

DEPARTAMENT DE QUÍMICA ORGÀNICA

DISSENY, SÍNTESI I AVALUACIÓ BIOLÒGICA DE NOUS
PEPTIDOMIMÈTICS.

RAÛL BLASCO I YEPES

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
Servei de Publicacions
2009

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 6 de novembre de 2009 davant un tribunal format per:

- Dr. Miquel Àngel Pericàs Brondo
- Dr. Pedro Miguel Carda Usó
- Dr. Gonçal Blay Llinares
- Dr. Juan Murga Clausell
- Dra. Ana-Carmen Cuñat Romero

Va ser dirigida per:

Dr. Juan Francisco Sanz Cervera

©Copyright: Servei de Publicacions
Raül Blasco i Yepes

Dipòsit legal: V-948-2011

I.S.B.N.: 978-84-370-7715-4

Edita: Universitat de València


Servei de Publicacions

C/ Arts Gràfiques, 13 baix

46010 València

Spain

Telèfon:(0034)963864115

VNIVERSITAT  VALÈNCIA

 **Facultat de Química**

Departament de Química Orgànica

Laboratori de Molècules Orgàniques (CIPF)



**DISSENY, SÍNTESI
I AVALUACIÓ BIOLÒGICA
DE NOUS PEPTIDOMIMÈTICS**

Raül Blasco i Yepes

Tesi doctoral

València, 2009

En **Juan Fco. Sanz Cervera**, Professor Titular de Química Orgànica de la Universitat de València i

En **Julio Piera Balaguer**, Investigador del Centre d'Investigació Príncep Felip de València

CERTIFIQUEN:

Que la present tesi doctoral, titulada "Disseny, síntesi i avaluació biològica de nous peptidomimètics", ha estat realitzada conjuntament al Departament de Química Orgànica de la Universitat de València i al Centre d'Investigació Príncep Felip sota la seua direcció, pel llicenciat en Química en Raül Blasco i Yepes, alhora que autoritzen la seua presentació perquè siga qualificada com a Tesi Doctoral.

València, setembre 2009

Signat Juan Fco. Sanz Cervera

Signat Julio Piera Balaguer

A la meua família

Agraïments

En primer lloc, voldria donar les gràcies als meus directors Juan Fco. Sanz i Julio Piera i al director del grup Santos Fustero per oferir-me l'oportunitat de fer aquesta tesi doctoral. També voldria agrair al Ministeri d'Educació i Ciència la concessió de la beca FPU i al Centre d'Investigació Príncep Felip l'ús dels seus laboratoris per a la realització d'aquest treball de recerca.

Als meus companys de laboratori del CIPF i de la facultat, especialment a Laia, Gema i Natàlia, pels bons moments que hem compartit junts a l'hora d'esmorzar i dinar.

Als meus amics de la colla "I hui on anem", per la quantitat d'excursions realitzades per les nostres muntanyes, els infatigables kilòmetres recorreguts i els viatges compartits en molt bona companyia. Santi, Ximo, Lluís, Pepo, Eli, Tonyo, Víctor, Inma, Salud, Gabi, M^a Jesús, Rosa, Bàrbara... ja sabeu que eixirem aquest dissabte a les 8:00 des del Campus de Burjassot.

Als meus amics del poble, per la quantitat de bons moments viscuts en germanor. Ai fratelli Galimberti per la loro divertentissima pazzia, a Santi pel disseny de la portada d'aquest llibre i a Bàrbara, per ser una fantàstica companya de ball i compartir amb mi la seua amistat i companyia.

I finalment als meus pares, per la seua confiança, comprensió i suport incondicionals i a la meua germana pels seus savis consells.

A tots ells, gràcies de tot cor!!

Índex

Índex	pàg. 5
Abreviatures	pàg. 9
0. Introducció i objectius generals	
0.1 Introducció general	pàg. 11
0.1.1 Pèptids i proteïnes	pàg. 11
0.1.2 Peptidomimètics	pàg. 13
0.1.3 Estratègies de disseny de peptidomimètics farmacològicament actius	pàg. 13
0.1.3.1 Modificació química de l'estructura d'un pèptid actiu	pàg. 14
0.1.3.2 Selecció de productes naturals i optimització química de llur estructura	pàg. 22
0.1.3.3 Síntesi <i>de novo</i>	pàg. 23
0.1.4 Regles de Lipinski	pàg. 23
0.1.5 Importància del fluor als composts amb activitat biològica	pàg. 24
0.2 Objectius generals	pàg. 27
1. Capítol 1: disseny i síntesi de terfenils	
1.1 Introducció	pàg. 29
1.1.1 La síndrome de <i>Goodpasture</i>	pàg. 29
1.1.2 Amiloïdosis i la proteïna d'unió a l'antigen de la malaltia de <i>Goodpasture</i>	pàg. 30
1.1.3 Altres malalties provocades per depòsits proteics	pàg. 31
1.1.4 Inhibició de l'activitat quinasa de GPBP	pàg. 31
1.1.5 Disseny de peptidomimètics de Q2	pàg. 33
1.2 Objectius	pàg. 35
1.3 Antecedents	pàg. 37
1.3.1 Molècules que mimetitzen l'estructura superficial i les funcions d'una proteïna amb conformació d' α -hèlix	pàg. 37
1.3.2 Reaccions d'acoblament creuat catalitzades per pal·ladi	pàg. 46
1.3.2.1 Introducció	pàg. 46
1.3.2.2 Síntesi de reactius organoborònics a partir d'organomagnesians o organolítics	pàg. 47
1.3.2.3 Reaccions amb organoborans catalitzades per pal·ladi i el seu mecanisme	pàg. 48
1.3.2.4 Reacció d'acoblament creuat entre derivats arilborònics: síntesi de biarils	pàg. 50
1.3.3 Ús de les microones en síntesi orgànica	pàg. 52

1.4 Resultats	pàg. 55
1.4.1 Síntesi de la família terfenílica Ala-Ser-Glu	pàg. 55
1.4.1.1 Síntesi dels precursors halogenats	pàg. 56
1.4.1.2 Síntesi del boronat 9	pàg. 59
1.4.1.3 Síntesi de l'esquelet terfenílic	pàg. 60
1.4.1.4 Eliminació del grup metoxil protector	pàg. 63
1.4.1.5 Síntesi dels derivats terfenílics finals	pàg. 65
1.4.1.6 Síntesi d'una família de derivats fluorats	pàg. 65
1.4.1.7 Síntesi de terfenils mixtes amb piridina	pàg. 68
1.4.1.8 Síntesi de terfenils mixtes amb piridina fluorats	pàg. 72
1.4.1.9 Síntesi de terfenils amb fenol terminal lliure	pàg. 73
1.4.2 Síntesi de la família terfenílica Ser-Glu-Val	pàg. 78
1.4.2.1 Síntesi del boronat 46	pàg. 79
1.4.2.2 Síntesi de l'esquelet terfenílic	pàg. 80
1.4.2.3 Síntesi del derivat terfenílic final	pàg. 81
1.5 Conclusions	pàg. 83
1.6 Part experimental	pàg. 85
1.6.1 Generalitats	pàg. 85
1.6.1.1 Tècniques físiques i espectroscòpiques	pàg. 85
1.6.1.2 Tècniques cromatogràfiques	pàg. 85
1.6.1.3 Assecat de dissolvents	pàg. 86
1.6.1.4 Reaccions amb forn de microones	pàg. 86
1.6.2 Procediments generals de síntesi	pàg. 87
1.6.3 Procediments de síntesi	pàg. 89

2. Capítol 2: síntesi en solució, fluorosa i en fase sòlida d'1,3-azols-4-carboxi-2,5-disubstituïts

2.1 Introducció	pàg. 129
2.2 Objectius	pàg. 133
2.3 Antecedents	pàg. 135
2.3.1 Síntesis clàssiques d'1,3-azols	pàg. 135
2.3.2 Síntesis d'oxa(tia)zols a partir d'esters d'aminoàcids	pàg. 139
2.3.3 Síntesi en fase sòlida	pàg. 142
2.3.4 Síntesi fluorosa	pàg. 146
2.4 Resultats	pàg. 151
2.4.1 Síntesi en solució d'àcids oxa(tia)zolo-4-carboxílics 2,5-disubstituïts	pàg. 151
2.4.2 Síntesis fluorosa d'àcids oxa(tia)zolo-4-carboxílics 2,5-disubstituïts	pàg. 155
2.4.3 Síntesi en fase sòlida d'àcids oxa(tia)zolo-4-carboxílics 2,5-disubstituïts	pàg. 158
2.4.4 Síntesi alternativa d'àcids 5-metiloxa(tia)zolo-4-carboxílics 2-substituïts	pàg. 161

2.4.5 Síntesi fluorosa d'àcids 5-metiloxa(tia)zolo-4-carboxílics 2-substituïts	pàg. 163
2.4.6 Síntesi d'oxa(tia)zols 4-substituïts	pàg. 164
2.4.7 Síntesi d'àcids imidazolo-4-carboxílics 2,5-disubstituïts	pàg. 165
2.5 Conclusions	pàg. 167
2.6 Part experimental	pàg. 169
2.6.1 Procediments generals de síntesi	pàg. 169
2.6.2 Procediments de síntesi	pàg. 170

3. Capítol 3: assaigs biològics

3.1 Introducció	pàg. 261
3.1.1 Estafilococs	pàg. 261
3.1.2 <i>Staphylococcus aureus</i>	pàg. 262
3.2 Objectius	pàg. 265
3.3 Resultats	pàg. 267
3.1.1 Activitat biològica dels terfenils	pàg. 267
3.1.2 Activitat biològica dels azols	pàg. 270
3.4 Conclusions	pàg. 279
3.5 Part experimental	pàg. 281
3.5.1 Purificació de FLAG-GPBP recombinant de llevat	pàg. 281
3.5.2 Assaigs de fosforilació <i>in vitro</i>	pàg. 281
3.5.3 Test de difusió de disc	pàg. 281

Abreviatures

Å	ångström
AcN	acetonitril
AcOEt	acetat d'etil
Ala	alanina
Ar	aril
Bn	benzil
Bu	butil
C-t	C terminal
Cys	cisteïna
d	doblet
DAST	<i>N,N</i> -dietilaminotrifluorosulfur
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
DIC	<i>N,N'</i> -diisopropilcarbodiimida
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMAP	<i>N,N'</i> -dimetilaminopiridina
DME	dimetoxietà
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfòxid
DMSO-d ₆	dimetilsulfòxid deuterat
dppe	1,2-bis(difenilfosfino)età
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocè
equiv	equivalent
EI	impacte electrònic
EMAR	espectroscòpia de masses d'alta resolució
Et	etil
EtOH	etanol
FAB	bombardeig d'àtoms ràpids
F-SPE	extracció en fase sòlida fluorosa
Glu	àcid glutàmic
GPBP	<i>Goodpasture</i> binding protein
HBTU	<i>O</i> -(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronihexafluorofosfat
HCl	àcid clorhídric
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografia líquida d'alta eficàcia
Ile	isoleucina
<i>i</i> -Pr	isopropil
Lawesson reac.	2,4-bis(4-metoxifenil)-2,4-ditioxo-1,3,2,4-ditiadifosfetà
Leu	leucina
m	multiplet

Me	metil
MeOH	metanol
m.o.	microones
NaHMDS	hexametildisilazà de sodi
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -butil
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidona
<i>N</i> -t	<i>N</i> terminal
Ph	fenil
Phe	fenilalanina
ppm	parts per milió
<i>p</i> -TsOH	àcid <i>p</i> -toluensulfònic
q	quadruplet
RMN	ressonància magnètica nuclear
sep	septuplet
s	singlet
Ser	serina
t	triplet
T	temperatura
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butil
Tf	trifat (trifluorometanosulfonil)
THF	tetrahidrofurà
TLC	cromatografia de capa prima
TMS	trimetilsilil
Trp	triptòfan
Tyr	tirosina
Val	valina
[α]	rotació específica
δ	desplaçament químic

0.1 Introducció general

0.1.1 Pèptids i proteïnes

Els pèptids i les proteïnes són components essencials de l'organisme; mentre que les segones tenen funcions biocatalítiques i són constituents essencials dels teixits, els pèptids desenvolupen funcions bàsiques actuant com a hormones, neurotransmissors i neuromoduladors que influeixen múltiples activitats vitals com ara el metabolisme, la defensa immunitària, la respiració, la digestió, etc...

Els pèptids i les proteïnes naturals estan constituïts per 20 α -L-aminoàcids diferents. Tots aquests aminoàcids són amines primàries, excepte la prolina que és una amina secundària, l'àtom de nitrogen i el carboni α de la qual formen part d'un anell de pirrolidina. Aquestes unitats s'ordenen formant enllaços peptídics (enllaços amídics entre el grup amino d'un aminoàcid i el grup àcid de l'adjacent) catalitzats per enzims. Si la cadena peptídica conté de 2 a 50 unitats d'aminoàcids s'anomena pèptid mentre que si en té més de 50 unitats s'anomena proteïna.

Els pèptids posseeixen diversos nivells d'estructura i les seues propietats químiques depenen d'aquests nivells. El nivell estructural fonamental o estructura primària, és la seqüència en la qual estan units els diferents aminoàcids de la cadena polipeptídica. Aquesta cadena lineal es plega posteriorment per conferir a la molècula una forma tridimensional específica. Així doncs, l'estructura secundària (hèlix, fibra o gir) fa referència al patró regular d'orientació dels segments de l'esquelet peptídic. Per últim, les estructures supersecundàries són combinacions d'elements d'estructura secundària que també formen patrons definits; aquestes reben el nom de motius estructurals i són la base per classificar estructuralment els pèptids. Entre elles es troben les unitats $\beta\alpha\beta$, el meandre β , la unitat α , el barril β , la clau grega, etc...¹

Amb el desenvolupament que la Biologia Molecular i la Biotecnologia ha experimentat en els darrers anys, els pèptids naturals han passat a tindre amples aplicacions com a fàrmacs,^{2,3} el seu ús està en constant augment i aquesta tendència duu camí de continuar durant els pròxims anys.⁴ No obstant això, aquest ús presenta algunes limitacions com a conseqüència de:

¹ McMurry, J. en *Organic Chemistry*, Ed. Cengage Learning, **2008**, pp 7.

² Giannis, A.; Kolter, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1244-1267.

³ Jung, G.; Beck-Sickinger, A. G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 367-383.

⁴ Krogsgaard-Larsen, P.; Bundgaard, H. *A Textbook of Drug Design and Development*, Harwood, Academic Publishers, **1991**.

- a) Llur baixa estabilitat metabòlica, ja que són susceptibles a la proteòlisi (escissió de l'enllaç amídic) al tracte gastrointestinal i al sèrum provocat pels enzims proteolítics o proteases.
- b) Pobre absorció per ingestió oral a causa del seu elevat pes molecular, la manca d'un medi específic de transport, i també la seua escassa penetració dins del sistema nerviós central.
- c) Llur ràpida excreció a través del fetge i el ronyó.⁵
- d) La manca d'especificitat, que en ocasions pot provocar efectes no desitjats per culpa de la seua flexibilitat estructural, ja que adopten diverses conformacions i interaccionen amb receptors alternatius distribuïts per tot l'organisme.

Els tres primers factors condicionen la baixa biodisponibilitat i vida mitjana dels pèptids a l'organisme; el quart factor, en canvi, condiciona els efectes que es produeixen a l'organisme. Normalment, els pèptids en dissolució estan presents en una multitud de conformacions en equilibri; no obstant això, la majoria d'ells sols són actius si adopten una conformació determinada, denominada conformació bioactiva, que resulta complementària del centre actiu de l'enzim o del receptor. Si els pèptids presenten una altra conformació, poden interaccionar amb altre receptor causant allò que s'anomena efecte biològic no desitjat, o formar un complex amb una peptidasa que provoca el trencament del pèptid.² D'altra banda, el nombre de conformacions alternatives que pot assolir un pèptid pot disminuir si en ell s'introdueixen algunes restriccions conformacionals, fet que podria incrementar alhora l'efecte biològic desitjat.

A més de ser uns agents terapèutics interessants, els pèptids també poden ser suport de nous sistemes de transport i alliberament intel·ligent de fàrmacs (*drug delivery systems*). En aquest sentit, el grup de Giralt ha estudiat recentment noves vies d'administració de fàrmacs amb major especificitat,⁶ tractant de dissenyar pèptids capaços d'englobar fàrmacs al seu interior per transportar-los fins la zona on han d'actuar, i alliberar-los en ella de forma controlada en el temps. El mecanisme es fonamenta en la posada en marxa d'enzims endògens que hidrolitzen els pèptids després de la seua administració, alliberant el fàrmac de manera controlada. D'aquesta manera, s'eviten alguns dels problemes apuntats anteriorment (degradació ràpida en l'organisme, temps curt d'acció, baixa absorció per via oral...).

⁵ Davis, S.S. en *Perspectives in Medicinal Chemistry*; Testa, B., Kyburz, E., Fuhrer, W., Giger, R., Eds.; Verlag Helvetica Chimica Acta: Basel, **1993**, pp 533-544.

⁶ Cruz, M.; Tusell, J. M.; Grillo-Bosch, D.; Albericio, F.; Serratosa, J.; Rabanal, F.; Giralt, E. *Journal of Peptide Research* **2004**, 63, 324-328.

0.1.2 Peptidomimètics

Al llarg de les dues últimes dècades s'han realitzat grans esforços encaminats al desenvolupament de nous composts que milloren les propietats biològiques dels pèptids, evitant els problemes de tipus clínic que aquests presenten (difícil absorció, efectes secundaris no desitjats, baixa estabilitat metabòlica...).^{2,7} En aquest sentit, s'hi han introduït modificacions estructurals amb la finalitat d'obtenir anàlegs anomenats peptidomimètics. Encara que no existeix una definició de peptidomimètic universalment acceptada, s'admet que "el peptidomimètic és un producte no natural que, encara que tinga una estructura química no necessàriament peptídica, permet imitar o mimetitzar la funció d'un lligand o d'un receptor, blocant o mimetitzant l'efecte biològic d'un pèptid a nivell d'eixe receptor".^{7c}

Així doncs, els peptidomimètics són composts que actuen com a substituïts dels pèptids en llur interacció amb els receptors. En comparació amb els pèptids naturals, els peptidomimètics posseeixen una major estabilitat metabòlica, química, biològica i farmacèutica, millor biodisponibilitat, efectivitat i selectivitat, i major duració d'acció donat que, en moltes ocasions, no té lloc la seua degradació enzimàtica dins de l'organisme.^{8,9} Un avantatge addicional és que la seua síntesi és més simple en ocasions que la d'un pèptid natural.¹⁰

0.1.3 Estratègies de disseny de peptidomimètics farmacològicament actius

Fonamentalment, són tres les estratègies utilitzades per dissenyar aquests peptidomimètics:

- 1) Modificació química de l'estructura d'un pèptid actiu.
- 2) Selecció (*screening*) de productes naturals seguida de l'optimització química de les seues estructures.
- 3) Síntesi *de novo*.

⁷ a) Gante, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1699-1720. b) Kessler, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 512-523. c) Fletcher, M. D.; Campbell, M. M. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 763-795.

⁸ Olson, G. L.; Bolin, D. R.; Bonner, M. P.; Bös, M.; Cook, C. M.; Fry, D. C.; Graves, B. J.; Hatada, M.; Hill, D. E.; Kahn, M.; Madison, V. S.; Rusiecki, V. K.; Sarabu, R.; Sepinwall, J.; Vincent, G. P.; Voss, M. E. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3039-3049.

⁹ Wiley, R. A.; Rich, D. H. *Med. Res. Rev.* **1993**, *13*, 327-384.

¹⁰ a) Kazmierski, W. M. *Methods in Molecular Medicine. Peptidomimetic protocols*, Humana: Totowa, NJ, **1999**. b) Abel, A. *Advances in Amino Acid Mimetics and Peptidomimetics*, JAI: Stamford, **1999**, Vol. 2.

0.1.3.1 Modificació química de l'estructura d'un pèptid actiu

En aquest cas, el pèptid les propietats farmacològiques del qual es volen optimitzar, és el "patró" o "cap de sèrie" per al disseny dels potencials peptidomimètics. Cal llavors conèixer les propietats conformacionals, topoquímiques i electròniques tant del pèptid com del seu receptor o centre actiu de l'enzim amb qui interacciona; a més a més, és important disposar d'informació al voltant de l'estructura tridimensional del complex pèptid-receptor (RMN i raigs X)¹¹ i dels processos que es desencadenen després del seu acoblament (transducció; coordinació i interacció amb altres sistemes de transducció i d'integració en l'organisme) així com de la biosíntesi, transport, alliberament i inactivació del pèptid.

Un mètode òptim per desenvolupar peptidomimètics és el disseny d'anàlegs conformacionalment restringits, que imiten al màxim la conformació de la unió dels lligands endògens al receptor.¹² Alguns exemples de mètodes desenvolupats per conferir rigidesa i estabilitzar alhora la conformació del peptidomimètic són la ciclació,¹³ la introducció d'isòsters d'amides,¹⁴ la modificació dels aminoàcids que el constitueixen,¹⁵ o bé la mimesi de l'estructura secundària del pèptid.

Per a desenvolupar lligands peptídics conformacionalment restringits, és fonamental determinar quines cadenes d'aminoàcids són necessàries per identificar el receptor. Freqüentment, sols un xicotet nombre -quatre a huit- de cadenes laterals d'aminoàcids d'un pèptid actiu és responsable del reconeixement d'aquest pel receptor¹⁶ i, en conseqüència, es poden sintetitzar anàlegs més xicotets a fi d'identificar la mínima seqüència requerida per a la seua activitat biològica.

D'altra banda, és convenient introduir en posicions ben definides diversos elements estructurals (grups funcionals, regions polars o hidrofòbiques) que són necessaris perquè determinades interaccions (ponts d'hidrogen, interaccions electrostàtiques o hidrofòbiques) puguin realitzar-se. En resum, l'objectiu de la síntesi de peptidomimètics farmacològicament actius mitjançant la modificació química de l'estructura d'un pèptid actiu, és limitar les possibilitats conformacionals i la inestabilitat hidrolítica, a la vegada que s'incrementa la seua disponibilitat i es fa disminuir els seus efectes secundaris.

Algunes de les metodologies desenvolupades per a la síntesi de peptidomimètics mitjançant la modificació de l'estructura dels pèptids actius són les següents:

¹¹ Fesik, S. W. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2937-2945.

¹² a) Veber, D. F.; Freidinger, R. M. *Trends. Neurosci.* **1985**, 392-396. b) Rizo, J.; Gierasch, L. M. *Annu. Rev. Biochem.* **1992**, *61*, 387-416. c) Sham, H. L.; Bolis, G.; Stein, H. H.; Fesik, S. W.; Marcotte, P. A.; Plattner, J. J.; Rempel, C. A.; Greer, J. J. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 284-295.

¹³ Fairlie, D. P.; Abbenante, G.; March, D. R. *Curr. Med. Chem.* **1995**, *2*, 654-686.

¹⁴ Toniolo, C. *Int. J. Pept. Protein Res.* **1990**, *35*, 287-300.

¹⁵ Roberts, D. C.; Vellacio, F. in *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*; Gross, E.; Meienhofer, J., Eds.; Academic: New York, **1983**; Vol 5, pp 341-449.

¹⁶ Jorgensen, N. L. *Science*, **1991**, *254*, 954-955.

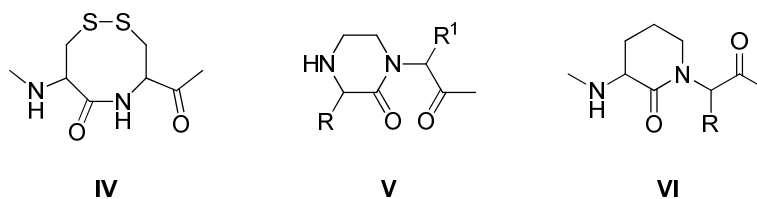


Figura 0.2

Les unitats estructurals que resulten d'aquestes unions solen ser lactames (VII), piperazinones (VIII) o hidantoïnes (IX), entre altres (figura 0.3).

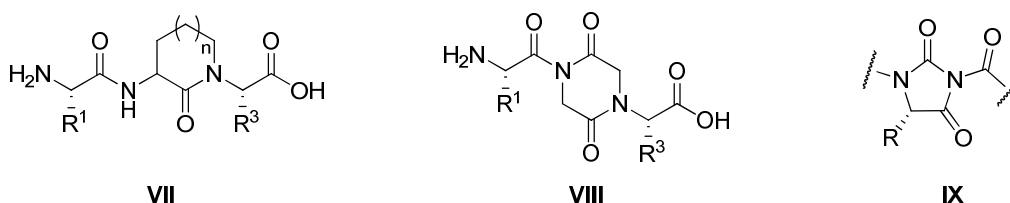


Figura 0.3

b) Unió entre residus no adjacents

La unió covalent entre residus d'aminoàcids no adjacents presenta la dificultat derivada de l'obtenció de cicles de gran mida. En aquest sentit s'han utilitzat dues estratègies diferents:

- Formació d'un enllaç peptídic entre els residus amino i àcid terminals d'un pèptid, cosa que dona lloc als corresponents pèptids cíclics (figura 0.4 a).²³
- Unió covalent entre cadenes de dos residus d'aminoàcids llunyans en la seqüència peptídica. Amb freqüència, aquesta unió s'ha produït a través d'enllaços disulfur entre dos residus de cisteïna (figura 0.4 b),²⁴ encara que més recentment també s'ha aplicat amb èxit la reacció de metàtesi d'olefines (figura 0.4 c).²⁵

²³ a) Nikiforovich, G. V.; Kover, K. E.; Zhang, W.; Marshall, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3262-3273. b) Pease, L. G.; Niu, C. H.; Zimmerman, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 184-191.

²⁴ a) Cochran, A. G.; Tong, R. T.; Starovasnik, M. A.; Park, E. J.; McDowell, R. S.; Theaker, J. E.; Skelton, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 625-632. b) Falcomer, C.M.; Meinwald, Y. C.; Choudhary, I.; Talluri, S.; Milburn, P. J.; Clardy, J.; Scheraga, H. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4036-4042.

²⁵ a) Prabhakaran, E. N.; Rajesh, V.; Dubey, S.; Iqbal, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 339-342. b) Hoffman, T.; Lanig, H.; Waibel, R.; Gmeiner, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3361-3364.

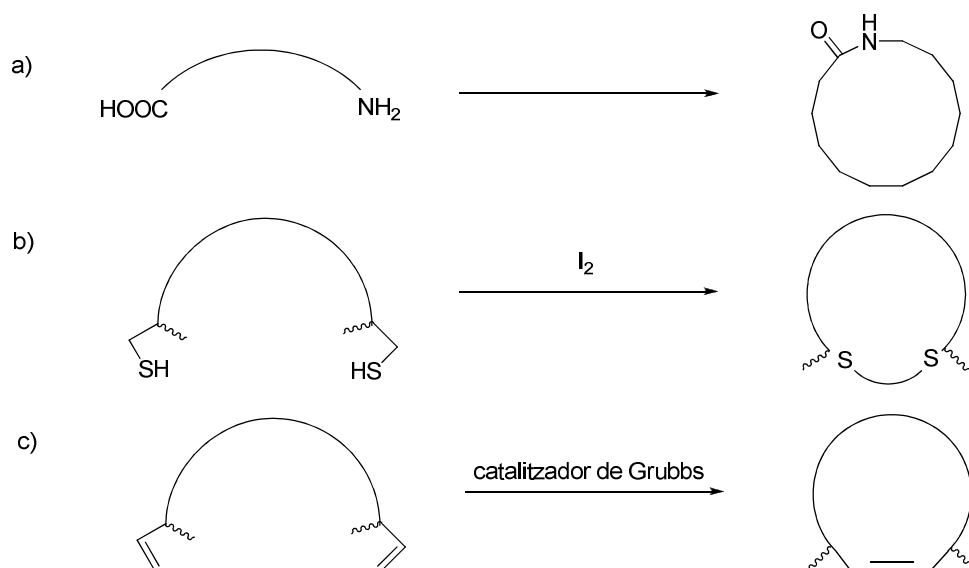


Figura 0.4

c) Modificacions de l'estructura secundària

Per obtenir conformacions bioactives dels pèptids és fonamental la retenció de les estructures secundàries (α -hèlix, girs β , llaços γ), ja que la informació continguda al pèptid no sols es troba en llur seqüència d'aminoàcids, sinó també en la disposició espacial dels mateixos. Per aquest motiu, les estructures secundàries són essencials per a l'activitat biològica dels pèptids i proteïnes.²⁶ A mode d'exemple, la figura 0.5 il·lustra alguns dels nombrosos composts que s'han dissenyat al llarg dels últims anys amb l'objectiu de mimetitzar la conformació dels girs β de pèptids i proteïnes.²⁷ entre ells es troben peptidomimètics conformacionalment restringits (**X**, **XI**, **XII**),²⁸ sistemes policíclics (**XII**) i aromàtics (**XIII** i **XIV**) que poc o no res s'assemblen a l'estructura química d'un pèptid.

²⁶ a) Gardner, B.; Nakanishi, H.; Kahn, M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3433-3448. b) Ball, J. B.; Hughes, R. A.; Alewood, P. F.; Andrews, P. R. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3467-3478.

²⁷ a) Hanessian, S.; McNaughtan-Smith, G.; Lombart, H.-G.; Lubell, W. D. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12789-12854. b) Souers, A. J.; Ellman, J. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7431-7448.

²⁸ a) Freidinger, R. M.; Veber, D. F.; Perlow, D. S.; Brooks, J. R.; Saperstein, R. *Science* **1980**, *210*, 656-658. b) Freidinger, R. M.; Schwenk, D.; Veber, D. F. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 104-109. c) Freidinger, R. M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3631-3633. d) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Benito, A.; Galarza, R.; Khamrai, U. K.; Vázquez, J.; Pascual-Teresa, B.; Nieto, P. M.; Linden, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3056-3058. e) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Gamboa, I.; Benito, A.; Cuervo, L.; Fratila, R. M.; Jiménez, A.; Loínaz, I.; Miranda, J. I.; Pitlewska, K. R.; Micle, A.; Linden, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4443-4446.

modificar les propietats del pèptid patró, cosa que augmenta la seua estabilitat metabòlica i, en conseqüència, la seua vida mitjana (figura 0.7).

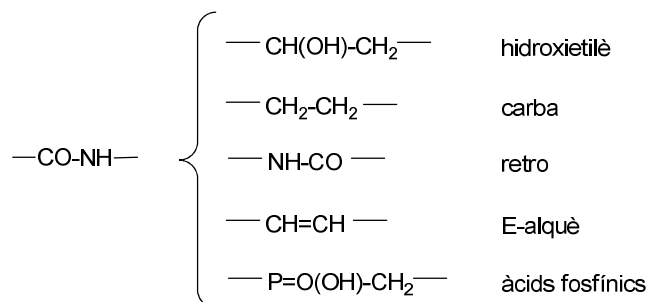


Figura 0.7: substituents de l'enllaç peptídic

Una de les modificacions de l'esquelet peptídic més freqüentment estudiada és la que dona lloc als *carbapèptids*, on la unitat NH de l'enllaç amida és reemplaçada per un grup CH₂ (*cetometilè*: CO-CH₂). Dins d'aquest grup també s'inclouen les unitats *hidroxietilè* (CHOH-CH₂) i *carba* (CH₂-CH₂).

Altres tipus de composts amb modificacions a l'esquelet peptídic són els azapèptids.²⁹ En ells, el grup CH en α d'un o més residus d'aminoàcids de la cadena peptídica està substituït per àtoms de N, conservant la cadena lateral (figura 0.8). En aquests pseudopèptids es perd la quiralitat en la posició α i es poden considerar intermedis entre els D i els L aminoàcids.³⁰ Els azapèptids milloren la resistència davant el trencament enzimàtic, adopten conformacions similars als seus anàlegs naturals i provoquen, en molts casos, una millora en l'activitat biològica.³¹

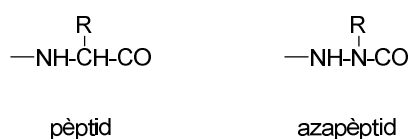


Figura 0.8

Per a la síntesi de peptidomimètics es poden combinar dues modificacions de l'esquelet peptídic, com en el cas de l'obtenció dels azadepsipèptids, on es combina la modificació *aza* amb la *depsi* (figura 0.9). Els depsipèptids són biològicament actius i, actualment són objecte d'estudi en química orgànica i terapèutica.³²

²⁹ a) Gante, J. *Synthesis* **1989**, 405-412. b) Dutta, A. S.; Morley, J. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1975**, 1712-1720.

³⁰ Gray, C. J.; Ireson, J. C. *Tetrahedron* **1977**, 33, 739-743.

³¹ a) Gante, J.; Krug, M.; Lauterbach, G.; Weitzel, R.; Hiller, W. *J. Pept. Sci.* **1995**, 2, 201-206. b) Magrath, J.; Abeles, R. H. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 4279-4283.

³² a) Nakajyo, S.; Shimizu, K.; Kometani, A.; Suzuki, A.; Ozaki, H.; Urakawa, N. *Jpn. J. Pharmacol.* **1983**, 33, 573-582. b) Quitt, P.; Studer, R. O.; Vogler, K. *Helv. Chim. Acta.* **1963**, 46, 1715-1720.

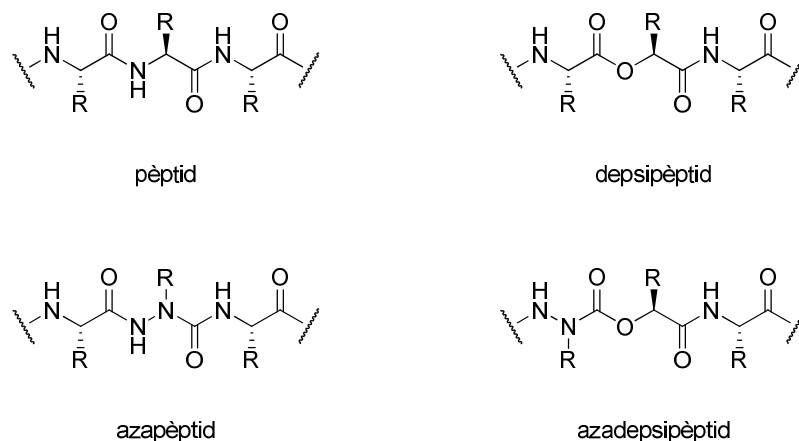


Figura 0.9

Un grup d'anàlegs peptídics descrits recentment, on s'integren dues de les modificacions anteriors, són els peptoides.³³ Aquests composts estan formats per glicines N-alquilades, unides d'igual manera que en una estructura peptídica, en les que els grups CHR en α han estat reemplaçats per unitats NR (principi *aza*) i, alternativament, els grups NH per unitats CH₂ (principi *carba*). Les posicions de les cadenes laterals i els grups carbonil del pèptid original romanen de forma similar a les d'un pèptid natural (figura 0.10).



Figura 0.10

Els peptoides no són quirals, ja que ara les cadenes laterals dels aminoàcids es troben unides a àtoms de nitrogen. Estudis conformacionals mostren que els peptoides tenen major estabilitat conformacional que els pèptids, mentre que l'absència d'enllaços per pont d'hidrogen afecta a les estructures secundàries.³⁴ Varis experiments han mostrat que els peptoides no són degradats per enzims proteolítics com la papaïna, quimotripsina i termolisina. A més a més, estudis preliminars mostren que els peptoides anàlegs de pèptids biològicament actius poden ser actius com a inhibidors enzimàtics d'igual manera que els pèptids originals. Totes aquestes característiques possibiliten un futur desenvolupament dels peptoides com a fàrmacs oralment actius.

³³ Simon, R. J.; Kania, R. S.; Zuckerman, R. N.; Hurbner, V.D.; Jewell, D. A.; Bonville, S.; Wang, S.; Rosenberg, S.; Marlowe, C. K.; Spellmeyer, D. C.; Tan, R.; Frankel, A. D.; Santi, D. V.; Cohen, F. E.; Barlett, P. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1992**, 89, 9367-9371.

³⁴ Ramachandran, G.N.; Sasisekharan, V. *Adv. Protein. Chem.* **1968**, 23, 283-438.

Un altre grup de peptidomimètics particularment interessant són els retro-pèptids, on l'enllaç natural -CO-NH- és substituït per l'enllaç *retro* -NH-CO- (figura 0.11). L'enllaç amídic tipus *retro* és molt semblant a l'original, tant des del punt de vista estructural (l'angle i la longitud d'enllaç són iguals) com de la seua reactivitat química; no obstant això, l'enllaç *retro* altera la possibilitat conformacional del pèptid complet modificant llur estructura secundària i, per tant, llur activitat.



Figura 0.11

El pèptid i el retro-pèptid estan formats per aminoàcids d'igual estereoquímica, però la inversió de l'enllaç amídic causa una no complementaritat en els grups finals del pèptid que pot provocar la inactivitat del retro-pèptid respecte al pèptid original.³⁵ Aquest problema ha estat resolt afegint modificacions al grups terminals: entre totes les alternatives que s'han desenvolupat, la més satisfactòria consisteix en la introducció d'una unitat *gem*-diaminoalquilica com a residu amínic terminal i una unitat malònica C₂-substituïda com a residu carboxílic terminal;³⁶ d'aquesta manera, l'única diferència entre el pèptid i el seu respectiu retro-isòmer és la inversió de l'enllaç peptídic (figura 0.12).

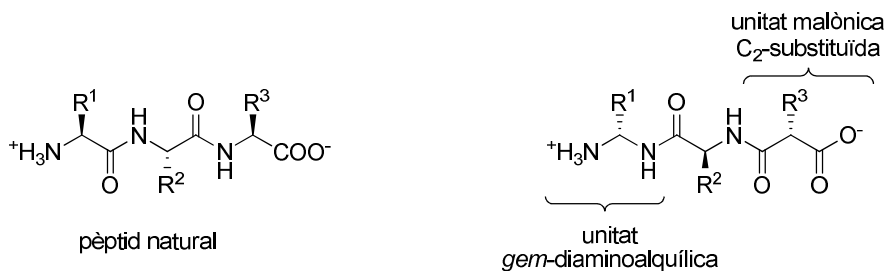


Figura 0.12

Quan els residus *gem*-diaminoalquilic i malònic estan incorporats a l'interior d'una estructura peptídica, es diu que el compost resultant és un retro-pèptid parcialment modificat (figura 0.13). Aquests peptidomimètics tenen invertit un o més enllaços amídics, però no tots.

³⁵ Shemkayin, M. M.; Ovchinnikov, Yu. A.; Ivanov, V. T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 492-499.

³⁶ Goodman, M.; Chorev, M.; Willson, C. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 8075-8076.

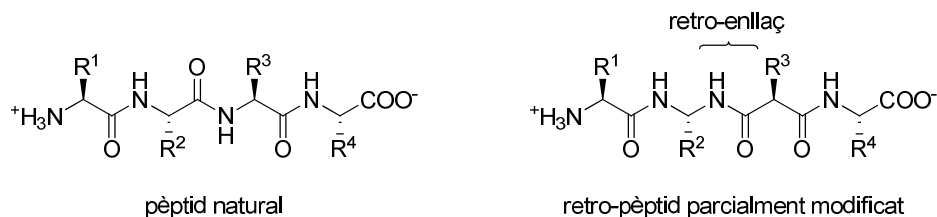


Figura 0.13

Quan en la seqüència peptídica s'introdueixen aminoàcids amb la configuració oposada (aminoàcids de la sèrie D) i la direcció sencera de la seqüència d'aminoàcids està invertida, s'obtenen pèptids retro-inversos; d'altra banda, quan alguns dels enllaços peptídics estan invertits i la quiralitat dels aminoàcids en la secció invertida és l'oposada, s'obtenen els pèptids retro-inversos parcialment modificats (figura 0.14).

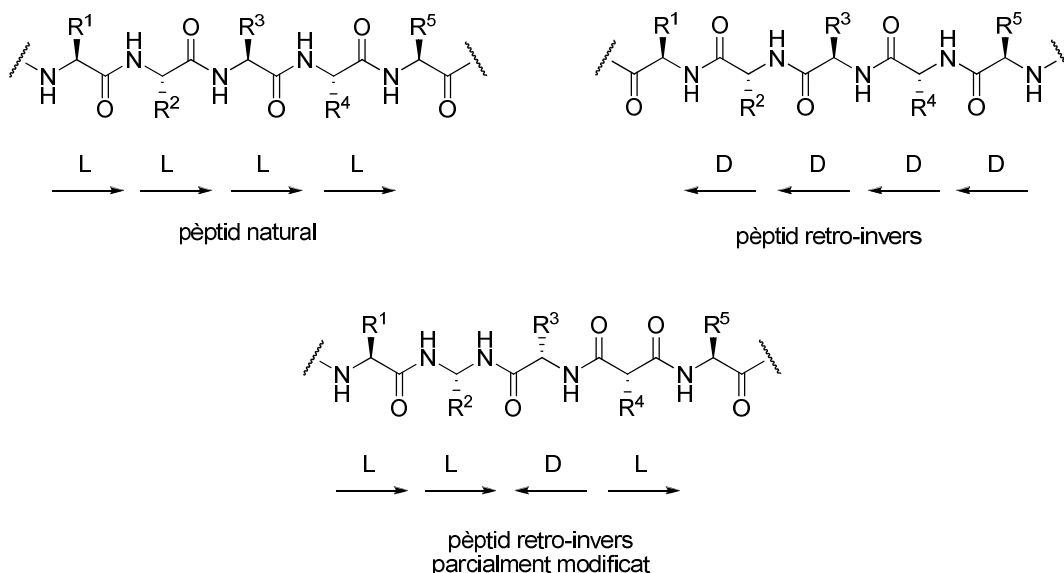


Figura 0.14

0.1.3.2 Selecció de productes naturals i optimització química de llur estructura

Aquesta estratègia de cerca de peptidomimètics ha conduït al descobriment d'un gran nombre de composts que han estat analitzats des del punt de vista de la seua possible activitat biològica. Molts d'ells són anàlegs restringits conformacionalment que són reconeguts per receptors; en aquestos casos, s'han optimitzat les seues estructures amb la finalitat d'augmentar llur afinitat pel receptor, llur selectivitat i altres propietats farmacològiques.

Un exemple de mimètic de pèptids endògens són els alcaloides de tipus opioide com la morfina, que imiten l'efecte de la β-endorfina (pèptid endogen compost per 31 aminoàcids) en un dels llocs de reconeixement del receptor d'ambdós composts.

0.1.3.3 Síntesi *de novo*

En aquest cas no s'utilitza una estructura guia, sinó que l'estratègia es basa en la utilització de modernes tècniques de modelització molecular, amb refinats mètodes d'anàlisi conformacional (RMN i raigs X) i de nous programes informàtics que calculen noves estructures actives basades solament en el receptor o centre actiu d'un enzim. Aquest tipus de disseny també és útil per sintetitzar molècules de baix pes molecular que contenen la informació biològica de les estructures peptídiques.

0.1.4 Regles de Lipinski

Al camp de la indústria farmacèutica, la ruta preferida d'administració dels fàrmacs és l'oral. El repte més gran de la química farmacèutica és descobrir molècules que no sols s'unesquen selectivament al receptor apropiat un cop dins del cos de l'individu, sinó que tinguen també les propietats físico-químiques apropiades per assolir la diana mitjançant administració oral. Principalment, l'absorció dels fàrmacs es realitza a l'intestí prim a través de l'epiteli intestinal;³⁷ a més a més, els fàrmacs del sistema nerviós central han de superar la membrana encefàlica, una barrera d'absorció que tendeix a ser més difícil de travessar que l'epiteli intestinal.³⁸

S'han publicat nombrosos estudis que intenten correlacionar la biodisponibilitat oral amb les propietats físiques mesurades o calculades dels composts.³⁹ També s'han publicat propostes sofisticades per a distingir entre aquelles molècules susceptibles de ser fàrmacs i les que no.⁴⁰ En 1997, una influent publicació de Lipinski *et al.* va establir un conjunt de regles empíriques, la "regla dels 5", que delineen les propietats físico-químiques i els trets moleculars dels fàrmacs amb biodisponibilitat oral.⁴¹ En aquest estudi, s'analitzaren les estructures d'uns 2000 fàrmacs que havien entrat en *Fase II* als assaigs clínics; concretament el seu pes molecular, el log P calculat (logaritme del coeficient de partició octanol/aigua on s'empren dos mètodes diferents de càlcul, el clog P de Hansch⁴² i el mlog P de Moriguchi⁴³), i el nombre d'àtoms donadors i acceptors d'enllaços per pont d'hidrogen. Els resultats mostraren que els

³⁷ Pagliara, A.; Reist, M.; Geinoz, S.; Carrupt, P. A.; Testa, B. *J. Pharm. Pharmacol.* **1999**, *51*, 1339-1357.

³⁸ a) Van de Waterbeemd, H.; Camenisch, G.; Folkers, G.; Chretien, J. R.; Raevsky O. A. *J. Drug Targeting* **1998**, *6*, 151-165. b) Clark, D. E. *J. Pharm. Sci.* **1999**, *88*, 815-821. c) Abraham, M. H.; Chadha, H. S.; Martins, F.; Mitchell, R. C.; Bradbury, M. W.; Gratton, J. A. *Pestic. Sci.* **1999**, *55*, 78-88.

³⁹ a) Kramer, S. D. *Pharm. Sci. Technol. Today* **1999**, *2*, 373-380. b) Norinder, U.; Osterburg, T.; Artursson, P. *Eur. J. Pharm. Sci.* **1999**, *8*, 49-56. c) Clark, D. E. *J. Pharm. Sci.* **1999**, *88*, 807-814. d) Palm, K.; Luthman, K.; Ungell, A. L.; Stranlund, G.; Beigi, F.; Lundahl, P.; Artursson, P. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 5382-5392. e) Winiwarter, S.; Bonham, N. M.; Ax, F.; Hallberg, A.; Lennernas, H.; Karlen, A. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4939-4949

⁴⁰ a) Walters, P.; Ajay, W.; Murcko, M. A. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *3*, 384-387. b) Ajay, W.; Walters, P.; Murcko, M. A. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3314-3324. c) Sadowski, J.; Kubinyi, H. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3325-3329.

⁴¹ Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. *J. Adv. Drug. Delivery. Rev.* **1997**, *23*, 3-25.

⁴² Leo, A. *J. Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1281-1304.

⁴³ Moriguchi, I.; Hirono, S.; Liu, Q.; Nakagome, I.; Matsushita, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 127-130.

fàrmacs amb millor biodisponibilitat oral tenien un pes molecular menor o igual a $500 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, un clog P menor o igual a 5 (mlog P menor o igual a 4.15), un nombre d'àtoms donadors d'enllaços per pont d'hidrogen menor o igual a 5 i un nombre d'àtoms acceptors d'enllaços per pont d'hidrogen menor o igual a 10.

La *regla dels 5*, anomenada així per estar aquest número molt present als seus paràmetres, té l'avantatge de la seua simplicitat i d'estar basada en paràmetres fisicoquímics entenedors. A més a més, els algorismes informàtics poden ser implementats per calcular tots els paràmetres de la *regla dels 5* per a un gran nombre de composts. Així doncs, la *regla dels 5* s'ha aplicat amplament per refinar la selecció de composts i llibreries de composts que es compren per a fer *screening* i per guiar la química farmacèutica cap a la síntesi de nous composts capaços d'esdevindre posteriorment fàrmacs amb una major probabilitat. Encara i tot, no ens ha de sorprendre que donada la seua simplicitat, la *regla dels 5* no sempre distingisca correctament composts amb o sense biodisponibilitat oral.⁴⁴

0.1.5 Importància del fluor als composts amb activitat biològica

L'interès per la química dels composts organofluorats s'ha incrementat en gran mesura en els darrers anys degut a les nombroses aplicacions que aquests derivats han trobat en camps com la indústria farmacèutica,⁴⁵ agroquímica⁴⁶ i dels materials.⁴⁷

La fluoració de molècules orgàniques provoca importants canvis en les seues propietats físiques i biològiques, des d'una extrema estabilització en composts altament fluorats,⁴⁸ fins a una dràstica modificació de l'activitat farmacològica en composts amb baix grau de fluoració. Aquests canvis en les propietats físiques i en la reactivitat química de les molècules es deuen, principalment, a les propietats úniques i característiques de l'àtom de fluor.

El fluor és l'element més electronegatiu del sistema periòdic. La seua elevada electronegativitat produeix una forta polarització de l'enllaç $\text{C}^{\delta+} - \text{F}^{\delta-}$ que modifica la distribució electrònica de les molècules i conseqüentment, propietats com l'acidesa o la basicitat dels seus grups funcionals veïns, els moments dipolars de la molècula i llur reactivitat i estabilitat

⁴⁴ Stenberg, P.; Luthman, K.; Ellens, H.; Lee, C. P.; Smith, P. L.; Lago, A.; Elliott, J. D.; Artursson, P. *Pharmaceut. Res.* **1999**, *16*, 1520-1526.

⁴⁵ a) Filler, R.; Kobayashi, Y. *Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry*, Eds.; Kodansha LTD; Tokyo, Elsevier Biomedical Press: Amsterdam-New York-Oxford, **1982**. b) Welch, J. T.; Eswarakrishnan, S. *Fluorine in Bioorganic Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, **1991**.

⁴⁶ a) Cartwright, D. "Recent Developments in Fluorine-Containing Agrochemicals" en *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications*, Banks, R. E.; Smart, B. E.; Tatlow, J. C. Ed., Plenum Press: New York, **1994**. b) Hiyama, T. *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **2000**.

⁴⁷ Kitazume, T.; Ohnigi, T.; Ito, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6608-6615.

⁴⁸ Gerstenberger, M.; Haas, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 647-667.

generals.⁴⁹ A més a més, el fluor és capaç de formar enllaços per pont d'hidrogen i els substituents fluorats poden actuar com a lligands de metalls degut a que disposen de tres parells d'electrons no enllaçants.

El fluor pertany a la família dels halògens i és l'element més xicotet del sistema periòdic per darrere de l'hidrogen. Els seus radis de Van der Waals són molt similars ($r_F = 1.35 \text{ \AA}$, $r_H = 1.20 \text{ \AA}$), així que la substitució d'un per l'altre no comporta un augment important de la demanda estèrica i es considera doncs una substitució isòstera. D'altra banda, la longitud dels enllaços C-F i C-O és molt similar (1.39 i 1.43 \AA respectivament), pel que la substitució d'un grup hidroxil per un àtom de fluor és també interessant i s'ha aplicat, per exemple, en la síntesi d'anàlegs fluorats de la vitamina D₃, on s'estudiaven els efectes de la hidroxilació en el metabolisme molecular.⁵⁰

L'elevada energia de l'enllaç C-F (456-486 $\text{KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) fa que els substituents fluorats siguin relativament resistents a les transformacions metabòliques, fet que s'ha fet servir en el disseny de fàrmacs com ara antimetabòlits i inhibidors enzimàtics. La substitució d'àtoms d'hidrogen per àtoms de fluor augmenta la lipofília de les molècules. Aquest augment de lipofília produeix una millor absorció i distribució dels fàrmacs en l'organisme i un augment de la permeabilitat a través de les barreres cel·lulars, augmentant per tant la seua activitat.⁴⁹

No obstant açò, els composts orgànics fluorats són prou escassos a la Natura. S'han aïllat metabòlits amb estructura de fluoroacetona (**XV**) en la planta *Acacia georginae*, i l'àcid fluoroacètic (**XVI**), una substància extremadament tòxica, ha estat trobat en més de 30 plantes tropicals; a més a més, fluorocitrat (**XVII**), compost fluorat quirals, s'ha aïllat en diverses plantes en baixes concentracions (figura 0.14).⁵¹

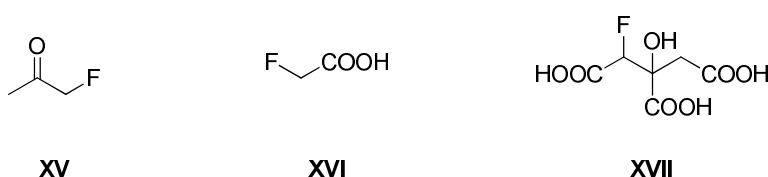


Figura 0.14

Degut a l'escassa abundància de productes naturals fluorats, la síntesi química sembla revelar-se com l'única font eficient de molècules orgàniques fluorades. Al laboratori, la introducció de fluor als composts orgànics es pot aconseguir seguint dues estratègies alternatives:

⁴⁹ Banks, R. E.; Smart, B. E.; Tatlow, J. C. *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications*; Plenum Press: New York, **1994**.

⁵⁰ Yakhimovich, R. I.; Fursaeva, N. F.; Segal, G. M. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **1976**, *11*, 1526-1530.

⁵¹ Peters, R. A.; Shorthouse, M. *Nature*, **1971**, *231*, 123-124. b) Peters, R. A.; Shorthouse, M. *Phytochemistry* **1972**, *11*, 1337-1338.

Introducció i objectius generals

- i) Fluoració directa: consisteix en utilitzar reactius orgànics o inorgànics portadors d'àtoms de fluor. Aquest mètode presenta alguns problemes derivats de la incompatibilitat amb altres grups funcionals de la molècula.
- ii) Ús com a materials de partida de molècules convenientment funcionalitzades que continguen àtoms de fluor en la seua estructura.

Tot açò ha provocat que el nombre de composts fluorats introduïts al mercat haja anat en progressiu augment; així doncs, si en 1990 existien al voltant de 220 fàrmacs fluorats que representaven el 8% del total de fàrmacs sintètics, sis anys més tard més de 1500 fàrmacs fluorats estaven desenvolupant-se. Aquest èxit es deu, principalment, a que aquests composts fluorats posseeixen una major potència d'acció en comparació amb els seus anàlegs no fluorats.

0.2 Objectius generals

El principal objectiu d'aquesta tesi és el disseny i síntesi de diverses famílies de peptidomimètics, i la seua posterior avaluació biològica front a diferents dianes terapèutiques. Concretament, al primer capítol s'abordarà la síntesi d'una família de composts terfenílics capaços de mimetitzar una cadena polipeptídica amb conformació de α -hèlix (figura 0.15).

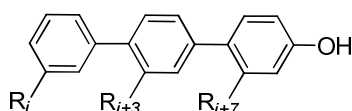
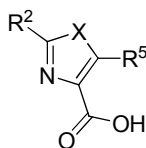


Figura 0.15

Al segon capítol es realitzarà la síntesi d'una xicoteta quimioteca de composts oxazòlics i tiazòlics que poden actuar com a dipeptidomimètics (figura 0.16).



X = O, S
R², R⁵ = alquil, aril

Figura 0.16

El tercer capítol de la tesi recollirà totes les proves biològiques efectuades i els resultats obtinguts a les mateixes.

1.1 Introducció

1.1.1 La síndrome de *Goodpasture*

El domini NC1 de la cadena $\alpha 3$ del col·lagen IV [$\alpha 3(\text{IV})\text{NC1}$] és la diana d'una resposta autoimmunitària que intervé en la malaltia de *Goodpasture*, un desordre exclusivament humà que es caracteritza per una glomerulonefritis ràpidament progressiva i hemorràgia pulmonar.⁵² Estudis comparatius entre dominis $\alpha 3(\text{IV})\text{NC1}$ (antigen *Goodpasture*) aïllats a partir de ronyons d'individus control i de pacients *Goodpasture* mostren alteracions en la seua conformació que són reconegudes pels autoanticossos.⁵³ Açò suggereix que en aquests pacients existeix una profunda alteració en l'estructura terciària del domini $\alpha 3(\text{IV})\text{NC1}$ i que la malaltia de *Goodpasture* està causada per una resposta immunitària legítima contra espècies moleculars aberrants de l'autoantigen.

El domini $\alpha 3(\text{IV})\text{NC1}$ humà conté una regió *N* terminal altament divergent i fosforilable (KRGDSGSPATWTT)^{54,55} i es purifica a partir de fonts naturals com un conjunt d'isòmers conformacionals (confòrmers) que mostren un contingut desigual en fosfoserina.⁵⁶ El confòrmer de $\alpha 3(\text{IV})\text{NC1}$ més abundant, que probablement representa la conformació nativa, és el menys fosforilat, mentre que els confòrmers menys abundants, que representen probablement conformacions alternatives a la nativa, mostren un alt grau de fosforilació.⁵⁶ Açò suggereix que la cèl·lula utilitza la fosforilació com a senyal per desviar el plegament cap a conformacions menys natives. Per la natura de les proteïnes implicades és molt possible que en aquests trànsits conformacionals, dependents de fosforilació, es produïska una reorganització parcial del patró d'enllaços per ponts disulfur i que al mateix temps participen altres activitats enzimàtiques, responsables del plegament de proteïnes *in vivo*, com les xaperones moleculars i les peptidil cis-trans prolil isomerases.⁵⁷ Un increment en la fosforilació de $\alpha 3(\text{IV})\text{NC1}$ i les seues consegüents reorganitzacions moleculars podria desencadenar una resposta autoimmunitària provocada pel reconeixement de confòrmers no habituals.

⁵² Saus, J. "Goodpasture's syndrome" en *Encyclopedia of Immunology*, 2nd edn. (Delves, P.J., and Roitt, I.M., eds.) **1998**, Vol. 2, 1005-1011. Academic Press Ltd., London.

⁵³ Saus, J. "Goodpasture antigen binding protein", Utility Patent Application serial nº PCT/IB00/00324. **2000**. Publication nº WO00/50607.

⁵⁴ Quinones, S.; Bernal, D.; García-Sogo, M.; Elena, S. F.; Saus, J. *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 19780-19784.

⁵⁵ Revert, F.; Penadés, J. R.; Plana, M.; Bernal, D.; Johansson, C.; Itarte, E.; Cervera, J.; Wieslander, J.; Quinones, S.; Saus, J. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 13254-13261.

⁵⁶ Saus, J. "Methods and reagents for treating autoimmune disorders" Utility Patent Application serial nº PCT/EP02/01010. **2002**. Publication nº WO 02/061430.

⁵⁷ Calvete, J. J.; Revert, F.; Blanco, M.; Cervera, J.; Tárrega, C.; Sanz, L.; Revert-Ros, F.; Granero, F.; Pérez-Payá, E.; Hudson, B. G.; Saus, J. *Proteomics* **2006**, *6*, S237-S244.

1.1.2 Amiloïdosis i la proteïna d'unió a l'antigen de la malaltia de *Goodpasture*

GPBP és una proteïna de 624 aminoàcids que fosforila i catalitza l'agregació supramolecular del col·lagen IV *in vitro*, cosa que suggereix que forma part d'una maquinària que promou l'assemblatge de la xarxa de col·lagen IV *in vivo*.⁵³ En aquests processos les molècules de col·lagen sofreixen canvis en l'estructura terciària que generen múltiples isòmers conformacionals o confòrmers, el que fa pensar que GPBP catalitza l'agregació supramolecular de les proteïnes substrat mitjançant un procés que implica reaccions d'isomerització conformacional.

L'origen i el desenvolupament d'un bon nombre de malalties degeneratives està estretament relacionat amb la presència de dipòsits proteínics homogenis que mostren una gran toxicitat cel·lular.^{58,59} La natura del polipèptid principal present en aquests dipòsits varia depenent del teixit i de la malaltia, però tots ells comparteixen una gran similitud estructural consistent en agregats fibril·lars de proteïnes o fragments de proteïnes amb una estructura eminentment en fulla plegada beta. La disposició apilada i en paral·lel del polipèptid permet que es formen un gran nombre de ponts d'hidrogen intercatenaris que estableixen fortament la fibra i la fan resistent a la degradació.⁵⁹ Aquesta organització supramolecular és la responsable de la similitud que aquests dipòsits tenen amb el midó i és la raó per la qual a la substància d'aquests dipòsits se l'anomena amiloide i a les malalties associades amiloïdosis. El polipèptid amiloide és la contrapartida agregable en fulla plegada beta (o confòrmer insoluble) d'una forma fisiològica no agregable helicoïdal (o confòrmer soluble).

En un principi qualsevol proteïna pot degenerar i formar agregats amiloides si es donen les condicions ambientals que les porten a un estat de desnaturalització on l'esquelet peptídic i els grups hidrofòbics s'exposen permetent l'agregació hidrofòbica i la formació de ponts d'hidrogen intercatenaris.⁵⁹ No obstant això, sols un nombre molt limitat de polipèptids de entre els milers que constitueixen l'organisme humà s'agreguen i formen substància amiloide, fet que indica que la natura ha trobat la forma d'evitar la formació de material no desitjat en les condicions fisiològiques normals (pH, temperatura, xaperones moleculars i mecanismes de degradació) i que la formació d'amiloide és el resultat d'una alteració homeostàtica.

Consistentment amb aquesta idea, les condicions de baix pH pròpies de la via endosòmica/lisosomal han estat implicades en la formació d'amiloide en moltes malalties degeneratives tals com Alzheimer, diabetis tipus II i malaltia per prions.⁵⁹ Existeixen evidències experimentals que suggereixen que GPBP es localitza en la via endosòmica lisosomal i que podria participar al mecanisme de transició conformacional que implica l'aparició de dipòsits cel·lulars de natura amiloide.

⁵⁸ Bucciantini, M.; Giannoni, E.; Chiti, F.; Baroni, F.; Formigli, L.; Zurdo, J.; Taddei, N.; Ramponi, G.; Donson, C. M.; Stefani, M. *Nature* **2002**, *416*, 507-511.

⁵⁹ Dobson, C. M. *Trends Biochem. Sci.* **1999**, *24*, 329-332.

1.1.3 Altres malalties provocades per dipòsits proteics

La malaltia d'Alzheimer és un desordre progressiu neurodegeneratiu caracteritzat per la deposició amiloide al sistema nerviós central. La proteïna precursora de l'amiloide és hidrolitzada en dos polipèptids A β 42 i A β 40 que s'agreguen per a formar dipòsits.⁶⁰ Existeixen evidències experimentals que demostren que GPBP s'uneix a A β 42 i inhibeix així la seua capacitat de fosforilació.

Múltiples malalties degeneratives en llur etapa final provoquen el dipòsit de material amiloide. La formació de dipòsits fibril·lars amiloides a partir de proteïnes natives ocorre a través de canvis conformacionals que generen intermediaris parcialment plegats amb capacitat d'autoagregació el que provoca alteracions irreversibles que duen al fracàs funcional multiorgànic.⁶¹ És possible que GPBP estiga implicada en la patogènia de malalties com ara artritis reumatoide, Parkinson, amiloïdosis de cadenes lleugeres i diabetis mel·litus entre altres.

1.1.4 Inhibició de l'activitat quinasa de GPBP

La fosforilació d'aminoàcids específics pròxims a la superfície de la proteïna és un mecanisme pràcticament universal d'activació de proteïnes amplament documentat.⁶² En els últims anys s'han caracteritzat diverses activitats catalítiques que suggereixen que el moviment a gran escala de regions flexibles de la proteïna és un component important de l'activació proteica induïda per fosforilació.⁶³

La forma activa de GPBP és oligomèrica, és a dir, GPBP s'autoagrega per tindre activitat. Utilitzant la tècnica de doble híbrid en llevat,⁶⁴ es posà de manifest que la seqüència -⁽²⁶⁰⁾Ser-His-Cys-Ile-Glu⁽²⁶⁴⁾- és essencial per al reconeixement proteïna-proteïna que intervé en l'oligomerització. Es va sintetitzar un pèptid *N*-t acetilat i *C*-t amidat que continguera aquesta seqüència (Ac-SHCIE-NH₂), anomenada preQ2, tant amb els estereoisòmers L- com amb els D- dels aminoàcids proteics.⁶⁵ Els pèptids Ac-shcie-NH₂ (preQ2D) i en menor mesura Ac-SHCIE-NH₂ (preQ2L) inhibeixen l'activitat quinasa de GPBP probablement per interferència amb les interaccions proteïna-proteïna que promouen la formació de l'oligòmer actiu.⁶⁶ En un

⁶⁰ Kirkitadze, M. D.; Bitan, G.; Teplow, D. B. *J. Neurosci. Res.* **2002**, *69*, 567-577.

⁶¹ Khurana, R.; Gillespie, J. R.; Talapatra, A.; Minert, L. J.; Ionescu-Zanetti, C.; Millett, I.; Fink A. L. *Biochemistry* **2001**, *40*, 3525-3535.

⁶² a) Graves, J. D.; Krebs, E. G. *Pharmacol. Ther.* **1999**, *82*, 111-121. b) Cohen, P.; *Trends Biochem. Sci.* **2000**, *25*, 596-601.

⁶³ a) Lin, M. Q.; Chang, Z. L. *Shi Yan Sheng Wu Xue Bao* **1996**, *29*, 429-434. b) Lu, K. P.; Liou, Y. C.; Zhou, X. Z. *Trends Cell. Biol.* **2002**, *12*, 164-172. c) Stultz, C. M.; Levin, A. D.; Edelman, E. R. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 47653-47661.

⁶⁴ Experiments duts a terme al Laboratori de Patologia Autoimmune del Centre d'Investigació Príncep Felip (València), dirigits pel Dr. Saus. Resultats no publicats.

⁶⁵ Experiments duts a terme al Laboratori de Pèptids i Proteïnes del Centre d'Investigació Príncep Felip (València), dirigits pel Dr. Pérez-Payá. Resultats no publicats.

⁶⁶ S'utilitzen lletres minúscules per als estereoisòmers D- dels aminoàcids.

intent d'augmentar l'activitat inhibidora se sintetitzaren pèptids que incloïen la seqüència preQ2, a la qual s'afegiren quatre i cinc aminoàcids de la seqüència de GPBP als extrems *N*- i *C*- terminals, respectivament. Aquests pèptids anomenats Q2L (Ac-⁽²⁵⁶⁾LATLSHCIELMVKR⁽²⁶⁹⁾-NH₂) i Q2D (Ac-⁽²⁵⁶⁾latlshcielmvkr⁽²⁶⁹⁾-NH₂) demostraren tenir una major activitat inhibidora de l'activitat quinasa de GPBP *in vitro* i en cultius cel·lulars. Q2D s'utilitzà als assaigs en model animal i serví per validar GPBP com a diana terapèutica ja que un inhibidor de la proteïna és capaç de modificar el curs d'una patologia.⁶⁷ Experiments de dicromisme circular indiquen que el pèptid Q2L té una elevada tendència a adoptar una estructura en α -hèlix.⁶⁴ Per tant es pot considerar com a hipòtesi inicial que la unió de Q2 (i preQ2) a GPBP indueix una estructuració en α -hèlix del pèptid.

Les figures 1.1 i 1.2 mostren la disposició espacial dels residus del tetradecapèptid Q2 i del pentapèptid pre-Q2 en una conformació de α -hèlix, respectivament.⁶⁸ A la figura 1.2 es pot observar que la translació per residu és de 1.50 Å; si una volta d'hèlix implica 3.6 aminoàcids, es pot determinar que l'angle entre dues cadenes laterals adjacents és d'aproximadament 100°.

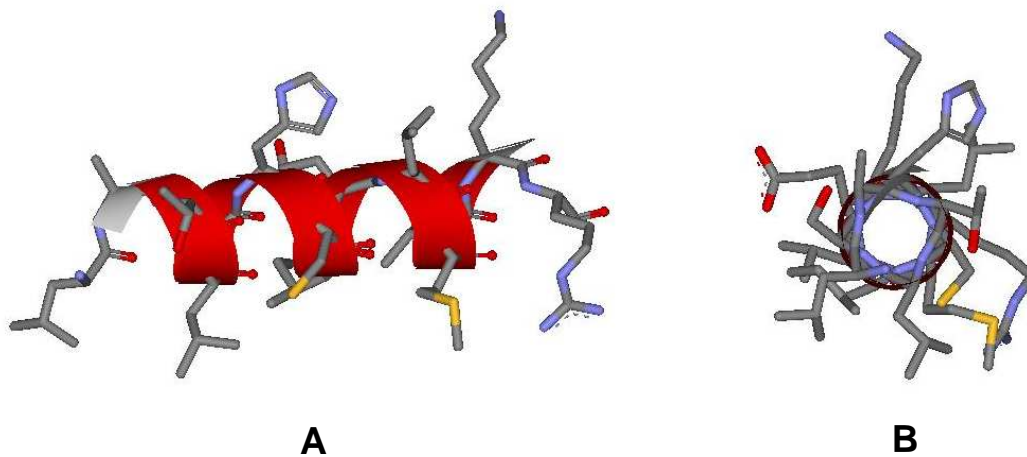


Figura 1.1: representació esquemàtica de Q2 amb conformació α -hèlix;
a) visió lateral; b) visió zenital

⁶⁷ Ratolins NZW amb un 'fons genètic' que els predisposa a malalties autoimmunes.

⁶⁸ Representacions efectuades amb el programa Swiss-PdbViewer v. 3.7, www.expasy.org/spdbv

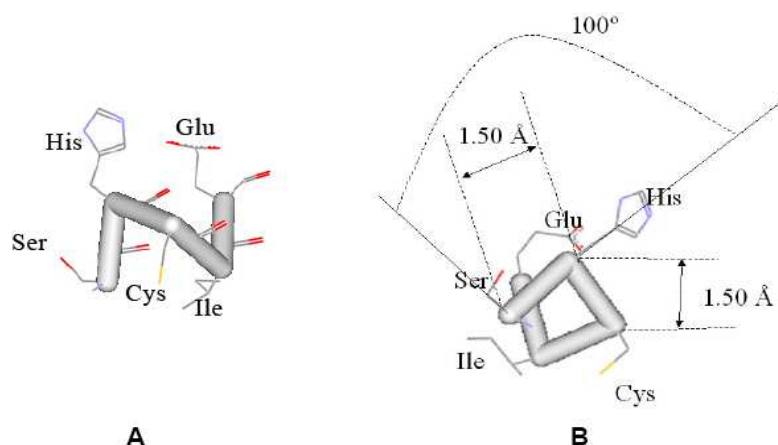


Figura 1.2: representació esquemàtica de la seqüència SHCIE amb conformació α -hèlix; a) visió lateral; b) visió zenital

1.1.5 Disseny de peptidomimètics de Q2

El disseny d'estructures sintètiques que mimetitzen regions grans i no contínues de la superfície d'una proteïna és un objectiu complicat.⁶⁹ Hi ha hagut èxits considerables en el camp dels xicotets peptidomimètics que reproduïxen trets de pèptids curts en conformacions esteses⁷⁰ o β -gir.⁷¹ No obstant això, els progressos fets en la cerca de proteomimètics o estructures no peptídiques que mimetitzen grans àrees de la superfície proteica com les α -hèlix són menors,⁷² aquest fet és remarcable donada la importància del paper que juguen les regions de α -hèlix en la mediació de les interaccions proteïna-proteïna.⁷³

Com a resposta a aquesta necessitat, el grup de Hamilton presentà una estructura totalment no peptídica que es podia sintetitzar de forma modular i projectava la funcionalitat de les cadenes laterals amb distàncies i relacions angulars molt semblants a aquelles trobades en les α -hèlix.⁷⁴ Així doncs, els derivats terfenílics trifuncionalitzats en posicions 3, 2', 2'' mimetitzarien en gran mesura una de les cares d'una cadena polipeptídica amb conformació de α -hèlix, amb distàncies i relacions angulars molt pròximes entre els substituents dels terfenils i els carbonis β dels residus i , $i+3$ o bé $i+4$, $i+7$ (figura 1.3).⁷⁵

⁶⁹ Andrews, M. J. I.; Tabor, A. B. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11711-11743.

⁷⁰ Smith, A. B.; Knight, S. D.; Sprengeler, P. A.; Hirschmann, R. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1021-1034.

⁷¹ Sasaki, T.; Lieberman, M. Protein Mimetics. In *Comprehensive Supramolecular Chemistry*; Murakami, Y., Ed.; Pergamon Press: Oxford, **1996**, Vol. 4, pp193-242.

⁷² a) O'Donnell, M.; Garippa, R. J.; O'Neill, N. C.; Bolin, D. R.; Cotrell, J. M. *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 6389-6392. b) Nolan, W. P.; Ratcliffe, G. S.; Rees, D. C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6879-6882. c) Xuereb, H.; Maletic, M.; Gildersleeve, J.; Pelczer, I.; Kahne, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1883-1890.

⁷³ Fairlie, D. P.; West, M. L.; Wong, A. K. *Curr. Med. Chem.* **1998**, *5*, 29-62.

⁷⁴ Orner, B. P.; Ernst, J. T.; Hamilton, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5382-5383.

⁷⁵ En una cadena peptídica amb conformació de α -hèlix, cada volta d'hèlix conté 3.6 aminoàcids. Així doncs, dues voltes d'hèlix contenen aproximadament 7 aminoàcids. Segons el model de Hamilton, els substituents dels fenils situats als extrems mimetitzen perfectament els aminoàcids i , $i+7$, però el substituent de l'anell central mimetitzava l'aminoàcid

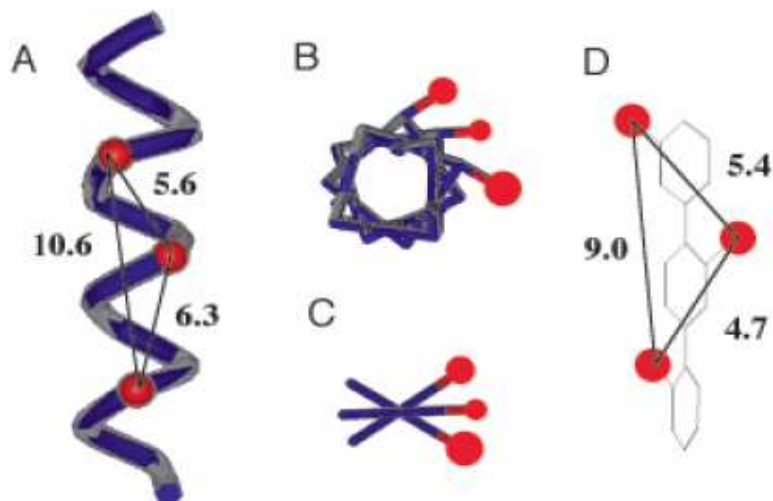


Figura 1.3: Representació esquemàtica d'un pèptid de 12 unitats d'alanina en α -hèlix amb els substituents i , $i+3$, $i+7$; a) visió lateral; b) visió zenital; c) terfenil 3,2',2''-trisubstituit, visió zenital; d) visió lateral

Donada la novetat i l'atractiu que suposa treballar amb aquests tipus de derivats, s'ha fet servir el model de Hamilton per a mimetitzar el pèptid Q2. De les múltiples combinacions d'aminoàcids susceptibles de ser mimetitzats, s'han d'escollir totes aquelles que continguin el màxim nombre d'aminoàcids del pentapèptid preQ2, ja que aquesta és la seqüència mínima que manté certa activitat inhibidora. A més a més, els estudis de doble híbrid en llevat revelen que la presència de l'àcid glutàmic és crítica per a mantindre aquesta activitat.⁶⁴ Atenent a aquestes dues restriccions, s'han seleccionat els dos composts terfenílics següents:

- i) Compost 1: els substituents terfenílics mimetitzarien els aminoàcids alanina⁽ⁱ⁾-serina⁽ⁱ⁺³⁾-àcid glutàmic⁽ⁱ⁺⁷⁾ (figura 1.4)
- ii) Compost 2: els substituents terfenílics mimetitzarien els aminoàcids serina⁽ⁱ⁾-àcid glutàmic⁽ⁱ⁺⁴⁾-valina⁽ⁱ⁺⁷⁾ (figura 1.4)

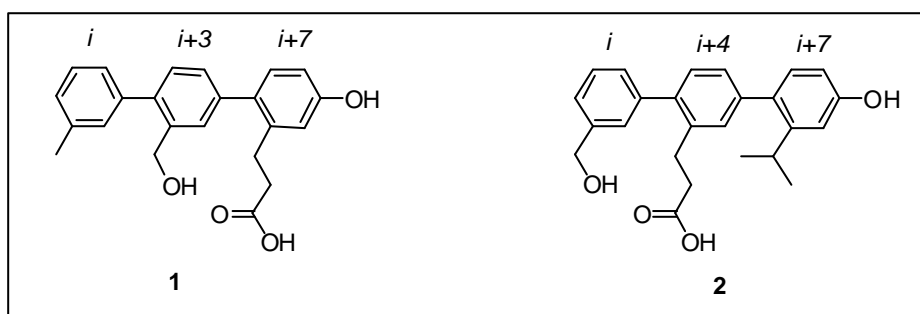


Figura 1.4

^{i+3.6}. Com que aquesta posició és ambigua i no correspon a un aminoàcid ben definit, pot correspondre bé a l'aminoàcid de la posició $i+3$ com al de la posició $i+4$.

1.2 Objectius

L'objectiu d'aquesta investigació consisteix en la síntesi de *nous derivats terfenílics* capaços de mimetitzar el pèptid Q2 i modular així l'activitat quinasa de la proteïna GPBP. Posteriorment es durà a terme una avaluació biològica dels diferents derivats obtinguts.

Es tracta doncs d'obtenir dues famílies de composts amb esquelet terfenílic: la representada per l'estructura **1**, en la que els substituents fenílics corresponen als aminoàcids alanina⁽ⁱ⁾-serina⁽ⁱ⁺³⁾-àcid glutàmic⁽ⁱ⁺⁷⁾; i la representada a l'estructura **2**, en la que aquests substituents corresponen als aminoàcids serina⁽ⁱ⁾-àcid glutàmic⁽ⁱ⁺⁴⁾-valina⁽ⁱ⁺⁷⁾ (figura 1.5).

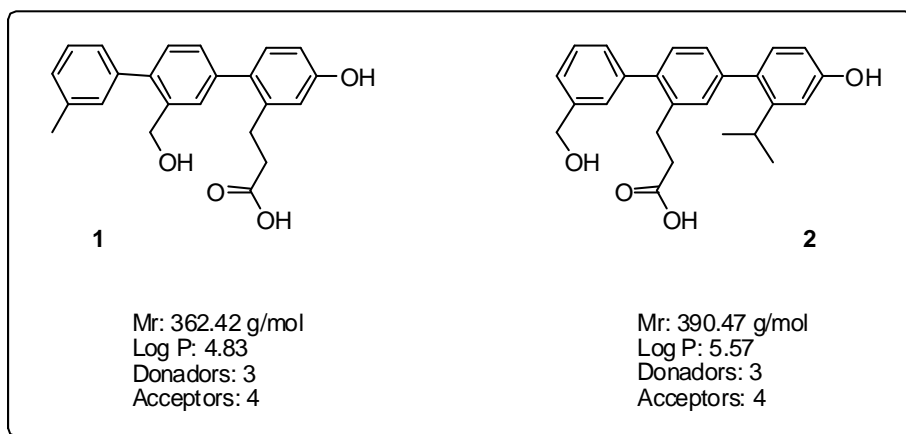
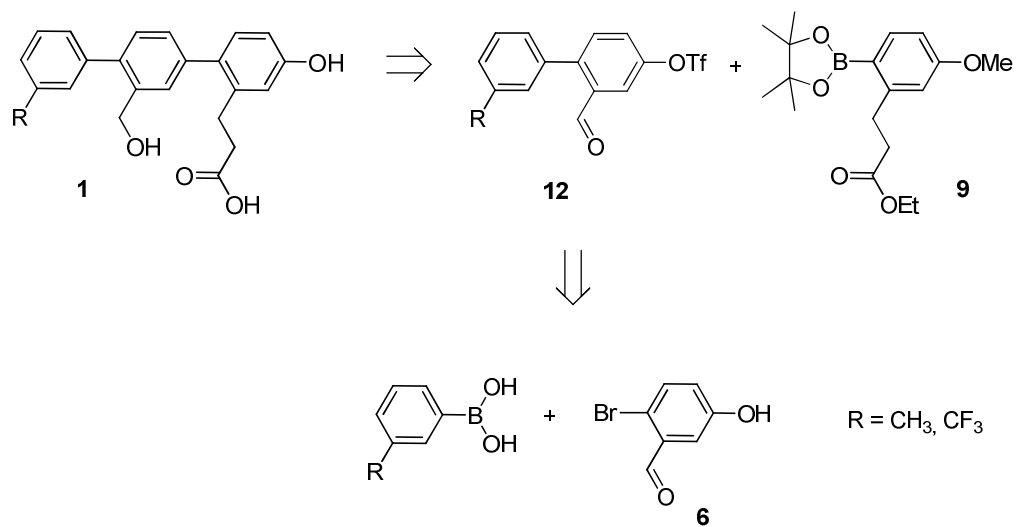


Figura 1.5: *valors de la regla dels 5 per als composts terfenílics proposats*

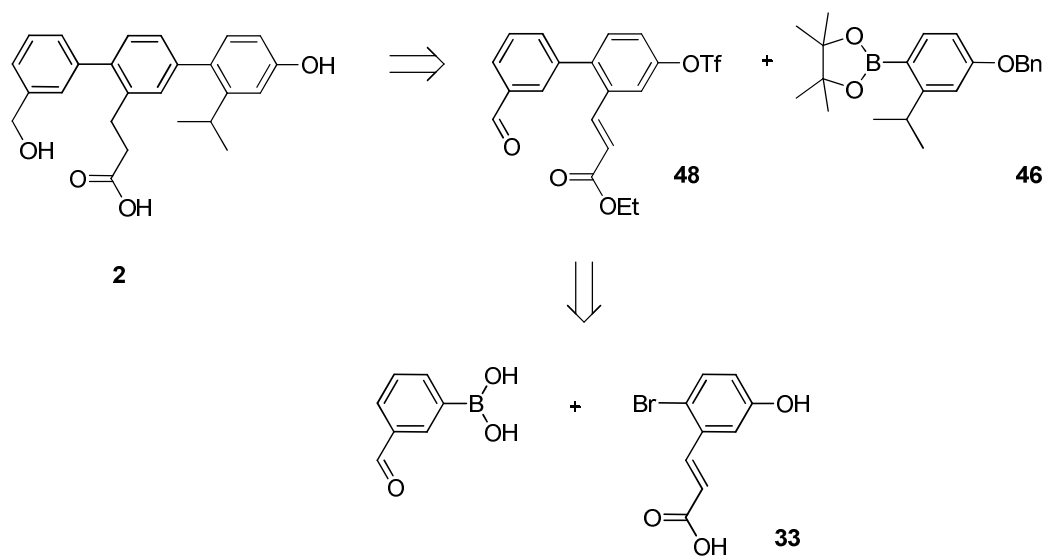
Si s'aplica la *regla dels 5* a les dues famílies proposades de terfenils, s'observa satisfactòriament que totes dues l'acompleixen. Encara que aparentment, el terfenil **1** seria més soluble en el medi cel·lular ja que disposa d'un valor de log P més baix que el terfenil **2**,⁷⁶ tots dos tenen un pes molecular menor de 500 g/mol i el seu nombre d'àtoms donadors i acceptors d'enllaços per pont d'hidrogen és inferior a 5 i 10, respectivament (figura 1.5). Així doncs, en teoria els peptidomimètics proposats tindrien una bona biodisponibilitat oral, encara que *a priori* semblés el contrari donat el caràcter marcadament lipòfil del seu esquelet terfenílic.

Per dur a terme la síntesi, s'ha desenvolupat una estratègia general on els enllaços C-C entre els diferents sintons fenílics s'han format a partir de reaccions d'acoblament creuat catalitzades per pal·ladi entre bromoarils, ariltriflats, boronats i àcids borònics (esquemes 1.1 i 1.2). Els bromoarils **6** i **33** emprats a la síntesi deriven del reactiu comercial 3-hidroxibenzilaldehid, tots els àcids borònics són comercials, mentre que el boronat **9** deriva de l'àcid 3-(3-metoxifenil)propioníc i el boronat **46** del 3-isopropilfenol.

⁷⁶ Valors orientatius calculats amb l'algorisme present al programa ChemDraw Ultra, v. 10.0.



Esquema 1.1



Esquema 1.2

1.3 Antecedents

1.3.1 Molècules que mimetitzen l'estructura superficial i les funcions d'una proteïna amb conformació de α -hèlix

En la bibliografia existeixen varis exemples de mimètics sintètics que s'uneixen a un domini proteic amb estructura de α -hèlix.⁷⁷ Pioner en aquest camp fou el treball de Willems, on es mostrava que els indans 1,6-disubstituïts presentaven la seua funcionalitat amb una col·locació espacial similar a la dels residus i , $i+1$ d'una cadena α -hèlix (figura 1.6).⁷⁸ Així doncs, derivats amb llargues cadenes laterals peptídiques (Phe-Phe i Trp-Phe) s'unien als receptors de la taquiquinina NK1, NK2 i NK3 amb afinitats micromolars. Encara que aquests mimètics no cobreixen una superfície suficientment gran per a representar un mimètic de α -hèlix, són un bon exemple que demostra el potencial de l'ús d'estructures no peptídiques per a presentar funcionalitat de reconeixement en una orientació espacial adequada per a unir-se a una proteïna diana.

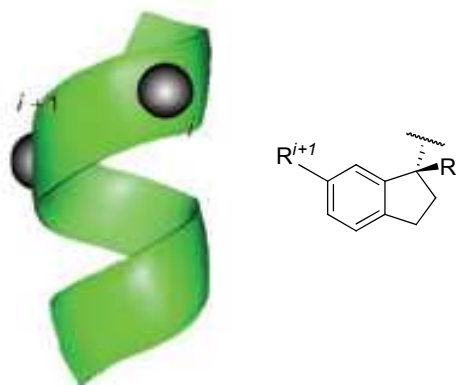


Figura 1.6: representació espacial d'un indà 1,6-disubstituït

Posteriorment, el grup de Hamilton demostrà que una estructura terfenílica pot mimetitzar raonablement bé la superfície d'un pèptid amb conformació α -hèlix, on els substituents de les posicions 3, 2', 2'' dels anells fenílics presenten llur funcionalitat en una orientació espacial que mimetitza els residus de les posicions i , $i+3$ o bé $i+4$, $i+7$ d'una α -hèlix (figura 1.7).⁷⁵

⁷⁷ Per veure algunes revisions: a) Fletcher, S.; Hamilton, A. D. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, *9*, 632-638. b) Yin, H.; Hamilton, A. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4130-4163.

⁷⁸ a) Horwell, D. C.; Howson, W.; Nolan, W. P.; Ratcliffe, G. S.; Rees, D. C.; Willems, H. M. G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 203-216. b) Horwell, D. C.; Pritchard, M.; Raphy, J.; Ratcliffe, G. *Immunopharmacology* **1996**, *33*, 68-72. c) Horwell, D. C.; Howson, W.; Ratcliffe, G. S.; Willems, H. M. G. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 33-42.

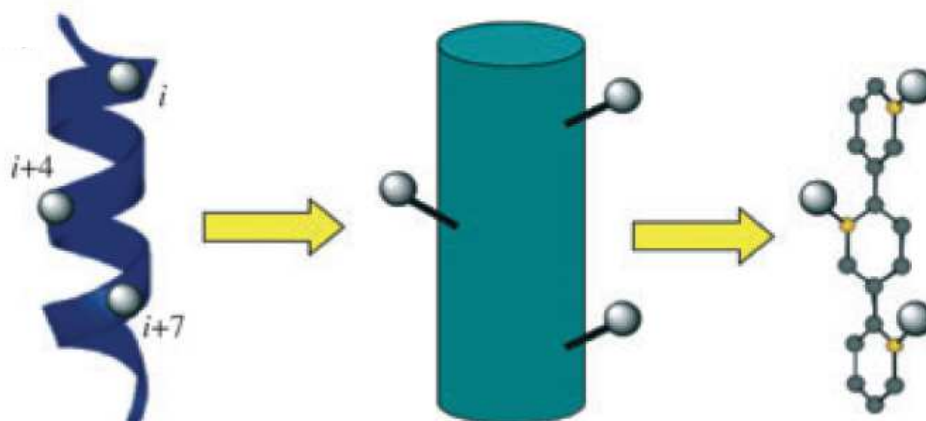


Figura 1.7

Aquesta estratègia fou emprada primer en el disseny d'un inhibidor de la interacció entre la calmodulina i la quinasa smMLCK.⁷⁴ Es va sintetitzar un terfenil **XVIII** i es va demostrar que aquest terfenil competia amb un derivat del pèptid smMLCK amb un valor d' IC_{50} de 9 nM (figura 1.8).

Més tard es demostrà que derivats terfenílics dissenyats apropiadament podien interrompre l'acoblament del nucli hexamèric gp41 que dirigeix la fusió de la partícula viral HIV-1 amb la cèl·lula hoste.⁷⁹ El derivat terfenílic **XIX** (figura 1.8), que fou dissenyat per mimetitzar la funcionalitat hidrofòbica dels residus *i*, *i+4*, *i+7* d'uns pèptids amb estructura de α -hèlix, interromp la formació del nucli hexamèric gp41 amb un valor de IC_{50} de $13.18 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ i inhibeix la fusió del HIV-1 amb les cèl·lules amb un valor de IC_{50} de $15.70 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$.

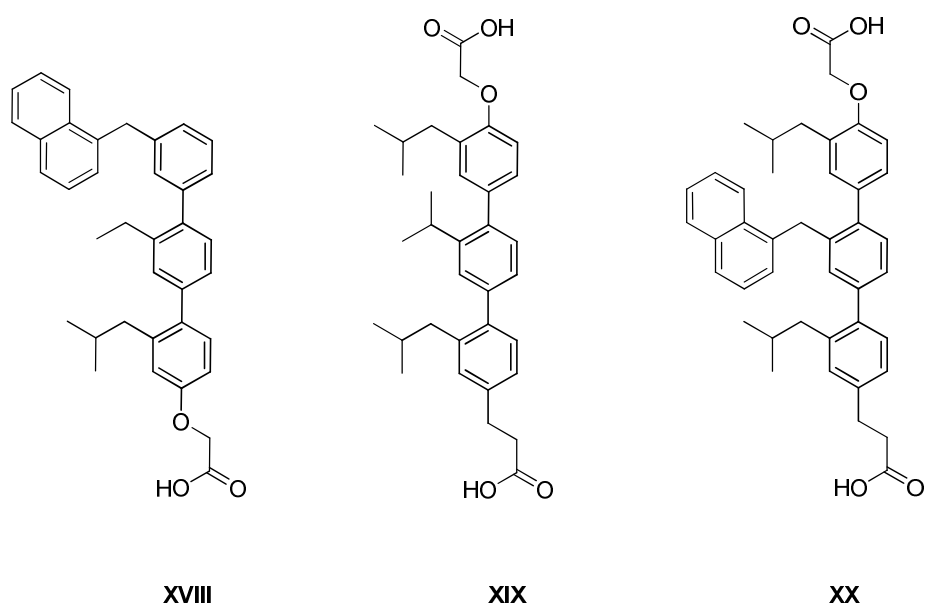


Figura 1.8

⁷⁹ Ernst, J. T.; Kutzki, O.; Debnath, A. K.; Jiang, S.; Lu, H.; Hamilton, A. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 278-281.

Aquest mateix patró de mimesi de α -hèlix fou utilitzat per dissenyar un inhibidor de la proteïna antiapoptòtica Bcl-x_L.⁸⁰ Una estratègia actual d'inhibició de la funció de Bcl-x_L és bloquejar el lloc de reconeixement de la proteïna proapoptòtica Bak (domini anomenat BH3) en Bcl-x_L i d'eixa manera interrompre el contacte proteïna-proteïna. Determinaren que els aminoàcids hidrofòbics Val⁽⁷⁴⁾, Leu⁽⁷⁸⁾, Ile⁽⁸¹⁾ i Ile⁽⁸⁵⁾ (posicions *i*, *i+4*, *i+7*, *i+11*) de la regió helicoïdal de Bak eren crucials per a la unió i projectaven els seus residus en una de les cara de l'hèlix. Sintetitzaren una sèrie de derivats terfenílics amb diferents substituents a les posicions 3, 2', 2'' i empraren assaigs de polarització de fluorescència per monitorar les interaccions amb la proteïna diana. És així com determinaren que el terfenil **XX** era un potent inhibidor, amb un valor de K_i de 114 nM (figura 1.8).

Posteriorment, el grup de Hamilton realitzà un disseny alternatiu per mimetitzar la superfície d'unió d'una α -hèlix basat en una estructura oligoamídica.⁸¹ La figura 1.9 mostra la conformació de l'estructura, resultat de la restricció produïda pels enllaços per pont d'hidrogen intramoleculars entre els àtoms d'hidrogen de l'amida i els àtoms de nitrogen de la piridina, a més de la interacció desfavorable que podria donar-se entre el carbonil amídic i l'àtom de nitrogen de la piridina en una conformació alternativa. Addicionalment, aquesta tendència conformacional està més induïda per l'enllaç per pont d'hidrogen que s'estableix entre el grup NH amídic i l'àtom d'oxigen del grup alcoxi, i ha estat confirmada per cristal·lografia de raigs X. La molècula fou testada com a antagonista proteomimètic de Bak per interrompre la seua interacció amb Bcl-x_L. Els assaigs *in vitro* identificaren tres inhibidors de la interacció, **XXIa-c**, amb valors de K_i de 2.3, 9.8 i 1.6 μ M, respectivament.

