

**SÍNTESI ASIMÈTRICA DE PRODUCTES
AMB INTERÈS FARMACOLÒGIC A
PARTIR D'EPOXIALCOHOLS
INSATURATS.**

Carlos Alegret Molina

Departament de Química Orgànica

Programa de doctorat: Química Orgànica

Bienni 2005-2007

Dirigit per: Antoni Riera Escalè

Memòria presentada per Carlos Alegret Molina per optar al grau de doctor per la Universitat de Barcelona.

Carlos Alegret Molina

Revisat per :

Dr. Antoni Riera Escalè

Barcelona, març 2008

Aquest treball s'ha realitzat amb el suport del Departament d'Universitats, Recerca i Societat de la Informació (DURSI, Generalitat de Catalunya) i de la Universitat de Barcelona. La tasca s'ha realitzat dins el projecte de recerca CTQ2005-00623 del Ministerio de Educación y Ciencia.

El treball experimental s'ha dut a terme en el laboratori de la Unitat de Recerca en Síntesi Asimètrica ubicat en el Parc Científic de Barcelona (URSA-PCB), de l'Institut de Recerca Biomèdica (IRB-Barcelona).

Part d'aquest treball ha estat publicat en revistes internacionals de Química Orgànica.

– Carlos Alegret, Jordi Benet-Buchholz, Antoni Riera – “*Stereodivergent Syntheses of Conduramines and Aminocyclitols*”, *Organic Letters*, **2006**, 8 (14), 3069-3072.

– Carlos Alegret, Ferran Santacana, Antoni Riera – “*Enantioselective Synthesis of trans-Methylpipercolic Acid*”, *Journal of Organic Chemistry*, **2007**, 72 (20), 7688-7692.

– Carlos Alegret, Xavier Ginesta, Antoni Riera – “*Asymmetric Synthesis of cis-4 and trans-3-Hydroxypipercolic Acids*”, *European Journal of Organic Chemistry*, **2008** (10), 1789-1796.

Agraïments

El treball descrit en aquesta memòria ha estat realitzat al Parc Científic de Barcelona, sota la direcció del Dr. Antoni Riera, a qui agraeixo el fet d' haver-me ofert la possibilitat de treballar en el seu grup de recerca així com tot el seu suport durant aquests anys de treball. També agraeixo el suport i els consells donats pels doctors Miquel Pericàs, Xavier Verdaguer i Albert Moyano.

Voldria agrair també al suport i col·laboració que sempre he rebut per part del personal dels serveis científicotècnics del PCB i de la UB, especialment al personal de la Unitat de Ressonància Magnètica Nuclear (doctors Miguel Feliz, Maria Antònia Molins i Vicky Muñoz-Torero, al Servei d'Espectrometria de Masses de la facultat (doctora Irene Fernández) i a la Unitat de Química Fina (doctors Rafel Prohens i Rafa Barbas). També al doctor Jordi Benet-Buchholtz, de l'Institut Català d'Investigacions Químiques per la resolució de les estructures per difracció de Raig X.

Voldria agrair també a tots els companys de laboratori, als que hi són i als que hi varen ser; als que m'han acompanyat uns anys, o només unes setmanes; amb els que he compartit vitrina, passadís, laboratori, cafès, pitis, dinars... en definitiva, a tots aquells amb qui he passat aquets darrers 1621 dies en el que ha estat la meva segona casa, encara que sovint hi hagi passat més hores. No m'agradaria oblidar-me de ningú, així que començaré des de el principi. A aquells amb qui vaig compartir els meus inicis com a pndm, i que m'han acompanyat tant de temps, l'Agustí, la Noe (on deuen parar, aquests!!), la Cate (gràcies per escoltar-me tants cops), la Gabi (que va ser com una mare per molts de nosaltres), la Carmeta (mai canviïs, i ara menys que mai!), el Ferran... als que marxaren a Tarragona però amb els qui vaig compartir els primers assajos, l'Anna i en Xacobe, i als antics companys de química fina (TecnoQuiral existe!), en Dani i en Sergi, que m'acolliren amb bona música de fons, i a en Rafel, qui m'introduí al món del Lab-Max... a en Xavi, per la seva gran paciència i tot els seus consells als meus inicis en el món de l'epoxidació... als que passaren per la meva vitrina, en Xacobe de nou (gran company també de l'antiga sala de fumadors), en Jordi (com trobo a faltar aquella abundància de material), la Mònica i l'Emma (amb les quals m'afegeixo en el món dels "enanitos"... ja som 4 de 7 dels que hem passat per la

vitrina!!) i al que va ser el meu pupilo, en Thierry (ja saps que em vas enganxar en un mal moment, l'escriptura no em va deixar desenvolupar tota la meva borderia)... als que van estar-hi de passada, la Laura, en Rafel, en Francesc, la Marta, la Lydia, la Reyes, la Júlia... als que encara hi són, la Maria (a veure amb qui anirem ara a fumar), la Yi Ning (com m'agradava el "pato laqueado"!), l'Ana (a veure amb qui tindrè ara les meves discussions químiques), en Marc, en Thierry... i a la que serà la següent, si no és que l'acaben retenint. Charo, et cedeixo el lloc de veterà, a veure si al menys tu saps desenvolupar bé aquest paper...

...i en definitiva, a tots els que han passat per URSA, que m'han donat un gran suport durant tot aquest llarg treball i que m'han fet més amens els dies més durs de treball.

I no vull oblidar-me de tots els amics que he conegut durant la carrera, allò que vaig fer quan encara era jove, i que encara avui dia fan que la recordi amb alegria, així com dels amics més propers que tant m'han ajudat a recordar que la química no ho és tot.

No podria oblidar-me, i mai ho faig, encara que de vegades ho sembli, de la meva família, a la qual agraeixo tot el suport i la llibertat que dia a dia m'han donat des de que vaig decidir de fer la carrera de Química, en especial a la meva mare pels seus grans dinars que ha sabut adaptar a la perfecció al món dels tàpers.

I finalment, a l'Ingrid. Ja saps que, entre nosaltres, no calen paraules.

Dedicada a tu (i al Cigronet).

L'alquímia conformava un grup de teories gnòstiques i herètiques que evolucionaren lentament, poc cohesionades i no mútuament exclusives, relacionades amb els orígens humans i la dicotomia entre la matèria i l'esperit. Les seves arrels es remunten a temps molt llunyans, al menys fins a l'Egipte dinàstic, i a la lenta acumulació dels secrets zelosament guardats dels processos de tenyir, daurar els metalls i momificar els cossos.

Sobre aquests fonaments es va erigir un edifici d'idees filosòfiques socràtiques, pitagòriques i hermètiques que finalment giraren entorn la noció del treball alquímic com a tasca de qui es reunia en la unitat i per tant rescatava la Llum Divina que s'havia fragmentat en un univers alienat i hostil després de la caiguda d'Adam. El món natural era vist, en els últims temps romànics, com una closca carcerària i demoníaca. Era el legat espiritual de la destrucció del model fraternal en sí mateix, i de la societat i la seva substitució per un model dominant. La nostàlgia per la Mare Terra Gaia va ésser suprimida però no va poder, no pot, ésser ignorada. És per això que retornà clandestinament, com el tema alquímic de la magma mater, la misteriosa matriu mare del món, d'alguna manera i en algun lloc, invisible però potencialment destil·lable a partir d'una manifestació visible de la panacea universal que mora en la natura.

En una atmosfera tal de febril i ontològicament ingènua especulació, l'alquímia va poder prosperar. Les categories referides al sí mateix i a la matèria, al subjecte i al objecte, encara no estaven fixades per les convencions introduïdes per l'alfabet fonètic i després ampliades per la impremta. Per als investigadors alquímic, no estava clar quina part del seu treball eren fantasies, fets o esperances...

Terence K. M.

Abreviatures i Acrònims

2-DOS	2-Desoxiestreptamina.		diisopropil.
4-DMAP:	4-Dimetilaminopiridina.	DIPEA:	Diisopropil etil amina.
Àc.:	Àcid.	DMF:	Dimetilformamida.
Ac:	Acetil.	DMSO:	Sulfòxid de dimetil.
Ac ₂ O:	Anhídrid acètic.	DSC:	Calorimetria d'escaneig diferencial.
ACN:	Acetonitril.	ee:	Excés enantiomèric.
Add.:	Addició.	Elim.:	Eliminació.
AE:	Epoxidació asimètrica de Sharpless.	EM:	Espectrometria de masses.
Anàl.:	Anàlisi Elemental.	EMAR:	Espectrometria de masses d'altra resolució.
aprox.:	Aproximadament.	ent.:	Entrada.
aq.:	Aquós.	Epox.	Epoxidació.
at.:	Atmosfèric.	eq.:	Equivalent.
Bn:	Benzil.	ESI:	Ionització per electroesprai.
Boc:	<i>tert</i> -Butoxicarbonil.	Et:	Etil.
Bu:	Butil.	EtOAc:	Acetat d'etil.
<i>t</i> Bu:	<i>tert</i> -Butil.	ex.:	Exemple.
<i>c</i> :	Concentració.	f.:	Fase.
CCF:	Cromatografia en Capa Fina.	FAB:	Ionització per bombardeig atòmic.
CG:	Cromatografia de Gasos.	Fig.:	Figura.
CI:	Ionització química.	Fmoc	9H-Fluorenil-9-metoxicarbonil.
col.:	Col·laboradors.	g:	Grams.
conc.:	Concentrat.	h:	Hores.
conv.:	Conversió.	HPLC	Cromatografia de líquids d'alta resolució.
d:	Distància.		
DCM:	Diclorometà.		
desp.:	Desprotecció.		
DIAD:	Azodicarboxilat de		

IR:	Infraroig.	<i>i</i> Pr:	Isopropil.
L:	Litres.	RCM:	Reacció de ciclació per metàtesi.
Me:	Metil.		
min.:	Minuts.	Rdnt.:	Rendiment.
mm:	Mil·límetres.	ref.:	Referència.
mol.:	Molar.	RMN:	Ressonància Magnètica Nuclear.
MOM:	1-Metxoximetoxi-3-butenil		
NMO:	<i>N</i> -Òxid-4-metilmorfolina.	rpm:	Revolucions per minut.
NOESY:	Nuclear Overhauser effect spectroscopy.	selec.:	Selectivitat.
		sint.:	Sintètic.
Nu:	Nucleòfil.	Su:	Succinimida.
obert.:	Obertura.	subprod.:	Subproducte.
org.:	Orgànic.	t.a.:	Temperatura ambient.
ORTEP:	Oak Ridge Thermal-Ellipsoid Plot.	TBAF:	Fluorur de tetrabutilamoni.
		TBDPS	<i>tert</i> -Butildifenilsilil.
Ox.:	Oxidació.	TBS:	<i>tert</i> -Butildimetilsilil.
Pdec:	Punt de descomposició.	THF:	Tetrahidrofurà.
Pf:	Punt de fusió.	TMS:	Tetrametilsilà.
Ph:	Fenil.	Δ	Calor.
PMB:	<i>p</i> -Metoxibenzil.	TSOH:	Àcid <i>p</i> -toluensulfònic.
ppm:	Parts per milió.		
Pr:	Propil.		

Continguts

1. Introducció i Objectius.....	1
2. Reaccions Clau del Projecte.....	19
3. Síntesi Estereodivergent de Conduramines i d'Aminociclitols.....	41
4. Síntesi Asimètrica d'Àcids Pipecòlics. Obtenció dels Àcids <i>trans</i> -4-Hidroxipecòlic i <i>trans</i> -4-Metilpecòlic.....	79
5. Síntesi Asimètrica de la Indolizidina <i>trans</i> -209D a través d'Alquilacions al <i>N</i> -Boc-4-Acetoxi-5,6-deshidropipecolat de Metil	80
6. Síntesi Asimètrica d'Aminoàcids Insaturats.....	131
7. Aproximació Sintètica als Azasucres	147
8. Part Experimental.....	167
9. Selecció d'Espectres.....	281
10. Apèndix. Dades de Raig X.....	301
11. Índex d'Estructures	315
12. Índex Detallat.....	321

Capítol 1

Introducció i Objectius

1.1. Introducció	3
1.2. Objectius	23
1.3 Referències	24

SÍNTESI ASIMÈTRICA DE PRODUCTES AMB INTERÈS FARMACOLÒGIC A PARTIR D'EPOXIALCOHOLS INSATURATS

CAPITOL 1. INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS GENERALS.

1.1. Introducció.

Des dels inicis d'allò que s'anomenà alquímia fins a l'actualitat, han passat centenars d'anys. Tot i que gran part dels avenços que han transformat la ciència química, tal com l'entenem avui dia, transcorregueren durant el segle XX, va ser durant els segles anteriors quan es donaren les primeres passes per a l'enteniment de les bases teòriques de la química. Un dels elements més importants que ens ha donat la visió actual de la configuració a nivell molecular, i per extrapolació, a nivell universal, va ser introduït per Louis Pasteur (1822-1895) quan realitzà una primera separació d'una mescla racèmica (mescla formada per quantitats iguals dels dos enantiòmers d'un compost quiral) mitjançant una entitat quiral: ell mateix. Va ser més endavant, quan Lord Kelvin (1824-1907) definí el terme quiralitat,¹ conegut actualment com la propietat de no-identitat d'un element amb la seva imatge especular. En quant als compostos químics que presenten dues configuracions que són una imatge especular de l'altre, i no superposables, s'anomenen enantiòmers. Des d'aleshores, aquesta visió ha representat un nou enfocament al món de la química, sobretot des del punt de vista biològic: la naturalesa és quiral, i concretament els organismes vius es caracteritzen per estar formats de compostos quirals. I, el que és més interessant, dels dos possibles enantiòmers, n'ha escollit un: mentre que utilitza els sucres de la sèrie D, els aminoàcids que trobem en els éssers vius pertanyen a la sèrie L. Això fa que els dos enantiòmers d'un compost quiral es puguin comportar de manera diferent en el medi biològic, per ser aquest un medi quiral. Un conegut exemple es troba en el limonè: l'isòmer *S* és el principal compost que dóna l'essència a la llimona, mentre que l'enantiòmer *R* fa olor a taronja, i els nostres re-

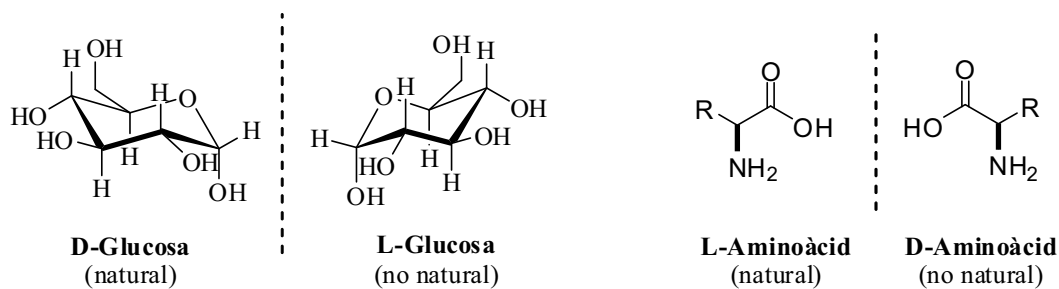


Figura 1.1. Series L i D dels sucres (glucosa) i aminoàcids.

ceptors olfactivs (que són quirals) els poden distingir fàcilment. Més dramàtica és la situació en el món farmacèutic: en un medicament quiral, mentre que un dels isòmers òptics és el que presenta les propietats farmacològiques desitjades, l'altre sol ser menys eficaç o inclús pot tenir propietats indesitjables o tòxiques, com és el cas de, per ex., la Dopa: mentre que l'enantiomer *S* és un fàrmac per al tractament del Parkinson, l'isòmer *R* és tòxic.

La preparació de compostos en forma enantiopura és un dels camps on s'han dirigit més esforços en la indústria farmacèutica, tant per suprimir els efectes secundaris no desitjats com per minimitzar el cost econòmic global en l'obtenció d'un fàrmac.

Actualment existeixen diferents estratègies per tal d'assolir la preparació de compostos enantiomèricament purs. Principalment distingim entre:

- *Síntesi racèmica i resolució de la mescla.*
- *Síntesi a partir de productes naturals quirals.*
- *Síntesi asimètrica.*

En la primera de les estratègies, la separació d'una mescla racèmica es pot dur a terme de diverses maneres, com per exemple per cromatografia en fase estacionària quiral, o resolució (la tècnica més estesa en el món industrial).² La limitació d'aquesta estratègia recau en el fet que només s'obtidria, com a màxim, un 50% de cadascun dels enantiòmers, a no ser que l'isòmer no desitjat es pogués racemitzar o invertir la seva configuració (resolució cinètica dinàmica), cosa que generalment no és senzilla o bé requereix passos sintètics addicionals. En la segona estratègia,³ l'únic problema es troba

en la disponibilitat del producte natural quiral. Tot i que quan aquest és accessible pot ser el mètode més econòmic, normalment la naturalesa només dóna accés a un dels dos possibles enantiòmers.

No és estrany, doncs, que en els darrers anys el desenvolupament de noves metodologies enantioselectives (el que es coneix com a síntesi asimètrica) sigui un dels principals interessos de molts grups d'investigació. En aquest cas, es parteix d'un compost aquiral, el qual conté algun centre proquiral (que pot ser transformat en un centre quiral mitjançant una única transformació), generalment en forma de grup o cara enantiotòpica. El transcurs d'una reacció amb un compost d'aquestes característiques en un medi aquiral, es podrà donar a través de dos estats de transició, els quals donaran als dos possibles enantiòmers. Com que l'energia no és una propietat quiral, aquests dos estats seran energèticament iguals, i s'obindrà una mescla racèmica. A tall d'exemple, la figura 1.2 mostra el transcurs d'una reacció d'atac nucleòfil a una cetona aquiral amb dos substituents diferents, presentant aquesta dues cares enantiotòpiques, i que per tant donaria lloc a dos productes que serien enantiòmers entre sí. Com els dos estats de transició serien enantiomèrics, els dos tindrien la mateixa energia i per tant s'obtindria la mateixa proporció de cada un dels dos productes.

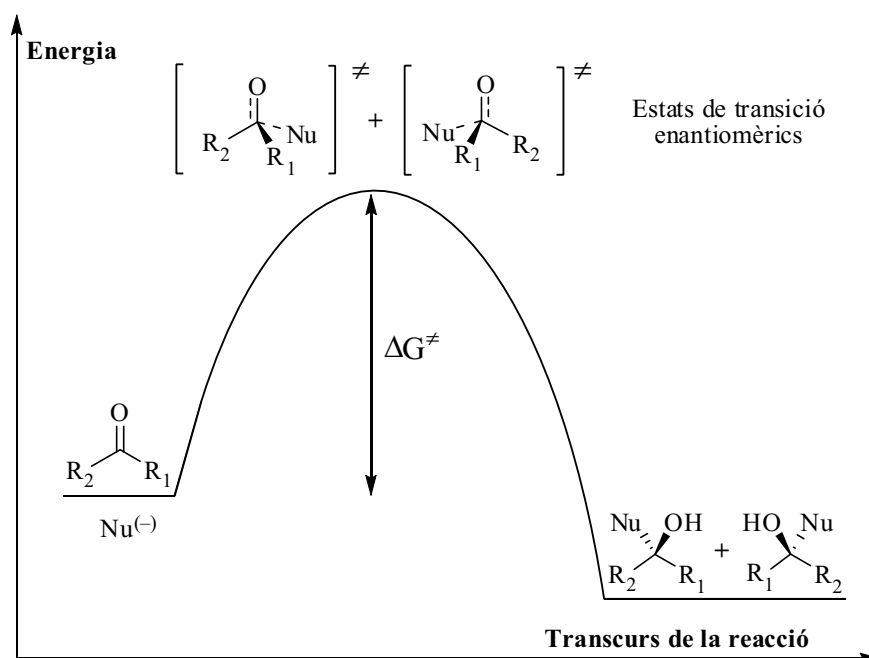
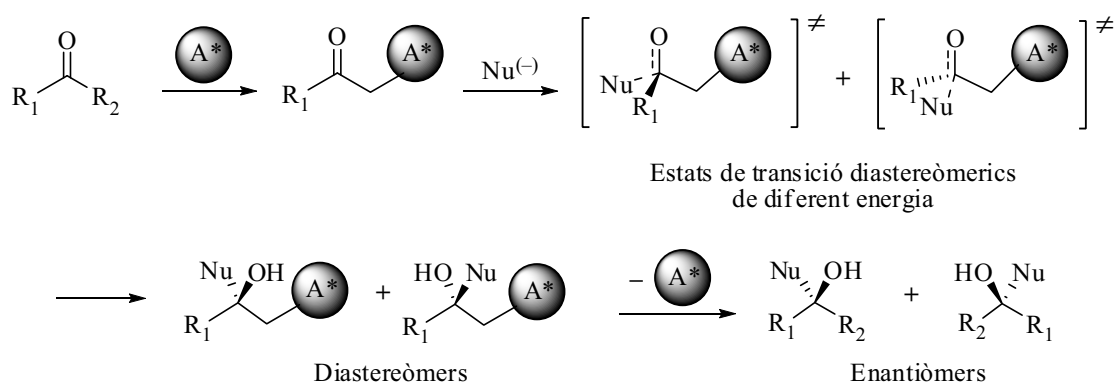


Figura 1.2. Representació del transcurs d'una reacció sense enantiodiscriminació (racèmica).

La síntesi asimètrica, però, es basa en la introducció d'elements quirals que facin distingibles els dos possibles estats de transició, de manera que se n'afavoreixi un. D'aquesta manera, es dona una transferència de quiralitat d'un element extern quiral cap a un producte aquiral, a través, generalment, de reaccions químiques. Inicialment, aquesta es va realitzar mitjançant la introducció d'auxiliars quirals units covalentment a la molècula desitjada.⁴ Com a conseqüència, el que inicialment eren grups o cares enantiotòpiques es converteixen en diastereotòpiques, de manera que serien distingibles per reactius aquirals. A continuació es mostra un esquema representatiu de la utilització d'aquesta estratègia, on, com podem veure, un cop introduït l'auxiliar quiral (A*), les cares enantiotòpiques d'una cetona passen a ser diastereotòpiques i, per tant, distingibles. La reacció d'aquesta amb un nucleòfil no quiral donaria dos diastereòmers; donat que els dos camins de reacció que donarien lloc a un o altre serien de diferent energia, es podria obtenir majoritàriament un dels dos productes.



Esquema 1.1. Utilització d'auxiliars quirals com a estratègia de síntesi asimètrica.

La limitació d'aquesta estratègia recau en la necessitat d'introduir passos addicionals a les rutes sintètiques (enllaçar covalentment l'auxiliar i el substrat, així com la seva posterior eliminació). Un altre problema seria l'obtenció d'aquest auxiliar quiral, ja que normalment aquest no es recupera.⁵

La necessitat d'introducció de passos addicionals es va solucionar amb l'aparició de reactius quirals (és a dir, evitant la formació d'interaccions covalents amb l'ens quiral), tot i que va ser més tard, amb el desenvolupament de metodologies asimètriques i catalítiques, quan es va millorar considerablement l'eficàcia global del procés.⁶ En aquest cas, la transferència de quiralitat es dona, normalment, en l'estat de transició de la

reacció. D'aquesta manera, partint de productes de partida amb grups o cares enantiotòpiques, la seva interacció amb un ens quiral crearà dos intermedis diastereotòpics. Aquests podran evolucionar a través de dos camins de reacció de diferent energia, els quals donaran lloc als dos possibles enantiòmers. Si aquesta diferència energètica (ΔG^\ddagger) és prou elevada en unes condicions de reacció, la distinció entre els dos camins de reacció diastereotòpics serà eficient i per tant es podrà obtenir preferentment un enantiòmer, tal com mostra la figura 1.3.

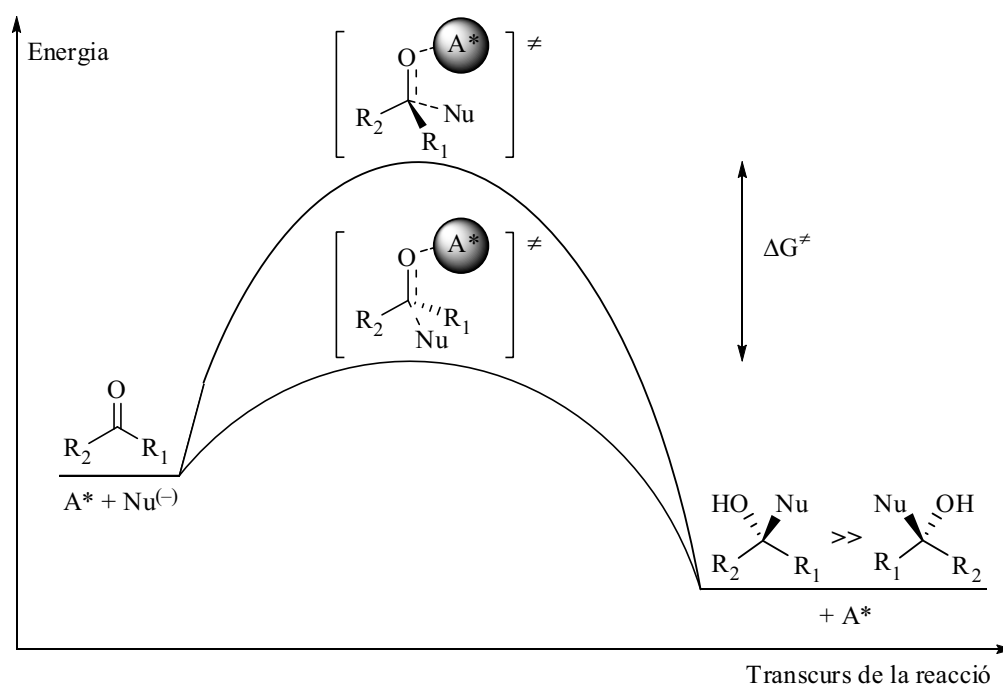
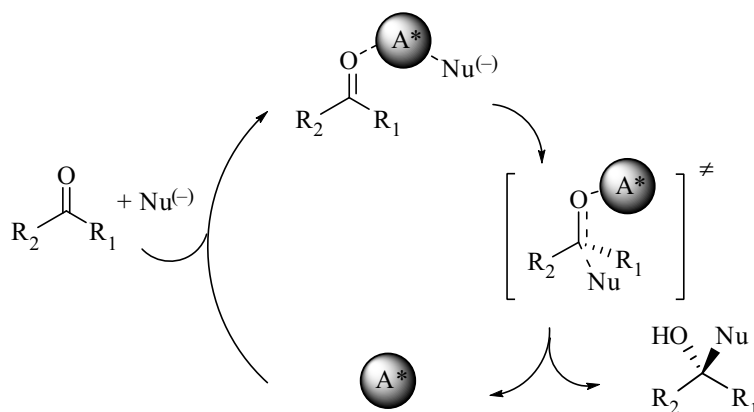


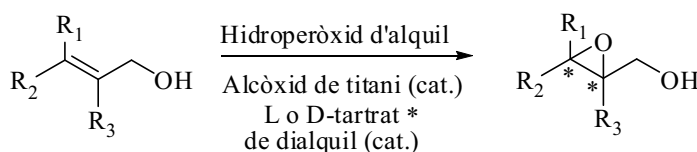
Figura 1.3. Discriminació de dos grups enantiotòpics per un reactiu quiral.

A més, aquesta estratègia permet utilitzar quantitats catalítiques (és a dir, inferiors a un equivalent químic respecte el producte de partida) d'un ens quiral, generalment un metall coordinat amb lligands d'origen orgànic, encara que més recentment també s'han desenvolupat processos en que s'utilitzen compostos orgànics. En una reacció catalítica i asimètrica ha d'existir, mecanísticament parlant, un cicle catalític, en el qual l'espècie activa quiral reacciona amb el producte de partida donant lloc a un producte final enantiomèricament enriquit, i en el qual l'espècie activa del catalitzador és recuperada.



Esquema 1.2. Representació d'un cicle catalític d'una reacció.

Un gran exemple de reacció catalítica enantioselectiva és l'epoxidació asimètrica de Sharpless.⁷ Sobre aquesta, ja en parlarem amb més detall en el següent capítol. Només direm que permet l'obtenció de 2,3-epoxialcohols a partir d'alcohols al·lílics, que s'ha demostrat la seva aplicabilitat en un gran nombre de substrats amb bons excessos enantiomèrics, i que permet obtenir epòxids estereoespecíficament en qualsevol de les dues configuracions possibles, en funció del catalitzador emprat (L o D).



Esquema 1.3. Epoxidació de Sharpless.

En el nostre grup de recerca tenim gran experiència en la utilització d'aquesta reacció. Tal com mostra la figura 1.4, hem sintetitzat un gran nombre d'epoxialcohols amb bons excessos enantiomèrics.

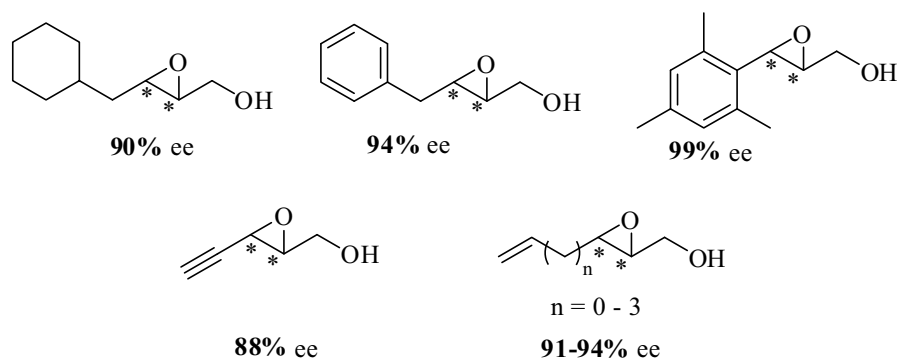
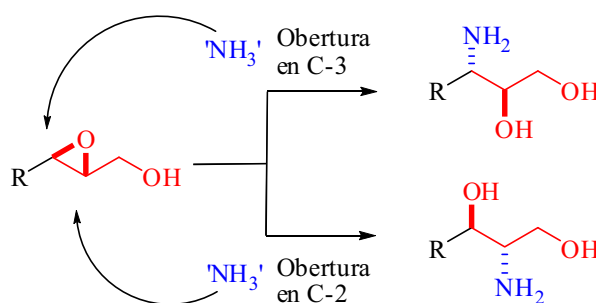


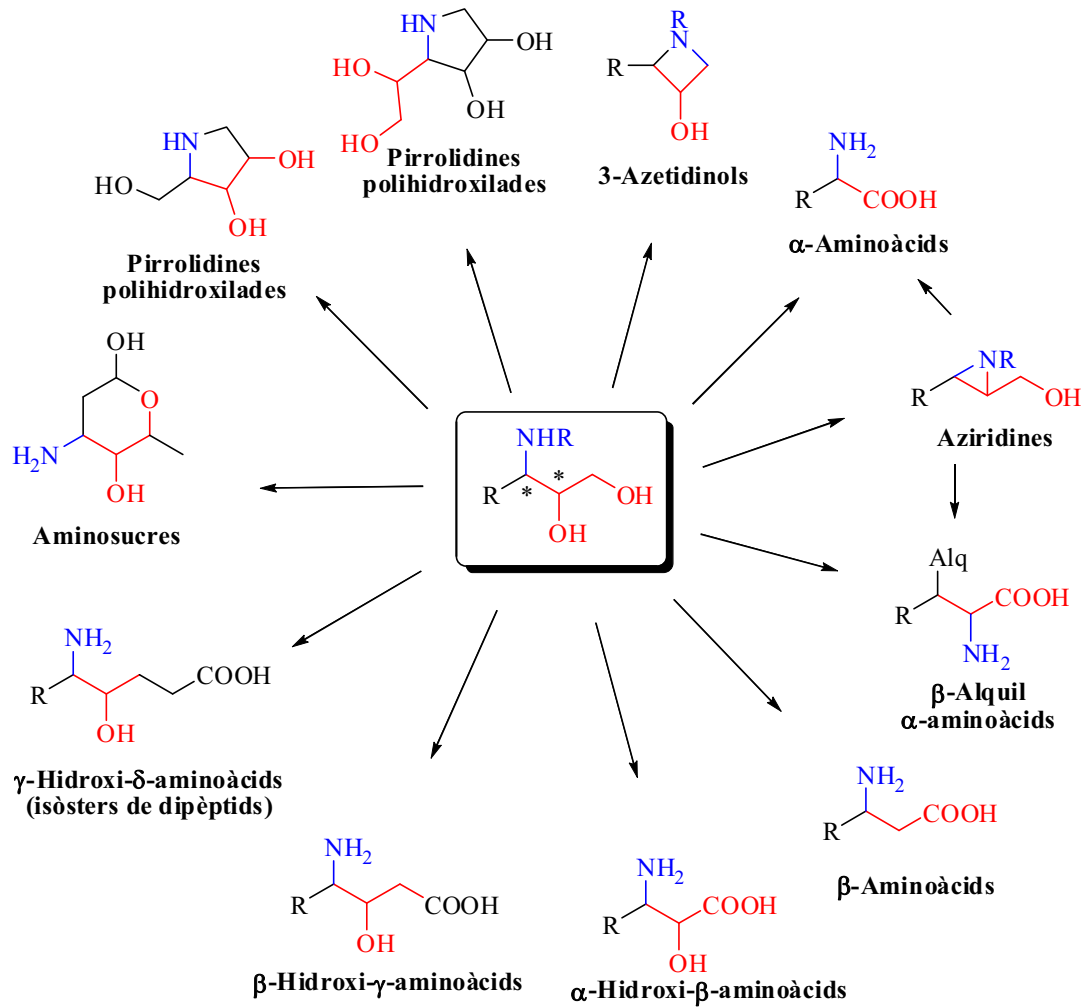
Figura 1.4. Alguns epoxialcohols sintetitzats en el nostre grup de recerca.

Els epoxialcohols tenen un gran valor com a intermedis per a l'elaboració d'un gran nombre de productes amb diversitat funcional. Ara, però, ens centrarem en la seva utilitat com a intermedis sintètics per a l'obtenció d'aminoalcohols i aminoàcids, que els quals són un tipus de compostos àmpliament distribuïts en la naturalesa. A més, constitueixen uns intermedis clau de gran importància i utilitat en la síntesi d'un gran nombre de productes naturals i de derivats amb activitat biològica. La síntesi d'aminoalcohols i aminoàcids és un camp en el que s'ha treballat extensament, afavorint el desenvolupament de noves metodologies i tecnologies sintètiques per tal d'obtenir productes amb interès farmacològic.⁸ Una d'aquestes estratègies consisteix en l'obertura d'epoxialcohols amb nucleòfils nitrogenats (principalment equivalents sintètics de l'amoniac). Tal com es mostra en l'esquema 1.4, l'obertura regioselectiva d'epoxialcohols en la posició C-3 donaria lloc a 3-amino-1,2-diols, mentre que l'obertura en C-2 conduiria a 2-amino-1,3-diols.



Esquema 1.4. Obertures d'epoxialcohols amb nucleòfils nitrogenats.

Aquests aminodiols poden alhora transformar-se en una gran varietat de productes. L'esquema 1.5 mostra algunes possibilitats desenvolupades en el nostre grup de recerca, a partir de 3-amino-1,2-diols, com són diferents tipus d'aminoàcids i hidroxiaminoàcids,⁹ azetidins,¹⁰ aminosucres¹¹ i pirrolidines polihidroxilades.¹² La figura 1.5 mostra també alguns exemples concrets de productes que han estat sintetitzats en el nostre grup de recerca.



Esquema 1.5. Utilitat sintètica de 3-amino-1,2-diols, obtinguts per obertures en C-3 d'un epoxialcohol amb un nucleòfil nitrogenat.

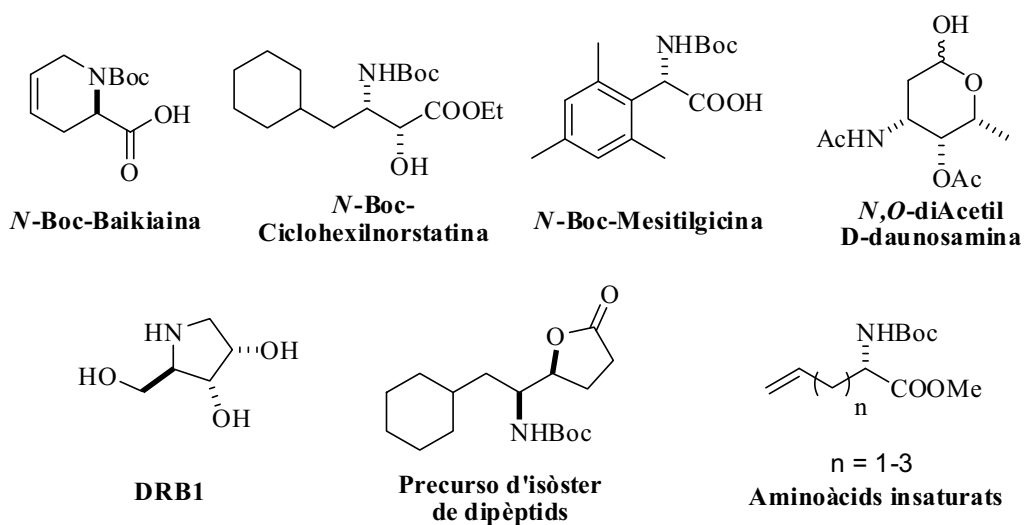
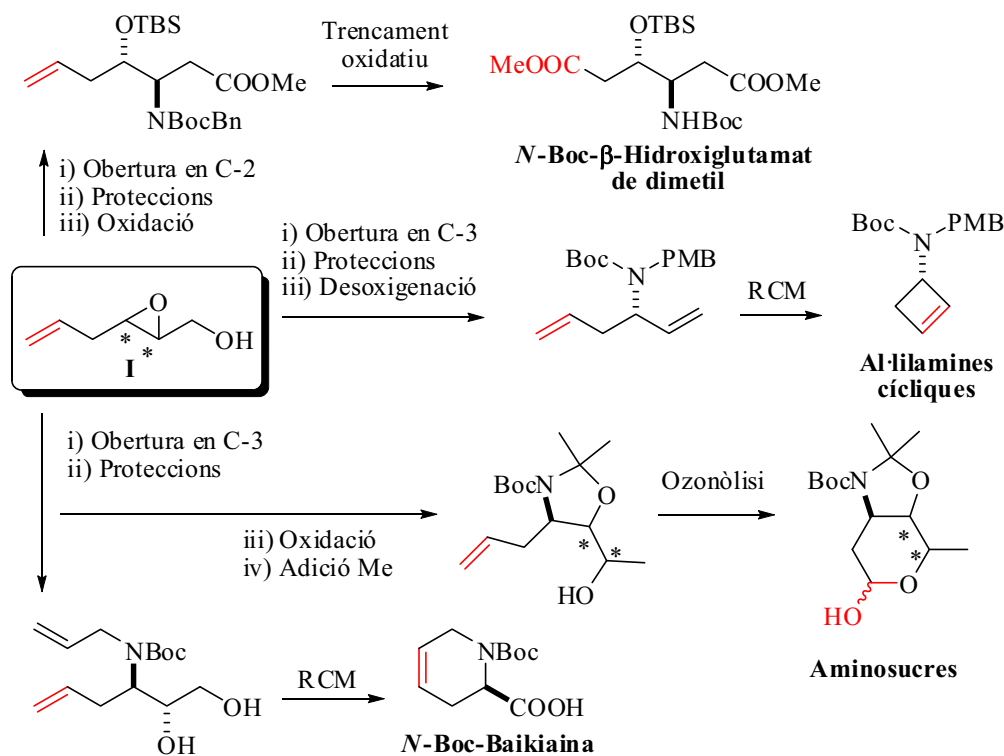


Figura 1.5. Exemples d'aminoalcohol i aminoàcids sintetitzats en el grup de treball.

adient per a la síntesi d'aminodiols o aminoàcids,^{9c} el doble enllaç terminal ha permès l'obtenció d'alcohols,¹⁵ diols,¹⁶ èsters^{11,13} o alquens cíclics mitjançant metàtesi.^{9a,b,16,17} A continuació (esquema 1.8) es mostren algunes de les rutes sintètiques desenvolupades en el nostre grup de recerca.

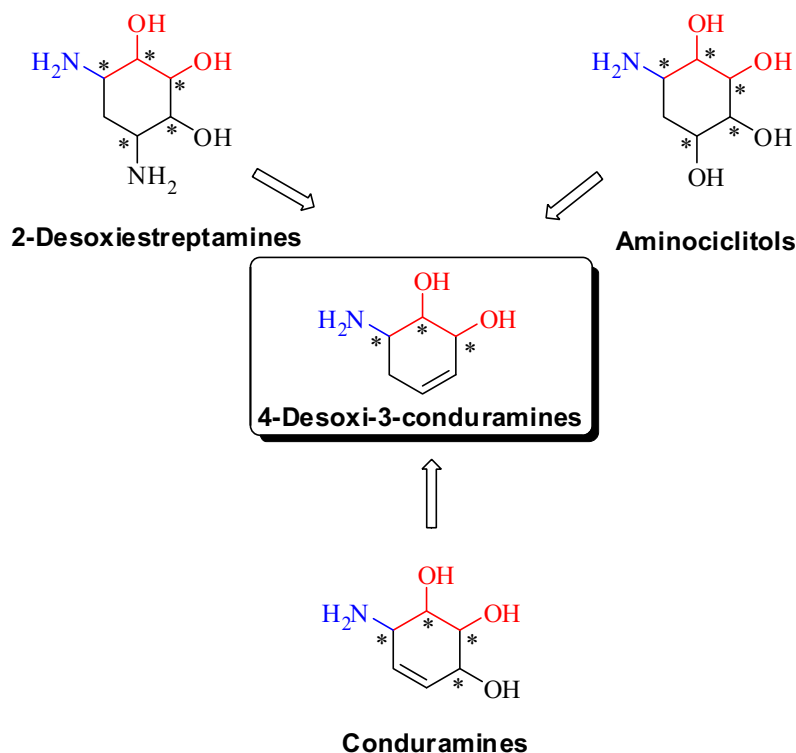


Esquema 1.8. Transformacions sintètiques del 2,3-epoxi-5-hexen-1-ol I.

Com s'ha pogut veure, la reacció de ciclació per metàtesi (RCM)¹⁸ ha estat clau en algunes d'aquestes síntesis. Des de fa uns anys, aquesta reacció ha significat un gran avenç en la síntesi de compostos cíclics, gràcies al desenvolupament de catalitzadors estables i definits, i al seu gran rang d'aplicabilitat. No és d'estranyar, doncs, que els principals implicats en aquest desenvolupament, revessin el premi Nòbel de química el 2005.

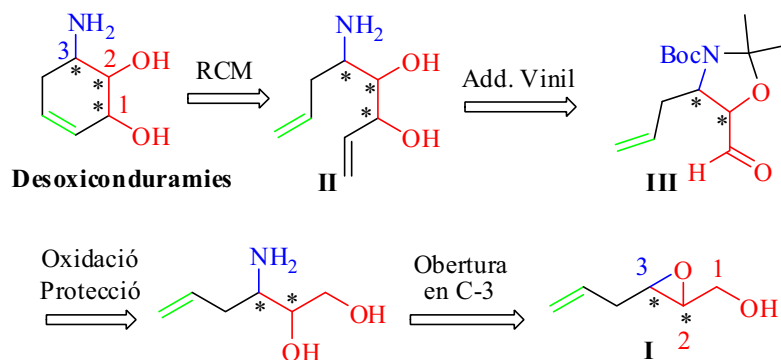
En la present tesi doctoral ens vàrem plantejar continuar aquest treball sobre l'ús d'epòxialcohols amb insaturacions a la cadena alquíllica per a l'obtenció d'aminoalcohols i aminoàcids amb interès farmacològic, utilitzant el doble enllaç terminal com a unitat clau per a la seva transformació en altres grups funcionals i/o per ciclació per metàtesi o altres. Pretenim, per tant, ampliar la utilitat d'aquests epòxids com a intermedis sintètics.

Inicialment volíem desenvolupar una estratègia sintètica per a l'obtenció d'una família de 4-desoxi-3-conduramines (o 3-amino-4-desoxiconduritols), uns polihidroxiaminociclohexens amb interès biològic i com a intermedis sintètics.¹⁹ Degut a la seva estructura cíclica insaturada, són ideals per a l'obtenció d'aminocarbassucres com la 2-desoxiestreptamina (2-DOS),²⁰ entre d'altres, per manipulació del doble enllaç. La 2-DOS, com ja veurem més profundament en capítols posteriors, és un element clau en el món dels antibiòtics aminoglicosídics.²¹



Esquema 1.9. Interès de les 4-desoxi-3-conduramines com a intermedis sintètics.

