí un procediment idèntic per als 102 mg de **81**, emprant 0.113 g (1.14 mmol) de l'hidroclorur de *N,O*-dimetilhidroxilamina i 1.14 mL (2.28 mmol) de clorur d'isopropilmagnesi 2 M en Et_2O . En aturar la reacció i purificar mitjançant cromatografia en columna *flash* (hexà:AcOEt 6:4) s'obtingueren 0.060 g (0.21 mmol) de la diamida **75**. Per tant el rendiment global d'obtenció de **75** fou del 57% (0.44 mmol).



Compost 81: Oli incolor; **IR** (film): 837, 1669, 1746, 2991; R_f (hexà/AcOEt 6:4): 0.38; **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.26 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, OCH_2CH_3), 1.40 (6H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.18 (3H, s, CH_3N), 3.61 (3H, s, CH_3O), 4.23 (6H, m, $(\text{CH}_2)_2\text{OC}(\text{CH}_3)_2$ i OCH_2CH_3); **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 101 MHz): δ 14.1, 22.4, 24.6, 33.1, 53.3, 60.8, 61.2, 62.1, 65.1, 99.1, 169.1, 169.9.



Compost 75: Oli incolor; **IR** (film): 1070, 1205, 1350, 1634, 2895, 2940; **R_f** (hexà/AcOEt 6:4): 0.06; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.39 (6H, s, C(CH₃)₂), 3.13 (6H, s, CH₃N), 3.58 (6H, s, CH₃O), 4.22 (4H, s, (CH₂)₂OC(CH₃)₂); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75.4 MHz): δ 23.6, 33.4, 53.6, 60.8, 61.8, 99.5, 171.9.

3.3.5. Reducció amb hidrur d'alumini i liti.

A una dissolució de 0.050 g (0.17 mmol) de la diamida **75**, en 1 mL de THF anh. a -78 °C i sota atmosfera de nitrogen s'addicionaren 0.014 g (0.37 mmol) d'hidrur d'alumini i liti. S'agità durant 30 min i s'afegiren 3 mL de NH₄Cl sat. Se separaren les fases i la fase aquosa s'extragué tres cops amb CH₂Cl₂. La fase orgànica resultant s'assecà amb MgSO₄ anh. i s'eliminaren els dissolvents al buit. Per RMN de ¹H només s'observà la presència de material de partida.

3.3.6. Reducció amb hidrur de diisobutilalumini.

S'addicionaren a -20 °C i sota atmosfera de nitrogen 0.40 mL (0.40 mmol) d'una solució d'hidrur de diisobutilalumini 1 M en hexà a una dissolució de 0.030 g (0.10 mmol) de la diamida **75**, en 1.5 mL de CH₂Cl₂. Al cap de dues hores d'agitació s'afegiren 2 mL d'una solució saturada de les sals de Rochelle i al cap d'una hora se separaren les fases i la fase aquosa s'extragué amb CH₂Cl₂ tres cops. La fase orgànica resultant s'assecà amb MgSO₄ anh. i s'eliminaren els dissolvents al buit. No s'observà al RMN de ¹H senyal d'aldehyd.

3.3.7. Intent d'addició de bromur d'isopropenilmagnesi.

S'addicionaren lentament 0.30 mL (0.15 mmol) de bromur d'isopropenilmagnesi 0.5 M en hexà a una dissolució de 0.018 g (0.063 mmol) de la diamida **75** en 0.5 mL de THF anh. a 0 °C i sota atmosfera de nitrogen. Al cap de 6 h, com la reacció no mostrà cap mena d'avenç per cromatografia en capa fina, es descartà.

3.3.8. Intent d'addició d'isopropenil liti.

S'addicionà sota atmosfera de nitrogen a 0 °C 314 µL (0.37 mmol) d'una solució d'isopropenil liti 1.18 M en Et₂O anh. a una dissolució de 0.050 g (0.17 mmol) de la diamida **75** en 1.5 mL d'Et₂O anh. Es deixà assolir temperatura ambient i es mantingué en agitació durant 4 h. En aturar la reacció NH₄Cl sat., separar fases i extreure la fase aquosa amb CH₂Cl₂ tres cops, després d'assecar amb MgSO₄ i d'eliminar els dissolvents al buit només s'observà material de partida en l'RMN de ¹H.

3.3.9. Intent d'addició de clorur d'isopropilmagnesi.

A una dissolució de 0.030 g (0.10 mmol) de la diamida **75** en 1 mL d'Et₂O anh. sota atmosfera de nitrogen, s'addicionaren lentament 110 µL (0.22 mmol) de clorur d'isopropilmagnesi a -78 °C. Al cap de 2 h en agitació s'aturà la reacció amb 2 mL de NH₄Cl sat., se separaren les fases i la fase aquosa s'extragué amb CH₂Cl₂ tres cops. La fase orgànica resultant s'assecà amb MgSO₄ anh. i s'eliminaren els dissolvents al buit. L'RMN de ¹H del cru només mostrava la presència de material de partida.

3.3.10. Intent d'addició de bromur d'etilmagnesi.

S'addicionaren lentament 66 µL (0.20 mmol) d'una solució 3 M de bromur d'etilmagnesi a 0 °C i sota atmosfera de nitrogen a una solució de 0.027 g (0.09 mmol) de la diamida **75**. Al cap d'una hora només s'observà la presència de material de partida i es descartà la reacció.

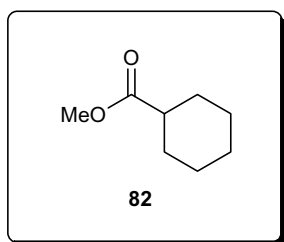
3.3.11. Intent d'addició de butil liti.

A 0 °C i sota atmosfera de nitrogen, s'addicionaren 138 µL (0.22 mmol) d'una solució de BuLi 1.6 M en hexà sobre una solució de 0.030 g (0.10 mmol) de la diamida en 1 mL d'Et₂O anh. S'agità a temperatura ambient durant 4 h i s'aturà la reacció transferint-la via cànula sobre 3 mL de NH₄Cl sat. Se separaren les fases i s'extragué la fase aquosa tres cops amb CH₂Cl₂, s'ajuntaren els extractes orgànics i s'assecaren amb MgSO₄ anh. Finalment s'eliminaren els dissolvents al buit. L'RMN de ¹H del cru mostrava una mescla complexa de productes entre els quals hi havia material de partida però no senyals atribuïbles al producte desitjat.

PART EXPERIMENTAL DEL CAPÍTOL 4.

4.1. INTRODUCCIÓ D'UN NITROGEN EN POSICIÓ DISUBSTITUÏDA EN α A ESTERS.4.1.1. Obtenció de ciclohexancarboxilat de metil, **82**.

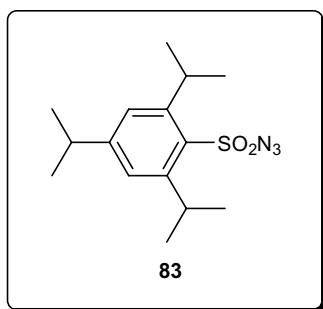
A una mescla de 3.666 g (36.62 mmol) de KHCO_3 en 2.19 mL (54.00 mmol) de MeOH anh. s'addicionà mitjançant un embut d'addició de pressió compensada i sota atmosfera de nitrogen 5.00 mL (36.62 mmol) de clorur de ciclohexancarboxil. En acabat, s'agità durant 30 min més i s'addicionà CH_2Cl_2 , se separaren les fases i la fase orgànica s'extragué amb KHCO_3 sat. 1 cop. S'assecà amb MgSO_4 anh. i s'eliminaren els dissolvents al buit tot obtenint 4.313 g (30.34 mmol, 84%) de ciclohexancarboxilat de metil, **82**.



Compost 82: Oli incolor; **IR** (film): 1445, 1730, 2860, 2943; **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.86-1.93 (10H, m, CH_2), 2.30 (1H, tt, $J = 11.1, 3.6$ Hz, CH), 3.66 (3H, s, OCH_3); **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75.4 MHz): δ 25.4, 25.7, 29.0, 43.1, 51.2, 176.5.

4.1.2. Obtenció de l'azida de 2,4,6-triisopropilbenzensulfonil, **83**.⁹⁴

Sota atmosfera de nitrogen s'addicionà una solució de 0.458 g (7.05 mmol) de l'azida sòdica en 20 mL d'una mescla $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ 3:7, a una suspensió de 2.000 g (6.41 mmol) del clorur de 2,4,6-triisopropilbenzensulfonil en 10 mL d'EtOH. Al cap de 4 h s'aturà la reacció addicionant Et_2O i NaHCO_3 sat. Se separaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb més Et_2O . La fase orgànica resultant s'assecà amb MgSO_4 anh. i s'eliminaren els dissolvents al buit. El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/ AcOEt 99.5:0.5) tot obtenint 1.926 g (6.22 mmol, 97%) de l'azida desitjada, **83**.



Compost 83: Sòlid blanc; **P_f**: 40-42 °C, [lit.⁹⁵ **P_f**: 41-43 °C]; **IR** (film): 1169, 1353, 1380, 2122, 2360, 2873, 2964, 3274; **R_f** (hexà/ AcOEt 99:1): 0.15; **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.27 (6H, d, $J = 6.6$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.29 (12H, d, $J = 6.6$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.94 (1H, heptuplet, $J = 6.6$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.06 (2H, heptuplet, $J = 6.6$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 7.23 (2H, s, ArH); **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75.4 MHz): δ 23.4, 24.7, 29.9, 34.3, 124.1, 132.0, 150.9, 154.8.

4.1.3 Intent d'introducció de nitrogen electròfil amb l'azida **83**.

4.1.3.1. Amb KHMDS i a baixa temperatura.

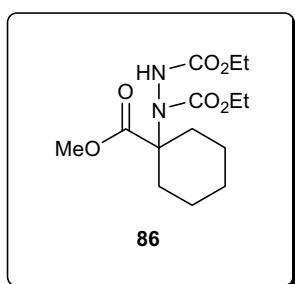
Es transferí a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i sota atmosfera de nitrogen una solució de 0.200 g (1.40 mmol) de ciclohexancarboxilat de metil, **82**, en 3 mL de THF anh. sobre una solució de 3 mL (1.50 mmol) de KHMDS 0.5 M en toluè, en 3 mL de THF anh. i s'agità 30 min. A continuació s'hi addicionà via cànula una solució de 0.464 g (1.50 mmol) de l'azida **83**, en 3 mL de THF i després de 5 min s'afegiren 3 mL d'àcid acètic glacial i s'agità 30 min a 0°C . A continuació s'afegí CH_2Cl_2 i NaCl sat., se separaren les fases i s'extragué la fase aquosa tres cops amb CH_2Cl_2 . La fase orgànica resultant es rentà amb NaHCO_3 sat. i amb MgSO_4 anh. Per RMN de ^1H s'observà una mescla que contenia únicament material de partida.

4.1.3.2. Amb KHMDS i a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Realitzàrem un procediment anèleg a l'anterior però emprant 0.038 g (0.27 mmol) del ciclohexancarboxilat de metil, **82**, 0.092 g (0.30 mmol) de l'azida **83**, i 0.60 mL (0.30 mmol) de la solució KHMDS 0.5 M en toluè; i afegint una mica de tamís triturat 3 Å activat prèviament a l'estufa a $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ a les solucions de l'ester i l'azida. A continuació s'escalfà a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ durant 30 min i s'addicionà 0.5 mL d'àcid acètic glacial. A continuació es feu un procediment anèleg a l'apartat anterior i s'observà per RMN de ^1H del cru de reacció que només hi havia materials de partida.

4.1.4. Introducció de nitrogen electròfil amb LDA emprant DEAD.

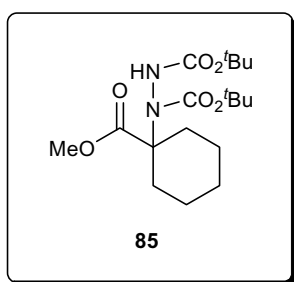
Sobre una dissolució a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i sota atmosfera de nitrogen que contenia 135 μL (1.05 mmol) de diisopropilamina i 613 μL (0.98 mmol) de BuLi en 1 mL de THF, es transferí via cànula una dissolució que contenia 121 μL (0.77 mmol) de dietilazodicarboxilat en 1 mL de THF. Al cap de 2.5 h s'addicionà 2 mL de NH_4Cl sat. se separaren les fases i s'extragué la fase aquosa un cop amb CH_2Cl_2 . S'assecà la fase orgànica resultant amb MgSO_4 anh. i s'eliminaren els dissolvents al buit. En purificar el cru de reacció per cromatografia en columna *flash* ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 98:2) s'obtingueren 0.121 g (0.38 mmol, 55%) de **86**.



Compost 86: Oli incolor; **IR** (film): 1059, 1233, 1717, 2938, 3309; **R_f** ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 98:2): 0.18; **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.23 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, OCH_2CH_3), 1.30 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, OCH_2CH_3), 1.45-1.89 (8H, m, CH_2), 2.27 (2H, m, CH_2), 3.71 (3H, s, OCH_3), 4.11-4.29 (4H, m, OCH_2CH_3), 6.53 (1H, br. s, NH); **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75.4 MHz): δ 14.3, 14.4, 21.8, 25.2, 31.9, 33.5, 52.2, 61.9, 62.6, 67.6, 156.5, 156.7, 174.7.

4.1.5. Introducció de nitrogen electròfil amb LDA emprant DBAD.

Sobre una dissolució a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ de $135\text{ }\mu\text{L}$ (1.05 mmol) de diisopropilamina i $613\text{ }\mu\text{L}$ (0.98 mmol) de BuLi en 1 mL de THF anh. sota atmosfera de nitrogen, s'addicionà via cànula una solució de 0.100 g (0.70 mmol) de ciclohexancarboxilat de metil en 1 mL de THF. Després de 45 min a aquesta temperatura s'addicionà via cànula una solució de 0.181 g (0.77 mmol) azodicarboxilat de *tert*-butil en 1 mL de THF anh. Al cap de 2 h s'aturà la reacció amb 2 mL de NH_4Cl sat, se separaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb CH_2Cl_2 5 cops. S'eliminaren els dissolvents al buit i el cru resultant es purificà per cromatografia en columna *flash* ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 98:2) tot obtenint 0.237 g (0.64 mmol , 91%) de producte **85**.

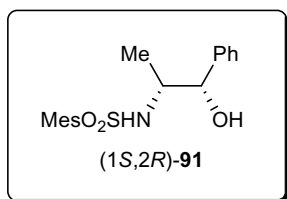


Compost 85: Oli incolor; R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 98:2): 0.10; **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.44 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.47 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.37-2.24 (10H, m, CH_2), 3.69 (3H, s, OCH_3), 6.38 (1H, br. s, NH); **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75.4 MHz): δ 21.7, 25.3, 28.0, 28.2, 32.0, 33.6, 51.9, 67.0, 80.8, 81.9, 155.3, 155.7, 174.9.

4.2. SÍNTESI DELS MATERIALS DE PARTIDA.

4.2.1. Síntesi de l'ester quiral, **93**.4.2.1.1. Obtenció de l'(1*S*,2*R*)-2-(*N*-mesitilensulfonil)amino-1-fenil-1-propanol, (1*S*,2*R*)-**91**.

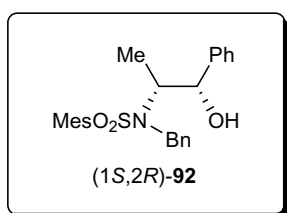
A una solució de 2.587 g (16.76 mmol) de (+)-norefedrina, 3.702 g (16.76 mmol) de clorur de 2-mesitilensulfonil en 70 mL de CH_2Cl_2 anh., s'addicionà sota atmosfera de nitrogen 2.82 mL (20.13 mmol) de trietilamina a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Al cap de 3 h s'afegí 50 mL d'aigua i se separaren les fases. La fase orgànica resultant es rentà amb HCl, NaHCO_3 sat. i NaCl sat., s'assecà amb MgSO_4 anh. i s'eliminà el dissolvent al buit tot obtenint 5.447 g de cru. Es dissolgué el cru obtingut en la mínima quantitat de CH_2Cl_2 i es feu precipitar en hexà. El sòlid obtingut es filtrà al buit i s'obtingueren 4.850 g (14.54 mmol , 87%) de **91**.



Compost (1*S*,2*R*)-91: Sòlid blanc; **P_f**: 119-121 °C, [lit.^{14a} **P_f**: 120-122 °C]; **IR** (film): 1158, 1318, 3303, 3510; **R_f** (CH₂Cl₂): 0.16; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.87 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, CHCH₃), 2.30 (3H, s, ArCH₃), 2.66 (6H, s, ArCH₃), 3.52 (1H, m, CHCH₃), 4.74-4.79 (2H, m, CHOH i NH), 6.96 (2H, s, ArH), 7.22-7.36 (5H, m, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75.4 MHz): δ 14.7, 20.9, 23.0, 54.6, 75.7, 126.0, 127.7, 128.4, 132.0, 134.4, 138.9, 140.3, 142.3; [**α**]_D: +17.0 (c = 0.44, CHCl₃), [lit.^{14a} [**α**]_D: +12.8 (c = 2.12, CHCl₃)].

4.2.1.2. Obtenció de l'((1*S*,2*R*)-2-(*N*-benzil-*N*-mesitilensulfonil)amino-1-fenil-1-propanol, (1*S*,2*R*)-92.

A una mescla de 2.656 g (7.97 mmol) de l'((1*S*,2*R*)-2-(*N*-mesitilensulfonil)amino-1-fenil-1-propanol, (1*S*,2*R*)-91, 1.653 g (11.96 mmol) de K₂CO₃ en 32 mL d'acetonitril anh. i sota atmosfera inert, s'addicionà lentament 1.16 mL (9.54 mmol) de bromur de benzil. A continuació s'escalfà a reflux durant la nit. En acabat es filtrà en fred al buit i s'eliminà el dissolvent de les aigües mares al buit tot obtenint un cru que es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 95:5). Aquesta purificació forní 3.148 g (7.43 mmol, 93%) de ((1*S*,2*R*)-2-(*N*-benzil-*N*-mesitilensulfonil)amino-1-fenil-1-propanol, (1*S*,2*R*)-92.

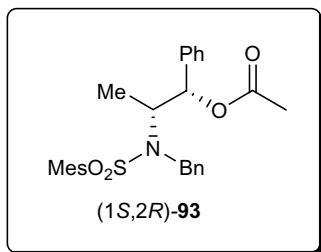


Compost (1*S*,2*R*)-92: Sòlid blanc; **P_f**: 122-124 °C, [lit.^{14a} **P_f**: 123-124 °C]; **IR** (film): 1150, 1314, 3504; **R_f** (hexà/AcOEt 8:2): 0.40; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.02 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, CHCH₃), 2.28 (3H, s, ArCH₃), 2.64 (6H, s, ArCH₃), 3.83 (1H, qd, *J* = 7.2, 2.1 Hz, CHCH₃), 4.55 (1H, part A d'un sistema AB, *J* = 15.9 Hz, NCH₂Ph), 4.77 (1H, part B d'un sistema AB, *J* = 15.9 Hz, NCH₂Ph), 4.98 (1H, br. s, CHOH), 6.92 (2H, s, ArH), 7.05-7.35 (10H, m, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75.4 MHz): δ 9.9, 20.9, 23.0, 49.1, 59.7, 76.6, 125.5, 127.2, 127.3, 127.7, 128.2, 128.6, 132.1, 133.5, 138.6, 140.2, 142.2, 142.6; [**α**]_D: +4.5 (c = 1.12, CHCl₃), [lit.^{14a} [**α**]_D: +6.4 (c = 2.05, CHCl₃)].

4.2.1.3. Obtenció de l'acetat de l'((1*S*,2*R*)-2-(*N*-benzil-*N*-mesitilensulfonil)amino-1-fenilpropil, (1*S*,2*R*)-93.

Sobre una dissolució de 4.733 g (11.17 mmol) de ((1*S*,2*R*)-2-(*N*-benzil-*N*-mesitilensulfonil)amino-1-fenil-1-propanol, (1*S*,2*R*)-92, en 25 mL de piridina; s'addicionà sota atmosfera de nitrogen i a 0 °C gota a gota 3.33 mL (33.47 mmol) d'anhidrid acètic. S'agità a temperatura ambient durant la nit i a continuació es refredà a 0 °C i s'addicionà 25 mL de MeOH. S'agità 1 h a temperatura ambient i s'eliminaren els dissolvents al buit. El dissolgué el cru en toluè i es tornà a eliminar els dissolvents al buit. Aquesta operació fou necessària de fer fins a eliminar les traces de toluè (4 cops). Finalment el sòlid obtingut es dissolgué en la mínima quantitat de CH₂Cl₂ i es feu

precipitar en hexà tot obtenint 2.530 g (5.43 mmol, 49%) de l'(1*S*,2*R*)-**93**. Les aigües mares obtingudes es recristal·litzaren fins a dos cops més obtenint dues fraccions més de producte: 0.518 g (1.11 mmol, 10%) i 0.385 g (0.83 mmol, 7%). Obtenint d'aquesta manera el producte desitjat amb un 66% de rendiment global.



Compost (1*S*,2*R*)-93: Sòlid blanc; **P_f**: 116-118 °C, [lit.¹³ **P_f**: 118-119 °C]; **IR** (film): 1747; **R_f** (CH₂Cl₂/AcOEt 95:5): 0.80; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.11 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, CHCH₃), 1.87 (3H, s, COCH₃); 2.28 (3H, s, ArCH₃), 2.52 (6H, s, ArCH₃), 4.04 (1H, qd, *J* = 7.2, 3.9 Hz, CHCH₃), 4.61 (1H, part A d'un sistema AB, *J* = 16.5 Hz, NCH₂Ph), 4.70 (1H, part B d'un sistema AB, *J* = 16.5 Hz, NCH₂Ph), 5.83 (1H, d, *J* = 3.9

Hz, CHOAc), 6.93 (2H, m, ArH), 7.19-7.34 (10H, m, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75.4 MHz): δ 12.6, 20.8, 20.9, 23.0, 48.1, 56.7, 78.2, 125.9, 127.1, 127.4, 127.8, 128.4, 128.4, 132.1, 133.4, 138.5, 138.7, 140.2, 142.5, 169.2; **[α]_D**: -7.0 (c = 1.89, CHCl₃), [lit.¹³ **[α]_D**: -7.4 (c = 2.34, CHCl₃)].

4.2.2. Obtenció del triflat de dicitclohexilbor, **95**.⁶³

Es preparà en un matràs ben sec i proveït d'una clau Schlenck, una solució de 3.57 mL (34.85 mmol) de ciclohexè en 10 mL d'Et₂O anh., i s'addicionà durant 30 min i a 0 °C, 8.50 mL (17.00 mmol) de BH₃:SMe₂ 2 M en THF. En acabat es deixà reposar 2 h a 0 °C. A continuació s'eliminà la solució sobrenedant emprant una xeringa tractant de no arrossegar el sòlid blanc. Es feren dos rentats més amb 5 mL d'Et₂O anh. i tot seguit s'eliminaren les restes de dissolvents a la línia de buit.

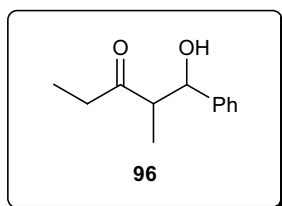
En acabat, es preparà una suspensió del sòlid abans obtingut en 10 mL d'hexà anh. i es feu una addició de 30 min de 1.51 mL (16.96 mmol) l'àcid trifluorometansulfònic. A continuació s'agità 1 h a temperatura ambient i es deixà en repòs durant 2 h fins a la formació de dues fases. Tot seguit es transferia via cànula la fase superior a una proveta prèviament tarada proveïda d'una clau Schlenck. S'eliminà el dissolvent a la línia de buit i s'obtingueren 3.932 g (12.05 mmol, 71%) de triflat de dicitclohexilbor que es redissolgué en 12.0 mL d'hexà per a obtenir una solució 1 M.

4.3 PRIMERES PROVES DE DOBLE ADDICIÓ.

4.3.1. Amb la 3-pentanona.

A una solució de 500 μL (0.50 mmol) de triflat de dicitclohexilbor, **95**, en 1.5 mL d'hexà anh. s'addicionaren 70 μL (0.50 mmol) de trietilamina i 52 μL (0.49 mmol) de 3-pentanona sota atmosfera de nitrogen a 0 °C. S'agità 2 h a 0 °C i es refredà a -78 °C. A

continuació s'addicionaren 50 μL (0.49 mmol) de benzaldehyd i agitarem 3 h a aquesta temperatura. En acabat agitarem durant la nit a temperatura ambient i adicionarem 1 mL de MeOH i 1 mL de H_2O_2 a 0 $^\circ\text{C}$. Agitarem 30 min a aquesta temperatura i 4 h a temperatura ambient. A continuació s'eliminaren els dissolvents al buit i es dissolgué amb Et_2O . Es rentà amb HCl 2 N i H_2O , s'assecà amb MgSO_4 anh. i s'eliminà el dissolvent al buit. El cru es purificà per cromatografia en columna *flash* (CH_2Cl_2) tot obtenint 0.019 g (0.10 mmol, 20%) d'1-hidroxi-1-fenil-2-metil-3-pentanona, **96**.

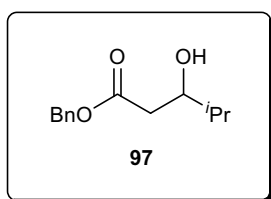


Compost 96: Oli incolor; **IR** (film): 710, 770, 981, 1010, 1452, 1700, 3450; **R_f** (CH_2Cl_2): 0.14; **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.00 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, CH_2CH_3), 1.09 (3H, d, $J = 7.5$ Hz, CHCH_3); 2.34 (1H, dq, $J = 18.0, 7.2$ Hz, COCH_2CH_3), 2.51 (1H, dq, $J = 18.0, 7.2$ Hz, COCH_2CH_3), 2.85 (1H, qd, $J = 7.5, 4.2$ Hz, CHCH_3), 5.06 (1H, d, $J = 4.2$ Hz, CH(OH)Ph), 7.26-7.37 (5H, m,

ArH); **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75.4 MHz): δ 7.3, 11.4, 35.5, 53.0, 77.0, 126.1, 127.3, 128.1, 142.5, 215.4.

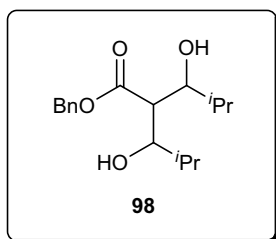
4.3.2. Amb l'acetat de benzil i isobutiraldehyd.

S'agità durant 15 min a -78 $^\circ\text{C}$ una solució sota atmosfera de nitrogen de 146 μL (1.00 mmol) d'acetat de benzil, 420 μL (3.00 mmol) de trietilamina i 2.50 mL (2.50 mmol) d'una solució de triflat de dicitclohexilbor 1 M en hexà, **95**, en 10 mL de CH_2Cl_2 anh. A continuació s'addicionà una solució de 278 μL (3.00 mmol) d'isobutiraldehyd dissolt en 3 mL de CH_2Cl_2 anh. S'agità 10 min a -78 $^\circ\text{C}$, i 30 min a temperatura ambient. A continuació s'addicionaren 5 mL d'una mescla 1:1 de MeOH/tampó pH = 7 i 2.5 mL d' H_2O_2 i s'agità durant la nit. S'afegí CH_2Cl_2 i H_2O i se separaren les fases, la fase aquosa s'extragué tres cops amb més CH_2Cl_2 . S'ajuntaren els extractes orgànics i la fase orgànica resultant es rentà amb H_2O i NaCl sat. S'eliminaren els dissolvents al buit i es purificà el cru de reacció per cromatografia en columna *flash* ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 95:5) i s'obtingueren dues fraccions: 0.016 g (0.07 mmol, 7%) de 3-hidroxi-4-metilpentanoat de benzil, **97**, i 0.095 g (0.32 mmol, 32%) de 3-hidroxi-2-(1'-hidroxi-2'-metilpropil)-4-metilpentanoat de benzil, **98**.



Compost 97: Oli incolor; **R_f** ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 95:5): 0.48; **IR** (film): 698, 1009, 1165, 1281, 1457, 1737, 2964, 3456; **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.92 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.95 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.71 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.46 (1H, dd, $J = 16.5, 9.3$ Hz, CH_2CO), 2.56 (1H, dd, $J = 16.5, 3.0$ Hz, CH_2CO), 3.81 (1H, m, CHOH), 5.16 (2H, s, OCH_2Ph), 7.36 (5H, m,

ArH); **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75.4 MHz): δ 17.7, 18.3, 33.1, 38.5, 66.4, 72.7, 128.2, 128.3, 128.5, 135.6, 173.2.



Compost 98: Oli incolor; R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 95:5): 0.14; **IR** (film): 741, 999, 1171, 1268, 1706, 2966, 3394, 3487; **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.87 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.90 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.00 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.02 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.60-1.72 (2H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.87 (1H, dd, $J = 6.3, 2.1$ Hz, CHCO), 2.95 (1H, d, $J = 6.3$ Hz, OH), 3.22 (1H, d, $J = 9.3$ Hz, OH), 3.56 (1H, td, $J = 9.3, 2.1$ Hz, CHOH), 3.82 (1H, q, $J = 6.3$ Hz, CHOH), 5.15 (1H, part A d'un sistema AB, $J = 12.3$ Hz, OCH_2Ph), 5.19 (1H, part B d'un sistema AB, $J = 12.3$ Hz, OCH_2Ph), 7.36 (5H, m, ArH); **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75.4 MHz): δ 17.2, 19.3, 19.5, 19.7, 31.6, 33.1, 66.6, 75.8, 76.3, 128.3, 128.4, 128.6, 135.3, 174.2.

4.3.3. Amb l'acetat de benzil i isobutiraldehid, amb 5.0 eq. de triflat de dicitclohexilbor.

Repetirem la reacció de l'apartat anterior però emprant les següents quantitats de reactius: 73 μL (0.50 mmol) d'acetat de benzil, 210 μL (1.50 mmol) de trietilamina i 2.50 mL (2.50 mmol) de triflat de dicitclohexilbor 1 M en hexà, **95**, en 5 mL de CH_2Cl_2 anh. S'addicionaren 139 μL (1.50 mmol) d'isobutiraldehid i la reacció s'aturà amb 2.5 mL de mescla MeOH/tampó pH = 7 1:1 i 1.75 mL d' H_2O_2 . Aquest cop la purificació per cromatografia en columna *flash* ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 95:5) forní 0.063 g (0.21 mmol, 43%) de producte de diaddició **98**.

4.3.4. Amb acetat de benzil i metacroleïna, amb 5.0 eq. de triflat de dicitclohexilbor.

Es duagué a terme la reacció de l'apartat 4.3.2. però emprant les següents quantitats de reactius: 44 μL (0.30 mmol) d'acetat de benzil, 126 μL (0.90 mmol) de trietilamina i 1.50 mL (1.50 mmol) de triflat de dicitclohexilbor 1 M en hexà, **95**, en 3 mL de CH_2Cl_2 anh. S'addicionaren 78 μL (0.90 mmol) de metacroleïna i s'aturà la reacció amb 1.5 mL de mescla 1:1 MeOH/tampó pH = 7 i 0.75 mL d' H_2O_2 . La purificació per cromatografia en columna *flash* ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 97:3) ens permeté obtenir tres fraccions, cap de les quals contenia producte de mono o de diaddició.

4.4. PROVES AMB TRIFLAT DE DICICLOHEXILBOR NOU.

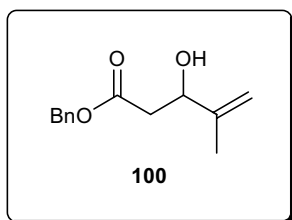
4.4.1. Amb l'acetat de benzil i isobutiraldehid, amb 5.0 eq. de triflat de dicitclohexilbor.

S'efectuà la reacció en les condicions de l'apartat 4.3.2. però emprant les següents quantitats de reactius: 58 μL (0.40 mmol) d'acetat de benzil, 168 μL (1.20 mmol) de trietilamina i 2.00 mL (2.00 mmol) de triflat de dicitclohexilbor 1 M en hexà, **95**, en 4 mL de CH_2Cl_2 anh. S'addicionaren 111 μL (1.20 mmol) d'isobutiraldehid i s'aturà la reacció amb 2 mL de mescla MeOH/tampó pH = 7 1:1 i 1 mL d' H_2O_2 . La purificació per cromatografia en columna *flash* ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 97:3) ens permeté obtenir dues

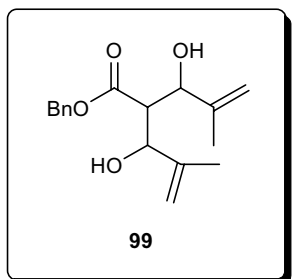
fraccions: 0.004 g (0.02 mmol, 5%) de producte de monoaddició, **97**, i 0.066 g (0.22 mmol, 56%) de producte de diaddició, **98**.

4.4.2. Amb l'acetat de benzil i metacroleïna, amb 5.0 eq. de triflat de dicitclohexilbor.

S'efectuà la reacció en les condicions de l'apartat 4.3.2 però emprant les següents quantitats de reactius: 58 μL (0.40 mmol) d'acetat de benzil, 168 μL (1.20 mmol) de trietilamina i 2.00 mL (2.00 mmol) de triflat de dicitclohexilbor 1 M en hexà, **95**, en 4 mL de CH_2Cl_2 anh. S'addicionaren 104 μL (1.20 mmol) de metacroleïna i s'aturà la reacció amb 2 mL de mescla MeOH/tampó pH = 7 1:1 i 1 mL d' H_2O_2 . La purificació per cromatografia en columna *flash* ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 97:3) ens permeté obtenir dues fraccions: 0.044 g (0.20 mmol, 50%) de producte de 3-hidroxi-4-metil-4-pentenoat de benzil, **100**, i 0.012 g (0.04 mmol, 10%) de 3-hidroxi-2-(1'-hidroxi-2'-metilal·lil)-4-metil-4-pentenoat de benzil, **99**.



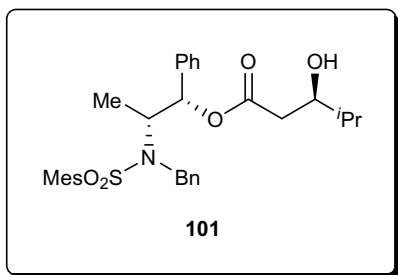
Compost 100: Oli incolor; **IR** (film): 698, 905, 1160, 1273, 1457, 1735, 3462; **R_f** ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 95:5): 0.44; **RMN de ¹H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.75 (3H, s, CH_3), 2.61-2.63 (2H, m, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 2.90 (1H, br. s, OH), 4.50 (1H, m, CHOH), 4.87 (1H, s, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.02 (1H, s, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.16 (2H, s, OCH_2Ph), 7.33-7.38 (5H, m, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl_3 , 75.4 MHz): δ 18.1, 40.1, 66.6, 71.5, 111.5, 128.3, 128.6, 135.5, 145.4, 172.3.