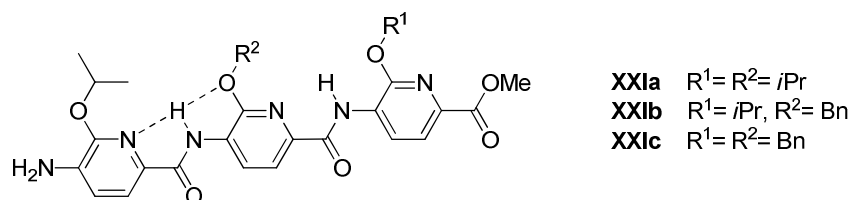


Figura 1.9

Més tard, el mateix equip reportà un nou grup de mimètics sintètics de α -hèlix basats en l'estructura d'una tereftalamida,⁸² on l'esquelet del terfenil fou reduït a una tereftalamida més senzilla que mantenia intacta la col·locació espacial de les cadenes laterals (figura 1.10). Els anells fenílics laterals de l'esquelet terfenílic foren reemplaçats per dos grups carboxamida funcionalitzats que retenien la geometria plana dels anells fenílics, degut a la rotació restringida dels enllaços amídics. L'enllaç per pont d'hidrogen intramolecular que s'estableix entre el grup

⁸⁰ Kutzki, O.; Park, S. H.; Ernst, J. T.; Orner, B. P.; Yin, H.; Hamilton, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11838-11839.

⁸¹ Ernst, J. T.; Becerril, J.; Park, H. S.; Yin, H.; Hamilton, A. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 535-539.

⁸² a) Yin, H.; Hamilton, A. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1375-1379. b) Yin, H.; Lee, G. I.; Sedey, K. A.; Rodríguez, J. M.; Wang, H. G.; Sebt, S. M.; Hamilton, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5463-5468.

NH de l'amida i l'àtom d'oxigen de l'alcoxi assegura que el grup 2-isopropoxi i la cadena lateral isobutílica es posicionen al mateix costat del grup tereftalamídic. Novament es va usar un assaig de polarització de fluorescència per monitorar l'alliberament de Bcl-x_L del pèptid Bak marcat fluorescentment i s'observaren afinitats submicromolars ($K_i=0.78 \mu\text{M}$).

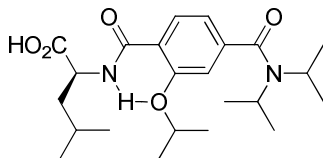


Figura 1.10

Treballs posteriors duts a terme sobre l'estructura dels terfenils han comportat el desenvolupament d'inhibidors a nivell micromolar de la interacció p53-HDM2.⁸³ Els terfenils sintetitzats mimetitzen la regió en α -hèlix del pèptid p53 i interrompen la unió d'aquest amb la proteïna HDM2, fet que representa una estratègia atractiva per al desenvolupament de nous fàrmacs anticancerígens.

En un intent d'expandir l'estratègia dels terfenils per incloure estructures basades en altres derivats arílics, el grup de Hamilton ha sintetitzat recentment un derivat terpiridínic trisubstituit⁸⁴ **XXII** i un derivat amb un indà 4,7-difenil-1,6-disubstituit⁸⁵ **XXIII** (figura 1.11). Aquesta darrera estructura es caracteritza per incloure al mateix temps els residus de les posicions $i+3$, $i+4$, ja que fins aleshores un d'ells havia estat exclòs en benefici de l'altre. Cal apuntar que aquestes molècules encara no han estat testades biològicament.

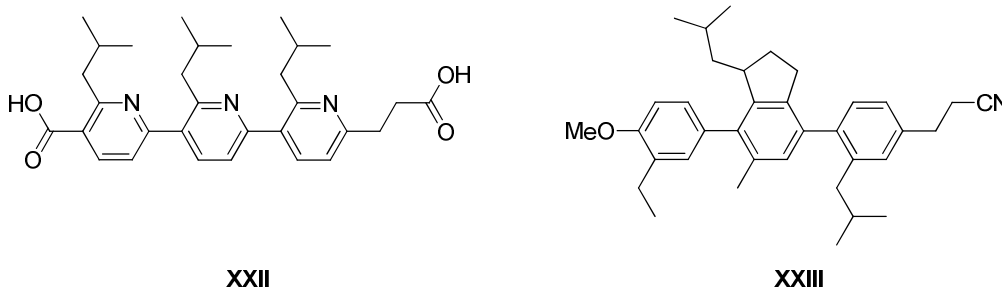


Figura 1.11

Més recents són els dissenys i la síntesi d'una sèrie de derivats de difenilenaminona⁸⁶ i benzoilurea,⁸⁷ que mantenen una relació de similitud estructural amb els terfenils (figura 1.12).

⁸³ Yin, H.; Lee, G. I.; Park, H. S.; Payne, G. A.; Rodríguez, J. M.; Sebt, S. M.; Hamilton, A. D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 2704-2707.

⁸⁴ Davis, J. M.; Truong, A.; Hamilton, A. D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5405-5408.

⁸⁵ Kim, I. C.; Hamilton, A. D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1751-1754.

⁸⁶ Rodríguez, J. M.; Hamilton, A. D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7443-7446.

⁸⁷ Rodríguez, J. M.; Hamilton, A. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8614-8617.

Els enllaços per pont d'hidrogen intramoleculars que s'estableixen entre l'oxigen carbonílic i el grup amino aporten rigidesa a la part central de la molècula i afavoreixen la conformació lineal d'aquests derivats. A més a més, els derivats de la benzoilurea han demostrat la seua efectivitat com a mimètics de la interacció Bak/Bcl-x_L.

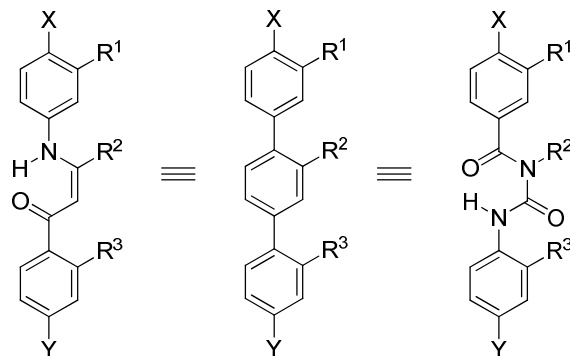


Figura 1.12: comparació estructural entre un terfenil (centre) i un derivat de benzoilurea (dreta) i difenilenaminona (esquerra)

Altres exemples d'estructures semblants als terfenils de Hamilton són els derivats amb esquelet imidazòlic trifuncionalitzat sintetitzats pel grup d'Antuch.⁸⁸ Assaigs d'activitat *in vitro* revelen que aquestos derivats interrompen la interacció de Bcl-w amb el pèptid Bak-BH3 (figura 1.13).

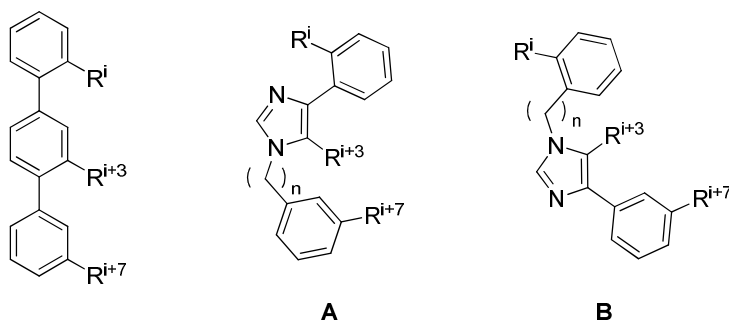


Figura 1.13: comparació estructural entre un terfenil i els derivats imidazòlics trisubstituïts (A i B)

Contemporàniament, el grup d'Ahn ha proposat la síntesi de benzamides com a estructures rígides mimètiques d'una α -hèlix.⁸⁹ Una adequada substitució a l'estructura d'una tris-benzamida podria mimetitzar els residus i , $i+4$, $i+7$ d'una α -hèlix amb la mateixa efectivitat que els terfenils (figura 1.14).

⁸⁸ Antuch, W.; Menon, S.; Chen, Q.-Z.; Lu, Y.; Sakamuri, S.; Beck, B.; Schauer-Vukasinovic, V.; Agarwal, S.; Hess, S.; Dömling, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1740-1743.

⁸⁹ Ahn, J. M.; Han, S. Y. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3543-3547.

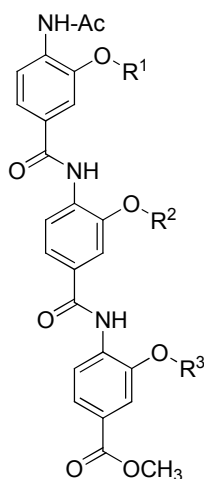


Figura 1.14: estructura general d'una tris-benzamida

D'altra banda, basant-se en el disseny terfenílic de Hamilton, el grup de Rebek ha sintetitzat una sèrie d'estructures amfifíliques no proteiques derivades de piridazina.⁹⁰ Aquests composts, a banda de mimetitzar una α -hèlix, es caracteritzen per posseir una elevada solubilitat en aigua (figura 1.15).

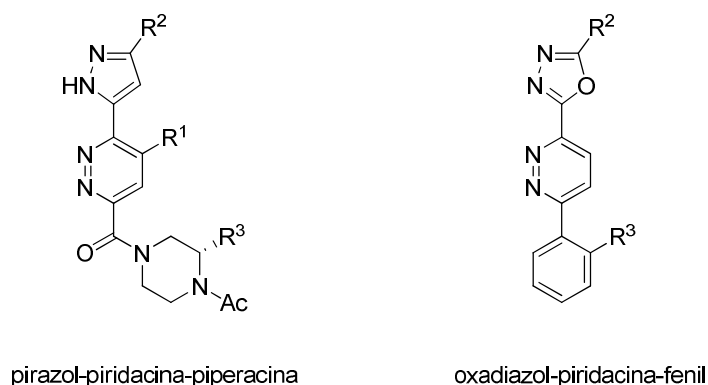


Figura 1.15

Complementàriament als resultats experimentals amb terfenils, els estudis computacionals duts a terme per Jacoby recolzaren l'opció dels anàlegs bifenílics com a estructures que poden ser substituïdes apropiadament per mimetitzar les cadenes laterals d'alguns o de tots els residus en posicions i , $i+1$, $i+3$, $i+4$ d'una α -hèlix (figura 1.16).⁹¹

⁹⁰ Volonterio, A.; Moisan, L.; Rebek, J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3733-3736.

⁹¹ Jacoby, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 891-893.

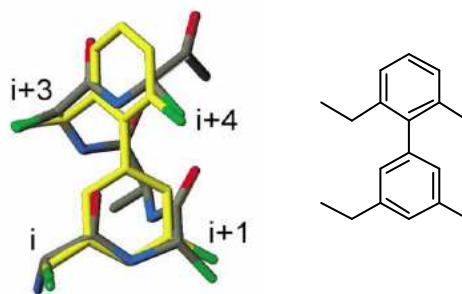


Figura 1.16: estereovista de la superposició d'una α -hèlix de 5 residus d'alanina amb el mimètic 2,3'-dietil-6,5'-dimetilbifenil proposat per Jacoby

Més recentment, el grup de Hamilton ha dissenyat una sèrie de derivats bifenílics amb estructura piridilpiridona (**XXIVa-g**) que millora la seua biodisponibilitat i solubilitat en aigua.⁹² Aquestes molècules mimetitzen, amb valors de k_i inferiors a l'ordre micromolar, el motiu en α -hèlix LXXLL present en nombrosos pèptids coactivadors de receptors estrogènics (figura 1.17).

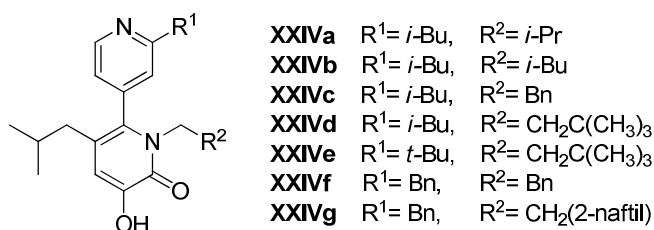


Figura 1.17

Les estructures cristal·lines d'aquests composts mostren una conformació no planar amb un angle díedre aril-aril de 82° i unes distàncies de 5.6, 5.4 i 5.7 Å entre àtoms, que mimetitzen els carbonis β dels residus dels aminoàcids (figura 1.18). Aquesta distància és similar a la trobada als motius LXXLL. Els àtoms de carboni β dels residus de leucina *i*, *i*+3, *i*+4 del pèptid GRIP1 se superposen amb els corresponents àtoms de carboni dels derivats de piridilpiridona i mostren un alt grau de coincidència.

⁹² Becerril, J; Hamilton, A. D.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4471-4473.

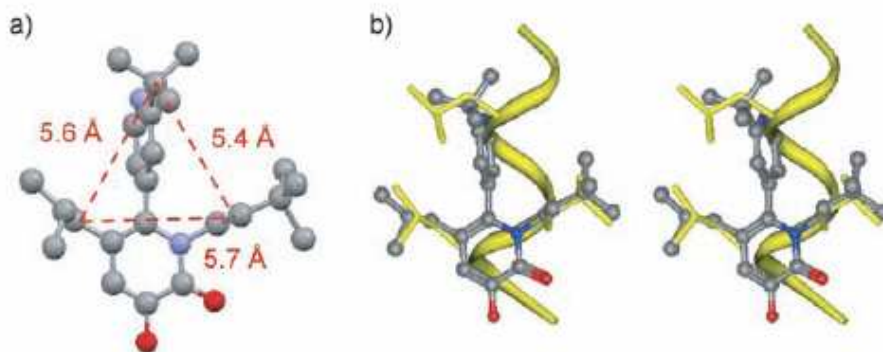


Figura 1.18: a) estructura de raigs X del derivat de piridilpiridona XXIVe;
 b) estereovista de l'estructura de raigs X de l'anterior derivat amb el motiu LXXLL del pèptid GRIP1

També Hamilton ha demostrat que molècules de xicoteta mida com ara els oxazols poden actuar com a mimètics de proteïnes (figura 1.19).⁹³ L'estructura que es mostra a la figura presenta activitat antitumoral ja que interromp la formació de dímers proteics Stat3:Stat3 responsables del descontrol del creixement, supervivència cel·lular i angiogènesi propis dels processos carcinogènics.

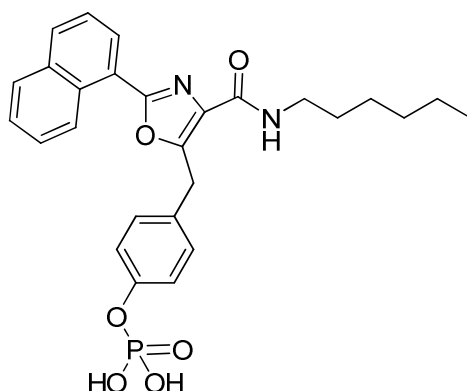


Figura 1.19: estructura d'un oxazol trifuncionalitzat

També s'han descrit estructures que no tenen cap relació estructural amb els terfenils, com per exemple la sèrie èters policíclics d'Hirama que mimetitzen les posicions *i*, *i+4*, *i+8* d'una α -hèlix, inspirats en la similitud entre certes toxines marines i la α -hèlix d'un pèptid.⁹⁴ Als sistemes tricíclics 6/6/6 (figura 1.20), la distància entre els àtoms d'oxigen d'un mateix costat de l'esquelet dels èters cíclics (4.8Å) és quasi idèntica a la distància entre els residus *i*, *i+4* de les cadenes del mateix costat de la α -hèlix d'un pèptid (5Å).

⁹³ Siddiquee, K. A. Z.; Gunning, P. T.; Glenn, M.; Katt, W. P.; Zhang, S.; Schroeck, C.; Sebt, S. M.; Jove, R.; Hamilton, A. D.; Turkson, J. *ACS Chem. Biol.* **2007**, *2*, 787-798.

⁹⁴ Oguri, H.; Oomura, A.; Tanabe, S.; Hirama, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2179-2183.

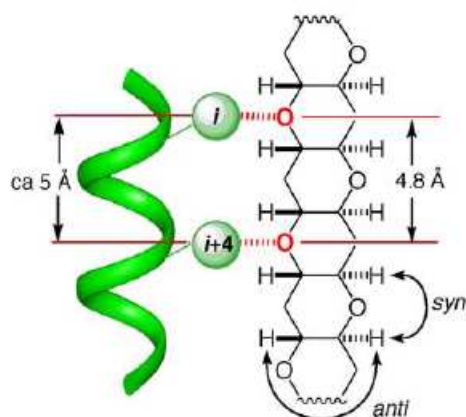


Figura 1.20: característiques de l'estructura de l'esquelet d'un èter policíclic i una α -hèlix (esquerra); exemple d'èter cíclic com a mimètic de α -hèlix (dreta)

Ja per últim, cal comentar l'estudi fet pel grup de Verdine que descriu els èxits aconseguits en el camp de la interacció entre la proteïna proapoptòtica BID i Bcl-x_L mitjançant un derivat basat en la α -hèlix amfipàtica del domini BH3 de BID.⁹⁵ En aquest treball, se sintetitzen aminoàcids α,α -disubstituïts no naturals amb olefines terminals a les cadenes laterals i s'incorporen a les posicions i , $i+4$ o bé i , $i+7$ del pèptid BH3; d'aquesta manera les dues olefines es posicionen en la mateixa cara de la α -hèlix (figura 1.21). Posteriorment es realitza una reacció de metàtesi de tancament d'anell catalitzada per ruteni i es generen així uns derivats macrocíclics que incrementen substancialment l'helicocitat: des d'un 16% en el pèptid BH3 no modificat fins a un 87% en els pèptids modificats. A més a més, la introducció d'aquesta restricció hidrofòbica incrementa en sis vegades l'afinitat d'unió ($K_d = 38.8$ nM comparat amb 269 nM) i proporciona permeabilitat cel·lular i resistència a les proteases. Les hèlix restringides indueixen apoptosi en cèl·lules leucèmiques i inhibeixen *in vivo* el creixement de la leucèmia en xenoempelts humans.

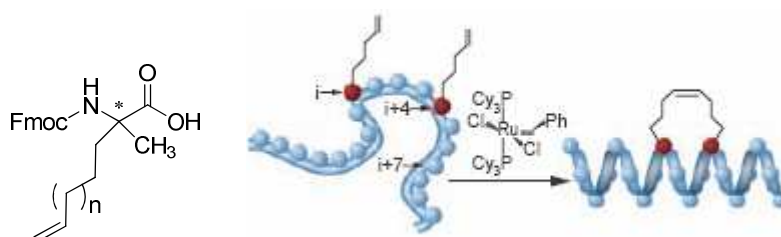


Figura 1.21

⁹⁵ Walensky, L. D.; Kung, A. L.; Escher, I.; Malia, T. J.; Barbuto, S.; Wright, R. D.; Wagner, G.; Verdine, G. L.; Korsmeyer, S. J. *Science* **2004**, *305*, 1466-1470.

1.3.2 Reaccions d'acoblament creuat catalitzades per pal·ladi

1.3.2.1 Introducció

Les reaccions de formació d'enllaços C-C són processos essencials en síntesi orgànica ja que proporcionen els passos claus en la construcció de molècules més complexes a partir de precursors més senzills. Durant les darreres dècades s'han desenvolupat reaccions de formació d'enllaços C-C entre molècules amb àtoms de carboni saturat sp^3 . No obstant això, no hi havia mètodes senzills i generals per a la formació d'enllaços C-C entre espècies insaturades com ara vinils, arils i alquinils fins al descobriment i desenvolupament en la dècada dels 70 de les reaccions d'acoblament creuat catalitzades per metalls.

En 1972, Kumada⁹⁶ i Corriu⁹⁷ reportaren independentment que la reacció de reactius de Grignard amb halurs d'alquenil i d'aril podia ser catalitzada per un complex de Ni(II), i Kochi⁹⁸ va trobar que els complexos de ferro catalitzaven eficientment l'acoblament creuat de reactius de Grignard amb 1-halo-1-alkens. La primera reacció de reactius de Grignard catalitzada per pal·ladi fou reportada per Murahashi⁹⁹ i la seua utilitat sintètica fou després demostrada per Negishi¹⁰⁰ en reaccions amb reactius d'organoalumini, zinc i zirconi. Després d'aquests descobriments, es va veure que altres reactius organometàl·lics eren útils com a nucleòfils per a la reacció d'acoblament creuat, com ara els organolòtics de Murahashi,¹⁰¹ els organoestànics de Migita¹⁰² i Stille,¹⁰³ els 1-alkenilcuprats(I) de Normant¹⁰⁴ i els organosilans d'Hiyama.¹⁰⁵ Els recents progressos d'aquestes reaccions d'acoblament creuat s'han resumit en forma de llibre.¹⁰⁶

L'enllaç C-B en els composts organoborònics té un caràcter quasi completament covalent, pel que limita el seu ús en reaccions iòniques. No obstant això, els organoborans tenen altres avantatges, com per exemple que estan disponibles per via d'hidroboració i transmetal·lació, que són estables a l'aigua i als dissolvents aquosos i que són compatibles amb varis grups funcionals. Conseqüentment, els organoborans són efectius per a la reacció d'acoblament creuat amb varis electròfils orgànics pel que hi ha descrites multitud d'aplicacions a la literatura.¹⁰⁷ La coordinació de bases carregades negativament amb l'àtom de bor és un

⁹⁶ Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374-4376.

⁹⁷ Corriu, R. J. P.; Masse, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 144.

⁹⁸ Per veure revisió: Kochi, J. K. *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 351-360.

⁹⁹ Yamamura, M.; Moritani, I.; Murahashi, S. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *91*, C39-C42.

¹⁰⁰ Per veure revisió: Negishi, E. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340-348.

¹⁰¹ Murahashi, S.; Yamamura, M.; Yanagisawa, K.; Mita, N.; Kondo, K. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2408-2417.

¹⁰² Kosugi, M.; Shimizu, Y.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1977**, *6*, 1423-1424.

¹⁰³ Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992-4998.

¹⁰⁴ Alexakis, N. J. A.; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 959-962.

¹⁰⁵ Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918-920.

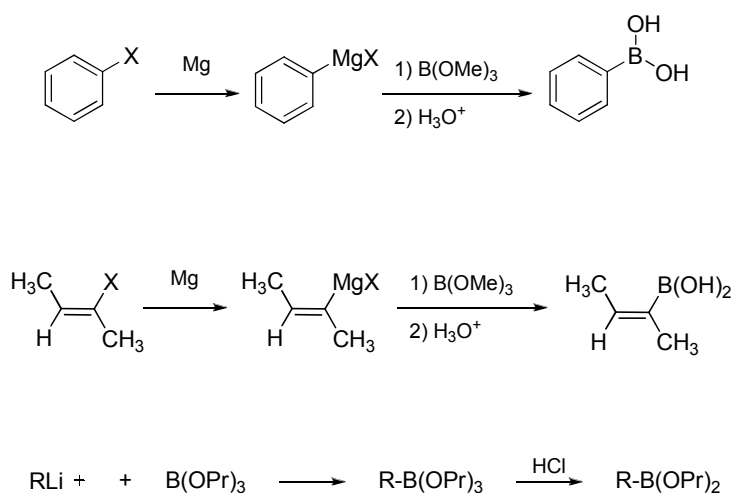
¹⁰⁶ *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Diederich, F.; Stang, P. J. Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **1998**.

¹⁰⁷ Per veure revisió: Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.

mètode eficient per incrementar la seua nucleofília i poder així transferir el grup orgànic del bor al centre positiu adjacent (reacció d'1,2-migració).¹⁰⁸

1.3.2.2 Síntesi de reactius organoborònics a partir d'organomagnesians o organolítics

La síntesi clàssica d'àcids aril i 1-alquenilborònics o dels seus esters ha consistit en la preparació prèvia dels reactius de Grignard o reactius amb liti per fer-los reaccionar posteriorment amb trialquilborats.¹⁰⁹ No obstant això, l'aplicació d'aquests procediments clàssics per a la síntesi d'àcids o esters organoborònics pot veure's afectada per la contaminació de xicotetes quantitats dels estereoisòmers oposats o es pot produir dialquilació, amb la formació de trialquilborans. Hi ha una variant que utilitza els reactius organolítics i el triisopropil borat, seguit d'una acidificació amb àcid clorhídric per donar directament esters alquil, aril, 1-alquini i 1-alquenilborònics amb elevats rendiments, sovint al voltant d'un 90% (esquema 1.3).¹¹⁰



R = alquil, aril, 1-alquenil i 1-alquini

Esquema 1.3

Una altra via de síntesi d'esters arilborònics és l'obtenció directa a partir d'halurs d'aril mitjançant una reacció d'acoblament creuat amb alcoxidibor.¹¹¹ La reacció tolera varis grups

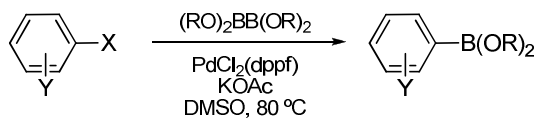
¹⁰⁸ a) Onak, T. *Organoborane Chemistry*; Academic: New York, **1975**. b) Mikhailov, B. M.; Bubnov, Y. N. *Organoborane Compounds in Organic Synthesis*; Harwood: Amsterdam, **1983**. c) Pelter, A.; Smith, K.; Brown, H. C. *Borane Reagents*; Academic: London, **1988**.

¹⁰⁹ a) Gerrard, W. *The Chemistry of Boron*; Academic: New York, **1961**. b) Muetterties, E. L. *The Chemistry of Boron and its Compounds*; Wiley: New York, **1967**; Matteson, D. S. *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*; Hartley, F., Patai, S.; Eds.; Wiley: New York, **1987**; Vol. 4, pp 307 i ref 12.

¹¹⁰ a) Brown, H. C.; Cole, T. E. *Organometallics* **1983**, *2*, 1316-1319. b) Brown, H. C.; Bhat, N. G.; Srebnik, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2631-2634. c) Brown, H. C.; Rangaiashenvi, M. V. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7113-7114.

¹¹¹ Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508-7510.

funcionals com ara esters, nitrils, nitro i acil (esquema 1.4). Aquesta via serà la utilitzada per sintetitzar els esters borònics que es faran servir en la posterior síntesi.



Esquema 1.4

1.3.2.3 Reaccions amb organoborans catalitzades per pal·ladi i el seu mecanisme

A la figura 1.22 es descriu el cicle catalític general de les reaccions d'acoblament creuat d'organometàl·lics catalitzades per pal·ladi, que compta amb una addició oxidativa, una transmetal·lació i una eliminació reductiva. Encara que cada etapa implica processos més o menys complexos, no hi ha dubte que els intermedis **A** i **B** estan presents al cicle ja que han estat caracteritzats per aïllament o anàlisi espectroscòpica.¹¹²

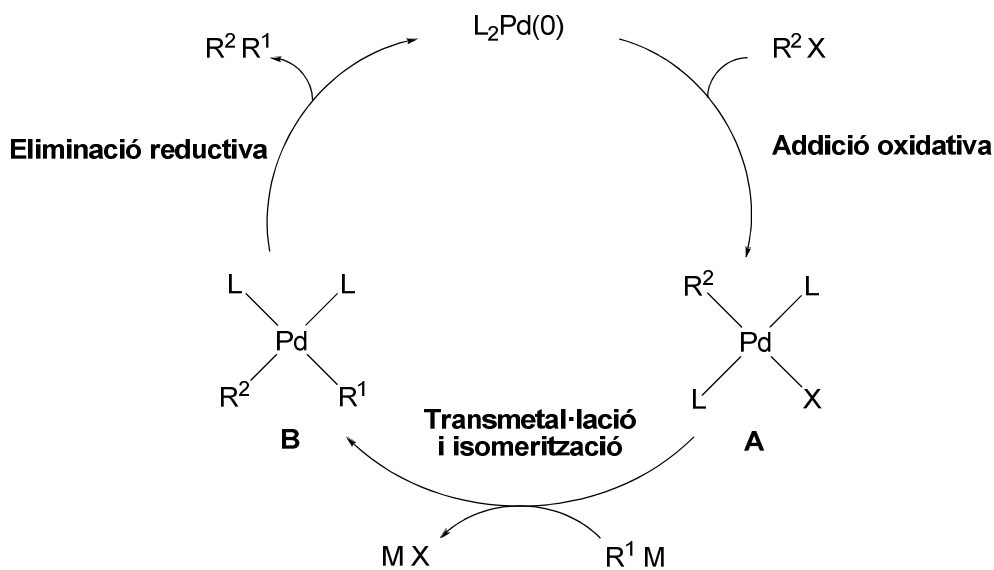


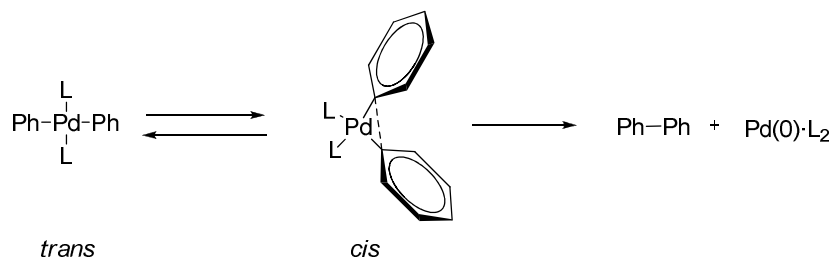
Figura 1.22

L'addició oxidativa d'halurs d'1-alquenil, 1-alquini, al·lil, benzil i aril al complex de pal·ladi (0) proporciona un complex estable *trans*-σ-pal·ladi (II) (**A**).¹¹² La reacció transcorre amb completa retenció de la configuració per als halurs d'alquenil i amb inversió per als halurs al·lílics i benzílics. L'addició oxidativa representa sovint el pas determinant del cicle catalític. La reactivitat relativa disminueix segons l'ordre I > Br > OTf >> Cl; per tant, els halurs d'aril i d'1-

¹¹² Revisions generals: a) Kochi, J. K. *Organometallic Mechanisms and Catalysis*; Academic: New York, **1978**. b) Heck, R. F. *Palladium Reagents in Organic Syntheses*; Academic: New York, **1985**. c) Hartley, F. R.; Patai, S. *The Chemistry of Metal-Carbon Bond*; Wiley: New York, **1985**; Vol. 3. d) McQuillin, F. J.; Parker, D. G.; Stephenson, G. R. *Transition Metal Organometallics for Organic Synthesis*; Cambridge University Press: Cambridge, **1991**.

alquenil activats per la proximitat de grups electroatracients són més reactius a l'addició oxidativa que aquells amb grups electrodonadors. L'interval dels catalitzadors de pal·ladi (0) o precursors que es poden usar és molt ampli. Així doncs, la tetrakis(trifenilfosfina) de pal·ladi ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) és el més comunament utilitzat, però el diclorur de pal·ladi bistrifenilfosfina ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$) i l'acetat de pal·ladi ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) més trifenilfosfina o altres lligands fosfínics són també prou eficients, ja que són estables a l'aire i es redueixen fàcilment als complexos de Pd (0) actius amb organometàl·lics o fosfines usades a la reacció d'acoblament creuat.¹¹³

L'eliminació reductiva dels substituents orgànics R^1 i R^2 del complex **B** serveix per a restablir el complex de pal·ladi (0).¹¹⁴ La reacció té lloc directament a partir de la forma *cis-B* i per a que es pugui donar, fa falta que la forma *trans-B* s'isomeritzi al corresponent complex *cis* (esquema 1.5). L'ordre de reactivitat correspon a diaril > alquilaril > dipropil > dietil > dimetilpal·ladi (II) i suggereix la participació de l'orbital π del grup arílic durant la formació de l'enllaç C-C.¹¹⁵



Esquema 1.5

La termòlisi de *cis*-dialquilpal·ladi(II)· L_2 , intermedi de l'acoblament alquil-alquil, es troba inhibida per un excés de fosfina (L) i es considera que s'inicia amb la dissociació del lligand de fosfina (L) per a donar el complex tricoordinat *cis*-dialquilpal·ladi(II)·L.¹¹⁴ Aquesta dissociació constitueix un pas determinant, de manera que l'efecte dels lligands fosfínics és comparable a l'ordre de facilitat de la seua dissociació, és a dir, $\text{dpe} \ll \text{PEt}_3 < \text{PEt}_2\text{Ph} < \text{PMePh}_2 < \text{PEtPh}_2 < \text{PPh}_3$. D'altra banda, els complexos *cis*-alquenil i *cis*-arilpal·ladi (II) eliminen directament els substituents orgànics a partir del complex tetracoordinat (esquema 1.5).¹¹⁶

¹¹³ a) McCrindle, R.; Ferguson, G.; Arsenault, G. J.; McAlees, A. J.; Stephanson, D. J. *J. Chem. Res. (S)* **1984**, *11*, 360-361. b) Amatore, C.; Jutand, A.; M'Barki, M. A. *Organometallics* **1992**, *11*, 3009-3013. c) Ozawa, F.; Kubo, A.; Hayashi, T. *Chem. Lett.* **1992**, *21*, 2177-2180. d) Amatore, C.; Jutand, A.; Suárez, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9531-9541. e) Amatore, C.; Carré, E.; Jutand, A.; M'Barki, M. A. *Organometallics* **1995**, *14*, 1818-1826.

¹¹⁴ a) Ozawa, F.; Ito, T.; Yamamoto, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6457-6463. b) Ozawa, F.; Ito, T.; Nakamura, Y.; Yamamoto, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 1868-1880. c) Ozawa, F.; Kurihara, K.; Yamamoto, T.; Yamamoto, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 399-400. d) Ozawa, F.; Hidaka, T.; Yamamoto, T.; Yamamoto, A. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *330*, 253-263. e) Ozawa, F.; Kurihara, K.; Fujimori, M.; Hidaka, T.; Toyoshima, T.; Yamamoto, A. *Organometallics* **1989**, *8*, 180-188.

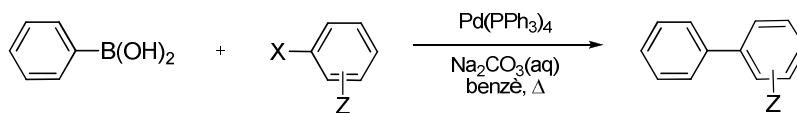
¹¹⁵ Ozawa, F.; Yamamoto, A. *Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 773-784.

¹¹⁶ Yamamoto, A. *Organotransition Metal Chemistry-Fundamental Concepts and Applications*; Wiley: New York, **1986**.

Encara que el mecanisme dels passos d'addició oxidativa i d'eliminació reductiva és ben conegut, ja que fonamentalment es tracta d'uns processos comuns per a totes les reaccions d'acoblament creuat d'organometàl·lics, el pas de transmetal·lació es desconeix més perquè el mecanisme depèn en gran mesura dels reactius organometàl·lics i/o de les condicions de reacció emprades als acoblaments.

1.3.2.4 Reacció d'acoblament creuat entre derivats arilborònics: síntesi de biarils

La reacció d'acoblament creuat amb àcids arilborònics presenta una gran sèrie d'avantatges, com per exemple que no es veu afectada per la presència d'aigua, tolera un ampli nombre de grups funcionals i els seus subproductes no són tòxics. A més a més, suporta la presència de grups funcionals en posició *orto* i anells heteroaromàtics. El primer mètode d'obtenció de biarils fou descrit per Suzuki *et al.* en 1981 (esquema 1.6),¹¹⁷ encara que posteriorment s'han efectuat múltiples modificacions de les condicions de reacció. La combinació de Pd(PPh₃)₄ o PdCl₂(PPh₃)₂ i Na₂CO₃ aquós en DME dona bons resultats en molts casos.¹¹⁸ També s'ha emprat la combinació d'altres bases com ara Et₃N,¹¹⁹ NaHCO₃,¹²⁰ Cs₂CO₃,¹²¹ Ti₂CO₃¹²² i K₃PO₄.¹²³



Esquema 1.6

La reacció funciona satisfactòriament amb ariltriflats i iodo i bromoarens, però els derivats clorobenzènics són generalment prou inerts a l'addició oxidativa. La reacció també procedeix més ràpidament en condicions homogènies (base aquosa en DME), encara que també s'obtenen rendiments raonables treballant sota condicions heterogènies.

Els catalitzadors de pal·ladi amb lligands de fosfina s'empren generalment perquè són estables davant d'un escalfament prolongat; no obstant això, l'ús de catalitzadors de pal·ladi sense lligands fosfínics donen lloc a elevats rendiments i velocitats de reacció.¹²⁴ Aquests catalitzadors són aproximadament un ordre de magnitud més actius que ArPd^{II}·(PPh₃)₂, i aquests dos són al seu temps molt més actius que Pd(PPh₃)₄ (esquema 1.7).

¹¹⁷ Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513-519.

¹¹⁸ Alo, B. I.; Kandil, A.; Patil, P. A.; Sharp, M. J.; Siddiqui, M. A.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3763-3768.

¹¹⁹ Müller, W.; Lowe, D. A.; Neij, H.; Urwyler, S.; Herrling, P.; Blaser, D.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 855-864.

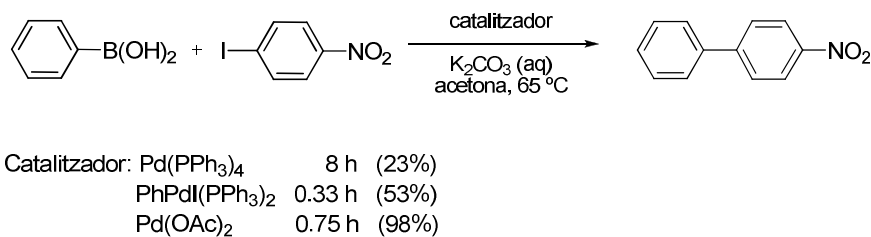
¹²⁰ Gronowitz, S.; Bobosik, V.; Lawitz, K. *Chem. Scr.* **1984**, *23*, 120-122.

¹²¹ Katz, H. E. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3932-3934.

¹²² Hoshino, Y.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 3008-3010.

¹²³ Coleman, R. S.; Grant, E. B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2225-2228.

¹²⁴ a) Marck, G.; Villiger, A.; Buchecker, R.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3277-3280. b) Wallow, T. I.; Novak, B. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5034-5037.



Esquema 1.7

Encara que l'impediment estèric dels halurs d'aril no és un factor determinant per a la formació de biarils substituïts, quan s'empren àcids borònics *orto*-disubstituïts s'assoleixen baixos rendiments. Per exemple, la reacció amb àcid mesitilborònic marxa lentament degut a l'impediment estèric que es produeix durant la transmetal·lació amb l'halur de pal·ladi (II). L'addició de bases fortes, com per exemple NaOH o Ba(OH)₂ aquós en benzè i DME, exerceixen un efecte remarcable en el rendiment.¹²⁵ Encara que les bases febles donen millors resultats amb àcids borònics menys impeditos, l'ordre de reactivitat per als àcids mesitilborònics es correspon amb la força de la base: Ba(OH)₂ > NaOH > K₃PO₄ > Na₂CO₃ > NaHCO₃.¹²⁵

Fins i tot si no existeix un gran impediment estèric, la reacció d'acoblament creuat duta a terme sota condicions aquoses pot donar resultats no desitjats degut a la deboronació hidrolítica competitiva.¹²⁶ Açò es pot minimitzar fent servir condicions anhidres tant per als dissolvents com per a les bases.¹²⁵ A més a més, la presència de grups electrodonadors augmenta el bescanvi entre els grups arílics units a l'àtom de pal·ladi i els lligands fosfínics del complex pal·ladi (II), de manera que la síntesi de biarils substituïts amb grups electrodonadors va acompanyada d'una contaminació del producte d'acoblament amb el grup arílic del lligand fosfínic. L'ús de tris(2-metoxifenil)fosfina com a lligand redueix de manera efectiva la formació d'aquest subproducte i manté un alt rendiment del producte desitjat.¹²⁷

Els triflats són també uns reactius molt valuosos per a la reacció d'acoblament creuat, en part degut al fàcil accés que es té d'ells a partir de fenols o enolats carbonílics que permeten la formació selectiva d'electròfils arílics i 1-alquenílics.¹²⁸ Les condicions de treball que s'empren solen ser K₃PO₄ anhidre suspès en THF o dioxà.¹²⁹ L'acoblament amb triflats falla sovint degut a la descomposició dels catalitzadors, ja que precipita pal·ladi metàl·lic en les etapes inicials de la reacció.¹²⁹ Presumiblement, la trifenilfosfina emprada com a lligand del

¹²⁵ Watanabe, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Synlett* **1992**, 207-210.

¹²⁶ a) Muller, D.; Fleury, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2229-2232. b) Fukuyama, Y.; Kiriya, Y.; Kodama, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7637-7638.

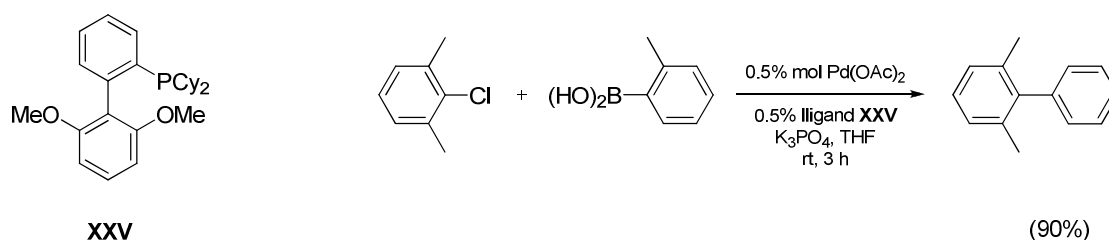
¹²⁷ O'Keefe, D. F.; Dannock, M. C.; Marcuccio, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6679-6680.

¹²⁸ a) Stang, P. J.; Hanack, M.; Subramanian, L. R. *Synthesis* **1982**, 85-126. b) Ritter, K. *Synthesis* **1993**, 735-762.

¹²⁹ a) Oh-e, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Synlett* **1990**, 221-223. b) Oh-e, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2201-2208.

pal·ladi reacciona amb els triflats per donar sals de fosfoni.¹³⁰ L'addició d'un equivalent de bromur de liti o bromur de potassi és efectiva per evitar aquesta descomposició.¹³¹

Finalment, caldria parlar del treball recent dut a terme per l'equip de Buchwald on es descriu l'ús de catalitzadors de pal·ladi amb fosfines biaríliques com a lligands (**XXV**, esquema 1.8),¹³² que confereixen una activitat sense precedents a les reaccions d'acoblament creuat entre els halurs d'aril i heteroarílics i els àcids aril-, heteroaril- i vinilborònics, amb excel·lents rendiments. Aquestes reaccions es poden dur a terme amb molt poca càrrega de catalitzador i el que és més important, permet preparar biarils extremadament impedits, fins i tot a partir de clorurs d'aril a temperatura ambient (esquema 1.8).



Esquema 1.8

1.3.3 Ús de les microones en síntesi orgànica

Les primeres notícies de l'ús de les microones en síntesi orgànica daten de 1986.¹³³ Es tractava d'accelerar les reaccions fent servir forns de microones domèstics i, encara que s'aconseguien millores significatives, no deixava de ser una tècnica perillosa degut a la inflamabilitat dels dissolvents i la falta de control i monitoratge. Des d'aleshores, la comunitat científica s'ha dedicat a explorar els avantatges i minimitzar els riscos d'aquesta nova tècnica, fet que ha produït cada dia un major creixement en aquest camp. El resultat són els nombrosos articles que s'han publicat d'ençà, a més de vàries revisions.¹³⁴

La radiació de microones és una radiació electromagnètica amb un interval de freqüència comprès entre els 0.3 GHz i els 300 GHz. La majoria dels forns de microones domèstics i tots els dedicats a la síntesi química operen a una freqüència de 2.45 GHz (que correspon a una longitud d'ona de 12.24 cm) per tal d'evitar interferències amb les telecomunicacions i les freqüències dels telèfons mòbils. L'energia del fotó de microones en

¹³⁰ Kowalski, M. H.; Hinkle, R. J.; Stang, P. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2783-2784.

¹³¹ Jutand, A.; Mosleh, A. *Organometallics* **1995**, *14*, 1810-1817.

¹³² a) Walker, S. D.; Barder, T. E.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1871-1876. b) Barder, T. E.; Walker, S. D.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685-4696. c) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338-6361. d) Martin, R.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461-1473.

¹³³ a) Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 279-282. b) Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4945-4948.

¹³⁴ a) Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225-9283. b) Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250-6285.

aquesta regió de freqüència (0.0016 eV) és massa baixa per a trencar enllaços químics, a més de ser també més baixa que l'energia del moviment Brownià. Així doncs, queda clar que les microones no indueixen les reaccions químiques.^{135,136}

La química de microones està basada en l'eficient i ràpid escalfament dels materials degut als efectes de l'escalfament dielèctric per microones. Aquest fenomen depèn de la capacitat d'un material específic (dissolvent o reactiu) per a absorbir l'energia de les microones i convertir-la en calor. El component elèctric d'un camp electromagnètic provoca l'escalfament mitjançant dos tipus de mecanismes: la polarització dipolar i la conducció iònica.¹³⁷ La irradiació de la mostra a les freqüències de microones provoca l'alineació amb el camp elèctric dels dipols o ions. Com que el camp aplicat oscil·la a $4.9 \cdot 10^9$ voltes·s⁻¹, el dipol o l'ió intenta realinear-se amb el camp elèctric alternant i, en aquest procés, es perd energia en forma de calor degut a la fricció molecular i la pèrdua dielèctrica. La quantitat de calor generat en aquest procés és directament proporcional a la capacitat de la matriu d'autoalinejar-se amb la freqüència del camp aplicat. Si el dipol no té suficient temps per realinear-se, o es reorienta massa ràpidament amb el camp aplicat, no es produeix escalfament. Les molècules sense moment dipolar permanent són transparents a les microones.¹³⁶

Tradicionalment, la síntesi orgànica s'ha dut a terme escalfant el matràs de reacció per conductivitat mitjançant una font d'escalfament externa (per exemple un bany d'oli o una manta escalfadora). Comparativament, aquest és un mètode lent i ineficient per a transferir energia al sistema, ja que depèn de la conductivitat tèrmica dels materials penetrats i provoca que la temperatura del matràs de reacció siga major que la de la mescla de reacció. Açò pot causar un sobreescalfament localitzat a les parets del matràs i produir la descomposició de productes i/o la formació de reaccions secundàries, especialment si es tracta d'un escalfament prolongat. En contrast amb açò, la radiació amb microones produeix un escalfament intern eficient per acoblament directe de l'energia de microones amb les molècules presents a la mescla de reacció (dissolvents, reactius, catalitzadors). Les parets del matràs no s'escalfen perquè estan fetes de materials que no absorbeixen microones, com per exemple vidre borosilicat o tefló, fet que evita el sobreescalfament local de les parets. Aquesta inversió dels gradients de temperatura pot eliminar la formació de subproductes i ajudaria a explicar els elevats rendiments i pureses que sovint s'assoleixen quan es treballa amb microones.¹³⁸ Aquest fet és només un dels anomenats "efectes específics de les microones", juntament amb el

¹³⁵ a) Stuerger, D.; Delmotte, M. *Microwaves in Organic Synthesis* (Ed.: A. Loupy), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, pp. 1-34. b) Mingos, D. M. P. *Microwave-Assisted Organic Synthesis* (Eds.: P. Lidström, J. P. Tierney), Blackwell, Oxford, **2004**, Chap. 1.

¹³⁶ a) Baghurst, D. R.; Mingos, D. M. P. *Chem. Soc. Rev.* **1991**, *20*, 1-47. b) Gabriel, C.; Gabriel, S.; Grant, E. H.; Halstead, B. S.; Mingos, D. M. P. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 213-223.

¹³⁷ En casos específics, s'han observat també interaccions amb el camp magnètic, veure: a) Stass, D.V.; Woodward, J. R.; Timmel, C. R.; Hore, P. J.; McLauchlan, K. A. *Chem. Phys. Lett.* **2000**, *329*, 15-22. b) Timmel, C. R.; Hore, P. J. *Chem. Phys. Lett.* **1996**, *257*, 401-408. c) Woodward, J. R.; Jackson, R. J.; Timmel, C. R.; Hore, P. J.; McLauchlan, K. A. *Chem. Phys. Lett.* **1997**, *272*, 376-382.

¹³⁸ a) Strauss, C. R.; Trainor, R. W. *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 1665-1692. b) Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9582-9584. c) Efskind, J.; Undheim, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2837-2839.

superescalfament dels dissolvents a pressió atmosfèrica,¹³⁹ l'escalfament selectiu de reactius i/o catalitzadors heterogenis amb un fort poder d'absorció de microones en un medi de reacció menys polar¹⁴⁰ o la formació de "radiadors moleculars" per l'acoblament directe de l'energia de microones a reactius específics en dissolució homogènia.¹⁴¹ Aquests efectes especials que no poden ser assolits o reproduïts per l'escalfament convencional són, encara que no ho parega, essencialment tèrmics i afecten a la cinètica de la reacció: fan augmentar la velocitat de reacció i produeixen una reducció dramàtica dels temps de reacció (de dies i hores a minuts i segons).

Encara que els primers experiments de síntesi orgànica amb microones es realitzaren amb forns de microones domèstics, no hi ha cap dubte que la tendència actual és la de fer servir aparells específics per a síntesi química. En un forn de microones domèstic la potència d'irradiació està controlada per cicles d'engegada/apagat del magnetró (polsos d'irradiació) i normalment no és possible monitorar la temperatura de reacció d'una forma plausible. Aquest inconvenient, combinat amb la no homogeneïtat del camp produït pels magnetrons barats i la falta de controls de seguretat fan que el seu ús no siga gens recomanable. En contrast amb açò, els reactors de microones per a síntesi comercials disposen d'agitadors magnètics,¹⁴² control directe de la temperatura de la mescla de reacció mitjançant l'ajuda de sondes de fibra òptica o sensors d'infraroig, programari informàtic que permet el control *on-line* de la temperatura i la pressió regulant la potència d'eixida de les microones.

En l'actualitat, hi ha dues filosofies en relació al disseny dels reactors de microones: multimode i monomode.¹³⁵ Els aparells anomenats multimode són conceptualment similars als forns domèstics, ja que les microones que entren a la cavitat són reflectides per les parets i omplien tota la cavitat amb un camp més o menys homogeni. En els aparells monomode la radiació electromagnètica és dirigida per una guia cap al matràs o vial de reacció que es troba col·locat a una distància fixa de la font de radiació. La diferència clau entre els dos tipus de reactors és que mentre les cavitats multimode poden irradiar varis vials simultàniament (síntesi en paral·lel), els sistemes monomode sols poden irradiar un vial per volta, encara que la integració d'un braç robòtic per introduir i extraure els vials de la cavitat pot augmentar l'eficàcia del procés. A més a més, els reactors monomode processen volums més xicotets i disposen d'un sistema de refredament ràpid amb aire comprimit que permet refredar la mostra en pocs segons després del període de radiació. Aquest sistema monomode serà el que farem servir al nostre laboratori per realitzar les reaccions amb microones.

¹³⁹ a) Baghurst, D. R.; Mingos, D. M. P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 674-677. b) Saillard, R.; Poux, M.; Berlan, J.; Audhuy-Peaudecerf, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4033-4042. c) Chemat, F.; Esveld, E. *Chem. Eng. Technol.* **2001**, *24*, 735-744.

¹⁴⁰ a) Bogdal, D.; Lukasiewicz, M.; Pielichowski, J.; Miciak, A.; Bednarz, Sz. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 649-653. b) Lukasiewicz, M.; Bogdal, D.; Pielichowski, J. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1269-1272. c) Will, H.; Scholz, P.; Ondruschka, B. *Chem. Ing. Tech.* **2002**, *74*, 1057-1067. d) Zhang, X.; Lee, C. S. M.; Mingos, D. M. P.; Hayward, D. O. *Catal. Lett.* **2003**, *88*, 129-139. e) Zhang, X.; Hayward, D. O.; Mingos, D. M. P. *Catal. Lett.* **2003**, *88*, 33-38.

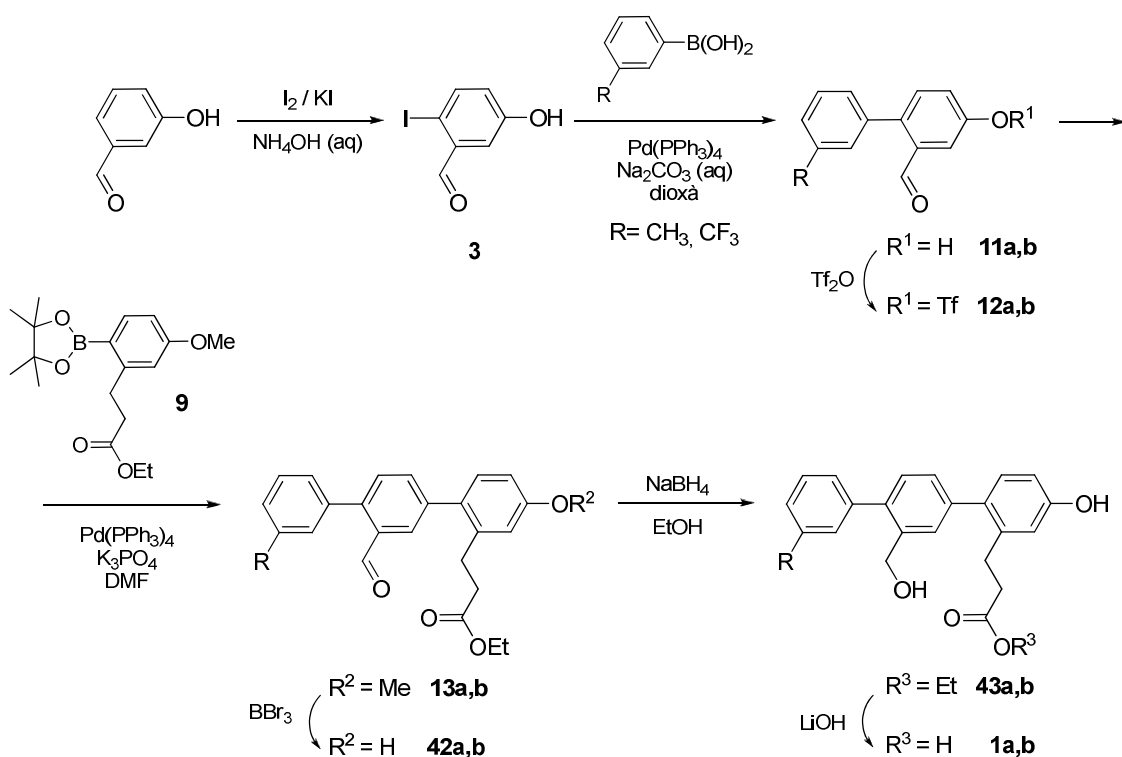
¹⁴¹ Hajek, M. in *Microwaves in Organic Synthesis* (Ed.: A. Loupy), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, pp. 345-378.

¹⁴² a) Ferguson, D. J. *Mol. Diversity* **2003**, *7*, 281-286; CEM Corporation, www.cemsynthesis.com. b) Favretto, L. *Mol. Diversity* **2003**, *7*, 287-291; Milestone Inc., www.milestonesci.com. c) Schanche, J. S. *Mol. Diversity* **2003**, *7*, 293-300; Biotage AB (formalment Personal Chemistry AB), www.personalchemistry.com; www.biotage.com.

1.4 Resultats

1.4.1 Síntesi de la família terfenílica Ala⁽ⁱ⁾-Ser⁽ⁱ⁺³⁾-Glu⁽ⁱ⁺⁷⁾

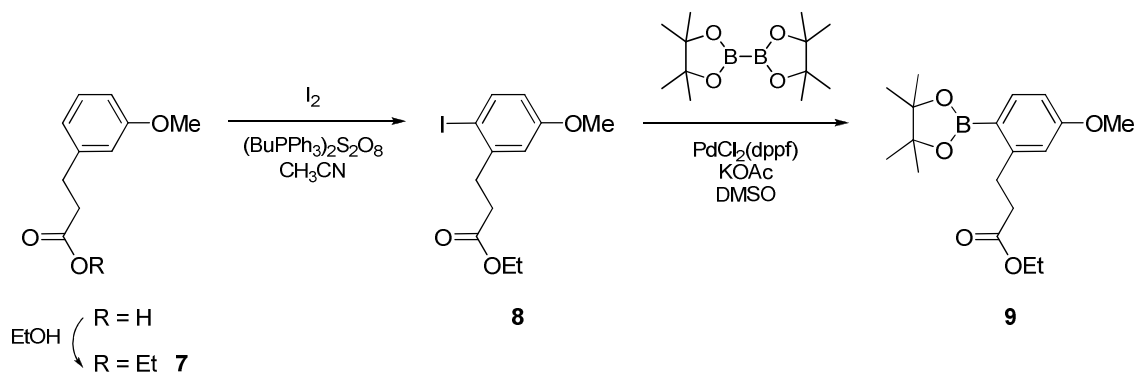
Com ja s'ha comentat anteriorment, els acoblaments entre els diferents sintons fenílics per sintetitzar les famílies de terfenils, es duran a terme mitjançant reaccions de Suzuki amb diferents àcids borònics, boronats, haloarils i ariltriflats, i tetrakisfenilfosfina de pal·ladi com a catalitzador (esquema 1.9).¹⁰⁷



Esquema 1.9: seqüència sintètica proposada

Com que el boronat **9** no es troba comercialment disponible, s'haurà de sintetitzar prèviament a partir de l'àcid 3-(3-metoxifenil)propionic, fent servir la metodologia descrita per Tajik *et al.* en la iodació¹⁴³ i per Miyaura *et al.* en la boronació¹¹¹ (esquema 1.10).

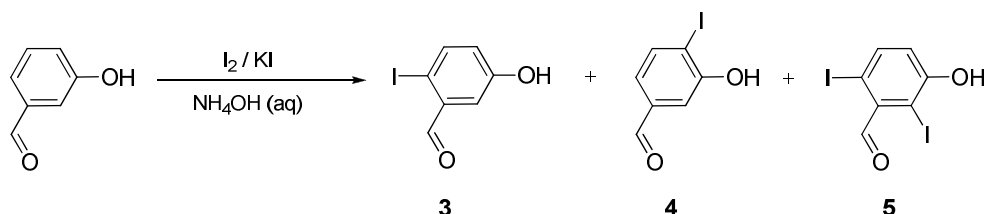
¹⁴³ Tajik, H.; Esmaeili, A. A.; Mohammadpoor-Baltork, I.; Ershadi, A.; Tajmehri, H. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 1319-1323.

Esquema 1.10: proposta de síntesi del boronat **9**

1.4.1.1 Síntesi dels precursors halogenats

El primer pas de la síntesi consisteix en l'halogenació de 3-hidroxibenzaldehyd en posició *para* al fenol. Aquest reactiu comercial servirà de substrat de partida per a la quasi totalitat de la síntesi.

La bibliografia reporta un mètode per a obtenir 5-hidroxi-2-iodobenzaldehyd a partir de la iodació directa en medi bàsic de 3-hidroxibenzaldehyd.¹⁴⁴ Aquesta iodació, a banda de no ser completa, no és regioselectiva i s'obté per tant una mescla de producte monoiodat en posició *orto* i en *para* respecte al fenol, a més de producte diiodat (esquema 1.11):



Esquema 1.11

La separació del regioisòmer majoritari es fa per cristal·lització, mentre que si la purificació es realitza mitjançant columna cromatogràfica, tan sols es pot aïllar el derivat diiodat **5**. El rendiment de la reacció no és molt elevat (28%) i no es millora en posteriors intents. Malauradament, l'anàlisi per raigs X del regioisòmer majoritari aïllat per cristal·lització confirma que es tracta en realitat de 3-hidroxi-4-iodobenzaldehyd i no del derivat 5-hidroxi-2-iodobenzaldehyd reportat a la bibliografia (figura 1.23).

¹⁴⁴ a) Pandya, K. C.; Pandya, R. B. K.; Singh, R. N. *J. Indian Chem. Soc.* **1952**, *29*, 363-367. b) Counsell, R. E.; Smith, T. D.; Ranade, V. V.; Noronha, O. P. D.; Desai, P. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 684-687.

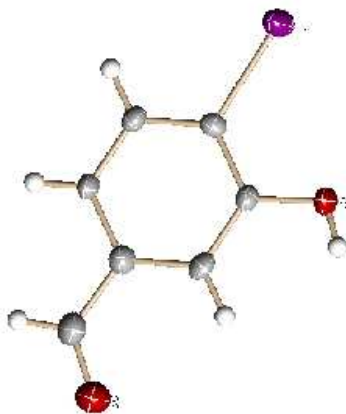


Figura 1.23: estructura de raigs X del 3-hidroxi-4-iodobenzaldehyd

Donat que el compost 5-hidroxi-2-iodobenzaldehyd no es troba correctament descrit a la bibliografia, s'ha de trobar un nou mètode per obtenir-lo i caracteritzar-lo. L'obtenció ha estat possible gràcies a la col·laboració establerta amb el grup de química orgànica de la Universitat d'Oviedo dirigit pel Dr. Barluenga; aquest grup treballa amb un reactiu, tetrafluoroborat de bis(piridil)iodoni(I) (IPy_2BF_4), que actua com a agent iodant.¹⁴⁵ La reacció es duu a terme amb diclorometà com a dissolvent i àcid tetrafluorobòric i IPy_2BF_4 com a reactius, és molt ràpida i tampoc és regioselectiva perquè s'obté una mescla complexa de productes. Del cru de reacció se separa un compost per cristal·lització i es caracteritza per ressonància magnètica nuclear de protó. Afortunadament, l'espectre mostra una diferència entre les constants d'acoblament del sistema ABC d'aquest compost i les corresponents a 3-hidroxi-4-iodobenzaldehyd, així que es pot afirmar que s'ha aïllat el regioisòmer 5-hidroxi-2-iodobenzaldehyd desitjat (figura 1.24). El rendiment d'aquesta reacció també és baix, al voltant d'un 22%.

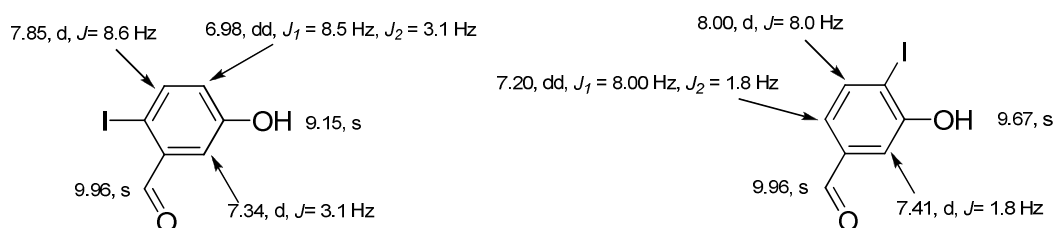


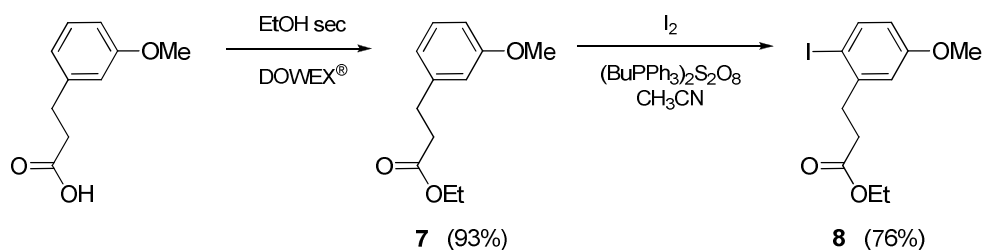
Figura 1.24: desplaçaments químics (en ppm) i constants d'acoblament dels dos regioisòmers iodats (dissolvent acetona- d_6)

Teòricament, els iodoarils són més reactius que els bromoarils per a les reaccions de Suzuki; no obstant això, el baix rendiment obtingut al procés de iodació fa que aquest quede descartat i que els esforços se centren en la cerca d'un procés de bromació molt més efectiu.

¹⁴⁵ Barluenga, J.; González, J. M.; Campos, P. J.; Asensio, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 319-320.

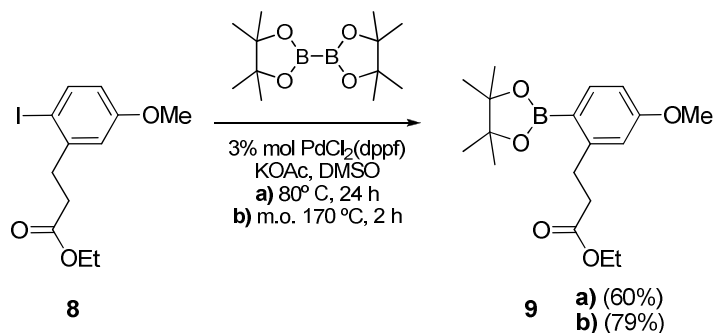
1.4.1.2 Síntesi del boronat **9**

Com ja s'ha comentat anteriorment, el boronat **9** no es troba comercialment disponible així que s'ha de sintetitzar a partir de l'àcid comercial 3-(3-metoxifenil)propíonic. El primer pas d'aquesta síntesi consisteix en una esterificació per a protegir l'àcid carboxílic. La reacció, que es realitza amb etanol sec com a dissolvent i reactiu, està catalitzada per la resina de bescanvi iònic DOWEX[®] (50Wx8) i dóna molt bon rendiment. A continuació es ioda l'ester **7** de forma regioselectiva en posició *para* al grup metoxil fent servir el procediment descrit per Tajik.¹⁴³ La reacció és ràpida i senzilla, dóna un bon rendiment i només s'obté el regioisòmer desitjat **8** a escala multigram (esquema 1.13). La confirmació de la correcta posició de l'àtom de iode s'obté per ressonància quan se comparen les constants *orto* i *meta* del sistema ABC ($J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz, $J_3 < 0.5$ Hz) amb les anteriorment obtingudes per als composts 2-bromo-5-hidroxi-benzaldehyd i 5-hidroxi-2-iodobenzaldehyd.



Esquema 1.13

El següent pas consisteix en convertir el iodoaril en un àcid borònic o un boronat. Es tria la segona opció i se segueix el procediment descrit per Miyaura *et al.* on es fa reaccionar el iodoaril **8** amb bispinacolat de dibor, amb acetat potàssic com a base i diclorur de pal·ladi difenilfosfinoferrocè com a catalitzador.¹¹¹ La reacció es duu a terme mitjançant dos procediments: escalfament convencional sota atmosfera inert d'argó i escalfament amb microones (esquema 1.14).



Esquema 1.14

Com es pot observar clarament, l'ús del forn de microones en síntesi orgànica no sols permet augmentar les temperatures i pressions de treball, sinó que consegüentment disminueix dràsticament els temps de reacció. Un altre avantatge és el fet de poder treballar sense la necessitat d'aplicar atmosfera inert.¹³⁴ S'ha d'assenyalar també que si la reacció es duu a terme amb escalfament convencional es formen els següents subproductes:

- Una mica d'homodímer bifenílic **10**, producte derivat de la reacció del boronat format amb el iodoaril present al medi. Representa només un 7% del rendiment global de la reacció i és de fàcil separació cromatogràfica (figura 1.26).
- Una quantitat més apreciable de producte dehalogenat **7**, que arriba a ser fins a un 32% del rendiment global de la reacció i que se separa difícilment del producte final per cromatografia (figura 1.26).

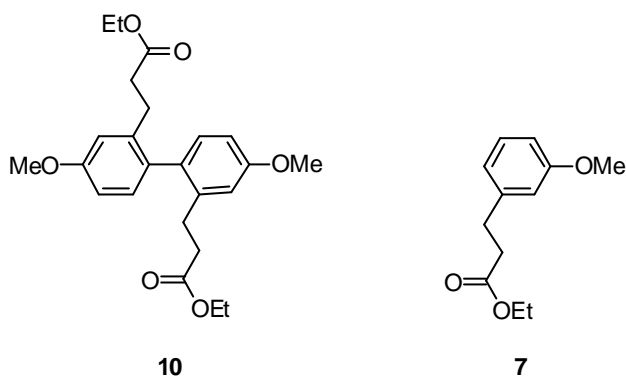
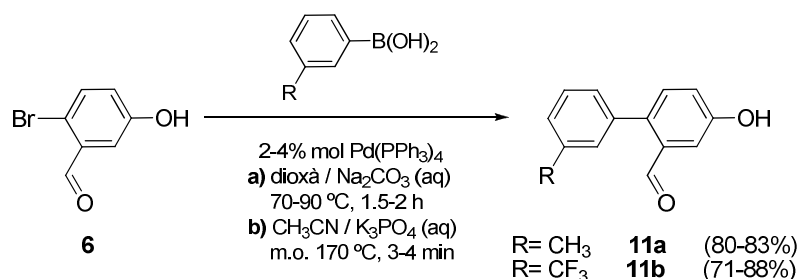


Figura 1.26

La formació d'aquests subproductes queda minimitzada en gran mesura si es treballa amb microones, fet que augmenta el rendiment final des d'un 60% a un 79%.

1.4.1.3 Síntesi de l'esquelet terfenílic

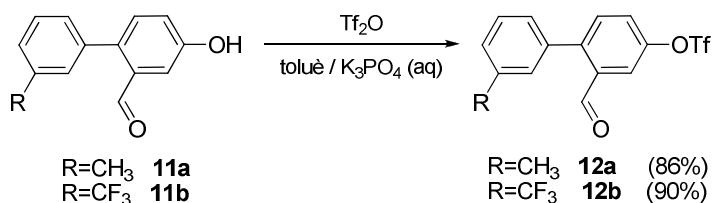
Els bifenils **11a,b** s'obtenen fent reaccionar el bromoaril **6** amb l'àcid 3-tolilborònic i 3-trifluorometilfenilborònic, respectivament. La reacció és catalitzada per la tetrakis(trifenil)fosfina de pal·ladi i es duu a terme mitjançant dos procediments (esquema 1.15):



Esquema 1.15

- a) Escalfament convencional: es dissolen els reactius en una mescla dioxà/Na₂CO₃(aq) 1 M (5:1). A continuació es desgasifica el dissolvent congelant la mescla de reacció i aplicant buit (3 voltes). Es trenca el buit aplicant una atmosfera d'argó i amb aquestes condicions s'escalfa a 70-90 °C durant 1.5-2 h. Els rendiments obtinguts són bons, 80 i 71% respectivament.
- b) Escalfament amb microones: es dissolen els reactius i el fosfat potàssic en una mescla acetonitril/aigua 7:3. A continuació s'apliquen les microones per escalfar la mescla a 170 °C durant 3-4 min, sense la necessitat de treballar sota una atmosfera inert. Els rendiments obtinguts són un poc superiors als anteriors, 83 i 88% respectivament.

El pas següent consisteix en transformar el fenol en un triflat. Tradicionalment, en aquesta reacció s'ha fet servir diclorometà com a dissolvent i piridina com a base, però en aquesta ocasió s'utilitza un procediment més pràctic que permet realitzar la reacció en una mescla bifàsica aigua/toluè, amb fosfat potàssic com a base.¹⁴⁸ Els bifenils **11a,b** se suspensen en toluè i a continuació s'addiciona la dissolució aquosa de K₃PO₄ al 30%. Es refreda la mescla a 0 °C, s'addiciona gota a gota l'anhidrid triflic i es deixa reaccionar a temperatura ambient durant 0.5-3 hores. Després, tan sols cal separar les dues fases per trobar el producte a la fase orgànica. La purificació s'efectua per columna cromatogràfica, ja que els triflats **12a,b** són suficientment estables perquè no es produïska la seua descomposició en contacte amb el gel de sílice. L'espectre de ressonància de fluor indica l'aparició d'un singlet a -73.2 Hz corresponent al grup trifluorometanosulfònic (esquema 1.16).

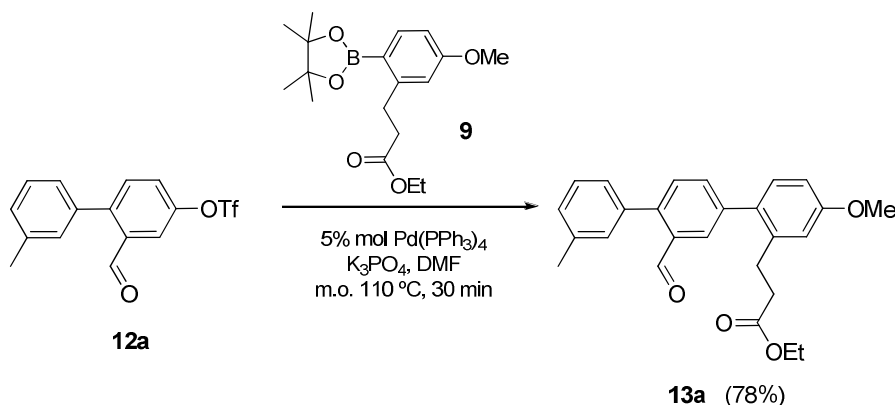


Esquema 1.16

¹⁴⁸ Frantz, D. E.; Weaver, D. G.; Carey, J. P.; Crees, M. H.; Dolling, U. H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4717-4718.

Una vegada sintetitzats d'una banda els ariltriflats **12a,b** i de l'altra el boronat **9**, es fan reaccionar tots dos plegats per obtenir les molècules **13a,b** amb l'esquelet terfenílic complet. Per a sintetitzar el terfenil **13a** mitjançant escalfament convencional, es realitzen tot un seguit de proves canviant les condicions de reacció que fins ara s'havien establert. Pel que fa al dissolvent, la mescla dioxà/aigua no dóna bons resultats ja que els triflats són sensibles a la hidròlisi en condicions bàsiques durant prolongats temps de reacció; de fet, s'observa hidròlisi parcial del triflat **12a** i el rendiment de la reacció no supera el 20%. Aquesta mescla es canvia per tetrahidrofurà anhidre, es substitueix la base per fluorur de cesi i el catalitzador per diclorur de pal·ladi difenilfosfinoferrocè. El rendiment obtingut en aquest cas no millora gens l'anterior, ja que arriba un punt en què la reacció s'atura i no avança. Si es canvia el fluorur de cesi per fosfat potàssic i el temps de reacció s'incrementa fins a les 48 hores, el rendiment continua essent inferior al 20%.

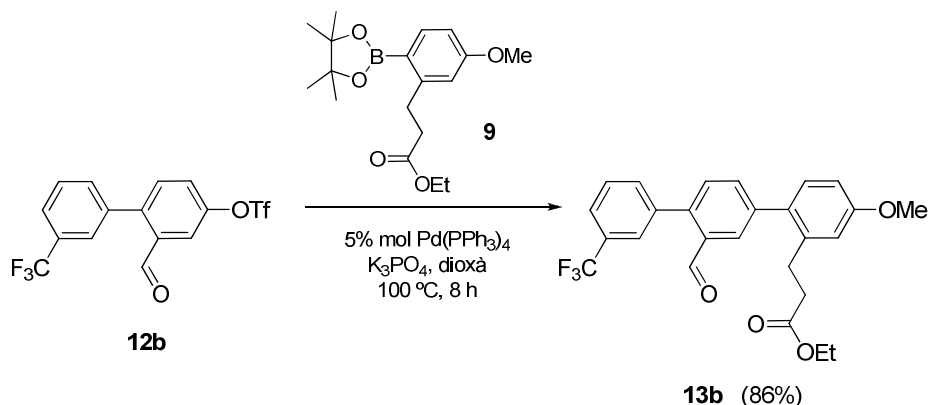
Afortunadament, si la reacció s'efectua amb condicions anhidres (dimetilformamida i fosfat potàssic anhidres), es manté com el catalitzador (tetrakis(trifenilfosfina de pal·ladi) i s'irradia amb microones a 110 °C durant 30 minuts, aquesta funciona sense problemes i el rendiment s'eleva fins al 78% (esquema 1.17). A l'espectre de ^1H RMN s'observen els singlets corresponents als grups metil (2.37 ppm), aldehid (9.96 ppm) i metoxil (3.78 ppm) i dos sistemes ABC ($J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 1.9$ Hz, $J_3 < 0.5$ Hz; $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz, $J_3 < 0.5$ Hz) que no se sap concretament a quins anells fenílics corresponen.



Esquema 1.17

Sorprenentment, quan es duu a terme la reacció entre el triflat **12b** i el boronat **9** amb les condicions anhidres d'escalfament convencional, és a dir, dioxà com a dissolvent, fosfat potàssic com a base, tetrakis(trifenilfosfina de pal·ladi) com a catalitzador i atmosfera inert d'argó, després de 8 hores a 100 °C la reacció avança sense problemes i s'obté el terfenil **13b** desitjat amb un alt rendiment, un 86% (esquema 1.18). Com que aquest resultat és bo, no s'introdueix cap modificació més ni es repeteix amb microones. També en aquest cas s'observen pics característics per ressonància de protó i de fluor: els singlets dels grups

trifluorometil (-63.09 ppm), aldehyd (10.93 ppm) i metoxil (3.77 ppm) i un sistema ABC ($J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz, $J_3 < 0.5$ Hz) pertanyent a un dels dos anells fenílics possibles.

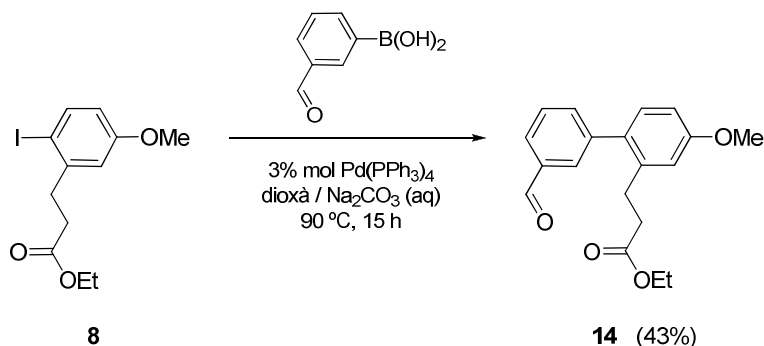


Esquema 1.18

Donat que s'ha comprovat que l'ús del forn de microones és realment més pràctic i efectiu, a partir d'ara es decideix abandonar la metodologia d'escalfament convencional i fer un ús més exclusiu de les microones per realitzar les reaccions de Suzuki.

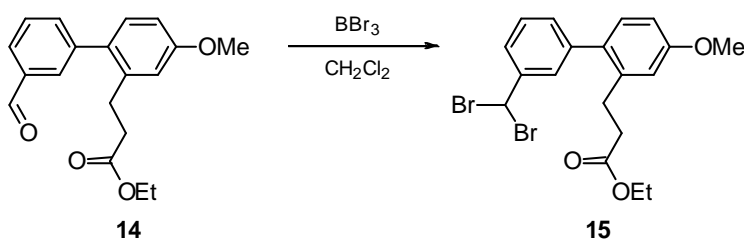
1.4.1.4 Eliminació del grup metoxil protector

El següent pas de la síntesi consisteix en eliminar el grup metoxil que protegeix el fenol terminal del terfenil; per tal d'estudiar les condicions de reacció i no malbaratar terfenil, es decideix fer l'estudi sobre una molècula bifenílica **14** sintetitzada *ex profeso*. Així doncs, el bifenil **14** s'obté fent reaccionar el iodoaril **8** amb àcid 3-formilfenilborònic comercial usant les condicions d'escalfament convencional. Com es pot comprovar, la molècula obtinguda conté dos dels tres anells de l'esquelet terfenílic (esquema 1.19).



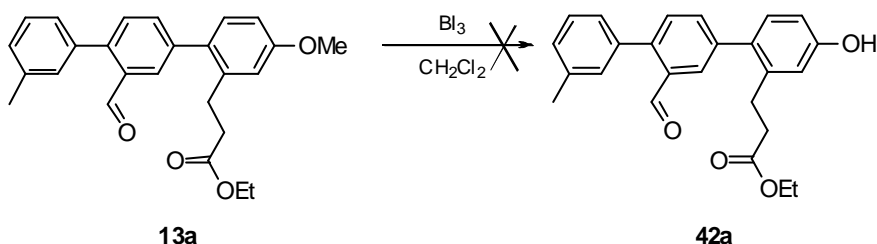
Esquema 1.19

Seguidament es dissol el bifeníl **14** en diclorometà anhidre sota atmosfera inert de nitrogen i s'abaixa la temperatura fins els $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. S'afegeix tribromur de bor i es deixa reaccionar a T ambient durant 2.5 hores. Com que la reacció no es completa, es decideix aturar-la i purificar el cru per cromatografia de columna. S'aïlla un derivat **15** que, malauradament, no es correspon amb el bifeníl desprotegit: a l'espectre de ^1H RMN s'observa que el senyal de l'aldehid (10.06 ppm) desapareix mentre que el singlet corresponent al grup metoxil (3.84 ppm) continua intacte. Un espectre de masses d'alta resolució per impacte electrònic estableix la massa exacta d'aquest compost ($m/z= 312.1298$), indicant que s'han introduït dos àtoms de brom a la molècula. Segons sembla, el tribromur de bor reacciona preferentment amb l'aldehid i introdueix dos àtoms de brom al carbonil sense afectar el grup metoxil (esquema 1.20).



Esquema 1.20

A la bibliografia es troba un article on s'exposa que l'ús de triiodur de bor és més efectiu que el tribromur de bor per a desprotegir èters metílics, actuant més ràpidament i evitant alhora reaccions secundàries no desitjades com ara l'atac a carbonils.¹⁴⁹ Així doncs, es fa una xicoteta prova amb uns quants mil·ligrams de terfenil **13a** per veure si realment és efectiu i s'aprecia el mateix resultat que en el cas anterior: l'espectre de ^1H RMN del cru confirma la desaparició del singlet aldehídic (9.96 ppm). A diferència d'allò que afirma l'article, sembla que en aquest cas el triiodur de bor també reacciona preferentment amb l'aldehid abans de fer-ho amb el metoxil (esquema 1.21).



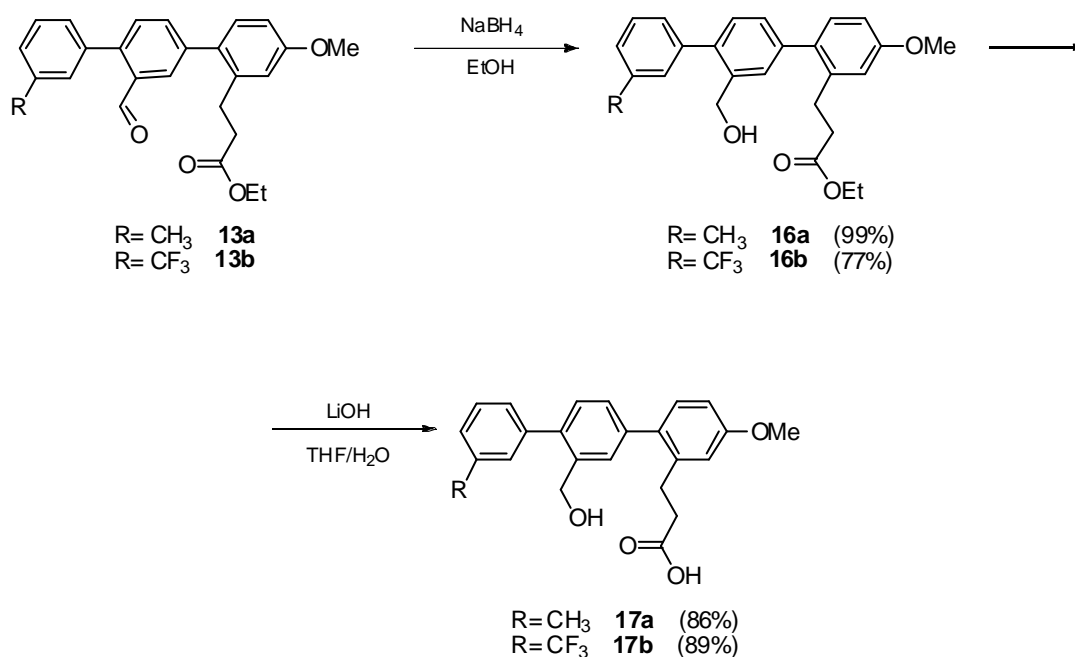
Esquema 1.21

Degut a la impossibilitat d'eliminar el grup metoxil en aquests moments i donada la importància d'acabar la síntesi d'aquesta família terfenílica el més aviat possible per poder-la testar biològicament, es decideix avançar amb la síntesi i tornar a aquest punt més avant.

¹⁴⁹ Lansinger, J. M.; Ronald, R. C. *Synth. Commun.* **1979**, *9*, 341-349.

1.4.1.5 Síntesi dels derivats terfenílics finals

Els derivats **16a,b** s'obtenen reduint l'aldehid present als terfenils **13a,b** amb borohidruir sòdic en etanol. L'espectre de ^1H RMN mostra com desapareixen els singlets aldehídics a 9.96 i 10.93 ppm i com apareixen uns nous senyals corresponents al grup hidroximetil a 4.60 i 4.52 ppm, respectivament. Els primers derivats terfenílics finals **17a,b** s'obtenen després de desprotegir l'àcid carboxílic amb una hidròlisi en medi bàsic, desapareixent a l'espectre de protó els triplets i quadruplets corresponents a l'ester etílic. Tots dos processos marxen amb bons rendiments (esquema 1.22).



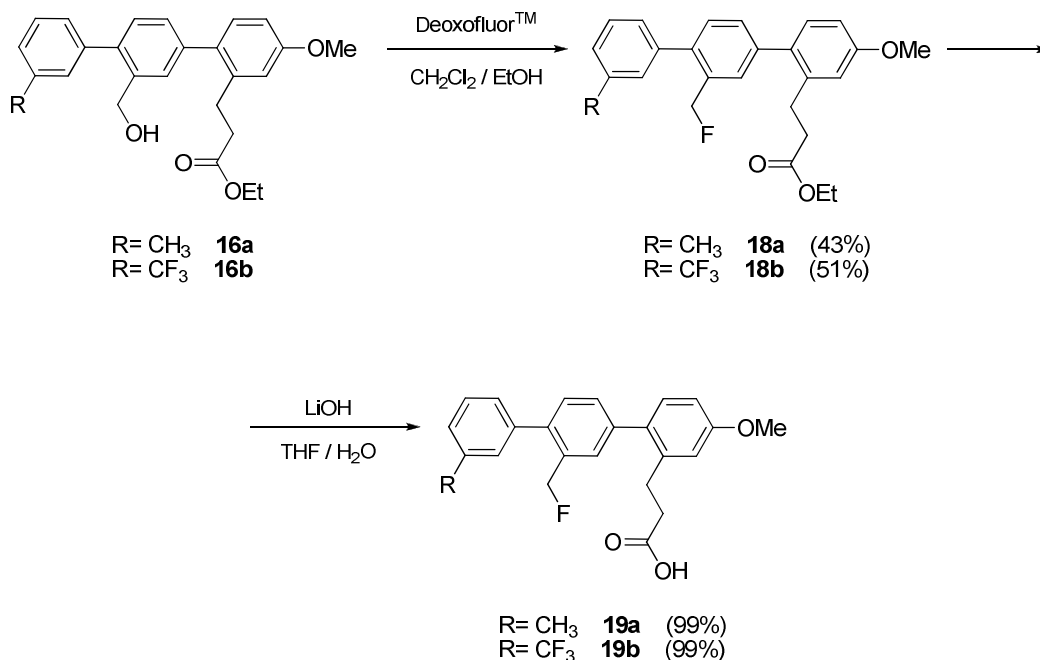
Esquema 1.22

1.4.1.6 Síntesi d'una família de derivats fluorats

Ja s'ha comentat anteriorment la importància que té la introducció d'àtoms de fluor en molècules orgàniques amb activitat biològica o farmacològica, ja que normalment augmenten aquesta activitat. Per tant, la proposta d'introduir àtoms de fluor s'ha de fer extensible a tota la molècula i no tan sols al primer anell del terfenil. D'aquesta manera, s'amplia encara més la família de derivats.

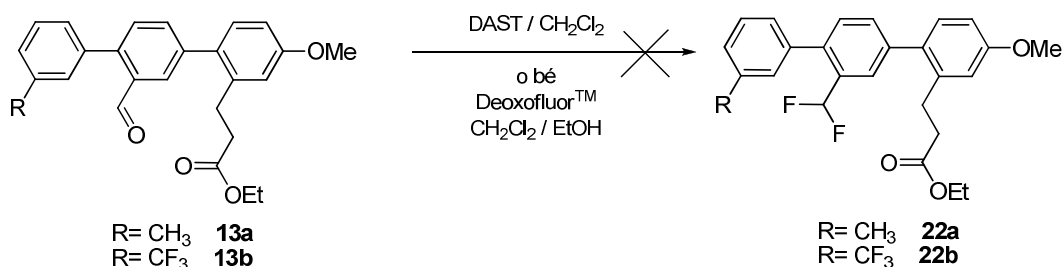
Així doncs, la introducció de fluor al segon anell terfenílic es pot aconseguir mitjançant fluoració directa del grup hidroxil present als terfenils **16a,b**. La reacció es duu a terme amb l'agent fluorant DeoxofluorTM, diclorometà anhidre com a dissolvent i unes gotes d'etanol com a catalitzador i avança amb rendiments moderats (esquema 1.27). L'espectre de ^{19}F RMN indica l'aparició d'un triplet a -201.04 i -199.34 ppm respectivament, amb una constant d'acoblament

de 48.0 Hz. També a l'espectre de protó s'observa l'aparició d'un doblet a 5.25 i 5.21 ppm, respectivament, amb una constant d'acoblament idèntica a l'anterior, 48.0 Hz. La posterior hidròlisi bàsica dels derivats **18a,b** funciona amb rendiments quantitatius i proporciona dues noves molècules **19a,b** per ser biològicament testades (esquema 1.23).



Esquema 1.23

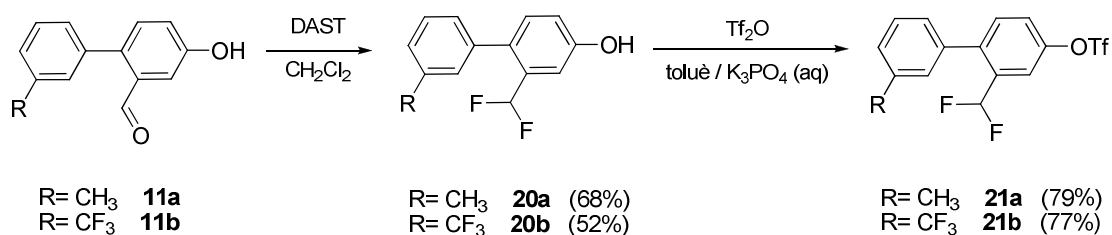
Seguidament es fluora el carbonil present als terfenils **13a,b**, repetint les condicions de la reacció de fluoració anterior. Malauradament, després de 48 hores de reacció sols s'obté reactiu de partida; si es prova a escalfar a reflux durant 24 hores més el resultat és el mateix. Es decideix canviar l'agent fluorant per DAST amb diclorometà anhidre com a dissolvent, però després de 48 hores la reacció no avança, ni tan sols després d'escalfar a reflux durant 24 hores més (esquema 1.24).



Esquema 1.24

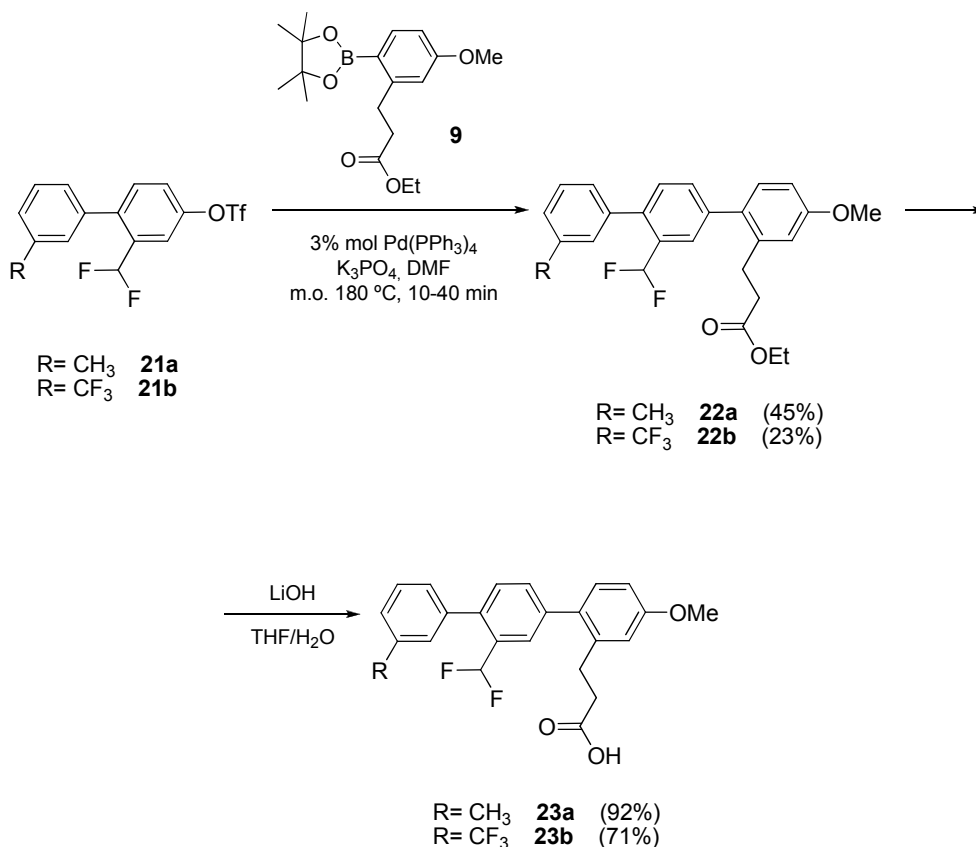
L'explicació a aquest fet podria trobar-se en la posició que ocupa el carbonil, ja que el fet d'estar situat al centre del terfenil i estar envoltat per la cadena de propionat d'etil representaria un impediment estèric massa gran perquè tots dos agents fluorants pogueren actuar satisfactòriament. Llavors caldria esperar que la fluoració tingués lloc amb èxit si el carbonil estigués en un dels extrems del terfenil o bé no tingués la cadena propiònica al seu costat. Per a comprovar-ho, s'intenten fluorar els intermedis bifenílics **11a,b**.

