



## Síntesi i aplicació de $\psi$ -dipèptids amb estructura de 3 aminopiperidona. Síntesi de $\psi$ -melanotans

Jordi Mas Pons

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

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

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

**UNIVERSITAT DE BARCELONA**

**FACULTAT DE FARMÀCIA**

**DEPARTAMENT DE FARMACOLOGIA I QUÍMICA TERAPÈUTICA**

**SÍNTESI I APLICACIÓ DE  $\psi$ -DIPÈPTIDS AMB**

**ESTRUCTURA DE 3-AMINOPIPERIDONA.**

**SÍNTESI DE  $\psi$ -MELANOTANS**

**JORDI MAS PONS**

**2010**

## **SÍNTESI DELS DIAZANORBORNANS**

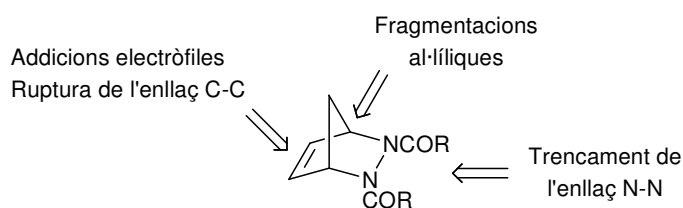
---



## CAPÍTOL 4. SÍNTESI DE DIAZANORBORNANS

Una altra manera de restringir la conformació de l'**MT2** i d'intentar millorar la resistència a la degradació enzimàtica, va ser la introducció en el seu esquelet de compostos amb estructura 2,3-diazabiclo[2.2.1]heptà. Part d'aquest treball es va realitzar al laboratori del Dr. Micouin a la Universitat Paris Descartes.

El grup del Dr. Micouin s'ha especialitzat en la síntesi d'hidrazines bicícliques *meso* i les seves posteriors modificacions que inclouen reaccions asimètriques d'addició electròfila sobre el seu doble enllaç,<sup>134</sup> reacció d'obertura d'anell mitjançant una ruptura de l'enllaç N-N,<sup>135</sup> i també transposicions del seu esquelet.<sup>136</sup> Totes les transformacions són diastereoselectives i, en alguns casos, enantioselectives, possibilitant la formació d'un gran nombre d'intermedis sintètics a partir de precursors senzills amb relativament poques etapes de síntesi.



**Figura 4.1.** Reactivitat general de les hidrazines bicícliques *meso*.

Amb totes aquestes possibles transformacions es poden obtenir amino-, diamino- o hidrazinociclopentans funcionalitzats que són estructures molt valorades a l'hora de sintetitzar compostos d'activitat biològica.

<sup>134</sup> a) Bornaud, C.; Lecourt, T.; Micouin, L.; Méliet, C.; Agbossou-Niedercorn, F., *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 2298-2302. b) Perez Luna, A.; Geschi, M.-A.; Bonin, M.; Micouin, L.; Husson, H.-P., *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 3522-3524. c) Perez Luna, A.; Bonin, M.; Micouin, L.; Husson, H.-P., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 12098-12099. d) Bunlaksananusorn, T.; Perez Luna, A.; Bonin, M.; Micouin, L.; Knochel, P., *Synlett*, **2003**, 2240-2242. e) Alexakis, A.; Polet, D.; Bornaud, C.; Bonin, M.; Micouin, L., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16, 3672-3675. f) Micouin, L.; Dardel, F.; Tisné-Vicrobeck, C.; Maurice, F.; Bonin, M.; Bornaud, C.; Bégis, G., WO 2006/024784A2, **2006**.

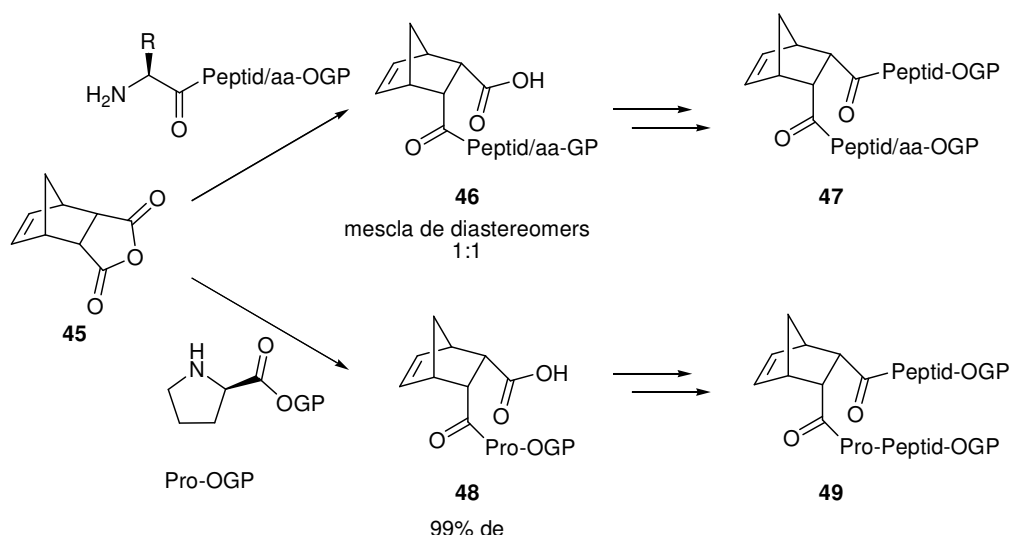
<sup>135</sup> Moumné, R.; Pasco, M.; Prost, E.; Lecourt, T.; Micouin, L.; Tisné, C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 13111-13113.

<sup>136</sup> a) Perez Luna, A.; Cesario, M.; Bonin, M.; Micouin, L., *Org. Lett.*, **2003**, 5, 4771-4774. b) Bornaud, C.; Bonin, M.; Micouin, L., *Org. Lett.*, **2006**, 8, 3041-3043.

A més a més, el fet que tinguin una simetria *meso*, permet el desenvolupament de reaccions de dessimetrització que condueixen a productes finals enantiomericament enriquits.

#### 4.1. Diazanorbornans en estructures peptídiques. Azapèptids.

En la literatura es descriu el paper dels norbornans com a inductors de fulles  $\beta$  tant paral·leles com antiparal·leles. Ranganathan i col. van descriure la síntesi d'un pèptid simètric (**47**) a partir de l'anhídrid **45**, amb les dues cadenes paral·leles idèntiques<sup>137</sup> i va demostrar per experiments de CD i d'estudis de raigs-X que el norbornè provocava una orientació en fulla  $\beta$ .<sup>138</sup> L'inconvenient d'aquesta síntesi resideix en el fet que les dues cadenes peptídiques han d'esser idèntiques per tal d'evitar separacions complexes, ja que s'obtenen mescles de diastereòmers.



**Esquema 4.1.** Exemples de síntesi de pèptids entorn del nucli de norbornè descrits per Ranganathan i North.

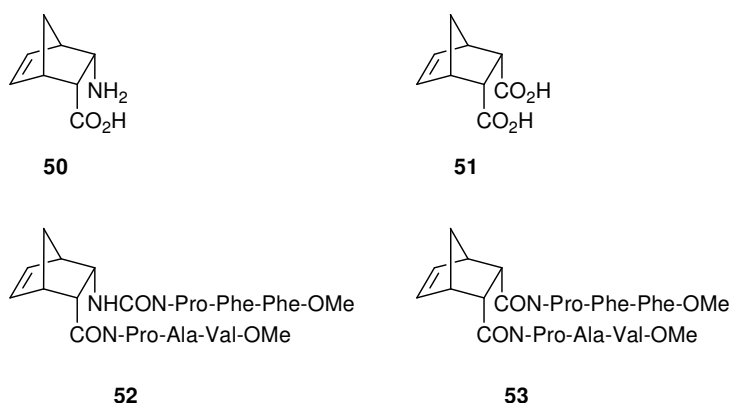
North i col. també van sintetitzar per primera vegada pèptids asimètrics en torn del nucli de norbornè (**49**)<sup>139</sup> i van demostrar que els pseudopèptids conformacionalment restringits, que contenen en la seva estructura residus (2*S*,3*R*)-2-amino-3-carboxinorborn-5-è (**50**) i (2*S*,3*R*)-2,3-dicarboxinorborn-5-è (**51**) formaven fulles  $\beta$

<sup>137</sup> Ranganathan, D.; Haridas, V.; Kurur, S.; Thomas, A.; Madhusudan, K. P.; Nagaraj, R.; Kunwar, A. C.; Sarma, A. V. S.; Karle, I. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 8448.

<sup>138</sup> Ranganathan, D.; Haridas, V.; Kurur, S.; Nagaraj, R.; Bikshapathy, E.; Kunwar, A. C.; Sarma, A. V. S.; Vairamani, M., *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 365.

<sup>139</sup> Hibbs, D. E.; Hursthouse, M. B.; Jones, I. G.; Jones, W.; Abdul Malik, K. M.; North, M., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 1496-1504.

paral·les i antiparal·leles, actuant, el nucli de norbornè com a inductor de fulla  $\beta$ .<sup>140</sup> El principal inconvenient d'aquesta síntesi és el requeriment de la Pro com a primer residu en una de les cadenes peptídiques, ja que aquest s'usa en la reacció de desimetrització del norbornè (esquema 4.1). Es conegut que la prolina en combinació amb altres aminoàcids afavoreix conformacions de gir que principalment resulten en interaccions intracatenàries enlloc de intercatenàries.

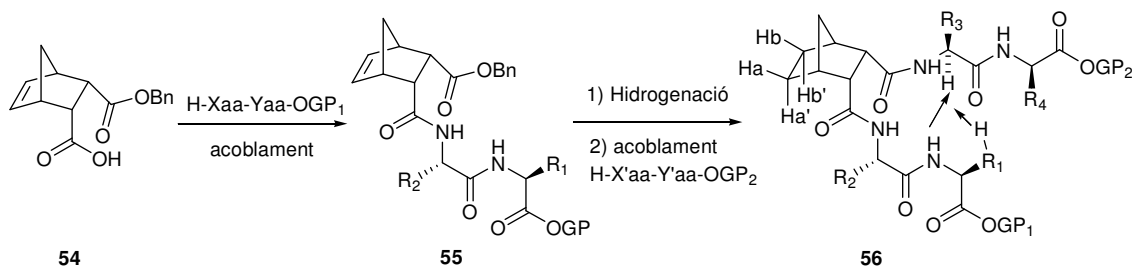


**Figura 4.2.** Exemples de pseudopèptids sintetitzats per North.

Posteriorment, Hackenberger i col. van establir un protocol per a la síntesi de norbornens no simètrics, és a dir, amb les cadenes peptídiques diferents, alineades de forma paral·lela.<sup>141</sup> Partint del mateix anhídrid norbornè **45**, per un procés de desimetrització amb alcohol benzílic, obtenien de forma enantiomericament pura l'hemièster benzílic **54** i a partir d'aquest per acoblament de diferents aminoàcids s'obtenien els norbornans amb cadenes asimètriques. D'aquesta manera podien acoblar qualsevol tipus d'aminoàcid i no era necessària la Pro com a primer residu en cap de les dues cadenes. Així es podia fer un estudi més fidedigne de la influència del nucli de norbornà. Per RMN varen observar que es formaven ponts d'H entre les dues cadenes peptídiques i en cap cas els enllaços d'H eren intracatenaris i semblava que els grups amida implicats en aquests enllaços eren els que es trobaven més allunyats del bicicle.

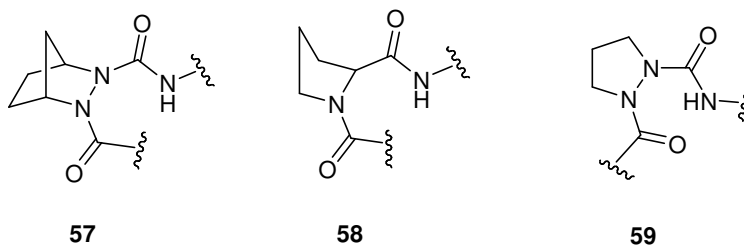
<sup>140</sup> Jones, I. G.; Jones, W.; North, M., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 1505-1513.

<sup>141</sup> Hackenberger, C. P. R.; Schiffers, I.; Runsink, J.; Bolm, C., *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 739-743.



**Esquema 4.2.** Síntesi de pèptids norbornans i NOE's intercadena.

A més, l'any 2002, Chakraborty i col·laboradors van emprar el nucli 2,3-diazabicyclo[2.2.1]heptà (**57**) en la síntesi de peptidomimètics basats en azapèptids.<sup>142</sup> Aquest bicicle s'assimila amb la forma plegada de la Pro (**58**) i podria ser considerat un anàleg de l'azaPro (**59**).



**Figura 4.3.** Diazanorbornà (**57**) com a anàleg d'AzaPro (**59**).

L'impediment estèric entre els carbonils en els pèptids que contenen l'AzaPro **59** provoquen que els N adoptin un caracter parcial  $sp^3$  (gairebé  $sp^2$ ) amb uns valors de  $\phi$  de  $\pm 110^\circ$ , en comparació amb els  $-60^\circ$  de les L-Pro. Així, mentre la Pro en posició  $i+1$  d'un gir  $\beta$  provoca girs  $\beta$  de tipus I i II, l'azaPro en la posició  $i+2$  produeix un gir  $\beta$  de tipus VI amb l'aminoàcid precedent formant un enllaç amida *cis* amb aquesta. Els estudis de ressonància magnètica nuclear que van realitzar deixaven clar l'existència d'un gir- $\beta$  de tipus VI però no poden assegurar la formació d'un enllaç peptídic *cis* amb el residu posterior.

Els azapèptids, són pèptids en els que el  $C\alpha$  d'un o més residus ha estat substituït per un àtom de N. Inicialment, van ser introduïts per Goldschmidt i Wick,<sup>143</sup> i posteriorment per Niedrich i Oehme<sup>144</sup> en anàlegs d'eledoisina, però han estat bàsicament

<sup>142</sup> Chakraborty, T. K.; Ghosh, A.; Ravi Sankar, A.; Kunwar, A. C., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 5551-5554.

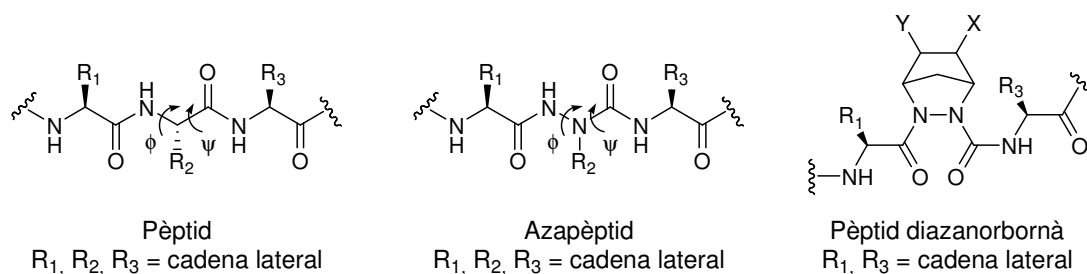
<sup>143</sup> Goldschmidt, S.; Wick, M., *Liebigs. Ann. Chem.*, **1952**, *575*, 217-231.