Compost 99: Oli incolor; **IR** (film): 905, 1167, 1385, 1457, 1713, 2925, 3462; **R_f** ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 95:5): 0.20; **RMN de ¹H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.76 (6H, s, CH_3), 2.96-2.99 (1H, m, $\text{CHC}=\text{O}$), 4.30-4.48 (2H, m, CHOH), 4.92 (2H, s, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.06 (2H, s, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.14 (2H, s, OCH_2Ph), 7.36 (5H, m, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl_3 , 75.4 MHz): δ 17.6, 18.3, 51.0, 66.7, 72.0, 74.5, 111.0, 113.6, 128.3, 128.4, 128.5, 135.9, 144.0, 144.9, 172.6.

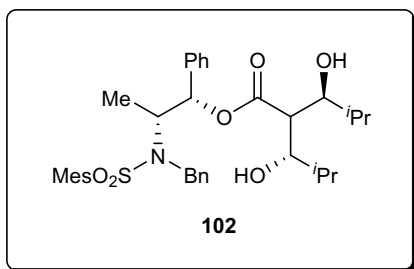
4.4.3. Amb l'ester quiral i isobutiraldehid, emprant 5.0 eq. de triflat de dicitclohexilbor.

S'efectuà la reacció en les condicions de l'apartat 4.3.2. però emprant les següents quantitats de reactius: 0.100 g (0.21 mmol) de l'acetat quiral (1*S*,2*R*)-**93**, 88 μL (0.63 mmol) de trietilamina i 1.05 mL (1.05 mmol) de triflat de dicitclohexilbor 1 M en hexà en 2 mL de CH_2Cl_2 anh. S'addicionaren 58 μL (0.63 mmol) d'isobutiraldehid i s'aturà la reacció amb 1 mL de mescla MeOH/tampó pH = 7 1:1 i 0.5 mL d' H_2O_2 . La purificació per cromatografia en columna *flash* ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 98:2) ens permeté obtenir tres fraccions: 0.040 g (0.09, 40%) de material de partida (**93**), 0.022 g (0.04 mmol, 17%) de producte de (*R*)-3-hidroxi-4-metilpentanoat de (1'*S*,2'*R*)-2-(*N*-benzil-2,4,6-trimetilfenilsulfonamido)-1'-fenilpropil, **101**, i 0.060 g (0.10 mmol, 46%) de (*S*)-3-hidroxi-2-[(*S*)-1'-hidroxi-2'-metilpropil]-4-metilpentanoat de (1'*S*,2'*R*)-2-(*N*-benzil-2,4,6-trimetilfenilsulfonamido)-1'-fenilpropil, **102**.



Compost 101: Oli incolor; **IR** (film): 1323, 1382, 1454, 1496, 1604, 1737, 2961, 3538; **R_f** (CH₂Cl₂/AcOEt 97:3): 0.80; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 200 MHz): δ 0.88 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH(CH₃)₂), 0.91 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH(CH₃)₂), 1.15 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, CH₃CH), 1.58-1.70 (2H, m, CH(CH₃)₂ i OH), 2.21-2.31 (2H, m, CH₂CO), 2.28 (3H, s, ArCH₃), 2.51 (6H, s, ArCH₃), 3.67 (1H, m, CHOH), 4.07 (1H, m, CH₃CHN), 4.58 (1H, part A d'un sistema

AB, *J* = 16.6 Hz, OCH₂Ph), 4.70 (1H, part B d'un sistema AB, *J* = 16.6 Hz, OCH₂Ph), 5.89 (1H, d, *J* = 4.0 Hz, PhCHO), 6.88 (2H, s, ArH), 6.94-6.96 (2H, m, ArH), 7.20-7.30 (8H, m, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75.4 MHz): δ 12.9, 17.6, 18.3, 20.9, 23.0, 33.0, 48.1, 56.7, 72.4, 78.4, 126.0, 127.2, 127.4, 128.0, 128.4 (x2), 132.1, 133.2, 138.2, 138.5, 140.2, 142.5, 172.0; **[α]_D**: +5.2 (c = 0.52, CHCl₃), [lit.¹³ **[α]_D**: +4.0 (c = 2.15, CHCl₃)].

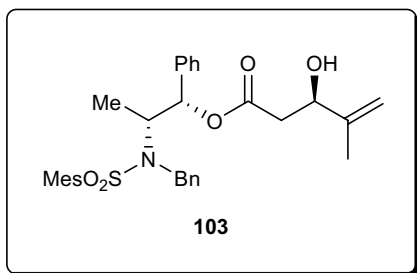


Compost 102: Oli incolor; **IR** (film): 1001, 1156, 1324, 1605, 2925, 2962, 3487; **R_f** (CH₂Cl₂/AcOEt 97:3): 0.38; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.76 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂), 0.85 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂), 0.88 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂), 1.00 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, CH(CH₃)₂), 1.29 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, CHCH₃), 1.34 (1H, m, CH(CH₃)₂), 1.64 (1H, m, CH(CH₃)₂), 2.28 (3H, s, ArCH₃), 2.40 (6H, s, ArCH₃),

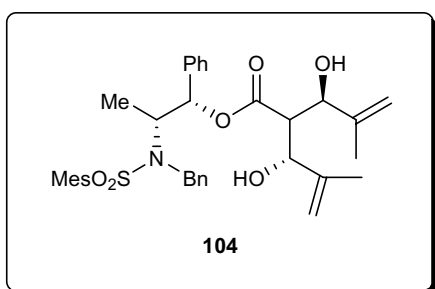
2.78 (1H, dd, *J* = 6.0, 1.8 Hz, CHC=O), 2.83 (1H, br. s, OH), 3.11 (1H, m, OH), 3.48 (1H, m, CHOH), 3.70 (1H, m, CHOH), 4.24 (1H, m, CH₃CHN), 4.44 (1H, part A d'un sistema AB, *J* = 16.2 Hz, OCH₂Ph), 4.67 (1H, part B d'un sistema AB, *J* = 16.2 Hz, OCH₂Ph), 5.86 (1H, d, *J* = 6.3 Hz, PhCHO), 6.83 (2H, s, ArH), 6.88 (2H, m, ArH), 7.12-7.26 (8H, m, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75.4 MHz): δ 14.8, 17.0, 19.6, 19.7 (x2), 20.9, 22.8, 31.2, 32.8, 48.1, 49.3, 56.3, 75.6, 76.2, 78.3, 126.9, 127.4, 128.0, 128.2 (x2), 128.4, 132.1, 132.8, 137.2, 137.8, 140.4, 142.6, 172.9; **[α]_D**: -18.6 (c = 1.03, CHCl₃), [lit.¹³ **[α]_D**: -20.8 (c = 1.50, CHCl₃)].

4.4.4. Amb l'ester quirial i metacroleïna, emprant 5.0 eq. de triflat de diciclohexilbor.

S'efectuà la reacció en les condicions de l'apartat 4.3.2. però emprant les següents quantitats de reactius: 0.100 g (0.21 mmol) de l'acetat quirial (1*S*,2*R*)-**93**, 88 μL (0.63 mmol) de trietilamina i 1.05 mL (1.05 mmol) de triflat de diciclohexilbor 1 M en hexà, **95**, en 2 mL de CH₂Cl₂ anh. S'addicionaren 55 μL (0.63 mmol) de metacroleïna i s'aturà la reacció amb 1 mL de mescla MeOH/tampó pH = 7 1:1 i 0.5 mL d'H₂O₂. La purificació per cromatografia en columna *flash* (CH₂Cl₂/AcOEt 97:3) ens permeté obtenir tres fraccions: 0.041 g (0.09 mmol, 41%) de material de partida (**93**), 0.044 g (0.08 mmol, 39%) de (*R*)-3-hidroxi-4-metil-4-pentenoat de (1'*S*,2'*R*)-2-(*N*-benzil-2,4,6-trimetilfenilsulfonamido)-1'-fenilpropil, **103**, i 0.021 g (0.03 mmol, 16%) de (*R*)-3-hidroxi-2-[(*R*)-1'-hidroxi-2'-metilal·lil]-4-metil-4-pentenoat de (1'*S*,2'*R*)-2-(*N*-benzil-2,4,6-trimetilfenilsulfonamido)-1'-fenilpropil, **104**.



Compost 103: Oli incolor; **IR** (film): 861, 1015, 1152, 1324, 1455, 1742, 2941, 3521; **R_f** (CH₂Cl₂/AcOEt 95:5): 0.53; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.15 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, CHCH₃), 1.71 (3H, s, =C(CH₃)), 2.28 (3H, s, ArCH₃), 2.40 (2H, m, CH₂C=O), 2.51 (6H, s, ArCH₃), 4.07 (1H, m, CH₃CHN), 4.37 (1H, m, CHOH), 4.59 (1H, part A d'un sistema AB, *J* = 16.8 Hz, OCH₂Ph), 4.69 (1H, part B d'un sistema AB, *J* = 16.8 Hz, OCH₂Ph), 4.84 (1H, s, C=CH₂), 4.98 (1H, s, C=CH₂), 5.89 (1H, d, *J* = 4.2 Hz, PhCHO), 6.88 (2H, s, ArH), 6.92-6.95 (2H, m, ArH), 7.18-7.33 (8H, m, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75.4 MHz): δ 12.9, 20.9, 23.0, 29.7, 40.0, 48.1, 56.7, 71.4, 78.6, 111.6, 126.0, 127.4 (x2), 128.0, 128.4 (x2), 132.0, 132.2, 138.1, 138.5, 140.2, 142.6, 145.3, 171.1.



Compost 104: Oli incolor; **IR** (film): 698, 1013, 1156, 1324, 1717, 2925, 3500; **R_f** (CH₂Cl₂/AcOEt 95:5): 0.21; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.23 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, CHCH₃), 1.56 (3H, s, C=C(CH₃)), 1.73 (3H, s, C=C(CH₃)), 2.27 (3H, s, ArCH₃), 2.36 (6H, s, ArCH₃), 2.87 (1H, dd, *J* = 7.2, 2.7 Hz, CHC=O), 4.08-4.21 (2H, m, CHOH i CH₃CHN), 4.39 (1H, part A d'un sistema AB, *J* = 16.2 Hz, OCH₂Ph), 4.40-4.47 (2H, m, CHOH i C=CH₂), 4.64 (1H, part B d'un sistema AB, *J* = 16.2 Hz, OCH₂Ph), 4.76 (1H, s, C=CH₂), 4.89 (1H, m, C=CH₂), 5.00 (1H, s, C=CH₂), 5.74 (1H, d, *J* = 6.6 Hz, PhCHO), 6.79-6.82 (4H, m, ArH), 7.08-7.26 (8H, m, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75.4 MHz): δ 14.8, 17.6, 19.8, 20.9, 22.8, 48.0, 50.6, 56.2, 72.0, 74.6, 78.1, 111.4, 113.9, 127.0, 127.4, 128.1 (x2), 128.3, 128.4, 132.1 (x2), 137.1, 137.9, 140.4, 142.5, 143.1, 144.7, 171.5.

4.4.5. Amb l'èster quiral i metacroleïna, 2.5 eq. de triflat de diciclohexilbor.

S'efectuà la reacció en les condicions de l'apartat 4.3.2. però emprant les següents quantitats de reactius: 0.100 g (0.21 mmol) de l'acetat quiral (1*S*,2*R*)-**93**, 88 µL (0.63 mmol) de trietilamina i 530 µL (0.53 mmol) de triflat de diciclohexilbor 1 M en hexà en 2 mL de CH₂Cl₂ anh. S'addicionaren 55 µL (0.63 mmol) de metacroleïna i s'aturà la reacció amb 1 mL de mescla MeOH/tampó pH = 7 1:1 i 0.5 mL d'H₂O₂. La purificació per cromatografia en columna *flash* (CH₂Cl₂/AcOEt 97:3) ens permeté obtenir tres fraccions: 0.050 g (0.11 mmol, 50%) de material de partida (**93**), 0.041 g (0.08 mmol, 36%) de producte de monoaddició, **103**, i 0.015 g (0.03 mmol, 12%) de producte de diaddició, **104**.

4.4.6. Amb l'èster quiral i metacroleïna, 5.0 eq. de triflat de diciclohexilbor i de trietilamina.

S'efectuà la reacció en les condicions de l'apartat 4.3.2. però emprant les següents quantitats de reactius: 0.100 g (0.21 mmol) de l'acetat quiral (1*S*,2*R*)-**93**, 147 µL (1.05

mmol) de trietilamina i 1.05 mL (1.05 mmol) de triflat de dicitclohexilbor 1 M en hexà en 2 mL de CH₂Cl₂ anh. S'addicionaren 55 µL (0.63 mmol) de metacroleïna i s'aturà la reacció amb 1 mL de mescla MeOH/tampó pH = 7 1:1 i 0.5 mL d'H₂O₂. La purificació per cromatografia en columna *flash* (CH₂Cl₂/AcOEt 97:3) ens permeté obtenir tres fraccions: 0.040 g (0.09 mmol, 40%) de material de partida (**93**), 0.016 g (0.03 mmol, 11%) de producte de monoaddició, **103**, i 0.022 g (0.04 mmol, 17%) de producte de diaddició, **104**.

4.4.7. Amb l'ester quiral i metacroleïna, enolitzant 45 min.

S'agità una solució de 0.100 g (0.21 mmol) d'acetat quiral (1*S*,2*R*)-**93**, 88 µL (0.63 mmol) de trietilamina i 530 µL (0.53 mmol) d'una solució de triflat de dicitclohexilbor 1 M en hexà en 2 mL de CH₂Cl₂ anh. durant 45 min a -78 °C sota atmosfera de nitrogen. A continuació s'addicionà una solució de 55 µL (0.63 mmol) de metacroleïna dissolt en 2 mL de CH₂Cl₂ anh. S'agità 10 min a -78 °C, i 30 min a temperatura ambient. A continuació s'addicionaren 1 mL d'una mescla 1:1 de MeOH/tampó pH = 7 i 0.5 mL d'H₂O₂ i s'agità durant la nit. S'afegí CH₂Cl₂ i H₂O i se separaren les fases, la fase aquosa s'extragué tres cops amb més CH₂Cl₂. S'ajuntaren els extractes orgànics i la fase orgànica resultant es rentà amb H₂O. S'assecà amb MgSO₄ anh. i s'eliminaren els dissolvents al buit. L'RMN de ¹H mostrà que hi havia molt poca quantitat de producte de diaddició, **104**, i la reacció es descartà.

4.4.8. Amb l'acetat de benzil i metacroleïna, escalfant a 40 °C.

S'agità una solució de 146 µL (1.00 mmol) de l'acetat de benzil, 420 µL (3.00 mmol) de trietilamina i 2.50 mL (2.50 mmol) d'una solució de triflat de dicitclohexilbor 1 M en hexà en 10 mL de CH₂Cl₂ anh. durant 15 min a -78 °C sota atmosfera de nitrogen. A continuació s'addicionà una solució de 260 µL (3.00 mmol) de metacroleïna en 2 mL de CH₂Cl₂ anh. La mescla s'agità 10 min a -78 °C, i després 15 min a temperatura ambient i 15 min a 40 °C. A continuació s'addicionaren 5 mL d'una mescla 1:1 de MeOH/tampó pH = 7 i 2.5 mL d'H₂O₂ i s'agità durant la nit. S'afegí CH₂Cl₂ i H₂O i se separaren les fases, la fase aquosa s'extragué tres cops amb més CH₂Cl₂. S'ajuntaren els extractes orgànics i la fase orgànica resultant es rentà amb H₂O. S'assecà amb MgSO₄ anh. i s'eliminaren els dissolvents al buit. La purificació per cromatografia en columna *flash* (CH₂Cl₂/AcOEt 98:2) del cru obtingut permeté obtenir 0.046 g (0.21 mmol, 21%) de producte de monoaddició, **97**, i 0.043 g (0.15 mmol, 15%) de producte de diaddició, **98**.

4.4.9. Amb l'ester quiral i metacroleïna, enolitzant a -20 °C.

S'agità una solució de 0.466 g (1.00 mmol) de l'acetat quiral (1*S*,2*R*)-**93**, 420 µL (3.00 mmol) de trietilamina i 2.50 mL (2.50 mmol) d'una solució de triflat de dicitclohexilbor

1 M en hexà en 10 mL de CH₂Cl₂ anh. durant 45 min a -20 °C sota atmosfera de nitrogen. A continuació es refredà a -78 °C i s'addicionà una solució de 260 µL (3.00 mmol) de metacroleïna en 2 mL de CH₂Cl₂ anh. La mescla s'agità 30 min a -78 °C, i després 3 h a temperatura ambient. A continuació s'addicionaren 5 mL d'una mescla 1:1 de MeOH/tampó pH = 7 i 2.5 mL d'H₂O₂ i s'agità durant la nit. S'afegí CH₂Cl₂ i H₂O i se separaren les fases, la fase aquosa s'extragué tres cops amb més CH₂Cl₂. S'ajuntaren els extractes orgànics i la fase orgànica resultant es rentà amb H₂O. S'assecà amb MgSO₄ anh. i s'eliminaren els dissolvents al buit. La purificació per cromatografia en columna *flash* (CH₂Cl₂/AcOEt 95:5) del cru obtingut permeté obtenir 0.252 g (0.47 mmol, 47%) de producte de monoaddició, **103**, i 0.254 g (0.42 mmol, 42%) de producte de diaddició, **104**.

4.5. BIS-ALDÒLIQUES AMB TRIFLAT DE DIBUTILBOR.

4.5.1. Amb l'acetat de benzil i isobutiraldehid.

S'agità una solució de 146 µL (1.00 mmol) de l'acetat de benzil, 525 µL (3.00 mmol) de diisopropiletilamina (DIPEA) i 2.50 mL (2.50 mmol) d'una solució de triflat de dibutilbor 1 M en hexà en 10 mL de CH₂Cl₂ anh. A continuació s'addicionà 278 µL (3.00 mmol) d'isobutiraldehid en 2 mL de CH₂Cl₂ anh. durant 1 h a -78 °C sota atmosfera de nitrogen. La mescla s'agità 1 h a -78 °C, i després 1 h a temperatura ambient. A continuació s'addicionaren 4 mL de tampó pH = 7, 10 mL de MeOH i 1 mL d'H₂O₂ i s'agità durant la nit. S'afegí CH₂Cl₂ i H₂O i se separaren les fases, la fase aquosa s'extragué tres cops amb més CH₂Cl₂. S'ajuntaren els extractes orgànics i la fase orgànica resultant es rentà amb NaCl sat. S'assecà amb MgSO₄ anh. i s'eliminaren els dissolvents al buit. La purificació per cromatografia en columna *flash* (CH₂Cl₂/AcOEt 99:1) del cru obtingut permeté obtenir 0.033 g (0.15 mmol, 15%) de producte de monoaddició, **97**, i 0.053 g (0.18 mmol, 18%) de producte de diaddició, **98**.

4.5.2. Amb l'acetat de benzil i metacroleïna.

Se seguí un procediment anàleg a l'anterior emprant les següents quantitats de reactius: 146 µL (1.00 mmol) de l'acetat de benzil, 525 µL (3.00 mmol) de DIPEA i 2.50 mL (2.50 mmol) de triflat de dibutilbor en 10 mL de CH₂Cl₂ anh. S'addicionà 260 µL (3.00 mmol) de metacroleïna i s'aturà la reacció de la mateixa manera. La purificació per cromatografia en columna *flash* (CH₂Cl₂/AcOEt 95:5) ens permeté obtenir 0.090 g (0.41 mmol, 41%) de producte de monoaddició, **100**, i 0.059 g (0.20 mmol, 20%) de producte de diaddició, **99**.

4.5.3. Amb l'acetat de benzil i isobutiraldehid, enolitzant a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ i l'addició a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.

S'agità una solució de $146\text{ }\mu\text{L}$ (1.00 mmol) de l'acetat de benzil, $525\text{ }\mu\text{L}$ (3.00 mmol) de diisopropiletilamina (DIPEA) i 2.50 mL (2.50 mmol) d'una solució de triflat de dibutilbor 1 M en hexà en 10 mL de CH_2Cl_2 anh. durant 30 min a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ sota atmosfera de nitrogen. A continuació es refredà a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i s'addicionà $278\text{ }\mu\text{L}$ (3.00 mmol) d'isobutiraldehid en 2 mL de CH_2Cl_2 anh. La mescla s'agità 45 min a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, i 2 h a temperatura ambient. A continuació s'addicionaren 4 mL de tampó $\text{pH} = 7$, 10 mL de MeOH i 1 mL d' H_2O_2 i s'agità durant la nit. S'afegí CH_2Cl_2 i H_2O i se separaren les fases, la fase aquosa s'extragué tres cops amb més CH_2Cl_2 . S'ajuntaren els extractes orgànics i la fase orgànica resultant es rentà amb NaCl sat. S'assecà amb MgSO_4 anh. i s'eliminaren els dissolvents al buit. La purificació per cromatografia en columna *flash* ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ $98:2$) del cru obtingut permeté obtenir 0.087 g (0.39 mmol , 39%) de producte de monoaddició, **97**, i 0.147 g (0.50 mmol , 50%) de producte de diaddició, **98**.

4.5.4. Amb l'acetat de benzil i isobutiraldehid, enolitzant a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ i l'addició a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

S'agità una solució de $146\text{ }\mu\text{L}$ (1.00 mmol) de l'acetat de benzil, $525\text{ }\mu\text{L}$ (3.00 mmol) de diisopropiletilamina (DIPEA) i 2.50 mL (2.50 mmol) d'una solució de triflat de dibutilbor 1 M en hexà en 10 mL de CH_2Cl_2 anh. durant 30 min a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ sota atmosfera de nitrogen. A continuació es refredà a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i s'addicionà $278\text{ }\mu\text{L}$ (3.00 mmol) d'isobutiraldehid en 2 mL de CH_2Cl_2 anh. La mescla s'agità 45 min a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, i 2 h a temperatura ambient. A continuació s'addicionaren 4 mL de tampó $\text{pH} = 7$, 10 mL de MeOH i 1 mL d' H_2O_2 i s'agità durant la nit. S'afegí CH_2Cl_2 i H_2O i se separaren les fases, la fase aquosa s'extragué tres cops amb més CH_2Cl_2 . S'ajuntaren els extractes orgànics i la fase orgànica resultant es rentà amb NaCl sat. S'assecà amb MgSO_4 anh. i s'eliminaren els dissolvents al buit. La purificació per cromatografia en columna *flash* ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ $98:2$) del cru obtingut permeté obtenir 0.080 g (0.36 mmol , 36%) de producte de monoaddició, **97**, i 0.159 g (0.54 mmol , 54%) de producte de diaddició, **98**.

4.5.5. Amb l'acetat de benzil i isobutiraldehid, enolitzant a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ i l'addició a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

S'agità una solució de $146\text{ }\mu\text{L}$ (1.00 mmol) de l'acetat de benzil, $525\text{ }\mu\text{L}$ (3.00 mmol) de diisopropiletilamina (DIPEA) i 2.50 mL (2.50 mmol) d'una solució de triflat de dibutilbor 1 M en hexà en 10 mL de CH_2Cl_2 anh. durant 30 min a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ sota atmosfera de nitrogen. A continuació es refredà a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i s'addicionà $278\text{ }\mu\text{L}$ (3.00 mmol) d'isobutiraldehid en 2 mL de CH_2Cl_2 anh. La mescla s'agità 45 min a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, i 2 h a temperatura ambient. A continuació s'addicionaren 4 mL de tampó $\text{pH} = 7$, 10 mL de MeOH i 1 mL d' H_2O_2 i s'agità durant la nit. S'afegí CH_2Cl_2 i H_2O i se separaren les fases, la fase aquosa s'extragué tres cops amb més CH_2Cl_2 . S'ajuntaren els extractes orgànics i la fase orgànica resultant es rentà amb NaCl sat. S'assecà amb MgSO_4 anh. i

s'eliminaren els dissolvents al buit. La purificació per cromatografia en columna *flash* (CH₂Cl₂/AcOEt 98:2) del cru obtingut permeté obtenir 0.044 g (0.20 mmol, 20%) de producte de monoaddició, **97**, i 0.118 g (0.40 mmol, 40%) de producte de diaddició, **98**.

4.5.6. Amb l'acetat de benzil i metacroleïna, enolitzant a -20 °C i l'addició a -20 °C.

Se seguí un procediment idèntic al de l'apartat 4.5.4. però enlloc d'emprar l'isobutiraldehid, es feu servir 260 µL (3.00 mmol) de metacroleïna. La purificació per cromatografia en columna *flash* (CH₂Cl₂/AcOEt 98:2) permeté obtenir 0.079 g (0.36 mmol, 36%) de producte de monoaddició, **100**, i 0.014 g (0.05 mmol, 5%) de producte de diaddició, **99**.

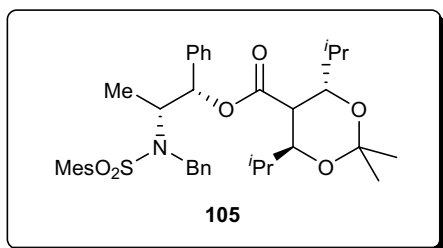
4.5.7. Amb l'ester quirial i metacroleïna.

Se seguí un procediment idèntic al de l'apartat 4.5.4. però enlloc d'emprar l'acetat benzílic, es feu servir 0.466 g (1.00 mmol) de l'acetat de l'ester quirial (1*S*,2*R*)-**93**, i enlloc d'emprar l'isobutiraldehid, es feu servir 260 µL (3.00 mmol) de metacroleïna. La purificació per cromatografia en columna *flash* (CH₂Cl₂/AcOEt 98:2) permeté obtenir 0.102 g (0.19 mmol, 19%) de producte de monoaddició, **103**, i 0.249 g (0.41 mmol, 41%) de producte de diaddició, **104**.

4.6. DERIVATITZACIONS ENCAMINADES A L'ELUCIDACIÓ ESTRUCTURAL DE L'ESTER 102 I 104.

4.6.1. Formació de l'acetal cíclic **105**.

A una solució de 0.010 g (0.016 mmol) del compost **102** en 1 mL d'acetona per a síntesi, s'addicionà una gota de 2,2-dimetoxipropà i una gota d'àcid sulfúric concentrat. S'agità a temperatura ambient durant una nit i s'addicionà Na₂CO₃ sat. i CH₂Cl₂. Se separaren les fases i es s'extragué la fase aquosa amb CH₂Cl₂ 5 cops. S'ajuntaren els extractes orgànics i s'assecaren amb MgSO₄ anh. S'eliminaren els dissolvents al buit i es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 7:3) tot obtenint 0.009 g (0.014 mmol, 90%) del producte desitjat.



Compost 105: Oli incolor; R_f (hexà/AcOEt): 0.15; **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 200 MHz): δ 0.46 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CHCH_3), 0.69 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, CHCH_3), 0.80 (6H, d, $J = 6.4$ Hz, CHCH_3), 1.26 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.29 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CHCH_3), 1.35 (1H, m, CHCH_3), 1.38 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.48 (1H, m, CHCH_3), 2.29 (9H, s, ArCH_3), 2.62 (1H, dd, $J = 7.6, 4.4$ Hz, $\text{CHC}=\text{O}$), 3.27 (1H, dd, $J = 10.2, 4.4$ Hz,

$\text{CHOC}(\text{CH}_3)_2$), 3.65 (1H, dd, $J = 7.6, 6.8$ Hz, $\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$), 4.19 (1H, dq, $J = 8.4, 6.8$ Hz, CHN), 4.35 (1H, part A d'un sistema AB, $J = 16.0$ Hz, OCH_2Ph), 4.78 (1H, part B d'un sistema AB, $J = 16.0$ Hz, OCH_2Ph), 5.79 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, PhCHO), 6.76-6.83 (4H, m, ArH), 7.01 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, ArH), 7.16-7.26 (6H, m, ArH); **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75.4 MHz): δ 16.3, 17.3, 17.7, 19.1, 19.6, 20.9, 22.9, 23.4, 24.7, 29.1, 32.5, 48.1, 50.3, 55.7, 74.4, 74.9, 77.9, 101.0, 127.5, 127.8, 127.9, 128.0, 128.5, 128.6, 132.1, 132.7, 137.3, 138.2, 140.5, 142.4, 171.7.

4.6.2. Hidrogenació de **104** amb catàlisi de Pd/C.

S'agità durant una nit al *shaker* una mescla de 0.007 g (0.012 mmol) de **104**, 0.0020 g (0.0019 mmol) de Pd/C al 10% en 2 mL d'AcOEt qualitat HPLC sota atmosfera d'hidrogen. A continuació s'eliminà el dissolvent al buit i es purificà el cru per filtració a través d'una pipeta Pasteur que contenia una mica de gel de sílice emprant hexà/AcOEt 8:2. S'obtingueren 0.005 g (0.008 mmol, 63%) de **102**.

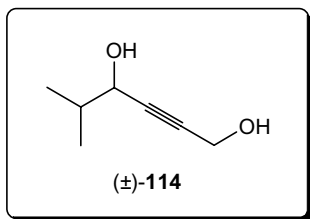
PART EXPERIMENTAL DEL CAPÍTOL 5.

5.1. SÍNTESI D'AL·LENS QUIRALS.

5.1.1. Obtenció de l'al·lè 129.

5.1.1.1. Obtenció del 5-metil-2-hexin-1,4-diol, (±)-114.

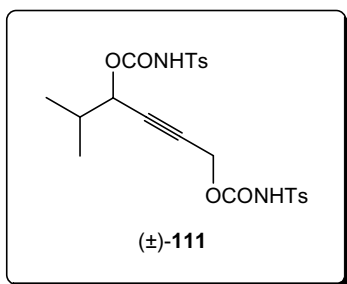
A una solució de 2.50 mL (41.90 mmol) de l'alcohol propargílic en 100 mL de THF anh. s'addicionà 57.60 mL (92.18 mmol) d'una solució de BuLi 1.6 M en hexà a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ sota atmosfera de nitrogen. La mescla s'agità 10 min a temperatura ambient i s'addicionà 4.48 mL (48.34 mmol) d'isobutiraldehid a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Després de 5 min a aquesta temperatura i una nit a temperatura ambient, la reacció s'aturà amb NH_4Cl sat. i se separaren les fases. La fase aquosa s'extragué amb CH_2Cl_2 tres cops, s'ajuntaren els extractes orgànics i s'assecaren amb MgSO_4 anh. S'eliminaren els dissolvents al buit i es purificà el cru resultant per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 7:3) tot obtenint 3.485 g (27.19 mmol, 65%) de 5-metil-2-hexin-1,4-diol, (±)-114.



Compost (±)-114: Oli incolor; **IR** (film): 1245, 2238, 2969, 3369; **R_f** (Hexà/AcOEt 1:1): 0.35; **RMN de ¹H** (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.99 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.01 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 1.88 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.22 (1H, bs, OH), 2.40 (1H, bs, OH), 4.22 (1H, m, CHOH), 4.32 (2H, m, CH_2OH); **RMN de ¹³C** (CDCl_3 , 101 MHz): δ 17.5, 18.0, 34.4, 51.0, 67.9, 83.8, 85.5.

5.1.1.2. Obtenció i ciclació del dicarbamat (±)-111.

S'addicionaren 0.481 μL (3.43 mmol) de trietilamina i 522 μL (3.43 mmol) d'isocianat de tosil a una dissolució de 0.200 g (1.56 mmol) del 5-metil-2-hexin-1,4-diol en 10 mL de THF anh. a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ i sota atmosfera de nitrogen. La mescla resultat s'agità durant 30 min a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ i tota la nit a temperatura ambient. En acabat, s'aturà la reacció amb NH_4Cl sat. Se separaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb CH_2Cl_2 tres cops. S'ajuntaren els extractes orgànics i s'assecaren amb MgSO_4 anh. Tot seguit, s'eliminà el dissolvent al buit i es purificà el cru de reacció per cromatografia en columna *flash* ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) obtenint-se d'aquesta manera 0.526 g (1.01 mmol, 65%) del dicarbamat desitjat (±)-111.

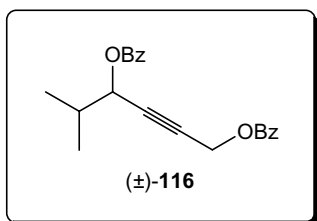


Compost (±)-111: Sòlid blanc; **IR** (film): 544, 664, 859, 1160, 1598, 1760, 2970, 3246; **R_f** (CH₂Cl₂/MeOH 95:5): 0.16; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.87 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH(CH₃)₂), 0.89 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH(CH₃)), 1.66 (2H, bs, NH), 1.93 (1H, m, CH(CH₃)₂), 2.44 (3H, s, ArCH₃), 2.45 (3H, s, ArCH₃), 4.63 (1H, d, *J* = 1.6 Hz, CH₂OCONHTs), 4.64 (1H, d, *J* = 1.6 Hz, CH₂OCONHTs), 5.08 (1H, dt, *J* = 5.6, 1.6 Hz, CH₂OCONHTs), 7.33 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, ArH), 7.34 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, ArH), 7.91 (2H, t, *J* = 8.2 Hz, ArH), 7.92 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ 17.2, 17.8, 21.7, 32.1, 54.1, 71.6, 80.0, 82.8, 128.4, 128.5, 129.7, 135.2, 135.3, 145.2, 145.3, 149.5, 149.6.

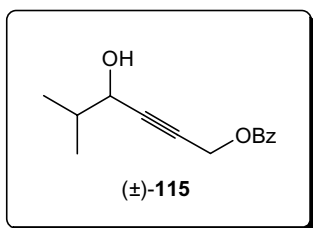
A una dissolució de 0.315 g (0.60 mmol) de (±)-111 i 3.1 mg (0.0030 mmol) de Pd₂(dba)₃CHCl₃ en 10 mL de THF anh. s'afegí sota atmosfera de nitrogen 9 µL (0.064 mmol) de trietilamina i s'agità 24 h a temperatura ambient. Se seguí la reacció per CCF i no s'observà cap avenç en la reacció. En escalfar la reacció a 60 °C i deixar-la evolucionar durant 24 h més, en el cru de reacció s'observà la presència de diferents productes entre els quals hi havia el 5-isopropil-*N*-tosil-4-vinilidenoxazolidin-2-ona, (±)-112, i 4-(3'-metiliden)-*N*-tosiloxazolidin-2-ona, (±)-113; els quals no es van separar.

5.1.1.3. Obtenció del benzoat de 4-hidroxi-5-metil-2-hexinil, (±)-115.

A una solució de 2.000 g (15.60 mmol) de 5-metil-2-hexin-1,4-diol, (±)-114 i un cristall de 4-DMAP en 40 mL de CH₂Cl₂ anh. s'addicionà a 0 °C i sota atmosfera de nitrogen 2.40 mL (17.16 mmol) de trietilamina i 2.01 mL (17.16 mmol) de clorur de benzoïl. S'agità 30 min a temperatura ambient i s'afegí H₂O. En acabat, se separaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb CH₂Cl₂ tres cops. S'ajuntaren els extractes orgànics i s'assecaren amb MgSO₄ anh. A continuació s'eliminà el dissolvent al buit i es purificà el cru resultant per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 85:15) obtenint-se d'aquesta manera dues fraccions corresponents a 0.696 g (2.07 mmol, 13%) del producte diprotegit, (±)-116 i 3.012 g (12.97 mmol, 83%) del producte amb un únic grup benzoïl, (±)-115.



