



UNIVERSITAT DE BARCELONA



FACULTAT DE FARMÀCIA
DEPARTAMENT DE FARMACOLOGIA i QUÍMICA TERAPÈUTICA

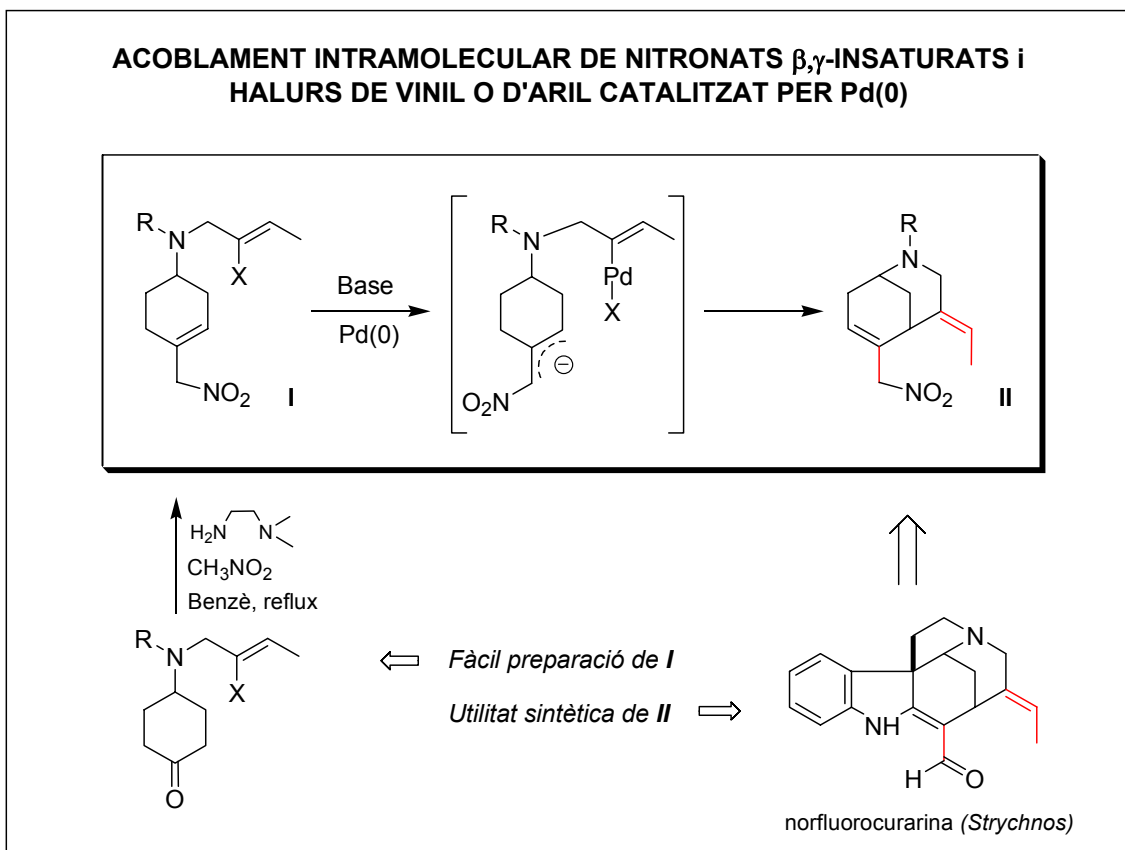
**REACCIONS D'ALQUENILACIÓ INTRAMOLECULAR
D'ENOLATS i NUCLEÒFILS RELACIONATS CATALITZADES PER
PAL·LADI. APROXIMACIONS SINTÈTIQUES A
L'ESTRICNOPIVOTINA i LA CALICIFILINA A**

XAVIER URBANEJA i BIOSCA

2006

2 ACOBLAMENT INTRAMOLECULAR DE
NITRONATS β,γ -INSATURATS i HALURS DE VINIL O
D'ARIL CATALITZAT PER Pd(0)

Tetrahedron Lett. **2004**, *45*, 3131-3135.



Com a continuació dels treballs realitzats en el nostre grup de recerca envers l'alquenilació^{6,8} i l'arilació^{12,13} intramolecular d'enolats de cetona catalitzada per Pd(0), es va decidir dur a terme un estudi sobre l'acoblament intramolecular de nitronats β,γ -insaturats i halurs de vinil o d'aril catalitzat per Pd(0) en sistemes nitrogenats.

Tal i com s'ha comentat en la introducció, l'acoblament d'enolats de cetona o nucleòfils relacionats i halurs d'aril catalitzat per Pd(0) és un procés àmpliament estudiat,¹²⁻²⁷ especialment en la versió intermolecular. En canvi, l'acoblament anàleg amb halurs de vinil ha passat molt més desapercebut i els pocs exemples que es troben descriuen quasi exclusivament l' α -alquenilació d'enolats de cetona.^{5,6,8,10,11}

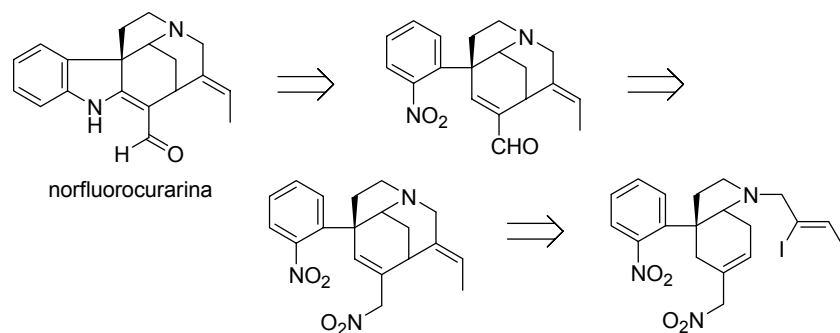
Els nitroal·lils d'estructura tipus **I** van ser escollits com substrats objecte d'estudi per dos motius: La fàcil preparació d'aquests compostos a partir de