<sup>144</sup> Niedrich, H.; Oehme, C., *J. Prakt. Chem.*, **1972**, *314*, 759-768.



desenvolupats per Gante<sup>145</sup> i per Dutta i Morley<sup>146</sup> en la síntesi d'anàlegs hormonal. Més recentment, s'ha continuat investigant la seva síntesi tant en dissolució<sup>147</sup> com en fase sòlida.<sup>148</sup>

Estudis mitjançant càlculs computacionals,<sup>149</sup> dades espectroscòpiques<sup>150</sup> i estudis de cristalografia<sup>151</sup> mostren que els azaaminoàcids indueixen girs- $\beta$  en els pèptids en els quals es troben. Aquest fet podria explicar-se per la repulsió electrònica entre els dos àtoms de N adjacents que limitaria el moviment entorn l'enllaç N-N, fent possibles només alguns valors de l'angle diedre  $\phi$ .<sup>152</sup> A més, el fet de reemplaçar l'enllaç C $\alpha$ -C(O), que permet rotació, per una estructura molt més rígida com és una urea, N $\alpha$ -C(O) fa que el pèptid que es modifica tingui una menor flexibilitat.



**Figura 4.4.** Pèptid, azapèptid i azapèptids norbornànics.

<sup>145</sup> a) Gante, J., *Chem. Ber.*, **1965**, *98*, 540-547. b) Gante, J., *Synthesis*, **1989**, 405-413 c) Gante, J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **33**, **1994**, 1699-1720.

<sup>146</sup> Dutta, A. S.; Morley, J. S., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1975**, 1712-1720.

<sup>147</sup> a) Benatalah, Z.; Aubry, A.; Boussard, G.; Marraud, M., *Int. J. Peptide Protein Res.*, **1991**, *38*, 603-605. b) Lecoq, A.; Boussard, G.; Marraud, M.; Aubry, A., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 5209-5212.

<sup>148</sup> a) Gray, C. J.; Quibell, M.; Bagget, N.; Hammerle, T., *Int. J. Peptide Protein Res.*, **1992**, *40*, 351-362. b) Quibell, M.; Turnell, W. G.; Johnson, T., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1993**, 2843-2849. c) Sabatino, D.; Proulx, C.; Klocek, S.; Bourguet, C. B.; Boeglin, D.; Ong, H.; Lubell, W. D., *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 3650-3653. d) Melendez, R. E.; Lubell, W. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 6759-6764.

<sup>149</sup> a) Thormann, M.; Hofmann, H.-J., *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **1999**, *469*, 63-76. b) Lee, H.-J.; Ahn, I. A.; Ro, S.; Choi, K.-H.; Choi, Y.-S.; Lee, K.-B., *J. Pept Res*, **2000**, *56*, 35-46. c) Lee, H.-J.; Choi, K.-H.; Ahn, I. A.; Ro, S.; Jang, H. G.; Choi, K.-H.; Choi, Y.-S.; Lee, K.-B., *J. Mol. Struct.*, **2001**, *569*, 43-54.

<sup>150</sup> a) André, F.; Vicherat, A.; Boussard, G.; Aubry, A.; Marraud, M., *J. Pept. Res.*, **1997**, *50*, 372-381. b) André, F.; Boussard, G.; Bayeul, D.; Aubry, A.; Marraud, M., *J. Pept. Res.*, **1997**, *49*, 556-562. c) Zouikri, M.; Vicherat, A.; Aubry, A.; Marraud, M.; Boussard, G., *J. Pept. Res.*, **1998**, *52*, 19-26.

<sup>151</sup> Didierjean, C.; Del Duca, V.; Benedetti, E.; Aubry, A.; Zouikri, M.; Marraud, M.; Boussard, G., *J. Pept. Res.*, **1997**, *50*, 451-457.

<sup>152</sup> Reynolds, C. H.; Hormann, R. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 9395.

A més el motiu hidrazina sembla incrementar la resistència en front al metabolisme dels pseudopèptids. Nombrosos azapèptids han mostrat tenir millors propietats farmacocinètiques en relació amb el pèptid del qual deriven, quant a millores en la duració de l'acció, augment de la potència o millora de la selectivitat.

S'han sintetitzat nombrosos azapèptids derivats de pèptids naturals, com per exemple el primer que es va sintetitzar derivat de l'angiotensina II,<sup>153</sup> i d'altres com inhibidors selectius de cistein proteases,<sup>154</sup> anàlegs d'encefalina,<sup>155</sup> oxitocina,<sup>144</sup> somatostatina,<sup>156</sup> etc. En els darrers anys també han aparegut anàlegs azapeptídics de la seqüència activa de l'**MT2**,<sup>157</sup> la nostra molècula de referència.

En vista de la gran importància dels azapèptids a l'hora de provocar restriccions conformacionals, induint girs de tipus  $\beta$ , i de millorar les propietats farmacocinètiques dels pèptids, juntament amb la utilitat dels nuclis norbornè i diazanorbornè com a inductors de girs i el fet que el grup del Dr. Micouin està especialitzat en la síntesi i modificació dels nuclis 2,3-diazanorbornens ens va portar a desenvolupar derivats d'aquest compostos amb la finalitat d'obtenir pseudodipèptids que es poguessin incorporar a l'estructura dels  $\psi$ -melanotans com a substituïts dels residus natus.

Així, doncs, per al present treball ens vàrem plantejar fer:

- la síntesi del bicicle **60** i la funcionalització d'aquest per reaccions d'hidroboració sobre el doble enllaç per donar lloc als compostos **61** i **62**.
- estudis de conformació per RMN.
- la posterior aplicació a la síntesi dels  $\psi$ -MT2.

---

<sup>153</sup> Hess, H.-J.; Moreland, W. T.; Laubach, G. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 4040-4041.

<sup>154</sup> Xing, R.; Hanzlik, R. P., *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 1344-1351.

<sup>155</sup> Han, H.; Yoon, J.; Janda, K. D., *Biorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, *8*, 117.

<sup>156</sup> Vedel, M.; Díaz, J.; Cazaubon, C., French patent 2523126, Sanofi.

<sup>157</sup> Boeglin, D.; Xiang, Z.; Sorenson, N. B.; Wood, M. S.; Haskell-Luevano, C.; Lubell, W. D., *Chem. Biol. Drug Des.*, **2006**, *67*, 275-283.

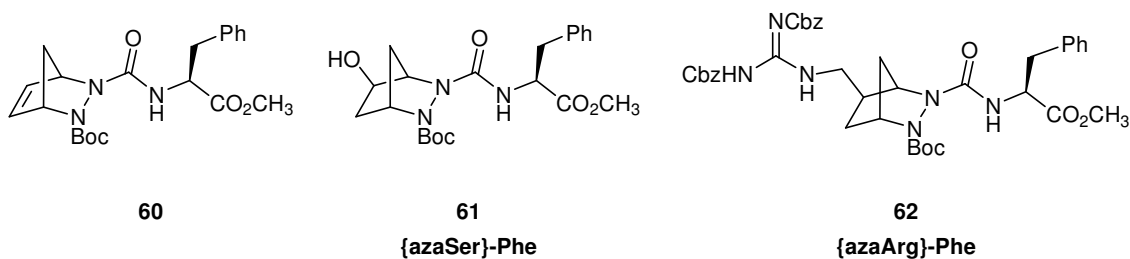
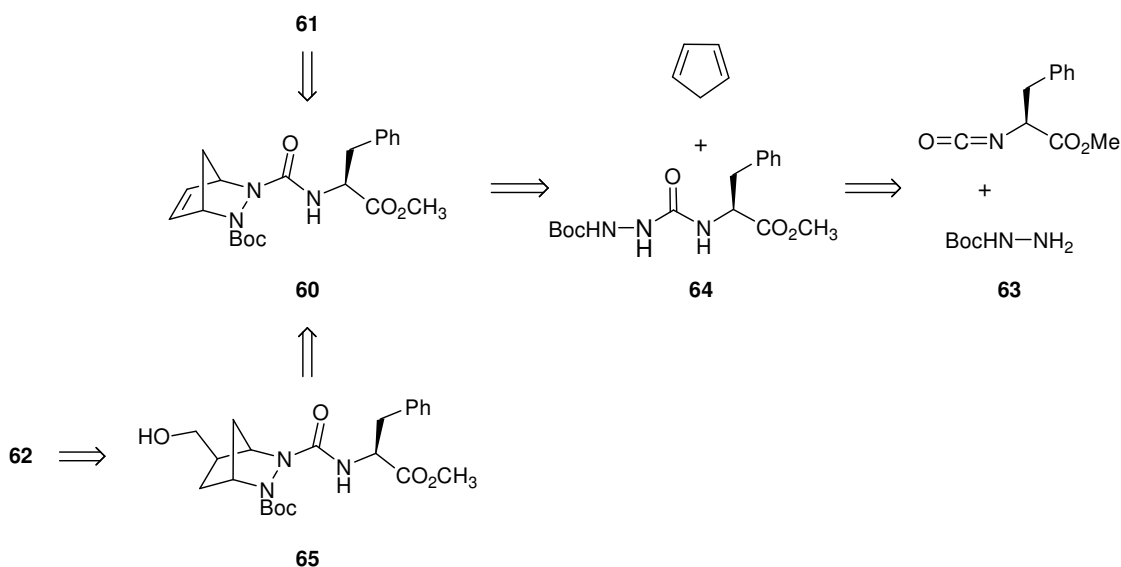


Figura 4.5. Compostos objectiu **60**, **61** i **62**.

#### 4.2. Preparació de les hidrazines bicícliques

Les hidrazines bicícliques es preparen normalment en poques hores i amb un rendiment gairebé quantitatiu a partir del ciclopentadiè i acildiazens.<sup>158</sup>

Per assolir la síntesi del compost **60** ens vàrem plantejar, en primer lloc, la síntesi del compost azodicarboxílic, convenientment substituït. Per la síntesi d'aquest, es va seguir el procediment descrit per Lubell per la síntesi d'azaaminoàcids<sup>148d</sup> en el que es feia reaccionar la hidrazina protegida amb Boc **63**, amb l'isocianat de l'aminoàcid que es volia acoblar. D'aquesta manera s'obtingria la hidrazina substituïda **64**, que per cicloaddició de Diels-Alder [4+2], donaria lloc al bicicle desitjat **60**. Posteriorment, per una reacció d'hidroboració-oxidació, s'obtingria l'alcohol **61** i per reacció de hidroboració-homologació l'intermedi **65** que donaria lloc a la guanidina **62** per reacció de Mitsunobu.

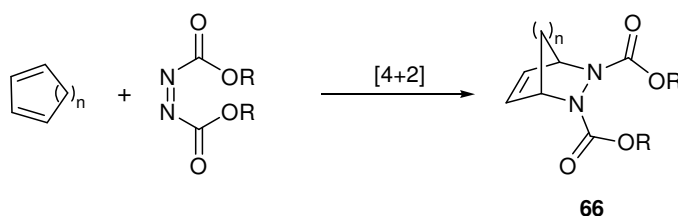


Esquema 4.3. Anàlisi retrosintètica dels compostos **60**, **61** i **62**.

<sup>158</sup> *Houben-Weyl Methods of Organic Synthesis*, 4th ed., Vol. E 21; Helmchen, G., Hoffmann, R. W.; Mulzer, E., Eds.; Thieme: Stuttgart, **1995**, 5451.

#### 4.2.1. Antecedents en la síntesi de bicicles 2,3-diazabicciclo[2.2.1]heptà

L'any 1924 Diels, Blum i Koll van descriure l'addició d'un dialquil azodicarboxilat amb diversos diens conjugats, tant en absència de dissolvent com en medis no-polars.<sup>159</sup> Els cicloadductes es generen després d'unes hores de reacció a temperatura ambient d'una mescla equimolar del diè i del dienòfil, amb uns rendiments elevats.



**Esquema 4.4.** Construcció de bicicles [2.2.n] per cicloaddició [4+2].

A partir d'aquell moment es van descriure les síntesis de diferents bicicles amb estructura [2.2.1] a partir de diferents compostos dialquil azodicarboxilats. D'aquesta manera es va obtenir 2,3-diazanorbornens amb diferents grups protectors (Taula I). En general, la influència del dissolvent és molt feble. Inicialment es van descriure en èter, però també són possibles altres dissolvents apròtics. Pel que fa a les variacions del grup protector R, aquestes tampoc afecten gaire la reactivitat del compost diazoalquílic. Això ens permet escollir un o un altre grup protector en funció dels grups funcionals que introduïm a la molècula, i fa aquests compostos útils per a la síntesi peptídica.

R	Condicions de reacció	Compost	Rendiment (%)	Ref.
Me	Et <sub>2</sub> O, 5 °C	<b>66a</b>	100	160
Et	Et <sub>2</sub> O, 5 °C	<b>66b</b>	95	161
<i>i</i> -Pr	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , r.t.	<b>66c</b>	81	162
<i>t</i> -Bu	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> , r.t.	<b>66d</b>	91	163
Bn	Et <sub>2</sub> O, 10 °C	<b>66e</b>	100	164
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ts	20 °C	<b>66f</b>	>90	165
CH <sub>2</sub> CCl <sub>3</sub>	CCl <sub>4</sub>	<b>66g</b>	90	166

**Taula I.** Preparació de diferents hidrazines bicíclics *meso*.

<sup>159</sup> Diels, O.; Blom, J. H.; Koll, W., *Liebigs. Ann. Chem.*, **1925**, 443, 242.

<sup>160</sup> MacKenzie, J.C.J.; Rodgmen, A.; Wright, G. F., *J. Org. Chem.*, **1952**, 17, 1666-1674.

<sup>161</sup> Gassman, P. G.; Mansfield, K. T., *Org. Syntheses*, **1969**, 49, 1-6.

<sup>162</sup> Stout, D. M.; Takaya, T.; Meyers, A. I., *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 563-569.

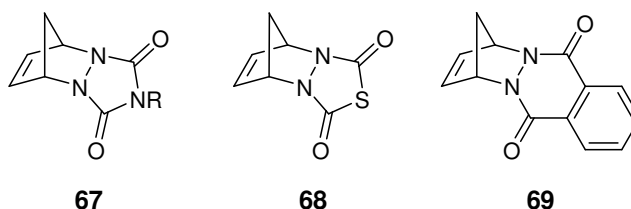
<sup>163</sup> Carpino, L. A.; Terry, P. H.; Crowley, P. J., *Org. Chem.*, **1961**, 26, 4336-4340.