Aquesta estructura cíclica insaturada amb una amina i un diol exocíclics que presenta la 4-desoxi-3-conduramina, ens fa pensar ja en la seva possible obtenció per RCM i a partir d'un epoxialcohol. Retrosintèticament, aquests es podrien obtenir a partir del diè lineal **II** per RCM, el qual alhora es podria obtenir per addició diastereoselectiva de vinil sobre l'aldehid **III**, la síntesi del qual ja va ser desenvolupada per en Xavier Ginesta a partir del 2,3-epoxi-5-hexen-1-ol.¹¹

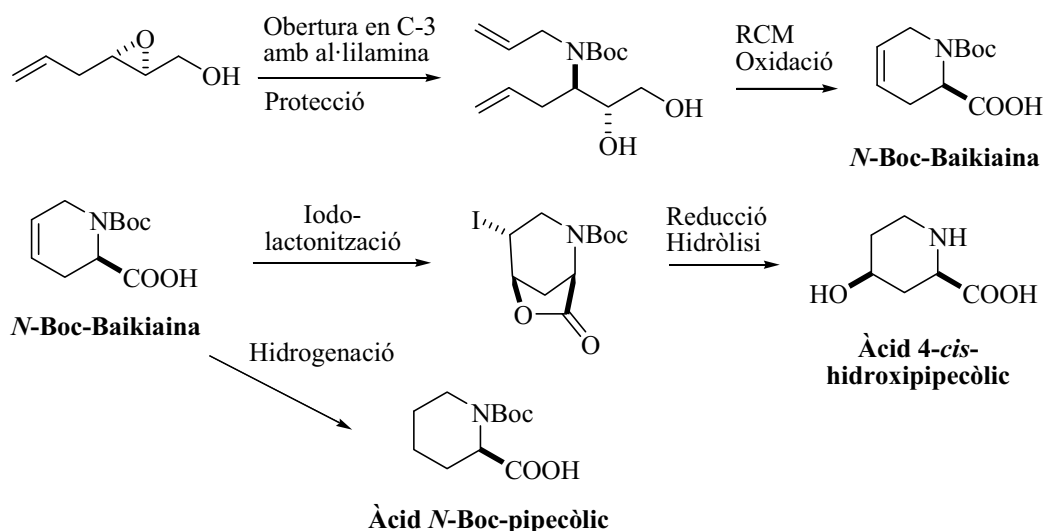


Esquema 1.10. Anàlisi retrosintètica de les 2-desoxiconduramines.

Primer Objectiu

Desenvolupar una ruta sintètica i estereodivergent per a la formació de desoxiconduramines a partir del 2,3-epoxi-5-hexen-1-ol. Les reaccions clau serien l'obertura regioselectiva en la posició C-3 per un nucleòfil nitrogenat, i, especialment, la reacció d'addició de vinil (ja que el seu control ens permetria obtenir tots els possibles isòmers configuracionals) i la RCM. A continuació, explorar la manipulació del doble enllaç per assolir una nova família d'aminociclitols

Per altra banda, en Xavier Ginesta desenvolupà durant la seva tesi doctoral una síntesi molt eficient de la baikiaina *N*-Boc protegida, així com una aproximació a àcids piperòlics, a partir d'aquesta.^{9b} Com en el cas anterior, la baikiaina presenta una estructura cíclica insaturada amb un grup aminoàcid. Ara, però, l'amina és endocíclica, de manera que l'estratègia sintètica per a la seva obtenció inclou l'addició d'un grup al·lil a un 3-amino-1,2-diol, el qual permet posteriorment produir una ciclació per metàtesi amb l'altra olefina terminal. A continuació, la manipulació del doble enllaç restant ha permès derivatitzar aquesta per a la síntesi d'altres àcids piperòlics.

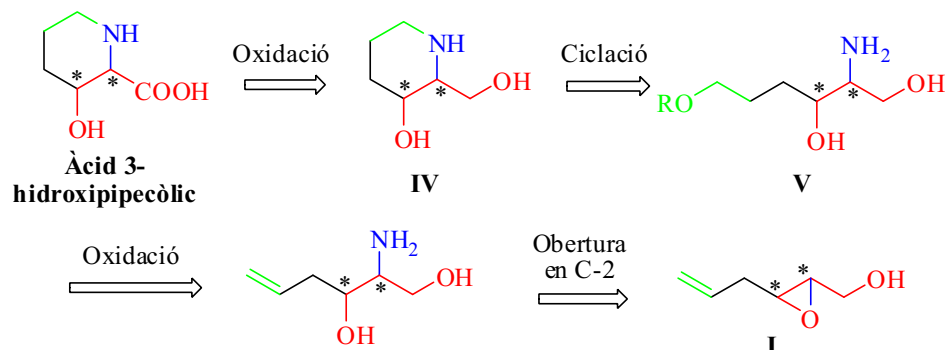


Esquema 1.11. Síntesi de la *N*-Boc-baikiaina i d'àcids piperòlics, desenvolupada en el nostre grup de recerca.

Els àcids piperòlics són aminoàcids no proteïnogènics de gran importància per a la síntesi de productes farmacològicament interessants, així com per a la síntesi de pèptids modificats amb importància terapèutica.²² Per tal d'ampliar aquesta línia de recerca en el nostre grup de treball, ens vàrem plantejar en aquesta tesi el desenvolupament de noves aproximacions sintètiques als àcids piperòlics.

En primer lloc, vàrem plantejar la possibilitat d'obtenir fàcilment àcids 3-hidroxi-piperòlics, els quals es troben en l'estructura d'alguns compostos amb activitat biològica.²³ Si suposem que aquests venen de l'oxidació del derivat **IV**, veiem que presenta l'estructura de 2-amino-1,3-diol (numeració relativa). Retrosintèticament, en aquest cas la ciclació podria donar-se per atac nucleòfil d'una amina lineal (**V**) sobre un bon grup sortint a l'extrem de la cadena, el qual es podria generar a partir d'un doble

enllaç, com es mostra a continuació. Així doncs, a partir de l'obertura en C-2, el 2,3-epoxi-5-hexen-1-ol **I** seria un bon element estructural per a la síntesi d'aquest hidroxiaminoàcid.

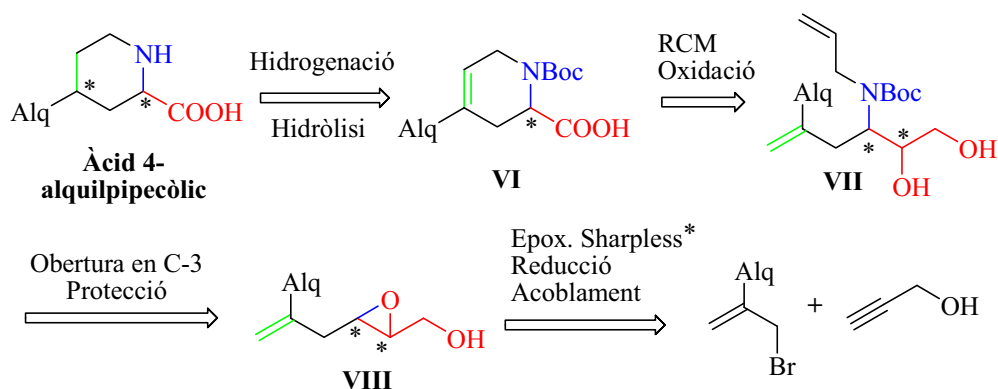


Esquema 1.12. Anàlisi retrosintètica de l'àcid 3-hidroxipecòlic.

Segon Objectiu

Desenvolupar una síntesi per a l'obtenció de l'àcid 3-hidroxipecòlic a partir del 2,3-epoxi-5-hexen-1-ol, per obertura regioselectiva en C-2, oxidació de l'olefina terminal i ciclació per atac nucleòfil de l'amina corresponent

Seguint en aquest tema, varem pensar que variant lleugerament l'epòxid de partida, es podrien obtenir àcids 4-alkilpipecòlics. Aquests representen els àcids pipecòlics alquil-substituïts amb més interès farmacològic, presentant propietats antitumorals i com a inhibidors de la trombina i la tripsina.²⁴ A continuació es mostra l'esquema retrosintètic corresponent, en el qual els aminoàcids desitjats s'obtidrien mitjançant hidrogenació diastereoselectiva del compost cíclic **VI**, mentre que aquest s'obtidria per RCM i oxidació de l'aminodiol doblement insaturat **VII**. Finalment, aquest es podria obtenir, com ja hem vist, per obertura regioselectiva en C-3 de l'epoxialcohol **VIII** amb al·lilamina. Aquest epoxialcohol, es podria sintetitzar de manera anàloga a **I** a partir de productes de partida comercials.

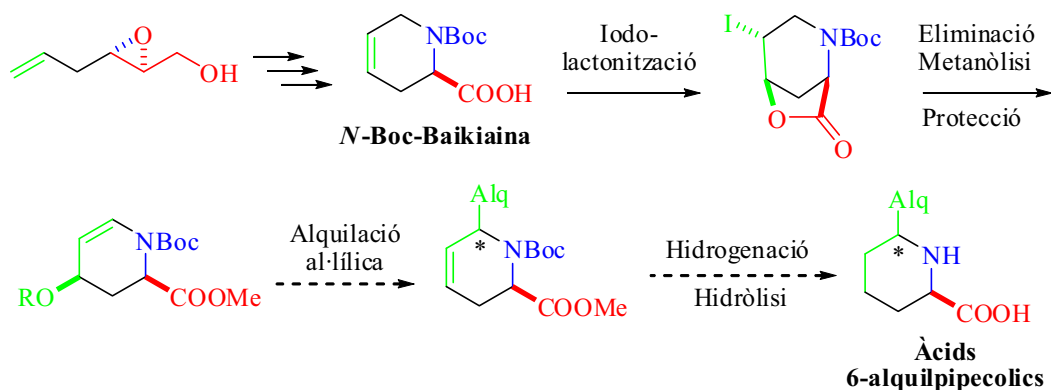


Esquema 1.13. Anàlisi retrosintètica per a l'obtenció d'àcids 4-alkilpipecòlics.

Tercer Objectiu

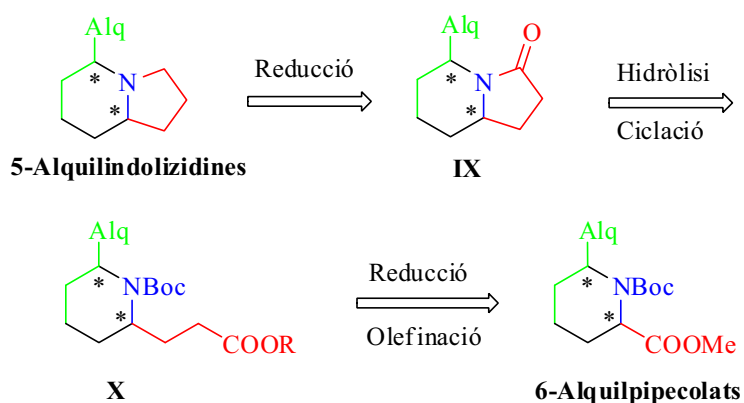
Desenvolupar una nova síntesi enantioselectiva per a l'obtenció de l'àcid 4-metilpipecòlic mitjançant una metodologia que inclou una obertura regioselectiva en C-3 amb al·lilamina, la ciclació per metàtesi i una hidrogenació diastereoselectiva

A continuació, es va pensar en desenvolupar una ruta general que donés accés també als àcids 6-alkilpipecòlics. Aquesta aproximació es podria desenvolupar mitjançant alquilació al·lilica sobre un alcohol al·lílic, el qual provindria de la derivatització de la *N*-Boc-baikiana, com mostra l'esquema 1.14.



Esquema 1.14. Síntesi d'àcids 6-alkilpipecòlics.

A més, i per tal de provar la utilitat d'aquest tipus de compostos com a intermedis sintètics, ens plantejarem la possibilitat d'obtenir alcaloides alquilindolizidínics a partir dels 6-alkilpipecolats obtinguts. Aquests alcaloides són un tipus de productes naturals que sovint presenten interessants propietats farmacològiques, com per ex. el bloqueig de la transmissió neuromuscular.²⁵ De fet, en el grup ja es va desenvolupar una síntesi molt eficient per a l'obtenció de compostos estructuralment relacionats, com ho són les indolizidines polihidroxilades (com per ex. la swainsonina).^{14a}



Esquema 1.15. Anàlisi retrosintètica per a l'obtenció d'alcaloides 5-alkilindolizidínics.

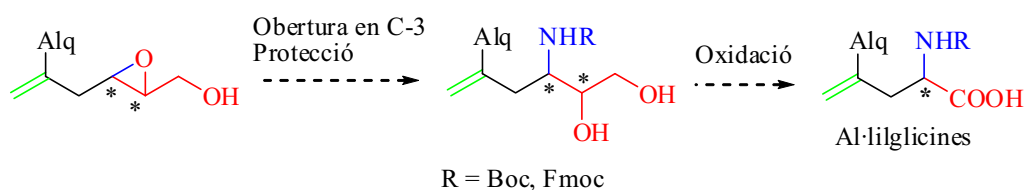
Les 5-alquilindolizidines es prepararien per reducció de la lactama derivada **IX**, la qual es podria obtenir per hidròlisi i ciclació del compost **X**. Finalment, aquest s'obtindria per olefinació de l'aldehid derivat de reduir el corresponent 6-alquilpecolat.

Quart Objectiu

Ampliar la utilitat sintètica de la baikiaina, així com les metodologies per a l'obtenció d'àcids 6-alquilpipecòlics mitjançant alquilacions al·liliques sobre un derivat d'aquella.

A continuació, aplicar aquesta estratègia per a la síntesi d'alcaloides alquilindolizidínics

Per una altra banda, tenint en compte la possibilitat de generar nous epòxids tipus **VIII**, com s'ha mostrat a l'esquema 1.13, es va pensar que es podria millorar l'aproximació sintètica a aminoàcids insaturats, desenvolupada fa uns anys en el nostre grup de recerca.^{8e} Aquesta estratègia, molt senzilla i que ja ha estat comentada breument en apartats anteriors, consisteix en l'obertura en la posició C-3 d'un epoxialcohol insaturat amb un equivalent sintètic d'una amina i posterior trencament oxidatiu del diol restant.



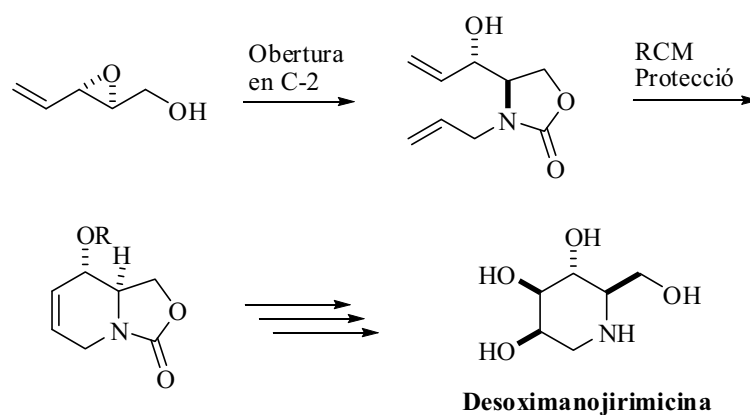
Esquema 1.16. Síntesi de *N*-Boc- i Fmoc- α -lilglicines.

L'element clau a desenvolupar en aquesta estratègia consistiria en la introducció del grup Fmoc per a la protecció de l'amina; des de la introducció d'aquest grup en les estratègies de síntesi de pèptids en fase sòlida,²⁶ ha acabat per substituir el grup Boc, usat inicialment en l'estratègia desenvolupada per B. Merrifield.²⁷ Això es deu principalment a la necessitat d'usar àcids forts (TFA) per a l'eliminació del grup Boc, i HF per desencorar la resina; el grup Fmoc, en canvi, s'elimina amb l'ús d'una base feble com la piridina, sent necessari l'ús de TFA només per al trencament final del pèptid.

Cinquè Objectiu

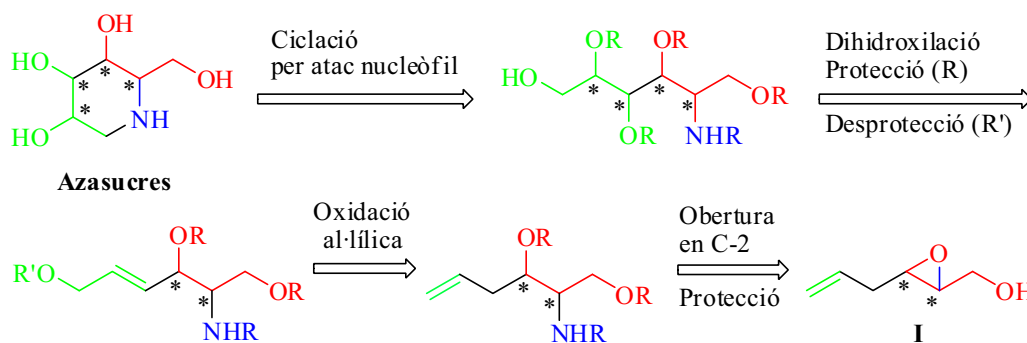
*Ampliar el treball ja desenvolupat en el nostre grup de recerca, per a l'obtenció d' α -aminoàcids insaturats (α -lilglicines) *N*-Boc- i *N*-Fmoc-protégides a partir d'epoxialcohols insaturats*

Finalment, per tal de completar la utilitat sintètica d'aquest tipus d'epoxialcohols, els quals s'han emprat i/o s'empraran per a l'obtenció d'aminoàcids lineals i cíclics, hidroxiaminoàcids, al·lilamines, aminosucre i carbasucre, es va pensar que també complien els requisits per a la síntesi d'azasucre. Aquests, que molt sovint presenten propietats com a inhibidors de glicosidases,²⁸ també contenen en la seva estructura la funció d'aminoalcohol. De fet, i com s'ha pogut veure anteriorment, en el grup de recerca ja es van desenvolupar estratègies per a l'obtenció d'aquest tipus de compostos. Concretament, en Rubén Martín, durant la seva tesi doctoral, va assolir una síntesi de la desoximanojirimicina a partir d'un epoxialcohol insaturat.^{14a} Els passos claus d'aquella estratègia eren l'obertura regioselectiva de l'epoxialcohol en la posició C-2 i la ciclació per metàtesi.



Esquema 1.17. Síntesi d'azasucre, desenvolupada en el grup de recerca.

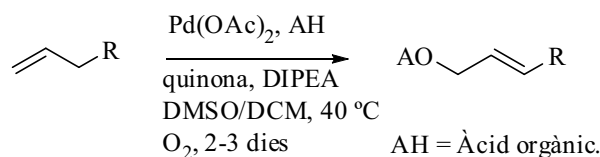
Tot i que aquesta síntesi és molt eficient, ens vàrem plantejar el desenvolupament d'una nova estratègia partint de l'epoxialcohol insaturat **I** i en la qual no fos necessària la RCM, pels inconvenients que presenta en quant a la seva utilització a gran escala. L'esquema 1.18 mostra l'anàlisi retrosintètica proposada en aquesta nova estratègia.



Esquema 1.18. Anàlisi retrosintètica per a l'obtenció d'azasucre.

El compost cíclic final (azasucres) provindria d'un atac nucleòfil d'una amina a un bon grup sortint, i una de les funcionalitats diol provindria d'una olefina, mentre que la resta del 2-amino-1,3-diol de partida.

El pas clau d'aquesta estratègia es troba en la reacció d'oxidació al·lítica, que consisteix en una oxidació d'un alquè terminal per a l'obtenció d'un alcohol al·lílic. Tot i que aquesta és una reacció que en general requereix unes condicions dràstiques, recents avenços químics han permès que la reacció d'oxidació al·lítica es pugui dur a terme en condicions suficientment suaus com per ser compatibles amb diverses funcionalitats i grups protectors.²⁹



Esquema 1.19. Oxidació al·lítica catalitzada per pal·ladi.

Sisè Objectiu

Desenvolupar una nova ruta sintètica per a la formació d'azasucres per oxidació al·lítica, dihidroxilació i ciclació d'un 2-amino-5-hexen-1,2-diol provinent del 2,3-epoxi-5-hexen-1-ol

1.2. Objectius.

En resum, i tenint en compte els precedents descrits anteriorment, els objectius d'aquesta tesi doctoral i que configuraran els diferents capítols són:

i) **Capítol 3** Desenvolupar una ruta sintètica i estereodivergent per a la formació d' aminoconduitols a partir del 2,3-epoxi-5-hexen-1-ol, per obertura regioselectiva en la posició C-3 amb un nucleòfil nitrogenat; estudiar la reacció d'addició de vinil sobre l'aldehid **III**, ja que el seu control ens permetria obtenir tots els possibles isòmers configuracionals; i realitzar la ciclació final per metàtesi. A continuació, explorar la manipulació del doble enllaç per assolir una nova família d'aminociclitols;

ii) **Capítol 4, Primera Part** Desenvolupar una síntesi asimètrica per a l'obtenció de l'àcid 3-hidroxipípecòlic a partir del 2,3-epoxi-5-hexen-1-ol, per obertura regioselectiva en C-2, oxidació de l'olefina terminal i ciclació per atac nucleòfil de l'amina corresponent;

iii) **Capítol 4, Segona Part** Desenvolupar una nova síntesi per a l'obtenció de l'àcid 4-metilpípecòlic mitjançant una metodologia que inclou una obertura regioselectiva en C-3 amb al·lilamina, una RCM i hidrogenacions diastereoselectives;

iv) **Capítol 5** Ampliar la utilitat sintètica de la baikiaina, així com les metodologies per a l'obtenció d'àcids 6-alkilpípecòlics mitjançant alquilacions al·liliques sobre un derivat d'aquella. A continuació, aplicar aquesta estratègia per a la síntesi d'alcaldes alquilindolizidínics.

v) **Capítol 6** Ampliar el treball ja desenvolupat en el nostre grup de recerca, per a l'obtenció d' α -aminoàcids insaturats (al·lilglicines) *N*-Boc- i *N*-Fmoc- protegits a partir d'epoxialcohols insaturats; i

vi) **Capítol 7** Desenvolupar una nova ruta sintètica per a la formació d'azasucres per oxidació al·lilica, dihidroxilació i ciclació d'un 2-amino-5-hexen-1,2-diol provinent del 2,3-epoxi-5-hexen-1-ol.

1.3. Referències.

¹ Kelvin, W. T. *Baltimore Lecture on Molecular Dynamics and the Wave Theory of Light*; Clay, C. J., Ed.; London, 1904.

² Veure per exemple: (a) Pellissier, E. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8291. (b) Pamies, O.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3247, i referències citades en aquests articles.

³ Veure per exemple: Casiraghi, G.; Zanardi, F. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1677, i referències citades.

⁴ (a) Gnas, Y.; Glorius, F. *Synthesis* **2006**, 1899. (b) Roos, G. *Compendium of Chiral Auxiliary Applications*; Academic Press: New York, 2002. (c) Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835.

⁵ Blaser, H. U. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 935.

⁶ Veure per exemple: (a) Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*; VCH: New York, 1993. (b) Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Springer-Verlag: Berlin, 1999. (c) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; Wiley: New York, 1994. Veure també els articles de revisió a *Chem. Rev.* **2003**, *103*, nombre 8.

⁷ (a) Katsuki, T.; Martin, V. S. *A Organic Reactions*; Paquette, L. i col. Eds.; New York, 1996, vol. 48. (b) Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765. (c) Rossiter, B. E. *A Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Ed.; Academic press: New York, 1985, vol. 5, cap 8, p. 193. (d) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974. També veure els següents articles de revisió: (a) Xia, Q. H.; Ge, H. Q.; Ye, C. P.; Liu, Z. M.; Su, K. X. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1603. (b) Johnson, R. A.; Sharpless, B. K. *Catal. Asymm. Synt.* **1993**, 103.

⁸ (a) Atkinson, S. C. *Stereoselective Synthesis*; Wiley: New York, 1995. (b) Koskinen, A. *Asymmetric Synthesis of Natural Products*; Wiley: New York, 1993.

⁹ (a) Martín, R.; Alcón, M.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6896. (b) Ginesta, X.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 779. (c) Martín, R.; Islas, G.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6367. (d) Catusus, M.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9309. (e) Alcón, M.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*,

4639. (f) Pastó, M.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1233. (g) Pastó, M.; Castejón, P.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6033. (h) Alcón, M.; Canas, M.; Poch, M.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1589. (i) Poch, M.; Alcón, M.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7781.
- ¹⁰ Poch, M.; Verdaguer, X.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6935.
- ¹¹ Ginesta, X.; Pastó, M.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3001.
- ¹² Murruzzu, C.; Riera, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 149.
- ¹³ Ginesta, X.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 289.
- ¹⁴ (a) Martín, R.; Murruzzu, C.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2325. (b) Martín, R.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 93.
- ¹⁵ Sabitha, G.; Sudhakar, K.; Reddy, N. M.; Rajkumar, M.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6567.
- ¹⁶ Ma, S.; Ni, B. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3286.
- ¹⁷ Heck, M. P.; Baylon, C.; Nolan, S. P.; Mioskowski, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1989.
- ¹⁸ (a) Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7177. (b) Connon, S. J.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900. (c) Maier, M. E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 2073. (d) Schuster, M.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2036. (e) Grubbs, R. H.; Miller, S. J.; Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 446.
- ¹⁹ (a) Lysek, R.; Vogel, P. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1. (b) Balci, M.; Sütbeyaz, Y.; Seçen, H. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3715. (c) Posternack, T. A. *The Cyclitols*; Holden-Day Inc: San Francisco, 1965, pp 211-212.
- ²⁰ Un article de revisió recent sobre la 2-DOS: Busscher, G. F.; Rutjes, F. P. J. T.; van Delf, F. L. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 775.
- ²¹ (a) Rinehart, K. L.; Suami, T. *Aminocyclitol Antibiotics*; ACS Symp. Ser. No. 125; American Chemical Society: Washington, D.C., 1980. (b) Daniels, P. J. L. *Kirk-Othmer Encycl. Chem. Technol.* **1978**, *2*, 819. (c) Rinehart, K. L.; Stroshane, R. M. *J. Antibiot.* **1976**, *29*, 319. (d) Umezawa, W. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1974**, *30*, 111.
- ²² (a) Kadouri-Puchot, C.; Comesse, S. *Amino Acids* **2005**, *29*, 101. (b) Couty, F. *Amino Acids* **1999**, *16*, 297.
- ²³ (a) Jourdan, A.; Zhu, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7033. (b) Ferreira, F.; Greck, C.; Genet, J. P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1997**, *134*, 615.

- ²⁴ (a) Hijikata-Okunomiya, A.; Tamao, Y.; Kikumoto, R.; Okamoto, S. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 18995. (b) Hilpert, K.; Ackermann, J.; Banner, D. W.; Gast, A.; Gubernator, K.; Hadvary, P.; Labler, L.; Müller, K.; Schmid, G.; Tschopp, T. B.; van de Waterbeemd, H. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3889. (c) Kikumoto, R.; Tamao, Y.; Tezuka, T.; Tonomura, S.; Hara, H.; Ninomiya, K.; Hijikata, A.; Okamoto, S. *Biochemistry* **1984**, *23*, 85. (d) Okamoto, S.; Hijikata, A.; Kikumoto, R.; Tonomura, S.; Hara, H.; Ninomiya, K.; Maruyama, A.; Sugano, M.; Tamao, Y. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1981**, *101*, 440.
- ²⁵ (a) Daly, J. W.; Myers, C. W. Whittaker, N. *Toxicon* **1987**, *25*, 1023. (b) Daly, J. W. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1982**, *41*, 205. (c) Erspamer, V.; Melchiorri, P. *Trends Pharmacol. Sci.* **1980**, *1*, 391.
- ²⁶ (a) Atherton, E.; Sheppard, R. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 165. (b) Atherton, E., Fox, H., Harkiss, D., Logan, C. J., Sheppard, R.C.; Williams, B. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 537. (c) Carpino, L. A.; Han, G. Y. *J. Org. Chem.* **1972**, *72*, 3404.
- ²⁷ Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149.
- ²⁸ (a) Compain, P.; Martin, O. R. *Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications*; Wiley, 2007. (b) Borges de Melo, E.; Gomes, A. S.; Carvalho, I. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10277. (c) Afarinkia, K.; Bahar, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1239. (d) Asano, N. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 471. (e) Cipolla, L.; La Ferla, B.; Nicotra, F. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 485. (f) Lillielund, V. H.; Jenson, H. H.; Liang, X.; Bols, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 515. (g) Watson, A. A.; Fleet, G. W. J.; Asano, N.; Molyneux, R. J.; Nash, R. J. *Phytochemistry* **2001**, *56*, 265. (h) Asano, N.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1645. (i) Stütz, A. *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors*; Wiley-VHC: Weinheim, 1999.
- ²⁹ (a) Covell, D. J.; Nicolaas, A. V.; Labenz, N. A.; White, M. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8217. (b) Mitsudome, T.; Umetani, T.; Nosaka, N.; Mori, K.; Mizugaki, T.; Ebitani, K.; Kaneda, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 481.

Capítol 2

Reaccions Clau del Projecte

2.1. Introducció	29
2.2. Epoxidació de Sharpless	30
2.3. Obertura en C-3 amb Nucleòfils Nitrogenats. Mètodes i Regioselectivitat.....	34
2.4. Obertura en C-2 amb Nucleòfils Nitrogenats. Mètodes i Regioselectivitat.....	35
2.5. Reacció de Cicllació per Metàtesi (RCM) de Diens	37
2.6. Reaccions Diastereoselectives: Addicions de Compostos Organometàl·lics	40
2.7. Reaccions Diastereoespecífiques: Dihidroxilacions i Acoblaments Al·lílics Catalitzats per Coure	42
2.8. Referències.....	47

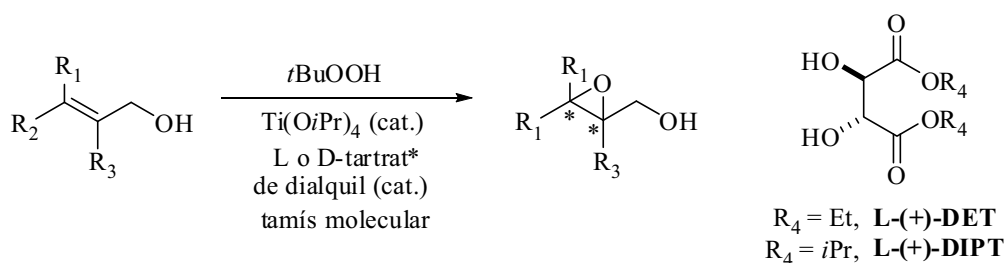
CAPÍTOL 2. REACCIONS CLAU DEL PROJECTE.

2.1. Introducció.

En aquest capítol parlarem amb més detall sobre les reaccions clau però generals d'aquesta tesis, com ho són l'epoxidació asimètrica de Sharpless, les obertures regioselectives d'epoxialcohols i la reacció de ciclació per metàtesi. A continuació, farem un repàs sobre les reaccions diastereoselectives i estereoespecífiques més concretes que s'utilitzaran en els diferents projectes, també clau per a la generació dels diferents centres estereogènics dels productes finals, objectiu primordial de la síntesi asimètrica.

2.2. Epoxidació de Sharpless i Aplicacions Sintètiques.

L'epoxidació asimètrica de Sharpless¹ (AE) consisteix en una reacció d'oxidació d'alcohols al·lílics per a la formació d'epoxialcohols enantiomèricament enriquits. S'utilitzen hidroperòxids d'alquil (normalment de *tert*-butil o cumil) en presència d'alcòxids de titani (normalment Ti(O*i*Pr)₄) i èsters tartàrics òpticament actius (bàsicament de dietil o diisopropil). Aquest és un procés aplicable a un gran nombre de substrats, obtenint en la majoria dels casos elevades pureses enantiomèriques (entre 90-95% ee).

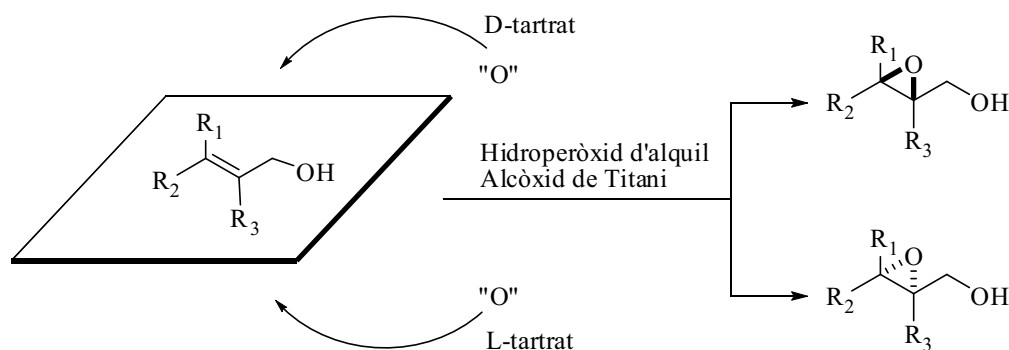


Esquema 2.1. Epoxidació asimètrica de Sharpless d'alcohols al·lílics.

La utilització de tamisos moleculars ha permès realitzar aquesta transformació amb quantitats catalítiques tant de l'alcòxid de titani com del tartrat quirals. Aquest fet, a part de facilitar el procés de purificació del producte final, permet que tan els rendiments com els excessos enantiomèrics siguin elevats en la major part dels casos. Cal tenir en compte també el gran estalvi econòmic que representen aquests fets de cara a la seva utilització a gran escala, tot i que el seu ús industrial ha estat limitat degut a la necessitat d'utilitzar dissolvents clorats per tal que es doni la reacció. Les olefines *E* han demostrat ser els millors substrats per obtenir elevats ee (sovint > 90%), amb poques excepcions; a més, aquestes són fàcilment assequibles amb diverses metodologies. En quant a les olefines *Z*, encara que sovint també representen bons substrats, l'enantioselectivitat de l'epoxidació es veu significativament influenciada pel volum del substituent R₃.

L'estereoquímica de l'epoxidació ve determinada per l'estereoquímica del tartrat utilitzat. Com es va comentar en el capítol anterior, les cares enantiotòpiques de l'olefina (en cas de producte de partida aquiral i cares no homotòpiques) esdevindran diastereotòpiques a l'estat de transició al coordinar-se amb el titani i el tartrat, fet que

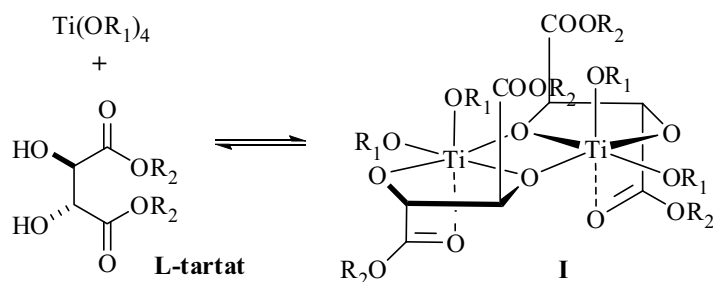
farà que l'hidroperòxid oxidi més fàcilment una de les dues cares. Abans de comentar el mecanisme de la reacció amb més detall, direm que l'estereoquímica que s'obtindrà és fàcilment previsible segons la següent regla: si representem l'alcohol al·lílic en el pla imaginari que formaria l'olefina tal com indica l'esquema 2.2, l'oxidació és produïda per la cara superior si s'utilitza un tartrat amb configuració D (no natural), mentre que si s'utilitzen tartrats naturals (de configuració L) l'oxidació es produïx per la cara inferior.



Esquema 2.2. Regla empírica per a la predicció de la configuració en la AE.

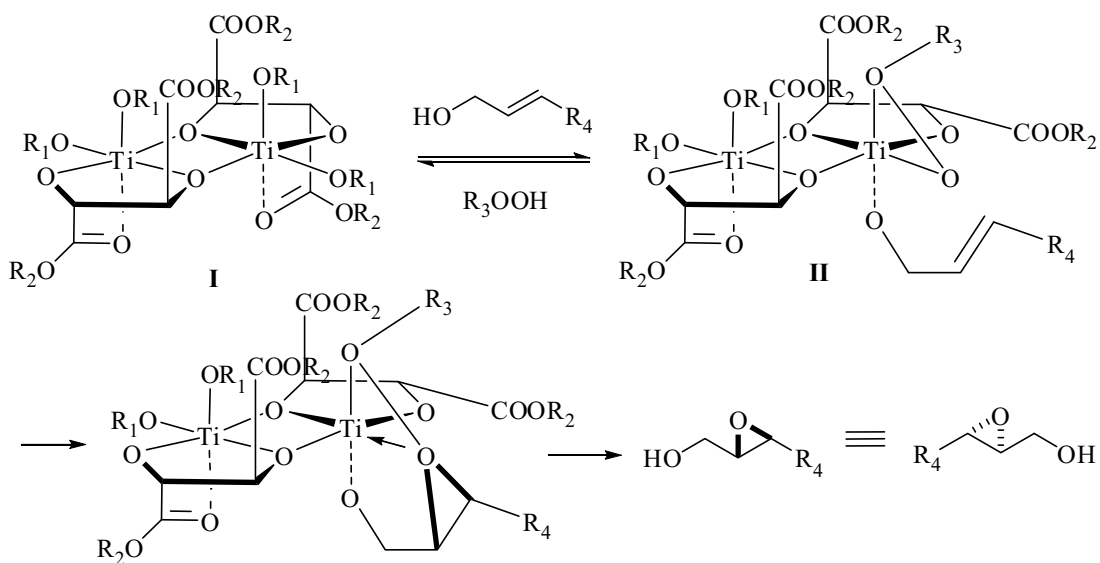
Aquesta regla empírica ha demostrat fins el moment ser general sempre que, com ja s'ha comentat, el substrat sigui aquiral i amb les cares de l'olefina enantiotòpiques. En el cas d'alcohols al·lílics amb substituents quirals, també s'acostuma a complir, excepte en alguns casos en que aquests són voluminosos i propers a l'olefina.²

En quant al mecanisme de la reacció, actualment es creu que en aquesta hi participa, com a espècie catalítica, un complex de naturalesa dimèrica del tipus $[\text{Ti}(\text{tartrat})(\text{OR})_2]_2$ (**I**, esquema 2.3), on els àtoms de titani estan hexacoordinats i els lligands tartrat actuen de pont. L'estructura presenta un eix de simetria C_2 on els àtoms de titani són equivalents.³



Esquema 2.3. Formació de l'espècie dimèrica **I**.

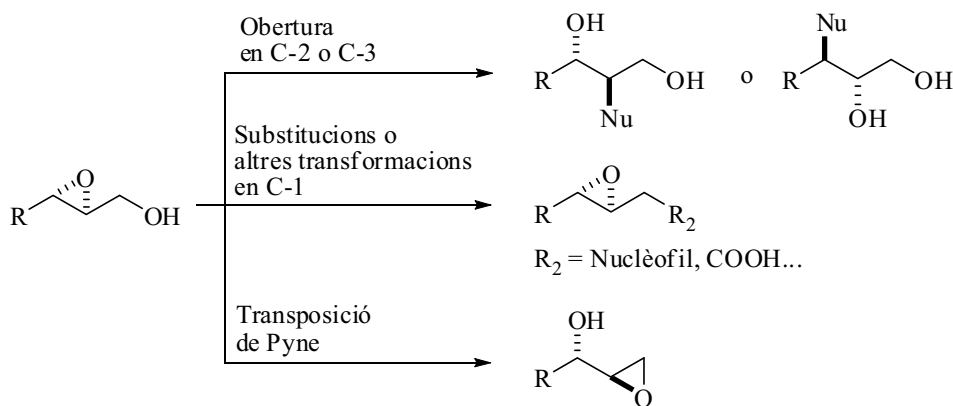
En el procés catalític, es creu que només intervé un dels àtoms de titani i que hi ha un bescanvi ràpid entre els lligands tartàrics. Sharpless proposa que els lligands alcòxid coordinats a l'àtom de titani que intervé (R_1) són substituïts per l'hidroperòxid d'alquil, coordinant-se de forma bidentada, mentre que l'alcohol al·lílic ocupa la posició axial restant, formant-se l'espècie activa **II** (esquema 2.4). A continuació es produiria la transferència de l'àtom d'oxigen de l'hidroperòxid sobre l'olefina per una de les cares, la prevista per la regla empírica anterior.



Esquema 2.4. Mecanisme suposat en l'epoxidació de Sharpless.

La gran importància d'aquesta reacció recau no només en el seu àmbit d'aplicació, efectivitat i escalabilitat, si no que també en la gran utilitat sintètica dels epoxialcohols enantiomèricament enriquits que s'obtenen, degut a la seva variada reactivitat. La seva utilitat com a sintons està àmpliament demostrada.⁴ En el capítol anterior ja es van veure uns quants exemples de transformacions realitzades en el nostre grup de recerca. De manera general, però, destaquem (esquema 2.5):

- Reaccions de substitució directa o altres transformacions del grup hidroxil (substitució en C-1);
- Obertura de l'anell en posició C-2 o C-3, amb nucleòfils (alquílics, oxigenats, nitrogenats, hidrurs i d'altres); i
- Transposició de 2,3-epoxialcohols a 1,2-epoxialcohols (transposició de Pyne).



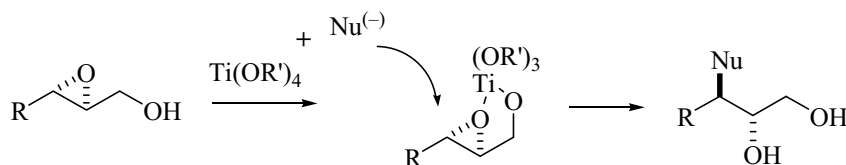
Esquema 2.5. Principals possibles transformacions d'epoxialcohols.

Aquesta gran diversitat de transformacions, sumada a la pròpia funcionalitat dels grups addicionals així com a la gran riquesa òptica d'aquests productes, ha fet que s'hagi emprat aquesta reacció en la síntesi asimètrica d'un gran nombre de productes naturals i derivats amb importància biològica. Tots aquests fets expliquen que al 2001, K. B. Sharpless rebés el premi Nòbel de química.

A continuació parlarem amb més detall sobre les obertures de l'epòxid en C-2 i C-3 amb nucleòfils nitrogenats, degut al paper clau que juguen en aquesta tesi doctoral. Abans, però, cal comentar que, en general, aquestes es produeixen diastereoespecíficament en *anti*, degut a que es tracta de substitucions nucleòfiles tipus S_N2 .

2.3. Obertura en C-3 amb Nucleòfils Nitrogenats. Mètodes i Regioselectivitat.

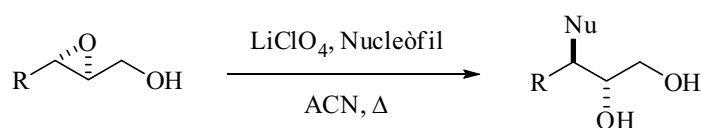
Les obertures en C-3 han estat generalment més afavorides, sobretot degut a efectes electrònics (per la presència del grup hidroxil a C-1). La formació d'un quelat entre el grup hidroxil i l'àtom d'oxigen de l'epòxid va resultar ser un dels mètodes més eficients per al control de la regioselectivitat, desenvolupat per Sharpless,⁵ el qual va utilitzar un alcòxid de titani per generar aquest quelat. Es creu que aquest es forma segons es mostra a l'esquema 2.6.



Esquema 2.6. Obertura regioselectiva en C-3, condicions de Sharpless.

Més recentment, estudis computacionals han demostrat que aquesta elevada selectivitat es dona principalment per motius cinètics.⁶ Tot i la gran utilitat d'aquesta metodologia, el principal inconvenient que presenta és la necessitat de quantitats estequiomètriques de l'alcòxid de titani i, per tant, l'aïllament dels productes finals.

Per una altra banda, Crotti i col. van realitzar obertures d'epòxids amb nucleòfils nitrogenats induïdes per ions metàl·lics com per ex. Li^+ , Mg^{2+} o Zn^{2+} , els quals també formen quelats amb els epoxialcohols.⁷ Durant el seu treball varen trobar que la sal utilitzada amb més eficàcia era el perclorat de liti (LiClO_4). Aquesta afavoreix l'obertura regioselectiva en C-3, suposadament pel seu paper com a àcid de Lewis per tal d'activar l'epòxid, així com per augmentar la polaritat del medi de reacció, la qual cosa facilita l'atac nucleòfil i estabilitza els intermedis. La reacció es realitza en dissolucions concentrades de LiClO_4 en ACN i en calent.