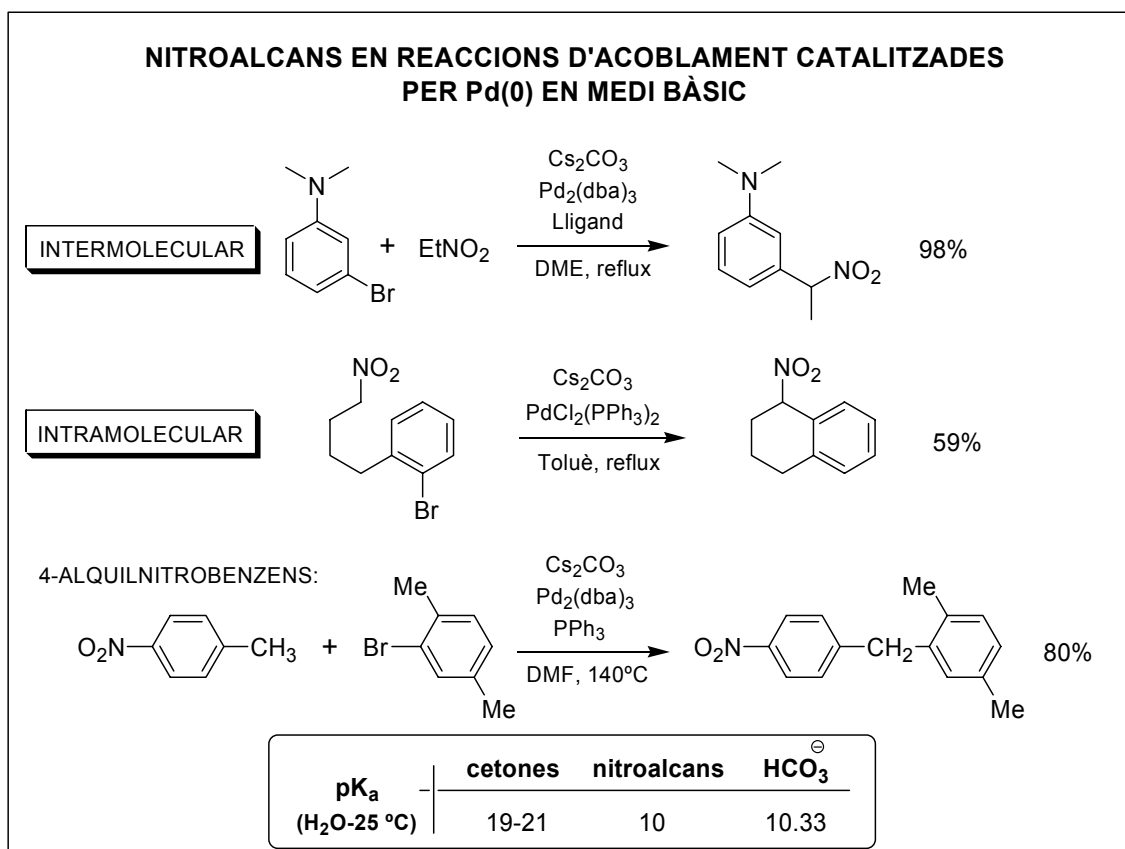
les corresponents cetones;³¹ i perquè la seva ciclació comportaria la formació d'azabicicles tal com II. Aquests motius estructurals podrien permetre l'accés sintètic a alcaloides *Strychnos*, com per exemple la norfluorocurarina, emprant substrats més funcionalitzats.³²

³¹ (a) Barton, D. H. R.; Motherwell, W. B.; Zard, S. Z. *Chem. Comm.* **1982**, 551-552.

(b) Tamura, R.; Sato, M.; Oda, D. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4368-4375.

³² Una possible anàlisi retrosintètica per a la preparació d'aquest d'alcaloide es mostra a continuació:





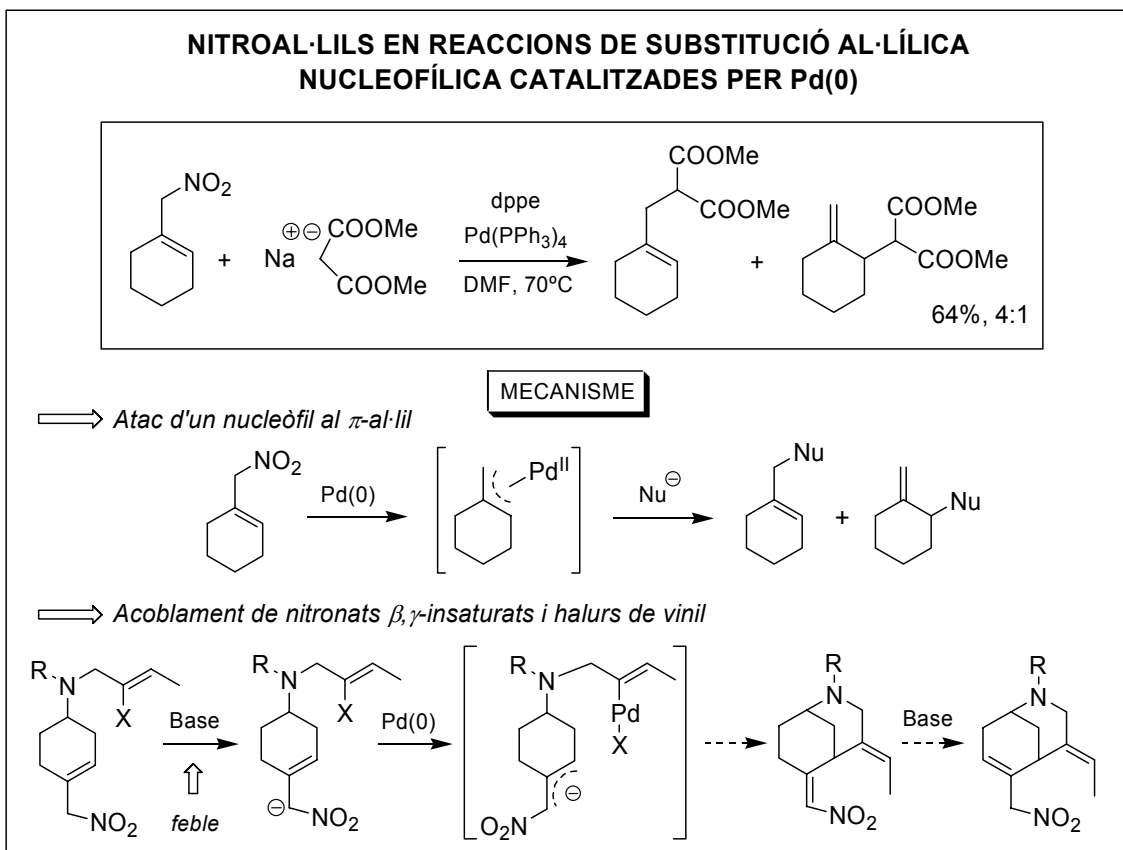
És conegut l'ús dels nitroalcans³³ en reaccions d'acoblament catalitzades per Pd(0) en medi bàsic. A la bibliografia es poden trobar descrites α -arilacions de nitroalcans, tant en la versió intermolecular^{20a} com en la versió intramolecular,²³ i arilacions de sistemes 4-alkilnitrobenzènics.^{20b}

L'elecció de la base és un factor a tenir en compte. Cal afegir-ne una que sigui capaç de generar el nucleòfil de tipus enolat, necessari perquè tingui lloc la reacció.