<sup>164</sup> Heyman, M. L.; Snyder, J. P., *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 2859-2862.

<sup>165</sup> Masamune, S.; Nakamura, N.; Spadaro, J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 918-919.

<sup>166</sup> Adam, W.; Berkessel, A., *Chem Ber.* **1985**, 118, 5018-5023.

En el cas de dienòfils no comercials o poc estables aquests es preparaven per oxidació *in-situ* de la corresponent hidrazina.<sup>167</sup> Aquest procediment s'utilitza normalment en el cas de preparar hidrazines policícliques com per exemple els compostos **67**,<sup>168</sup> **68**<sup>169</sup> i **69**.<sup>170</sup>



**Figura 4.6.** Exemples de hidrazines policícliques meso.

Pel que fa a la funcionalització del doble enllaç i degut a l'analogia estructural d'aquests bicicles amb el norbornè, s'han assajat les nombroses transformacions asimètriques que ja s'havien dut a terme sobre el norbornè. Per exemple aquests compostos han experimentat reaccions d'hidroboració,<sup>171</sup> hidroformilació,<sup>172</sup> dihidroxilació,<sup>173</sup> hidroarilació,<sup>174</sup> ciclopropanació,<sup>175</sup> reaccions de Pauson-Kand,<sup>176</sup> etc.

<sup>167</sup> *Houben-Weyl Methods of Organic Synthesis*, 4th ed., Vol. E 21; Helmchen, G., Hoffmann, R. W.; Mulzer, E., Eds.; Thieme: Stuttgart, **1995**, 5469.

<sup>168</sup> a) Gillis, B. T.; Hagarty, J. D., *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 330-333. b) Cookson, R. C.; Gilani, S. S. H.; Stevens, I. D. R., *J. Chem. Soc. C*, **1967**, 1905-1909. c) Moore, J. A.; Muth, R.; Sorace, R., *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 3799-3800. d) Snyder, J. P.; Bandurco, V. T.; Darack, F.; Olsen, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 5158-5166.

<sup>169</sup> Corey, E. J.; Snider, B. B., *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 3632-3633

<sup>170</sup> a) Nelsen, S. F.; Hollinsed, W. C.; Grezzo, L. A.; Parmelee, W. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 7347-7352. b) Kealy, T. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 966-973.

<sup>171</sup> a) Allred, E. L.; Anderson, C. L.; Smith, R. L., *Tetrahedron Lett.*, **1966**, *9*, 951. b) Allred, E. L.; Anderson, C. L.; Smith, R. L., *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 3493. c) Perez-Luna, A.; Ceschi, M. A.; Bonin, M.; Micouin, L.; Husson, H.-P., *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 3522.

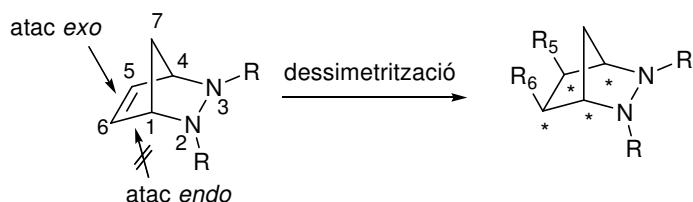
<sup>172</sup> a) Wilson, R. M.; Schnapp, K. A.; Merwin, R. K.; Ranganathan, R.; Moats, D. L.; Conrad, T. T., *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 4028. b) Bournaud, C.; Lecourt, T.; Micouin, L.; Méliet, C.; Agbossou-Niedercorn, F., *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 2298. c) Huang, J.; Bunel, E.; Allgeier, A.; Tedrow, J.; Storz, T.; Preston, J.; Correl, T.; Manley, D.; Soukup, T.; Jensen, R.; Syed, R.; Moniz, G.; Larsen, R.; Martinelli, M.; Reider, P. J., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 7831.

<sup>173</sup> a) Mellor, J. M.; Smith, N. M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 2927. b) Grabowski, S.; Armbruster, J.; Prinzbach, H., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 5485. c) Micouin, L.; Dardel, F.; Tisné-Vicrobeck, C.; Maurice, F.; Bonin, M.; Bournaud, C.; Bégis, G., WO 2006/024784 A2, **2006**.

<sup>174</sup> a) Storsberg, J.; Nandakumar, M. V.; Sankaranarayanan, S.; Kaufmann, D. E., *Adv. Synth. Catal.*, **2001**, *343*, 177. b) Menard, F.; Lautens, M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 2085.

<sup>175</sup> A) Tenaglia, A.; Marc, S., *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 3569. b) Bigeault, J.; Giordano, L.; de Riggi, I.

En tots els casos, només s'observa la formació dels isòmers *exo*. Aquest fet s'explica si els àtoms de nitrogen adopten una configuració piramidal que manté un dels substituents R a la cara *endo* del bicicle en la reacció de Diels-Alder.<sup>177</sup> Com a resultat, totes les reaccions intermoleculars en el doble enllaç han de ser selectives per la cara *exo* i per tant no existeix el problema de la diastereoselectivitat i la desimetrització es limita a discriminar entre els dos C enantiotòpics C-5 i C-6.



**Esquema 4.5.** Esquema general de desimetrització del doble enllaç.

#### 4.2.2. Síntesi dels diazanorbornans a partir d'hidrazines no simètriques

Com hem comentat la síntesi de l'intermedi insaturat **60** es basa en dues etapes clau: la síntesi de l'*N*-Boc-azapèptid intermedi **63** i la reacció de Diels-Alder amb el ciclopentadiè per obtenir el diazanorbornè **60**. A partir del compost **60** per addició electròfila sobre el doble enllaç s'obtidran els bicicles **61** i **62**.

##### 4.2.2.1. Síntesi del motiu hidrazina intermedi **60**

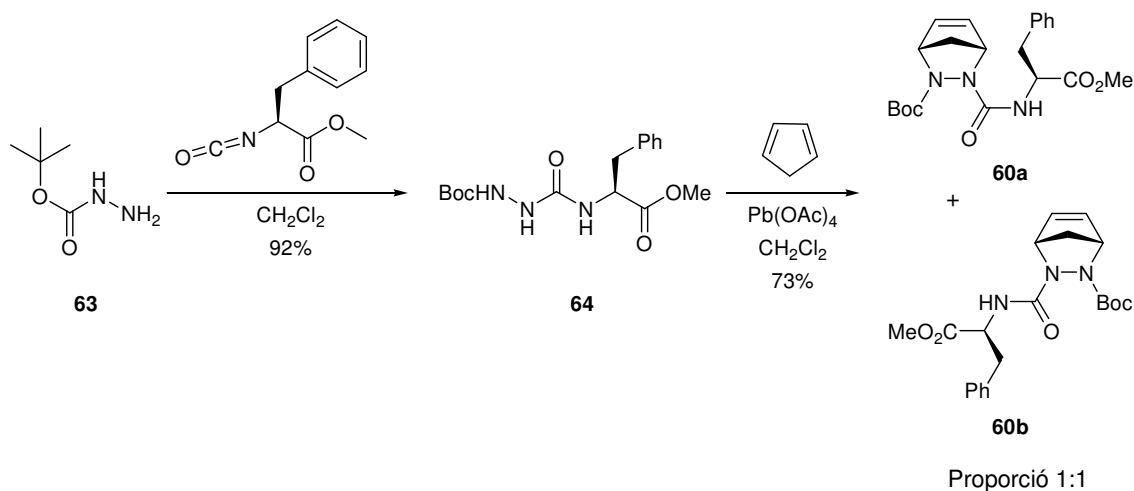
Per dur a terme aquesta síntesi vàrem partir de la hidrazina comercial, la qual es va protegir amb Boc en una reacció en la que s'emprà *i*PrOH com a dissolvent i 0,46 equivalents de Boc<sub>2</sub>O i que tingué lloc a temperatura ambient amb un rendiment del 97%. Un cop obtinguda la hidrazina protegida **63** s'havia de fer reaccionar amb l'isocianat de l'aminoàcid que es volia acoblar. En aquest cas, com que estavem posant a punt el mètode, vàrem decidir acoblar l'isocianat de la Phe ja que aquest era comercial. Així, es va obtenir l'hidrazina *N*-protegida **64** amb un 92% de rendiment, en una reacció que transcorre en el si de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambient. L'acoblament es va observar per la presència en l'espectre de <sup>1</sup>H de RMN del singlet a δ = 3,69 ppm

Gimbert, Y.; Bueno, G., *Org. Lett.*, **2007**, 9, 3567. c) Allred, E. L.; Hinshaw, J. C.; Johnson, A. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 3382. d) Olsen, H.; Snyder, J. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 1524.

<sup>176</sup> Pauson, P. L.; Khand, I. U. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1977**, 295, 2.

<sup>177</sup> Bournaud, C.; Cheng, F.; Perez Luna, A.; Pasco, M.; Errasti, G.; Lecourt, T.; Micouin, L., *Synthesis*, **2009**, 6, 869-887.

corresponent al metil de l'èster i el doble doblat a  $\delta = 3,09$  ppm que correspon al  $\text{CH}_2$  benzílic. També s'observava la presència del protó NH de la urea a  $\delta = 6,60$  ppm.



**Esquema 4.6.** Síntesi de l'intermedi bicíclic **60**.

A continuació es va procedir a la cicloaddició 4+2 amb el ciclopentadiè i  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  com a dissolvent. En aquest cas es generà l'acildiazè *in-situ*, mitjançant una oxidació de la hidrazina **64** per addició en el medi de reacció d'un equivalent de  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ . D'aquesta manera s'obtenia l'intermedi insaturat **60** amb un 73% de rendiment.

El compost **60** s'obtenia com una mescla equimolar de dos diastereòmers que no es van poder separar per cromatografia en columna. La modificació de les condicions de reacció, sobretot pel que fa a la temperatura no van permetre millorar la diastereoselectivitat de la reacció i es va continuar la síntesi a partir de la mescla de **60a** i **60b** per dur a terme la separació d'isòmers en etapes posteriors.

Ent.	Ordre d'addició	Condicions	Diastereoselectivitat	Rend.
1	1) ciclopentadiè	0 °C, 2h	50:50	73%
	2) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$			
2	1) ciclopentadiè	-40 °C, 2h	50:50	73%
	2) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$	0 °C, 2h		
3	1) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ , 2h a -40 °C	-40 °C, 2h	50:50	72%
	2) ciclopentadiè	0 °C, 2h		

**Taula II.** Condicions assajades en la cicloaddició per l'obtenció diastereoselectiva de **60**.

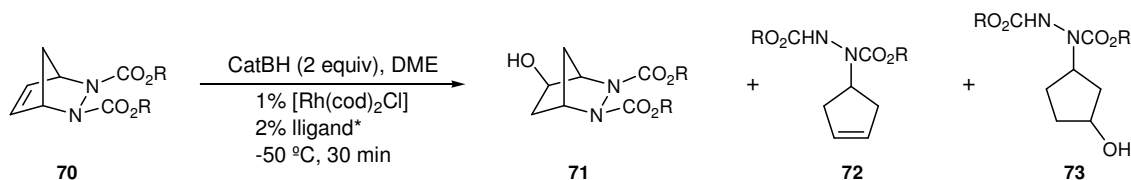
Degut a la presència de diastereòmers els senyals als espectres de  $^1\text{H}$  i de  $^{13}\text{C}$  de RMN apareixen desdoblats. Així, en l'espectre de  $^1\text{H}$  es veien dos singlets que

corresponien a l'èster metílic ( $\delta = 3,67$  i  $3,68$  ppm) i dos doblets corresponents a l'NH de l'urea ( $\delta = 6,20$  i  $6,28$  ppm). També s'observaven els senyals corresponents als protons del cap de pont del sistema diazanorbornè H-1 i H-4 ( $\delta = 4,97$  i  $5,22$  ppm) i els protons olefínics ( $\delta = 6,45$ - $6,50$  ppm) com a senyals complexes degut a la mescla dels regioisòmers.

#### 4.2.2.2. Modificació del motiu bicíclic

A partir de la mescla de **60a** i **60b**, s'havien de realitzar les transformacions corresponents sobre el doble enllaç per tal d'arribar als productes desitjats **61** i **62**. L'experiència del grup del Dr. Micouin en la funcionalització d'hidrazines bicícliques, es va aprofitar per introduir grups funcionals sobre la insaturació que mimetitzessin la cadena lateral dels aminoàcids nadius. A més de ser reaccions amb selectivitat *exo* la utilització de la catàlisi asimètrica ens permetria controlar la regioselectivitat del procés. Així doncs, podríem obtenir un sol dels 4 isòmers possibles.

En primera instància vàrem estudiar la reacció d'hidroboració asimètrica, emprant complexos de Rh (I) portant difosfines quirals. Aquesta reacció havia estat ampliament estudiada amb anterioritat al grup amb hidrazines bicícliques simètriques<sup>171c</sup> essent les millors condicions aquelles en les que es fa servir el  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  com a catalitzador i el (*R,R*)-BDPP com a lligand en el si de DME previament destil·lat. En aquestes condicions s'havien obtingut els alcohols d'estructura general **71** a partir de les hidrazines *meso* **70**, amb bons excessos enantiomèrics i rendiments i no s'observava la formació dels subproductes típics d'aquesta reacció, procedents de la  $\beta$ -anti eliminació del borà intermedi (**72**) i de la hidroboració del producte de fragmentació (**73**).<sup>178</sup>

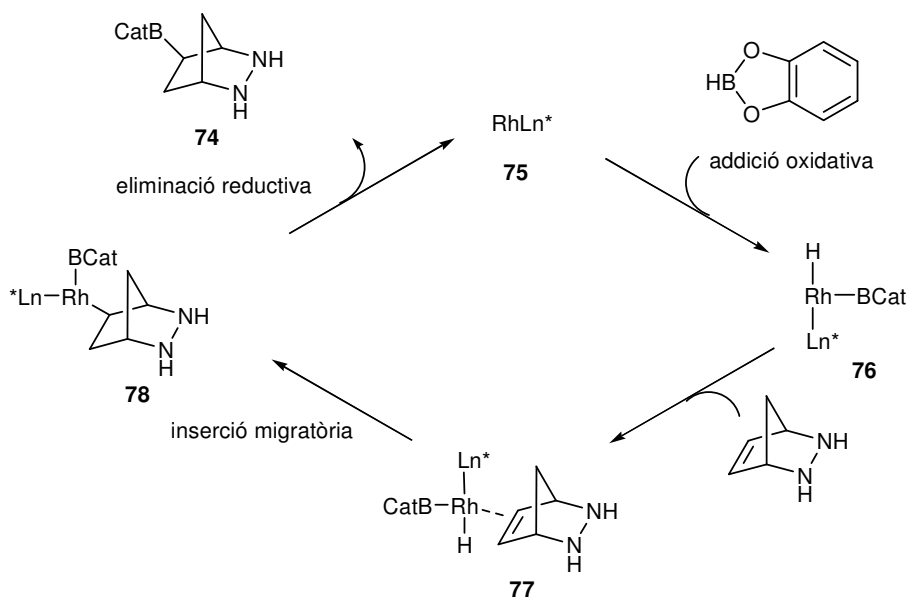


**Esquema 4.7.** Hidroboració d'hidrazines simètriques amb estructura general **70**.

<sup>178</sup> Allred, E. L.; Smith, R. L., *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 3498.