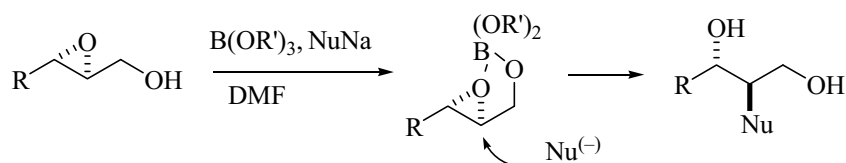


Esquema 2.7. Obertura regioselectiva en C-3, condicions de Crotti.

2.4. Obertura en C-2 amb Nucleòfils Nitrogenats. Mètodes i Regioselectivitat.

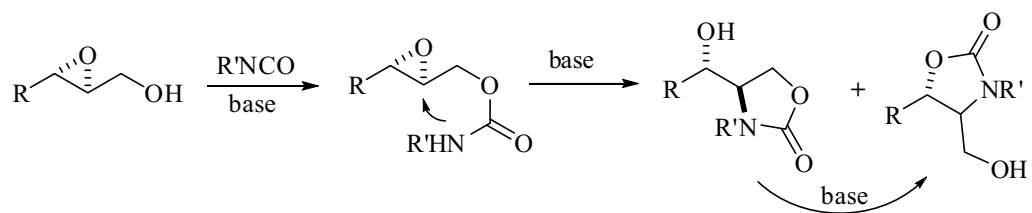
Tot i que en principi aquestes obertures estan cinèticament menys afavorides, i per tant, esdevenen més complicades, avui dia existeixen mètodes eficaços per tal d'obtenir 2-amino-1,3-diols.

Miyashita i col. van descriure una metodologia per dur a terme aquesta tasca mitjançant l'ús de borans d'alcòxids i NaN_3 , NaCN o NaSPh com a nucleòfils.⁸ En un principi es va pensar que la regioselectivitat es donava degut a la coordinació del bor al grup hidroxil i al nucleòfil, i que després es donava un atac intramolecular del segon, afavorit entròpicament a la posició C-2. Estudis teòrics i experimentals posteriors demostren que en realitat es forma un quelat entre el grup hidroxil i l'àtom d'oxigen de l'epòxid i que l'atac en C-2 per un nucleòfil transcorre per un estat de transició de menor energia (esquema 2.8). Tot i que la geometria d'aquest intermedi és similar als quelats de Ti generats seguint les condicions de Sharpless, fins al moment no queda clar el motiu pel qual s'obtenen regioselectivitats oposades.



Esquema 2.8. Obertura regioselectiva en C-2, condicions de Miyashita.

Per una altra banda, una estratègia molt eficaça va ser desenvolupada per Roush i col.⁹ En aquesta es genera, en un primer pas, un carbamat intermedi a partir d'un isocianat. A continuació un tractament bàsic produeix un atac intramolecular a la posició C-2, de forma totalment regioselectiva (esquema 2.9). Aquest mètode és sintèticament molt útil ja que en realitzar-lo es protegeixen simultàniament els grups amino i alcohol primari en forma d'oxazolidin-2-ona. L'únic inconvenient que presenta és que, en ocasions, es forma un regioisòmer per transferència del grup acil en el medi bàsic. Això, però, depèn bàsicament del substrat, de l'isocianat emprat i de la base.

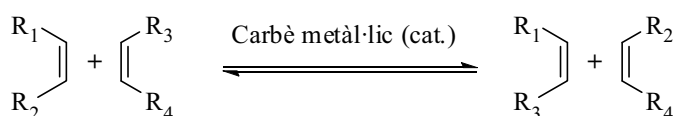


Esquema 2.9. Obertura regioselectiva en C-2, condicions de Roush.

En Rubén Martín, però, durant el transcurs de la seva tesi doctoral, va trobar que la transacilació es podia minimitzar amb l'ús de $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ com a base.¹⁰

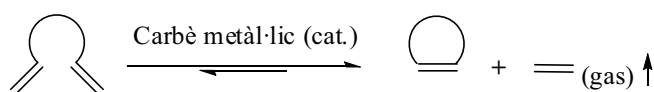
2.5. Reacció de Ciclació per Metàtesi (RCM) de Diens.

La reacció de metàtesi és una reacció entre dos compostos amb bescanvi d'elements i formació de dos nous productes.¹¹ Més concretament, la metàtesi d'alquens és un procés de redistribució que es pot descriure com un intercanvi mutu de fragments alquilidè (o carbè) entre dues olefines, promogut per un carbè metàl·lic que fa de catalitzador.¹²



Esquema 2.10. Reacció de metàtesi d'alquens.

Tot i que es tracta d'una reacció d'equilibri, generalment s'utilitzen olefines terminals de manera que un dels productes obtinguts es l'etilè, compost de baix punt d'ebullició (-103 °C) que al volatilitzar desplaça la reacció cap a la formació del producte desitjat. A més, si es tracta d'una reacció intramolecular a partir d'un diè lineal, la reacció formarà un cicle (parlem aleshores de RCM) i estarà afavorida entròpicament. Per tal d'evitar la formació de polímers, és a dir per evitar la reacció de metàtesi intermolecular, aquesta s'acostuma a fer en dissolucions molt diluïdes, encara que sovint aquest reacció secundària és fortament influenciada per la naturalesa conformacional del propi substrat.¹³



Esquema 2.11. Reacció de ciclació per metàtesi de diens.

Els principals avantatges d'aquesta reacció són que el procés és catalític, que s'acostumen a obtenir rendiments elevats en condicions suaus i temps de reacció raonables, el gran rang de compatibilitat amb altres grups funcionals, que el producte final, una olefina, permet múltiples i interessants transformacions posteriors (hidrogenació, epoxidació, dihidroxilació, cicloadicions...), i els elevats nivells de selectivitat obtinguts. Els desavantatges que presenta, però, són el cost econòmic dels catalitzadors actuals, la seva nocivitat (generalment són de ruteni) i que la reacció hagi

de realitzar-se en concentracions molt baixes de DCM, fets que fan que la seva utilització a escala industrial sigui limitada. De tota manera, la seva utilitat sintètica en el món de la investigació és indiscutible. En els últims anys, a més, el desenvolupament de sistemes catalítics ben definits i de gran compatibilitat amb grups funcionals, amb un equilibri entre la seva reactivitat i la seva estabilitat, així com la seva disponibilitat comercial, ha provocat un gran impuls a aquest tipus de reaccions. Aquest fet que queda reflectit en l'obtenció del premi Nòbel de química al 2005 per als tres investigadors que més han contribuït al desenvolupament d'aquesta reacció. Els catalitzadors més emprats per a aquestes transformacions són el catalitzador de Shrock,¹⁴ basat en molibdè, i els catalitzadors desenvolupats per Grubbs,¹⁵ basats en ruteni. Mentre que el primer és més actiu, és també molt sensible a l'oxigen i a la humitat. D'altra banda, els segons han mostrat una sorprenent estabilitat en front l'aire i molta més selectivitat davant altres grups funcionals, a part de ser més assequibles econòmicament. És per això que aquests han tingut una major aplicació sintètica. D'entre els catalitzadors de Grubbs distingim entre el de primera generació, i els desenvolupats més recentment, els de segona generació, més reactius i que mantenen un compromís entre estabilitat, facilitat de manipulació i tolerància per grups funcionals. Finalment, destacarem el catalitzador Neolyst-M1, més recentment desenvolupat per Fürsner i col.,¹⁶ que encara que és molt similar al catalitzador de Grubbs de primera generació, és molt més assequible econòmicament.

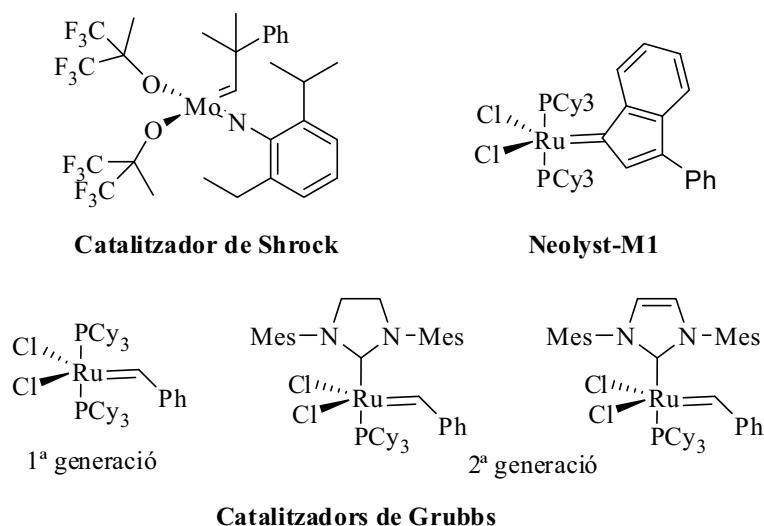
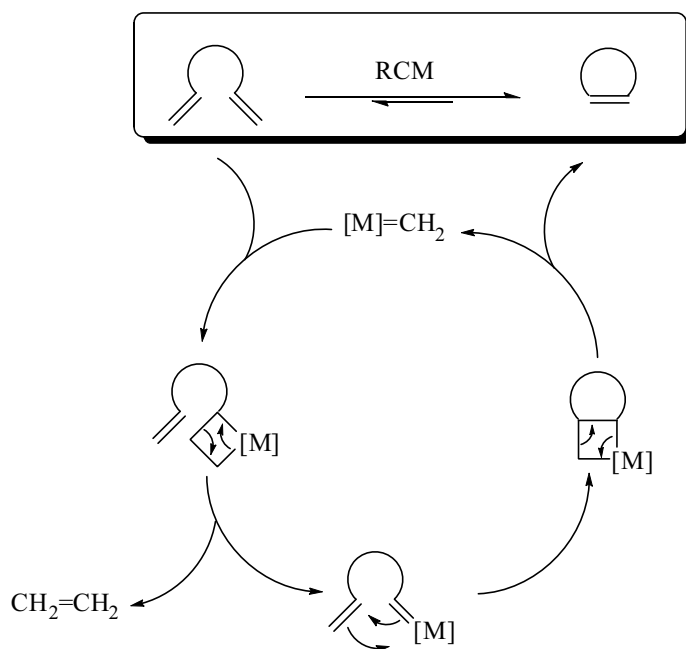


Figura 2.1. Estructura dels principals catalitzadors per reaccions de metàtesi d'alquens.

El mecanisme generalment acceptat per a les reaccions de metàtesi d'alquens, desenvolupat per Hérison i Chauvin,¹⁷ consisteix en una seqüència de cicloaddicions formals [2+2] entre un carbè metàl·lic i una olefina per donar a un metal·lociclobutà intermedi. A continuació es produeix una retrocicloaddició que genera un nou carbè metàl·lic el qual evoluciona mitjançant una nova cicloaddició [2+2] i una retrocicloaddició cap al producte d'intercanvi, regenerant-se l'espècie catalítica. En general, tots els passos individuals són reversibles de manera que el procés general està dominat pel control termodinàmic. Com hem comentat, però, la utilització d'olefines terminals soluciona aquest problema mitjançant el desplaçament de l'equilibri cap als productes cíclics.



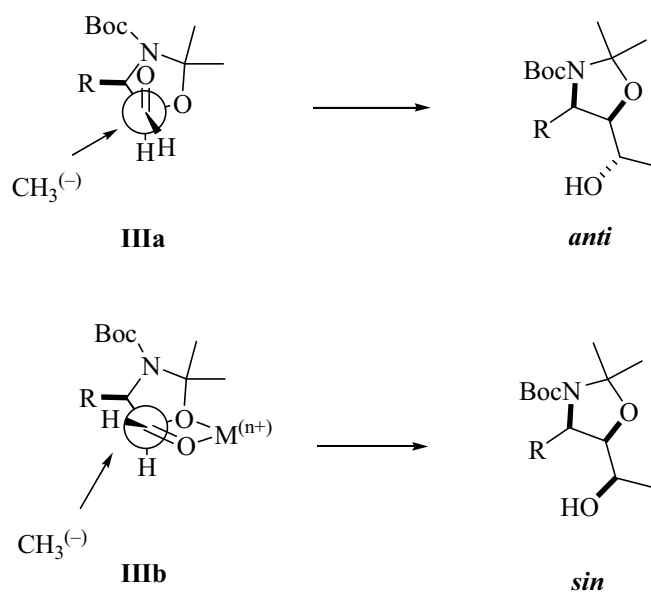
Esquema 2.12. Mecanisme de la reacció de RCM.

2.6. Reaccions Diastereoselectives: Addicions de Compostos Organometàl·lics.

En el present projecte, hem vist com generarem la quiralitat en els nostres objectius sintètics: mitjançant l'epoxidació asimètrica de Sharpless. En molts casos, a més, haurem de generar nous centres quirals, preferentment, amb bones diastereoselectivitats. El producte de partida serà, per tant, quiral. En la transformació d'altres grups o cares, en aquest cas diastereotòpiques, els dos estats de transició que portarien als dos diastereòmers esdevindran forçosament diastereotòpics, i seran distingibles sense necessitat de cap ens quiral extern (inducció pel propi substrat). Parlem, aleshores, de reaccions diastereoselectives.¹⁸ Això, però, no vol dir que aquesta distinció sigui fàcil o eficaç; normalment es requereix que el/s centre/s quiral/s del producte de partida siguin propers al grup reactiu, o que participin activament en l'estat de transició de la reacció. En cas contrari, una inducció eficaç de la configuració d'un nou centre generat s'haurà de dur a terme amb les tècniques ja comentades de síntesi enantioselectiva, o bé es separaran els diastereòmers obtinguts mitjançant les tècniques típiques de separació (cromatografia, cristal·lització, etc.).

Un exemple del que acabem de comentar està en les reaccions d'addició diastereoselectives de vinil sobre l'aldehid **III** que volem desenvolupar en el primer dels projectes. En el nostre grup de recerca ja s'han estudiat addicions de metil sobre el mateix aldehid amb excel·lent control de l'estereoquímica.¹⁹ Actualment existeixen models per tal de predir la selectivitat d'aquest tipus de reacció, on es realitza una addició sobre un aldehid amb un centre quiral en α . Per exemple, el model de Felkin-Anh²⁰ prediu que l'atac es produirà en *anti* al grup voluminós (efectes estèrics) o electroatraient (efectes electrònics) del centre quiral adjacent. Això es deu a que el nucleòfil atacarà per la cara més accessible d'un estat de transició en el qual el grup carbonil es col·locarà perpendicular al grup més voluminós o electroatraient de la posició α , i en *sin* al següent grup més voluminós (**IIIa**). Per una altra banda, el model del quelat de Cram²¹ prediu que si la quelació d'un catió metàl·lic amb el carbonil i un dels substituents de l'estereocentre en α és possible, el substrat es trobarà bloquejat en

aquesta conformació i l'atac del nucleòfil es donarà per la cara menys impedida donant, en el nostre cas, al producte *sin* (**IIIb**).



Esquema 2.13. Addicions estereoselectives de metil sobre l'aldehyd **III**.

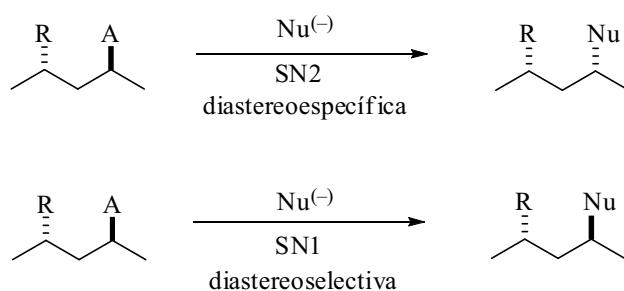
Aquests models han funcionat molt bé amb els experiments duts a terme per en Xavier Ginesta en la seva tesi doctoral: mentre que l'addició de reactius organometàl·lics amb capacitats coordinatives donaven el producte *sin* molt selectivament (organocuprats), l'ús de reactius amb menys capacitat coordinant (organolitiats) o que no afavorissin la formació de quelats (organolitiats o organomagnesiens amb $\text{TiCl}_4/\text{Et}_2\text{O}$) donaven majoritàriament el producte *anti*. És per això que es va decidir utilitzar aquesta metodologia per a la formació estereoselectiva de nous centres quirals en la síntesi de conduramines.

Altres exemples d'aquest tipus de reaccions que s'utilitzaran en aquest projecte però en les quals no entrarem en detall en aquest apartat, són les dihidroxilacions d'alquens i les hidrogenacions diastereoselectives. Només remarcarem la importància dels centres quirals dels productes de partida i de la selecció dels reactius adients per tal de produir una bona inducció de les configuracions desitjades, ja sigui per efectes estèrics, electrònics o per la participació directa en la reacció.

2.7. Reaccions Diastereoespecífiques: Dihidroxlacions i Acoblaments Al·lílics Catalitzats per Coure.

Fins ara, hem parlat de reaccions estereoselectives en quant a la generació, de forma selectiva, d'un nou centre estereogènic en una molècula que ja contenia centres quirals en alguna altra part, els quals són induïts per aquests darrers. Un altre cas és quan es realitza una reacció sobre un centre estereogènic: si això té lloc, i s'obtenen proporcions d'isòmers configuracionals que varien en funció de la configuració d'aquest centre estereogènic inicial, parlem d'estereoespecificitat (sempre que es consideri que els diferents mecanismes de reacció sobre productes amb diferent configuració són del mateix tipus).²² En canvi, si es realitza una reacció sobre un centre estereogènic que resulta en una proporció determinada d'isòmers (i no equimolar), i aquesta és independent de la configuració del centre inicial, parlem d'estereoselectivitat.

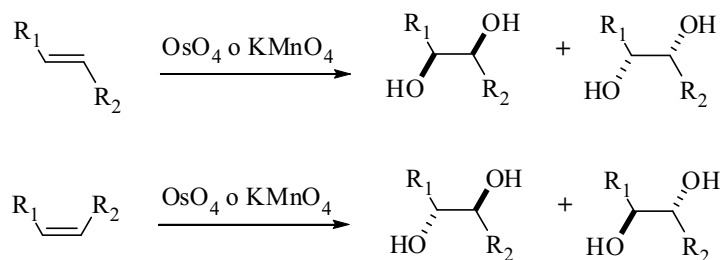
Un exemple senzill seria una reacció de substitució nucleòfila. Si aquesta té lloc únicament a través d'un mecanisme tipus SN2, la configuració del producte final vindrà donada per la configuració del centre quiral sobre el que es dona la reacció (inversió de configuració), i per tant serà estereoespecífica. Si, en canvi, la reacció té lloc a través d'un mecanisme no concertat (per ex. SN1), i hi ha una inducció de l'estereoquímica del centre que es forma per algun altre centre quiral, serà diastereoselectiva.



Esquema 2.14. Substitució nucleòfila: diastereoespecificitat i diastereoselectivitat.

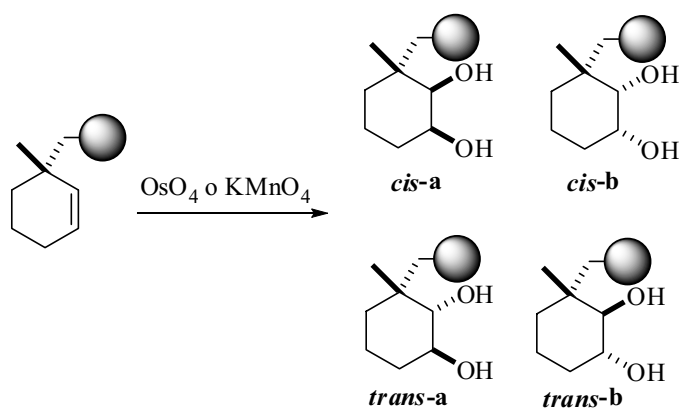
De les reaccions que hem tractat fins al moment, l'addició sobre un aldehyd quiral és diastereoselectiva. Les obertures dels epòxids, en canvi, transcorren mitjançant un mecanisme tipus SN2, produint-se una inversió de la configuració original. Són, doncs, reaccions diastereoespecífiques.

Un altre cas ho és el la dihidroxilació d'una olefina, que si té 2 o més substituents diferents, serà un centre estereogènic. En aquesta es generen 2 centres quirals, per tant podríem obtenir fins a 4 diastereòmers, o 2 parelles d'enantiòmers, considerant les cares no homotòpiques. En el cas d'utilitzar reactius com el OsO_4 o el permanganat, la dihidroxilació té lloc per una de les cares de l'olefina, per tant s'obtinran productes diferents depenent de si aquesta és *Z* o *E*. Diem aleshores que és diastereoespecífica, però no enantio- o diastereoselectiva.



Esquema 2.15. Dihidroxilació diastereoespecífica d'olefines.

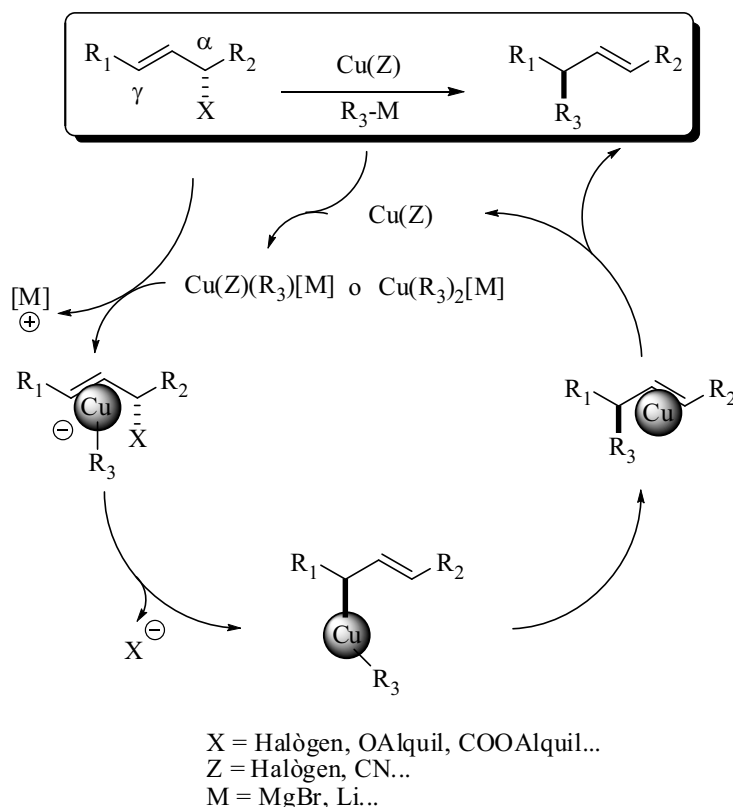
Si considerem el cas en que tenim un centre quiral adjacent, aquest podria afavorir la formació d'un dels diastereòmers en cada cas. Aleshores parlariem de reacció tant diastereoespecífica (s'obtenen alcohols en *anti* a partir de l'olefina *Z*, i en *sin* a partir de l'olefina *E*) com diastereoselectiva (hi ha una diferenciació entre els dos possibles diastereòmers en cada cas). A l'esquema 2.16 mostrem un exemple suposant que partíssim d'una olefina *Z* (per exemple, cíclica), en el qual només es formaran els productes *cis* (diastereoespecífica), i d'aquests, per factors estèrics, majoritàriament el producte *cis-a* (diastereoselectiva).



Esquema 2.16. Exemple de reacció diastereoespecífica i diastereoselectiva.

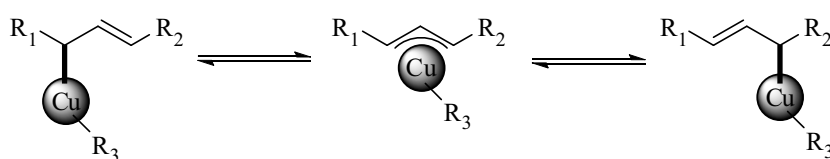
Un altre exemple de reacció estereoespecífica és la substitució al·lílica. Aquesta consisteix en un acoblament entre un nucleòfil amb halurs, alcòxids o èters al·lílics quirals, catalitzat per algun metall (entre d'altres, espècies de Pd(0) i de Cu(I)). Històricament, aquesta s'ha realitzat amb coure per nucleòfils no estabilitzats (durs),²³ mentre que el pal·ladi s'ha utilitzat preferentment amb nucleòfils estabilitzats (o tous).²⁴ En aquest apartat, però, en centrarem en el primer cas, ja que és el que més ens interessa, per a la introducció de cadenes alquílques sobre un acetat al·lílic.

En el mecanisme proposat per Goering i col.²⁵ per a aquest tipus d'acoblements (tant en quantitats catalítiques com estequiomètriques) l'espècie activa, formada pel cuprat i el reactiu organometal·lic que farà de nucleòfil, es complexarà amb el sistema π ; a continuació es realitzarà una addició oxidant en la posició γ al grup sortint, formant un complex σ -al·lil de coure (III),²⁶ el qual finalment donarà el producte final amb una eliminació reductiva. Així doncs, en principi, s'obtidrien addicions en la posició γ i en *anti* al grup sortint (sent així estereoespecífiques).



Esquema 2.17. Mecanisme de substitucions al·líliques catalitzades per coure (I).

En el cas de sistemes amb grans impediments en R_1 i/o R_2 , es pot observar també l'obtenció del producte d'addició en γ però en *sin* al grup sortint.²⁷ En quant a la regioquímica, també s'ha observat l'obtenció del producte d'addició en α . Aquesta isomerització transcorreria, segons Goering i col., per una transició entre un complex σ -al·lil i un complex de π -al·lil. Es pensa que si la reacció d'eliminació reductora és prou ràpida, no es donarà aquesta isomerització σ - π - σ , obtenint principalment el producte d'addició en γ . En canvi, si l'eliminació no està afavorida, la isomerització portaria a la formació de mescles de productes d'addició en γ i en α , produint-se una pèrdua de regioespecificitat.



Esquema 2.18. Isomerització σ - π - σ en complexos al·lil – coure (III).

S'ha trobat que hi ha una forta dependència entre el cuprat utilitzat i el fet que es doni aquesta isomerització. Per exemple, quan s'utilitzen cianocuprats (on l'espècie activa seria del tipus $(R_3)Cu(CN)MgBr$ o $(R_3)Cu(CN)Li$), el producte de l'eliminació reductora seria $CuCN$, un compost estable, cosa que afavoriria que aquesta es produís. Això explicaria les elevades selectivitats d'addició γ que s'observen. Per una altra banda, la utilització de $CuCl$ o CuI donaria lloc a la formació de dialquilocuprats de liti o magnesi ($(R_3)_2CuMgBr$ o $(R_3)_2CuLi$), i el que s'obtingria en l'etapa de l'eliminació seria RCu , una espècie inestable; per tant, aquesta etapa seria força més lenta i és per això que s'observen isomeritzacions. D'altra banda, Bäckvall i col.²⁸ proposen que l'eliminació reductiva és afavorida amb substituents atraients d'electrons (com els grups CN o halògens), mentre que aquesta està desafavorida amb substituents donadors com grups alquil. Bäckvall també dona una explicació de la forta dependència observada segons el tipus de dissolvent i temps d'addició en la regioquímica obtinguda, en base a aquest mecanisme.

Amb aquests precedents, doncs, i tal com vàrem explicar en el capítol anterior, ens proposem estudiar l'àmbit d'aplicació de les addicions o acoblaments de nucleòfils durs,

catalitzats per Cu(I), sobre el *cis*-*N*-Boc-4-acetoxipípecolat de metil per tal d'obtenir 6-
alquil o 4-alkilpípecolats.

2.8. Referències.

- ¹ (a) Katsuki, T. *A Transition Metals for Organic Synthesis*; Beller, M.; Bolm, C., Eds.; Wiley-VCH: New York, 1998, p 261. (b) Katsuki, T.; Martin, V. S. *A Organic Reactions*; Paquette, L. i col. Eds.; New York, 1996, vol. 48. (c) Stephenson, G. R. *Advanced Asymmetric Synthesis*; 1996, pp 367-391. (d) Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765. (e) Hanson, R. M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1922. (f) Rossiter, B. E. *A Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Ed.; Academic press: New York, 1985, vol. 5, cap 8, p 193. (g) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974. També veure els següents articles de revisió: (h) Xia, Q. H.; Ge, H. Q.; Ye, C. P.; Liu, Z. M.; Su, K. X. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1603. (i) Buchmeiser, M. R. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1565. (j) Johnson, R. A.; Sharpless, K. B. *Catal. Asymm. Synt.* **1993**, 103.
- ² Takano, S.; Iwabuchi, Y.; Ogasawara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *113*, 2786.
- ³ (a) Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 113. (b) Corey, E. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1693. (c) Pedersen, S. F.; Dewan, J. C.; Eckman, R. R.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1279. (d) Williams, I. D.; Pedersen, S. D.; Sharpless, K. B.; Lippard, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6430.
- ⁴ (a) Bonini, C.; Rigui, G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4981. (b) Rossiter, B. E. *A Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Ed.; Academic Press: New York, 1986, vol. 5, p 193. (c) Smith, G. *Synthesis* **1984**, 629.
- ⁵ Caron, M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1557.
- ⁶ Infante, I.; Bonini, C.; Lelj, F.; Righi, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3773.
- ⁷ (a) Chini, M.; Crotti, P.; Filippin, L. A.; Gardelli, C.; Giovani, E.; Macchia, F.; Pineschi, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1221. (b) Chini, M.; Crotti, P.; Filippin, L. A.; Macchia, F. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7043. (c) Chini, M.; Crotti, P.; Macchia, F. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5939.
- ⁸ (a) Sasaki, M.; Tanino, K.; Iria, A.; Miyashita, M. *Org. Lett.* **2003**, *10*, 1789. (b) Hayakawa, H.; Okada, N.; Miyashita, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4589.
- ⁹ Roush, W. R.; Adam, M. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3752.
- ¹⁰ (a) Martín, R.; Murruzzu, C.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2325. (b) Martín, R.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 93.

- ¹¹ Diversos Autors, a *Gran Diccionari de la Llengua Catalana*; Enciclopèdia Catalana, 1999.
- ¹² (a) Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7177. (b) Connon, S. J.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900. (c) Maier, M. E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 2073. (d) Schuster, M.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2036. (e) Grubbs, R. H.; Miller, S. J.; Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 446.
- ¹³ Tindall, D.; Pawlow, J.H.; Wagener, K.B. *Top. Organomet. Chem.* **1998**, *1*, 183.
- ¹⁴ Shrock, R. R.; Murdrev, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; Dimore, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875.
- ¹⁵ (a) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18. (b) Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2039. (c) Nguyen, S. T.; Johnson, L. K.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974.
- ¹⁶ (a) Fürstner, A.; Guth, O.; Düffels, A.; Seidel, G.; Liebl, M.; Gabor, B.; Mynott, R. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4811. (b) Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012.
- ¹⁷ Hérison, J. L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1970**, *141*, 161.
- ¹⁸ Veure els articles de revisió a *Chem. Rev.* **1999**, *99*, nombre 5.
- ¹⁹ Ginesta, X.; Pastó, M.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3001.
- ²⁰ Anh, N. T. *Top. Curr. Chem* **1980**, *88*, 145.
- ²¹ (a) Mengel, A.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191. (b) Reetz, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 556.
- ²² (a) Goering, H. L.; Singleton, V. D. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1531, nota a peu de p 3. (b) Zimmerman, H. E.; Singer, L.; Thyagarajan, B. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 108, nota a peu de p 16.
- ²³ Veure per ex.: (a) Sofia, A.; Karlström, E.; Bäckvall, J.-E. *A Modern Organocopper Chemistry*; Krause, N., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim: 2002, cap. 8, pp 259-288. (b) Yanagisawa, A.; Yamamoto, H. *A Transition Metal Catalyzed Reactions*; Murahashi, S. I., Davies, S. G., Eds.; Blackwell Science: Oxford, UK, 1999, cap. 11, pp 225-240. (c) Lipshutz, B. H. *A Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. W., Stone, F. G. A., Wilkinson, G., Eds.; Pergamon: Oxford, UK, 1995, vol. 12, cap. 3.2, pp 59-130.
- ²⁴ Veure per ex. els següents articles de revisió: (a) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921. (b) Trost, B. M. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395.
- ²⁵ Tseng, C. C.; Paisley, S. D.; Goering, H. L. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2884 i articles previs en aquesta sèrie.

- ²⁶ Karlström, A. S. E.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 1981.
- ²⁷ Goering, H. L.; Kantner, S. S. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 422.
- ²⁸ Bäckvall, J.-E.; Sellen, M.; Grant, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6615.

Capítol 3

Síntesi Estereodivergent de Conduramines i d'Aminociclitols

3.1. Introducció i Objectius.....	53
3.2. Resultats i Discussió	58
3.3. Resum de la Seqüència Sintètica Utilitzada per a l'Obtenció de les 4- Desoxi 3-conduramines i la seva Derivatització a 6-Desoxi-5-inosamines.....	89
3.4. Conclusions.....	91
3.5. Referències.....	92

CAPÍTOL 3. SÍNTESI ESTEREODIVERGENT DE CONDURAMINES I D'AMINOCICLITOLS.

3.1. Introducció i Objectius.

Les amines cícliques polihidroxilades són compostos estructuralment relacionats amb els sucres i que sovint presenten notables i variades activitats biològiques. Moltes vegades tenen una estructura mimètica als monosacàrids, pel que poden actuar com a inhibidors o moduladors d'importants funcions metabòliques com la glicòlisis o altres processos específics.¹

Dins d'aquest tipus de derivats dels monosacàrids que presenten una estructura d'aminoalcohol, destacarem els pseudoaminosucres,² que tenen l'estructura de monosacàrid però amb un grup metilè en comptes de l'oxigen endocíclic, així com una o més funcions amino exocícliques. Es tracta d'anells carbonats amb grups hidroxil i amino (podent contenir també grups hidroximetil), els quals s'anomenen aminociclopentitols o aminociclitols depenent de si l'anell és de 5 o 6 baules, respectivament.³

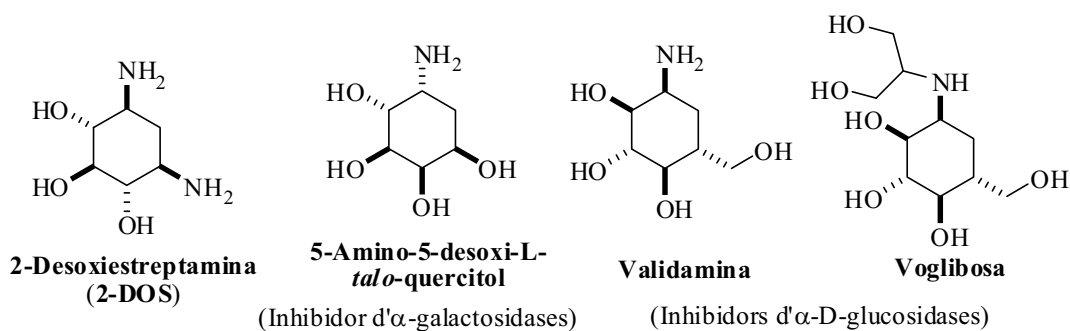


Figura 3.1. Estructura d'aminociclitols amb interès farmacològic.

Diaminociclitols com la 2-desoxistreptamina (2-DOS)⁴ són fragments clau dels antibiòtics aminoglicosídics,^{1a-b,5} un extens tipus d'antibiòtics amb gran importància clínica i d'eficàcia provada en el tractament d'infeccions greus. El constant increment de la resistència bacteriana, així com els efectes secundaris que encara presenten molts dels antibiòtics actuals, fa que els compostos tipus DOS siguin de gran interès en el món

farmacèutic.⁶ A això es suma, finalment, la seva possible utilitat en l'estudi del reconeixement lligand-ARN.⁷

Aminociclitols com les desoxiinosamines són també d'importància com a intermedis clau en la biosíntesi d'aminoglicòsids,⁸ així com a potencials inhibidors de processos com la glicòlisis. La validamina,⁹ el 5-amino-5-desoxi-L-talo-quercitol¹⁰ o la voglibosa¹¹ (inhibidors específics d' α -D-glucosidases o α -galactosidases) són importants exemples d'aquesta darrera família, sent aprovat l'ús d'aquest últim compost per al tractament de la diabetis.

Els aminociclohexentriols, anomenats conduramines o aminoconduritols són una família de compostos majoritàriament sintètics.¹² Alguns d'ells han demostrat una significant activitat com a inhibidors de glicosidases, com els derivats *N*-benzílics de les conduramines *ent*-F-1¹³ o B-1.¹⁴ De tota manera, aquests compostos han estat de més utilitat com a precursors sintètics d'amino- i diaminociclitols,¹⁵ azasucres,¹⁶ aminosucres,¹⁷ esfingosines¹⁸ o alcaloides.¹⁹

Un altre exemple farmacèuticament rellevant d'aminociclohexenol seria el fosfat de l'Oseltamivir (Tamiflú), un fàrmac d'administració oral per al tractament i prevenció del virus influenza.²⁰ Cal remarcar també la seva importància per al tractament i prevenció de la grip aviar, sobretot quan aquesta s'ha estès en els darrers anys.

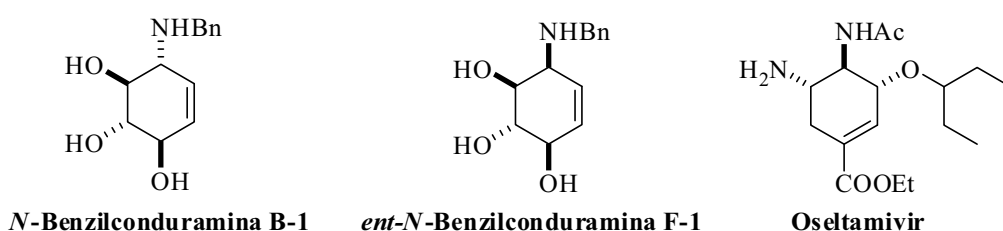
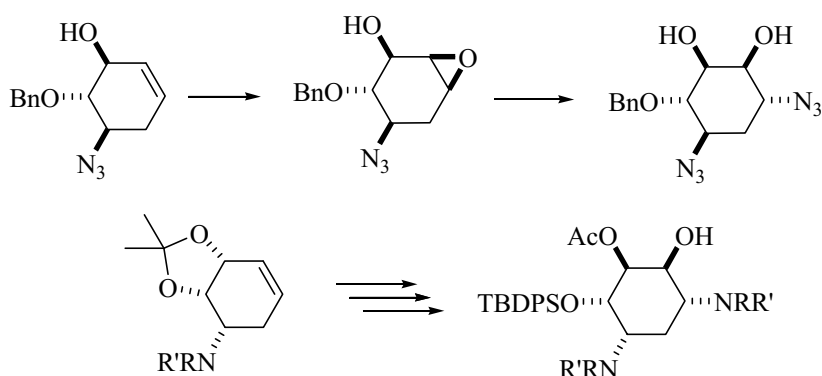


Figura 3.2. Estructura d'aminociclohexenols amb interès farmacològic.

La gran importància de tots aquests tipus de compostos queda reflectida en el gran nombre de rutes sintètiques desenvolupades per a l'obtenció d'aquests i dels seus derivats¹⁹⁻²¹, les quals normalment s'assoleixen per manipulació de carbohidrats o altres productes naturals.

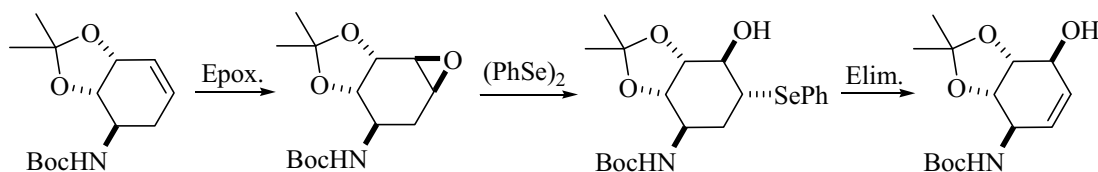
Una família de derivats de les conduramines que ha estat molt poc estudiada són les

4-desoxi-3-conduramines. En la literatura només s'han descrit algunes d'elles com a intermedis clau per a la síntesi d'altres compostos.²² Per ex., Pelyvás i col·laboradors van desenvolupar una metodologia per a la transformació de 4-desoxi-3-azidoconduritols a diazidociclitols tipus 2-DOS,^{22d,e} molt similar a la metodologia usada posteriorment per Delf i col·laboradors.^{22b,c} Aquesta es basa en l'epoxidació de l'olefina cíclica seguida de l'obertura regioselectiva amb una azida de l'epòxid generat. Per una altra banda, Boom i col·laboradors també desenvoluparen una altra ruta sintètica on transformen una desoxiconduramina protegida per a l'obtenció d'un isòmer de 2-DOS protegit ortogonalment.^{22a}



Esquema 3.1. Rutes desenvolupades per Pelyvás i Boom.

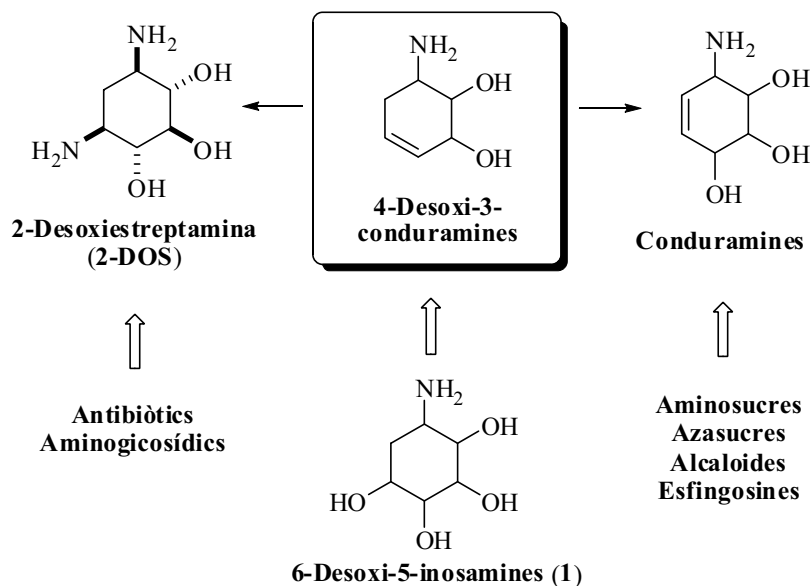
Finalment, Muchowski i col·laboradors^{21f} desenvoluparen una metodologia per a la transformació de les 4-desoxi-3-conduramines en aminoconduritols. En aquesta també es parteix d'una epoxidació de l'olefina cíclica, seguida per una obertura regioselectiva i eliminació.



Esquema 3.2. Ruta desenvolupada per Muchowski per a l'obtenció d'una conduramina.

L'accés a la majoria d'aquests productes, però, es basa en la manipulació de carbohidrats o en partir d'altres productes naturals quirals, existint poques rutes sintètiques totals (com la més recent proposada per Delf, o la desenvolupada per Muchowski), però cap d'estereodivergent. El desenvolupament de síntesis asimètriques eficients per a aquests compostos és, per tant, un tema del màxim interès. D'aquesta

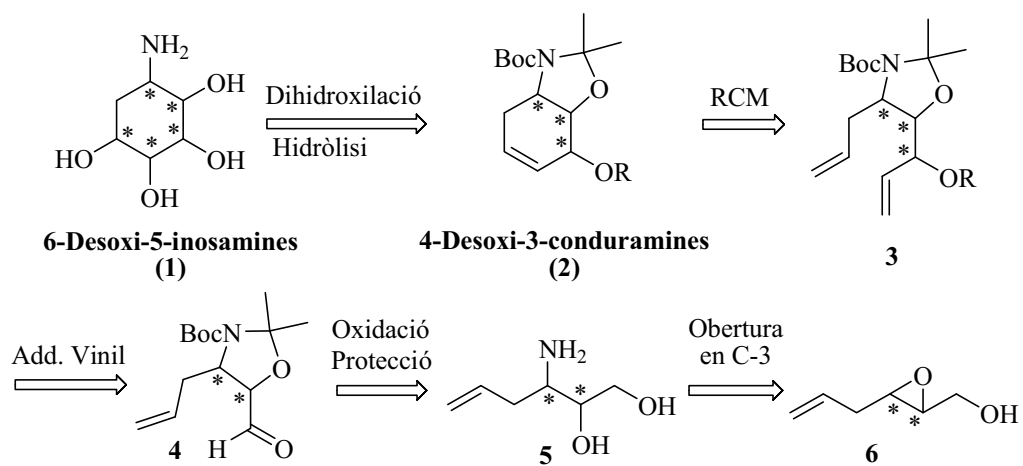
manera, com mostra l'esquema 3.3, una síntesi total i estereodivergent amb un control total de tots i cada un dels centres quirals de 4-desoxi-3-conduramines ens permetria l'obtenció d'un conjunt molt ampli de famílies de compostos amb gran potencial biològic.