Com bé s'ha suposat al paràgraf anterior, la introducció dels dos àtoms de fluor al carbonil dels bifenílics **11a,b** es realitza sense cap mena de complicació. L'agent fluorant escollit és DAST i després de 16-18 hores de reacció s'obtenen els intermedis fenòlics fluorats **20a,b** amb rendiment moderat (esquema 1.25). L'espectre de ^{19}F RMN indica l'aparició d'un doblet a -108.38 i -108.56 ppm amb una constant d'acoblament de 54.7 i 54.8 Hz, respectivament. Mentrestant, a l'espectre de ^1H RMN apareix un triplet a 6.42 i 6.36 ppm, amb constant d'acoblament de 54.9 i 54.8 Hz, respectivament. La formació del triflat a partir del fenol funciona amb bons rendiments seguint la metodologia descrita fins ara.¹⁴⁸ S'obtenen els triflats **21a,b** amb bons rendiments després de purificar-los per columna cromatogràfica (esquema 1.25).



Esquema 1.25

Els acoblaments de Suzuki entre els triflats **21a,b** i el boronat **9** s'efectuen amb forn de microones. Les condicions de reacció són les mateixes que s'han fet servir anteriorment en l'acoblament entre el triflat **12a** i el boronat **9**, és a dir, fosfat potàssic com a base, DMF anhidra com a dissolvent i tetrakis(trifenil)fosfina de pal·ladi com a catalitzador. D'igual forma a com passava en la síntesi dels esquelets terfenílics **13a,b**, sembla que la reacció arribi a un punt en el qual no avança perquè el triflat s'hidrolitza i encara queda al medi boronat per reaccionar. A més a més, la mescla de reacció és de difícil separació cromatogràfica; tot açò plegat fa que els rendiments assolits siguin baixos i no superen el 45%. Donat que les quantitats emprades són suficients per a realitzar els assaigs biològics, es pren la decisió de no dedicar més esforços en optimitzar aquesta reacció fins que no siga coneguda l'activitat dels derivats. La posterior hidròlisi de l'ester en medi bàsic deixa dues noves molècules **23a,b** per a ser testades biològicament (esquema 1.26).



Esquema 1.26

1.4.1.7 Síntesi de terfenils mixtes amb piridina

Fent una ullada al caràcter lipòfil/hidròfil dels sis derivats fins ara sintetitzats, s'aprecia que els seus valors de Log P oscil·len entre 5.09 i 6.36 (figura 1.27).⁷⁶ Recordant el consell de les regles de Lipinski que afirmava que les molècules candidates a fàrmacs han de tenir un valor de Log P igual o inferior a 5, els sis terfenils sintetitzats són una mica massa lipòfils ja que sols el **17a** aconpleix aquest requisit.⁷⁶ No obstant això, aquests valors de lipofília són quasi la meitat dels valors calculats per als terfenils de Hamilton **XVIII-XX**, ja que aquests últims estan al voltant de 10 (figura 1.28).

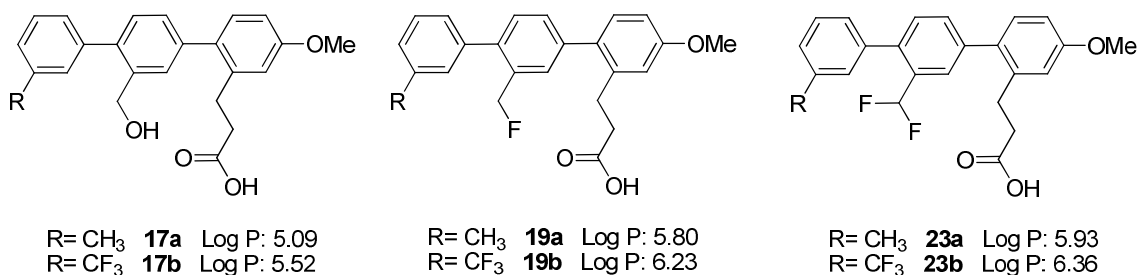


Figura 1.27: valors orientatius de Log P calculats per als terfenils sintetitzats fins ara

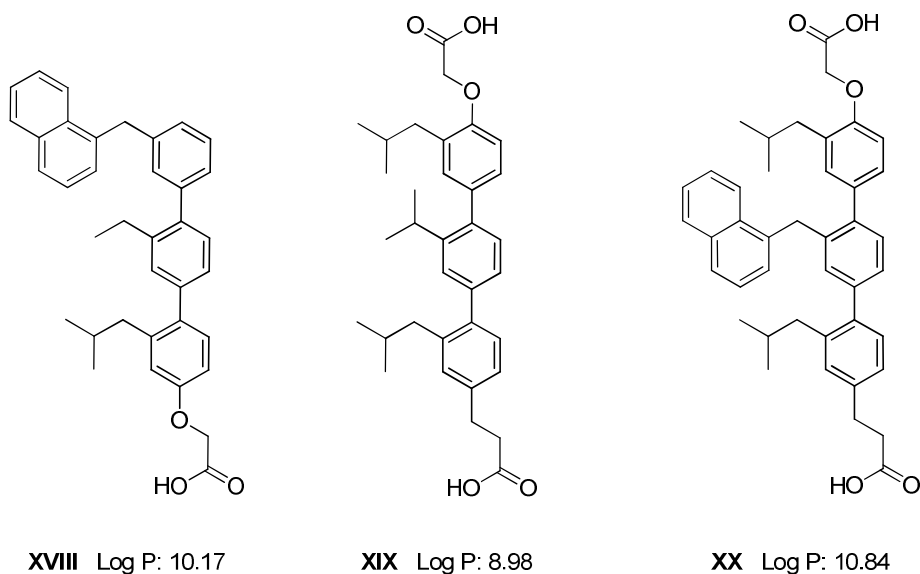


Figura 1.28: valors orientatius de Log P calculats per als terfenils de Hamilton

Una forma molt efectiva de disminuir el caràcter lipòfil dels terfenils sense haver d'introduir grans modificacions en l'esquelet de la molècula ni recórrer a eliminar els àtoms de fluor es troba en la substitució d'un dels sintons fenílics per una piridina. La piridina és un anell aromàtic que juga un paper molt important en productes farmacèutics i agroquímics. A més a més, pot formar sals i augmentar així la solubilitat del compost en aigua. El grup de Hamilton també ha introduït aquest sintó a l'esquelet dels seus terfenils, sintetitzant una terpiridina trifuncionalitzada on l'esquelet i els substituents mantenen les característiques geomètriques i espacials que posseeixen els terfenils 3, 2', 2'' trifuncionalitzats.⁸⁴

Dels tres anells fenílics que poden ser bescanviats per la piridina, es decideix escollir el primer ja que, suposadament, el grup metil/trifluorometil juga un paper menys important a l'hora d'interaccionar amb el centre actiu de la proteïna. En aquesta decisió també ha influït el fet de trobar comercialment disponible el boronat piridínic 5,5-dimetil-2-(3-piridil)-1,3,2-dioxaborinà, ja que l'única modificació que cal introduir en la seqüència sintètica és un canvi de reactiu, facilitant molt l'obtenció dels terfenils mixtes. Tal i com s'ha suposat, la presència de l'anell piridínic a la molècula produeix una disminució dels valors de Log P calculats (figura 1.29).⁷⁶

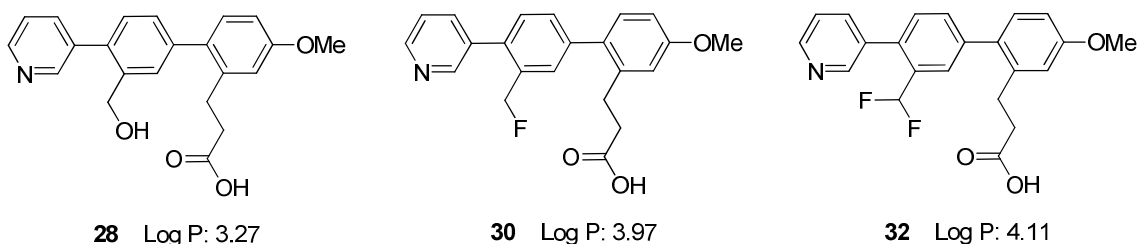
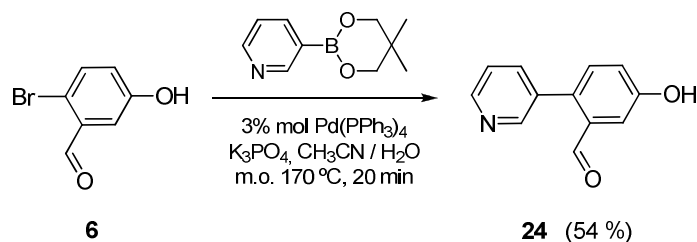


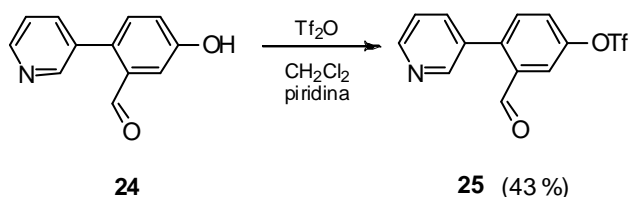
Figura 1.29: valors orientatius de Log P calculats per als nous terfenils mixtes

El primer pas d'aquesta nova síntesi consisteix en acoblar 2-bromo-5-hidroxi-benzaldehid amb el boronat piridínic fent servir les condicions habituals de síntesi de bifenils amb microones: fosfat potàssic com a base, mescla de dissolvents acetonitril/aigua i tetrakis(trifenil)fosfina de pal·ladi com a catalitzador. Cal indicar que la presència de la piridina confereix a la molècula una major polaritat i obliga a canviar la mescla de dissolvents que s'ha emprat fins ara per a la purificació cromatogràfica: d'hexà/AcOEt a AcOEt/diclorometà. El bifenil **24** s'obté amb un rendiment moderat (esquema 1.27).



Esquema 1.27

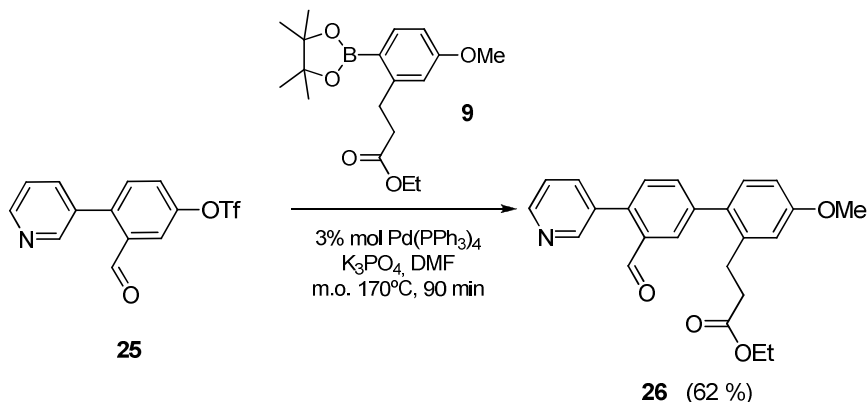
L'augment de polaritat que adquireix la molècula no sols afecta la seua purificació, sinó que també dóna problemes quan es tracta d'aplicar la metodologia seguida fins ara per a transformar els fenols en triflats.¹⁴⁸ El bifenil **24** és insoluble en la mescla bifàsica toluè/aigua, fins i tot quan s'addiciona fosfat potàssic, així que s'ha de recórrer al mètode tradicional d'obtenció de triflats que empra diclorometà com a dissolvent i piridina com a base. Amb aquestes noves condicions s'obté el triflat **25** amb un rendiment moderat del 43% després de llur purificació cromatogràfica. Segons sembla, la piridina reacciona amb l'anhidrid trifílic per formar un triflat de trifilpiridini,¹⁵⁰ així que es decideix modificar la reacció amb la substitució de piridina per lutidina i l'addició de dos equivalents d'anhidrid trifílic. No obstant açò, el nou rendiment obtingut (un 40%) és similar a l'anterior (esquema 1.28). A l'espectre de ¹⁹F RMN es pot observar l'aparició d'un singlet a -73.13 ppm corresponent al grup triflat.



Esquema 1.28

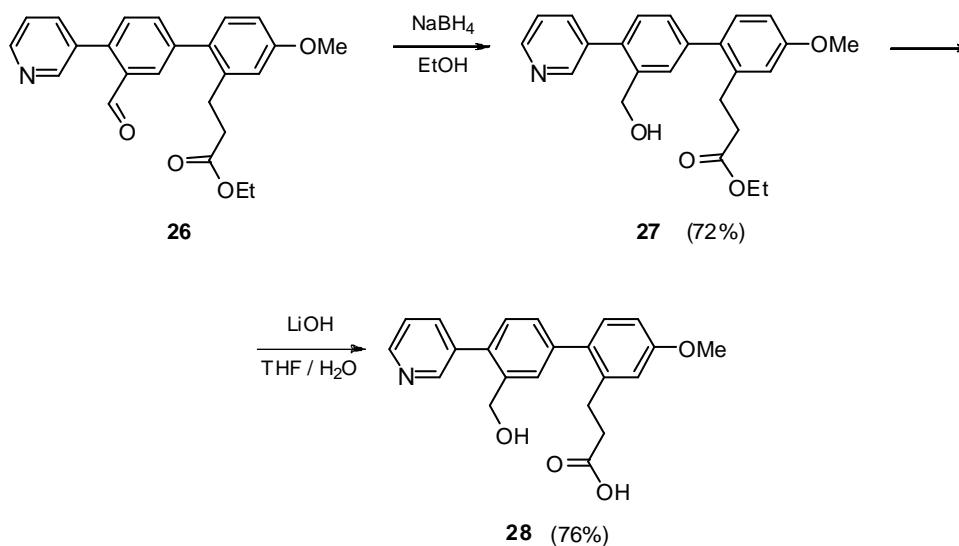
¹⁵⁰ Charette, A. B.; Chua, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 245-248.

L'acoblament entre el triflat **25** i el boronat **9** es duu a terme amb microones sota les condicions ja esmentades, i s'obté el terfenil **26** amb un bon rendiment (esquema 1.29). A l'espectre de ^1H RMN es poden trobar els senyals característics de la molècula, com per exemple el singlet corresponent a l'aldehid (10.03 ppm), al metoxil (3.85 ppm) i dos sistemes ABC amb constants d'acoblament $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 4.8$ Hz, $J_3 < 0.5$ Hz i $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz, $J_3 < 0.5$ Hz que corresponen a dos dels tres anells aromàtics.



Esquema 1.29

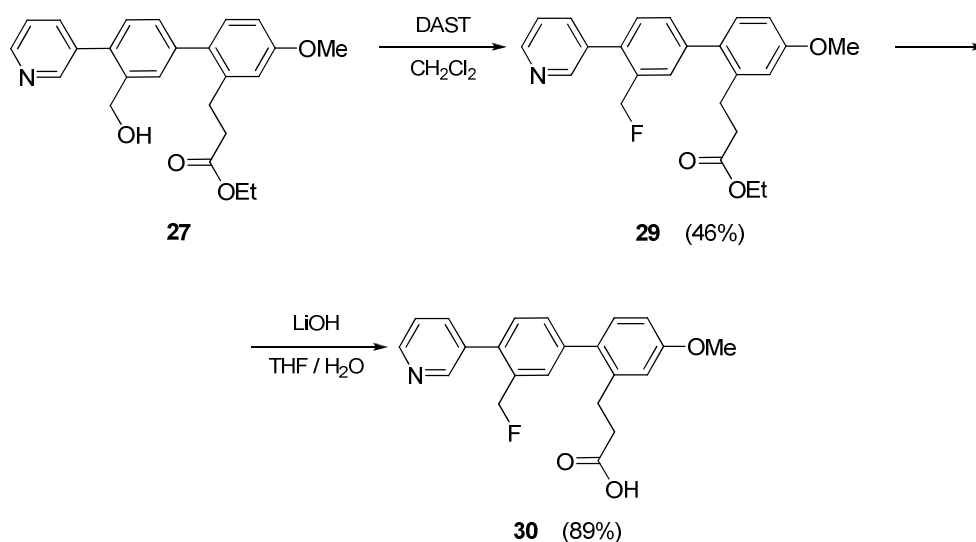
La reducció de l'aldehid a hidroxil amb borohidruir sòdic en etanol provoca la desaparició del singlet a 10.03 ppm i l'aparició d'un nou senyal a 4.54 ppm corresponent al grup hidroximetil. La posterior hidròlisi de l'ester en medi bàsic completa la síntesi del primer derivat terfenílic mixt amb piridina **28** (esquema 1.30).



Esquema 1.30

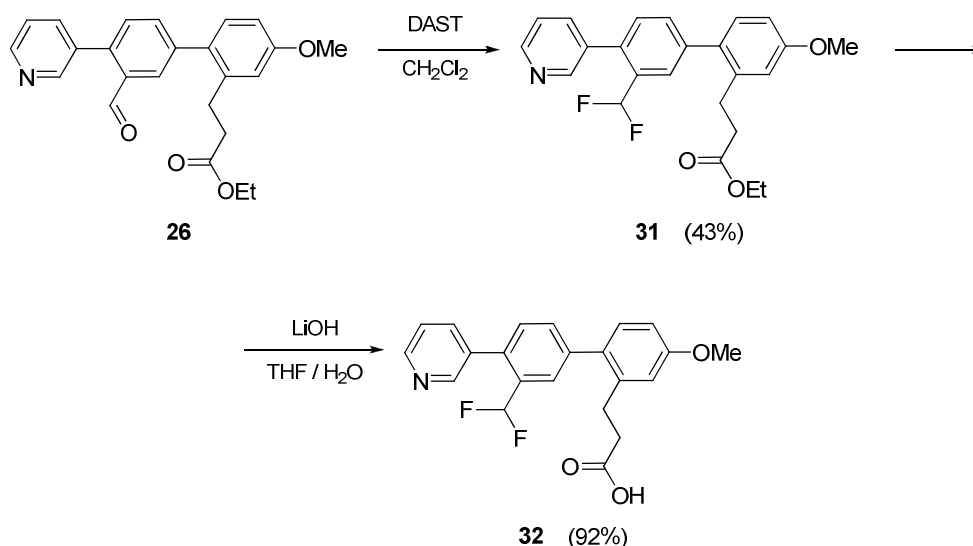
1.4.1.8 Síntesi de terfenils mixtes amb piridina fluorats

La fluoració amb DAST del grup hidroxil present al terfenil **27** proporciona el derivat **29** amb un rendiment moderat (esquema 1.31). L'espectre de ^{19}F RMN indica l'aparició d'un triplet a -198.37 ppm amb una constant d'acoblament de 48.8 Hz. Mentrestant, a l'espectre de ^1H RMN apareix un doblet a 5.29 ppm amb constant d'acoblament de 48.0 Hz. Hidrolitzant l'ester etílic s'aconsegueix el primer derivat terfenílic mixt amb piridina fluorat **30** (esquema 1.31).



Esquema 1.31

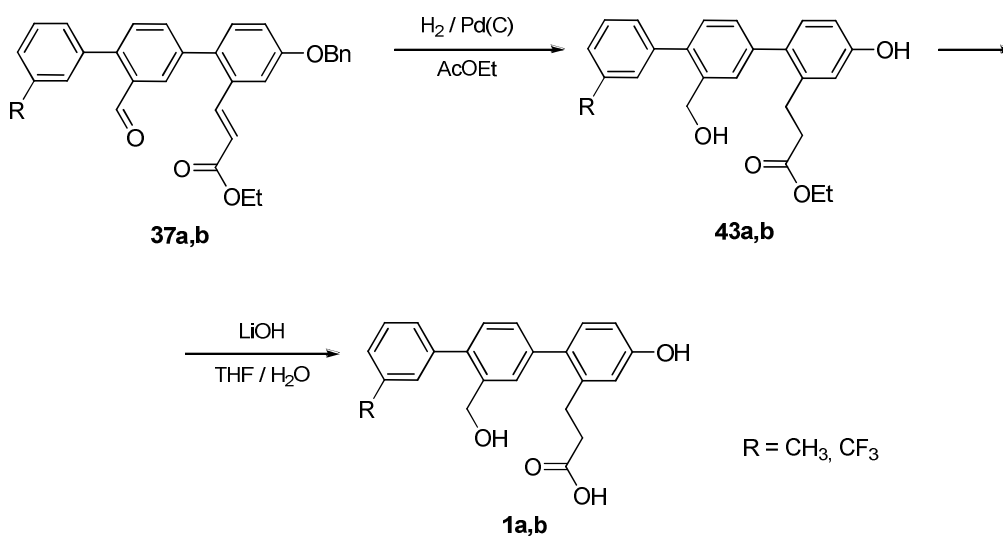
S'ha de recordar que la fluoració del carbonil present als terfenils **13a,b** fou impossible degut a la posició intermèdia que aquest ocupa en la molècula, envoltat per la cadena propiònica i pel grup metil/trifluorometil. Aquest impediment estèric es minimitza quan es canvia el primer sintó fenílic per una piridina, així que cal esperar que la reacció de fluoració es pugui donar satisfactòriament. Afortunadament és així i s'obté el derivat **31** amb un rendiment moderat (esquema 1.32). L'espectre de ^{19}F RMN indica l'aparició d'un doblet a -107.88 ppm, amb una constant d'acoblament de 56.1 Hz. També a l'espectre de protó s'observa l'aparició d'un triplet a 6.53 ppm amb una constant d'acoblament de 54.9 Hz. La hidròlisi de l'ester etílic dona el tercer i últim derivat terfenílic mixt amb piridina **32** (esquema 1.32).



Esquema 1.32

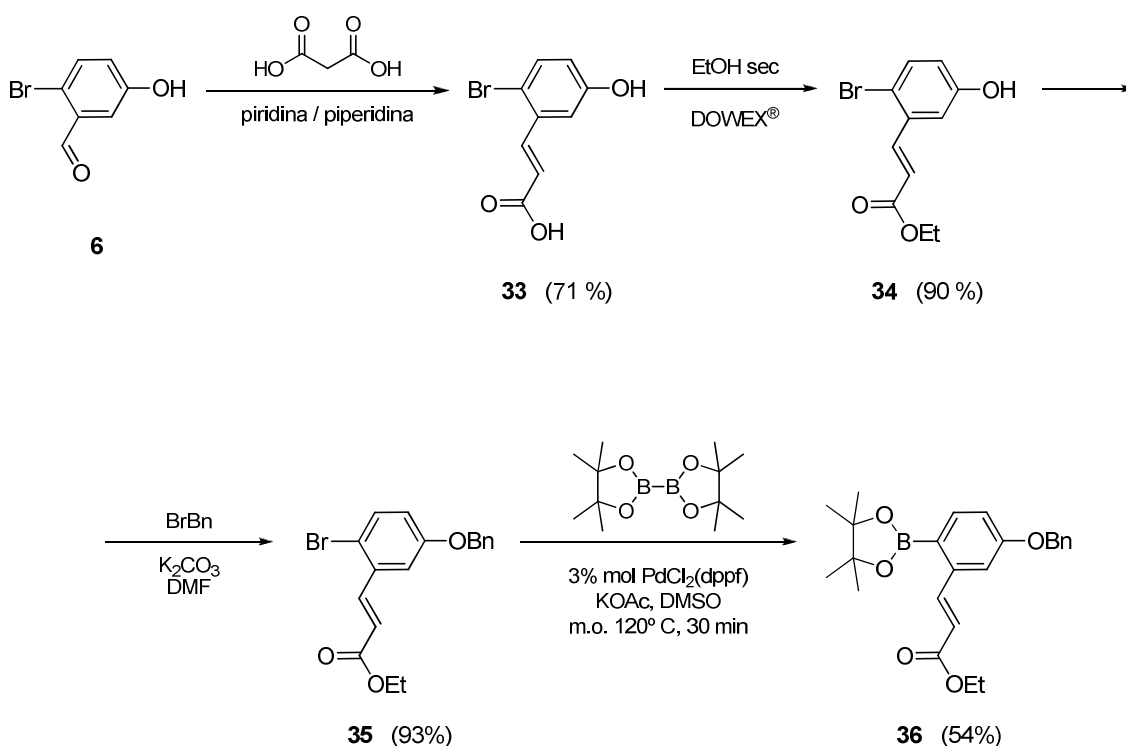
1.4.1.9 Síntesi de terfenils amb fenol terminal lliure

Anteriorment s'ha deixat pendent l'obtenció dels terfenils amb el grup fenol lliure per problemes amb la desprotecció del grup metoxil; a continuació s'abordarà aquest tema. La qüestió és aconseguir un boronat anàleg a **9** però amb un altre grup protector que es pugui eliminar fàcilment sense que això supose interferir amb la resta de grups funcionals de la molècula. També ha de ser estable davant l'escalfament a altes temperatures en medi bàsic, condicions presents a les reaccions d'acoblament de Suzuki. El grup protector benzílic aconsegueix aquesta darrera condició i, si bé la seua eliminació amb hidrogenació catalítica pot *a priori* interferir amb l'aldehid de la molècula i reduir-lo a hidroxil, no es tracta d'una interferència donat que la reducció del carbonil representa un pas més de la síntesi (esquema 1.33).



Esquema 1.33: proposta de síntesi de terfenils amb fenol terminal lliure

La síntesi de l'anàleg del boronat **9** comença amb una condensació entre el bromoaril **6** i àcid malònic que té per objectiu allargar la cadena un parell d'àtoms de carboni més. La metodologia es troba descrita per Huss *et al.*,¹⁵¹ actuant la piridina com a base i dissolvent i la piperidina com a catalitzador. S'obté l'àcid (*E*)-3-(2-bromo-5-hidroxifenil)acrílic **33** amb bon rendiment i seguidament s'esterifica per obtenir el derivat **34**. La protecció del fenol es completa amb excel·lent rendiment fent-lo reaccionar amb bromur de benzil. Finalment, la reacció entre el bromoaril **35** i bis-pinacolat de dibor feta amb microones i amb les condicions de treball habituals proporciona el boronat **36** amb un rendiment moderat (esquema 1.34). A l'espectre de ¹H RMN es troben els senyals característics d'aquest compost, com per exemple els dos dobles del doble enllaç conjugat d'acrilat a 8.54 i 6.28 ppm (*J* = 16.2 Hz), el singlet del metilè benzílic a 5.05 ppm i el singlet del dioxaborolà a 1.30 ppm.

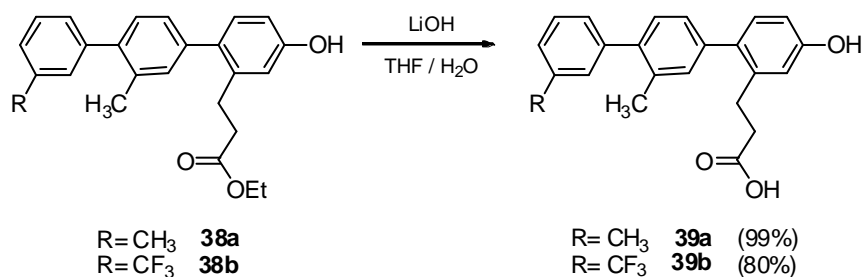


Esquema 1.34

Un cop sintetitzat el boronat **36**, es fa reaccionar amb els triflats **12a,b**; l'acoblament proporciona dos nous terfenils **37a,b** amb un rendiment moderat (esquema 1.35). A l'espectre de ¹H RMN s'observen els senyals de l'aldehid (singlet a 10.00 ppm), el doble enllaç conjugat (doblet a 6.41 ppm i *J* = 15.9 Hz) i el metilè benzílic (singlet a 5.16 ppm).

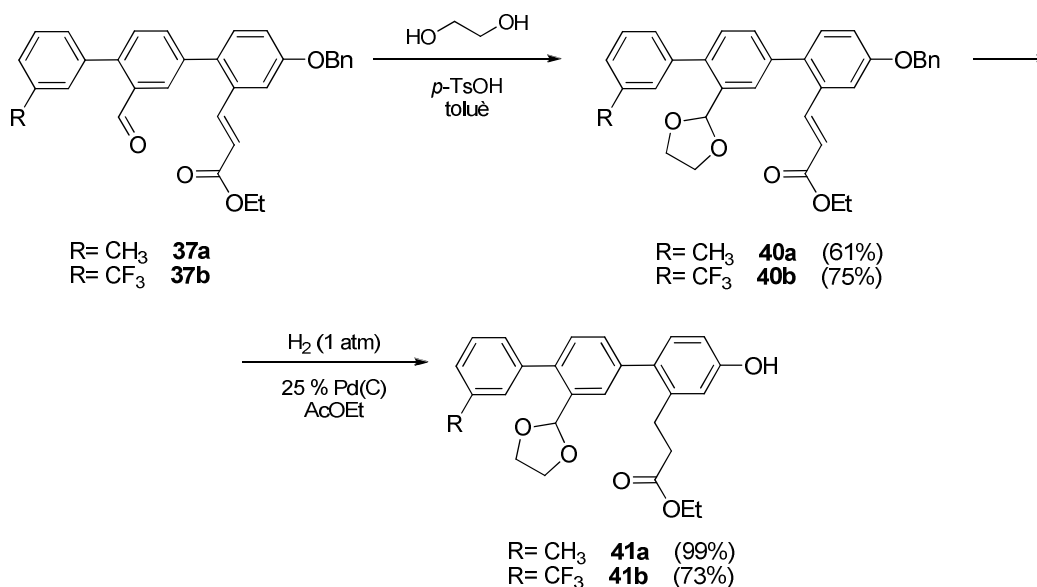
¹⁵¹ Starflinger, W.; Kresze, G.; Huss, K. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 37-40.

s'hidrolitzen els esters i s'obtenen unes altres molècules aptes per ser testades biològicament (esquema 1.38).



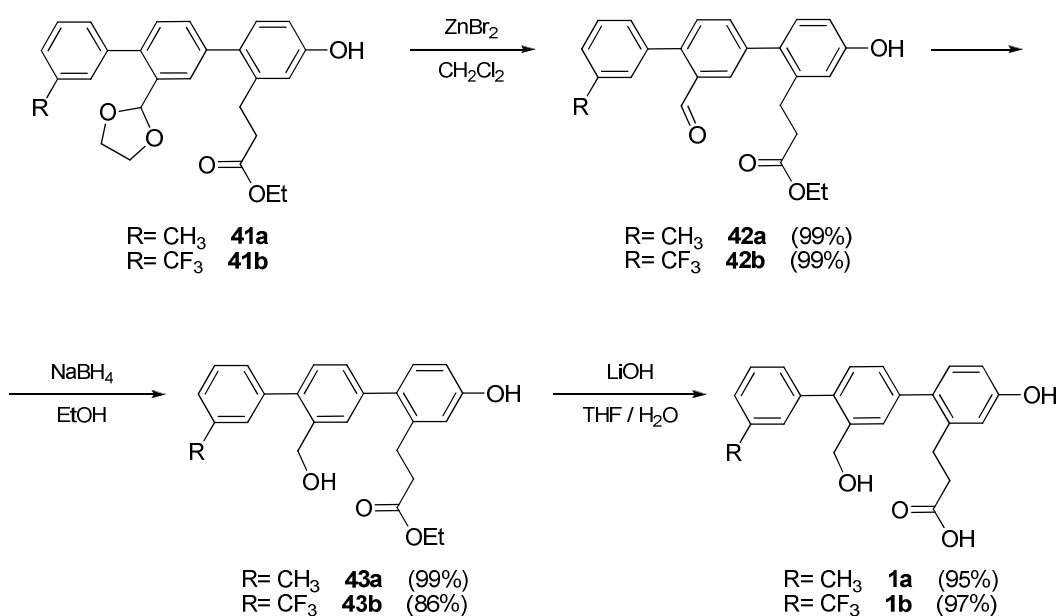
Esquema 1.38

Tal i com s'ha comentat al paràgraf anterior, a continuació es procedeix a protegir l'aldehid en forma de dioxolà. Per això, es fa reaccionar els terfenils **37a,b** amb etilenglicol, toluè com a dissolvent i àcid *p*-toluensulfònic com a catalitzador. S'obtenen amb bon rendiment els derivats **40a,b** que tot seguit s'hidrogenen amb les mateixes condicions anteriors. Afortunadament, el producte resultant de la hidrogenació manté intacte l'acetal i s'obtenen els derivats **41a,b** amb bon rendiment (esquema 1.39). A l'espectre de ^1H RMN s'observa com roman intacte el singlet i el multiplet del dioxolà (5.63 i 4.04-4.17 ppm, respectivament) i com desapareixen els senyals del metilè benzílic (singlet a 5.15 ppm) i del doble enllaç conjugat (doblet a 6.39 ppm i $J = 16.2$ Hz), apareixent dos nous triplets a 2.93 i 2.48 ppm que corresponen a la cadena hidrogenada de propionat.



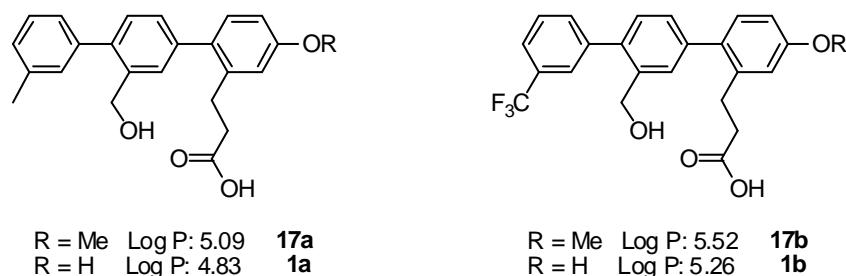
Esquema 1.39

La desprotecció de l'aldehid s'efectua sense cap tipus de complicació amb bromur de zinc en diclorometà i s'obtenen els derivats **42a,b** amb un grau de puresa tan elevat que no cal purificar-los per cromatografia.¹⁵² El rendiment és quasi quantitatiu i a l'espectre de ¹H RMN s'aprecia perfectament l'aparició del singlet aldehídic a 10.00 ppm. La reducció de l'aldehid amb borohidruir sòdic en etanol provoca la desaparició del singlet aldehídic a 10.00 ppm i l'aparició d'un nou senyal a 4.63 ppm corresponent al grup hidroximetil. La hidròlisi bàsica de l'ester fa desaparèixer els senyals de l'ester etílic (triplet a 1.19 ppm i quadruplet a 4.07 ppm, ambdós amb $J = 7.2$ Hz). Tots dos darrers passos funcionen amb bons rendiments i permeten obtenir finalment els terfenils **1a,b** desitjats (esquema 1.40).



Esquema 1.40

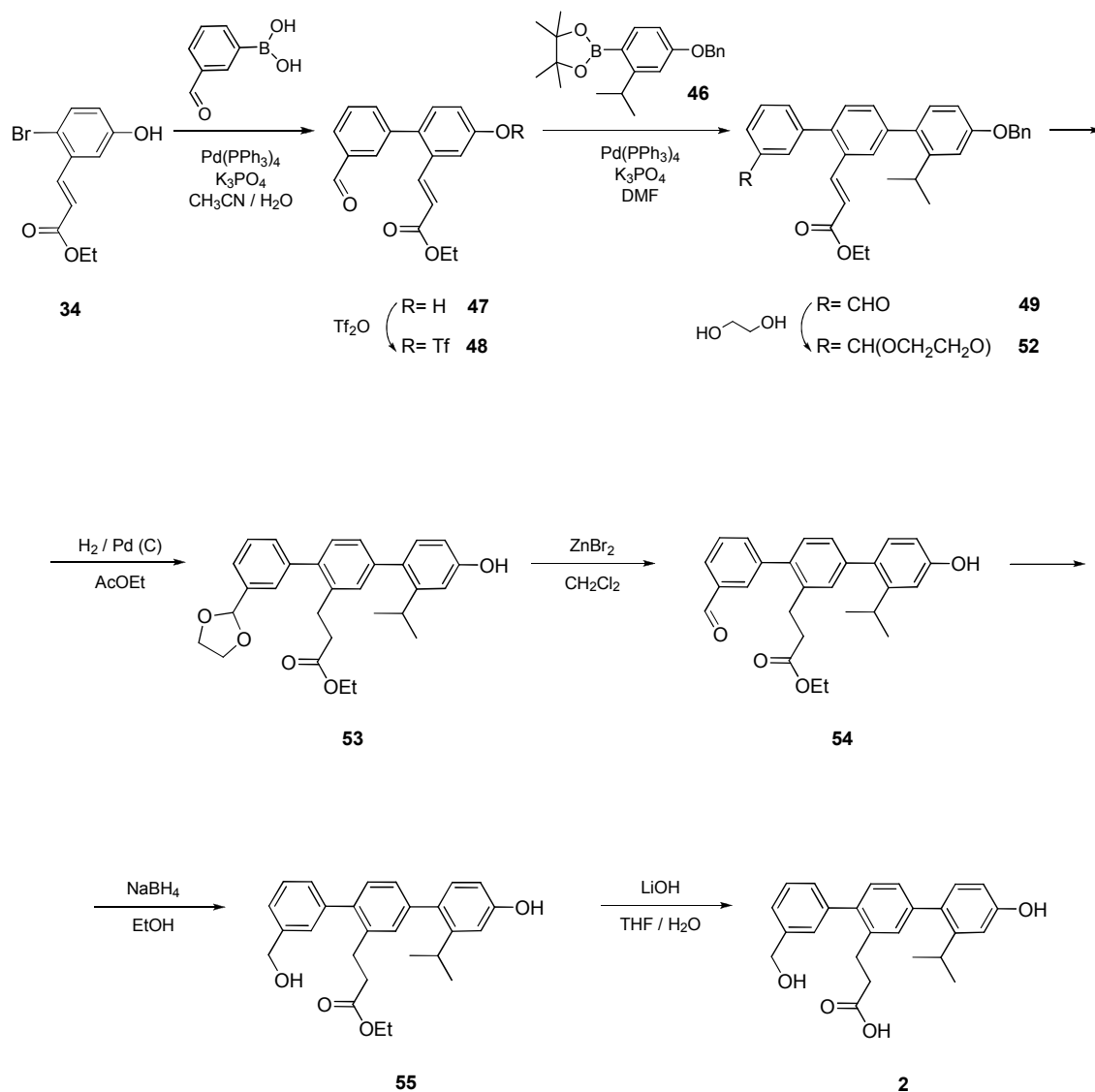
Si es comparen els valors calculats de Log P dels terfenils amb el fenol protegit **17a,b** i lliure **1a,b**, es comprova que en aquests darrers hi ha una disminució de 0.26 unitats,⁷⁶ fet que afavoriria la seua solubilitat en un medi cel·lular aquós (figura 1.30).

Figura 1.30: valors orientatius de Log P calculats per als terfenils **17a,b** i **1a,b**

¹⁵² Ribes, C.; Falomir, E.; Murga, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1239-1244.

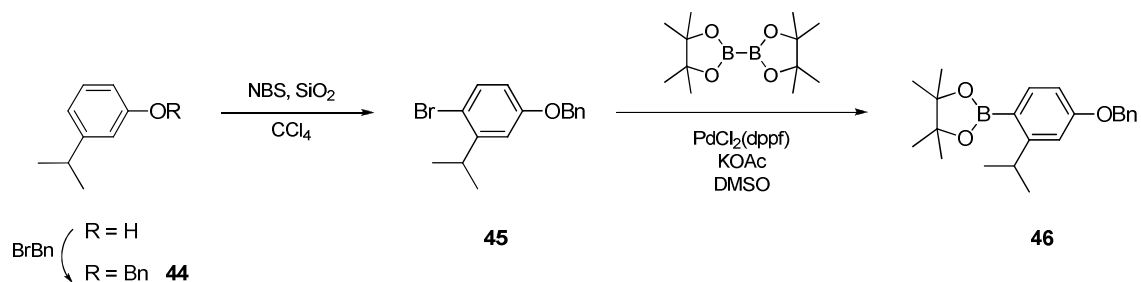
1.4.2 Síntesi de la família terfenílica Ser⁽ⁱ⁾-Glu⁽ⁱ⁺⁴⁾-Val⁽ⁱ⁺⁷⁾

Una vegada s'ha completat amb èxit la síntesi de la primera família de terfenils, es reportarà la síntesi de la segona. L'estratègia sintètica continua essent la mateixa: acoblaments de Suzuki entre els diferents sintons fenílics amb àcids borònics, boronats, haloarils i ariltriflats com a reactius i tetrakistrifenilfosfina de pal·ladi com a catalitzador (esquema 1.41).¹⁰⁷



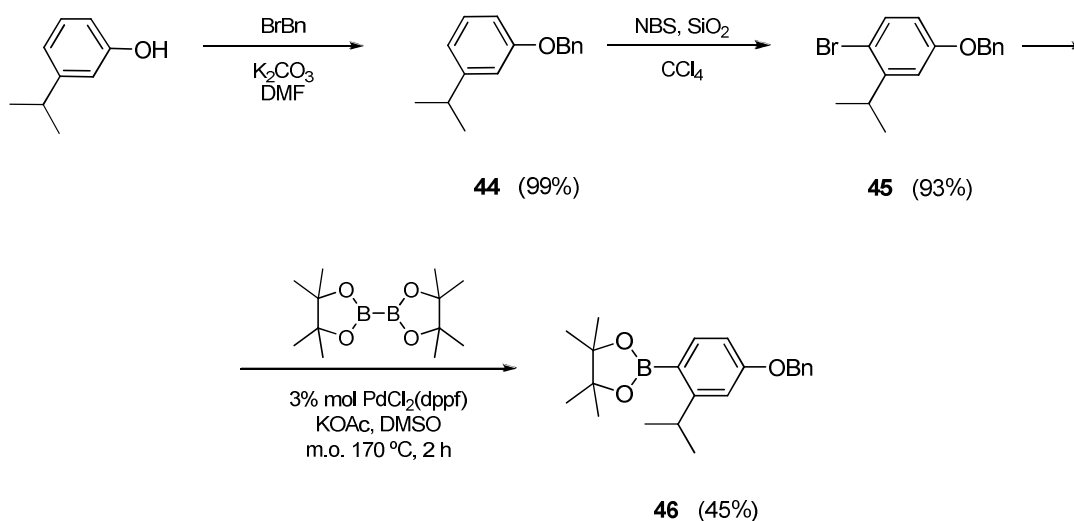
Esquema 1.41: seqüència sintètica proposada

Com que el boronat **46** no és comercial, s'ha de sintetitzar prèviament partint de 3-isopropilfenol (esquema 1.42).

Esquema 1.42: proposta de síntesi del boronat **46**

1.4.2.1 Síntesi del boronat **46**

Tal i com passava en la síntesi de la primera família de terfenils, en aquesta segona família també cal preparar abans el boronat que introdueix el tercer sintó de l'esquelet. Es comença amb la protecció de 3-isopropilfenol per obtenir l'èter benzílic **44** amb rendiment pràcticament quantitatiu. A continuació es broma regioselectivament seguint el mètode descrit per Konishi per obtenir el derivat **45** amb excel·lent rendiment.¹⁵³ A l'espectre de ^1H RMN s'observa perfectament l'aparició d'un sistema ABC ($J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz, $J_3 < 0.5$ Hz). Finalment, la reacció amb microones del bromoaril **45** amb el bis-pinacolat de dibor dona el boronat **46** amb un rendiment moderat. El compost s'identifica gràcies als senyals característics observats a l'espectre de ^1H RMN: sistema ABC ($J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, $J_3 < 0.5$ Hz), singlet del metilè benzílic a 5.10 ppm, septuplet (3.75 ppm) i doblet (1.23 ppm) corresponents al grup isopropil ($J = 6.9$ Hz) i el singlet del dioxaborolà a 1.35 ppm (esquema 1.43).

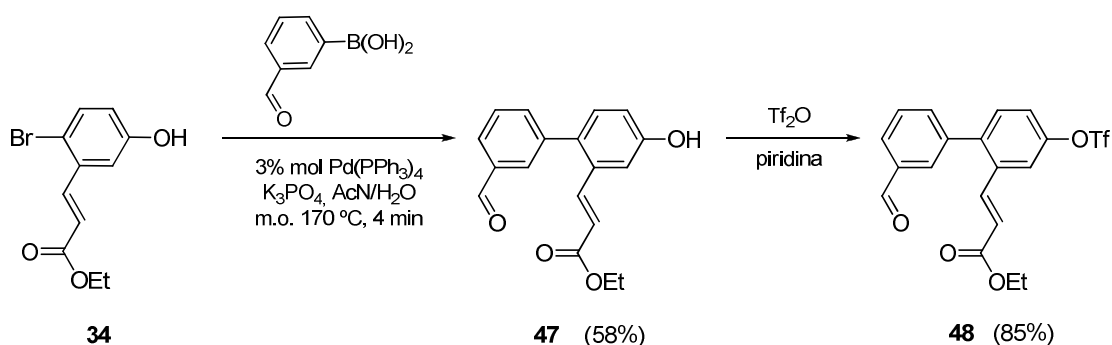


Esquema 1.43

¹⁵³ Konishi, H.; Aritomi, K.; Okano, T.; Kiji, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 591-593.

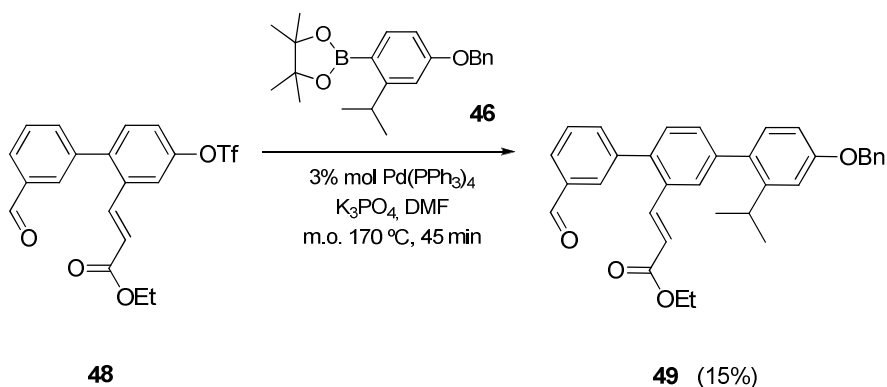
1.4.2.2 Síntesi de l'esquelet terfenílic

El primer pas d'aquesta nova síntesi consisteix en l'acoblament entre el bromoaril **34** i l'àcid 3-formilfenilborònic comercial. Es duu a terme amb microones i seguint les condicions de reacció ja conegudes: fosfat potàssic com a base, mescla de dissolvents acetonitril/aigua i tetrakis(trifenil)fosfina de pal·ladi com a catalitzador. S'obté el bifeníl **47** amb bon rendiment (esquema 1.44); a l'espectre de ^1H RMN es poden apreciar els senyals corresponents a l'aldehid (singlet a 9.99 ppm), el doble enllaç conjugat (doblet a 6.30 ppm i $J = 15.9$ Hz) i el sistema ABC amb $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz i $J_3 < 0.5$ Hz. Seguidament es fa reaccionar amb anhídrid trifílic emprant la mescla de dissolvents toluè/aigua; no obstant això, sembla que el bifeníl **47** presente un problema de solubilitat en aquesta mescla que fa que la reacció siga lenta i no es completa. Es purifica el cru per columna i s'aïlla el triflat **48** amb un rendiment del 66%, però com que la reacció no es completa cal suposar una possible optimització. De fet, si s'opta per la piridina, fent-la actuar com a base i dissolvent, el rendiment de la reacció augmenta fins al 85% (esquema 1.44). De les seues dades espectroscòpiques, destaca el singlet que s'aprecia amb ^{19}F RMN a -73.17 ppm pertanyent al grup triflat.



Esquema 1.44

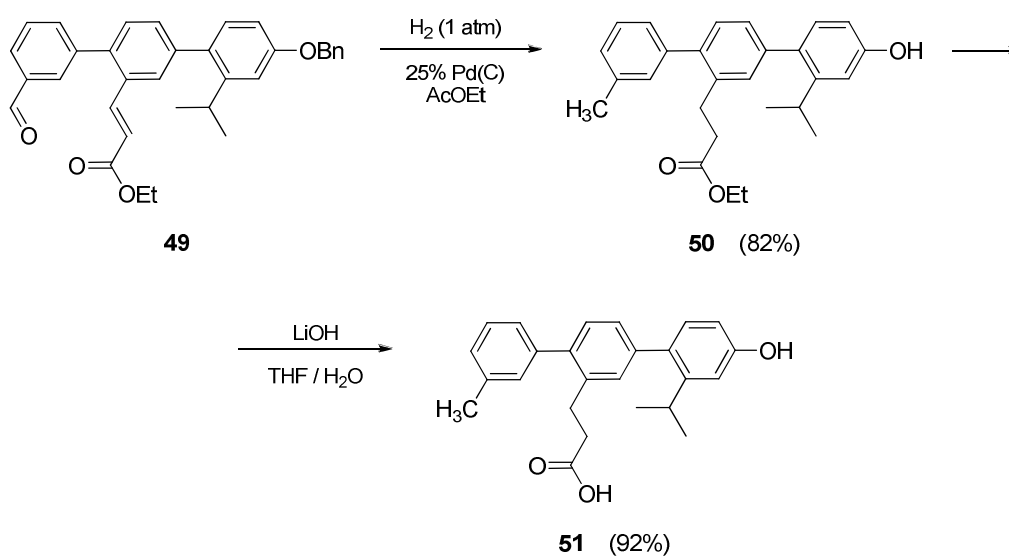
Finalment, l'esquelet terfenílic s'aconsegueix fent reaccionar el triflat **48** amb el boronat **46** en forn de microones amb les condicions de reacció habituals. S'obté el terfenil **49** amb un baix rendiment, possiblement degut a l'envelliment del catalitzador; malgrat açò, la reacció no ha pogut ser optimitzada (esquema 1.45). A l'espectre de ^1H RMN es poden identificar uns quants senyals característics de la molècula, com per exemple el singlet aldehydic a 10.09 ppm, els doblets del doble enllaç conjugat de l'acrilat a 6.40 ppm (amb $J = 15.6$ Hz), el singlet del metilè benzílic a 5.12 ppm i el septuplet i doblet corresponent al grup isopropil a 3.07 i 1.19 ppm respectivament, amb una constant $J = 6.9$ Hz.



Esquema 1.45

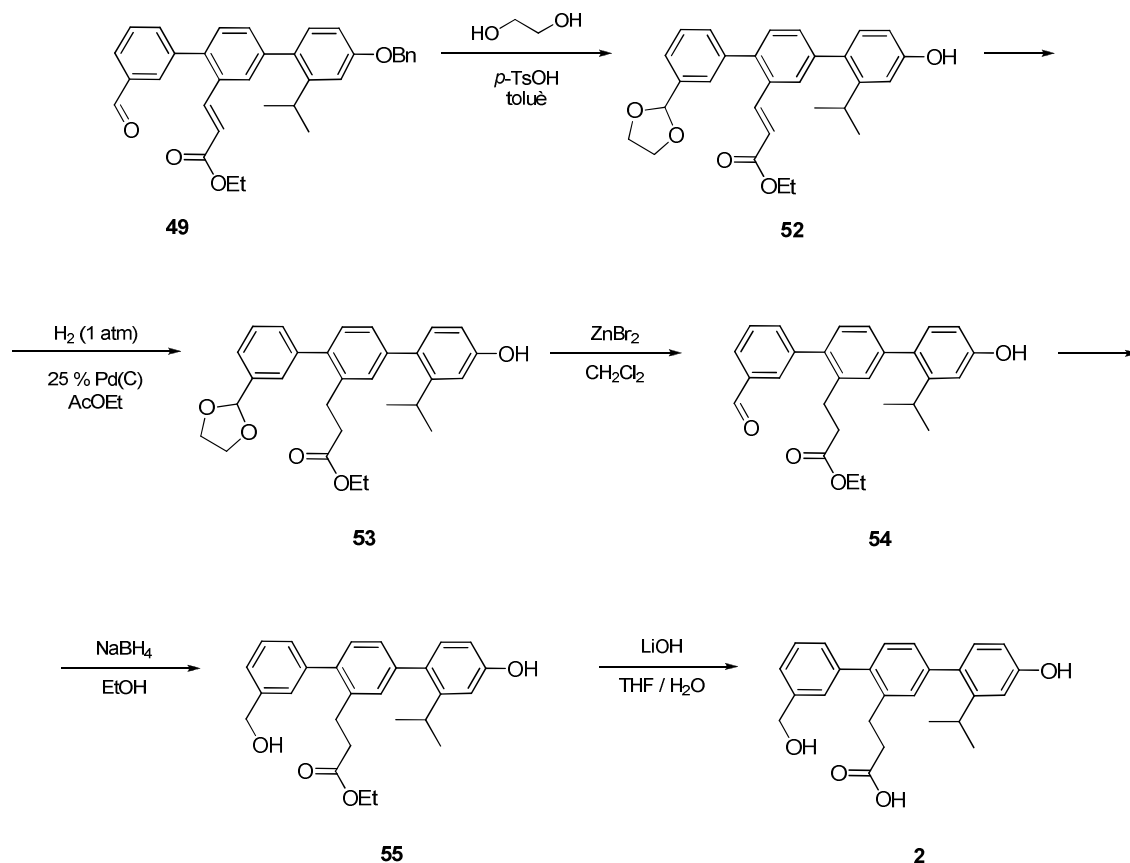
1.4.2.3 Síntesi del derivat terfenílic final

Novament s'arriba al pas clau d'hydrogenació catalítica per desprotegir el grup benzílic i reduir el doble enllaç conjugat d'acrilat. A més a més, com s'ha comprovat anteriorment amb els composts **38**, cal esperar que el grup aldehyd es reduïska també fins a metil. La hydrogenació es realitza a pressió atmosfèrica i amb un 25% en pes de catalitzador i, efectivament, es comprova que s'obté el compost **50**: l'espectre de ^1H confirma l'eliminació de l'èter benzílic, la hydrogenació del doble enllaç conjugat (desapareixen els senyals a 5.12 i 6.40 ppm respectivament), i l'aparició d'un nou singlet a 2.42 ppm que integra per a 3H (esquema 1.46). No obstant açò, el derivat terfenílic **50** no és un producte que s'haja de rebutjar, ja que podria mimetitzar un octapèptid Ala⁽ⁱ⁾-Glu⁽ⁱ⁺³⁾-Val⁽ⁱ⁺⁷⁾. Així doncs, s'hidrolitza l'èster i s'obté una nova molècula per a les proves biològiques (esquema 1.46).



Esquema 1.46

S'ha de protegir, doncs, l'aldehyd en forma de dioxolà per comprovar si d'eixa forma es pot portar avant la hidrogenació sense que aquest reaccione. Per això, cal fer reaccionar el terfenil **49** amb etilenglicol, toluè com a dissolvent i àcid *p*-toluensulfònic com a catalitzador per obtenir el derivat **52** i tot seguit hidrogenar-lo amb les condicions abans esmentades. Posteriorment, s'ha de desprotegir l'acetal **53** amb bromur de zinc i reduir l'aldehyd obtingut **54** amb borohidruir sòdic. L'últim pas de la síntesi correspon a la hidròlisi bàsica de l'ester etílic per proporcionar el terfenil **2** corresponent a la segona família de peptidomimètics de Q2 (esquema 1.47).



Esquema 1.47

Encara que aquesta síntesi no s'ha pogut acabar per falta de temps, aquests cinc darrers passos de reacció són quasi idèntics als ja efectuats a la primera família de terfenils, la qual cosa fa esperar una exitosa finalització d'aquesta síntesi en un futur no molt llunyà.

1.5 Conclusions

S'ha posat a punt una síntesi que ha permès obtenir una xicoteta quimioteca amb 14 terfenils fluorats i no fluorats que actuarien com a mimètics del pèptid Q2 (figura 1.31). Aquesta quimioteca està constituïda majoritàriament pels terfenils que mimetitzen els residus Ala⁽ⁱ⁾-Ser⁽ⁱ⁺³⁾-Glu⁽ⁱ⁺⁷⁾ amb fenol lliure i protegit. En tots ells s'ha bescanviat el grup metil del primer anell fenílic pel grup trifluorometil i s'han introduït àtoms de fluor al substituent hidroximetil de l'anell central. També s'ha bescanviat el primer anell fenílic per un anell de piridina. Per últim, s'han sintetitzat dos terfenils (**39a,b**) que mimetitzen els residus Ala⁽ⁱ⁾-Ala⁽ⁱ⁺³⁾-Glu⁽ⁱ⁺⁷⁾ i un que mimetitza els residus Ala⁽ⁱ⁾-Glu⁽ⁱ⁺⁴⁾-Val⁽ⁱ⁺⁷⁾ (**51**).

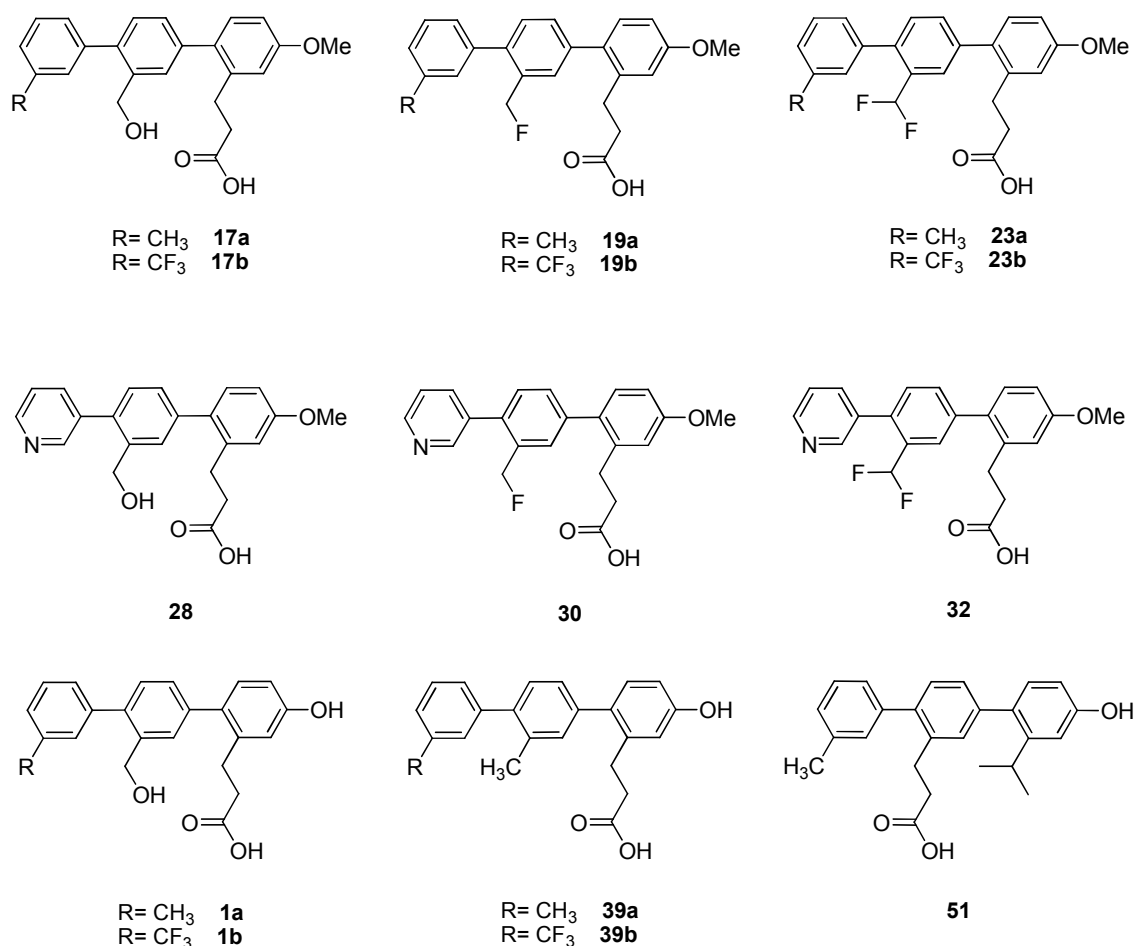


Figura 1.31

Totes aquestes molècules seran assajades biològicament per a determinar el seu potencial d'activitat com a inhibidors de l'activitat quinasa de l'enzim GPBP.

1.6 Part experimental

1.6.1 Generalitats

1.6.1.1 Tècniques físiques i espectroscòpiques

- **Espectroscòpia de RMN de ^1H , ^{19}F i ^{13}C**

Per registrar els espectres de ressonància magnètica nuclear s'ha emprat l'aparell BRUKER ADVANCE AC-300 (300 MHz) del Servei Central de Suport a la Investigació Experimental de la Universitat de València (SCSIE) i del Centre d'Investigació Príncep Felip de València.

Els dissolvents emprats s'indiquen juntament amb les dades espectroscòpiques de cadascun dels composts. Els valors dels desplaçaments químics dels nuclis s'expressen en valors de δ , prenent com a referència interna el tetrametilsilà (0.00 ppm) per als espectres de protó, triclorofluorometà (0.00 ppm) per als espectres de fluor i el senyal intermedi del triplet del cloroform deuterat (77.00 pm) per als espectres de carboni. Les constants d'acoblament s'indiquen en Hertz (Hz).

- **Espectroscòpia de masses**

Els espectres de masses d'alta resolució s'han realitzat al SCSIE amb un espectrofotòmetre VG Autoespec de Fisons. Els espectres d'impacte electrònic han estat realitzats a 70 eV. Els valors obtinguts per cadascun dels composts s'expressen en unitats de m/z .

- **Determinació dels punts de fusió**

Els punts de fusió s'han determinat en dos microscopis de platina escalfadora de les marques Cambridge Instruments i Büchi i no han estat corregits.

1.6.1.2 Tècniques cromatogràfiques

- **Cromatografia de capa prima i preparativa**

Les anàlisis per cromatografia de placa prima s'han dut a terme amb cromatoplaques de gel de sílice amb suport d'alumini DC-60 F (254) de Merck (ref. 5554). Un cop eluïdes, les plaques s'han visualitzat sota un llum UV (254 nm) o s'han revelat amb revelador de ceri ($\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$), permanganat potàssic (KMnO_4) i iode sobre gel de sílice.

- **Cromatografia de columna**

Per a les purificacions per columna cromatogràfica s'ha disposat de gel de sílice 60 flash de 230-400 mesh de Merck (ref. 9385) com a fase estacionària. La fase mòbil s'ha especificat en cadascun dels casos.

1.6.1.3 Assecat de dissolvents

- **Diclorometà**

El CH_2Cl_2 s'ha assecat sobre CaH_2 i s'ha emmagatzemat a continuació sota atmosfera de nitrogen.

- **Tetrahidrofurà**

El THF ha estat assecat destil·lant-lo sobre sodi sota atmosfera de nitrogen, amb benzofenona com a indicador. El color blau de la benzofenona indica la sequedat del dissolvent.

- **Toluè**

El toluè s'ha assecat sobre sodi i s'ha emmagatzemat posteriorment sota atmosfera de nitrogen.

- **N,N-Dimetilformamida**

La DMF anhidra que s'ha fet servir prové d'Aldrich (ref. 22705-6).

- **Dimetilsulfòxid**

El DMSO anhidre que s'ha utilitzat prové d'Aldrich (ref. 27685-5).

- **Acetat d'etil**

El AcOEt anhidre que s'ha fet servir prové d'Aldrich (ref. 27098-9).

- **Metanol**

El MeOH anhidre que s'ha utilitzat prové d'Aldrich (ref. 32241-5).

1.6.1.4 Reaccions amb forn de microones

Les reaccions que han precisat escalfament mitjançant irradiació de microones s'han dut a terme amb un forn monomode Biotage, model Initiator. Per a cada experiment s'han definit els paràmetres de temperatura i temps de reacció, mentre que la potència aplicada és variable i es troba controlada en tot moment per l'aparell.

1.6.2 Procediments generals de síntesi

1.6.2.1 Síntesi de boronats amb forn de microones (procediment general A)

En un vial de microones de 10 mL es dissol bis-pinacolat de dibor (1.1 equiv), acetat potàssic (3 equiv), i diclorur de pal·ladi difenilfosfinoferrocè (0.03 equiv) en dimetilsulfòxid anhidre (2 mL). A continuació s'hi addiciona haloaril (1 equiv) dissolt en DMSO anhidre (3 mL) i s'escalfa a 170 °C durant 2 h. Passat aquest temps, s'elimina a buit el dissolvent i se suspèn el residu en aigua. S'extrau amb AcOEt, es reuneixen les fases orgàniques i s'assequen amb Na₂SO₄. Després de filtrar i concentrar es purifica el cru per columna cromatogràfica.

1.6.2.2 Síntesi de bifenils amb escalfament convencional (procediment general B)

En un matràs de dues boques es dissolen haloaril (1 equiv), àcid borònic o boronat (1.1 equiv) i tetrakistrifenilfosfina de pal·ladi (0.04 equiv) en una mescla 5:1 de dioxà/Na₂CO_{3(aq)} 1 M. A continuació es desgasifica el dissolvent congelant la mescla i aplicant buit seguidament (3 voltes). Es trenca el buit aplicant una atmosfera d'argó i es deixa reaccionar a 90 °C durant 2 h. S'atura la reacció afegint dissolució saturada de NH₄Cl, se separen les fases i s'extrau l'aquosa amb AcOEt. Es reuneixen les fases orgàniques i s'assequen amb Na₂SO₄. Després de filtrar i concentrar es purifica el cru per columna cromatogràfica.

1.6.2.3 Síntesi de bifenils amb forn de microones (procediment general C)

En un vial de microones de 10 mL es dissolen bromoaril (1 equiv), àcid borònic o boronat (1.1 equiv), fosfat potàssic (3 equiv) i tetrakistrifenilfosfina de pal·ladi (0.02 equiv) en una mescla acetonitril/aigua 7:3 (5 mL). A continuació s'escalfa a 170 °C durant un temps determinat. Després de refredar la mescla, se separen les dues fases i s'extrau l'aquosa amb AcOEt. Les fases orgàniques es reuneixen, s'assequen amb Na₂SO₄, es filtren i es concentren a buit. El cru resultant es purifica per columna cromatogràfica.

1.6.2.4 Síntesi de triflats (procediment general D)

En un matràs de 25 mL se suspèn fenol (1 equiv) en 5 mL de toluè, es refreda amb un bany de gel i s'hi addicionen 5 mL de dissolució aquosa de K₃PO₄ al 30% (p/v). A continuació s'hi afegeix gota a gota anhídrid triflic (1.2 equiv) i es deixa reaccionar fins assolir la T ambient. Se separen les dues fases, es renta l'orgànica amb aigua i s'asseca posteriorment amb Na₂SO₄. Després de filtrar i concentrar es purifica el cru per cromatografia de columna.

1.6.2.5 Síntesi de terfenils amb forn de microones (procediment general E)

En un vial de microones de 10 mL es dissol triflat (1 equiv, 0.45 mmol), fosfat potàssic (3 equiv) i tetrakistrifenilfosfina de pal·ladi (0.03 equiv) en DMF anhidre (2 mL). A continuació s'hi addiciona boronat (1.1 equiv) dissolt en DMF anhidre (3 mL) i s'escalfa a 170 °C durant 1 h. Passat aquest temps, s'elimina a buit el dissolvent i se suspèn el residu en aigua. S'extrau amb AcOEt i les fases orgàniques es reuneixen, s'assequen amb Na₂SO₄, es filtren i es concentren a buit. El cru resultant es purifica per columna cromatogràfica.

1.6.2.6 Reducció de carbonils (procediment general F)

En un matràs de 25 mL es dissol terfenil (1 equiv) en etanol sec (10 mL) i es refreda amb un bany de gel. A continuació, s'hi addiciona poc a poc borohidrur sòdic (1.5 equiv) i es deixa reaccionar durant 30 min a T ambient. Després s'hidrolitza la mescla amb aigua (1 mL) i s'elimina l'etanol amb rotavapor. S'extrau la fase aquosa amb AcOEt, es reuneixen les fases orgàniques i s'assequen amb Na₂SO₄. Posteriorment es filtra i es concentra a buit.

1.6.2.7 Hidròlisi bàsica d'esters (procediment general G)

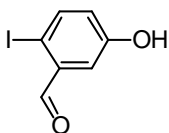
En un matràs de 25 mL es dissol ester (1 equiv) en 5 mL d'una mescla THF/aigua 4:1. A continuació, s'hi addiciona LiOH monohidrat (3 equiv) i es deixa reaccionar a T ambient fins completar la reacció. S'elimina el THF amb rotavapor, s'acidifica la fase aquosa amb dissolució HCl 1 M i s'extrau amb AcOEt. Es reuneixen les fases orgàniques i s'assequen amb Na₂SO₄. Posteriorment es filtra i es concentra a buit.

1.6.2.8 Reacció de fluoració (procediment general H)

En un matràs de dues boques de 25 mL es dissol bifenil o terfenil (1 equiv) en diclorometà anhidre (10 mL). A continuació s'hi addiciona DAST (2 equiv) i es deixa reaccionar sota atmosfera de nitrogen i a T ambient durant tota una nit. La reacció s'atura hidrolitzant amb dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ i se separen les fases. S'extrau l'aquosa amb diclorometà, es reuneixen les fases orgàniques i s'assequen amb Na₂SO₄. Després de filtrar i concentrar es purifica el cru per cromatografia de columna.

1.6.3 Procediments de síntesi

Síntesi de 5-hidroxi-2-iodobenzaldehid (3)



En un matràs de 250 mL es dissol 3-hidroxibenzaldehid (1.00 g, 8.18 mmol) en CH_2Cl_2 (100 mL). A continuació s'hi addiciona gota a gota $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ (1.078 g, 12.28 mmol), fet que enfosqueix la dissolució. Immediatament després s'hi afegeix IPy_2BF_4 (3.045 g, 8.18 mmol) i es deixa reaccionar a T ambient durant 5 min, passats els quals s'atura la reacció amb aigua (15 mL). S'acidifica amb HCl 1 N (15 mL) i se separen les dues fases. S'extrau l'aquosa amb CH_2Cl_2 (3x10 mL), es reuneixen les fases orgàniques i es renten amb aigua (10 mL) i amb dissolució aquosa al 5% (p/v) de tiosulfat sòdic (25 mL). S'assequen amb Na_2SO_4 , es filtren, es duen a sequedat i s'obté un sòlid marró que es cristal·litza de cloroform, separant 443 mg de iodoaril **3** com a sòlid marró. Rendiment 22%.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3COCD_3): 9.96 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J_1 = 8.5$ Hz, $J_2 = 3.1$ Hz, 1H).

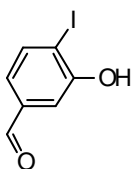
$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CD_3COCD_3): 196.6 (CH), 160.1 (C), 143.3 (CH), 137.9 (C), 125.4 (CH), 118.1 (CH), 88.5 (C).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_7\text{H}_5\text{IO}_2$: 247.9334

Trobada: 247.9292

Punt de fusió: 130-132 °C.

Síntesi de 3-hidroxi-4-iodobenzaldehid (4)



En un matràs de 100 mL es prepara una dissolució de 3-hidroxibenzaldehid (1.60 g, 13.18 mmol) en NH_4OH (15 mL). A banda, s'hi addiciona iode (3.72 g, 14.65 mmol) sobre 25 mL d'una dissolució aquosa de KI al 30 % (p/v). Finalment s'afegeix gota a gota aquesta darrera dissolució sobre la primera, deixant reaccionar la mescla a T ambient durant 2 h. Passat aquest temps es refreda amb un bany de gel i s'acidifica amb HCl concentrat (precipita un sòlid groc). La fase aquosa s'extrau amb èter (3x10 mL), els extractes es renten amb una dissolució saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 mL) i s'assequen posteriorment amb Na_2SO_4 . Després de filtrar i concentrar s'obté un sòlid taronja que es dissol en la mínima quantitat d'èter calent i es deixa cristal·litzar. S'obtenen 927 mg de iodoaril **4** com a sòlid groc. Rendiment 28%.

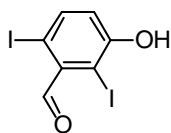
¹H RMN (300 MHz, CD₃COCD₃): 9.94 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J*₁ = 8.00 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃COCD₃): 193.2 (CH), 159.2 (C), 142.1 (CH), 140.2 (C), 124.5 (CH), 115.3 (CH), 94.0 (C).

EMAR (EI): Calculada per a C₇H₅IO₂: 247.9334

Trobada: 247.9358

Punt de fusió: 128-130 °C.



Si la purificació es realitza amb cromatografia de columna, s'aïllen 88 mg de producte diiodat **5** com a sòlid groguenc. Rendiment 2%.

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl₃): 9.98 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H).

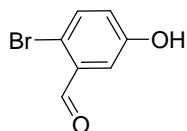
¹³C RMN (75 MHz, CD₃COCD₃): 194.7 (C), 154.1 (C), 139.1 (CH), 136.5 (C), 124.0 (CH), 90.5 (C), 88.5 (C).

EMAR (EI): Calculada per a C₇H₄I₂O₂: 373.8301

Trobada: 373.8282

Punt de fusió: 143-145 °C.

Síntesi de 2-bromo-5-hidroxibenzaldehid (**6**)



En un matràs de 50 mL es dissol 3-hidroxibenzaldehid (1.5 g, 12.3 mmol) en àcid acètic glacial (10 mL). A continuació s'hi afegeix brom gota a gota (2.35 g, 14.7 mmol) procurant no sobrepassar els 22 °C de temperatura i es manté la mescla a T ambient durant tota la nit. Passat aquest temps, s'elimina l'àcid acètic amb la bomba rotatòria, es renta el residu sòlid amb hexà (3x15 mL) i els volàtils s'eliminen a pressió reduïda. Finalment es dissol en cloroform calent, es deixa cristal·litzar dues voltes i s'obté un total de 1.347 g de bromoaril **6** com a sòlid blanc. Rendiment 55%.

¹H RMN (300 MHz, CD₃COCD₃): 10.24 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J*₁ = 8.7 Hz, *J*₂ = 3.1 Hz, 1H).

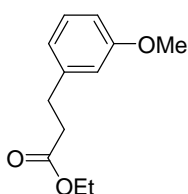
^{13}C RMN (75 MHz, CD_3COCD_3): 192.8 (CH), 159.3 (CH), 136.7 (CH), 136.2 (C), 125.1 (CH), 117.3 (CH), 117.2 (C).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_7\text{H}_5\text{BrO}_2$: 199.9472

Trobada: 199.9463.

Punt de fusió: 132-134 °C.

Síntesi de 3-(3-metoxifenil)propionat d'etil (7)



En un matràs de 50 mL es dissol àcid 3-metoxifenilsuccínic (1.500 g, 8.32 mmol) en etanol sec (15 mL). A continuació s'hi afegeix una punta d'espàtula de resina àcida DOWEXTM i s'escalfa a reflux durant 22 h. Es filtra el cru de reacció, es porta a sequedat i s'obté 1.618 g d'ester **7** com a oli incolor. Rendiment 93%.

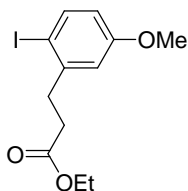
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.15 (q, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.65-6.70 (m, 2H), 4.06 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.86 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 172.9 (C), 159.7 (C), 142.2 (C), 129.4 (CH), 120.6 (CH), 114.0 (CH), 111.6 (CH), 60.4 (CH_2), 55.1 (CH_3), 35.8 (CH_2), 31.0 (CH_2), 14.2 (CH_3).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$: 208.1099

Trobada: 208.1104

Síntesi de 3-(2-iodo-5-metoxifenil)propionat d'etil (8)



En un matràs de 500 mL es dissol bromur de *n*-butil trifenilfosfina (7.188 g, 18.00 mmol) en una mescla aigua/acetona 10:1 (200 mL). A continuació s'hi vessa peroxodisulfat potàssic (2.433 g, 9.00 mmol) dissolt en aigua (50 mL) i es forma un precipitat blanc que es deixa agitar durant 15 min. Després de filtrar a buit i rentar el sòlid amb aigua freda, s'asseca a buit i es conserva en dessecador.

En un matràs de 250 mL es dissol ester **7** (1.618 g, 7.77 mmol) en acetonitril (100 mL). A continuació s'hi addiciona iode (1.972 g, 7.77 mmol) i la fosfina obtinguda anteriorment (6.455

g, 7.77 mmol) i s'escalfa la mescla a reflux durant 45 min. Passat aquest temps, es deixa refredar la mescla i s'hi addiciona dissolució aquosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 1M fins observar la seua decoloració. Se separen les dues fases i es duu a sequedat la fase orgànica. A continuació es tritura el residu obtingut amb èter (3x20 mL), es filtra a buit i es decanten els filtrats. Se separen les dues fases i s'extrau l'aquosa amb AcOEt (3x10 mL). Es reuneixen totes les fases orgàniques i s'assequen amb Na_2SO_4 , es filtren i es concentren a buit. El cru resultant és purificat per cromatografia de columna (hexà/isopropilèter 10:1) i s'aïllen 1.982 g d'ester iodat **8** com a oli groguenc. Rendiment 76%.

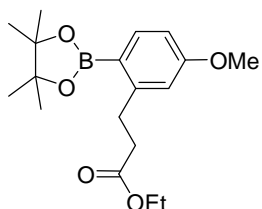
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz, 1H), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.00 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.60 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 172.4 (C), 160.0 (C), 144.0 (C), 139.9 (CH), 115.5 (CH), 114.1 (CH), 88.6 (C), 60.5 (CH_2), 55.3 (CH_3), 35.9 (CH_2), 34.4 (CH_2), 14.2 (CH_3).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{IO}_3$: 334.0065

Trobada: 334.0082

Síntesi de 3-[5-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]propionat d'etil (**9**)



Mitjançant el procediment general **A**, a partir de iodoaril **8** (300 mg, 0.90 mmol) s'obtenen 236 mg de boronat **9** com a oli incolor després de purificar per columna (hexà/AcOEt 10:1). Rendiment 79%.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.18 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.57 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.32 (s, 12H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

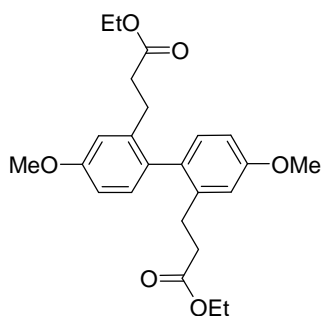
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 173.3 (C), 161.8 (C), 150.0 (C), 138.2 (CH), 115.1 (CH), 110.8 (CH), 83.2 (C), 60.1 (CH_2), 55.0 (CH_3), 37.3 (CH_2), 31.4 (CH_2), 24.8 (CH_3), 14.3 (CH_3).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{BO}_5$: 333.1987

Trobada: 333.1967

Aquesta reacció també es pot realitzar amb escalfament convencional: en un matràs de dues boques de 25 mL es dissol bis-pinacolat de dibor (700 mg, 2.75 mmol), acetat potàssic (737 mg, 7.51 mmol), i diclorur de pal·ladi difenilfosfinoferrocè (55 mg, 0.008 mmol) en dimetilsulfòxid anhidre (5 mL) sota atmosfera de nitrogen. A continuació s'hi addiciona iodoaril **8** (837 mg, 2.50 mmol) dissolt en DMSO anhidre (5 mL) i es deixa reaccionar a 80 °C durant 24 h.

S'elimina a buit el dissolvent i se suspèn el residu en aigua. S'extrau amb AcOEt, es reuneixen les fases orgàniques i s'assequen amb Na₂SO₄. Després de filtrar-les i concentrar-les, es purifica el cru per columna cromatogràfica (hexà/AcOEt 10:1) i s'aïllen 671 mg de boronat **9** (rendiment 60%), 167 mg de producte dehalogenat **7** (rendiment 32%) i 73 mg d'homodímer bifenílic **10** (rendiment 7%), tots tres com a olis transparents.



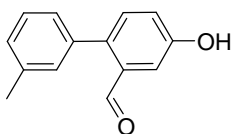
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 6.78 (dd, *J*₁ = 8.1 Hz, *J*₂ = 2.7 Hz, 2H), 4.05 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 3.83 (s, 6H), 2.52-2.68 (m, 4H), 2.39 (t, *J* = 6.9 Hz, 4H), 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 172.8 (C), 158.8 (C), 140.1 (C), 132.7 (C), 131.3 (CH), 114.2 (CH), 111.4 (CH), 60.3 (CH₂), 55.2 (CH₃), 35.0 (CH₂), 28.6 (CH₂), 14.1 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₄H₃₀O₆: 414.2042

Trobada: 414.2039

Síntesi de 4-hidroxi-3'-metilbifenil-2-carbaldehid (**11a**)



Mitjançant el procediment general **C**, a partir de bromoaril **6** (300 mg, 1.50 mmol) i àcid 3-tolilborònic (223 mg, 1.64 mmol) s'obtenen 470 mg de bifenil **11a** com a sòlid blanc després d'escalfar durant 4 minuts i purificar per columna (hexà/AcOEt 10:1). Rendiment 83%.

Mitjançant el procediment general **B**, a partir de bromoaril **6** (700 mg, 3.48 mmol) i àcid 3-tolilborònic (520 mg, 3.83 mmol) s'obtenen 524 mg de **11a** com a sòlid blanc després d'escalfar durant 1.5 h i purificar per columna (hexà/AcOEt 10:1). Rendiment 80%.

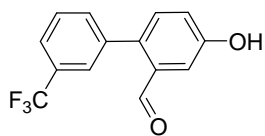
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 9.93 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.13-7.20 (m, 3 H), 5.73 (s, 1H), 2.42 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 192.8 (CH), 155.3 (C), 139.3 (C), 138.1 (C), 137.3 (C), 134.5 (C), 132.4 (CH), 130.9 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 127.4 (CH), 121.4 (CH), 112.9 (CH), 21.4 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₄H₁₂O₂: 212.0837

Trobada: 212.0827

Punt de fusió: 148-150 °C.

Síntesi de 4-hidroxi-3'-trifluorometilbifenil-2-carbaldehid (11b)

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de bromoaril **6** (100 mg, 0.50 mmol) i àcid 3-trifluorometilfenilborònic (123 mg, 0.65 mmol), s'obtenen 116 mg de bifenil **11b** com a sòlid groc després d'escalfar durant 4 minuts i purificar per columna (hexà/AcOEt 10:1). Rendiment 88%.

Mitjançant el procediment general **B**, a partir de bromoaril **6** (100 mg, 0.50 mmol) i àcid 3-trifluorometilfenilborònic (123 mg, 0.65 mmol) s'obtenen 94 mg de **11b** com a sòlid groc després d'escalfar a 70 °C durant 2 h i purificar per columna (hexà/AcOEt 10:1). Rendiment 71%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 9.89 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 3.0 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 2.8 Hz, 1H), 6.38 (br s, 1H).

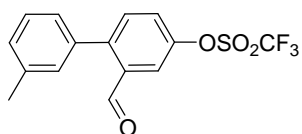
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -63.11 (s, 3F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 192.1 (CH), 156.2 (C), 138.3 (C), 137.3 (C), 134.5 (C), 133.6 (CH), 132.5 (CH), 131.0 (q, ²*J* = 32.5 Hz), 128.9 (CH), 126.6 (q, ³*J* = 3.7 Hz), 124.7 (q, ³*J* = 3.8 Hz), 122.9 (q, ¹*J* = 270.9 Hz), 121.8 (CH), 113.6 (CH).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₄H₉F₃O₂: 266.0554

Trobada: 266.0537

Punt de fusió: 100-102 °C.

Síntesi de 2-formil-3'-metilbifenil-4-il trifluorometanosulfonat (12a)

Mitjançant el procediment general **D**, a partir de bifenil **11a** (524 mg, 2.47 mmol) s'obtenen 734 mg de triflat **12a** com a sòlid blanc després d'esperar durant 3 h i purificar per cromatografia de columna (hexà/AcOEt 10:1). Rendiment 86%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 9.84 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H).

¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -73.19 (s, 3F).

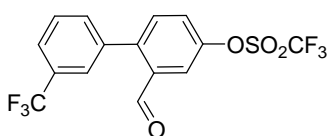
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 190.4 (CH), 148.9 (C), 146.0 (C), 138.6 (C), 135.7 (C), 135.2 (C), 133.0 (CH), 130.7 (CH), 129.6 (CH), 128.6 (CH), 127.1 (CH), 126.1 (CH), 120.0 (CH), 118.7 (q, $^1J = 320.6$ Hz), 21.4 (CH_3).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_4\text{S}$: 344.0330

Trobada: 344.0325

Punt de fusió: 60-62 °C.

Síntesi de 2-formil-3'-trifluorometilbifenil-4-il trifluorometanosulfonat (12b)



Mitjançant el procediment general **D**, a partir de bifenil **11b** (92 mg, 0.35 mmol) s'obtenen 124 mg de triflat **12b** com a oli incolor després d'esperar durant 30 min i purificar per cromatografia de columna (hexà/AcOEt 50:1). Rendiment 90%.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 9.90 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.53-7.61 (m, 3H).

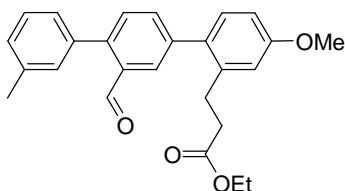
^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): -63.19 (s, 3F). -73.15 (s, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 189.3 (CH), 149.5 (C), 144.0 (C), 136.8 (C), 135.3 (C), 133.3 (CH), 133.1 (CH), 131.5 (q, $^2J = 32.6$ Hz), 129.3 (CH), 126.5 (CH), 126.4 (q, $^3J = 3.6$ Hz), 125.7 (q, $^3J = 3.6$ Hz), 123.7 (q, $^1J = 270.8$ Hz), 120.6 (CH), 118.7 (q, $^1J = 318.9$ Hz).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{F}_6\text{O}_4\text{S}$: 398.0047

Trobada: 398.0039

Síntesi de 3-[2'-formil-4''-metoxi-3-metil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propionat d'etil (13a)



Mitjançant el procediment experimental **E**, a partir de triflat **12a** (32 mg, 0.09 mmol) i boronat **9** (35 mg, 0.10 mmol) s'aïllen 30 mg de **13a** com a oli incolor després d'escalfar a 110 °C durant 30 min i purificar per cromatografia de columna (hexà/AcOEt 20:1). Rendiment 78%.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 9.96 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 1.9$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J = 8.9$ Hz, 3H), 7.10 (d, $J =$

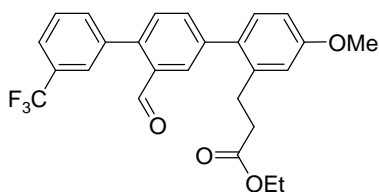
8.3 Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz, 1H), 4.00 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.88 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.41 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 192.6 (CH), 172.7 (C), 159.3 (C), 144.5 (C), 140.8 (C), 139.3 (C), 138.2 (C), 137.4 (C), 134.5 (CH), 133.5 (C), 132.9 (C), 131.4 (CH), 130.9 (CH), 130.7 (CH), 128.9 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 127.3 (CH), 114.6 (CH), 111.7 (CH), 60.4 (CH_2), 55.3 (CH_3), 35.4 (CH_2), 28.4 (CH_2), 21.4 (CH_3), 14.2 (CH_3).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{O}_4$: 402.1831

Trobada: 402.1786

Síntesi de 3-[2'-formil-4"-metoxi-3-trifluorometil-(1,1';4',1'')]terfenil-2"-il]propionat d'etil (13b)



En un matràs de dues boques de 50 mL es dissol triflat **12b** (122 mg, 0.30 mmol), fosfat potàssic (195 mg, 0.92 mmol) i tetrakis(trifluorometil)fosfina de pal·ladi (17 mg, 0.015 mmol) en dioxà anhidre (3 mL). Es desgasifica la mescla mitjançant congelació/buit (3 voltes), trencant el buit amb argó. A continuació s'hi addiciona boronat **9** (123 mg, 0.37 mmol) dissolt en dioxà anhidre (2 mL) i s'escalfa a 100 °C durant 8 h. Passat aquest temps, s'elimina a buit el dissolvent i se suspèn el residu en aigua (5 mL). S'extrau amb CH_2Cl_2 (3x2 mL) i les fases orgàniques es reuneixen, assecant-les amb Na_2SO_4 . Després de filtrar, concentrar i purificar per cromatografia de columna (hexà/AcOEt 20:1) s'aïllen 120 mg de **13b** com a oli incolor. Rendiment 86%.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 10.00 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.60-7.65 (m, 3H), 7.48 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz, 1H), 4.08 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.95 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.49 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

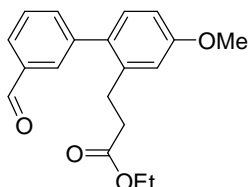
^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): -63.09 (s, 3F).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 191.5 (CH), 172.6 (C), 159.5 (C), 142.4 (C), 141.8 (C), 139.3 (C), 138.5 (C), 134.8 (CH), 133.5 (C), 133.4 (CH), 132.6 (C), 131.3 (CH), 131.1 (q, $^2J = 32.3$ Hz), 130.8 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 126.5 (q, $^3J = 3.7$ Hz), 124.9 (q, $^3J = 3.7$ Hz), 123.9 (q, $^1J = 270.8$ Hz), 114.7 (CH), 111.8 (CH), 60.4 (CH_2), 55.3 (CH_3), 35.3 (CH_2), 28.3 (CH_2), 14.1 (CH_3).

EMAR (EI): Calculada per a $C_{26}H_{23}F_3O_4$: 456.1548

Trobada: 456.1557

Síntesi de 3-(3'-formil-4-metoxibifenil-2-il)propionat d'etil (**14**)



Mitjançant el procediment general **B**, a partir de iodoaril **8** (100 mg, 0.30 mmol) i d'àcid 3-formilfenilborònic (90 mg, 0.60 mmol) s'obtenen 40 mg de bifeníl **14** com a oli incolor després d'escalfar durant 15 h i purificar per cromatografia de columna (hexà/AcOEt 5:1). Rendiment 43%.

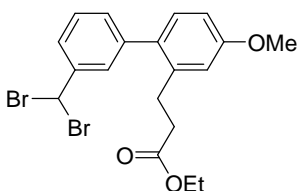
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 10.06 (s, 1H), 7.84-7.88 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz, 1H), 4.05 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.89 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.42 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 192.3 (CH), 172.6 (C), 159.4 (C), 142.2 (C), 139.3 (C), 136.4 (C), 135.4 (CH), 133.0 (C), 131.2 (CH), 130.6 (CH), 128.9 (CH), 128.1 (CH), 114.6 (CH), 111.7 (CH), 60.4 (CH_2), 55.3 (CH_3), 35.2 (CH_2), 28.4 (CH_2), 14.1 (CH_3).

EMAR (EI): Calculada per a $C_{19}H_{20}O_4$: 312.1362

Trobada: 312.1298

Síntesi de 3-(3'-dibromometil-4-metoxibifenil-2-il)propionat d'etil (**15**)



En un matràs de dues boques de 25 mL es dissol bifeníl **14** (121 mg, 0.39 mmol) en diclorometà anhidre (6 mL) sota atmosfera de nitrogen. A continuació es refreda la mescla a -78 °C, s'hi addiciona tribromur de bor (194 mg, 0.77 mmol) i es deixa reaccionar a T ambient durant 2.5 h. S'atura la reacció afegint aigua (5 mL), se separen les fases i s'extrau l'aquosa amb AcOEt. Es reuneixen les fases orgàniques i s'assequen amb Na_2SO_4 . Després de filtrar, concentrar i purificar per cromatografia de columna (hexà/AcOEt 20:1) s'aïllen 23 mg de bifeníl **15** com a oli incolor. Rendiment 13%.