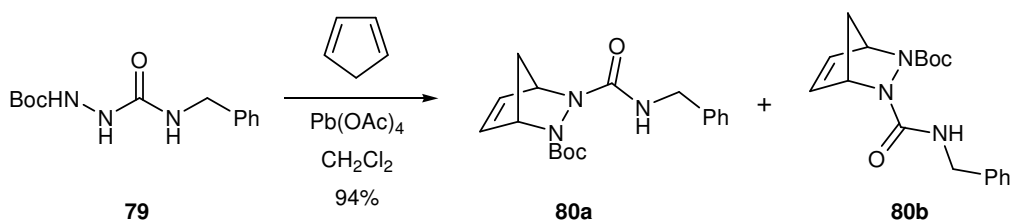


En aquest cas, el catalitzador es prepara *in situ* a partir del  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  i dos equivalents del lligand bidentat (1 equivalent per nucli metàl·lic). El mecanisme de la reacció sembla iniciar-se amb l'addició oxidativa del catecolborà sobre el complex  $\text{Rh-L}^*$  **75** (veure esquema 4.7). L'intermedi **76** que es forma es coordina amb el diazanorbornè per formar **77** i condueix a **78** després d'una inserció migratòria. L'eliminació reductiva de **74** torna a donar **75** i tanca el cicle catalític.



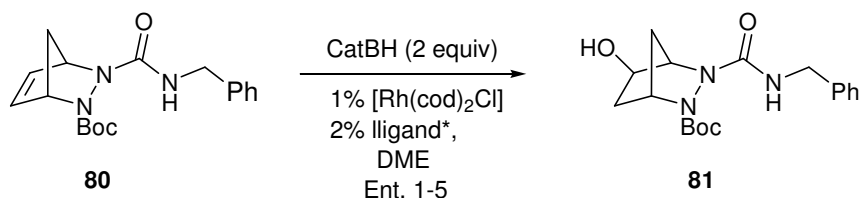
**Figura 4.7.** Mecanisme simplificat d'hydroboració asimètrica amb complexos de Rh.

Abans d'assajar la hydroboració amb el nostre substrat, ens vam decidir a fer la hydroboració amb un substrat més senzill (**80**) que no tenia centres quirals i que havíem preparat prèviament. La síntesi d'aquest s'assolia per reacció del ciclopentadiè amb la hidrazina **79** i s'obtenien novament de forma equimolar els dos regioisòmers **80a** i **80b** que no es pogueren separar per cromatografia en columna. L'ús d'aquest compost simplificat, ens permetria comprovar la compatibilitat d'aquest tipus de substrat amb les condicions de la reacció, ja que pensàvem que la urea podria interferir en la formació del catalitzador.



**Esquema 4.8.** Síntesi del substrat simplificat **80**.

Quan vàrem sotmetre la mescla **80a-b** a les condicions d'hidroboració asimètrica descrites anteriorment, només s'apreciava el producte de partida en el cru de la reacció. Per això es varen assajar diferents condicions d'hidroboració que es resumeixen en la taula següent. Totes les proves es van realitzar en el si de DME prèviament destil·lat i en totes elles s'emprà el mateix catalitzador i lligand.

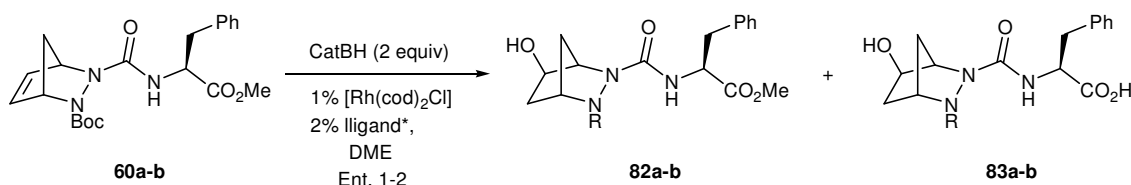


Ent.	Ordre d'addició	Temperatura	Oxidació	Resultat
1	1) <b>80</b> + Rh + L* 2) CatBH	-50 °C, 30 min -50 °C, 1 h	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , NaOH overnight	<b>80</b>
2	1) <b>80</b> + Rh + L* 2) CatBH	-50 °C, 30 min -50 °C a t.a., 16 h	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , NaOH overnight	<b>81</b> (13%) + P. degradació
3	1) Rh + L* 2) CatBH + <b>80</b>	-50 °C, 1h -50 °C a t.a., 16 h	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , NaOH overnight	<b>81</b> (17%) + P. degradació
4	1) <b>80</b> + Rh + L* 2) CatBH	0 °C, 1h 0 °C, 4h	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , NaOH overnight	<b>81</b> (23%) + <b>80</b>
5	1) <b>80</b> + Rh + L* 2) CatBH	0 °C, 1h 0 °C, 7h	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , NaOH overnight	<b>81</b> (41%)

**Taula III.** Hidroboració asimètrica sobre el substrat simplificat **80**.

La reacció no avançava quan es va assajar a -50 °C, però quan es feia a temperatura ambient s'obtenien rendiments baixos i productes de descomposició. Només s'obtenia el producte desitjat quan la reacció es feia a 0 °C. Una possible explicació podria ser el fet que el catalitzador es fes malbé a temperatura ambient però a -50 °C formés un complex amb el substrat que fes que aquest no fos reactiu. Es van fer espectres de RMN de <sup>1</sup>H a temperatura de 50 °C en DMSO dels crus de reacció en aquells casos en els que s'obsevava el compost **81**, i en tots els casos s'observaren els dos regioisomers. En el cas de l'entrada 3, el producte es va purificar abans d'adquirir l'espectre a 50 °C i en aquest s'observava un sol regioisòmer. Es pensà, però, que l'altre regioisòmer també s'havia format però o bé s'havia degradat o bé s'havia aconseguit separar. Es va descartar que només s'hagués transformat un únic regioisòmer ja que la conversió que teniem era superior al 50%.

Un cop havíem trobat unes condicions d'hidroboració adients per als nostres substrats, vàrem assajar aquesta reacció sobre el substrat **60** però en aquest cas no vàrem obtenir el producte final **82**, sinó que el que s'observava era el producte de saponificació de l'èster metílic **83**, probablement degut a les condicions bàsiques utilitzades en l'oxidació del borà intermedi. Per això es va intentar escurçar el procés d'oxidació però en cap cas es va obtenir l'alcohol desitjat **82**.



nt.	Condicions	Oxidació	Resultat
1	1) <b>60</b> + Rh + L*, 0 °C, 1h	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , NaOH	<b>83a-b</b>
	2) CatBH, 0 °C, 12 h	overnight	(11%)
2	1) <b>60</b> + Rh + L*, -20 °C, 1h	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , NaOH	<b>83a-b</b>
	2) CatBH, 0 °C, 12 h	1h 30 min	(60%)

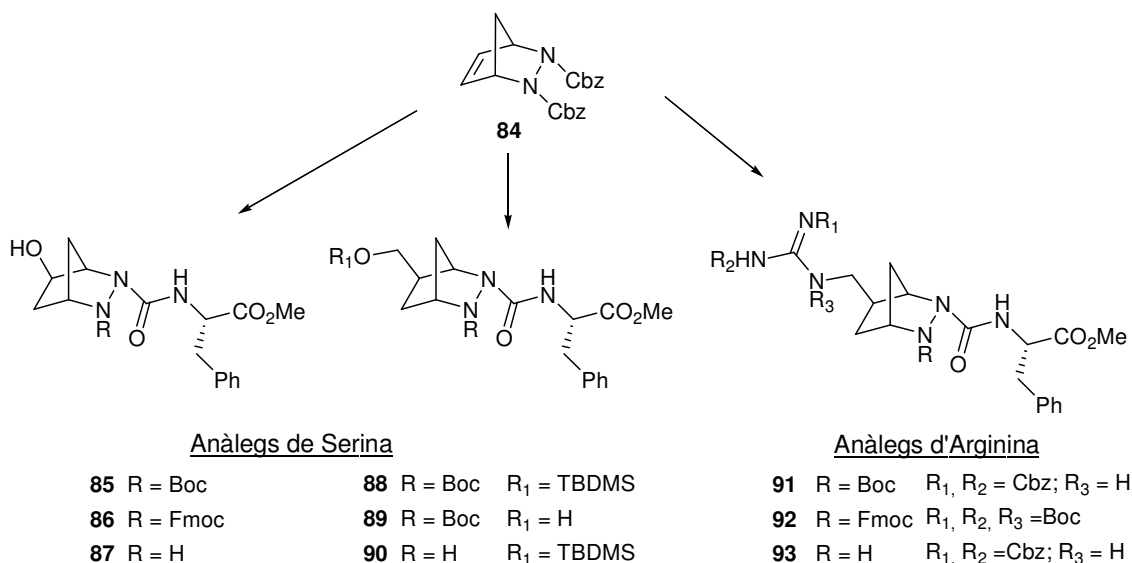
**Taula IV.** Reaccions d'hidroboració del substrat **60**.

El fet de no poder assolir el compost **82**, ens va empènyer a canviar l'estratègia de síntesi dels derivats azapeptídics restringits partint d'hidrazines bicíclics simètriques.

### 4.3. Síntesi dels diazanorbornans a partir d'hidrazines bicíclics *meso*

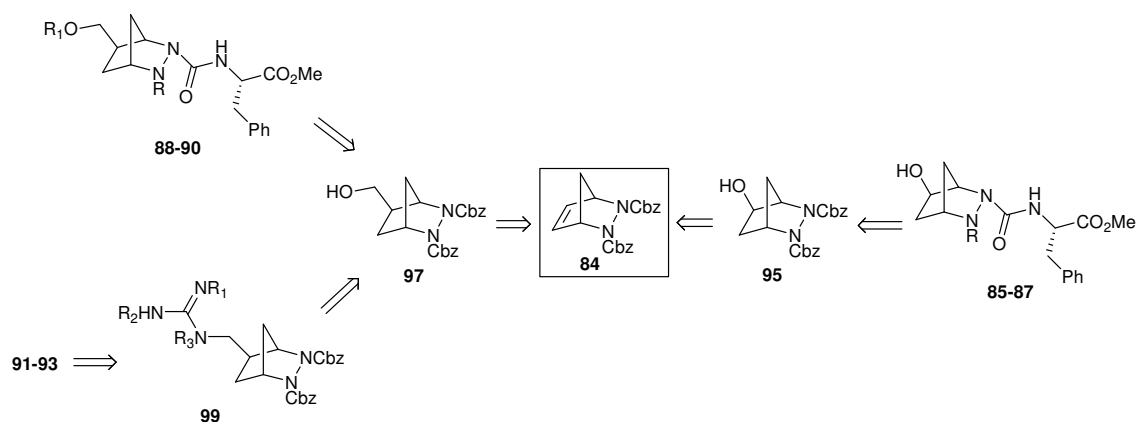
En aquest cas es partia de bicicles simètrics, és a dir, bicicles que tenen els dos àtoms de nitrogen protegits de la mateixa manera. Es conegut que la hidroboració enantioselectiva per a desimetritzar aquests bicicles *meso* dona bons resultats.<sup>134b</sup>

A més, al canviar l'estratègia es poden modificar els grups protectors dels àtoms de nitrogen, la qual cosa es útil en el cas que aquests productes s'utilitzin en síntesi peptídica en fase sòlida. Així doncs, els compostos que volem sintetitzar són els que es mostren en la següent figura.



**Esquema 4.9.** Estructures dels compostos a sintetitzar.

Ens vàrem proposar emprar el diazanorbornè **84** per a obtenir els compostos **85** a **93**. En aquest cas, un cop assolit el diazanorbornè *meso* **84**, es faria, en primer lloc, l'addició sobre el doble enllaç i posteriorment, es funcionalitzarien els àtoms de nitrogen amb els substituents adients.



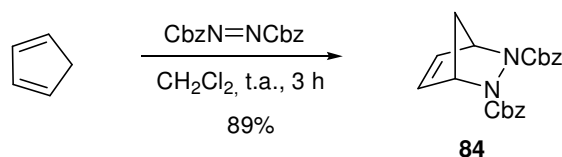
**Esquema 4.10.** Esquema retrosintètic per la síntesi dels azapeptids **85-93**.

#### 4.3.1. Síntesi dels bicicles *meso*

La primera etapa per dur a terme la síntesi dels compostos desitjats era la formació del bicicle *meso*. Com ja hem comentat anteriorment aquestes hidrazines bicíclics *meso* han estat extensament estudiades i estan descrites les síntesis amb diferents tipus de grups protectors dels N.<sup>179</sup> Nosaltres vàrem escollir el grup Cbz ja que aquesta

<sup>179</sup> Stout, D. M., Takaya, T., Meyers, I., *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 563-567.

protecció ens permetria arribar a un producte amb els grups protectors ortogonals per la síntesi dels pèptids en fase sòlida.



**Esquema 4.11.** Síntesi de la hidrazina meso **84**.

Per tant, seguint els procediments descrits pel grup del Dr. Micouin, vàrem sintetitzar la hidrazina cíclica *meso* **84** a partir de l'azodicarboxilat de dibenzil comercial i del ciclopentadiè emprant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  com a dissolvent. Després de precipitar el producte en ciclohexà es va obtenir **84** amb un 89% de rendiment en forma de sòlid blanc, i es va identificar per comparació de les seves dades analítiques amb les ja descrites.