A diferència del pK_a de les cetones, situat en valors aproximats d'entre 19 i 21, el pK_a dels nitroalcans és al voltant de 10.³⁴ Per aquest motiu és possible dur a terme el procés d' α -arilació de nitroalcans utilitzant una base feble, com és el Cs₂CO₃.

³³ Per a l'ús de compostos nitro en síntesi orgànica, vegeu: Ono, N. *The Nitro Group in Organic Synthesis*, Wiley-VCH: New York, 2001.

³⁴ Per a valors de pK_a , en aigua i a 25 °C, vegeu: Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456-463.



Per la seva part, els nitroal·lils són emprats com substrats en reaccions de substitució al·lítica nucleofílica catalitzades per Pd(0).³⁵

El mecanisme pel qual es creu que té lloc la reacció es mostra en la figura següent: el π-al·lil que es formaria seria atacat per un nucleòfil present en el medi de reacció. Posteriorment, es produiria l'eliminació reductora. La regioselectivitat del procés depèn de les característiques estèriques i electròniques que presenten el nucleòfil i el π-al·lil format en l'etapa inicial.

La diferència principal entre aquest procés i el que es va pretendre es troba en la presència de base, inexistente en el primer, i imprescindible en el segon per generar el nitronat β,γ-insaturat.

El mecanisme de l'acoblament seria totalment diferent:

³⁵ (a) Tamura, R.; Kai, Y.; Kakihana, M.; Hayashi, K.; Tsuji, M.; Nakamura, T.; Oda, D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4375-4385. (b) Tamura, R.; Kamimura, A.; Ono, N. *Synthesis* **1991**, 423-434 i referències citades.

Un cop es generés el nitronat tindria lloc l'addició oxidant de l'halur vinílic al pal·ladi. A continuació, el nitronat es coordinaria al metall substituïnt a l'halur. Per últim es produiria una eliminació reductora que conduiria a la formació del producte de ciclació i a la regeneració de l'espècie activa de Pd(0).

Respecte a la formació del producte final, cal dir que el C-nucleòfil que hauríem d'esperar que es coordinés al pal·ladi seria, dels dos possibles per ressonància, el que es troba en posició γ al grup nitro ja que conformaria un anell de 6 membres, mentre que el C-nucleòfil en α al nitro generaria un cicle menys afavorit de 8 baules. A més, el doble enllaç del producte final, que en un primer instant quedaria en posició exocíclica, hauria d'isomeritzar a la posició endocíclica més estable donat el medi bàsic existent.

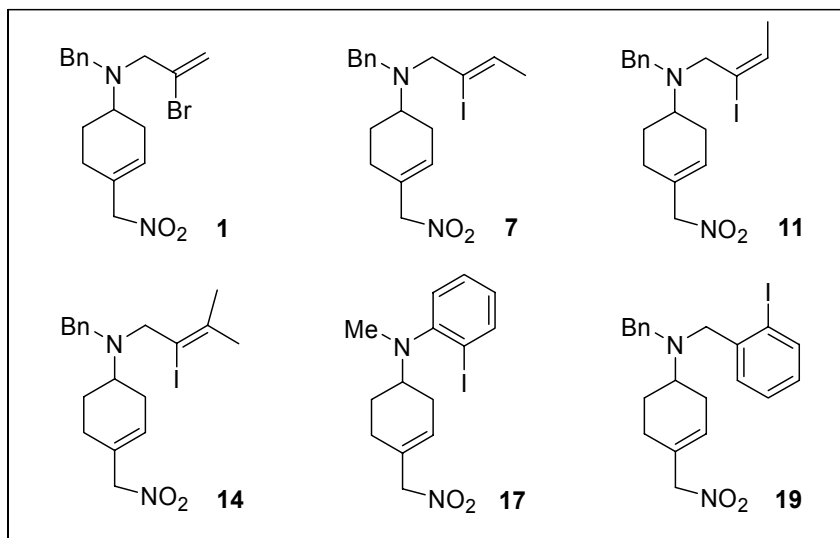
Per últim i degut a que el pK_a dels nitroal·lils³⁶ és encara inferior al dels nitroalcans, es va creure que es podria utilitzar una base feble per de dur a terme l'acoblament.

³⁶ pK_a (DMSO-25 °C) del C=CC[NO2] ~ 7.7 , mentre que el pK_a (DMSO-25 °C) del CH3NO2 ~ 17.2 . Vegeu ref. 34.

OBJECTIUS

I- ESTUDIS INICIALS I OPTIMITZACIÓ AMB EL MODEL **1**

II-EXTENSIÓ DE L'ESTUDI ALS MODELS VINÍLICS (**7**, **11** i **14**) i ARÍLICS (**17** i **19**)



Així doncs, els objectius que ens vàrem fixar per l'estudi de l'acoblament de nitronats β,γ -insaturats i halurs de vinil o d'aril catalitzat per Pd(0) foren, en primer lloc, veure si la reacció seria possible. Si fos així, es provaria, a continuació, d'optimitzar les condicions de reacció. Per tal de realitzar aquests estudis inicials es va escollir el model **1**. Aquest nitroal·lil és el més fàcil de preparar, tant pel que fa a la simplicitat de les reaccions com per a la seva obtenció en quantitat.