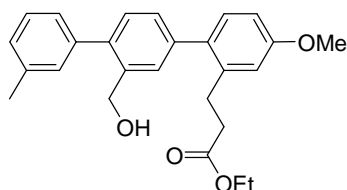
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.49-7.54 (m, 2H), 7.40 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.06 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.90 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.45 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 172.7 (C), 159.1 (C), 141.8 (C), 139.4 (C), 136.4 (C), 133.3 (C), 131.2 (CH), 130.8 (CH), 128.5 (CH), 127.7 (CH), 124.7 (CH), 114.6 (CH), 111.7 (CH), 60.4 (CH_2), 55.3 (CH_3), 40.9 (CH), 35.4 (CH_2), 28.5 (CH_2), 14.2 (CH_3).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{O}_3$: 453.9779

Trobada: 453.9793

Síntesi de 3-[2'-hidroximetil-4''-metoxi-3-metil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propionat d'etil (16a)



Mitjançant el procediment general **F**, a partir de terfenil **13a** (115 mg, 0.28 mmol) s'obtenen 116 mg de terfenil **16a** com a oli incolor. Rendiment 99%.

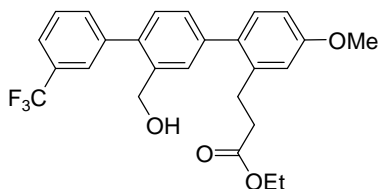
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.42 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.10-7.21 (m, 5H), 6.79 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 4.02 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.90 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.45 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 173.1 (C), 159.0 (C), 140.4 (C), 140.3 (C), 139.7 (C), 139.4 (C), 137.9 (C), 134.0 (C), 131.3 (CH), 130.0 (CH), 129.9 (CH), 129.2 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 126.2 (CH), 114.6 (CH), 111.6 (CH), 63.3 (CH_2), 60.5 (CH_2), 55.3 (CH_3), 35.6 (CH_2), 28.7 (CH_2), 21.5 (CH_3), 14.2 (CH_3).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_4$: 404.1987

Trobada: 404.1992

Síntesi de 3-[2'-hidroximetil-4''-metoxi-3-trifluorometil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propionat d'etil (16b)



Mitjançant el procediment experimental **F**, a partir de terfenil **13b** (110 mg, 0.24 mmol) s'obtenen 85 mg de terfenil **16b** com a oli incolor. Rendiment 77%.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.73 (s, 1H), 7.65 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.08 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.97 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.52 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

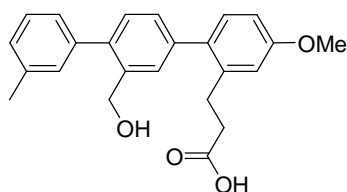
^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): -63.02 (s, 3F).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 173.1 (C), 159.1 (C), 141.2 (C), 141.1 (C), 139.3 (C), 138.2 (C), 137.9 (C), 133.8 (C), 132.6 (CH), 131.2 (CH), 130.6 (q, $^2J = 32.0$ Hz), 129.9 (CH), 129.7 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 126.0 (q, $^3J = 3.7$ Hz), 124.1 (q, $^1J = 270.7$ Hz), 124.0 (q, $^3J = 3.7$ Hz), 114.6 (CH), 111.7 (CH), 62.9 (CH_2), 60.5 (CH_2), 55.2 (CH_3), 35.5 (CH_2), 28.6 (CH_2), 14.1 (CH_3).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{O}_4$: 458.1705

Trobada: 458.1685

Síntesi d'àcid 3-[2'-hidroximetil-4''-metoxi-3-metil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propioníc (17a)



Mitjançant el procediment general **G**, a partir de terfenil **16a** (20 mg, 0.05 mmol) s'obtenen 16 mg de terfenil **17a** com a oli incolor després de deixar reaccionar tota una nit. Rendiment 86%.

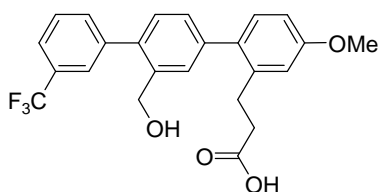
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.39 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.14-7.28 (m, 5H), 7.12 (t, $J = 3.1$ Hz, 2H), 6.72-6.80 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.89 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.47 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 177.5 (C), 159.0 (C), 140.3 (C), 140.3 (C), 139.8 (C), 139.0 (C), 137.9 (C), 137.7 (C), 134.1 (C), 131.3 (CH), 129.9 (CH), 129.3 (CH), 128.5 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 126.2 (CH), 114.6 (CH), 111.7 (CH), 63.1 (CH_2), 55.3 (CH_3), 35.2 (CH_2), 28.4 (CH_2), 21.5 (CH_3).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_4$: 376.1674

Trobada: 376.1657

Síntesi d'àcid 3-[2'-hidroximetil-4''-metoxi-3-trifluorometil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propioníc (17b)



Mitjançant el procediment experimental **G**, a partir de terfenil **16b** (18 mg, 0.04 mmol) s'obtenen 15 mg de terfenil **17b** com a oli incolor després de deixar reaccionar 4 h. Rendiment 89%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.63 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J*₁ = 8.0 Hz, *J*₂ = 2.6 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.89 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.47 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H).

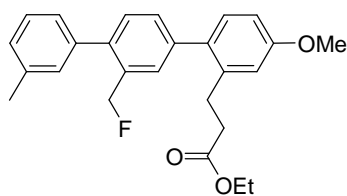
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -63.05 (s, 3F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 177.5 (C), 159.2 (C), 141.3 (C), 141.2 (C), 139.0 (C), 138.3 (C), 137.7 (C), 133.8 (C), 132.6 (CH), 131.3 (CH), 130.7 (q, ²*J* = 32.1 Hz), 130.0 (CH), 129.8 (CH), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 126.0 (q, ³*J* = 3.8 Hz), 124.1 (q, ¹*J* = 270.6 Hz), 124.0 (q, ³*J* = 3.8 Hz), 114.7 (CH), 111.8 (CH), 62.9 (CH₂), 55.3 (CH₃), 35.2 (CH₂), 28.4 (CH₂).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₄H₂₁F₃O₄: 430.1392

Trobada: 430.1314

Síntesi de 3-[2'-fluorometil-4"-metoxi-3-metil-(1,1';4',1'')terfenil-2"-il]propionat d'etil (**18a**)



En un matràs de dues boques de 25 mL es dissol terfenil **16a** (130 mg, 0.32 mmol) en diclorometà anhidre (10 mL) sota atmosfera de nitrogen. A continuació s'hi addiciona dissolució al 50% en toluè (p/v) de DEOXOFLUOR™ (240 mg, 0.54 mmol) i etanol sec (3 mg, 0.06 mmol) i es deixa reaccionar a T

ambient durant 18 h. La reacció s'atura hidrolitzant amb dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ i se separen les fases. S'extrau l'aquosa amb AcOEt, es reuneixen les fases orgàniques i s'assequen amb Na₂SO₄. Després de filtrar i concentrar, el cru es purifica per columna (hexà/AcOEt 20:1) i s'aïllen 56 mg de **18a** com a oli incolor. Rendiment 43%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.40 (s, 1H), 7.23-7.31 (m, 3H), 7.15 (s, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 2.6 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 48.0 Hz, 2H), 4.00 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.89 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.41 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.13 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

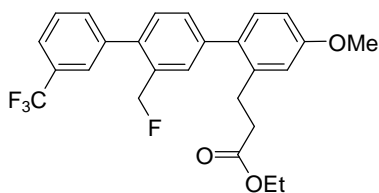
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -201.04 (t, *J* = 48.0 Hz, 1F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 172.8 (C), 159.1 (C), 140.6 (d, ³*J* = 4.5 Hz), 140.5 (C), 139.7 (C), 139.4 (C), 137.9 (C), 133.7 (C), 133.2 (d, ²*J* = 15.9 Hz), 131.3 (CH), 130.5 (CH), 130.4 (CH), 130.0 (CH), 129.9 (CH), 129.8 (CH), 128.1 (d, ³*J* = 3.4 Hz), 126.3 (CH), 114.5 (CH), 111.6 (CH), 82.8 (d, ¹*J* = 164.1), 60.4 (CH₂), 55.3 (CH₃), 35.4 (CH₂), 28.5 (CH₂), 21.5 (CH₃), 14.1 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₆H₂₇FO₃: 406.1944

Trobada: 406.1921

Síntesi de 3-[2'-fluorometil-4''-metoxi-3-trifluorometil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propionat d'etil (18b)



En un matràs de dues boques de 25 mL es dissol terfenil **16b** (66 mg, 0.14 mmol) en diclorometà anhidre (5 mL) sota atmosfera de nitrogen. A continuació s'hi addiciona dissolució al 50% en toluè (p/v) de DEOXOFLUOR™ (108 mg, 0.24 mmol) i etanol sec (1 mg, 0.02 mmol) i es deixa reaccionar a T ambient durant 3 h. La reacció s'atura hidrolitzant amb dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ i se separen les fases. S'extrau l'aquosa amb CH₂Cl₂, es reuneixen les fases orgàniques i s'assequen amb Na₂SO₄. Després de filtrar i concentrar, el cru es purifica per columna (hexà/AcOEt 20:1) i se separen 34 mg de **18b** com a oli incolor. Rendiment 51%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.62 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 2.6 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 48.0 Hz, 2H), 4.01 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.89 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.42 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

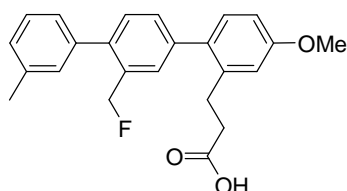
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -63.12 (s, 3H), -199.34 (t, *J* = 48.0 Hz, 1F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 172.7 (C), 159.3 (C), 141.5 (C), 140.6 (C), 139.4 (C), 139.2 (d, ³*J* = 4.1 Hz), 133.4 (C), 133.2 (d, ²*J* = 15.8 Hz), 131.3 (CH), 131.2 (CH), 131.1 (CH), 130.7 (q, ²*J* = 32.1 Hz), 130.3 (d, ³*J* = 3.5 Hz), 130.0 (CH), 128.8 (CH), 126.1 (q, ³*J* = 3.8 Hz), 124.3 (q, ³*J* = 3.8 Hz), 124.1 (q, ¹*J* = 270.7 Hz), 114.6 (CH), 111.7 (CH), 82.6 (d, ¹*J* = 164.9 Hz), 60.4 (CH₂), 55.3 (CH₃), 35.4 (CH₂), 28.5 (CH₂), 14.1 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₆H₂₄F₄O₃: 460.1662

Trobada: 460.1690

Síntesi d'àcid 3-[2'-fluorometil-4''-metoxi-3-metil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propionàtic (19a)



Mitjançant el procediment general **G**, a partir de terfenil **18a** (14 mg, 0.03 mmol) s'obtenen 24 mg de terfenil **19a** com a oli incolor després de deixar reaccionar tota una nit. Rendiment 99%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.47 (s, 1H), 7.30-7.39 (m, 3H), 7.18-7.25 (m, 4H), 6.79 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J*₁ = 8.2 Hz, *J*₂ = 2.6 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 48.0 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.90 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.46 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H).

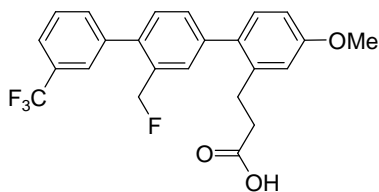
^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): -201.25 (t, $J = 47.9$ Hz, 1F).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 178.1 (C), 159.2 (C), 140.7 (d, $^3J = 4.4$ Hz), 140.5 (C), 139.7 (C), 139.0 (C), 138.0 (C), 133.8 (C), 133.3 (d, $^2J = 15.9$ Hz), 131.4 (CH), 130.5 (CH), 130.4 (CH), 130.0 (CH), 129.9 (CH), 129.8 (CH), 128.2 (d, $^3J = 4.9$ Hz), 126.4 (CH), 114.6 (CH), 111.8 (CH), 82.8 (d, $^1J = 164.3$ Hz), 55.3 (CH_3), 35.0 (CH_2), 28.3 (CH_2), 21.5 (CH_3).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{FO}_3$: 378.1631

Trobada: 378.1637

Síntesi d'àcid 3-[2'-fluorometil-4"-metoxi-3-trifluorometil-(1,1';4',1'')]terfenil-2"-il]propioníc (19b)



Mitjançant el procediment general **G**, a partir de terfenil **18b** (34 mg, 0.07 mmol) s'obtenen 35 mg de **19b** com a oli incolor després de deixar reaccionar tota una nit. Rendiment 99%.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.71 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 2.5$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 47.9$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.97 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.55 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H).

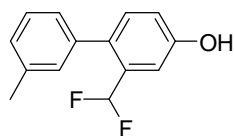
^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): -63.09 (s, 3F), -199.50 (t, $J = 47.9$ Hz, 1F).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 178.2 (C), 159.3 (C), 141.4 (C), 140.6 (C), 139.3 (d, $^3J = 4.2$ Hz), 139.0 (C), 133.4 (C), 133.2 (d, $^2J = 15.8$ Hz), 131.4 (CH), 131.1 (CH), 131.0 (CH), 130.8 (q, $^2J = 32.1$ Hz), 130.2 (d, $^3J = 3.3$ Hz), 130.0 (CH), 128.8 (CH), 126.1 (q, $^3J = 3.8$ Hz), 124.3 (q, $^3J = 3.8$ Hz), 124.1 (q, $^1J = 270.8$ Hz), 114.7 (CH), 111.8 (CH), 82.6 (d, $^1J = 165.1$ Hz), 55.3 (CH_3), 35.0 (CH_2), 28.2 (CH_2).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{O}_3$: 432.1349

Trobada: 432.1337

Síntesi de 2-difluorometil-3'-metilbifenil-4-ol (20a)



Mitjançant el procediment general **H**, a partir de bifenil **11a** (264 mg, 1.24 mmol) s'aïllen 197 mg de **20a** com a oli groguenc després de purificar per columna (hexà/AcOEt 10:1). Rendiment 68%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 8.1 Hz, 3H), 7.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (dt, *J*₁ = 8.1 Hz, *J*₂ = 1.4 Hz, 1H), 6.42 (t, *J* = 54.9 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H).

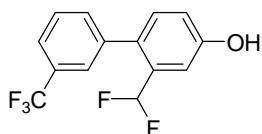
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -108.38 (d, *J* = 54.7 Hz, 2F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 155.1 (C), 138.3 (C), 138.1 (C), 134.3 (t, ³*J* = 6.7 Hz), 133.0 (t, ²*J* = 21.8 Hz), 131.7 (CH), 130.3 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 126.6 (CH), 117.6 (t, ⁴*J* = 1.9 Hz), 112.9 (t, ¹*J* = 234.9 Hz), 111.0 (t, ³*J* = 5.3 Hz), 21.4 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₄H₁₂F₂O: 234.0856

Trobada: 234.0844

Síntesi de 2-difluorometil-3'-trifluorometil-bifenil-4-ol (**20b**)



Mitjançant el procediment general **H**, a partir de bifenil **11b** (125 mg, 0.47 mmol) s'aïllen 71 mg de **20b** com a oli incolor després de purificar per cromatografia de columna (hexà/AcOEt 10:1). Rendiment 52%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.59 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.96 (dt, *J*₁ = 8.4 Hz, *J*₂ = 1.3 Hz, 1H), 6.36 (t, *J* = 54.8 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H).

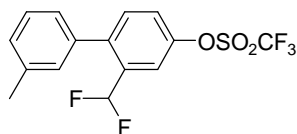
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -63.19 (s, 3F), -108.56 (d, *J* = 54.8 Hz, 2F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 155.7 (C), 139.2 (C), 133.2 (t, ²*J* = 21.9 Hz), 132.9 (CH), 132.4 (t, ³*J* = 6.4 Hz), 131.9 (CH), 131.0 (q, ²*J* = 32.2 Hz), 128.9 (CH), 126.2 (q, ³*J* = 3.8 Hz), 124.5 (q, ³*J* = 3.7 Hz), 124.0 (q, ¹*J* = 270.7 Hz), 118.0 (CH), 112.6 (t, ¹*J* = 235.7 Hz), 112.4 (t, ³*J* = 5.7 Hz).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₄H₉F₅O: 288.0574

Trobada: 288.0548

Síntesi de 2-difluorometil-3'-metilbifenil-4-il trifluorometanosulfonat (**21a**)



Mitjançant el procediment general **D**, a partir de bifenil **20a** (197 mg, 0.84 mmol) s'obtenen 244 mg de triflat **21a** com a oli incolor després de deixar reaccionar durant 10 min. No cal purificar-lo per columna. Rendiment 79%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.59 (br s, 1H), 7.36 (br s, 2H), 7.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.43 (t, *J* = 51.2 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H).

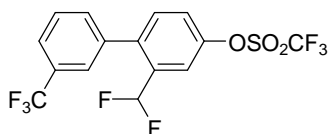
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -73.22 (s, 3F), -108.83 (d, *J* = 51.2 Hz, 2F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 155.1 (C), 138.3 (C), 138.1 (C), 134.3 (t, ³*J* = 6.6 Hz), 133.0 (t, ²*J* = 21.8 Hz), 131.7 (CH), 130.3 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 126.7 (CH), 118.7 (q, ¹*J* = 318.9 Hz), 117.8 (t, ⁴*J* = 1.9 Hz), 112.9 (t, ¹*J* = 234.9 Hz), 112.0 (t, ³*J* = 5.3 Hz), 21.4 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₅H₁₁F₅O₃S: 366.0349

Trobada: 366.0315

Síntesi de 2-difluorometil-3'-trifluorometilbifenil-4-il trifluorometanosulfonat (21b)



Mitjançant el procediment general **D**, a partir de bifenil **20b** (70 mg, 0.24 mmol) s'obtenen 79 mg de triflat **21b** com a oli incolor després de deixar reaccionar durant 10 min. No cal purificar-lo per columna. Rendiment 77%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 9.3 Hz, 2H), 6.36 (t, *J* = 54.3 Hz, 1H).

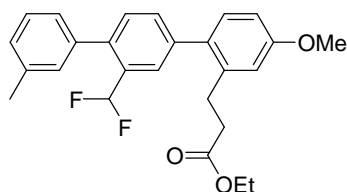
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -63.29 (s, 3F), -73.18 (s, 3F), -109.22 (d, *J* = 54.1 Hz, 2F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 149.3 (C), 140.0 (t, ³*J* = 6.1 Hz), 137.6 (C), 134.3 (t, ²*J* = 22.6 Hz), 132.6 (t, ⁴*J* = 1.2 Hz), 132.5 (CH), 131.4 (q, ²*J* = 32.5 Hz), 129.3 (CH), 126.1 (CH), 126.0 (q, ³*J* = 3.8 Hz), 125.5 (q, ³*J* = 3.7 Hz), 123.7 (q, ¹*J* = 270.7 Hz), 119.2 (t, ³*J* = 6.0 Hz), 118.8 (q, ¹*J* = 318.8 Hz), 111.6 (t, ¹*J* = 237.4 Hz).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₅H₈F₈O₃S: 420.0066

Trobada: 420.0030

Síntesi de 3-[2'-difluorometil-4''-metoxi-3-metil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propionat d'etil (22a)



Mitjançant el procediment general **E**, a partir de triflat **21a** (164 mg, 0.45 mmol) i boronat **9** (164 mg, 0.49 mmol) s'obtenen 125 mg de producte final després de purificar-lo per columna

cromatogràfica (hexà/AcOEt 20:1). No obstant això, la presència d'impureses obliga a tornar a purificar-lo mitjançant placa preparativa (hexà/CH₂Cl₂/AcOEt 2:1:0.1). Finalment s'aïllen 86 mg de **22a** com a oli incolor. Rendiment 45%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.62 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.7 Hz, 3H), 7.12 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 2.6 Hz, 1H), 6.52 (t, *J* = 54.9 Hz, 1H), 4.01 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.89 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.43 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.13 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

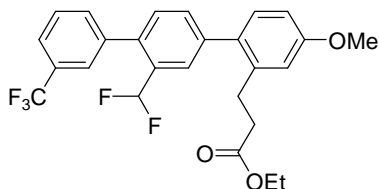
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -107.87 (d, *J* = 55.0 Hz, 2F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 172.7 (C), 159.3 (C), 140.8 (C), 139.9 (t, ³*J* = 6.6 Hz), 139.4 (C), 138.3 (C), 138.1 (C), 133.3 (C), 131.5 (t, ²*J* = 21.5 Hz), 131.3 (CH), 130.2 (CH), 130.1 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 126.6 (CH), 126.4 (t, ³*J* = 5.0 Hz), 114.6 (CH), 113.1 (t, ¹*J* = 234.6 Hz), 111.7 (CH), 60.4 (CH₂), 55.3 (CH₃), 35.4 (CH₂), 28.4 (CH₂), 21.4 (CH₃), 14.1 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₆H₂₆F₂O₃: 424.1850

Trobada: 424.1820

Síntesi de 3-[2'-difluorometil-4"-metoxi-3-trifluorometil-(1,1';4',1'')terfenil-2"-il]propionat d'etil (**22b**)



Mitjançant el procediment experimental **E**, a partir de triflat **21b** (78 mg, 0.18 mmol) i boronat **9** (75 mg, 0.22 mmol) s'obtenen 43 mg de producte final després d'escalfar a 180 °C durant 10 min i purificar per columna cromatogràfica (hexà/AcOEt 20:1). No obstant això, la presència

d'impureses obliga a tornar a purificar-lo mitjançant placa preparativa (hexà/AcOEt 10:1). Finalment s'aïllen 20 mg de **22b** com a oli incolor. Rendiment 23%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.64 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 7.54 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J*₁ = 8.1 Hz, *J*₂ = 2.6 Hz, 1H), 6.44 (t, *J* = 54.8 Hz, 1H), 4.01 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.88 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -63.16 (s, 3F), -108.04 (d, *J* = 54.7 Hz, 2F).

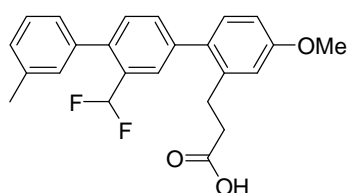
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 172.7 (C), 159.4 (C), 141.8 (C), 139.4 (C), 139.3 (C), 138.1 (t, ³*J* = 6.3 Hz), 133.0 (C), 132.8 (CH), 131.7 (CH), 131.6 (t, ²*J* = 21.8 Hz), 131.3 (CH), 131.0 (q, ²*J* =

32.2 Hz), 130.2 (CH), 128.9 (CH), 126.8 (t, $^3J = 5.4$ Hz), 126.2 (q, $^3J = 3.8$ Hz), 124.7 (q, $^3J = 3.8$ Hz), 124.1 (q, $^1J = 270.8$ Hz), 114.7 (CH), 112.9 (t, $^1J = 235.6$ Hz), 111.8 (CH), 60.5 (CH₂), 55.3 (CH₃), 35.4 (CH₂), 28.4 (CH₂), 14.1 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₆H₂₃F₅O₃: 478.1567

Trobada: 478.1513

Síntesi d'àcid 3-[2'-difluorometil-4''-metoxi-3-metil-(1,1';4',1'')]terfenil-2''-il]propioníc (23a)



Mitjançant el procediment general **G**, a partir de terfenil **22a** (30 mg, 0.08 mmol) s'aïllen 30 mg de terfenil **23a** com a oli incolor després de deixar reaccionar tota una nit. Rendiment 92%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.64 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 6.54 (t, $J = 54.9$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.91 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.49 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H).

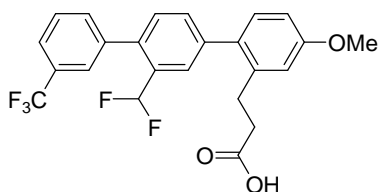
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -107.88 (d, $J = 55.9$ Hz, 2F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 178.7 (C), 159.3 (C), 140.7 (C), 140.0 (t, $^3J = 6.3$ Hz), 139.0 (C), 138.3 (C), 138.1 (C), 133.4 (C), 131.6 (t, $^2J = 20.4$ Hz), 131.4 (CH), 131.3 (2xCH), 130.2 (CH), 130.1 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 126.6 (CH), 126.4 (t, $^3J = 4.8$ Hz), 114.6 (CH), 113.1 (t, $^1J = 234.7$ Hz), 111.8 (CH), 55.3 (CH₃), 35.0 (CH₂), 28.1 (CH₂), 21.4 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₄H₂₂F₂O₃: 396.1537

Trobada: 396.1527

Síntesi d'àcid 3-[2'-difluorometil-4''-metoxi-3-trifluorometil-(1,1';4',1'')]terfenil-2''-il]propioníc (23b)



Mitjançant el procediment general **G**, a partir de terfenil **43b** (18 mg, 0.04 mmol) s'obtenen 17 mg de producte final després de deixar reaccionar tota una nit. No obstant això, la presència d'impureses obliga a tornar a purificar-lo mitjançant placa preparativa (hexà/AcOEt 10:1). Finalment, s'aïllen 12 mg de terfenil **46b** com a oli incolor. Rendiment 71%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.60 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H), 7.49 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.79-6.71 (m, 2H), 6.40 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.83 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H).

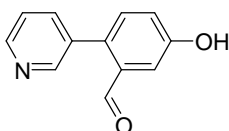
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -63.15 (s, 3F), -108.02 (d, $J = 54.7$ Hz, 2F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 159.4 (C), 141.7 (C), 139.3 (C), 138.1 (t, $^3J = 6.0$ Hz), 133.0 (C), 132.8 (CH), 131.7 (CH), 131.7 (t, $^2J = 19.5$ Hz), 131.3 (CH), 131.0 (q, $^2J = 32.4$ Hz), 130.2 (CH), 128.9 (CH), 126.8 (t, $^3J = 5.4$ Hz), 126.2 (q, $^3J = 3.4$ Hz), 124.7 (q, $^3J = 3.9$ Hz), 124.0 (q, $^1J = 270.8$ Hz), 114.7 (CH), 112.9 (t, $^1J = 235.6$ Hz), 111.7 (CH), 55.3 (CH₃), 29.7 (CH₂), 28.3 (CH₂).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₄H₁₉F₅O₃: 450.1254

Trobada: 450.1260

Síntesi de 5-hidroxi-2-(piridin-3-il)benzaldehyd (24)



Mitjançant el procediment general **C**, a partir de bromoaril **6** (300 mg, 1.50 mmol) i boronat **47** (314 mg, 1.64 mmol) s'aïllen 161 mg de bifenil **51** com a sòlid blanc després de deixar reaccionar durant 20 min i purificar per columna cromatogràfica (AcOEt/CH₂Cl₂ 1:4). Rendiment

54%.

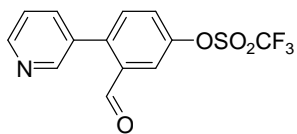
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 10.16 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.61 (dd, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.83 (dt, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J_1 = 7.2$ Hz, $J_2 = 4.8$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆): 191.2 (CH), 157.5 (C), 149.8 (CH), 148.3 (CH), 137.2 (CH), 134.3 (C), 133.3 (C), 132.6 (CH), 132.3 (C), 123.2 (CH), 121.4 (CH), 113.6 (CH).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₂H₉NO₂: 199.0633

Trobada: 199.0607

Punt de fusió: 182-184 °C.

Síntesi de 3-formil-4-(piridin-3-il)fenil trifluorometanosulfonat (25)

En un matràs de 25 mL se suspèn bifenil **24** (161 mg, 0.81 mmol) en CH_2Cl_2 (1.5 mL) sota atmosfera de nitrogen. A continuació s'hi addiciona piridina (191 mg, 2.42 mmol) i anhídrid triflic (273 mg, 0.97 mmol) a T ambient i es deixa reaccionar durant 1 hora. Passat aquest temps, s'hi afegeix aigua (2 mL) i s'extrau amb CH_2Cl_2 . Es reuneixen les fases orgàniques i s'assequen amb Na_2SO_4 . Després de filtrar, concentrar i purificar per columna cromatogràfica ($\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:5) s'aïllen 115 mg de **52** com a oli groc. Rendiment 43%.

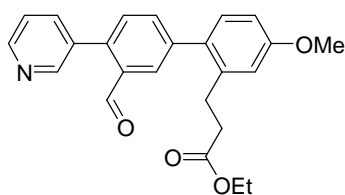
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 9.93 (s, 1H), 8.75 (dt, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 0.9$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.73 (dt, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 2.7$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 4.8$ Hz, 1H).

^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): -73.13 (s, 3F).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 189.0 (CH), 150.1 (CH), 150.0 (CH), 149.6 (C), 141.7 (C), 137.1 (CH), 135.4 (C), 133.2 (CH), 131.8 (C), 126.6 (CH), 123.4 (CH), 120.8 (CH), 118.7 (q, $^1J = 318.9$ Hz).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$: 332.0204 (M+1)

Trobada: 332.0124

Síntesi de 3-[3'-formil-4-metoxi-4'-(piridin-3-il)bifenil-2-il]propionat d'etil (26)

Mitjançant el procediment general **E**, a partir de triflat **25** (140 mg, 0.42 mmol) i boronat **9** (155 mg, 0.46 mmol) s'aïllen 102 mg de terfenil **26** com a oli groguenc després de deixar reaccionar durant 90 min i purificar per columna ($\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:10). Rendiment 62%.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 10.03 (s, 1H), 8.72 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 7.98 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.77 (dt, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 4.8$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz, 1H), 4.07 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.94 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.49 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

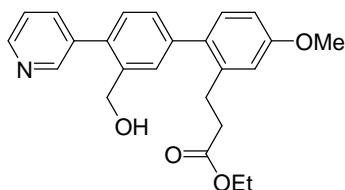
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 191.2 (CH), 172.6 (C), 159.5 (C), 150.2 (CH), 149.4 (CH), 142.0 (C), 140.1 (C), 139.3 (C), 137.2 (CH), 134.8 (CH), 133.7 (C), 132.6 (C), 131.3 (CH), 131.0 (CH),

129.3 (CH), 123.2 (C), 114.7 (CH), 111.8 (CH), 60.4 (CH₂), 55.3 (CH₃), 35.3 (CH₂), 28.4 (CH₂), 14.1 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₄H₂₃NO₄: 389.1627

Trobada: 389.1580

Síntesi de 3-[3'-hidroximetil-4-metoxi-4'-(piridin-3-il)bifenil-2-il]propionat d'etil (27)



Mitjançant el procediment general **F**, a partir de terfenil **26** (102 mg, 0.26 mmol) s'obtenen 74 mg de terfenil **27** com a oli incolor després de purificar per columna cromatogràfica (AcOEt/CH₂Cl₂ 1:1). Rendiment 72%.

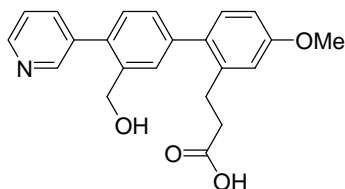
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.56 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.48 (dd, *J*₁ = 4.8 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.75 (dt, *J*₁ = 7.8 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.47 (br s, 1H), 7.28 (dd, *J*₁ = 7.5 Hz, *J*₂ = 4.2 Hz, 1H), 7.22 (br s, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J*₁ = 8.1 Hz, *J*₂ = 2.7 Hz, 1H), 4.54 (br s, 2H), 3.99 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.88 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 173.0 (C), 159.0 (C), 149.6 (CH), 148.2 (CH), 141.4 (C), 139.3 (C), 138.4 (C), 136.8 (CH), 136.2 (C), 135.8 (C), 133.7 (C), 131.2 (CH), 130.0 (CH), 129.9 (CH), 128.7 (CH), 123.1 (CH), 114.6 (CH), 111.6 (CH), 62.6 (CH₂), 60.5 (CH₂), 55.2 (CH₃), 35.5 (CH₂), 28.5 (CH₂), 14.1 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₄H₂₅NO₄: 391.1784

Trobada: 391.1768

Síntesi d'àcid 3-[3'-hidroximetil-4-metoxi-4'-(piridin-3-il)bifenil-2-il]propioníc (28)



Mitjançant el procediment general **G**, a partir de terfenil **27** (31 mg, 0.08 mmol) s'obtenen 22 mg de terfenil **28** com a sòlid marró després d'escalfar a 45 °C durant 8 h i purificar per placa preparativa (AcOEt/CH₂Cl₂ 1:1, 5% d'àcid acètic). Rendiment 76%.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 8.66 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.59 (dd, *J*₁ = 4.8 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.91 (dt, *J*₁ = 7.8 Hz, *J*₂ = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.48 (dd, *J*₁ = 7.8 Hz, *J*₂ = 4.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J*₁ = 7.8 Hz, *J*₂ = 1.5 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (d,

$J = 2.7$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.7$ Hz, 1H), 4.44 (br s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.82 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.43 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H).

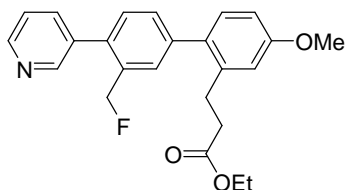
^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6): 173.7 (C), 158.6 (C), 149.3 (CH), 148.1 (CH), 140.6 (C), 139.6 (C), 139.4 (C), 136.4 (CH), 135.6 (C), 134.9 (C), 133.4 (C), 130.8 (CH), 129.4 (CH), 129.2 (CH), 127.8 (CH), 123.1 (CH), 114.3 (CH), 111.4 (CH), 60.7 (CH₂), 55.0 (CH₃), 34.7 (CH₂), 27.8 (CH₂).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₂H₂₁NO₄: 363.1471

Trobada: 363.1420

Punt de fusió: 174-176 °C.

Síntesi de 3-[3'-fluorometil-4-metoxi-4'-(piridin-3-il)bifenil-2-il]propionat d'etil (29)



Mitjançant el procediment general **H**, a partir de terfenil **27** (86 mg, 0.22 mmol) s'aïllen 40 mg de terfenil **29** com a oli incolor després de purificar per columna cromatogràfica (AcOEt/CH₂Cl₂ 1:5). Rendiment 46%.

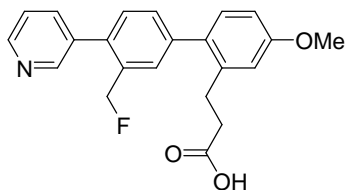
^1H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.69 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.66 (dd, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 7.80 (dt, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35-7.43 (m, 3H), 7.18 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.7$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 48.0$ Hz, 2H), 4.08 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.96 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.49 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{19}F RMN (282 MHz, CDCl₃): -198.37 (t, $J = 48.8$ Hz, 1F).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl₃): 172.7 (C), 159.2 (C), 149.8 (CH), 148.8 (CH), 141.6 (C), 139.3 (C), 137.0 (d, $^3J = 3.8$ Hz), 136.7 (C), 136.6 (CH), 135.4 (C), 133.3 (d, $^2J = 15.8$ Hz), 131.4 (CH), 131.3 (CH), 130.4 (d, $^3J = 3.5$ Hz), 130.1 (CH), 123.1 (CH), 114.5 (CH), 111.7 (CH), 85.1 (d, $^1J = 164.9$ Hz), 60.4 (CH₂), 55.3 (CH₃), 35.4 (CH₂), 28.4 (CH₂), 14.1 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₄H₂₄FNO₃: 393.1740

Trobada: 393.1713

Síntesi d'àcid 3-[3'-fluorometil-4-metoxi-4'-(piridin-3-il)bifenil-2-il]propioníc (30)

Mitjançant el procediment general **G**, a partir de terfenil **29** (40 mg, 0.10 mmol) s'aïllen 33 mg de terfenil **30** com a sòlid groguenc després d'escalfar a 45 °C durant 8 h i purificar per placa preparativa (AcOEt/CH₂Cl₂ 1:1, 5% d'àcid acètic). Rendiment 89%.

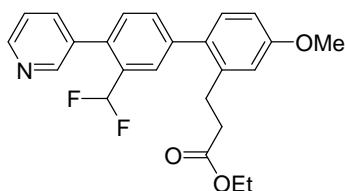
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.72 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.33-7.47 (m, 3H), 7.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J*₁ = 7.8 Hz, *J*₂ = 2.4 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 48.3 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.96 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.55 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H).

¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -197.91 (t, *J* = 48.1 Hz, 1F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 159.3 (C), 148.8 (CH), 147.6 (CH), 141.9 (C), 139.6 (C), 137.7 (CH), 136.6 (C), 136.0 (C), 133.3 (d, ²*J* = 17.6 Hz), 133.2 (C), 131.5 (d, ³*J* = 5.7 Hz), 131.2 (CH), 130.5 (CH), 130.2 (CH), 123.5 (CH), 114.6 (CH), 111.5 (CH), 82.5 (d, ¹*J* = 164.5 Hz), 55.2 (CH₃), 35.8 (CH₂), 28.6 (CH₂).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₂H₂₀FNO₃: 365.1427

Trobada: 365.1400

Síntesi 3-[3'-difluorometil-4-metoxi-4'-(piridin-3-il)bifenil-2-il]propionat d'etil (31)

Mitjançant el procediment general **H**, a partir de terfenil **26** (55 mg, 0.14 mmol) s'obtenen 25 mg de terfenil **31** com a oli groguenc després de purificar per columna cromatogràfica (AcOEt/CH₂Cl₂ 1:10). Rendiment 43%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.69 (dd, *J*₁ = 4.7 Hz, *J*₂ = 1.7 Hz, 2H), 7.76 (dt, *J*₁ = 7.8 Hz, *J*₂ = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J*₁ = 8.0 Hz, *J*₂ = 5.6 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 2.6 Hz, 1H), 6.53 (t, *J* = 54.9 Hz, 1H), 4.08 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.96 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.50 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

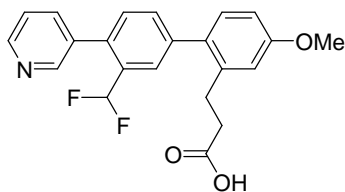
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -107.88 (d, *J* = 56.1 Hz, 2F).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 172.6 (C), 159.4 (C), 149.9 (CH), 149.2 (CH), 141.9 (C), 139.3 (C), 136.8 (CH), 135.8 (t, $^3J = 5.8$ Hz), 134.3 (C), 132.9 (C), 131.9 (t, $^2J = 21.9$ Hz), 131.8 (CH), 131.3 (CH), 130.4 (CH), 126.9 (t, $^3J = 5.4$ Hz), 123.1 (CH), 114.6 (CH), 112.9 (t, $^1J = 235.8$ Hz), 111.8 (CH), 60.4 (CH_2), 55.3 (CH_3), 35.4 (CH_2), 28.4 (CH_2), 14.1 (CH_3).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{NO}_3$: 411.1646

Trobada: 411.1658

Síntesi d'àcid 3-[3'-difluorometil-4-metoxi-4'-(piridin-3-il)bifenil-2-il]propioníc (32)



Mitjançant el procediment general **G**, a partir de terfenil **31** (25 mg, 0.06 mmol) s'aïllen 20 mg de terfenil **32** com a sòlid blanc després d'escalfar a 45 °C durant 8 h i purificar per placa preparativa ($\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:1, 5% d'àcid acètic). Rendiment 86%.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 8.71 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 5.0$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 6.49 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.94 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H).

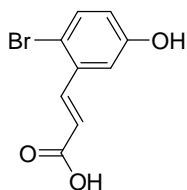
^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): -107.94 (d, $J = 54.7$ Hz, 2F).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 176.6 (C), 159.4 (C), 148.9 (CH), 147.9 (CH), 142.1 (C), 139.5 (C), 137.8 (CH), 135.3 (t, $^3J = 5.6$ Hz), 134.9 (C), 132.9 (C), 131.9 (t, $^2J = 21.7$ Hz), 131.2 (CH), 130.5 (CH), 127.0 (t, $^3J = 5.2$ Hz), 123.5 (CH), 114.6 (CH), 113.0 (t, $^1J = 236.1$ Hz), 111.7 (CH), 55.3 (CH_3), 35.5 (CH_2), 28.5 (CH_2).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_3$: 383.1333

Trobada: 383.1313

Síntesi d'àcid (*E*)-3-(2-bromo-5-hidroxifenil)acrílic (33)



En un matràs de 25 mL es dissol bromoaril **6** (410 mg, 2.04 mmol) en piridina (1.5 mL). Seguidament s'hi afegeix àcid malònic (212 mg, 2.04 mmol) i unes gotes de piperidina com a catalitzador. La mescla s'escalfa a 100 °C durant 6 h, passades les quals es refreda amb un bany de gel. S'hi addicionen 3 mL d'aigua i quan s'acidifica amb dissolució de HCl concentrat precipita un sòlid

blanc que es filtra i s'asseca a buit. Finalment es cristal·litza de metanol i s'obtenen 350 mg de **33** com a sòlid blanc. Rendiment 71%.

¹H RMN (300 MHz, CD₃COCD₃): 7.95 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J*₁ = 8.4 Hz, *J*₂ = 3.0 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 2.88 (br s, 1H).

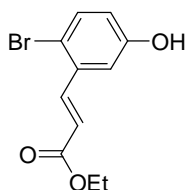
¹³C RMN (75 MHz, CD₃COCD₃): 168.2 (C), 159.1 (C), 144.4 (CH), 136.8 (C), 135.9 (CH), 123.1 (C), 121.2 (CH), 116.2 (CH), 104.2 (C).

EMAR (EI): Calculada per a C₉H₇BrO₃: 241.9579

Trobada: 241.9515

Punt de fusió: 208-210 °C.

Síntesi de (*E*)-3-(2-bromo-5-hidroxifenil)acrilat d'etil (**34**)



En un matràs de 25 mL es dissol àcid **33** (100 mg, 0.41 mmol) en etanol sec (8 mL). A continuació s'afegeix una punta d'espàtula de resina àcida DOWEX™ i s'escalfa a reflux durant 20 h. Es filtra el cru de reacció, es porta a sequedat i s'obtenen 100 mg d'ester **34** com a sòlid blanc. Rendiment 90%.

¹H RMN (300 MHz, CD₃COCD₃): 8.82 (br s, 1H), 7.94 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J*₁ = 8.7 Hz, *J*₂ = 2.9 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

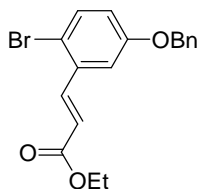
¹³C RMN (75 MHz, CD₃COCD₃): 167.5 (C), 159.1 (C), 144.0 (CH), 136.7 (C), 135.9 (CH), 123.0 (CH), 121.3 (CH), 116.2 (CH), 115.8 (C), 62.1 (CH₂), 15.6 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₁H₁₁BrO₃: 269.9892

Trobada: 269.9886

Punt de fusió: 96-98 °C.

Síntesi de (*E*)-3-(5-benziloxi-2-bromofenil)acrilat d'etil (**35**)



En un matràs de 50 mL es dissol ester **34** (900 mg, 3.32 mmol) i carbonat potàssic (917 mg, 6.64 mmol) en DMF anhidre (20 mL). A continuació s'hi afegeix bromur de benzil (624 mg, 3.65 mmol) i es deixa reaccionar a T

ambient durant 3 h. Passat aquest temps es filtra el cru, es concentra a sequedat, es dissol el residu en aigua i s'extrau amb AcOEt. Es reuneixen les fases orgàniques i s'assequen amb Na₂SO₄. Després de filtrar i concentrar s'obtenen 1.120 g de bromoaril **35** com a sòlid blanc. Rendiment 93%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.94 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.25-7.38 (m, 5H), 7.14 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J*₁ = 9.0 Hz, *J*₂ = 3.0 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

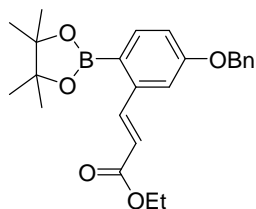
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 166.2 (C), 158.0 (C), 142.8 (CH), 136.1 (C), 135.1 (C), 133.9 (CH), 128.6 (CH), 128.2 (CH), 127.4 (CH), 121.1 (CH), 118.3 (CH), 116.1 (C), 113.6 (CH), 70.2 (CH₂), 60.6 (CH₂), 14.2 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₈H₁₇BrO₃: 360.0361

Trobada: 360.0361

Punt de fusió: 72-74 °C.

Síntesi de (*E*)-3-[5-benziloxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acrilat d'etil (**36**)



Mitjançant el procediment general **A**, a partir de bromoaril **35** (360 mg, 1.00 mmol) s'aïllen 221 mg de boronat **36** com a sòlid taronja després d'escalfar a 120 °C durant 30 min i purificar per columna (hexà/AcOEt 20:1). Rendiment 54%.

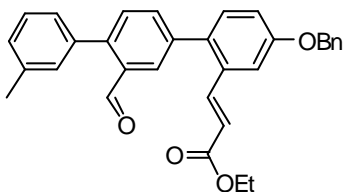
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.54 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.24-7.40 (m, 5H), 7.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J*₁ = 8.4 Hz, *J*₂ = 2.4 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.30 (s, 12H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 167.1 (C), 161.0 (C), 145.5 (CH), 142.3 (C), 138.1 (CH), 136.5 (C), 128.6 (CH), 128.1 (CH), 127.4 (CH), 119.2 (CH), 115.8 (CH), 111.6 (CH), 83.8 (C), 69.8 (CH₂), 60.3 (CH₂), 24.8 (CH₃), 14.3 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₄H₂₉BO₅: 407.2144

Trobada: 407.2103

Punt de fusió: 108-110 °C.

Síntesi de (*E*)-3-[4''-benziloxi-2'-formil-3-metil-(1,1';4',1'')]terfenil-2''-il]acrilat d'etil (37a**)**

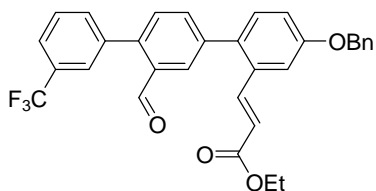
Mitjançant el procediment general **E**, a partir de triflat **12a** (228 mg, 0.66 mmol) i boronat **36** (246 mg, 0.60 mmol) s'aïllen 181 mg de **37a** com a sòlid groc després d'escalfar durant 2 h a 130 °C i purificar per columna cromatogràfica (hexà/AcOEt 20:1). Rendiment 57%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 10.07 (s, 1H), 7.97-8.06 (m, 1H), 7.74 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.23-7.63 (m, 13H), 7.13 (dd, *J*₁ = 8.6 Hz, *J*₂ = 2.3 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.25 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 192.3 (CH), 166.6 (C), 158.5 (C), 144.9 (C), 143.0 (CH), 139.1 (C), 138.2 (C), 137.2 (C), 136.5 (C), 134.9 (CH), 134.3 (C), 133.7 (C), 133.6 (C), 131.7 (CH), 130.8 (CH), 130.6 (CH), 128.9 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 119.9 (CH), 116.9 (CH), 112.5 (CH), 70.2 (CH₂), 60.4 (CH₂), 21.4 (CH₃), 14.2 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₃₂H₂₈O₄: 476.1988

Trobada: 476.1985

Síntesi de (*E*)-3-[4''-benziloxi-2'-formil-3-trifluorometil-(1,1';4',1'')]terfenil-2''-il]acrilat d'etil (37b**)**

Mitjançant el procediment general **E**, a partir de triflat **12b** (290 mg, 0.73 mmol) i boronat **36** (327 mg, 0.80 mmol) s'aïllen 171 mg de **37b** com a sòlid blanc després d'escalfar durant 2 h i purificar per columna cromatogràfica (hexà/AcOEt 20:1). Rendiment 44%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 10.00 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.74 (br s, 2H), 7.67 (d, *J* = 16.2 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J*₁ = 7.8 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.41-7.51 (m, 5H), 7.39 (dd, *J*₁ = 5.7 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J*₁ = 8.4 Hz, *J*₂ = 2.7 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.22 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -63.16 (s, 3F).

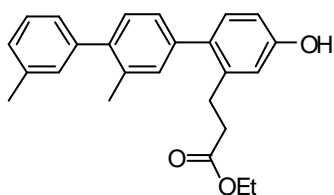
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 191.3 (CH), 166.6 (C), 158.7 (C), 142.9 (CH), 142.8 (C), 140.2 (C), 138.4 (C), 136.5 (C), 135.2 (CH), 133.9 (C), 133.8 (C), 133.6 (C), 133.4 (CH), 131.7 (CH), 131.1

(q, $^2J = 32.4$ Hz), 130.8 (CH), 129.2 (CH), 129.0 (CH), 128.7 (CH), 128.2 (CH), 127.5 (CH), 126.5 (q, $^3J = 3.7$ Hz), 125.0 (q, $^3J = 3.9$ Hz), 123.9 (q, $^1J = 270.4$ Hz), 120.2 (CH), 117.0 (CH), 112.7 (CH), 70.3 (CH₂), 60.5 (CH₂), 14.2 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₃₂H₂₅F₃O₄: 530.1705

Trobada: 530.1681

Síntesi de 3-[4''-hidroxi-2',3-dimetil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propionat d'etil (38a)



En un matràs de 25 mL es dissol terfenil **37a** (30 mg, 0.06 mmol) i pal·ladi sobre carboni al 10% (7 mg, 25% en pes) en AcOEt (2 mL). A continuació es purga l'atmosfera de reacció amb H₂ i es deixa reaccionar a pressió atmosfèrica i T ambient durant 5 h. Transcorregut aquest temps es filtra la mescla sobre

Celite, es concentra i es purifica per cromatografia de columna (hexà/AcOEt 10:1). S'obtenen 20 mg de **38a** com a oli incolor. Rendiment 85%.

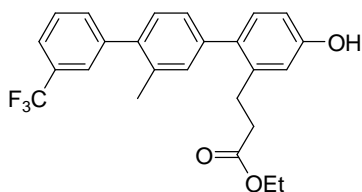
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.25 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.01-7.20 (m, 7H), 6.72 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.02 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.41 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.14 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 173.2 (C), 154.9 (C), 141.6 (C), 140.4 (C), 140.0 (C), 139.5 (C), 137.6 (C), 135.1 (C), 134.4 (C), 131.5 (CH), 131.3 (CH), 130.0 (CH), 129.6 (CH), 127.9 (CH), 127.5 (CH), 126.7 (CH), 126.3 (CH), 115.6 (CH), 113.2 (CH), 60.5 (CH₂), 35.4 (CH₂), 28.4 (CH₂), 21.5 (CH₃), 20.6 (CH₃), 14.1 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₅H₂₆O₃: 374.1882

Trobada: 374.1881

Síntesi de 3-[4''-hidroxi-2'-metil-3-trifluorometil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propionat d'etil (38b)



En un matràs de 25 mL es dissol terfenil **37b** (49 mg, 0.09 mmol) i pal·ladi sobre carboni al 10% (20 mg, 25% en pes) en AcOEt (2 mL). A continuació es purga l'atmosfera de reacció amb H₂ i es deixa reaccionar a pressió atmosfèrica i T ambient durant 5 h. Transcorregut aquest temps es filtra la mescla

sobre Celite, es concentra i es purifica per cromatografia de columna (hexà/AcOEt 10:1). S'obtenen 30 mg de **38b** com a oli incolor. Rendiment 83%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.60 (s, 1H), 7.52-7.58 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (br s, 1H), 7.12 (dd, *J*₁ = 7.5 Hz, *J*₂ = 1.5 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J*₁ = 8.4 Hz, *J*₂ = 2.7 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.04 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

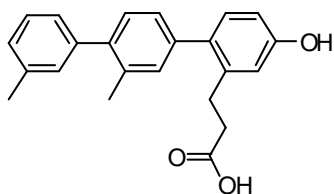
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -63.05 (s, 3F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 173.2 (C), 155.1 (C), 142.4 (C), 140.9 (C), 139.5 (C), 138.8 (C), 135.1 (C), 134.1 (C), 132.6 (CH), 131.6 (CH), 131.5 (CH), 130.6 (q, ²*J* = 31.9 Hz), 129.5 (CH), 128.6 (CH), 127.0 (CH), 126.0 (q, ³*J* = 3.8 Hz), 124.2 (q, ¹*J* = 270.5 Hz), 123.6 (q, ³*J* = 4.0 Hz), 115.7 (CH), 113.3 (CH), 60.5 (CH₂), 35.4 (CH₂), 28.4 (CH₂), 20.4 (CH₃), 14.1 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₅H₂₃F₃O₃: 428.1599

Trobada: 428.1606

Síntesi d'àcid 3-[4''-hidroxi-2',3-dimetil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propioníc (39a)



Mitjançant el procediment general **G**, a partir de terfenil **38a** (18 mg, 0.05 mmol) s'obtenen 18 mg de **39a** com a oli incolor després de deixar reaccionar durant 5 h. Rendiment 99%.

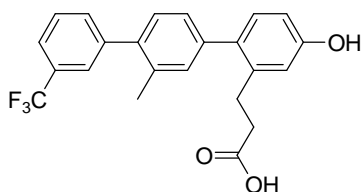
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.25 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.03-7.21 (m, 7H), 6.63-6.79 (m, 2H), 2.89 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.45 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 178.4 (C), 154.9 (C), 141.6 (C), 140.5 (C), 139.9 (C), 139.1 (C), 137.6 (C), 135.1 (C), 134.5 (C), 131.6 (CH), 131.2 (CH), 130.0 (CH), 129.6 (CH), 127.9 (CH), 127.5 (CH), 126.7 (CH), 126.3 (CH), 115.6 (CH), 113.4 (CH), 34.9 (CH₂), 28.1 (CH₂), 21.5 (CH₃), 20.6 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₃H₂₂O₃: 346.1569

Trobada: 346.1562

Síntesi d'àcid 3-[4''-hidroxi-2'-metil-3-trifluorometil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propioníc (39b)



Mitjançant el procediment general **G**, a partir de terfenil **38b** (28 mg, 0.06 mmol) s'obtenen 21 mg de **39b** com a oli incolor després de deixar reaccionar durant 5 h. Rendiment 80%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.57 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (br s, 1H), 7.10 (dd, *J*₁ = 8.1 Hz, *J*₂ = 1.5 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 2.6 Hz, 1H), 2.89 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.46 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H).

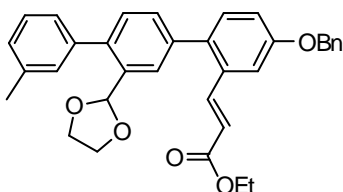
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -63.03 (s, 3F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 178.4 (C), 155.0 (C), 142.3 (C), 140.7 (C), 139.1 (C), 138.9 (C), 135.1 (C), 134.2 (C), 132.6 (CH), 131.6 (CH), 131.5 (CH), 130.6 (q, ²*J* = 32.0 Hz), 129.6 (CH), 128.6 (CH), 127.0 (CH), 126.0 (q, ³*J* = 3.8), 124.2 (q, ¹*J* = 270.5 Hz), 123.6 (q, ³*J* = 3.9 Hz), 115.6 (CH), 113.4 (CH), 34.9 (CH₂), 28.0 (CH₂), 20.4 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₃H₁₉F₃O₃: 400.1286

Trobada: 400.1282

Síntesi de (*E*)-3-[4''-benziloxi-2'-(1,3-dioxolano-2-il)-3-metil-(1,1';4',1'')]terfenil-2''-il]acrilat d'etil (40a**)**



En un matràs de 25 mL es dissol terfenil **37a** (180 mg, 0.38 mmol) en toluè anhidre (5 mL). A continuació s'hi afegeix etilenglicol (94 mg, 1.52 mmol) i àcid *p*-toluensulfònic (15 mg, 0.08 mmol) i s'escalfa a 120 °C amb Dean-Stark. Passades 2 h es deixa refredar a T ambient i s'elimina a buit el dissolvent. El

residu obtingut es purifica mitjançant columna cromatogràfica (hexà/AcOEt 10:1) i s'aïllen 120 mg del dioxolà **40a** com a sòlid blanc. Rendiment 61%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.70 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.07-7.41 (m, 13 H), 6.99 (dd, *J*₁ = 8.6 Hz, *J*₂ = 2.6 Hz, 1H), 6.30 (dd, *J*₁ = 15.9 Hz, *J*₂ = 1.2 Hz, 1H), 5.66 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.13 (dq, *J*₁ = 7.1 Hz, *J*₂ = 1.2 Hz, 2H), 3.95-4.07 (m, 2H), 3.77-3.90 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.20 (dt, *J*₁ = 7.1 Hz, *J*₂ = 1.2 Hz, 3H).

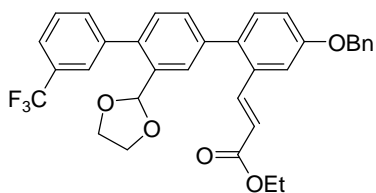
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 166.7 (C), 158.2 (C), 143.7 (CH), 141.1 (C), 139.5 (C), 138.6 (C), 137.6 (C), 136.6 (C), 135.4 (C), 134.8 (C), 133.7 (C), 131.7 (CH), 130.6 (CH), 130.4 (CH), 129.8 (CH), 128.6 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.5 (CH), 126.8 (CH), 119.5 (CH), 116.9 (CH), 112.3 (CH), 101.2 (CH), 70.1 (CH₂), 65.4 (2xCH₂), 60.3 (CH₂), 21.4 (CH₃), 14.2 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₃₄H₃₂O₅: 520.2250

Trobada: 520.2263

Punt de fusió: 129-131 °C.

Síntesi de (*E*)-3-[4''-benziloxi-2'-(1,3-dioxolano-2-il)-3-trifluorometil-(1,1';4',1'')]terfenil-2''-il]acrilat d'etil (40b**)**



En un matràs de 25 mL es dissol terfenil **37b** (90 mg, 0.17 mmol) en toluè anhidre (5 mL). A continuació s'hi afegeix etilenglicol (42 mg, 0.68 mmol) i àcid *p*-toluensulfònic (3 mg, 0.02 mmol) i s'escalfa a 120 °C amb Dean-Stark. Passades 2 h es deixa refredar a T ambient i s'elimina a buit el dissolvent.

El residu obtingut es purifica mitjançant columna cromatogràfica (hexà/AcOEt 20:1) i s'aïllen 73 mg del dioxolà **40b** com a sòlid blanc. Rendiment 75%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.80 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*₁ = 8.0 Hz, *J*₂ = 2.3 Hz, 1H), 7.69 (br s, 2H), 7.64 (br s, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.32-7.50 (m, 7H), 7.30 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 2.6 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.22 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.08-4.18 (m, 2H), 3.90-4.00 (m, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -63.06 (s, 3F).

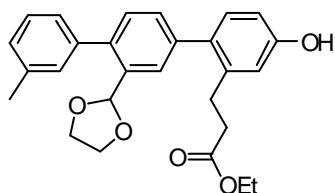
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 166.7 (C), 158.4 (C), 143.6 (CH), 140.4 (C), 139.5 (C), 139.4 (C), 136.6 (C), 135.1 (C), 135.0 (C), 133.8 (C), 133.1 (CH), 131.7 (CH), 130.8 (CH), 130.4 (q, ²*J* = 31.6 Hz), 129.9 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.5 (CH), 126.6 (q, ³*J* = 3.9 Hz), 124.0 (q, ³*J* = 4.0 Hz), 123.9 (q, ¹*J* = 270.3 Hz), 119.8 (CH), 117.0 (CH), 112.5 (CH), 101.2 (CH), 70.2 (CH₂), 65.5 (CH₂), 60.4 (CH₂), 14.3 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₃₄H₂₉F₃O₅: 574.1967

Trobada: 574.1949

Punt de fusió: 138-140 °C.

Síntesi de 3-[2'-(1,3-dioxolano-2-il)-4''-hidroxi-3-metil-(1,1';4',1'')]terfenil-2''-il]propionat d'etil (41a**)**



En un matràs de 25 mL es dissol terfenil **40a** (74 mg, 0.14 mmol) i pal·ladi sobre carboni al 10% (18 mg, 25% en pes) en AcOEt (4 mL). A continuació es purga l'atmosfera de reacció amb H₂ i es deixa reaccionar a pressió atmosfèrica i T ambient durant 5 h. Transcorregut aquest temps, es filtra la mescla sobre Celite i es concentra per aïllar 64 mg de terfenil **41a** com a oli incolor. Rendiment 99%.

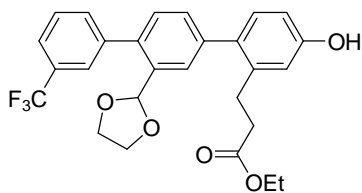
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.54 (s, 1H), 7.07-7.30 (m, 6 H), 7.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J*₁ = 8.1 Hz, *J*₂ = 2.1 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.00 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.81-4.11 (m, 4H), 2.84 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 173.4 (C), 155.4 (C), 140.7 (C), 140.3 (C), 139.6 (C), 139.4 (C), 137.6 (C), 134.2 (C), 133.8 (C), 131.6 (CH), 130.4 (CH), 130.0 (CH), 129.8 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 126.8 (CH), 115.6 (CH), 113.3 (CH), 101.3 (CH), 65.4 (2xCH₂), 60.5 (CH₂), 35.4 (CH₂), 28.3 (CH₂), 21.4 (CH₃), 14.1 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₇H₂₈O₅: 432.1937

Trobada: 432.1932

Síntesi de 3-[2'-(1,3-dioxolano-2-il)-4''-hidroxi-3-trifluorometil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il] propionat d'etil (41b)



En un matràs de 25 mL es dissol terfenil **40b** (73 mg, 0.13 mmol) i pal·ladi sobre carboni al 10% (18 mg, 25% en pes) en AcOEt (4 mL). A continuació es purga l'atmosfera de reacció amb H₂ i es deixa reaccionar a pressió atmosfèrica i T ambient durant 5 h. Transcorregut aquest temps, es filtra la mescla sobre Celite, es concentra i es purifica per cromatografia de columna (hexà/AcOEt 5:1) per aïllar 45 mg de terfenil **41b** com a oli incolor. Rendiment 73%.

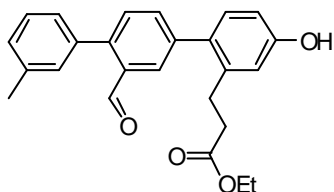
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.80 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.62-7.66 (m, 2H), 7.55 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J*₁ = 8.0 Hz, *J*₂ = 1.7 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 2.6 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.17 (br s, 1H), 4.04-4.17 (m, 4H), 3.90-3.96 (m, 2H), 2.93 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.48 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -63.06 (s, 3F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 173.1 (C), 155.3 (C), 141.1 (C), 140.5 (C), 139.6 (C), 139.0 (C), 134.6 (C), 133.8 (C), 133.1 (CH), 131.6 (CH), 130.6 (q, ²*J* = 30.8 Hz), 130.2 (CH), 129.9 (CH), 128.4 (CH), 128.0 (CH), 126.6 (q, ³*J* = 3.8 Hz), 124.1 (q, ¹*J* = 270.5 Hz), 124.0 (q, ³*J* = 3.8 Hz), 115.7 (CH), 113.3 (CH), 101.3 (CH), 65.4 (CH₂), 60.5 (CH₂), 35.4 (CH₂), 28.3 (CH₂), 14.1 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₇H₂₅F₃O₅: 486.1654

Trobada: 486.1651

Síntesi de 3-[2'-formil-4"-hidroxi-3-metil-(1,1';4',1'')]terfenil-2"-il]propionat d'etil (42a)

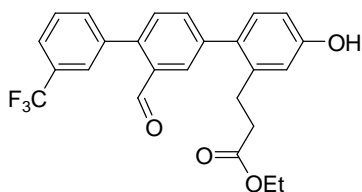
En un matràs de 25 mL es dissol terfenil **41a** (62 mg, 0.14 mmol) en diclorometà (5 mL). A continuació s'hi addiciona bromur de zinc (127 mg, 0.57 mmol) i es deixa reaccionar a T ambient durant 90 min. Transcorregut aquest temps s'hi afegeix aigua (1 mL), se separen les fases i s'extrau l'aquosa amb CH₂Cl₂. Es reuneixen les fases orgàniques i s'assequen amb Na₂SO₄. Després de filtrar i concentrar, s'obtenen 55 mg de terfenil **42a** com a oli incolor. Rendiment 99%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 9.96 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J*₁ = 7.8 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.12-7.23 (m, 3H), 7.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J*₁ = 8.1 Hz, *J*₂ = 2.4 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.00 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.84 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 192.9 (CH), 173.1 (C), 155.7 (C), 144.6 (C), 140.8 (C), 139.4 (C), 138.2 (C), 137.4 (C), 134.6 (CH), 133.4 (C), 132.8 (C), 131.5 (CH), 130.9 (CH), 130.7 (CH), 128.9 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 127.3 (CH), 115.8 (CH), 113.5 (CH), 60.6 (CH₂), 35.2 (CH₂), 28.2 (CH₂), 21.4 (CH₃), 14.1 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₅H₂₄O₄: 388.1675

Trobada: 388.1674

Síntesi de 3-[2'-formil-4"-hidroxi-3-trifluorometil-(1,1';4',1'')]terfenil-2"-il]propionat d'etil (42b)

En un matràs de 25 mL es dissol terfenil **41b** (60 mg, 0.12 mmol) en diclorometà (5 mL). A continuació s'hi addiciona bromur de zinc (109 mg, 0.50 mmol) i es deixa reaccionar a T ambient durant 90 min. Transcorregut aquest temps s'hi afegeix aigua (1 mL), se separen les fases i s'extrau l'aquosa

amb CH₂Cl₂. Es reuneixen les fases orgàniques i s'assequen amb Na₂SO₄. Després de filtrar i concentrar, s'obtenen 54 mg de terfenil **42b** com a oli incolor. Rendiment 99%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 10.00 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.73 (br s, 2H), 7.62 (dd, *J*₁ = 7.8 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.62 (br s, 2H), 7.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 2.6 Hz, 1H), 6.32 (br s, 1H), 4.08 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.92 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.48 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

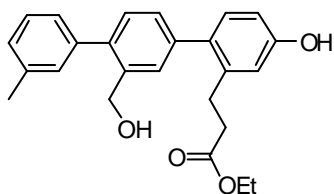
^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): -63.06 (s, 3F).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 191.9 (CH), 173.1 (C), 155.9 (C), 142.5 (C), 141.8 (C), 139.3 (C), 138.4 (C), 134.9 (CH), 133.4 (CH), 133.3 (C), 132.3 (C), 131.5 (CH), 131.1 (q, $^2J = 32.4$ Hz), 130.8 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 126.5 (q, $^3J = 3.6$ Hz), 124.9 (q, $^3J = 3.7$ Hz), 123.9 (q, $^1J = 270.8$ Hz), 115.9 (CH), 113.6 (CH), 60.7 (CH_2), 35.2 (CH_2), 28.2 (CH_2), 14.1 (CH_3).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_4$: 442.1392

Trobada: 442.1380

Síntesi de 3-[4''-hidroxi-2'-hidroximetil-3-metil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propionat d'etil (43a)



Mitjançant el procediment general **F**, a partir de terfenil **42a** (61 mg, 0.16 mmol) s'aïllen 52 mg de terfenil **43a** com a sòlid blanc. Rendiment 85%.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.39 (s, 1H), 7.07-7.27 (m, 6H), 6.99 (dd, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 2.1$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.64 (dd, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.97 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.81 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.36 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.09 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

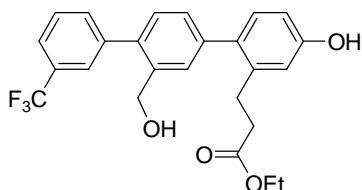
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 173.6 (C), 155.6 (C), 140.5 (C), 140.3 (C), 139.6 (C), 139.3 (C), 137.9 (C), 137.7 (C), 133.6 (C), 131.5 (CH), 129.9 (CH), 129.2 (CH), 128.5 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 126.2 (CH), 115.9 (CH), 113.6 (CH), 63.1 (CH_2), 60.7 (CH_2), 35.4 (CH), 28.4 (CH_2), 21.5 (CH_3), 14.1 (CH_3).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_4$: 390.1831

Trobada: 390.1833

Punt de fusió: 57-59 °C.

Síntesi de 3-[4''-hidroxi-2'-hidroximetil-3-trifluorometil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propionat d'etil (43b)



Mitjançant el procediment general **F**, a partir de terfenil **42b** (53 mg, 0.12 mmol) s'aïllen 46 mg de terfenil **43b** com a oli incolor després de purificar per columna cromatogràfica (hexà/AcOEt 4:1). Rendiment 86%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.71 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.54 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 2.6 Hz, 1H), 6.39 (br s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.07 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.91 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.68 (br s, 1H), 2.47 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

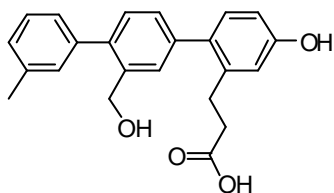
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -63.01 (s, 3F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 173.6 (C), 155.5 (C), 141.3 (C), 141.1 (C), 139.3 (C), 138.2 (C), 137.7 (C), 133.5 (C), 132.6 (CH), 131.4 (C), 130.7 (q, ²*J* = 32.0 Hz), 129.9 (CH), 129.7 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 126.0 (q, ³*J* = 4.1 Hz), 124.1 (q, ¹*J* = 270.8 Hz), 124.0 (q, ³*J* = 3.8 Hz), 115.8 (CH), 113.5 (CH), 62.9 (CH₂), 60.7 (CH₂), 35.4 (CH₂), 28.4 (CH₂), 14.1 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₅H₂₃F₃O₄: 444.1548

Trobada: 444.1535

Síntesi d'àcid 3-[4''-hidroxi-2'-hidroximetil-3-metil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propioníc (1a)



Mitjançant el procediment general **G**, a partir de terfenil **43a** (26 mg, 0.06 mmol) s'obtenen 23 mg de terfenil **1a** com a oli incolor després de deixar reaccionar durant 4 h. Rendiment 95%.

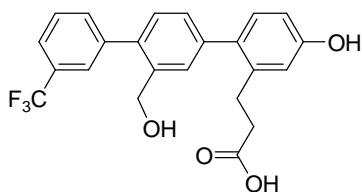
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.12-7.50 (m, 7H), 7.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.62-6.82 (m, 2H), 6.08 (br s, 1H), 4.64 (s, 2H), 2.85 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.42 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 177.8 (C), 155.2 (C), 140.4 (C), 140.2 (C), 139.7 (C), 139.0 (C), 137.9 (C), 137.2 (C), 133.8 (C), 131.5 (CH), 129.9 (2xCH), 129.3 (CH), 128.5 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 126.2 (CH), 115.7 (CH), 113.6 (CH), 62.9 (CH₂), 35.0 (CH₂), 29.7 (CH₂), 21.4 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₃H₂₂O₄: 362.1518

Trobada: 362.1516

Síntesi d'àcid 3-[4''-hidroxi-2'-hidroximetil-3-trifluorometil-(1,1';4',1'')terfenil-2''-il]propioníc (1b)



Mitjançant el procediment general **G**, a partir de terfenil **43b** (45 mg, 0.10 mmol) s'obtenen 41 mg de terfenil **1b** com a sòlid blanc després de deixar reaccionar durant 4 h. Rendiment 97%.

¹H RMN (300 MHz, CD₃COCD₃): 8.40 (br s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.66-7.77 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 2.6 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 2.92 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.50 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H).

¹⁹F RMN (282 MHz, CD₃COCD₃): -61.89 (s, 3F).

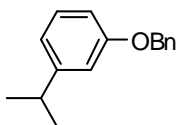
¹³C RMN (75 MHz, CD₃COCD₃): 175.0 (C), 158.8 (C), 143.6 (C), 143.5 (C), 141.5 (C), 140.9 (C), 139.5 (C), 135.0 (CH), 134.7 (C), 133.0 (CH), 131.8 (CH), 131.6 (q, ²*J* = 31.7 Hz), 131.4 (CH), 130.9 (CH), 130.2 (CH), 127.7 (q, ³*J* = 3.8 Hz), 126.4 (q, ¹*J* = 270.1 Hz), 125.6 (q, ³*J* = 3.8 Hz), 117.6 (CH), 115.1 (CH), 63.6 (CH₂), 36.4 (CH₂), 30.0 (CH₂).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₃H₁₉F₃O₄: 416.1235

Trobada: 416.1226

Punt de fusió: 124-126 °C.

Síntesi de 1-benziloxi-3-isopropilbenzè (44)



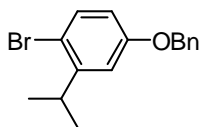
En un matràs de 50 mL es dissol 3-isopropilfenol (953 mg, 7.00 mmol) i carbonat potàssic (1.934 g, 14.00 mmol) en DMF anhidre (20 mL). A continuació s'hi afegeix bromur de benzil (1.316 g, 7.70 mmol) i es deixa reaccionar a T ambient durant 4 h. Passat aquest temps es filtra el cru, es concentra a sequedat, es dissol el residu en aigua i s'extrau amb AcOEt. Es reuneixen les fases orgàniques i s'assequen amb Na₂SO₄. Després de filtrar i concentrar s'obtenen 1.583 g de **44** com a oli incolor. Rendiment 99%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.32-7.51 (m, 5H), 7.25 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.80-6.94 (m, 3H), 5.09 (s, 2H), 2.92 (sep, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.28 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 158.9 (C), 150.6 (C), 137.2 (C), 129.2 (CH), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.5 (CH), 119.2 (CH), 113.4 (CH), 111.6 (CH), 69.9 (CH₂), 34.1 (CH), 23.9 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₆H₁₈O: 226.1358

Trobada: 226.1350

Síntesi de 4-benziloxi-1-bromo-2-isopropilbenzè (45)¹⁵³

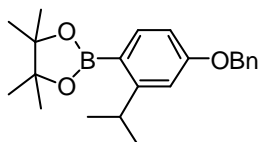
En un matràs de 50 mL es dissol l'èter **44** (452 mg, 2.00 mmol) en CCl_4 (20 mL). A continuació s'hi afegeix *N*-bromosuccinimida (373 mg, 2.10 mmol) i gel de sílice (1 g). Es deixa agitar a T ambient en la foscor durant 36 hores. Passat aquest temps, es filtra a buit i es llaven els filtrats amb solució saturada de tiosulfat sòdic (10 mL). La fase orgànica s'asseca amb Na_2SO_4 , es filtra i es concentra per obtenir 564 mg de bromoaril **45** com a oli incolor. Rendiment 93%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.32-7.51 (m, 6H), 6.92 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.31 (sep, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl_3): 158.4 (C), 148.5 (C), 136.7 (C), 133.2 (CH), 128.6 (CH), 128.1 (CH), 127.5 (CH), 115.0 (C), 114.0 (CH), 113.3 (CH), 70.2 (CH_2), 33.0 (CH), 22.7 (CH_3).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrO}$: 304.0463

Trobada: 304.0465

Síntesi de 2-(4-benziloxi-2-isopropilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolà (46)

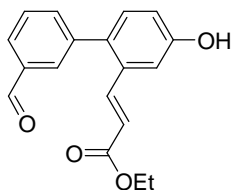
Mitjançant el procediment general **A**, a partir de bromoaril **45** (305 mg, 1.00 mmol) s'aïllen 158 mg de boronat **46** com a oli incolor després d'escalfar a 170 °C durant 2 h i purificar per columna (hexà/ AcOEt 50:1). Rendiment 45%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.33-7.48 (m, 5H), 6.96 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.75 (sep, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.35 (s, 12H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl_3): 161.2 (C), 158.1 (C), 137.9 (CH), 137.0 (C), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.5 (CH), 112.0 (CH), 110.5 (CH), 83.1 (C), 69.7 (CH_2), 31.3 (CH), 24.8 (CH_3), 24.3 (CH_3).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{BO}_3$: 352.2324

Trobada: 352.2281

Síntesi de (*E*)-3-(3'-formil-4-hidroxibifenil-2-il)acrilat d'etil (47)

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de bromoaril **34** (135 mg, 0.50 mmol) i àcid 3-formilfenilborònic (90 mg, 0.60 mmol) s'aïllen 86 mg de bifeníl **47** com a sòlid blanc després de deixar reaccionar durant 4 min i purificar per cromatografia de columna (hexà/AcOEt 10:1). Rendiment 58%.

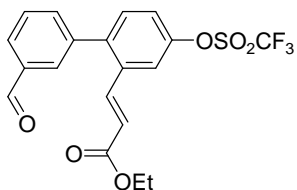
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 9.99 (s, 1H), 7.82 (dt, $J_1 = 7.2$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 5.29 (br s, 1H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 192.2 (CH), 166.7 (C), 155.6 (C), 142.7 (CH), 140.7 (C), 136.5 (C), 135.9 (CH), 134.2 (C), 133.9 (C), 131.8 (CH), 130.9 (CH), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 120.1 (CH), 117.5 (CH), 113.2 (CH), 60.6 (CH₂), 14.2 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₈H₁₆O₄: 296.1049

Trobada: 296.1043

Punt de fusió: 148-149 °C.

Síntesi de (*E*)-3-[3'-formil-4-(trifluorometanosulfoniloxi)bifenil-2-il]acrilat d'etil (48)

En un matràs de 25 mL es dissol bifeníl **47** (567 mg, 1.91 mmol) en piridina (2 mL). Es refreda amb un bany de gel i seguidament s'hi addiciona gota a gota anhídrid triflic (648 mg, 2.30 mmol). Es deixa assolir la temperatura ambient i reaccionar durant 3 h. A continuació s'hi afegeix aigua (6 mL) i s'extrau amb diclorometà (3x4 mL). Els extractes orgànics es renten amb dissolució 1 M de HCl (2x3 mL) i s'assequen posteriorment amb Na₂SO₄. Després de filtrar i concentrar, es purifica el cru per columna cromatogràfica (hexà/AcOEt 10:1) i s'aïllen 696 mg de triflat **48** com a sòlid blanc. Rendiment 85%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 10.07 (s, 1H), 7.96 (dt, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 1.4$ Hz, 1H), 7.83 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.56 (dt, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J_1 = 8.5$ Hz, $J_2 = 2.5$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): -73.17 (s, 3F).

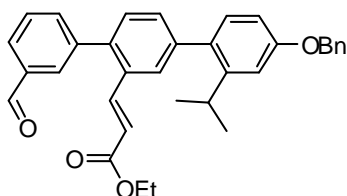
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 191.6 (CH), 165.9 (C), 149.2 (C), 141.2 (C), 140.7 (CH), 139.1 (C), 136.7 (C), 135.4 (CH), 135.2 (C), 132.3 (CH), 130.4 (CH), 129.6 (CH), 129.3 (CH), 122.4 (CH), 122.2 (CH), 119.6 (CH), 118.7 (q, $^1J = 318.8$ Hz), 60.8 (CH_2), 14.2 (CH_3).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_6\text{S}$: 428.0541

Trobada: 428.0546

Punt de fusió: 77-78 °C.

Síntesi de (*E*)-3-[4''-benziloxi-3-formil-2''-isopropil-(1,1';4',1'')]terfenil-2'-il]acrilat d'etil (**49**)



Mitjançant el procediment general **E**, a partir de triflat **48** (131 mg, 0.30 mmol) i boronat **46** (130 mg, 0.37 mmol) s'aïllen 23 mg de terfenil **49** com a oli incolor després de deixar reaccionar durant 2 h i purificar mitjançant cromatografia de columna (hexà/AcOEt 5:1). Rendiment 15%.

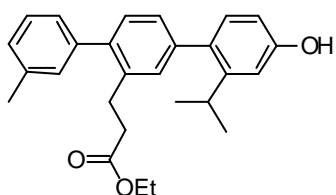
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 10.09 (s, 1H), 7.88-7.96 (m, 2H), 7.61-7.72 (m, 5H), 7.33-7.55 (m, 8H), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.07 (sep, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 192.0 (CH), 177.4 (C), 166.6 (C), 158.8 (C), 148.0 (C), 142.9 (CH), 142.0 (C), 140.8 (C), 139.5 (C), 137.0 (C), 136.6 (C), 135.7 (CH), 132.4 (C), 131.2 (CH), 130.9 (CH), 130.9 (CH), 130.1 (CH), 129.0 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.0 (CH), 128.0 (CH), 127.6 (CH), 120.1 (CH), 112.7 (CH), 111.5 (CH), 70.1 (CH_2), 60.5 (CH_2), 29.5 (CH), 24.2 (CH_3), 14.2 (CH_3).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{O}_4$: 504.2301

Trobada: 504.2318

Síntesi de 3-[4''-hidroxi-2''-isopropil-3-metil-(1,1';4',1'')]terfenil-2'-il]propionat d'etil (**50**)



En un matràs de 25 mL es dissol terfenil **49** (23 mg, 0.05 mmol) i pal·ladi sobre carboni al 10% (6 mg, 25% en pes) en AcOEt (2 mL). A continuació es purga l'atmosfera de reacció amb H_2 i es deixa reaccionar a pressió atmosfèrica i T ambient durant 5 h.

Transcorregut aquest temps es filtra la mescla sobre Celite, es concentra i es purifica per cromatografia de columna (hexà/AcOEt 10:1). S'obtenen 15 mg de **50** com a oli incolor. Rendiment 82%.

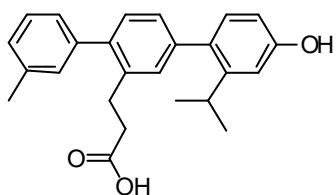
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.27-7.36 (m, 1H), 7.12-7.24 (m, 6H), 7.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.7$ Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.06 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.10 (sep, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.99 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.47 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.17 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 173.0 (C), 155.2 (C), 148.2 (C), 141.3 (C), 140.9 (C), 140.3 (C), 137.8 (C), 137.4 (C), 133.6 (C), 131.2 (CH), 130.1 (CH), 130.0 (CH), 129.8 (CH), 128.1 (CH), 127.7 (CH), 127.4 (CH), 126.2 (CH), 112.5 (CH), 112.3 (CH), 60.3 (CH_2), 35.5 (CH_2), 29.5 (CH), 28.4 (CH_2), 24.2 (CH_3), 21.5 (CH_3), 14.1 (CH_3).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_3$: 402.2195

Trobada: 402.2197

Síntesi d'àcid 3-[4''-hidroxi-2''-isopropil-3-metil-(1,1';4',1'')terfenil-2'-il]propioníc (**51**)



Mitjançant el procediment general **G**, a partir de terfenil **50** (14 mg, 0.03 mmol) s'obtenen 12 mg de terfenil **51** com a sòlid blanc després de deixar reaccionar durant 4 h. Rendiment 92%.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 + gotes MeOD): 7.18-7.26 (m, 1H), 7.02-7.15 (m, 6H), 6.97 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 2.7$ Hz, 1H), 3.00 (sep, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.89 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.38 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.08 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3 + gotes MeOD): 175.6 (C), 156.0 (C), 148.0 (C), 141.3 (C), 141.1 (C), 140.1 (C), 137.7 (C), 137.3 (C), 132.7 (C), 131.0 (CH), 130.1 (CH), 129.9 (CH), 129.7 (CH), 128.0 (CH), 127.6 (CH), 127.3 (CH), 126.1 (CH), 112.4 (CH), 112.2 (CH), 35.0 (CH_2), 29.4 (CH), 28.2 (CH_2), 24.1 (CH_3), 21.3 (CH_3).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_3$: 374.1882

Trobada: 374.1881

Punt de fusió: 183-185 °C.

2.1 Introducció

Com ja s'ha comentat a la introducció general, els peptidomimètics són molècules de síntesi dissenyades racionalment per mimetitzar àrees, grans o menudes, de superfície proteica i millorar l'estabilitat químic-enzimàtica i l'especificitat dels pèptids de partida, alhora que mantenen o potencien les seues propietats biològiques.

El primer capítol d'aquesta tesi ha versat sobre peptidomimètics de mida mitjana; en canvi, aquest segon capítol tractarà de proteomimètics molt més menuts: els dipeptidomimètics. A la bibliografia es poden trobar diversos exemples de dipeptidomimètics, basats en estructures conformacionalment rígides com ara els indans 1,6-disubstituïts¹⁵⁴ **XXVI**, els aza- i diazabiciclo-[X.Y.0]alcans¹⁵⁵ **XXVII-XXIX** o els 1,3-azols¹⁵⁶ **XXX** (figura 2.1). En aquesta darrera estratègia de mimesis, la rigidesa conformacional s'aconsegueix mitjançant una ciclació entre el carboni carbonílic del residu n i el N, C $_{\alpha}$ i C $_{\beta}$ del residu $n+1$ del dipèptid (figura 2.2).

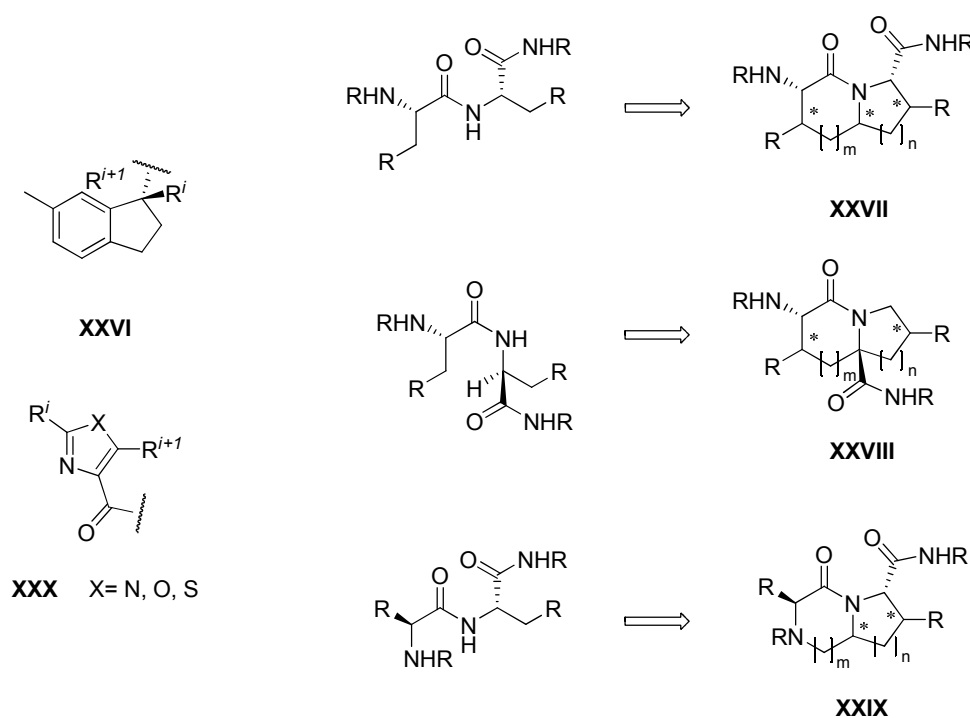


Figura 2.1

¹⁵⁴ a) Horwell, D. C.; Howson, W.; Nolan, W. P.; Ratcliffe, G. S.; Rees, D. C.; Willems, H. M. G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 203-216. b) Horwell, D. C.; Pritchard, M.; Raphy, J.; Ratcliffe, G. *Immunopharmacology* **1996**, *33*, 68-72. c) Horwell, D. C.; Howson, W.; Ratcliffe, G. S.; Willems, H. M. G. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 33-42.

¹⁵⁵ Maison, W.; Prenzel, A. H. G. P. *Synthesis* **2005**, *7*, 1031-1048.

¹⁵⁶ a) Gordon, T. D.; Singh, J.; Hansen, P. E.; Morgan, B. A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1901-1904. b) Falorni, M.; Dettori, G.; Giacomelli, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1419-1426. c) Christensen, C.; Schiodt, C. B.; Foged, N. T.; Meldal, M. *QSAR Comb. Sci.* **2003**, *22*, 754-766.

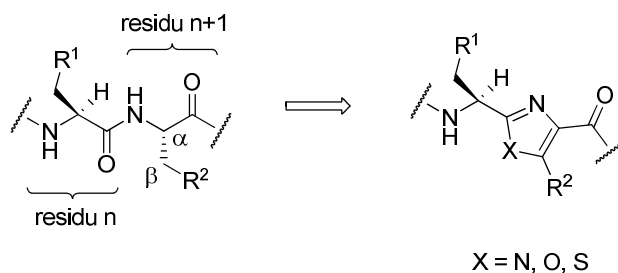


Figura 2.2

Els derivats 1,3-azòlics (oxazols, tiazols, imidazols) han atret l'atenció dels químics durant molts anys: l'anell heteroaromàtic de l'imidazol juga un paper clau en la química proteinogènica de l'aminoàcid histidina, i els oxazols i tiazols estan amplament presents en un interval de productes naturals, particularment els pèptids no ribosomals.¹⁵⁷ A més a més, la diversitat estructural dels composts naturals amb estructures 1,3-azòliques i l'activitat biològica dels seus anàlegs sintètics han produït el desenvolupament de nous mètodes per a la seua síntesi.¹⁵⁸

L'aïllament de nombrosos productes naturals amb estructures que contenen diversos oxazols ha renovat l'interès per la química d'aquests.¹⁵⁹ L'ampli ventall d'estructures oxazòliques d'origen natural comprèn des dels relativament simples derivats 2,5-disubstituïts dels alcaloides pimprina i pimprinetina,¹⁶⁰ fins als més complexes composts 2,4-disubstituïts com el fenoxà,¹⁶¹ caliculina A¹⁶² i rizoxina.¹⁶³ A més a més, el sistema d'anell oxazòlic (i tiazòlic) també es troba present en pèptids cíclics amb activitat biològica,^{159b} com ara nostociclàmida¹⁶⁴ i bistratàmida C,¹⁶⁵ als bisoxazols com muscorida A¹⁶⁶ i hennoxazol A¹⁶⁷ i als trisoxazols com les ulapualides i les kabiramides¹⁶⁸ (figura 2.3).

¹⁵⁷ a) Roy, R. S.; Gehring, A. M.; Milne, J. C.; Belshaw, P. J.; Walsh, C. T. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 249-263. b) Schwarzer, D.; Finking, R.; Marahel, M. A. *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 275-287.

¹⁵⁸ Palmer, D. C.; Venkatraman, S. Synthesis and reactions of oxazoles. En *Oxazoles: synthesis, reactivity and spectroscopy. Part A*; Palmer, D. C., Ed.; Wiley: Hoboken, New Jersey, **2003**; pp 1-390.

¹⁵⁹ a) Michael J. P.; Pattenden, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1-23. b) Wipf, P. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2115-2134. c) Lewis, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **1996**, *13*, 435-467.

¹⁶⁰ Koyama, Y.; Yokose, K.; Dolby, L. J. *Agric. Biol. Chem.* **1981**, *45*, 1285-1287.

¹⁶¹ Ishibashi, Y.; Ohba, S.; Nishiyama, S.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 2997-3000. b) Garey, D.; Ramirez, M.; Gonzales, S.; Wertsching, A.; Tith, S.; Keefe, K.; Peña, M. R.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4853-4856.

¹⁶² a) Kato, Y.; Fusetani, N.; Matsunaga, S.; Hashimoto, K.; Fujita, S.; Furuya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2780-2781. b) Evans, D. A.; Gage, J. R.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9434-9453. c) Tanimoto, N.; Gerritz, S. W.; Sawabe, A.; Noda, T.; Filla, S. A.; Masamune, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 673-675.

¹⁶³ Nakada, M.; Kobayashi, S.; Shibasaki, M.; Iwasaki, S.; Ohno, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1039-1042.

¹⁶⁴ Todorova, A. K.; Jüttner, F.; Linden, A.; Plüss, T.; von Philipsborn, W. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7891-7895.

¹⁶⁵ Aguilar, E.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2477-2480.

¹⁶⁶ a) Nagatsu, A.; Kajitani, H.; Sakakibara, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4097-4100. b) Wipf, P.; Venkatraman, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6517-6522.

¹⁶⁷ a) Ichiba, T.; Yoshida, W. Y.; Scheuer, P. J.; Higa, I.; Gravalos, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3173-3174. b) Wipf, P.; Lim, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 558-559.

¹⁶⁸ a) Roesener, J. A.; Scheuer, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 846-847. b) Knight, D. W.; Pattenden, G.; Rippon, D. E. *Synlett* **1990**, 36-38. c) Chattopadhyay, S. K.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5271-5274. d) Panek, J. S.; Beresis, R. T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6496-6497. e) Matsunaga, S.; Fusetani, N.; Hashimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 847-849.