Esquema 3.3. Importància de les 4-desoxi-3-conduramines com a intermedis sintètics.

Així doncs ens vàrem proposar, en aquest projecte, tal com s'ha comentat en el capítol 1, de desenvolupar una síntesi estereodivergent de 4-desoxi-3-conduramines, de manera que doni accés a tots els seus possibles isòmers configuracionals a partir d'un mateix intermediari. A continuació, i per tal d'ampliar la seva aplicació sintètica, es sintetitzarà una nova família d'inosamines (o aminoinositols) tipus **1** per derivatització del doble enllaç (dihidroxilació). Finalment, es realitzaran proves d'inhibició d'aquests amb enzims comercials.

Les desoxiconduramines **2** s'obtidrien per RCM del diè **3**, el qual es podria sintetitzar per addició de vinil sobre l'aldehid **4**. Cal tenir en compte que la síntesi d'aquest aldehid ja havia estat desenvolupada per en Xavier Ginesta en la seva tesi doctoral a partir de l'epoxialcohol **6**.²³ A més, aquest ja havia estat sintetitzat anteriorment en el nostre grup de treball.²⁴ Tot i així, ens vàrem proposar, com a primer objectiu, optimitzar i/o escalar aquestes rutes sintètiques.

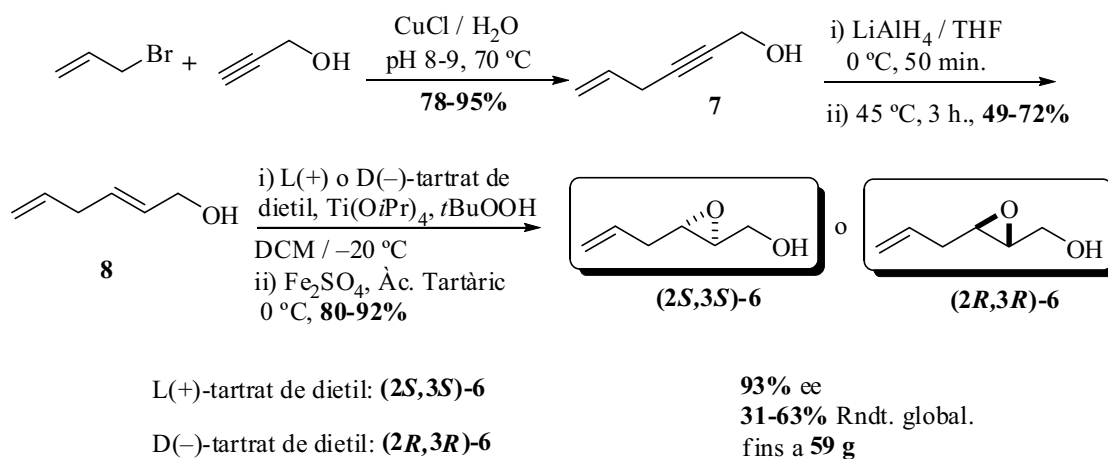


Esquema 3.4. Anàlisi retrosintètica per a l'obtenció de 2 i 1.

3.2. Resultats i Discussió.

3.2.1. Obtenció del (2*S*,3*S*)- i (2*R*,3*R*)-2,3-Epoxi-5-hexen-1-ol.

L'epoxialcohol (2*S*,3*S*)-**6** es va obtenir seguint la metodologia ja descrita. La seqüència s'inicia amb un acoblament entre l'alcohol propargílic i bromur d'al·lil (ambdós assequibles comercialment) catalitzat per coure (I), seguit d'una reducció selectiva del triple enllaç amb LiAlH₄, donant el diè *trans* **8**. A continuació s'aplica l'epoxidació de Sharpless per donar l'epoxialcohol **6** en la configuració desitjada (dependent del tartrat utilitzat) i amb bon excés enantiomèric (93% ee).



Esquema 3.5. Obtenció del 2,3-epoxi-5-hexen-1-ol (**6**).

Tot i que ja s'havia arribat al diè **8** en escala multigram, el procés es va optimitzar i es va augmentar l'escala per a l'obtenció de fins a 59 g d'epoxialcohol en una sola operació. Les reaccions es van dur a terme en un reactor automàtic Lab-Max de 2 L de capacitat. El control acurat del pH (de manera que no sobrepassés en cap moment de 10) en la primera reacció d'acoblament va permetre augmentar el rendiment de l'operació fins a un **95%**. Tot i que la següent reacció de reducció funcionava bé i amb una conversió total (seguiment per CCF i RMN de ¹H), inicialment només s'havia pogut aïllar un 49% de l'alcohol al·lílic. Vàrem suposar que això havia estat degut a la volatilitat del producte; tot i que les eliminacions de dissolvent a pressió reduïda no es feren mai a temperatures superiors a 20 °C, la necessitat d'eliminar grans quantitats de THF, així com el dissolvent utilitzat en el tractament de la reacció, provocava la pèrdua

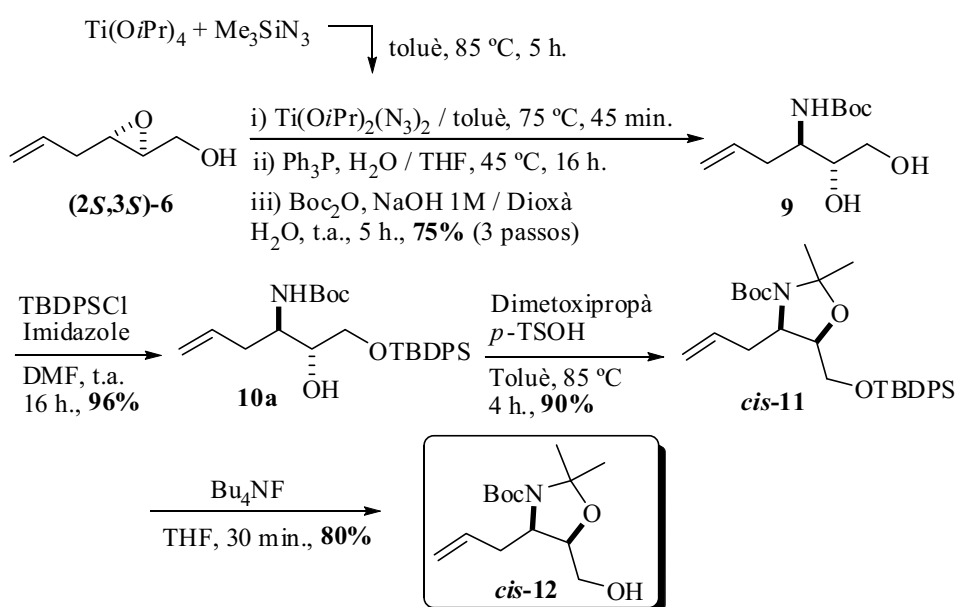
de gran part del producte volàtil (T ebullició = 45 °C, 3 mbar). La modificació del tractament de la reacció per tal d'utilitzar menys quantitats de dissolvent, així com l'eliminació d'aquest mitjançant processos de destil·lació, amb un control acurat de la pressió i temperatura en tot moment, ens va permetre augmentar el rendiment fins a un **72%**. Finalment, la utilització de les mateixes metodologies per a l'eliminació del dissolvent de l'epoxialcohol final, un producte també volàtil, ens va permetre obtenir 59 g de producte amb un **92%** de rendiment (**63%** de rendiment global en 3 passos).

D'aquesta manera, vam tenir accés als dos enantiòmers possibles, **(2S,3S)-6** i **(2R,3R)-6**, amb un 93% ee. Aquesta puresa òptica obtinguda determinarà la dels derivats que obtinguem, sempre que no es realitzi cap reacció que pugui donar racemització o que es produeixi un enriquiment enantiomèric per cristal·lització. En el projecte exposat en aquest capítol es va partir de l'isòmer **(2S,3S)-6**.

3.2.2. *Obtenció dels Aldehids cis-4 i trans-4.*

Un cop demostrada la possibilitat de dur a terme les anteriors reaccions a gran escala, es va procedir a l'optimització del procés ja existent per a l'obtenció de **4**. El primer que es va fer va ser realitzar la reacció d'obertura generant el complex de titani necessari²⁵ *in situ*, sense aïllar-lo prèviament; pensàvem que aquest procés seria més eficaç degut a que està descrit que el complex $\text{Ti}(\text{OiPr})_2(\text{N}_3)_2$ va descomponent amb el temps.²⁶ D'aquesta manera, a part de poder obtenir millors resultats, aquests serien més reproduïbles. Un altre punt feble del procés descrit era la utilització de PPh_3 com a reductor. Encara que és un reactiu molt assequible, i en Xavier Ginesta havia trobat que donava molt bons resultats amb aquest substrat, es feia necessària una purificació posterior per cromatografia en columna per tal d'eliminar tant l'excés de fosfina com l'òxid de fosfina generat. Per tal d'estalviar-nos la cromatografia, es va dissoldre el cru de la reacció amb un dissolvent orgànic (DCM o EtOAc) i es va extreure amb una dissolució aquosa bàsica de NaOH 1M. D'aquesta manera, vàrem aconseguir extreure tot l'aminodiol format deixant les fosfines en la fase orgànica. A més, sobre aquesta fase aquosa es va realitzar la protecció de l'amina amb Boc_2O . Aquesta va tenir lloc amb bon rendiment, i la simple extracció del *N*-Boc-aminodiol **9** de la mescla aquosa amb EtOAc va donar el producte pur. D'aquesta manera es va millorar notablement el rendiment per

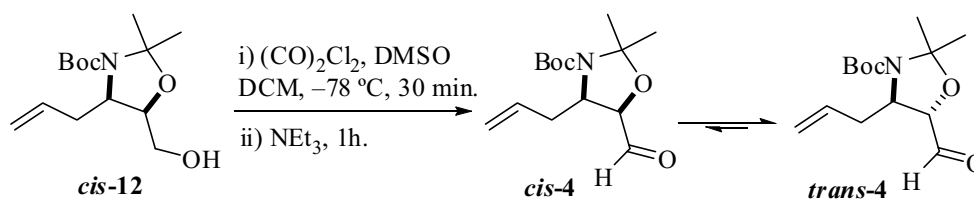
a aquets tres passos inicials (**75%** respecte un 50%, 3 passos), es va eliminar la necessitat de purificacions per cromatografia en columna, i es van reduir els temps de reacció així com l'ús de dissolvents orgànics. A continuació es va realitzar una protecció de l'alcohol primari de **9** regioselectivament amb clorur de *tert*-butildifenilsilil, per poder a continuació formar l'oxazolidina **cis-11**. En aquest punt es va realitzar una darrera millora en substituir el benzè (un agent cancerigen) per toluè (un dissolvent molt menys nociu), sense canvis significatius en el rendiment. Finalment, només calia realitzar la desprotecció selectiva de l'èter de silil amb fluorur de *tert*-butilamoni per donar lloc a l'intermedi necessari **cis-12**.



Esquema 3.6. Obtenció de l'oxazolidina **cis-12**.

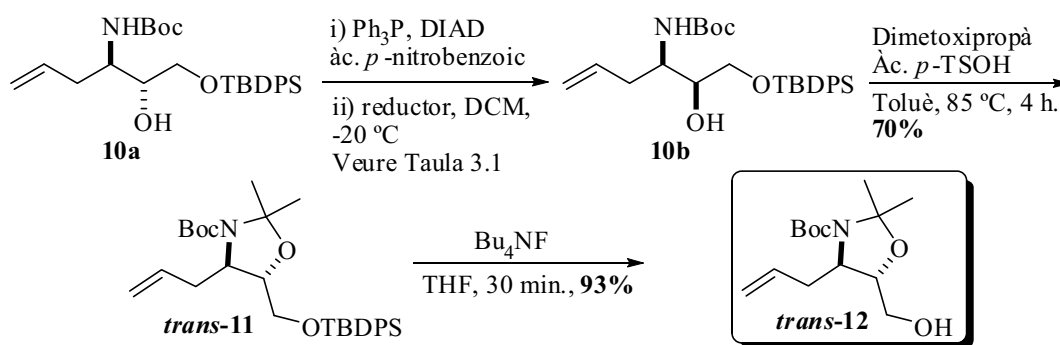
Així doncs, aquesta ruta ens permet obtenir l'alcohol **cis-12** amb bon rendiment i amb l'única necessitat d'una filtració del producte **10a** a través d'una columna curta de $\text{SiO}_2 / \text{NEt}_3$ i de la purificació per cromatografia en columna del producte final.

Un cop obtingut l'alcohol **cis-12**, només calia realitzar l'oxidació de Swern, prèviament descrita, per donar l'aldehid **cis-4**. El tractament d'aquest en medi bàsic produeix una epimerització del centre adjacent al carbonil. L'equilibri està desplaçat cap a l'isòmer *trans*, per ser termodinàmicament més estable. S'obté, d'aquesta manera, una relació de productes *cis/trans* 1/5 (calculat per RMN de ^1H), que es podria fer servir sintèticament.



Esquema 3.7. Obtenció de l'aldehid *cis-4*, i *trans-4* per epimerització.

No obstant, per tal d'evitar treballar amb mescles en les reaccions d'addició posteriors, tot tenint en compte que no sempre s'obtenen bones selectivitats, l'aldehid *trans* es va preparar per una nova ruta totalment diastereoselectiva, basada en la inversió de l'alcohol secundari corresponent. D'aquesta manera, es van aplicar les condicions de Mitsunobu²⁷ d'inversió d'alcohols al compost **10a**. Es va tractar aquest últim amb àcid *p*-nitrobenzoic i DIAD en toluè (l'ús de THF com a dissolvent va resultar en una disminució del rendiment, d'un **80%** a un 68%, veure taula 3.1, entrades 1 i 2) per tal d'obtenir l'èster *p*-nitrobenzoílic amb una configuració *sin* respecte el grup carboxilamino. A continuació es va reduir l'èster amb RedAl en DCM (l'ús de Dibal-H com a reductor va produir un rendiment inferior, passant d'un **72%** a un 63%, degut a una major formació del subproducte d'eliminació de l'alcohol lliure resultant; entrades 3 i 4), donant finalment l'alcohol **10b**. A continuació, aquest es va sotmetre a la mateixa seqüència de reaccions que al seu epímer, donant finalment l'alcohol *trans-12*.



Esquema 3.8. Obtenció de l'alcohol *trans-12*.

<i>reacció i)</i>			<i>reacció ii)</i>		
ent.	dissolvent	rdnt.	ent.	reductor	rdnt.
1	THF	68%	3	Dibal-H	63% ^a
2	toluè	80%	4	RedAl	72%

^a S'ha observat un subproducte, segurament provinent de l'eliminació de l'alcohol.

Taula 3.1. Condicions provades per a la inversió de l'alcohol secundari en **10a**.

Un cop desenvolupades i optimitzades les rutes sintètiques per a l'obtenció dels dos aldehids, es va procedir al estudi de la diastereoselectivitat de l'addició de reactius organometàl·lics de vinil.

3.2.3. Reaccions d'Addició d'Organometàl·lics.

Com ja hem comentat en els capítols precedents d'aquesta tesi, la intenció era induir l'estereoselectivitat de la reacció a través del propi substrat per tal de generar el darrer centre quiral. Pensàvem que la funcionalització de l'anell d'oxazolidina quiral adjacent a l'aldehid seria adient per dur a terme aquest control. Es tracta d'un grup voluminós, i amb grups hidroxil o amino protegits que podrien interaccionar amb àcids de Lewis, dissolvent, o el propi reactiu organometàl·lic, induint la formació d'un o altre dels possibles diastereòmers a través de la formació de quelats o d'altres interaccions. Això ja havia estat demostrat per en Xavier Ginesta mitjançant les addicions de metil sobre aquests aldehids.²³ Per una altra banda, la diastereoselectivitat en l'addició a carbaldehids també havia estat estudiada amb compostos similars com ho és l'aldehid de Garner,²⁸ el qual ha estat àmpliament utilitzat com a substrat per a la realització d'addicions de reactius organometàl·lics, entre d'altres, vinílics.^{28b,d,29} Aquest aldehid manté una similitud estructural a l'anell d'oxazolidina dels aldehids **4**, tot i que la diferent funcionalització en la posició α a l'aldehid (contenint un àtom d'oxigen o de nitrogen) ens fa pensar que la reactivitat dels dos carbonils pot ser molt diferent, sobretot si aquests grups participen activament en les reaccions d'addició.

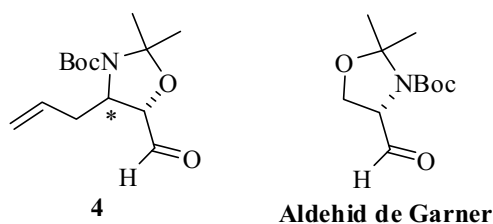
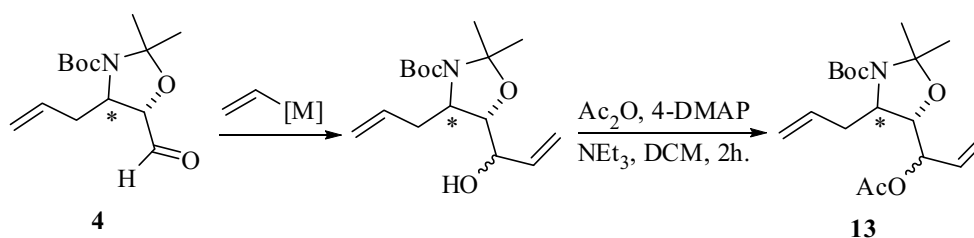


Figura 3.3. Estructures de **4** i de l'aldehid de Garner.

Es van provar diversos tipus d'organometàl·lics, com el bromur de vinilmagnesi comercial, o el vinil liti i divinilcuprat de liti generats prèviament per a la seva utilització *in situ*. També es va provar de generar complexos de titani i de zinc per a les proves d'addició, però sense obtenir en cap cas resultats positius. Finalment també es provaren

d'utilitzar altres complexos de coure d'ordre superior amb cianur de coure. Les diferents proves es van realitzar usant èter etílic o THF anhidres com a dissolvents i en diferents rangs de temperatura i temps de reacció.

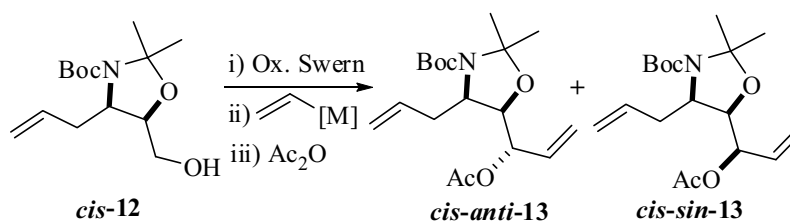
L'estudi de la diastereoselectivitat de la reacció es realitzà mitjançant la derivatització dels alcohols obtinguts en els corresponents acetats **13**, amb bons rendiments (al voltant del 90%). L'anàlisi per cromatografia de gasos d'aquests ens va permetre el càlcul dels excessos diastereomèrics obtinguts. Aquesta derivatització ens va permetre també una més fàcil purificació dels compostos mitjançant cromatografia en columna, cosa molt difícil amb els alcohols lliures. Per una altra banda, mentre que els isòmers *cis* van ser separats fàcilment, això va resultar impossible per als *trans*. Afortunadament, els aminociclitols protegits finals van ser fàcilment purificables per cromatografia en columna. Cal afegir que l'estereoquímica *sin* o *anti* del nou centre generat es va poder assignar posteriorment mitjançant estudis espectroscòpics i per difracció de Raig X.



Esquema 3.9. Addicions de vinil i posterior protecció en forma d'acetat.

2.2.3.1. Addicions Sobre l'Aldehid *cis*-4.

3.2.3.1.1. Addicions de Compostos Organometàl·lics de Magnesi i Liti.



Esquema 3.10. Reaccions d'addició de vinil.

La primera prova que es va realitzar va ser d'addició de bromur de vinilmagnesi comercial, en THF i a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, deixant després pujar la temperatura fins a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durant 4.5 h. Es va obtenir un rendiment acceptable (65%, 3 passos), però una baixa selectivitat (*cis-anti-13* / *cis-sin-13* 1/2). Així doncs, es passaren a provar directament els organolitiats. Aquests es van generar a partir de tetravinilestany i un organoliat comercial en una relació molar 1/4, mitjançant dues metodologies diferents. Per una banda, s'utilitzà fenil liti, en èter o THF, durant uns 30 minuts a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, continuant amb la reacció d'addició que es realitzà a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ (entrades 1-2).³⁰ Per una altra banda, s'utilitzà metil liti, en èter o THF, durant uns 30 minuts; es va comprovar, en diferents experiments, que el vinil liti es generava tant si es realitzava la transmetal·lació a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ com a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$; a continuació es realitzà la reacció d'addició, inicialment a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ per acabar a t.a. o $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ (entrades 3-5).^{29a} La taula 3.2 mostra alguns dels resultats més representatius.

ent.	R _{Li} , ΔT^a , temps	dissolvent, ΔT^a (temps)	rdnt. ^a	<i>anti/sin</i> ^b
1	PhLi, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 0.5 h	Et ₂ O, $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ (3 h)	50%	4/1
2	PhLi, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 0.5 h	THF, $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ (3 h)	32%	3/1
3	MeLi, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 0.5 h	Et ₂ O, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow$ t.a. (2.5 h)	57%	3/1
4	MeLi, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 0.5 h	THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow$ t.a. (2.5 h)	60%	2.5/1
5	MeLi, $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, 0.25 h	Et ₂ O, $-78 \rightarrow -40\text{ }^{\circ}\text{C}$ (1.5 h)	66%	4/1

^a Els rendiments inclouen la generació de l'aldehid, l'addició i la protecció (3 passos).

^b Mesurat per CG.

Taula 3.2. Reaccions d'addició d'organolitiats sobre l'aldehid *cis-4*.

Com es pot observar, la utilització de MeLi per generar vinil liti va donar millor resultats en quant a rendiment. Això s'explica perquè en aquestes condicions, la transmetal·lació amb PhLi no deu ser completa ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$). De fet, en els 2 primers casos s'observaren subproductes d'addició de fenil, tot i que en una proporció inferior a un 10%. Per això, des d'aleshores s'utilitzà únicament metil liti per realitzar aquesta reacció, i a temperatures superiors a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Per una altra banda, però, les selectivitats en la reacció amb MeLi eren inferiors, ja que aquestes s'havien realitzat a temperatures de reacció més altes (entrades 3-4). La disminució de la temperatura fins a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ va donar lloc a la reacció amb la mateixa selectivitat que utilitzant PhLi (entrada 1) però amb un rendiment força superior (entrada 5). Finalment, cal comentar que les reaccions amb THF donaven unes selectivitats lleugerament inferiors que amb Et₂O. La figura 3.4 mostra un cromatograma representatiu d'aquest tipus reaccions.

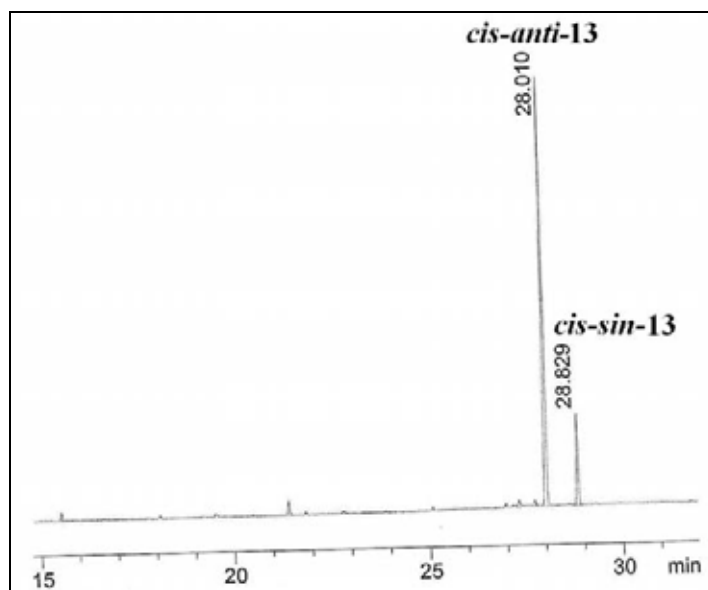
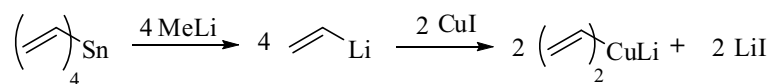


Figura 3.4. Cromatograma corresponent a l'entrada **1**, taula 3.2 (CG, Gamma DEX).

D'aquesta manera, concloem que s'obté un millor resultat usant metil liti per a la generació del vinil liti, que aquesta s'ha de portar a terme a temperatures inferiors a -78 °C, i que l'addició sobre l'aldehid és més convenient que transcorri a temperatures iguals o inferiors a -30 °C.

3.2.3.1.2. Addicions d'Organocuprats.

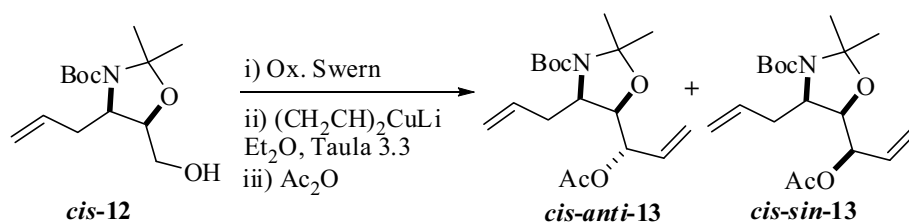
A continuació es passaren a provar els compostos organometàl·lics de coure per a aquest tipus d'addicions. Es varen emprar bàsicament organocuprats generats utilitzant dos equivalents sintètics de vinil liti sobre una suspensió de CuI, és a dir cuprats de baix ordre o tipus Gilman.³¹



Esquema 3.11. Generació de divinilcuprat de liti.

La generació de vinil liti es realitzà amb el millor resultat obtingut en els cassos anteriors: mitjançant l'addició de metil liti sobre tetravinilestany en èter, a -78 °C, pujant la temperatura després de 20 minuts en agitació a -40 / -50 °C i deixant-ho 10 – 15 minuts més. A continuació, es tornà a refredar la solució obtinguda a -78 °C, i s'afegí

aquesta sobre una suspensió de CuI en èter; després d'uns 5 – 10 minuts, es tornà a pujar la temperatura per tal de que transcorregués la formació del cuprat de vinil. Transcorreguts uns 10 minuts, s'addicionà l'aldehid sobre aquesta mescla, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, i transcorreguts uns 20 minuts més, s'escalfà aquesta a una temperatura de -30 a $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ fins la finalització de la reacció. La taula 3.3 mostra els resultats més representatius de les diferents proves realitzades.



ent.	T ^a	temps	rdnt. ^a	<i>cis-sin-13</i> ^b
1	$-40\text{ }^{\circ}\text{C}$	2 h	44%	> 99%
2^c	$-40\text{ }^{\circ}\text{C}$	2 h	26%	> 99%
3^d	$-40\text{ }^{\circ}\text{C}$	1.5 h	33%	> 99%
4	$-33\text{ }^{\circ}\text{C}$	1.5 h	55%	99%

^a Els rendiments inclouen la generació de l'aldehid, l'addició i la protecció (3 passos).

^b Mesurat per CG.

^c S'ha utilitzat CuI recristal·litzat comercial.

^d S'ha utilitzat Me₂S com a additiu.

Taula 3.3. Reaccions d'addició d'organocuprats sobre l'aldehid *cis-4*.

En el primer dels experiment, es va utilitzar un CuI que prèviament s'havia recristal·litzat a partir d'una solució saturada de NaI. Es va obtenir un rendiment moderat però una estereoselectivitat pràcticament total cap a l'isòmer *sin* (no s'observava l'altre isòmer per CG). A continuació es va provar d'utilitzar un CuI recristal·litzat comercial (Aldrich), resultant en una important disminució en quant al rendiment (entrada 2). La utilització d'additius com el sulfur de dimetil, tampoc va donar bons resultats (entrada 3). Aquest ha estat emprat en nombroses ocasions per tal d'estabilitzar el CuI i de millorar la seva solubilitat, obtenint en alguns casos millores en selectivitat i/o rendiment.³² Finalment, l'augment de la temperatura de reacció ens va permetre obtenir el compost desitjat amb un rendiment acceptable (55%, 3 passos) amb una lleugera baixada de la selectivitat (entrada 4). La figura 3.5 mostra el cromatograma corresponent a aquest experiment.

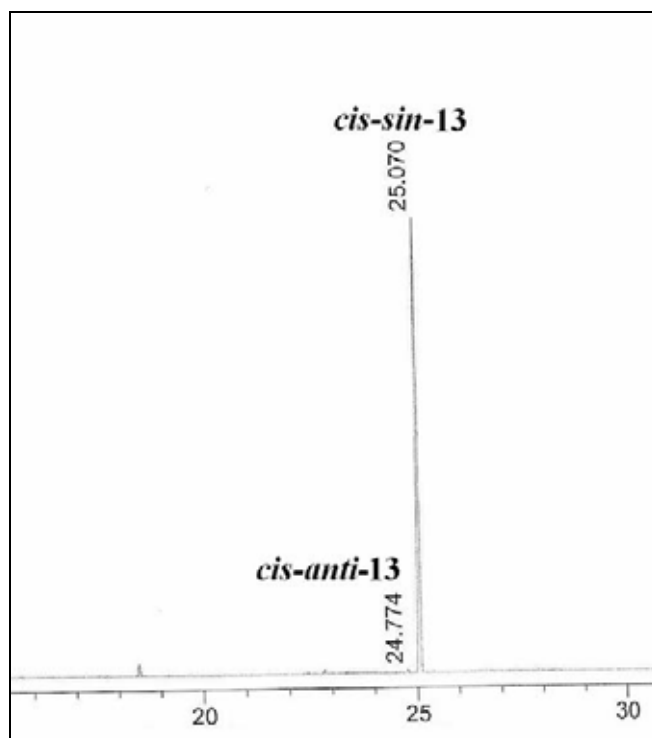
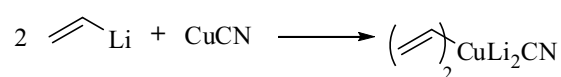


Figura 3.5. Cromatograma corresponent a l'entrada 4, taula 3.3 (CG, HP-5).

Finalment, es va realitzar una última prova d'addició de cuprats, però aquest cop utilitzant CuCN en comptes de CuI. En aquest cas, i al utilitzar un relació molar entre el compost de liti i el de coure de 2:1, es generen els anomenats cuprats d'ordre superior (esquema 3.12). Aquests tipus de compostos presenten generalment unes activitats bastant diferents a les dels altres organocuprats d'ordre inferior.³³



Esquema 3.12. Generació d'organocuprats d'ordre superior.

Sorprenentment es va observar una inversió de la diastereoselectivitat, cap al producte *anti*. Aquesta, però, no es gaire alta, així com el rendiment obtingut. La reacció es va realitzar a $-78\text{ }^\circ\text{C}$.

ent.	T ^a	temps	rdnt. ^a	<i>anti</i> / <i>sin</i> ^b
1	$-78\text{ }^\circ\text{C}$	2.5 h	23%	1.8 / 1

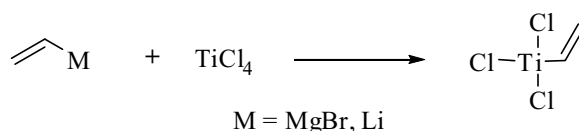
^a Els rendiments inclouen la generació de l'aldehid, l'addició i la protecció (3 passos).

^b Mesurat per CG.

Taula 3.4. Reacció d'addició d'organocuprats d'ordre superior sobre l'aldehid *cis-4*.

3.2.3.1.3. Addicions amb Compostos Organometàl·lics de Titani i Zinc.

En un intent per millorar la selectivitat cap al producte *anti*, i tenint en compte el treball d'en Xavier Ginesta en les addicions de metil, es van provar les reaccions amb organotitanats. Aquests es poden generar per addició d'un altre organometàl·lic més reactiu sobre tetraclorur de titani ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h.), i posteriorment afegint l'aldehid sobre la mescla obtinguda. Per a aquesta transmetal·lació, es va utilitzar tant bromur de vinilmagnesi com vinil liti generat a partir de metil liti, com s'ha explicat anteriorment.



Esquema 3.13. Generació de compostos organometàl·lics de titani.

Els resultats obtinguts, però, van ser desastrosos (taula 3.5). En el següent cromatograma (figura 3.6) es pot observar la formació d'un gran nombre de productes on, entre d'altres, s'identifiquen els productes desitjats.

ent.	M	solvent, T ^a	temps	rdnt. ^a	<i>anti</i> / <i>sin</i> ^b
1	MgBr	THF, $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$	4.5 h	< 5%	9 / 1
2	MgBr	Et ₂ O, $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$	4.5 h	< 3%	1 / 1
3	Li	EHF, $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$	4 h	-	-
4	Li	Et ₂ O, $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$	4 h	-	-

^a Els rendiments inclouen la generació de l'aldehid, l'addició i la protecció (3 passos).

^b Mesurat per CG.

Taula 3.5. Reaccions d'addició d'organotitanats sobre l'aldehid *cis*-4.

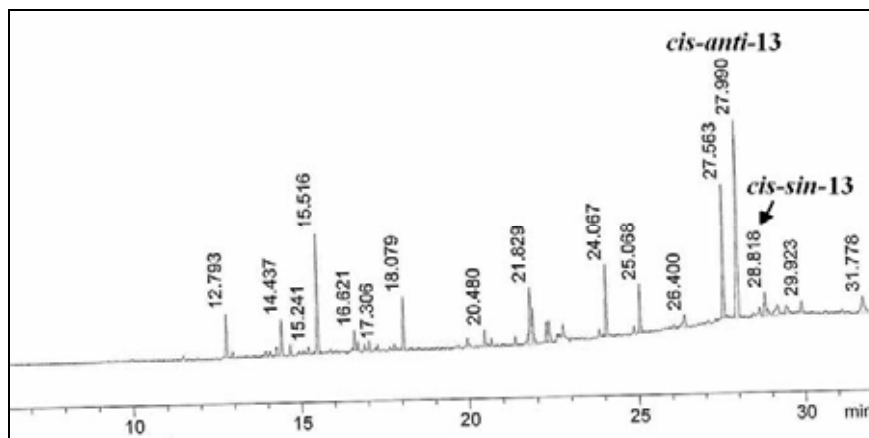
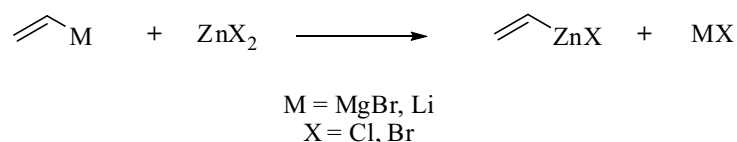


Figura 3.6. Cromatograma corresponent a l'entrada 1, taula 3.5 (CG, Gamma DEX).

A continuació es provaren els organozincats. Encara que mai s'ha provat aquest tipus de reactius sobre l'aldehid **4**, sí que s'han utilitzat en addicions de vinil sobre l'aldehid de Garner, amb bons rendiments i elevades selectivitats cap a la formació del producte *sin*.²⁹ La generació de l'organozincat es realitza mitjançant l'addició d'un organometàl·lic més reactiu (un organolític o organomagnesià) sobre clorur o bromur de zinc (II) en una relació equimolar.



Esquema 3.14. Generació d'organozincats.

Nosaltres vàrem utilitzar un organolític per realitzar aquesta reacció de transmetal·lació. En una primera prova (taula 3.6, entrada 1), es va utilitzar fenil liti per a la generació del vinil liti, i sobre aquest es va afegir clorur de zinc (II) per obtenir l'organozincat corresponent ($-78\text{ }^\circ\text{C}$). En una segona prova (entrada 2), es va utilitzar metil liti per a la generació de vinil liti, i sobre aquest es va afegir bromur de zinc (II) a $0\text{ }^\circ\text{C}$, realitzant la posterior reacció d'addició a l'aldehid a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. A més, en aquest cas s'havia tractat l'aldehid prèviament amb ZnBr_2 , per tal que actués com a àcid de Lewis abans de realitzar l'addició. Aquesta metodologia ja havia estat utilitzada per Takahata i col·laboradors per induir la formació d'un dels dos isòmers.^{29a}

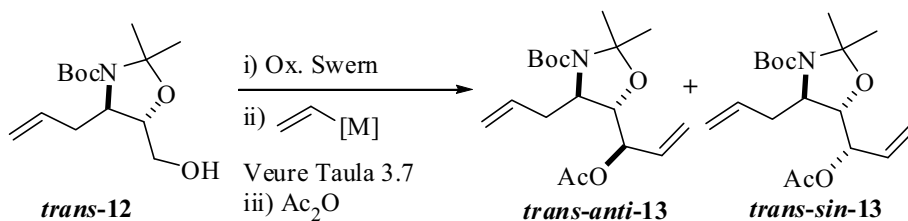
ent.	ZnX ₂	RLi	solvent, T ^a	temps	rdnt.
1	ZnCl ₂	PhLi + (CH ₂ CH) ₂ Sn	THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$	4 h	-
2	ZnBr ₂	MeLi + (CH ₂ CH) ₂ Sn	Et ₂ O, $-78\text{ }^\circ\text{C}$	3 h	-

Taula 3.6. Reaccions d'addició d'organotitanats sobre l'aldehid *cis*-**4**.

Malauradament, en cap cas es va detectar la formació dels productes desitjats, si no que el producte de partida va descompondre o reaccionar donant a una gran quantitat de subproductes. Finalment, i tenint en compte aquests resultats, no es varen realitzar més proves d'addició sobre aquest aldehid mentre que es passà a investigar el mateix tipus de reaccions sobre l'aldehid *trans*-**4**.

3.2.3.2. Addicions Sobre l'Aldehid *trans*-4. Organolitiats i Organocuprats.

A la vista dels resultats obtinguts amb l'aldehid *cis*-4, es va decidir de provar només les condicions que millors resultats havien donat. La taula 3.7 mostra els resultats més representatius de les diferents proves realitzades.



ent.	reactiu	dissolvent, T ^a , temps	rdnt. ^a	<i>anti</i> / <i>sin</i> ^b
1	$\text{CH}_2=\text{CH-Li}$	Et_2O , $-78 \rightarrow -25$ °C, 2.0 h.	31%	14 / 1
2	$(\text{CH}_2=\text{CH})_2\text{CuLi}$	Et_2O , $-78 \rightarrow -40$ °C, 2.5 h.	41%	1 / 5
3	$\text{CH}_2=\text{CH-MgBr} / \text{CuI}$	Et_2O , $-78 \rightarrow -33$ °C, 2.5 h.	46%	2 / 1

^a Els rendiments inclouen la generació de l'aldehid, l'addició i la protecció (3 passos).

^b Mesurat per CG.

Taula 3.7. Reaccions d'addició de vinil sobre l'aldehid *trans*-4.

Com era d'esperar, al utilitzar vinil liti es va obtenir una excel·lent diastereoselectivitat cap al producte d'addició *anti*, mentre que la utilització del cuprat corresponent va donar una selectivitat *sin*. Cal afegir que es va realitzar una darrera prova en la que s'utilitzà bromur de vinilmagnesi i CuI per tal de veure si es reproduïen els resultats obtinguts amb l'organocuprat de liti (entrada 3). En aquest cas, però, la selectivitat va ser molt baixa, degut a que el cuprat corresponent no es va generar o bé a la participació d'altres tipus de ions (com LiI) en la reacció. Finalment, cal comentar que en l'aldehid *trans* s'obté, en relació als resultats obtinguts amb l'aldehid *cis*, en major proporció del producte d'addició *anti*.

3.2.3.3. Interpretació de la Diastereoselectivitat.

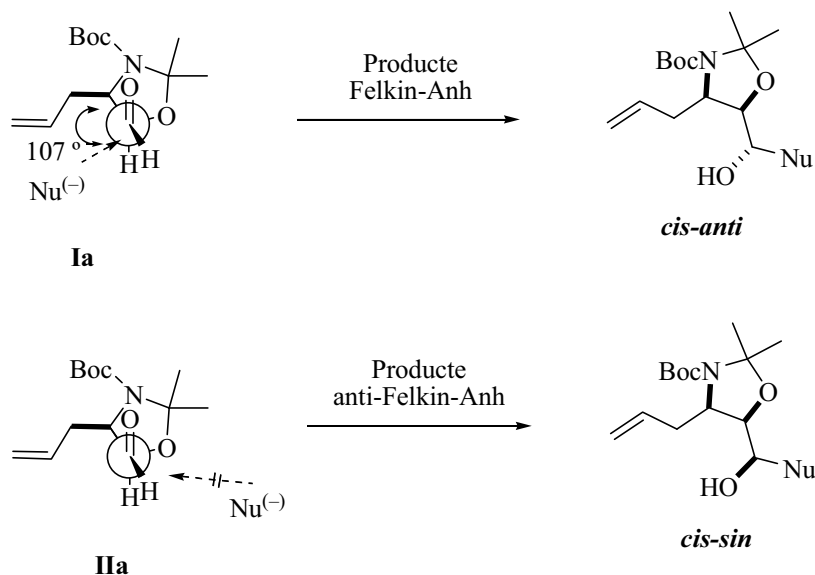
En resum dels resultats obtinguts, la utilització del bromur de vinilmagnesi ha donat una selectivitat molt baixa; d'altra banda, les addicions de cuprats tipus Gilman i en èter, han donat una selectivitat favorable al producte *sin*, sent aquesta molt elevada en el cas

de l'aldehid *trans* i bona quan s'ha utilitzat l'aldehid *cis*; les addicions de vinil liti, en canvi, han afavorit la formació de l'isòmer *anti*, tan quan s'ha utilitzat èter com THF com a dissolvent, i donant selectivitats moderades en utilitzar l'aldehid *trans* i molt bones en partir de l'aldehid *cis*; finalment, les addicions de complexos de titani o d'organozincats no han donat resultats positius, tot i que van donar resultats molt bons tant en addicions d'altres nucleòfils organometàl·lics al mateix aldehid²³ com en addicions de vinil a altres aldehids com el de Garner.^{28,29} Aquests darrers resultats, doncs, no es tindran en compte en la següent discussió. Cal afegir que al utilitzar l'aldehid *trans*, en referència amb els resultats obtinguts amb l'aldehid *cis*, s'ha observat una major proporció del producte *anti*, en tots els casos.

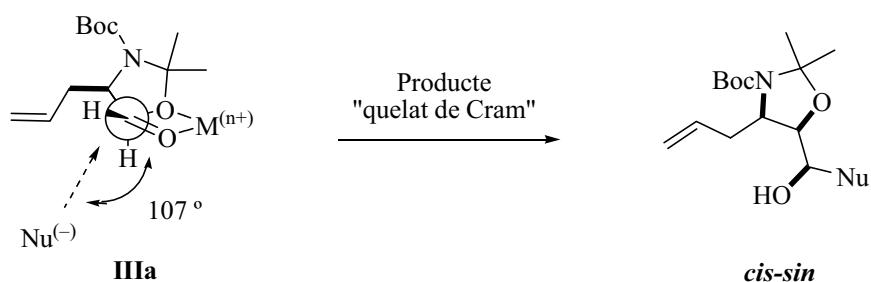
3.2.3.3.1. Interpretació de la Diastereoselectivitat. Aldehid *cis-4*.

Per tal d'interpretar aquests resultats, existeixen models com el de Felkin-Anh³⁴ o Cram,³⁵ els quals permeten predir els productes obtinguts en reaccions d'addició diastereoselectiva de nucleòfils sobre carbonils. Segons el model de Felkin-Anh, l'atac nucleòfil tindrà lloc per la cara més accessible d'una conformació en la que el grup carbonil es col·locarà perpendicularment al grup més voluminós (efectes estèrics) o electroatraient (efectes estereoelectrònics) en posició α , i en *sin* al següent grup més voluminós. Cal tenir en compte també que en les addicions sobre carbonils, aquesta es produeix amb un angle aproximadament de 107 ° (angle de Bürgi-Dunitz)³⁶ al doble enllaç C=O. Aplicant aquestes consideracions sobre l'aldehid *cis-4* trobem, com mostra l'esquema 3.15, que el producte obtingut tindria una configuració *anti* entre l'alcohol format i l'èter adjacent.

Per una altra banda, el model del quelat de Cram prediu que si la quelació d'un catió metàl·lic amb el carbonil i un dels substituents del carboni en α és possible, el substrat es trobarà bloquejat en aquesta conformació i l'atac del nucleòfil es donarà per la cara menys impedida. Aplicant aquestes consideracions sobre l'aldehid *cis-4* trobem, com mostra l'esquema 3.16, que el producte obtingut tindria una configuració *sin* entre l'alcohol format i l'èter adjacent.