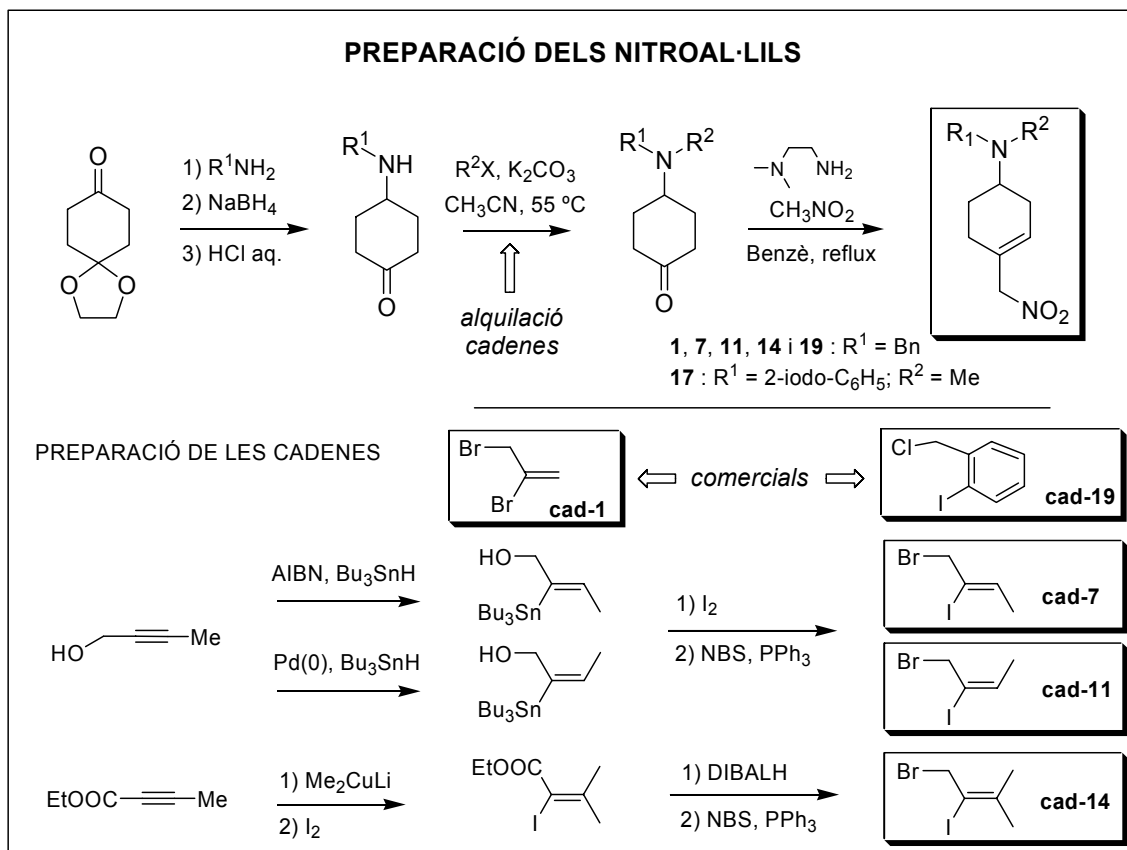
En segon lloc, i amb el supòsit d'haver completat amb èxit el primer dels objectius, es duria a terme l'extensió de la metodologia a altres models vinílics i arílics.

Es van triar els models vinílics **7**, **11** i **14**. Els dos primers són alguns trisubstituïts però es diferencien en el fet que la cadena vinílica de **7** dóna fàcilment la reacció col·lateral d'eliminació de HX del substrat quan

existeix base forta en el medi de reacció. El compost **14** és un alquè tetrasubstituit.

Pel que fa als models arílics, es va escollir el nitroal·lil **17**, on la seva ciclació comportaria la formació d'un anell de 6 baules, i el nitroal·lil **19**, on es generaria un anell de 7.

Cal assenyalar que en tots els nitroal·lils a preparar l'halogen escollit va ser el iode, a excepció del compost **1**. Estudis previs del grup mostren que amb brom únicament es poden ciclar models vinílics monosubstituïts.⁶ Pels processos d'arilació, models **17** i **19**, també es va triar el iode a fi d'escurçar el temps de reacció a l'afavorir l'addició oxidant de l'halur arílic al pal·ladi.



Els compostos nitroal·lílics es van obtenir a partir de les seves respectives cetones en una reacció de caràcter general on s'utilitza nitrometà i una quantitat catalítica de *N,N*-dimetiletilendiamina.³¹

La preparació de les cetones es va fer tal i com es mostra en la figura següent:

L'aminació reductora del monoetilenacetal de la 1,4-ciclohexandiona, producte comercial, amb benzilamina, seguida de tractament en medi àcid aquós va permetre l'obtenció de la *N*-benzilaminociclohexanona. La posterior alquilació de l'amina amb les diferents cadenes viníliques o aríliques va permetre l'obtenció de les cetones.

El nitroal·lil **17** es va preparar de manera diferent ja que l'aminació reductora del producte de partida es va realitzar amb la *o*-iodoanilina, i l'alquilació de l'amina obtinguda amb MeI.

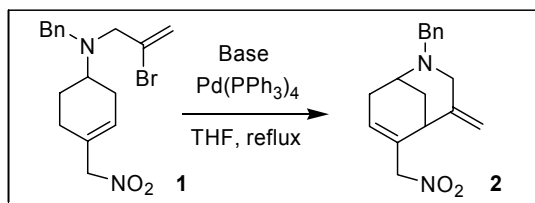
Pel que fa a la preparació de les cadenes viníliques i aríliques, la **cad-1** i la **cad-19** són comercials; les demés, **cad-7**,³⁷ **cad-11**³⁸ i **cad-14**,³⁹ van ser preparades per reaccions de química clàssica prou conegudes recollides en la figura.

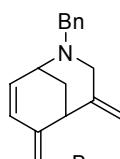
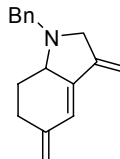
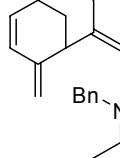
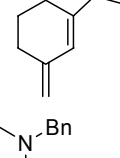
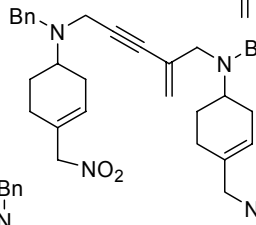
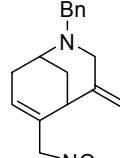
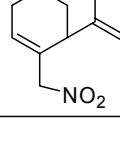
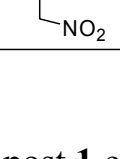
³⁷ (Z)-1-bromo-2-iodo-2-butè: (a) Ensley, H. E.; Buescha, R.R.; Lee, K. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 404-408. (b) Rawal, V. H.; Michoud, C.; Monestel, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3030-3031.

³⁸ (E)-1-bromo-2-iodo-2-butè: Solé, D.; Bonjoch, J.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4194-4195.

³⁹ 1-bromo-2-iodo-3-metil-2-butè: Larock, R. C.; Han, X. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1875-1887.