Compost (±)-116: Oli incolor; **IR** (film): 711, 1265, 1314, 1726; **R_f** (Hexà/AcOEt 8:2): 0.59; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.10 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, CH(CH₃)₂), 1.12 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH(CH₃)), 2.18 (1H, m, CH(CH₃)₂), 4.98 (2H, d, *J* = 1.6 Hz, CH₂OBz), 5.53 (1H, dt, *J* = 5.6, 1.6 Hz, CHOBz), 7.45 (4H, m, ArH), 7.57 (2H, m, ArH), 8.07 (4H, m, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75.4 MHz): δ 17.8, 18.2, 32.6, 52.7, 69.3, 80.2, 83.2, 128.4, 129.5, 129.7, 129.8, 129.9, 133.1, 133.2, 165.5, 165.8.

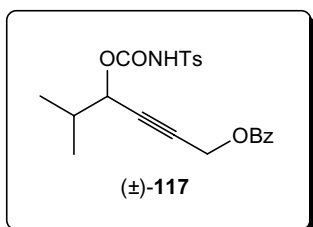


Compost (±)-115: Oli incolor; **IR** (film): 713, 1111, 1270, 1726, 3477; **R_f** (Hexà/AcOEt 80:20): 0.28; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.00 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, CH(CH₃)₂), 1.02 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH(CH₃)), 1.84 (1H, bs, OH), 1.90 (1H, m, CH(CH₃)₂), 4.23 (1H, dt, *J* = 5.6, 1.6 Hz, CHOH), 4.97 (2H, d, *J* = 1.6 Hz, CH₂OBz), 7.45 (2H, t, *J* = 7.6 Hz, ArH), 7.58 (1H, tt, *J* = 7.6, 1.6 Hz, ArH), 8.07 (2H, dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, ArH);

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz): δ 17.5, 18.0, 34.4, 52.8, 67.9, 79.6, 86.7, 128.4, 129.5, 129.8, 133.2, 165.9.

5.1.1.4. Formació del benzoat de 5-metil-4-(tosilaminocarboniloxi)-2-hexinil, (±)-117.

A una dissolució de 3.007 g (12.95 mmol) de (±)-115 en 30 mL de THF anh. s'addicionà 2.03 mL (14.50 mmol) de trietilamina i 2.21 mL (14.50 mmol) d'isocianat de tosil a 0 °C i sota atmosfera de nitrogen. La mescla s'agità 10 min a aquesta temperatura abans de deixar en agitació a temperatura ambient durant la nit. En acabat, s'aturà la reacció amb NH₄Cl sat. Se separaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb CH₂Cl₂ tres cops. S'ajuntaren els extractes orgànics i s'assecaren amb MgSO₄ anh. Tot seguit, s'eliminà el dissolvent al buit i es purificà el cru de reacció per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 8:2) obtenint-se d'aquesta manera 4.282 g (9.97 mmol, 77%) del carbamat desitjat (±)-117.



Compost (±)-117: Oli incolor; **IR** (film): 548, 666, 714, 1094, 1165, 1270, 1453, 1729, 2931, 2968, 3240; **R_f** (Hexà/AcOEt 7:3): 0.24; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.93 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH(CH₃)₂), 0.95 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH(CH₃)), 1.98 (1H, m, CH(CH₃)₂), 2.43 (3H, s, ArCH₃), 4.91 (2H, d, *J* = 1.6 Hz, CHOBz), 5.18 (1H, dt, *J* = 5.2, 1.6 Hz, CHOCONHTs), 7.32 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, ArH), 7.46 (2H, t, *J* = 7.6 Hz, ArH),

7.58 (1H, tt, *J* = 7.6, 1.6 Hz, ArH), 7.93 (2H, d, *J* = 8.2 Hz ArH), 8.04 (2H, dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ 17.2, 17.9, 32.3, 52.5, 71.7, 81.3, 81.7, 128.3, 128.4, 129.3, 129.6, 129.7, 133.3, 135.4, 145.1, 149.7, 165.8.

5.1.1.5. Cicllació de (±)-117.

5.1.1.5.1. En condicions estàndard.

A una dissolució de 0.050 g (0.12 mmol) de (±)-117 en 1 mL de THF anh. s'addicionà sota atmosfera de nitrogen 100 μL (0.0006 mmol) d'una solució 0.0060 M de Pd₂(dba)₃CHCl₃ en THF anh. i 100 μL (0.012 mmol) d'una solució de trietilamina 0.12 M en THF anh. A continuació s'agità una nit a temperatura ambient. Com la reacció no avançava, s'addicionà 100 μL (0.0006 mmol) més de la solució del complex de pal·ladi, i 100 μL (0.012 mmol) de la solució de NEt₃ 0.12 M. La reacció però, no mostrà cap

mena d'avenç després d'un dia en agitació. En escalfar a 50 °C, després d'un dia només es detectà material de partida.

5.1.1.5.2. Amb ^tBuOK.

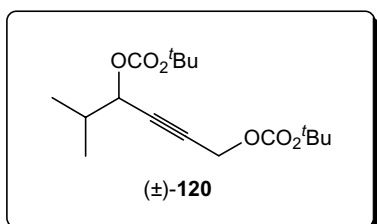
A una dissolució de 0.021 g (0.048 mmol) de (±)-**117** i 0.0054 g (0.048 mmol) de ^tBuOK en 1 mL de THF anh. s'addicionà sota atmosfera de nitrogen 40 µL (0.00024 mmol) d'una solució 0.0060 M de Pd₂(dba)₃CHCl₃ en THF anh. i s'agità durant la nit a 60 °C. Es filtrà el cru de reacció a través de Celite[®] i s'eliminà el dissolvent al buit. La purificació del cru es feu amb una pipeta Pasteur que contenia una mica de gel de sílice i hexà/AcOEt 8:2, i s'obtingueren traces d'una fracció que contenia una mescla de 4-(2'-benzoiloxietiliden)-5-isopropil-N-tosiloxazolidin-2-ona, (±)-**118**, i (±)-**112** en relació molar 2.5:1.

5.1.1.5.3. Amb Pd(PPh₃)₄.

A una dissolució de 0.042 g (0.097 mmol) de (±)-**117** i 0.041 g (0.035 mmol) de Pd(PPh₃)₄ en 1 mL de THF anh. s'addicionà sota atmosfera de nitrogen 81 µL (0.0097 mmol) d'una solució 0.12 M de NEt₃ en THF anh. i s'agità durant la nit a 60 °C. Com la reacció no avançà, aquesta es descartà.

5.1.1.6. Obtenció de (±)-**119**.

A una solució de 1.500 g (11.70 mmol) de 5-metil-2-hexin-1,4-diol, (±)-**114**, en 20 mL de THF anh. s'addicionà sota atmosfera de nitrogen i a 0 °C 8.78 mL (14.04 mmol) d'una solució de BuLi 1.6 M en hexà. S'agità 10 min a temperatura ambient i s'afegí via cànula i a 0 °C una solució de 2.422 g (14.04 mmol) de dicarbonat de di-*tert*-butil. S'aturà la reacció després de 30 min per addició de NH₄Cl sat., se separaren les fases i s'extragué la fase aquosa 5 cops amb CH₂Cl₂. S'ajuntaren els extractes orgànics i s'assecaren amb MgSO₄ anh. Tot seguit, s'eliminaren els dissolvents al buit i es purificà el cru resultant per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 85:15) obtenint 1.254 g (5.50 mmol, 47%) del carbonat de *tert*-butil i de 4-hidroxi-5-metil-2-hexinil, (±)-**119**, junt amb 1.153 g (3.51 mmol, 30%) del producte diprotegit, (±)-**120**. La caracterització del compost (±)-**119** es descriu referida a l'(*S*)-**119** en l'apartat 5.1.1.12.



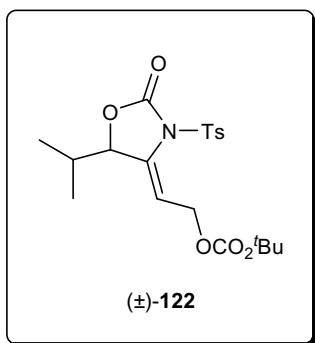
Compost (±)-120: Oli incolor; **R_f** (Hexà/AcOEt 7:3): 0.82; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.00 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH(CH₃)₂), 1.02 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH(CH₃)₂), 1.49 (18H, s, CH(CH₃)₃), 2.03 (1H, m, CH(CH₃)₂), 4.70 (2H, d, *J* = 1.6 Hz, CHOCO₂^tBu), 5.06 (1H, dt, *J* = 6.0, 1.6 Hz, CHOCO₂^tBu); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75.4 MHz): δ 17.4, 18.1, 27.4, 27.7, 27.8, 32.4, 54.6, 71.7, 80.3, 82.6, 82.8, 83.0, 152.7, 152.8.

5.1.1.7. Formació del carbonat de *tert*-butil i de 5-metil-4-tosilaminocarboniloxi-2-hexinil, (±)-**121**.

A una dissolució de 1.150 g (5.04 mmol) de (±)-**119** en 15 mL de THF anh. s'addicionà sota atmosfera de nitrogen i a 0 °C 776 µL (5.54 mmol) de trietilamina i 843 µL (5.54 mmol) d'isocianat de tosil. Al cap de 4 h s'afegí 384 µL (2.52 mmol) més d'isocianat de tosil i s'observà la desaparició del material de partida per CCF. En aquest moment, s'addicionà NH₄Cl sat., se separaren les fases i la fase aquosa resultant s'extragué amb CH₂Cl₂ tres cops. A continuació s'ajuntaren els extractes orgànics i la fase orgànica resultant s'assecà amb MgSO₄ anh. S'eliminà el dissolvent al buit i el cru resultant es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 8:2) tot obtenint-se 2.072 g (5.04 mmol, 100%) del carbonat desitjat (±)-**121**. La caracterització del producte es descriu referida a l'(*S*)-**121** en l'apartat 5.1.1.13.

5.1.1.8. Ciclació de (±)-**121** amb Pd₂(dba)₃CHCl₃ i NEt₃.

Una dissolució de 0.323 g (0.79 mmol) de (±)-**121**, 4.1 mg (0.0039 mmol) de Pd₂(dba)₃CHCl₃ i 11 µL (0.079 mmol) de trietilamina en 5 mL de THF anh. s'escalfà 12 h a 60 °C sota atmosfera de nitrogen en un matràs de dues boques proveït de refrigerant. A continuació s'eliminà el dissolvent al buit i es purificà el cru de reacció per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 8:2) tot obtenint 0.168 g (0.55 mmol, 69%) de 5-isopropil-*N*-tosil-4-vinilidenoxazolidin-2-ona (±)-**112**, i 0.029 g (0.07 mmol, 9%) de 4-[2'-(*tert*-butoxicarboniloxi)etiliden]-5-isopropil-*N*-tosiloxazolidin-2-ona, (±)-**122**. La caracterització del compost (±)-**112** es descriu referida a l'(*S*)-**112** en l'apartat 5.1.1.14.



Compost (±)-122: Oli incolor; **IR** (film): 667, 1159, 1217, 1256, 1277, 1371, 1743, 1797; **R_f** (Hexà/AcOEt 7:3): 0.68; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.94 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, CH(CH₃)₂), 1.01 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH(CH₃)₂), 1.79 (1H, m, CH(CH₃)₂), 2.46 (3H, s, ArCH₃), 4.61-4.63 (1H, m, CHO), 4.84 (1H, ddd, *J* = 14.4, 7.2, 1.2 Hz, CH₂O), 4.94 (1H, ddd, *J* = 14.4, 4.4, 1.6 Hz, CH₂O), 5.10 (1H, ddd, *J* = 7.2, 4.4, 1.2 Hz, =CH), 7.37 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, ArH), 8.00 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ 15.8, 17.7, 21.7, 27.7, 32.7, 64.1, 82.5, 85.3, 109.3, 128.8, 129.8, 131.6, 134.6, 146.1, 152.3, 153.0.

5.1.1.9. Intent de ciclació amb 0.01 equivalents del dímer del clorur de π-al·lilpal·ladi.

A una dissolució de 0.322 g (0.73 mmol) de (±)-**121** i 2.7 mg (0.0073 mmol) del complex de clorur de π-al·lilpal·ladi en 1 mL de THF anh. s'addicionà 10 µL (0.073

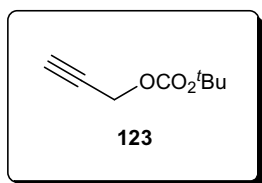
mmol) de trietilamina i s'escalfà a 60 °C durant una nit. S'aturà la reacció amb NaCl sat., se separaren les fases, i la fase aquosa s'extragué amb CH₂Cl₂ tres cops. S'ajuntaren els extractes orgànics i s'assecaren amb MgSO₄ anh. S'eliminà el dissolvent al buit i es purificà el cru resultant per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 72:25) i s'obtingueren 0.054 g (0.18 mmol, 24%) del producte desitjat (±)-**112** i traces del subproducte (±)-**122**.

5.1.1.10. Intent de ciclació amb 0.04 equivalents del dímer del clorur de π-al·lilpal·ladi.

Es duqué a terme la reacció en les condicions de l'apartat anterior però emprant 10.7 mg (0.0292 mmol) del complex de clorur de π-al·lilpal·ladi. Aquest cop s'obtingueren 0.048 g (0.16 mmol, 22%) del producte desitjat (±)-**112** i 0.012 g (0.03 mmol, 4%) del subproducte (±)-**122**.

5.1.1.11. Protecció de l'alcohol propargílic amb el grup Boc.

A una dissolució de 0.50 mL (8.38 mmol) de l'alcohol propargílic en 10 mL de THF anh. a -78 °C, s'addicionà 6.30 mL (10.08 mmol) de BuLi 1.6 M en hexà sota atmosfera de nitrogen. S'agità 10 min a aquesta temperatura i 10 min a temperatura ambient. A continuació s'addicionà via cànula i a -78 °C una solució de 2.198 g (10.02 mmol) de Boc₂O i s'agità 2 h a temperatura ambient. En acabat s'aturà la reacció amb NH₄Cl sat, se separaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb CH₂Cl₂. S'ajuntaren els extractes orgànics i s'assecaren amb MgSO₄ anh. El cru resultant es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 9:1) tot obtenint 0.924 g (5.92 mmol, 71%) del carbonat de *tert*-butil i de propargil, **123**.

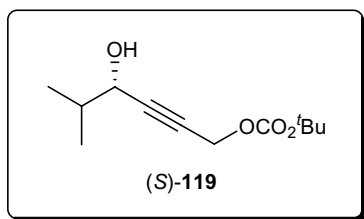


Compost 123: Oli incolor; **IR** (film): 857, 1098, 1160, 1281, 1372, 1744; **R_f** (Hexà/AcOEt 9:1): 0.63; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.50 (9H, s, C(CH₃)₃), 2.50 (1H, t, *J* = 2.4 Hz, C≡CH), 4.66 (2H, t, *J* = 2.4 Hz, CH₂OCO₂tBu); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ 27.7, 54.3, 75.2, 81.7, 83.0, 152.7.

5.1.1.12. Addició estereoselectiva de **123** a l'isobutiraldehid.

A una mescla homogènia de 0.912 g (2.46 mmol) de Zn(OTf)₂ prèviament assecat a la línia de buit escalfant amb la pistola i 0.502 g (2.69 mmol) de (-)-*N*-metilefedrina en 3.50 mL de toluè anh. s'addicionà sota atmosfera de nitrogen 377 μL (2.69 mmol) de trietilamina. S'agità 2 h i s'observà la formació de dues fases. Tot seguit s'addicionà via cànula una dissolució de 0.350 g (2.24 mmol) de **123** en 0.5 mL de toluè anh. i 10 min després s'addicionà 249 μL (2.69 mmol) d'isobutiraldehid. Al cap de 4 h s'aturà la reacció per addició de NH₄Cl sat. i CH₂Cl₂. Se separaren les fases i la fase aquosa s'extragué amb CH₂Cl₂ tres cops, s'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb

MgSO₄ anh. i s'eliminaren els dissolvents al buit. Es purificà el cru resultant per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 8:2) tot obtenint 0.442 g (1.94 mmol, 86%) del carbonat de *tert*-butil i de (*S*)-4-hidroxi-5-metil-2-hexinil, (*S*)-**119**.

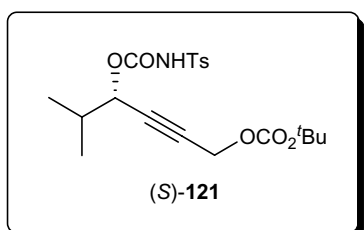


Compost (*S*)-119: Oli incolor; **IR** (film): 1277, 1370, 1459, 1748, 2967, 3469; **R_f** (Hexà/AcOEt 85:15): 0.18; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.98 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, CH(CH₃)₂), 1.00 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, CH(CH₃)), 1.49 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.78 (1H, bs, OH), 1.87 (1H, m, CH(CH₃)₂), 4.21 (1H, dt, *J* = 5.6, 1.7 Hz, CHOH), 4.71 (2H, d, *J* = 1.7 Hz, CH₂O^tBu); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75.4 MHz): δ 17.4, 18.0, 27.7, 34.3, 54.7, 67.8, 79.4, 82.9, 86.9, 152.8; **[α]_D** = +1.31 (c = 1.05, CHCl₃).

Una mostra de (*S*)-**119** s'analitzà per cromatografia HPLC quiral emprant una columna *Chiralcel OD-H column* i hexà/isopropanol 9:1; i mostrà una puresa enantiomèrica del 96%, per comparació amb un patró racèmic (±)-**119** preparat anteriorment.

5.1.1.13. Protecció de (*S*)-**119** amb isocianat de tosil.

A una dissolució de 0.180 g (0.79 mmol) de (*S*)-**119** en 5 mL de THF anh. s'addicionà sota atmosfera de nitrogen i a 0 °C 122 μL (0.87 mmol) de trietilamina i 133 μL (0.87 mmol) d'isocianat de tosil. Al cap de 4 h s'addicionà NH₄Cl sat., se separaren les fases i la fase aquosa resultant s'extragué amb CH₂Cl₂ tres cops. A continuació s'ajuntaren els extractes orgànics i s'assecaren amb MgSO₄ anh. S'eliminà el dissolvent al buit i el cru resultant es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 7:3) tot obtenint-se 0.325 g (0.79 mmol, 100%) del carbonat de *tert*-butil i de (*S*)-5-metil-4-tosilaminocarboniloxi-2-hexinil, (*S*)-**121**.

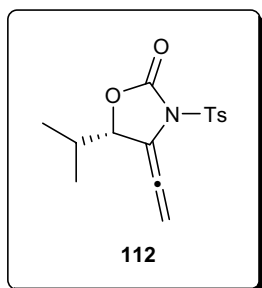


Compost (*S*)-121: Oli incolor; **IR** (film): 1091, 1122, 1257, 1279, 1370, 1445, 1748, 3241; **R_f** (Hexà/AcOEt 7:3): 0.27; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.92 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH(CH₃)₂), 0.95 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH(CH₃)₂), 1.49 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.98 (1H, m, CH(CH₃)₂), 2.45 (3H, s, ArCH₃), 4.64 (2H, d, *J* = 1.6 Hz, CH₂OCO^tBu), 5.16 (1H, dt, *J* = 5.6, 1.6 Hz, CHOCONHTs), 7.35 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, ArH), 7.93 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ 17.2, 17.9, 21.7, 27.7, 32.3, 54.4, 71.7, 81.2, 81.8, 83.0, 128.4, 129.6, 135.3, 145.2, 149.4, 152.6; **[α]_D**: +51.5 (c = 1.07, CHCl₃).

5.1.1.14. Obtenció de (*S*)-**112**.

A una dissolució de 0.285 g (0.69 mmol) de (*S*)-**121** i 3.6 mg (0.0035 mmol) de Pd₂(dba)₃CHCl₃ en 5 mL de THF anh., en un matràs de dues boques proveït d'un

refrigerant, s'addicionà sota atmosfera de nitrogen 10 μL (0.069 mmol) de trietilamina i s'agità 12 h a 60 $^{\circ}\text{C}$. A continuació s'eliminà el dissolvent al buit i es purificà el cru de reacció per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 8:2) tot obtenint 0.108 g (0.35 mmol, 51%) del producte desitjat (*R*)-5-isopropil-*N*-tosil-4-vinilidenoxazolidin-2-ona, (*S*)-**112** i 0.017 g (0.04 mmol, 6%) del subproducte (*S*)-**122**.



Compost 112: Sòlid blanc; **P_f**: 69-70 $^{\circ}\text{C}$; **IR** (KBr): 1179, 1794, 2362, 2325, 2935, 2970; **R_f** (Hexà/AcOEt 8:2): 0.48; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.83 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH(CH₃)₂), 0.98 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, CH(CH₃)₂), 1.91 (1H, m, CH(CH₃)₂), 2.46 (3H, s, ArCH₃), 4.82 (1H, q, $J = 4.0$ Hz, CHO), 5.70 (2H, d, $J = 4.0$ Hz, =CH₂), 7.35 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, ArH), 7.93 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ 15.2, 17.6, 21.7, 32.6, 80.0, 92.3, 106.7, 128.2, 129.8, 134.2, 146.0, 150.1, 193.1; **[α]_D**: -74.0 ($c = 3.57$, CHCl₃).

5.2. AGENT HIDROBORANT.

5.2.1. Obtenció del dicitclohexilborà.

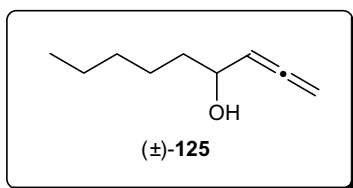
Es preparà en un matràs ben sec i proveït d'una clau Schlenck, una solució de 2.38 mL (23.23 mmol) de ciclohexè en 10 mL d'Et₂O anh. i s'addicionà durant 30 min i a 0 $^{\circ}\text{C}$, 1.13 mL (11.33 mmol) de BH₃:SMe₂ 10 M. En acabat es deixà reposar 2 h a 0 $^{\circ}\text{C}$ i a continuació s'eliminà la solució sobrenedant mitjançant xeringa tractant de no arrossegar el sòlid blanc. Es feren dos rentats més amb 5 mL d'Et₂O anh. i tot seguit s'eliminaren les restes de dissolvents a la línia de buit. D'aquesta manera s'obtingueren 1.957 g (10.99 mmol, 97%) de dicitclohexilborà que es guardà sota atmosfera de nitrogen.

5.3. HIDROBORACIÓ D'AL·LENS SENZILLS.

5.3.1 Hidroboració de l'al·lè (\pm)-124.

5.3.1.1. Obtenció de (\pm)-1,2-nonadien-4-ol, (\pm)-125.

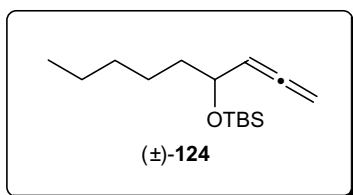
A una solució de 0.682 g (21.60 mmol) de paraformaldehid i 0.653 g (4.46 mmol) de CuBr (I) en 18 mL de dioxà, s'addicionà 2.28 mL (16.20 mmol) de DIPA sota atmosfera de nitrogen i 2.00 mL (13.50 mmol) d'1-octin-3-ol. Tot seguit s'escalfà a reflux durant 2 h i en acabat s'eliminà el dissolvent al buit. A continuació es purificà el cru de reacció per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 9:1) tot obtenint 1.099 g (7.84 mmol, 58%) de (\pm)-**125**.



Compost (±)-125: Oli incolor; R_f (Hexà/AcOEt 9:1): 0.20; **RMN de 1H** ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.89 (3H, t, $J = 6.8$ Hz, CH_3CH_2), 1.26-1.60 (8H, m, $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2$), 1.66 (1H, bs, $CHOH$), 4.17 (1H, m, $CHOH$), 4.81-4.89 (2H, m, $CH=C=CH_2$), 5.24 (1H, q, $J = 6.4$ Hz, $CH=C=CH_2$); **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 101 MHz): δ 14.0, 22.6, 25.0, 31.7, 37.4, 69.7, 77.4, 94.9, 207.0.

5.3.1.2. Obtenció de (±)-4-*tert*-butildimetilsililoxi-1,2-nonadiè, (±)-124.

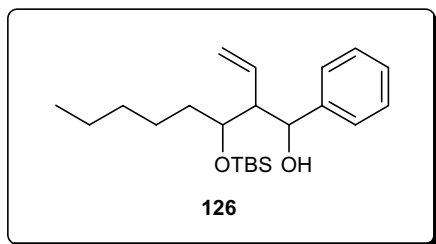
A una solució de 1.004 g (7.16 mmol) de (±)-125 i 2.954 g (42.96 mmol) d'imidazole s'addicionà via cànula i sota atmosfera de nitrogen una solució de 4.450 g (28.64 mmol) de clorur de *tert*-butildimetilsilil en 5 mL de THF anh. A cap de 14 h s'aturà la reacció addicionant NH_4Cl sat. i CH_2Cl_2 . Se separaren les fases i la fase aquosa s'extragué tres cops amb més CH_2Cl_2 . S'ajuntaren els extractes orgànics i la fase orgànica resultant s'assecà amb $MgSO_4$ anh. A continuació s'eliminaren els dissolvents al buit i es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà). S'obtingué d'aquesta manera 1.630 g (6.41 mmol, 90%) del producte desitjat, (±)-124.



Compost (±)-124: Oli incolor; **IR** (film): 776, 839, 1959, 2860, 2931; R_f (Hexà): 0.45; **RMN de 1H** ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.06 (6H, s, $Si(CH_3)_2$), 0.89 (9H, s, $C(CH_3)_3$), 0.89-0.90 (3H, m, CH_3CH_2), 1.23-1.59 (8H, m, $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2$), 4.14 (1H, m, $CHOTBS$), 4.68-4.77 (2H, m, $CH=C=CH_2$), 5.10 (1H, q, $J = 6.8$ Hz, $CH=C=CH_2$); **RMN de ^{13}C** ($CDCl_3$, 101 MHz): δ -4.9, -4.3, 14.0, 18.2, 22.6, 25.1, 25.9, 31.7, 38.6, 71.6, 75.8, 95.0, 207.3.

5.3.1.3. Addició de (±)-124 a benzaldehyd en 4 h.

S'addicionà via cànula una solució de 0.302 g (1.19 mmol) de l'al·lè (±)-124 en 0.5 mL d' Et_2O anh. sobre una suspensió de 0.212 g (1.19 mmol) de diciclohexilborà en 1 mL d' Et_2O anh. a 0 °C i sota atmosfera inert. Al cap de 10 min es deixà pujar la temperatura a t.a. i s'agità durant 1 h, observant-se la formació d'una dissolució homogènia. Tot seguit es refredà a -78 °C i s'addicionà via cànula una solució de 122 μL (1.19 mmol) de benzaldehyd dissolt en 0.5 mL d' Et_2O anh. S'agità a aquesta temperatura durant 4 h i s'addicionà lentament 0.5 mL de $NaOH$ 3 N i 0.5 mL de H_2O_2 . Es deixà en agitació durant la nit i se separaren les fases, extraient la fase aquosa tres cops amb Et_2O . S'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb $MgSO_4$ anh. i s'eliminaren els dissolvents al buit tot purificant el cru de reacció per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 95:5) obtenint 0.195 g (0.54 mmol, 45%) de 3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-fenil-2-vinil-1-octanol, 126, recuperant-se 0.153 g (0.60 mmol, 51%) de 124.



Compost 126: Oli incolor; **IR** (film): 773, 836, 1079, 1256, 1472, 2931, 3479; **R_f** (Hexà/AcOEt 95:5): 0.48; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.06 (3H, s, Si(CH₃)₂), 0.07 (3H, s, Si(CH₃)₂), 0.84 (3H, t, *J* = 7.0 Hz, CH₃CH₂), 0.94 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.02-1.57 (8H, m, CH₃(CH₂)₄), 2.35 (1H, ddd, *J* = 9.8, 5.8, 2.0 Hz, CHCH=CH₂), 3.70 (1H, ddd, *J* = 10.0, 4.4, 2.0 Hz,

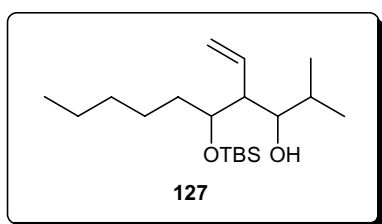
CHOTBS), 4.83 (1H, d, *J* = 5.8 Hz, CHOH), 4.98 (1H, dd, *J* = 17.6, 2.0 Hz, CH₂=CH), 5.27 (1H, dd, *J* = 9.8, 2.0 Hz, CH₂=CH), 6.02 (1H, dt, *J* = 17.6, 9.8 Hz, CH=CH₂), 7.23-7.35 (5H, m, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ -4.6, -3.4, 14.0, 18.1, 22.5, 24.8, 26.0, 31.7, 35.7, 55.4, 74.7, 75.3, 120.4, 126.9, 127.4, 128.1, 133.4, 142.6.

5.3.1.4. Addició de (±)-**124** a benzaldehid en 6 h.

Es duagué a terme la reacció tal i com s'indica en l'apartat anterior però durant 6 h i emprant les següents quantitats de reactius: 0.277 g (1.09 mmol) de (±)-**124**, 0.194 g (1.09 mmol) de dicitclohexilborà i 112 μL (1.09 mmol) de benzaldehid. S'obtingué després de la purificació: 0.181 g (0.50 mmol, 46%) de **126**.

5.3.1.5. Addició de (±)-**124** a l'isobutiraldehid.

S'efectuà la reacció tal i com s'indica en l'apartat 5.3.1.3. però emprant 0.109 g (0.43 mmol) de (±)-**124**, 0.090 g (0.51 mmol) de dicitclohexilborà i 47 μL (0.51 mmol) d'isobutiraldehid. En aquesta ocasió s'agità durant 5 h i s'aturà la reacció amb 0.5 mL de NaOH 3 N i 0.5 mL d'H₂O₂. Se separaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb CH₂Cl₂ 5 cops, s'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb MgSO₄ anh. i s'eliminà el dissolvent al buit. A continuació, es purificà el cru resultant per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 95:5) tot obtenint 0.089 g (0.27 mmol, 63%) de 5-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-metil-4-vinil-3-decanol, **127**.

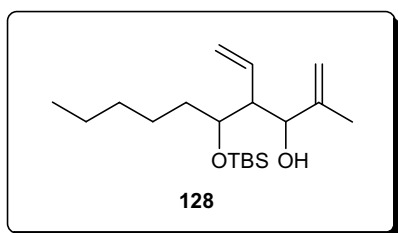


Compost 127: Oli incolor; **IR** (film): 774, 836, 1003, 1061, 1257, 1472, 2958, 3518; **R_f** (Hexà/AcOEt 95:5): 0.44; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.08 (3H, s, Si(CH₃)₂), 0.09 (3H, s, Si(CH₃)₂), 0.89 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.86-0.95 (9H, m, CH(CH₃)₃ i CH₃CH₂), 1.15-1.80 (9H, m, CH₃(CH₂)₄ i CH(CH₃)₂), 2.24 (1H, ddd, *J* = 10.2, 4.4, 2.6 Hz, CHCH=CH₂), 3.41 (1H, dd, *J* = 6.6, 4.4, Hz,

CHOH), 3.84 (1H, ddd, *J* = 9.6, 4.4, 2.6 Hz, CHOTBS), 5.10 (1H, dd, *J* = 17.2, 2.2 Hz, CH₂=CH), 5.27 (1H, dd, *J* = 10.2, 2.2 Hz, CH₂=CH), 5.94 (1H, dt, *J* = 17.2, 10.2 Hz, CH=CH₂); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ -4.6, -3.6, 14.0, 17.2, 18.0, 19.6, 22.6, 24.9, 25.9, 30.4, 31.9, 35.6, 49.9, 75.7, 78.1, 119.1, 134.3.

5.3.1.6. Addició de (\pm)-**124** a la metacroleïna.

S'efectuà la reacció tal i com s'indica en l'apartat 5.3.1.3. però emprant 0.158 g (0.62 mmol) de (\pm)-**124**, 0.132 g (0.74 mmol) de dicitclohexilborà i 64 μ L (0.74 mmol) de metacroleïna. Després de 5 h de reacció, s'aturà amb 0.5 mL de NaOH 3 N i 0.5 mL d' H_2O_2 . Se separaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb CH_2Cl_2 5 cops, s'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb MgSO_4 anh. i es purificà el cru resultant per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 95:5) tot obtenint 0.101 g (0.31 mmol, 50%) del 5-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-metil-4-vinil-1-decen-3-ol, **128**.



Compost 128: Oli incolor; **IR** (film): 837, 1084, 1256, 2860, 2931, 3444; **R_f** (Hexà/AcOEt 95:5): 0.23; **RMN de ¹H** (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.07 (6H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.88 (3H, t, $J = 6.8$ Hz, CH_3CH_2), 0.90 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.10-1.87 (8H, m, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4$), 1.70 (3H, s, $=\text{C}(\text{CH}_3)$), 2.22 (1H, ddd, $J = 10.0, 6.0, 2.0$ Hz, $\text{CHCH}=\text{CH}_2$), 3.76 (1H, ddd, $J = 9.6, 4.4, 2.0$ Hz, CHOTBS), 4.19 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, CHOH), 4.95 (1H, m, $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)$), 5.02 (1H, m, $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)$), 5.11 (1H, dd, $J = 17.2, 2.0$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.29 (1H, dd, $J = 10.0, 2.0$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.92 (1H, dt, $J = 17.2, 10.0$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$); **RMN de ¹³C** (CDCl_3 , 101 MHz): δ -4.5, -3.5, 14.0, 17.8, 18.1, 22.5, 24.9, 26.0, 31.9, 35.7, 51.1, 74.3, 76.2, 113.3, 119.8, 134.0, 144.8.

5.3.1.7. Formació de dicitclohexilborà seguida d'addició de (\pm)-**124** a l'isobutiraldehid.

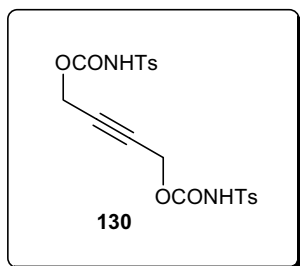
A una solució de 369 μ L (3.60 mmol) en 2 mL d' Et_2O anh. sota atmosfera de nitrogen s'addicionà durant 30 min i a 0 °C, 180 μ L (1.80 mmol) de $\text{BH}_3:\text{SMe}_2$ 10 M. A continuació es deixà reposar 2 h a aquesta temperatura. S'eliminà el dissolvent via xeringa, i es feren dos rentats amb 2 mL d' Et_2O anh. A continuació s'eliminà totalment el dissolvent al buit obtenint-se 0.350 g d'un oli incolor.