Esquema 3.15. Aplicació del model Felkin-Anh a l'aldehid *cis-4*.



Esquema 3.16. Aplicació del model del quelat de Cram a l'aldehid *cis-4*.

Una altra aproximació per tal d'explicar els resultats obtinguts consisteix en assumir que els possibles estats de transició de les reaccions d'addició seran molt similars a les possibles conformacions que pugui adoptar el nostre substrat de partida. Per tal de realitzar un estudi d'aquest tipus, vàrem fer càlculs conformacionals semiempírics a nivell AM1³⁷ de l'aldehid de partida *cis-4*. Dels nombrosos conformers trobats, vàrem distingir dos grups segons la disposició *anti* o *sin* entre el grup carbonil i el grup electroatraient en α . La figura 3.7 mostra les estructures optimitzades de les conformacions de menor energia dels dos grups als quals ens hem referit.

D'aquesta manera tenim el conformer **IV**, que en ser atacat per un nucleòfil, per la cara menys impedida, donaria el producte *anti* (esquema 3.17). Per una altra banda, el conformer **V**, en ser atacat per un nucleòfil, per la cara menys impedida, produiria aquest

cop el diastereòmer *sin*. Cal tenir en compte que aquest darrer cas seria equivalent a considerar un estat de transició tipus quelat de Cram.

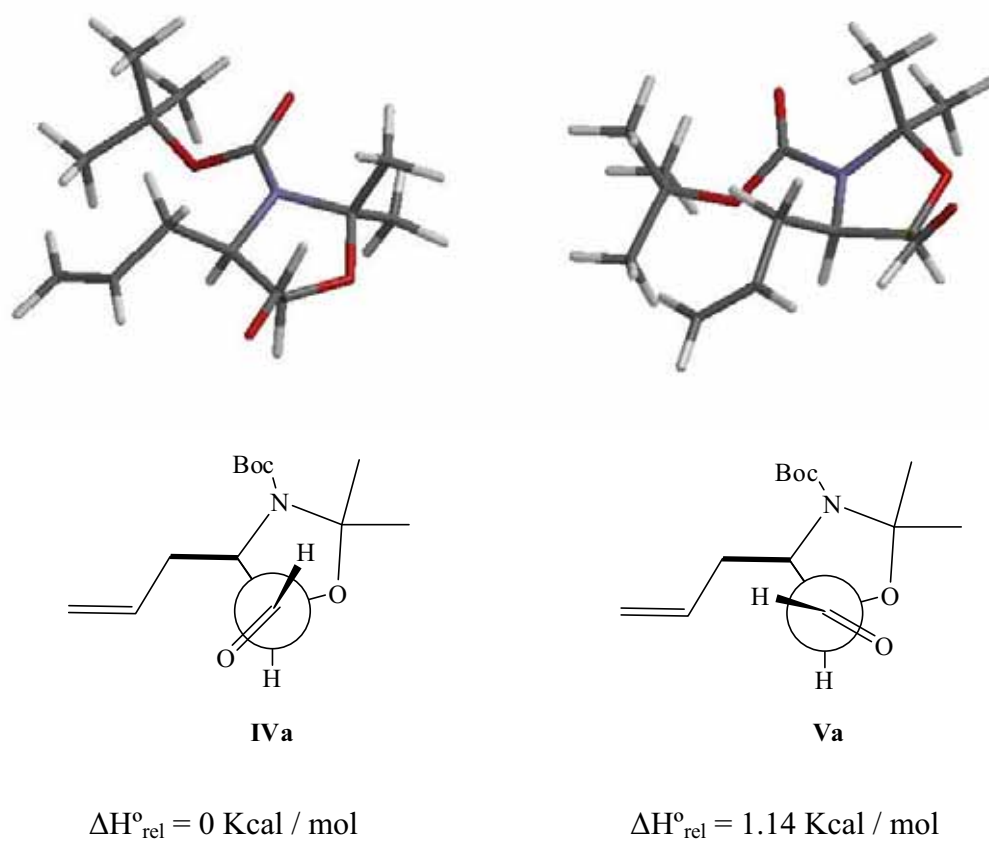
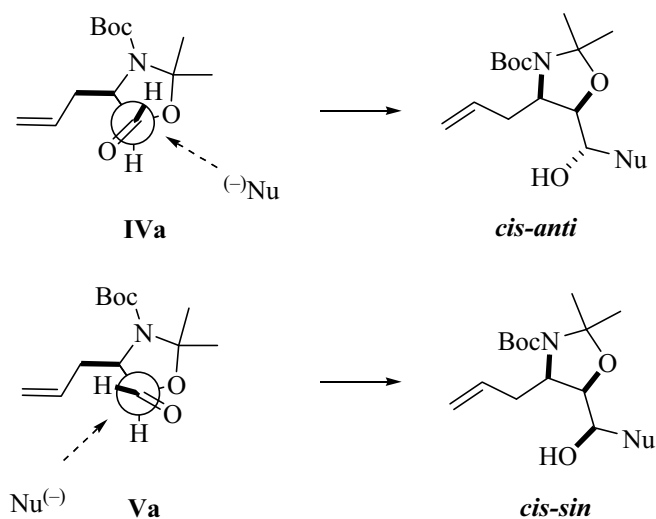
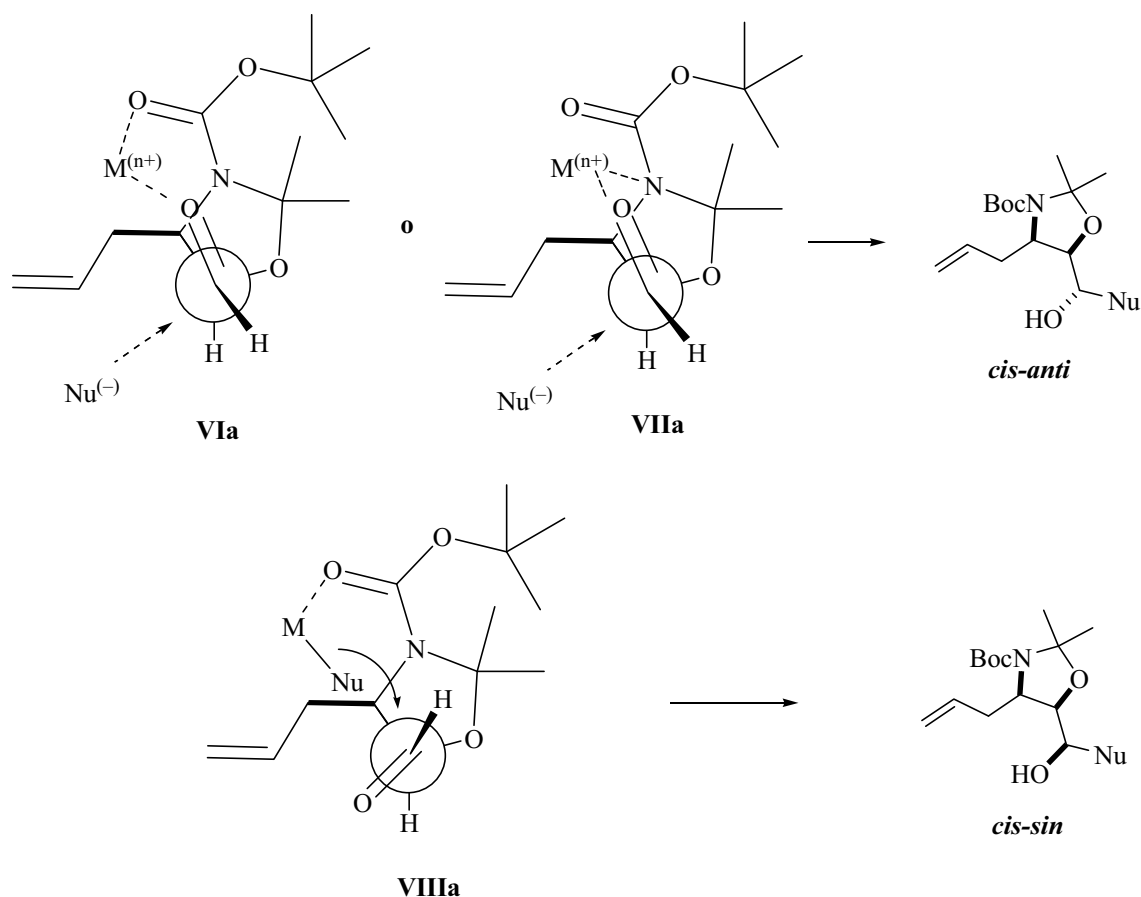


Figura 3.7. Conformers representatius de l'aldehyd *cis*-4.



Esquema 3.17. Atac nucleòfils a les conformacions **IVa** i **Va** de *cis*-4.

Finalment, i pel fet de tenir grups amb parell d'electrons lliures en la posició β de l'aldehid de partida, també caldria considerar possibles estats de transició on es formessin quelats entre aquests i el grup carbonil de l'aldehid. Si es produïssin amb l'àtom de nitrogen (esquema 3.18, **VI**) o bé amb el carbonil del grup Boc (**VII**), l'atac nucleòfil per la cara més accessible donaria lloc als productes d'addició *anti* (esquema 3.18). Tampoc descartarem la possibilitat de que en l'estat de transició on l'aldehid adoptaria la seva conformació més estable (tipus **IV**), l'organometàl·lic es coordinés amb el carbonil del grup Boc, en un estat de transició tipus **VIII**, donant-se després una addició per transferència coordinada. Aquesta possibilitat va ser proposada per Coleman i col.^{29d} per a les addicions d'organometàl·lics sobre l'aldehid de Garner.



Esquema 3.18. Altres possibles estats de transició per a les addicions a l'aldehid *cis*-4.

Tenint en compte aquestes aproximacions, passarem a discutir la selectivitat obtinguda en cada cas, per a l'aldehid *cis*-4.

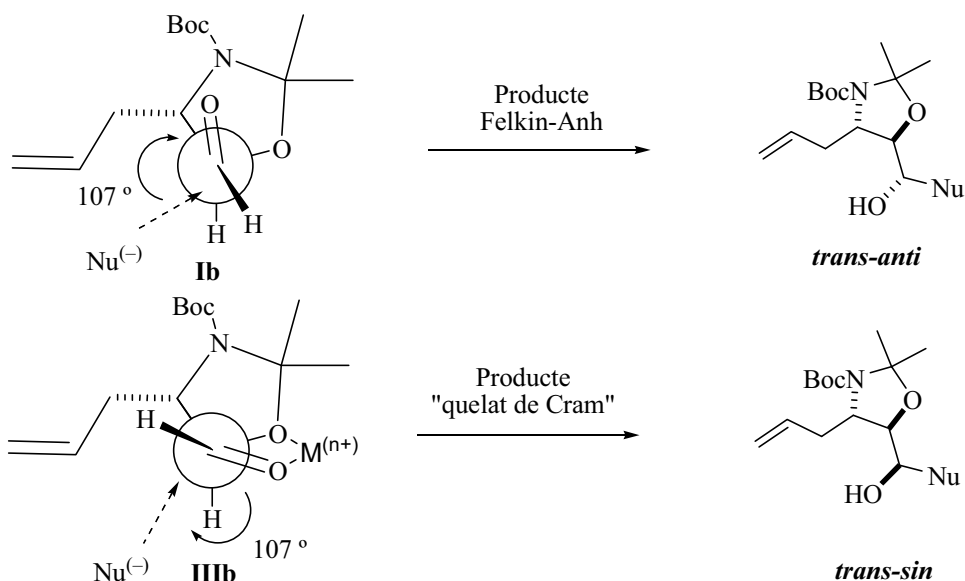
En el cas de les addicions d'organocuprats, s'obtenia una selectivitat bona o molt bona cap al producte *sin*. L'explicació més lògica sembla ser que la reacció té lloc a través d'un estat de transició del tipus quelat de Cram (**II**), on el coure (I), o bé el liti resultant de la transmetal·lació per a la formació del cuprat (en forma de LiI), forma un quelat coordinant-se amb l'oxigen de l'aldehid i de l'alcohol en α . El fet d'obtenir una mínima proporció de producte *anti* ens fa pensar que no es donen altres tipus de quelats (tipus **VI** o **VII**), segurament degut a l'impediment dels grups al·lil i dimetil, els quals no permetrien allotjar un metall amb propietats quelants. Un altra explicació seria el tenir en compte estats de transició tipus **VIII**, com van proposar Coleman i col.

En les addicions d'organolítics, on s'obté preferentment el producte *anti*, l'explicació més senzilla serien la proposada pel model de Felkin-Anh o bé aquella en la qual suposem que la reacció es dona per l'atac del nucleòfil per la cara menys impedida de la conformació més estable de l'aldehid (**IV**). Hem de tenir en compte, en aquest punt, que la diferència d'energia entre les dos conformacions (**IV** i **V**) no és molt elevada ($\Delta H_{\text{rel}}^{\circ} = 1.14 \text{ Kcal / mol}$), cosa que explicaria que la selectivitat no fos gaire alta.

En el cas dels organomagnesians, suposarem que hi ha un equilibri menys diferenciat entre els dos casos anteriors. Aquests fets es podrien explicar a partir de les propietats dels tres metalls. Tenint en compte la major reactivitat que presenten els organolítics, pel gran caràcter iònic de l'enllaç que formen amb anions orgànics, i per la poca tendència d'aquests a formar quelats, es deduiria que la reacció transcorre ràpidament sense la possibilitat d'una formació prèvia de quelats. La moderada selectivitat s'explicaria per la poca diferència energètica entre els dos possibles confòrmers considerats anteriorment. Per una altra banda, tenint en compte la menor reactivitat dels organocuprats, degut al menor caràcter iònic dels enllaços que formarien amb anions orgànics, es podria considerar que en el medi de reacció es dona la formació de quelats tipus Cram (**III**) previs a la reacció d'addició. Finalment, en el cas de reactius organomagnesians, la baixa selectivitat s'explicaria per la reactivitat intermèdia d'aquests respecte els altres.

3.2.3.3.2. Interpretació de la Diastereoselectivitat. Aldehid *trans*-4.

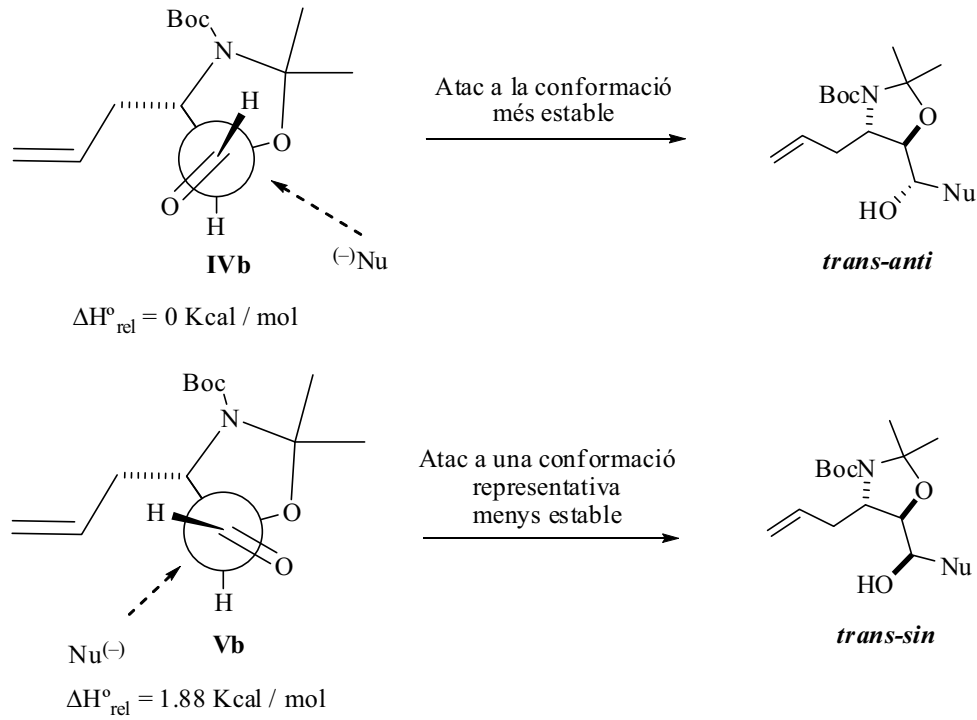
Passem ara a discutir els resultats de les addicions sobre l'aldehid *trans*-4. L'esquema 3.19 mostra els possibles estats de transició segons els models de Felkin-Anh i quelat de Cram per a l'aldehid *trans*-4. Afegirem que per una millor comparació amb les representacions anteriors, en les següents figures i esquemes es representa a l'enantiòmer de l'aldehid *trans*-4.



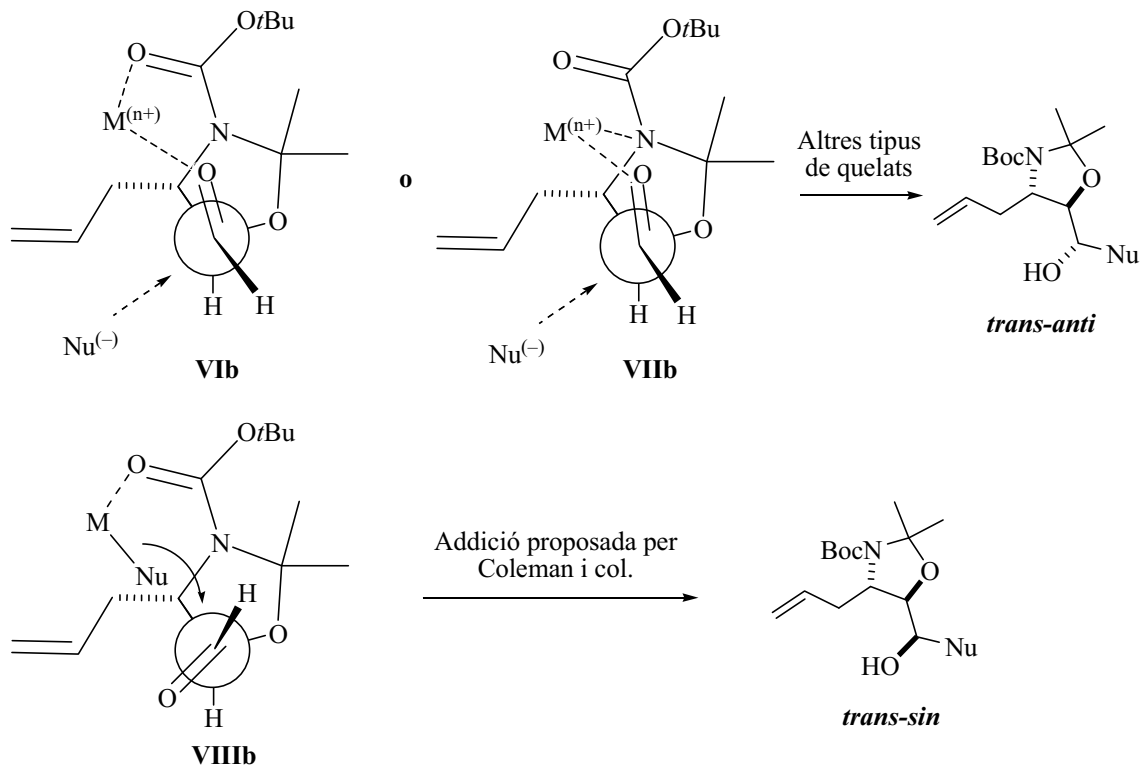
Esquema 3.19. Aplicació dels models de Felkin-Anh i del quelat de Cram sobre l'aldehid *ent-trans*-4.

Per una altra banda, es realitzà també en aquest cas un estudi conformacional semiempíric a nivell AM1 de l'aldehid de partida *trans*-4. Aquest va donar un resultat similar al cas anterior, trobant-se dos grups de confòrmers diferenciables segons la disposició *anti* o *sin* entre el grup carbonil i el grup electroatraient en α . L'esquema 3.20 mostra les estructures representatives d'aquests dos grups, indicant-ne la diferència energètica així com el producte que s'obtidria si es donés un atac nucleòfil per la cara més assequible.

Finalment, es considerarà la possibilitat de quelació entre l'aldehid i el grup Boc (**VIb** i **VIIb**, esquema 3.21), així com l'estat de transició que proposà Coleman, en el qual el nucleòfil es coordinava amb el grup carbonil del Boc i a continuació es produïa una addició per transferència coordinada (**VIIIb**).



Esquema 3.20. Confòrmers representatius de l'aldehyd *ent-trans-4* i addicions nucleòfiles per les cares més accessibles.



Esquema 3.21. Altres possibles estats de transició de les addicions a l'aldehyd *trans-4*.

Tenint en compte totes aquestes aproximacions, es pot arribar a la mateixa conclusió a la qual s'ha arribat en l'apartat anterior: mentre que la utilització d'organocuprats donarien lloc a la formació de quelats tipus Cram (**IIIb**), afavorint l'obtenció del producte *sin*, la utilització d'organolitiats es donaria segons el model de Felkin-Anh (**Ib**), o bé per addicions sobre conformacions tipus **IVb** per la cara més accessible, les quals afavoririen l'obtenció del producte *anti*.

En quant a la influència en l'estereoquímica de les posicions α - β , és a dir al fet que s'afavoreixi una addició *sin* sobre l'aldehid *cis* o una addició *anti* sobre l'aldehid *trans*, aquest fet experimental es podria explicar de diferents maneres. Per una banda, i tenint en compte el model de Felkin-Anh, la comparació de les estructures **Ia** i **Ib** ens mostra com, en el segon cas, l'atac es veu menys impedit pel grup al·lil en la posició β . En el cas de formació d'un quelat de Cram (**IIa** i **IIb**), però, no sembla que aquest grup, l'al·lil, influenciï gaire. Per una altra banda, i en el cas que les condicions de reacció permetessin la formació de quelats, caldria considerar els possibles estats de transició **VI** i **VII**: mentre que en el cas de l'aldehid *cis* vàrem comentar que aquestes quelacions eren poc probables, degut a l'impediment estèric dels grups al·lil i dimetil, en el cas de l'aldehid *trans* aquestes sí que serien més assequibles degut a que el grup al·lil es troba en una configuració oposada. I recordem que aquestes quelacions afavoririen l'obtenció del producte *anti*. Finalment, una darrera explicació seria el considerar que l'atac del nucleòfil es dona per la cara més accessible de les conformacions més estables dels aldehids (**IV** i **V**). Com hem comentat anteriorment, mentre que la diferència energètica entre les dos conformacions representatives en l'aldehid *cis* és de 1.14 Kcal / mol, aquesta mateixa diferència per a l'aldehid *trans* és de 1.88 Kcal / mol (energies obtingudes mitjançant càlculs semiempírics AM1), significativament més elevada; aquesta major diferència energètica, doncs, explicaria una major estabilització de conformacions que portarien a la formació de productes amb configuració *anti* (**IV** respecte **V**). En quant a la possibilitat de que es donessin estats de transició tipus **VIII**, aquesta es descartaria ja que, en el cas de l'aldehid *trans*, on la posició de coordinació és estèricament més accessible (degut a la configuració del grup al·lil), s'hauria d'afavorir l'obtenció del producte amb configuració *sin*, mentre que s'ha observat precisament lo contrari.

3.2.3.3.3. Interpretació de la Diastereoselectivitat. Addicions de Metil versus Addicions de Vinil.

Finalment caldria comparar aquests resultats amb els obtinguts per en Xavier Ginesta²³ en les addicions de metil sobre els mateixos aldehids. Els únics que podem comparar, però, són els realitzats amb organocuprats, ja que ell va obtenir molts bons resultats amb l'ús de TiCl₄ i es basà en això per aconseguir una bona selectivitat *anti*.

ent.	aldehid	organometàl·lic	<i>anti</i> / <i>sin</i> ^a
1	<i>cis</i> - 4	(CH ₃) ₂ CuLi ^b	1 / 13
2	<i>cis</i> - 4	(CH ₂ =CH) ₂ CuLi	1 / 95
3	<i>trans</i> - 4	(CH ₃) ₂ CuLi ^b	1 / 8
4	<i>trans</i> - 4	(CH ₂ =CH) ₂ CuLi	1 / 5

^a Mesurat per CG.

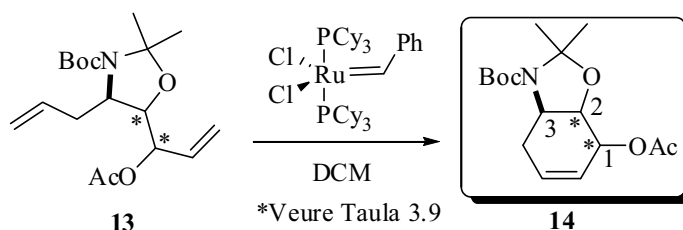
^b Resultats per en Xavier Ginesta.

Taula 3.8. Reaccions d'addició d'organocuprats sobre els aldehids **4**.

Mentre que hem obtingut una major proporció de producte *sin* al utilitzar vinil liti en el cas de l'aldehid *cis*, hem obtingut una menor proporció amb l'aldehid *trans*. S'ha de tenir en compte que els compostos organometàl·lics de metil són més reactius que els de vinil, degut a que la càrrega negativa de l'anió queda més estabilitzada pel comportament més electronegatiu dels carbonis *sp*². Això explicaria els mals resultats obtinguts quan hem utilitzat titani o zinc: podria ser que l'aldehid de partida no fos estable sota les condicions àcides generades al usar àcids de Lewis, de manera que es donaria la descomposició o hidròlisi d'aquest abans de reaccionar amb el nucleòfil. D'altra banda, Joullié i col.^{29c} discuteixen, en un estudi, l'augment de selectivitat *sin* al utilitzar reactius de Grignard amb menys reactivitat, en addicions sobre l'aldehid de Garner. Argumenten aquest fet a qüestions de reactivitat, de manera que un nucleòfil menys reactiu afavoriria el transcurs de la reacció a través d'estats de transició on es formarien prèviament quelats; és a dir que si un nucleòfil és molt reactiu, es donaria la reacció abans de que es formés un quelat, disminuint així la selectivitat *sin*. Això explicaria la major selectivitat observada amb les addicions de vinil respecte les addicions amb metil sobre l'aldehid *cis*; en quan a l'aldehid *trans*, això només podria ser cert si consideréssim que en aquest cas la reacció pot transcorre a través d'estats de transició tipus **IIIb** a l'hora que a través d'estats de transició tipus **VIb** o **VIIb**.

3.2.4. Obtenció de les 4-Desoxi-3-conduramines (tipus 2) per RCM.

Un cop obtinguts els diens **13**, calia realitzar la reacció de RCM per tal d'assolir la família completa de les 4-desoxi-3-conduramines objectiu. Eren d'esperar uns bons resultats, ja que ha estat àmpliament demostrada l'eficàcia de la RCM en una gran quantitat de substrats, incloent-hi de similars als diens de partida **13**.³⁸ La simple addició, en condicions anhidres, del catalitzador de Grubbs de primera generació sobre els diens corresponents dissolts en DCM, a temperatura ambient i durant 4 hores, va resultar en la ciclació d'aquests amb bons rendiments. Durant el transcurs de la reacció, es va fer passar un lleuger corrent d'argó o nitrogen, per tal d'evitar l'acumulació de l'etilè que es desprèn en la reacció, desplaçant així l'equilibri cap a la formació del compost cíclic i evitant possibles reaccions secundàries amb aquell. La taula 3.9 resumeix els rendiments obtinguts en cada cas.



diè de partida	estereoquímica ^a	producte	rendiment
<i>cis-anti-13</i>	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)	14a	97%
<i>cis-sin-13</i>	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)	14b	88%
<i>trans-anti-13</i> ^b	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)	14c	68%
<i>trans-sin-13</i> ^b	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)	14d	67%

^a Numeració respecte l'epòxid de partida. Veure esquema 3.4.

^b Mescles d'isòmers.

Taula 3.9. Reaccions de RCM sobre els diens **13**.

Va ser en aquest punt quan vàrem poder assignar l'estereoquímica de l'últim dels centres formats, en el cas dels productes provinents dels diens *cis* en la reacció d'addició (recordem que no va ser possible separar per cromatografia els altres dos compostos), ja que els productes cíclics esdevenen més rígids i per tant, més adients per a estudis basats en RMN bidimensional (NOESY). Així doncs es va realitzar un estudi espectroscòpic per RMN dels compostos **14a** i **14b**, centrant-nos en les interaccions a través de l'espai (per NOE) dels protons enllaçats al carboni 1 (numeració segons la taula 3.9). Mentre

que per al compost **14a** predominava una interacció entre aquest protó i l'enllaçat al carboni 2, en el compost **14b** s'observava una interacció intensa entre el mateix protó i els corresponents a un dels metils de l'anell d'oxazolidina.

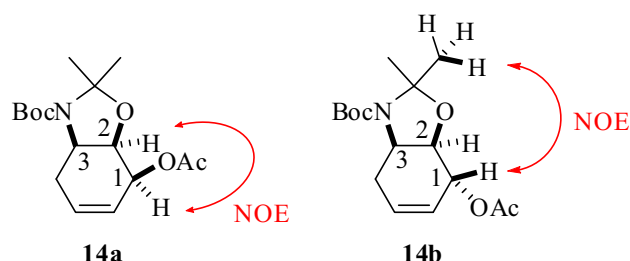


Figura 3.8. Interaccions per NOE representatives d'un protó dels compostos **14a** i **14b**.

A continuació es realitzaren càlculs moleculars semiempírics a nivell AM1³⁷ per tal d'explicar aquestes interaccions. Com es pot observar en les següents estructures optimitzades (figura 3.9), el protó **c** (l'enllaçat al carboni 1) queda relativament proper al protó **b** (l'enllaçat al carboni 2) en **14a** però no en **14b**; en aquest segon compost, **c** queda proper als protons **h**, els corresponents a un dels grups metils de l'anell d'oxazolidina. D'aquesta manera vàrem poder assignar l'estereoquímica d'aquest darrer centre quiral generat.

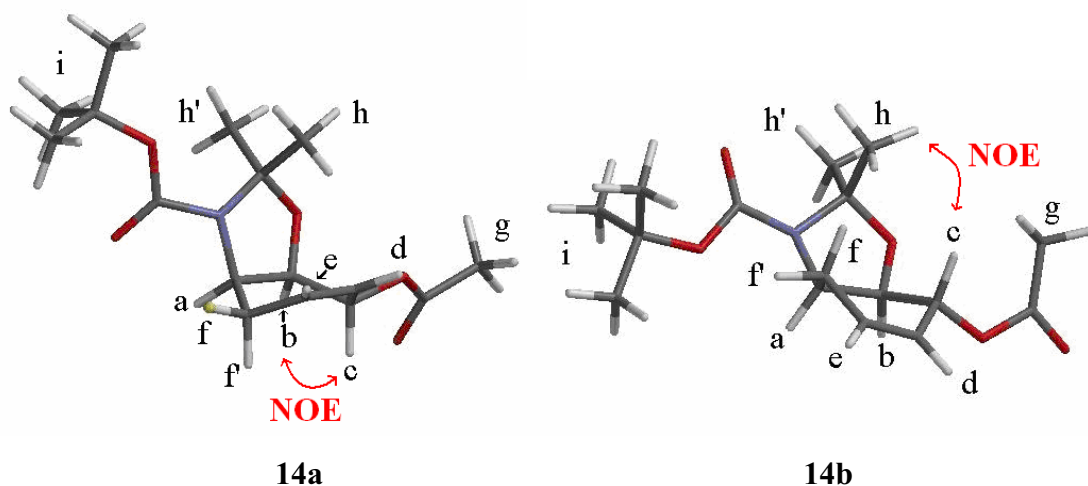
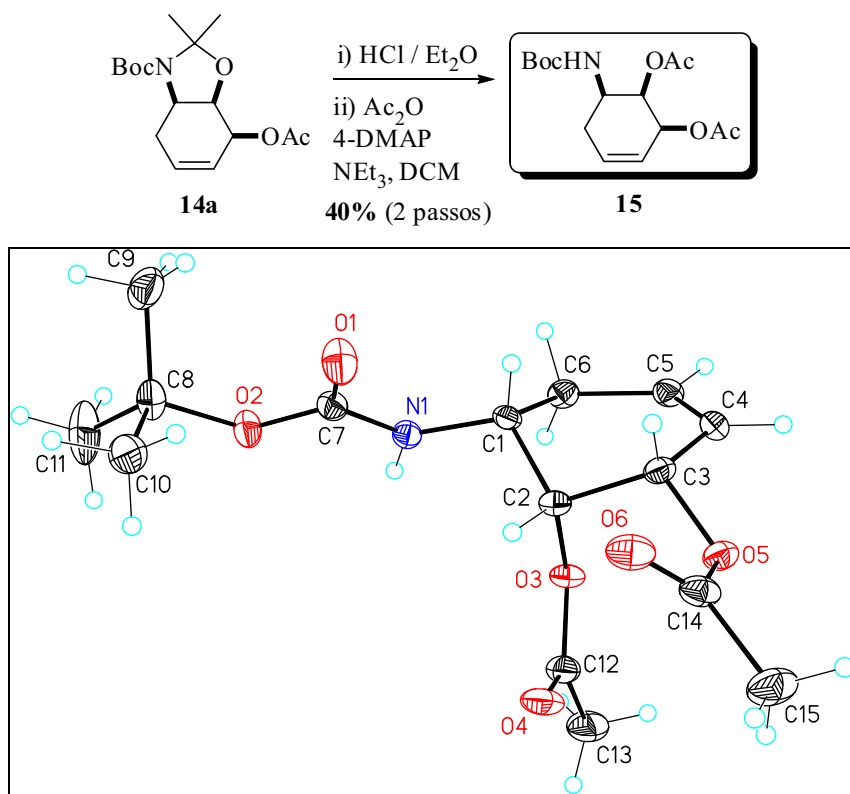


Figura 3.9. Estructures optimitzades dels compostos **14a** i **14b** (nivell AM1).

D'altra banda, un canvi en els grups funcionals del compost **14a** va donar lloc al compost cristal·lí **15**. La configuració absoluta d'aquest va ser determinada per anàlisi de la difracció de Raigs X d'un monocristall,³⁹ la qual cosa ens va permetre confirmar l'assignació prèvia realitzada.

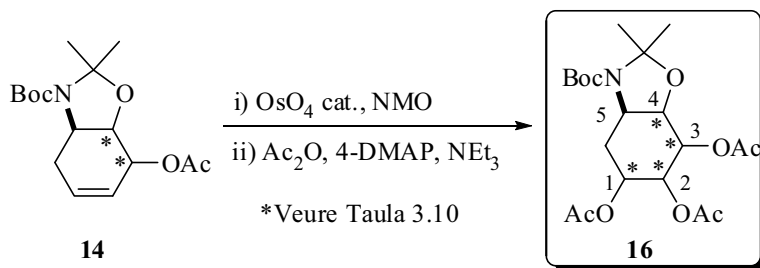


Esquema 3.22. Obtenció del derivat **15** i representació ORTEP d'un monocristall.

L'estereoquímica dels compostos derivats dels diens *trans* es confirmarà de la mateixa manera a partir de productes posteriors.

3.2.5. Derivatització de les 4-Desoxi-3-conduramines per a l'Obtenció de 6-Desoxi-5-inosamines (**1**).

Finalment, un cop obtinguda la família d'intermedis clau de 4-desoxi-3-conduramines ortogonalment protegides, es va realitzar la reacció de *cis*-dihidroxilació del doble enllaç per tal d'assolir la nova família d'aminociclitols del grup de les desoxiinosamines o 5-aminohexan-1,2,3,4-tetraols. D'aquesta manera, el tractament dels ciclohexens **14** amb quantitats catalítiques de OsO₄, amb NMO i en acetona com a dissolvent, seguit de la protecció dels alcohols resultants en forma d'acetat (per tal de facilitar la seva purificació, així com l'estudi de la configuració dels seus centres quirals) va donar lloc als aminociclitols **16** amb bons rendiments i excel·lents diastereoselectivitats. En cap cas es va observar per RMN de ¹H l'obtenció d'altres estereoisòmers fora dels indicats (taula 3.10).



producte de partida	estereoquímica ^a	producte	rendiment ^b
14a	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)	16a	67%
14b	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)	16b	77%
14c^c	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	16c	81%
14d^c	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)	16d	75%

^a Numeració respecte els aminociclitols lliures.

^b 2 passos.

^c Mesclades d'isòmers.

Taula 3.10. Obtenció dels aminociclitols **16** per dihidroxilació de **14**.

L'assignació de l'estereoquímica dels productes es va realitzar principalment per experiments de RMN bidimensional (NOESY). Per una banda, es varen analitzar els compostos **16a** i **16b**. Ens vàrem centrar, aquest cop, en els protons dels dos nous centres quirals generats, els enllaçats als carbonis 1 i 2 (numeració segons la taula 3.10). Mentre que per al compost **16a** s'observaven interaccions per NOE entre aquests protons i els d'un dels metils enllaçats a l'anell d'oxazolidina, per a **16b** destacava la interacció per NOE entre aquests mateixos protons i els enllaçats als carbonis contigus.

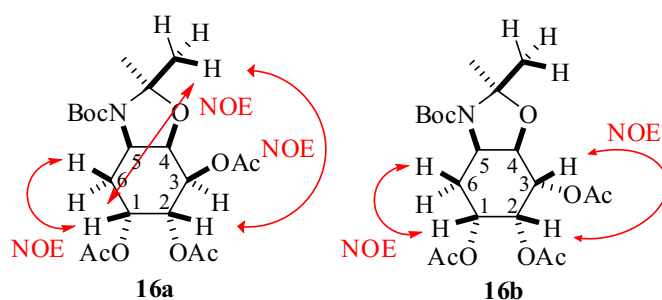


Figura 3.10. Interaccions per NOE representatives de protons dels compostos **16a** i **16b**.

Per tal d'explicar aquests resultats, es realitzaren càlculs moleculars semiempírics a nivell AM1 dels dos compostos.³⁷ La figura 3.11 mostra les estructures optimitzades en els dos casos.

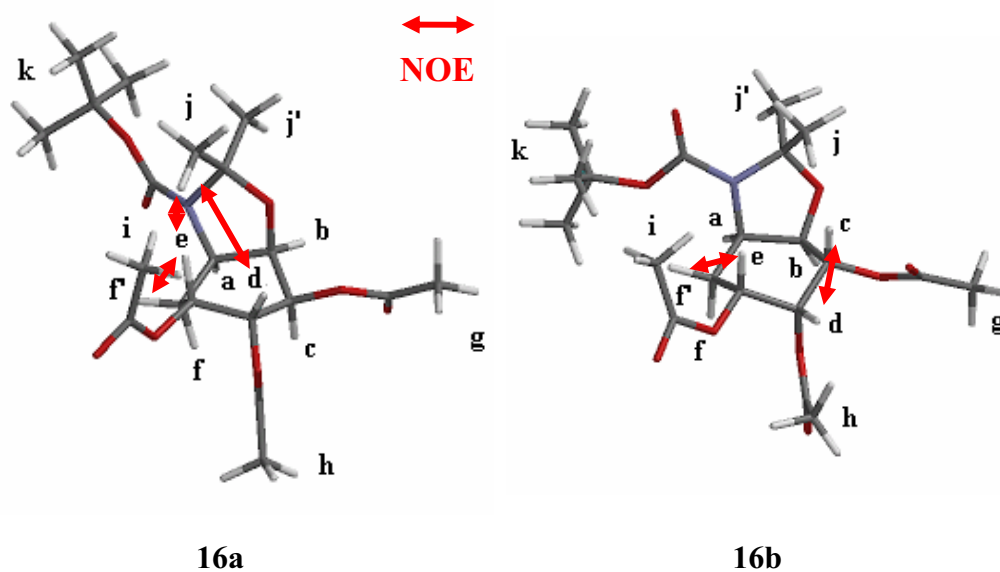


Figura 3.11. Estructures optimitzades (nivell AM1) de **16a** i **16b**.

Com podem veure, en l'estructura del compost **16a** els protons **e** i **d** (els que es troben en els dos nous centres quirals generats) es troben propers als protons **j** (els del grup metil enllaçat a l'anell d'oxazolidina); per altra banda, mentre que els protons **e** i **f'** es troben propers en l'espai, això no es tan evident per als protons **d** i **c**, els quals queden en disposició *anti*. En el compost **16b**, en canvi, sí que s'observa aquesta interacció (per NOE) entre els protons **d** i **c**, i com es pot veure en la figura 3.11, en aquest cas queden més propers en l'espai. Aquests fets ens va fer pensar que la dihidroxilació havia tingut lloc per la cara oposada a l'anell d'oxazolidina.

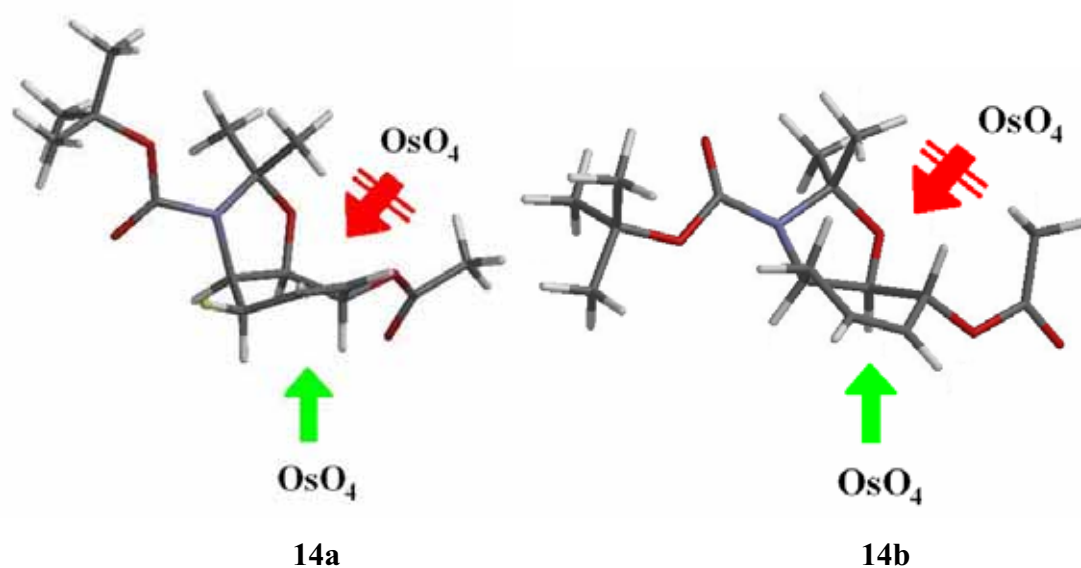


Figura 3.12. Estructures optimitzades dels compostos **14a** i **14b** (nivell AM1).

Això, de fet, es podria explicar fàcilment si tenim en compte les conformacions més estable dels ciclohexens de partida, on una de les cares de l'olefina queda clarament més impedida per l'oxazolidina, en els dos casos (figura 3.12).

A continuació passarem a discutir els resultats de l'anàlisi espectroscòpica realitzada per al compost **16c**. En aquest cas, s'observaren interaccions intenses a través de l'espai (per NOE) entre els protons enllaçats als carbonis 3 i 4, així com entre els enllaçats als carbonis 1 i 5. Per tal d'explicar aquests resultats, es realitzaren càlculs moleculars semiempírics (nivell AM1) del compost **16a**; la figura 3.13 mostra l'estructura optimitzada d'aquest. Com podem observar, la interacció per NOE entre els protons anomenats **b** i **c** ens va permetre assignar l'estereoquímica del centre estereogènic generat en la reacció d'addició (producte anti), mentre que la interacció per NOE entre els protons **a** i **e** es donaria si la dihidroxilació tingués lloc per la cara oposada a la que es troba el grup acetoxi.

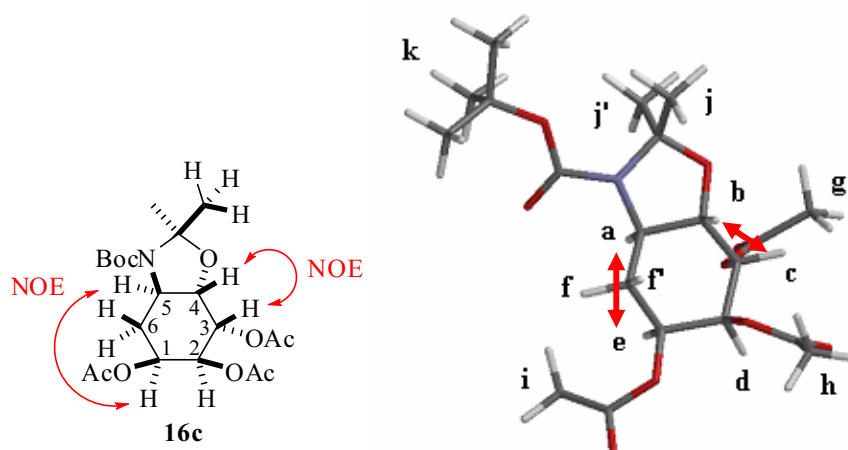


Figura 3.13. Interaccions per NOE representatives i estructura optimitzada (nivell AM1) per al compost **16c**.