ACOBLAMENT DEL NITROAL·LIL 1



Entrada	Base (equiv.)	Pd(PPh ₃) ₄	temps	Productes obtinguts	
1	Cs ₂ CO ₃ (3.2)	20%	3 h	 3 (28%)	 4 (34%)
2	<i>t</i> BuOK (1.5)	20%	2 h	 3 (67%)	 4 (5%)
3	<i>t</i> BuOK (2.5)	20%	2 h	 5 (67%)	
4	PhOK (2.5)	20%	0.5 h	 2 (49%)	3 (traces)
5	PhOK (2.5)	10%	1 h	 2 (46%)	3 (traces)
6	PhOK (2.5)	5%	1.5 h	 2 (44%)	3 (traces)

En els primers assajos de ciclació del compost **1** es va utilitzar Cs₂CO₃ com a base, donat els precedents bibliogràfics anteriorment comentats.^{8,9,10} Malauradament, la utilització d'aquesta base no va comportar la formació del producte desitjat **2**, sinó la dels productes **3** i **4**.

Aquests mateixos productes novament es van obtenir, però en proporcions diferents, quan la base emprada va ser *tert*-BuOK⁴⁰ en quantitats molars ajustades, 1.5 equivalents.

Un resultat completament diferent va tenir lloc en utilitzar un major excés d'aquesta mateixa base, comportant la formació del producte dimèric **5**.

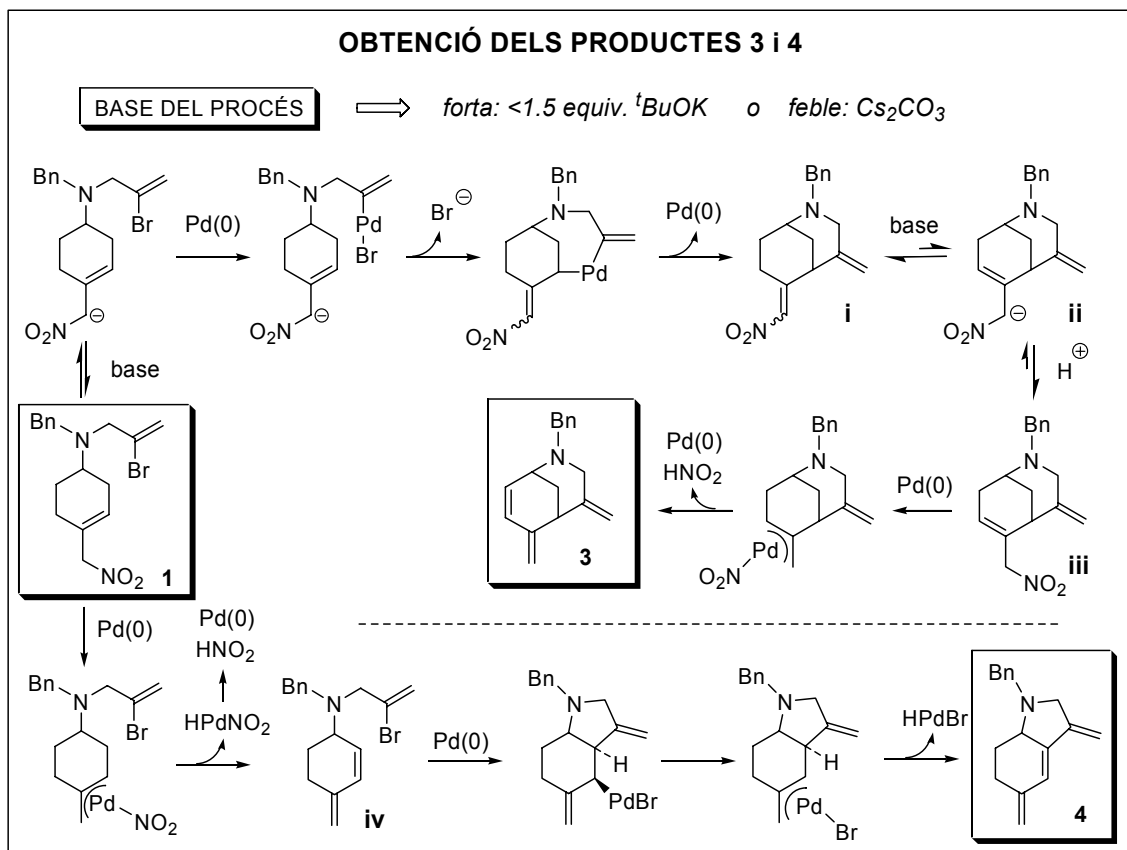
Arribats en aquest punt ens vam plantejar el per què no s'aconseguia obtenir el producte ciclat **2** amb Cs₂CO₃. Aquesta base és suficientment forta com per generar quantitativament l'anió nitronat. Semblaria ser però, que no és capaç de generar-lo de manera quantitativa com a conseqüència

⁴⁰ pK_a (H₂O-25 °C) del *tert*-BuOH ~ 18. Vegeu ref. 34.

d'una baixa solubilitat en THF. La cerca d'una base alternativa al Cs_2CO_3 , amb un valor de pK_a semblant però més soluble en dissolvents orgànics, ens va portar a provar amb el PhOK.⁴¹

En els diferents assajos realitzats amb aquesta base **2** va ser el producte majoritari obtingut. A més, ens va permetre baixar la quantitat de catalitzador emprada a 0.05 equivalents sense afectar significativament al rendiment del procés, tot i implicar un augment del temps de reacció.

⁴¹ pK_a (H_2O -25 °C) del PhOH ~ 10; pK_a (DMSO-25 °C) del PhOH ~ 18. Vegeu ref. 34.



En la següent figura es mostra el mecanisme pel qual es creu que té lloc la formació dels productes **3** i **4**. Aquests dos compostos van ser obtinguts en utilitzar el Cs_2CO_3 , una base feble, o <1.5 equivalents de $t\text{-BuOK}$, base forta.

- <1.5 equivalents de $t\text{-BuOK}$: El primer equivalent de base forma de manera quantitativa el nitronat β,γ -insaturat. A continuació tindria lloc l'addició oxidant de l'halur vinílic del nitronat al Pd(0), que passaria a Pd(II). El bescanvi de lligands entre el nitronat i el brom i la posterior eliminació reductora⁴² conduirien a la formació de l'espècie **i**, al mateix temps que es regeneraria l'espècie activa de Pd(0).