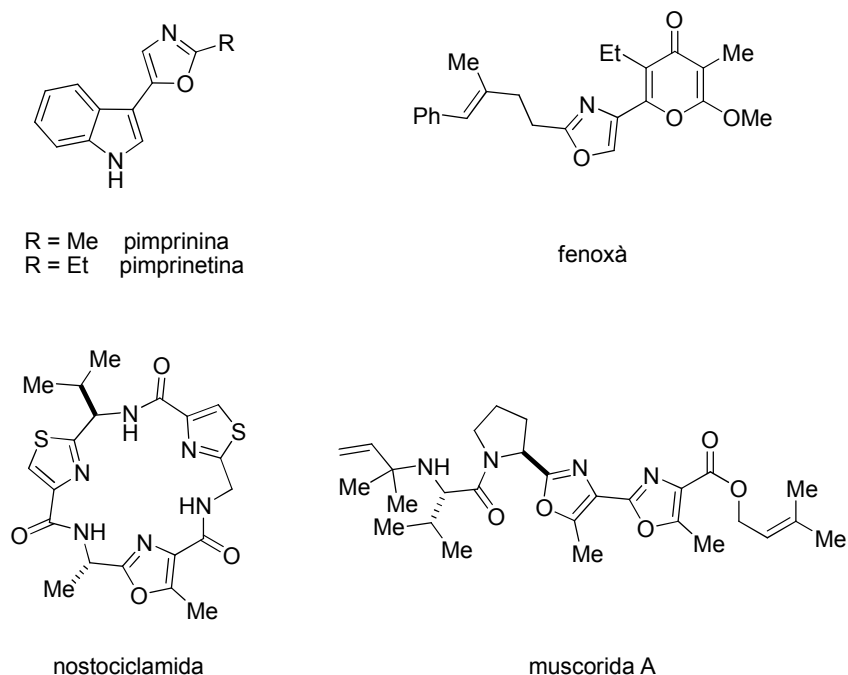


Figura 2.3

D'altra banda, la síntesi en fase sòlida consisteix en la unió d'un substrat a un suport sòlid insoluble o resina;¹⁶⁹ després del tractament d'una suspensió de la resina en el dissolvent apropiat amb els reactius necessaris, la resina amb el producte ancorat es recupera mitjançant filtració i rentats successius que eliminen els excessos de reactius i productes secundaris formats en la reacció. Al final de la seqüència sintètica, el producte s'escindeix de la resina i es recupera per una banda el producte i per l'altra la resina sense que calga una purificació posterior.

La síntesi o química fluorosa consisteix en el marcatge d'un substrat orgànic amb una "etiqueta" fluorosa (cadena alquílica perfluorada que estableix fortes interaccions amb la sílice o dissolvents fluorosos) amb la finalitat de permetre una separació més còmoda de la mescla de reacció, basant-se en el comportament particular de les molècules i els materials que presenten un alt percentatge d'àtoms de fluor en llurs estructures.¹⁷⁰ La separació dels composts etiquetats d'aquells altres no etiquetats es duu a terme fàcilment per mitjà d'extracció amb dissolvents perfluorats o extracció en fase sòlida fluorosa.¹⁷¹ A més a més, la síntesi fluorosa representa una alternativa a la síntesi en fase sòlida perquè evita alguns dels seriosos problemes d'aquesta metodologia, com ara la dificultat en l'escalat de les reaccions, l'aparició de cinètiques heterogènies desfavorables i la impossibilitat de monitorar la reacció per cromatografia de capa prima, espectroscòpia de ressonància magnètica nuclear o espectrometria de masses.

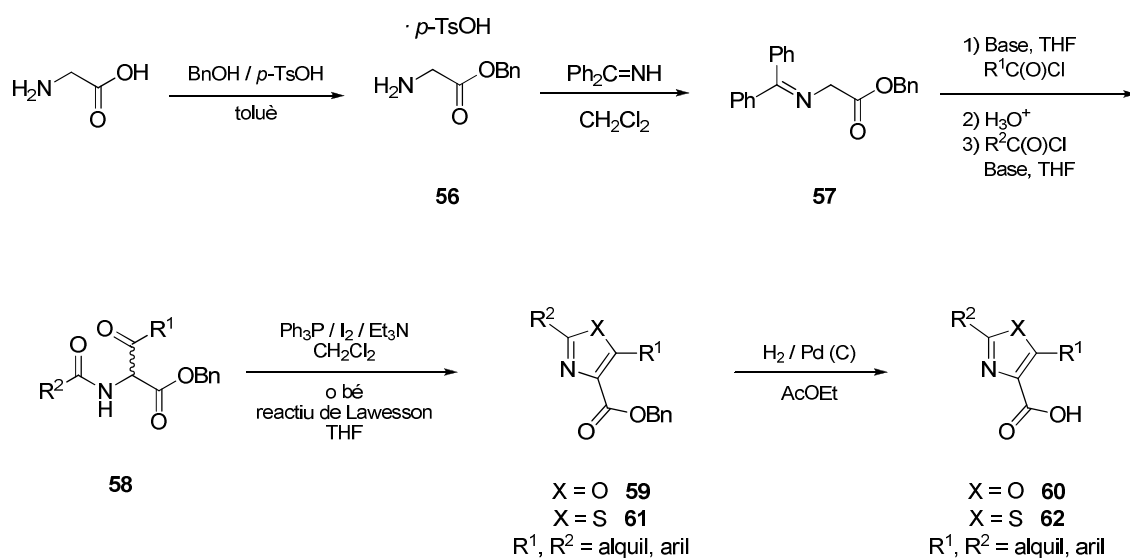
¹⁶⁹ Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149-2154.

¹⁷⁰ a) Studer, A.; Hadida, S.; Ferritto, R.; Kim, S.Y.; Jeger, P.; Wipf, P.; Curran, D. P. *Science* **1997**, *275*, 823-826. b) Revisió: Zhang, W. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4475-4489.

¹⁷¹ a) Curran, D. P. *Synlett* **2001**, 1488-1496. b) Curran, D. P.; Luo, Z. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9069-9072.

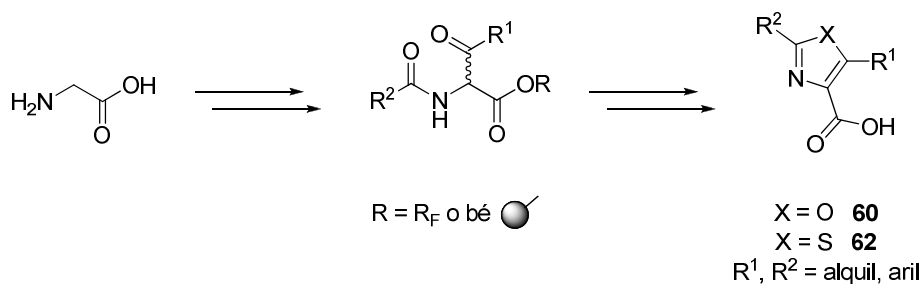
2.2 Objectius

El principal objectiu d'aquest capítol és posar a punt una metodologia que permeti sintetitzar una xicoteta quimioteca de composts peptidomimètics amb esquelet oxa(tia)zòlic i diferents substituents a les posicions 2 i 5. L'esquema 2.1 mostra la ruta sintètica proposada per a aquesta família de composts; com es pot comprovar, aquesta ruta no és massa llarga i permet la introducció de gran diversitat en la seua estructura.



Esquema 2.1

Un cop s'haja posat a punt la metodologia necessària per a la síntesi d'aquests composts mitjançant química en dissolució, el segon dels objectius serà el d'adaptar aquesta metodologia a la tècnica de síntesi fluorosa. En un principi, sols farà falta modificar lleugerament les condicions emprades per a la síntesi en solució, ja que la diferència entre ambdues síntesis radica fonamentalment en la tècnica de purificació dels composts (esquema 2.2). Amb la síntesi fluorosa, els temps i volums de dissolvents emprats per a la purificació de cada compost es veuen reduïts considerablement.



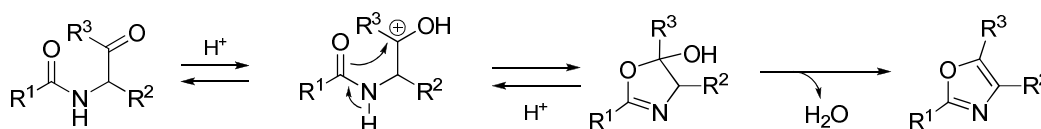
Esquema 2.2

Finalment, es traslladarà aquesta metodologia de síntesi d'azols a la fase sòlida (esquema 2.2) i es compararà l'efectivitat de totes tres metodologies segons els resultats obtinguts.

2.3 Antecedents

2.3.1 Síntesis clàssiques d'1,3-azols

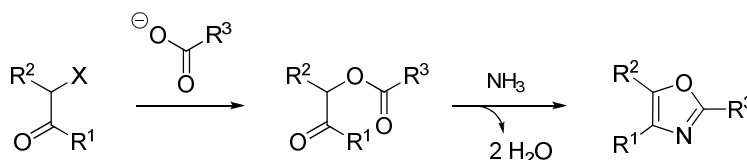
De entre totes les síntesis clàssiques d'oxazols que existeixen, pot ser la de Robinson-Gabriel siga una de les més conegudes i utilitzades;¹⁷² la ciclodeshidratació de α -acilamino-cetones, esters o amides mitjançant àcid sulfúric o polifosfòric proporciona oxazols trisubstituits (esquema 2.3).



R^3 = alquil, aril, OR, NR_2

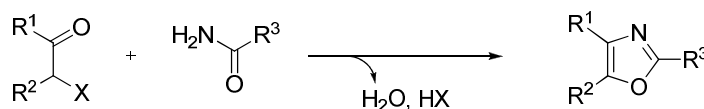
Esquema 2.3

També es poden aconseguir oxazols a partir d' α -aciloxicetones, provinents d' α -halocetones i sals d'àcids carboxílics, per tractament amb amoníac, mitjançant la formació d'una enamina que deshidrata i proporciona l'heterocicle (esquema 2.4).



Esquema 2.4

Mitjançant la síntesi de Blümlein-Lewy,¹⁷³ les α -halo i α -hidroxicetones condensen amb amides *via* *O*-alquilació per donar oxazols. Amb formamida es poden obtenir oxazols sense grup substituent en posició 2, mentre que amb urea s'obtenen 2-aminoxazols (esquema 2.5).

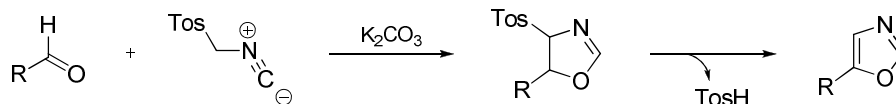


Esquema 2.5

¹⁷² a) Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1909**, 95, 2167-2174. b) Gabriel, S. *Chem. Ber.* **1910**, 43, 134, 1283-1287. c) Mecanisme de reacció: Weeserman, H. H.; Vinick, F. J. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2407-2408.

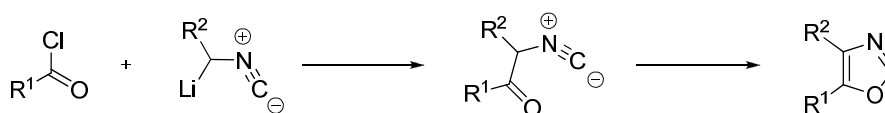
¹⁷³ a) Lewy, M. *Chem. Ber.* **1887**, 20, 2576-2580. b) Lewy, M. *Chem. Ber.* **1888**, 21, 924-931. c) Blümlein, F. O. *Chem. Ber.* **1907**, 40, 2578-2581.

L'obtenció d'oxazols emprant isocianurs com a materials de partida té un considerable valor sintètic; en la síntesi de van Leusen,¹⁷⁴ es fa reaccionar isocianur tosilmètilic (TosMIC) amb aldehids sota catàlisi bàsica. Els 4,5-dihidro-1,3-oxazols obtinguts es converteixen en oxazols per eliminació de l'àcid sulfínic (esquema 2.6).



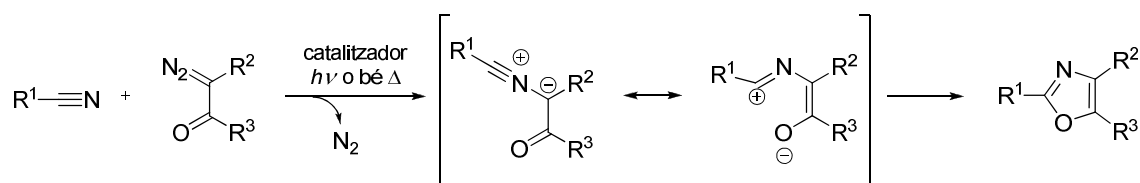
Esquema 2.6

En la síntesi de Schöllkopf,¹⁷⁵ isocianurs α -metalats reaccionen amb clorurs d'àcid per donar oxazols 4,5-disubstituïts via C-acilació i formació electrofílica d'enllaç C-O (esquema 2.7).



Esquema 2.7

Els composts α -diazocarbonílics experimenten addició a nitrils amb eliminació de N_2 en presència d'àcids de Lewis o composts de metalls de transició (com ara Cu(II), Pd(II), i en especial Rh(II)) com a catalitzadors per donar oxazols.¹⁷⁶ Sembla que aquesta reacció procedisca a través de la formació d'intermedis d'ilur de nitril i el tancament d'anell 1,5-dipolar provoque la formació del sistema oxazòlic (esquema 2.8).



Esquema 2.8

Els mètodes que s'utilitzen per a la síntesi de tiazols són els mateixos que aquells emprats per a la síntesi d'oxazols. El mètode clàssic més conegut és la síntesi de Hantzsch,¹⁷⁷ en la qual es condensa una α -haloacetona convenientment substituïda amb una tioamida (esquema 2.9). Aquest mètode proporciona excel·lents rendiments per a tiazols senzills; no

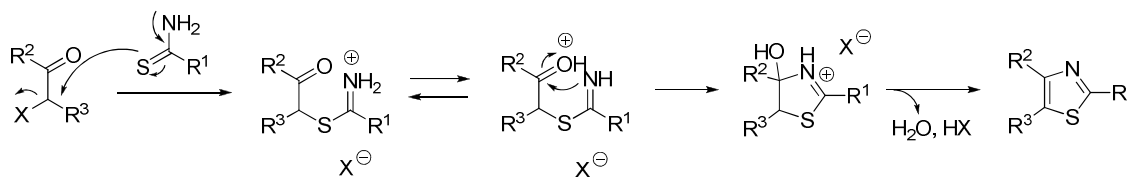
¹⁷⁴ van Leusen, A. M.; Hoogenboom, B. E.; Siderius, H. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 2369-2372.

¹⁷⁵ Schöllkopf, U.; Schröder, R. *Angew. Chem.* **1971**, 83, 358; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 333.

¹⁷⁶ Moody, C. J.; Doyle, K. J. *Prog. Heterocycl. Chem.* **1997**, 9, 1-16.

¹⁷⁷ Hantzsch, A. *Chem. Ber.* **1888**, 21, 942-946.

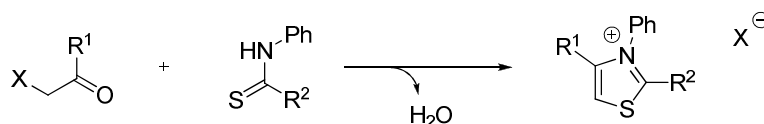
obstant això, s'han obtingut baixos rendiments per a alguns exemples substituïts degut a la dehalogenació de les halocetones durant el transcurs de la reacció.¹⁷⁸



Esquema 2.9

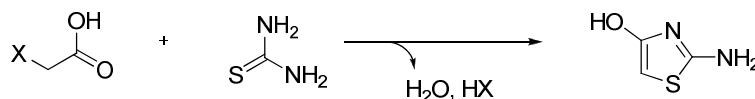
Es coneixen nombroses variacions de la síntesi de Hantzsch,¹⁷⁹ com per exemple:

i) tioamides N-substituïdes que donen sals de tiazoli 3-substituïdes (esquema 2.10).



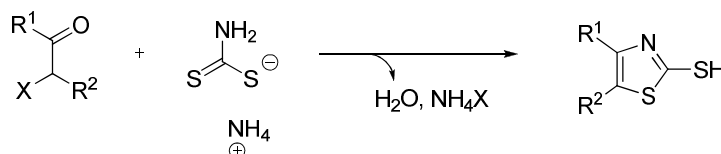
Esquema 2.10

ii) tiourea que reacciona amb composts α -halocarbonílics per produir 2-aminotiazols; a partir d'àcids α -halocarboxílics s'aconsegueixen 2-amino-4-hidroxitiazols (esquema 2.11).



Esquema 2.11

iii) Sals o esters d'àcid ditiocarbàmic que formen 2-sulfaniltiazols (esquema 2.12).

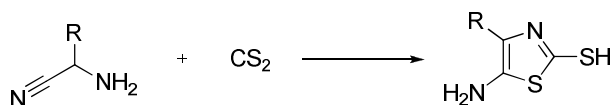


Esquema 2.12

¹⁷⁸ a) Bach, T.; Heuser, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1707-1710. b) Carter, J. S.; Rogier, D. J.; Graneto, M. J.; Seibert, K.; Koboldt, C. M.; Zhang, Y.; Talley, J. J. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 1167-1170.

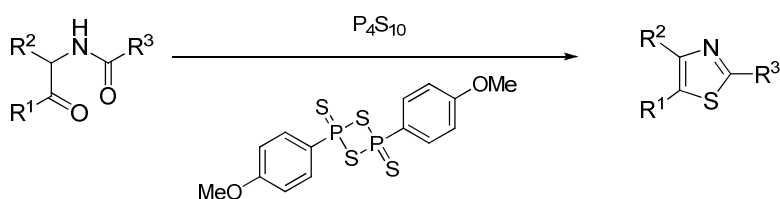
¹⁷⁹ Aguilar, E.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2473-2476.

Mitjançant la síntesi de Cook-Heilbron,¹⁸⁰ els α -aminonitrils reaccionen amb CS_2 , COS, sals o esters d'àcids ditiocarboxílics i amb isotiocianats sota condicions suaus, per donar 5-aminotiazols 2,4-disubstituïts (esquema 2.13).



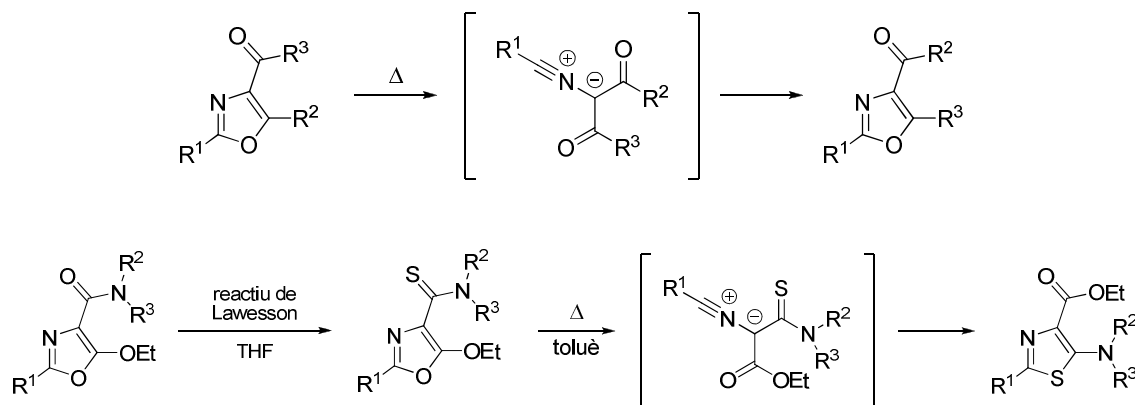
Esquema 2.13

També la síntesi de Gabriel aconseguix tiazols fent reaccionar α -acilaminocetones amb pentasulfur de fòsfor o reactiu de Lawesson (esquema 2.14).¹⁸¹



Esquema 2.14

Per últim, Cornforth observà que l'escalfament d'oxazols 4-carbonilsubstituïts produïa una reordenació per donar els isòmers d'aquests; l'extensió de la reordenació depenia de l'estabilitat termodinàmica dels reactius de partida i els productes finals (esquema 2.15).¹⁸² Aquesta reagrupació va ser estudiada posteriorment per Turchi *et al.*,¹⁸³ demostrant que també serveix per convertir 4-aminotiocarbonil-5-etoxioxazols en 5-aminotiazols (esquema 2.15).



Esquema 2.15

¹⁸⁰ Cook, A. H.; Heilbron, I.; MacDonald, S. F.; Mahadevan, A. P. *J. Chem. Soc.* **1949**, 1064-1068.

¹⁸¹ Thomsen, I.; Pedersen, U.; Rasmussen, P. B.; Yde, B.; Andersen, T. P.; Lawesson, S. O. *Chem. Lett.* **1983**, 6, 809-810.

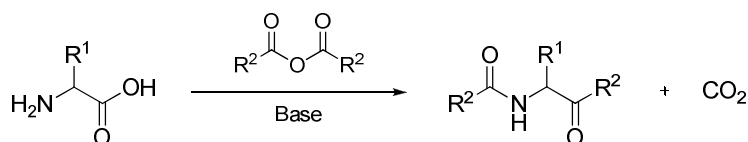
¹⁸² a) Cornforth, J. W. en "The Chemistry of Penicillin", Princeton University Press, Princeton, N. J., **1949**, p 700. b) Dewar, M. J. S.; Turchi, I. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 6148-6152.

¹⁸³ Corrao, S. L.; Macielag, M. J.; Turchi, I. J. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4484-4487.

2.3.2 Síntesi d'oxa(tia)zols a partir d'esters d'aminoàcids

De tots els intermedis disponibles per a la síntesi d'anells heteroaromàtics de 5 àtoms, els composts 1,4-dicarbonílics estan entre els més versàtils. Com ja s'ha vist anteriorment, la ciclodeshidratació d' α -acilaminocetones és la base de la síntesi de Robinson-Gabriel per proporcionar 1,3-azols.¹⁷² A la bibliografia existeixen diversos mètodes per obtenir aquests intermedis emprant esters d'aminoàcids com a reactius de partida.

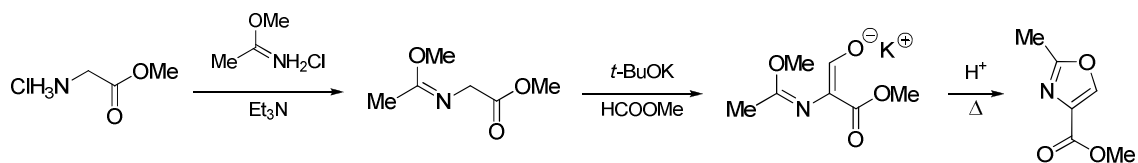
El primer d'aquests mètodes és conegut amb el nom de Dakin-West i consisteix en l'escalfament prolongat d'un α -aminoàcid primari amb un gran excés d'anhidrid en presència d'una base, com ara piridina, alquilpiridina o acetat sòdic.¹⁸⁴ Els processos de *N*- i *C*-acilació i descarboxilació que tenen lloc condueixen a la formació d'una α -acilaminocetona (esquema 2.16). La reacció no té lloc amb β -aminoàcids o amb α -aminoàcids sense hidrògens al C_{α} .



Esquema 2.16

L'addició de DMAP com a catalitzador possibilita que la reacció es pugui dur a terme més ràpidament i a temperatures pròximes a les ambientals, evitant així l'ús de condicions dràstiques que danyen els grups protectors més sensibles. En termes generals, els rendiments de la reacció disminueixen a mesura que augmenta la longitud de la cadena de l'anhidrid d'àcid.¹⁸⁵

El mètode Cornforth s'utilitza per sintetitzar 1,3-oxazols-4-carboxi-2-substituïts a partir d'un ester d'imidat *N*-substituït.¹⁸⁶ A continuació es genera l'enolat amb *tert*-butòxid potàssic, es fa reaccionar amb formiat de metil i l'intermedi de Cornforth es precipita en èter en forma de sal. Finalment s'afegeix àcid acètic i s'escalfa a reflux per obtenir l'oxazol (esquema 2.17).



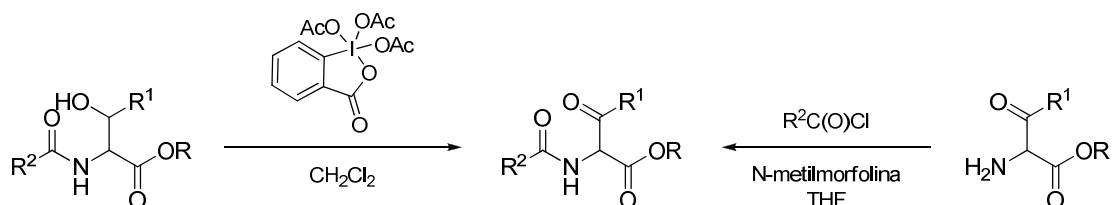
Esquema 2.17

¹⁸⁴ Dakin, H. D.; West, R. *J. Biol. Chem.* **1928**, *78*, 745-756.

¹⁸⁵ Buchanan, G. L. *Chem. Soc. Rev.* **1988**, *17*, 91-109.

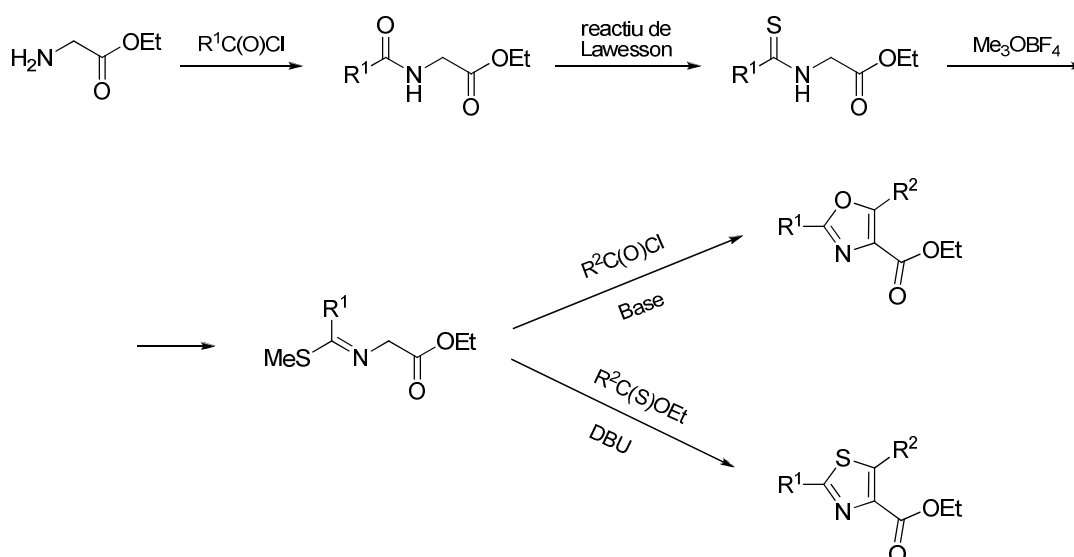
¹⁸⁶ Cornforth, J. W.; Cornforth, R. H. *J. Chem. Soc.* **1947**, 96-102.

Més actuals són els procediments de síntesi de l'intermedi α -acilaminocetònic a través de l'oxidació de β -hidroxiamides¹⁸⁷ o l'acilació d'un α -amino- β -cetoester¹⁸⁸ (esquema 2.18).



Esquema 2.18

En 1994, el grup de Yokoyama publicà un nou mètode per sintetitzar oxazols i tiazols mitjançant un intermedi tioimidat comú derivat de l'ester de glicina (esquema 2.19).¹⁸⁹



Esquema 2.19

Contemporàniament, el grup de Moody reportà una nova variació de la síntesi de Robinson-Gabriel on l'intermedi clau 1,4-dicarbonílic s'obtenia mitjançant una reacció d'inserció N-H de carbenoids de rodi.¹⁹⁰ La reacció, catalitzada per rodi (II), té lloc amb composts diazocarbonílics en presència d'amides primàries i produeix una inserció regioselectiva del carbenoid en l'enllaç amídic N-H amb la formació d'amides α -carboníliques (esquema 2.20). Aquesta metodologia fou desenvolupada específicament per sintetitzar oxazols a partir d'aminoàcids, com a estructures de partida per obtenir diferents productes naturals com ara nostociclamida i promotiocina A.¹⁹¹

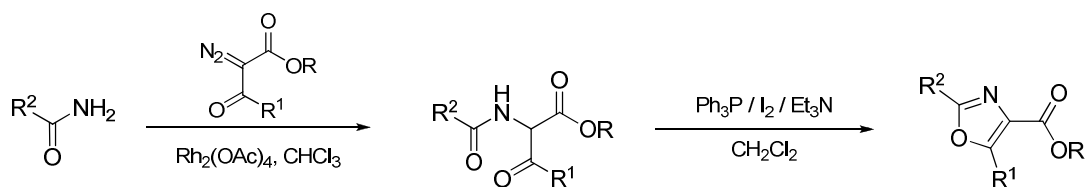
¹⁸⁷ Wipf, P.; Miller, C. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3604-3606.

¹⁸⁸ Singh, J.; Gordon, T. D.; Earley, W. G.; Morgan, B. A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 211-214.

¹⁸⁹ Yokoyama, M.; Menjo, Y.; Watanabe, M.; Togo, H. *Synthesis* **1994**, 1467-1470.

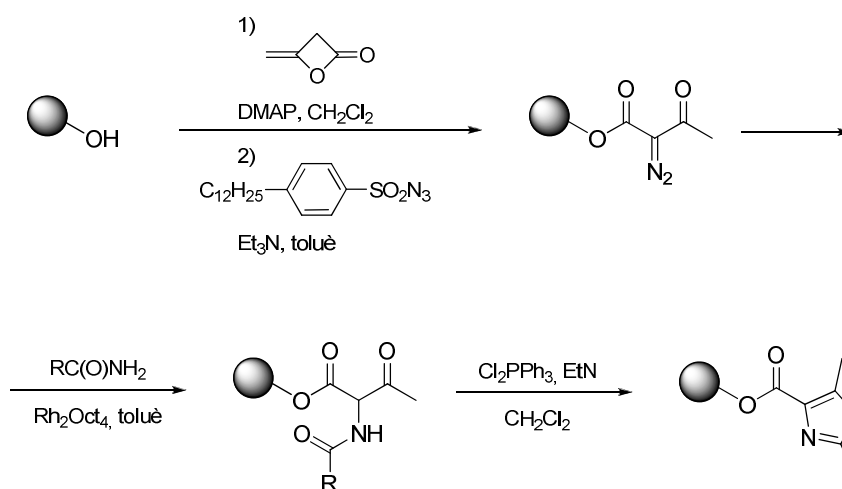
¹⁹⁰ Bagley, M. C.; Buck, R. T.; Hind, S. L.; Moody, C. J.; Slawin, A. M. Z. *Synlett* **1996**, 825-826.

¹⁹¹ a) Bagley, M. C.; Buck, R. T.; Hind, S. L.; Moody, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 591-600. b) Moody, C. J.; Bagley, M. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 601-607. c) Bagley, M. C.; Bashford, K. E.; Hesketh, C. L.;



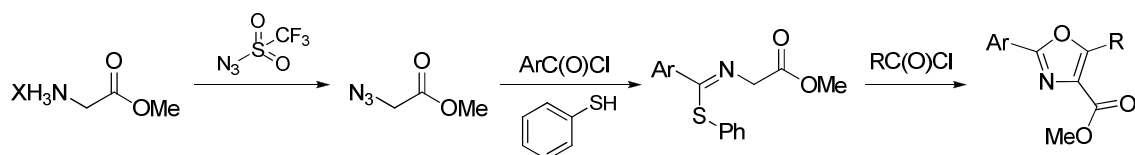
Esquema 2.20

Altres autors han emprat aquest mateix protocol per sintetitzar peptidomimètics que contenen oxazols,¹⁹² mentre que el grup de Janda ha desenvolupat una variant d'aquesta reacció en fase sòlida per obtenir una quimioteca d'oxazols (esquema 2.21).¹⁹³



Esquema 2.21

Més recentment, el grup de Kelly ha sintetitzat una xicoteta quimioteca d'oxazols a través d'un intermediari de tipus tioimida semblant a l'emprat per Yokoyama.¹⁹⁴ A aquest intermediari s'arriba després de convertir l'ester de glicina de partida en una azida i, posteriorment, en un derivat fosfazè que es transforma *in situ* en el corresponent tioimidat (esquema 2.22).



Esquema 2.22

Moody, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3301-3313. d) Davies, J. R.; Kaneb, P. D.; Moody, C. J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3967-3977.

¹⁹² Falorni, M.; Dettori, G.; Giacomelli, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1419-1426.

¹⁹³ a) Clapham, B.; Spanka, C.; Janda, K. D. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2173-2176. b) Clapham, B.; Lee, S. H.; Koch, G.; Zimmermann, J.; Janda, K. D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5407-5410. c) Yamashita, M.; Lee, S. H.; Koch, G.; Zimmermann, J.; Clapham, B.; Janda, K. D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5495-5498.

¹⁹⁴ Razavi, H.; Powers, E. T.; Purkey, H. E.; Adamski-Werner, S. L.; Chiang, K. P.; Dendle, M. T. A.; Kelly, J. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1075-1078.

2.3.3 Síntesi en fase sòlida

Des que en 1963 Merrifield donà a conèixer l'obtenció de xicotets pèptids mitjançant l'ús d'un suport sòlid, la síntesi en fase sòlida se centrà en l'obtenció de quimiotèques de pèptids i nucleòtids.¹⁶⁹ En l'actualitat, la generació de quimiotèques de composts heterocíclics per síntesi en fase sòlida ha esdevingut un tema de gran atractiu donat que els composts heterocíclics substituïts poden oferir un elevat grau de diversitat estructural i l'experiència ha mostrat amplemunt la seua utilitat com a agents terapèutics.¹⁹⁵

La síntesi en fase sòlida tradicional, centrada essencialment en la síntesi de polipèptids, emprava unes condicions de reacció molt determinades i resines que, un cop feta l'escissió, donaven lloc a àcids o amines. No obstant això, la síntesi en fase sòlida de xicotetes molècules requereix l'ús de resines amb diferents funcionalitats, que presenten variades propietats físiques i químiques capaces d'adequar-se a un ampli interval de reaccions i reactius. Així doncs, les característiques més importants que ha de posseir una resina per a la síntesi orgànica en fase sòlida són:

- i) Tenir una forma i mida adequades que permeten llur manipulació i filtració.
- ii) Ser inerts a reactius, dissolvents i condicions de reacció emprades al llarg de la seqüència sintètica.
- iii) Permetre la formació d'un enllaç covalent amb el substrat.
- iv) Tindre un número adequat d'unions al substrat. Si aquest és massa elevat, l'eficàcia de cada pas sintètic pot disminuir a causa de l'efecte estèric de les cadenes creixents disperses al llarg de la matriu polimèrica.

Dins de la gran varietat de suports sòlids que existeixen, aquests es poden classificar en quatre tipus fonamentals:

1. Polímers orgànics *crosslinked* o amb enllaços creuats. Són els més usats i generalment consisteixen en polímers lineals de poliestirè amb unions entre les cadenes, insolubles en dissolvents orgànics i funcionalitzats amb els grups escaients. També entren en aquesta categoria les resines de poliàcrilamida (alternativa hidrofílica de les resines de poliestirè) i les resines TentaGel[®] (resines de poliestirè unides a cadenes de polietilenglicol). La unió entre les diferents cadenes es duu a terme habitualment amb divinilbenzè (figura 2.4).

¹⁹⁵ Revisions: a) Chauhan, P. M. S.; Srivastava, S. K. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* **2001**, *4*, 35-51. b) Andres, C. J.; Denhart, D. J.; Deshpande, M. S.; Gillman, K. V. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* **1999**, *2*, 191-210. c) Franzén, R. G. J. *Comb. Chem.* **2000**, *2*, 195-214.

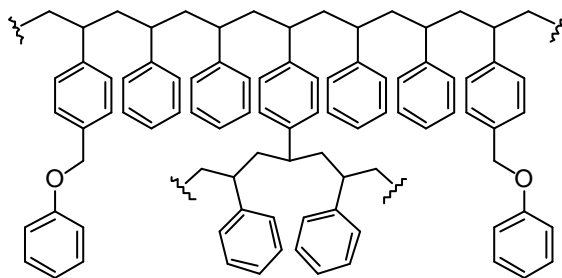


Figura 2.4

2. Polímers orgànics lineals. Habitualment són solubles en dissolvents orgànics i poden ser precipitats en determinades condicions.
3. Dendrímers, la solubilitat dels quals depèn de la forma i mida.
4. Suports inorgànics, com el vidre porós, SiO₂, Al₂O₃, argiles, grafit, etc.

Les resines més emprades per a síntesi orgànica en fase sòlida són les del primer grup, és a dir, les resines amb enllaços creuats. Una unió entre cadenes amb un 1% de divinilbenzè proporciona una forma de perla o gota que confereix una resistència mecànica al trencament relativament elevada, a més de permetre a la resina inflar-se en el dissolvent adequat. Açò últim és de gran importància ja que la cinètica de la reacció depèn en gran part del grau d'inflament de la resina.

Les resines *crosslinked* poden ser de dos tipus fonamentalment:

- i) Resines d'ordre zero o *core resins*, en les quals les cadenes de poliestirè estan funcionalitzades regularment, permetent la unió al substrat a través d'un enllaç molt estable i generalment amb gran impediment estèric (figura 2.5).



Figura 2.5

Aquestes resines requereixen l'ús de condicions fortament àcides per alliberar el substrat. Un exemple d'aquest tipus és la resina de *Merrifield*,¹⁶⁹ que consisteix en cadenes de poliestirè clorometilades. Aquesta s'usa, en moltes ocasions, com a precursora de cadenes de primer ordre (figura 2.7).

- ii) Resines de primer ordre o *linked resins*. En aquestes resines, el substrat s'uneix mitjançant l'ús d'un *linker* o molècula que s'ancora per un lloc a la resina i per l'altre al substrat (figura 2.6).

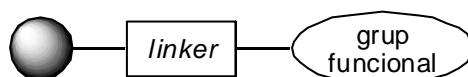


Figura 2.6

Un dels avantatges d'aquest tipus de resines respecte a les d'ordre zero consisteix en el fet que el *linker* pot ser dissenyat perquè la unió al substrat siga estable front a una gran varietat de condicions de reacció i pugui permetre el seu alliberament en unes condicions determinades no dràstiques. A més a més, d'aquesta forma la unió del substrat no és tan pròxima a la matriu poliestirènica i es troba menys impedida i més accessible als reactius. Un exemple representatiu d'aquest tipus és la resina de Wang,¹⁹⁶ en la que la unió entre la matriu de poliestirè i el substrat es realitza mitjançant el grup 4-hidroxibenzil alcohol. Per una banda, el *linker* s'uneix a la resina per mitjà d'un enllaç fenilèter i per l'altra s'uneix al substrat a través d'un enllaç benzilester (figura 2.7).

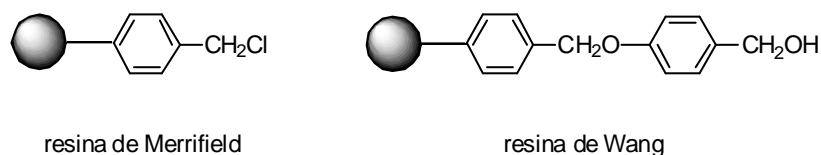
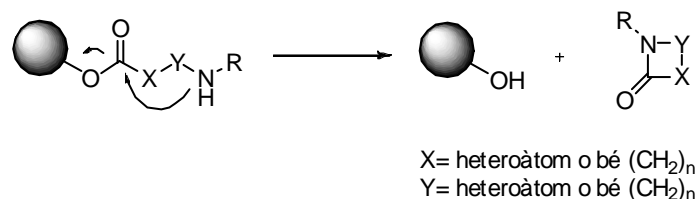


Figura 2.7

Un altre aspecte important és l'escissió del producte de la resina, o *cleavage*, que pot produir-se de diverses formes. La més habitual és que la unió de la resina al substrat siga estable en les condicions de reacció emprades al llarg de la seqüència sintètica i que al final, per tractament amb qualsevol reactiu determinat, es trenque l'enllaç que uneix el producte amb la resina.

Un trencament un tant peculiar és l'escissió per ciclació (*cyclative cleavage*), en la que un atac nucleofílic d'un precursor acíclic (generalment un àtom de nitrogen) sobre un grup electrofílic unit a la resina directament (quasi sempre un carbonil), provoca el trencament de l'enllaç substrat-resina. Així, la resina actua com a grup que ix i provoca la formació d'un anell (esquema 2.23). Un valuós avantatge d'aquest tipus d'escissió de la resina és que sols els productes formats per ciclació s'alliberen de la seua unió amb el suport sòlid i per tant, la puresa dels composts objectiu és molt elevada, encara que cada pas de reacció no s'haja produït de forma quantitativa. Aquesta escissió és efectiva sempre i quan els productes secundaris formats no s'alliberen també per ciclació, fet que produiria una conseqüent disminució de la puresa final del producte.

¹⁹⁶ Wang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 1328-1333.



Esquema 2.23

Finalment i a mode de resum, els principals avantatges que presenta la síntesi en fase sòlida són:

- i) La purificació del producte ancorat a la resina es realitza per mitjà d'un simple rentat i filtració per separar els components solubles de la mescla de reacció. Açò fa que es puguin emprar dissolvents d'elevat punt d'ebullició, com DMF i DMSO, en les reaccions intermèdies sense haver d'eliminar-los per evaporació.
- ii) Pel fet de ser processos repetitius, les reaccions, filtracions i rentats es poden automatitzar de manera senzilla.

No obstant això, aquesta tècnica també presenta alguns inconvenients:

- i) Les reaccions que es realitzen en fase sòlida són difícils de monitorar. Generalment s'empren tests químics com el de ninhidrina, per esbrinar si existeixen grups amino lliures, o bé es realitzen anàlisis de l'espectre d'infraroig de la resina.
- ii) Cal usar un gran excés i una gran concentració de reactius que faciliten la compleció de la reacció, ja que presenta una cinètica de reacció desfavorable per tractar-se d'una reacció heterogènia.
- iii) No totes les reaccions utilitzades en solució són aplicables a la fase sòlida i, a més a més, les condicions de les que s'empren necessiten ser optimitzades, la qual cosa resulta tediosa, donada la dificultat inherent al monitoratge de les reaccions.
- iv) L'escalat de reaccions en fase sòlida està limitat per la complexitat de manipulació de grans volums de resina.

2.3.4 Síntesi fluorosa¹⁷⁰

La síntesi fluorosa aparegué en la dècada dels noranta com una nova tècnica que, si bé presenta certes analogies amb la síntesi en fase sòlida, aconsegueix evitar alguns dels seus inconvenients. Així doncs, els suports polimèrics utilitzats en la fase sòlida són substituïts per cadenes amb un elevat número d'àtoms de fluor, cadenes conegudes com etiquetes fluoroses o *fluorous tag*. La base d'aquesta tècnica radica en la forta interacció que s'estableix entre les cadenes perfluorades de l'etiqueta i les del dissolvent o sílice fluorosos. Aquesta interacció és tan forta que permet la separació de les molècules fluoroses d'aquelles altres no fluoroses presents en la mescla de reacció. Així doncs, a diferència de la fase sòlida on la purificació dels composts es fa per filtració, en la síntesi fluorosa es realitza mitjançant extracció líquid-líquid amb dissolvents perfluorats o extracció sòlid-líquid amb sílice fluorosa. A més a més, la química fluorosa presenta altres similituds i diferències respecte a la química en fase sòlida:

1. Igual que les resines de fase sòlida, els suports fluorosos són també inerts a les reaccions químiques.
2. Presenta cinètiques de reacció favorables en comparació amb la síntesi en fase sòlida ja que, a diferència d'aquesta, les reaccions transcorren en un medi homogeni.
3. No cal usar grans excessos de reactius, a diferència de la síntesi en fase sòlida.
4. Les reaccions es poden monitorar tot i utilitzant mètodes analítics convencionals com ara TLC, HPLC, IR i RMN.
5. Tots els intermedis i els productes finals es poden purificar a través de separacions fluoroses o bé per cromatografia convencional.
6. L'escalat és molt més senzill que en fase sòlida.

D'altra banda, la solubilitat de les molècules lleugerament fluoroses o *light fluororous molecules* en dissolvents orgànics és igual o fins i tot millor que la de les molècules orgàniques no fluoroses, donada la major lipofília de la cadena perfluoroalquilada.¹⁹⁷ Però el gran avantatge de la síntesi fluorosa resideix principalment en el procés de purificació, ja que aquest es veu enormement simplificat en comparació amb la síntesi en solució.

Encara que els precursors del concepte de fase fluorosa foren Horváth i Rábai amb el nou tipus de catalitzador fluorós bifàsic descrit per a reaccions d'hidroformilació d'olefines,¹⁹⁸ en realitat fou Curran qui desenvolupà la tècnica que en l'actualitat es coneix com a síntesi fluorosa en introduir els conceptes de:^{170a}

¹⁹⁷ Els termes anglesos *light* i *heavy* fan referència al pes dels suports fluorosos en les molècules. Així doncs, les molècules fortament fluoroses o *heavy fluororous* posseeixen com a mínim un 60% de fluor per pes molecular (almenys 39 àtoms de fluor) i se separen de molècules no fluoroses per extracció líquid-líquid amb dissolvents fluorosos. En canvi, les molècules dèbilment fluoroses o *light fluororous* posseeixen com a màxim un 40% de fluor per pes molecular (de C₃F₇ a C₁₀F₂₁) i se separen fàcilment mitjançant extracció en fase sòlida (SPE) sobre sílice fluorosa o per HPLC.

¹⁹⁸ Horváth, I. T.; Rábai, T. *Science* **1994**, *266*, 72-75.

- i) grup protector fluorós, amb la funció pròpia de protegir i la de modificar el coeficient de partició de la molècula per augmentar llur solubilitat en dissolvents fluorosos o llur afinitat amb sílice fluorosa.
- ii) derivatització d'un producte orgànic en un altre fluorós, per separar-lo més fàcilment del cru de reacció mitjançant extracció líquid-líquid. Un cop aïllat el derivat fluorós, es transforma novament en el substrat orgànic inicial per eliminació de l'etiqueta fluorosa.

Fins l'any 1999, les separacions fluoroses presentaven una important limitació: l'extracció estava condicionada en gran mesura per la necessària presència d'un elevat nombre d'àtoms de fluor, ja que en cas contrari l'extracció no era efectiva. Aquest problema se solucionà gràcies a la utilització d'una sílice amb un suport fluorocarbonat que permetia separar els composts fluorosos d'aquells no fluorosos. Aquest descobriment donà lloc al naixement d'un nou mètode de purificació de composts perfluorats denominat extracció en fase sòlida fluorosa o F-SPE (*Fluorous Solid Phase Extraction*).^{171a} Així doncs, els mètodes de purificació emprats en química fluorosa són:

1. Extraccions líquid-líquid: utilitzen un dissolvent fluorós per extraure de la fase orgànica els composts perfluorats. En aquest cas, el requisit perquè aquests composts puguin ser extrets de forma eficient és que el seu contingut en fluor siga molt elevat, concretament més d'un 60% del pes molecular del compost. Aquesta tècnica fluorosa presenta una sèrie d'inconvenients, derivats tots ells del gran contingut en fluor que ha de tindre la molècula, com el fet de no solubilitzar aquests composts en els dissolvents orgànics més habituals. A més a més, el preu dels dissolvents fluorosos emprats en l'extracció és relativament elevat. Actualment, s'està treballant en el desenvolupament de nous dissolvents fluorosos i el descobriment d'additius que facen més favorable l'extracció de molècules fluoroses, sense que aquestes tinguen un elevat contingut en fluor.¹⁹⁹
2. Extraccions sòlid-líquid: naixen com una alternativa a les anteriors. S'utilitza una sílice fluorosa de fórmula general $X-Si(Me)_2(CH_2)_nC_8F_{17}$ que permet separar els composts fluorosos d'aquells no fluorosos de forma simple utilitzant una mescla apropiada d'eluent.²⁰⁰ En una primera etapa, se sembra el cru de reacció en un cartutx farcit de sílice fluorosa. A continuació, es fa passar a través del cartutx una mescla binària metanol/aigua (4:1) que únicament eluirà els composts no fluorosos. Posteriorment, es fa passar a través del suport sòlid un dissolvent fluorofílic (metanol, acetonitril, tetrahidrofurà) que permet eluir els productes fluorosos. D'aquesta manera, la purificació d'un cru de reacció pot ser realitzada en pocs minuts (figura 2.8).

¹⁹⁹ Yu, M. S.; Curran, D. P.; Nagashima, T. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3677-3680.

²⁰⁰ Tzschucke, C. C.; Markert, C.; Bannwarth, W.; Roller, S.; Hebel, A.; Haag, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 3964-4000.

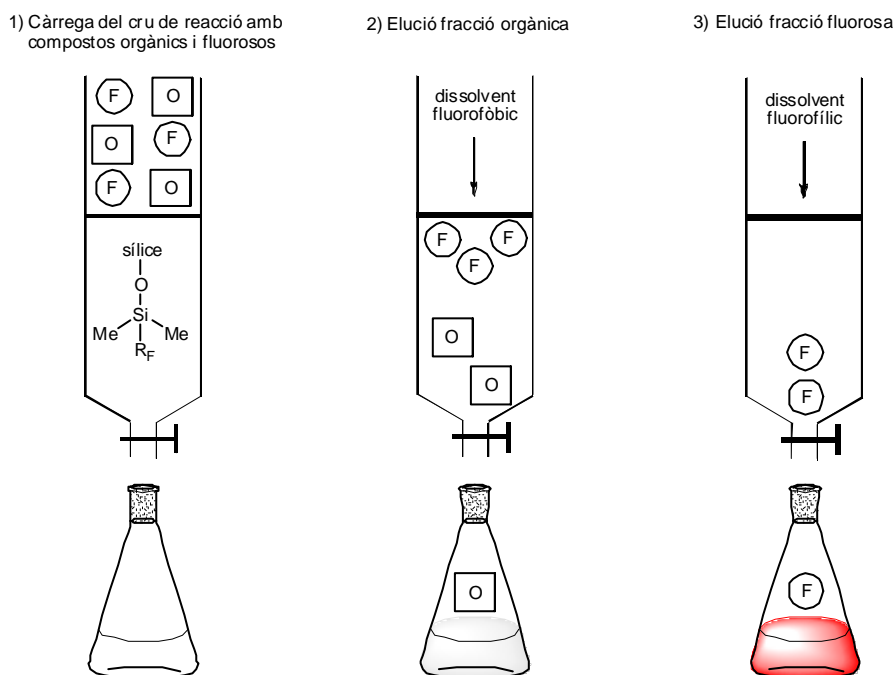


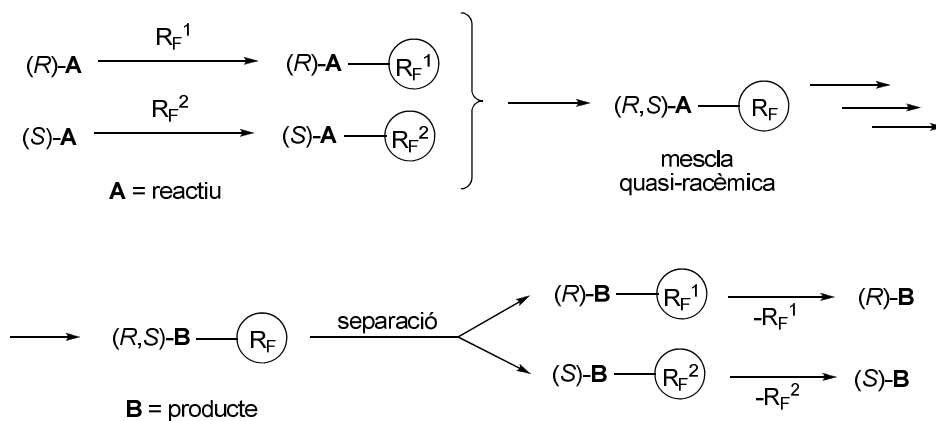
Figura 2.8: procediment habitual de treball a les extraccions en fase sòlida fluorosa (F-SPE)

Una altra de les particularitats d'aquesta sílice és que, a més de separar els compostos no fluorosos d'aquells fluorosos, pot separar aquests darrers entre sí en funció del nombre d'àtoms de fluor que presenten. Per fer efectiva aquesta separació, cal recórrer a una cromatografia en columna o bé a un HPLC "fluorós" la columna dels quals continga aquest tipus de sílice: com més gran siga el nombre d'àtoms de fluor presents als composts, major serà el temps de retenció d'aquests, permetent llur separació de manera senzilla.

Açò ha permès desenvolupar un nou camp conegut com a síntesi de mescles fluoroses o *fluorous mixture synthesis* (FMS),²⁰¹ dintre del qual s'engloben tot tipus de síntesis en les que s'utilitza una combinació d'etiquetes fluoroses amb un nombre variable d'àtoms de fluor, per poder ser posteriorment separades mitjançant HPLC "fluorós". Un cas molt particular de FMS és la síntesi quasi-racèmica,²⁰² que consisteix en marcar dos enantiòmers amb el mateix tipus d'etiqueta fluorosa, la qual difereix exclusivament en el nombre d'àtoms de fluor que conté. Un cop finalitzada la síntesi, ambdós enantiòmers poden separar-se en l'última etapa amb l'ajuda d'un HPLC fluorós (esquema 2.24). Darrerament, aquest tipus d'estratègia sintètica s'empra per obtenir els possibles diastereoisòmers de determinats productes naturals. Així doncs, amb l'ús d'aquesta tècnica es poden dur a terme un gran nombre de reaccions al mateix temps en un sols matràs, amb el consegüent estalvi de temps que açò comporta.

²⁰¹ Curran, D. P.; Oderaotshi, Y. *Tetrahedron* **2001**, 57, 5243-5253.

²⁰² Oderaotshi, Y.; Zhang, Q.; Luo, Z.; Curran, D. P. *Science* **2001**, 291, 1766-1769.



Esquema 2.24: síntesi quasi-racèmica

Una variació de les extraccions sòlid-líquid consisteix en utilitzar sílice convencional (SiO_2) en lloc de sílice fluorosa com a suport sòlid.²⁰³ De la mateixa manera que en la F-SPE, en aquesta extracció els crús de reacció se sembren al cartutx i els productes fluorosos s'elueixen utilitzant un dissolvent fluorós. Finalment, els composts orgànics poden ser eluïts del cartutx emprant dissolvents orgànics habituals (figura 2.9). La diferència en aquest tipus d'extracció és que permet obtenir els composts fluorosos en la primera elució. Ara bé, l'ús de dissolvents fluorosos encareix el procés, fet que no ocorre amb la F-SPE ja que el suport sòlid fluorós es pot reutilitzar fins a 10 voltes i els dissolvents que s'usen en l'extracció tenen un baix cost.

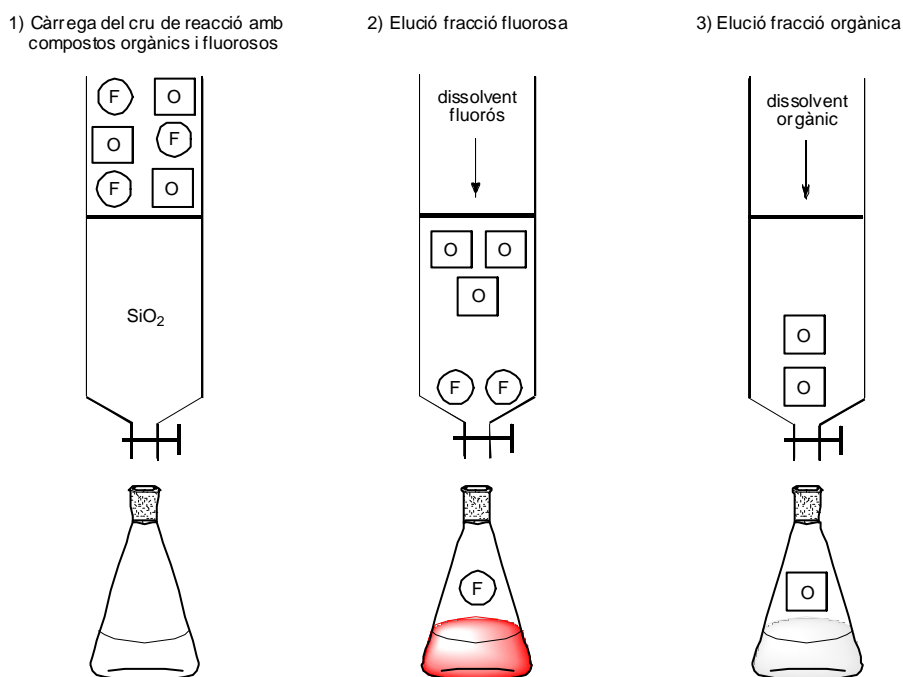
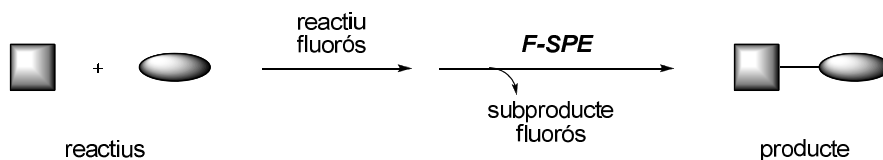


Figura 2.9

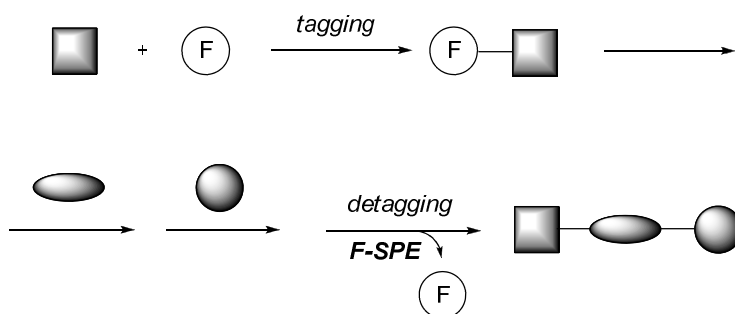
²⁰³ Matsug, M.; Curran, D. P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2717-2720.

Es pot transformar una síntesi orgànica convencional en fluorosa mitjançant reactius, catalitzadors o *scavengers* fluorosos en processos d'un sol pas on es part d'un substrat no fluorós i s'obté un producte no fluorós. Encara que el producte no siga fluorós, la purificació del mateix es realitza per mitjà de qualsevol dels mètodes descrits anteriorment. Així doncs, el producte es trobarà a la fracció orgànica mentre que les impureses derivades dels reactius, catalitzadors o *scavengers* fluorosos seran presents a la fracció fluorosa (esquema 2.25).



Esquema 2.25

L'altra variant per transformar una síntesi orgànica convencional en fluorosa consisteix en usar etiquetes fluoroses. Aquestes etiquetes romanen als productes de reacció fins que s'arriba al darrer pas de la seqüència sintètica en el que es produeix el desetiquetat (*detagging*) de la molècula i s'obté el producte desitjat. La purificació en tots i cadascun dels passos també es realitza per mitjà de qualsevol dels mètodes anteriors (esquema 2.26).

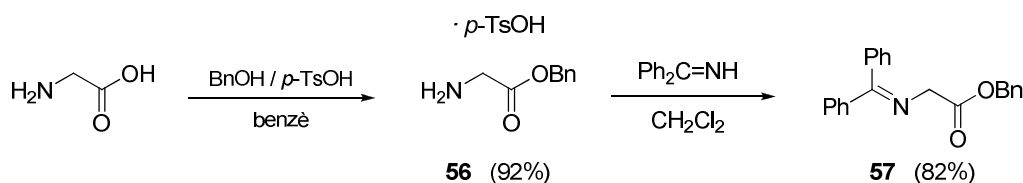


Esquema 2.26

2.4 Resultats

2.4.1 Síntesi en solució d'àcids oxa(tia)zolo-4-carboxílics 2,5-disubstituïts

L'estratègia sintètica comença amb la doble protecció de la glicina amb alcohol benzílic i imina benzofenònica. El primer pas consisteix en protegir el grup carboxílic de la glicina mitjançant tractament amb alcohol benzílic en presència d'una quantitat catalítica d'àcid *p*-toluensulfònic en benzè. La sal *p*-toluensulfònica que s'obté es fa reaccionar seguidament amb imina benzofenònica per aïllar el derivat **57**. Tota la metodologia emprada en aquest procés es troba descrita a la bibliografia,²⁰⁴ amb rendiments molt bons (esquema 2.27).



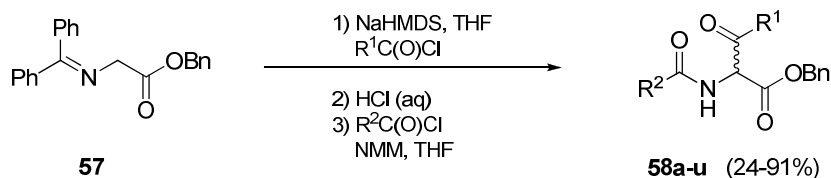
Esquema 2.27

A continuació, la imina **57** es condensa amb diferents clorurs d'àcid arílics i alquílics, emprant com a base hexametildisilazà de sodi (esquema 2.28). La reacció funciona amb quantitats equimoleculares de tots tres reactius i sota condicions d'estricta anhidricitat. A més a més, l'estat de la base influeix a l'hora de formar el carbanió, ja que l'ús de reactiu envellit es tradueix en una minva del rendiment de la reacció. Posteriorment, s'hidrolitza la reacció amb dissolució aquosa d'àcid clorhídric, es porta la mescla a sequedat i se suspèn el residu amb èter per eliminar les restes de benzofenona. Es filtra el clorhidrat format i es fa servir per al següent pas de reacció sense cap altra purificació addicional.

Per a la reacció posterior d'amidació entre el clorhidrat obtingut i els diversos clorurs d'àcid (arílics i alquílics) es proven diferents condicions de reacció: trietilamina/diisopropilètilamina com a bases i DMAP/hidroclorur de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodiimida com a agents acobladors. Els millors resultats s'obtenen quan s'empra *N*-metilmorfolina com a base i agent acoblador alhora (el procediment seguit és una modificació de les condicions descrites per Singh *et al.*).²⁰⁵ Per als derivats aromàtics, s'han utilitzat com a substituents els grups metoxil i trifluorometil en posicions *orto*, *meta* i *para* perquè aporten i retiren densitat electrònica a l'anell fenílic, respectivament, mentre que per als derivats alquílics s'han emprat grups voluminosos com ara isopropil i *terc*-butil (esquema 2.28).

²⁰⁴ Pinter, A.; Haberhauer, G.; Hyla-Kryspin, I.; Grimme, S. *Chem. Comm.* **2007**, 36, 3711-3713.

²⁰⁵ Singh, J.; Gordon, T. D.; Earley, W. G.; Morgan, B. A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 211-214.



Esquema 2.28

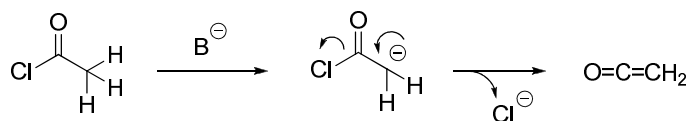
El rendiment global dels tres passos varia de bo a excel·lent (50-91%) quan R¹ és aromàtic (taula 2.1, entrades 1-18) i és menor per a R¹ alifàtics (taula 2.1, entrades 19 i 20).

Taula 2.1: Síntesi de α -amido- β -cetoesters **58** a partir de glicina protegida **57**

Entrada	Producte	R ¹	R ²	Rendiment (%)
1	58a	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	55
2	58b	C ₆ H ₅	<i>o</i> -FC ₆ H ₄	50
3	58c	C ₆ H ₅	<i>o</i> -MeOC ₆ H ₄	87
4	58d	C ₆ H ₅	<i>o</i> -CF ₃ OC ₆ H ₄	87
5	58e	C ₆ H ₅	<i>m</i> -MeOC ₆ H ₄	74
6	58f	C ₆ H ₅	<i>m</i> -CF ₃ OC ₆ H ₄	78
7	58g	C ₆ H ₅	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	61
8	58h	C ₆ H ₅	<i>p</i> -CF ₃ OC ₆ H ₄	62
9	58i	C ₆ H ₅	3,4,5-(OMe) ₃ C ₆ H ₂	79
10	58j	C ₆ H ₅	piperoniloïl	80
11	58k	C ₆ H ₅	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	62
12	58l	C ₆ H ₅	<i>p</i> -CF ₃ OC ₆ H ₄	68
13	58m	C ₆ H ₅	Me	80
14	58n	C ₆ H ₅	<i>t</i> -Bu	91
15	58o	<i>o</i> -MeOC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	64
16	58p	<i>o</i> -MeOC ₆ H ₄	<i>o</i> -MeOC ₆ H ₄	62
17	58q	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	52
18	58r	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	<i>o</i> -MeOC ₆ H ₄	52
19	58s	<i>t</i> -Bu	C ₆ H ₅	42
20	58t	<i>i</i> -Pr	C ₆ H ₅	24
21	58u	Me	C ₆ H ₅	--

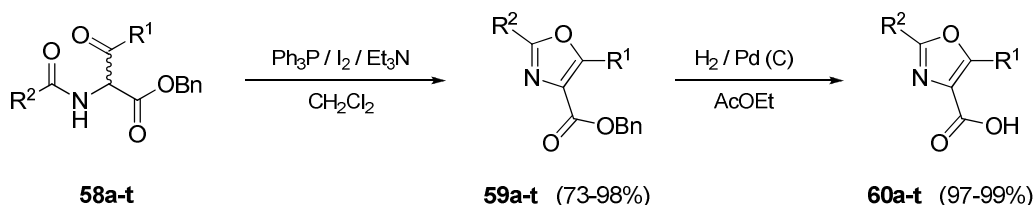
Malauradament, quan R¹ és un grup metil no és possible obtenir el α -amido- β -cetoester (taula 2.1, entrada 21). Una de les possibles raons que explicaria aquest fet seria la presència de protons àcids en posició α al carbonil: l'abstracció d'un d'aquests protons per part de la base conduiria a la formació d'una cetena que fugiria del medi de reacció en forma gasosa i provocaria l'aturada de la reacció (esquema 2.29). En l'exemple **58t** (taula 2.1, entrada 20),

l'abstracció del protó àcid en posició α també podria explicar el baix rendiment aconseguït en aquest cas (sols un 24%).



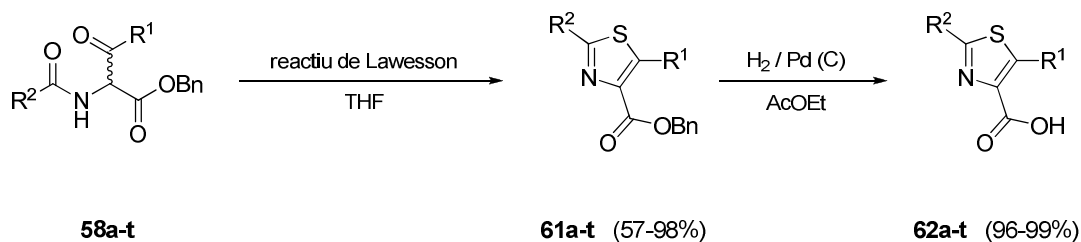
Esquema 2.29

Seguidament, es procedeix a ciclar els derivats α -amido- β -cetoesters **58** fent ús del protocol descrit per Wipf i Miller;¹⁸⁷ s'obtenen així els oxazols **59** amb alts rendiments (esquema 2.30, taula 2.2). L'últim pas de la síntesi consisteix en la desprotecció de l'ester benzílic per mitjà d'una hidrogenació catalitzada per pal·ladi, d'excel·lents rendiments (esquema 2.30, taula 2.2). Cal indicar l'ús d'hidròxid de pal·ladi com a catalitzador per reduir al mateix temps el grup nitro del compost **59k** a grup amino (taula 2.2, entrada 11).



Esquema 2.30

Si en lloc d'usar les condicions anteriors es fa reaccionar els derivats α -amido- β -cetoesters **58** amb reactiu de Lawesson, s'obtenen els tiazols **61** amb rendiments que varien de bons a excel·lents (esquema 2.31, taula 2.3). L'única excepció es troba al cas **61d** (taula 2.3, entrada 4), on el baix rendiment de la reacció (30%) podria ser degut a l'impediment estèric que confereix la presència del grup trifluorometil en posició *orto* a la fosfina de Lawesson. Malauradament, l'escalfament per mitjà de microones (7 hores a 100 °C) no millora aquest baix rendiment. La hidrogenació catalítica proporciona els oxazols **62** desprotegits amb alts rendiments (esquema 2.31, taula 2.3). També ací s'utilitza Pd(OH)₂ com a catalitzador per realitzar la reducció del grup nitro del compost **61k** (taula 2.3, entrada 11).



Esquema 2.31

Taula 2.2: Síntesi d'oxazols 2,5-disubstituïts **59** i **60**.

Entrada	58	59	Rendiment (%)	60	Rendiment (%)
1	58a	59a	73	60a	99
2	58b	59b	83	60b	99
3	58c	59c	96	60c	97
4	58d	59d	85	60d	99
5	58e	59e	91	60e	99
6	58f	59f	92	60f	99
7	58g	59g	91	60g	97
8	58h	59h	89	60h	99
9	58i	59i	91	60i	98
10	58j	59j	97	60j	96
11	58k	59k	98	60k ^[a]	99
12	58l	59l	96	60l	98
13	58m	59m	81	60m	99
14	58n	59n	83	60n	99
15	58o	59o	86	60o	99
16	58p	59p	91	60p	98
17	58q	59q	94	60q	98
18	58r	59r	74	60r	99
19	58s	59s	91	60s	99
20	58t	59t	93	60t	99

Taula 2.3: síntesi de tiazols 2,5-disubstituïts **61** i **62**.

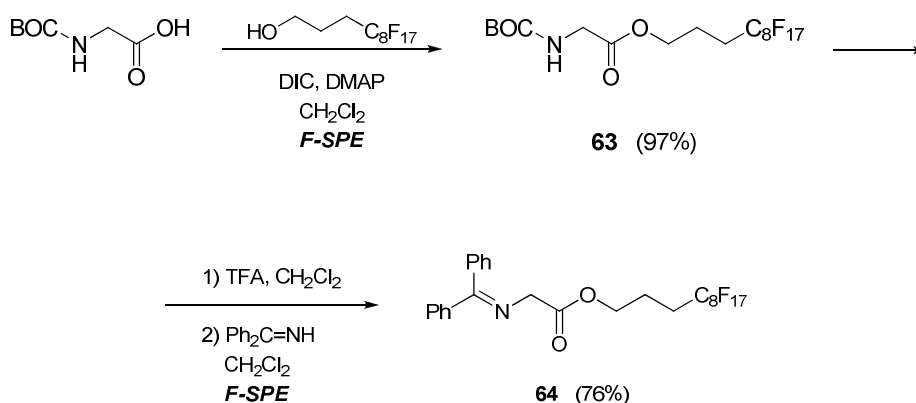
Entrada	58	61	Rendiment (%)	62	Rendiment (%)
1	58a	61a	97	62a	99
2	58b	61b	95	62b	99
3	58c	61c	68	62c	96
4	58d	61d	30	62d	97
5	58e	61e	98	62e	97
6	58f	61f	95	62f	96
7	58g	61g	57	62g	99
8	58h	61h	92	62h	99
9	58i	61i	83	62i	96
10	58j	61j	60	62j	96
11	58k	61k	89	62k ^[a]	97
12	58l	61l	61	62l	97
13	58m	61m	81	62m	99
14	58n	61n	89	62n	97
15	58o	61o	80	62o	99
16	58p	61p	68	62p	99
17	58q	61q	73	62q	97
18	58r	61r	84	62r	96
19	58s	61s	67	62s	97
20	58t	61t	70	62t	97

[a] Pd(OH)₂ com a catalitzador.

2.4.2 Síntesi fluorosa d'àcids oxa(tia)zolo-4-carboxílics 2,5-disubstituïts

El primer pas de la síntesi consisteix en la incorporació d'una etiqueta fluorosa al sintó de partida. Per això, es part de la glicina protegida com a *N*-Boc i es fa reaccionar amb 3-(perfluorooctil)propanol en presència de DIC i DMAP. Després d'un tractament àcid aquós i una purificació per cromatografia fluorosa, s'obté l'ester **63** amb un rendiment excel·lent (esquema 2.32). A l'espectre de ressonància de protó es pot observar el singlet del grup *terc*-butil (1.44 ppm) mentre que al de fluor apareixen els senyals típics de l'agrupació perfluorada C₈F₁₇. A causa de llur baixa intensitat, els senyals corresponents a aquesta agrupació s'ometen als espectres de ¹³C RMN.

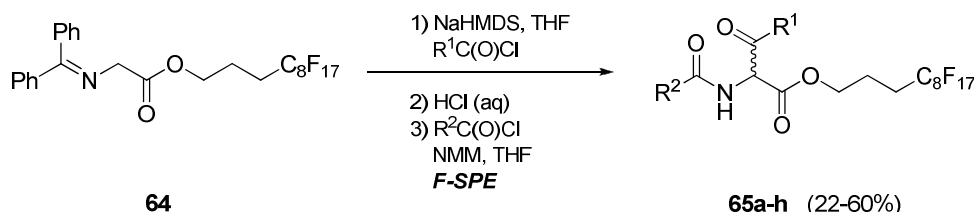
El següent pas consisteix en hidrolitzar el grup *N*-Boc protector amb àcid trifluoroacètic per obtenir així la sal trifluoroacètica del derivat **63**. Aquesta sal es fa reaccionar amb la imina benzofenònica per obtenir el compost **64** amb bon rendiment (esquema 2.32). L'espectre de protó confirma la desaparició del singlet *terc*-butílic i l'aparició dels multiplets aromàtics fenílics. Cal destacar, a més, que a diferència de la síntesi en solució on la purificació cromatogràfica de la imina **57** provocava la seua descomposició, la síntesi en fase fluorosa sí permet la purificació cromatogràfica de la imina **64**, ja que no descomposa dins de la columna fluorosa.



Esquema 2.32

A continuació es fa servir la metodologia optimitzada en la química en dissolució per condensar la imina **64** amb els diferents clorurs d'àcid (arílics i alquílics), extremant també les condicions d'anhidricitat (esquema 2.33). Donat que l'ester fluorós es descomposa a pH bàsic, no s'ha de demorar massa l'addició del carbaní a la dissolució de clorur d'àcid. Després d'hidrolitzar la reacció amb dissolució aquosa d'àcid clorhídric, es porta la mescla a sequedat i el cru se suspèn en èter per eliminar les restes de benzofenona i d'alcohol fluorós producte de desesterificació. Es filtra el residu corresponent al clorhidrat i s'utilitza en la pròxima reacció sense cap altra purificació addicional.

Tal i com s'ha realitzat anteriorment, en la reacció d'amidació s'utilitzen diversos clorurs d'àcid (arílics i alquílics) i *N*-metilmorfolina. La forma de procedir és idèntica a la química en solució, i només es diferencia en la purificació dels composts **65**, ja que aquesta es realitza mitjançant cromatografia fluorosa (esquema 2.33).



Esquema 2.33

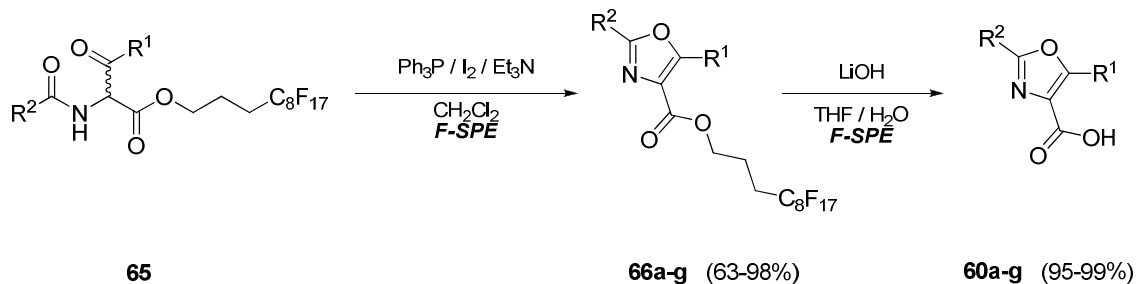
Els rendiments per als tres passos de doble acilació són bons (49-60%) quan R¹ és aromàtic (taula 2.4, entrades 1-5), si bé un poc inferiors als obtinguts en el cas dels α-amido-β-cetoesters **58** no fluorats (42-91%). Açò és degut a la hidròlisi parcial que l'ester fluorós pateix a pH bàsic, que produeix la conseqüent minva de rendiment. Quan el grup R¹ és alifàtic (taula 2.4, entrades 6 i 7), els rendiments són moderats i similars als obtinguts en solució (53% i 22% vs 42% i 24%). D'igual manera que succeïa al cas **58t**, la presència de protons àcids en posició α fa que la reacció no es done en el cas **65h** (taula 2.4, entrada 8).

Taula 2.4: síntesi fluorosa de α-amido-β-cetoesters **65** a partir de glicina protegida **64**.

Entrada	Producte	R ¹	R ²	Rendiment (%)
1	65a	Ph	Ph	60
2	65b	Ph	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	49
3	65c	Ph	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	56
4	65d	Ph	Me	56
5	65e	Ph	<i>t</i> -Bu	54
6	65f	<i>t</i> -Bu	Ph	53
7	65g	<i>i</i> -Pr	Ph	22
8	65h	Me	Ph	--

Els α-amido-β-cetoesters fluorosos **65** se ciclen utilitzant les condicions emprades fins ara i s'obtenen els oxazols perfluorats **66** amb rendiments que varien de bons a excel·lents (71-98%) excepte per als composts **65d,e** que presenten certa inèrcia a ciclar (esquema 2.34). En aquests dos casos on R² és un grup alquílic, la reacció no avança i fins i tot arriba a detenir-se sense haver-se consumit una part del reactiu de partida (seguiment per TLC), encara que s'augmenta la temperatura i el nombre d'equivalents de PPh₃ / I₂ / Et₃N afegits. Per aquesta raó, es decideix provar amb altre tipus de condicions deshidratants com ara H₂SO₄ concentrat a temperatura ambient, i es comprova que la reacció es completa i que s'obtenen els 2-alkuil-5-

ariloxazols **66d,e** amb bons rendiments (63% i 73%, respectivament). El darrer pas de desprotecció implica la hidròlisi bàsica de l'ester fluorós, amb l'obtenció per una banda dels oxazols finals **60** amb elevats rendiments i la recuperació per altra banda de més d'un 85% d'alcohol fluorós de partida, apte per ser novament utilitzat (esquema 2.34).



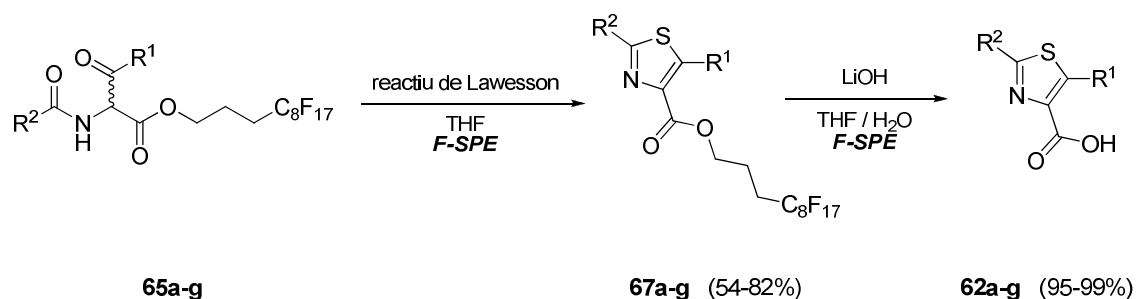
Esquema 2.34

Taula 2.5: síntesi fluorosa d'oxazols 2,5-disubstituïts **66** i **60**.

Entrada	65	66	Rendiment (%)	60	Rendiment (%)
1	65a	66a	98	60a	99
2	65b	66b	95	60b	95
3	65c	66c	98	60c	97
4	65d	66d ^[a]	63	60d	99
5	65e	66e ^[a]	73	60e	99
6	65f	66f	71	60f	99
7	65g	66g	76	60g	99

[a] Ciclatió duta a terme amb addició de H₂SO₄ concentrat.

Si es fa reaccionar els α-amido-β-cetoesters **65** amb reactiu de Lawesson, s'obtenen els tiazols fluorats **67** amb alts rendiments (54-82%), molt similars als obtinguts per als no fluorats **61** (57-98%). La hidròlisi bàsica d'aquests proporciona els tiazols **62** amb excel·lents rendiments (esquema 2.35, taula 2.6).



Esquema 2.35

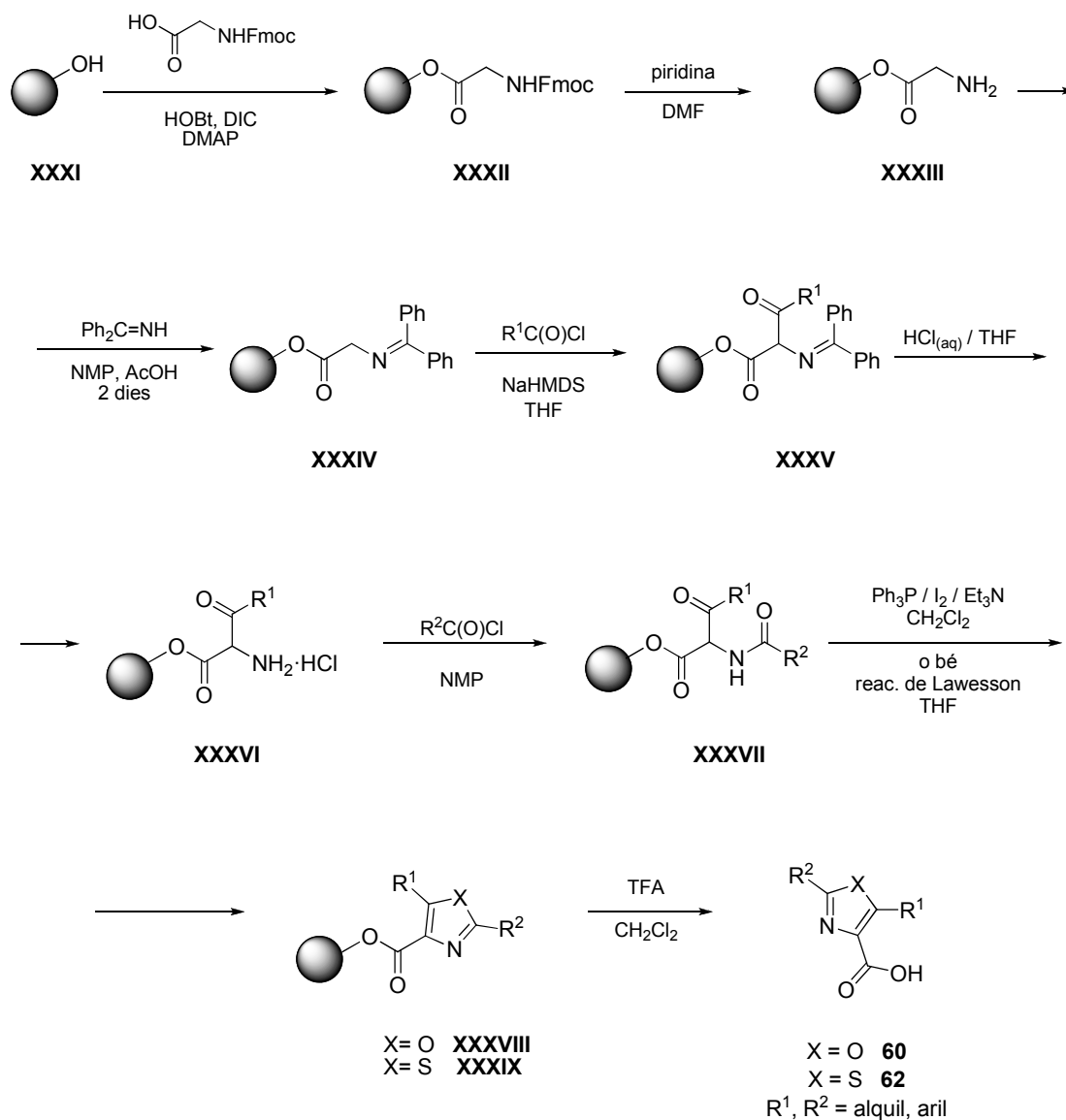
Taula 2.6: síntesi fluorosa de tiazols 2,5-disubstituïts **67** i **62**.

Entrada	65	67	Rendiment (%)	62	Rendiment (%)
1	65a	67a	54	62a	99
2	65b	67b	79	62b	95
3	65c	67c	74	62c	97
4	65d	67d	79	62d	99
5	65e	67e	73	62e	99
6	65f	67f	82	62f	99
7	65g	67g	78	62g	99

2.4.3 Síntesi en fase sòlida d'àcids oxa(tia)zolo-4-carboxílics 2,5-disubstituïts

A continuació es descriu el procediment d'obtenció d'azols en fase sòlida. Sintèticament parlant, aquest procediment s'assembla al de la síntesi fluorosa, però en aquest cas l'ester perfluorat es bescanvia per un ester ancorat a una resina.

L'esquema 2.36 il·lustra la proposta de ruta sintètica, on el primer pas de la síntesi consisteix en incorporar una resina de Wang **XXXI** a la glicina protegida com a F-moc. Posteriorment, es procedeix al bescanvi del grup protector F-moc per imina i s'obté l'intermedi **XXXIV**, el qual és acilat amb clorur de benzoïl (hexametildisilazà de sodi com a base) per obtenir el derivat **XXXV**. La imina s'hidrolitza en medi àcid i es fa reaccionar novament amb clorur de benzoïl per aconseguir el compost α -amido- β -cetoester **XXXVII** ancorat a la resina de Wang. La ciclació de l'intermedi **XXXVII** pot produir per una banda els oxazols **XXXVIII** i per l'altra els tiazols **XXXIX**. L'últim pas de la síntesi consisteix en desancorar la resina de Wang mitjançant una hidròlisi de l'ester amb àcid trifluoroacètic, després de la qual s'obtenen els oxazols i tiazols finals **60** i **62** (esquema 2.36).



Esquema 2.36

La unió de la resina de Wang a la glicina F-moc protegida es realitza segons el procediment estàndard descrit a la literatura:²⁰⁶ mantenint durant 12 hores en agitació orbital a temperatura ambient els dos substrats de partida amb el reactiu d'acoblament HOBt i amb dimetilaminopiridina com a catalitzador, en una mescla de diclorometà i dimetilformamida (9:1). A continuació, la resina es filtra i es renta tres voltes amb DMF, diclorometà i metanol; finalment, s'eliminen les restes de dissolvent a pressió reduïda. La desprotecció de l'aminoàcid es duu a terme per tractament de **XXXII** amb piperidina en DMF al 20%, i porta a l'obtenció del compost **XXXIII** amb el grup amino lliure. A continuació, es filtra la resina, es renta tres voltes amb DMF i tres més amb diclorometà i s'eliminen les restes de dissolvent a pressió reduïda.²⁰⁶

²⁰⁶ a) Á. Furka In *Combinatorial & Solid Phase Organic Chemistry* **1998**, Advanced ChemTech Handbook, Louisville, 35. b) W. M. Bennett In H. Fenniri (Ed) *Combinatorial Chemistry* **2000**, Oxford University Press, Oxford, New York, 139. c) Chang, C. D.; Meienhofer, J. *Int. J. Pept. Protein Res.* **1978**, *11*, 246. d) Grandas, A. *Int. J. Pept. Protein Res.* **1989**, *33*, 386.

El següent pas consisteix en protegir de nou el grup amino per tractament de la resina **XXXIII** amb benzofenonimina en presència d'àcid acètic i NMP com a dissolvent, mentre que es manté la mescla en agitació orbital a temperatura ambient durant 24 h. La resina es filtra, es llava cinc voltes amb NMP i THF i s'asseca a pressió reduïda. A la figura 2.10 es poden veure els espectres d'infraroig de la resina de Wang i dels productes **XXXII**, **XXXIII** i **XXXIV**, als quals s'observa:

- i) l'aparició en **XXXII** de dues bandes en la zona dels carbonils que corresponen als carbonils de la glicina (1713 cm^{-1}) i del grup F-moc (1727 cm^{-1}).
- ii) la desaparició en **XXXIII** d'una de les dues bandes anteriors corresponent al grup F-moc.
- iii) l'aparició en **XXXIV** d'una nova banda que correspon al grup benzofenonimina (1713 cm^{-1}).

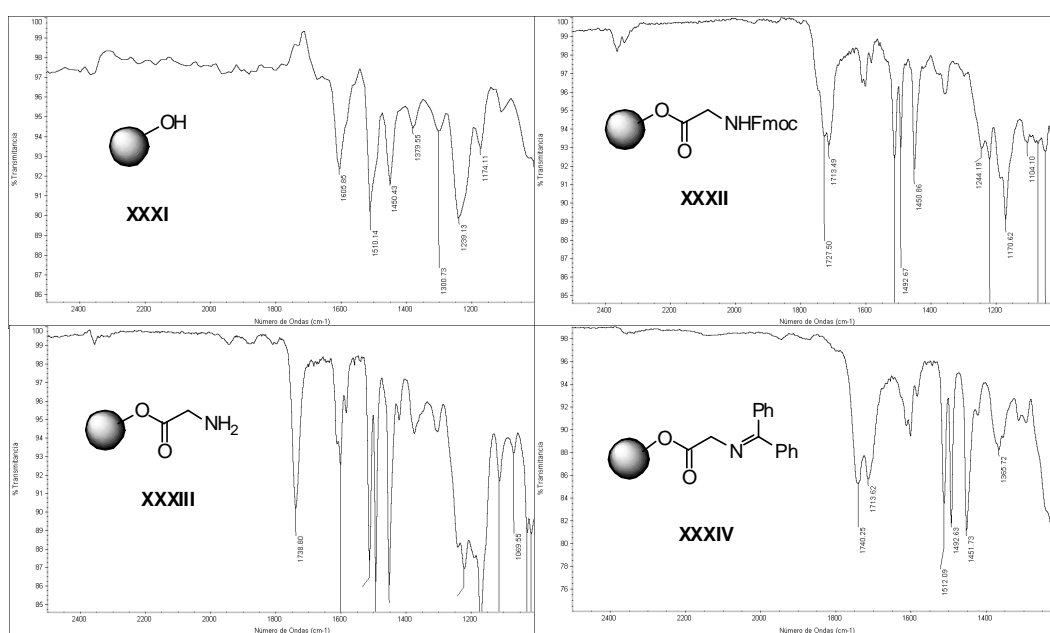


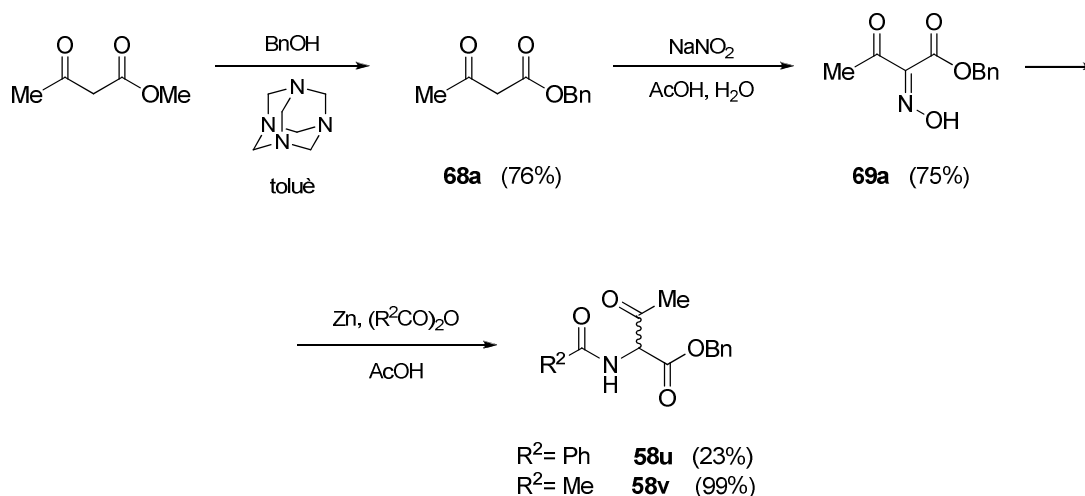
Figura 2.10

El següent pas de la síntesi consisteix, com a les síntesis en solució i fase fluorosa, en l'acilació de l'intermedi **XXXIV** i, encara que *a priori* la reacció pareix senzilla, aquesta ocasiona nombrosos problemes ja que apareixen mesclades complexes de reacció. S'assagen distintes condicions, com ara: diferents bases amb les que formar l'enolat i distintes quantitats d'aquestes, diferent nombre d'equivalents del clorur d'àcid corresponent, es prova amb altres derivats d'àcid com anhídrids i esters, es fa la reacció a diferents temperatures (tant per a la formació de l'enolat com per a l'addició del derivat d'àcid) i es prova amb diversos temps de reacció (des d'una hora fins a varis dies); en tots els casos, l'espectre de IR mostra una mescla complexa de composts amb varies bandes noves en la zona dels carbonils.

Així doncs, no es pot continuar avant amb la síntesi en fase sòlida, fet que evidencia la no utilitat d'aquesta per a l'obtenció d'azols i posa de manifest la importància de les altres dues rutes sintètiques.