Finalment, l'estereoquímica del compost **16d** es va poder assignar inequívocament mitjançant difracció de Raig X d'un monocristall. La figura 3.14 mostra la representació ORTEP d'aquest compost, on es pot veure que es tracta del producte d'addició *sin*, així com que la dihidroxilació ha tingut lloc de nou per la cara oposada a la que es troba el grup acetoxi.

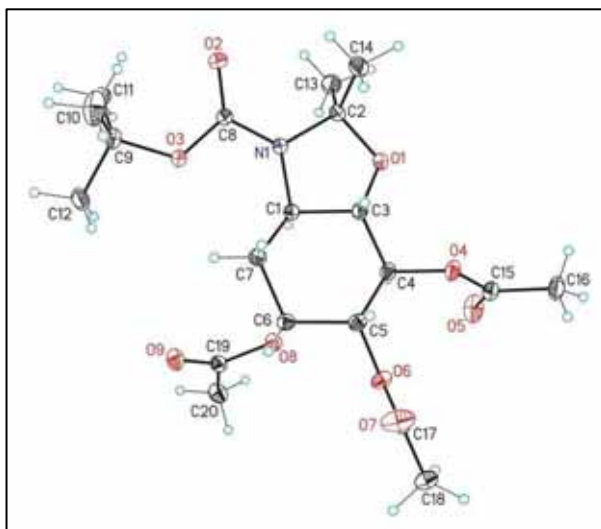
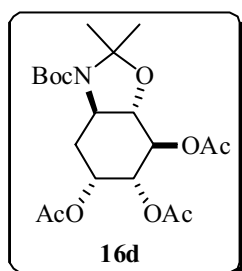


Figura 3.14. Representació ORTEP d'un monocristall de **16d**.

Com s'ha pogut comprovar, mentre que en els ciclohexens **14a-b** la dihidroxilació s'ha donat en *anti* a l'oxazolidina (grup força voluminós), en els ciclohexens **14c-d** aquesta ha tingut lloc en *anti* al grup acetoxi contigu. Això es pot explicar tenint en compte que quan el bicicle de partida es troba en una disposició *trans*, aquest es troba en una disposició més plana, de manera que l'anell d'oxazolidina no dona lloc a un bloqueig marcat d'una de les cares de l'olefina cíclica. Aquests fets es poden explicar mitjançant la realització de càlculs moleculars semiempírics a nivell AM1 del compostos **14c** i **14d**. La figura 3.15 mostra les estructures optimitzades, on es pot veure la disposició més planar del bicicle així com la cara més accessible de l'olefina.

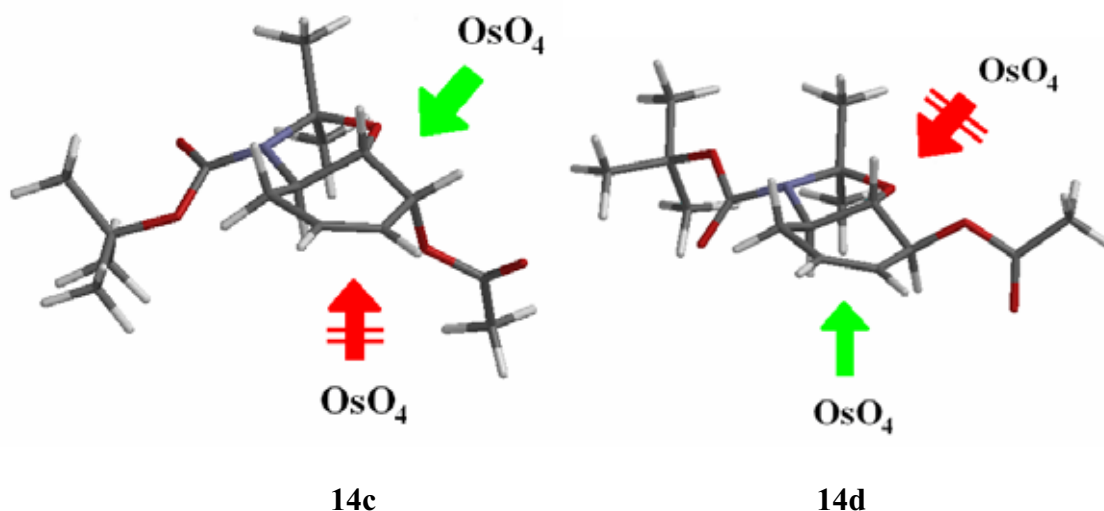
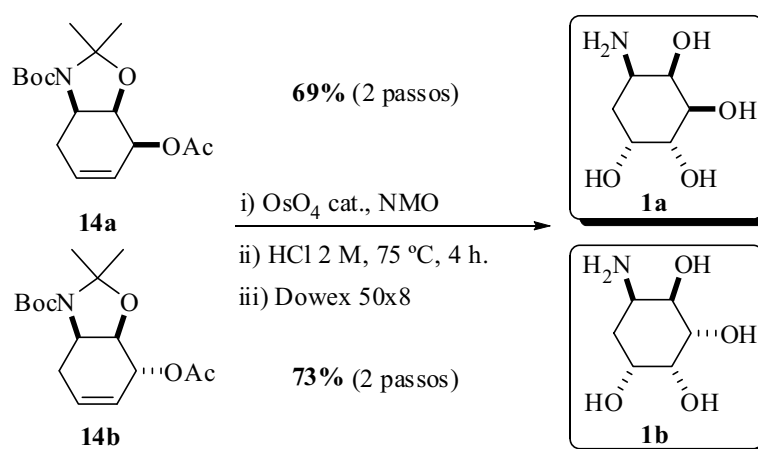


Figura 3.15. Estructures optimitzades dels compostos **14c** i **14d** (nivell AM1).

3.2.6. Obtenció dels Aminociclitols Lliures **1a** i **1b**.

Finalment, l'obtenció dels aminociclitols lliures desprotegits es va realitzar per als productes **1a** i **1b**, partint dels ciclohexens **14a** i **14b**. Sobre aquests, es va realitzar una dihidroxilació, com anteriorment, seguida de la desprotecció dels restants grups funcionals per hidròlisi àcida i purificació mitjançant una resina de bescanvi iònic fortament àcida (RSO₃H). La comparació de les dades espectroscòpiques de **1b** amb les descrites a la literatura¹⁰ ens va permetre, finalment, confirmar l'assignació de l'estereoquímica realitzada per aquest compost.



Esquema 3.23. Obtenció de les 6-desoxi-5-inosamines **1a** i **1b**.

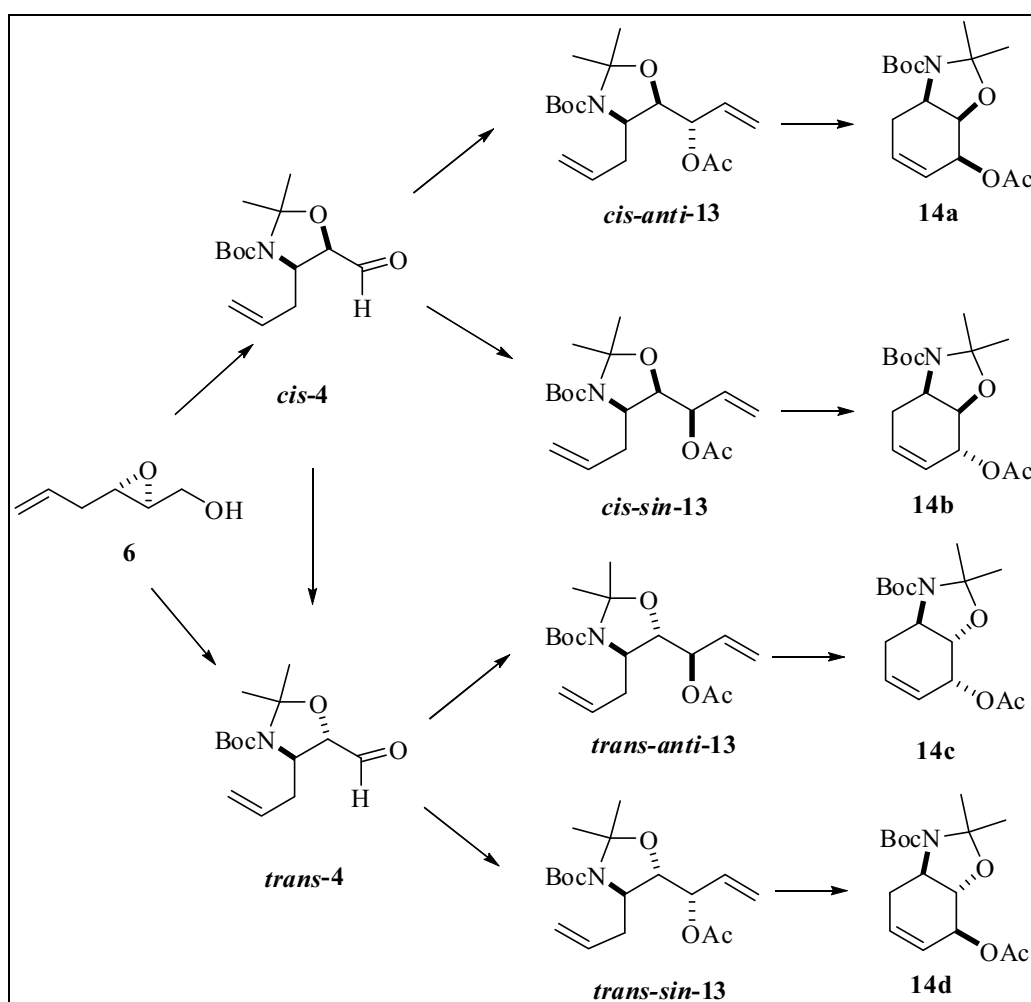
3.2.7. Probes d'Inhibició dels Aminociclitols **1a** i **1b**.

Caterina Murruzzu, durant la seva tesis doctoral, i involucrada en un projecte per al desenvolupament de nous inhibidors de glicosidases amb estructura de pirrolidina i indolizina polihidroxilada,⁴⁰ va realitzar assajos d'inhibició amb els compostos **1a** i **1b** sobre diferents enzims. Es van utilitzar: α -galactosidasa del gra verd de cafè, β -galactosidases del fetge de bou i del *E. Coli*, α -glucosidases del llevat de cervesa, β -glucosidasa de l'ametlla, i una amiloglucosidasa del *aspergillus niger*. Malauradament, en cap cas es varen observar inhibicions significatives o útils amb cap dels aminociclitols provats. Per una altra banda, un cert temps després de l'obtenció d'aquests resultats, va aparèixer en la literatura la utilització del compost **1b** en similars assajos d'inhibició.¹⁰ Tot i que el resultat va ser de nou negatiu al emprar α -glucosidasa

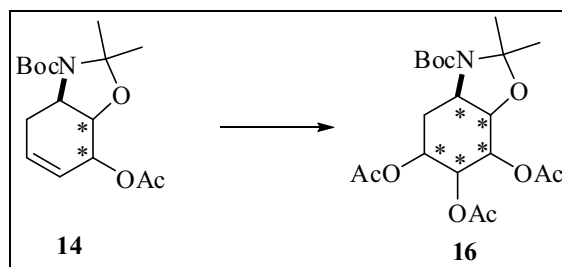
de rata, β -glucosidasa d'ametla, α -manosidasa de mongetes, β -galactosidasa de fetge de bou o α -fucosidasa o β -glucosamidasa de ronyons de bou, sorprenentment sí que es va observar una inhibició específica amb la α -galactosidasa del gra verd de cafè ($IC_{50} = 4.9 \times 10^{-4}$ M), fet en contradicció amb els anteriors resultats obtinguts en el nostre grup.

3.3. Resum de la Seqüència Sintètica Utilitzada per a l'Obtenció de les 4-Desoxi-3-conduramines i la seva Derivatització a 6-Desoxi-5-inosamines.

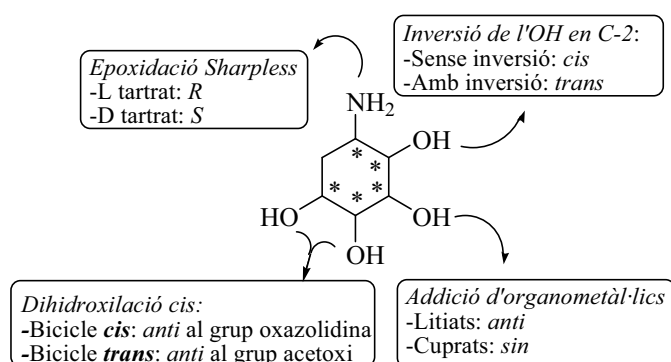
Per una banda, en el següent esquema es mostra l'estratègia desenvolupada que ha donat accés a tots els possibles diastereòmers de les conduramines **14** a partir d'un mateix intermedi, l'epoxialcohol insaturat **6**. Les reaccions clau han estat les addicions diastereoselectives de vinil sobre els aldehids **4** així com la RCM sobre els diens obtinguts.



A continuació es mostra la derivatització d'aquestes conduramines per dihidroxilació del doble enllaç, ampliant així l'aplicabilitat d'aquests valuosos intermedis sintètics.



Finalment, la següent figura mostra quin són els elements clau de l'estratègia desenvolupada per tal de modular cada un dels centres estereogènics obtinguts en la síntesi d'aminociclitolos tipus desoxiinoasmines (**1**).



3.4. Conclusions.

1. S'ha aconseguit optimitzar el procés de síntesi tant de l'epòxid de partida **6** com dels aldehids **4**, millorant el rendiment d'algunes de les reaccions, substituint dissolvents molt tòxics com és el cas del benzè, i demostrant la possibilitat de realització d'aquest amb un nombre mínim de purificacions per cromatografia en columna. Això implica una reducció notable del cost total de procés així com la possibilitat de realització a escala multigram.

2. S'ha desenvolupat una ruta alternativa, mitjançant la introducció de la reacció de Mitsunobu, per a l'obtenció de l'aldehid *trans*-**4** de manera diastereomèricament pura, cosa que ha facilitat notablement els següents passos de síntesi, en els quals ha estat impossible separar les mescles diastereomèriques obtingudes fins als productes finals.

3. S'ha realitzat un estudi extens de la reacció d'addició de vinil sobre els aldehids **4**, obtenint finalment unes condicions acceptables en quant a rendiment per als diens *cis*, amb unes selectivitats excel·lents per al compost *cis-sin*-**13** i moderades per al *cis-anti*-**13**. En quant als diens *trans*, tot i que han donat uns rendiments moderats, s'ha obtingut una bona selectivitat per al compost *trans-anti*-**13**, encara que moderada per al *trans-sin*-**13**. A més, s'ha assignat l'estereoquímica de tots els compostos obtinguts mitjançant l'ús de diverses tècniques espectroscòpiques en productes posteriors.

4. S'ha aconseguit transformar, mitjançant RCM, els diens **13** en les 4-desoxi-3-conduramines protegides **14** amb bons rendiments, mostrant així una nova ruta sintètica estereodivergent per a l'obtenció de tots els possibles diastereòmers. Malauradament, dos d'ells no s'han pogut separar per cromatografia en columna.

5. S'han transformat les 4-desoxi-3-conduramines obtingudes en els aminociclitols protegits **16** amb bons rendiment i una excel·lent diastereoselectivitat en la reacció de *cis*-dihidroxilació.

Tot aquest treball ha estat publicat recentment en la revista *Organic Letters*.⁴¹

3.5. Referències.

- ¹ (a) Asano, N.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1645. (b) Berecibar, A.; Crandjean, C.; Siriwardena, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 779. (c) Stütz, A. *Iminosugars as glycosidase inhibitors*; Ed.: Wiley-VHC: Weinheim, 1999. (d) Umezawa, W. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1974**, *30*, 111. (b) Rinehart, K. L.; Suami, T. *Aminocyclitol Antibiotics*; ACS Symp. Ser. No. 125 American Chemical Society: Washington, D.C., 1980.
- ² Posternack, T. *The Cyclitols*; Holden-Day: San Francisco, 1965.
- ³ (a) Ferrier, R. J.; Middleton, S. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2779. (b) Carbon, C.; Collatz, E.; Humbert, G. *Aminoglycosides (Aminocyclitols)*; A Peterson, P. K.; Verhoef, J., Eds., *Antimicrobial Agents Annual I*; Amsterdam: Elsevier Science, 1986. Veure també: Mahmud, T.; Flatt, P. M.; Wu, X. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1384.
- ⁴ Busscher, G. F.; Rutjes, F. P. J. T.; van Delf, F. L. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 775.
- ⁵ (a) Flatt, P. M.; Mahmud, T. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 358. (b) Beaucaire, G. J. *Chemother.* **1995**, *7*, 111. (c) Rinehart, K. L. *Pure and Appl. Chem.* **1977**, *49*, 1361. (d) Rinehart, K. L.; Stroshane, R. M. *J. Antibiot.* **1976**, *29*, 319. (e) Price, K. E.; Godfery, J. C.; Kawaguchi, H. *Adv. Appl. Microbiol.* **1974**, *18*, 191. (f) Rinehart, K. L. *The Neomycins and Related Antibiotics*; Wiley: New York, 1964.
- ⁶ (a) Bastida, A.; Hidalgo, A.; Chiara, J. L.; Torrado, M.; Corzana, F.; Pérez-Cañadillas, J. M.; Groves, P.; García-Junceda, E.; González, C.; Jiménez-Barbero, J.; Asensio, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 100. (b) Magnet, S.; Blanchard, J. S. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 477.
- ⁷ Veure per ex. (a) Pitt, S. W.; Zhang, Q.; Patel, D. J.; Al-Hashimi, H. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3412. (b) Boer, J.; Blount, K. F.; Luedtke, N. W.; Elson-Schwab, L.; Tor, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 927. (c) Blount, K. F.; Zhao, F.; Hermann, T.; Tor, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9818. (d) Liu, X.; Thomas, J. R.; Hergenrother, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9196.
- ⁸ (a) Nango, E.; Eguchi, T.; Kakinuma, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 593. (b) Kakinuma, K.; Ogawa, Y.; Sasaki, T.; Seto, H.; Otake, N. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 926. (c) Kakinuma, K.; Ogawa, Y.; Sasaki, T.; Seto, H.; Otake, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5614.

- ⁹ (a) Mahmud, T. *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 127. (b) Horii, S.; Iwasa, T.; Mizuta, E.; Kameda, Y. *J. Antibiot.* **1971**, *24*, 59.
- ¹⁰ Ogawa, S.; Asada, M.; Ooki, Y.; Mori, M.; Itoh, M.; Korenaga, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4306.
- ¹¹ (a) Holman, R. R.; Cull, C. C.; Tyrner, R. C. *Diabetes Care* **1998**, *21*, 256. (b) Johnson, P. S.; Coniff, R. F.; Hoogwerf, B. J.; Santiago, J. V.; Pi-Sunyer, F. X.; Krol, A. *Diabetes Care* **1994**, *17*, 20. (c) Horii, S.; Fukase, H.; Matsuo, T.; Kameda, Y.; Asano, N.; Matsui, K. L. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1038.
- ¹² (a) Lysek, R.; Vogel, P. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 2733. (b) Balci, M.; Sütbeyaz, Y.; Seçen, H. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3715. (c) Posternack, T.A. *The Cyclitols*; Holden-Day Inc: San Francisco, 1965, p 21.
- ¹³ Lysek, R.; Schütz, C.; Favre, S.; O'Sullivan, A. C.; Pillonel, C.; Krülle, T.; Jung, P. M. J.; Clotet-Codina, I.; Este, J. A.; Vogel, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6255.
- ¹⁴ Lysek, R.; Schütz, C.; Vogel, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3071.
- ¹⁵ (a) Knapp, S.; Hanessian, S.; Wang, J. *Can. J. Chem.* **1993**, *71*, 2102. (b) Naughton, A. B. J.; Dhar, T. G. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1025. (c) Cambie, R. C.; Renner, N. D.; Rutledge, P. S.; Woodgate, P. D. *Aust. J. Chem.* **1991**, *44*, 61. (d) Braun, H.; Burger, W.; Kresze, G.; Schmidtchen, F. P.; Vaerman, J. L.; Viehe, H. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 403. (e) Beier, B.; Schürle, K.; Werbitzky, O.; Piepersberg, W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 2255. (f) Chida, N.; Ohtsuka, M.; Nakazawa, K.; Ogawa, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 436. (g) Schubert, J.; Schivesinger, R.; Knothe, L.; Prinzbach, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 2009. (h) Paulsen, H.; Roben, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 974. (i) Müller, K. H.; Kaiser, C.; Pillat, M.; Zipperer, B.; Froom, M.; Fritz, H.; Hunkler, D.; Prinzbach, H. *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 2492. (j) Knapp, S.; Sebastian, M. J.; Ramanathan, H. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4786. (k) Paulsen, H.; Heiker, F. R. *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 2180. (l) Kresze, G.; Dittel, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 610. (m) Kresze, G.; Dittel, W.; Melzer, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 224. (n) Nakajima, M.; Kurihara, N.; Hasegawa, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1965**, *689*, 243. (o) Nakajima, M.; Hasegawa, A.; Kurokawa, T. *Liebigs Ann. Chem.* **1965**, *689*, 229. (p) Nakajima, M.; Hasegawa, A.; Kurihara, N. *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 2708.
- ¹⁶ (a) Johnson, C. R.; Golebiowski, A.; Sundram, H.; Miller, M. W.; Dwiahy, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 653. (b) Hudlicky, T.; Rouden, J.; Luna, H.; Allen, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5099. (c) Rouden, J.; Hudlicky, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1095.

- ¹⁷ (a) Pitzer, K.; Hudlicky, T. *Synlett* **1995**, 803. (b) Lehman, J.; Moritz, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 937.
- ¹⁸ Hudlicky, T.; Nugent, T.; Griffeth, W. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7944.
- ¹⁹ (a) Tian, X.; Hudlicky, T.; Königsberger, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3643. (b) Tian, X.; Maurya, R.; Königsberger, K.; Hudlicky, T. *Synlett* **1995**, 1125. (c) Hudlicky, T.; Olivo, H. F.; McKibben, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 5108. (d) Hudlicky, T.; Olivo, H. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9694.
- ²⁰ Harrington, P.J.; Brown, J. D.; Foderaro, T.; Hughes, R. C. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, 8, 86 i referències citades a l'article.
- ²¹ (a) Serrano, P.; Llebaria, A.; Delgado, A. *J. Org. Chem.* **2006**, 70, 7829. (b) Trost, B. M.; Dudash, J.; Hembre, E. *J. Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 1619. (c) Spielvogel, D.; Kammerer, J.; Keller, M.; Prinzbach, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7863. (d) McDonough, M. J.; Stick, R. V.; Tilbrook, M. G. *Aust. J. Chem.* **1999**, 52, 143. (e) Akgün, H.; Hudlicky, T.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3081. (f) R. L. Toung; Y. Liu; J. M. Muchowski; Y. Wu. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3235 i referències citades a l'article.
- ²² (a) Verhelst, S. H. L.; Wennekes, T.; van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S.; van Boeckel, C. A. A.; van Boom, J. H. *Tetrahedron* **2004**, 60, 2813. (b) Busscher, G. F.; Groothuys, S.; De Gelder, R.; Rutjes, F. P. J. T.; van Delft, F. L. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4477. (c) Busscher, G. F.; Rutjes, F. P. J. T.; van Delft, F. L. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3629. (d) Pelyvás, I. F.; Tóth, Z. G.; Vereb, G.; Balla, A.; Kovacs, E.; Gorzsas, A.; Sztaricskai, F.; Gergely, P. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 627. (e) Tóth, Z. G.; Pelyvás, I. F.; Szegedi, C.; Benke, P.; Magyar, E.; Miklovicz, T.; Batta, G.; Sztaricskai, F. *Carbohydr. Res.* **1997**, 300, 183.
- ²³ Ginesta, X.; Pastó, M.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3001.
- ²⁴ Alcón, M.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 4639.
- ²⁵ Paquette, L. A.; Kesselmayer, M. A.; Künzer, H. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5185.
- ²⁶ Choukron, R.; Gervais, D. *J. Chem. Soc., Dalton*, **1980**, 1800.
- ²⁷ (a) Hughes, D. L. *Org. Reactions* **1992**, 42, 335. (b) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1.
- ²⁸ (a) Garner, P.; Park, J. M. *Org. Synth.*, **1991**, 70, 18. (b) Garner, P.; Park, J. M. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2979. (c) Garner, P.; Park, J. M. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2361. (d) Garner, P.; Ramakanth, S. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2609.
- ²⁹ (a) Takahata, H.; Banba, Y.; Ouchi, H.; Nemoto, H. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2527. (b) Shimamoto, K.; Shigeri, Y.; Yasuda-Kamatani, Y.; Lebrun, B.; Yumoto, N.; Nakajima,

T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2407. (c) Williams, L.; Zhang, Z.; Shao, F.; Carroll, P. J.; Joullié, M., *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 11673. (d) Coleman, R. S.; Carpenter, A. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1697.

³⁰ Seyferth, D.; Weiner, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3583.

³¹ Gilman, H.; Jones, R. G.; Woods, L. A. *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1630.

³² (a) Dembacher, J.; Bergadahl, M. *Chem. Comm.* **2003**, 144. (b) Eriksson, E.; Hjelmencrantz, A.; Nilsson, M.; Olsson, T. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 12631. (c) Bertz, S. H.; Dabbagh, G. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 425.

³³ (a) Jastrzebski, J. T. B. H.; van Koten, G. A *Modern Organocopper Chemistry*; Krause, N., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim: 2002, cap. 1, pp 34-37. (b) Mori, S.; Nakamura, E. A *Modern Organocopper Chemistry*; Krause, N., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2002, cap. 10, pp 337-338.

³⁴ Anh, N. T. *Top. Curr. Chem* **1980**, *88*, 145.

³⁵ Alguns reviews sobre el tema: (a) Mengel, A.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191. (b) Reetz, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 556.

³⁶ Burgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Lehn, J. M.; Wipff G. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1563.

³⁷ PC Spartan Pro 1.0.5, 2000, Wavefunction, Inc., 18401 Von Karman Av. Suite 370, Irvine, CA 92612 (USA).

³⁸ Hyldtoft, L.; Madsen, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8444.

³⁹ (a) Flack, H. D.; Bernardinelli, G. *J. Appl. Cryst.*, **2000**, *33*, 1143. (b) Flack, H. D.; Bernardinelli, G. *Acta Cryst.*, **1999**, *A55*, 908. (c) H. D. Flack, *Acta Cryst.*, **1983**, *A39*, 876.

⁴⁰ Murruzzu, C.; Riera, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 149.

⁴¹ Alegret, C.; Benet-Buchholz, J.; Riera, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3069.

Capítol 4

Síntesi Asimètrica d'Àcids Pipecòlics. Obtenció dels Àcids *trans*-4- Hidroxipecòlic i *trans*-4-Metil- pipecòlic

4.1. Introducció i Objectius.....	99
4.2. Resultats i Discussió	105
4.2.1. Síntesi de l'Àcid (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-Hidroxipecòlic.....	105
4.2.2. Síntesi de l'Àcid <i>trans</i> -4-Metilpecòlic.....	110
4.3. Resum de les Seqüències Sintètiques Utilitzades per a l'Obtenció de Derivats de l'Àcid Pipecòlic	123
4.4. Conclusions.....	124
4.5. Referències.....	126

CAPÍTOL 4. SÍNTESI ASIMÈTRICA D'ÀCIDS PIPECÒLICS. OBTENCIÓ DELS ÀCIS *trans*-3-HIDROXIPEPECÒLIC I *trans*-4-METILPIPECÒLIC.

4.1. Introducció i Objectius.

4.1.1. Àcids Pipecòlics.

Les piperidines funcionalitzades quirals representen un grup de compostos àmpliament distribuïts per la naturalesa, incloent-hi també nombrosos productes no naturals amb importància farmacològica.¹ Els aminoàcids cíclics amb una estructura de tipus piperidina també en són un exemple, trobant-se en nombrosos compostos amb interès biològic.² Els àcids pipecòlics són l'exemple més important; aquests també s'anomenen homoprolines ja que contenen un grup metilè extra a l'anell.³ Es tracta d'uns aminoàcids no proteïnogènics presents com a metabòlits en diversos sistemes (p. ex. plantes, fongs o inclús en fluids fisiològics humans), i sovint presenten interessants activitats farmacològiques. Per exemple, la rapamicina⁴ o el compost FK506⁵ són potents immunosupressors, mentre que la sandramicina⁶ és un antibiòtic antitumoral. Això es deu a que els aminoàcids cíclics, com els àcids pipecòlics, sovint presenten propietats tant hidrofòbiques com hidrofíliques, moltes vegades requerides per a la formació d'interaccions amb dianes biològiques; d'aquesta manera, servirien com a plataforma química per a la preparació de potencials agents terapèutics no peptídics mitjançant tècniques de síntesi en paral·lel, i/o química combinatòria.⁷

Com es pot veure en la figura 4.1, la sandramicina, un antibiòtic antitumoral, és un pèptid cíclic modificat que conté l'àcid pipecòlic. Així doncs, els àcids pipecòlics també tenen un gran interès en la síntesi de pèptids modificats.⁸ La substitució d'aminoàcids en pèptids dona lloc als anomenats peptidomimètics;⁹ aquests poden millorar la seva capacitat d'enllaç amb receptors, augmentar la seva estabilitat metabòlica (és a dir en front a la hidròlisi causada per proteases) o inclús donar a propietats farmacològiques úniques.¹⁰ Per una altra banda, la incorporació d'aminoàcids no convencionals a un

pèptid permet també realitzar estudis conformationals d'aquests o dels plegaments de les proteïnes.¹¹ Així doncs, els pipecolats han servit també per realitzar estudis de relacions estructura - activitat en pèptids biològicament interessants.¹² Cal comentar també que recentment s'han desenvolupat noves tecnologies i metodologies biosintètiques que permeten la incorporació d'aminoàcids no naturals en posicions específiques de proteïnes.¹³ La importància de tots aquests fets queda reflectida en el nombre de publicacions que es poden trobar a la literatura sobre noves síntesis enantioselectives d'aminoàcids.¹⁴

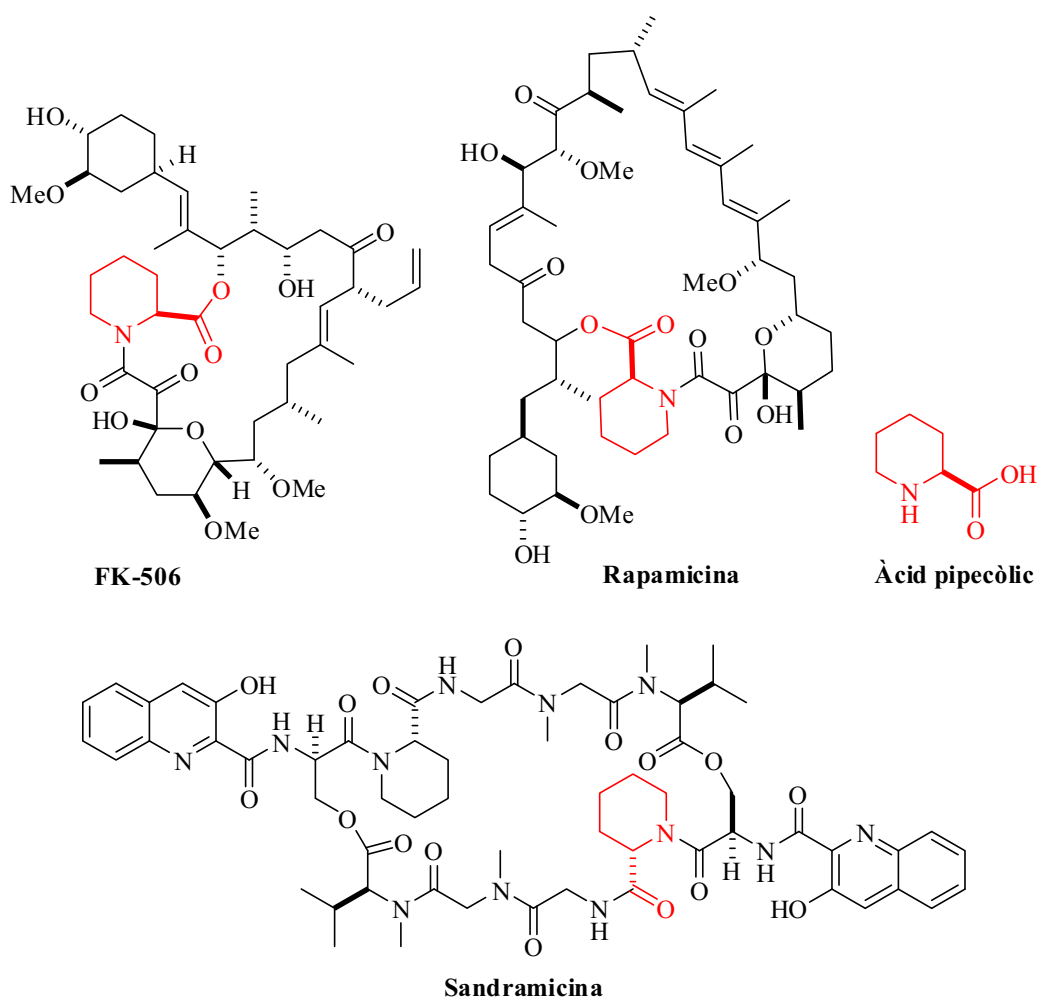


Figura 4.1. Estructura de productes amb interès farmacològic que contenen l'àcid pipecolic.

4.1.2. Àcid *trans*-3-Hidroxipipecòlic.

L'àcid *trans*-3-hidroxipipecòlic (**17**), un β -hidroxi- α -aminoàcid no natural, s'ha utilitzat per a la síntesi de la (-)-swainsonina, un inhibidor específic i potent de α -D-manosidases;¹⁵ també s'ha trobat la seva estructura en la (+)-febrifugina, un potent agent per al tractament de la malària;¹⁶ cal afegir que l'estructura del derivat reduït (**18**) s'ha utilitzat per a la preparació de la (+)-prosopinina, la qual ha mostrat activitat analgèsica, anestèsica i antibiòtica.¹⁷

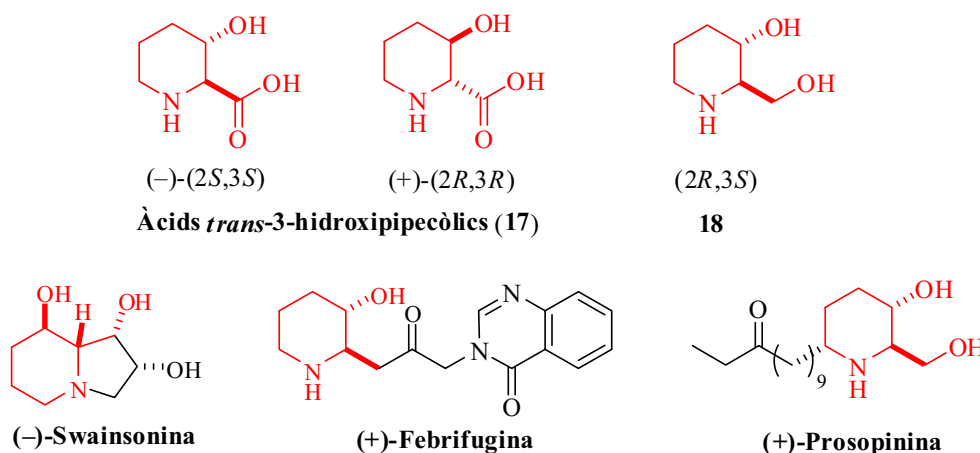
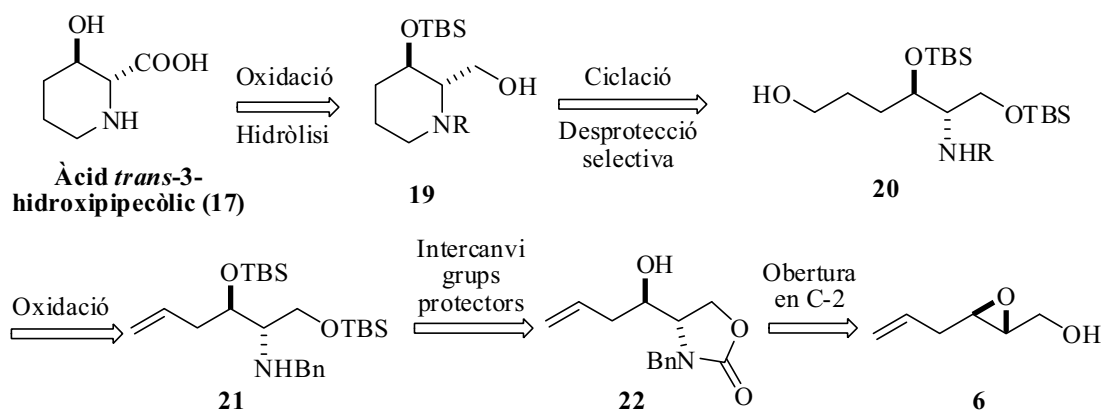


Figura 4.2. Productes amb interès farmacològic relacionats amb els hidroxiaminoàcids **17**.

No és d'estranyar, doncs, que s'hagin dirigit molts esforços en la síntesi d'aquest aminoàcid,^{15,16,18} així com en la síntesi de molts derivats *N* i/o *O* protegits del derivat **18**.^{16,17,18a-d,n,19} Moltes d'aquestes, però, són racèmiques, utilitzen resolucions racèmiques enzimàtiques o bé parteixen de productes de partida quirals. Només algunes d'elles són síntesis estereoselectives on tots els centres quirals s'han construït mitjançant la síntesi asimètrica.^{15,18a-b,d-e,p,19e} D'entre elles, algunes construeixen l'anell piperidínic per RCM.^{18a,18b} Altres donen lloc al *N*-Boc derivat del compost **18** o al seu enantiòmer.^{18d,19e} La seva transformació en àcid pipecòlic, però, no és directa, ja que requereix la protecció selectiva de l'alcohol primari, seguida de la protecció de l'alcohol secundari, desprotecció del primer d'aquest grups, oxidació i hidròlisi (5 passos, 57% de rendiment global);¹⁶ finalment, altres només donen accés a un enantiòmer i amb un ee moderat.^{18e}

Involucrats en un projecte iniciat per en Xavier Ginesta per a la síntesi de l'àcid piperòlic i altres derivats,²⁰ i tenint en compte aquests precedents, ens vam plantejar desenvolupar una nova ruta sintètica per a l'obtenció de l'àcid *trans*-3-hidroxi-piperòlic **17**. Tal com es va veure en el primer capítol, aquesta seria totalment assequible tenint en compte l'estructura d'aminodiòl del derivat reduït **18**. D'aquesta manera, i tal com mostra l'anàlisi retrosintètica de l'esquema 4.1, l'anàleg convenientment protegit **19** podria provenir d'una ciclació per atac nucleòfil intramolecular de l'amina lineal **20** a un grup sortint de l'extrem de la cadena, el qual es podria generar per oxidació d'un doble enllaç. Finalment, aquest compost (**21**) podria provenir, després del corresponent canvi de grups protectors, del carbamat **22**, que ja ha estat sintetitzat en el nostre grup de treball a partir de l'epoxialcohol clau **6**.²¹



Esquema 4.1. Anàlisi retrosintètica per a l'obtenció de l'hidroxi-aminoàcid **17**.

Aquesta ruta, a més, ens permetria un ràpid accés al compost **18** a partir de la hidròlisi de **19**.

4.1.3. Àcid *trans*-4-Metilpiperòlic.

Per una altra banda, els àcids piperòlics substituïts en la posició 4 representen el subgrup més important i nombrós. Per exemple, el palinavir, un potent inhibidor de la proteasa del VIH,^{2d,22} així com l'antibiòtic ciclopeptídic virginamicina S,²³ contenen en la seva estructura l'àcid *cis*-4-hidroxi-piperòlic, la síntesi del qual ja ha estat desenvolupada en el nostre grup de recerca.²⁴

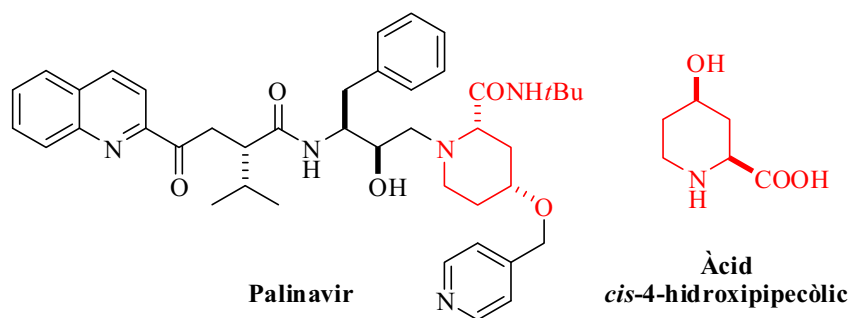


Figura 4.3. Estructura del palinavir, un compost amb interès farmacològic.

Un altra compost menys conegut d'aquest subgrup és l'àcid *trans*-4-metilpipecòlic (**23**), que és un component clau d'agents antitumorals,²⁵ d'inhibidors de la trombina com el (2*R*,4*R*)-MQPA o argatroban,²⁶ i d'inhibidors de la tripsina com el MNAPPA.²⁷ També remarcarem la importància del derivat insaturat **24**, que forma part d'altres inhibidors de la trombina com el UK-156,406, el qual té l'avantatge respecte l'argatroban de ser actiu també quan es consumeix oralment.²⁸

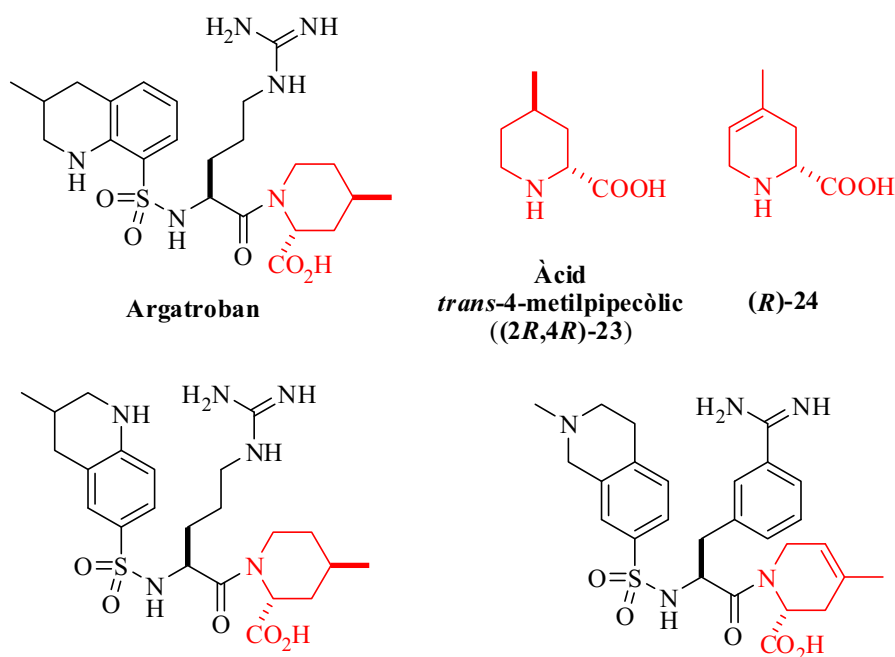
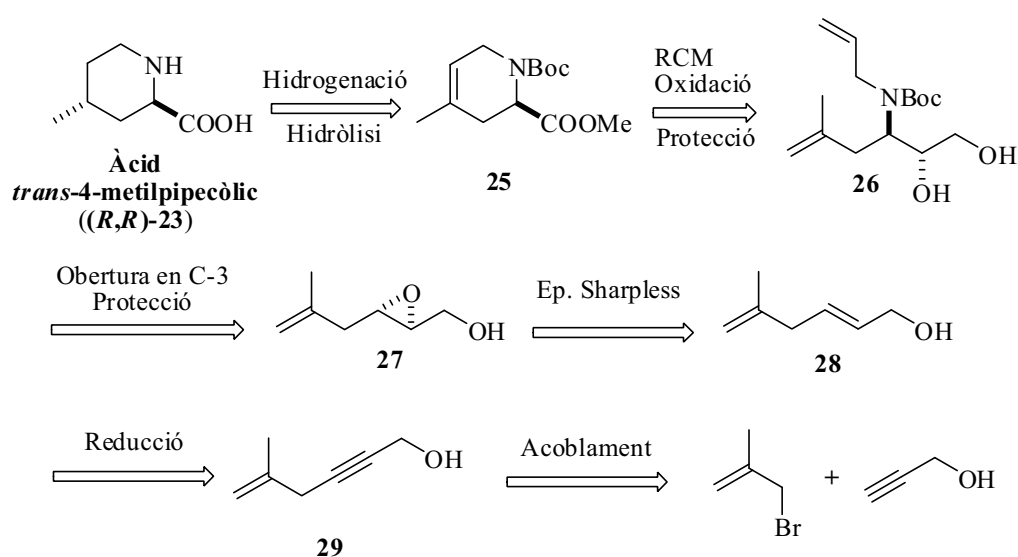


Figura 4.4. Productes amb interès farmacològic que contenen **23** o **24**.