Donat que l'espècie **i** conté protons àcids i no existeix en el medi un excés suficient de base forta, s'establiria un equilibri àcid-base entre les espècies **i**, **ii** i **iii**.

⁴² Per a l'aïllament i subseqüent eliminació reductora de complexos de pal·ladi d'anions de tipus enolat, vegeu les ref. 19a, 21c i 28a.

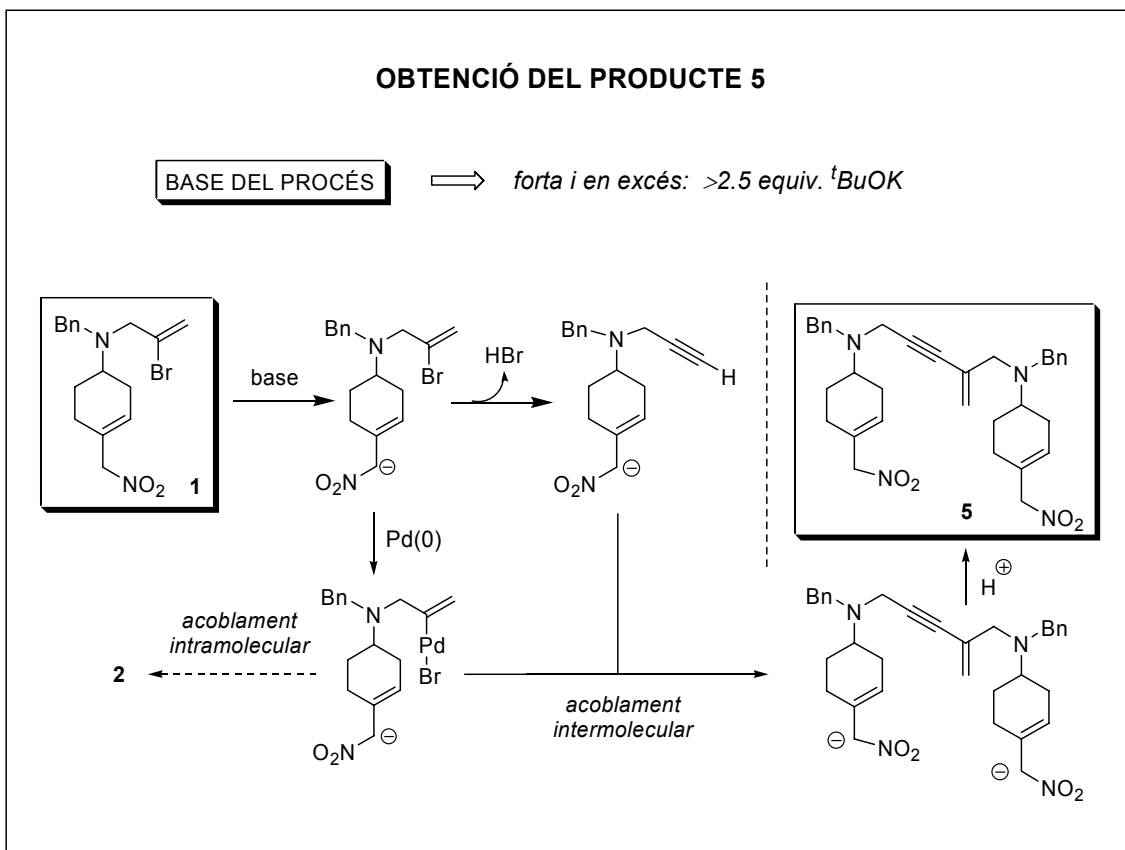
Aquesta darrera espècie **iii** podria continuar evolucionant si es coordinés amb el Pd(0) tenint lloc la formació d'un π -al·lil que al no tenir cap nucleòfil present en el medi de reacció experimentaria una β -eliminació⁴³ per donar el compost **3**.

L'espècie **i**, al mateix temps, podria donar lloc a una reacció de tipus àcid-base amb el nitronat β,γ -insaturat comportant la formació de **1**. Aquest compost es coordinaria al Pd(0) formant un π -al·lil, que evolucionaria per mitjà d'una β -eliminació i formaria l'espècie **iv**. Una posterior reacció de tipus Heck⁴⁴ d'aquesta espècie **iv** permetria l'obtenció del producte **4**.

▪ Amb Cs₂CO₃, els processos serien idèntics però, a diferència del cas anterior la reacció àcid-base entre la base i el compost **1**, per a la formació del nitronat β,γ -insaturat, es trobaria en un major equilibri. D'aquesta manera es pot entendre un augment de rendiment en la formació del compost **4**.

⁴³ Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts-Innovations in Organic Synthesis*; Willey: Chichester, 1995.

⁴⁴ Amatore, A.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314-321.



El mecanisme que es proposa per a la formació del compost **5** es detalla en la figura següent. Aquest producte es va obtenir per l'ús d'una base forta i en excés, >2.5 equivalents de *tert*-BuOK.⁴⁵

Novament el primer equivalent genera quantitativament el nitronat β,γ -insaturat. A partir d'aquí, aquest compost evolucionaria de dues maneres:

Per un costat, es formaria majoritàriament l'alquí, per eliminació de HBr del substrat, ja que la base és capaç d'arrencar el protó en anti a l'halogen mitjançant un procés d'eliminació de tipus E_2 .