Es preparà a 0 °C i sota atmosfera de nitrogen una solució de l'oli anterior en 2 mL d' Et_2O anh. A continuació s'addicionà via cànula una solució de 0.267 g (1.05 mmol) de (\pm)-**124** en 1 mL d' Et_2O anh. i s'agità 10 min a 0 °C i 1 hora a temperatura ambient. En acabat s'addicionà via cànula una solució de 117 μ L (1.26 mmol) d'isobutiraldehid a -78 °C i s'agità 4 h. En aturar la reacció de la manera habitual no s'observà al cru de reacció la presència del producte desitjat, **128**.

5.3.2. Hidroboració de l'al·lè **129**.5.3.2.1. Obtenció del dicarbamat del 2-butin-1,4-diol, **130**.⁶⁷

S'addicionà sota atmosfera de nitrogen 3.54 mL (25.27 mmol) de trietilamina anh. i 3.85 mL (25.28 mmol) d'isocianat de tosil, sobre una solució refredada a 0 °C de 1.000

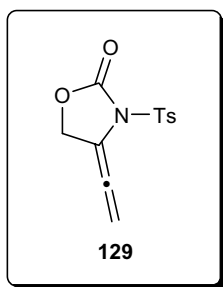
g (11.50 mmol) de 2-butin-1,4-diol en 20 mL de THF anh. S'agità durant una nit a temperatura ambient i s'afegí HCl 2 N i CH₂Cl₂ fins a aconseguir solubilitzar tot el sòlid blanc. Se separaren les fases i la fase aquosa s'extragué tres cops amb CH₂Cl₂. S'ajuntaren els extractes orgànics resultants i es feu un rentat amb NaCl sat., s'assecà amb MgSO₄ anh. i s'eliminaren els dissolvents al buit. Es dissolgué en la mínima quantitat de THF i es feu precipitar amb hexà. El sòlid obtingut es filtrà al buit i s'obtingueren 5.471 g (11.39, 99%) de dicarbamat del 2-butin-1,4-diol, **130**.



Compost 130: Sòlid blanc; P_f: 153-155 °C; IR (film): 861, 1090, 1158, 1210, 1351, 1457, 1758, 3234; R_f (Hexà/AcOEt 1:1): 0.20; RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.44 (6H, s, ArCH₃), 4.63 (4H, s, CH₂O), 7.33 (4H, d, J = 8.2 Hz, ArH), 7.88 (4H, d, J = 8.2 Hz, ArH); RMN de ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ 21.4, 53.4, 80.5, 128.0, 129.4, 135.6, 144.7, 150.5.

5.3.2.2. Obtenció de 3-(*p*-toluensulfonil)-4-vinilidenoxazolidin-2-ona, **129**.⁶⁷

A una dissolució de 2.000 g (4.16 mmol) de **130** i 0.0216 g (0.0208 mmol) de Pd₂(dba)₃CHCl₃ en 40 mL de THF anh. i sota atmosfera de nitrogen s'addicionà 58 μL (0.41 mmol) de trietilamina anh. S'agità durant una nit i es filtrà el cru amb Celite[®], tot rentant amb AcOEt. A continuació s'eliminà el dissolvent al buit i es purificà el cru per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 9:1) obtenint d'aquesta manera 0.778 g (2.93 mmol, 71%) de **129**.



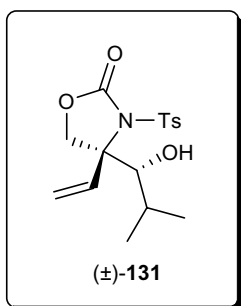
Compost 129: Sòlid blanc; P_f: 101-103 °C, [lit.⁶⁷ P_f: 102-103 °C]; IR (KBr): 650, 1150, 1160, 1180, 1230, 1290, 1370, 1385, 1805; R_f (Hexà/AcOEt 7:3): 0.32; RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.46 (3H, s, ArCH₃), 4.83 (2H, t, J = 4.8 Hz, CH₂O), 5.70 (2H, t, J = 4.8 Hz, =CH₂), 7.37 (2H, d, J = 8.4 Hz, ArH), 7.94 (2H, d, J = 8.4 Hz, ArH); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75.4 MHz): δ 21.7, 63.8, 92.6, 103.8, 128.3, 129.9, 134.0, 146.1, 150.3, 191.9.

5.3.2.3. Addició de **129** a l'isobutiraldehid, en Et₂O.

S'addicionà via xeringa una suspensió de 0.279 g (1.05 mmol) en 5 mL d'Et₂O anh., prèviament sotmesa a un bany d'ultrasons, a una suspensió de 0.267 g (1.50 mmol) de dicitclohexilborà en 2 mL d'Et₂O anh. a 0 °C. S'agità 10 min a aquesta temperatura i es deixà assolir t.a. Després d'1 h, s'addicionà via cànula una dissolució de 117 μL (1.26 mmol) d'isobutiraldehid en 1 mL de THF anh. a -78 °C. S'agità 30 min a aquesta temperatura i tota la nit a temperatura ambient. L'endemà, s'observà per CCF una mescla molt complexa de compostos i es decidí descartar la reacció.

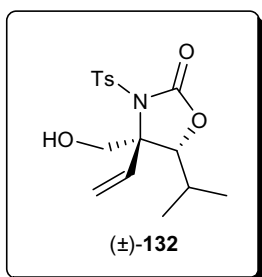
5.3.2.4. Addició de **129** a l'isobutiraldehid, en THF.

A una suspensió refredada a 0 °C de 0.188 g (1.06 mmol) de dicitclohexilborà en 1 mL de THF anh. s'addicionà sota atmosfera de nitrogen i via cànula una solució de 0.202 g (0.76 mmol) de **129** en 1 mL de THF anh. S'agità 10 min a 0 °C i 1 h a temperatura ambient. A continuació s'addicionà a -78 °C una solució de 84 µL (0.91 mmol) d'isobutiraldehid en 1 mL de THF anh. Al cap de 4 h s'afegí 0.5 mL de NaOH 3 N i 0.5 mL de H₂O₂. S'agità durant una nit a temperatura ambient i s'afegí CH₂Cl₂ i H₂O. Se separaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb CH₂Cl₂ tres cops. La fase orgànica resultant s'assecà amb MgSO₄ anh. i s'eliminà el dissolvent al buit. Es purificà el cru per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 1:1) obtenint-se a nivell de traces de (±)-4-(1'-hidroxi-2'-metilpropil)-*N*-tosil-4-viniloxazolidin-2-ona, (±)-**131**, (0.010 g, 0.029 mmol, 4%) i (±)-4-(hidroximetil)-5-isopropil-*N*-tosil-4-viniloxazolidin-2-ona, (±)-**132** (0.008 g, 0.024 mmol, 3%).



Compost (±)-131: Oli incolor; **IR** (film): 667, 1088, 1172, 1228, 1256, 1363, 1775, 2928, 2965, 3550; **R_f** (Hexà/AcOEt 7:3): 0.39; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.84 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH₃), 1.05 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, CH₃), 1.84 (1H, m, CH(CH₃)₂), 2.43 (3H, s, ArCH₃), 4.33 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, CHO), 4.56 (1H, d, *J* = 4.0 Hz, CHOH), 4.61 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, CHO), 5.47 (1H, d, *J* = 17.8 Hz, =CH₂), 5.49 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, =CH₂), 6.42 (1H, dd, *J* = 17.8, 11.0 Hz, =CH), 7.32 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, ArH), 7.93 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ 16.6, 21.8, 29.4, 66.5, 73.6,

75.6, 118.4, 129.1, 129.4, 135.2, 135.4, 145.4, 152.3; **HRMS** (+FAB): calculat per a C₁₆H₂₂NO₅S (M⁺ + 1) 340.1219, trobat 340.1228.



Compost (±)-132: Oli incolor; **IR** (film): 555, 572, 668, 1089, 1171, 1238, 1279, 1362, 1772, 2926, 2964, 3540; **R_f** (Hexà/AcOEt 7:3): 0.25; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.90 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, CH₃), 1.05 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, CH₃), 2.33 (1H, m, CH(CH₃)₂), 2.45 (3H, s, ArCH₃), 3.91 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, CHO), 4.13 (1H, d, *J* = 12.6 Hz, CH₂OH), 4.49 (1H, d, *J* = 12.6 Hz, CH₂OH), 5.39 (1H, d, *J* = 17.8 Hz, =CH₂), 5.52 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, =CH₂), 5.99 (1H, dd, *J* = 17.8, 11.0 Hz, =CH), 7.34 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, ArH), 7.95 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ 19.6, 21.7, 29.7, 62.5, 71.7, 88.6, 119.0, 129.0, 129.5, 135.2, 136.0, 145.5, 152.4; **HRMS** (+FAB): calculat per a C₁₆H₂₂NO₅S (M⁺ + 1) 340.1219, trobat 340.1217.

5.3.2.5. Addició de **129** a l'isobutiraldehid, en CH₂Cl₂.

Es feu la reacció tal i com s'indica en l'apartat anterior però en CH₂Cl₂ emprant les següents quantitats de reactius: 0.204 g (0.77 mmol) de **129**, 0.192 g (1.08 mmol) de

diciclohexilborà, 88 μL (0.95 mmol) d'isobutiraldehid. Al cap de 4 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ s'addicionà 0.5 mL de NaOH 3 N i 0.5 mL d' H_2O_2 i s'agità la mescla a t.a. durant la nit. Es purificà de la mateixa manera tot obtenint els mateixos resultats que en l'apartat anterior.

5.3.2.6. Addició de **129** a l'isobutiraldehid, aturant amb trietanolamina.

A una suspensió de 0.116 g (0.65 mmol) de diciclohexilborà en 0.5 mL de CH_2Cl_2 anh. s'addicionà sota atmosfera de nitrogen i via cànula una solució de 0.122 g (0.46 mmol) de **129** en 1 mL de CH_2Cl_2 anh. a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mescla s'agità 10 min a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ i 1 h a t.a. A continuació s'addicionà a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ una solució de 60 μL (0.65 mmol) d'isobutiraldehid en 1 mL de CH_2Cl_2 anh. La solució es mantingué en agitació 2.5 h a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ i s'afegí via cànula una solució de 154 μL (1.15 mmol) de trietanolamina en 2 mL de CH_2Cl_2 . S'agità 1 h a temperatura ambient i s'eliminà el dissolvent al buit. Es purificà el cru obtingut per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 8:2) obtenint-se 0.059 g (0.17 mmol, 38%) del producte desitjat (\pm)-**131**.

5.3.2.7. Addició de **129** a l'isobutiraldehid, 5 h a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Es dugué a terme la reacció de la mateixa manera que en l'apartat anterior però emprant les següents quantitats de reactius: 0.083 g (0.47 mmol) de diciclohexilborà, 0.084 g (0.32 mmol) de **129** i 59 μL (0.64 mmol) d'isobutiraldehid. Després de 5 h de reacció a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ s'aturà amb 107 μL (0.80 mmol) de trietanolamina, es mantingué 1 h en agitació a t.a. i s'eliminà el dissolvent al buit. A continuació es purificà el cru de reacció per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 8:2) tot obtenint 0.046 g (0.14 mmol, 43%) de l'adducte (\pm)-**131**.

5.3.2.8. Addició de **129** a l'isobutiraldehid, 4 h a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Es dugué a terme la reacció de la mateixa manera que en l'apartat 5.3.2.6. però emprant les següents quantitats de reactius: 0.116 g (0.65 mmol) de diciclohexilborà, 0.122 g (0.46 mmol) de **129** i 85 μL (0.92 mmol) d'isobutiraldehid. Després de 4 h de reacció a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ s'aturà amb 154 μL (1.15 mmol) de trietanolamina. Es mantingué 1 h en agitació a t.a. i s'eliminà el dissolvent al buit. A continuació es purificà el cru de reacció per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 8:2) tot obtenint 0.076 g (0.22 mmol, 49%) de l'adducte (\pm)-**131**.

5.3.2.9. Addició de **129** a l'isobutiraldehid, 20 h a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Es dugué a terme la reacció de la mateixa manera que en l'apartat 5.3.2.6. però emprant les següents quantitats de reactius: 0.130 g (0.73 mmol) de diciclohexilborà, 0.138 g

(0.52 mmol) de **129** i 96 μL (1.04 mmol) d'isobutiraldehid. Després de 20 h de reacció a 0 °C s'aturà amb 174 μL (1.30 mmol) de trietanolamina, s'eliminà el dissolvent al buit i es purificà el cru de reacció per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 8:2) tot obtenint 0.102 g (0.30 mmol, 58%) de l'adducte (\pm)-**131** i 0.007 g (0.02 mmol, 4%) de l'isòmer (\pm)-**132**.

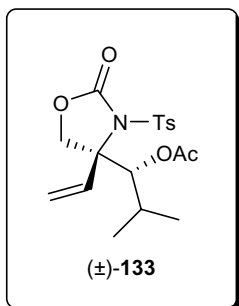
5.3.2.10. Addició de **129** a l'isobutiraldehid, 20 h a 0 °C en THF.

Es feu la reacció tal i com s'indica en l'apartat 5.3.2.4. però emprant les següents quantitats de reactius: 0.109 g (0.62 mmol) de diciclohexilborà, 0.117 g (0.44 mmol) de **129** i 82 μL (0.88 mmol) d'isobutiraldehid. Al cap de 20 h s'aturà la reacció addicionant via cànula una solució de 147 μL (1.10 mmol) de trietanolamina en THF. Després d'1 h en agitació a t.a. s'eliminà el dissolvent al buit i es purificà el cru de reacció per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 8:2) tot obtenint: 0.075 g (0.22 mmol, 50%) de producte d'addició (\pm)-**131** i 0.006 g (0.02 mmol, 4%) de l'isòmer (\pm)-**132**.

5.3.3. Determinació de l'estereoquímica de l'adducte.

5.3.3.1. Acetilació de (\pm)-**131**.

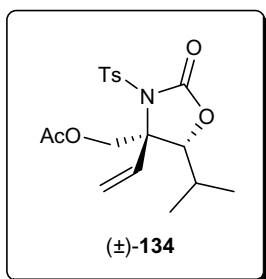
Sota atmosfera de nitrogen s'addicionà a una solució de 3.8 mg (0.0118 mmol) de (\pm)-**131** i un cristall de 4-DMAP en 0.5 mL de CH_2Cl_2 anh. una gota d'anhídrid acètic i una gota de piridina. S'agità 4 h a temperatura ambient i s'afegí 0.5 mL de HCl 2 M. Se separaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb CH_2Cl_2 varies vegades. S'ajuntaren els extractes orgànics i la fase orgànica resultant s'assecà amb MgSO_4 anh. S'eliminaren els dissolvents al buit i es filtrà el cru de reacció amb hexà/AcOEt 7:3 a través d'una pipeta Pasteur que contenia una mica de gel de sílice, tot obtenint 4.5 mg (0.0118 mmol, 100%) del producte acetilat (\pm)-**133**.



Compost (\pm)-133: Oli incolor; R_f (Hexà/AcOEt 7:3): 0.39; **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.85 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH_3), 1.07 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH_3), 1.88 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.06 (3H, s, COCH_3), 2.42 (3H, s, ArCH_3), 4.42 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, CH_2O), 4.57 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, CH_2O), 5.50 (1H, d, $J = 17.6$ Hz, $=\text{CH}_2$), 5.62 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, $=\text{CH}_2$), 5.78 (1H, d, $J = 4.0$ Hz, CHOAc), 6.56 (1H, dd, $J = 17.6, 10.8$ Hz, $=\text{CH}$), 7.30 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, ArH), 7.91 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, ArH).

5.3.3.2. Acetilació de (\pm)-**132**.

Es procedí de manera anàloga a l'apartat anterior emprant: 4.9 mg (0.0147 mmol) de (\pm)-**132**, una gota d'anhídrid acètic, una gota de piridina i un cristall de 4-DMAP. En aturar la reacció s'obtingueren 3.7 mg (0.0097 mmol, 66%) del compost acetilat **134**.



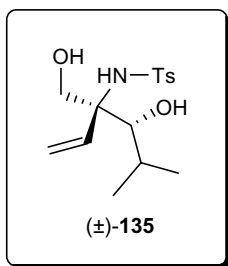
Compost (\pm)-134: Oli incolor; R_f (Hexà/AcOEt 7:3): 0.31; **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.89 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, CH_3), 1.05 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, CH_3), 1.79 (3H, s, COCH_3), 1.95 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.44 (3H, s, ArCH_3), 3.94 (1H, d, $J = 10.4$ Hz, CHO), 4.44 (1H, d, $J = 12.4$ Hz, CH_2OAc), 4.84 (1H, d, $J = 12.4$ Hz, CH_2Ac), 5.43 (1H, d, $J = 18.0$ Hz, $=\text{CH}_2$), 5.55 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, $=\text{CH}_2$), 6.04 (1H, dd, $J = 18.0, 11.2$ Hz, $=\text{CH}$), 7.32 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.94 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, ArH).

5.3.3.3. Isomerització de (\pm)-**131** en (\pm)-**132**, sistema bifàsic $\text{NaHCO}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ i NaOH 0.1 N.

Es preparà un sistema bifàsic consistent en 0.0075 g (0.0221 mmol) de (\pm)-**131** en 332 μL (0.0332 mmol) de NaHCO_3 0.1 M en H_2O i 0.5 mL de CH_2Cl_2 . Com la reacció al cap d'una nit no havia avançat s'addicionà 332 μL (0.0332 mmol) de NaOH 0.1 M. Al cap de 2 h s'addicionà 1 mL de tampó pH = 5, se separaren les fases i s'extragué la fase aquosa 10 cops amb CH_2Cl_2 , s'ajuntaren els extractes orgànics i la fase orgànica resultant s'assecà amb MgSO_4 anh. S'eliminà el dissolvent al buit i es filtrà el cru de reacció amb hexà/AcOEt 8:2 a través d'una pipeta Pasteur que contenia una mica de gel de sílice, tot obtenint 0.0044 g (0.0129 mmol, 59%) de (\pm)-**132**.

5.3.3.4. Transposició de (\pm)-**131** en (\pm)-**132**, sistema bifàsic $\text{NaOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$.

Es preparà un sistema bifàsic consistent en 0.046 g (0.135 mmol) de (\pm)-**131** en 667 μL (0.200 mmol) de NaOH 0.3 M i 0.5 mL de CH_2Cl_2 i s'agità durant la nit a temperatura ambient. S'aturà la reacció amb tampó pH = 5 i se separaren les fases, la fase aquosa resultant s'extragué 10 cops amb CH_2Cl_2 . S'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren i l'eliminà el dissolvent al buit. El cru de reacció es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 8:2) i s'obtingueren 0.016 g (0.047 mmol, 34%) del compost (\pm)-**132** i es recuperaren 0.005 g (0.015 mmol, 12%) de material de partida (\pm)-**131** i 0.015 g (0.048 mmol, 36%) de producte obert 4-metil-2-tosilamino-2-vinil-1,3-pentadiol, (\pm)-**135**.



Compost (±)-135: Oli incolor; **IR** (film): 664, 1093, 1155, 1304, 2925, 2960, 3290, 3360, 3674; **R_f** (Hexà/AcOEt 7:3): 0.15; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.92 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂), 0.96 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂), 1.89 (1H, hd, *J* = 6.9 Hz, 3.0 Hz, CH(CH₃)₂), 2.42 (3H, s, ArCH₃), 2.84 (2H, bs, NH i OH), 3.41 (1H, bs, CHCH(CH₃)₂), 3.98 (1H, d, *J* = 12.3 Hz, CH₂OH), 4.12 (1H, d, *J* = 12.3 Hz, CH₂OH), 5.03 (1H, d, *J* = 17.7 Hz, =CH₂), 5.10 (1H, d, *J* = 11.1 Hz, =CH₂), 5.53 (1H, dd, *J* = 17.7, 11.1 Hz, =CH), 5.72 (1H, bs, OH), 7.28 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, ArH), 7.75 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ 16.9, 21.5, 28.4, 64.3, 65.2, 81.1, 117.7, 127.3, 129.4, 135.8, 139.2, 143.4.

5.3.3.5. Isomerització de (±)-131 en (±)-132, emprant DBU en THF.

S'addicionaren 229 μL (0.015 mmol) d'una solució de DBU 0.066 M en THF anh. a una solució de 0.025 g (0.074 mmol) de (±)-131 en 1 mL de THF anh. sota atmosfera de nitrogen. La solució s'agità durant una nit i es filtrà el cru de reacció amb hexà/AcOEt 8:2 per una pipeta Pasteur que contenia una mica de gel de sílice. S'obtingué d'aquesta manera 0.0174 g (0.051, 70%) del producte (±)-132, i es recuperaren traces de material de partida, (±)-131.

5.3.3.6. Isomerització de (±)-131 en (±)-132, emprant DBU en CH₂Cl₂/toluè 1:1.

S'addicionaren 229 μL (0.015 mmol) d'una solució de DBU 0.066 M en CH₂Cl₂ anh. a una solució de 0.025 g (0.074 mmol) de (±)-131 en 1 mL de CH₂Cl₂ anh. i 1 mL de toluè anh. sota atmosfera de nitrogen. La solució s'agità durant la nit i s'eliminà el dissolvent al buit. A continuació es filtrà el cru de reacció amb hexà/AcOEt 8:2 a través d'una pipeta Pasteur que contenia una mica de gel de sílice. S'obtingué d'aquesta manera 0.019 g (0.056, 76%) del compost (±)-132, i es recuperaren traces de material de partida, (±)-131.

5.3.3.7. Isomerització de (±)-131 en (±)-132, emprant DBU en CH₂Cl₂.

S'addicionaren 229 μL (0.015 mmol) d'una solució de DBU 0.066 M en CH₂Cl₂ anh. a una solució de 0.025 g (0.074 mmol) de (±)-131 en 1 mL de CH₂Cl₂ anh. sota atmosfera de nitrogen. La solució s'agità durant 3 h i s'aturà la reacció amb tampó pH = 5. Se separaren les fases i la fase aquosa s'extragué 10 cops amb CH₂Cl₂. S'ajuntaren els extractes orgànics i s'assecaren amb MgSO₄ anh. S'eliminà el dissolvent al buit i es filtrà el cru de reacció amb hexà/AcOEt 8:2 a través d'una pipeta Pasteur que contenia una mica de gel de sílice. S'obtingué d'aquesta manera 0.021 g (0.062, 85%) de l'isòmer (±)-132, i es recuperaren traces de material de partida, (±)-131.

5.3.4. Estudis mecanístics.

5.3.4.1. Hidroboració a reflux i addició de **129** a l'isobutiraldehid.

A una suspensió refredada a 0 °C de 0.169 g (0.95 mmol) de dicitclohexilborà en 0.5 mL de CH₂Cl₂ anh. s'addicionà sota atmosfera de nitrogen i via cànula una solució de 0.180 g (0.68 mmol) de **129** en 1 mL de CH₂Cl₂ anh. S'agità 10 min a 0 °C i 1 h a reflux. A continuació s'addicionà una solució de 126 µL (1.36 mmol) d'isobutiraldehid en 1 mL de CH₂Cl₂ anh. a -78 °C. Al cap de 5 h a temperatura ambient s'afegí via cànula una solució de 217 µL (1.70 mmol) de trietanolamina en 2 mL de CH₂Cl₂. Després d'1 h d'agitació a temperatura ambient, s'eliminà el dissolvent al buit. Es purificà el cru per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 7:3) obtenint-se 0.037 g (0.013 mmol, 16%) del producte desitjat (±)-**131**.

5.4. ÚS DE L'AL·LÈ AQUIRAL **129** COM A PRECURSOR D'α-HIDROXIMETIL-α-AMINO-β-HIDROXIÀCIDS.

5.4.1. Altres agents d'hidrometal·lació.

5.4.1.1. Intent d'hidroboració amb dietilborà i addició a l'isobutiraldehid en 5 h.

S'addicionà sota atmosfera de nitrogen 100 µL (1.00 mmol) de BH₃:SMe₂ 10 M a 2.00 mL (2.00 mmol) d'una solució de trietilborà 1 M en hexà i s'agità 5 min a temperatura ambient. A continuació s'addicionà 0.53 mL (0.80 mmol) de la solució anterior a una solució refredada a 0 ° que contenia 0.150 g (0.57 mmol) de **129** en 2 mL de CH₂Cl₂ anh. sota atmosfera de nitrogen. Després de 10 min a 0 °C, s'agità 1 h a temperatura ambient i es refredà a -78 °C. Tot seguit, s'addicionà 106 µL (1.14 mmol) d'isobutiraldehid. Al cap de 5 h, s'aturà la reacció per addició d'una solució de 192 µL (1.43 mmol) de trietanolamina en 2 mL de CH₂Cl₂. Es filtrà el cru a través de Celite® i s'eliminarà el dissolvent al buit. L'espectre de RMN de ¹H mostrà l'absència de producte.

5.4.1.2. Intent d'hidroboració amb dietilborà i addició a l'isobutiraldehid en 3 dies.

Es repetí la reacció de l'apartat anterior però es deixà evolucionar durant tres dies. En aturar la reacció de manera anàloga, es comprovà la presència a nivell de traces del producte desitjat (±)-**131** en l'RMN de ¹H.

5.4.1.3. Intent d'hidroboració amb di(4-fenilbutil)borà, i addició a l'isobutiraldehid.

S'addicionà sota atmosfera de nitrogen 57 μL (0.57 mmol) de $\text{BH}_3\text{:SMe}_2$ 10 M a una dissolució de 173 μL (1.14 mmol) de 4-fenil-1-butè en 0.5 mL d' Et_2O anh. a 0 $^\circ\text{C}$, i s'agità 5 min a temperatura ambient. A continuació s'hi addicionà una solució de 0.150 g (0.57 mmol) de **129** en 2 mL de CH_2Cl_2 anh. sota atmosfera de nitrogen. Després de 10 min a 0 $^\circ\text{C}$, la mescla es mantingué en agitació 1 h a temperatura ambient abans de tornar a refredar a -78 $^\circ\text{C}$. Tot seguit, s'addicionà 106 μL (1.14 mmol) d'isobutiraldehid. Al cap de 6 h, s'aturà la reacció per addició d'una solució de 192 μL (1.43 mmol) de trietanolamina en 2 mL de CH_2Cl_2 . Es filtrà el cru a través de Celite[®] i s'eliminarà el dissolvent al buit. A continuació es verificà l'absència de producte per RMN de ^1H .

5.4.1.4. Hidrozirconació i addició a l'isobutiraldehid.

Una solució de 0.100 g (0.38 mmol) de **129** en 1 mL de CH_2Cl_2 anh. s'addicionà via cànula i sota atmosfera de nitrogen sobre una solució de 0.154 g (0.57 mmol) de l'hidroclorur del bis(ciclopentadienil)zircon (IV) a -78 $^\circ\text{C}$. La mescla s'agità 5 min a aquesta temperatura, i 1 h a temperatura ambient. A continuació es refredà a -78 $^\circ\text{C}$ i s'addicionà 35 μL (0.38 mmol) d'isobutiraldehid. S'agità una nit a temperatura ambient i s'aturà la reacció amb NaHCO_3 sat. i AcOEt . Se separaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb AcOEt tres cops. S'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecà amb MgSO_4 anh. i s'eliminaren els dissolvents al buit. El RMN de ^1H del cru no mostrava la presència de producte desitjat, **131**.

5.4.1.5. Hidrozirconació, transmetal·lació amb ZnMe_2 , i addició a l'isobutiraldehid.

Una solució de 0.100 g (0.38 mmol) de **129** en 1 mL de CH_2Cl_2 anh. s'addicionà via cànula i sota atmosfera de nitrogen, sobre una solució de 0.103 g (0.38 mmol) de l'hidroclorur del bis(ciclopentadienil)zircon (IV) a -78 $^\circ\text{C}$. La mescla s'agità 20 min a temperatura ambient i s'eliminà el dissolvent a la línia de buit. Es formà una suspensió groguenca per addició d'1 mL de toluè anh. i a -78 $^\circ\text{C}$ s'addicionaren 190 μL (0.38 mmol) d'una solució de ZnMe_2 2 M en toluè, i 35 μL (0.38 mmol) d'isobutiraldehid. S'agità a continuació 3 h a temperatura ambient i s'aturà la reacció amb NHCO_3 sat. i AcOEt . Se separaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb AcOEt tres cops. S'ajuntaren els extractes orgànics i s'assecaren amb MgSO_4 anh. S'eliminaren els dissolvents al buit, i es purificà per cromatografia en columna tot recuperant 0.038 g (0.14 mmol, 38%) de material de partida **129** i mescles complexes de productes de descomposició de **129**.

5.4.2. Ús d'àcids de Lewis.

5.4.2.1. Addició de **129** a l'isobutiraldehid, amb Sc(OTf)₃.

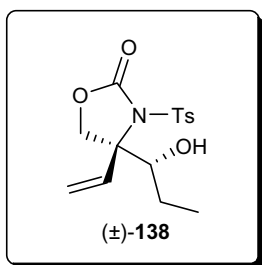
A una suspensió refredada a 0 °C de 0.130 g (0.73 mmol) de diciclohexilborà en 0.5 mL de CH₂Cl₂ anh. s'addicionà sota atmosfera de nitrogen i via cànula una solució de 0.138 g (0.52 mmol) de **129** en 1 mL de CH₂Cl₂ anh. La mescla s'agità 10 min a 0 °C i 1 h a temperatura ambient. A continuació es transferí via cànula el cru anterior sobre una solució de 96 µL (1.04 mmol) d'isobutiraldehid i 0.025 g (0.050 mmol) de triflat d'escandi (III) en 1 mL de CH₂Cl₂ anh. a -78 °C. Al cap de 3 h a 0 °C, s'afegí via cànula una solució de 174 µL (1.30 mmol) de trietanolamina en 1 mL de CH₂Cl₂. S'agità la mescla 1 h a temperatura ambient i s'eliminà el dissolvent al buit. Es purificà el cru per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 8:2) obtenint-se 0.073 g (0.22 mmol, 41%) del producte desitjat (±)-**131**.

5.4.2.2. Addició de **129** a l'isobutiraldehid, amb BF₃·Et₂O.

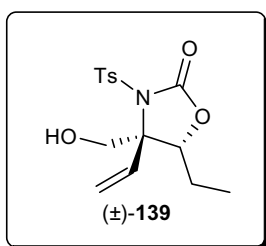
A una suspensió refredada a 0 °C de 0.084 g (0.47 mmol) de diciclohexilborà en 0.5 mL de CH₂Cl₂ anh. s'addicionà sota atmosfera de nitrogen i via cànula una solució de 0.090 g (0.34 mmol) de **129** en 1 mL de CH₂Cl₂ anh. S'agità 10 min a 0 °C i 1 h a temperatura ambient. A continuació es transferí via cànula el cru anterior a -78 °C sobre una solució de 63 µL (0.68 mmol) d'isobutiraldehid i 396 µL (0.03 mmol) de BF₃·Et₂O 0.075 M en CH₂Cl₂ anh., en 1 mL de CH₂Cl₂ anh. Al cap de 3 h a 0 °C s'afegí via cànula una solució de 114 µL (0.85 mmol) de trietanolamina en 1 mL de CH₂Cl₂. S'agità 1 h a temperatura ambient i s'eliminà el dissolvent al buit. Es purificà el cru per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 8:2) obtenint-se 0.078 g (0.23 mmol, 68%) del producte desitjat (±)-**131**.

5.4.2.3. Addició de **129** al propanal, a 0 °C.

A una suspensió de 0.162 g (0.91 mmol) de diciclohexilborà en 0.5 mL de CH₂Cl₂ anh. s'addicionà sota atmosfera de nitrogen i via cànula una solució de 0.172 g (0.65 mmol) de **129** en 1 mL de CH₂Cl₂ anh. a 0 °C. Després d'agitar 10 min a 0 °C i 1 h a temperatura ambient, sobre la mescla s'addicionà una solució de 97 µL (1.30 mmol) de propanal en 1 mL de CH₂Cl₂ anh. a -78 °C. Al cap de 3 h a 0 °C s'afegí via cànula una solució de 219 µL (1.63 mmol) de trietanolamina en 2 mL de CH₂Cl₂. S'agità 1 h a temperatura ambient i s'eliminà el dissolvent al buit. Es purificà el cru per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 8:2) obtenint-se 0.148 g (0.45 mmol, 70%) de 4-(1'-hidroxipropil)-*N*-tosil-4-viniloxazolidin-2-ona, (±)-**138**, i traces de l'isòmer 5-etil-4-(hidroximetil)-4-viniloxazolidin-2-ona, (±)-**139**: 0.009 g (0.028 mmol, 4%).



Compost (±)-138: Sòlid blanc; **P_f**: 117-119 °C; **IR** (film): 1088, 1165, 1254, 1356, 1598, 1777, 3543; **R_f** (Hexà/AcOEt 7:3): 0.20; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.08 (3H, t, *J* = 7.0 Hz, CH₃), 1.18 (1H, m, CH₂), 1.50 (1H, dqd, *J* = 13.7, 7.0, 2.0 Hz, CH₂), 2.43 (3H, s, ArCH₃), 2.62 (1H, bs, OH), 4.23 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, CHO), 4.42 (1H, dd, *J* = 10.4, 2.0 Hz, CHOH), 4.46 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, CHO), 5.43 (1H, d, *J* = 17.8 Hz, =CH₂), 5.49 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, =CH₂), 6.27 (1H, dd, *J* = 17.8, 11.0 Hz, =CH), 7.32 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, ArH), 7.95 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ 11.3, 24.0, 21.9, 67.2, 72.3, 74.1, 119.5, 129.4, 129.7, 135.2 (x2), 145.8, 152.8; **HRMS** (+FAB): calculat per a C₁₅H₂₀NO₅S (M⁺ + 1) 326.1062, trobat 326.1075.



Compost (±)-139: Oli incolor; **IR** (film): 1088, 1173, 1364, 1598, 1779, 3544; **R_f** (Hexà/AcOEt 7:3): 0.15; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.06 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, CH₃), 1.71 (1H, dqd, *J* = 14.8, 7.2, 2.6 Hz, CH₂), 1.95 (1H, m, CH₂), 2.45 (3H, s, ArCH₃), 4.04 (1H, d, *J* = 12.8 Hz, CHOH), 4.15 (1H, dd, *J* = 10.6, 2.6 Hz, CHO), 4.39 (1H, d, *J* = 12.8 Hz, CHOH), 5.25 (1H, d, *J* = 17.8 Hz, =CH₂), 5.42 (1H, d, *J* = 11.2 Hz, =CH₂), 6.42 (1H, dd, *J* = 17.8, 11.2 Hz, =CH), 7.35 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, ArH), 7.98 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ 10.8, 20.8, 21.7, 62.3, 71.9, 84.7, 117.6, 129.0, 129.6, 135.0, 135.8, 145.6, 152.6; **HRMS** (+FAB): calculat per a C₁₅H₂₀NO₅S (M⁺ + 1) 326.1062, trobat 326.1062.