#### 4.3.2. Síntesi dels precursors per addició enantioselectiva sobre la insaturació

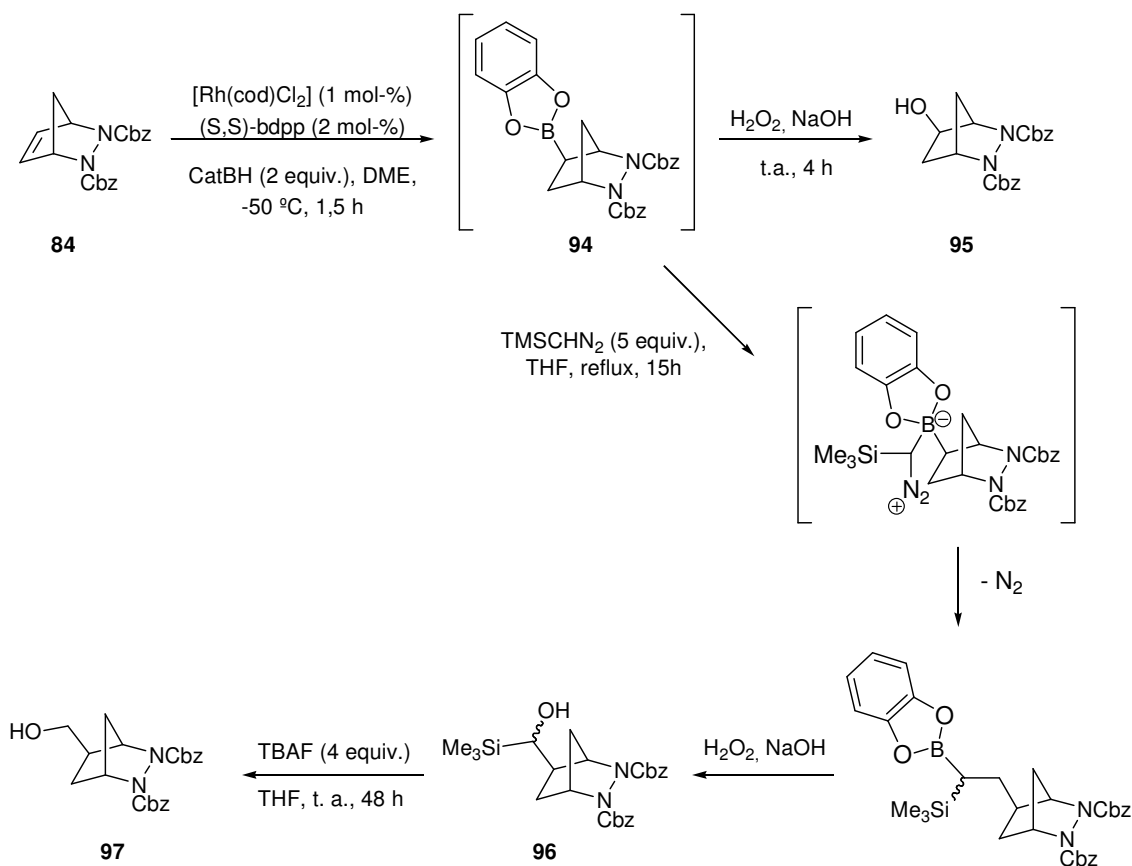
A partir de **84** per una reacció d'hidroboració asimètrica, seguint les mateixes condicions emprades anteriorment, i que ja havien estat utilitzades al laboratori del Dr. Micouin amb el mateix substrat,<sup>180</sup> es va arribar a l'alcohol intermedi **95**, el qual s'aïllà amb un rendiment del 76% quan la reacció es feia a una escala de 3 g del producte de partida **84**. Els senyals a l'espectre RMN de  $^1\text{H}$  corresponents als protons insaturats desapareixien donant pas a nous senyals a  $\delta = 1,46$  ppm, (dt) i a  $\delta = 1,98\text{-}2,04$  ppm (m), que corresponien als protons H-6, i també a un senyal desapantallat a  $\delta = 4,28$  ppm corresponent al protó H-5.

El mateix substrat es va sotmetre també a una hidroboració enantioselectiva-homologació. En aquest cas en comptes d'oxidar el borà intermedi **94**, aquest es va atrapar amb trimetilsilildiazometà donant lloc al producte d'homologació que posteriorment se sotmeté a una escissió oxidativa per donar l'hidroxisilil<sup>134, 181</sup> derivat **96** amb un rendiment del 68% a una escala de 5 g de producte de partida. La escissió del grup trimetilsilil s'aconseguí amb TBAF en el si de THF rendint l'alcohol primari **97** amb un rendiment del 85% (Esquema 4.4). La desprotecció de l'alcohol es confirmà

<sup>180</sup> Perez Luna, A.; Ceschi, M.-A.; Bonin, M.; Micouin, L.; Husson, H.-P., *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 3522-3524.

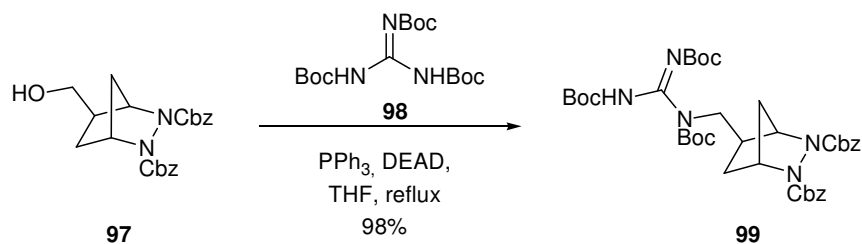
<sup>181</sup> a) Brown, H. C.; Singh, S. M., *Organometallics*, **1986**, 5, 998-1001. b) Goddard, J.-P.; Le Gall, T.; Mioskowski, C., *Org. Lett.*, **2000**, 2, 1455-1456.

per la desaparició dels senyals corresponents al TMS,  $\delta = 0,02$  ppm i per la presència del triplet desapantallat ( $\delta = 3,28$  ppm) corresponent al  $\text{CH}_2$  veí a l'alcohol.



**Esquema 4.12.** Addicions enantioselectives sobre el doble enllaç.

A partir de **97**, per reacció de Mitsunobu seguint un procediment descrit per Goodman<sup>182</sup> es va obtenir el compost **99**. En aquesta reacció la guanidina triprotegida **98** actua com a nucleòfil que protona el DEAD en el curs de la reacció.

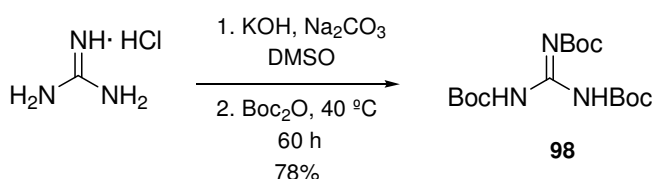


**Esquema 4.13.** Reacció de Mitsunobu per formar **99**.

<sup>182</sup> Feichtinger, K.; Sing, H. L.; Baker, T. J.; Matthews, K.; Goodman, M., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 8432-8439.

El compost **99** presentava el senyal característic del <sup>t</sup>Bu del grup protector de la guanidina a  $\delta = 1,42-1,53$  ppm. També s'observà un desplaçament cap a camps més baixos del grup CH<sub>2</sub> veí del grup guanidino ( $\delta = 3,62-3,75$  ppm) mentre que en el compost **96** aquests protons apareixien a  $\delta = 3,28$  ppm ja que es trobaven en posició veïna a l'alcohol.

La protecció de la guanidina amb Boc fou lenta (60 h) i es donà per reacció de l'hidroclorur de la guanidina amb el Boc<sub>2</sub>O en una mescla de KOH i K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a 40 °C emprant DMSO com a dissolvent. El producte es recuperà per precipitació en H<sub>2</sub>O i posterior recristal·lització en acetonitril, obtenint-se **98** amb un 78 %.



**Esquema 4.14.** Síntesi de la guanidina triprotegida **98**.

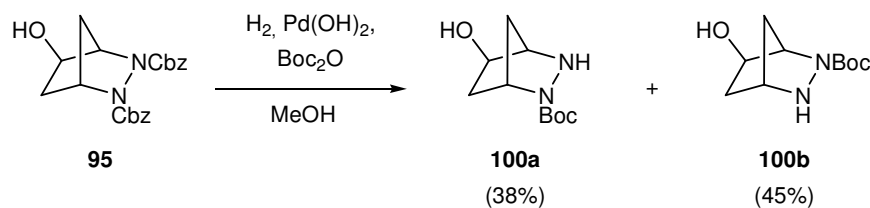
### 4.3.3. Síntesi dels anàlegs de Ser

#### 4.3.3.1. Anàlegs de Ser amb grup hidroxil a la posició C-5 (85-87)

Un cop s'havien sintetitzat els compostos bicíclics funcionalitzats en la posició 5 de l'anell, calia fer l'acoblament amb l'isocianat de l'aminoàcid corresponent i les modificacions necessàries per adaptar els grups protectors a la síntesi en fase sòlida. Com ja hem comentat en apartats anteriors l'isocianat que es va escollir per acoblar l'aminoàcid següent, va ser el de Phe. Per tant, si es parteix del compost **95** s'obtidran els azadipèptids {azaSer}-Phe **85**, **86** i **87**.

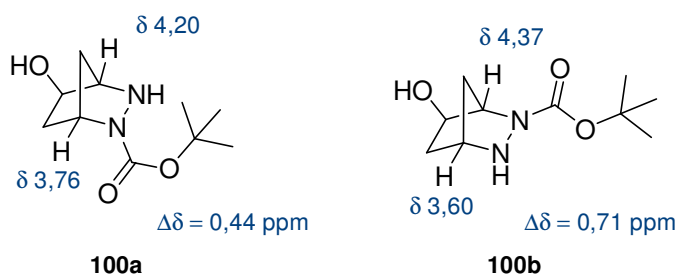
#### Derivats Boc/Bn

Per tal de sintetitzar el compost **85**, es realitzà, en primer lloc, la hidrogenació de **95** en presència d'1 equivalent de Boc<sub>2</sub>O al medi de reacció. D'aquesta manera es va obtenir una mescla dels regioisòmers monoprotegits **100a** i **100b** que es van separar per cromatografia en columna i aïllar amb uns rendiments de 38% i 45% respectivament. L'espectre de <sup>1</sup>H-RMN dels dos compostos s'observava una pèrdua dels senyals aromàtics així com dels corresponents als protons benzílics. A més apareixia un senyal a  $\delta = 1,4-1,5$  ppm corresponent al *tert*-butil.



**Esquema 4.15.** Hidrogenació de **95** i protecció simultània amb Boc.

Aquests compostos es van poder identificar inequívocament pels desplaçaments químics dels protons cap de pont H-1 i H-4. Així en el compost majoritari **100b**, el protó H-4, influenciat pels 2 àtoms d'oxigen dels grups veïns, està molt més desapantallat que l'altre protó cap de pont H-1 ( $\Delta\delta = -0.71$  ppm). A l'isòmer minoritari **100a** el protó H-4 està més apantallat que en **100b**, doncs només està influenciat per l'hidroxil en posició C-5, mentre que el protó H-1 de **100a** es troba ara afectat pel carbonil del carbamat.



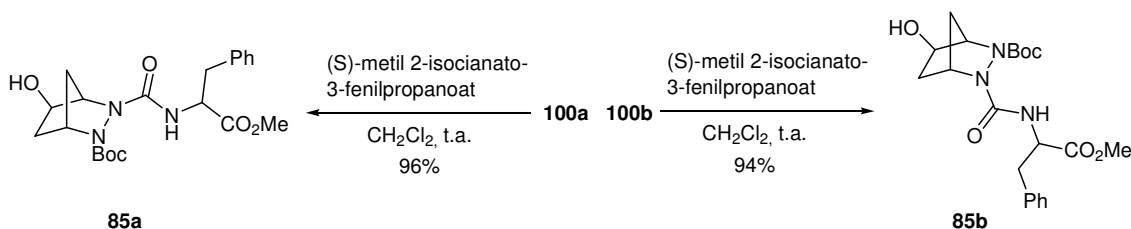
**Figura 4.8.** Determinació dels productes **100a** i **100b** pel desplaçament químic dels H-1 i H-4.

La síntesi es va continuar amb els dos compostos en paral·lel. Partint de la hidrazida **100a** en el si de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i fent-la reaccionar de forma equimolar amb isocianat de Phe, l'(*S*)-2-isocianato-3-fenilpropanoat de metil, s'obtenia l'azadipèptid **85a** amb un rendiment del 96%. De forma anàloga vàrem obtenir el regioisòmer **85b** a partir del compost **100b** amb un 94% de rendiment. En els espectres de  $^1\text{H}$  dels compostos **85a** i **85b** s'aprècien els senyals del fragment introduït. Així, en el cas del compost **85a** s'observà un multiplet a  $\delta = 3,09$  ppm que corresponia als protons benzílics i un singlet a  $\delta = 3,68$  ppm corresponent a l'èster metílic. En el cas de **85b** els protons benzílics apareixien com a doblet a  $\delta = 3,01$  ppm i el senyal del metil apareixia com a singlet a  $\delta = 3,61$  ppm. En els dos casos s'observà també el  $\text{H}\alpha$  ( $\delta = 4,75$  ppm en **85a** i  $\delta = 4,64$  ppm en **85b**) i l'NH de la urea com a doblet ( $\delta = 6,22$  ppm en **85a** i  $\delta = 5,97$  ppm en **85b**).

D'aquesta manera havíem obtingut dos azadipèptids per a la síntesi dels  $\psi$ -MT2. Però els grups protectors que presenten aquests compostos **85a** i **85b** ens obligaven a fer



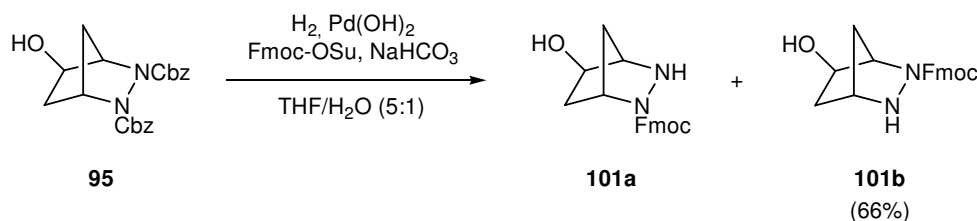
una síntesi peptídica d'acord amb l'estratègia Boc/Bn amb els riscos que això podia comportar en quant a la estabilitat del bicicle en presència de TFA. Per això ens vàrem decidir a abordar la síntesi dels compostos **86a** i **86b** per tal de poder aplicar l'estratègia Fmoc/*t*Bu, la mateixa que havíem emprat en la síntesi de l'**MT2**.



**Esquema 4.16.** Síntesi de **85a** i **85b** per acoblament amb l'isocianat de la Phe-OMe

#### Derivats Fmoc/*t*Bu

Així, vàrem partir del producte diprotegit amb Cbz **95** i vàrem procedir de manera semblant a l'obtenció de **100a** i **100b** però afegint al medi la (9-fluorenilmetoxicarbonil)succinimida (Fmoc-OSu), de manera que es van poder obtenir els compostos monoprotegits **101a** i **101b**. Aquesta reacció es va dur a terme en una barreja de THF:H<sub>2</sub>O en proporció 5:1 en presència de NaHCO<sub>3</sub>.