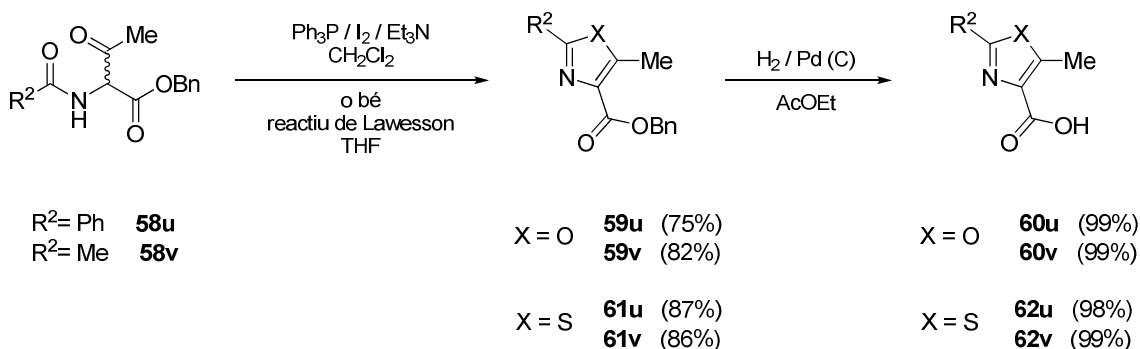
2.4.4 Síntesi alternativa d'àcids 5-metiloxa(tia)zolo-4-carboxílics 2-substituïts

Per a sintetitzar el derivat α -amido- β -cetoester **58u** que anteriorment no s'havia pogut obtenir, és obligat modificar l'inici de la ruta sintètica proposada a l'esquema 2.1. L'acetoacetat de metil comercial es transesterifica²⁰⁷ i es nitrosa²⁰⁸ convenientment per aconseguir l'oxima **69a** amb bons rendiments (esquema 2.37). La reducció de l'oxima **69a** amb zinc en àcid acètic glacial i la posterior reacció amb anhídrid benzoic dona l'intermedi **58u** desitjat amb un baix rendiment (23%). La formació d'anhídrids mixtes per reacció de l'anhídrid benzoic amb l'àcid acètic podria explicar en part aquest baix rendiment; si s'elimina aquesta possibilitat (exemple **58v**), s'aconsegueix un rendiment quasi quantitatiu (esquema 2.37).



Esquema 2.37

La ciclació dels dos intermedis funciona sense cap problema i produeix els azols **59u,v** i **61u,v** amb elevats rendiments (75-87%). La posterior hidrogenòlisi catalitzada per pal·ladi proporciona quatre nous productes finals (esquema 2.38).

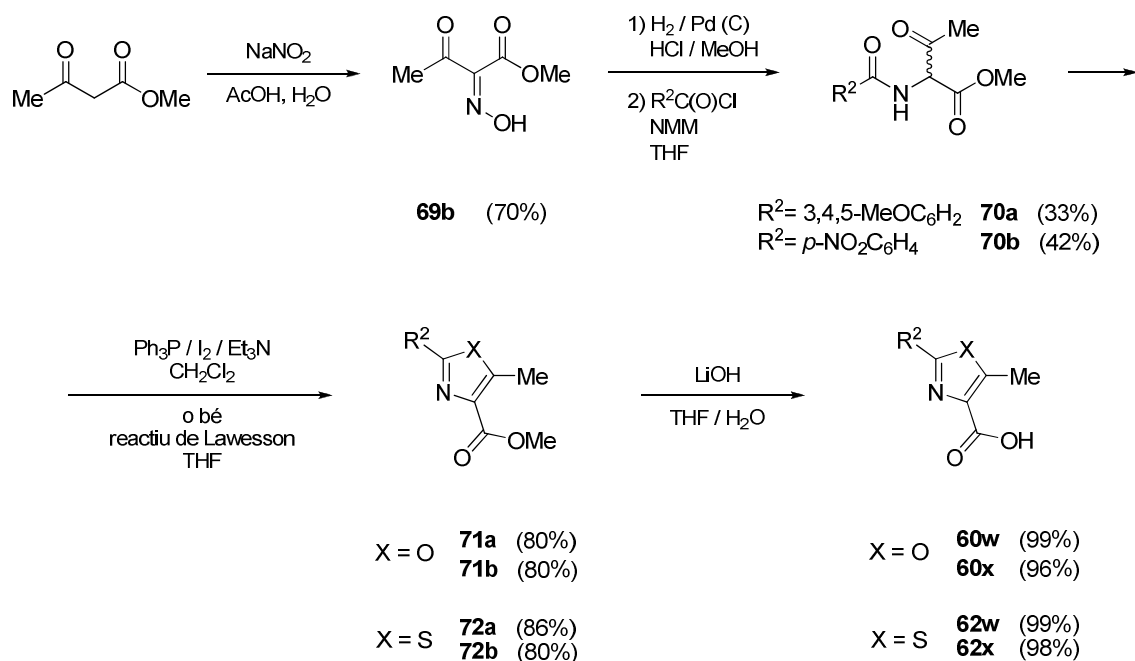


Esquema 2.38

²⁰⁷ Ribeiro, R. S.; de Souza, R. O. M. A.; Vasconcellos, M. L. A. A.; Oliveira, B. L.; Ferreira, L. C.; Aguiar, L. C. S., *Synthesis* **2007**, 1, 61-64.

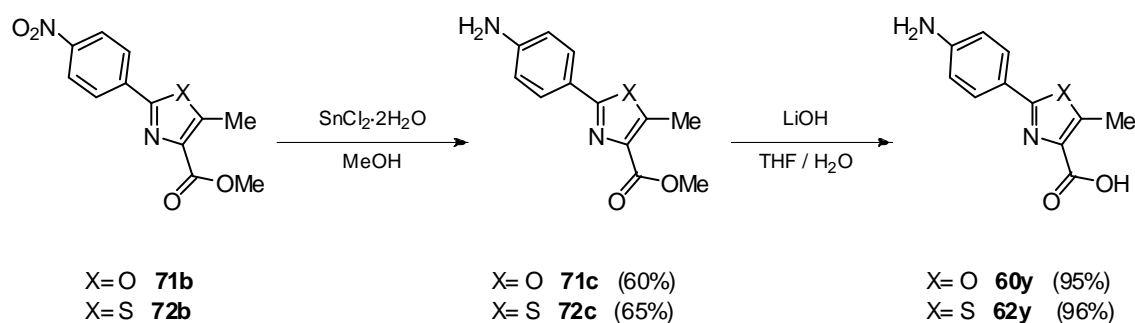
²⁰⁸ Shiner, C. M.; Lash, T. D., *Tetrahedron* **2005**, 61, 11628-11640.

En un intent d'incrementar el baix rendiment aconseguit a l'exemple **58u** (23%) i donat que el nombre d'anhidrids d'àcid comercials és prou inferior a la de clorurs d'àcid, es decideix suprimir la reacció de transesterificació i repetir la síntesi amb derivats α -amido- β -cetoesthers metàl·lics **70** en lloc de benzílics **58**. Així doncs, l'oxima **69b** aconseguida després de nitrosar l'acetoacetat de metil és reduïda catalíticament amb hidrogen i es fa reaccionar amb diversos clorurs d'àcid. Els rendiments obtinguts en aquest cas, encara que baixos (33 i 42%), són superiors al 23% aconseguit anteriorment (esquema 2.39). La ciclació dels α -amido- β -cetoesthers **70** dóna els azols **71** i **72** amb elevats rendiments i la posterior hidròlisi bàsica proporciona quatre azols finals més (esquema 2.39).



Esquema 2.39

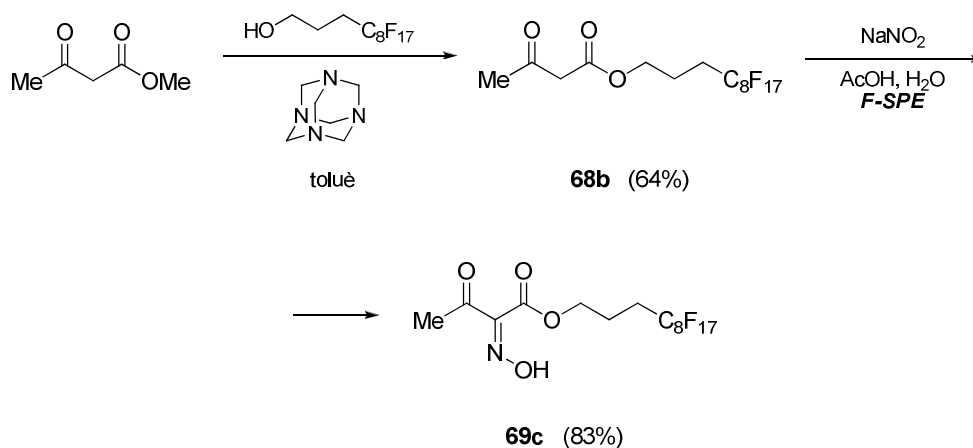
També es pot realitzar la reducció del grup nitro a amino; aquesta vegada s'empra diclorur d'estany com a agent reductor i s'obtenen els azols **71c** i **72c** amb bons rendiments, si bé inferiors als aconseguits anteriorment amb hidròxid de pal·ladi (exemples **60k** i **62k**). La hidròlisi bàsica produeix dos nous azols amb substituent metàl·lic en posició 5 (esquema 2.40).



Esquema 2.40

2.4.5 Síntesi fluorosa d'àcids 5-metiloxa(tia)zolo-4-carboxílics 2-substituïts

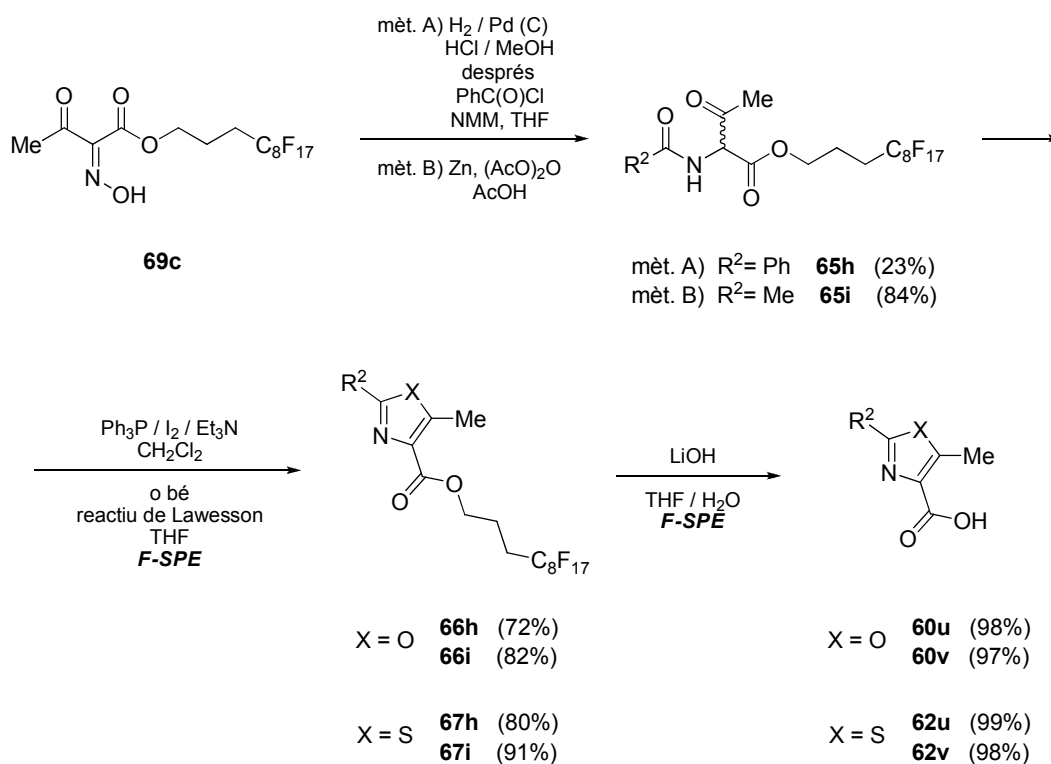
Si es desitja sintetitzar el derivat α -amido- β -cetoester fluorat **65h**, síntesi que abans no s'havia pogut dur a terme, s'ha d'adaptar la metodologia descrita en l'apartat anterior a la síntesi fluorosa. Desafortunadament, la reacció de transesterificació de l'acetoacetat de metil no és del tot completa, pel que certa quantitat d'alcohol perfluorat de partida resta finalment al cru. Donat que la cromatografia fluorosa no pot separar entre si dos composts perfluorats, s'ha de recórrer a la cromatografia flash per purificar l'ester **68b**, ester que és nitrosat posteriorment per aconseguir l'oxima **69c** amb bons rendiments (esquema 2.41).



Esquema 2.41

La reducció catalítica de **69c** amb hidrogen seguida d'amidació amb clorur de benzoïl (mètode A) proporciona l'intermedi **65h** desitjat amb un baix rendiment (23%). Aquest baix rendiment és conseqüència de l'obtenció de diversos subproductes perfluorats, la separació dels quals s'ha d'efectuar mitjançant cromatografia flash després de passar el cru de reacció a través de columna fluorosa. Afortunadament, s'aconsegueix aïllar el derivat **65h** (esquema 2.42). Si la reducció de l'oxima **69c** es duu a terme amb zinc en medi acètic i seguidament es fa reaccionar amb anhídrid acètic (mètode B), s'obté únicament l'intermedi α -amido- β -cetoester fluorat **65i** amb elevat rendiment (esquema 2.42).

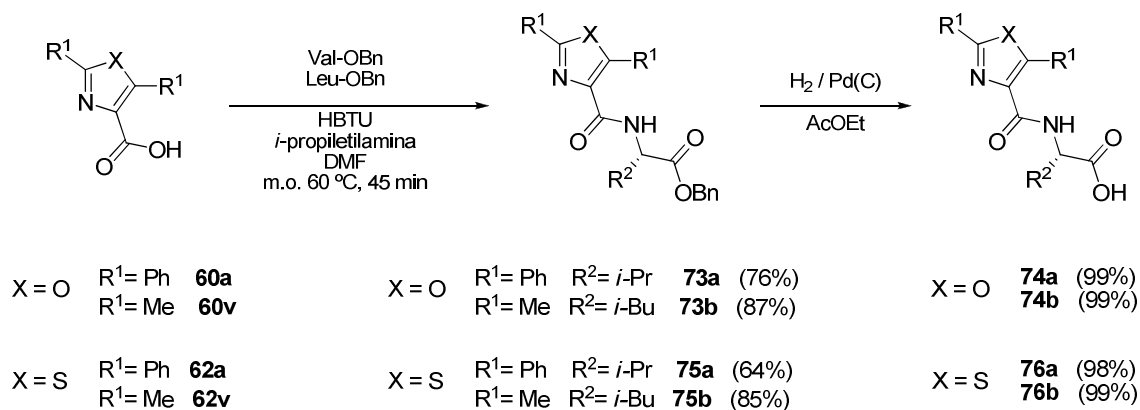
La ciclació dels composts **65h,i** proporciona els azols **66h,i** i **67h,i** amb elevats rendiments. Finalment, una hidròlisi bàsica dona els azols desitjats amb excel·lent rendiment (esquema 2.42).



Esquema 2.42

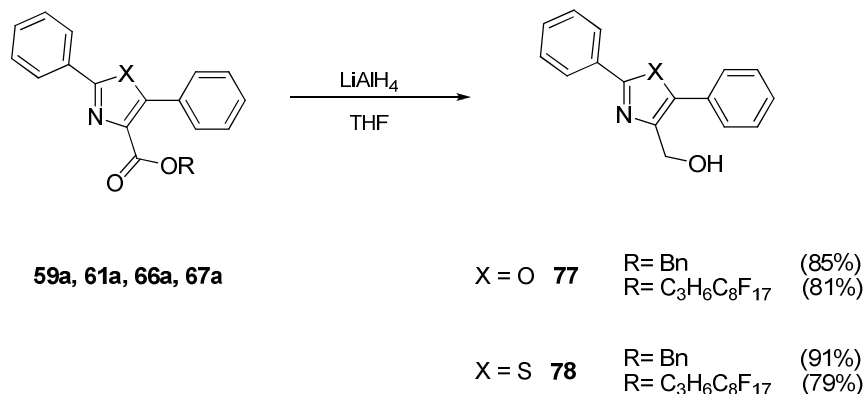
2.4.6 Síntesi d'oxa(tia)zols 4-substituïts

En un intent d'ampliar encara més el ventall d'azols sintetitzats i allargar la cadena peptídica d'aquests dipeptidomimètics, es proposa la condensació d'aminoàcids a l'esquelet azòlic a partir del grup carboxil que ocupa la posició 4. Així doncs, la síntesi d'aquests derivats es duu a terme seguint les següents condicions: HBTU com a agent acoblador, isopropilamina com a base, DMF com a dissolvent i escalfament amb microones. Els aminoàcids escollits són L-valina i L-leucina i els rendiments són alts, tant per a oxazols com per a tiazols (64-87%). La hidrogenòlisi final proporciona quatre nous derivats azòlics (esquema 2.43).



Esquema 2.43

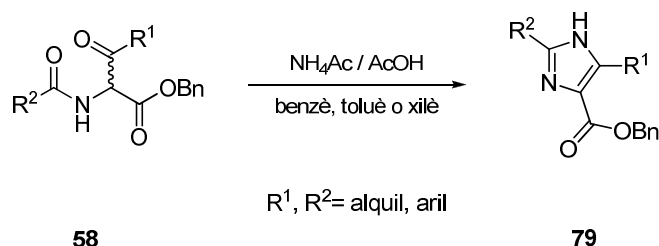
La posició 4 de l'esquelet azòlic també és susceptible de més modificacions.²⁰⁹ Com a exemple il·lustratiu, es presenta la reducció dels esters benzílic i perfluorat amb hidrur d'alumini liti (esquema 2.44). Els rendiments són elevats i els nous intermedis poden servir de base per a reaccions posteriors (Wittig, substitucions nucleofíliques, etc.).



Esquema 2.44

2.4.7 Síntesi d'àcids imidazolo-4-carboxílics 2,5-disubstituïts

Fins ara s'ha aconseguit sintetitzar dues famílies diferents de composts 1,3-azòlics (oxazols i tiazols) a partir d'un intermedi α -amido- β -cetoester comú, bé siga fent servir la síntesi en dissolució bé la síntesi fluorosa. No cal negar el gran interès que tindria poder obtenir també una família de derivats imidazòlics a partir d'aquest mateix intermedi, augmentant així la diversitat estructural de la quimioteca de composts sintetitzats. A la bibliografia es descriu una possibilitat a través d'un procediment senzill,²¹⁰ que consisteix en escalfar a reflux d'un dissolvent inert (benzè, toluè o xilè) els α -amido- β -cetoesters **58** amb un excés d'acetat amònic i àcid acètic fins completar la reacció (esquema 2.45). Malauradament, totes les proves realitzades demostren que la reacció no es completa totalment, encara que s'augmente la temperatura, el nombre d'equivalents o el temps de reacció.



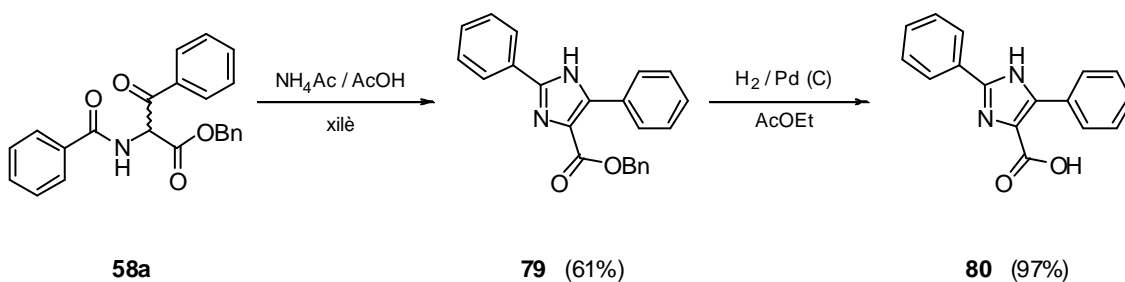
Esquema 2.45

²⁰⁹ Clapham, B.; Richards, A. J.; Wood, M. L.; Sutherland, A. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 9061-9064.

²¹⁰ Li, X.; Murray, W.V.; Macielag, M.J.; Guan, Q. *PCT Int. Appl.* 2005113522, 01 dec **2005**.

L'ús de xilè en lloc de toluè permet un augment de la temperatura i també del rendiment final però, així i tot, la reacció s'equilibra i es deté abans que es complete. Aquest equilibri podria ser fàcilment desplaçat si s'eliminaren les molècules d'aigua que es generen durant la reacció. L'aigua, de fet, és eliminada en forma d'azeòtrop si s'utilitza un Dean-Stark, però al mateix temps també es produeix la pèrdua per destil·lació de l'àcid acètic present al medi i no es millora el resultat. L'addició al medi de tamís molecular en pols i l'escalfament en tub hermètic amb microones no proporcionen resultats satisfactoris.

A més a més, encara que la reacció és molt neta i no dona productes secundaris, la purificació de l'imidazol **79** és molt complicada perquè presenta una polaritat molt semblant al compost **58a** de partida, fet que obliga a purificar la mescla per placa preparativa (hexà/ CH_2Cl_2 /diisopropileter 1:1:1). Malgrat tots aquests problemes esmentats, el major dels rendiments aconseguits per a la reacció és prou acceptable (61%). Per últim, la desprotecció de l'ester benzílic per hidrogenació catalítica proporciona l'imidazol difenílic **80** (esquema 2.46).



Esquema 2.46

Vàries proves més efectuades amb diferents intermedis α -amido- β -cetoester **58** confirmen que la síntesi no és factible per la gran dificultat que implica la separació dels composts, a més de fer-la *a priori* inviable mitjançant la metodologia fluorosa.

2.5 Conclusions

S'ha posat a punt una metodologia per sintetitzar una xicoteta quimioteca amb més de 50 composts oxazòlics i tiazòlics amb diferents substituents arílics i alquílics en posicions 2 i 5. També s'ha introduït diversitat estructural a la posició 4 dels mateixos composts (figura 2.11).

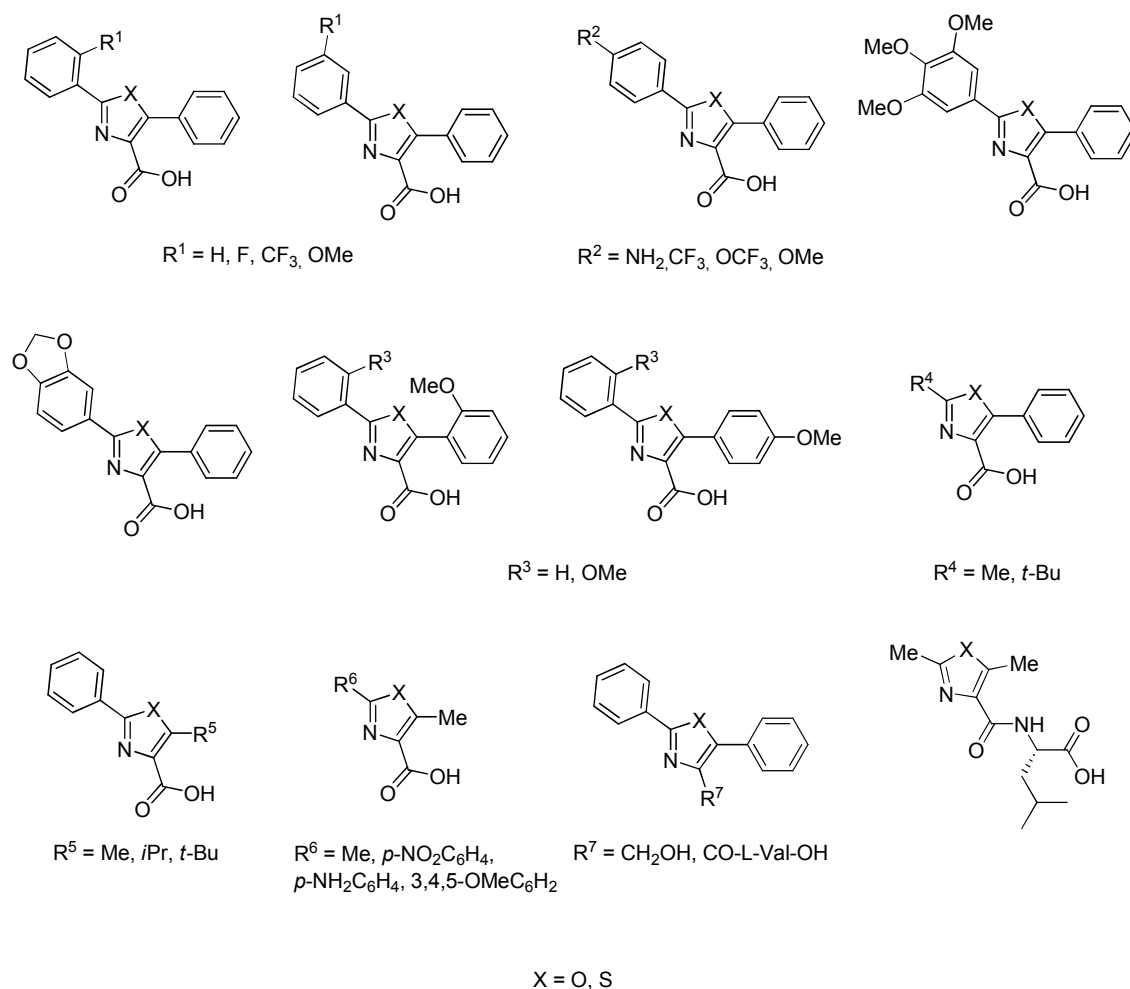


Figura 2.11

Aquesta metodologia s'ha adaptat satisfactòriament a la síntesi fluorosa, però no així a la química en fase sòlida, en la que no s'ha pogut reproduir la síntesi d'aquesta quimioteca.

En línies generals, si es compara l'eficiència entre la síntesi en solució i la síntesi fluorosa, cap d'elles pot prevaldre sobre l'altra ja que, si bé els rendiments aconseguits amb la síntesi en solució són lleugerament superiors als obtinguts amb la síntesi fluorosa, amb aquesta última els temps i volums de dissolvents emprats per a la purificació de cada compost es veuen reduïts considerablement. Tampoc és un inconvenient la despesa econòmica deguda

a l'elevat preu dels reactius i sílice fluorosa, ja que aquests poden ser recuperats i reutilitzats un gran nombre de vegades. Així doncs, totes dues metodologies són igual de vàlides per sintetitzar azols.

2.6 Part experimental

2.6.1 Procediments generals de síntesi

Reacció de síntesi de α -amido- β -cetoesters (procediment general A)

En un matràs de dues boques de 25 mL es dissol imina en tetrahidrofurà anhidre (5 mL) sota atmosfera d'argó. A continuació es refreda la mescla a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, s'hi addiciona gota a gota una dissolució d'hexametildisilazà de sodi 1 M en THF (1 equiv) i es deixa reaccionar durant 30 minuts. Passat aquest temps, s'hi addiciona *via cannula* aquesta mescla a una altra de clorur d'àcid (1 equiv) dissolt en THF anhidre (3 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Es deixa reaccionar a aquesta temperatura durant 2 h, s'hidrolitza amb dissolució de HCl 1 M (3 mL) i es deixa assolir la T ambient. Es concentra la mescla a sequedat, se suspèn el residu en èter etílic (5 mL), es filtra a continuació i es fa servir el sòlid blanc obtingut per a la pròxima reacció sense cap altra purificació addicional.

En un matràs de 25 mL se suspèn el sòlid anterior en THF anhidre (5 mL) i s'hi afegeix N-metilmorfolina (1 equiv). Es refreda la mescla amb un bany de gel, s'hi addiciona gota a gota clorur d'àcid (1 equiv) i es deixa reaccionar durant 2 h mentre assoleix la T ambient. Passat aquest temps s'elimina a buit el dissolvent i la reacció es processa de diferent forma, segons la síntesi siga:

- convencional: se suspèn el cru en aigua (3 mL) i s'extrau amb AcOEt, es reuneixen les fases orgàniques i s'assequen amb Na_2SO_4 . Després de filtrar i concentrar es purifica el cru per cromatografia de columna.
- fluorosa: el cru es purifica directament per cromatografia fluorosa. Aquesta tècnica consisteix en eluir primer tots aquells composts no fuorosos mitjançant l'ús d'una mescla d'eluent fluorofòbica (metanol/aigua 4:1), per a posteriorment eluir tots els composts fluorosos fent servir un dissolvent fluorofílic (metanol).

Reacció de síntesi d'oxazols (procediment general B)

En un matràs de 25 mL es dissol trifenilfosfina (2 equiv) i iode (2 equiv) en diclorometà sec (6 mL) sota atmosfera de nitrogen. A continuació s'hi afegeix trietilamina (4 equiv) i posteriorment una solució de α -amido- β -cetoester en CH_2Cl_2 sec (4 mL). Es deixa reaccionar a T ambient fins que la reacció es completa (indicat per TLC), s'elimina a buit el dissolvent i es purifica el cru per cromatografia de columna o cromatografia fluorosa, segons el cas.

Reacció d'hidrogenació (procediment general C)

En un matràs de 25 mL es dissol oxazol/tiazol i pal·ladi sobre carboni al 10% (25% en pes) en AcOEt anhidre (5 mL) sota atmosfera de nitrogen. A continuació es purga el matràs amb hidrogen i es deixa reaccionar durant tota la nit a pressió atmosfèrica i T ambient. Es filtra el catalitzador sobre Celite i es lava amb un poc de MeOH. Es reuneixen els filtrats i es porten a sequedat, per obtenir els carboxioxazols/tiazols sense cap altra purificació addicional.

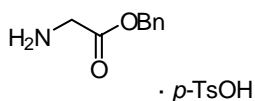
Reacció de síntesi de tiazols (procediment general D)

En un matràs de 25 mL es dissol α -amido- β -cetoester en THF anhidre (5 mL). A continuació s'hi afegeix reactiu de Lawesson (2 equiv) i s'escalfa a reflux fins completar la reacció (seguiment per TLC). S'elimina a buit el dissolvent i es purifica el cru per cromatografia de columna o fluorosa, segons el cas. En cas de purificar amb cromatografia fluorosa, cal fer passar primer DMF a través de la columna per eluir l'excés de reactiu de Lawesson; després se segueix amb la mescla de metanol/aigua i finalment amb metanol.

Reacció d'hidròlisi (procediment general E)

En un matràs de 25 mL es dissol ester en una mescla THF/H₂O 4:1 (5 mL). A continuació s'hi afegeix hidròxid de liti monohidratat (3 equiv) i es deixa reaccionar a T ambient durant el temps necessari per completar la reacció. S'elimina a buit el dissolvent i s'acidifica amb dissolució aquosa de HCl 1N; la mescla es purifica directament per cromatografia fluorosa o per extracció amb AcOEt, segons el cas.

Mentre no es s'especifique el contrari, tots els composts són sòlids blancs. Als espectres de ¹³C RMN dels composts fluorosos, els senyals corresponents a l'agrupació C₈F₁₇ s'ometen a causa de llur baixa intensitat.

2.6.2 Procediments de síntesi**Síntesi de 2-(benziloxi)-2-oxoetanamini 4-metilbensensulfonat (56)²⁰⁴**

En un matràs de 50 mL s'hi dissol glicina (342 mg, 4.56 mmol) i àcid *p*-toluensulfònic (1.27 g, 6.68 mmol) en 30 mL de benzè. A continuació s'hi afegeix alcohol benzílic (4.985 g, 46.10 mmol), s'escalfa la dissolució a reflux durant 22 h mentre s'elimina l'aigua formada amb l'ajuda d'un Dean-Stark. Passat aquest temps, es concentra la mescla destil·lant el dissolvent (15 mL) i es deixa refredar

fins assolir la T ambient. Posteriorment s'hi afegeixen 30 mL d'èter etílic, es deixa refredar en bany de gel durant una hora i es filtra després el sòlid format. S'obtenen 1.43 g de compost **56**. Rendiment 92%.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.11 (br s, 3H), 7.69 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), (m, 5H), 6.99 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.25 (s, 3H).

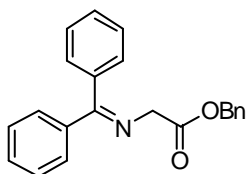
$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 167.4 (C), 141.2 (C), 140.4 (C), 134.6 (C), 128.9 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 125.9 (CH), 67.7 (CH_2), 40.5 (CH_2), 21.2 (CH_3).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$ (M+1): 338.1062

Trobada: 338.1079

Punt de fusió: 130-132 °C.

Síntesi d'acetat 2-(difenilmetileno) de benzil (**57**)²⁰⁴



En un matràs de 50 mL s'hi suspèn la sal **56** (1.5 g, 4.44 mmol) en diclorometà anhidre (10 mL). A continuació s'hi addiciona gota a gota difenilmetanimina (806 mg, 4.44 mmol) i es deixa reaccionar a T ambient durant tota la nit. Es filtra el sòlid en suspensió i es renta amb aigua. Se separen les dues fases, s'asseca l'orgànica amb Na_2SO_4 , es filtra, es concentra i s'obté un sòlid blanc que es recristal·litza de diclorometà/hexà. Es filtren els cristalls per aïllar 1.196 g de compost **57**. Rendiment 82%.

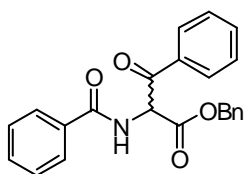
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.65-7.73 (m, 2H), 7.31-7.49 (m, 11H), 7.15-7.23 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.29 (s, 2H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 172.0 (C), 170.5 (C), 139.2 (C), 135.9 (C), 135.7 (C), 130.5 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 127.6 (CH), 66.5 (CH_2), 55.6 (CH_2).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: 329.1416

Trobada: 329.1407

Punt de fusió: 86-88 °C.

Síntesi de 2-benzamido-3-fenil-3-oxopropanoat de benzil (58a)

Mitjançant el procediment general **A**, a partir de **57** (307 mg, 0.93 mmol) i clorur de benzoïl (2 x 131 mg, 0.93 mmol), s'obtenen 193 mg de **58a** després de purificar per columna (hexà/AcOEt 3:1). Rendiment 55%.

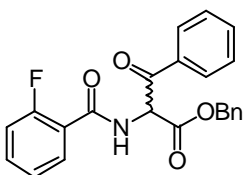
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.00 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.23-7.42 (m, 5H), 7.06-7.17 (m, 3H), 6.94-7.04 (m, 2H), 6.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 191.3 (C), 166.8 (C), 166.4 (C), 134.5 (C), 134.3 (CH), 134.0 (C), 133.0 (C), 131.9 (CH), 129.5 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 127.2 (CH), 67.8 (CH₂), 58.6 (CH).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₃H₁₉NO₄: 373.1314

Trobada: 373.1317

Punt de fusió: 103-105 °C.

Síntesi de 3-fenil-2-(2-fluorobenzamido)-3-oxopropanoat de benzil (58b)

Mitjançant el procediment general **A**, a partir de **57** (290 mg, 0.88 mmol), clorur de benzoïl (123 mg, 0.88 mmol) i clorur de 2-fluorobenzoïl (140 mg, 0.88 mmol), s'obtenen 172 mg de **58b** després de purificar per columna (hexà/AcOEt 3:1). Rendiment 50%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.92-8.18 (m, 4H), 7.52 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.31-7.44 (m, 3H), 6.96-7.20 (m, 7H), 6.34 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H).

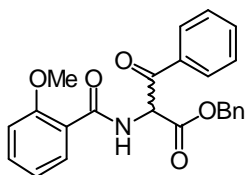
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -112.56 (s, 1F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 190.8 (C), 166.1 (C), 162.9 (d, ³*J* = 2.5 Hz), 160.9 (d, ¹*J* = 248.0 Hz), 134.5 (C), 134.3 (CH), 134.0 (C), 133.9 (d, ³*J* = 9.3 Hz), 131.9 (CH), 129.5 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 127.9 (CH), 124.6 (d, ³*J* = 2.8 Hz), 119.9 (d, ²*J* = 11.2 Hz), 116.2 (d, ²*J* = 24.3 Hz), 68.0 (CH₂), 59.1 (CH).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₃H₁₈FNO₄: 392.1298

Trobada: 392.1291

Punt de fusió: 98-99 °C.

Síntesi de 3-fenil-2-(2-metoxibenzamido)-3-oxopropanoat de benzil (58c)

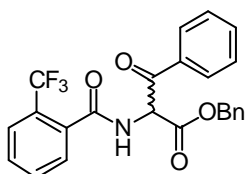
Mitjançant el procediment general **A**, a partir de **57** (165 mg, 0.50 mmol), clorur de benzoïl (70 mg, 0.50 mmol) i clorur de 2-metoxibenzoïl (85 mg, 0.50 mmol), s'obtenen 176 mg de **58c** com a oli incolor després de purificar per columna (hexà/AcOEt 3:1). Rendiment 87%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 9.28 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J*₁ = 1.8 Hz, *J*₂ = 7.8 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.48 (tt, *J*₁ = 1.1 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, *J*₃ = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H), 7.09-7.16 (m, 3H), 6.98-7.05 (m, 2H), 6.94 (dt, *J*₁ = 0.9 Hz, *J*₂ = 7.7 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 191.5 (C), 166.5 (C), 164.7 (C), 157.9 (C), 134.6 (C), 134.3 (C), 134.1 (CH), 133.3 (CH), 132.1 (CH), 129.4 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 127.8 (CH), 121.0 (CH), 120.1 (C), 111.4 (CH), 67.7 (CH₂), 59.1 (CH), 55.9 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₄H₂₁NO₅: 403.1420

Trobada: 403.1425

Síntesi de 3-fenil-3-oxo-2-(2-(trifluorometil)benzamido)propanoat de benzil (58d)

Mitjançant el procediment general **A**, a partir de **57** (165 mg, 0.50 mmol), clorur de benzoïl (70 mg, 0.50 mmol) i clorur de 2-trifluorometilbenzoïl (104 mg, 0.50 mmol), s'obtenen 192 mg de **58d** com a oli incolor després de purificar per columna (hexà/AcOEt 3:1). Rendiment 87%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.57 (t, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.38-7.46 (m, 3H), 7.34 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J*₁ = 1.8 Hz, *J*₂ = 5.1 Hz, 3H), 7.03 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H).

¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -59.45 (s, 3F).

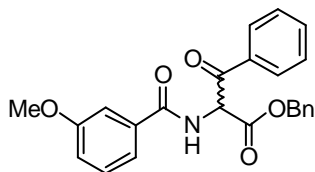
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 190.6 (C), 167.2 (C), 165.9 (C), 134.4 (CH), 134.4 (C), 134.3 (q, ³*J* = 2.1 Hz), 133.7 (CH), 131.8 (CH), 130.2 (CH), 129.5 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (q, ⁴*J* = 15.5 Hz),

128.3 (CH), 127.9 (CH), 127.5 (q, $^2J = 32.1$ Hz), 126.3 (q, $^3J = 43.9$ Hz), 123.3 (q, $^1J = 272.0$ Hz), 68.0 (CH₂), 58.6 (CH).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₄H₁₈F₃NO₄: 441.1188

Trobada: 441.1185

Síntesi de 3-fenil-2-(3-metoxibenzamido)-3-oxoproanoat de benzil (**58e**)



Mitjançant el procediment general **A**, a partir de **57** (66 mg, 0.20 mmol), clorur de benzoïl (28 mg, 0.20 mmol) i clorur de 3-metoxibenzoïl (34 mg, 0.20 mmol), s'obtenen 60 mg de **58e** com a oli incolor després de purificar per columna (hexà/AcOEt 3:1). Rendiment 74%.

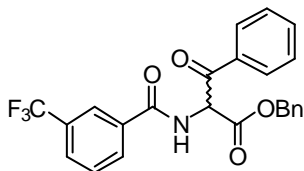
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.04 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.53 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.47-7.57 (m, 2H), 7.26 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.11-7.20 (m, 3H), 6.94-7.06 (m, 3H), 6.35 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 191.3 (C), 166.8 (C), 166.4 (C), 159.7 (C), 134.5 (C), 134.5 (C), 134.4 (CH), 134.0 (C), 129.6 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 127.9 (CH), 119.1 (CH), 118.4 (CH), 112.3 (CH), 68.0 (CH₂), 58.7 (CH), 55.3 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₄H₂₁NO₅: 403.1420

Trobada: 403.1424

Síntesi de 3-fenil-3-oxo-2-(3-(trifluorometil)benzamido)propanoat de benzil (**58f**)



Mitjançant el procediment general **A**, a partir de **57** (165 mg, 0.50 mmol), clorur de benzoïl (70 mg, 0.50 mmol) i clorur de 3-trifluorometilbenzoïl (104 mg, 0.50 mmol), s'obtenen 173 mg de **58f** després de purificar per columna (hexà/AcOEt 3:1). Rendiment 78%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.04 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.06-7.22 (m, 2H), 6.94-7.05 (m, 2H), 6.36 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H).

^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): -63.18 (s, 3F).

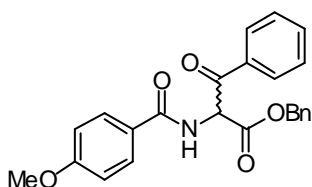
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 191.1 (C), 166.2 (C), 165.5 (C), 134.5 (CH), 134.4 (C), 133.9 (C), 131.1 (q, $^2J = 32.7$ Hz), 130.4 (CH), 129.6 (CH), 129.1 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (q, $^3J = 3.4$ Hz), 128.4 (2xCH), 127.9 (CH), 124.5 (q, $^3J = 3.5$ Hz), 123.5 (q, $^1J = 270.8$ Hz), 68.1 (CH_2), 58.7 (CH).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_4$: 441.1188

Trobada: 441.1206

Punt de fusió: 83-84 °C.

Síntesi de 3-fenil-2-(4-metoxibenzamido)-3-oxopropanoat de benzil (58g)



Mitjançant el procediment general **A**, a partir de **57** (165 mg, 0.50 mmol), clorur de benzoïl (70 mg, 0.50 mmol) i clorur de 4-metoxibenzoïl (85 mg, 0.50 mmol), s'obtenen 123 mg de **58g** com a oli incolor després de purificar per columna (hexà/AcOEt 3:1). Rendiment 61%.

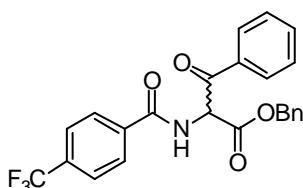
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 8.04 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.33-7.44 (m, 3H), 7.12-7.20 (m, 3H), 6.99-7.07 (m, 2H), 6.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 191.6 (C), 166.6 (C), 166.4 (C), 162.6 (C), 134.6 (C), 134.4 (CH), 134.1 (C), 129.6 (CH), 129.2 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 127.9 (CH), 125.3 (C), 113.8 (CH), 67.9 (CH_2), 58.6 (CH), 55.4 (CH_3).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_5$: 403.1420

Trobada: 403.1409

Síntesi de 3-fenil-3-oxo-2-(4-(trifluorometil)benzamido)propanoat de benzil (58h)



Mitjançant el procediment general **A**, a partir de **57** (165 mg, 0.50 mmol), clorur de benzoïl (70 mg, 0.50 mmol) i clorur de 4-trifluorometilbenzoïl (104 mg, 0.50 mmol), s'obtenen 138 mg de **58h** després de purificar per columna (hexà/AcOEt 3:1). Rendiment 62%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.02 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (dt, *J*₁ = 0.9 Hz, *J*₂ = 7.4 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.10-7.19 (m, 3H), 6.96-7.06 (m, 2H), 6.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H).

¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -63.47 (s, 3F).

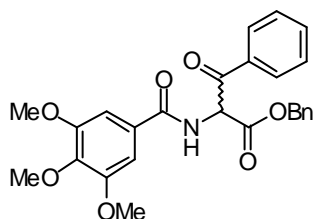
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 191.0 (C), 166.2 (C), 165.7 (C), 136.3 (C), 134.6 (CH), 134.4 (C), 133.9 (C), 133.6 (q, ²*J* = 32.6 Hz), 129.6 (CH), 128.8 (CH), 128.4 (2xCH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 125.6 (q, ³*J* = 3.5 Hz), 123.5 (q, ¹*J* = 271.0 Hz), 68.1 (CH₂), 58.8 (CH).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₄H₁₈F₃NO₄ (M+1): 442.1266

Trobada: 442.1275

Punt de fusió: 135-137 °C.

Síntesi de 3-fenil-2-(3,4,5-trimetoxibenzamido)-3-oxopropanoat de benzil (**58i**)



Mitjançant el procediment general **A**, a partir de **57** (165 mg, 0.50 mmol), clorur de benzoïl (70 mg, 0.50 mmol) i clorur de 3,4,5-trimetoxibenzoïl (138 mg, 0.60 mmol), s'obtenen 182 mg de **58i** després de purificar per columna (hexà/AcOEt 2:1). Rendiment 79%.

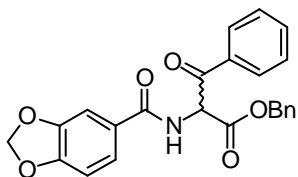
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.06-8.12 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.39-7.47 (m, 2H), 7.17-7.25 (m, 3H), 7.06-7.13 (m, 2H), 7.09 (s, 2H), 6.44 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 6H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 191.5 (C), 166.5 (C), 153.0 (C), 141.3 (C), 134.5 (C), 134.3 (CH), 134.0 (C), 129.4 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 128.2 (C), 127.8 (CH), 104.6 (CH), 67.9 (CH₂), 60.7 (CH₃), 58.6 (CH), 56.1 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₆H₂₅NO₇: 463.1631

Trobada: 463.1642

Punt de fusió: 135-137 °C.

Síntesi de 2-(benzo[d][1,3]dioxol-4-carboxamido)-3-fenil-3-oxopropanoat de benzil (58j)

Mitjançant el procediment general **A**, a partir de **57** (165 mg, 0.50 mmol), clorur de benzoïl (70 mg, 0.50 mmol) i clorur de piperoniloïl (111 mg, 0.60 mmol), s'obtenen 167 mg de **58j** després de purificar per columna (hexà/AcOEt 3:1). Rendiment 80%.

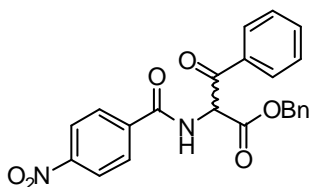
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.08-8.16 (m, 2H), 7.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.39-7.52 (m, 4H), 7.34 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.08-7.28 (m, 5H), 6.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.18 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 191.4 (C), 166.5 (C), 166.1 (C), 150.8 (C), 147.9 (C), 134.6 (C), 134.3 (CH), 134.1 (C), 129.5 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 127.9 (CH), 127.2 (C), 122.2 (CH), 108.0 (CH), 107.8 (CH), 101.7 (CH₂), 67.9 (CH₂), 58.7 (CH).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₄H₁₉NO₆: 417.1212

Trobada: 417.1216

Punt de fusió: 120-122 °C.

Síntesi de 2-(4-nitrobenzamido)-3-fenil-3-oxopropanoat de benzil (58k)

Mitjançant el procediment general **A**, a partir de **57** (230 mg, 0.70 mmol), clorur de benzoïl (98 mg, 0.70 mmol) i clorur de 4-nitrobenzoïl (156 mg, 0.84 mmol), s'obtenen 180 mg de **58k** després de purificar per columna (hexà/AcOEt 3:1). Rendiment 62%.

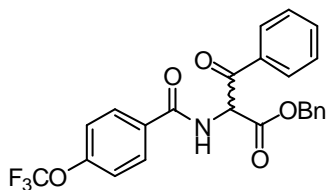
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.01-8.09 (m, 2H), 7.95 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.13-7.23 (m, 3H), 6.99-7.08 (m, 2H), 6.38 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 190.8 (C), 166.0 (C), 165.0 (C), 149.8 (C), 138.5 (C), 134.7 (CH), 134.3 (C), 133.8 (C), 129.6 (CH), 128.8 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.0 (CH), 123.7 (CH), 68.2 (CH₂), 58.8 (CH).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₃H₁₈N₂O₆ (M+1): 419.1243

Trobada: 419.1252

Punt de fusió: 111-113 °C.

Síntesi de 3-fenil-3-oxo-2-(4-(trifluorometoxi)benzamido)propanoat de benzil (58l)

Mitjançant el procediment general **A**, a partir de **57** (165 mg, 0.50 mmol), clorur de benzoïl (70 mg, 0.50 mmol) i clorur de 4-trifluorometoxibenzoïl (135 mg, 0.60 mmol), s'obtenen 156 mg de **58l** després de purificar per columna (hexà/AcOEt 5:1). Rendiment 68%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.05 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.08-7.30 (m, 7H), 6.40 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H).

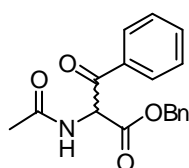
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -58.15 (s, 3F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 191.2 (C), 166.3 (C), 165.6 (C), 151.8 (C), 134.5 (C), 134.4 (CH), 134.0 (C), 131.5 (C), 129.5 (CH), 129.3 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 127.9 (CH), 120.5 (CH), 120.2 (q, ¹*J* = 256.9 Hz), 68.0 (CH₂), 58.7 (CH).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₄H₁₈F₃NO₅ (M+1): 458.1215

Trobada: 458.1204

Punt de fusió: 89-91 °C.

Síntesi de 2-acetamido-3-fenil-3-oxopropanoat de benzil (58m)

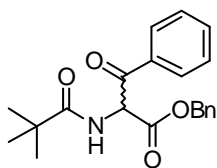
Mitjançant el procediment general **A**, a partir de **57** (165 mg, 0.50 mmol), clorur de benzoïl (70 mg, 0.50 mmol) i clorur d'acetil (39 mg, 0.50 mmol), s'obtenen 125 mg de **58m** com a oli incolor després de purificar per columna (hexà/AcOEt 3:1). Rendiment 80%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.99 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.52 (tt, *J*₁ = 1.2 Hz, *J*₂ = 7.4 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.97-7.21 (m, 6H), 6.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 191.5 (C), 169.9 (C), 166.5 (C), 134.5 (CH), 134.2 (C), 134.0 (C), 129.4 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 67.7 (CH₂), 58.1 (CH), 22.6 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₈H₁₇NO₄: 311.1158

Trobada: 311.1171

Síntesi de 3-fenil-3-oxo-2-(pivalamido)propanoat de benzil (58n)

Mitjançant el procediment general **A**, a partir de **57** (165 mg, 0.50 mmol), clorur de benzoïl (70 mg, 0.50 mmol) i clorur de pivaloïl (60 mg, 0.50 mmol), s'obtenen 160 mg de **58n** després de purificar per columna (hexà/AcOEt 5:1). Rendiment 91%.

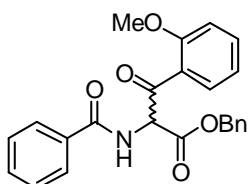
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.02 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.55 (tt, $J_1 = 1.2$ Hz, $J_2 = 7.4$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.15-7.24 (m, 3H), 7.01-7.08 (m, 2H), 6.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 1.17 (s, 9H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 191.6 (C), 178.3 (C), 166.5 (C), 134.6 (C), 134.3 (CH), 134.2 (C), 129.5 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 67.9 (CH₂), 58.4 (CH), 38.7 (C), 27.3 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₁H₂₃NO₄: 353.1627

Trobada: 353.1626

Punt de fusió: 53-55 °C.

Síntesi de 2-benzamido-3-(2-metoxifenil)-3-oxopropanoat de benzil (58o)

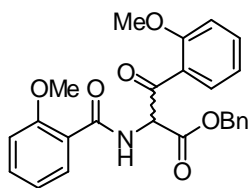
Mitjançant el procediment general **A**, a partir de **57** (165 mg, 0.50 mmol), clorur de 2-metoxibenzoïl (86 mg, 0.50 mmol) i clorur de benzoïl (70 mg, 0.50 mmol), s'obtenen 129 mg de **58o** com a oli incolor després de purificar per columna (hexà/AcOEt 2:1). Rendiment 64%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.87-7.81 (m, 2H), 7.74 (dd, $J_1 = 1.8$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz, 1H), 7.39-7.55 (m, 5H), 7.20-7.27 (m, 3H), 7.06-7.13 (m, 2H), 7.00 (dt, $J_1 = 0.9$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 192.3 (C), 166.8 (C), 158.9 (C), 134.9 (CH), 133.5 (C), 131.8 (CH), 131.3 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 127.2 (CH), 124.7 (C), 120.9 (CH), 111.6 (CH), 67.5 (CH₂), 62.6 (CH), 55.3 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₄H₂₁NO₅: 403.1420

Trobada: 403.1425

Síntesi de 2-(2-metoxibenzamido)-3-(2-metoxifenil)-3-oxopropanoat de benzil (58p)

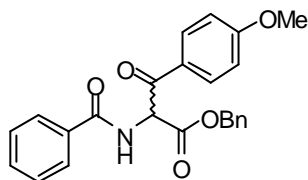
Mitjançant el procediment general **A**, a partir de **57** (165 mg, 0.50 mmol) i clorur de 2-metoxibenzoïl (2 x 86 mg, 0.50 mmol), s'obtenen 135 mg de **58p** com a oli incolor després de purificar per columna (hexà/AcOEt 2:1). Rendiment 62%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 9.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J*₁ = 1.8 Hz, *J*₂ = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*₁ = 1.8 Hz, *J*₂ = 7.8 Hz, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H), 6.94-7.29 (m, 9H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 192.7 (C), 167.0 (C), 164.8 (C), 158.7 (C), 157.9 (C), 135.1 (C), 134.5 (CH), 133.1 (CH), 132.3 (CH), 131.2 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 125.1 (C), 121.1 (CH), 120.8 (CH), 120.7 (C), 111.4 (CH), 67.3 (CH₂), 63.3 (CH), 56.0 (CH₃), 55.1 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₅H₂₃NO₆: 433.1525

Trobada: 433.1529

Síntesi de 2-benzamido-3-(4-metoxifenil)-3-oxopropanoat de benzil (58q)

Mitjançant el procediment general **A**, a partir de **57** (263 mg, 0.80 mmol), clorur de 4-metoxibenzoïl (136 mg, 0.80 mmol) i clorur de benzoïl (140 mg, 1.00 mmol), s'obtenen 168 mg de **58q** després de purificar per columna (hexà/AcOEt 3:1). Rendiment 52%.

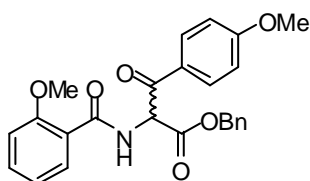
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.08 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.77-7.84 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.35-7.51 (m, 3H), 7.05-7.23 (m, 5H), 6.87 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 189.3 (C), 166.9 (C), 166.7 (C), 164.7 (C), 134.7 (C), 133.2 (C), 132.2 (CH), 132.0 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 127.3 (CH), 126.8 (C), 114.0 (CH), 67.9 (CH₂), 58.5 (CH), 55.6 (CH₃).

EMAR (FAB): Calculada per a C₂₄H₂₁NO₅ (M+1): 404.1498

Trobada: 404.1494

Punt de fusió: 130-132 °C.

Síntesi de 2-(2-metoxibenzamido)-3-(4-metoxifenil)-3-oxopropanoat de benzil (58r)

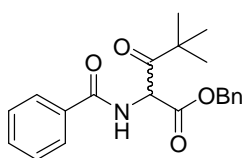
Mitjançant el procediment general **A**, a partir de **57** (263 mg, 0.80 mmol), clorur de 4-metoxibenzoïl (136 mg, 0.80 mmol) i clorur de 2-metoxibenzoïl (171 mg, 1.00 mmol), s'obtenen 181 mg de **58r** com a oli incolor després de purificar per columna (hexà/AcOEt 3:1). Rendiment 52%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 9.32 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J*₁ = 1.8 Hz, *J*₂ = 7.8 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.37-7.44 (m, 1H), 7.06-7.23 (m, 5H), 6.90-7.04 (m, 2H), 6.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.36 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 189.7 (C), 166.9 (C), 164.9 (C), 164.5 (C), 158.1 (C), 134.9 (C), 133.3 (CH), 132.3 (CH), 132.1 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 127.2 (C), 121.1 (CH), 120.4 (CH), 113.9 (CH), 111.5 (CH), 67.7 (CH₂), 59.0 (CH), 56.1 (CH₃), 55.5 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₅H₂₃NO₆: 433.1525

Trobada: 433.1535

Síntesi de 2-(benzamido)-4,4-dimetil-3-oxopentanoat de benzil (58s)

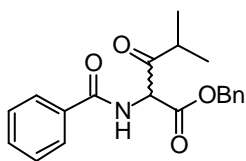
Mitjançant el procediment general **A**, a partir de **57** (165 mg, 0.50 mmol), clorur de pivaloïl (60 mg, 0.50 mmol) i clorur de benzoïl (70 mg, 0.50 mmol), s'obtenen 75 mg de **58s** com a oli incolor després de purificar per columna (hexà/AcOEt 5:1). Rendiment 42%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.78-7.86 (m, 2H), 7.40-7.56 (m, 3H), 7.29-7.38 (m, 5H), 7.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 1.23 (s, 9H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 208.0 (C), 167.1 (C), 166.5 (C), 134.6 (C), 133.2 (C), 132.1 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 127.2 (CH), 68.0 (CH₂), 56.3 (CH), 44.9 (C), 26.2 (CH₃).

EMAR (FAB): Calculada per a C₂₁H₂₃NO₄ (M+1): 354.1705

Trobada: 354.1699

Síntesi de 2-(benzamido)-4-metil-3-oxopentanoat de benzil (58t)

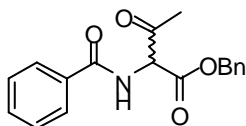
Mitjançant el procediment general **A**, a partir de **57** (330 mg, 1.00 mmol), clorur de isobutiril (106 mg, 1.00 mmol) i clorur de benzoïl (140 mg, 1.00 mmol), s'obtenen 80 mg de **58t** com a oli incolor després de purificar per columna (hexà/AcOEt 5:1). Rendiment 24%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.78-7.88 (m, 2H), 7.28-7.57 (m, 8H), 5.64 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.06 (m, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 204.9 (C), 166.8 (C), 166.3 (C), 134.7 (C), 133.2 (C), 132.0 (CH), 128.7 (2xCH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 127.3 (CH), 68.2 (CH₂), 61.4 (CH), 38.9 (CH), 18.8 (CH₃), 17.5 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₀H₂₁NO₄: 339.1471

Trobada: 339.1472

Síntesi de 2-(benzamido)-3-oxobutanoat de benzil (58u)

En un matràs de 100 mL es dissolen **69a** (443 mg, 2.00 mmol) i anhídrid benzoïc (1.13 g, 5.00 mmol) en 4 mL d'àcid acètic glacial. A continuació s'addiciona Zn en pols (1.05 g, 16.0 mmol) en petites porcions durant una hora i es deixa reaccionar a T ambient durant 18 h.

Passat aquest temps, s'afegeix aigua (4 mL), es filtra sobre Celite i el residu es lava amb CH₂Cl₂. Es decanten les fases i es renta l'aquosa amb CH₂Cl₂. Es reuneixen les fases orgàniques, es renten amb solució saturada de NaHCO₃ i s'assequen amb Na₂SO₄. Es filtra, es concentra, es purifica mitjançant columna cromatogràfica (hexà/AcOEt 3:1) i s'aïllen 150 mg de **58u**. Rendiment 24%.

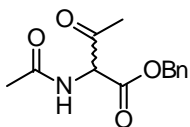
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.80-7.87 (m, 2H), 7.41-7.57 (m, 2H), 7.31-7.39 (m, 6H), 5.49 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 198.3 (C), 166.8 (C), 166.0 (C), 134.5 (C), 132.9 (C), 132.1 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 68.3 (CH₂), 63.6 (CH), 28.1 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₈H₁₈NO₄: 311.1158

Trobada: 311.1148

Punt de fusió: 68-70 °C.

Síntesi de 2-acetamido-3-oxobutanoat de benzil (58v)

En un matràs de 100 mL es dissolen **69a** (1.26 g, 5.70 mmol) i anhídrid acètic (3.49 g, 34.2 mmol) en 20 mL d'àcid acètic glacial. A continuació s'addiciona Zn en pols (2.98 g, 45.6 mmol) en petites porcions durant una hora i es deixa reaccionar a T ambient durant 24 h. Es filtra la mescla sobre Celite i es llava el residu amb AcOEt. Es porta a sequedat, es redissol el cru en AcOEt i es renta amb solució saturada de NaHCO₃. S'asseca la fase orgànica amb Na₂SO₄, es filtra, es concentra i s'obtenen 1.42 g de **58v**. Rendiment 99%.

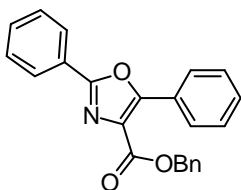
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.29-7.40 (m, 5H), 6.78 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 198.3 (C), 169.8 (C), 166.0 (C), 134.5 (C), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 68.1 (CH₂), 63.1 (CH), 28.0 (CH₃), 22.5 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₃H₁₅NO₄: 249.1001

Trobada: 249.1004

Punt de fusió: 100-102 °C.

Síntesi de 2,5-difeniloxazol-4-carboxilat de benzil (59a)

Mitjançant el procediment general **B**, a partir de **58a** (98 mg, 0.26 mmol) s'obtenen 68 mg de **59a** després de purificar per columna (hexà/AcOEt 4:1). Rendiment 73%.

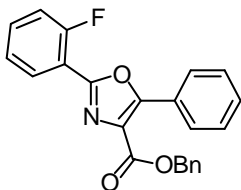
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.01-8.12 (m, 2H), 7.91-8.00 (m, 2H), 7.31-7.44 (m, 8H), 7.19-7.31 (m, 3H), 5.34 (s, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 162.0 (C), 159.8 (C), 155.2 (C), 135.6 (C), 131.0 (CH), 130.2 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (C), 127.0 (C), 126.8 (CH), 126.3 (C), 66.8 (CH₂).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₃H₁₇NO₃: 355.1208

Trobada: 355.1207

Punt de fusió: 78-80 °C.

Síntesi de 5-fenil-2-(2-fluorofenil)oxazol-4-carboxilat de benzil (59b)

Mitjançant el procediment general **B**, a partir de **58b** (53 mg, 0.14 mmol) s'obtenen 42 mg de **59b** com a sòlid groc després de purificar per columna (hexà/AcOEt 4:1). Rendiment 83%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.08 (dt, $J_1 = 1.8$ Hz, $J_2 = 7.7$ Hz, 1H), 7.95-8.04 (m, 2H), 7.05-7.47 (m, 11H), 5.35 (s, 2H).

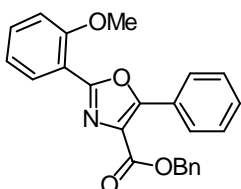
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -111.97 (s, 1F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 162.0 (C), 157.1 (d, $^1J = 220.3$ Hz), 156.5 (d, $^3J = 3.5$ Hz), 135.6 (C), 132.7 (d, $^3J = 8.3$ Hz), 130.3 (CH), 130.1 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (2xCH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 127.8 (C), 126.8 (C), 124.3 (d, $^3J = 3.3$ Hz), 116.8 (d, $^2J = 42.2$ Hz), 114.7 (d, $^2J = 11.0$ Hz), 66.9 (CH₂).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₃H₁₆FNO₃: 373.1114

Trobada: 373.1106

Punt de fusió: 92-93 °C.

Síntesi de 5-fenil-2-(2-metoxifenil)oxazol-4-carboxilat de benzil (59c)

Mitjançant el procediment general **B**, a partir de **58c** (93 mg, 0.23 mmol) s'obtenen 85 mg de **59c** com a sòlid groc després de purificar per columna (hexà/AcOEt 4:1). Rendiment 96%.

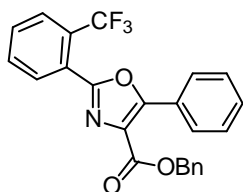
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.96-8.02 (m, 2H), 7.94 (dd, $J_1 = 1.7$ Hz, $J_2 = 7.7$ Hz, 1H), 7.30-7.39 (m, 6H), 7.17-7.30 (m, 3H), 6.95 (dt, $J_1 = 0.9$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.85 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 162.2 (C), 158.6 (C), 157.8 (C), 154.9 (C), 135.7 (C), 132.3 (CH), 130.7 (CH), 130.0 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.6 (C), 127.2 (C), 120.5 (CH), 115.5 (C), 111.8 (CH), 66.7 (CH₂), 55.9 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₄H₁₉NO₄: 385.1314

Trobada: 385.1303

Punt de fusió: 80-82 °C.

Síntesi de 5-fenil-2-(2-(trifluorometil)fenil)oxazol-4-carboxilat de benzil (59d)

Mitjançant el procediment general **B**, a partir de **58d** (104 mg, 0.24 mmol) s'obtenen 85 mg de **59d** com a sòlid groguenc després de purificar per columna (hexà/AcOEt 4:1). Rendiment 85%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.07 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.96-8.04 (m, 2H), 7.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.30-7.40 (m, 5H), 7.17-7.29 (m, 3H), 5.34 (s, 2H).

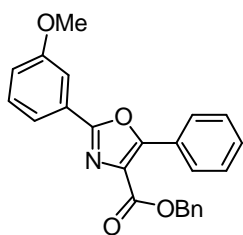
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -60.10 (s, 3F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 161.8 (C), 157.8 (C), 156.4 (C), 135.5 (C), 132.0 (CH), 131.9 (CH), 130.8 (CH), 130.4 (CH), 128.5 (2xCH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 127.9 (q, ²*J* = 32.3 Hz), 127.8 (C), 126.8 (q, ³*J* = 5.5 Hz), 126.6 (C), 124.9 (C), 123.5 (q, ¹*J* = 271.8 Hz), 66.9 (CH₂).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₄H₁₆F₃NO₃: 423.1082

Trobada: 423.1082

Punt de fusió: 67-69 °C.

Síntesi de 5-fenil-2-(3-metoxifenil)oxazol-4-carboxilat de benzil (59e)

Mitjançant el procediment general **B**, a partir de **58e** (38 mg, 0.09 mmol) s'obtenen 33 mg de **59e** després de purificar per columna (hexà/AcOEt 4:1). Rendiment 91%.

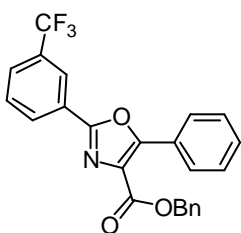
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.89-8.01 (m, 2H), 7.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.21-7.45 (m, 9H), 6.96 (dd, *J*₁ = 2.6 Hz, *J*₂ = 8.3 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 162.0 (C), 159.8 (C), 159.7 (C), 155.3 (C), 135.5 (C), 130.3 (CH), 129.9 (CH), 128.6 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (C), 127.5 (C), 127.0 (C), 119.3 (CH), 117.6 (CH), 111.4 (CH), 66.9 (CH₂), 55.5 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₄H₁₉NO₄: 385.1314

Trobada: 385.1311

Punt de fusió: 95-97 °C.

Síntesi de 5-fenil-2-(3-(trifluorometil)fenil)oxazol-4-carboxilat de benzil (59f)

Mitjançant el procediment general **B**, a partir de **58f** (100 mg, 0.23 mmol) s'obtenen 88 mg de **59f** després de purificar per columna (hexà/AcOEt 4:1). Rendiment 92%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.30 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.30-7.40 (m, 5H), 7.18-7.30 (m, 3H), 5.33 (s, 2H).

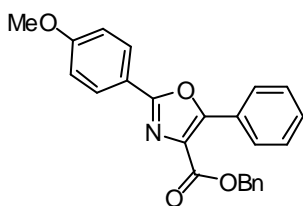
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -63.29 (s, 3F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 161.8 (C), 158.3 (C), 155.8 (C), 135.4 (C), 131.4 (q, ²*J* = 32.7 Hz), 130.5 (CH), 129.8 (CH), 129.4 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (C), 127.4 (q, ³*J* = 3.7 Hz), 127.1 (C), 126.6 (C), 123.6 (q, ³*J* = 3.8 Hz), 123.6 (q, ¹*J* = 270.8 Hz), 67.0 (CH₂).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₄H₁₆F₃NO₃: 423.1082

Trobada: 423.1076

Punt de fusió: 130-132 °C.

Síntesi de 5-fenil-2-(4-metoxifenil)oxazol-4-carboxilat de benzil (59g)

Mitjançant el procediment general **B**, a partir de **58g** (63 mg, 0.15 mmol) s'obtenen 55 mg de **59g** després de purificar per columna (hexà/AcOEt 4:1). Rendiment 91%.

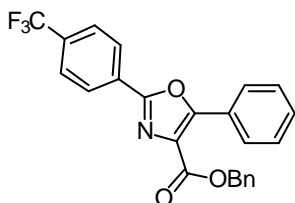
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.99 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.89-7.96 (m, 2H), 7.18-7.38 (m, 8H), 6.88 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.75 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 162.1 (C), 161.8 (C), 159.9 (C), 154.7 (C), 135.6 (C), 130.0 (CH), 128.5 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (C), 127.1 (C), 119.0 (C), 114.1 (CH), 66.8 (CH₂), 55.3 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₄H₁₉NO₄: 385.1314

Trobada: 385.1336

Punt de fusió: 118-120 °C.

Síntesi de 5-fenil-2-(4-(trifluorometil)fenil)oxazol-4-carboxilat de benzil (59h)

Mitjançant el procediment general **B**, a partir de **58h** (68 mg, 0.15 mmol) s'obtenen 58 mg de **59h** després de purificar per columna (hexà/AcOEt 4:1). Rendiment 89%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.89-8.01 (m, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.20-7.44 (m, 8H), 5.34 (s, 2H).

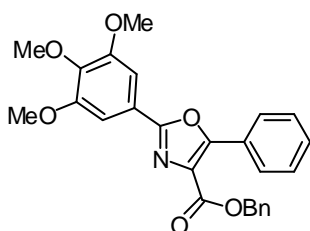
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -63.40 (s, 3F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 161.7 (C), 158.3 (C), 155.9 (C), 135.4 (C), 132.5 (q, ²*J* = 32.5 Hz), 130.5 (CH), 129.5 (C), 128.6 (CH), 128.5 (2xCH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 127.0 (CH), 126.6 (C), 125.8 (q, ³*J* = 3.3 Hz), 123.7 (q, ¹*J* = 270.8 Hz), 67.0 (CH₂).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₄H₁₆F₃NO₃: 423.1082

Trobada: 423.1091

Punt de fusió: 93-94 °C.

Síntesi de 5-fenil-2-(3,4,5-metoxifenil)oxazol-4-carboxilat de benzil (59i)

Mitjançant el procediment general **B**, a partir de **58i** (80 mg, 0.17 mmol) s'obtenen 70 mg de **59i** després de purificar per columna (hexà/AcOEt 3:1). Rendiment 91%.

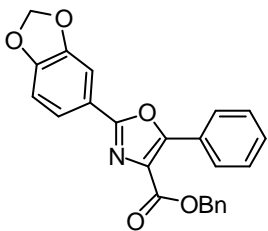
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.93-8.04 (m, 2H), 7.28-7.49 (m, 8H), 7.36 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 3.95 (s, 6H), 3.91 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 161.9 (C), 159.7 (C), 155.1 (C), 153.4 (C), 140.7 (C), 135.4 (C), 130.2 (CH), 128.6 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (C), 127.0 (C), 121.5 (C), 104.1 (CH), 66.9 (CH₂), 60.9 (CH₃), 56.3 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₆H₂₃NO₆: 445.1525

Trobada: 445.1526

Punt de fusió: 117-119 °C.

Síntesi de 2-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-5-feniloxazol-4-carboxilat de benzil (59j)

Mitjançant el procediment general **B**, a partir de **58j** (83 mg, 0.20 mmol) s'obtenen 77 mg de **59j** després de purificar per columna (hexà/AcOEt 5:1). Rendiment 97%.

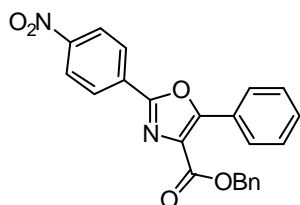
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.99-8.07 (m, 2H), 7.69 (dd, $J_1 = 1.8$ Hz, $J_2 = 8.1$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.29-7.48 (m, 8H), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.43 (s, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 162.0 (C), 159.6 (C), 154.8 (C), 150.1 (C), 148.1 (C), 135.6 (C), 130.1 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (C), 127.0 (C), 121.8 (CH), 120.4 (C), 108.5 (CH), 107.0 (CH), 101.6 (CH₂), 66.8 (CH₂).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₄H₁₇NO₅: 399.1107

Trobada: 399.1116

Punt de fusió: 133-135 °C.

Síntesi de 5-fenil-2-(4-nitrofenil)oxazol-4-carboxilat de benzil (59k)

Mitjançant el procediment general **B**, a partir de **58k** (90 mg, 0.21 mmol) s'obtenen 85 mg de **59k** com a sòlid groc després de purificar per columna (hexà/AcOEt 4:1). Rendiment 98%.

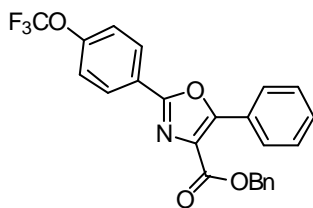
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.27-8.37 (m, 4H), 8.00-8.09 (m, 2H), 7.30-7.51 (m, 8H), 5.43 (s, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 161.5 (C), 157.5 (C), 156.4 (C), 149.0 (C), 135.3 (C), 131.7 (C), 130.7 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 127.5 (CH), 126.4 (C), 124.1 (CH), 67.1 (CH₂).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₃H₁₆N₂O₅: 400.1059

Trobada: 400.1060

Punt de fusió: 134-136 °C.

Síntesi de 5-fenil-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-4-carboxilat de benzil (59l)

Mitjançant el procediment general **B**, a partir de **58l** (77 mg, 0.17 mmol) s'obtenen 71 mg de **59l** després de purificar per columna (hexà/AcOEt 10:1). Rendiment 96%.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.19 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.99-8.08 (m, 2H), 7.28-7.50 (m, 10H), 5.44 (s, 2H).

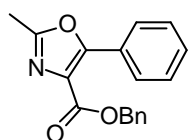
$^{19}\text{F RMN}$ (282 MHz, CDCl_3): -58.17 (s, 3F).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 161.8 (C), 158.5 (C), 155.5 (C), 151.1 (C), 135.5 (C), 130.4 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 126.8 (C), 124.9 (C), 121.0 (CH), 120.3 (q, $^1J = 256.8$ Hz), 66.9 (CH_2).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_4$: 439.1031

Trobada: 439.1031

Punt de fusió: 90-92 °C.

Síntesi de 5-fenil-2-metiloxazol-4-carboxilat de benzil (59m)

Mitjançant el procediment general **B**, a partir de **58m** (83 mg, 0.27 mmol) s'obtenen 63 mg de **59m** després de purificar per columna (hexà/AcOEt 4:1). Rendiment 81%.

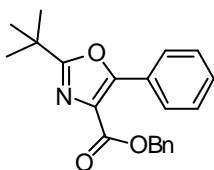
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.92-8.08 (m, 2H), 7.28-7.53 (m, 8H), 5.39 (s, 2H), 2.55 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 161.9 (C), 159.9 (C), 155.5 (C), 135.6 (C), 130.1 (CH), 128.5 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 126.9 (C), 126.6 (C), 66.8 (CH_2), 13.8 (CH_3).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_3$: 293.1052

Trobada: 293.1046

Punt de fusió: 70-72 °C.

Síntesi de 2-terc-butil-5-feniloxazol-4-carboxilat de benzil (59n)

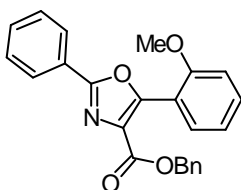
Mitjançant el procediment general **B**, a partir de **58n** (100 mg, 0.28 mmol) s'obtenen 79 mg de **59n** com a oli incolor després de purificar per columna (hexà/AcOEt 5:1). Rendiment 83%.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.87-7.98 (m, 2H), 7.29-7.46 (m, 8H), 5.40 (s, 2H), 1.47 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 169.5 (C), 162.2 (C), 154.8 (C), 135.7 (C), 129.9 (CH), 128.4 (2xCH), 128.2 (2xCH), 128.1 (CH), 127.3 (C), 126.4 (C), 66.6 (CH_2), 33.8 (C), 28.4 (CH_3).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: 335.1521

Trobada: 335.1523

Síntesi de 2-fenil-5-(2-metoxifenil)oxazol-4-carboxilat de benzil (59o)

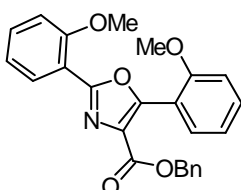
Mitjançant el procediment general **B**, a partir de **58o** (62 mg, 0.15 mmol) s'obtenen 51 mg de **59o** com a oli incolor després de purificar per columna (hexà/AcOEt 5:1). Rendiment 86%.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.11-8.19 (m, 2H), 7.41-7.55 (m, 5H), 7.19-7.32 (m, 5H), 7.03 (dt, $J_1 = 0.9$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H) 5.32 (s, 2H), 3.64 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 161.9 (C), 160.6 (C), 157.5 (C), 152.2 (C), 135.7 (C), 131.7 (CH), 131.1 (CH), 130.8 (CH), 130.3 (C), 128.7 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 126.8 (CH), 120.2 (CH), 116.7 (C), 111.2 (CH), 66.4 (CH_2), 55.4 (CH_3).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: 385.1314

Trobada: 385.1315

Síntesi de 2,5-bis(2-metoxifenil)oxazol-4-carboxilat de benzil (59p)

Mitjançant el procediment general **B**, a partir de **58p** (65 mg, 0.15 mmol) s'obtenen 57 mg de **59p** com a oli incolor després de purificar per columna (hexà/AcOEt 3:1). Rendiment 91%.

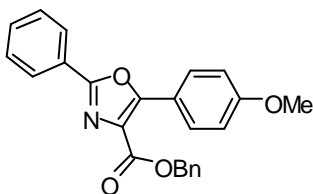
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.01 (dd, $J_1 = 1.8$ Hz, $J_2 = 7.8$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J_1 = 1.8$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz, 1H), 7.39-7.48 (m, 2H), 7.22-7.31 (m, 5H), 6.97-7.09 (m, 3H), 6.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H) 5.31 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.64 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 162.0 (C), 159.3 (C), 157.8 (C), 157.4 (C), 151.9 (C), 135.8 (C), 132.1 (CH), 131.5 (CH), 131.1 (CH), 130.8 (CH), 129.9 (C), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 120.5 (CH), 120.2 (CH), 117.0 (C), 116.0 (C), 111.8 (CH), 111.2 (CH), 66.3 (CH₂), 56.0 (CH₃), 55.3 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₅H₂₁NO₅: 415.1420

Trobada: 415.1421

Síntesi de 2-fenil-5-(4-metoxifenil)oxazol-4-carboxilat de benzil (**59q**)



Mitjançant el procediment general **B**, a partir de **58q** (50 mg, 0.12 mmol) s'obtenen 45 mg de **59q** després de purificar per columna (hexà/AcOEt 4:1). Rendiment 94%.

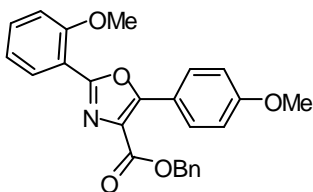
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.11-8.18 (m, 2H), 8.05 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.43-7.52 (m, 5H), 7.32-7.43 (m, 3H), 6.96 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H) 5.44 (s, 2H), 3.86 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 162.2 (C), 161.1 (C), 159.2 (C), 155.6 (C), 135.7 (C), 130.8 (CH), 130.2 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 126.8 (C), 126.7 (CH), 126.5 (C), 119.5 (C), 113.8 (CH), 66.7 (CH₂), 55.3 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₄H₁₉NO₄: 385.1314

Trobada: 385. 1310

Síntesi de 2-(2-metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)oxazol-4-carboxilat de benzil (**59r**)



Mitjançant el procediment general **B**, a partir de **58r** (82 mg, 0.19 mmol) s'obtenen 58 mg de **59r** després de purificar per columna (hexà/AcOEt 4:1). Rendiment 74%.

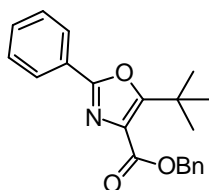
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.09 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.02 (dd, $J_1 = 1.8$ Hz, $J_2 = 7.8$ Hz, 1H), 7.28-7.51 (m, 6H), 7.00-7.08 (m, 2H), 6.96 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H) 5.43 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.86 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 162.4 (C), 161.0 (C), 158.0 (C), 157.8 (C), 155.3 (C), 135.9 (C), 132.2 (CH), 130.7 (CH), 130.2 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 126.4 (C), 120.5 (CH), 119.8 (C), 115.7 (C), 113.8 (CH), 111.8 (CH), 66.6 (CH₂), 56.0 (CH₃), 55.3 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₅H₂₁NO₅: 415.1420

Trobada: 415.1427

Síntesi de 5-terc-butil-2-feniloxazol-4-carboxilat de benzil (**59s**)



Mitjançant el procediment general **B**, a partir de **58s** (53 mg, 0.15 mmol) s'obtenen 46 mg de **59s** com a oli incolor després de purificar per columna (hexà/AcOEt 20:1). Rendiment 91%.

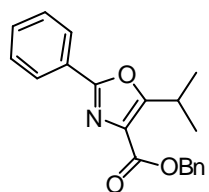
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.98-8.12 (m, 2H), 7.29-7.54 (m, 8H), 5.42 (s, 2H), 1.49 (s, 9H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 165.6 (C), 162.4 (C), 157.9 (C), 136.0 (C), 130.5 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 127.5 (C), 126.9 (C), 126.6 (CH), 66.7 (CH₂), 33.6 (C), 28.3 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₁H₂₁NO₃: 335.1521

Trobada: 335.1525

Síntesi de 5-isopropil-2-feniloxazol-4-carboxilat de benzil (**59t**)



Mitjançant el procediment general **B**, a partir de **58t** (32 mg, 0.10 mmol) s'obtenen 30 mg de **59t** després de purificar per columna (hexà/AcOEt 20:1). Rendiment 93%.

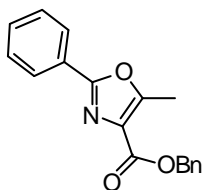
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.03-8.13 (m, 2H), 7.29-7.53 (m, 8H), 5.41 (s, 2H), 3.82 (m, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 164.4 (C), 162.3 (C), 159.5 (C), 136.0 (C), 130.6 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 126.9 (C), 126.7 (CH), 66.5 (CH₂), 26.4 (CH), 20.7 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₀H₁₉NO₃: 321.1365

Trobada: 321.1382

Punt de fusió: 75-76 °C.

Síntesi de 2-fenil-5-metiloxazol-4-carboxilat de benzil (59u)²¹¹

Mitjançant el procediment general **B**, a partir de **58u** (130 mg, 0.42 mmol) s'obtenen 92 mg de **59u** després de purificar per columna (hexà/AcOEt 5:1). Rendiment 75%.

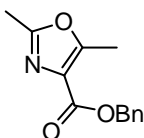
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.02-8.10 (m, 2H), 7.29-7.50 (m, 8H), 5.40 (s, 2H), 2.67 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 162.2 (C), 159.6 (C), 156.3 (C), 135.8 (C), 130.7 (C), 130.6 (C), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.3 (CH), 126.5 (CH), 126.4 (CH), 66.5 (CH₂), 12.2 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₈H₁₅NO₃: 293.1052

Trobada: 293.1083

Punt de fusió: 92-94 °C.

Síntesi de 2,5-dimetiloxazol-4-carboxilat de benzil (59v)

Mitjançant el procediment general **B**, a partir de **58v** (375 mg, 1.50 mmol) s'obtenen 286 mg de **59v** com a oli incolor després de purificar per columna (hexà/AcOEt 3:1). Rendiment 82%.

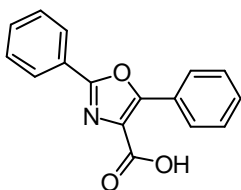
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.27-7.46 (m, 5H), 5.33 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 162.1 (C), 159.4 (C), 156.2 (C), 135.8 (C), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 127.2 (C), 66.4 (CH₂), 13.6 (CH₃), 11.9 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₃H₁₃NO₃: 231.0895

Trobada: 231.0895

²¹¹ Fennell, K. A.; Moellmann, U.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1018-1024.

Síntesi d'àcid 2,5-difeniloxazol-4-carboxílic (60a)²¹²

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **59a** (46 mg, 0.13 mmol) s'obtenen 34 mg de **60a**. Rendiment 99%.

Mitjançant el procediment general **E**, a partir de **66a** (130 mg, 0.18 mmol) s'obtenen 47 mg de **60a**. Rendiment 99%.

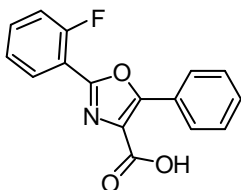
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 8.04-8.21 (m, 4H), 7.48-7.63 (m, 6H).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆): 163.3 (C), 158.5 (C), 153.1 (C), 131.1 (CH), 129.9 (CH), 129.5 (C), 129.1 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 127.0 (C), 126.3 (CH), 126.1 (C).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₆H₁₁NO₃: 265.0739

Trobada: 265.0727

Punt de fusió: 186-188 °C.

Síntesi d'àcid 5-fenil-2-(2-fluorofenil)oxazol-4-carboxílic (60b)

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **59b** (42 mg, 0.11 mmol) s'obtenen 32 mg de **60b**. Rendiment 99%.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 8.03-8.17 (m, 3H), 7.37-7.69 (m, 6H).

¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆): -111.76 (s, 1F).

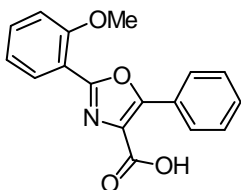
¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆): 162.9 (C), 159.3 (d, ¹J= 254.0 Hz), 155.1 (d, ³J= 3.8 Hz), 153.8 (C), 133.3 (d, ³J= 8.3 Hz), 130.2 (CH), 129.6 (CH), 128.7 (C), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 126.7 (C), 125.1 (d, ³J= 2.9 Hz), 117.0 (d, ²J= 20.8 Hz), 114.1 (d, ²J= 10.9 Hz).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₆H₁₀FNO₃: 283.0645

Trobada: 283.0649

Punt de fusió: 176-178 °C.

²¹² Hodgetts, K. J.; Kershaw, M. T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2905-2907.

Síntesi d'àcid 5-fenil-2-(2-(metoxifenil)oxazol-4-carboxílic (60c)

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **59c** (83 mg, 0.21 mmol) s'obtenen 62 mg de **60c**. Rendiment 97%.

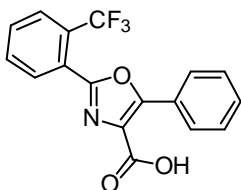
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): 8.09 (dd, *J*₁ = 1.2 Hz, *J*₂ = 7.8 Hz, 2H), 7.94 (dd, *J*₁ = 1.4 Hz, *J*₂ = 7.7 Hz, 1H), 7.45-7.59 (m, 4), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆): 163.1 (C), 157.8 (C), 157.4 (C), 153.4 (C), 132.7 (CH), 130.2 (CH), 130.0 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (C), 128.1 (CH), 127.0 (C), 120.6 (CH), 115.0 (C), 112.6 (CH), 56.0 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₇H₁₃NO₄: 295.0845

Trobada: 295.0846

Punt de fusió: 175-176 °C.

Síntesi d'àcid 5-fenil-2-(2-(trifluorometil)fenil)oxazol-4-carboxílic (60d)

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **59d** (83 mg, 0.20 mmol) s'obtenen 65 mg de **60d**. Rendiment 99%.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): 8.17 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.96 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.80 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.45-7.59 (m, 3H).

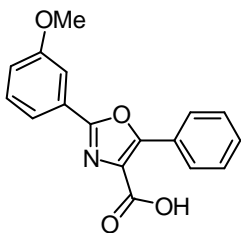
¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆): -58.01 (s, 3F).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆): 163.1 (C), 156.6 (C), 154.2 (C), 133.0 (CH), 131.8 (CH), 131.5 (CH), 130.2 (CH), 129.5 (C), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 127.0 (q, ³*J* = 5.3 Hz), 126.7 (q, ²*J* = 31.4 Hz), 126.6 (C), 124.4 (C), 123.5 (q, ¹*J* = 271.7 Hz).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₇H₁₀F₃NO₃: 333.0613

Trobada: 333.0601

Punt de fusió: 165-167 °C.

Síntesi d'àcid 5-fenil-2-(3-metoxifenil)oxazol-4-carboxílic (60e)

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **59e** (33 mg, 0.08 mmol) s'obtenen 25 mg de **60e**. Rendiment 99%.

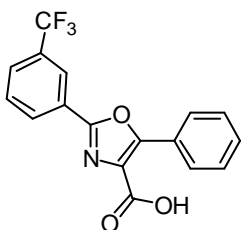
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): 8.16 (dd, $J_1 = 1.8$ Hz, $J_2 = 7.8$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.45-7.60 (m, 5H), 7.15 (dd, $J_1 = 2.3$ Hz, $J_2 = 8.3$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆): 163.2 (C), 159.6 (C), 158.3 (C), 153.1 (C), 130.4 (CH), 129.9 (CH), 129.5 (C), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 127.3 (C), 126.9 (C), 118.6 (CH), 117.2 (CH), 110.9 (CH), 55.3 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₇H₁₃NO₄: 295.0845

Trobada: 295.0837

Punt de fusió: 158-160 °C.

Síntesi d'àcid 5-fenil-2-(3-(trifluorometil)fenil)oxazol-4-carboxílic (60f)

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **59f** (83 mg, 0.20 mmol) s'obtenen 65 mg de **60f**. Rendiment 99%.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): 8.35 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.12-8.21 (m, 2H), 7.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.80 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.46-7.57 (m, 3H).

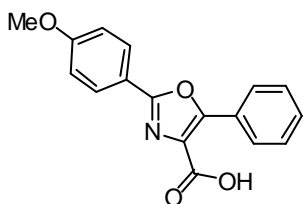
¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆): -61.06 (s, 3F).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆): 163.1 (C), 157.1 (C), 153.7 (C), 130.5 (CH), 130.1 (CH), 129.9 (q, $^2J = 32.0$ Hz), 129.6 (C), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 127.4 (q, $^3J = 3.4$ Hz), 127.0 (C), 126.7 (C), 123.7 (q, $^1J = 271.0$ Hz), 122.5 (q, $^3J = 3.6$ Hz).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₇H₁₀F₃NO₃: 333.0613

Trobada: 333.0621

Punt de fusió: 211-213 °C.

Síntesi d'àcid 5-fenil-2-(4-metoxifenil)oxazol-4-carboxílic (60g)

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **59g** (55 mg, 0.14 mmol) s'obtenen 41 mg de **60g**. Rendiment 97%.

Mitjançant el procediment general **E**, a partir de **66b** (66 mg, 0.09 mmol) s'obtenen 25 mg de **60g**. Rendiment 97%.

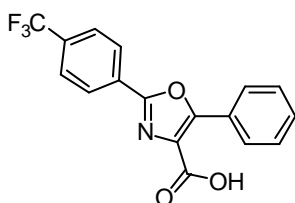
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): 8.13 (dd, *J*₁ = 1.7 Hz, *J*₂ = 8.0 Hz, 2H), 8.02 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.46-7.56 (m, 3H), 7.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆): 163.3 (C), 161.5 (C), 158.7 (C), 152.7 (C), 129.8 (CH), 129.2 (C), 128.4 (CH), 128.1 (2xCH), 127.1 (C), 118.6 (C), 114.6 (CH), 55.4 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₇H₁₃NO₄: 295.0845

Trobada: 295.0844

Punt de fusió: 173-175 °C.

Síntesi d'àcid 5-fenil-2-(4-(trifluorometil)fenil)oxazol-4-carboxílic (60h)

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **59h** (57 mg, 0.13 mmol) s'obtenen 45 mg de **60h**. Rendiment 99%.

Mitjançant el procediment general **E**, a partir de **66c** (66 mg, 0.08 mmol) s'obtenen 27 mg de **60h**. Rendiment 97%.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): 8.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.08-8.18 (m, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.48-7.57 (m, 3H).

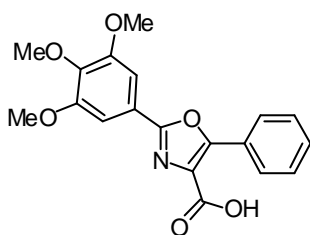
¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆): -61.03 (s, 3F).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆): 163.0 (C), 157.3 (C), 154.2 (C), 130.7 (q, ²*J* = 32.0 Hz), 130.3 (CH), 129.6 (C), 129.3 (C), 128.4 (CH), 128.4 (CH), 127.0 (CH), 126.6 (C), 126.1 (q, ³*J* = 2.9 Hz), 123.8 (q, ¹*J* = 270.7 Hz).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₇H₁₀F₃NO₃: 333.0613

Trobada: 333.0615

Punt de fusió: 198-200 °C.

Síntesi d'àcid 5-fenil-2-(3,4,5-metoxifenil)oxazol-4-carboxílic (60i)

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **59i** (68 mg, 0.15 mmol) s'obtenen 53 mg de **60i**. Rendiment 98%.