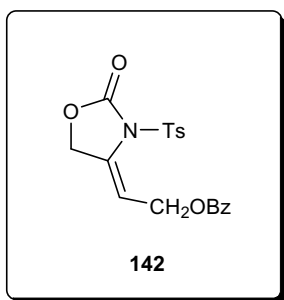
5.4.2.4. Addició de **129** al propanal, a 0 °C i amb BF₃:Et₂O.

A una suspensió de 0.214 g (1.20 mmol) de dicitclohexilborà en 0.5 mL de CH₂Cl₂ anh. s'addicionà sota atmosfera de nitrogen i via cànula una solució de 0.228 g (0.86 mmol) de **129** en 1 mL de CH₂Cl₂ anh. a 0 °C. La mescla s'agità 10 min a 0 °C i 1 h a temperatura ambient abans de transferir-la via cànula sobre una solució de 129 μL (1.72 mmol) de propanal i 475 μL (0.09 mmol) d'una solució de BF₃:Et₂O 0.19 M en CH₂Cl₂ anh., en 1 mL de CH₂Cl₂ anh. a -78 °C. Al cap de 3 h a 0 °C s'afegí via cànula una solució de 288 μL (2.15 mmol) de trietanolamina en 1 mL de CH₂Cl₂. S'agità 1 h a temperatura ambient i s'eliminà el dissolvent al buit. Es purificà el cru per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 8:2) obtenint-se 0.167 g (0.51 mmol, 60%) del producte desitjat (±)-**138** i 0.003 g (0.009 mmol, 3%) de l'isòmer (±)-**139**.

5.4.3. Ús d'equivalents sintètics de l'al·lè 129.

5.4.3.1. Intent de ciclació de **140** per a obtenir **142**.

A una solució de 0.484 g (1.25 mmol) de **140** i 12.7 mg (0.125 mmol) de CuCl en 4 mL de THF anh. s'afegí 18 μ L (0.125 mmol) de trietilamina sota atmosfera de nitrogen i la mescla s'agità a temperatura ambient durant 15 h. En acabat s'eliminà el dissolvent al buit i es purificà el cru resultant per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 8:2) tot obtenint 0.138 g (0.36 mmol, 29%) de 4-(2'-benzoiloxietiliden)-*N*-tosiloxazolidin-2-ona, **142**.



Compost 142: Oli incolor; **IR** (film): 715, 1114, 1177, 1273, 1718, 1797, 2926; **R_f** (Hexà/AcOEt 7:3): 0.31; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.45 (3H, s, ArCH₃), 4.75 (2H, m, CH₂OBz), 5.16 (2H, dt, $J = 6.0, 2.0$ Hz, CH₂OCONHTs), 5.33 (1H, tt, $J = 6.0, 1.6$ Hz, =CH), 7.38 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, ArH), 7.45 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, ArH), 7.57 (1H, t, $J = 7.6$ Hz, ArH), 8.00 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ 21.7, 61.8, 69.2, 109.3, 128.4, 128.5, 129.0, 129.6, 130.0, 133.1, 134.5, 143.4, 146.2, 152.8, 166.2.

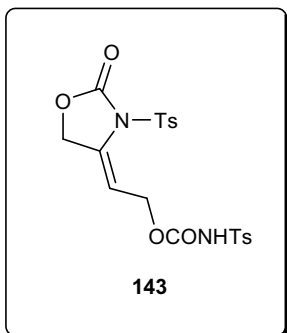
5.4.3.2. Ciclacions de **130** per a obtenir **143**.

5.4.3.2.1. Amb CuCl i NEt₃.

A una dissolució de 0.500 g (1.04 mmol) de **130** i 10.6 mg (0.104 mmol) de CuCl en 5 mL de THF anh. en un matràs de dues boques proveït d'un refrigerant s'addicionà 15 μ L (0.104 mmol) de trietilamina. La mescla s'escalfà a 60 °C durant 15 h. Tot seguit s'eliminà el dissolvent al buit i es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 1:1) tot obtenint una fracció que contenia 0.279 g (0.58 mmol, 56%) del producte desitjat (*Z*)-**143** i 0.056 g (0.12 mmol, 11%) de l'isòmer (*E*)-**143**.

5.4.3.2.2. Amb Pd₂(dba)₃CHCl₃ i àcid benzoic en 5 h.

S'agità una dissolució de 0.500 g (1.04 mmol) de **130**, 5.4 mg (0.0052 mmol) de Pd₂(dba)₃CHCl₃ i 0.127 g (1.04 mmol) d'àcid benzoic en 5 mL de THF anh. a temperatura ambient i sota atmosfera de nitrogen. Al cap de 5 h, s'eliminà el dissolvent al buit i es purificà el cru de reacció per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 1:1) tot obtenint 0.159 g (0.33 mmol, 32%) de la 4-[2'-(tosilaminocarboniloxi)etiliden]-*N*-tosiloxazolidin-2-ona, **143**.



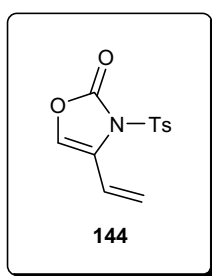
Compost (Z)-143: Sòlid blanc; **P_f**: 52-53 °C; **IR** (film): 663, 1090, 1159, 1223, 1448, 1597, 1752, 1798, 3257; **R_f** (Hexà/AcOEt 1:1): 0.14; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.45 (3H, s, ArCH₃), 2.46 (3H, s, ArCH₃), 4.68 (2H, m, CH₂O), 4.91 (2H, dt, *J* = 6.0, 2.0 Hz, CH₂OCONHTs), 5.12 (1H, tt, *J* = 6.0, 2.0 Hz, =CH), 7.35 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, ArH), 7.36 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, ArH), 7.90 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, ArH), 7.93 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ 21.7, 21.8, 63.3, 69.1, 107.8, 128.4, 128.6, 129.7, 130.0, 134.2, 135.3, 143.5, 145.3, 146.5, 150.1, 152.5.

5.4.3.2.3. Amb Pd₂(dba)₃CHCl₃ i àcid benzoic en 21 h.

Es repetí la reacció en les condicions de l'apartat anterior però s'agità durant 21 h. Aquest cop s'aïllaren 0.305 g (0.63 mmol, 61%) del producte desitjat **143**.

5.4.3.3. Prova d'addició de **143** a l'isobutiraldehid amb Pd(PPh₃)₄ i ZnEt₂ en 3 h.

S'addicionà via cànula una solució de 0.123 g (0.26 mmol) de **143** en 1 mL de THF anh. sobre una solució de 0.015 g (0.013 mmol) de Pd(PPh₃)₄ en 0.5 mL de THF anh. en atmosfera de nitrogen. Tot seguit s'addicionaren 20 µL (0.22 mmol) d'isobutiraldehid i 620 µL (0.62 mmol) d'una solució de ZnEt₂ 1 M en hexà. Al cap de 3 h es diluí amb AcOEt i s'afegí HCl 2 N. Se separaren les fases i la fase orgànica es rentà amb NaHCO₃ sat. La fase orgànica resultant s'assecà amb MgSO₄ anh. i s'eliminà el dissolvent al buit. La purificació per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 8:2) permeté l'aïllament de 0.030 g (0.11 mmol, 52%) de la *N*-tosil-4-vinil-2-oxazolona, **144**.



Compost 144: Oli incolor; **IR** (film): 1091, 1256, 1279, 1371, 1747, 2973; **R_f** (Hexà/AcOEt 8:2): 0.26; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 200 MHz): δ 2.45 (3H, s, ArCH₃), 5.40 (1H, d, *J* = 11.2 Hz, =CH₂), 5.56 (1H, d, *J* = 18.0 Hz, =CH₂), 6.75 (1H, s, =CHO), 6.78 (1H, dd, *J* = 18.0, 11.2 Hz, =CH), 7.37 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, ArH), 7.92 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, ArH).

5.4.3.4. Prova d'addició de **143** a l'isobutiraldehid amb Pd(PPh₃)₄ i ZnEt₂ en 20 h.

Es dugué a terme la reacció en les condicions de l'apartat anterior però emprant les següents quantitats de reactius: 0.100 g (0.21 mmol) de **143**, 12.1 mg (0.0105 mmol) de Pd(PPh₃)₄, 23 µL (0.25 mmol) d'isobutiraldehid i 500 µL (0.50 mmol) de ZnEt₂ 1 M en hexà. Al cap de 20 h s'aturà la reacció i l'RMN de ¹H del cru mostrà només la presència del subproducte **144** i per tant, es descartà la reacció.

5.4.4. Optimització del protocol: reaccions a temperatura ambient.

5.4.4.1. Addició de **129** a l'isobutiraldehid, 4 h a temperatura ambient.

Es dugué a terme la reacció de la mateixa manera que en l'apartat 5.3.2.6. però emprant les següents quantitats de reactius: 0.160 g (0.90 mmol) de diciclohexilborà, 0.170 g (0.64 mmol) de **129** i 119 μL (1.28 mmol) d'isobutiraldehid. Després de 4 h de reacció a temperatura ambient s'aturà amb 204 μL (1.52 mmol) de trietanolamina, s'eliminà el dissolvent al buit i es purificà el cru de reacció per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 7:3) tot obtenint 0.161 g (0.48 mmol, 74%) de l'adducte (\pm)-**131** i 0.008 g (0.024 mmol, 4%) del seu isòmer (\pm)-**132**.

5.4.4.2. Addició de **129** al propanal, a temperatura ambient.

A una suspensió de 0.125 g (0.70 mmol) de diciclohexilborà en 0.5 mL de CH_2Cl_2 anh. s'addicionà via cànula una solució de 0.132 g (0.50 mmol) de **129** en 1 mL de CH_2Cl_2 anh. a 0 °C i sota atmosfera de nitrogen. S'agità la mescla resultant 10 min a 0 °C i 1 h a temperatura ambient. A continuació s'addicionà una solució de 74 μL (1.00 mmol) de propanal en 1 mL de CH_2Cl_2 anh. a -78 °C. Al cap de 4 h a temperatura ambient s'afegí via cànula una solució de 168 μL (1.25 mmol) de trietanolamina en 2 mL de CH_2Cl_2 . S'agità 1 h a temperatura ambient i s'eliminà el dissolvent al buit. Es purificà el cru per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 8:2) obtenint-se 0.132 g (0.41 mmol, 81%) del producte desitjat (\pm)-**138**.

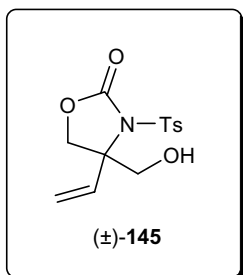
5.4.4.3. Isomerització de (\pm)-**138** en (\pm)-**139**, emprant DBU en CH_2Cl_2 .

S'addicionaren 458 μL (0.03 mmol) d'una solució de DBU 0.066 M en CH_2Cl_2 anh. a una solució de 0.050 g (0.15 mmol) de (\pm)-**138** en 1 mL de CH_2Cl_2 anh. Sota atmosfera de nitrogen. La dissolució s'agità durant la nit i l'endemà s'eliminà el dissolvent al buit. Es filtrà el cru de reacció amb hexà/AcOEt 8:2 a través d'una pipeta Pasteur que contenia una mica de gel de sílice i s'obtingué d'aquesta manera 0.025 g (0.08, 50%) de producte transposat (\pm)-**139**, i es recuperà 0.006 g (0.018 mmol, 12%) de material de partida, (\pm)-**138**.

5.4.4.4. Addició de **129** al paraformaldehid, a temperatura ambient.

A una suspensió de 0.143 g (0.80 mmol) de diciclohexilborà en 0.5 mL de CH_2Cl_2 anh. s'addicionà via cànula una solució de 0.151 g (0.57 mmol) de **129** en 1 mL de CH_2Cl_2 anh. sota atmosfera de nitrogen a 0 °C. La mescla s'agità 10 min a 0 °C i 1 h a temperatura ambient. A continuació s'addicionà a -78 °C via xeringa una suspensió de 0.036 g (1.14 mmol) de paraformaldehid en 1 mL de CH_2Cl_2 anh. Al cap de 20 h a

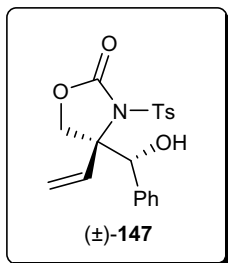
temperatura ambient s'afegí via cànula una solució de 182 μL (1.35 mmol) de trietanolamina en 2 mL de CH_2Cl_2 . S'agità 1 h a temperatura ambient i s'eliminà el dissolvent al buit. Es purificà el cru per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 6:4) obtenint-se 0.097 g (0.33 mmol, 57%) de la 4-(hidroximetil)-*N*-tosil-4-viniloxazolidin-2-ona, (\pm)-**145**.



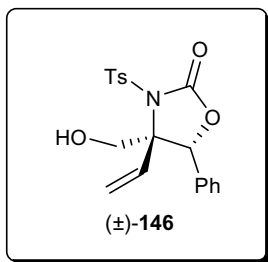
Compost (\pm)-145: Oli incolor; **IR** (film): 1165, 1254, 1356, 1598, 1775, 3521; **R_f** (Hexà/AcOEt 1:1): 0.35; **RMN de ¹H** (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.44 (3H, s, ArCH_3), 3.84 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, CH_2OH), 4.16 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, CH_2O), 4.41 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, CH_2OH), 4.46 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, CH_2O), 5.37 (1H, d, $J = 17.8$ Hz, $=\text{CH}_2$), 5.45 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, $=\text{CH}_2$), 6.15 (1H, dd, $J = 17.8, 11.2$ Hz, $=\text{CH}$), 7.34 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, ArH), 7.97 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl_3 , 101 MHz): δ 21.7, 64.5, 69.3, 70.8, 118.5, 129.0, 129.5, 135.0, 135.1, 145.6, 152.6; **HRMS** (+FAB): calculat per a $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_5\text{S}$ ($\text{M}^+ + 1$) 298.0749, trobat 298.0759.

5.4.4.5. Addició de **129** al benzaldehyd, a temperatura ambient.

A una suspensió de 0.100 g (0.56 mmol) de dicitclohexilborà en 0.5 mL de CH_2Cl_2 anh. s'addicionà via cànula una solució de 0.106 g (0.40 mmol) de **129** en 1 mL de CH_2Cl_2 anh. sota atmosfera de nitrogen a 0 °C. La mescla s'agità 10 min a 0 °C i 1 h a temperatura ambient. A continuació s'addicionà a -78 °C via cànula una solució de 82 μL (0.80 mmol) de benzaldehyd en 1 mL de CH_2Cl_2 anh. Al cap de 4 h a temperatura ambient s'afegí via cànula una solució de 128 μL (0.94 mmol) de trietanolamina en 2 mL de CH_2Cl_2 . S'agità 1 h a temperatura ambient i s'eliminà el dissolvent al buit. Es purificà el cru per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 8:2) obtenint-se 0.103 g (0.28 mmol, 69% global) d'una mescla en proporció 6.5:1 de la 4-(fenilhidroximetil)-*N*-tosil-4-viniloxazolidin-2-ona, (\pm)-**147**, i el seu isòmer 5-fenil-4-hidroximetil-*N*-tosil-4-viniloxazolidin-2-ona, (\pm)-**146**.



Compost (\pm)-147: Oli incolor. Obtingut com a mescla amb **146** en proporció 6.5 a 1; **R_f** (Hexà/AcOEt 7:3): 0.28; **RMN de ¹H** (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.44 (3H, s, ArCH_3), 3.89 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, CH_2O), 4.71 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, CH_2OH), 5.21 (1H, d, $J = 17.6$ Hz, $=\text{CH}_2$), 5.38 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, $=\text{CH}_2$), 5.74 (1H, s, CHOH), 6.37 (1H, dd, $J = 17.6, 11.0$ Hz, $=\text{CH}$), 7.30-7.42 (7H, m, ArH), 8.00-8.08 (2H, m, ArH).

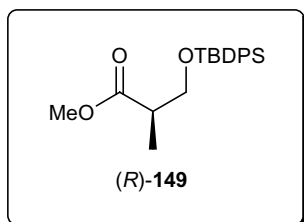


Compost (±)-146: Oli incolor. Obtingut com a mescla amb **147** en proporció 1 a 6.5; R_f (Hexà/AcOEt 7:3): 0.28; **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.46 (3H, s, ArCH_3), 3.49 (1H, d, $J = 12.4$ Hz, CH_2OH), 4.10 (1H, d, $J = 12.4$ Hz, CH_2OH), 5.20 (1H, d, $J = 18.0$ Hz, $=\text{CH}_2$), 5.33 (1H, s, CHO), 5.53 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, $=\text{CH}_2$), 6.21 (1H, dd, $J = 18.0, 11.2$ Hz, $=\text{CH}$), 7.30-7.42 (7H, m, ArH), 8.00-8.08 (2H, m, ArH).

5.4.5. Ús d'un aldehyd quiral.

5.4.5.1. Protecció de l'(*R*)-3-hidroxi-2-metilpropionat de metil.⁸⁶

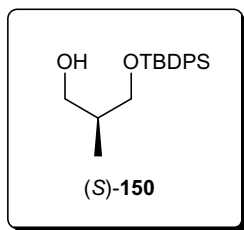
A una dissolució de 4.88 mL (18.44 mmol) de clorur de *tert*-butildifenilsilil i 1.491 g (21.79 mmol) d'imidazole en 20 mL de CH_2Cl_2 anh. s'addicionà 1.87 mL (16.76 mmol) de l'(*R*)-3-hidroxi-2-metilpropionat de metil i s'agità durant la nit a temperatura ambient sota atmosfera de nitrogen. A continuació s'aturà la reacció per addició de NaHCO_3 sat. S'afegí hexà i se separaren les fases. La fase aquosa s'extragué amb CH_2Cl_2 tres cops, s'ajuntaren els extractes orgànics i s'assecaren amb MgSO_4 anh. Finalment s'eliminaren els dissolvents al buit tot obtenint 5.990 g (16.76 mmol, 100%) de l'(*R*)-3-*tert*-butildifenilsililoxi-2-metilpropionat de metil, (*R*)-**149**.



Compost (*R*)-149: Oli incolor; **IR** (film): 1588, 1740; R_f (Hexà/AcOEt 9:1): 0.45; **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.04 (9H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.18 (3H, d, $J = 7.1$ Hz, CHCH_3), 2.75 (1H, m, CHCH_3), 3.72 (3H, s, CH_3O), 3.75 (1H, dd, $J = 10.1, 5.8$ Hz, CH_2OTBDPS), 3.86 (1H, dd, $J = 10.1, 7.1$ Hz, CH_2OTBDPS), 7.30-7.80 (10H, m, ArH); **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75.4 MHz): δ 13.3, 18.8, 26.6, 42.3, 51.4, 65.8, 127.7, 129.5, 133.4, 135.4, 175.2.

5.4.5.2. Reducció de (*R*)-**149** amb DIBAL.⁸⁶

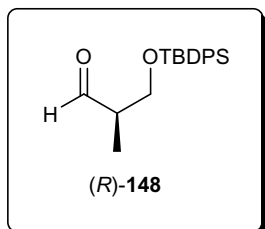
A una dissolució de 5.982 g (16.76 mmol) de l'(*R*)-3-*tert*-butildifenilsililoxi-2-metilpropionat de metil, (*R*)-**149**, en 100 mL de CH_2Cl_2 anh. s'addicionà lentament 36.70 mL (36.70 mmol) d'una solució de DIBAL 1 M en hexà a 0 °C. S'agità la mescla 3 h a temperatura ambient i s'addicionaren 12 mL d'HCl al 10%. Se separaren les fases i la fase aquosa s'extragué amb CH_2Cl_2 tres cops. S'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb MgSO_4 anh. i s'eliminà el dissolvent al buit, tot obtenint 3.633 g (11.05 mmol, 66%) de l'(*S*)-3-*tert*-butildifenilsililoxi-2-metil-1-propanol, (*S*)-**150**.



Compost (S)-150: Oli incolor; **IR** (film): 1591, 3400; **R_f** (Et₂O/Èter petroli 1:1): 0.90; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.89 (3H, d, *J* = 7.1 Hz, CHCH₃), 1.10 (9H, s, Si(CH₃)₃), 2.05 (1H, m, CHCH₃), 2.49 (1H, t, *J* = 5.8 Hz, OH), 3.65 (1H, dd, *J* = 10.2, 7.6 Hz, CH₂OTBDPS), 3.69-3.75 (2H, m, CH₂OH), 3.78 (1H, dd, *J* = 10.2, 4.6 Hz, CH₂OTBDPS), 7.40-7.80 (10H, m, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75.4 MHz): δ 13.4, 18.8, 26.6, 39.5, 65.8, 67.8, 126.7, 129.5, 133.4, 135.6; **[α]_D**: -16.1 (c = 1.09, AcOEt), [lit.⁸⁶ **[α]_D**: +18.0 (c = 3.30, AcOEt) per a l'isòmer R].

5.4.5.3. Oxidació de Swern de (S)-150.⁸⁶

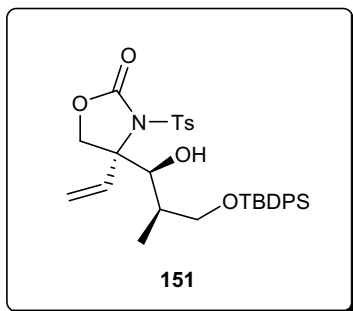
A una dissolució de 1.20 mL (13.40 mmol) de clorur d'oxal·lil anh. en 12 mL de CH₂Cl₂ anh. s'addicionà via cànula successivament una dissolució de 1.21 mL (17.05 mmol) de dimetilsulfòxid anh. en 6 mL de CH₂Cl₂ anh. i una dissolució de 2.000 g (6.09 mmol) de l'(S)-3-*tert*-butildifenilsililoxi-2-metil-1-propanol, (S)-150, a -78 °C i sota atmosfera de nitrogen. S'agità 20 min a -78 °C i s'addicionà 4.00 mL (28.62 mmol) de trietilamina. Tot seguit s'agità la mescla 5 min a aquesta temperatura i 10 min. a temperatura ambient. A continuació es diluí amb pentà i s'addicionà NaCl sat., se separaren les fases, s'assecà la fase aquosa amb Na₂SO₄ anh. i s'eliminaren els dissolvents al buit, tot obtenint 1.638 g (5.01 mmol, 82%) de l'aldehid desitjat (R)-148.



Compost (R)-148: Sòlid blanc; **IR** (film): 1730; **R_f** (Et₂O/Èter petroli 1:1): 0.50; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.07 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 1.12 (3H, d, *J* = 5.8 Hz, CHCH₃), 2.60 (1H, m, CHCH₃), 3.86 (1H, dd, *J* = 10.3, 6.5 Hz, CH₂OTBDPS), 3.92 (1H, dd, *J* = 10.3, 5.0 Hz, CH₂OTBDPS), 7.30-7.80 (10H, m, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ 10.3, 19.2, 26.7, 48.8, 64.1, 127.7, 129.8, 133.1, 135.6, 204.4.

5.4.5.4. Addició de 129 sobre (R)-148.

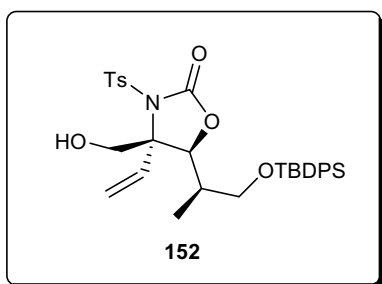
A una suspensió de 0.125 g (0.70 mmol) de dicitclohexilborà en 0.5 mL de CH₂Cl₂ anh. s'addicionà via cànula una solució de 0.132 g (0.50 mmol) de 129 en 1 mL de CH₂Cl₂ anh. sota atmosfera de nitrogen a 0 °C. S'agità la mescla 10 min a 0 °C i 1 h a temperatura ambient. A continuació s'addicionà via cànula una solució de 0.326 g (1.00 mmol) de (R)-148 en 1 mL de CH₂Cl₂ anh. a -78 °C. Al cap de 5 h a temperatura ambient s'afegí via cànula una solució de 168 μL (1.25 mmol) de trietanolamina en 2 mL de CH₂Cl₂. S'agità 1 h a temperatura ambient i s'eliminà el dissolvent al buit. Es purificà el cru per cromatografia en columna *flash* (CH₂Cl₂/MeOH 99.5:0.5) i s'obtingueren 0.213 g (0.36 mmol, 72%) de (R)-4-[(1'S,2'R)-3'-(*tert*-butildifenilsililoxi)-1'-hidroxi-2'-metilpropil]-*N*-tosil-4-viniloxazolidin-2-ona, 151, i 0.024 g (0.04 mmol, 8%) d'un isòmer minoritari.



Compost 151: Oli incolor; **IR** (film): 704, 1090, 1171, 1229, 1364, 1779, 3483; **R_f** (CH₂Cl₂/MeOH 99.5:0.5): 0.37; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.79 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, CHCH₃), 1.11 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 1.80-1.90 (1H, m, CHCH₃), 2.42 (3H, s, ArCH₃), 2.97 (1H, d, *J* = 3.4 Hz, OH), 3.62 (1H, dd, *J* = 10.0, 6.4 Hz, CH₂OTBDPS), 3.75 (1H, dd, *J* = 10.0, 4.4 Hz, CH₂OTBDPS), 4.28 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, CH₂O), 4.65 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, CH₂O), 5.17 (1H, dd, *J* = 3.4, 2.0 Hz, CHO), 5.47 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, =CH₂), 5.50 (1H, d, *J* = 17.4 Hz, =CH₂), 6.34 (1H, dd, *J* = 17.4, 11.0 Hz, =CH), 7.29 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, ArH), 7.40-7.42 (6H, m, ArH), 7.68-7.71 (4H, m, ArH), 8.00 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ 10.6, 19.1, 21.7, 26.8, 35.7, 66.4, 68.8, 71.3, 73.6, 118.5, 127.8, 127.9, 129.0, 129.2, 129.9, 130.0, 132.8, 132.9, 135.1, 135.5, 135.6, 145.2, 152.3; **[α]_D**: -10.7 (c = 1.06, CHCl₃).

5.4.5.5. Isomerització de **151** en **152** amb DBU.

S'addicionaren 127 μL (0.0084 mmol) d'una solució de DBU 0.066 M en CH₂Cl₂ anh. a una solució de 0.025 g (0.042 mmol) de **151** en 1 mL de CH₂Cl₂ anh. sota atmosfera de nitrogen. S'agità durant 5 h i s'aturà la reacció amb tampó pH = 5. Se separaren les fases i la fase aquosa s'extragué 10 cops amb CH₂Cl₂. S'ajuntaren els extractes orgànics i s'assecaren amb MgSO₄ anh. S'eliminà el dissolvent al buit i es filtrà el cru de reacció amb hexà/AcOEt 8:2 a través d'una pipeta Pasteur que contenia una mica de gel de sílice. S'obtingué d'aquesta manera 0.009 g (0.015, 36%) de (4*R*,5*S*)-5-[(*R*)-2'-(*tert*-butildifenilsililoxi)-1'-metiletil]-4-hidroxi metil-*N*-tosil-4-viniloxazolidin-2-ona, **152**.

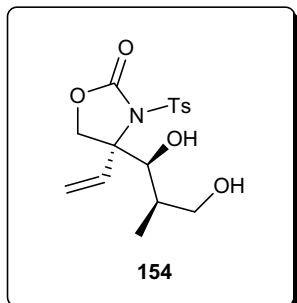


Compost 152: Oli incolor; **R_f** (CH₂Cl₂/MeOH 99.5:0.5): 0.24. **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.04 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 1.06 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CHCH₃), 2.23-2.29 (1H, m, CHCH₃), 2.45 (3H, s, ArCH₃), 3.44 (1H, dd, *J* = 10.4, 5.2 Hz, CH₂OTBDPS), 3.53 (1H, dd, *J* = 10.4, 6.0 Hz, CH₂OTBDPS), 3.92 (1H, dd, *J* = 12.8, 6.0 Hz, CH₂OH), 4.29 (1H, dd, *J* = 12.8, 5.2 Hz, CH₂OH), 4.39 (1H, d, *J* = 7.2 Hz, CHO), 5.20 (1H, d, *J* = 18.0 Hz, =CH₂), 5.31 (1H, d, *J* = 11.2 Hz, =CH₂), 5.90 (1H, dd, *J* = 18.0, 11.2 Hz, =CH), 7.33-7.44 (8H, m, ArH), 7.59-7.62 (4H, m, ArH), 7.95 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, ArH).

5.4.5.6. Desprotecció de l'èter de silici de **151** amb TBAF/AcOH.

A una dissolució de 0.0533 g (0.089 mmol) de **151** i 0.0444 g (0.136 mmol) de TBAF·3H₂O en 2 mL de THF, s'addicionà 800 μL (0.136 mmol) d'una solució d'AcOH 0.17 M en THF. Al cap de 2 h s'aturà la reacció amb NH₄Cl sat. i CH₂Cl₂. Se separaren les fases i s'extragué 5 cops la fase aquosa amb CH₂Cl₂. S'ajuntaren els extractes orgànics i s'assecaren amb Na₂SO₄ anh. S'eliminaren els dissolvents al buit i es purificà

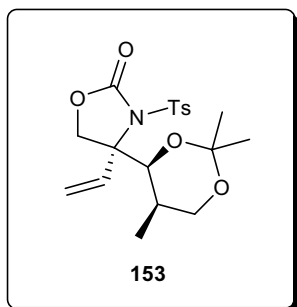
el cru de reacció per filtració a través d'una pipeta Pasteur que contenia una mica de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 98:2). S'obtingueren d'aquesta manera 0.0224 g (0.063 mmol, 71%) de (*R*)-4[(1'*S*,2'*R*)-(1',3'-dihidroxi-2'-metilpropil)-*N*-tosil-4-viniloxazolidin-2-ona, **154**.



Compost 154: Oli incolor; R_f (CH₂Cl₂/MeOH 97:3): 0.20; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.86 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, CHCH₃), 1.82-1.92 (1H, m, CHCH₃), 2.43 (3H, s, ArCH₃), 3.70 (1H, dd, $J = 10.8, 6.4$ Hz, CH₂OH), 3.79 (1H, dd, $J = 10.8, 4.0$ Hz, CH₂OH), 4.33 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, CH₂O), 4.68 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, CH₂O), 5.05 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, CHO), 5.51 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, =CH₂), 5.52 (1H, d, $J = 17.6$ Hz, =CH₂), 6.40 (1H, dd, $J = 17.6, 11.2$ Hz, =CH), 7.32 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, ArH), 7.97 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ 10.4, 21.7, 35.7, 66.4, 67.7, 72.2, 73.6, 118.8, 129.1, 129.4, 134.8, 135.2, 145.4, 152.4.

5.4.5.7. Formació de l'acetal cíclic, **153**.

A una solució de 0.0224 g (0.063 mmol) del compost **154** i un cristall de PPTS en 0.5 mL de CH₂Cl₂ anh. s'addicionà 0.79 mL (6.32 mmol) de 2,2-dimetoxipropà sota atmosfera de nitrogen. Al cap de 2 h d'agitació a temperatura ambient, s'addicionà NaHCO₃ sat. i CH₂Cl₂. Se separaren les fases, i la fase aquosa s'extragué amb CH₂Cl₂ 5 cops. S'ajuntaren els extractes orgànics i la fase orgànica resultant s'assecà amb Na₂SO₄ anh. S'eliminaren els dissolvents al buit i es purificà el cru de reacció per cromatografia en columna *flash* (CH₂Cl₂/MeOH 99:1) tot obtenint 0.0150 mg (0.038 mmol, 61%) de (*R*)-*N*-tosil-4-[(4'*S*,5'*R*)-2',2',5'-trimetil-1',3'-dioxan-4'-il]-4-viniloxazolidin-2-ona, **153**.



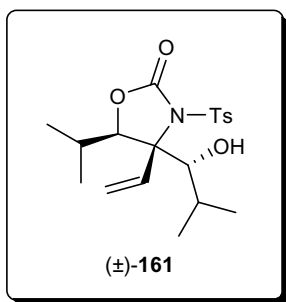
Compost 153: Oli incolor; R_f (CH₂Cl₂/MeOH 99:1): 0.20; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.95 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CHCH₃), 1.46 (3H, s, OC(CH₃)₂), 1.57 (3H, s, OC(CH₃)₂), 1.64-1.72 (1H, m, CHCH₃), 2.43 (3H, s, ArCH₃), 3.60 (1H, dd, $J = 11.6, 1.6$ Hz, CHCH₂O), 4.20 (1H, dd, $J = 11.6, 2.8$ Hz, CHCH₂O), 4.30 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, CH₂O), 4.74 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, CH₂O), 5.17 (1H, d, $J = 2.8$ Hz, CHO), 5.56 (1H, d, $J = 17.6$ Hz, =CH₂), 5.60 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, =CH₂), 6.45 (1H, dd, $J = 17.6, 11.2$ Hz, =CH), 7.30 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.91 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, ArH).

5.5. L'AL·LÈ QUIRAL **112** COM A PRECURSOR DE LA LACTACISTINA.

5.5.1. Condensació de l'al·lè **110** amb l'isobutiraldehid.

5.5.1.1. Addició de **112** a l'isobutiraldehid en 4 h.

A una suspensió de 0.087 g (0.49 mmol) de dicitclohexilborà en 0.5 mL de CH₂Cl₂ anh. s'addicionà via cànula una solució de 0.107 g (0.35 mmol) de **112** en 1 mL de CH₂Cl₂ anh. a 0 °C sota atmosfera de nitrogen. S'agità la mescla 10 min a 0 °C i 1 h a temperatura ambient. A continuació s'addicionà a -78 °C via cànula una solució de 65 µL (0.70 mmol) d'isobutiraldehid en 1 mL de CH₂Cl₂ anh. Al cap de 4 h a temperatura ambient s'afegí via cànula una solució de 112 µL (0.88 mmol) de trietanolamina en 2 mL de CH₂Cl₂. S'agità 1 h a temperatura ambient i s'eliminà el dissolvent al buit. Es purificà el cru per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 8:2) obtenint-se 0.022 g (0.06 mmol, 16%) de 4-(1'-hidroxi-2'-metilpropil)-5-isopropil-*N*-tosil-4-viniloxazolidin-2-ona, (±)-**161**.



Compost (±)-161: Oli incolor; **IR** (film): 664, 1086, 1169, 1236, 1366, 1760, 3533; **R_f** (Hexà/AcOEt 7:3): 0.59; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.88 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CHOCH(CH₃)₂), 0.93 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CHOCH(CH₃)₂), 1.08 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CHOCH(CH₃)₂), 1.14 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CHOCH(CH₃)₂), 1.85-1.96 (1H, m, CHOCH(CH₃)₂), 2.09-2.19 (1H, m, CHOCH(CH₃)₂), 2.45 (3H, s, ArCH₃), 2.90 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, OH), 3.92 (1H, dd, *J* = 8.1, 4.1 Hz, CHOH), 4.19 (1H, d, *J* = 5.7 Hz, CHO), 5.34 (1H, d, *J* = 17.4 Hz, =CH₂), 5.53 (1H, d, *J* = 11.4 Hz, =CH₂), 6.14 (1H, dd, *J* = 17.7, 11.4 Hz, =CH), 7.34 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, ArH), 8.00 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ 17.2, 17.8, 20.0, 21.7, 23.2, 29.5, 29.7, 76.7, 77.9, 84.4, 119.9, 129.3, 129.7, 131.9, 135.2, 145.6, 152.8.