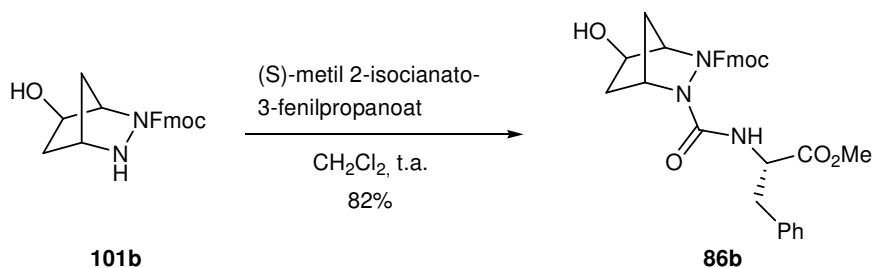


**Esquema 4.17.** Formació dels productes monoprotegits amb Fmoc **101a** i **101b**.

En aquest cas es va obtenir majoritàriament el producte **101b** amb un 66% de rendiment, mentre que el producte **101a** no es va poder aïllar i s'obtenia com una barreja amb altres subproductes que no es van poder identificar, tractant-se probablement del producte diprotegit amb Fmoc o amb Fmoc i Cbz. El producte **101b** s'identificà per la presència en l'espectre de <sup>1</sup>H d'un triplet a  $\delta = 4,24$  ppm corresponent al H-9 de l'anell de l'Fmoc i del senyal a  $\delta = 4,38-4,47$  ppm corresponent al CH<sub>2</sub> d'aquest mateix grup.

A partir de **101b** i seguint el procediment que s'havia emprat per la síntesi de **85b**, es va obtenir **86b** amb un 82% de rendiment. De la mateixa manera es va sintetitzar també el compost **86c** per acoblament amb l'isocianat de la D-Phe. Aquest s'obtingué

amb un 93% de rendiment. Aquests dos compostos es varen identificar per la presència del senyal corresponent a la urea a  $\delta = 5,98$  ppm (**86b**) i 6,05 ppm (**86c**) i el singlet corresponent al metil de l'èster a  $\delta = 3,66$  ppm (**86b**) i 3,58 ppm (**86c**).



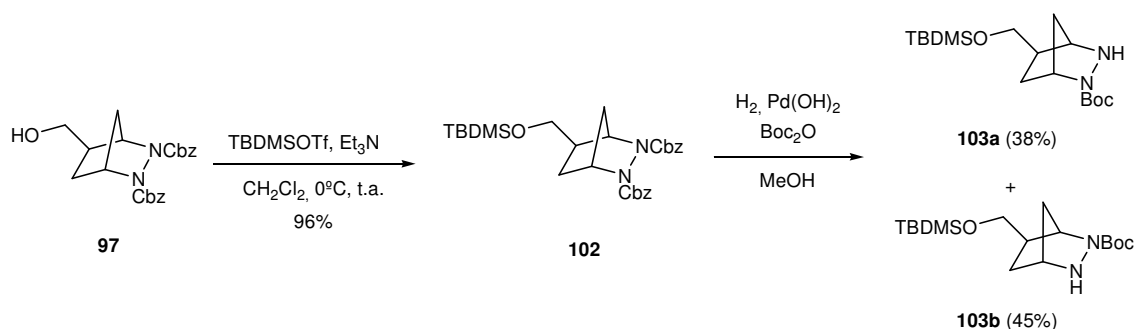
**Esquema 4.18.** Acilació sobre el N bicíclic amb l'isocianat de la Phe-OMe per l'btenció de **86b**.

Així s'havien obtingut els diastereòmers **86b** i **86c** els quals es podrien emprar en la síntesi en fase sòlida dels pseudopèptids derivats d'**MT2**, permetent l'ús de l'estratègia Fmoc/tBu.

#### 4.3.3.2. Anàlegs de Ser amb grup hidroximetil a C-5 (88-90)

D'altra banda, aprofitant que calia sintetitzar el compost **97** com a intermedi per a la síntesi dels anàlegs d'Arg **91-93**, vàrem proposar-nos d'utilitzar aquest alcohol **97** com a punt de partida per fer altres anàlegs de Ser. Per això, es protegí l'alcohol amb TBDMS i es funcionalitzaren adequadament els àtoms de nitrogen de l'anell. La protecció amb TBDMSO es va dur a terme emprant el triflat de *tert*-butil dimetilsilil i  $\text{Et}_3\text{N}$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , donant com a producte el compost **102** amb rendiments excel·lents (96%). El compost **102** s'identificà per la presència en l'espectre de RMN de  $^1\text{H}$ , dels senyals corresponents als grups metilsilil ( $\delta = 0.02$  ppm) i *tert*-butilsilil ( $\delta = 0.85$  ppm). També en l'espectre de  $^{13}\text{C}$  observàvem els senyals corresponents a aquests grups a  $\delta = -5.1$  ppm ( $\text{CH}_3\text{-Si}$ ) i  $\delta = 18,4$  i 26,1 ppm (*t*Bu-Si).

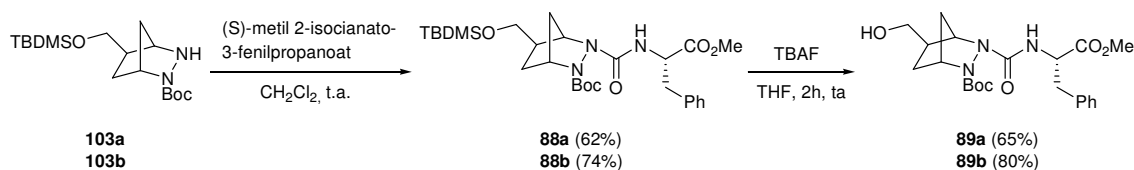
A continuació, ens plantejàrem la funcionalització dels àtoms de nitrogen. Vàrem pensar en seguir la mateixa estratègia que havíem seguit en la síntesi dels compostos **85a-b**, desbenzilant el compost **102** i protegint simultàniament amb Boc. D'aquesta manera es va obtenir una mescla de regioisòmers **103a** i **103b** que es varen separar per cromatografia en columna i es varen aïllar amb bons rendiments (38% i 45% respectivament).



**Esquema 4.19.** Síntesi dels intermedis **103a** i **103b** a partir de l'alcohol **97**.

Un cop havíem assolit els bicicles monoprotegits **103a** i **103b**, es van acoblar amb l'isocianat comercial emprat en la síntesi de **86b**. Així a partir dels compostos **103a** i **103b** es van obtenir els compostos **88a** (62%) i **88b** (74%). Els compostos es van identificar per RMN de <sup>1</sup>H, ja que apareixien nous senyals corresponents al grup introduït, com els dos dobles dobles corresponents als protons benzílics a  $\delta = 3,02$  ppm i  $\delta = 3,10$  ppm o el singlet corresponent a l'èster metílic a  $\delta = 3,67$  ppm en el cas del compost **88a**. Els mateixos senyals també s'observaven en el compost **88b**. En aquest cas el grup benzílic apareixia com a doblet a  $\delta = 3,06$  ppm i l'èster metílic com a singlet a  $\delta = 3,64$  ppm.

La desprotecció de l'alcohol, es va assolir amb TBAF i rendí els compostos **89a** i **89b** amb un 80% i 65% de rendiment respectivament. Aquests compostos es van identificar per la desaparició dels senyals corresponents al grup protector.



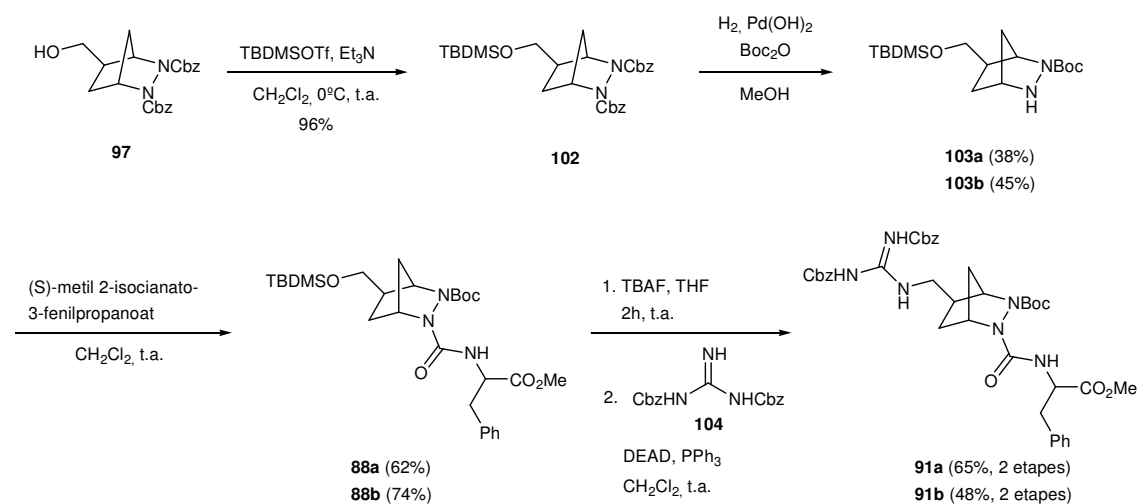
**Esquema 4.20.** Síntesi dels anàlegs de Ser **89a** i **89b**.

D'aquesta manera havíem assolit la síntesi dels anàlegs de Ser **89a** i **89b** que presentaven un alcohol primari en la seva cadena lateral. A més, aquests compostos són intermedis de la síntesi dels derivats d'Arg, tal i com es descriu en l'apartat següent.

## 4.3.4 Síntesi dels derivats d'Arg

*Derivats Boc/Bn*

Per la síntesi dels 2,3-diazanorbornans mimètics d'Arg es partí de l'alcohol **97**. Com ja s'ha comentat en l'apartat anterior, la protecció d'aquest amb TBDMS i la posterior desbenzilació i protecció simultània amb Boc, donaven lloc als compostos **103a** i **103b** que per acilació de l'àtom de N amb l'isocianant corresponent es van transformar en **88a** i **88b**. A partir d'aquests, per desprotecció de l'alcohol amb TBAF i posterior reacció de Mitsunobu del compostos **89a** i **89b** amb la guanidina diprottegida amb Cbz **104** s'obtidrien els compostos **91a** i **91b** amb rendiments del 65% i 75% respectivament per les dues etapes.

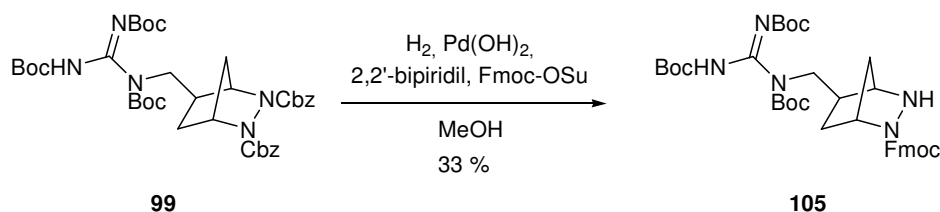


**Esquema 4.21.** Síntesi dels compostos **91a** i **91b** a partir de l'alcohol **97**.

Però, de la mateixa manera que en el cas dels derivats de Ser, ens interessava sintetitzar el derivat protegit amb Fmoc per tal de seguir una estratègia Fmoc/tBu en la síntesi en fase sòlida dels pseudopèptids. Es per això que ens vàrem plantejar la síntesi del compost **92**.

*Derivats Fmoc/tBu*

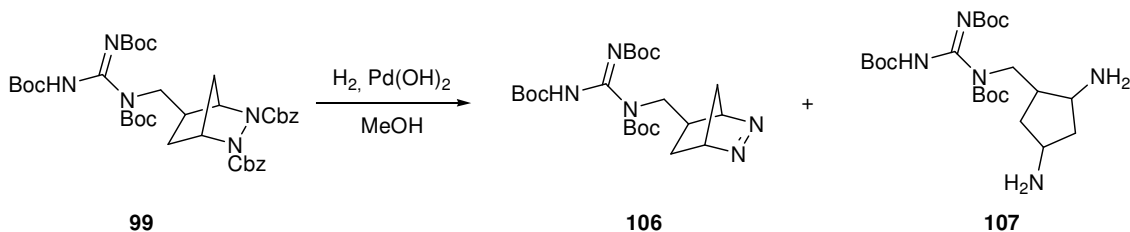
Per la síntesi de **92** es seguí una via semblant a la emprada anteriorment en la qual es partia del compost **99**, que tenia la guanidina triprotegida amb Boc. A partir d'aquest compost **99** es va procedir a la hidrogenació i protecció simultània amb Fmoc emprant el Pd(OH)<sub>2</sub> com a catalitzador, la (9-fluorenilmetoxicarbonil)succinimida (Fmoc-Osu) i el 2,2'-bipiridil.



**Esquema 4.22.** Hidrogenació i protecció simultània amb Fmoc del compost **99**.

Es troba descrit a la literatura, que la hidrogenació catalítica emprant catalitzadors de Pd es una de les metodologies emprades pel trencament de l'enllaç entre els àtoms de nitrogen provocant l'obertura de l'anell.<sup>135</sup> A més, es conegut que les hidrazines bicíclics desprotegides, en contacte amb l'oxigen present a l'ambient, s'oxiden espontàniament als corresponents diazens.<sup>183</sup> Es per aquests motius que es requereix la presència del 2,2'-bipiridil com a enverinador del catalitzador de pal·ladi. D'aquesta manera la desprotecció es més lenta i a mida que un dels àtoms de nitrogen queda alliberat, aquest reacciona amb el grup acilant que hi ha al medi. La presència d'aquest enverinador és particularment important en el cas en que volem introduir l'Fmoc com a grup protector, ja que aquesta protecció és més lenta que la que té lloc amb el Boc.

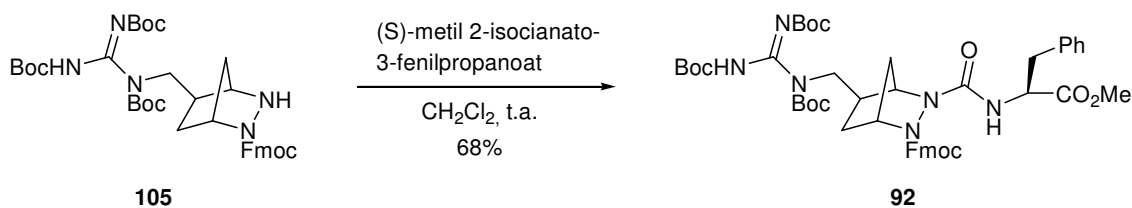
De fet, quan es va dur a terme la reacció d'hidrogenació en absència del 2,2'-bipiridil i de l'agent acilant, es va detectar per espectrometria de masses al cru de reacció la presència del compost oxidat **106** i de la diamina **107** producte de l'obertura de l'anell.