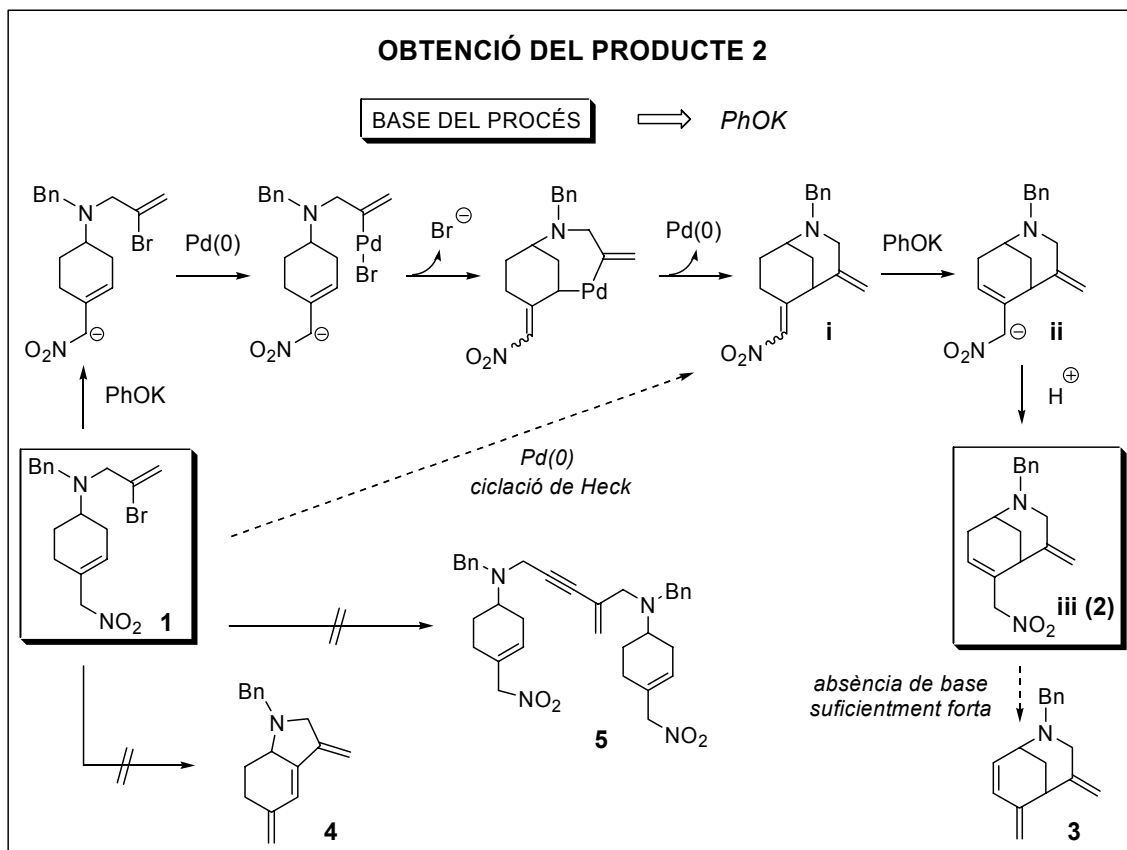
Per l'altre costat, també es produiria tot i que en menor grau l'addició oxidant de l'halur vinílic al Pd(0). Aquest camí podria permetre l'acoblament intramolecular per formar el compost **2**, però el procés no

⁴⁵ Altres assajos es van realitzar emprant-se entre 1.5 i 2.5 equivalents de *tert*-BuOK com a base. En tots ells es van obtenir mescles dels productes **3**, **4** i **5**. La quantitat obtinguda del compost **5** va anar augmentant a mesura que es va afegir més base, mentre que la dels compostos **3** i **4** va anar disminuint.

seria suficientment ràpid i sumat a la gran quantitat d'alquí present en el medi de reacció, el que té lloc és un acoblament intermolecular entre l'alquí terminal i el bromur vinílic.⁴⁶

La posterior protonació, ja en el tractament final de la reacció amb una solució aquosa, comporta finalment la formació del compost **5**.

⁴⁶ Aquest tipus de processos són coneguts. Per a un exemple d'acoblament de tipus Sonogashira sense emprar coure, vegeu: Soheili, A.; Albaneze-Walker, J.; Murry, J. A.; Dormer, P. G.; Hughes, D. L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4191-4194.

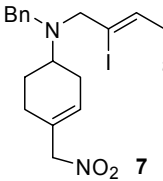
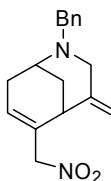
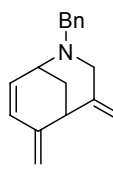
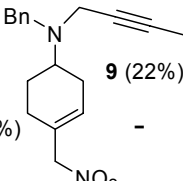
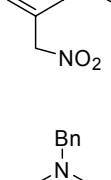
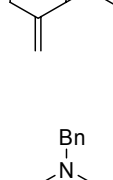
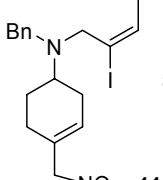
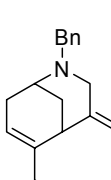
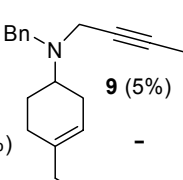
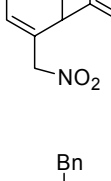

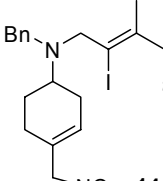
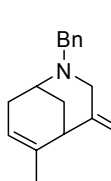
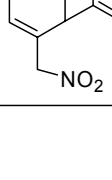
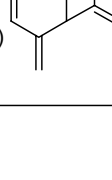


El mecanisme proposat per a la formació del compost **2** es detalla en la figura següent. Aquest producte es va obtenir en utilitzar-se el PhOK com a base.

A diferència dels resultats que obtinguts fins el moment, el PhOK és capaç de generar quantitativament el nitronat β,γ -insaturat sense observar-se mai la formació del compost **4**. Però tampoc és una base excessivament forta, evitant l'eliminació de HX del substrat que implicaria la formació de l'alquí terminal, i la posterior evolució d'aquest per formar el compost dimèric **5**.

Per aquest motiu es va poder addicionar un excés de PhOK en el medi de reacció. Aquest fet implicaria la desaparició de l'equilibri que anteriorment existia entre les espècies **i**, **ii**, **iii**, desplaçant-se cap a la formació de **ii**. Aquesta espècie aniònica es mantindria fins el tractament final de la reacció amb una solució aquosa, on per protonació es genera el compost **2**.

Per últim, cal afegir que tot i no poder-se descartar la formació del compost **2** per mitjà d'una reacció de tipus Heck, aquest no semblaria ser el camí, ja que en absència d'una base suficientment forta el producte que s'obté és el **3**.

ACOBLEMENT DELS NITROAL·LILS 7, 11 i 14						
Compost	Base (equiv.)	Pd(PPh ₃) ₄	temps	Productes obtinguts		
 7	<i>t</i> BuOK (1.75)	20%	1 h	 8 (30%)	 10 (10%)	 9 (22%)
	PhOK (2.5)	10%	1 h	 8 (37%)	 10 (10%)	-
 11	<i>t</i> BuOK (1.75)	20%	1 h	 12 (34%)	-	 9 (5%)
	PhOK (2.5)	10%	1 h	 12 (30%)	 13 (5%)	-
 14	<i>t</i> BuOK (2.5)	20%	2 h	 15 (50%)	-	-
	PhOK (2.5)	20%	1 h	 15 (45%)	 16 (10%)	-

Un cop realitzats els estudis inicials i la posterior optimització del procés amb el model **1** es va voler fer extensiu l'ús d'aquesta metodologia a la resta de substrats nitrogenats preparats per tal d'avaluar l'abast de la reacció.