5.5.1.2. Addició de **112** a l'isobutiraldehid en 17 h.

Es repetí la reacció en les condicions de l'apartat anterior però durant 17 h de reacció i emprant les següents quantitats de reactius: 0.134 g (0.75 mmol) de dicitclohexilborà, 0.166 g (0.54 mmol) de **112** i 100 µL (1.08 mmol) d'isobutiraldehid. S'aturà la reacció amb 172 µL (1.35 mmol) de trietanolamina i s'eliminà el dissolvent al buit. La purificació per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 8:2) ens permeté obtenir 0.099 g (0.26 mmol, 48%) del producte desitjat (±)-**161**.

5.5.1.3. Addició de **112** a l'isobutiraldehid en 6 h a temperatura ambient i 1 h a reflux.

Es repetí la reacció en les condicions de l'apartat 5.5.5.1. però després de 6 h de reacció a temperatura ambient, s'escalfà a reflux durant 1 h i emprant les següents quantitats de

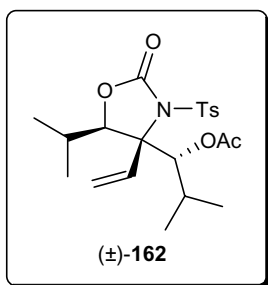
reactius: 0.071 g (0.40 mmol) de dicitclohexilborà, 0.089 g (0.29 mmol) de **112** i 54 μL (0.58 mmol) d'isobutiraldehid. S'aturà la reacció amb 93 μL (0.73 mmol) de trietanolamina i s'eliminà el dissolvent al buit. La purificació per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 8:2) ens permeté obtenir 0.026 g (0.07 mmol, 23%) del producte desitjat (\pm)-**161**.

5.5.1.4. Addició de **112** a l'isobutiraldehid, sense dissolvent i en 4 h.

A una suspensió de 0.080 g (0.45 mmol) de dicitclohexilborà en 0.5 mL de CH_2Cl_2 anh. s'addicionà via cànula una solució de 0.098 g (0.32 mmol) de **112** en 1 mL de CH_2Cl_2 anh. a 0 °C sota atmosfera de nitrogen. S'agità la mescla 10 min a 0 °C i 1 h a temperatura ambient. A continuació s'eliminà el dissolvent a la bomba de buit fins que es formà una pasta groga i s'addicionà a -78 °C 59 μL (0.64 mmol) d'isobutiraldehid en 1 mL de CH_2Cl_2 anh. Al cap de 4 h a temperatura ambient s'afegiren 5 mL de CH_2Cl_2 i una solució via cànula de 112 μL (0.84 mmol) de trietanolamina en 2 mL de CH_2Cl_2 . S'agità 1 h a temperatura ambient i s'eliminà el dissolvent al buit. Es purificà el cru per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 8:2) obtenint-se tres fraccions corresponents a mescles complexes de productes, cap de les quals corresponia al producte desitjat (\pm)-**161**.

5.5.1.5. Acetilació de (\pm)-**161**.

A una dissolució de 7.9 mg (0.021 mmol) de (\pm)-**161** i un cristall de 4-DMAP en 0.3 mL de CH_2Cl_2 anh. s'addicionà 420 μL (0.042 mmol) d'una solució d'anhídrid acètic 0.10 M en CH_2Cl_2 i 320 μL (0.042 mmol) d'una solució de piridina 0.13 M sota atmosfera de nitrogen. S'agità durant la nit a temperatura ambient i s'addicionà H_2O per a aturar la reacció. Se separaren les fases i s'extragué la fase aquosa 5 cops amb CH_2Cl_2 . S'ajuntaren els extractes orgànics i s'assecaren amb MgSO_4 anh. S'eliminaren els dissolvents al buit i el cru resultant es filtrà amb hexà/AcOEt 7:3 a través d'una pipeta Pasteur que contenia una mica de gel de sílice. S'obtingueren d'aquesta manera 0.009 g (0.021 mmol, 100%) de la 4-(1'-acetoxi-2'-metilpropil)-5-isopropil-N-propil-4-viniloxazolidin-2-ona, (\pm)-**162**.



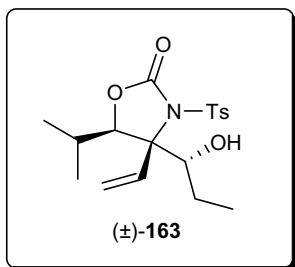
Compost (\pm)-**162**: Oli incolor; **IR** (film): 577, 664, 1088, 1233, 1370, 1748, 1777; **R_f** (Hexà/AcOEt 7:3): 0.54; **RMN de ¹H** (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.87 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, $\text{CHOCH}(\text{CH}_3)_2$), 0.95 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, $\text{CHOCH}(\text{CH}_3)_2$), 0.96 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, $\text{CHOAcCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.23 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, $\text{CHOHCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.90-2.00 (2H, m, $\text{CHOCH}(\text{CH}_3)_2$ i $\text{CHOAcCH}(\text{CH}_3)_2$), 2.01 (3H, s, COCH_3), 2.44 (3H, s, ArCH_3), 4.27 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, CHO), 5.44 (1H, d, $J = 4.0$ Hz, CHOAc), 5.57 (1H, d, $J = 17.6$ Hz, $=\text{CH}_2$), 5.62 (1H, d, $J = 11.6$ Hz, $=\text{CH}_2$), 6.05 (1H, dd, $J = 17.6, 11.6$ Hz, $=\text{CH}$), 7.32 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, ArH), 7.97 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, ArH).

5.5.1.6. Intent de transposició de (±)-**161**.

A una dissolució de 5.0 mg (0.013 mmol) de (±)-**161** en 1 mL de CH₂Cl₂ anh. S'addicionà sota atmosfera de nitrogen 39 µL (0.0026 mmol) d'una solució de DBU 0.066 M en CH₂Cl₂ anh. Després de 2 dies de reacció es recuperà íntegrament el material de partida.

5.5.2. Condensació de l'al·lè **112** amb propanal.5.5.2.1. Addició de **112** sobre el propanal.

A una suspensió de 0.159 g (0.89 mmol) de dicitclohexilborà en 0.5 mL de CH₂Cl₂ anh. s'addicionà via cànula una solució de 0.197 g (0.64 mmol) de **112** en 1 mL de CH₂Cl₂ anh. a 0 °C sota atmosfera de nitrogen. S'agità 10 min a 0 °C i 1 h a temperatura ambient. A continuació s'addicionà a -78 °C via cànula una solució de 95 µL (1.28 mmol) de propanal en 1 mL de CH₂Cl₂ anh. Al cap de 17 h a temperatura ambient s'afegí via cànula una solució de 204 µL (1.52 mmol) de trietanolamina en 2 mL de CH₂Cl₂. S'agità 1 h a temperatura ambient i s'eliminà el dissolvent al buit. Es purificà el cru per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 8:2) obtenint-se 0.058 g (0.16 mmol, 25%) de 4-(1'-hidroxipropil)-5-isopropil-*N*-tosil-4-viniloxazolidin-2-ona, (±)-**163**.

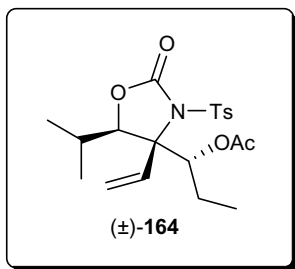


Compost (±)-163: Oli incolor; **IR** (film): 664, 1086, 1169, 1243, 1364, 1598, 1773, 2937, 2971, 3531; **R_f** (Hexà/AcOEt 8:2): 0.47; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.90 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH(CH₃)₂), 0.95 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH(CH₃)₂), 1.16 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, CH₂CH₃), 1.48-1.59 (1H, m, CH₂CH₃), 1.68-1.78 (1H, m, CH₂CH₃), 1.84-1.92 (1H, m, CH(CH₃)₂), 2.46 (3H, s, ArCH₃), 3.00 (1H, bs, OH), 3.98 (2H, m, CHO i CHOH), 5.28 (1H, d, *J* = 17.6 Hz, =CH₂), 5.55 (1H, d, *J* = 11.2 Hz, =CH₂), 6.15 (1H, dd, *J* = 17.6, 11.2 Hz, =CH), 7.33 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, ArH), 8.00 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ 11.4, 18.1, 19.7, 21.7, 24.6, 29.5, 76.0, 76.5, 84.8, 120.3, 129.2, 129.8, 131.8, 135.0, 145.7, 152.4.

5.5.2.2. Acetilació de (±)-**163**.

A una dissolució de 12.3 mg (0.034 mmol) de (±)-**163** i un cristall de 4-DMAP en 1 mL de CH₂Cl₂ anh. s'addicionà sota atmosfera de nitrogen una gota d'anhidrid acètic i una gota de piridina. S'agità 3 h a temperatura ambient i s'aturà la reacció amb H₂O. Se separaren les fases i la fase aquosa s'extragué amb CH₂Cl₂ 5 cops. S'ajuntaren els extractes orgànics i s'assecaren amb Na₂SO₄ anh. S'eliminà el dissolvent al buit i es purificà el cru resultant per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 8:2) tot

obtenint 11.8 mg (0.029 mmol, 85%) de 4-(1'-acetoxipropil)-5-isopropil-N-tosil-4-viniloxazolidin-2-ona, (\pm)-**164**.



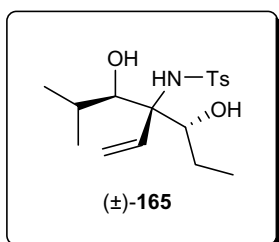
Compost (\pm)-164: Oli incolor; **IR** (film): 577, 1090, 1175, 1233, 1372, 1746, 1777; **R_f** (Hexà/AcOEt 7:3): 0.29; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.88 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, CH(CH₃)₂), 0.94 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, CH(CH₃)₂), 1.03 (3H, t, $J = 7.4$ Hz, CH₂CH₃), 1.44-1.56 (1H, m, CH₂CH₃), 1.74-1.84 (1H, m, CH₂CH₃), 1.89-1.98 (1H, m, CH(CH₃)₂), 2.10 (3H, s, COCH₃), 2.43 (3H, s, ArCH₃), 4.21 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, CHO), 5.44 (1H, d, $J = 18.0$ Hz, =CH₂), 5.59 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, =CH₂), 5.67 (1H, dd, $J = 10.0$, 2.4 Hz, CHOAc), 6.11 (1H, dd, $J = 18.0$, 11.2 Hz, =CH), 7.31 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.96 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ 10.9, 16.9, 20.4, 20.7, 21.7, 23.5, 29.7, 73.8, 76.2, 84.0, 120.4, 129.2, 129.3, 131.3, 135.8, 145.3, 152.5, 170.4.

5.5.2.3. Intent de transposició de (\pm)-**163** amb DBU.

S'afegiren 244 μ L (0.016 mmol) d'una solució de DBU 0.066 M en CH₂Cl₂, a una solució de 0.030 g (0.08 mmol) de (\pm)-**163** sota atmosfera de nitrogen. Al cap d'una nit com la reacció no avançà, s'aturà amb tampó pH = 5, se separaren les fases i s'extragué la fase aquosa 5 cops amb CH₂Cl₂. S'assecà amb Na₂SO₄ anh. i s'eliminà el dissolvent al buit. El seu espectre de RMN de ¹H confirmava la presència únicament de (\pm)-**163**.

5.5.2.4. Intent de transposició de (\pm)-**163** amb NaH.

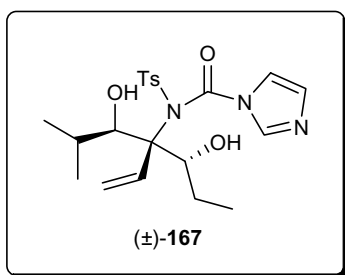
A una suspensió de 1.1 mg (0.027 mmol) de NaH en 0.5 mL de THF anh. s'addicionà via cànula una solució de 0.010 g (0.027 mmol) de (\pm)-**163** sota atmosfera de nitrogen. Al cap d'una hora s'aturà la reacció amb tampó pH = 7, se separaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb CH₂Cl₂ 5 cops. S'ajuntaren els extractes orgànics i s'assecaren amb Na₂SO₄ anh. S'eliminaren els dissolvents al buit i es purificà el cru de reacció per cromatografia en columna *flash* (CH₂Cl₂/MeOH 99:1) tot obtenint 6.0 mg (0.019 mmol, 71%) del producte 2-metil-4-tosilamino-4-vinil-3,5-heptandiòl, (\pm)-**165**.



Compost (\pm)-165: Oli incolor; **IR** (film): 667, 1092, 1154, 1289, 1308, 2877, 2933, 2964, 3319, 3487; **R_f** (Hexà/AcOEt 7:3): 0.46; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.72 (3H, t, $J = 7.5$ Hz, CH₂CH₃), 0.94 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, CH(CH₃)₂), 0.98 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, CH(CH₃)₂), 1.22-1.36 (2H, m, CH₂CH₃), 1.94-2.05 (1H, m, CH(CH₃)₂), 2.44 (3H, s, ArCH₃), 3.34 (1H, bs, CH₃CH₂CHOH), 3.66-3.78 (2H, m, CH₃CH₂CHOH i NH), 3.98-4.06 (1H, bd, CHCH(CH₃)₂), 5.18 (1H, d, $J = 17.4$ Hz, =CH₂), 5.23 (1H, d, $J = 11.1$ Hz, =CH₂), 5.70 (1H, dd, $J = 17.4$, 11.1 Hz, =CH), 7.31 (2H, d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.79 (2H, d, $J = 8.1$ Hz, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ 10.9, 17.2, 21.5, 22.4, 25.0, 28.8, 70.3, 76.3, 77.8, 116.6, 127.1, 129.6, 135.6, 139.0, 143.8.

5.5.2.5. Intent de ciclació de (\pm)-**165** amb CDI (carbonildiimidazole), i bis(trimetilsilil)amidur de sodi.

A una dissolució de 7.5 mg (0.024 mmol) de (\pm)-**165** i 16.0 mg (0.096 mmol) de CDI en 0.5 mL de THF anh. s'addicionà via cànula 60 μ L (0.060 mmol) de NaN(TMS)₂ 1 M en hexà a 0 °C. Al cap de 3 h s'aturà la reacció amb H₂O i se separaren les fases. La fase aquosa s'extragué amb CH₂Cl₂ 5 cops i s'ajuntaren els extractes orgànics. S'assecaren amb Na₂SO₄ anh. i s'eliminà el dissolvent al buit. Es purificà el cru de reacció per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 6:4) tot obtenint 4.3 mg (0.010 mmol, 41%) d'un producte que s'identificà com (\pm)-**167**.



Compost (\pm)-167: Oli incolor; **R_f** (hexà/AcOEt 6:4): 0.21; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.83 (3H, d, J = 6.6 Hz, CH(CH₃)₂), 0.99 (3H, d, J = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂), 1.14 (3H, t, J = 7.5 Hz, CH₂CH₃), 1.57-2.04 (3H, m, CH₂CH₃ i CH(CH₃)₂), 2.41 (3H, s, ArCH₃), 4.15 (1H, d, J = 4.5 Hz, CH(OH)CH(CH₃)₂), 5.44 (1H, d, J = 18.0 Hz, =CH₂), 5.57 (1H, m, CH(OH)CH₂CH₃), 5.58 (1H, d, J = 11.4 Hz, =CH₂), 6.23 (1H, dd, J = 18.0, 11.4 Hz, =CH), 7.05 (1H, s, ArH),

7.29 (2H, d, J = 8.1 Hz, ArH), 7.50 (1H, s, ArH), 7.94 (2H, d, J = 8.1 Hz, ArH); 8.23 (1H, s, ArH).

5.5.2.6. Intent de ciclació de (\pm)-**167**.

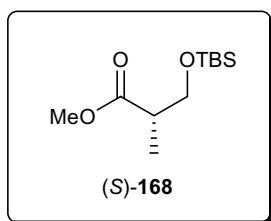
A una dissolució de 4.3 mg (0.010 mmol) del compost (\pm)-**167** en 0.5 mL de THF anh. s'addicionà 18 μ L (0.018 mmol) d'una solució de NaN(TMS)₂ 1 M en hexà sota atmosfera de nitrogen. S'agità a temperatura ambient durant 3 h. A continuació s'aturà la reacció amb una solució de KH₂PO₄ 0.5 M i CH₂Cl₂, se separaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb CH₂Cl₂ 5 cops. S'ajuntaren els extractes orgànics, i s'assecaren amb Na₂SO₄ anh. S'eliminaren els dissolvents al buit i es purificà el cru resultant per filtració a través d'una pipeta Pasteur que contenia una mica de gel de sílice (hexà/AcOEt 7:3) i es pogué recuperar 1.0 mg (0.003 mmol, 27%) de producte obert (\pm)-**165**.

5.5.3. Condensació de l'al·lè 112 amb aldehyds quirals.

5.5.3.1. Protecció de l'(*S*)-3-hidroxi-2-metilpropionat de metil.

A una dissolució de 0.958 g (6.29 mmol) de clorur de *tert*-butildimetilsilil i 0.553 g (8.08 mmol) d'imidazole en 9 mL de DMF anh. s'addicionà 0.50 mL (4.49 mmol) de l'(*S*)-3-hidroxi-2-metilpropionat de metil sota atmosfera de nitrogen i s'agità durant la

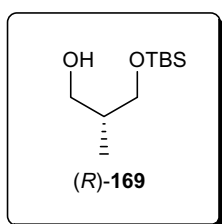
nit a temperatura ambient. A continuació s'aturà la reacció per addició de NaHCO_3 sat. S'afegí hexà i se separaren les fases. La fase aquosa s'extragué amb més hexà, s'ajuntaren els extractes orgànics i s'assecaren amb MgSO_4 anh. Finalment s'eliminaren els dissolvents al buit tot obtenint 1.048 g (4.49 mmol, 100%) de l'(*S*)-3-*tert*-butildimetilsililoxi-2-metilpropionat de metil, (*S*)-**168**.



Compost (*S*)-168: Oli incolor; **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.03 (3H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.04 (3H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.88 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.13 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, CHCH_3), 2.65 (1H, m, CHCH_3), 3.54 (1H, dd, $J = 9.8, 6.0$ Hz, CH_2OTBS), 3.68 (3H, s, CH_3O), 3.77 (1H, dd, $J = 9.8, 6.8$ Hz, CH_2OTBS).

5.5.3.2. Reducció de (*S*)-**168** amb DIBAL.

A una dissolució de 1.043 g (4.49 mmol) de l'(*S*)-3-*tert*-butildimetilsililoxi-2-metilpropionat de metil, (*S*)-**168**, en 17 mL de THF anh. s'addicionà lentament 10.33 mL (10.33 mmol) d'una solució de DIBAL 1 M en hexà a 0 °C. S'agità una nit a temperatura ambient i s'addicionaren 20 mL d'una solució saturada de les sals de Rochelle. S'agità durant 1 h i se separaren les fases. La fase aquosa s'extragué tres cops amb Et_2O . S'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb MgSO_4 anh. i s'eliminà el dissolvent al buit. El cru resultant es purificà per cromatografia en columna *flash* (CH_2Cl_2) tot obtenint 0.609 g (2.98 mmol, 66%) de l'(*R*)-3-*tert*-butildimetilsililoxi-2-metil-1-propanol, (*R*)-**169**.

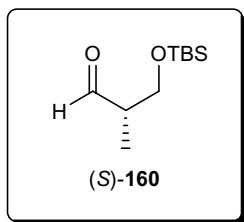


Compost (*R*)-169: Oli incolor; **IR** (film): 3360; **R_f** (CH_2Cl_2 , KMnO_4): 0.33; **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.05 (6H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.82 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CHCH_3), 0.88 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.91 (1H, m, CHCH_3), 3.04 (1H, bs, OH), 3.53 (1H, dd, $J = 9.7, 7.9$ Hz, CH_2OTBS), 3.56-3.63 (2H, m, CH_2OH), 3.70 (1H, dd, $J = 9.7, 4.6$ Hz, CH_2OTBS); **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75.4 MHz): δ -5.8, -5.7, 12.9, 18.0, 25.7, 36.9, 67.8, 68.4; **[α]_D**: +9.6 ($c = 1.59$, CHCl_3), [lit.⁸⁶ **[α]_D**: +9.8 ($c = 2.38$, CH_2Cl_2)].

5.5.3.3. Oxidació de Swern de (*R*)-**169**.

A una dissolució de 600 μL (6.71 mmol) de clorur d'oxal·lil en 6 mL de CH_2Cl_2 anh. s'addicionà via cànula successivament una dissolució de 635 μL (8.94 mmol) de dimetilsulfòxid en 3 mL de CH_2Cl_2 anh. i una dissolució de 0.609 g (2.98 mmol) de l'(*R*)-3-*tert*-butildimetilsililoxi-2-metil-1-propanol, (*R*)-**169**, a -78 °C i sota atmosfera de nitrogen. S'agità 40 min a -78 °C i s'addicionà 1.88 mL (13.41 mmol) de trietilamina. Tot seguit s'agità 5 min a aquesta temperatura i 1 h a temperatura ambient. A continuació es diluí amb pentà i s'addicionà NaCl sat., se separaren les fases i

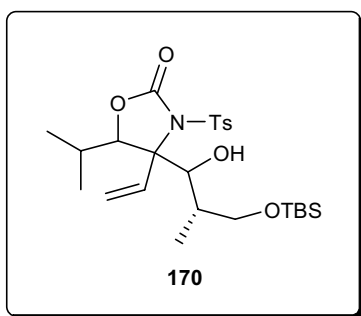
s'eliminaren els dissolvents de la fase orgànica tot obtenint 0.603 g (2.98 mmol, 100%) de l'aldehid desitjat (*S*)-**160**.



Compost (S)-160: Oli groc; **IR** (film): 1740; **R_f** (Hexà/Et₂O 8:2): 0.32; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.04 (6H, s, Si(CH₃)₂), 0.87 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.08 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, CHCH₃), 2.51 (1H, m, CHCH₃), 3.79 (1H, dd, *J* = 9.9, 6.4 Hz, CH₂OTBS), 3.85 (1H, dd, *J* = 9.9, 5.1 Hz, CH₂OTBS) 9.72 (1H, bs, CHO); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 75.4 MHz): δ -5.7, 10.1, 18.0, 25.6, 48.7, 63.3, 204.4.

5.5.3.4. Addició de **112** sobre (*S*)-**160**.

A una suspensió de 0.075 g (0.42 mmol) de diciclohexilborà en 0.5 mL de CH₂Cl₂ anh. s'addicionà via cànula una solució de 0.092 g (0.30 mmol) de **112** en 1 mL de CH₂Cl₂ anh. a 0 °C sota atmosfera de nitrogen. S'agità la mescla 10 min a 0 °C i 1 h a temperatura ambient. A continuació s'addicionà via cànula una solució de 0.121 g (0.60 mmol) de **160** en 1 mL de CH₂Cl₂ anh. a -78 °C. Al cap de 18 h a temperatura ambient s'afegí via cànula una solució de 96 µL (0.71 mmol) de trietanolamina en 2 mL de CH₂Cl₂. S'agità 1 h a temperatura ambient i s'eliminà el dissolvent al buit. Es purificà el cru per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 8:2) obtenint-se 0.007 g (0.01 mmol, 5%) de la 4-[(2'*S*)-3'-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1'-hidroxi-2'-metilpropil]-5-isopropil-*N*-tosil-4-viniloxazolidin-2-ona, **170**.



Compost 170: Oli incolor; **IR** (film): 664, 837, 1088, 1171, 1364, 1777, 2856, 2927; **R_f** (CH₂Cl₂): 0.62; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.09 (3H, s, Si(CH₃)₂), 0.10 (3H, s, Si(CH₃)₂), 0.83 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, CH(CH₃)₂), 0.92 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.94 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH(CH₃)₂), 1.04 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, CHCH₃), 1.86-1.94 (1H, m, CH(CH₃)₂), 2.09-2.14 (1H, m, CHCH₃), 2.44 (3H, s, ArCH₃), 3.31 (1H, d, *J* = 6.4 Hz, OH), 3.64 (2H, m, CH₂), 4.37 (1H, d, *J* = 4.8 Hz, CHO), 4.42 (1H, dd, *J* = 6.4, 1.6 Hz, CHOH), 5.48 (1H, d, *J* = 17.6 Hz, =CH₂), 5.54 (1H, d, *J* = 11.4 Hz, =CH₂), 6.10 (1H, dd, *J* = 17.6, 11.4 Hz, =CH), 7.31 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, ArH), 8.01 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ -5.4, 11.2, 16.6, 18.3, 20.1, 21.7, 25.9, 29.7, 35.9, 68.3, 73.5, 76.0, 83.8, 120.4, 129.2, 129.6, 131.7, 135.4, 145.4, 152.8.

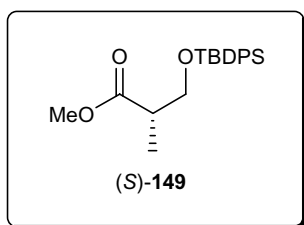
5.5.3.5. Intent de transposició de **170**.

S'addicionà 18 µL (0.0012 mmol) d'una solució de DBU 0.066 M en CH₂Cl₂ anh. a una dissolució de 3.0 mg (0.0059 mmol) de **170** en 1 mL de CH₂Cl₂ anh., S'agità a temperatura ambient durant 48 h. En aturar la reacció amb tampó pH = 5, separar fases,

extreure la fase aquosa amb CH_2Cl_2 5 cops, assecar amb MgSO_4 anh. i eliminar el dissolvent al buit s'observà la presència només de material de partida per RMN de ^1H .

5.5.3.6. Protecció de l'(*S*)-3-hidroxi-2-metilpropionat de metil.⁸⁶

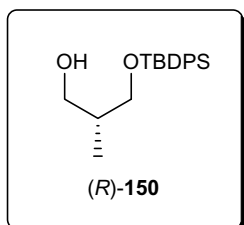
S'addicionà 1.87 mL (16.76 mmol) de l'(*S*)-3-hidroxi-2-metilpropionat de metil a una dissolució de 4.88 mL (18.44 mmol) de clorur de *tert*-butildifenilsilil i 1.491 g (21.79 mmol) d'imidazole en 20 mL de CH_2Cl_2 anh. sota atmosfera de nitrogen. La mescla s'agità durant la nit a temperatura ambient. A continuació s'aturà la reacció per addició de NaHCO_3 sat. S'afegí hexà i se separaren les fases. La fase aquosa s'extragué amb CH_2Cl_2 tres cops, s'ajuntaren els extractes orgànics i s'assecaren amb MgSO_4 anh. Finalment s'eliminaren els dissolvents al buit tot obtenint 5.982 g (16.76 mmol, 100%) de l'(*S*)-3-*tert*-butildifenilsililoxi-2-metilpropionat de metil, (*S*)-**149**.



Compost (*S*)-149: Oli incolor; **IR** (film): 1590, 1740; **R_f** (Hexà/AcOEt 9:1): 0.45; **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.04 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.18 (3H, d, $J = 7.1$ Hz, CHCH_3), 2.75 (1H, m, CHCH_3), 3.72 (3H, s, CH_3O), 3.75 (1H, dd, $J = 10.1$, 5.8 Hz, CH_2OTBDPS), 3.86 (1H, dd, $J = 10.1$, 7.1 Hz, CH_2OTBDPS), 7.30-7.80 (10H, m, ArH); **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75.4 MHz): δ 13.3, 18.8, 26.6, 42.3, 51.4, 65.8, 127.7, 129.5, 133.4, 135.4, 175.2.

5.5.3.7. Reducció de (*S*)-**149** amb DIBAL.⁸⁶

A una dissolució de 5.982 g (16.76 mmol) de l'(*S*)-3-*tert*-butildifenilsililoxi-2-metilpropionat de metil, (*S*)-**149**, en 100 mL de CH_2Cl_2 anh. s'addicionà lentament 36.70 mL (36.70 mmol) d'una solució de DIBAL 1 M en hexà a 0 °C. La mescla s'agità 3 h a temperatura ambient i s'addicionaren 12 mL d'HCl al 10%. Se separaren les fases i la fase aquosa s'extragué tres cops amb CH_2Cl_2 . S'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb MgSO_4 anh. i s'eliminà el dissolvent al buit, tot obtenint 3.582 g (10.90 mmol, 65%) de l'(*R*)-3-*tert*-butildifenilsililoxi-2-metil-1-propanol, (*R*)-**150**.

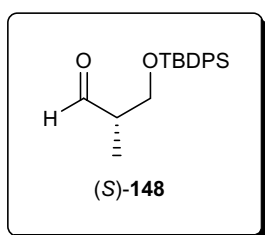


Compost (*R*)-150: Oli incolor; **IR** (film): 1591, 3400; **R_f** (Et_2O /Èter petroli 1:1): 0.90; **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.89 (3H, d, $J = 7.1$ Hz, CHCH_3), 1.10 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 2.05 (1H, m, CHCH_3), 2.49 (1H, t, $J = 5.8$ Hz, OH), 3.65 (1H, dd, $J = 10.2$, 7.6 Hz, CH_2OTBDPS), 3.69-3.75 (2H, m, CH_2OH), 3.78 (1H, dd, $J = 10.2$, 4.6 Hz, CH_2OTBDPS), 7.40-7.80 (10H, m, ArH); **RMN de ^{13}C** (CDCl_3 , 75.4 MHz): δ 13.4, 18.8, 26.6, 39.5, 65.8, 67.8, 126.7, 129.5,

133.4, 135.6; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +17.8 ($c = 2.50$, AcOEt), [lit.⁸⁶ $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +18.0 ($c = 3.30$, AcOEt)].

5.5.3.8. Oxidació de Swern de (*R*)-**150**.⁸⁶

A una dissolució de 1.20 mL (13.40 mmol) de clorur d'oxal·lil anh. en 12 mL de CH₂Cl₂ anh. s'addicionà via cànula successivament una dissolució de 1.21 mL (17.05 mmol) de dimetilsulfòxid anh. en 6 mL de CH₂Cl₂ anh. i una dissolució de 2.000 g (6.09 mmol) de l'(*R*)-3-*tert*-butildifenilsililoxi-2-metil-1-propanol, (*R*)-**150**, a -78 °C i sota atmosfera de nitrogen. La mescla s'agità 20 min a -78 °C i s'addicionà 4.00 mL (28.62 mmol) de trietilamina. Tot seguit s'agità 5 min a aquesta temperatura i 10 min. a temperatura ambient. A continuació es diluí amb pentà i s'addicionà NaCl sat., se separaren les fases, s'assecà la fase aquosa amb Na₂SO₄ anh. i s'eliminaren els dissolvents al buit, tot obtenint 1.638 g (5.01 mmol, 82%) de l'aldehid desitjat (*S*)-**148**.



Compost (S)-148: Sòlid blanc; **IR** (film): 1730; **R_f** (Et₂O/Èter petroli 1:1): 0.50; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.07 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 1.12 (3H, d, *J* = 5.8 Hz, CHCH₃), 2.60 (1H, m, CHCH₃), 3.86 (1H, dd, *J* = 10.3, 6.5 Hz, CH₂OTBDPS), 3.92 (1H, dd, *J* = 10.3, 5.0 Hz, CH₂OTBDPS), 7.30-7.80 (10H, m, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ 10.3, 19.2, 26.7, 48.8, 64.1, 127.7, 129.8, 133.1, 135.6, 204.4.

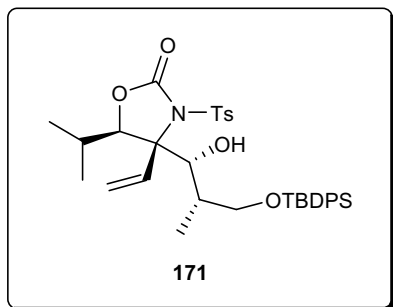
5.5.3.9. Addició de (*S*)-**112** sobre (*S*)-**148**.

A una suspensió de 0.078 g (0.44 mmol) de diciclohexilborà en 0.5 mL de CH₂Cl₂ anh. s'addicionà via cànula una solució de 0.068 g (0.22 mmol) de (*S*)-**112** en 1 mL de CH₂Cl₂ anh. a 0 °C sota atmosfera de nitrogen. La mescla s'agità 10 min a 0 °C i 1 h a temperatura ambient. A continuació s'addicionà via cànula una solució de 0.143 g (0.44 mmol) de **148** en 1 mL de CH₂Cl₂ anh. a -78 °C. Al cap de 18 h a temperatura ambient s'afegí via cànula una solució de 70 µL (0.50 mmol) de trietanolamina en 2 mL de CH₂Cl₂. Després d'1 h a temperatura ambient, s'eliminà el dissolvent al buit. Es purificà el cru per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 8:2) i s'obtingueren tres fraccions cap de les quals contenia producte d'addició.

5.5.3.10. Addició de (*RS*)-**112** sobre (*S*)-**148**.

A una suspensió de 0.107 g (0.60 mmol) de diciclohexilborà en 0.5 mL de CH₂Cl₂ anh. s'addicionà via cànula una solució de 0.133 g (0.43 mmol) de (*RS*)-**112** en 1 mL de CH₂Cl₂ anh. a 0 °C sota atmosfera de nitrogen. La mescla s'agità 10 min a 0 °C i 1 h a temperatura ambient. A continuació s'addicionà via cànula una solució de 0.174 g (0.53 mmol) de (*S*)-**148** en 1 mL de CH₂Cl₂ anh. a -78 °C. Al cap de 18 h a temperatura ambient s'afegí via cànula una solució de 138 µL (1.03 mmol) de trietanolamina en 2 mL de CH₂Cl₂. Després d'1 h a temperatura ambient, s'eliminà el dissolvent al buit. Es purificà el cru per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 85:15) i s'obtingueren

0.042 g (0.08 mmol, 19%) de (4*R*,5*R*)-4-[(1'*R*,2'*S*)-3'-(*tert*-butildifenilsililoxi)-1'-hidroxi-2'-metilpropil]-5-isopropil-*N*-tosil-4-viniloxazolidin-2-ona, **171**.