**Esquema 4.23.** Subproductes derivats de la hidrogenació del compost **99**.

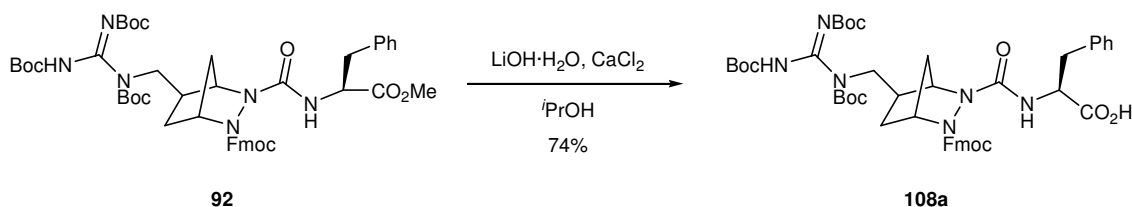
A partir del compostos **105a** es va sintetitzar el compost **92** de forma anàloga a la síntesi dels compostos **88a** i **88b**, per acoblament amb isocianat de Phe. El compost **92** s'identificà per la presència en l'espectre de RMN de <sup>1</sup>H dels senyals corresponents a l'urea a  $\delta = 6,20$  ppm com a banda ampla, als senyals dels protons benzílics a  $\delta = 2,93$ - $3,10$  ppm i a l'aparició de senyals a la regió aromàtica de l'espectre.

<sup>183</sup> a) Allred, E.; Hinshaw, J.; Johnson, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 3382-3383. b) Dervan, P., Uyehara, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 1262-1264.



**Esquema 4.24.** Síntesi del compost **92** per acoblament amb isocianat de Phe.

Un cop sintetitzat el compost **92** calia alliberar l'àcid carboxílic de manera que aquest es pogués acoblar amb el grup amino lliure de la cadena peptídica en creixement ancorada a la resina. Per fer-ho vàrem emprar el mètode descrit en el capítol 3 en la síntesi de l'oxazolopiperidona **15**,<sup>133</sup> en el que s'emprava LiOH i CaCl<sub>2</sub> per tal d'assolir la saponificació de l'èster. Es conegut que el grup Fmoc es làbil en condicions bàsiques,<sup>184</sup> però l'ús d'aquestes condicions ens permetia alliberar l'àcid carboxílic sense desprotegir l'amina.



**Esquema 4.25.** Saponificació de l'èster metílic **92** per obtenir **108**.

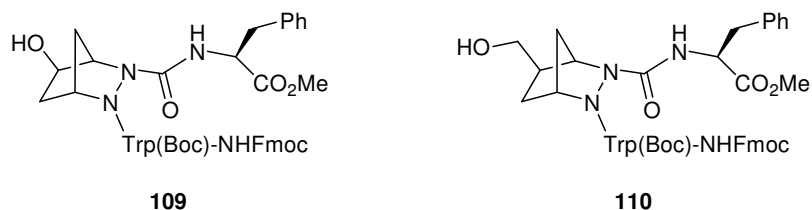
#### 4.4. Síntesi dels tripèptids

Abans d'iniciar la síntesi peptídica en fase sòlida, degut a que en aquesta es requereixen grans excessos de reactius i al valor afegit que tenen els nostres azadipèptids, ens vàrem proposar comprovar l'aptitud d'aquests a l'hora d'acoblar-se amb un altre aminoàcid. Per això ens vàrem plantejar la síntesi dels tripèptids Trp-azaSer-Phe i Trp-azaArg-Phe emprant els azadipèptids anteriorment sintetitzats, **85a** i **89a** com a substituïts del dipèptid Ser-Phe i el compost **91a** com a substituït d'Arg-Phe.

##### 4.4.1. Síntesi dels tripèptids Trp-azaSer-Phe **109** i **110**

Partint dels dos tipus d'anàlegs de la Ser que havíem sintetitzat, els compostos **85a** i **85b** que presentaven un grup hidroxil en C-5, i els compostos **89a** i **89b** que tenien com a substituïent un grup hidroximetil, es podrien sintetitzar dos tipus de tripèptids diferents, els compostos **109** i **110**.

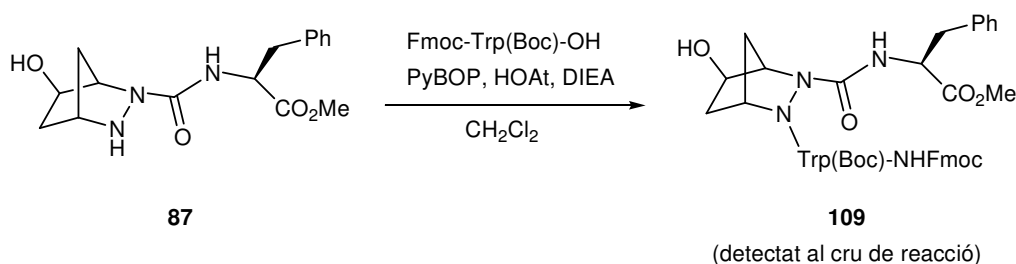
<sup>184</sup> Greene, T. W.; Wuts, P. G. M., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd. Ed. 1999, John Wiley & Sons, Inc., 507.



**Figura 4.9.** Tripéptids **109** i **110** derivats dels compostos **85** i **89** respectivament.

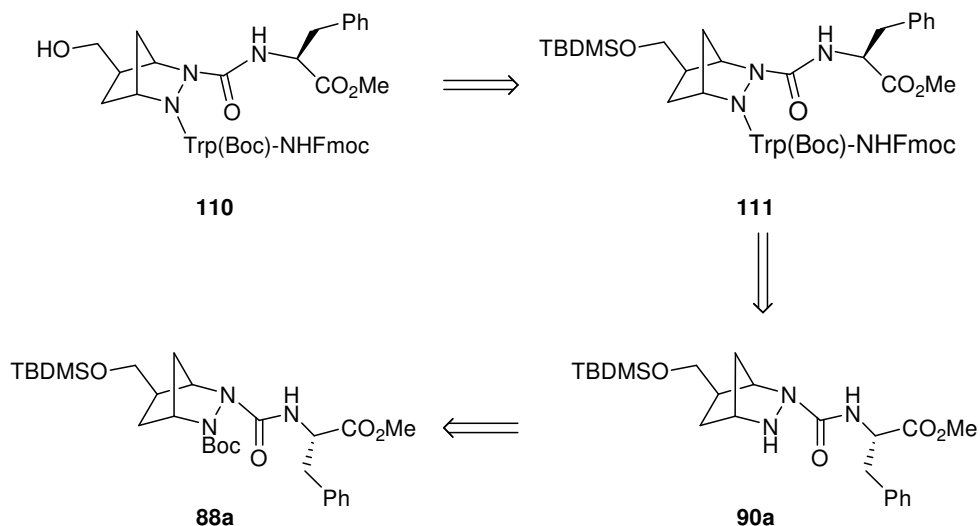
Per a la síntesi del tripéptid **109** es partí del compost **85a**, el qual es va sotmetre a reacció amb un 20% de TFA en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  per tal de desprotegir l'àtom de nitrogen. D'aquesta manera s'assolí el compost **87a** amb un rendiment del 74%. La desaparició dels senyals de *t*Bu en l'espectre de RMN de  $^1\text{H}$  del compost **87a** ens va permetre identificar-lo.

L'acoblament del Fmoc-Trp(Boc)-OH sobre el compost **87a** es dugué a terme amb PyBOP i HOAt en medi bàsic. L'obtenció del tripéptid **109** es confirmà per espectrometria de masses però s'obtenia una mescla complexa de productes que no s'aconseguien separar per cromatografia en columna. Probablement, l'alcohol de la posició C-5 interefereixi en l'acoblament.



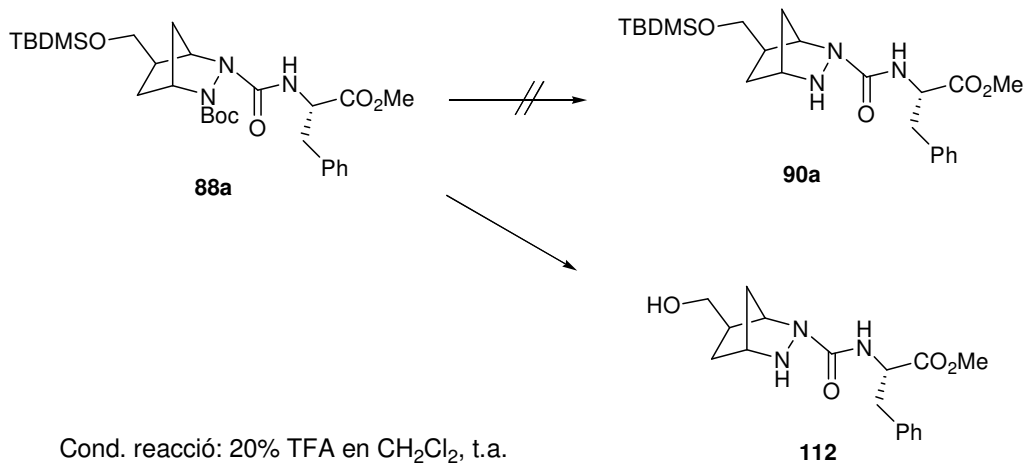
**Esquema 4.26.** Síntesi del tripéptid **109**.

Pel que fa a la síntesi del tripéptid **110**, aquesta era més complexa. El nostre plantejament es basava en la desprotecció de l'àtom de nitrogen del compost **88a-b** i l'acoblament amb el Trp sobre l'amina resultant **90a** per tal d'obtenir el tripéptid protegit **111**. Finalment, es desprotegiria l'alcohol per donar lloc al tripéptid Trp-azaSer-Phe **110** desitjat.



**Esquema 4.27.** Esquema retrosintètic previst pel tripèptid **110**.

Però quan el compost **88a** es va fer reaccionar amb el TFA, aquest donava lloc a l'alcohol desprotegit **112**, el qual ens pot interferir en la síntesi del tripèptid. El compost **112** no es va aïllar del cru de reacció però s'identificà per la manca de senyals del grup TBDMS que en el producte **88a** apareixien a  $\delta = 0.01$  ppm (CH<sub>3</sub>-Si) i a  $\delta = 0.86$  ppm (*t*Bu-Si). L'espectre de masses del cru ens va confirmar l'obtenció d'aquest producte.

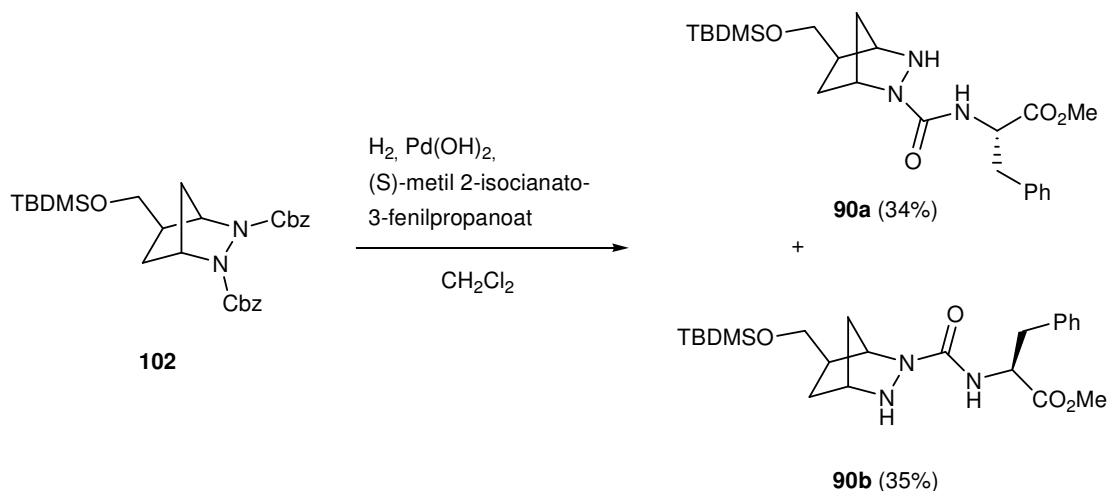


**Esquema 4.28.** Obtenció del compost **112** al desprotegir amb TFA.

Degut a aquest problema, es va modificar l'estratègia sintètica del dipèptid. Així, partint de la hidrazina bicíclica **102**, es va procedir a desprotegir els àtoms de nitrogen de l'anell i es va acilar simultaneament un d'ells amb l'isocianat de Phe emprat amb anterioritat per obtenir els dos regioisòmers **90a** i **90b**, que es van separar per cromatografia en columna i es van aïllar amb rendiments del 34% i 35% respectivament. Aquests compostos es van identificar per la presència dels senyals de l'NH de la urea ( $\delta = 6,64$  ppm en **90a** i  $\delta = 6,52$  ppm en **90b**) i del singlet corresponent

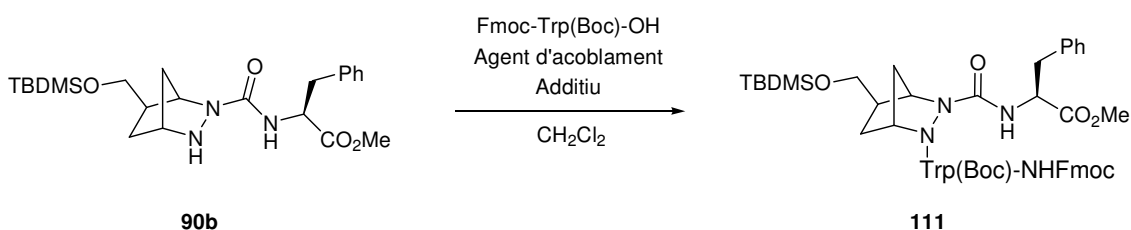


a l'èster metílic ( $\delta = 3,67$  ppm i  $\delta = 3,66$  ppm) a l'espectre de  $^1\text{H}$  de RMN. L'espectrometria de masses ens van confirmar la formació d'aquests compostos.



**Esquema 4.29.** Síntesi dels intermedis **90a** i **90b** a partir del bicicle diprotegit **102**.

La reacció d'acoblament del compost **90b** amb el Trp s'estudià amb diferents agents d'acoblament, però únicament s'aconseguí l'acoblament quan s'emprà PyBOP i HOAt. Així, el compost **90b** es va fer reaccionar amb el Fmoc-Trp(Boc)-OH, emprant aquests agents d'acoblament i la DIEA com a base, per a obtenir amb bons rendiments el tripèptid Trp-azaSer-Phe **111** (88%), en que l'alcohol estava protegit en forma d'èter de silil.