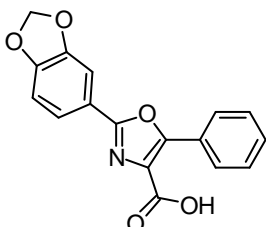
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃ + gotes MeOD): 8.07-8.16 (m, 2H), 7.43-7.53 (m, 3H), 7.35 (s, 2H), 3.93 (s, 6H), 3.89 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃ + gotes MeOD): 163.5 (C), 159.4 (C), 155.1 (C), 153.5 (C), 140.7 (C), 130.3 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 127.8 (C), 126.7 (C), 121.4 (C), 104.1 (CH), 60.9 (CH₃), 56.3 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₉H₁₇NO₆: 355.1056

Trobada: 355.1061

Punt de fusió: 188-190 °C.

Síntesi d'àcid 2-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-5-feniloxazol-4-carboxílic (60j)

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **59j** (67 mg, 0.17 mmol) s'obtenen 50 mg de **60j**. Rendiment 96%.

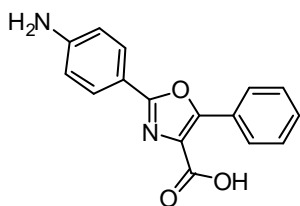
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 8.08-8.18 (m, 2H), 7.64 (dd, *J*₁ = 1.5 Hz, *J*₂ = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.47-7.54 (m, 3H), 7.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆): 163.1 (C), 158.4 (C), 152.9 (C), 149.7 (C), 147.9 (C), 129.8 (CH), 128.9 (C), 128.3 (C), 128.1 (CH), 126.9 (C), 121.3 (CH), 119.9 (C), 108.8 (CH), 106.1 (CH), 101.8 (CH₂).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₇H₁₁NO₅: 309.0637

Trobada: 309.0642

Punt de fusió: 197-199 °C.

Síntesi d'àcid 2-(4-aminofenil)-5-feniloxazol-4-carboxílic (60k)

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **59k** (40 mg, 0.10 mmol) i amb Pd(OH)₂ com a catalitzador (25% en pes), s'obtenen 29 mg de **60k** com a sòlid groc. Rendiment 99%.

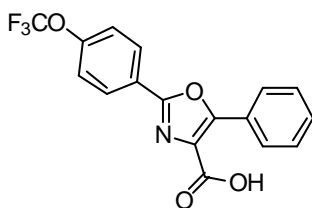
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 8.02-8.15 (m, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.42-7.59 (m, 3H), 6.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆): 163.4 (C), 150.0 (C), 152.1 (C), 151.7 (C), 129.6 (CH), 128.4 (CH), 127.9 (CH), 127.2 (C), 113.5 (CH), 112.8 (C).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₆H₁₂N₂O₃: 280.0848

Trobada: 280.0849

Punt de fusió: 203-205 °C.

Síntesi d'àcid 5-fenil-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)oxazol-4-carboxílic (60l)

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **59l** (69 mg, 0.16 mmol) s'obtenen 54 mg de **60l**. Rendiment 98%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃ + gotes MeOD): 8.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.06-8.12 (m, 2H), 7.38-7.51 (m, 3H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz,

2H).

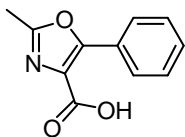
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃ + gotes MeOD): -58.18 (s, 3F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃ + gotes MeOD): 163.6 (C), 158.2 (C), 155.3 (C), 151.1 (C), 130.4 (CH), 128.4 (CH), 128.4 (CH), 126.6 (C), 124.7 (C), 121.0 (CH), 120.3 (q, ¹*J* = 256.7 Hz).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₇H₁₀F₃NO₄: 349.0562

Trobada: 349.0562

Punt de fusió: 200-202 °C.

Síntesi d'àcid 5-fenil-2-metiloxazol-4-carboxílic (60m)²¹³

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **59m** (63 mg, 0.21 mmol) s'obtenen 43 mg de **60m**. Rendiment 99%.

Mitjançant el procediment general **E**, a partir de **66d** (43 mg, 0.06 mmol) s'obtenen 14 mg de **60m**. Rendiment 99%.

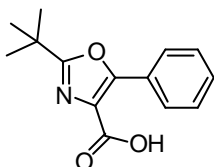
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.10-8.19 (m, 2H), 7.41-7.53 (m, 3H), 2.63 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 163.7 (C), 160.0 (C), 155.5 (C), 130.4 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 126.5 (C), 126.1 (C), 13.6 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₁H₉NO₃: 203.0582

Trobada: 203.0587

Punt de fusió: 171-173 °C.

Síntesi d'àcid 2-terc-butil-5-feniloxazol-4-carboxílic (60n)

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **59n** (47 mg, 0.14 mmol) s'obtenen 34 mg de **60n**. Rendiment 99%.

Mitjançant el procediment general **E**, a partir de **66e** (80 mg, 0.11 mmol) s'obtenen 30 mg de **60n**. Rendiment 99%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.08-8.19 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 3H), 1.46 (s, 9H).

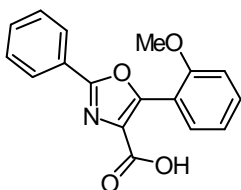
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 169.2 (C), 164.2 (C), 155.2 (C), 130.4 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 126.7 (C), 125.6 (C), 33.8 (C), 28.4 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₄H₁₅NO₃: 245.1052

Trobada: 245.1060

Punt de fusió: 80-82 °C.

²¹³ Sauers, R. R.; Hadel, L. M.; Scimone, A. A.; Stevenson, T. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4011-4019.

Síntesi d'àcid 2-fenil-5-(2-metoxifenil)oxazol-4-carboxílic (60o)

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **59o** (50 mg, 0.13 mmol) s'obtenen 38 mg de **60o**. Rendiment 99%.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 7.97-8.09 (m, 2H), 7.46-7.63 (m, 5H), 7.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.08 (dt, *J*₁ = 0.9 Hz, *J*₂ = 7.5 Hz, 1H), 3.80 (s,

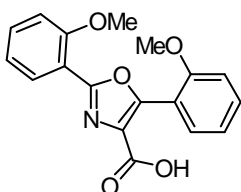
3H).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆): 162.7 (C), 159.2 (C), 157.2 (C), 151.1 (C), 131.8 (CH), 131.1 (CH), 131.0 (CH), 130.9 (C), 129.1 (CH), 126.2 (CH), 126.1 (CH), 120.0 (CH), 116.3 (C), 111.7 (CH), 55.5 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₇H₁₃NO₄: 295.0845

Trobada: 295.0836

Punt de fusió: 185-187 °C.

Síntesi d'àcid 2,5-bis(2-metoxifenil)oxazol-4-carboxílic (60p)

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **59p** (55 mg, 0.13 mmol) s'obtenen 42 mg de **60p**. Rendiment 98%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.97 (dd, *J*₁ = 1.5 Hz, *J*₂ = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J*₁ = 1.8 Hz, *J*₂ = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.93-7.09 (m,

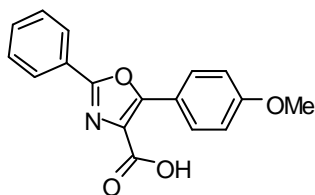
4H), 3.91 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 165.2 (C), 158.9 (C), 157.8 (C), 157.6 (C), 152.7 (C), 132.3 (CH), 131.9 (CH), 131.2 (CH), 130.5 (CH), 129.2 (C), 120.5 (CH), 120.2 (CH), 116.4 (C), 115.5 (C), 111.9 (CH), 111.3 (CH), 55.9 (CH₃), 55.5 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₈H₁₅NO₅: 325.0950

Trobada: 325.0952

Punt de fusió: 164-166 °C.

Síntesi d'àcid 2-fenil-5-(4-metoxifenil)oxazol-4-carboxílic (60q)

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **59q** (44 mg, 0.11 mmol) s'obtenen 33 mg de **60q**. Rendiment 98%.

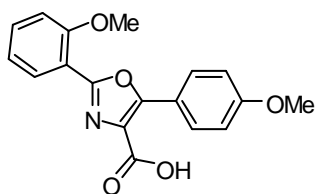
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃ + gotes MeOD): 8.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.00-8.13 (m, 2H), 7.37-7.54 (m, 3H), 6.97 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃ + gotes MeOD): 163.8 (C), 161.2 (C), 158.6 (C), 155.3 (C), 131.0 (CH), 130.1 (CH), 128.8 (CH), 126.6 (CH), 126.1 (C), 119.2 (C), 113.9 (CH), 55.3 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₇H₁₃NO₄: 295.0845

Trobada: 295.0867

Punt de fusió: 192-194 °C.

Síntesi d'àcid 2-(2-metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)oxazol-4-carboxílic (60r)

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **59r** (40 mg, 0.10 mmol) s'obtenen 31 mg de **60r**. Rendiment 99%.

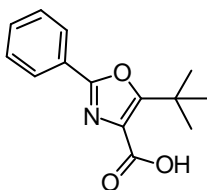
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.23 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.82 (dd, *J*₁ = 1.4 Hz, *J*₂ = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (dt, *J*₁ = 1.5 Hz, *J*₂ = 8.0 Hz, 1H), 6.88-7.00 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 164.3 (C), 161.0 (C), 157.6 (C), 156.5 (C), 153.9 (C), 132.2 (CH), 130.0 (CH), 126.9 (C), 120.5 (CH), 119.5 (C), 115.0 (C), 113.8 (CH), 111.9 (CH), 56.0 (CH₃), 55.3 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₈H₁₅NO₅: 325.0950

Trobada: 325.0957

Punt de fusió: 142-144 °C.

Síntesi d'àcid 5-*tert*-butil-2-feniloxazol-4-carboxílic (60s)

Mitjançant el procediment general **C** a partir de **59s** (45 mg, 0.13 mmol) s'obtenen 32 mg de **60s**. Rendiment 98%.

Mitjançant el procediment general **E**, a partir de **66f** (56 mg, 0.08 mmol) s'obtenen 20 mg de **60s**. Rendiment 99%.

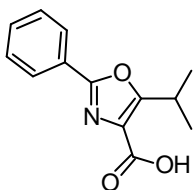
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.99-8.13 (m, 2H), 7.39-7.51 (m, 3H), 1.54 (s, 9H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 166.6 (C), 162.7 (C), 157.5 (C), 131.0 (CH), 128.9 (CH), 126.5 (CH), 126.3 (C), 33.6 (C), 28.2 (CH_3).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$: 245.1052

Trobada: 245.1060

Punt de fusió: 152-154 °C.

Síntesi d'àcid 5-isopropil-2-feniloxazol-4-carboxílic (60t)

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **59t** (27 mg, 0.08 mmol) s'obtenen 20 mg de **60t**. Rendiment 99%.

Mitjançant el procediment general **E**, a partir de **66g** (36 mg, 0.05 mmol) s'obtenen 12 mg de **60t**. Rendiment 99%.

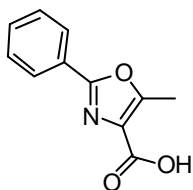
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 9.79 (br s, 1H), 8.02-8.14 (m, 2H), 7.42-7.54 (m, 3H), 3.87 (m, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.39 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 165.2 (C), 159.5 (C), 130.9 (CH), 128.8 (CH), 126.7 (CH), 126.2 (C), 26.4 (CH), 20.6 (CH_3).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3$: 231.0895

Trobada: 231.0881

Punt de fusió: 158-160 °C.

Síntesi d'àcid 2-fenil-5-metiloxazol-4-carboxílic (60u)

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **59u** (67 mg, 0.23 mmol) s'obtenen 45 mg de **60u**. Rendiment 97%.

Mitjançant el procediment general **E**, a partir de **66h** (60 mg, 0.09 mmol) s'obtenen 18 mg de **60u**. Rendiment 98%.

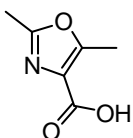
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 10.59 (br s, 1H), 8.02-8.11 (m, 2H), 7.38-7.50 (m, 3H), 2.72 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 166.8 (C), 159.8 (C), 157.5 (C), 130.9 (CH), 130.8 (CH), 128.7 (CH), 128.1 (C), 126.6 (CH), 126.5 (CH), 126.3 (C), 12.3 (CH_3).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_3$: 203.0582

Trobada: 203.0584

Punt de fusió: 178-180 °C.

Síntesi d'àcid 2,5-dimetiloxazol-4-carboxílic (60v)²¹⁴

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **59v** (175 mg, 0.76 mmol) s'obtenen 106 mg de **60v**. Rendiment 99%.

Mitjançant el procediment general **E**, a partir de **66i** (70 mg, 0.12 mmol) s'obtenen 16 mg de **60v**. Rendiment 97%.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): 2.50 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

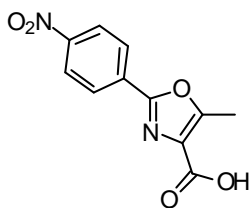
$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, DMSO-d_6): 163.1 (C), 158.7 (C), 155.1 (C), 127.3 (C), 13.1 (CH_3), 11.5 (CH_3).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}_3$: 141.0426

Trobada: 141.0416

Punt de fusió: 226-228 °C.

²¹⁴ Doleschall, G.; Seres, P., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1988**, 7, 1875-1879.

Síntesi d'àcid 5-metil-2-(4-nitrofenil)oxazol-4-carboxílic (60w)²¹⁵

Mitjançant el procediment general **E**, a partir de **71a** (44 mg, 0.17 mmol) s'obtenen 40 mg de **60w** com a sòlid groc. Rendiment 96%.

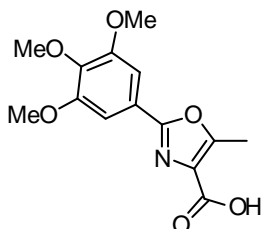
¹H RMN (300 MHz, MeOD): 8.30 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.18 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, MeOD): 164.5 (C), 158.9 (C), 158.9 (C), 150.3 (C), 133.0 (C), 130.8 (C), 128.4 (CH), 125.2 (CH), 12.3 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₁H₈N₂O₅: 248.0433

Trobada: 248.0441

Punt de fusió: 225-227 °C.

Síntesi d'àcid 5-metil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)oxazol-4-carboxílic (60x)

Mitjançant el procediment general **E**, a partir de **71b** (54 mg, 0.17 mmol) s'obtenen 51 mg de **60x**. Rendiment 99%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃ + gotes MeOD): 7.27 (s, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 2.69 (s, 3H).

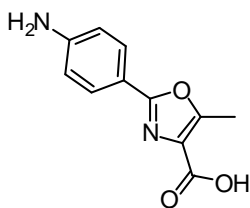
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃ + gotes MeOD): 164.3 (C), 159.5 (C), 156.5 (C), 153.4 (C), 140.3 (C), 128.5 (C), 121.7 (C), 103.8 (CH), 60.9 (CH₃), 56.3 (CH₃), 12.1 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₄H₁₅NO₆: 293.0899

Trobada: 293.0908

Punt de fusió: 224-226 °C.

²¹⁵ Allan, A. W.; Walter, B. H., *J. Chem. Soc. C*, **1968**, 12, 1397-1399.

Síntesi d'àcid 2-(4-aminofenil)-5-metiloxazol-4-carboxílic (60y)

Mitjançant el procediment general **E**, a partir de **71c** (36 mg, 0.16 mmol) s'obtenen 32 mg de **60y** com a sòlid taronja. Rendiment 95%.

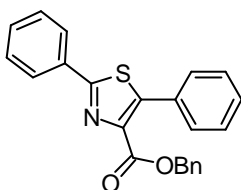
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 7.61 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.63 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, MeOD): 163.3 (C), 159.5 (C), 154.0 (C), 151.3 (C), 128.2 (C), 127.3 (CH), 113.4 (CH), 113.2 (C), 11.7 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₁H₁₀N₂O₃: 218.0691

Trobada: 218.0695

Punt de fusió: 272-274 °C.

Síntesi de 2,5-difeniltiazol-4-carboxilat de benzil (61a)

Mitjançant el procediment general **D**, a partir de **58a** (93 mg, 0.25 mmol) s'obtenen 90 mg de **61a** després de purificar per columna (hexà/AcOEt 4:1). Rendiment 97%.

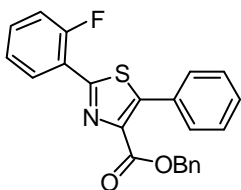
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.83-7.93 (m, 2H), 7.05-7.40 (m, 13H), 5.18 (s, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 166.0 (C), 162.0 (C), 145.8 (C), 141.9 (C), 135.3 (C), 132.6 (C), 130.5 (CH), 130.3 (C), 129.8 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (2xCH), 128.0 (CH), 126.7 (CH), 66.7 (CH₂).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₃H₁₇NO₂S: 371.0980

Trobada: 371.0977

Punt de fusió: 114-115 °C.

Síntesi de 2-(2-fluorofenil)-5-feniltiazol-4-carboxilat de benzil (61b)

Mitjançant el procediment general **D**, a partir de **58b** (72 mg, 0.18 mmol) s'obtenen 68 mg de **61b** després de purificar per columna (hexà/AcOEt 4:1). Rendiment 95%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.32 (dt, $J_1 = 1.8$ Hz, $J_2 = 7.8$ Hz, 1H), 7.25-7.42 (m, 6H), 7.07-7.23 (m, 7H), 5.20 (s, 2H).

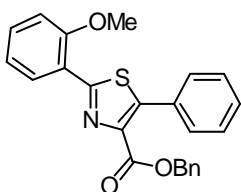
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -112.84 (s, 1F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 162.2 (C), 160.1 (d, $^1J = 250.3$ Hz), 158.5 (d, $^3J = 4.7$ Hz), 146.9 (d, $^3J = 8.8$ Hz), 140.2 (C), 135.3 (C), 131.7 (d, $^3J = 8.6$ Hz), 130.2 (C), 129.8 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 124.6 (d, $^3J = 2.9$ Hz), 120.6 (d, $^2J = 11.2$ Hz), 115.9 (d, $^2J = 21.5$ Hz), 66.8 (CH₂).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₃H₁₆FNO₂S: 389.0886

Trobada: 389.0884

Punt de fusió: 139-140 °C.

Síntesi de 5-fenil-2-(2-metoxifenil)tiazol-4-carboxilat de benzil (61c)

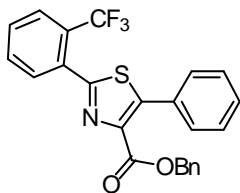
Mitjançant el procediment general **D**, a partir de **58c** (81 mg, 0.20 mmol) s'obtenen 55 mg de **61c** com a oli incolor després de purificar per columna (hexà/AcOEt 10:1). Rendiment 68%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.43 (dd, $J_1 = 1.8$ Hz, $J_2 = 7.8$ Hz, 1H), 7.07-7.42 (m, 11H), 7.01 (dt, $J_1 = 0.9$ Hz, $J_2 = 7.7$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.90 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 162.5 (C), 160.3 (C), 156.4 (C), 146.1 (C), 139.4 (C), 135.5 (C), 131.2 (CH), 130.9 (C), 129.8 (CH), 128.6 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 121.5 (C), 121.1 (CH), 111.1 (CH), 66.6 (CH₂), 55.5 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₄H₁₉NO₃S: 401.1086

Trobada: 401.1066

Síntesi de 5-fenil-2-(2-(trifluorometil)fenil)tiazol-4-carboxilat de benzil (61d)

Mitjançant el procediment general **D**, a partir de **58d** (88 mg, 0.20 mmol) s'obtenen 26 mg de **61d** com a oli incolor després de purificar per columna (hexà/AcOEt 10:1). Rendiment 30%.

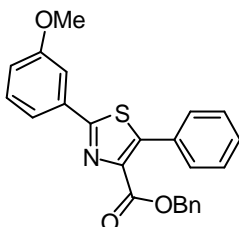
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.74 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J*₁ = 1.8 Hz, *J*₂ = 7.7 Hz, 2H), 7.26-7.36 (m, 3H), 7.11-7.25 (m, 5H), 5.23 (s, 2H).

¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -57.55 (s, 3F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 162.3 (C), 161.8 (C), 148.3 (C), 140.5 (C), 135.5 (C), 132.5 (CH), 131.8 (CH), 130.1 (CH), 130.0 (CH), 129.8 (C), 129.3 (CH), 129.0 (q, ²*J* = 31.2 Hz), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 126.6 (q, ³*J* = 5.0 Hz), 123.6 (q, ¹*J* = 272.2 Hz), 66.8 (CH₂).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₄H₁₆F₃NO₂S: 439.0854

Trobada: 439.0859

Síntesi de 5-fenil-2-(3-(metoxifenil)tiazol-4-carboxilat de benzil (61e)

Mitjançant el procediment general **D**, a partir de **58e** (35 mg, 0.09 mmol) s'obtenen 34 mg de **61e** després de purificar per columna (hexà/AcOEt 4:1). Rendiment 98%.

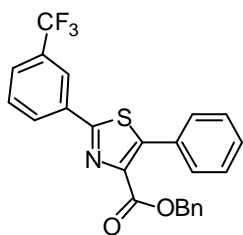
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.35-7.50 (m, 4H), 7.23-7.33 (m, 4H), 7.06-7.23 (m, 5H), 6.92 (dd, *J*₁ = 2.6 Hz, *J*₂ = 8.3 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 166.0 (C), 162.1 (C), 160.0 (C), 146.0 (C), 141.2 (C), 135.3 (C), 134.0 (C), 130.4 (C), 130.0 (CH), 129.8 (CH), 129.1 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 119.4 (CH), 116.9 (CH), 111.4 (CH), 66.8 (CH₂), 55.5 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₄H₁₉NO₃S: 401.1086

Trobada: 401.1076

Punt de fusió: 106-108 °C.

Síntesi de 5-fenil-2-(3-(trifluorometil)fenil)tiazol-4-carboxilat de benzil (61f)

Mitjançant el procediment general **D**, a partir de **58f** (73 mg, 0.16 mmol) s'obtenen 69 mg de **61f** després de purificar per columna (hexà/AcOEt 4:1). Rendiment 95%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.17 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.33-7.41 (m, 2H), 7.07-

7.33 (m, 8H), 5.19 (s, 2H).

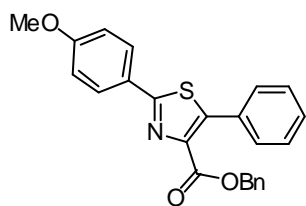
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -63.24 (s, 3F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 164.2 (C), 161.9 (C), 146.6 (C), 141.6 (C), 135.2 (C), 133.4 (C), 131.5 (q, ²*J* = 32.6 Hz), 129.9 (C), 129.8 (2xCH), 129.5 (CH), 129.3 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (2xCH), 128.1 (CH), 127.0 (q, ³*J* = 3.3 Hz), 123.4 (q, ³*J* = 3.5 Hz), 123.7 (q, ¹*J* = 270.9 Hz), 66.9 (CH₂).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₄H₁₆F₃NO₂S: 439.0854

Trobada: 439.0850

Punt de fusió: 126-127 °C.

Síntesi de 5-fenil-2-(4-metoxifenil)tiazol-4-carboxilat de benzil (61g)

Mitjançant el procediment general **D**, a partir de **58g** (56 mg, 0.14 mmol) s'obtenen 32 mg de **61g** després de purificar per columna (hexà/AcOEt 4:1). Rendiment 57%.

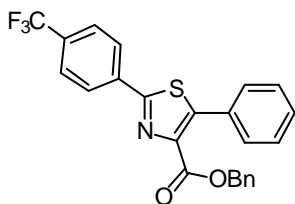
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.08-7.41 (m, 10H), 6.89 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 166.0 (C), 162.2 (C), 161.6 (C), 145.0 (C), 141.0 (C), 135.4 (C), 130.6 (C), 129.8 (CH), 129.0 (CH), 128.3 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 125.7 (C), 114.3 (CH), 66.8 (CH₂), 55.4 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₄H₁₉NO₃S: 401.1086

Trobada: 401.1088

Punt de fusió: 161-163 °C.

Síntesi de 5-fenil-2-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-4-carboxilat de benzil (61h)

Mitjançant el procediment general **D**, a partir de **58h** (70 mg, 0.16 mmol) s'obtenen 64 mg de **61h** després de purificar per columna (hexà/AcOEt 4:1). Rendiment 92%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.07-7.40 (m, 10H), 5.20 (s, 2H).

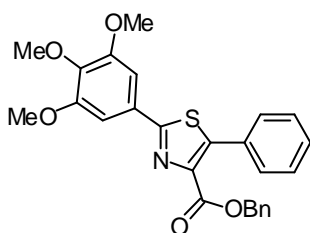
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -63.32 (s, 3F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 164.1 (C), 161.9 (C), 146.8 (C), 141.7 (C), 135.8 (C), 135.2 (C), 132.1 (q, ²*J* = 32.5 Hz), 129.9 (C), 129.8 (CH), 129.3 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (2xCH), 128.1 (CH), 126.9 (CH), 125.9 (q, ³*J* = 3.5 Hz), 123.8 (q, ¹*J* = 270.7 Hz), 67.0 (CH₂).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₄H₁₆F₃NO₂S: 439.0854

Trobada: 439.0856

Punt de fusió: 112-113 °C.

Síntesi de 5-fenil-2-(3,4,5-metoxifenil)tiazol-4-carboxilat de benzil (61i)

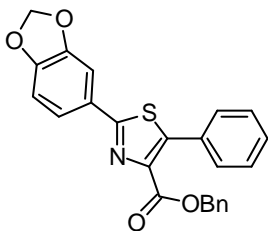
Mitjançant el procediment general **D**, a partir de **58i** (100 mg, 0.21 mmol) s'obtenen 83 mg de **61i** com a oli incolor després de purificar per columna (hexà/AcOEt 3:1). Rendiment 83%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.42-7.48 (m, 2H), 7.32-7.40 (m, 3H), 7.24-7.29 (m, 3H), 7.20 (s, 2H), 7.14-7.19 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.93 (s, 6H), 3.90 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 165.9 (C), 162.0 (C), 153.5 (C), 145.5 (C), 141.1 (C), 140.2 (C), 135.2 (C), 130.2 (C), 129.7 (CH), 129.0 (CH), 128.2 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 104.0 (CH), 66.8 (CH₂), 60.9 (CH₃), 56.2 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₆H₂₃NO₅S: 461.1297

Trobada: 461.1312

Síntesi de 2-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-5-feniltiazol-4-carboxilat de benzil (61j)

Mitjançant el procediment general **D**, a partir de **58j** (83 mg, 0.20 mmol) s'obtenen 50 mg de **61j** després de purificar per columna (hexà/AcOEt 5:1). Rendiment 60%.

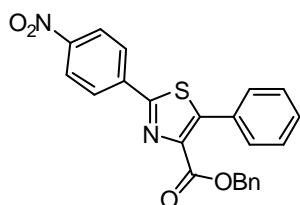
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.42-7.54 (m, 4H), 7.25-7.40 (m, 6H), 7.15-7.24 (m, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.27 (s, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 165.7 (C), 162.1 (C), 149.7 (C), 148.3 (C), 145.2 (C), 141.0 (C), 135.4 (C), 130.4 (C), 129.8 (CH), 129.0 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 127.2 (C), 121.5 (CH), 108.6 (CH), 106.9 (CH), 101.7 (CH₂), 66.8 (CH₂).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₄H₁₇NO₄S: 415.0878

Trobada: 415.0872

Punt de fusió: 156-158 °C.

Síntesi de 5-fenil-2-(4-nitrofenil)tiazol-4-carboxilat de benzil (61k)

Mitjançant el procediment general **D**, a partir de **58k** (90 mg, 0.21 mmol) s'obtenen 80 mg de **61k** com a sòlid groc després de purificar per columna (hexà/AcOEt 4:1). Rendiment 89%.

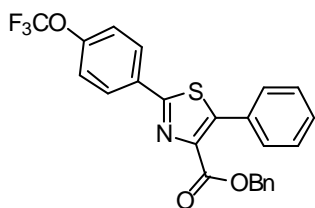
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.32 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.17 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.27-7.51 (m, 8), 7.17-7.24 (m, 2H), 5.29 (s, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 162.9 (C), 161.8 (C), 148.8 (C), 147.7 (C), 142.2 (C), 138.2 (C), 135.2 (C), 129.8 (CH), 129.7 (C), 129.6 (CH), 128.4 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 127.4 (CH), 124.3 (CH), 67.1 (CH₂).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₃H₁₆N₂O₄S: 416.0831

Trobada: 416.0832

Punt de fusió: 163-165 °C.

Síntesi de 5-fenil-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)tiazol-4-carboxilat de benzil (61I)

Mitjançant el procediment general **D**, a partir de **58I** (77 mg, 0.17 mmol) s'obtenen 47 mg de **61I** després de purificar per columna (hexà/AcOEt 10:1). Rendiment 61%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.27-7.42 (m, 8H), 7.16-7.24 (m, 2H), 5.29 (s, 2H).

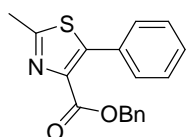
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -58.22 (s, 3F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 164.3 (C), 162.0 (C), 150.7 (C), 146.3 (C), 141.5 (C), 135.3 (C), 131.3 (C), 130.1 (C), 129.8 (CH), 129.2 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 121.2 (CH), 120.3 (q, ¹*J* = 256.8 Hz), 66.9 (CH₂).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₄H₁₆F₃NO₃S: 455.0803

Trobada: 455.0806

Punt de fusió: 106-108 °C.

Síntesi de 5-fenil-2-metiltiazol-4-carboxilat de benzil (61m)

Mitjançant el procediment general **D**, a partir de **58m** (83 mg, 0.27 mmol) s'obtenen 63 mg de **61m** després de purificar per columna (hexà/AcOEt 4:1). Rendiment 81%.

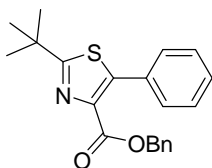
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.92-8.08 (m, 2H), 7.28-7.53 (m, 8H), 5.39 (s, 2H), 2.55 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 161.9 (C), 159.9 (C), 155.5 (C), 135.6 (C), 130.1 (CH), 128.5 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 126.9 (C), 126.6 (C), 66.8 (CH₂), 13.8 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₈H₁₅NO₃: 293.1052

Trobada: 293.1046

Punt de fusió: 70-72 °C.

Síntesi de 2-terc-butil-5-feniltiazol-4-carboxilat de benzil (61n)

Mitjançant el procediment general **D**, a partir de **58n** (89 mg, 0.25 mmol) s'obtenen 79 mg de **61n** després de purificar per columna (hexà/AcOEt 5:1). Rendiment 89%.

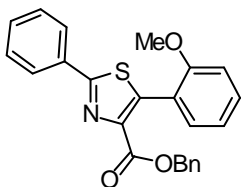
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.00-7.40 (m, 10H), 5.17 (s, 2H), 1.44 (s, 9H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 179.3 (C), 162.2 (C), 144.8 (C), 139.8 (C), 135.4 (C), 130.9 (C), 129.7 (CH), 128.6 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 66.5 (CH_2), 37.9 (C), 30.7 (CH_3).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$: 351.1293

Trobada: 351.1296

Punt de fusió: 68-70 °C.

Síntesi de 2-fenil-5-(2-metoxifenil)tiazol-4-carboxilat de benzil (61o)

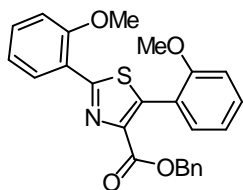
Mitjançant el procediment general **D**, a partir de **58o** (65 mg, 0.16 mmol) s'obtenen 52 mg de **61o** com a oli incolor després de purificar per columna (hexà/AcOEt 5:1). Rendiment 80%.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.95-8.06 (m, 2H), 7.23-7.49 (m, 8H), 7.09-7.18 (m, 2H), 6.98 (dt, $J_1 = 1.2$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.56 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 166.5 (C), 162.3 (C), 156.7 (C), 143.3 (C), 141.0 (C), 135.6 (C), 133.0 (C), 131.3 (CH), 130.6 (CH), 130.4 (CH), 128.9 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 126.8 (CH), 120.4 (CH), 119.8 (C), 111.1 (CH), 66.6 (CH_2), 55.4 (CH_3).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$: 401.1086

Trobada: 401.1098

Síntesi de 2,5-bis(2-metoxifenil)tiazol-4-carboxilat de benzil (61p)

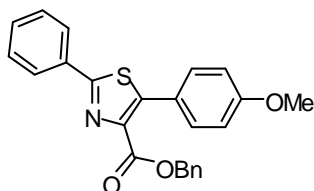
Mitjançant el procediment general **D**, a partir de **58p** (68 mg, 0.15 mmol) s'obtenen 46 mg de **61p** com a oli incolor després de purificar per columna (hexà/AcOEt 4:1). Rendiment 68%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.54 (dd, $J_1 = 1.8$ Hz, $J_2 = 7.8$ Hz, 1H), 7.22-7.45 (m, 6H), 7.05-7.16 (m, 3H), 7.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.98 (dt, $J_1 = 0.9$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.60 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 162.7 (C), 160.7 (C), 156.7 (C), 156.4 (C), 141.4 (C), 141.2 (C), 135.7 (C), 131.2 (CH), 131.0 (CH), 130.2 (CH), 128.6 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 127.7 (CH), 121.8 (C), 121.0 (CH), 120.3 (C), 120.2 (CH), 111.1 (CH), 111.0 (CH), 66.4 (CH₂), 55.5 (CH₃), 55.3 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₅H₂₁NO₄S: 431.1191

Trobada: 431.1193

Síntesi de 2-fenil-5-(4-metoxifenil)tiazol-4-carboxilat de benzil (61q)

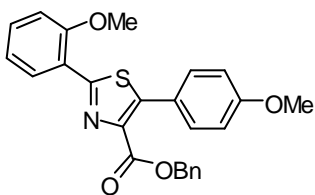
Mitjançant el procediment general **D**, a partir de **58q** (80 mg, 0.20 mmol) s'obtenen 58 mg de **61q** després de purificar per columna (hexà/AcOEt 4:1). Rendiment 73%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.94-8.02 (m, 2H), 7.43-7.48 (m, 3H), 7.41 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.22-7.35 (m, 5H), 6.87 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.84 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 165.5 (C), 162.2 (C), 160.3 (C), 146.3 (C), 140.7 (C), 135.5 (C), 132.8 (C), 131.2 (CH), 130.5 (CH), 128.9 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 126.7 (CH), 122.5 (C), 113.7 (CH), 66.8 (CH₂), 55.3 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₄H₁₉NO₃S: 401.1086

Trobada: 401.1093

Síntesi de 2-(2-metoxifenil)-5-(4-metoxifenil)tiazol-4-carboxilat de benzil (61r)

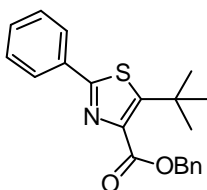
Mitjançant el procediment general **D**, a partir de **58r** (80 mg, 0.18 mmol) s'obtenen 67 mg de **61r** com a oli incolor després de purificar per columna (hexà/AcOEt 4:1). Rendiment 84%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.51 (dd, $J_1 = 1.8$ Hz, $J_2 = 7.8$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.40 (dd, $J_1 = 1.8$ Hz, $J_2 = 7.8$ Hz, 1H), 7.23-7.33 (m, 5H), 7.10 (ddd, $J_1 = 1.1$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz, $J_3 = 7.8$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J_1 = 0.9$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 162.7 (C), 160.1 (C), 159.8 (C), 156.4 (C), 146.5 (C), 139.0 (C), 135.7 (C), 131.2 (CH), 131.1 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 123.0 (C), 121.6 (C), 121.1 (CH), 113.6 (CH), 111.2 (CH), 66.6 (CH₂), 55.5 (CH₃), 55.3 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₅H₂₁NO₄S: 431.1191

Trobada: 431.1182

Síntesi de 5-terc-butil-2-feniltiazol-4-carboxilat de benzil (61s)

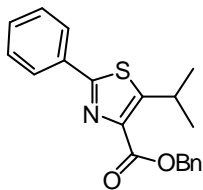
Mitjançant el procediment general **D**, a partir de **58s** (89 mg, 0.25 mmol) s'obtenen 79 mg de **61s** com a oli incolor després de purificar per columna (hexà/AcOEt 4:1). Rendiment 67%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.86-7.96 (m, 2H), 7.30-7.54 (m, 8H), 5.44 (s, 2H), 1.51 (s, 9H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 163.9 (C), 162.6 (C), 156.4 (C), 141.2 (C), 135.7 (C), 133.0 (C), 130.0 (CH), 128.8 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 126.5 (CH), 67.0 (CH₂), 34.4 (C), 31.2 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₁H₂₁NO₂S: 351.1293

Trobada: 351.1297

Síntesi de 5-terc-butil-2-feniltiazol-4-carboxilat de benzil (61t)

Mitjançant el procediment general **D**, a partir de **58t** (40 mg, 0.12 mmol) s'obtenen 28 mg de **61t** després de purificar per columna (hexà/AcOEt 20:1). Rendiment 70%.

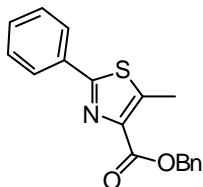
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.88-7.99 (m, 2H), 7.29-7.55 (m, 8H), 5.43 (s, 2H), 4.13 (m, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.36 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 163.7 (C), 162.4 (C), 158.8 (C), 140.7 (C), 136.2 (C), 133.3 (C), 130.2 (CH), 128.8 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 126.7 (CH), 66.7 (CH₂), 28.1 (CH), 25.2 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₀H₁₉NO₂S: 337.1137

Trobada: 337.1121

Punt de fusió: 81-83 °C.

Síntesi de 2-fenil-5-metiltiazol-4-carboxilat de benzil (61u)

Mitjançant el procediment general **D**, a partir de **58u** (130 mg, 0.42 mmol) s'obtenen 112 mg de **61u** després de purificar per columna (hexà/AcOEt 5:1). Rendiment 87%.

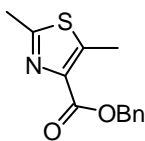
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.87-7.96 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.29-7.44 (m, 6H), 5.43 (s, 2H), 2.76 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 163.6 (C), 162.2 (C), 144.7 (C), 141.9 (C), 135.8 (C), 132.7 (C), 130.1 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 126.5 (CH), 126.4 (CH), 66.5 (CH₂), 13.3 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₈H₁₅NO₂S: 309.0824

Trobada: 309.0828

Punt de fusió: 87-88 °C.

Síntesi de 2,5-dimetiltiazol-4-carboxilat de benzil (61v)

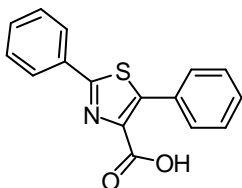
Mitjançant el procediment general **D**, a partir de **58v** (375 mg, 1.50 mmol) s'obtenen 320 mg de **61v** com a oli incolor després de purificar per columna (hexà/AcOEt 3:1). Rendiment 86%.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.29-7.48 (m, 5H), 5.39 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.65 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 162.2 (C), 161.9 (C), 144.9 (C), 140.5 (C), 136.0 (C), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 66.6 (CH_2), 19.1 (CH_3), 13.1 (CH_3).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$: 247.0667

Trobada: 247.0668

Síntesi d'àcid 2,5-difeniltiazol-4-carboxílic (62a)²¹⁶

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **61a** (25 mg, 0.07 mmol) s'obtenen 17 mg de **62a**. Rendiment 90%.

Mitjançant el procediment general **E**, a partir de **67a** (115 mg, 0.16 mmol) s'obtenen 43 mg de **62a**. Rendiment 99%.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 10.32 (br s, 1H), 7.92-7.98 (m, 2H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.41-7.50 (m, 6H).

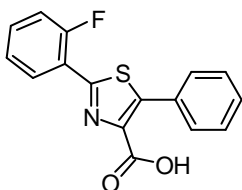
$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 165.6 (C), 163.3 (C), 147.7 (C), 139.3 (C), 132.0 (C), 130.9 (CH), 130.0 (CH), 129.6 (CH), 129.3 (C), 129.0 (CH), 128.2 (CH), 126.5 (CH).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$: 281.0511

Trobada: 281.0518

Punt de fusió: 136-138 °C.

²¹⁶ Mamedov, V. A.; Gubaidullin, A. T.; Nurkhametova, I. Z.; Litvinov, I. A.; Levin, Y. A., *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, *40*, 534-542.

Síntesi d'àcid 2-(2-fluorofenil)-5-difeniltiazol-4-carboxílic (62b)

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **61b** (66 mg, 0.17 mmol) s'obtenen 50 mg de **62b**. Rendiment 99%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 9.21 (br s, 1H), 8.20 (br s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.35 (m, 4H), 7.05-7.25 (m, 2H).

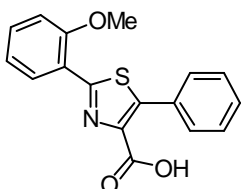
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -112.38 (s, 1F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 163.0 (C), 160.1 (d, ¹J = 250.9 Hz), 158.1 (d, ³J = 3.9 Hz), 148.4 (d, ²J = 8.1 Hz), 138.5 (C), 132.1 (d, ³J = 8.3 Hz), 130.0 (CH), 129.6 (CH), 129.2 (C), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 124.8 (CH), 120.0 (d, ²J = 11.1 Hz), 116.2 (d, ²J = 21.5 Hz).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₆H₁₀FNO₂S: 299.0416

Trobada: 299.0427

Punt de fusió: 158-160 °C.

Síntesi d'àcid 5-fenil-2-(2-metoxifenil)tiazol-4-carboxílic (62c)

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **61c** (47 mg, 0.12 mmol) s'obtenen 35 mg de **62c**. Rendiment 96%.

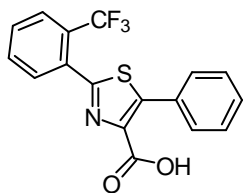
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.39 (dd, *J*₁ = 1.8 Hz, *J*₂ = 7.8 Hz, 1H), 7.55-7.64 (m, 2H), 7.35-7.46 (m, 4H), 7.09 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 162.8 (C), 159.9 (C), 156.5 (C), 147.0 (C), 138.1 (C), 131.5 (CH), 130.1 (C), 129.9 (CH), 129.0 (CH), 128.1 (CH), 121.1 (CH), 121.0 (C), 111.2 (CH), 55.5 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₇H₁₃NO₃S: 311.0616

Trobada: 311.0614

Punt de fusió: 183-185 °C.

Síntesi d'àcid 5-fenil-2-(2-(trifluorometil)fenil)tiazol-4-carboxílic (62d)

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **61d** (25 mg, 0.05 mmol) s'obtenen 19 mg de **62d**. Rendiment 96%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.84-7.90 (m, 1H), 7.61-7.75 (m, 5H), 7.43-7.50 (m, 3H).

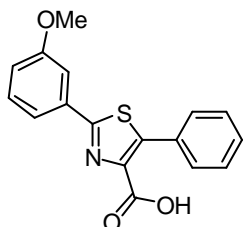
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -57.86 (s, 3F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 161.8 (C), 160.9 (C), 149.4 (C), 138.7 (C), 132.2 (CH), 132.0 (CH), 130.7 (C), 130.5 (CH), 130.2 (CH), 130.0 (CH), 128.8 (q, ²J= 33.0 Hz), 128.4 (CH), 127.2 (q, ³J= 5.3 Hz), 123.5 (q, ¹J= 272.1 Hz).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₆H₁₁NO₂S: 349.0384

Trobada: 349.0378

Punt de fusió: 116-118 °C.

Síntesi d'àcid 5-fenil-2-(3-metoxifenil)tiazol-4-carboxílic (62e)

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **61e** (33 mg, 0.08 mmol) s'obtenen 25 mg de **62e**. Rendiment 97%.

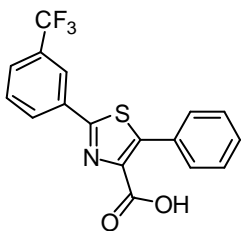
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.61-7.71 (m, 2H), 7.43-7.53 (m, 5H), 7.39 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.00-7.08 (m, 1H), 3.90 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 165.4 (C), 161.7 (C), 160.1 (C), 147.5 (C), 139.1 (C), 133.2 (C), 130.2 (CH), 130.0 (CH), 129.8 (CH), 129.2 (C), 128.4 (CH), 119.2 (CH), 117.0 (CH), 111.5 (CH), 55.5 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₇H₁₃NO₃S: 311.0616

Trobada: 311.0619

Punt de fusió: 123-125 °C.

Síntesi d'àcid 5-fenil-2-(3-(trifluorometil)fenil)tiazol-4-carboxílic (62f)

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **61f** (68 mg, 0.15 mmol) s'obtenen 52 mg de **62f**. Rendiment 96%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 9.22 (br s, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.42 (m, 3H).

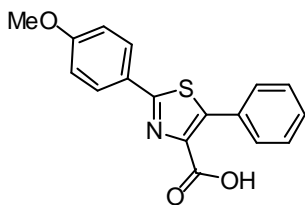
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -63.30 (s, 3F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 163.7 (C), 163.6 (C), 148.2 (C), 140.2 (C), 132.9 (C), 131.6 (q, ²J= 32.9 Hz), 130.0 (CH), 129.7 (2xCH), 129.1 (C), 128.3 (2xCH), 127.3 (q, ³J= 3.0 Hz), 123.3 (q, ³J= 3.4 Hz), 123.6 (q, ¹J= 270.9 Hz).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₇H₁₀F₃NO₂S: 349.0384

Trobada: 349.0386

Punt de fusió: 159-161 °C.

Síntesi d'àcid 5-fenil-2-(4-metoxifenil)tiazol-4-carboxílic (62g)

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **61g** (30 mg, 0.07 mmol) s'obtenen 23 mg de **62g**. Rendiment 99%.

Mitjançant el procediment general **E**, a partir de **67b** (61 mg, 0.08 mmol) s'obtenen 24 mg de **62g**. Rendiment 98%.

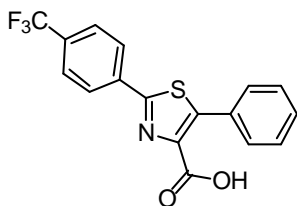
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.61-7.69 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 3H), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 165.3 (C), 161.9 (C), 161.7 (C), 146.5 (C), 138.8 (C), 130.0 (CH), 129.6 (CH), 129.3 (C), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 124.8 (C), 114.5 (CH), 55.5 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₇H₁₃NO₃S: 311.0616

Trobada: 311.0608

Punt de fusió: 160-161 °C.

Síntesi d'àcid 5-fenil-2-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-4-carboxílic (62h)

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **61h** (63 mg, 0.14 mmol) s'obtenen 49 mg de **62h**. Rendiment 99%.

Mitjançant el procediment general **E**, a partir de **67c** (65 mg, 0.08 mmol) s'obtenen 27 mg de **62h**. Rendiment 96%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 9.66 (br s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.38-7.66 (m, 5H).

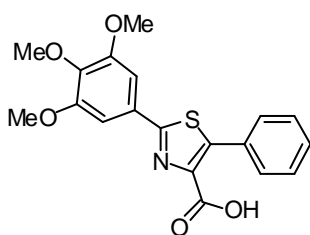
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -63.39 (s, 3F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 163.8 (C), 163.7 (C), 148.9 (C), 139.9 (C), 135.2 (C), 132.4 (q, ²*J* = 32.6 Hz), 130.0 (CH), 129.8 (CH), 129.1 (C), 128.4 (CH), 126.9 (CH), 126.1 (q, ³*J* = 3.4 Hz), 123.7 (q, ¹*J* = 270.7 Hz).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₇H₁₀F₃NO₂S: 349.0384

Trobada: 349.0383

Punt de fusió: 149-151 °C.

Síntesi d'àcid 5-fenil-2-(3,4,5-metoxifenil)tiazol-4-carboxílic (62i)

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **61i** (78 mg, 0.17 mmol) s'obtenen 60 mg de **62i** com a sòlid groguenc. Rendiment 96%.

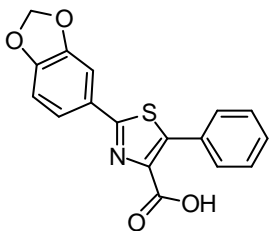
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.56-7.63 (m, 2H), 7.37-7.42 (m, 3H), 7.12 (s, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.89 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 165.4 (C), 163.0 (C), 153.6 (C), 146.8 (C), 140.5 (C), 139.8 (C), 129.9 (CH), 129.5 (CH), 128.2 (CH), 127.6 (C), 103.9 (CH), 60.9 (CH₃), 56.3 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₉H₁₇NO₅S: 371.0827

Trobada: 371.0816

Punt de fusió: 71-73 °C.

Síntesi d'àcid 2-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-5-feniltiazol-4-carboxílic (62j)

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **61j** (45 mg, 0.11 mmol) s'obtenen 34 mg de **62j**. Rendiment 96%.

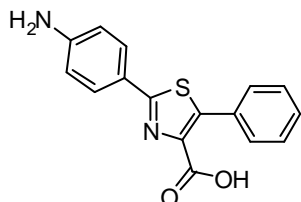
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 7.39-7.60 (m, 7H), 7.04 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.13 (s, 2H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, DMSO- d_6): 164.1 (C), 163.3 (C), 149.4 (C), 148.1 (C), 142.3 (C), 130.1 (C), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 128.3 (CH), 126.5 (C), 121.1 (CH), 108.8 (CH), 105.9 (CH), 101.8 (CH $_2$).

EMAR (EI): Calculada per a C $_{17}$ H $_{11}$ NO $_4$ S: 325.0409

Trobada: 325.0408

Punt de fusió: 190-191 °C.

Síntesi d'àcid 2-(4-aminofenil)-5-feniltiazol-4-carboxílic (62k)

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **61k** (75 mg, 0.18 mmol) i amb Pd(OH) $_2$ com a catalitzador (25% en pes), s'obtenen 52 mg de **62k** com a sòlid groc. Rendiment 97%.

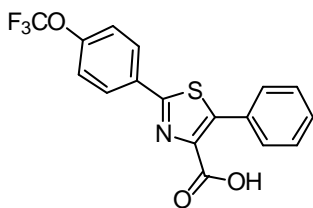
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 7.63 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.37-7.56 (m, 5H), 6.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, DMSO- d_6): 166.0 (C), 163.5 (C), 151.6 (C), 141.5 (C), 140.9 (C), 130.6 (C), 129.5 (CH), 128.8 (CH), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 119.9 (C), 113.7 (CH).

EMAR (EI): Calculada per a C $_{16}$ H $_{12}$ N $_2$ O $_2$ S: 296.0620

Trobada: 296.0621

Punt de fusió: 182-184 °C.

Síntesi d'àcid 5-fenil-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)tiazol-4-carboxílic (62l)

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **61l** (41 mg, 0.09 mmol) s'obtenen 32 mg de **62l**. Rendiment 97%.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.55-7.66 (m, 2H), 7.36-7.48 (m, 3H), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

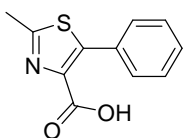
$^{19}\text{F RMN}$ (282 MHz, CDCl_3): -58.24 (s, 3F).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 163.9 (C), 163.0 (C), 151.0 (C), 147.8 (C), 140.0 (C), 130.6 (C), 130.0 (CH), 129.7 (CH), 129.2 (C), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 121.3 (CH), 120.3 (q, $^1J = 256.8$ Hz).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$: 365.0334

Trobada: 365.0335

Punt de fusió: 142-144 °C.

Síntesi d'àcid 5-fenil-2-metiltiazol-4-carboxílic (62m)²¹⁶

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **61m** (30 mg, 0.10 mmol) s'obtenen 21 mg de **62m**. Rendiment 99%.

Mitjançant el procediment general **E**, a partir de **67d** (52 mg, 0.08 mmol) s'obtenen 17 mg de **62m**. Rendiment 99%.

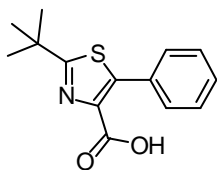
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.49-7.60 (m, 2H), 7.36-7.45 (m, 3H), 2.72 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 164.1 (C), 162.9 (C), 147.7 (C), 138.3 (C), 129.9 (CH), 129.5 (C), 129.4 (CH), 128.2 (CH), 18.9 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_3$: 219.0354

Trobada: 219.0342

Punt de fusió: 134-136 °C.

Síntesi d'àcid 2-*tert*-butil-5-feniltiazol-4-carboxílic (62n)

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **61n** (76 mg, 0.22 mmol) s'obtenen 55 mg de **62n**. Rendiment 97%.

Mitjançant el procediment general **E**, a partir de **67e** (113 mg, 0.16 mmol) s'obtenen 41 mg de **62n**. Rendiment 99%.

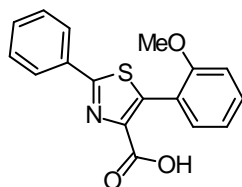
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.53-7.62 (m, 2H), 7.36-7.44 (m, 3H), 1.48 (s, 9H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 179.0 (C), 162.6 (C), 146.6 (C), 137.7 (C), 129.9 (CH), 129.6 (C), 129.3 (CH), 128.1 (CH), 37.8 (C), 30.6 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₄H₁₅NO₂S: 261.0824

Trobada: 261.0821

Punt de fusió: 110-112 °C.

Síntesi d'àcid 2-fenil-5-(2-metoxifenil)tiazol-4-carboxílic (62o)

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **61o** (52 mg, 0.13 mmol) s'obtenen 40 mg de **62o**. Rendiment 99%.

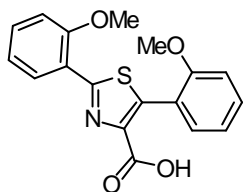
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.88-8.00 (m, 2H), 7.35-7.50 (m, 5H), 6.92-7.06 (m, 2H), 3.81 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 166.2 (C), 163.5 (C), 156.8 (C), 142.4 (C), 141.9 (C), 132.5 (C), 131.7 (CH), 131.1 (CH), 130.7 (CH), 129.0 (CH), 126.7 (CH), 120.4 (CH), 118.8 (C), 111.2 (CH), 55.6 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₇H₁₃NO₃S: 311.0616

Trobada: 311.0625

Punt de fusió: 159-161 °C.

Síntesi d'àcid 2,5-bis(2-metoxifenil)tiazol-4-carboxílic (62p)

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **61p** (42 mg, 0.10 mmol) s'obtenen 33 mg de **62p**. Rendiment 99%.

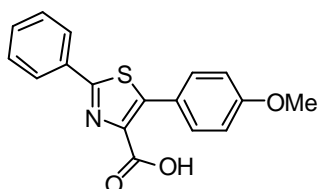
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.37 (dd, $J_1 = 1.8$ Hz, $J_2 = 7.8$ Hz, 1H), 7.35-7.49 (m, 3H), 7.11 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.96-7.07 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 162.1 (C), 160.4 (C), 156.9 (C), 156.5 (C), 142.6 (C), 139.5 (C), 131.6 (CH), 131.6 (CH), 130.9 (CH), 128.1 (CH), 121.1 (CH), 120.3 (CH), 119.0 (C), 111.4 (CH), 111.2 (CH), 55.6 (CH₃), 55.6 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₈H₁₅NO₄S: 341.0722

Trobada: 341.0733

Punt de fusió: 175-177 °C.

Síntesi d'àcid 2-fenil-5-(4-metoxifenil)tiazol-4-carboxílic (62q)

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **61q** (40 mg, 0.10 mmol) s'obtenen 30 mg de **62q**. Rendiment 97%.

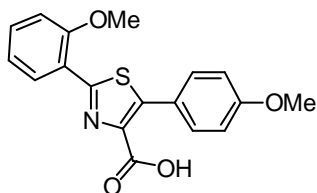
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.80-7.93 (m, 2H), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.34-7.48 (m, 3H), 6.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 164.5 (C), 162.6 (C), 160.7 (C), 147.1 (C), 139.3 (C), 132.1 (C), 131.5 (CH), 130.7 (CH), 129.0 (CH), 126.5 (CH), 121.6 (C), 113.7 (CH), 55.3 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₇H₁₃NO₃S: 311.0616

Trobada: 311.0608

Punt de fusió: 160-162 °C.

Síntesi d'àcid 2,5-bis(2-metoxifenil)tiazol-4-carboxílic (62r)

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **61r** (67 mg, 0.16 mmol) s'obtenen 51 mg de **62r**. Rendiment 96%.

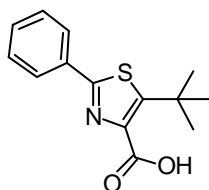
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.35 (dd, $J_1 = 1.7$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.42 (dt, $J_1 = 1.8$ Hz, $J_2 = 7.8$ Hz, 1H), 7.00-7.13 (m, 2H), 6.94 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 162.2 (C), 160.4 (C), 159.0 (C), 156.5 (C), 147.3 (C), 137.1 (C), 131.6 (CH), 131.4 (CH), 128.0 (CH), 122.1 (C), 121.1 (CH), 121.0 (C), 113.7 (CH), 111.3 (CH), 55.6 (CH_3), 55.3 (CH_3).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$: 341.0722

Trobada: 341.0728

Punt de fusió: 190-192 °C.

Síntesi d'àcid 5-terc-butil-2-feniltiazol-4-carboxílic (62s)

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **61s** (50 mg, 0.14 mmol) s'obtenen 36 mg de **62s**. Rendiment 97%.

Mitjançant el procediment general **E**, a partir de **67f** (71 mg, 0.10 mmol) s'obtenen 25 mg de **62s**. Rendiment 97%.

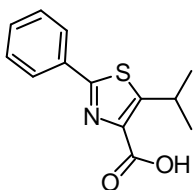
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.82-7.91 (m, 2H), 7.42-7.50 (m, 3H), 1.60 (s, 9H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 161.4 (C), 160.6 (C), 160.3 (C), 139.4 (C), 131.9 (C), 130.7 (CH), 129.1 (CH), 126.3 (CH), 34.8 (C), 30.3 (CH_3).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$: 261.0824

Trobada: 261.0823

Punt de fusió: 91-93 °C.

Síntesi d'àcid 5-isopropil-2-feniltiazol-4-carboxílic (62t)

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **61t** (38 mg, 0.11 mmol) s'obtenen 27 mg de **62t**. Rendiment 97%.

Mitjançant el procediment general **E**, a partir de **67g** (116 mg, 0.16 mmol) s'obtenen 40 mg de **62t**. Rendiment 99%.

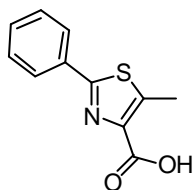
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.85-7.95 (m, 2H), 7.40-7.49 (m, 3H), 4.24 (m, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.38 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 163.7 (C), 161.9 (C), 158.9 (C), 139.6 (C), 132.4 (C), 130.6 (CH), 129.0 (CH), 126.5 (CH), 27.9 (CH), 24.9 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₃H₁₃NO₂S: 247.0667

Trobada: 247.0659

Punt de fusió: 93-95 °C.

Síntesi d'àcid 2-fenil-5-metiltiazol-4-carboxílic (62u)

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **61u** (108 mg, 0.35 mmol) s'obtenen 75 mg de **62u**. Rendiment 98%.

Mitjançant el procediment general **E**, a partir de **67h** (62 mg, 0.09 mmol) s'obtenen 20 mg de **62u**. Rendiment 99%.

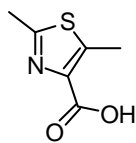
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃ + gotes MeOD): 7.82-7.89 (m, 2H), 7.36-7.44 (m, 3H), 4.54 (br s, 1H), 2.78 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃ + gotes MeOD): 163.8 (C), 163.4 (C), 145.1 (C), 141.6 (C), 132.4 (C), 130.4 (CH), 128.9 (CH), 126.5 (CH), 126.4 (CH), 13.1 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₁H₉NO₂S: 219.0354

Trobada: 229.0357

Punt de fusió: 183-185 °C.

Síntesi d'àcid 2,5-dimetiltiazol-4-carboxílic (62v)

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **61v** (181 mg, 0.73 mmol) s'obtenen 114 mg de **62v**. Rendiment 99%.

Mitjançant el procediment general **E**, a partir de **67i** (60 mg, 0.10 mmol) s'obtenen 15 mg de **62v**. Rendiment 98%.

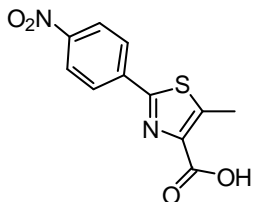
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 10.84 (br s, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.65 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 164.6 (C), 162.4 (C), 145.6 (C), 140.0 (C), 18.8 (CH_3), 12.9 (CH_3).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}_2\text{S}$: 157.0198

Trobada: 157.0205

Punt de fusió: 171-173 °C.

Síntesi d'àcid 5-metil-2-(4-nitrofenil)tiazol-4-carboxílic (62w)

Mitjançant el procediment general **E**, a partir de **72a** (42 mg, 0.15 mmol) s'obtenen 39 mg de **62w** com a sòlid groc. Rendiment 98%.

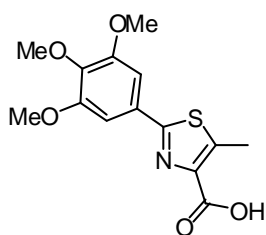
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, 75 MHz, CDCl_3 + gotes MeOD): 8.24 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.04 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 2.80 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, 75 MHz, CDCl_3 + gotes MeOD): 163.5 (C), 160.6 (C), 148.5 (C), 146.9 (C), 143.1 (C), 138.1 (C), 127.2 (CH), 124.2 (CH), 13.3 (CH_3).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 264.0205

Trobada: 264.0207

Punt de fusió: 218-220 °C.

Síntesi d'àcid 5-metil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazol-4-carboxílic (62x)

Mitjançant el procediment general **E**, a partir de **72b** (59 mg, 0.18 mmol) s'obtenen 56 mg de **62x**. Rendiment 99%.

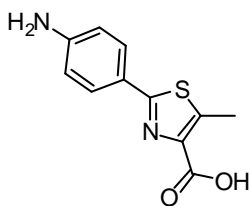
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.08 (s, 2H), 3.93 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 2.83 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 163.7 (C), 163.3 (C), 153.6 (C), 145.4 (C), 140.9 (C), 140.4 (C), 127.7 (C), 103.8 (CH), 60.9 (CH₃), 56.3 (CH₃), 13.1 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₄H₁₅NO₅S: 293.0899

Trobada: 293.0908

Punt de fusió: 177-179 °C.

Síntesi d'àcid 2-(4-aminofenil)-5-metiltiazol-4-carboxílic (62y)

Mitjançant el procediment general **E**, a partir de **72c** (33 mg, 0.13 mmol) s'obtenen 30 mg de **62y** com a sòlid groc. Rendiment 96%.

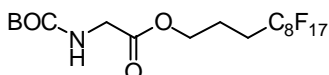
¹H RMN (300 MHz, 75 MHz, DMSO-d₆): 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, 75 MHz, DMSO-d₆): 163.4 (C), 163.3 (C), 151.1 (C), 141.9 (C), 141.0 (C), 127.4 (CH), 120.1 (C), 113.5 (CH), 12.7 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₁H₁₀N₂O₂S: 234.0463

Trobada: 234.0466

Punt de fusió: 189-191 °C.

Síntesi de 3-(perfluorooctil)propoxycarbonilmetilcarbammat de *terc*-butil (63)

En un matràs de dues boques de 50 mL s'hi dissolen 3-(perfluorooctil)propanol (480 mg, 1.00 mmol), Boc-Gly-OH (192 mg, 1.10 mmol) i N,N-dimetilaminopiridina (306 mg, 2.50 mmol) en 10 mL de CH₂Cl₂ anhidre sota atmosfera de N₂. Seguidament s'hi addiciona diisopropilcarbodiimida (176 mg, 1.40 mmol) i es deixa reaccionar a T ambient durant tota una nit. S'elimina a buit el dissolvent, se suspèn el residu en dissolució de HCl 1 N i s'extrau

posteriorment amb AcOEt. Es reuneixen les fases orgàniques, es concentren, es purifica el residu obtingut per cromatografia fluorosa i s'aïllen 616 mg de **63**. Rendiment 97%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 5.03 (br s, 1H), 4.22 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.91 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 1.90-2.29 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -81.36 (t, *J* = 8.9 Hz, 3F), -114.87 (t, *J* = 14.4 Hz, 2F), -122.21 (s, 2F), -122.41 (s, 4F), -123.22 (s, 2F), -123.84 (s, 2F), -126.65 (s, 2F).

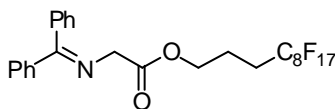
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 170.3 (C), 155.7 (C), 80.1 (C), 63.7 (CH₂), 42.3 (CH₂), 28.2 (CH₃), 27.8 (t, *J* = 22.7 Hz), 19.9 (CH₂).

EMAR (FAB): Calculada per a C₁₈H₁₈F₁₇NO₄: 635.0964

Trobada: 635.0969

Punt de fusió: 43-45 °C.

Síntesi d'acetat de 2-(difenilmetilenamino)-3-(perfluorooctil)propil (**64**)



En un matràs de 50 mL s'hi dissol **63** (1.27 g, 2.00 mmol) en diclorometà (10 mL). A continuació s'hi addiciona gota a gota àcid trifluoroacètic (3.42 g, 30.00 mmol) i es deixa agitar a T ambient durant 1 hora. Transcorregut aquest temps, es porta la mescla a sequedat. El sòlid blanc obtingut se suspèn en diclorometà anhidre (10 mL) i s'hi addiciona gota a gota difenilmetanimina (362 mg, 2.00 mmol). Es deixa agitar a T ambient durant tota la nit. Posteriorment, es porta la mescla a sequedat, es purifica el residu obtingut per cromatografia fluorosa i s'aïllen 1.063 g de **64**. Rendiment 76%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.05-7.42 (m, 8H), 4.14 (t, *J* = 5.9 Hz, 4H), 1.80-2.22 (m, 4H).

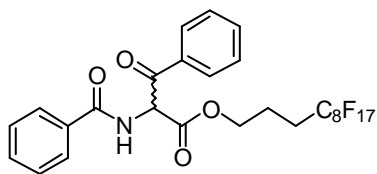
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -81.30 (t, *J* = 9.7 Hz, 3F), -114.89 (t, *J* = 15.1 Hz, 2F), -122.22 (s, 2F), -122.37 (s, 4F), -123.19 (s, 2F), -123.87 (s, 2F), -126.60 (s, 2F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 172.1 (C), 170.5 (C), 139.1 (C), 135.9 (C), 130.6 (CH), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 128.1 (CH), 127.6 (CH), 63.2 (CH₂), 55.5 (CH₂), 27.8 (t, *J* = 21.9 Hz), 19.9 (CH₂).

EMAR (FAB): Calculada per a C₂₆H₁₈F₁₇NO₂ (M+1): 700.1144

Trobada: 700.1139

Punt de fusió: 59-61 °C.

Síntesi de 2-benzamido-3-fenil-3-oxopropanoat de 3-(perfluorooctil)propil (65a)

Mitjançant el procediment general **A**, a partir de **64** (337 mg, 0.48 mmol), clorur de benzoïl (68 mg, 0.48 mmol) i clorur benzoïl (100 mg, 0.72 mmol), s'obtenen 215 mg de **65a** com a sòlid groguenc. Rendiment 60%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.17-7.36 (m, 4H), 6.21 (dd, *J*₁ = 1.2 Hz, *J*₂ = 7.2 Hz, 1H), 3.89-4.11 (m, 2H), 1.55-1.83 (m, 4H).

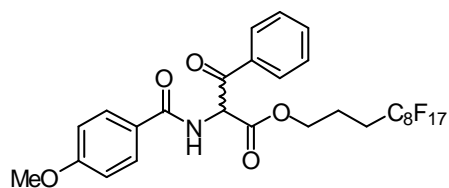
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -81.31 (t, *J* = 9.6 Hz, 3F), -114.96 (t, *J* = 13.8 Hz, 2F), -122.34 (br s, 6F), -123.19 (s, 2F), -123.79 (s, 2F), -126.60 (s, 2F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 191.4 (C), 167.0 (C), 166.5 (C), 134.7 (CH), 134.0 (C), 132.9 (C), 132.1 (CH), 129.5 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 127.3 (CH), 64.8 (CH₂), 58.6 (CH), 27.5 (t, *J* = 22.4 Hz), 19.7 (CH₂).

EMAR (FAB): Calculada per a C₂₇H₁₈F₁₇NO₄ (M+1): 744.1043

Trobada: 744.1038

Punt de fusió: 91-93 °C.

Síntesi de 3-fenil-2-(4-metoxibenzamido)-3-oxopropanoat de 3-(perfluorooctil)propil (65b)

Mitjançant el procediment general **A**, a partir de **64** (280 mg, 0.40 mmol), clorur de benzoïl (56 mg, 0.40 mmol) i clorur 4-metoxibenzoïl (102 mg, 0.60 mmol), s'obtenen 150 mg de **65b**. Rendiment 49%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.46-7.56 (m, 3H), 6.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.41 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.10-4.31 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.74-2.03 (m, 4H).

¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -81.31 (t, *J* = 9.6 Hz, 3F), -114.96 (t, *J* = 13.8 Hz, 2F), -122.34 (br s, 6F), -123.19 (s, 2F), -123.79 (s, 2F), -126.60 (s, 2F).

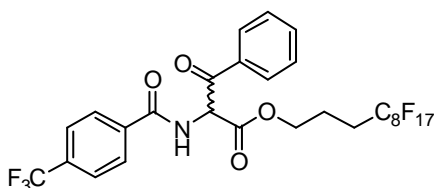
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 191.6 (C), 166.7 (C), 166.5 (C), 162.8 (C), 134.6 (CH), 134.0 (C), 129.5 (CH), 129.2 (CH), 128.8 (CH), 125.2 (C), 113.8 (CH), 64.7 (CH₂), 58.5 (CH), 55.3 (CH), 27.5 (t, *J* = 22.3 Hz), 19.7 (CH₂).

EMAR (FAB): Calculada per a $C_{28}H_{20}F_{17}NO_5$ (M+1): 774.1148

Trobada: 774.1147

Punt de fusió: 112-114 °C.

Síntesi de 3-fenil-3-oxo-2-(4-(trifluorometil)benzamido)propanoat de 3-(perfluorooctil)propil (65c)



Mitjançant el procediment general **A**, a partir de **64** (280 mg, 0.40 mmol), clorur de benzoïl (56 mg, 0.40 mmol) i clorur 4-trifluorometilbenzoïl (125 mg, 0.60 mmol), s'obtenen 180 mg de **65c**. Rendiment 56%.

¹H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 8.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.60-7.80 (m, 4H), 7.52 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.43 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.09-4.33 (m, 2H), 1.74-2.02 (m, 4H).

¹⁹F RMN (282 MHz, $CDCl_3$): -63.64 (s, 3F), -81.31 (t, $J = 9.7$ Hz, 3F), -114.99 (t, $J = 13.0$ Hz, 2F), -122.38 (br s, 6F), -123.19 (s, 2F), -123.81 (s, 2F), -126.60 (s, 2F).

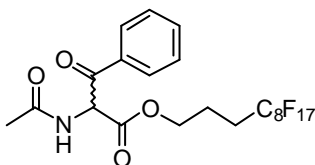
¹³C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 191.0 (C), 166.2 (C), 165.8 (C), 136.2 (C), 134.9 (CH), 133.9 (q, $^2J = 32.7$ Hz), 133.8 (C), 129.6 (CH), 128.9 (CH), 127.8 (CH), 125.7 (q, $^3J = 2.9$ Hz), 123.5 (q, $^1J = 270.8$ Hz), 65.0 (CH_2), 58.7 (CH), 27.5 (t, $J = 22.2$ Hz), 19.7 (CH_2).

EMAR (FAB): Calculada per a $C_{28}H_{17}F_{20}NO_4$ (M+1): 812.0916

Trobada: 812.0907

Punt de fusió: 36-38 °C.

Síntesi de 2-acetamido-3-fenil-3-oxopropanoat de 3-(perfluorooctil)propil (65d)



Mitjançant el procediment general **A**, a partir de **64** (280 mg, 0.40 mmol), clorur de benzoïl (56 mg, 0.40 mmol) i clorur d'acetil (47 mg, 0.60 mmol), s'obtenen 153 mg de **65d**. Rendiment 56%.

¹H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 8.08 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.61 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.06-4.27 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.72-1.93 (m, 4H).

¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -81.34 (t, *J* = 9.7 Hz, 3F), -114.96 (t, *J* = 13.8 Hz, 2F), -122.38 (br s, 6F), -123.21 (s, 2F), -123.80 (s, 2F), -126.62 (s, 2F).

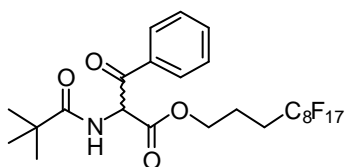
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 191.5 (C), 170.0 (C), 166.6 (C), 134.6 (CH), 134.0 (C), 129.4 (CH), 128.8 (CH), 64.7 (CH₂), 58.0 (CH), 27.4 (t, *J* = 22.2 Hz), 22.6 (CH₃), 19.7 (CH₂).

EMAR (FAB): Calculada per a C₂₂H₁₆F₁₇NO₄ (M+1): 682.0886

Trobada: 682.0925

Punt de fusió: 81-83 °C.

Síntesi de 3-fenil-3-oxo-2-(pivalamido)propanoat de 3-(perfluorooctil)propil (65e)



Mitjançant el procediment general **A**, a partir de **64** (280 mg, 0.40 mmol), clorur de benzoïl (56 mg, 0.40 mmol) i clorur pivaloïl (72 mg, 0.60 mmol), s'obtenen 157 mg de **65e**. Rendiment 54%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.09 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.62 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.07-4.30 (m, 2H), 1.75-1.96 (m, 4H), 1.24 (s, 9H).

¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -81.32 (t, *J* = 9.7 Hz, 3F), -114.97 (t, *J* = 13.7 Hz, 2F), -122.38 (br s, 6F), -123.20 (s, 2F), -123.81 (s, 2F), -126.61 (s, 2F).

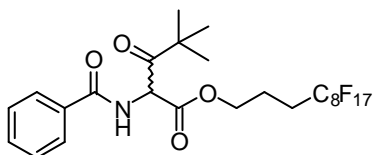
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 191.6 (C), 178.4 (C), 166.6 (C), 134.6 (CH), 134.1 (C), 129.4 (CH), 128.8 (CH), 64.7 (CH₂), 58.2 (CH), 38.7 (C), 27.5 (t, *J* = 22.4 Hz), 27.2 (CH₃), 19.7 (CH₂).

EMAR (FAB): Calculada per a C₂₅H₂₂F₁₇NO₄ (M+1): 724.1356

Trobada: 724.1358

Punt de fusió: 67-69 °C.

Síntesi de 2-benzamido-4,4-dimetil-3-oxopentanoat de 3-(perfluorooctil)propil (65f)



Mitjançant el procediment general **A**, a partir de **64** (280 mg, 0.40 mmol), clorur de pivaloïl (48 mg, 0.40 mmol) i clorur de benzoïl (84 mg, 0.60 mmol), s'obtenen 153 mg de **65f**. Rendiment 53%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.82 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.53 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.15-4.38 (m, 2H), 1.90-2.28 (m, 4H), 1.28 (s, 9H).

¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -81.29 (t, *J* = 9.7 Hz, 3F), -114.95 (t, *J* = 15.4 Hz, 2F), -122.21 (s, 2F), -122.42 (s, 4F), -123.22 (s, 2F), -123.99 (s, 2F), -126.62 (s, 2F).

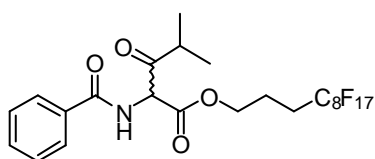
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 207.8 (C), 167.3 (C), 166.6 (C), 133.2 (C), 132.1 (CH), 128.7 (CH), 127.2 (CH), 64.6 (CH₂), 56.3 (CH), 45.0 (C), 27.8 (t, *J* = 22.2 Hz), 26.2 (CH₃), 20.0 (CH₂).

EMAR (FAB): Calculada per a C₂₅H₂₂F₁₇NO₄ (M+1): 724.1356

Trobada: 724.1369

Punt de fusió: 91-92 °C.

Síntesi de 2-benzamido-4-metil-3-oxopentanoat de 3-(perfluorooctil)propil (65g)



Mitjançant el procediment general **A**, a partir de **64** (700 mg, 1.00 mmol), clorur d'isobutiril (106 mg, 1.00 mmol) i clorur de benzoïl (210 mg, 1.50 mmol), s'obtenen 154 mg de **65g**. Rendiment 22%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.79-7.88 (m, 2H), 7.40-7.58 (m, 3H), 7.36 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.21-4.39 (m, 2H), 3.11 (m, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.98-2.24 (m, 4H), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

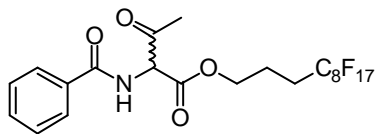
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -81.31 (t, *J* = 9.9 Hz, 3F), -114.89 (t, *J* = 15.2 Hz, 2F), -122.21 (s, 2F), -122.40 (s, 4F), -123.21 (s, 2F), -123.93 (s, 2F), -126.61 (s, 2F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 204.8 (C), 166.8 (C), 166.5 (C), 133.1 (C), 132.1 (CH), 128.6 (CH), 127.2 (CH), 64.8 (CH₂), 61.2 (CH), 38.9 (CH), 27.8 (t, *J* = 22.3 Hz), 20.0 (CH₂), 18.7 (CH₃), 17.5 (CH₃).

EMAR (FAB): Calculada per a C₂₄H₂₀F₁₇NO₄ (M+1): 710.1199

Trobada: 710.1217

Punt de fusió: 75-77 °C.

Síntesi de 2-benzamido-3-oxobutanoat de 3-(perfluorooctil)propil (65h)

En un matràs de 50 mL es dissol **69c** (560 mg, 0.95 mmol) en 4 mL de dissolució metanòlica de HCl 1N. A continuació s'addiciona Pd (C) (140 mg, 25% pes) i s'hidrogena a P atmosfèrica durant 24 h. Posteriorment es filtra sobre Celite i es lava el residu amb MeOH. Es porta a sequedat el filtrat i s'obté un sòlid groc que es dissol en THF (5 mL). A continuació s'afegeix N-metilmorfolina (192 mg, 1.90 mmol) i clorur de benzoïl (266 mg, 1.90 mmol) i es deixa reaccionar a T ambient durant 5 h. Passat aquest temps, s'elimina a buit el dissolvent i es purifica el cru per cromatografia fluorosa. Les fraccions fluoroses es reuneixen, es purifiquen novament per columna (hexà/AcOEt 5:1) i s'aïllen 150 mg de **65h**. Rendiment 23%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.81-7.86 (m, 2H), 7.41-7.56 (m, 3H), 7.37 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.23-4.39 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.95-2.28 (m, 4H).

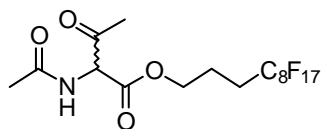
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -81.31 (t, *J* = 9.9 Hz, 3F), -114.82 (t, *J* = 15.2 Hz, 2F), -122.21 (s, 2F), -122.37 (s, 4F), -123.20 (s, 2F), -123.88 (s, 2F), -126.60 (s, 2F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 198.2 (C), 166.8 (C), 166.2 (C), 132.8 (C), 132.2 (CH), 128.7 (CH), 127.2 (CH), 64.9 (CH₂), 63.6 (CH), 27.8 (CH₃), 27.6 (t, *J* = 22.3 Hz), 19.9 (CH₂).

EMAR (FAB): Calculada per a C₂₂H₁₆F₁₇NO₄ (M+1): 682.0886

Trobada: 681.0912

Punt de fusió: 65-67 °C.

Síntesi de 2-acetamido-3-oxobutanoat de 3-(perfluorooctil)propil (65i)

En un matràs de 100 mL se dissol **69c** (216 mg, 0.36 mmol) i anhídrid acètic (223 mg, 2.20 mmol) en 3 mL d'àcid acètic glacial. A continuació addicionem Zn en pols (191 mg, 2.92 mmol) en xicotetes quantitats i es deixa reaccionar a T ambient durant 24 h. Es filtra el cru sobre Celite i es renta amb AcOEt. Els filtrats es concentren, es purifiquen per cromatografia fluorosa i s'aïllen 190 mg de **65i**. Rendiment 84%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 6.75 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.20-4.35 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.92-2.28 (m, 4H), 2.05 (s, 3H).

^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): -81.33 (t, $J = 9.9$ Hz, 3F), -114.79 (t, $J = 15.4$ Hz, 2F), -122.18 (s, 2F), -122.36 (s, 4F), -123.20 (s, 2F), -123.87 (s, 2F), -126.61 (s, 2F).

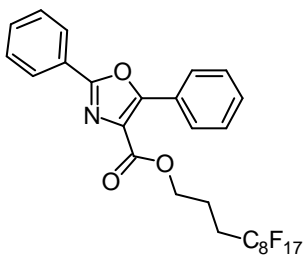
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 198.2 (C), 169.9 (C), 166.2 (C), 64.8 (CH_2), 63.1 (CH), 27.8 (CH_3), 27.6 (t, $J = 19.7$ Hz), 22.5 (CH_3), 19.9 (CH_2).

EMAR (FAB): Calculada per a $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_{17}\text{NO}_4$ (M+1): 620.0730

Trobada: 620.0738

Punt de fusió: 67-69 °C.

Síntesi de 2,5-difeniloxazol-4-carboxilat de 3-(perfluorooctil)propil (66a)



Mitjançant el procediment general **B**, a partir de **65a** (136 mg, 0.18 mmol) s'obtenen 130 mg de **66a** com a sòlid groguenc. Rendiment 98%.

En un matràs de 25 mL que conté **65a** (57 mg, 0.07 mmol) s'hi addiciona gota a gota àcid sulfúric (1 mL) i es deixa agitar durant 5 hores a T ambient. Passat aquest temps, s'hidrolitza la reacció vessant gel al matràs. S'extrau la fase aquosa amb AcOEt, es reuneixen les fases orgàniques i es renten primer amb aigua, posteriorment amb dissolució saturada de NaHCO_3 . Es concentra la fase orgànica i el cru resultant es purifica per cromatografia fluorosa, obtenint 54 mg de **66a**. Rendiment 97%.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.77-8.01 (m, 4H), 7.18-7.37 (m, 6H), 4.24 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 1.82-2.12 (m, 4H).

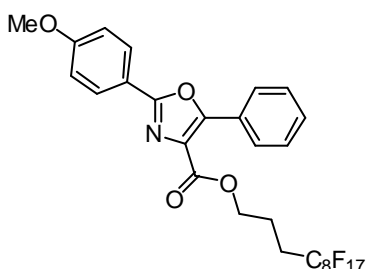
^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): -81.28 (t, $J = 9.7$ Hz, 3F), -114.78 (t, $J = 14.4$ Hz, 2F), -122.19 (s, 2F), -122.37 (s, 4F), -123.19 (s, 2F), -123.82 (s, 2F), -126.59 (s, 2F).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 162.1 (C), 160.0 (C), 155.4 (C), 131.1 (CH), 130.4 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 127.9 (C), 127.1 (C), 126.8 (CH), 126.3 (C), 63.7 (CH_2), 27.9 (t, $J = 22.2$ Hz), 20.0 (CH_2).

EMAR (FAB): Calculada per a $\text{C}_{27}\text{H}_{16}\text{F}_{17}\text{NO}_3$ (M+1): 726.0937

Trobada: 726.0938

Punt de fusió: 79-81 °C.

Síntesi de 5-fenil-2-(4-metoxifenil)oxazol-4-carboxilat de 3-(perfluorooctil)propil (66b)

Mitjançant el procediment general **B**, a partir de **65b** (73 mg, 0.09 mmol) s'obtenen 68 mg de **66b**. Rendiment 95%.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.08 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.98-8.06 (m, 2H), 7.44-7.56 (m, 3H), 6.99 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.44 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.02-2.34 (m, 4H).

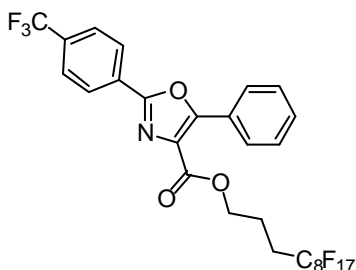
$^{19}\text{F RMN}$ (282 MHz, CDCl_3): -81.28 (t, $J = 9.7$ Hz, 3F), -114.78 (t, $J = 14.4$ Hz, 2F), -122.19 (s, 2F), -122.37 (s, 4F), -123.19 (s, 2F), -123.82 (s, 2F), -126.59 (s, 2F).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 162.2 (C), 162.0 (C), 160.1 (C), 155.0 (C), 130.3 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 127.7 (C), 127.2 (C), 119.0 (C), 114.2 (CH), 63.7 (CH_2), 55.4 (CH_3), 27.9 (t, $J = 22.2$ Hz), 20.0 (CH_2).

EMAR (FAB): Calculada per a $\text{C}_{28}\text{H}_{18}\text{F}_{17}\text{NO}_4$: 755.0964

Trobada: 755.0978

Punt de fusió: 88-90 °C.

Síntesi de 5-fenil-2-(4-(trifluorometil)fenil)oxazol-4-carboxilat de 3-(perfluorooctil)propil (66c)

Mitjançant el procediment general **B**, a partir de **65c** (87 mg, 0.11 mmol) s'obtenen 83 mg de **66c**. Rendiment 98%.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.98-8.16 (m, 2H), 7.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.66-7.87 (m, 3H), 4.46 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.99-2.37 (m, 4H).

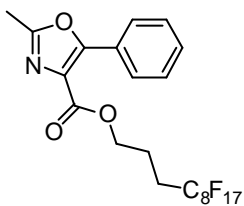
$^{19}\text{F RMN}$ (282 MHz, CDCl_3): -63.51 (s, 3F), -81.30 (t, $J = 9.6$ Hz, 3F), -114.78 (t, $J = 13.8$ Hz, 2F), -122.17 (s, 2F), -122.36 (s, 4F), -123.18 (s, 2F), -123.83 (s, 2F), -126.60 (s, 2F).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 161.8 (C), 158.5 (C), 156.1 (C), 132.7 (q, $^2J = 32.3$ Hz), 130.7 (CH), 129.5 (C), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (C), 127.1 (CH), 126.7 (C), 125.9 (q, $^3J = 3.2$ Hz), 123.7 (q, $^1J = 270.8$ Hz), 63.9 (CH_2), 27.9 (t, $J = 22.1$ Hz), 20.0 (CH_2).

EMAR (FAB): Calculada per a $\text{C}_{28}\text{H}_{15}\text{F}_{20}\text{NO}_3$: 793.0733

Trobada: 793.0727

Punt de fusió: 53-55 °C.

Síntesi de 5-fenil-2-metiloxazol-4-carboxilat de 3-(perfluorooctil)propil (66d)

En un matràs de 25 mL que conté **65d** (153 mg, 0.22 mmol) s'hi addiciona gota a gota àcid sulfúric (1 mL) i es deixa agitar durant 5 hores a T ambient. Passat aquest temps, s'hidrolitza la reacció vessant gel al matràs. S'extrau la fase aquosa amb AcOEt, es reuneixen les fases orgàniques i es renten primer amb aigua, posteriorment amb dissolució saturada de NaHCO₃. Es concentra la fase orgànica, es purifica el cru resultant per cromatografia fluorosa i s'obtenen 94 mg de **66d**. Rendiment 63%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.93-8.03 (m, 2H), 7.41-7.51 (m, 3H), 4.41 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.99-2.21 (m, 4H).

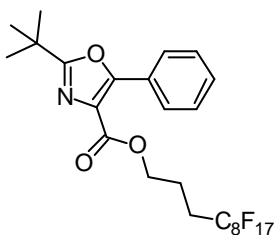
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -81.28 (t, *J* = 9.7 Hz, 3F), -114.78 (t, *J* = 14.4 Hz, 2F), -122.19 (s, 2F), -122.37 (s, 4F), -123.19 (s, 2F), -123.82 (s, 2F), -126.59 (s, 2F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 161.9 (C), 160.0 (C), 155.7 (C), 130.3 (CH), 128.3 (2xCH), 127.0 (C), 126.4 (C), 63.6 (CH₂), 27.9 (t, *J* = 22.4 Hz), 20.0 (CH₂), 13.7 (CH₃).

EMAR (FAB): Calculada per a C₂₂H₁₄F₁₇NO₃: 663.0702

Trobada: 663.0710

Punt de fusió: 81-83 °C.

Síntesi de 2-terc-butil-5-feniloxazol-4-carboxilat de 3-(perfluorooctil)propil (66e)

En un matràs de 25 mL que conté **65e** (113 mg, 0.22 mmol) s'hi addiciona gota a gota àcid sulfúric (1 mL) i es deixa agitar durant 5 hores a T ambient. Passat aquest temps, s'hidrolitza la reacció vessant gel al matràs. S'extrau la fase aquosa amb AcOEt, es reuneixen les fases orgàniques i es renten primer amb aigua, posteriorment amb dissolució saturada de NaHCO₃. Es concentra la fase orgànica, es purifica el cru resultant per cromatografia fluorosa i s'obtenen 80 mg de **66e**. Rendiment 73%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.88-7.97 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 3H), 4.40 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.98-2.22 (m, 4H), 1.46 (s, 9H).

¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -81.28 (t, *J* = 9.7 Hz, 3F), -114.78 (t, *J* = 14.4 Hz, 2F), -122.19 (s, 2F), -122.37 (s, 4F), -123.19 (s, 2F), -123.82 (s, 2F), -126.59 (s, 2F).

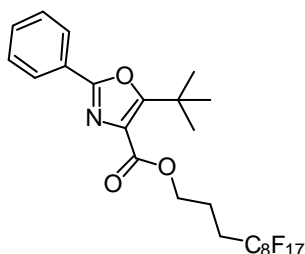
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 169.8 (C), 162.2 (C), 155.1 (C), 130.1 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 127.4 (C), 126.3 (C), 63.5 (CH₂), 33.8 (C), 28.4 (CH₃), 27.8 (t, *J* = 22.2 Hz), 19.9 (t, *J* = 3.8 Hz).

EMAR (FAB): Calculada per a C₂₅H₂₀F₁₇NO₃ (M+1): 706.1250

Trobada: 706.1230

Punt de fusió: 76-77 °C.

Síntesi de 5-*terc*-butil-2-feniloxazol-4-carboxilat de 3-(perfluorooctil)propil (**66f**)



Mitjançant el procediment general **B**, a partir de **65f** (55 mg, 0.07 mmol) s'obtenen 38 mg de **66f** com a oli incolor. Rendiment 71%.

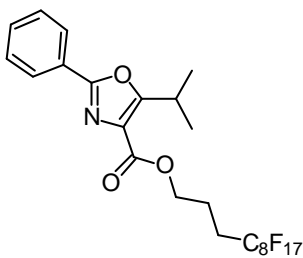
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.96-8.13 (m, 2H), 7.36-7.56 (m, 3H), 4.45 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.06-2.42 (m, 4H), 1.52 (s, 9H).

¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -81.30 (t, *J* = 9.7 Hz, 3F), -114.77 (t, *J* = 15.5 Hz, 2F), -122.17 (s, 2F), -122.40 (s, 4F), -123.20 (s, 2F), -123.91 (s, 2F), -126.60 (s, 2F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 165.9 (C), 162.4 (C), 158.0 (C), 130.6 (CH), 128.7 (CH), 127.3 (C), 126.9 (C), 126.6 (CH), 63.5 (CH₂), 33.6 (C), 28.3 (CH₃), 28.2 (t, *J* = 22.3 Hz), 20.3 (CH₂).

EMAR (FAB): Calculada per a C₂₅H₂₀F₁₇NO₃: 705.1172

Trobada: 705.1179

Síntesi de 5-isopropil-2-feniloxazol-4-carboxilat de 3-(perfluorooctil)propil (66g)

Mitjançant el procediment general **B**, a partir de **65g** (54 mg, 0.08 mmol) s'obtenen 40 mg de **66g**. Rendiment 76%.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.98-8.16 (m, 2H), 7.37-7.55 (m, 3H), 4.45 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.80 (m, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.03-2.41 (m, 4H), 1.37 (t, $J = 6.9$ Hz, 6H).

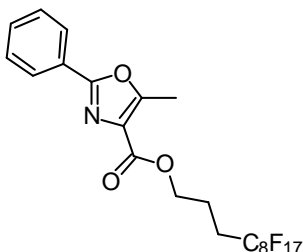
$^{19}\text{F RMN}$ (282 MHz, CDCl_3): -81.27 (t, $J = 9.9$ Hz, 3F), -114.80 (t, $J = 15.5$ Hz, 2F), -122.19 (s, 2F), -122.40 (s, 4F), -123.20 (s, 2F), -123.91 (s, 2F), -126.60 (s, 2F).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 164.5 (C), 162.2 (C), 159.6 (C), 130.8 (CH), 128.7 (CH), 126.9 (C), 126.7 (CH), 63.3 (CH_2), 28.1 (t, $J = 22.3$ Hz), 26.5 (CH), 20.6 (CH_3), 20.3 (CH_2).