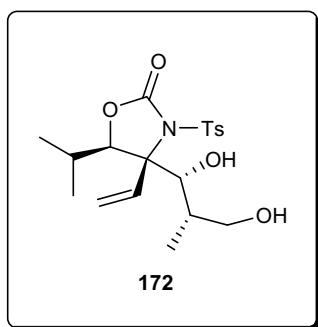
Compost 171: Oli incolor; **IR** (film): 606, 704, 1088, 1113, 1169, 1775, 3525; **R_f** (Hexà/AcOEt 8:2): 0.26; **RMN de ¹H** (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.79 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH(CH₃)₂), 0.91 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH(CH₃)₂), 0.98 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CHCH₃), 1.08 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 1.85-1.94 (1H, m, CH(CH₃)₂), 2.10-2.16 (1H, m, CHCH₃), 2.46 (3H, s, ArCH₃), 3.11 (1H, d, *J* = 5.6 Hz, OH), 3.66 (2H, m, CH₂OTBDPS), 4.34 (1H, d, *J* = 4.4 Hz, CHO), 4.58 (1H, d, *J* = 5.2 Hz, CHOH), 5.52 (1H, d, *J* = 18.0 Hz, =CH₂), 5.54 (1H, d, *J* = 11.2 Hz, =CH₂), 6.08 (1H, dd, *J* = 18.0, 11.2 Hz, =CH), 7.30 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, ArH), 7.38-7.47 (6H, m, ArH), 7.65-7.69 (4H, m, ArH), 8.02 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, ArH); **RMN de ¹³C** (CDCl₃, 101 MHz): δ 10.9, 16.2, 19.2, 20.4, 21.7, 26.9, 29.4, 35.8, 68.6, 72.9, 76.3, 83.8, 120.3, 127.7, 127.8, 129.3, 129.4, 129.8, 129.9, 131.9, 133.0, 133.1, 135.5, 135.6, 145.4, 152.8; **[α]_D**: +5.0 (c = 0.74, CHCl₃).

5.5.3.11. Intent de desprotecció de l'èter de silici **171** amb HF/pir.

S'addicionà 102 μL (0.102 mmol) d'una solució de piridina 1 M i (0.102 mmol) HF 1 M en acetonitril anh. a una dissolució de 0.026 g (0.051 mmol) de **171** en 0.5 mL d'acetonitril anh. sota atmosfera de nitrogen Al cap de 48 h com la reacció no havia avançat (CCF), s'afegí H₂O i CH₂Cl₂, se separaren les fases i s'extragué la fase aquosa 5 cops amb CH₂Cl₂. S'ajuntaren els extractes orgànics i s'assecaren amb Na₂SO₄ anh. S'eliminà el dissolvent al buit i es purificà el cru de reacció per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 7:3) recuperant íntegrament el material de partida, **171**.

5.5.3.12. Desprotecció de l'èter de silici de **171** amb TBAF/AcOH.

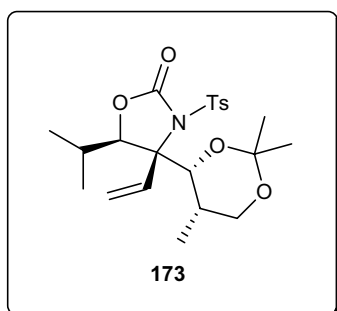
A una dissolució de 0.017 g (0.033 mmol) de **171** i 0.016 g (0.050 mmol) de TBAF·3H₂O en 0.5 mL de THF, s'addicionà 300 μL (0.050 mmol) d'una solució d'AcOH 0.17 M en THF. Al cap de 2 h s'aturà la reacció amb NH₄Cl sat. i CH₂Cl₂. Se separaren les fases i s'extragué la fase aquosa 5 cops amb CH₂Cl₂. S'ajuntaren els extractes orgànics i s'assecaren amb Na₂SO₄ anh. S'eliminaren els dissolvents al buit i es purificà el cru de reacció per filtració a través d'una pipeta Pasteur que contenia una mica de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 98:2). S'obtingueren d'aquesta manera 8.3 mg (0.021 mmol, 64%) de (4*R*,5*R*)-4-[(1'*R*,2'*S*)-1',3'-dihidroxi-2'-metilpropil]-5-isopropil-*N*-tosil-4-viniloxazolidin-2-ona, **172**.



Compost 172: Oli incolor; R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 7:3): 0.23; **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.83 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.94 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.08 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CHCH_3), 1.86-1.96 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.12-2.22 (1H, m, CHCH_3), 2.45 (3H, s, ArCH_3), 3.28 (1H, bs, OH), 3.69 (2H, m, CH_2OH), 4.30 (1H, d, $J = 5.6$ Hz, CHO), 4.37 (1H, bs, CHOH), 5.43 (1H, d, $J = 18.0$ Hz, $=\text{CH}_2$), 5.55 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, $=\text{CH}_2$), 6.12 (1H, dd, $J = 18.0, 11.2$ Hz, $=\text{CH}$), 7.34 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, ArH), 8.01 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, ArH).

5.5.3.13. Formació de l'acetal cíclic, **173**.

A una solució de 8.3 mg (0.021 mmol) del compost **172** i un cristall de PPTS en 0.5 mL de CH_2Cl_2 anh. s'addicionà 263 μL (2.10 mmol) de 2,2-dimetoxipropà sota atmosfera de nitrogen. Al cap de 2 h d'agitació a temperatura ambient, s'addicionà NaHCO_3 sat. i CH_2Cl_2 . Se separaren les fases, i la fase aquosa s'extragué 5 cops amb CH_2Cl_2 . S'ajuntaren els extractes orgànics i la fase orgànica resultant s'assecà amb Na_2SO_4 anh. S'eliminaren els dissolvents al buit i es purificà el cru de reacció per cromatografia en columna *flash* (CH_2Cl_2) tot obtenint 4.8 mg (0.011 mmol, 53%) de (4*R*,5*R*)-5-isopropil-*N*-tosil-4-[(4'*R*,5'*S*)-2',2',5'-trimetil-1',3'-dioxan-4'-il]-4-viniloxazolidin-2-ona, **173**.



Compost 173: Oli incolor; R_f (CH_2Cl_2): 0.19; **IR** (film): 664, 1088, 1173, 1775, 2927; **RMN de ^1H** (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.66 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.00 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.20 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CHCH_3), 1.26 (3H, s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 1.47 (3H, s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 1.92-2.00 (2H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ i CHCH_3), 2.44 (3H, s, ArCH_3), 3.61 (1H, dd, $J = 11.6, 1.6$ Hz, CH_2O), 4.19 (1H, dd, $J = 11.6, 2.4$ Hz, CH_2O), 4.74 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, $^i\text{PrCHO}$), 4.84 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, CHO), 5.56 (1H, d, $J = 17.6$ Hz, $=\text{CH}_2$), 5.60 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, $=\text{CH}_2$), 6.10 (1H, dd, $J = 17.6, 12.0$ Hz, $=\text{CH}$), 7.33 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, ArH), 8.00 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, ArH).

5.5.3.14. Addició de (*S*)-**112** sobre (*R*)-**148**.

A una suspensió de 0.082 g (0.46 mmol) de diciclohexilborà en 0.5 mL de CH_2Cl_2 anh. s'addicionà via cànula una solució de 0.101 g (0.33 mmol) de (*S*)-**112** en 1 mL de CH_2Cl_2 anh. a 0 °C sota atmosfera de nitrogen. La mescla s'agità 10 min a 0 °C i 1 h a temperatura ambient. A continuació s'addicionà via cànula una solució de 0.134 g (0.66 mmol) de (*R*)-**148** en 1 mL de CH_2Cl_2 anh. a -78 °C. Al cap de 18 h a temperatura ambient la reacció s'aturà per addició d'una solució de 106 μL (0.79 mmol) de

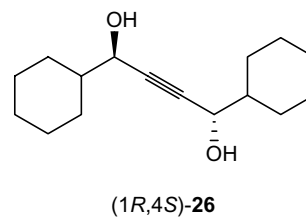
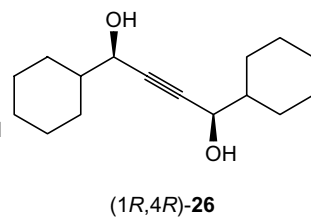
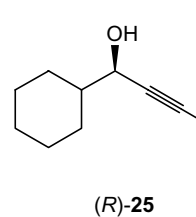
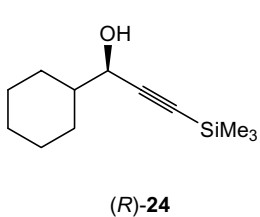
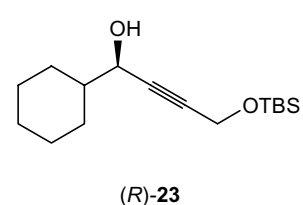
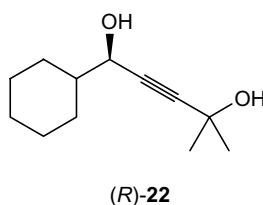
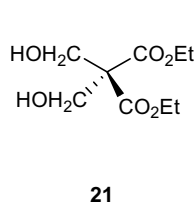
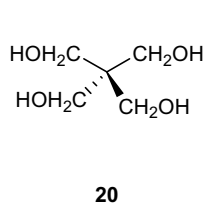
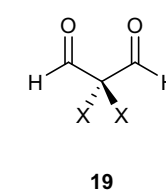
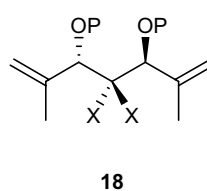
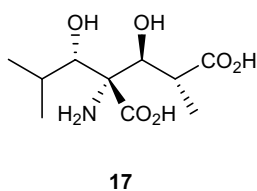
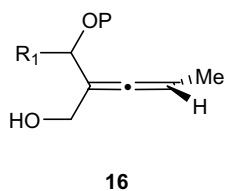
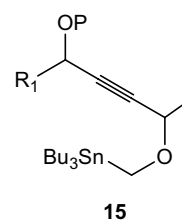
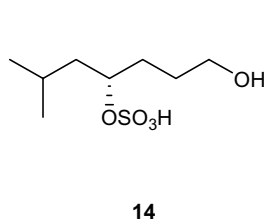
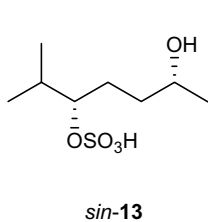
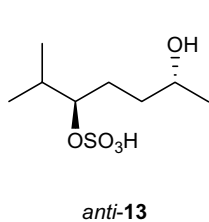
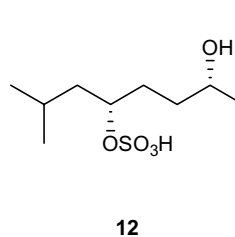
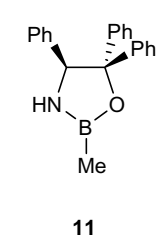
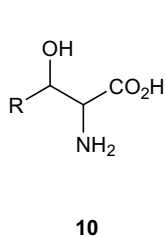
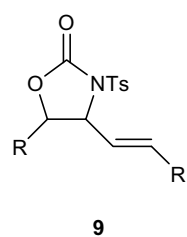
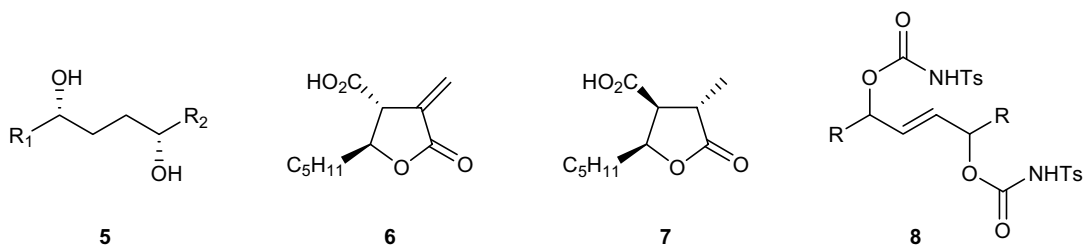
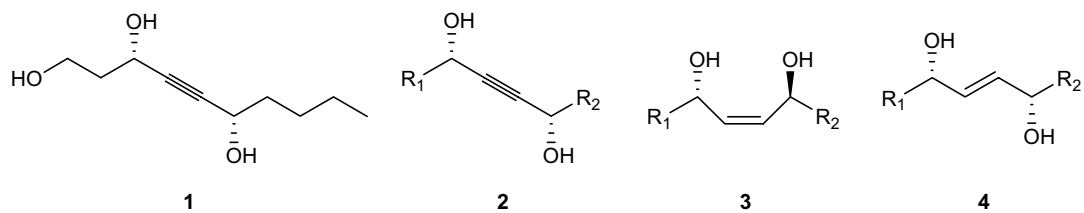
trietanolamina en 2 mL de CH₂Cl₂. S'agità 1 h a t.a. i s'eliminà el dissolvent al buit. Es purificà el cru per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 8:2) i s'obtingueren 0.023 g (0.045 mmol, 14%) de (4*S*,5*S*)-4-[(1'*S*,2'*R*)-3'-(*tert*-butildifenilsililoxi)-1'-hidroxi-2'-metilpropil]-5-isopropil-*N*-tosil-4-viniloxazolidin-2-ona, **171**.

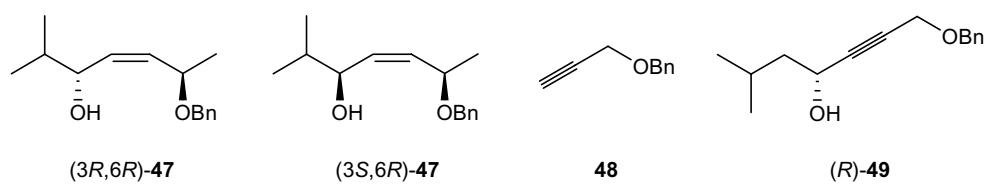
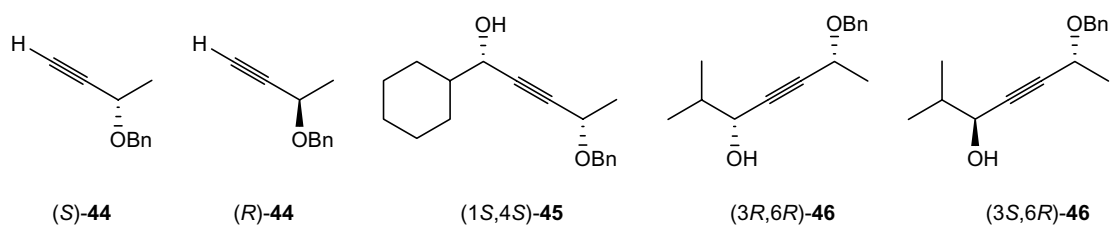
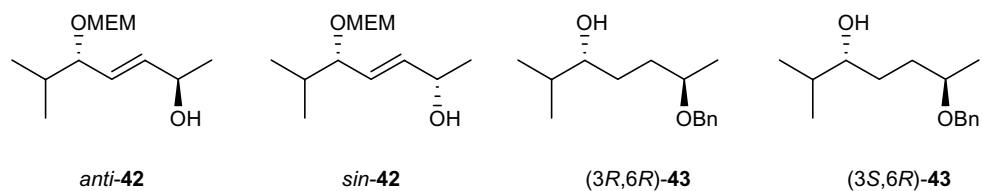
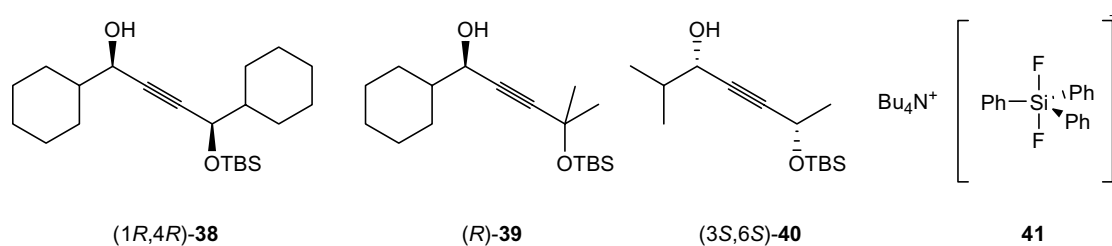
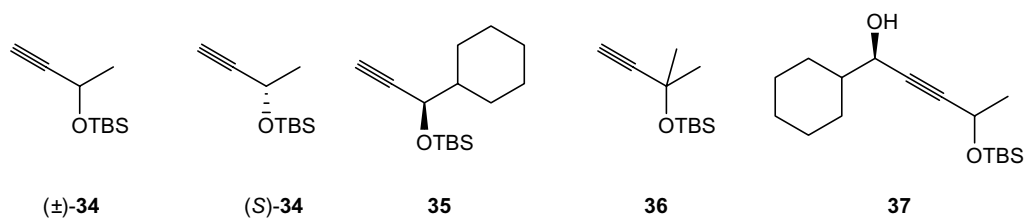
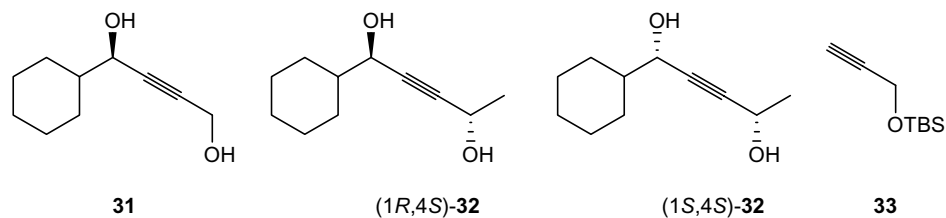
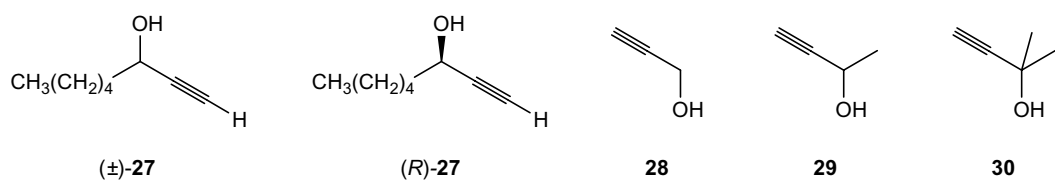
ABREVIATURES I ACRÒNIMS

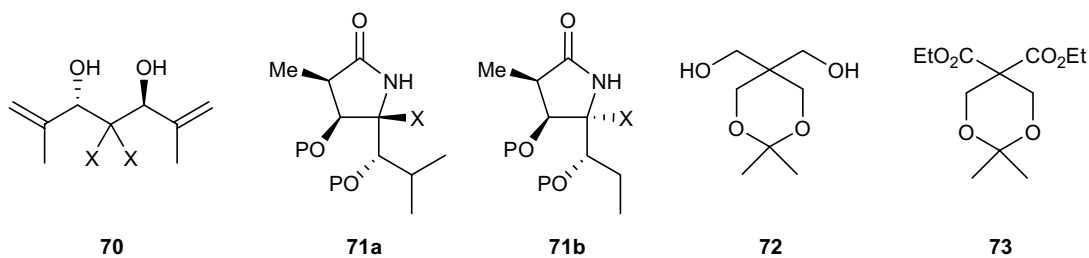
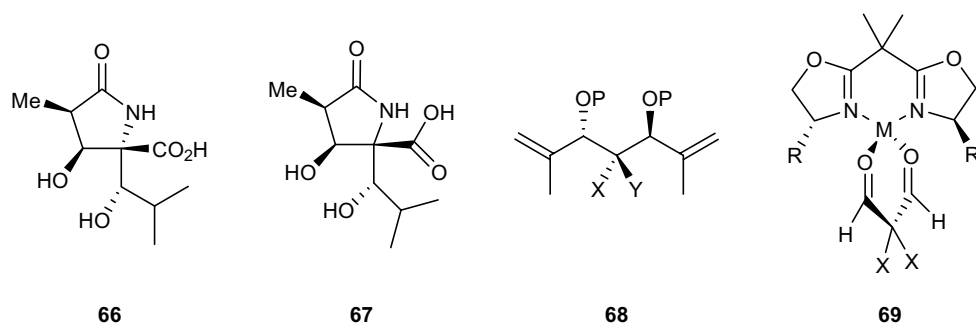
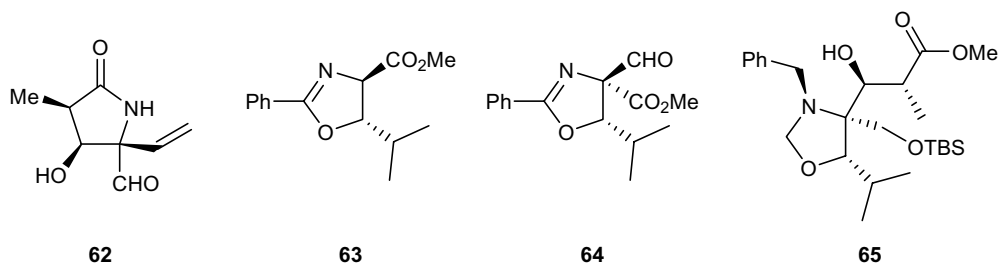
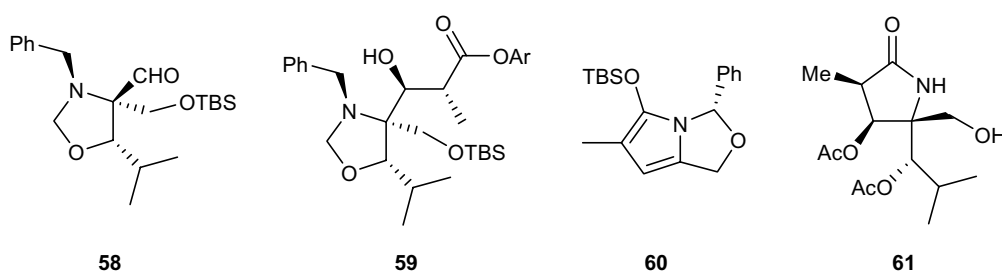
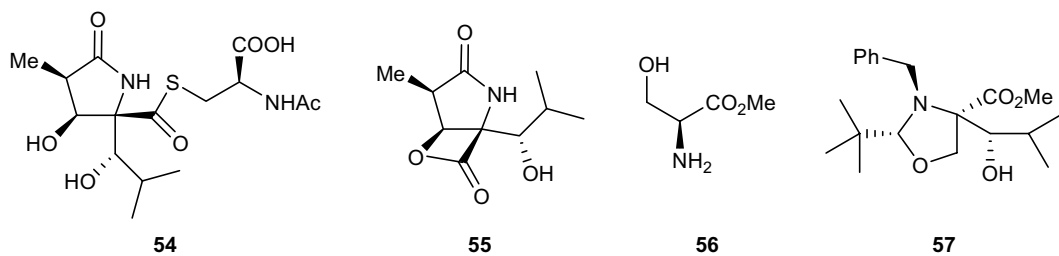
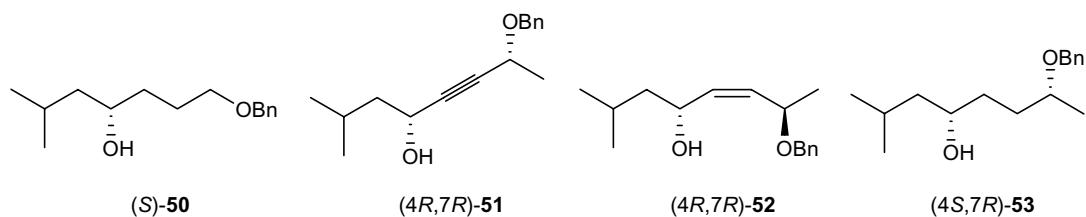
[α]	Rotació específica
anh.	anhidre
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonil
cat.	Quantitats catalíliques
CCF	Cromatografia en capa fina
CDI	Carbonildiimidazole
<i>col.</i>	Col·laboradors
Chx.	Ciclohexil
dba	Dibenzilidenacetona
DBAD ó TBAD	Di- <i>tert</i> -butilazodicarboxilat
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-è
DEAD	Dietilazodicarboxilat
DIBAL	Hidrur de diisobutilalumini
DIPA	Diisopropilamina
DIPEA	Diisopropiletilamina
4-DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfòxid
DPPA	Difenilfosforil azida
e.d.	Excés diastereomèric
e.e.	Excés enantiomèric
Eq.	Equivalents
FAB	Bombardeig amb àtoms ràpids (<i>Fast Atom Bombardment</i>)
HRMS	Espectroscopia de masses d'alta resolució
KHMDS	Bis(trimetilsilil)amidur de potassi
LA	Àcid de Lewis
LDA	Diisopropilamidur de liti
LHMDS	Bis(trimetilsilil)amidur de liti
lit.	Literatura
MEM	2-Metoxietoximetil
MOM	Metoximetil
MPLC	Cromatografia de líquids de mitja pressió
NAC	<i>N</i> -acetilcisteïna
NME	<i>N</i> -metilefedrina
nOe	Efecte nuclear Overhauser
NOESY	Espectroscopia d'efecte nuclear Overhauser
Nu	Nucleòfil
PCC	Clorocromat de piridini
PDC	Dicromat de piridini
pir	Piridina
PLE	Esterasa de fetge de porc
PMB	Parametoxibenzil
PPTS	<i>p</i> -Toluensulfonil de piridini

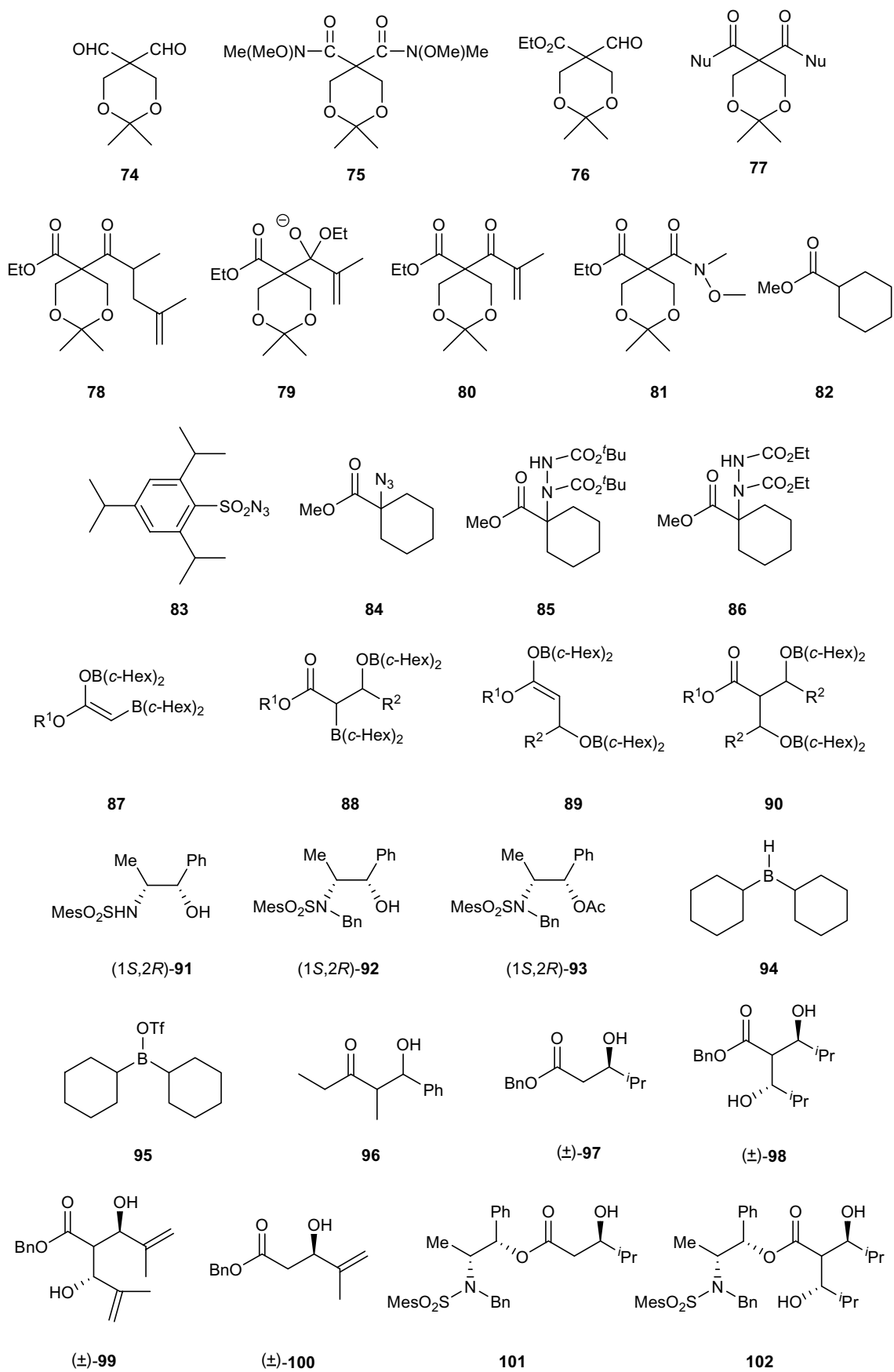
Rdt.	Rendiment
Ref.	Referència
R _f	Factor de retenció
RMN	Ressonància magnètica nuclear
t.a.	Temperatura ambient
TBAF	Fluorur de tetrabutilamoni
TBAT	Trifenildifluorosilicat de tetrabutilamoni
TBDPS	tert-Butildifenilsilil
TBS	<i>tert</i> -Butildimetilsilil
THF	Tetrahidrofurà
TMS	Trimetilsilil
Ts	Tosil