Tenint en compte que l'isòmer *cis* és més accessible, degut a que és el termodinàmicament més estable (ja que al estar els substituents de l'anell de 6 baules en posició 1,3, existirà una conformació, en el cas del producte *cis*, en que els dos substituents adoptaran posicions equatorials), no és sorprenent que s'hagin descrit

poques síntesis per a l'isòmer *trans*,^{10b,29,30} la majoria de les quals són racèmiques i/o en les quals s'obtenen diastereoselectivitats baixes,^{10b,29} altres inclouen l'ús d'auxiliars quirals enllaçats a l'àtom de nitrogen per tal d'induir una bona diastereoselectivitat a través d'hidrogenacions d'olefines endocícliques en l'anell de piperidina (del tipus **24**).^{30,31} És per això que ens plantejarem, en aquesta tesi, de desenvolupar una nova ruta sintètica que permetés l'obtenció de **23** a partir d'un derivat de **24** (convenientment protegit) mitjançant hidrogenació diastereoselectiva i sense la necessitat d'afegir auxiliars quirals. L'esquema 4.2 mostra l'anàlisi retrosintètica plantejada, tal com vàrem veure en el primer capítol.



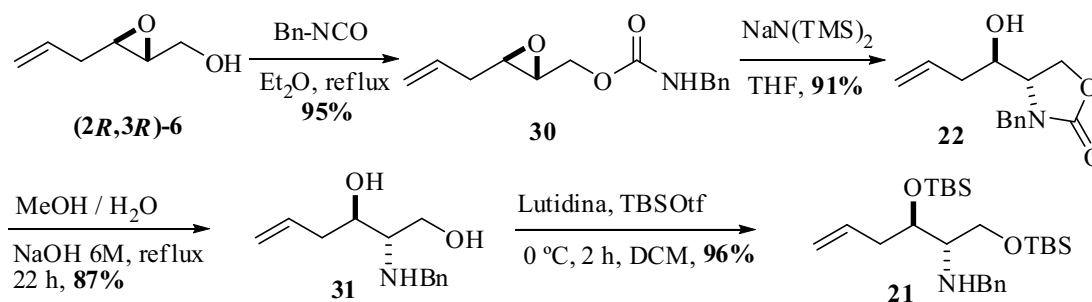
Esquema 4.2. Anàlisi retrosintètica per a l'obtenció de l'aminoàcid **23**.

L'aminoàcid protegit **25** s'obtidria per RCM del diè **26** seguit del trencament oxidatiu del diol; el diè s'obtidria per obertura regioselectiva de l'epoxialcohol **27** amb al·lilamina, i aquest es podria obtenir a través d'una ruta anàloga a la descrita en capítols anteriors per a l'epoxialcohol **6**, a partir de dos productes comercials.

4.2. Resultats i Discussió.

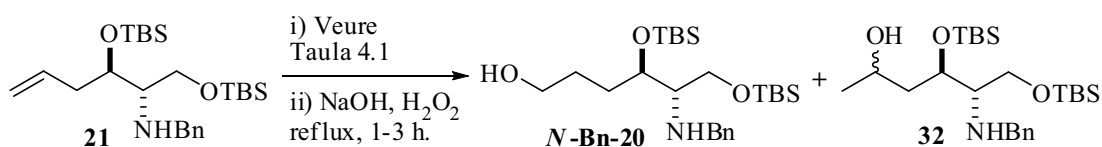
4.2.1. Síntesi de l'Àcid (2*R*,3*R*)-3-Hidroxipecòlic.

En aquest cas, es va utilitzar com a producte de partida l'epoxialcohol (2*R*,3*R*)-6, sobre el qual es van aplicar les condicions d'obertura desenvolupades per Rush. L'epoxialcohol es va tractar amb isocianat de benzil, formant el carbamat **30**. Sobre aquest s'addicionà amidur de bistrimetilsilil de sodi, produint l'obertura intramolecular totalment regioselectiva en la posició C-2 de l'epoxialcohol (només s'observava un 7% del subproducte de transferència del grup acil).²¹ A continuació, la hidròlisi bàsica del carbamat seguida de la protecció dels alcohols en forma de silil èter va donar lloc a l'aminodiol protegit **21**. Es van escollir aquests grups protectors ja que, a part de donar bons resultats tant en la protecció com en la desprotecció, són estables en front oxidacions, atacs nucleòfils i hidrogenacions. A més, ja havia estat demostrada la seva ortogonalitat en sistemes cíclics molt similars als que tenim com a objectiu.^{18c}



Esquema 4.3. Obtenció de l'olefina **21**.

A continuació calia realitzar una oxidació de l'olefina terminal per tal d'obtenir un alcohol, mitjançant una hidroboració amb tractament oxidatiu. En aquest tipus d'oxidacions s'obté preferentment l'alcohol en la posició menys substituïda de l'olefina (anti-Markovnikov). Mentre que l'ús de $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ va resultar en una mescla 7/3 entre els dos possibles regioisòmers, *N*-**Bn-20** i **32**, amb un rendiment global del 68%, la utilització del borà més selectiu 9-BBN va donar lloc al producte desitjat amb molt bona regioselectivitat (95/5) i rendiment (85%). Cal afegir que els dos regioisòmers es van poder separar per cromatografia en columna.

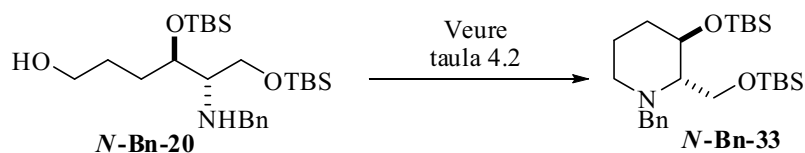


ent.	condicions	rdnt. global (<i>N-Bn-20</i>)	<i>N-Bn-20/32</i> ^a
1	BH ₃ ·Me ₂ S / hexà, -78 °C → t.a.	68% (46%)	68/32
2	9-BBN, THF / hexà, -78 °C → t.a.	85% (81%)	95/5

^a Calculat segons la quantitat obtinguda després de la seva separació per cromatografia en columna.

Taula 4.1. Hidroboracions amb tractament oxidatiu de l'olefina **21**.

A continuació, calia convertir l'alcohol primari de **N-Bn-20** en un bon grup sortint, i produir l'atac nucleòfil. També era un bon punt per realitzar un canvi de grups protectors en l'amina, ja que el grup *N-Bn* no era adient per realitzar posteriorment una oxidació de l'alcohol a àcid. En una primera estratègia, es decidí provar la ciclació amb l'amina **N-Bn-20**, degut a que les amines tenen un caràcter més nucleòfil que els carbamats (per ex. *N-Boc*), i podria esperar-se una ciclació més eficient. Així doncs, es tractà l'aminoalcohol **N-Bn-20** amb clorur de mesil i piridina a 100 °C. En aquestes condicions es va observar el producte desitjat **N-Bn-33** amb un 51% de rendiment. En un intent de millorar aquest resultat, es va provar de realitzar la ciclació utilitzant les condicions de Mitsunobu.³² El tractament de **N-Bn-20** amb DIAD i PPh₃ en toluè va produir el compost desitjat **N-Bn-33** però amb un rendiment del 40%.

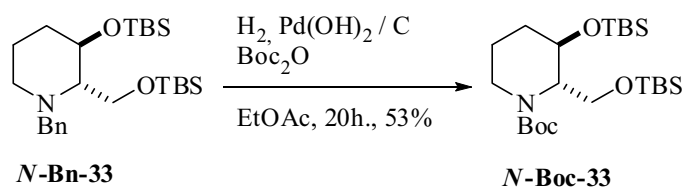


ent.	condicions	rdnt.
1	MsCl, piridina, tamís molecular, 100°C, 3 h.	51%
2	DIAD, PPh ₃ , toluè, 24 h.	40%

Taula 4.2. Ciclació per l'obtenció de la piperidina **N-Bn-33**.

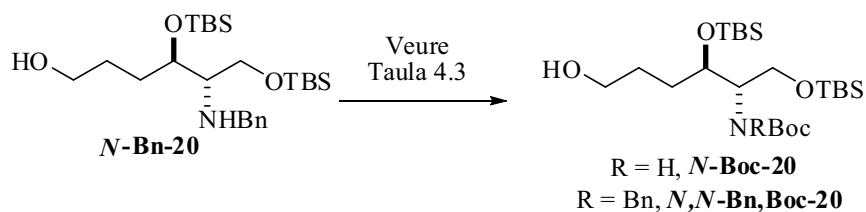
A continuació es va realitzar a la hidrogenació del grup Bn i posteriorment la protecció de l'amina resultant en forma de Boc. Aquestes dues reaccions es van realitzar en una mateixa operació, procediment que ja havia estat realitzat en el nostre grup de recerca amb bons resultats.³³ Per això es va tractar la piperidina **N-Bn-33** amb Pd(OH)₂

sobre carboni i Boc₂O en EtOAc sota atmosfera d'hidrogen, resultant en el producte *N*-**Boc-33** amb un 53%.



Esquema 4.4. Hidrogenació i protecció de la piperidina **33**.

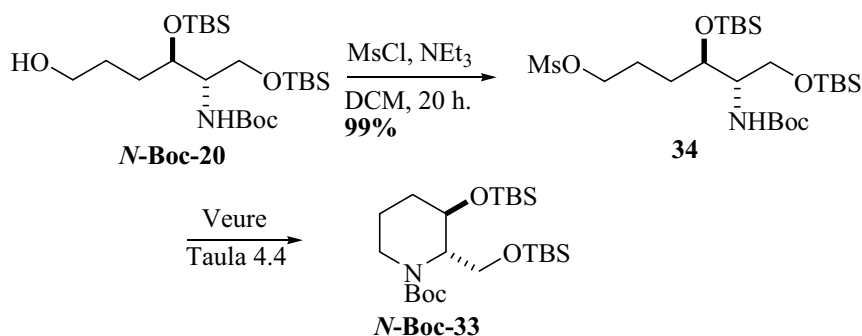
Per tal d'assolir una millora en els rendiments de les últimes operacions, es va provar una segona estratègia, on invertírem l'ordre de les dues operacions. D'aquesta manera, es tractà el compost *N*-**Bn-20** amb Pd(OH)₂ sobre carboni i Boc₂O en una mescla de EtOAc i MeOH sota atmosfera d'hidrogen. Malauradament, només es va obtenir un 50% del producte desitjat *N*-**Boc-20**, mentre que es va observar la formació del producte *N,N*-**Bn,Boc-20** en un 28%, és a dir que es va donar la protecció parcial de l'amina amb Boc₂O abans de la hidrogenació del grup Bn. En repetir la reacció usant únicament EtOAc com a dissolvent, la qual cosa facilitava la dissolució dels productes orgànics en el medi de reacció, es va millorar significativament el resultat (73% de *N*-**Boc-20** i 23% de *N,N*-**Bn,Boc-20**). L'intent d'hidrogenar aquest darrer compost, un cop aïllat, no va donar resultats. Finalment, es realitzaren les dues operacions per separat, obtenint així un 79% de rendiment del producte esperat.



ent.	condicions	<i>N</i> - Boc-20	<i>N,N</i> - Bn,Boc-20
1	H ₂ , Pd(OH) ₂ , Boc ₂ O EtOAc, MeOH	50%	28%
2	H ₂ , Pd(OH) ₂ , Boc ₂ O EtOAc	73%	23%
3	i) H ₂ , Pd(OH) ₂ / EtOAc ii) Boc ₂ O / EtOAc	79%	-

Taula 4.3. Canvi de protectors en els compostos **20**.

A continuació, el compost **N-Boc-20** es tractà amb clorur de mesil i NEt_3 en DCM, obtenint el producte **34** casi quantitativament (99%), però aquest no va procedir a la ciclació intramolecular inclús després d'afegir quantitats catalítiques de 4-DMAP. És per això que passarem a utilitzar bases més fortes per tal de millorar el caràcter nucleòfil del nitrogen i afavorir així l'atac.



Esquema 4.5. Ciclació del compost **N-Boc-20**.

Es van provar NaH i *t*BuOK com a bases i THF o DMF com a dissolvent. La següent taula mostra els diferents resultats obtinguts.

ent.	condicions	rdnt.
1	NaH / THF	61%
2	NaH / DMF	69%
3	<i>t</i> BuOK	73%

Taula 4.4. Condicions de ciclació del compost **34**.

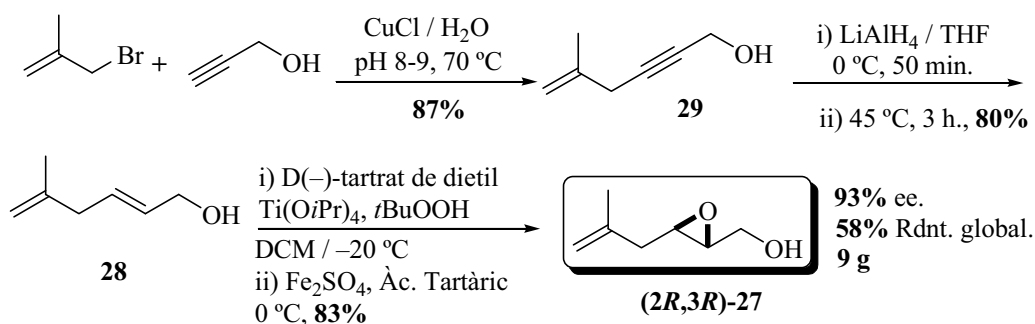
D'aquesta manera es va assolir un accés més efectiu al compost **N-Boc-33** (57% en 4 passos, respecte un 27% en el procés anterior).

Finalment, es va procedir a la desprotecció selectiva de l'alcohol primari del **N-Boc-33** amb àcid *p*-toluensulfònic seguida de l'oxidació de l'alcohol resultant amb triclorur de ruteni en ACN / CCl_4 / H_2O com a cosolvents i periodat de sodi com a reoxidant. Aquest procés ja s'havia realitzat amb èxit amb el diastereòmer de **N-Boc-33**.^{18c} L'acidòlisi del producte resultant va donar lloc a l'hidroclorur de l'àcid (2*R*,3*R*)-3-hidroxipipecòlic **HCl-17**, les dades espectroscòpiques del qual coincidien amb les descrites a la bibliografia.

4.2.2. Síntesi de l'Àcid *trans*-4-Metilpípecòlic.

4.2.2.1. Obtenció del 2,3-Epoxi-5-metil-5-hexen-1-ol.

Per tal de realitzar aquesta síntesi, primer de tot calia obtenir l'epoxialcohol **27** seguint una ruta paral·lela a la utilitzada per a l'obtenció de l'epoxialcohol **6**, però usant com a productes de partida comercials l'alcohol propargílic i el 3-bromo-2-metilpropè, tal com es mostra a continuació. Aquesta consistia en un acoblament catalitzat per coure per donar **29**, seguit d'una reducció selectiva del triple enllaç per donar el diè *trans* **28**. En aquest cas, al ser els compostos menys volàtils, s'obtingueren uns rendiments molt bons en els dos cassos. Finalment, l'epoxidació asimètrica de Sharpless donà els epoxialcohols **27**. S'utilitzà D(-)-tartrat de dietil per obtenir l'epòxid (**2R,3R**)-**27** amb un bon rendiment global (58%, 3 passos), en una escala pròxima als 10 g d'epòxid obtinguts i amb un excés enantiomèric del 93% (calculat a través de RMN de ¹H dels èsters de Mosher³⁴ derivats de l'epoxialcohol **27**). De la mateixa manera, però utilitzant L(+)-tartrat de dietil, es va obtenir l'epòxid (**2S,3S**)-**27**, amb uns resultats molt similars i una escala pròxima als 50 g.

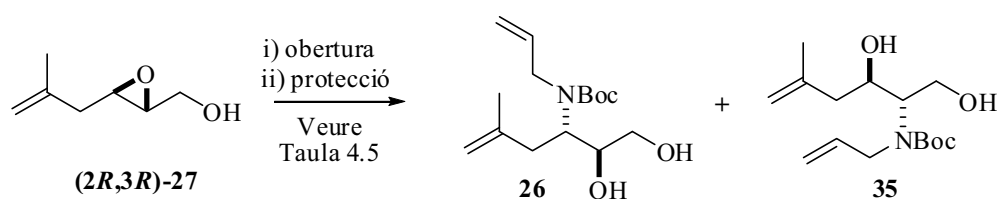


Esquema 4.7. Obtenció de l'epòxid (**2R,3R**)-**27**.

4.2.2.2. Obertura del 2,3-Epoxi-5-metil-5-hexen-1-ol amb Nucleòfils Nitrogenats.

A continuació es va procedir a l'obertura de l'epoxialcohol **27** en la posició C-3 amb al·lilamina, protegint a continuació amb Boc₂O. Aquest últim pas era necessari per

la incompatibilitat de les amines en la RCM, i també per tal d'obtenir compostos més fàcilment manipulables i purificables. Un procés similar ja havia estat realitzat per en Xavier Ginesta amb l'epoxialcohol **6**.^{20,24} En aquell cas, les condicions de Sharpless donaven una total regioselectivitat en la posició C-3, i un rendiment acceptable (60%), mentre que les condicions de Crotti donaven un cru de reacció molt més net i, en definitiva, menys complicat a la pràctica, tot i que la regioselectivitat no era total (66% rendiment, 91/9 de relació regioisomèrica). Així doncs, vàrem utilitzar aquestes darreres condicions per tal de produir l'obertura amb al·lilamina. No es va utilitzar dissolvent ja que aquest procediment era el que millor resultat havia donat amb l'epoxialcohol **6** al treballar a escala multigram.³⁵ Amb el cru de la reacció es va procedir a la protecció de l'amina resultant amb Boc₂O. Com que les condicions habituals en que s'utilitzava Boc₂O en MeOH i hidrogencarbonat de sodi com a base no sempre eren reproduïbles, per la necessitat d'utilitzar ultrasons per afavorir la solubilitat de la sal emprada, en aquest punt el cru es va dividir en dos parts; mentre que una d'aquestes s'utilitzà amb les condicions habituals (taula 4.5, entrada 1), l'altre es va dissoldre en una solució aquosa de NaOH 1M i es tractà amb Boc₂O (entrada 2).



ent.	condicions d'obertura ^a	protecció	rdnt. tot. (26)	26 / 35 ^b
1	LiClO ₄ , 40 °C, 4 eq.	NaHCO ₃ / MeOH	60% (39%)	65 / 35
2	LiClO ₄ , 40 °C, 4 eq.	NaOH 1M	53% (34%)	65 / 35
3	LiClO ₄ , 40 °C, ACN, 4 eq.	NaHCO ₃ / MeOH	68% (44%)	65 / 35
4	Ti(OiPr) ₄ , DCM, 5 d., 3 eq.	NaHCO ₃ / MeOH	33% (26%)	79 / 21
5	Ti(OiPr) ₄ , DCM, 2 d., 6 eq.	NaHCO ₃ / MeOH	56% (40%)	72 / 28

^a Els equivalents fan referència a l'al·lilamina.

^b Calculat a partir dels espectres de RMN de ¹H

Taula 4.5. Condicions d'obertura de l'epoxialcohol **27** amb al·lilamina.

En el primer dels casos es va obtenir un 60% de rendiment global, i en el segon un 53%, de manera que en les següents repeticions s'utilitzà la primera de les metodologies de protecció. La sorpresa arribà quan en l'anàlisi d'aquests compostos obtinguts veiérem una regioselectivitat inferior a 4/1 entre els productes d'obertura en C-3 (**26**) i en C-2

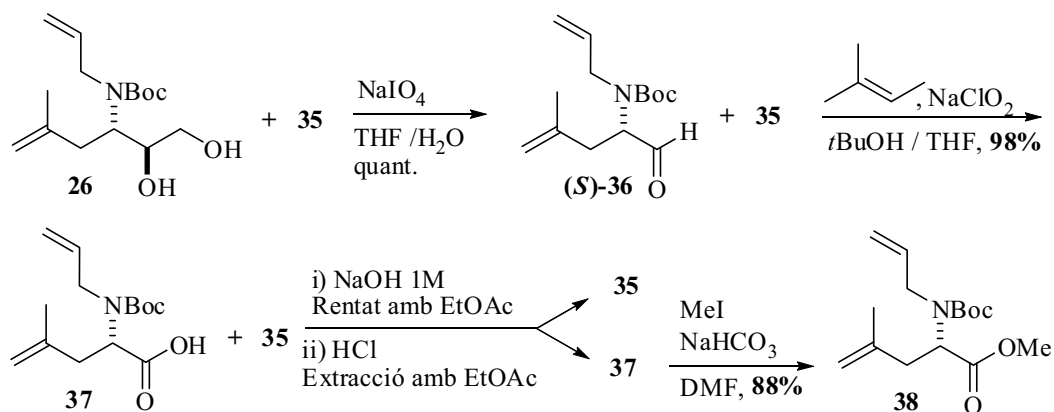
(**35**), respectivament. A més, no va ser possible separar aquests regioisòmers per cromatografia en columna. L'ús de ACN en la reacció d'obertura només va millorar lleugerament el rendiment (entrada 3). La utilització de les condicions de Sharpless va produir un lleuger augment de la selectivitat (8/2), mentre que després de 5 dies encara s'observava producte de partida en el medi de reacció, la qual cosa explica el baix rendiment obtingut (entrada 4). Finalment, l'augment de la quantitat d'al·lilamina utilitzada va millorar el rendiment amb un empitjorament de la selectivitat (entrada 5).

La menor selectivitat d'aquesta reacció respecte la que es va obtenir amb l'epoxialcohol **6** era un fet previsible, ja que havia estat demostrat per Crotti i col. que grups més voluminosos en la posició C-3 de l'epoxialcohol disminueixen la selectivitat en C-3 a favor de l'atac en C-2.³⁶ Tot i els resultats obtinguts en aquest procés, calia tenir en compte que fins a l'obtenció dels productes d'obertura i protecció amb Boc₂O només s'havia realitzat una purificació per cromatografia en columna, i que els rendiments de la resta d'operacions eren prou bons, de manera que encara que aquest pogués ser un punt feble en la síntesi, aquesta encara podia ser eficient i avantatjosa respecte d'altres descrites.

4.2.2.3. Oxidació, RCM i Hidrogenació.

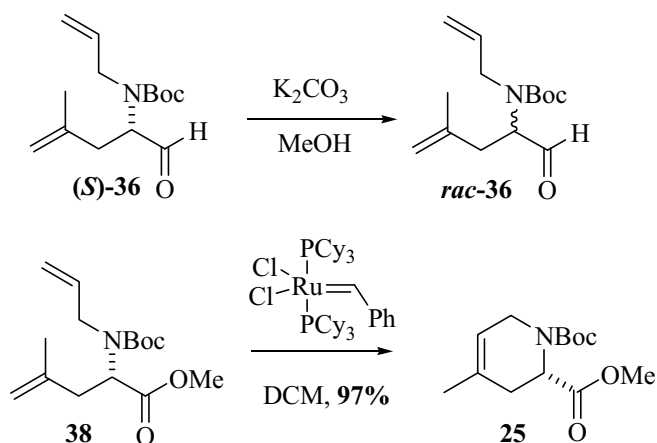
Tot i que en el treball desenvolupat per en Xavier Ginesta per a la síntesi de l'àcid pipecòlic²⁰ s'havia realitzat primer la RCM i posteriorment l'oxidació del diol, vam trobar més convenient invertir els dos passos, per les següents raons: i) en la reacció de RCM intervenen catalitzadors d'elevat preu i força contaminants, de manera que la seva utilització en passos finals d'una síntesi minimitzen la quantitat necessària; ii) la reacció de RCM prèvia a l'oxidació es donaria en els dos productes, **26** i **35**, sent necessàries més quantitats de catalitzador; i iii) el trencament oxidatiu del diol i posterior oxidació a àcid només es produiria sobre el compost **26**, de manera que posteriorment seria més fàcil la separació del compost desitjat del subproducte **35** mitjançant extraccions àcid-base. Així doncs, es va procedir al trencament oxidatiu del diol per formar l'aldehid (**S**)-**36**, el qual es va oxidar a àcid usant clorit de sodi en presència de 2-metil-2-butè, condicions sota les quals no es veuen afectats els dobles enllaços.³⁷ Arribats a aquest punt, el subproducte **35** va ser eliminat mitjançant extraccions de la sal carboxílica

formada en medi aquos bàsic. La posterior acidificació del carboxilat i protecció de l'àcid resultant amb MeI va donar lloc a l'èster metílic **38** amb excel·lents rendiments per a tots els passos (aquests estan basats en la quantitat de producte **26** en la mescla inicial).



Esquema 4.8. Trencament oxidatiu del diol **26**.

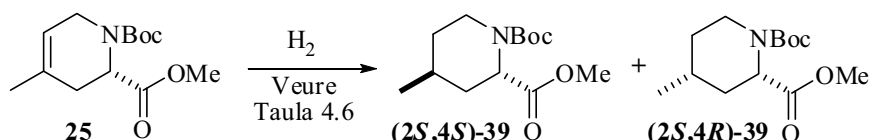
A més, la síntesi de l'aldehid **(S)-36** ens va permetre l'obtenció d'un racèmic per tractament en medi bàsic, que es transformà posteriorment, com el producte enantiomèricament enriquit, per tal de realitzar posteriors anàlisis de la puresa òptica dels productes finals. D'altra banda, la reacció de RCM ens va permetre obtenir el deshidropipecolat **25** amb excel·lent rendiment usant el catalitzador de Grubbs de primera generació (97%).



Esquema 4.9. Racemització de **36** i RCM per a l'obtenció del pipecolat **25**.

Ara ja només ens calia realitzar les reaccions d'hidrogenació sobre aquests substrat. Mentre que l'ús de PtO_2 ens va permetre obtenir **39** amb bon rendiment (90%), la

selectivitat obtinguda va ser molt baixa (*trans/cis*: 1.5/1), segurament degut a que la interacció entre el metall i l'èster metílic és poc important. L'ús d'altres metalls de transició, usuals en hidrogenacions diastereoselectives (veure figura 4.6),³⁸ va resultar en unes conversions molt baixes a pressions de treball moderades (de 1 a 5 bars d'hidrogen). La taula 4.6 mostra alguns d'aquests resultats.



ent.	catalitzador (%) ^a	condicions	conv. (<i>trans/cis</i>) ^b
1	PtO ₂ (20%)	6 h., EtOAc, 1 bar	100% (1.5/1)
2	PtO ₂ (20%)	6 h., DCM, 1 bar	100% (1/1)
3	[Rh(NBD)(Diphos-4)]·BF ₄ (10%)	6 h., DCM, 1 bar	0% (-)
4	[Ir(COD)(Pyr)]·PF ₆ (10%)	6 h., DCM, 1 bar	25% (5/1)
5	[Ir(COD)(Pyr)]·PF ₆ (10%)	30 h., DCM, 5 bar	26% (1.5/1)
6	[PPh ₃] ₃ RhCl (10%)	22 h., MeOH, 1 bar	9% (1/1)

^a Veure la figura 4.5.

^b Calculat per cromatografia de gasos. Assignació de l'estereoquímica realitzada per comparació amb derivats coneguts (veure en pàgines següents).

Taula 4.6. Hidrogenacions sobre l'olefina cíclica **25**.

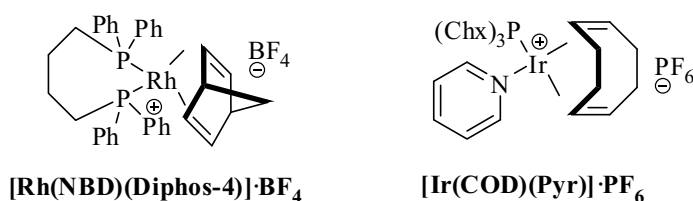
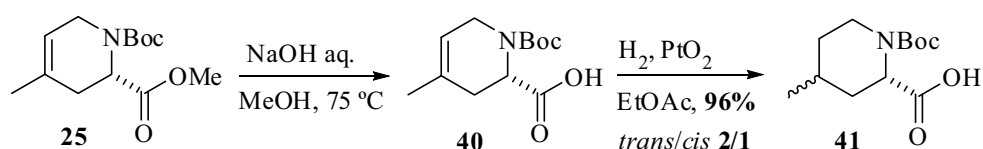


Figura 4.5. Catalitzadors emprats en les reaccions d'hidrogenació.

Com hem comentat, la baixa selectivitat obtinguda s'explicaria per la mala coordinació del catalitzador amb l'èster metílic (coordinació que donaria una hidrogenació per la mateixa cara, i per tant el producte *trans*); cal tenir en compte que, de fet, la cara més accessible de l'olefina de partida, des del punt de vista estèric, seria la contrària al grup àcid, de manera que si el catalitzador es col·loqués en aquesta posició, la hidrogenació donaria el producte *cis*; per una altra banda, el producte *cis* és el més estable termodinàmicament, ja que aquesta configuració permetria als dos grups, el metil i el carboxilat, col·locar-se en una disposició equatorial. Càlculs conformacionals semiempírics a nivell PM3³⁹ mostren una diferència energètica entre les conformacions

més estables dels dos isòmers de 1 Kcal/mol a favor de compost *cis*. El fet que la hidrogenació doni preferentment el producte *trans* demostraria que en realitat sí que es crea algun tipus de coordinació entre el metall i el carboxilat, però segurament aquesta no estaria especialment afavorida de manera que es dona un equilibri entre aquesta i l'atac per la cara més accessible. Per tal de comprovar si amb l'àcid lliure millorava la coordinació entre aquest i el metall, es realitzà la reacció d'hidrogenació sobre el producte **40**, derivat de la hidròlisi bàsica de l'èster metílic de **25**. El tractament de **40** amb una atmosfera d'hidrogen i PtO₂ en EtOAc va produir una mescla 2/1 dels productes (**2S,4S**)-**41** / (**2S,4R**)-**41**. L'augment de selectivitat, doncs, ens va demostrar que una millora en les propietats coordinatives del substituent quiral de l'anell insaturat podia millorar la selectivitat *trans* obtinguda.



Esquema 4.10. Hidrogenació de l'àcid **40**.

Tot i que quedava clar que la hidrogenació de l'èster **25** o de l'àcid carboxílic **40** no era una bona estratègia per a la formació de l'últim centre quiral de forma selectiva, va ser en aquest punt on es va comprovar que la puresa òptica dels productes obtinguts era la mateixa que la dels productes de partida. Això es va fer per HPLC en fase quiral, comparant amb la mostra racèmica preparada a partir de *rac*-**36**. La figura 4.6 mostra el cromatograma d'una mescla dels 4 diastereòmers de **39**, provinents de *rac*-**36** i posterior hidrogenació amb PtO₂, així com el corresponent a l'entrada 1, taula 4.6. Aquest mostra un 92% ee, el que ens permet afirmar que durant el procés no s'havia produït cap racemització ni enriquiment (recordem que el producte de partida era d'un 93% ee; la petita diferència es pot deure a l'error experimental).

Finalment, i per tal de comprovar que s'havien assolit els productes esperats, es va realitzar la hidròlisi dels productes **39**, prèviament separats per cromatografia en columna, arribant així a productes coneguts **23**. La comparació de les propietats espectroscòpiques d'aquests amb els descrits en la bibliografia va permetre l'assignació de l'estereoquímica de tots els productes.^{30a}

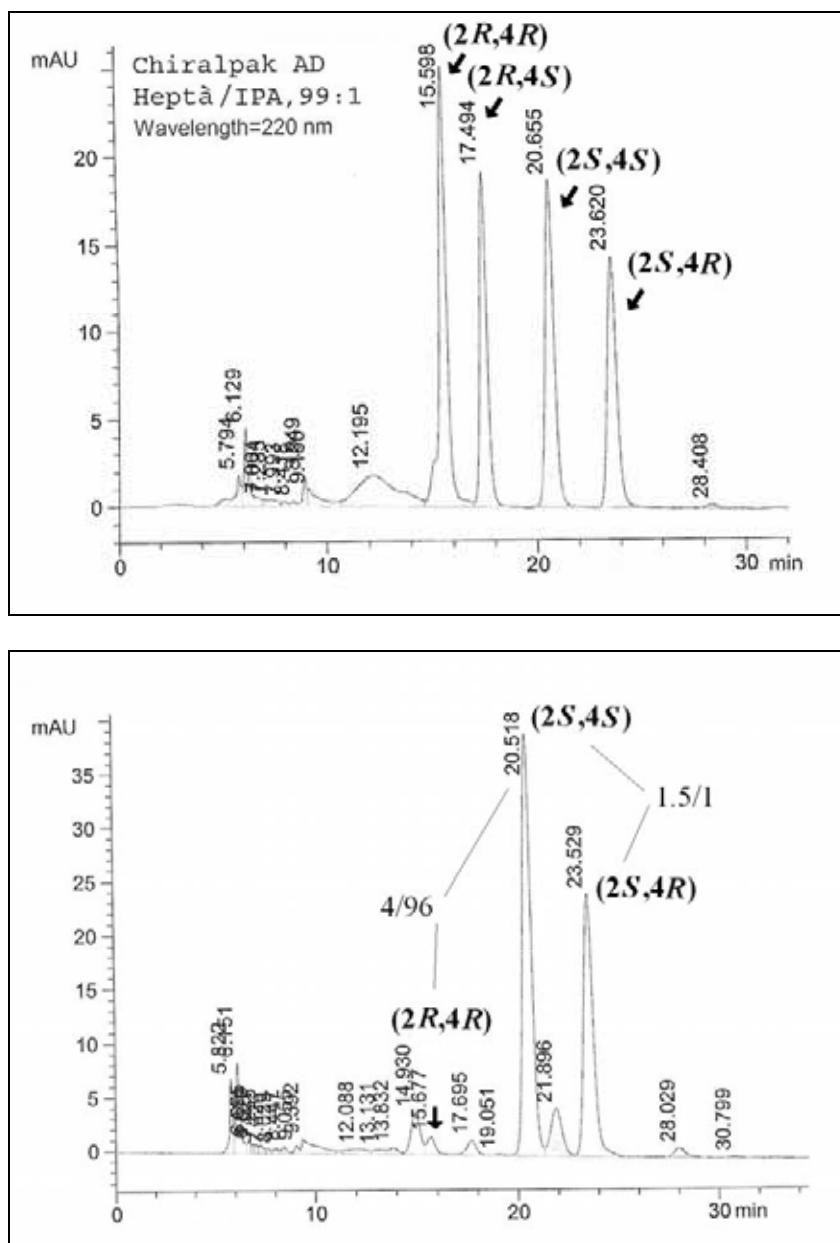
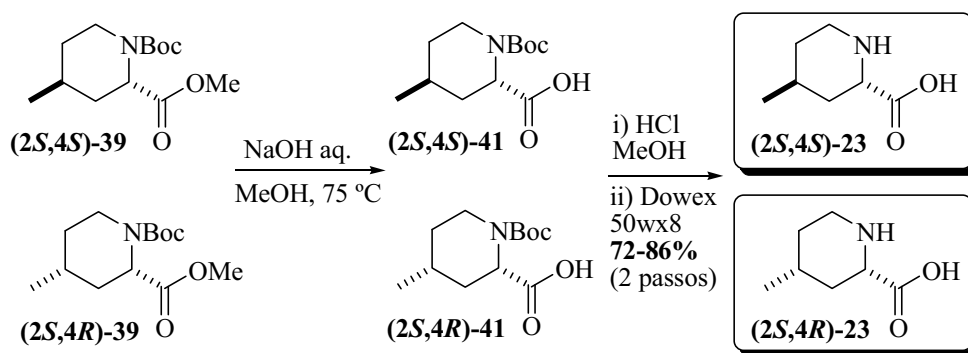


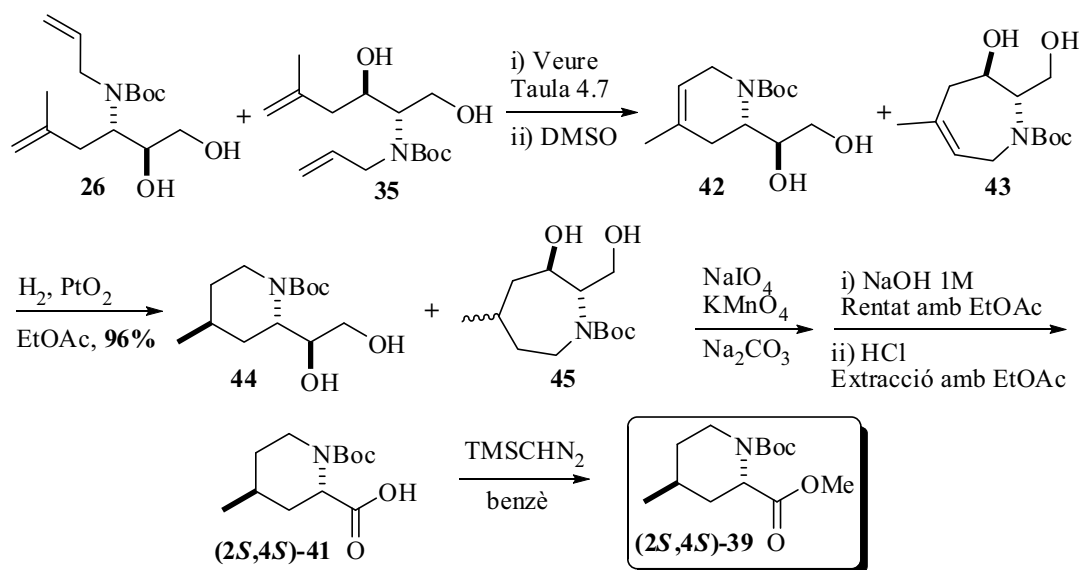
Figura 4.6. Cromatogrames de referència i el corresponent a la entrada 1, taula 4.6.



Esquema 4.11. Hidròlisi i obtenció dels àcids 4-metilpiperòlics 23.

4.2.2.4. RCM, Hidrogenació i Oxidació.

Tenint en compte el resultat obtingut amb l'àcid lliure **40**, es va pensar que la hidrogenació es podria dirigir més eficaçment amb un grup alcohol, afavorint així la coordinació amb el catalitzador i per tant la formació del producte desitjat *trans*. Això implicava fer la RCM sobre el diè **26**, i per tant presentava l'inconvenient d'haver de treballar amb una mescla de regioisòmers, com s'ha comentat anteriorment, que va resultar impossible de separar. Un segon problema es va trobar a l'hora de realitzar la ciclació. Quan es va utilitzar el catalitzador de Grubbs de primera generació es va observar que la reacció no es completava inclús després d'afegir fins a un 15% del catalitzador i de més de 48 h de reacció. A més, sota aquestes condicions s'observava la formació d'un gran nombre d'impureses, segurament degudes a reaccions secundàries intermoleculares amb les olefines obtingudes. No va ser fins que no es va utilitzar una metodologia descrita a la literatura per a l'eliminació de les impureses de ruteni, quan es van començar a obtenir alguns resultats positius. Aquesta consistia en tractar la reacció durant unes 12-24 h amb DMSO,⁴⁰ seguida d'una cromatografia "flash". A continuació es realitzà la hidrogenació de la mescla obtinguda (PtO₂ i 1 atmosfera d'hidrogen), com es mostra en la taula 4.7. La mescla de **44** i **45** es va tractar amb NaIO₄ / KMnO₄ per tal de produir l'oxidació de diol a àcid (ara es podien realitzar condicions menys suaus ja que no hi havia presència de cap altre olefina). A continuació, i després de purificar l'àcid mitjançant extraccions àcid-base, es formà l'èster metílic (**2S,4S**)-**39** per tal de facilitar la seva separació d'altres subproductes, per analitzar la diastereoselectivitat de la hidrogenació i per quantificar el rendiment del conjunt d'operacions. El rendiment global per a aquests 4 passos va ser del 25% (respecte la quantitat de **26** present en la mescla inicial), i sorprenentment, s'obtingué una relació entre els productes *trans/cis* de 30/1 (entrada 1). La realització de la mateixa seqüència sintètica però utilitzant el catalitzador de Grubbs de segona generació va permetre millorar el rendiment global fins a un 42% (entrada 2). A més, en aquest cas eren necessàries unes quantitats inferiors de catalitzador i uns temps de reacció més curts. Finalment, l'ús del catalitzador Neolyst-M1 també va donar uns resultats força bons (entrada 3).



ent.	Catalitzador (% , temps)	rdnt. global	trans / cis
1	Grubbs, 1 ^a generació (15%, 40 h.)	25%	30 / 1
2	Grubbs, 2 ^a generació (3%, 16 h.)	42%	10 / 1
3	Neolyst M1 (10%, 24 h.)	33%	16 / 1

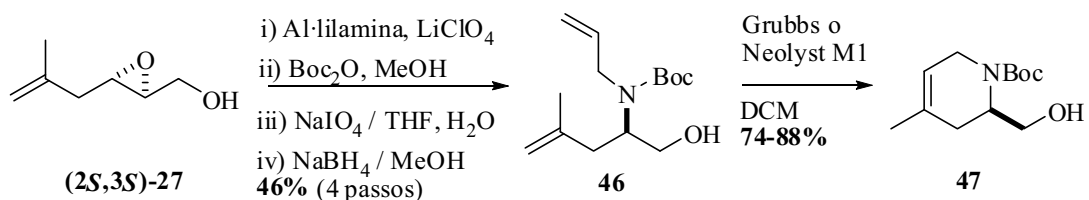
Taula 4.7. Condicions de RCM i rendiments globals obtinguts per a (2S,4S)-39.

Sorprement, la selectivitat obtinguda en cada cas va ser força diferent. Com aquesta no es mesura fins diversos passos després de la hidrogenació, i es realitzen entremig dues cromatografies “flash” per purificar parcialment les mescles de reacció, suposem que en aquestes es produeixen enriquiments parcials de les mescles. Tot i la variabilitat de les relacions diastereomèriques, quedava clar que amb la funció diol exocíclica a l’anell de deshidropiperidina les selectivitats eren molt més elevades cap a la formació del producte *trans*. Com ja s’ha comentat, això s’explicaria per una coordinació del metall amb els grups alcohol i posterior coordinació amb l’olefina, afavorint una entrada de l’hidrogen per la mateixa cara.

4.2.2.5. Reducció, RCM, Hidrogenació i Oxidació.

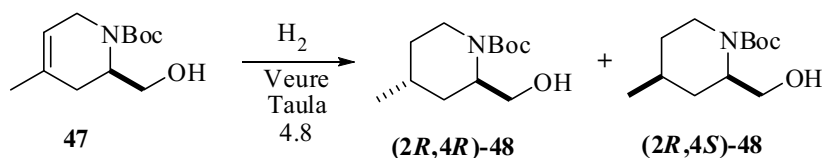
Finalment, i per tal d’intentar millorar els resultats obtinguts, es va pensar en afegir un pas addicional a la síntesi, el qual ens podria permetre eliminar el subproducte no desitjat en passos previs a la reacció de RCM i hidrogenació. Això potser permetria l’ús del catalitzador de Grubbs de primera generació o el més assequible econòmicament, el

Neolyst M1, amb bons resultats. A més donaria un accés al compost **(2S,4S)-41** més net i sense la necessitat de la formació d'èsters metílics necessaris per a la purificació final dels productes. Aquesta estratègia consistiria en la reducció de l'aldehid **36** en comptes de la seva oxidació a àcid. Esperàvem que la separació d'aquest compost del producte **35** fos més fàcil, i com que continuava tenint una funció hidroxil exocíclica, que també induís una bona diastereoselectivitat *trans*. D'aquesta manera, partint de l'epoxialcohol **(2S,3S)-27** i seguint la seqüència sintètica anteriorment descrita, fins a l'obtenció de l'aldehid **(R)-36**, seguida de la reducció d'aquest amb NaBH₄, es va obtenir el producte **46**. Aquest es va poder separat del subproducte d'obertura en C-2, amb un rendiment global per als 4 passos del 46%. A continuació, la ciclació per RCM va donar el compost **47** amb un bon rendiment tant en utilitzar un 4% del catalitzador de Grubbs de primera generació (79-88%) com amb el Neolyst M1 (74%).