EMAR (FAB): Calculada per a $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_{17}\text{NO}_3$: 691.1015

Trobada: 691.1033

Punt de fusió: 72-74 °C.

Síntesi de 2-fenil-5-metiloxazol-4-carboxilat de 3-(perfluorooctil)propil (66h)

Mitjançant el procediment general **B**, a partir de **65h** (90 mg, 0.13 mmol) s'obtenen 63 mg de **66h**. Rendiment 72%.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.02-8.12 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 3H), 4.44 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.07-2.39 (m, 4H).

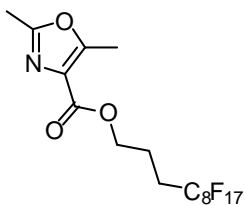
$^{19}\text{F RMN}$ (282 MHz, CDCl_3): -81.30 (t, $J = 9.9$ Hz, 3F), -114.74 (t, $J = 15.4$ Hz, 2F), -122.18 (s, 2F), -122.37 (s, 4F), -123.20 (s, 2F), -123.84 (s, 2F), -126.60 (s, 2F).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 162.2 (C), 159.8 (C), 156.4 (C), 130.8 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (C), 126.6 (CH), 63.3 (CH_2), 27.9 (t, $J = 22.4$ Hz), 20.2 (CH_2), 12.2 (CH_3).

EMAR (FAB): Calculada per a $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{F}_{17}\text{NO}_3$ (M+1): 664.0780

Trobada: 664.0775

Punt de fusió: 97-98 °C.

Síntesi de 2,5-dimetiloxazol-4-carboxilat de 3-(perfluorooctil)propil (66i)

Mitjançant el procediment general **B**, a partir de **65i** (88 mg, 0.14 mmol) s'obtenen 70 mg de **66i** com a oli incolor. Rendiment 82%.

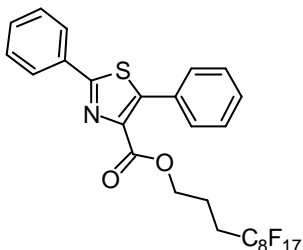
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 4.39 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.04-2.31 (m, 4H).

$^{19}\text{F RMN}$ (282 MHz, CDCl_3): -81.29 (t, $J = 10.0$ Hz, 3F), -114.77 (t, $J = 15.8$ Hz, 2F), -122.20 (s, 2F), -122.37 (s, 4F), -123.20 (s, 2F), -123.85 (s, 2F), -126.59 (s, 2F).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 162.2 (C), 159.6 (C), 156.4 (C), 63.2 (CH_2), 27.9 (t, $J = 22.7$ Hz), 20.1 (CH_2), 13.6 (CH_3), 11.9 (CH_3).

EMAR (FAB): Calculada per a $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_{17}\text{NO}_3$: 601.0546

Trobada: 601.0544

Síntesi de 2,5-difeniltiazol-4-carboxilat de 3-(perfluorooctil)propil (67a)

Mitjançant el procediment general **D**, a partir de **65a** (138 mg, 0.19 mmol) s'obtenen 70 mg de **67a**. Rendiment 54%.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.90-8.08 (m, 2H), 7.33-7.60 (m, 8H), 4.30 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 1.75-2.04 (m, 4H).

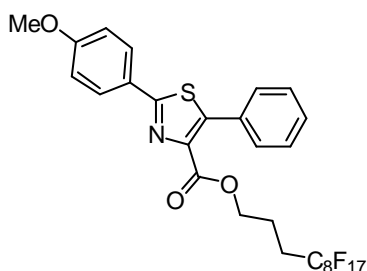
$^{19}\text{F RMN}$ (282 MHz, CDCl_3): -81.26 (t, $J = 9.9$ Hz, 3F), -114.85 (t, $J = 11.5$ Hz, 2F), -122.37 (br s, 6F), -123.19 (s, 2F), -123.73 (s, 2F), -126.58 (s, 2F).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 166.4 (C), 162.0 (C), 146.0 (C), 141.2 (C), 132.6 (C), 130.7 (CH), 130.5 (C), 129.7 (CH), 129.3 (CH), 129.0 (CH), 128.2 (CH), 126.7 (CH), 63.7 (CH_2), 27.8 (t, $J = 22.4$ Hz), 19.7 (CH_2).

EMAR (FAB): Calculada per a $\text{C}_{27}\text{H}_{16}\text{F}_{17}\text{NO}_2\text{S}$: 741.0630

Trobada: 741.0617

Punt de fusió: 132-134 °C.

Síntesi de 2,5-difeniltiazol-4-carboxilat de 3-(perfluorooctil)propil (67b)

Mitjançant el procediment general **D**, a partir de **65b** (77 mg, 0.10 mmol) s'obtenen 61 mg de **67b**. Rendiment 79%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.93 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.38-7.54 (m, 5H), 6.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.28 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.79-1.94 (m, 4H).

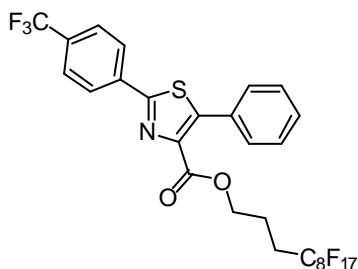
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -81.26 (t, *J* = 9.9 Hz, 3F), -114.85 (t, *J* = 11.5 Hz, 2F), -122.37 (br s, 6F), -123.19 (s, 2F), -123.73 (s, 2F), -126.58 (s, 2F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 166.3 (C), 162.1 (C), 161.7 (C), 145.1 (C), 140.9 (C), 130.7 (C), 129.7 (CH), 129.2 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 125.5 (C), 114.3 (CH), 63.6 (CH₂), 55.4 (CH₃), 27.8 (t, *J* = 22.3 Hz), 19.7 (CH₂).

EMAR (FAB): Calculada per a C₂₈H₁₈F₁₇NO₃S: 771.0736

Trobada: 771.0761

Punt de fusió: 129-131 °C.

Síntesi de 2,5-difeniltiazol-4-carboxilat de 3-(perfluorooctil)propil (67c)

Mitjançant el procediment general **D**, a partir de **65c** (91 mg, 0.11 mmol) s'obtenen 67 mg de **67c**. Rendiment 74%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.72 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.40-7.55 (m, 5H), 4.31 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H), 1.76-2.04 (m, 4H).

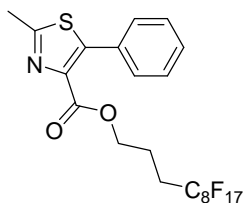
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -63.42 (s, 3F), -81.28 (t, *J* = 10.4 Hz, 3F), -114.84 (t, *J* = 13.5 Hz, 2F), -122.36 (br s, 6F), -123.18 (s, 2F), -123.74 (s, 2F), -126.59 (s, 2F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 164.4 (C), 161.8 (C), 147.0 (C), 141.6 (C), 135.7 (CH), 132.3 (q, ²*J* = 32.7 Hz), 130.1 (C), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 128.3 (CH), 127.0 (CH), 126.0 (q, ³*J* = 3.8 Hz), 123.8 (q, ¹*J* = 270.8 Hz), 63.8 (CH₂), 27.8 (t, *J* = 22.2 Hz), 19.7 (CH₂).

EMAR (FAB): Calculada per a C₂₈H₁₅F₂₀NO₂S: 809.0504

Trobada: 809.0525

Punt de fusió: 85-87 °C.

Síntesi de 5-fenil-2-metiltiazol-4-carboxilat de 3-(perfluorooctil)propil (67d)

Mitjançant el procediment general **D**, a partir de **65d** (67 mg, 0.10 mmol) s'obtenen 53 mg de **67d**. Rendiment 79%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.36-7.46 (m, 5H), 4.26 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.77-1.93 (m, 4H).

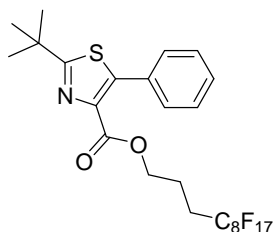
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -81.27 (t, *J* = 9.9 Hz, 3F), -114.88 (br s, 2F), -122.39 (s, 6F), -123.20 (s, 2F), -123.73 (s, 2F), -126.59 (s, 2F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 164.7 (C), 161.8 (C), 146.5 (C), 139.8 (C), 130.6 (C), 129.7 (CH), 129.2 (CH), 128.1 (CH), 63.6 (CH₂), 27.7 (t, *J* = 21.9 Hz), 19.8 (CH₂), 19.2 (CH₃).

EMAR (FAB): Calculada per a C₂₂H₁₄F₁₇NO₂S: 679.0474

Trobada: 679.0481

Punt de fusió: 68-70 °C.

Síntesi de 2-terc-butil-5-feniltiazol-4-carboxilat de 3-(perfluorooctil)propil (67e)

Mitjançant el procediment general **D**, a partir de **65e** (157 mg, 0.22 mmol) s'obtenen 115 mg de **67e**. Rendiment 73%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.34-7.49 (m, 5H), 4.23 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 1.73-1.96 (m, 4H), 1.49 (s, 9H).

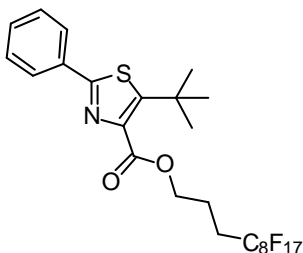
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -81.29 (t, *J* = 9.9 Hz, 3F), -114.84 (t, *J* = 15.4 Hz, 2F), -122.19 (s, 2F), -122.41 (s, 4F), -123.22 (s, 2F), -123.97 (s, 2F), -126.62 (s, 2F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 179.6 (C), 162.2 (C), 145.1 (C), 139.7 (C), 131.1 (C), 129.6 (CH), 129.0 (CH), 128.1 (CH), 63.4 (CH₂), 38.0 (C), 30.7 (CH₃), 27.8 (t, *J* = 22.3 Hz), 19.7 (CH₂).

EMAR (FAB): Calculada per a C₂₅H₂₀F₁₇NO₂S (M+1): 722.1022

Trobada: 722.1065

Punt de fusió: 66-68 °C.

Síntesi de 5-terc-butil-2-feniltiazol-4-carboxilat de 3-(perfluorooctil)propil (67f)

Mitjançant el procediment general **D**, a partir de **65f** (90 mg, 0.12 mmol) s'obtenen 74 mg de **67f** com a oli incolor. Rendiment 82%.

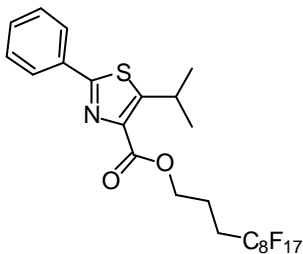
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.81-7.97 (m, 2H), 7.34-7.50 (m, 3H), 4.46 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.06-2.45 (m, 4H), 1.55 (s, 9H).

¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -81.29 (t, *J* = 9.9 Hz, 3F), -114.84 (t, *J* = 15.4 Hz, 2F), -122.19 (s, 2F), -122.41 (s, 4F), -123.22 (s, 2F), -123.97 (s, 2F), -126.62 (s, 2F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 163.9 (C), 162.7 (C), 156.8 (C), 141.1 (C), 133.2 (C), 130.1 (CH), 128.9 (CH), 126.5 (CH), 63.7 (CH₂), 34.5 (C), 31.2 (CH₃), 28.1 (t, *J* = 22.2 Hz), 20.2 (CH₂).

EMAR (FAB): Calculada per a C₂₅H₂₀F₁₇NO₂S: 721.0943

Trobada: 721.0951

Síntesi de 2-fenil-5-isopropiltiazol-4-carboxilat de 3-(perfluorooctil)propil (67g)

Mitjançant el procediment general **D**, a partir de **65g** (150 mg, 0.20 mmol) s'obtenen 116 mg de **67g**. Rendiment 78%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.88-7.97 (m, 2H), 7.38-7.48 (m, 3H), 4.45 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.13 (m, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.07-2.43 (m, 4H), 1.38 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

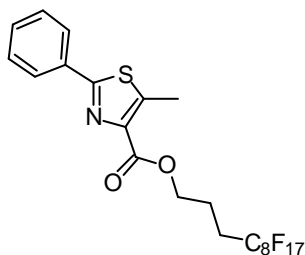
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -81.31 (t, *J* = 9.9 Hz, 3F), -114.77 (t, *J* = 15.5 Hz, 2F), -122.17 (s, 2F), -122.40 (s, 4F), -123.21 (s, 2F), -123.92 (s, 2F), -126.61 (s, 2F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 163.9 (C), 162.4 (C), 159.0 (C), 140.4 (C), 133.2 (C), 130.2 (CH), 128.9 (CH), 126.6 (CH), 63.4 (CH₂), 28.2 (CH), 28.2 (t, *J* = 22.5 Hz), 25.1 (CH₃), 20.3 (CH₂).

EMAR (FAB): Calculada per a C₂₄H₁₈F₁₇NO₂S (M+1): 708.0865

Trobada: 708.0873

Punt de fusió: 56-58 °C.

Síntesi de 2-fenil-5-metilthiazol-4-carboxilat de 3-(perfluorooctil)propil (67h)

Mitjançant el procediment general **D**, a partir de **65h** (50 mg, 0.07 mmol) s'obtenen 40 mg de **67h**. Rendiment 80%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.86-7.97 (m, 2H), 7.38-7.49 (m, 3H), 4.45 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.08-2.42 (m, 4H).

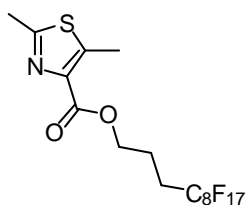
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -81.27 (t, *J* = 9.9 Hz, 3F), -114.71 (t, *J* = 15.4 Hz, 2F), -122.17 (s, 2F), -122.36 (s, 4F), -123.19 (s, 2F), -123.87 (s, 2F), -126.58 (s, 2F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 163.9 (C), 162.4 (C), 145.0 (C), 141.8 (C), 132.9 (C), 130.4 (CH), 128.9 (CH), 126.6 (CH), 63.5 (CH₂), 28.0 (t, *J* = 22.6 Hz), 20.2 (CH₂), 13.3 (CH₃).

EMAR (FAB): Calculada per a C₂₂H₁₄F₁₇NO₂S (M+1): 680.0552

Trobada: 680.0558

Punt de fusió: 103-105 °C.

Síntesi de 2,5-dimetiltiazol-4-carboxilat de 3-(perfluorooctil)propil (67i)

Mitjançant el procediment general **D**, a partir de **65i** (65 mg, 0.11 mmol) s'obtenen 60 mg de **67i**. Rendiment 91%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 4.42 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.04-2.33 (m, 4H).

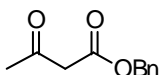
¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -81.30 (t, *J* = 9.9 Hz, 3F), -114.74 (t, *J* = 15.7 Hz, 2F), -122.19 (s, 2F), -122.38 (s, 4F), -123.19 (s, 2F), -123.55 (s, 2F), -126.59 (s, 2F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 162.2 (C), 145.1 (C), 140.3 (C), 63.4 (CH₂), 27.9 (t, *J* = 22.4 Hz), 20.2 (CH₂), 19.1 (CH₃), 13.0 (CH₃).

EMAR (FAB): Calculada per a C₁₇H₁₂F₁₇NO₂S (M+1): 618.0396

Trobada: 618.0396

Punt de fusió: 56-58 °C.

Síntesi de 3-oxobutanoat de benzil (68a)²⁰⁷

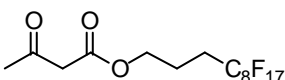
En un matràs de 50 mL se dissol acetoacetat de metil (3.48 g, 30.0 mmol), alcohol benzílic (1.08 g, 10.0 mmol) i hexametilentetraamina (420 mg, 3.00 mmol) en 20 mL de toluè i s'escalfa a reflux amb Dean-Stark durant 24 h. A continuació es llava el cru amb dissolució de HCl 1N i es porta a sequedat. Es purifica per columna (hexà/AcOEt 5:1) i s'aïllen 1.46 g de **68a** com a oli incolor. Rendiment 76%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.31-7.39 (m, 5H), 5.18 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.23 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 200.2 (C), 166.8 (C), 135.2 (C), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 67.0 (CH₂), 49.9 (CH₂), 30.0 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₁H₁₂O₃: 192.0786

Trobada: 192.0777

Síntesi de 3-oxobutanoat de 3-(perfluorooctil)propil (68b)

En un matràs de 25 mL se dissol acetoacetat de metil (697 mg, 6.0 mmol), alcohol 3-(perfluorooctil)propioníc (956 mg, 2.0 mmol) i hexametilentetramina (84 mg, 0.6 mmol) en 10 mL de toluè i s'escalfa a reflux amb Dean-Stark durant 24 h. A continuació es llava el cru amb dissolució de HCl 1N i es porta a sequedat. Es purifica per cromatografia fluorosa i posteriorment per columna (hexà/AcOEt 10:1) i s'aïllen 720 mg de **68b** com a oli incolor. Rendiment 64%.

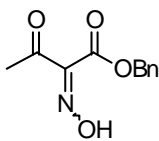
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 4.23 (t, *J* = 6.15 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.92-2.18 (m, 4H).

¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -81.31 (t, *J* = 9.6 Hz, 3F), -114.96 (t, *J* = 13.8 Hz, 2F), -122.19 (s, 2F), -122.38 (s, 4F), -123.19 (s, 2F), -123.79 (s, 2F), -126.60 (s, 2F).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 200.1 (C), 166.9 (C), 63.7 (CH₂), 49.9 (CH₂), 30.1 (CH₃), 27.7 (t, *J* = 22.2 Hz), 19.9 (CH₂).

EMAR (FAB): Calculada per a C₁₅H₁₁F₁₇O₃ (M+1): 563.0515

Trobada: 563.0518

Síntesi de 2-(hidroxiimino)-3-oxobutanoat de benzil (69a)

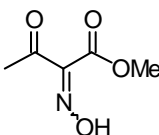
En un matràs de 50 mL se dissol **68a** (1.46 g, 7.60 mmol) en 5 mL d'àcid acètic glacial. A continuació se refreda amb bany de gel i s'addiciona gota a gota els 4 mL de dissolució de nitrit sòdic (1.31 g, 19.0 mmol). Després de dues hores es retira el bany de gel i es deixa reaccionar a T ambient durant tota la nit. Posteriorment s'addiciona aigua a la dissolució (5 mL) i s'extrau amb AcOEt. Es reuneixen les fases orgàniques, es renten amb dissolució saturada de NaHCO₃ i s'assequen amb Na₂SO₄. Es filtra, es porta a sec i s'obtenen 1.26 g de **69a** com a oli groguenc. Rendiment 75%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 9.63 (br s, 1H), 7.29-7.44 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 2.39 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 193.6 (C), 161.4 (C), 150.9 (C), 134.5 (C), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 67.8 (CH₂), 25.4 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₁H₁₁NO₄: 221.0688

Trobada: 221.0679

Síntesi de 2-(hidroxiimino)-3-oxobutanoat de metil (69b)

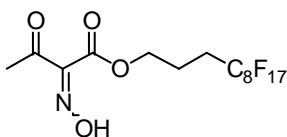
En un matràs de 50 mL se dissol acetoacetat de metil (2.32 g, 20.0 mmol) en 10 mL d'àcid acètic glacial. A continuació se refreda amb bany de gel i s'addiciona gota a gota els 8 mL de dissolució de nitrit sòdic (3.45 g, 50.0 mmol). Després de dues hores es retira el bany de gel i es deixa reaccionar a T ambient durant tota la nit. Posteriorment s'addiciona aigua a la dissolució (5 mL) i s'extrau amb AcOEt. Es reuneixen les fases orgàniques, es renten amb dissolució saturada de NaHCO₃ i s'assequen amb Na₂SO₄. Es filtra, es porta a sec i s'obtenen 2.03 g de **69b** com a oli incolor. Rendiment 70%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 10.49 (br s, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.38 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 194.2 (C), 162.2 (C), 150.9 (C), 52.8 (CH₃), 25.3 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₅H₇NO₄: 145.0375

Trobada: 145.0379

Síntesi de 2-(hidroxiimino)-3-oxobutanoat de 3-(perfluorooctil)propil (69c)

En un matràs de 25 mL se dissol **68b** (717 mg, 1.27 mmol) en 5 mL d'àcid acètic glacial. A continuació se refreda amb bany de gel i s'addiciona gota a gota els 4 mL de dissolució de nitrit sòdic (220 mg, 3.18 mmol). Després de dues hores es retira el bany de gel i es deixa reaccionar a T ambient durant 2 dies. Posteriorment s'addiciona aigua a la dissolució (5 mL) i s'extrau amb AcOEt. Es reuneixen les fases orgàniques, es purifica per cromatografia fluorosa i s'obtenen 626 mg de **69c** com a sòlid blanc. Rendiment 83%.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 4.41 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.95-2.27 (m, 4H).

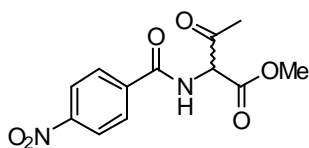
$^{19}\text{F RMN}$ (282 MHz, CDCl_3): -81.46 (t, $J = 9.9$ Hz, 3F), -114.92 (t, $J = 15.2$ Hz, 2F), -122.26 (s, 2F), -122.42 (s, 4F), -123.26 (s, 2F), -123.92 (s, 2F), -126.70 (s, 2F).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 194.0 (C), 161.5 (C), 151.0 (C), 64.6 (CH_2), 27.6 (t, $J = 22.2$ Hz), 25.1 (CH_3), 19.9 (CH_2).

EMAR (FAB): Calculada per a $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_{17}\text{NO}_4$ ($M+1$): 592.0417

Trobada: 592.0396

Punt de fusió: 63-65 °C

Síntesi de 2-(4-nitrobenzamido)-3-oxobutanoat de metil (70a)

En un matràs de 50 mL es dissol **69b** (218 mg, 1.50 mmol) en 3 mL de dissolució metanòlica de HCl 1N. A continuació s'addiciona Pd (C) (55 mg, 25% pes) i s'hidrogena a P atmosfèrica durant 24 h. Posteriorment es filtra sobre Celite i es llava el residu amb MeOH. Es porta a sequedat el filtrat i s'obté un sòlid groc que es dissol en THF (5 mL). A continuació s'afegeix *N*-metilmorfolina (303 mg, 3.00 mmol) i clorur de 4-nitrobenzoïl (280 mg, 1.50 mmol) i es deixa reaccionar a T ambient durant 5 h. Passat aquest temps, s'elimina a buit el dissolvent i es redissol el cru en una mescla AcOEt/aigua 1:1 (6 mL). Se separen les fases, s'extrau l'aquosa amb AcOEt, es reuneixen les fases orgàniques i s'assequen amb Na_2SO_4 . Després de filtrar i concentrar, es purifica el cru per columna (hexà/AcOEt 2:1) i s'aïllen 175 mg de **70a** com a sòlid groc. Rendiment 42%.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.31 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.01 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.44 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

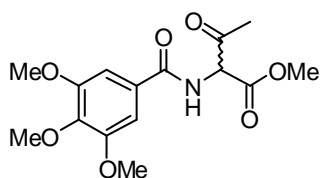
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 197.8 (C), 166.1 (C), 164.8 (C), 150.0 (C), 138.4 (C), 128.5 (CH), 123.9 (CH), 63.5 (CH), 53.6 (CH_3), 28.1 (CH_3).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_6$: 280.0695

Trobada: 280.0697

Punt de fusió: 103-105 °C

Síntesi de 3-oxo-2-(3,4,5-trimetoxibenzamido)butanoat de metil (70b)



En un matràs de 50 mL es dissol **69b** (218 mg, 1.50 mmol) en 3 mL de dissolució metanòlica de HCl 1N. A continuació s'addiciona Pd (C) (55 mg, 25% pes) i s'hidrogena a P atmosfèrica durant 24 h. Posteriorment es filtra sobre Celite i es llava el residu amb MeOH. Es porta a sequedat el filtrat i s'obté un sòlid groc que es dissol en THF (5 mL). A continuació s'afegeix *N*-metilmorfolina (303 mg, 3.00 mmol) i clorur de 3,4,5-trimetoxibenzoil (346 mg, 1.5 mmol) i es deixa reaccionar a T ambient durant 5 h. Passat aquest temps, s'elimina a buit el dissolvent i es redissol el cru en una mescla AcOEt/aigua 1:1 (6 mL). Se separen les fases, s'extrau l'aquosa amb AcOEt, es reuneixen les fases orgàniques i s'assequen amb Na_2SO_4 . Després de filtrar i concentrar, es purifica el cru per columna (hexà/AcOEt 2:1) i s'aïllen 160 mg de **70b**. Rendiment 33%.

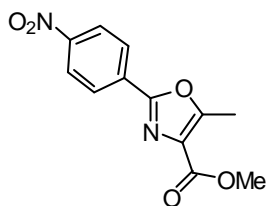
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.04 (s, 2H), 5.41 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.87 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 198.5 (C), 166.6 (C), 166.4 (C), 153.1 (C), 141.4 (C), 128.0 (C), 104.6 (CH), 63.3 (CH), 60.8 (CH_3), 56.2 (CH_3), 53.3 (CH_3), 28.0 (CH_3).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_7$: 325.1162

Trobada: 325.1167

Punt de fusió: 117-119 °C

Síntesi de 5-metil-2-(4-nitrofenil)oxazol-4-carboxilat de metil (71a)

Mitjançant el procediment general **B**, a partir de **70a** (160 mg, 0.57 mmol) s'obtenen 120 mg de **71a** com a sòlid groc. Rendiment 80%.

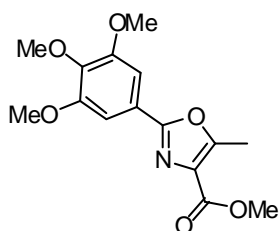
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.31 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 8.23 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.74 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 162.3 (C), 157.7 (C), 157.5 (C), 148.9 (C), 131.9 (C), 129.4 (C), 127.3 (CH), 124.1 (CH), 52.2 (CH₃), 12.2 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₂H₁₀N₂O₅: 262.0590

Trobada: 262.0589

Punt de fusió: 169-171 °C.

Síntesi de 5-metil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)oxazol-4-carboxilat de metil (71b)

Mitjançant el procediment general **B**, a partir de **70b** (80 mg, 0.25 mmol) s'obtenen 58 mg de **71b**. Rendiment 80%.

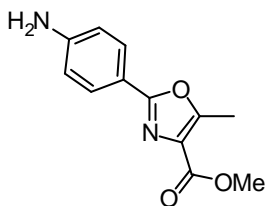
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.24 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 2.66 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 162.7 (C), 159.4 (C), 156.1 (C), 153.3 (C), 140.3 (C), 128.4 (C), 121.7 (C), 103.7 (CH), 60.8 (CH₃), 56.2 (CH₃), 51.9 (CH₃), 12.0 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₅H₁₇NO₆: 307.1056

Trobada: 307.1051

Punt de fusió: 152-154 °C.

Síntesi de 2-(4-aminofenil)-5-metiloxazol-4-carboxilat de metil (71c)

En un matràs de 50 mL es dissol **71a** (73 mg, 0.28 mmol) en 20 mL de metanol. A continuació s'afegeix clorur d'estany dihidratat (318 mg, 1.41 mmol) i s'escalfa a reflux durant 3 h. S'elimina a buit el dissolvent, se suspèn el cru en aigua i s'extrau amb AcOEt. Les fases orgàniques es renten amb dissolució de NaOH 2M i posteriorment amb aigua. S'assequen amb Na₂SO₄, es filtra, es concentra i es purifica per columna (CH₂Cl₂/MeOH 50:1) per aïllar 38 mg de **71c** com a sòlid groc. Rendiment 60%.

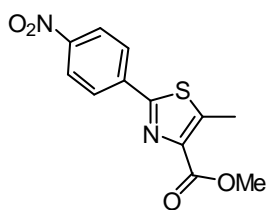
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.67 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.65 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 163.1 (C), 160.3 (C), 155.3 (C), 148.9 (C), 128.1 (CH), 116.5 (C), 114.5 (CH), 51.8 (CH₃), 12.0 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₂H₁₂N₂O₃: 232.0848

Trobada: 232.0844

Punt de fusió: 173-175 °C.

Síntesi de 5-metil-2-(4-nitrofenil)tiazol-4-carboxilat de metil (72a)

Mitjançant el procediment general **D**, a partir de **70a** (60 mg, 0.21 mmol) s'obtenen 48 mg de **72a** com a sòlid groc. Rendiment 80%.

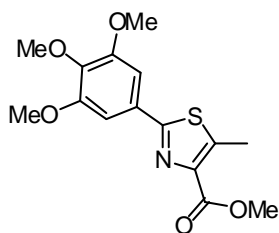
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.27 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.07 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.84 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 162.6 (C), 160.7 (C), 148.6 (C), 146.8 (C), 142.8 (C), 138.2 (C), 127.3 (CH), 124.2 (CH), 52.3 (CH₃), 13.4 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₂H₁₀N₂O₄S: 278.0361

Trobada: 278.0358

Punt de fusió: 191-193 °C.

Síntesi de 5-metil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tiazol-4-carboxilat de metil (72b)

Mitjançant el procediment general **D**, a partir de **70b** (77 mg, 0.23 mmol) s'obtenen 63 mg de **72b**. Rendiment 86%.

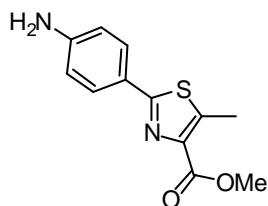
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.09 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 2.76 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 163.7 (C), 162.8 (C), 153.4 (C), 144.7 (C), 141.6 (C), 140.0 (C), 128.3 (C), 103.9 (CH), 60.8 (CH₃), 56.2 (CH₃), 52.0 (CH₃), 13.2 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₅H₁₇NO₅S: 323.0827

Trobada: 323.0821

Punt de fusió: 149-151 °C.

Síntesi de 2-(4-aminofenil)-5-metiltiazol-4-carboxilat de metil (72c)

En un matràs de 50 mL es dissol **72a** (57 mg, 0.20 mmol) en 15 mL de metanol. A continuació s'afegeix clorur d'estany dihidratat (230 mg, 1.00 mmol) i s'escalfa a reflux durant 3 h. S'elimina a buit el dissolvent, se suspèn el cru en aigua i s'extrau amb AcOEt. Les fases orgàniques es renten amb dissolució de NaOH 2M i posteriorment amb aigua. S'assequen amb Na₂SO₄, es filtra, es concentra i es purifica per columna (CH₂Cl₂/MeOH 50:1) per aïllar 33 mg de **72c** com a sòlid groc. Rendiment 65%.

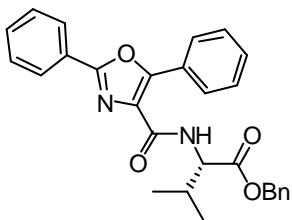
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.75 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 164.5 (C), 163.1 (C), 148.6 (C), 143.4 (C), 141.2 (C), 128.1 (CH), 123.3 (C), 114.7 (CH), 52.0 (CH₃), 13.1 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₂H₁₂N₂O₂S: 248.0620

Trobada: 248.0619

Punt de fusió: 121-123 °C.

Síntesi de (S)-2-(2,5-difeniloxazol-4-carboxamido)-3-metilbutanoat de benzil (73a)

En un tub de microones es dissolen **60a** (64 mg, 0.24 mmol), L-Val-OBn (117 mg, 0.48 mmol), HBTU (275 mg, 0.72 mmol) i *i*-propiletilamina (94 mg, 0.72 mmol) en 5 mL de DMF anhidra. A continuació s'irradia amb microones durant 45 min a 60 °C. Passat aquest temps, s'elimina a buit el dissolvent i es dissol el cru en AcOEt. Es renta amb dissolució d'àcid cítric al 10% i amb solució saturada de NaHCO₃. S'asseca amb Na₂SO₄, es filtra, es concentra i es purifica per columna (hexà/AcOEt 3:1) per obtenir 84 mg de **73a**. Rendiment 76%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.34-8.42 (m, 2H), 8.10-8.19 (m, 2H), 7.95 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.32-7.56 (m, 11H), 5.29 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.82 (dd, *J*₁ = 5.1 Hz, *J*₂ = 9.0 Hz, 1H), 2.30-2.44 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H).

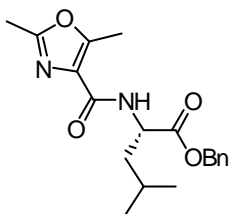
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 171.6 (C), 161.2 (C), 158.4 (C), 152.5 (C), 135.4 (C), 130.9 (CH), 130.0 (C), 129.9 (CH), 128.8 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.2 (C), 126.6 (CH), 126.4 (C), 66.9 (CH₂), 57.1 (CH), 31.5 (CH), 19.1 (CH₃), 17.9 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₈H₂₆N₂O₄: 454.1893

Trobada: 454.1891

Punt de fusió: 114-115 °C.

α₂₅: 10.9 [c=1, CHCl₃]

Síntesi de (S)-2-(2,5-dimetiloxazol-4-carboxamido)-4-metilpentanoat de benzil (73b)

En un tub de microones es dissolen **60r** (71 mg, 0.50 mmol), L-Leu-OBn (297 mg, 0.75 mmol), HBTU (572 mg, 1.50 mmol) i *i*-propiletilamina (195 mg, 1.50 mmol) en 5 mL de DMF anhidra. A continuació s'irradia amb microones durant 45 min a 60 °C. Passat aquest temps, s'elimina a buit el dissolvent i es dissol el cru en AcOEt. Es renta amb dissolució d'àcid cítric al 10% i amb solució saturada de NaHCO₃. S'asseca amb Na₂SO₄, es filtra, es concentra i es purifica per columna (hexà/AcOEt 3:1) per obtenir 151 mg de **73b** com a oli incolor. Rendiment 87%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.26-7.39 (m, 5H), 7.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.73-4.84 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.56-1.79 (m, 3H), 0.94 (d, *J* = 3.0 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 3.0 Hz, 3H).

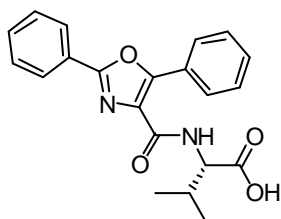
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 172.6 (C), 161.8 (C), 158.3 (C), 152.9 (C), 135.5 (C), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 66.8 (CH₂), 50.2 (CH), 41.4 (CH₂), 24.8 (CH), 22.8 (CH₃), 21.8 (CH₃), 13.5 (CH₃), 11.4 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₉H₂₄N₂O₄: 344.1736

Trobada: 344.1736

α_{25} : -7.40 [c=1, CHCl₃]

Síntesi d'àcid (S)-2-(2,5-difeniloxazol-4-carboxamido)-3-metilbutanoic (74a)



Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **73a** (80 mg, 0.17 mmol) s'obtenen 64 mg de **74a**. Rendiment 99%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 10.24 (br s, 1H), 8.34 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 8.07-8.18 (m, 2H), 7.89 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.37-7.55 (m, 6H), 4.77 (dd, *J*₁ = 5.0 Hz, *J*₂ = 8.9 Hz, 1H), 2.32-2.50 (m, 1H), 1.10 (d, *J*

= 6.9 Hz, 6H).

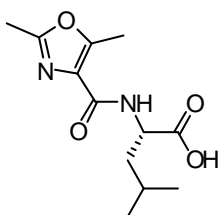
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 176.7 (C), 161.5 (C), 158.6 (C), 152.7 (C), 131.0 (CH), 130.0 (CH), 129.8 (C), 128.8 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 127.1 (C), 126.7 (CH), 126.3 (C), 57.2 (CH), 31.1 (CH), 19.1 (CH₃), 17.9 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₁H₂₀N₂O₄: 364.1423

Trobada: 364.1425

Punt de fusió: 66-68 °C.

α_{25} : 21.7 [c=1, CHCl₃]

Síntesi d'àcid (S)-2-(2,5-dimetiloxazol-4-carboxamido)-4-metilpentanoic (74b)

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **73b** (147 mg, 0.42 mmol) s'obtenen 108 mg de **74b** com a oli groguenc. Rendiment 99%.

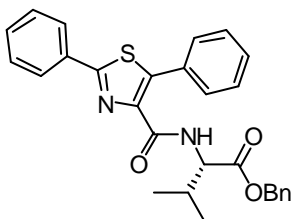
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 10.72 (br s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.62-4.77 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.61-1.81 (m, 3H), 0.92 (d, *J* = 4.2 Hz, 6H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 176.3 (C), 161.9 (C), 158.9 (C), 153.5 (C), 128.2 (C), 50.3 (CH), 40.9 (CH₂), 24.8 (CH), 22.8 (CH₃), 21.6 (CH₃), 13.4 (CH₃), 11.5 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₂H₁₈N₂O₄: 254.1267

Trobada: 254.1267

α₂₅: -19.7 [c=1, CHCl₃]

Síntesi de (S)-2-(2,5-difeniltiazol-4-carboxamido)-3-metilbutanoat de benzil (75a)

En un tub de microones es dissolen **62a** (90 mg, 0.32 mmol), L-Val-OBn (88 mg, 0.36 mmol), HBTU (364 mg, 0.96 mmol) i *i*-propiletilamina (124 mg, 0.96 mmol) en 5 mL de DMF anhidra. A continuació s'irradia amb microones durant 45 min a 60 °C. Passat aquest temps, s'elimina a buit el dissolvent i es dissol el cru en AcOEt. Es renta amb dissolució d'àcid cítric al 10% i amb solució saturada de NaHCO₃. S'asseca amb Na₂SO₄, es filtra, es concentra i es purifica per columna (hexà/AcOEt 3:1) per obtenir 100 mg de **75a**. Rendiment 66%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.16 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.92-8.03 (m, 2H), 7.63-7.72 (m, 2H), 7.32-7.54 (m, 11H), 5.28 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.78 (dd, *J*₁ = 4.8 Hz, *J*₂ = 9.0 Hz, 1H), 2.24-2.45 (m, 1H), 1.04 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H).

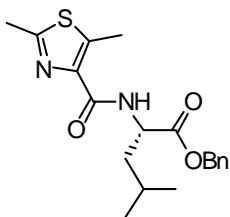
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 171.6 (C), 164.7 (C), 161.2 (C), 143.7 (C), 141.9 (C), 135.4 (C), 132.6 (C), 130.5 (CH), 130.2 (CH), 130.1 (C), 128.9 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 126.4 (CH), 66.8 (CH₂), 57.0 (CH), 31.5 (CH), 19.0 (CH₃), 17.9 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₈H₂₆N₂O₃S: 470.1664

Trobada: 470.1663

Punt de fusió: 95-97 °C.

α₂₅: 20.5 [c=1, CHCl₃]

Síntesi de (S)-2-(2,5-dimetiltiazol-4-carboxamido)-4-metilpentanoat de benzil (75b)

En un tub de microones es dissolen **62r** (68 mg, 0.43 mmol), L-Leu-OBn (255 mg, 0.65 mmol), HBTU (492 mg, 1.30 mmol) i *i*-propiletilamina (168 mg, 1.30 mmol) en 5 mL de DMF anhidra. A continuació s'irradia amb microones durant 45 min a 60 °C. Passat aquest temps, s'elimina a buit el dissolvent i es dissol el cru en AcOEt. Es renta amb dissolució d'àcid cítric al 10% i amb solució saturada de NaHCO₃. S'asseca amb Na₂SO₄, es filtra, es concentra i es purifica per columna (hexà/AcOEt 3:1) per obtenir 132 mg de **75b** com a oli groguenc. Rendiment 85%.

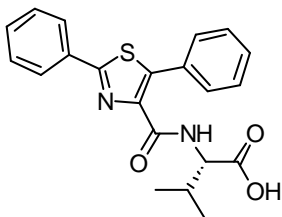
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.74-4.86 (m, 5H), 5.21 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.74-4.85 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.61-1.80 (m, 3H), 0.96 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 3.0 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 172.7 (C), 162.3 (C), 160.9 (C), 141.7 (C), 140.9 (C), 135.5 (C), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 66.8 (CH₂), 50.4 (CH), 41.5 (CH₂), 24.8 (CH), 22.7 (CH₃), 21.8 (CH₃), 18.7 (CH₃), 12.4 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₉H₂₄N₂O₃S: 360.1508

Trobada: 360.1521

α₂₅: 2.11 [c=1, CHCl₃]

Síntesi d'àcid (S)-2-(2,5-difeniltiazol-4-carboxamido)-3-metilbutanoic (76a)

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **75a** (100 mg, 0.20 mmol) s'obtenen 77 mg de **76a**. Rendiment 98%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.97-8.13 (m, 1H), 7.75-7.94 (m, 2H), 7.50-7.64 (m, 2H), 7.27-7.46 (m, 5H), 4.69 (dd, *J*₁ = 4.8 Hz, *J*₂ = 9.0 Hz, 1H), 2.11-2.34 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 164.9 (C), 161.8 (C), 143.5 (C), 142.1 (C), 132.5 (C), 130.5 (C), 130.2 (CH), 130.1 (C), 128.9 (CH), 128.0 (CH), 126.4 (CH), 58.8 (CH), 31.6 (CH), 19.3 (CH₃), 18.1 (CH₃).

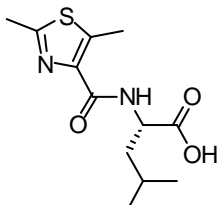
EMAR (EI): Calculada per a C₂₁H₂₀N₂O₃S: 380.1195

Trobada: 380.1199

Punt de fusió: 112-114 °C.

α_{25} : 22.2 [c=1, CHCl₃]

Síntesi d'àcid (S)-2-(2,5-dimetiltiazol-4-carboxamido)-4-metilpentanoic (76b)



Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **75b** (128 mg, 0.36 mmol) s'obtenen 95 mg de **76b**. Rendiment 99%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 9.17 (br s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.66-4.77 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.63-1.86 (m, 3H), 0.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 0.95 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H).

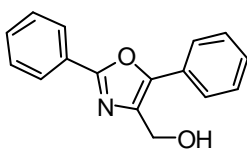
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 176.9 (C), 162.8 (C), 161.4 (C), 141.5 (C), 141.4 (C), 50.6 (CH), 41.0 (CH₂), 24.9 (CH), 22.8 (CH₃), 21.8 (CH₃), 18.7 (CH₃), 12.5 (CH₃).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₂H₁₈N₂O₃S: 270.1038

Trobada: 270.1042

α_{25} : -9.41 [c=1, CHCl₃]

Síntesi de (2,5-difeniloxazol-4-il)metanol (77)²¹⁷



En un matràs de 10 mL es dissol LiAlH₄ en 2 mL de THF anhidre sota atmosfera de nitrogen. A continuació es refreda amb bany de gel, s'hi addiciona gota a gota 2 mL d'una dissolució de **59a** en THF (60 mg, 0.17 mmol) i es deixa reaccionar a T ambient durant 2 hores.

S'acidifica amb dissolució de HCl 1 N i s'elimina a buit el THF. S'extrau la fase aquosa amb AcOEt, es reuneixen les fases orgàniques, s'assequen amb Na₂SO₄, es concentren i es purifiquen per columna (hexà/AcOEt 3:1). S'aïllen 36 mg de **77**. Rendiment 85%.

Mitjançant el procediment anterior, a partir de **66a** (50 mg, 0.07 mmol) s'obtenen 14 mg de **77** com a sòlid blanc. Rendiment 81%.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8.02-8.10 (m, 2H), 7.70-7.78 (m, 2H), 7.34-7.52 (m, 6H), 4.87 (s, 2H).

²¹⁷ McCairn, M. C.; Culliford, S. J.; Kozlowski, R. Z.; Sutherland, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2163-2166.

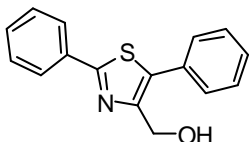
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 160.0 (C), 147.3 (C), 136.3 (C), 130.5 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (C), 127.2 (C), 126.4 (CH), 126.1 (CH), 57.3 (CH_2).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2$: 251.0946

Trobada: 251.0935

Punt de fusió: 122-123 °C.

Síntesi de (2,5-difeniltiazol-4-il)metanol (**78**)²¹⁸



En un matràs de 10 mL es dissol LiAlH_4 en 2 mL de THF anhidre sota atmosfera de nitrogen. A continuació es refreda amb bany de gel, s'hi addiciona gota a gota 2 mL d'una dissolució de **61a** en THF (55 mg, 0.15 mmol) i es deixa reaccionar a T ambient durant 2 hores.

S'acidifica amb dissolució de HCl 1 N i s'elimina a buit el THF. S'extrau la fase aquosa amb AcOEt, es reuneixen les fases orgàniques, s'assequen amb Na_2SO_4 , es concentren i es purifiquen per columna (hexà/AcOEt 5:1). S'aïllen 36 mg de **78** com a sòlid groc. Rendiment 91%.

Mitjançant el procediment anterior, a partir de **67a** (70 mg, 0.09 mmol) s'obtenen 20 mg de **78** com a sòlid groc. Rendiment 79%.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.87-7.99 (m, 2H), 7.34-7.57 (m, 8H), 4.82 (s, 2H).

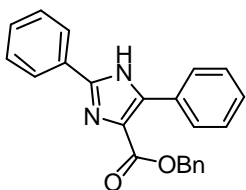
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 166.3 (C), 151.4 (C), 134.8 (C), 133.4 (C), 131.1 (C), 130.1 (CH), 129.2 (CH), 128.9 (CH), 128.9 (CH), 128.4 (CH), 126.4 (CH), 59.1 (CH_2).

EMAR (EI): Calculada per a $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NOS}$: 267.0718

Trobada: 267.0713

Punt de fusió: 102-104 °C.

²¹⁸ Mamedov, V. A.; Levin, Y. A.; Trutneva, E. K.; Gubaidullin, A. T.; Rizvanov, I. Kh.; Levina, E. Y.; Litvinov, I. A.; Efreinov, Y. Y. *Arkivoc* **2004**, 12, 47-69.

Síntesi de 2,5-difenil-1H-imidazol-4-carboxilat de benzil (79)²¹⁰

En un matràs de 25 mL es dissol **58a** (60 mg, 0.16 mmol) en 5 mL de xilè i a continuació s'hi addiciona acetat amònic (74 mg, 0.96 mmol) i àcid acètic (250 µl). La mescla s'escalfa a reflux amb Dean-Stark durant 20 h. Posteriorment s'elimina a buit el dissolvent, es dissol en aigua i s'extrau amb AcOEt. Les fases orgàniques s'assequen, es concentren, es purifica el cru per placa preparativa (hexà/diclorometà/diisopropileter 1:1:1) i s'aïllen 35 mg de **79**. Rendiment 61%.

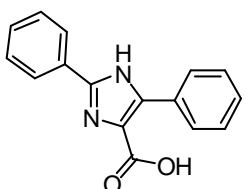
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.82-8.00 (m, 4H), 7.28-7.52 (m, 11H), 5.32 (s, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 160.6 (C), 147.7 (C), 143.3 (C), 135.5 (C), 129.9 (CH), 129.4 (CH), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 128.4 (CH), 127.9 (CH), 126.0 (CH), 66.7 (CH₂).

EMAR (EI): Calculada per a C₂₃H₁₈N₂O₂: 354.1368

Trobada: 354.1365

Punt de fusió: 54-56 °C.

Síntesi d'àcid 2,5-difenil-1H-imidazol-4-carboxílic (80)²¹⁹

Mitjançant el procediment general **C**, a partir de **79** (40 mg, 0.11 mmol) s'obtenen 29 mg de **80**. Rendiment 97%.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 7.64-8.27 (m, 4H), 7.30-7.56 (m, 6H).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆): 161.3 (C), 147.2 (C), 146.4 (C), 133.9 (C), 129.4 (CH), 129.1 (CH), 128.6 (CH), 127.6 (CH), 126.2 (CH), 119.5 (C).

EMAR (EI): Calculada per a C₁₆H₁₂N₂O₂: 264.0899

Trobada: 264.0895

Punt de fusió: 209-210 °C.

²¹⁹ Strzybny, P.P.E.; van Es, T.; Backeberg, O.G. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3381-3383.

3.1 Introducció

3.1.1 Estafilococs

El gènere *Staphylococcus* comprèn microorganismes presents a la pell i les mucoses de mamífers i aus; inclou 35 espècies i 17 subespècies, moltes de les quals es troben presents als humans. Les espècies que s'associen amb més freqüència a les malalties en humans són *Staphylococcus aureus* (el membre més virulent i conegut del gènere), *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus capitis* i *Staphylococcus haemolyticus*.²²⁰

Els estafilococs creixen fàcilment sobre quasi tots els medis bacteriològics, encara que ho fan millor en condicions aeròbiques. L'ur major velocitat de creixement es produeix dins d'un interval de temperatures de 5 a 25 °C, però també es poden veure en activa fissió binària entre els 27 i 30 °C. A més a més, produeixen catalasa, característica que els diferencia dels estreptococs. L'estafilococ de major importància mèdica en humans és el *S. aureus*, a més del *S. saprophyticus* i el *S. epidermidis*.

Els estafilococs contenen peptidoglicans i àcids teicoic i lipoteicoic. Aquests àcids serveixen per a adherir-se a superfícies corporals i, en conjunt, aquests composts activen el sistema immune de l'individu, a més d'ajudar a evadir la fagocitosi. Els estafilococs poden ser identificats al laboratori gràcies a la presència de:

- i) Catalasa.
- ii) Coagulasa, al cas de l'*Staphylococcus aureus*.
- iii) β -lactamasa, que trenca l'anell β -lactàmic dels antibiòtics amb aquesta estructura.

Les toxines produïdes pel gènere estafilococ són les responsables del desenvolupament de malalties, entre les que es troben:

- i) Gastroenteritis (nàusea, vòmit, diarrea i dolor abdominal), causada per enterotoxines.
- ii) Dany a la pell, separació de l'estrat granulós del corni que provoca la síndrome de pell escaldada.
- iii) Malalties comunes, com ara furúncols o impètig ampollós.
- iv) Insuficiència cardíaca, deguda a una endocarditis bacteriana provocada per infecció d'*Staphylococcus aureus*. Aquesta malaltia és la més greu per a l'esser humà i, fins i tot, pot arribar a ser mortal.

²²⁰ a) Ryan, K. J.; Ray, C. G. (editors) 2004, *Sherris Medical Microbiology* (4th ed.) McGraw Hill. b) Holt JG (editor) 1994, *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology* (9th ed.) Williams & Wilkins.

3.1.2 *Staphylococcus aureus*

Es tracta d'un bacteri que es troba a la pell i fosses nasals de les persones sanes i causa gran varietat d'infeccions, des d'infeccions menors de la pell (furúncols, ampolles, carboncle) i abscessos cutanis, fins a malalties que poden posar en perill la vida de l'individu com ara pneumònia, meningitis, endocarditis, síndrome del xoc tòxic (SST) i sèpsia.²²¹

L'*Staphylococcus aureus* és un coc immòbil, de 0.8 a 1 micròmetre de diàmetre, que es divideix en tres plans per formar grups de cèl·lules irregulars semblants a penjolls de raïm (d'ací prové la seua arrel "Staphylo"). Els penjolls irregulars són característics d'estesos presos de cultius que es desenvolupen en medis sòlids, mentre que en altres cultius són freqüents les formes de diplococs i cadenes curtes. Sols uns pocs ceps produeixen una càpsula o capa de bava que incrementa la virulència del microorganisme. L'*Staphylococcus aureus* respon positivament a la tinció de Gram, però les cèl·lules velles i els microorganismes fagocitats es tinen com a gramnegatius. És aerobi i anaerobi facultatiu, pel que pot créixer tant en una atmosfera amb oxigen com també sense. És capaç de créixer en medis que contenen fins a un 10% de clorur sòdic, fet que permet trobar-lo a l'aigua de la mar. Produeix fermentació làctica, és catalasa positiu i coagulasa positiu.²²⁰

L'*Staphylococcus aureus* és un agent patogènic que actua com a un microorganisme sapròfit: es troba a la pell de l'individu sa però en ocasions en què les defenses de la pell cauen pot causar-hi malalties. Així doncs, el principal grup de risc són els pacients hospitalitzats o immunocompromesos. La resistència a l'òxid nítric és una altra de les seues qualitats peculiars, capacitat que el distingeix d'altres patògens, com ara els comensals *Staphylococcus epidermidis* i *Staphylococcus saprophyticus*. Aquesta resistència és deguda a la producció d'un enzim anomenat lactat-deshidrogenasa, que el faculta per tolerar l'estrès causat pels radicals de l'òxid nítric.

Les infeccions d'estafilococs poden ser tractades amb antibiòtics durant un període d'un mes, depenent de la gravetat de les mateixes i sempre i quan no aparega resistència a aquests. Encara que la resistència als antibiòtics en *S. aureus* era quasi desconeguda quan s'introduí la penicil·lina al 1943 (de fet, les plaques petri originals en les que Alexander Fleming observà l'activitat antibacteriana del fong *Penicillium* en cultius de *S. aureus*), en 1950 el 40% dels *S. aureus* aïllats en hospitals eren resistents a la penicil·lina, i en 1960 el percentatge s'elevà al 80%.²²² Aquesta resistència a la penicil·lina és deguda a que el bacteri produeix penicil·linasa, un enzim que trenca l'anell β -lactàmic present a la penicil·lina, però s'ha de tenir en compte que també està assolint un alt grau de tolerància contra penicil·lines resistents a penicil·linases, com ara oxacil·lina, cloxacil·lina, dicloxacil·lina i flucoxacil·lina (figura 3.1). Els *S. aureus* resistents a meticil·lina (MRSA) o penicil·lina de quarta generació són molt perillosos ja

²²¹ Lowy, F.D. *N. Engl. J. Med.* **1998**, 339, 520-523.

²²² Chambers, H. F. *Emerg. Infect. Dis.* **2001**, 7, 178-182.

que provoquen multitud d'infeccions nosocomials (concretes a l'hospital) i són multiresistents a gran quantitat d'antibiòtics, a més d'aquest. A més a més, el *S. aureus* resisteix a la dessecació però mor a temperatures superiors a 60 °C; és sensible a iodurs, hexaclorofè i clorhexidina, però pot ser resistent a mercurials i amonis quaternaris. A més de la resistència a meticil·lina, no existeixen proves de laboratori que diferencien els ceps sensibles dels resistent a meticil·lina.

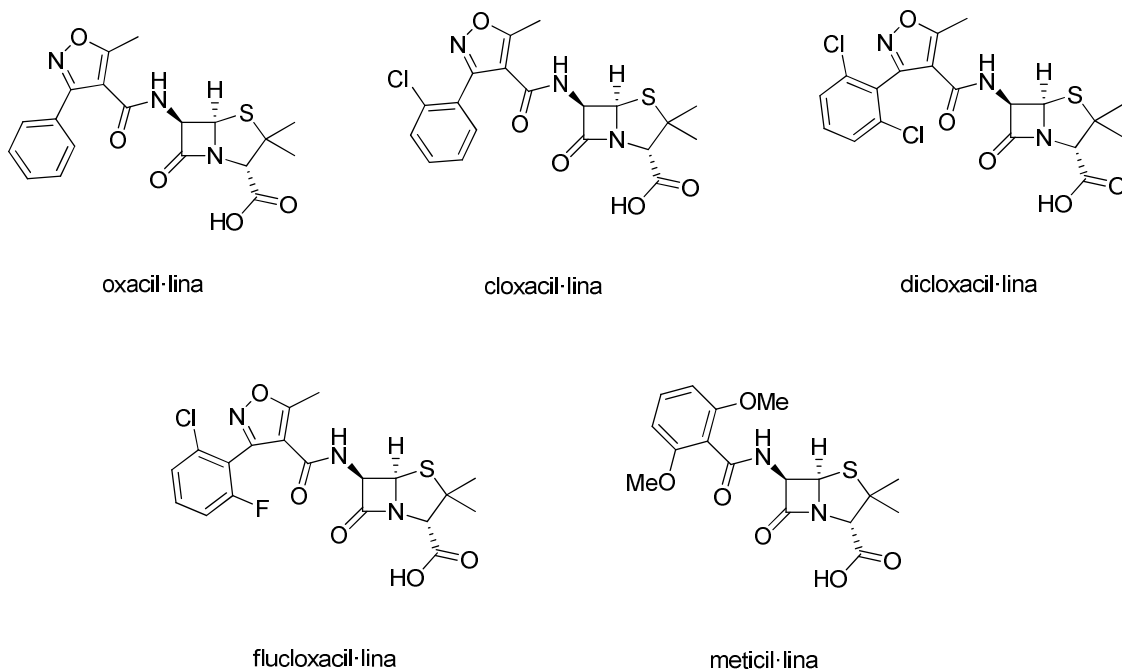


Figura 3.1

Les infeccions de MRSA en hospitals es tracten normalment amb antibiòtics no β -lactàmics com ara clindamicina i cotrimoxazol (també conegut com a trimetoprim / sulfametoxazol). L'aparició de resistències a aquests antibiòtics ha conduït a l'ús de nous antibiòtics antiGram positius d'ampli espectre com linezolid, que a més presenta l'avantatge de ser administrat oralment. Actualment, el tractament de primera línia per a infeccions invasives serioses de MRSA consisteix en l'administració d'antibiòtics glicopeptídics (vancomicina i teicoplanina); no obstant això, hi ha nombrosos problemes amb aquests antibiòtics, degut principalment a que s'administren per via intravenosa (no es disposa d'una preparació oral), presenten toxicitat i cal monitorar els nivells de fàrmac mitjançant proves sanguínies. Cal també assenyalar que els antibiòtics glicopeptídics no penetren molt bé dins els teixits infectats (aço té una particular importància en endocarditis i infeccions del cervell i les meninges). Els glicopèptids no deuen ser usats per tractar *S. aureus* sensitius a la meticil·lina, ja que els

resultats són inferiors.²²³ Malgrat tots aquests esforços, al 1996 es va detectar el primer cas de *S. aureus* resistent a vancomicina.²²⁴

²²³ Blot, S. I.; Vandewoude, K. H.; Hoste, E. A.; Colardyn, F. A. *Arch. Intern. Med.* **2002**, *162*, 2229-2235.

²²⁴ Hiramatsu, K.; Hanaki, H.; Ino, T.; Yabuta, K.; Oguri, T.; Tenover, F. C.; *J. Antimicrob. Chemother.* **1997**, *40*, 135-136.

3.2 Objectius

El principal objectiu d'aquest darrer capítol és realitzar els diferents assaigs biològics amb els composts sintetitzats als capítols anteriors i determinar així el seu potencial d'activitat front a diverses dianes terapèutiques. Aquestes dianes són dues:

- i) GPBP, amb la que es testaran els terfenils sintetitzats al primer capítol d'aquesta tesi.
- ii) *Staphylococcus aureus*, amb la que s'assajaran els azols obtinguts al segon capítol.

3.3 Resultats

3.3.1 Activitat biològica dels terfenils

Als éssers vius hi ha dos grans grups de proteïna cinases: les Tyr cinases i les Ser/Thr cinases. L'enzim GPBP ha demostrat ser una Ser/Thr quinasa capaç de fosforilar el domini C-terminal no col·lagenós de la cadena $\alpha 3$ de col·lagen tipus IV humà (antigen de Goodpasture) i també d'autofosforilar-se.²²⁵ És precisament aquesta capacitat d'autofosforilació la que s'ha aprofitat per assajar l'activitat inhibidora dels diferents terfenils i d'alguns intermedis bifenílics sintetitzats al primer capítol d'aquesta tesi (figura 3.2).

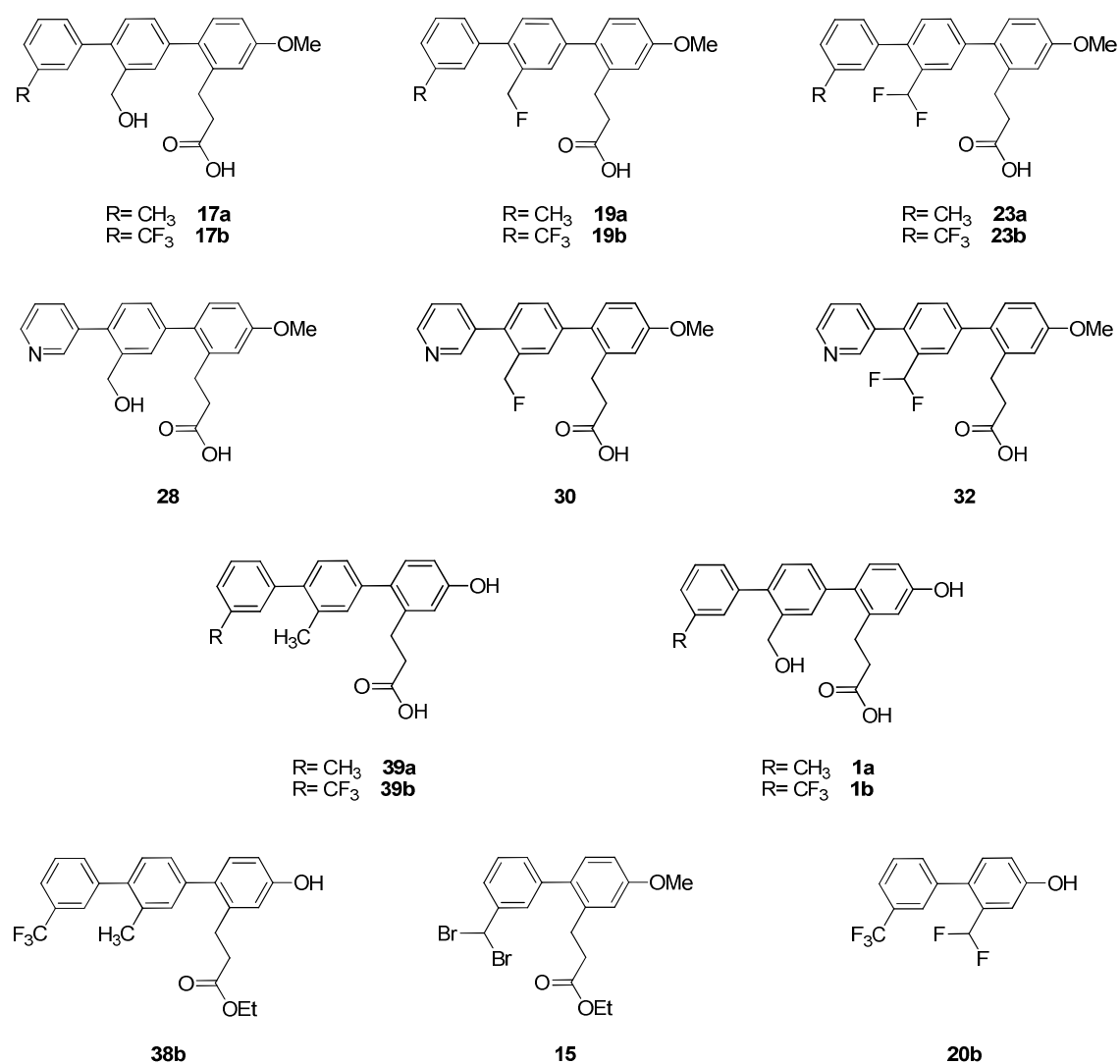


Figura 3.2

²²⁵ Raya, A.; Revert, F.; Navarro, S.; Saus, J. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 12642-12649.

Els assaigs han estat realitzats al laboratori de Patologia Autoimmune del Centre d'Investigació Príncep Felip (València) sota la direcció del Dr. Juan Saus Mas. La figura 3.3 mostra el resultat de l'autoradiografia de FLAG-GPBP després de ser sotmès a autofosforilació durant 10 minuts a 30 °C en absència (-) o presència dels composts indicats anteriorment.



Figura 3.3

Encara que aquest assaig d'inhibició no és quantitatiu, és molt il·lustratiu perquè el grau d'inhibició dels resultats positius és superior al 90%. Com es pot fàcilment apreciar, hi ha un total de cinc terfenils que clarament inhibeixen l'activitat quinasa de GPBP: **1a**, **23b**, **38b**, **39a** i **39b** (figura 3.4). *A priori*, no resulta evident trobar unes característiques comunes a totes cinc estructures. En línies generals, es pot afirmar que la presència de l'anell de piridina a l'estructura terfenílica no es tradueix en cap augment de l'activitat inhibidora, així com també la presència del grup protector metoxil (amb excepció feta del derivat **23b**). Curiosament, aquest derivat **23b** justifica la gran importància que té la presència al terfenil de la cadena d'àcid propiònic, ja que si es compara la seua activitat amb la del bifeníl **20b**, s'aprecia una disminució de la inhibició. El fet que el grup carboxil estiga o no desprotegit no resulta massa significatiu, ja que les diferències observades entre les activitats de l'ester **38b** i de l'àcid **39b** són mínimes.

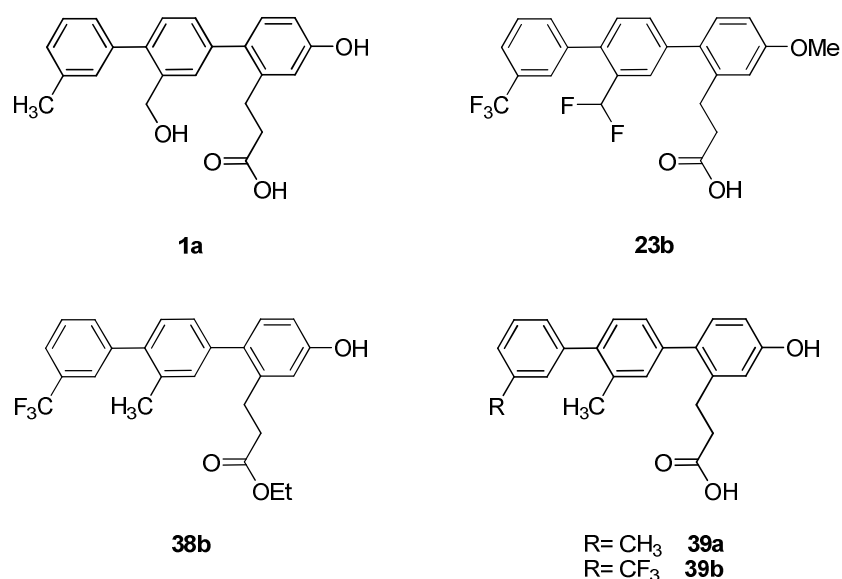


Figura 3.4

De totes formes, es pot afirmar que l'aproximació emprada per intentar mimetitzar el pèptid Q2 ha estat encertada, ja que el terfenil "patró" de la família Ala-Ser-Glu que s'ha escollit (**1a**) actua com a bon inhibidor de l'activitat quinasa de GPBP. A més a més, sembla que el grup hidroximetil pot ser bescanviat per un grup metil (**39a**) sense que es produisca una minva de l'activitat inhibidòria. No ocorre el mateix amb el canvi del grup metil del primer anell per un grup trifluorometil, ja que la seua presència produeix un descens de la inhibició del compost **1b**. Aquest resultat és un poc contradictori i difícil de raonar perquè el grup trifluorometil es troba present en tres dels cinc derivats més actius i tampoc s'aprecia una notable variació d'activitat entre el parell de composts **39a,b**.

D'altra banda, GPBP és capaç d'autoagregar-se i formar oligòmers i multímers i la seua activitat específica depèn del seu estat d'agregació.²²⁶ Aquest estat d'agregació depèn, a la seua vegada, de la seqüència ⁽²⁶⁰⁾Ser-His-Cys-Ile-Glu⁽²⁶⁴⁾. Encara que en un principi GPBP és una quinasa no convencional, presenta analogies amb altres proteïna cinases reconegudes com a convencionals, com ara la proteïna quinasa dependent de calci-calmodulina II (CaMKII). La CaMKII també s'autofosforila i oligomeritza,²²⁷ a més de presentar una seqüència Ser-His-Cys-Ile-Gln similar a la seqüència ⁽²⁶⁰⁾Ser-His-Cys-Ile-Glu⁽²⁶⁴⁾ trobada a GPBP.²²⁸ Donada aquesta homologia, s'ha considerat d'interès usar CaMKII per estudiar l'especificitat de dos dels terfenils (**38b** i **39b**) que han presentat una major activitat inhibidòria sobre GPBP. En aquest estudi d'especificitat, s'ha emprat també la proteïna quinasa A (PKA) com a control addicional, ja que totes dues proteïnes són Ser/Thr cinases molt emparentades i amb substats comuns. A la figura 3.5 es pot veure el resultat de l'autoradiografia de CaMKII o PKA després de ser sotmeses a autofosforilació durant 10 minuts a 30 °C en absència (-) o presència dels composts indicats.

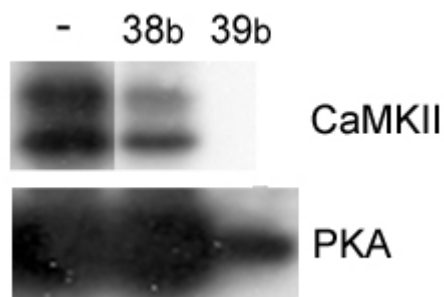


Figura 3.5

Com es pot observar, l'àcid **39b** inhibeix l'activitat quinasa de totes dues proteïnes, mentre que l'ester **38b** és més selectiu, ja que sols inhibeix CaMKII. La diferència entre tots dos composts sols resideix en la protecció en forma d'ester de l'àcid carboxílic.

²²⁶ Raya, A.; Revert-Ros, F.; Martínez-Martínez, P.; Navarro, S.; Roselló, E.; Vieites, B.; Granero, F.; Forteza, J.; Saus, J. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 40392-40399.

²²⁷ Colbran, R. J. *Biochem. J.* **2004**, *378*, 1-16.

²²⁸ Vore GenBank accession NP_741960.

Aquests dos estudis, encara que una mica preliminars, evidencien el gran potencial que tenen els terfenils com a peptidomimètics de Q2 i moduladors de l'activitat quinasa de GPBP. Finalment, caldrà esperar els futurs assaigs *ex vivo* perquè aporten més informació al respecte, informació que podrà dirigir la recerca cap a la selecció d'una molècula candidata, l'estructura de la qual podrà ser optimitzada fins aconseguir un inhibidor més potent.

3.3.2 Activitat biològica dels azols

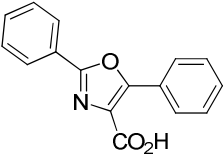
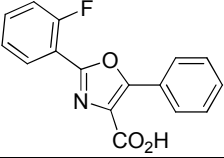
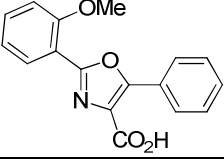
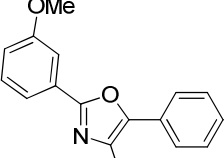
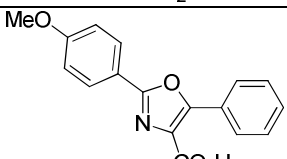
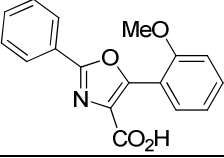
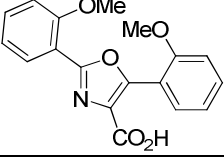
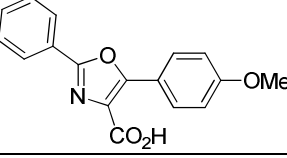
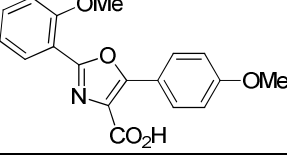
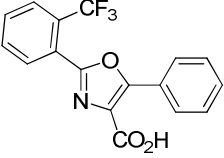
Pel que respecta a la quimioteca d'azols, el laboratori del Dr. Michael Cynamon (University of Syracuse, EEUU) s'ha encarregat de determinar la seua activitat antibacteriana. Les formes bàsiques de mesurar quantitativament l'activitat *in vitro* dels antibiòtics són la concentració mínima inhibidora (MIC) i la concentració mínima bactericida (MBC). La MIC és la concentració més baixa d'antibiòtic que dona com a resultat la inhibició de creixement visible (per exemple colònies en una placa o terbolesa en brou de cultiu) sota condicions estàndard. Per contra, la MBC és la concentració més baixa d'antibiòtic que és capaç de matar el 99.9% d'inòcul original en un període de temps determinat.

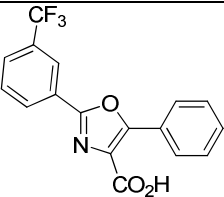
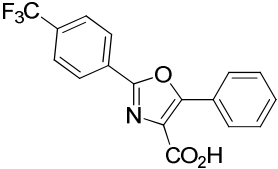
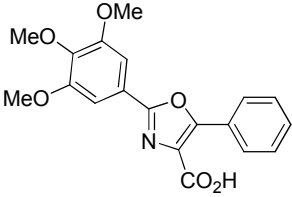
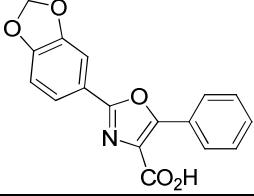
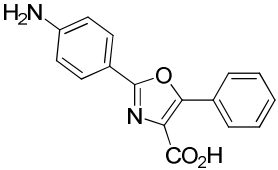
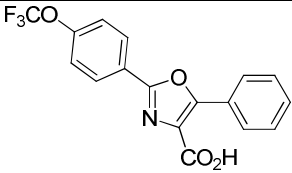
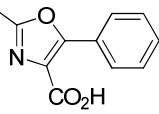
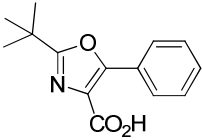
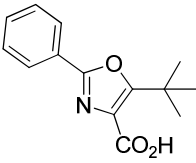
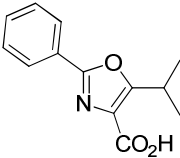
La tècnica que s'ha emprat per mesurar la susceptibilitat als antibiòtics ha estat la prova de difusió en disc. En aquesta prova, l'aïllament bacterià s'inocula uniformement sobre la superfície d'una placa d'agar. A continuació, s'aplica a la superfície de la placa un disc de paper de filtre impregnat amb una quantitat estàndard d'antibiòtic i es deixa difondre l'antibiòtic cap al medi adjacent. El resultat és la formació d'un gradient d'antibiòtic que envolta el disc. Després de la incubació, apareix sobre la placa una gespa bacteriana amb zones d'inhibició del creixement bacterià presents al voltant del disc amb antibiòtic. La mida de la zona d'inhibició depèn de la taxa de difusió de l'antibiòtic, el grau de sensibilitat del microorganisme i la taxa de creixement de la bactèria.

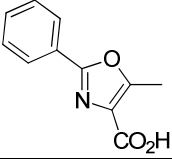
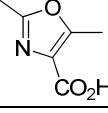
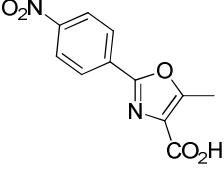
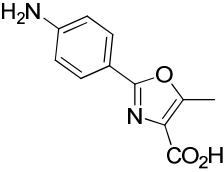
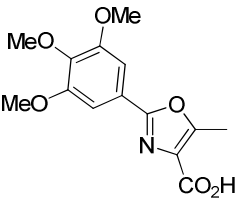
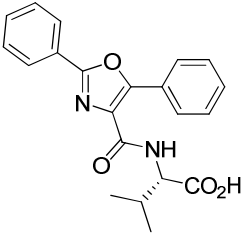
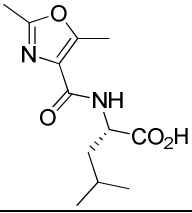
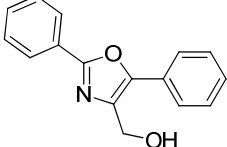
La zona d'inhibició de la prova del disc de difusió es troba inversament relacionada amb la MIC. L'assaig es duu a terme sota condicions estandarditzades i s'han establert zones estàndard d'inhibició per a cada antibiòtic. Si la zona d'inhibició és igual o major que la zona estàndard, el microorganisme és considerat com a sensible a l'antibiòtic. Si pel contrari la zona d'inhibició és menor que la zona estàndard, el microorganisme es considera com a resistent.

Així doncs, s'ha avaluat l'activitat antibiòtica de tots els azols sintetitzats front a un cep d'*Staphylococcus aureus*, concretament el ATCC 29213, mesurant el grau d'inhibició a tres quantitats de compost diferents: 5 µg, 25 µg i 50 µg. Les taules 3.1 i 3.2 mostren les mesures en mil·límetres de la zona d'inhibició provocada pels oxazols i tiazols, respectivament (dintre de cada taula, els composts estan ordenats per subfamílies).

Taula 3.1: activitat antibiòtica dels oxazols

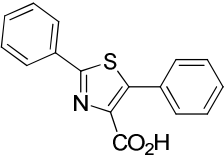
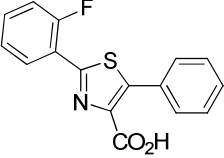
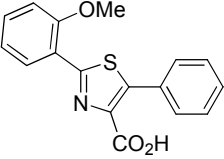
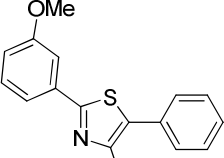
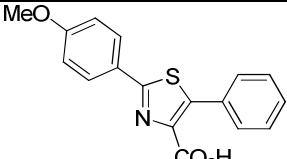
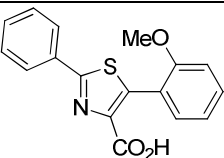
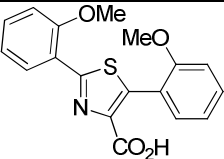
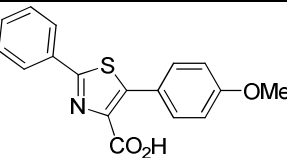
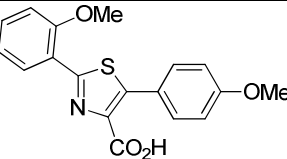
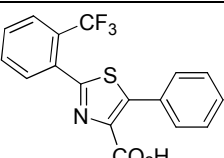
Compost	Estructura	5 µg	25 µg	50 µg
60a		?	?	11
60b		0	0	boirina
60c		0	boirina	11
60e		0	0	boirina
60g		0	boirina	12
60o		0	0	0
60p		0	0	cal tornar a assajar
60q		0	boirina	boirina
60r		0	13	15
60d		0	0	0

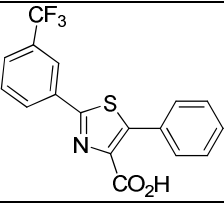
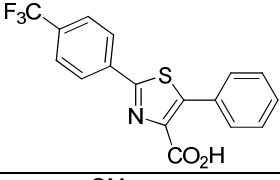
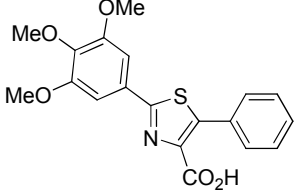
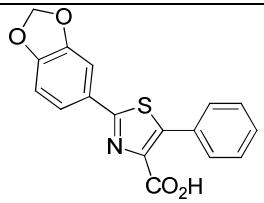
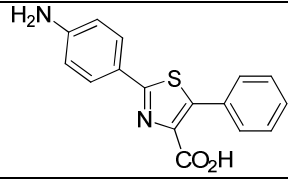
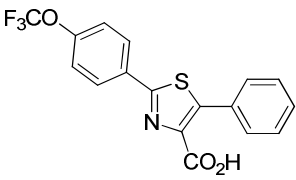
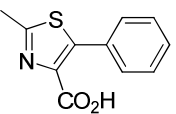
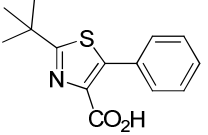
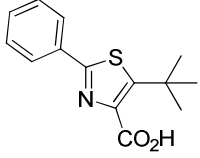
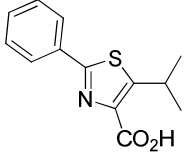
Compost	Estructura	5 µg	25 µg	50 µg
60f		0	0	0
60h		?	?	0
60i*		0	0	boirina
60j*		0	0	boirina
60k*		0	0	0
60l*		0	0	boirina
60m		0	0	0
60n		?	?	un poc clar
60s		0	0	0
60t		0	0	9

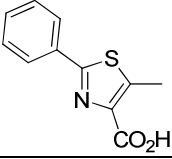
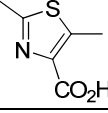
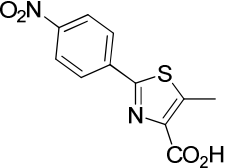
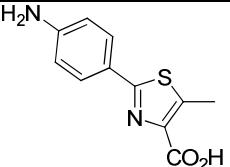
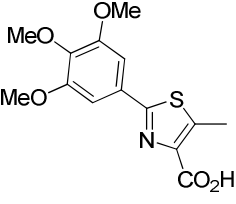
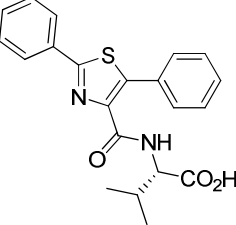
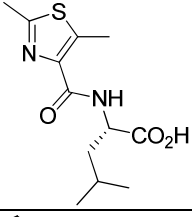
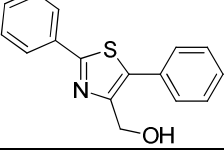
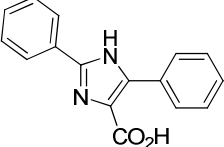
Compost	Estructura	5 µg	25 µg	50 µg
60u		0	0	0
60v		0	0	0
60w		0	0	0
60y*		0	0	0
60x		0	0	0
74a		0	0	10
74b		0	0	0
77		0	0	0

* composts assajats amb un *S. aureus* resistent a meticil·lina (ATCC 33591) i 20 µg en lloc de 25 µg al disc de menor concentració. El signe d'interrogació (?) representa les mesures no disponibles, mentre que per boirina s'entén una zona d'inhibició poc definida.

Taula 3.2: activitat antibiòtica dels tiazols i imidazol

Compost	Estructura	5 µg	25 µg	50 µg
62a		?	?	0
62b		0	boirina	12
62c		0	10	20
62e		0	0	11 (boirina)
62g		0	boirina	12 (boirina)
62o		0	11	15
62p		0	9	14
62q		0	0	11 (boirina)
62r		0	0	12 (boirina)
62d		0	0	0

Compost	Estructura	5 µg	25 µg	50 µg
62f		0	0	10
62h		?	?	10
62i*		0	0	0
62j*		0	0	boirina
62k*		0	0	boirina
62l*		0	0	boirina
62m		0	0	0
62n		?	?	un poc clar
62s		0	0	0
62t		0	0	0

Compost	Estructura	5 µg	25 µg	50 µg
62u		0	0	0
62v		0	0	0
62w		0	0	0
62y*		0	0	0
62x		0	0	0
76a*		0	0	boirina
76b		0	0	0
78		0	0	0
80		0	0	0

* composts assajats amb un *S. aureus* resistent a meticil·lina (ATCC 33591) i 20 µg en lloc de 25 µg al disc de menor concentració. El signe d'interrogació (?) representa les mesures no disponibles, mentre que per boirina s'entén una zona d'inhibició poc definida.

Dels valors que apareixen a les taules es dedueix que, en general, cap azol presenta activitat a una quantitat per sota de 25 µg, com tampoc s'observa que els azols alquílics tinguen una activitat massa destacable. Per una banda, si es comparen entre si parelles d'azols (**60a-62a**, **60b-62b**, **60c-62c**), *a priori* pareix que els tiazols arílics són lleugerament més actius que els oxazols arílics (per exemple, els tiazols trifluorometilats **62f** i **62h** i els metoxilats **62c**, **62o** i **62p** respecte als oxazols **62f**, **62h**, **60c**, **60o** i **60p**). Per contra, si es comparen entre si els diferents substituents dins d'una mateixa família d'azols, la major activitat recau en el grup metoxil i, dintre d'aquest subconjunt, sembla que els composts amb metoxil en posició *orto* posseeixen una activitat lleugerament superior. Així doncs, els azols amb major activitat són **60r**, **62o** i **62p**, mentre que el tiazol **62c** és el més actiu de tots (figura 3.6).

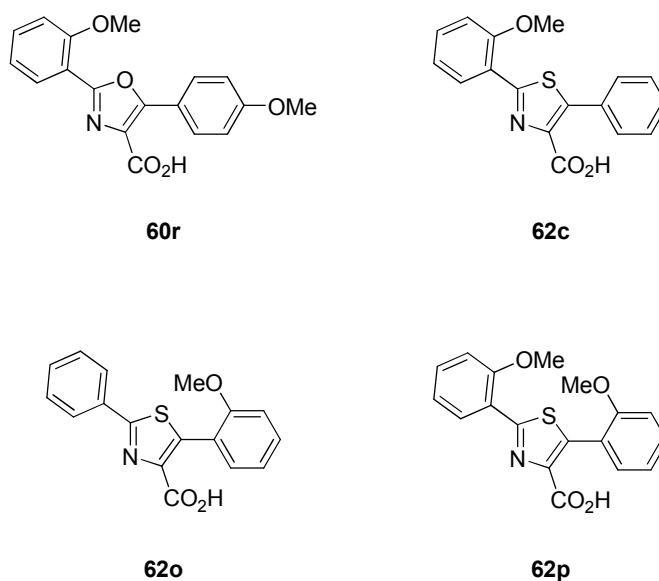


Figura 3.6

A més a més, la introducció d'un aminoàcid a la posició 4 ocupada pel grup carboxil no modifica substancialment l'activitat d'aquests nous derivats (exemples **60a-74a**, **62a-76a**), mentre que la reducció d'aquest grup carboxílic sí que produeix una disminució de l'activitat (exemple **60a-77**). Finalment, cal assenyalar que l'únic imidazol sintetitzat no ha resultat actiu.

Aquests resultats, encara que orientatius, no deixen de ser preliminars ja que en general, el potencial d'inhibició del conjunt d'azols no és excessivament alt. No obstant açò, la informació obtinguda representa un bon punt de partida per dissenyar i sintetitzar altres molècules dirigides a disminuir encara més aquests valors d'inhibició.

3.4 Conclusions

S'ha determinat l'activitat inhibidora dels terfenils sintetitzats al primer capítol d'aquesta tesi i s'ha confirmat que l'aproximació emprada per mimetitzar el pèptid Q2 ha estat encertada, ja que el terfenil "patró" de la família Ala⁽ⁱ⁾-Ser⁽ⁱ⁺³⁾-Glu⁽ⁱ⁺⁷⁾ que s'ha escollit (**1a**) actua com a un bon inhibidor de l'activitat quinasa de GPBP, juntament amb quatre derivats més. A més a més, estudis preliminars han demostrat que aquestes molècules poden presentar un mecanisme d'actuació selectiu.

D'altra banda, també s'ha determinat l'activitat antibacteriana de la quimioteca d'azols front a un cep d'*Staphylococcus aureus* i, encara que els valors d'inhibició no han estat massa elevats, la informació obtinguda representa un bon punt de partida per dissenyar i sintetitzar altres molècules dirigides a disminuir més encara aquests valors d'inhibició.

3.5 Part experimental

3.5.1 Purificació de FLAG-GPBP recombinant de llevat

Un clon del cep GS115 de *Pichia pastoris* que expressa FLAG-GPBP recombinant es cultiva en un fermentador (B. Braun biotech) seguint protocols comercials (*Pichia* Expression Kit, Invitrogen) i s'indueix l'expressió de FLAG-GPBP amb l'addició de metanol al medi. El llevat se separa del medi mitjançant centrifugació a 5000 rpm en una centrífuga Sorval (rotor GSA) i es llista utilitzant un *Bead-Beater* (B. Braun biotech) seguint les recomanacions del fabricant. El llistat s'aclareix mitjançant centrifugació i s'extrau FLAG-GPBP del sobrenedant per mitjà de cromatografia d'afinitat, emprant com a fase estacionària anticòs anti-FLAG unit a agarosa (Sigma), i s'elueix amb pèptid FLAG a una concentració de 0.1 mg/mL en tampó Tris-HCl (pH 7.5) 50 mM, NaCl 150 mM. La proteïna extreta es quantifica mitjançant el mètode de Bradford (BIO-RAD) i s'analitza la seua puresa a través d'electroforesis en gels de poliacrilamida en presència de lauril sulfat sòdic (SDS-PAGE) i posterior tinció amb blau Coomassie.

3.5.2 Assaigs de fosforilació *in vitro*

S'incuben 200 ng de FLAG-GPBP recombinant o bé 20 ng Quinasa II depenent de calmodulina (CaMKII, Calbiochem) o bé 1 unitat de proteïna-quinasa A (PKA, Promega) en presència o no dels composts terfenílics indicats a una concentració de 10 mM, en tampó β -glicerofosfat 25 mM (pH 7.0), EDTA 0.5 mM, EGTA 0.5 mM, $MgCl_2$ 8 mM, $MnCl_2$ 5 mM, NaCl 95 mM, DTT 1 mM i [^{32}P - γ] ATP 0.132 μ M, amb un volum total de 50 μ L, durant 10 min a 30 °C. La reacció s'atura amb 10 μ L d'urea 8 M, SDS 5%, Tris-HCl (pH 6.8) 40 mM, β -mercaptoetanol 2.5% i les mesclades s'analitzen posteriorment amb SDS-PAGE, electrotransferència en una membrana de fluorur de polivinilidè (PVDF) i posterior autoradiografia.

3.5.3 Test de difusió de disc

Les plaques d'agar i els recipients que contenen els discs es porten a temperatura ambient abans del seu ús. Seguidament, es prepara la inoculació usant un cercle de sembra o un hisop de cotó i es transfereixen les colònies de la següent forma:

- a) Mètode estàndard (creixement de fase logarítmic): es traspassen quatre o cinc colònies aïllades a un volum de 3-5 ml de brou de cultiu i s'incuben a 35 °C de 2 a 8 hores fins

- que el cultiu assoleix o supera la terbolesa de l'estàndard 0.5 McFarland ($1.5 \cdot 10^8$ unitats formadores de colònies/ml).
- b) Mètode de suspensió directa de colònies: es traspassen algunes colònies des d'una placa "fresca" (18 a 24 h) d'agar no selectiu a un brou de cultiu o a 0.9% salí.
 - c) Per a la resta de mètodes, s'agita la suspensió amb vòrtex i s'ajusta visualment la terbolesa amb brou de cultiu estèril o 0.9% salí per apropar-se a l'estàndard 0.5 McFarland. Alternativament, es pot estandarditzar la suspensió amb un aparell fotomètric.

Justament després d'ajustar la terbolesa, s'inocula la placa d'agar introduint un hisop estèril de cotó dins l'inoculat i es fa rotar contra la paret del tub no submergida en el líquid per eliminar l'excés d'inòcul. Es refrega tres vegades tota la superfície de la placa d'agar amb l'apòsit, rotant la placa uns 60° entre cada passada per assegurar la distribució. Cal evitar colpir els laterals de la placa petri i crear aerosols. A continuació s'apliquen els discs a la superfície d'agar amb un dispensador o manualment amb uns fòrceps estèrils, aplicant una pressió suau amb els fòrceps estèrils per assegurar un contacte complet del disc amb l'agar (alguns dispensadors ho fan automàticament). Els discs no s'han de situar massa pròxims els uns dels altres (menys de 24 mm entre centres), ni tampoc situar més de 12 discs en una placa de 150 mm de diàmetre o més de 5 discs en una de 100 mm de diàmetre. Un cop el disc ha fet contacte amb la superfície d'agar no es pot tornar a col·locar; en cas contrari, cal descartar el disc i reemplaçar per un altre.

Immediatament després d'aplicar els discs, les plaques s'incuben entre 16 i 18 h a 35 °C en un incubador, invertint-les i sense apilar-les per damunt de 5 altures. Cal incubar tots els estafilococs susceptibles a les penicil·lines resistents a la penicil·linasa (oxacil·lina, meticil·lina i nafcil·lina) durant 6 a 8 h addicionals, fins un total de 24 h.

Posteriorment, es procedeix a la lectura de les plaques sols si la capa de creixement està en confluència o pròxima a ella. Per als medis translúcids (Mueller-Hinton agar, Haemophilus Test Medium, GC agar), cal deixar la placa amb la tapa capgirada sobre una superfície negra no reflectant o subjectar-la a una altura de 5 cm per damunt seu. A continuació s'il·lumina la placa amb llum reflectida dirigida des d'un angle de 45° i es mesura el diàmetre de la zona d'inhibició. Per a estafilococs i penicil·lines resistents a la penicil·linasa (oxacil·lina, meticil·lina i nafcil·lina) cal usar llum transmesa, posar la placa entre l'ull i la font lluminosa i examinar detingudament (l'absència de creixement indica resistència). La presència de grans colònies creixent dins la zona d'inhibició pot significar una mescla de cultius o variants resistents. Cal subcultivar-les, tornar-les a identificar i tornar-les a assajar per determinar la susceptibilitat. Si les proves repetides demostren els mateixos resultats (i es confirma que el cultiu és pur) o una zona resistent, llavors cal considerar-les resistents.