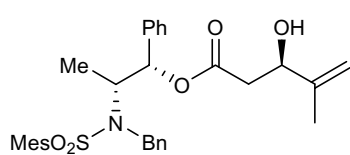
ÍNDICE DE COMPOSTOS



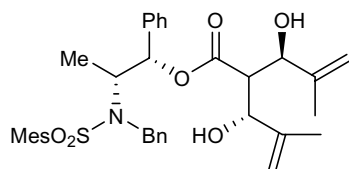




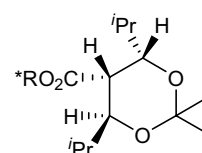




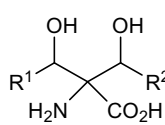
103



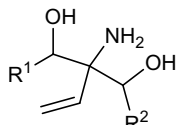
104



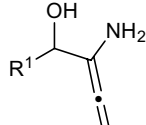
105



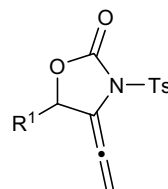
106



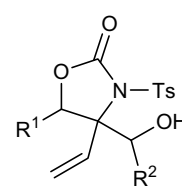
107



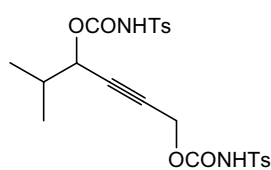
108



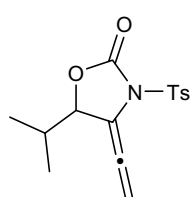
109



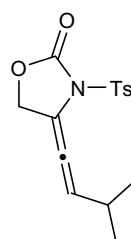
110



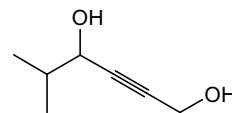
111



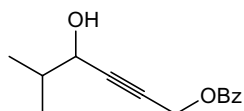
112



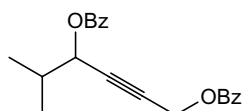
113



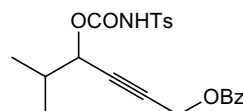
114



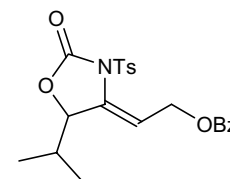
115



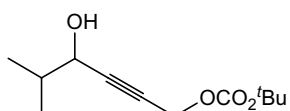
116



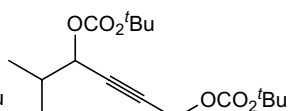
117



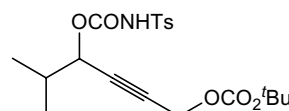
118



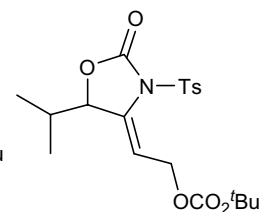
119



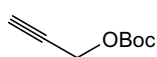
120



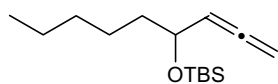
121



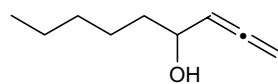
122



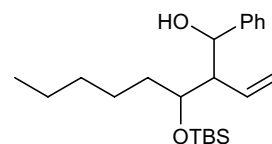
123



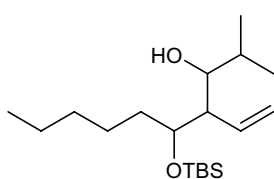
124



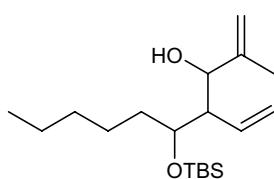
125



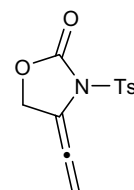
126



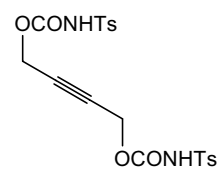
127



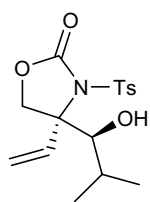
128



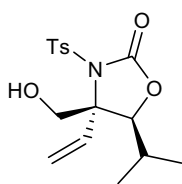
129



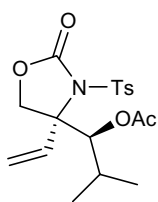
130



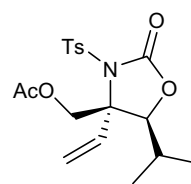
(±)-131



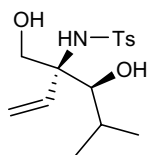
(±)-132



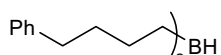
(±)-133



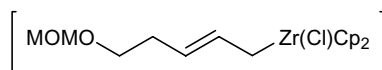
(±)-134



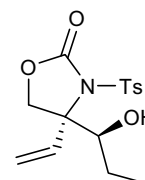
(±)-135



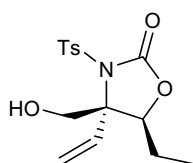
136



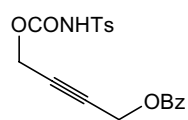
137



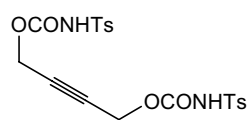
(±)-138



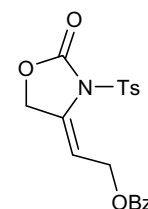
(±)-139



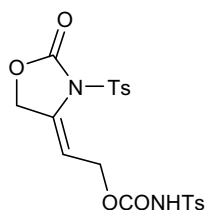
140



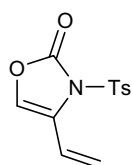
141



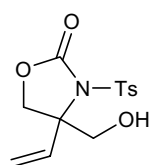
142



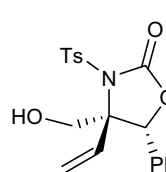
143



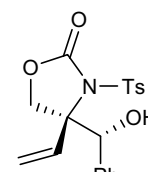
144



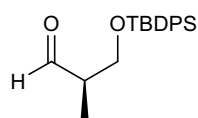
(±)-145



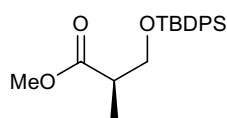
(±)-146



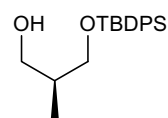
(±)-147



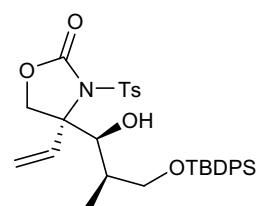
(R)-148



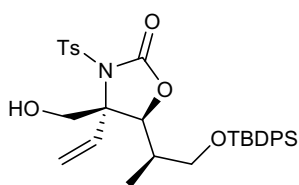
(R)-149



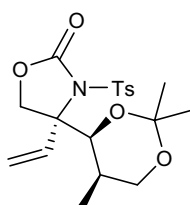
(S)-150



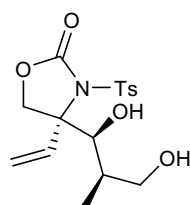
151



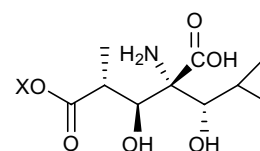
152



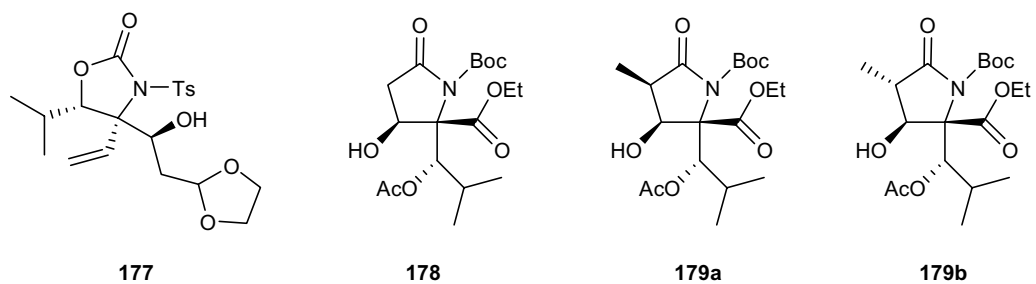
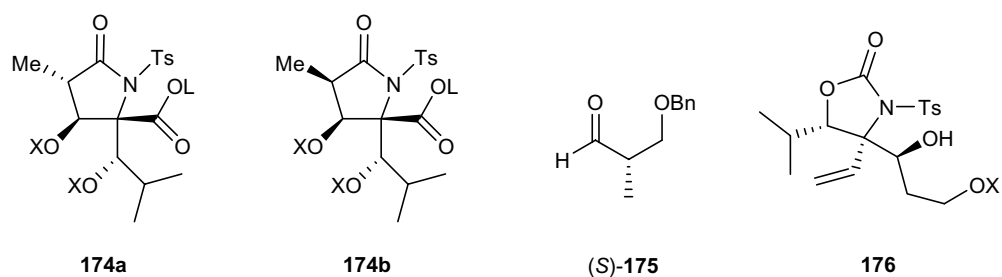
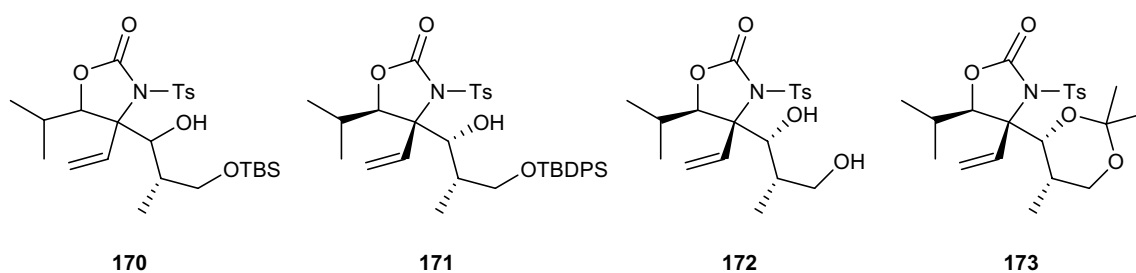
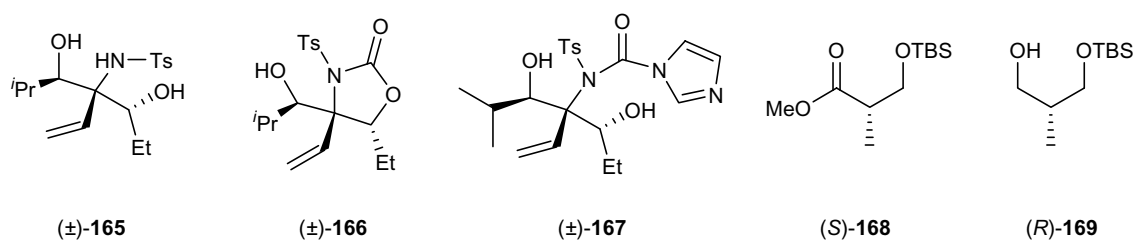
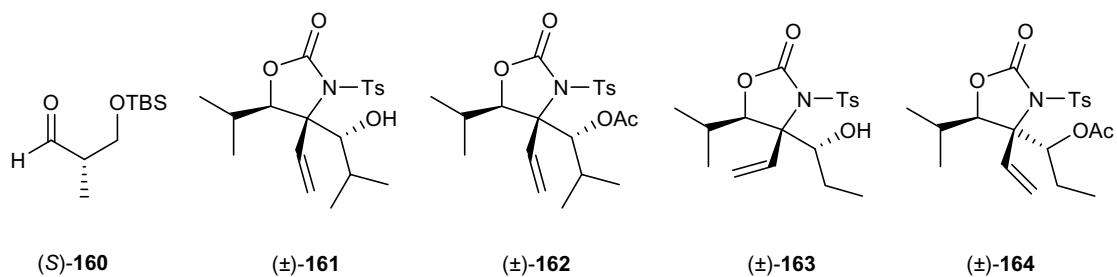
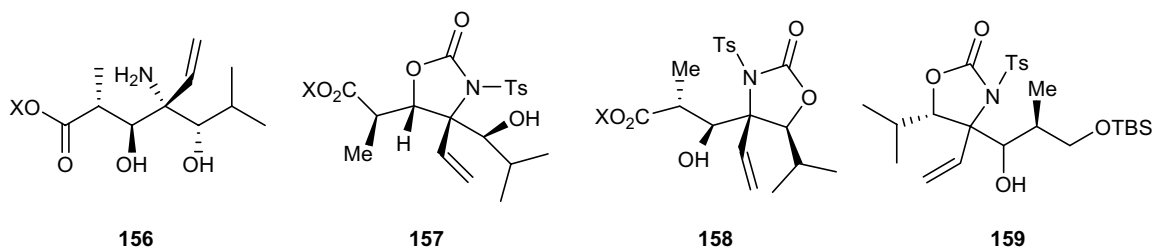
153



154



155



BIBLIOGRAFIA

- ¹ Alguns exemples es poden trobar a: (a) Grabley, S.; Granzer, E.; Huetter, K.; Ludwig, D.; Maeyer, M.; Thiericke, R.; Till, G.; Phillips, S.; Wink, J.; Zeeck, A., *J. Antibiot.*, **1992**, *45*, 56; (b) Nagle, D.G.; Gerwick, W.H., *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 7227; (c) Arnone, A.; Nasini, G.; de Pava, O.V. *Phytochemistry*, **2000**, *53*, 1087.
- ² (a) Wang, Y.G.; Kobayashi, Y., *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 4615; (b) Renzulli, M.L., Rocheblave, L., Avramova, S., Corelli, F., Botta, M.; *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 5155; (c) Crimmins M.T.; She, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 12790; (d) Zhu, L.; Mootoo, D.R., *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 2750.
- ³ (a) Màster Experimental de Laia Montserrat, Universitat de Barcelona, **2000**; (b) Tesi Doctoral de Marta López, Universitat de Barcelona, **2000**; (c) Màster Experimental de Natàlia Fernández, Universitat de Barcelona, **2002**; (d) Màster Experimental de Sara Sevilla, Universitat de Barcelona, **2002**; (e) Màster Experimental de Marta Amador, Universitat de Barcelona, **2002**; (f) Màster Experimental de Mar Vicente, Universitat de Barcelona, **2003**.
- ⁴ Ariza, X.; Garcia, J.; López, L.; Montserrat, L., *Synlett*, **2001**, 120.
- ⁵ (a) Amador, M.; Ariza, X.; Garcia, J.; Ortiz, J., *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 8172, (b) Amador, M.; Ariza, X.; Garcia, J.; *Heterocycles*, **2006**, *67*, 705.
- ⁶ Amador, M.; Ariza, X.; Garcia, J.; Sevilla, S., *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 4511.
- ⁷ (a) Bach, J.; Berenguer, R.; Garcia, J.; Loscertales, T.; Manzanal, J.; Vilarrasa, J., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 1091; (b) Bach, J.; Berenguer, R.; Garcia, J.; Loscertales, T.; Manzanal, J.; Vilarrasa, J., *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 14947; (c) Ariza, X.; Bach, J.; Berenguer, R.; Farràs, J.; Fontes, M.; Garcia, J.; López, M.; Ortiz, J., *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 5307.
- ⁸ (a) Frantz, D.E.; Fässler, R.; Carreira, E.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 1806; (b) Boyal, D.; López, F.; Sasaki, H.; Frantz, D.; Carreira, E.M., *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 4233; (c) Anand, N.K.; Carreira, E.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 9687; (d) El-Sayed, E.; Anand, N.K.; Carreira, E.M. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 3017; (e) Boyall, D.; Frantz, D.E.; Carreira, E.M., *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2977.
- ⁹ Kadota, S.; Orito, T.; Kikuchi, T.; Uwano, T.; Kimura, I.; Kimura, M., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 1733.
- ¹⁰ Tezuka, Y.; Kudoh, M.; Hatanaka, Y.; Kadota, S.; Kikuchi, T., *Nat. Prod. Lett.*, **1997**, *9*, 297.
- ¹¹ Marshall, J.A.; Robinson, E.D.; Zapata, A., *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 5854.
- ¹² Per a alguns exemple consultar: (a) Evans, D.A.; Kozlowski, M.C.; Burgey, C.S.; MacMillan, D.W.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 7893; (b) Evans, D.A.; Burgey, C.S.; Paras, N.A.; Vojkovsky, T.; Tregay, S.W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 5824; (c) Evans, D.A.; Burgey, C.S.; Paras, N.A.; Vojkovsky, T.; Tregay, S.W., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 4541; (d) Evans, D.A.; Peterson, G.S.; Johnson, J.S.; Barnes, D.M.; Campos, K.R.; Woerpel, K.A., *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 678; (e) Evans, D.A.; Kozlowski, M.C.; Murry, J.A.; Burgey, C.S.; Campos, K.R.; Connel, B.T.; Staples, R.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 669; (f) Evans, D.A.; Barnes, D.M.; Johnson, J.S.; Lectka, T.; von Matt, P.; Miller, S.J.; Murry, J.A.; Norcross, R.D.; Shaughnessy, E.A.; Campos, K.R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 7582; (g) Evans, D.A.; Miller, S.J.; Lectka, T.; von Matt, P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 7559; (h) Evans, D.A.; Tregay, S.W.; Burgey, C.S.; Paras, N.A.; Vojkovsky, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 7936; (i) Evans, D.A.; Rovis, T.; Kozlowski, M.C.; Downey, C.W.; Tedrow, J.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 9134; (j) Evans, D.A.; Scheidt, K.A.; Johnston, J.N.; Willis, M.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 4480; (k) Evans, D.A.; Downey, C.W.; Hubbs, J.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 8706. Per a un article de revisió recent, vegeu: Desimoni, G.; Faita, G.; Jørgensen, K.A., *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 3561.
- ¹³ Abiko, A.; Liu, J.F.; Buske, D.C.; Moriyama, S.; Masamune, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 7168.
- ¹⁴ (a) Abiko, A.; Liu, J.F.; Masamune, S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 2586; (b) Inoue, T.; Liu, J.F.; Buske, D.C.; Abiko, A., *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 5250.
- ¹⁵ (a) Mikhailov, B.M.; Bubnov, Y.N., *Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, **1964**, 1874; (b) Mikhailov, B.M.; Bubnov, Y.N., *Chem. Abstr.*, **1965**, *62*, 11840e; (c) Mikhailov, B.M.; Pozdnev, V.F., *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim*, **1967**, 1477; (d) Mikhailov, B.M.; Pozdnev, V.F., *Chem. Abstr.*, **1968**, *68*, 29743j.
- ¹⁶ (a) Srebnik, M.; Ramachandran, P.V., *Aldrichim. Acta*, **1987**, *20*, 9; (b) Brown, H.C.; Singaram, B., *Acc. Chem. Res.*, **1988**, *21*, 287; (c) Brown, H.C.; Singaram, B., *Proc. Ind. Acad. Sci.*, **1988**, *100*, 119; (d)

Brown, H.C.; Ramachandran, P.V., *Pure Appl. Chem.*, **1991**, *63*, 307; (e) Brown, H.C.; Ramachandran, P.V., *Pure Appl. Chem.*, **1994**, *66*, 201; (f) Brown, H.C.; Ramachandran, P.V., *J. Organomet. Chem.*, **1995**, *500*, 1; (g) Brown, H.C.; Ramachandran, P.V., *Advances in Asymmetric Synthesis*, Hassner, A., Ed.; JAI: Greenwich, CT, **1995**; Volum 1, Capítol 5; (h) Matteson, D.S.; *Stereodefined Synthesis with Organoboranes*, Springer, Berlin, **1995**; (i) Ramachandran, P.V., Brown, H.C.(Eds.), *Organoboranes of Synthesis*, ACS Symp. Ser. Vol. 783, American Chemical Society, Washington DC, **2001**; (j) Brown, H.C.; Zaidlewick, M., *Organic Synthesis via Boranes*, Aldrich Chemical Co., **2001**, Volum 2: Recent Developments; (k) Ramachandran, P.V., *Aldrichim. Acta*, **2002**, *35*, 23.

¹⁷ Per reviews que tractin l'al·lilboració emprant al·lilboronats quirals, vegeu: (a) Hoffmann, R.W., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, *21*, 555; (b) Hoffmann, R.W., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1987**, *26*, 489; (c) Roush, W.R., *Trends in Synthetic Carbohydrate Chemistry*, ACS Symp. Ser. Vol. 386, Horton, D.; Hawkin L.D., McGarvey (Eds.), Capítol 14, American Chemical Society, Washington, DC, **1989**; (d) Hoffmann, R.W.; Neil, G., Schlapbach, A., *Pure Appl. Chem.*, **1990**, *62*, 1993; (e) Roush, W.R., *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B.M., Fleming, I. (Eds.), Pergamon Orford, **1991**, Vol. 2; (f) Per un review amb al·lilboronats α -substituïts, vegeu: Roush, W.R., *Methods of Organic Chemistry*, Houben-Weyl, **1995**, Vol. E 21, 1462; (g) Roush, W.R., *Methods of Organic Chemistry*, Houben-Weyl, **1995**, Vol. E 21, 1410; (h) Hoffmann, R.W., *Pure Appl. Chem.*, **1988**, *60*, 123.

¹⁸ Narla, G.; Brown, H.C., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 219.

¹⁹ Brown, H.C.; Jadhav, P.K., *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 1215.

²⁰ Frantz, D.E.; Fässler, R.; Tomooka, C.S.; Carreira, E.M., *Acc Chem. Res.*, **2000**, *33*, 373.

²¹ Yamakawa, M.; Noyori, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 6327.

²² *Tesi de Llicenciatura de Teresa Loscertales*, Universitat de Barcelona, **1997**.

²³ Pilcher, A.; DeShong, P., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 6901.

²⁴ Phillip, C.; Terpinski, J.; Lawrynowicz, W., *J. Org. Chem.*, **1989**, *49*, 3216.

²⁵ (a) Kimura, K., *Trends Pharmacol. Sci.*, **1980**, *1*, 341; (b) Tokunaga, S.; Kimura, M.; Kimura, I., *J. Med. Pharm. Soc.*, **1987**, *4*, 276; (c) Kimura, M.; Kimura, I.; Chui, L.; Uwano, T., *Phytother. Res.*, **1989**, *3*, 91; (d) Kimura, M.; Kimura, I.; Uwano, T.; Isoi, Y.; Kadota, S.; Kikuchi, T., *Phytother. Res.*, **1991**, *5*, 159; (e) Kimura, I.; Takamura, Y.; Uwano, T.; Hata, Y.; Kimura, M.; Kikuchi, T., *Phytother. Res.*, **1995**, *9*, 16.

²⁶ Per a la síntesi dels components de la musclida A1, vegeu: Tezuka, Y.; Kudoh, M.; Hatanaka, Y.; Kadota, S.; Kikuchi, T., *Wakan Iyukugaku Zasshi*, **1998**, *15*, 168. Per a la síntesi de la musclida A2 i B, vegeu: ref 10.

²⁷ Ortiz, J.; Ariza, X.; Garcia, J., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 1127.

²⁸ Greene, T.W.; Wuts, P.G.M., *Protective Groups in Organic Chemistry*, (3rd ed.), Wiley: New York, **1999**.

²⁹ Amador, M.; Ariza, X.; Garcia, J.; Ortiz, J., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 2691.

³⁰ (a) Omura, S.; Fujimoto, T.; Otaguro, K.; Matsuzaki, K.; Moriguchi, R.; Tanaka, H.; Sasaki, Y., *J. Antibiot.*, **1991**, *44*, 113; (b) Omura, S.; Matsuzaki, K.; Fujimoto, T.; Kosuge, K.; Furuya, T.; Fujita, S.; Nakagawa, A., *J. Antibiot.*, **1991**, *44*, 117.

³¹ Fenteany, G.; Standaert, R.F.; Lane, W.S.; Choi, S.; Corey, E.J.; Schreiber, S.L., *Science*, **1995**, *268*, 726.

³² Conner, E.M.; Brand, S.; Davis, J.M.; Laroux, F.S.; Palombella, V.J.; Fuseler, J.W.; Kang, D.Y.; Wof, R.E.; Grisham, M.B., *J. Phar. Exp. Therap.*, **1997**, *282*, 1615.

³³ Doherty, P.; Dickson, J.G.; Flanigan, T.P.; Walsh, F.S., *J. Neurochem.*, **1985**, *44*, 1259.

³⁴ Fenteany, G.; Standaert, R.F.; Reichard, G.A.; Corey, E.J.; Schreiber, S.L., *Prod. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1994**, *91*, 3358.

³⁵ (a) Dick, L.R.; Cruikshank, A.A.; Grenier, L.; Melandri, F.D.; Nunes, S.L.; Stein, R.L., *J. Biol. Chem.*, **1996**, *271*, 7273; (b) Adams, J.A.; Stein, R., *Ann. Rep. Med. Chem.*, **1996**, *31*, 279.

³⁶ (a) Corey, E.J.; Reichard, G.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 10677; (b) Corey, E.J.; Reichard, G.A., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 6977; (c) Uno, H.; Baldwin, J.E.; Russel, A.T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**,

116, 2136; (d) Chida, N.; Takeoka, J.; Tsutsumi, N.; Ogawa, S., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 793; (e) Chida, N.; Takeoka, J.; Ando, K.; Tsutsumi, N.; Ogawa, S., *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 16287; (f) Sunazuka, T.; Nagamitsu, T.; Matsuzaki, K.; Tanaka, H.; Omura, S.; Smith III, A.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 5302; (g) Nagamitsu, T.; Sunazuka, T.; Omura, S.; Sprengler, P.A.; Smith III, A.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 3584; (h) Corey, E.J.; Li, W.; Reichard, G.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 2330; (i) Corey, E.J.; Li, W.; Nagamitsu, T., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 1676; (j) Corey, E.J.; Li, W.-D.Z., *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 3305; (k) Soucy, F.; Grenier, L.; Behnke, M.L.; Drestee A.T.; McCormack, T.A.; Adams, J.; Plamondon, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 9967; (l) Panek, J.S.; Masse, C.E., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 1093; per a review d'aquestes síntesis consultar: (m) Masse, C.E.; Morgan, A.J.; Adams, J.; Panek, J.S., *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 2513; altres síntesis no comentades són: (n) Kang, S.H.; Jun, H.-S., *Chem. Commun.*, **1998**, 1929; (o) Kang, S.H.; Jun, H.-S.; Youn, J.-H., *Synlett*, **1998**, 1045.

³⁷ (a) Iwama, S.; Gao, W.G.; Shinada, T.; Ohfuné, Y., *Synlett*, **2000**, 1631; (b) Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Gianotti, M.; Toromelli, A., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 563; (c) Cook, G.R.; Shanker, P.S., *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 6818; (d) Green, M.P.; Prodder, J.C.; Hayes, C.J., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 2649; (e) Brennan, C.J.; Pattenden, G.; Rescourio, G., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 8757; (f) Donohoe, T.J.; Sintim, H.O.; Sisangia, L.; Harling, J.D., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2004**, *43*, 2293; (g) Ooi, H.; Ishibashi, N.; Iwabuchi, Y.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S., *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 7765; (h) Wardrop, D.J.; Bowen, E.G., *Chem. Commun.*, **2005**, 5106; (i) Balskus, E.P.; Jacobsen, E.N.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 6810; per a un review recent de les síntesis de la lactacistina consultar: (i) Kang, S.H.; Kang, S.Y.; Lee, H.-S.; Buglass, A.J., *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 4537.

³⁸ Un article de revisió molt recent sobre la síntesi estereoselectiva d'1,3-diols és: Bode, S.E.; Wolberg, M.; Müller, M., *Synthesis*, **2006**, 557.

³⁹ Corey, E.J.; Yu, C.; Kim, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 5495.

⁴⁰ Murguía, M.C.; Vaillard, S.E.; Grau, R.J., *Synthesis*, **2001**, 1093.

⁴¹ (a) Lett, R.; Bory, S.; Moreau, B.; Marquet, A., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1972**, 2299; (b) Block, P., *Organic Syntheses*; Wiley: New York, **1983**, *5*, 381; (c) Bates, H.A.; Farina, J.; Tong, M., *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 2637; (d) Dubois, J.; Fourès, C.; Bory, S.; Falcou, S.; Gaudry, M.; Marquet, A., *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 1001.

⁴² En aquest cas reduïen un compost 1,3-dicarbonílic molt similar amb un carboni quaternari en *alfa* però que no formava part de cap cicle. Kanoh, N.; Ishihara, J.; Yamamoto, Y.; Murai, A., *Synthesis*, **2000**, 1878.

⁴³ Keck, G.E.; Boden, E.P.; Wiley, M.R., *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 896.

⁴⁴ Mancuso, A.J.; Swern, D., *Synthesis*, **1981**, 165.

⁴⁵ Per a review, consultar: Piancatelli, G.; Scettri, A.; D'Auria, M., *Synthesis*, **1982**, 245.

⁴⁶ Corey, E.J.; Schmidt, G., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *20*, 399.

⁴⁷ Herscovici, J.; Antonakis, K., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 561.

⁴⁸ (a) Amey, R.L.; Martin, J.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 300; (b) Amey, R.L.; Martin, J.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 5294.

⁴⁹ Dess, D.B.; Martin, J.C., *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4156.

⁵⁰ Appelhans, D.; Reichardt, C., *Liebigs Ann. / Recueil*, **1997**, 2385.

⁵¹ Hayashi, N.; Mine, T.; Fujiwara, K.; Murai, A., *Chemistry Lett.*, **1994**, 2143.

⁵² Evans, D.A.; Kaldor, S.W.; Jones, T.K.; Clardy, J.; Stout, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 7001.

⁵³ Juaristi, E.; Martinez-Richa, A.; Garcia-Rivera, A.; Cruz-Sánchez, J.S., *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 2603.

⁵⁴ Nahm, S.; Weinreb, S.M., *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 3815.

⁵⁵ Williams, J.M.; Jonson, R.B.; Yasuda, N.; Marchesini, G.; Dolling, U.H.; Grabowski, J.J., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 5461.

⁵⁶ Hong, J.E.; Shim, M.J.; Ro, B.O.; Ko, O.H., *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 6837.

⁵⁷ Tomkinson, N.; Willson, T.M., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 9919.

⁵⁸ Leffler, J.E.; Tsuno, Y., *J. Org. Chem.*, **1962**, *28*, 902.

- ⁵⁹ Evans, D.A.; Britton, T.C.; Ellman, J.A.; Dorow, R.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 4011.
- ⁶⁰ Trimble, L.A.; Vederas, J.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 6397.
- ⁶¹ Abiko, A.; Inoue, T.; Furuno, H.; Schwalbe, H.; Fieres, C.; Masamune, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 4605.
- ⁶² Abiko, A.; Inoue, T.; Masamune, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 10759.
- ⁶³ Abiko, A., *Org. Synth.*, **2002**, *79*, 103.
- ⁶⁴ Brown, H.C.; Ganesan, K.; Dhar, R.K., *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 147.
- ⁶⁵ (a) Mahrwald, R., *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 4011; (b) Denmark, S.E.; Pham, S.M., *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 5045.
- ⁶⁶ Abiko, A.; Liu, J.-F., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 2590. Vegeu també: Inoue, T.; Liu, J.-F.; Buske, D.C.; Abiko, A., *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 5250.
- ⁶⁷ Horino, Y.; Kimura, M.; Tanaka, S.; Okajima, T.; Tamaru, Y., *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 2419.
- ⁶⁸ (a) Hoffmann, R.W.; Weidmann, U., *Chem. Ber.*, **1985**, *118*, 3966; (b) Houk, K.N.; Paddon-Row, M.N.; Rondan, N.G.; Wu, Y.D.; Brown, F.K.; Spellmeyer, D.C.; Metz, J.T.; Li, Y.; Loncharich, R.J., *Science*, **1986**, *231*, 1108; (c) Spellmeyer, D.C.; Houk, K.N., *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 959; (d) Li, Y.; Houk, K.N., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 1236; (e) Hoffmann, R.W.; Brinkmann, H.; Frenking, G., *Chem. Ber.*, **1990**, *123*, 2387; (f) Vulpetti, A.; Gardner, M.; Gennari, C.; Baernardi, A.; Goodman, J.M.; Paterson, I.; *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 1713.
- ⁶⁹ (a) Hoffmann, R.W.; Herold, T., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1978**, *17*, 768; (b) Brown, H.C.; Liotta, R.; Kramer, G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 2966; (c) Hoffmann, R.W.; Zeiss, H., *Angew. Chem.*, **1980**, *92*, 218; (d) Hoffmann, R.W.; Zeiss, H., *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 1309; (e) Hoffmann, R.W.; Ladner, W.; Steinbach, K.; Massa, W.; Schmidt, R.; Snatzke, G., *Chem. Ber.*, **1981**, *114*, 2786; (f) Hoffmann, R.W.; Zeiss, H.; Ladner, W.; Tabche, S., *Chem. Ber.*, **1982**, *115*, 235; (g) Hoffmann, R.W., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, *21*, 555; (h) Hoffmann, R.W.; Endelfelder, A.; Zeiss, H., *Carbohydr. Res.*, **1983**, *123*, 320; (i) Hoffmann, R.W.; Kemper, B., **1984**, *40*, 2219; (j) Hoffmann, R.W.; Landmann, B., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, *23*, 437; (k) Brown, H.C.; Bhat, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 5919.
- ⁷⁰ Brown, H.C.; Narla, G., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 4686.
- ⁷¹ (a) Crabbé, P.; André, D.; Fillion, H., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *20*, 893; (b) Crabbé, P.; Fillion, H.; André, D.; Luche, J.L., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 859; (c) Crabbé, P.; Nassim, B.; Robert-Lopes, M.-T., *Org. Synth.*, **1985**, *63*, 203; (d) Ma, S.; Hou, H.; Zhao, S.; Wang, G., *Synthesis*, **2002**, 1643.
- ⁷² Per l'aïllament de les esfingofungines A-D, vegeu: (a) VanMiddlesworth, F.; Giacobbe, R.A.; Lopez, M.; Garrity, G.; Bland, J.A.; Batizal, K.; Frontling, R.A.; Wilson, K.E.; Monaghan, R.L., *J. Antibiot.*, **1992**, *45*, 861; (b) VanMiddlesworth, F.; Dufresne, C.; Wincott, F.E.; Mosley, R.T.; Wilson, K.E., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 297. Per l'aïllament de les esfingofungines E i F, vegeu: (c) Horn, W.S.; Smith, J.L.; Bills, G.F.; Raghoobar, S.L.; Helms, G.L.; Kurta, M.B.; Marrinan, J.A.; Frommer, B.R.; Thornton, R.A.; Mandala, S.M., *J. Antibiot.*, **1992**, *45*, 1692. Per a un article de revisió molt recent d'esfingolípidis veure: Liao, J.; Tao, J.; Lin, G.; Liu, D. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 4715.
- ⁷³ Per a síntesis totals de l'esfingofungina B, vegeu: (a) Kobayashi, S.; Hayashi, T.; Iwamoto, S.; Furuta, T.; Matsumura M., *Synlett.*, **1996**, 672; (b) Kobayashi, S.; Matsumura, M.; Furuta, T.; Hayashi, T.; Iwamoto, S., *Synlett.*, **1997**, 301; (c) Kobayashi, S.; Furuta, T.; Hayashi, T.; Nishijima, M.; Hanada, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 908; (d) Kobayashi, S.; Furuta, T., *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 10275. Per a síntesis totals d'esfingofungina D, vegeu: (e) Mori, K.; Otaka, K., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 9207; (f) Chida, N.; Ikemoto, H.; Noguchi, A.; Amano, S.; Ogawa, S., *Nat. Prod. Lett.*, **1995**, *6*, 295; (g) Otaka, K.; Mori, K.; *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 1795. Per a síntesis totals de l'esfingofungina E, vegeu: (h) Lee, C.B.; Trost, B.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 12191; (i) Wang, B.; Yu, X.M.; Lin, G.Q., *Synlett*, **2001**, 904; (j) Nakamura, T.; Shiozaki, M., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 2701. Per a síntesis totals de l'esfingofungina F, vegeu: (k) Trost, B.M.; Lee, C.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 6818; (l) Liu, D.G.; Wang, B.; Lin, G.Q., *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 9114. Per a un article de revisió molt recent de síntesi

- d'inhibidors de la serina palmitoil-CoA transferasa, vegeu: Byun, H.-S.; Lu, X.; Bittman, R., *Synthesis*, **2006**, 2447.
- ⁷⁴ (a) Klüpfel, D.; Bagli, J.F.; Baker, H.; Charest, M.P.; Kudelski, A.; Sehgal, S.N.; Vécima, C., *J. Antibiot.*, **1972**, 25, 109; (b) Craveri, R.; Manachini, P.L.; Aragozzini, F., *Experientia*, **1972**, 28, 867.
- ⁷⁵ (a) Banfi, L.; Beretta, M.G.; Colombo, L.; Gennari, C.; Scolastico, C., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 488; (b) Banfi, L.; Beretta, M.G.; Colombo, L.; Gennari, C.; Scolastico, C., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1983**, 1613; (c) Sano, S.; Kobayashi, Y.; Kondo, T.; Takebayashi, M.; Maruyama, S.; Fujita, T.; Nagao, Y., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 2097; (d) Hatakeyama, S.; Yoshida, M.; Esumi, T.; Iwabuchi, Y.; Irie, H.; Kawamoto, T.; Yamada, H.; Nishizawa, M., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 7887; (e) Oishi, T.; Ando, K.; Chida, N., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **2001**, 1932; (f) Lee, K.-Y.; Oh, C.-Y.; Kim, Y.-H.; Joo, J.-E.; Ham, W.-H., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 9361.
- ⁷⁶ Langer, F.; Schwink, L.; Devasagayaraj, A.; Chavant, P.-Y.; Knochel, P., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 8229.
- ⁷⁷ (a) Chino, M.; Matsumoto, T.; Suzuki, K., *Synlett.*, **1994**, 359; (b) Suzuki, K.; Hasegawa, T.; Imai, T.; Maeta, H.; Ohba, S., *Tetrahedron*, **1995**, 51, 4483.
- ⁷⁸ Wipf, P.; Pierce, J.G., *Org. Lett.*, **2005**, 7, 3537.
- ⁷⁹ (a) Ishiyama, T.; Ahiko, T.A.; Miyaura, N., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 12414; (b) Kennedy, J.W.J.; Hall, D.G., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 11586.
- ⁸⁰ Brown, H.C.; Racherla, V.S.; Pellachia, P.J., *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 1868.
- ⁸¹ Kimura, M.; Wakamiya, Y.H.; Tamaru, Y., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 3963.
- ⁸² Yasui, K.; Goto, Y.; Yajima, T.; Taniseki, Y.; Fugami, K.; Tanaka, A.; Tamaru, Y., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 7619.
- ⁸³ (a) Tabuchi, T.; Inanaga, J.; Yamaguchi, M., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 1195; (b) Masuyama, Y.; Kinugawa, N.; Kurusu, Y., *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 3704; (c) Masuyama, Y.; Hayashi, R.; Otake, K.; Kurusu, Y., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 44; (d) Qiu, W.; Wang, Z., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 356; (e) Takahara, J.P.; Masuyama, Y.; Kurusu, Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 2577.
- ⁸⁴ *Tesi Doctoral Carolina Sánchez*, Universitat de Barcelona, en fase de execució.
- ⁸⁵ Evans, D.A.; Allison, B.D.; Yang, M.G.; Masse, C.E., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 10840.
- ⁸⁶ Cossy, J.; Bauer, D.; Bellosta, V., *Tetrahedron*, **2002**, 58, 5909.
- ⁸⁷ Evans, D.A.; Lunde, K.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 1495.
- ⁸⁸ Jung, M.E.; Berliner, J.A.; Angst, D.; Yue, D.; Koroniak, L.; Watson, A.D.; Li, R., *Org. Lett.*, **2005**, 7, 3933.
- ⁸⁹ (a) Zimmerman, H.E., *Acc. Chem. Res.*, **1987**, 20, 263; (b) Fehr, C., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, 35, 2566; (c) Yanogisawa, A.; Ishihara, K.; Yamamoto, H., *Synlett*, **1997**, 411.
- ⁹⁰ Perrin, D.D., Armarego, W.L.F.; Perrin, D.R., *Purification of Laboratory Chemicals (2nd Ed)*, Pergamon Press: Oxford, **1980**.
- ⁹¹ Kluge, A.F.; Kertesz, D.I.; O-Yang, C.; Wu, H.Y., *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 2860.
- ⁹² Bach, J.; Berenguer, R.; Garcia, J.; Loscertales, T.; Vilarrasa, J., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 9021.
- ⁹³ Bonner, T.G.; Bourne, E.J.; Saville, N.M., *J. Chem. Soc.*, **1960**, 2917.
- ⁹⁴ Regitz, M.; Hocker, J., Liedhegener *Organic Synthesis*; Baumgarten, H.E., Ed.; Wiley: New York, **1973**; Collect. Vol. 5, 179.
- ⁹⁵ Paquette, L.A., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons Ltd., **1995**, 7, 5174.