En primer lloc es mostren els resultats obtinguts en dur a terme l'alquenilació intramolecular dels nitroal·lils **7**, **11** i **14**.

Per a cadascun dels models es comparen els resultats trobats en emprar dues bases diferents: *tert*-BuOK i PhOK.

- Quan el model **7** es va sotmetre a les condicions de ciclació amb *tert*-BuOK es va observar la formació del compost desitjat **8** amb un rendiment del 30%, però també la de l'alquí **9**, com a conseqüència de l'eliminació de HI del substrat, amb un 22% de rendiment. En aquestes condicions, la reacció paral·lela és altament competitiva.

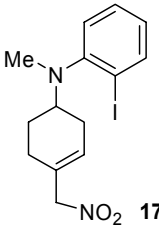
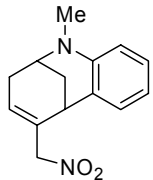
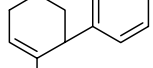
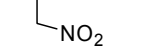
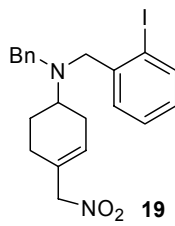
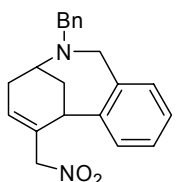
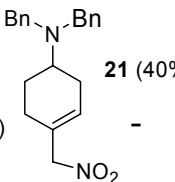
El canvi de base a PhOK va evitar que la reacció paral·lela tingués lloc, i va comportar un augment en el rendiment de productes ciclats, **8** i **10**, fins a un 47%. A més, es va poder baixar la quantitat de catalitzador emprada a un 10% en mols.

- La ciclació del model **11** amb *tert*-BuOK com a base va proporcionar el producte ciclats **12** amb un rendiment del 34%. No obstant, novament es va produir eliminació de HI en el substrat de partida en observar-se la formació de l'alquí **9**.

El canvi de base a PhOK va evitar la formació de l'alquí, aïllant-se els productes de ciclació, **12** i **13**, amb un rendiment global del 35%.

- El nitroal·lil **14** és el model vinílic que presenta un major impediment estèric però també l'únic en el que no pot tenir lloc l'eliminació de HI del substrat. Per aquest motiu, el procés d'acoblament d'aquest compost va transcórrer amb rendiments similars tant amb *tert*-BuOK, 50% (**15**) com amb PhOK, 55% (**15** i **16**).

ACOBLEMENT DELS NITROAL·LILS 17 i 19

Compost	Base (equiv.)	Pd(PPh ₃) ₄	temps	Productes obtinguts
 17	<i>t</i> BuOK (2.5)	20%	3 h	 18 (<5%)
	PhOK (2.5)	20%	1 h	 18 (80%)
	PhOK (2.5)	10%	1.5 h	 18 (82%)
 19	<i>t</i> BuOK (2.5)	20%	2 h	 20 (66%)
	PhOK (2.5)	20%	44 h	 21 (40%)

Per últim, en la taula següent es mostren els resultats obtinguts en l'arilació intramolecular dels nitroal·lils **17** i **19**. Per a cadascun dels models es comparen els resultats trobats en emprar dues bases diferents: *tert*-BuOK i PhOK.

- La ciclació del model **17** amb *tert*-BuOK va comportar la formació del producte **18** amb un rendiment del 5%.

El canvi de base a PhOK va permetre que s'augmentés fins el 80%. La reducció a la meitat de la quantitat de catalitzador emprada va proporcionar el producte de ciclació amb un 82% de rendiment, malgrat implicar una major duració del temps de reacció.

▪ Pel compost **19**, el producte de ciclació no es va observar en utilitzar *tert*-BuOK com a base. Únicament es va obtenir el compost **21**, amb un 40% de rendiment, com a conseqüència de la reducció de l'halur arílic.⁴⁷

El canvi de base a PhOK va permetre l'obtenció del compost **20** amb un rendiment del 66%. La dificultat que implica la formació d'un anell de 7 membres va requerir 44 hores de reacció. Per aquest motiu no es va poder reduir la quantitat de catalitzador emprada. No obstant, aquest exemple demostra que el sistema catalític es manté actiu en processos de llarga durada.

⁴⁷ La formació de compostos de reducció com a subproductes en reaccions d'acoblament catalitzades per Pd(0) s'ha descrit prèviament en reaccions d' α -arilació d'enolats: ref. 13b.

CONCLUSIONS

- | | |
|------------------------------|-----------------------------------------------|
| ● OBJECTIUS COMPLERTS | ⇒ estudis inicials i optimització (model 1) |
| | ⇒ extensió a altres models vinílics i arílics |
| ● PROCÉS DE GRAN COMPLEXITAT | ⇒ trobades unes condicions òptimes |
| ● PhOK BASE MOLT ADEQUADA | ⇒ alquenilació: evita eliminació HX |
| | ⇒ arilació: única base que dóna el procés |

aplicació de la metodologia a la síntesi de productes naturals

assaig de les condicions de reacció sobre altres tipus d'anions relacionats

Com a conclusions, es pot dir que s'ha aconseguit dur a terme l'acoblament intramolecular dels nitronats β,γ -insaturats tant amb halurs de vinil com amb halurs d'aril. S'han complert, per tant, els objectius plantejats en aquest capítol: La reacció s'ha optimitzat sobre el model 1 i posteriorment s'ha estès a altres models vinílics i arílics.

El procés que es pretenia és de gran complexitat, tal i com s'ha posat de manifest en els estudis realitzats amb el nitroal·lil 1. Tot i això, s'han trobat unes condicions que permeten l'obtenció dels productes finals amb rendiments acceptables.

Per últim, el PhOK resulta ser una base molt adequada per dur a terme aquest tipus de reaccions. Així en concret, en l'alquenilació evita que hi competeixi el procés paral·lel d'eliminació de HX del substrat de partida. En l'arilació és l'única base que permet l'obtenció dels productes de ciclació.

Per aquesta raó creiem que la metodologia d'acoblament intramolecular de nitronats β,γ -insaturats podria aplicar-se en la síntesi de productes naturals. Per altra banda, les condicions de reacció desenvolupades podrien ser assajades sobre altres tipus d'anions relacionats.