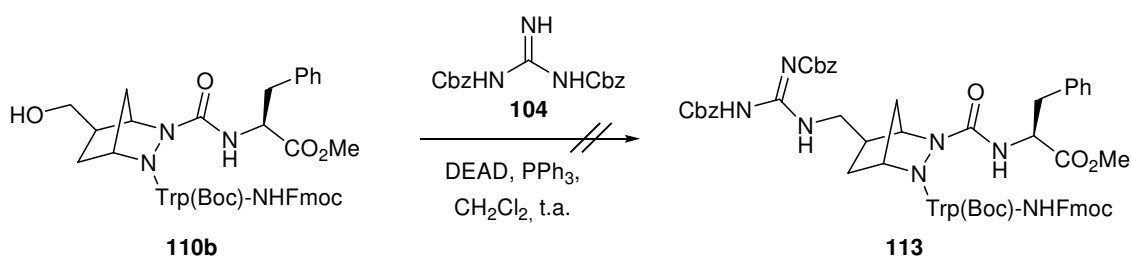
Ent	Agents d'acoblament (eq)	Condicions	Prod.
1	EDC·HCl : HOBt : Fmoc-Trp-OH (2:2:2)	1) Preactivació del Trp a 0 °C, 45 min 2) <b>90b</b> , DIEA, t.a, 24 h	-
2	DIPCDI : HOBt : Fmoc-Trp-OH (2:2:2)	1) Preactivació del Trp a 0 °C, 45 min 2) <b>90b</b> , DIEA, t.a, 24 h	<b>90b</b>
3	PyBOP : HOAt : DIEA : Fmoc-Trp-OH (3:3:6:4)	1) Preactiv. Trp a 0 °C, 10 min 2) <b>90b</b> , t.a, 15 h	<b>111</b> (88%)

**Taula V.** Condicions emprades en l'acoblament de Trp sobre el compost **90b**.

En darrer lloc calia desprotegir l'alcohol del compost **111** per a obtenir el tripèptid lliure **110**. La desprotecció es va dur a terme en condicions àcides<sup>185</sup> ja que el mètode clàssic d'escissió d'èters de silil que fa servir el TBAF com a proveïdor d'anions fluorur era incompatible amb la presència del grup Fmoc.<sup>184</sup> Així, quan es van fer reaccionar el compost **111** amb una mescla d'AcOH/H<sub>2</sub>O/THF en proporcions 3:1:1 s'obtingué l'azatripèptid **110** amb un 58% de rendiment. El compost **110** s'identificà per la desaparició dels senyals corresponents al *tert*-butilsilil i metilsilil que en el compost **111** apareixien a  $\delta = 0,89$  ppm i a  $\delta = 0,04$  ppm respectivament.

#### 4.4.2. Síntesi del tripèptid Trp-azaArg-Phe **113**

Degut a que havíem sintetitzat amb anterioritat el compost **110**, ens vàrem plantejar partir d'aquest tripèptid i modificar el substituent hidroxil per la guanidina pròpia de la cadena lateral de l'Arg i obtenir d'aquesta manera el tripèptid desitjat Trp-azaArg-Phe **113**. Així, es va assajar la reacció de Mitsunobu entre el compost **110** i la guanidina diprotegida **104**. Però els intents per obtenir el tripèptid **113** a partir de **110** no van donar resultat, probablement perquè el grup Fmoc es làbil a les condicions utilitzades.<sup>186</sup>



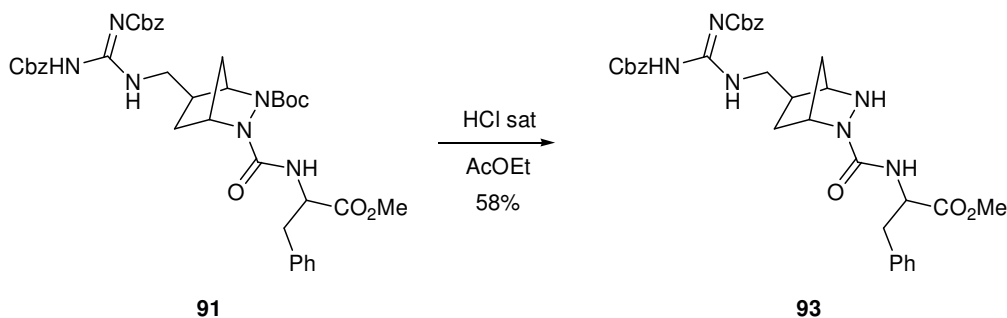
**Esquema 4.30.** Reacció de Mitsunobu sobre el compost **110b**.

Donat que ens va ser impossible assolir el tripèptid **113** a partir del compost **110**, ens vàrem plantejar partir d'un azadipèptid que ja incorpores la guanidina en la seva estructura. Així, si partiem de l'anàleg d'Arg **91** sintetitzat anteriorment, podríem sintetitzar el tripèptid **113** per escissió del Boc i acoblament amb el Trp.

La desprotecció de l'àtom de nitrogen dels compostos **91a** i **91b** es va dur a terme amb una dissolució saturada d'HCl en acetat d'etil obtenint-se el compost **93a** i **93b** amb un 72% i 94% de rendiment respectivament.

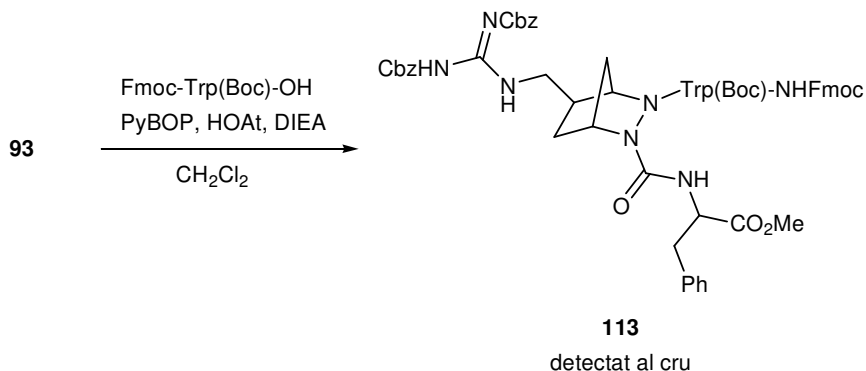
<sup>185</sup> a) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd. Ed. **1999**, John Wiley & Sons, Inc., 133-134. b) Corey, E. J.; Venkateswarlu, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 6190-6191.

<sup>186</sup> Grab, T.; Bräse, S., *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1765-1768.



**Esquema 4.31.** Desprotecció de l'àtom de N del bicicle **91**.

Novament l'acoblament de l'Fmoc-Trp(Boc)-OH sobre el compost **93** emprant el PyBOP com a agent d'acoblament i l'HOAt com a additiu en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ens donà com a resultat una mescla complexa de productes que no es van poder separar per cromatografia en columna. En l'espectre de RMN de  $^1\text{H}$  d'una de les fraccions que es reculliren s'observaven els senyals corresponents al tripèptid desitjat **113** però en cap cas es va poder aïllar de la mescla. Per HPLC-MS es va confirmar la presència del compost **113**.

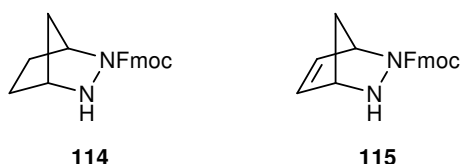


**Esquema 4.32.** Síntesi del tripèptid Trp-azaArg-Phe **113**.

#### 4.5. Síntesi dels diazanorborenes mimètics de gir (**114** i **115**)

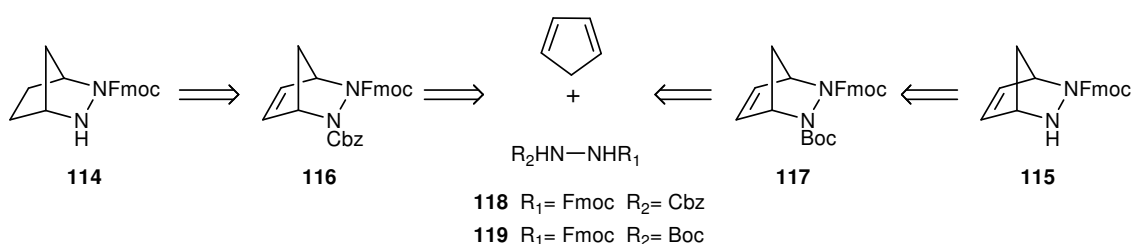
Per tal de substituir la part més flexible de la nostra molècula de referència, l'**MT2**, ens vàrem plantejar la síntesi d'uns altres compostos que forcessin a la molècula a adoptar una conformació determinada i que ens servissin com a unió entre els dos extrems del pèptid sense tindre cap grup funcional característic.

Per tant, partint d'hidrazines bicíclics amb els àtoms de nitrogen protegits de manera orthogonal es volien sintetitzar els compostos **114** i **115** que es podrien utilitzar en la síntesi peptídica en fase sòlida.



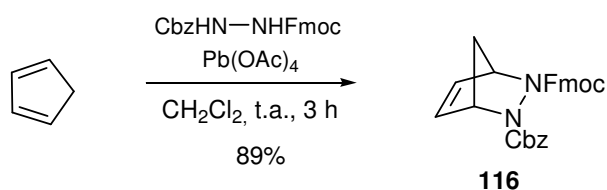
**Figura 4.10.** Mimètics de gir **114** i **115**.

Per la síntesi de **114** es partia del bicicle **116** en que un dels àtoms de nitrogen estava protegit amb Fmoc i l'altre amb Cbz, mentre que el compost **115** provenia de la desprotecció del bicicle **117** que tenia un dels àtoms de nitrogen protegit amb Boc.



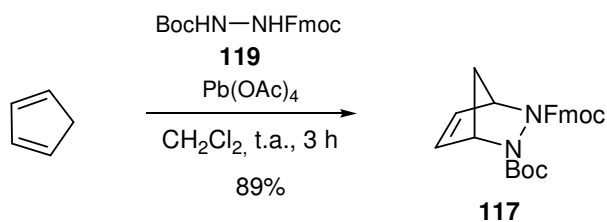
**Esquema 4.33.** Esquema retrosintètic per la síntesi dels mimètics de gir **114** i **115**.

La síntesi de **114** s'inicià amb la reacció de Diels-Alder entre la hidrazina **118** i el ciclopentadiè en presència de  $Pd(OAc)_4$  per tal d'oxidar la hidrazina, tal com s'ha descrit en el capítol 4.3.1. D'aquesta manera s'obtingué el compost **116** amb un rendiment del 89% com una mescla de regioisòmers que no es separaven per cromatografia en columna.



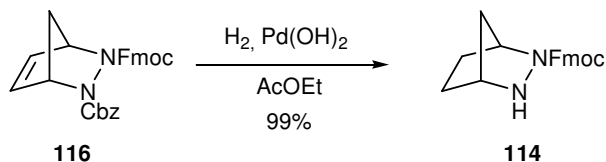
**Esquema 4.34.** Síntesi de la hidrazina bicíclica **116**.

De la mateixa manera es va obtenir el bicicle **117** amb un 87% de rendiment a partir de la hidrazina **119**.



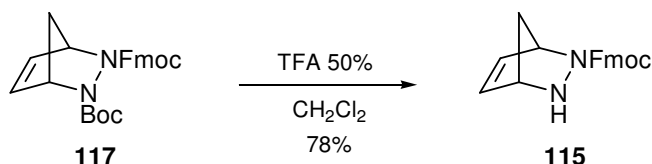
**Esquema 4.35.** Síntesi del diazanorbornè **117**.

La desprotecció de **116** es va assolir mitjançant hidrogenació amb catalitzador de Pd i te lloc de manera simultanea a la reducció del doble enllaç. Concretament es va fer servir el Pd(OH)<sub>2</sub> en el si d'acetat d'etil per obtenir el compost **114** amb un rendiment del 99%.



**Esquema 4.36.** Síntesi del diazanorbornà **114**.

Per tal d'obtenir el compost insaturat **115**, es va tractar el diazanorbornè **117** amb una dissolució de TFA al 50% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. D'aquesta manera es va obtenir el producte **115** amb un rendiment del 78%.



**Esquema 4.37.** Síntesi del diazanorbornè mimètic de gir **115**.

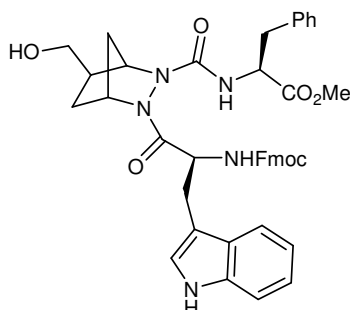
#### 4.6. Recapitulació

S'han sintetitzat els mimètics dels aminoàcids de Ser **85a-b** i **89a-b**, i de l'aminoàcid d'Arg **91a-b** protegits amb Boc per a una posterior síntesi peptídica en fase sòlida seguint una estratègia Boc/Bn. També s'han sintetitzat els anàlegs de Ser **86** i d'Arg **92**, protegits amb Fmoc, que podran ésser utilitzats en la síntesi de pèptids en fase sòlida seguint una estratègia Fmoc/*t*Bu.

	derivats azaSer		derivats azaArg
<b>Síntesi Boc/Bn</b>	<p><b>85 a-b</b></p>	<p><b>89 a-b</b></p>	<p><b>91 a-b</b></p>
<b>Síntesi Fmoc/<i>t</i>Bu</b>	<p><b>86 b</b></p>		<p><b>92</b></p>

**Taula VI.** Compostos diazanorbornànics sintetitzats.

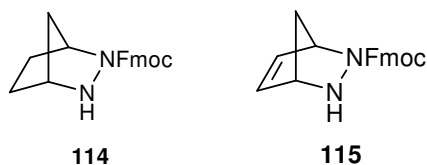
S'han assajat els acoblaments del Trp sobre els azadipèptids sintetitzats **87a** , **90b** i **93** per comprovar la disponibilitat d'aquests per la formació de tripèptids. Només en el cas del compost **90b** s'ha pogut aïllar el tripèptid **Trp-azaSer-Phe 110**. En els altres dos casos els productes es detectaren en el cru de reacció però no es varen poder purificar.



**Trp-azaSer-Phe 110**

**Figura 4.11.** Tripèptid Trp-azaSer-Phe **110** obtingut per acoblament de Trp sobre **90b**.

S'han obtingut també els compostos sense funcionalitzar **114** i **115** que s'utilitzaran en la síntesi dels  $\psi$ -MT2 en fase sòlida com a substituents de la Lys.



**Figura 4.12.** Bicycles **114** i **115** que substituiran el residu de Lys de l'MT2.