Esquema 4.12. Obtenció de la deshidropiperidina **47**.

A continuació es varen assajar diferents condicions d'hidrogenació. Per una banda, l'ús de Pd sobre carboni a pressió atmosfèrica d'hidrogen no va mostrar una conversió total (seguiment per CG) fins a les 22 h. de reacció. La relació d'isòmers *trans/cis* obtinguda va ser de 4/1. D'aquesta manera, ja s'observava una selectivitat major respecte les hidrogenacions amb el carboxilat. A continuació es va realitzar la mateixa reacció però emprant PtO₂ com a catalitzador. Sorprenentment, aquesta es va completar en menys de 40 minuts, amb una selectivitat *trans/cis* de 7/1.



Esquema 4.13. Hidrogenació de la deshidropiperidina **47**.

El seguiment d'aquestes reaccions per cromatografia de gasos, ens va permetre la detecció de la formació inicial de dos productes intermedis (que anomenarem **49** i **50**)

que finalment es transformaren en els productes finals. La figura 4.7 mostra una gràfica on es representa l'absorbància relativa (% respecte el total) de cada un dels productes respecte el temps de reacció, en el cas de la utilització de Pd/C (ja que al ser molt més lenta, ens va permetre realitzar un seguiment més acurat).

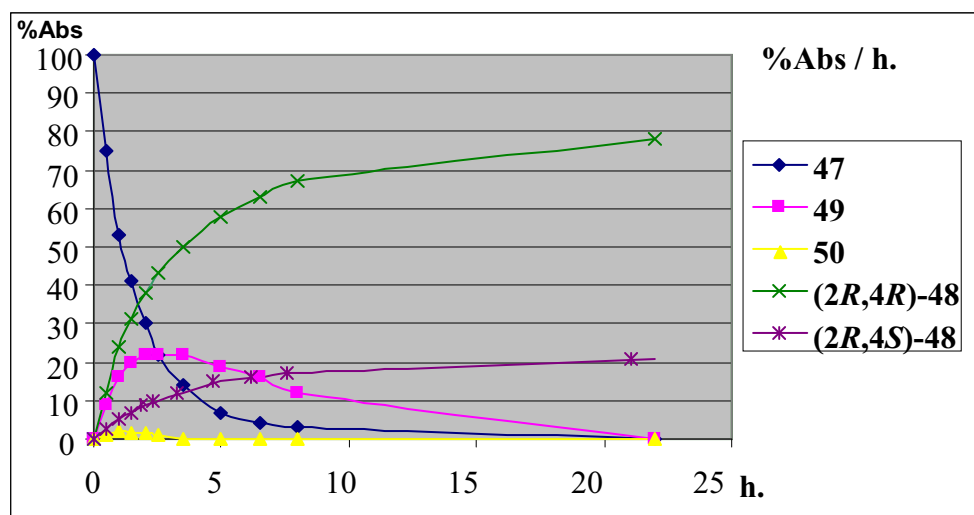
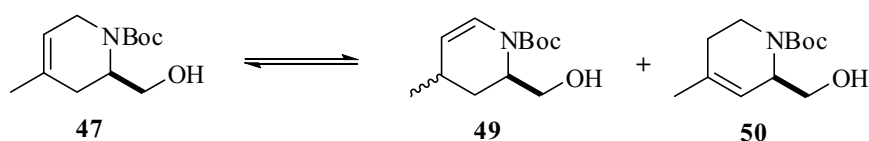


Figura 4.7. Representació de l'absorbància relativa de cada producte amb el temps.

La formació d'intermedis de reacció podria explicar-se suposant que es donen equilibris entre diferents alquens catalitzats pel metall de transició corresponent (isomerització d'olefines).⁴¹ Aquests intermedis doncs, podrien ser del tipus que mostra l'esquema 4.14.



Esquema 4.14. Possible isomerització de l'olefina 47.

D'aquesta manera, la isomerització per a la formació de l'olefina 49, en que es genera un nou centre quiral, es podria donar de forma no estereoselectiva. Tot i que la hidrogenació final de tots els productes 47-50 donaran el mateix compost final, la selectivitat obtinguda dependrà d'aquest equilibri.

Dels resultats anteriors es pot extreure també la variació de la selectivitat *trans/cis* amb el temps (figura 4.8).

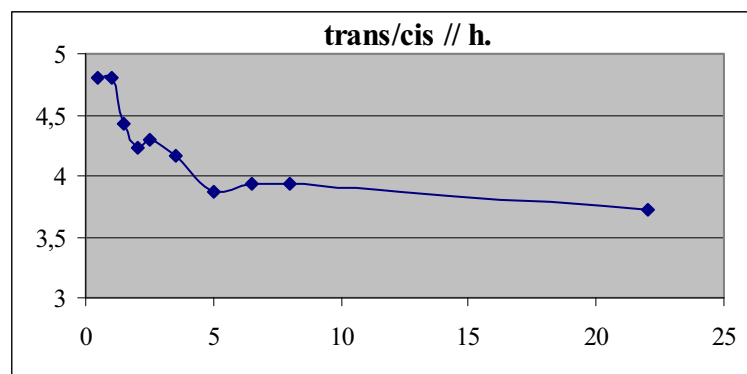


Figura 4.8. Variació de la relació diastereomèrica amb el temps de reacció.

Com es pot observar, sembla que aquesta disminueix lleugerament amb el temps, és a dir, a mesura que es va produint la possible isomerització. Això demostraria que aquesta no és selectiva (en el cas de formació de **49**), o que la hidrogenació d'una nova olefina generada com la **50** és menys selectiva cap al compost *trans*. Aquests resultats explicarien el perquè en utilitzar PtO₂ com a catalitzador, on la reacció d'hidrogenació és molt més ràpida i, per tant, podria ser que la isomerització es donés en una proporció menor, s'obtenen unes selectivitats molt més elevades. Per tal d'intentar minimitzar la formació d'aquests subproductes, així com per intentar millorar la selectivitat de la hidrogenació, es va augmentar la pressió de treball. Al passar de 1 a 4 bars, la selectivitat augmentà fins a 9/1 (taula 4.8, entrada 4). En augmentar fins a 40 bars, però, la selectivitat ja no va augmentar; sorprenentment la reacció va ser més lenta (en 1 hora encara s'observava un 2% de producte de partida) i molt més bruta, de manera que es va decidir no treballar més a pressions tan elevades (entrada 5). A continuació es disminuí la quantitat de catalitzador. Quan s'utilitzà un 2% de PtO₂ i 3 bars d'hidrogen, s'obtingué una selectivitat de 13/1 (entrada 6). Augmentant la pressió fins a 4 bars, la selectivitat augmentà fins a 16/1. En aquestes condicions, però, la reacció és més lenta i després de 8 hores la conversió fou d'un 93%. Tot i això, aquestes són les millors condicions que vàrem aconseguir. Finalment, cal remarcar que la utilització d'altres catalitzadors no va millorar els resultats obtinguts; mentre que l'ús del catalitzador de Wilkinson [PPh₃]₃RhCl (10%, 4 bars), va mostrar conversions baixes a temps de reacció grans (15% a les 7 h., 25% a les 24 h. i 33% a les 28 h.) i cap selectivitat (*trans/cis*: 1/1), el [Rh(NBD)(Diphos-4)]·BF₄ (7%) només va donar els productes desitjats a pressions elevades (40 bars), i amb una selectivitat de 8/1.

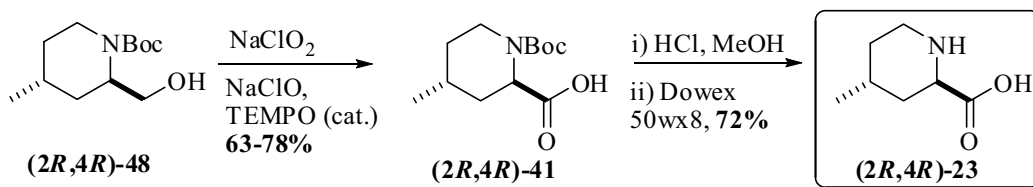
ent.	catalitzador (%) ^a	condicions	conv. ^b	trans / cis ^b
1	Pd/C (10%)	22 h., 1 bar	100%	4 / 1
2	PtO ₂ (10%)	1 h., 1 bar	100%	7 / 1
3	PtO ₂ (10%)	1 h., 2 bar	100%	8 / 1
4	PtO ₂ (10%)	1 h., 4 bar	100%	9 / 1
5	PtO ₂ (10%)	1 h., 40 bar	98%	9 / 1
6	PtO ₂ (2%)	16 h., 3 bar	100%	13 / 1
7	PtO ₂ (2%)	8 h., 4 bar	93%	16 / 1
8	[PPh ₃] ₃ RhCl (10%)	33 h., 4 bar	33%	1 / 1
9	[Rh(NBD)(Diphos-4)]·BF ₄ (7%)	24 h., 40 bar	100%	8 / 1

^a Veure la figura 4.5.

^b Calculat per cromatografia de gasos. Assignació de l'estereoquímica realitzada per comparació amb derivats coneguts (veure a continuació).

Taula 4.8. Hidrogenacions sobre l'olefina cíclica **47**.

Un cop optimitzada la reacció d'hidrogenació, només calia realitzar l'oxidació a àcid, la qual es va fer amb NaClO₂ i quantitats catalítiques de Tempo i NaClO,⁴² obtenint així el *N*-Boc-aminoàcid (**2R,4R**)-**41**. Afortunadament, aquest producte, l'únic sòlid de tota la ruta sintètica, es va poder recristal·litzar en heptà en calent, obtenint així un producte d'una puresa enantiomèrica del 99.9% i diastereomèrica del 98% (mesurats per HPLC i CG, respectivament, del derivat èster metílic **39**), el qual es va convertir finalment en l'àcid piperòlic (**2R,4R**)-**23** per acidòlisi.

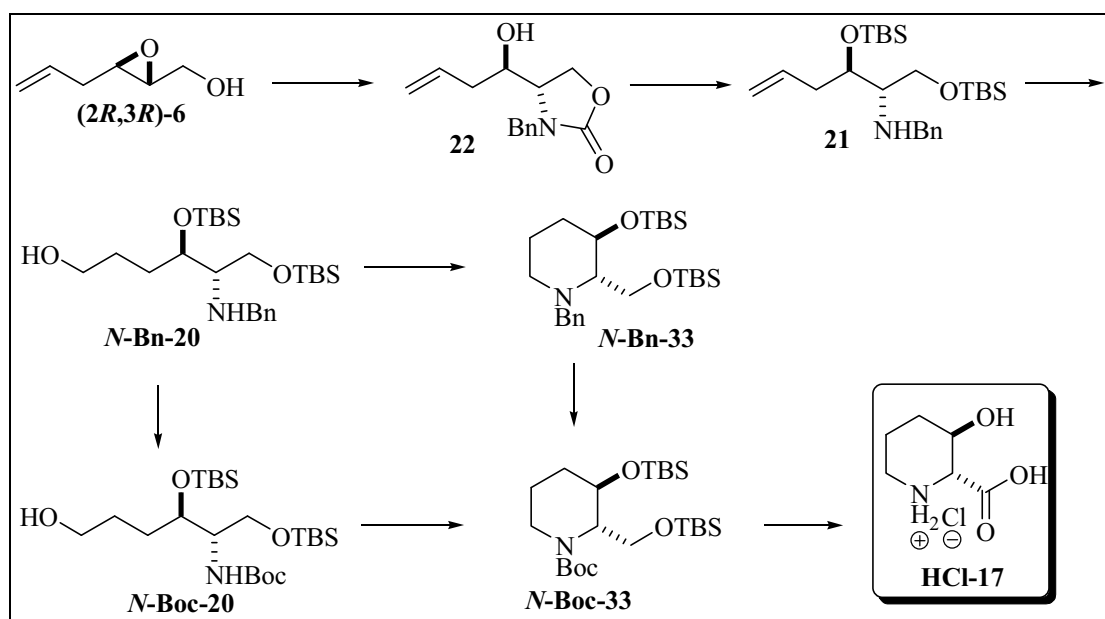


Esquema 4.15. Oxidació per a l'obtenció del compost **41** i hidròlisi d'aquest.

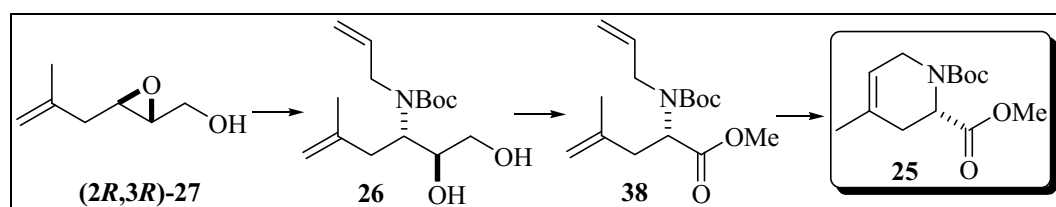
En resum, a pesar de la baixa regioselectivitat en la reacció d'obertura de l'epòxid i de la necessitat d'afegir un pas addicional, s'ha aconseguit dur a terme una síntesi eficient i amb excel·lents enantio- i diastereoselectivitat de l'àcid *trans*-metilpiperòlic així com dels seus *N*-Boc derivats (**2R,4R**)-**41** i (**2S,4S**)-**41**.

4.3. Resum de les Seqüències Sintètiques Utilitzades per a l'Obtenció de Derivats de l'Àcid Pipecòlic.

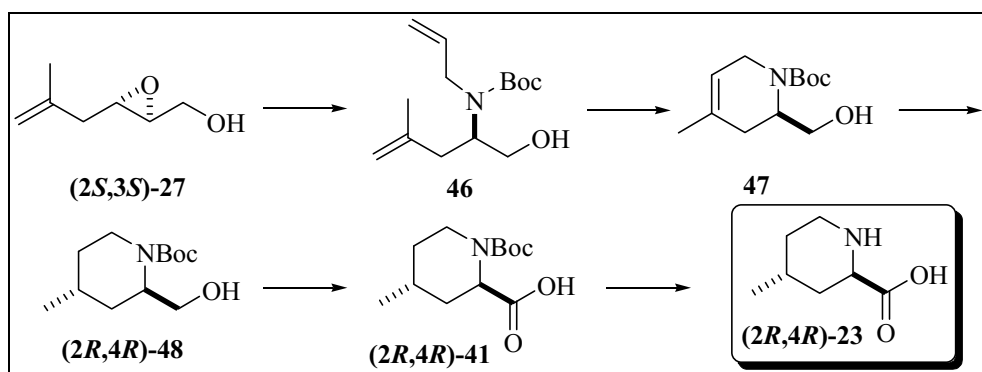
Per una banda, es mostra l'estratègia desenvolupada per a l'obtenció de l'àcid *trans*-3-hidroxipipecòlic, la qual permetria accedir als dos possibles enantiòmers, així com a diverses formes protegides dels derivats reduïts **33** i **19**.



A continuació es mostra la primera de les estratègies desenvolupades per a l'obtenció de l'àcid 4-metilpipecòlics, que tot i no donar una bona diastereoselectivitat en la reacció d'hidrogenació, va permetre un accés al deshdropipecolat **25**, un compost amb interès farmacològic.



Finalment es mostra la darrera de les rutes desenvolupades que ha donat lloc a l'àcid *trans*-4-metilpipecòlic amb un ee superior al 99% i un excés diastereomèric del 98%.



4.4. Conclusions.

1. S'ha desenvolupat una nova ruta sintètica enantioselectiva per a l'obtenció de l'àcid *trans*-3-hidroxipecòlic. El rendiment global obtingut ha estat d'un 10% des dels productes comercials; l'accés pot donar lloc als dos possibles enantiòmers depenent de l'epòxid de partida **6**, i no requereix la utilització de la RCM.

2. La síntesi anterior, a més, permetria l'obtenció (com a intermedis sintètics) de piperidines tipus **19** i **33**, quedant demostrada l'ortogonalitat dels grups protectors dels dos alcohols, aspecte interessant per a la seva possible derivatització.

3. S'ha desenvolupat una ruta sintètica per a l'obtenció del producte **25** a partir de l'epoxialcohol **27**. Aquest té interès ja que es troba com a component d'inhibidors de la trombina com el UK-156,406.

4. S'ha desenvolupat una ruta asimètrica per a l'obtenció dels dos possibles enantiòmers de l'àcid *trans*-4-metilpecòlic. La hidrogenació diastereoselectiva d'un intermedi cíclic amb un alcohol exocíclic ha estat un dels elements clau de la síntesi, i s'ha optimitzat fins a obtenir una selectivitat *trans/cis* 16/1. La recristal·lització d'un dels productes intermedis ha permès que la riquesa òptica dels productes finals sigui superior al 99% (HPLC), i l'excés diastereomèric d'un 98% (CG).

Una part del treball d'aquest capítol, concretament la referent a la síntesi de l'àcid *trans*-4-metilpecòlic, ha estat recentment publicat a la revista *Journal of Organic Chemistry*,⁴³ mentre que la part referent a la síntesi de l'àcid *trans*-3-hidroxipecòlic s'ha publicat a la revista *European Journal of Organic Chemistry*.⁴⁴

4.5. Referències.

¹ Alguns articles de revisió recents sobre piperidines funcionalitzades: (a) Buffat, M. G. P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3551. (b) Weintraub, P. M.; Sabol, J. S.; Kane, J. M.; Borcharding, D. R.; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2953. (c) Laschat, S.; Dickner, T. *Synthesis* **2000**, *13*, 1781.

² Veure, per exemple: (a) Shilvock, J. P.; Nash, R. J.; Lloyd, J. D.; Winters, A. L.; Asano, N.; Fleet, J. W. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3505. (b) Ho, B.; Zabriskie, T. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 739. (c) Ninomiya, I.; Kiguchi, T.; Naito, T. *Alkaloids* **1998**, *50*, 317. (d) Lamarre, D.; Croteau, G.; Bourgon, L.; Thibeault, D.; Wardrop, E.; Clouette, C.; Vaillancourt, M.; Cohen, E.; Pargellis, C.; Yoakim, C.; Anderson, P. C. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 965. (e) Dragovich, P. S.; Barker, J. E.; French, J.; Imbacuan, M.; Kalish, V. J.; Kissinger, C. R.; Knighton, D. R.; Lewis, C. T.; Moomaw, E. W.; Parge, H. E.; Pelletier, L. A. K.; Prins, T. J.; Showalter, R. E.; Tatlock, J. H.; Tucker, K. D.; Villafranca, J. E. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1872. (f) Skiles, J. W.; Giannousis, P. P.; Fales, K. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 963. (g) Jones, J. K.; Mills, S. G.; Reamer, R. A.; Askin, D.; Desmond, R.; Volante, R. P.; Shinkai, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1157. (h) Flynn, G. A.; Giroux, E. L.; Dage, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7914. (i) Sehgal, S. N.; Baker, H.; Eng, C. P.; Singh, K.; Veniza, C. *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 351.

³ Alguns articles de revisió recents sobre els àcids pipecòlics: (a) Kadouri-Puchot, C.; Comesse, S. *Amino Acids* **2005**, *29*, 101. (b) Couty, F. *Amino Acids* **1999**, *16*, 297 i referències citades als articles.

⁴ (a) Smith, A. B., III; Adams, C. M. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 365. (b) Smith, A. B. III; Condon, S. M.; McCauley, J. A.; Leazer, J. L.; Leahy, J. W.; Maleczka, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 962. (c) Smith, A. B., III; Hale, K. J.; Laakso, L. M.; Chen, K.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6963.

⁵ (a) Ireland, R. E.; Gleason, J. L.; Gegnas, L. D.; Highsmith, T. K. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6856. (b) Romo, D.; Meyer, S. D.; Johnson, D. D.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7906.

⁶ Boger, D. L.; Chen, J. H.; Saionz, K. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1629.

⁷ Takahata, H.; Shimizu, M. *Amino Acids* **2003**, *24*, 267.

- ⁸ Copelend, T. D.; Wondrak, E. M.; Toszer, J.; Roberts, M. M.; Oraszlan, S. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1990**, *169*, 310.
- ⁹ (a) Ripka, A. S.; Rich, D. H. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, *2*, 441. (b) Giannis, A.; Rubsam, F., *Adv. Drug Res.* **1997**, *29*, 1. (c) Liskamp, R. M. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 305. (d) Gante, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1699. (e) Horwell, D. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 797.
- ¹⁰ (a) Chênevert, R.; Morin, M.-P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3178. (b) Shuman, R. T.; Ornstein, P. L.; Paschal, J. W.; Gesellchen, P. D. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 738.
- ¹¹ (a) Filigheddu, S. N.; Taddei, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3857. (b) Kahn, M. *Synlett* **1993**, 821. (c) Kahn, M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3433.
- ¹² (a) Wu, W.-J.; Raleigh, D. P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6689. (b) Kern, D.; Schutkowski, M.; Drakenberg, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8403. (c) Ando, S.; Ikuhara, T.; Kamata, T.; Sasaki, Y.; Hisanga, S.-I.; Kishimoto, T.; Ito, H.; Inagaki, M. *J. Biochem.* **1997**, *122*, 409.
- ¹³ Cornish, V. W.; Mendel, D.; Schultz, P. G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 621.
- ¹⁴ Veure, per ex., els següents articles de revisió: (a) Hanessian, S.; McNaughton-Smith, G.; Lombart, H. G.; Lubell, W. D. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12789. (b) Sardina, F. J.; Rapoport, H. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1825. (c) Duthaler, R. O. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1539. (d) Ohfuné, Y. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 360. (e) Williams, R. M. *Organic Chemistry Series: Synthesis of Optically Active R-Amino Acids*; Baldwin, J. E., Magnus, P. D., Eds.; Pergamon: Oxford, 1989. (f) Barrett, G. C. *Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids*; Chapman and Hall: London, 1985.
- ¹⁵ Ferreira, F.; Greck, C.; Genet, J. P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1997**, *134*, 615.
- ¹⁶ Jourdan, A.; Zhu, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7033 i referències citades en l'article.
- ¹⁷ Ojima, I.; Vidal, E. S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7999.
- ¹⁸ (a) Kim, I. S.; Oh, J. S.; Zee, O. P., Jung, Y. H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2622. (b) Kim, I. S.; Ji, Y. J.; Jung, Y. H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7289. (c) Liang, N.; Datta, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10182. (d) Kumar, P.; Bodas, M. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 360. (e) Bodas, M. S.; Kumar, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8461. (f) Quibell, M.; Benn, A.; Flinn, N.; Monk, T.; Ramjee, M.; Wang, Y.; Watts, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 5689. (g) Koulocheri, S. D.; Magiatis, P.; Skaltsounis, A.-L.; Haroutounian, S. A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6665. (h) Haddad, M.; Larcheveque, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5223. (i) Scott, J. D.; Williams, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8413. (j)

- Horikawa, M.; Busch-Petersen, J.; Corey, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3843. (k)
- Scott, J. D.; Tippie, T. N.; Williams, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3659. (l)
- Sugisaki, C. H.; Carroll, P. J.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3413. (m)
- Battistini, L.; Zanardi, F.; Rassa, G.; Spanu, P.; Pelosi, G.; Fava, G. G.; Ferrari, M. B.; Casiraghi, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2975. (n) Sahara, G. M.; Marshall, G. R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5069. (o) Agami, C.; Couty, F.; Mathieu, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4001. (p) Greck, C.; Ferreira, F.; Genet, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2031. (q) Knight, D. W.; Lewis, N.; ShareDavidHaigh, A. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 625. (j) Roemmele, R. C.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1866.
- ¹⁹ (a) Takahata, H.; Banda, Y.; Sasatani, M.; Nemoto, H.; Kato, A.; Adachi, I. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8199. (b) Furegati, S.; Ganci, W.; Gorla, F.; Ringeisen, U.; Rueedi, P. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 2629. (c) Takahata, H.; Banda, Y.; Ouchi, H.; Nemoto, H. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2527. (d) Takahata, H.; Banda, Y.; Ouchi, H.; Nemoto, H.; Kato, A.; Adachi, I. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3603. (e) Haukaas, M. H.; O'Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 401. (f) Banda, Y.; Abe, C.; Nemoto, H.; Kato, A.; Adachi, I.; Takahata, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 817. (g) Enders, D.; Jegelka, U. *Synlett* **1992**, 999. (h) Mocerino, M.; Stick, R. V. *Aust. J. Chem.* **1990**, *43*, 1183.
- ²⁰ Ginesta, X.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 779.
- ²¹ Ginesta, X.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 289.
- ²² Beaulieu, P. L.; Lavallée, P.; Abraham, A.; Anderson, P. C.; Boucher, C.; Bousquet, Y.; Duceppe, J.-S.; Gillard, J.; Gorys, V.; Grand-Maitre, C.; Grenier, L.; Guindon, Y.; Guse, I.; Plamondon, L.; Soucy, F.; Valois, S.; Wernic, D.; Yoakim, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3440.
- ²³ Vanderhaeghe, H.; Janssen, G.; Compennolle, F. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *28*, 2687.
- ²⁴ Xavier Ginesta, tesi Doctoral, 2004.
- ²⁵ Kowalczyk, J. J.; Kuznetsov, G.; Schiller, S.; Seletsky, B. M.; Spyvee, M.; Yang, H. *U.S. Pat. Appl. Publ.* 2004, US2004229819, CAN 141:395816.
- ²⁶ (a) Hilpert, K.; Ackermann, J.; Banner, D. W.; Gast, A.; Gubernator, K.; Hadvary, P.; Labler, L.; Müller, K.; Schmid, G.; Tschopp, T. B.; van de Waterbeemd, H. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3889. (b) Kikumoto, R.; Tamao, Y.; Tezuka, T.; Tonomura, S.; Hara, H.; Ninomiya, K.; Hijikata, A.; Okamoto, S. *Biochemistry* **1984**, *23*, 85. (c) Okamoto, S.; Hijikata, A.; Kikumoto, R.; Tonomura, S.; Hara, H.; Ninomiya, K.; Maruyama, A.; Sugano, M.; Tamao, Y. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1981**, *101*, 440.

- ²⁷ Hijikata-Okunomiya, A.; Tamao, Y.; Kikumoto, R.; Okamoto, S. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 18995.
- ²⁸ Danilewicz, J. C.; Abel, S. M.; Brown, A. D.; Fish, P. V.; Hawkeswood, E.; Holland, S. J.; James, K.; McElroy, A. B.; Overington, J.; Powling, M. J.; Rance, D. J. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2432.
- ²⁹ (a) Tamura, K.; Inoue, K.; Sato, H. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* 2003, JP2003160560, CAN 138:401611. (b) Cossy, J.; Bellotti, D.; Desmurs, J.-R. *PCT Int. Appl. Wo*, 2001, 27 pp. (c) Cossy, J.; Bellotti, D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2119. (d) Hu, L. Y.; Ryder, T. R.; Nikam, S. S.; Millerman, E.; Szoke, B. G.; Rafferty, M. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1121. (e) Nazih, A.; Schneider, M. R.; Mann, A. *Synlett* **1998**, 1337. (f) Caddy, D. E.; Utley, J. H. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1973**, 1258.
- ³⁰ (a) Agami, C.; Bisaro, F.; Comesse, S.; Guesne, S.; Kadouri-Puchot, C.; Morgentin, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2385. (b) Grell, W. *Ger. Offen.*; De, 1997, 30 pp. (c) Bailey, P. D.; Wilson, R. D.; Brown, G. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 1337.
- ³¹ Bailey, P. D.; Brown, G. R.; Korber, F.; Reed, A.; Wilson, R. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1263.
- ³² (a) Tsunoda, T.; Ozaki, F.; Shirakata, N.; Tamaoka, Y.; Yamamoto, H.; Itô, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2463. (b) Mitsunobu, O. *Synthesis*, **1981**, 1.
- ³³ Montse Alcón i Eva Medina, Tesi Doctoral, 1999.
- ³⁴ Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 512.
- ³⁵ URSA, resultats no publicats.
- ³⁶ Chini, M.; Crotti, P.; Filippin, L. A.; Gardelli, C.; Giovani, E.; Macchia, F.; Pineschi, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1221.
- ³⁷ (a) Dinh, T. Q.; Du, X.; Smith, C. D.; Armstrong, R. W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6773. (b) Bal, B. S.; Childers, W. E.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091.
- ³⁸ Un article de revisió sobre l'ús d'aquests catalitzadors: Brown, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 190.
- ³⁹ PC Spartan Pro 1.0.5, 2000, Wavefunction, Inc., 18401 Von Karman Av. Suite 370, Irvine, CA 92612 (USA).
- ⁴⁰ Ahn, Y. M.; Yang, K.; Georg, G. I. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1411.
- ⁴¹ (a) Tolman, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2994. (b) Cramer, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2272. (c) Rinehart, R. E.; Lasky, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2516. (d) Harrod, J. F.; Chalk, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1776. (e) Davies, N. R. *Nature*

1964, 201490. (f) Sternberg, H. W.; Markby, R.; Wender, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 5704.

⁴² Zhao, M.; Li, J.; Mano, E.; Song, Z.; Tschaen, D. M.; Grabowski, E. J. J.; Reidor, P. J. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2564.

⁴³ Alegret, C.; Santacana, F.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7688.

⁴⁴ Alegret, C.; Ginesta, X.; Riera, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, en premsa, disponible en la WEB.

Capítol 5

Síntesi Asimètrica de la Indolizidina *trans*-209D a través d'Alquilacions al *N*-Boc-4-Acetoxi-5,6-deshidropipecolat de Metil

5.1. Introducció i Objectius.....	133
5.2. Resultats i Discussió	137
5.3. Resum de la Seqüència Sintètica Utilitzada per a l'Obtenció de la Indolizidina <i>trans</i> -209D	148
5.4. Conclusions.....	149
5.5. Referències.....	150

CAPÍTOL 5. SÍNTESI ASIMÈTRICA DE LA INDOLIZIDINA *trans*-209D A TRAVÉS D'ALQUILACIONS AL *N*-Boc-4-ACETOXI-5,6-DESHIDROPIPECOLAT DE METIL.

5.1. Introducció i Objectius.

Ja hem vist en el capítol anterior la importància que presenten els àcids pipecòlics i els seus derivats. En aquest capítol farem una ampliació sobre la utilitat sintètica dels àcids pipecòlics, concretament dels pipecolats 6-alkil-substituïts. Tot i que algun d'aquests derivats ha mostrat activitat biològica (com la dicolina),¹ i de la importància del desenvolupament de nous aminoàcids no naturals per a la síntesi de pèptids modificats, els 6-alkilpipecolats són de gran valor sobretot com a intermedis sintètics per a l'obtenció de productes naturals. Concretament, han servit per a la síntesi d'alcaloides piperidínic biològicament actius, com és el cas de la *N*-metilconiina² o la pinidina,³ així com d'alcaloides indolizidínics.⁴

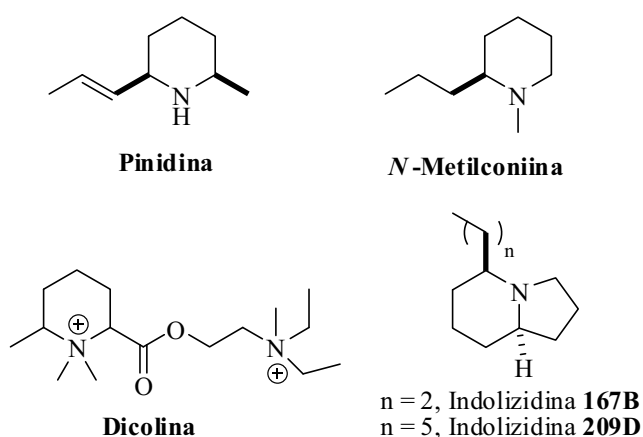
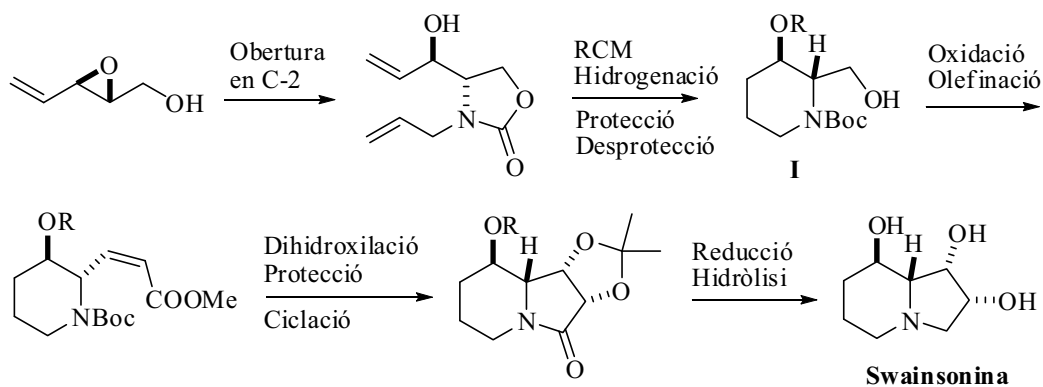


Figura 5.1. Productes amb activitat biològica preparats a partir de 6-alkilpipecolats.

Aquests darrers, els alcaloides tipus indolizidina, són una classe important de productes naturals amb un rang ampli de propietats farmacològiques.⁵ Particularment, els alcaloides tipus alquilindolizidina, trobats en la secreció de la pell d'algunes granotes neotropicals de la família de les *dendrobaidae*, han mostrat activitat en el bloqueig de la transmissió neuromuscular.^{5e,6} Encara que molts d'aquests alcaloides, com les

indolizidines 167B o la 209D, han estat sintetitzats de múltiples maneres,⁷ només algunes d'aquestes síntesis han donat lloc enantioselectivament als isòmers amb configuració *trans*.⁸

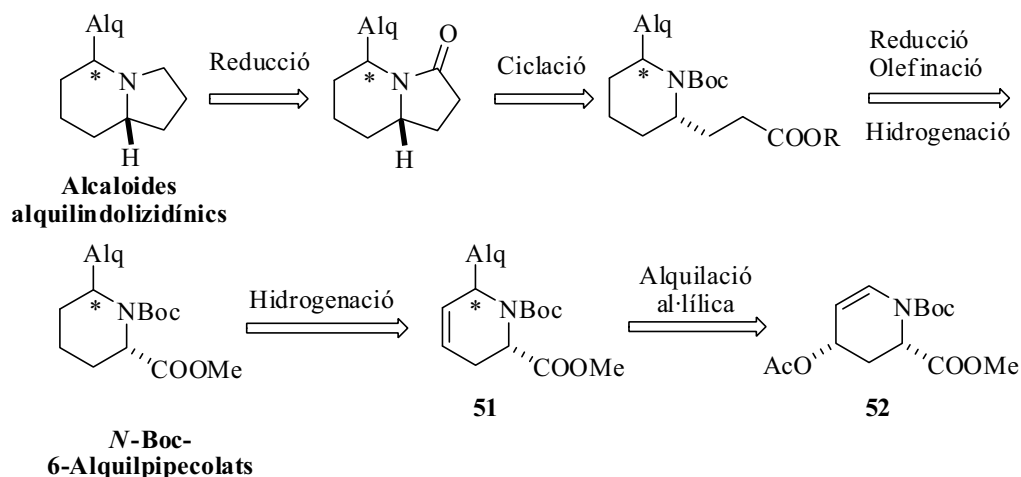
Recentment, en el nostre grup de recerca s'ha desenvolupat una síntesi asimètrica que ha donat lloc a alcaloides indolizidínics polihidroxilats, com és el cas de la swainsonina.⁹ Aquesta estratègia es basava en l'obertura regioselectiva en la posició C-2 d'un epoxialcohol insaturat, seguida d'una RCM i hidrogenació per donar l'intermedi **I**. A continuació es realitzava una oxidació de l'alcohol primari a aldehyd seguida d'una olefinació i dihidroxilació diastereoselectiva del doble enllaç resultant. Finalment, es produïa la formació de la lactama i es reduïa selectivament el grup carbonil, donant lloc així a l'estructura d'indolizidina polihidroxilada.



Esquema 5.1. Ruta desenvolupada per R. Martín i col. per a l'obtenció d'alcaloides indolizidínics polihidroxilats.

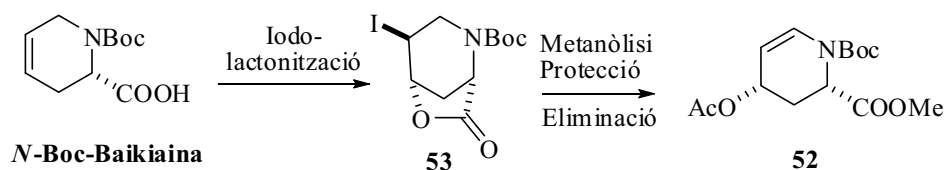
D'una forma paral·lela, i per tal d'ampliar aquesta línia de recerca, es va pensar que es podria accedir a alcaloides alquilindolizidínics tipus 167B i/o 209D a partir de 6-alquilpipecolats, tal com mostra l'esquema retrosintètic 5.2.

Per una altra banda, i com ja vàrem veure en el primer capítol, els 6-alquilpipecolats es podrien obtenir per acoblament catalitzat per metalls de l'acetat al·lílic **52**, seguit de la hidrogenació de l'olefina cíclica obtinguda **51**. A més, un control en les condicions de reacció podria donar l'obtenció dels productes d'isomerització 4-alquilpipecolics (veure capítol 2).



Esquema 5.2. Esquema retrosintètic per a l'obtenció d'alcaloides alquilindolizidínics.

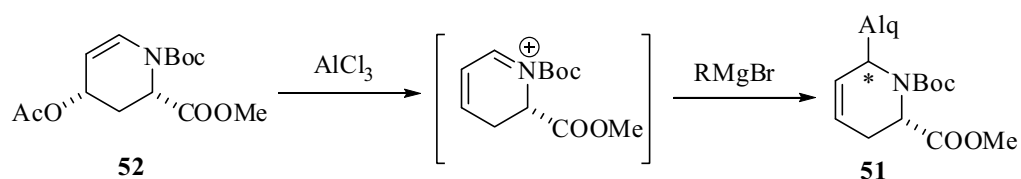
La síntesi de **52** ja ha estat descrita en una comunicació,¹⁰ en forma racèmica, a partir de la *N*-Boc-baikiaina, tal com es mostra a continuació. Aquesta es basa en una iodolactonització, seguida d'una metanòlisi de la lactona **53** per donar l'èster metílic corresponent; a continuació es protegeix l'alcohol en forma d'acetat i s'elimina el iode amb una base (DBU) per donar lloc a l'acetat al·lícic **52**.



Esquema 5.3. Síntesi racèmica de **52** desenvolupada per Hanson i col.

En aquesta comunicació, Hanson i col. descriuen addicions de reactius de Grignard (PhMgBr i MeMgBr) a l'ió acilimini¹¹ derivat del compost **52**, gràcies a l'acció del AlCl₃ com a àcid de Lewis.

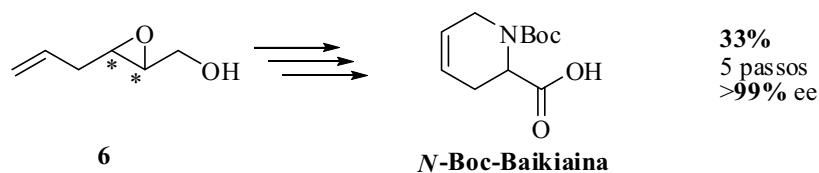
De fet, diversos autors han descrit alquilacions a la posició 6 de pipecolats mitjançant la formació de diversos tipus d'ions imini amb bons resultats.^{10,12}



Esquema 5.4. Alquilacions sobre el catió acilimini derivat de **52**.

La limitació d'aquesta estratègia recau, per una banda, en que la majoria de metodologies descrites requereixen l'ús de compostos organometàl·lics de silici o estany, addicionant bàsicament nucleòfils vinílics o al·lílics. La metodologia desenvolupada per Hanson i col.,¹⁰ tot i que permet usar organomagnesians, fàcilment assequibles, presenta la limitació de que la selectivitat obtinguda té una forta dependència de l'agent alquilant. L'ús de nucleòfils petits (metil) dona majoritàriament l'isòmer *cis*; l'ús de nucleòfils grans (fenil) dona bàsicament l'isòmer *trans*; mentre que en casos intermedis probablement s'obtidrien mescles diastereomèriques. Royer i col.^{12g} també descriuen l'ús d'organomagnesians, però amb la necessitat d'utilitzar auxiliars quirals per tal d'induir una selectivitat *trans*. Finalment, Wistrand i col.^{12f} descriuen l'ús d'organocuprats / $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ amb bones selectivitats *trans*, mentre que aquest sistema no donaria accés als isòmers *cis*. Per tal d'ampliar aquests resultats, es va pensar que la utilització d'acoblements catalitzats per coure (dels quals ja en vam parlar en el capítol 2) podria donar lloc a alquilacions de forma selectiva en la posició 6 (o 4) de l'anell pipecòlic. Aquesta metodologia no s'ha utilitzat mai per a aquest tipus de substrats, mentre que s'ha demostrat que funciona sobre l'anell de deshidropiperidina.¹³ A més, tindria els següents avantatges respecte a la utilització d'àcids de Lewis per crear ions imini: (i) es podrien utilitzar directament organomagnesians i quantitats catalítiques de coure (I), per tant permetria la utilització de nucleòfils durs; (ii) s'obtidria una olefina com a producte, és a dir permetria una posterior funcionalització de l'anell; i (iii) un control de les condicions de reacció també permetria l'obtenció d'alquilacions en la posició 4 de l'anell.

Finalment, i tenint en compte la síntesi de la *N*-Boc-baikiaina en forma enantiopura, desenvolupada per en Xavier Ginesta¹⁴ a partir de l'epoxialcohol clau **6**, pensem que la síntesi d'alquilindolizidines representa un repte adient dins del marc d'aquesta tesi doctoral.

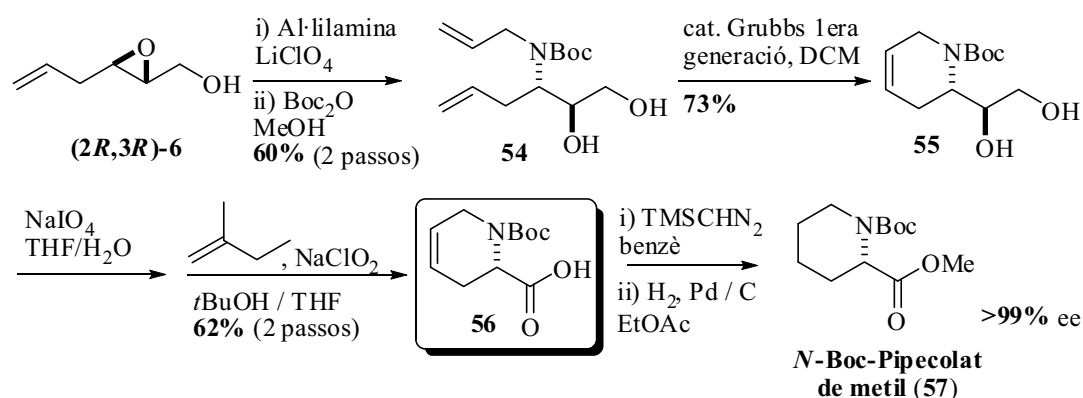


Esquema 5.5. Obtenció de la *N*-Boc-Baikiaina a partir de l'epoxialcohol **6**.

5.2. Resultats i Discussió.

5.2.1. Obtenció de la *N*-Boc-Baikiaina 56.

En primer lloc, es seguí la ruta prèviament desenvolupada per en Xavier Ginesta per a l'obtenció de la *N*-Boc-baikiaina (**56**) en forma enantiopura.¹⁴ Aquesta consistia en una obertura regioselectiva de l'epoxialcohol **6** amb al·lilamina, la qual, seguint les condicions de Crotti i a continuació protegint l'amina amb Boc₂O, va donar el producte d'obertura en C-3 amb un 60% de rendiment i una regioselectivitat de 10/1 respecte el producte d'obertura en C-2. A continuació, l'aplicació de la reacció de RCM amb el catalitzador de Grubbs de primera generació seguit del trencament oxidatiu del diol, va donar lloc a la *N*-Boc-baikiaina (**56**) amb un bon rendiment. A més, la cristal·lització d'aquest àcid en hexà va permetre enriquir el producte, obtenint-lo amb un excés enantiomèric del 99% (comprovat per HPLC del derivat èster metílic saturat, **57**).

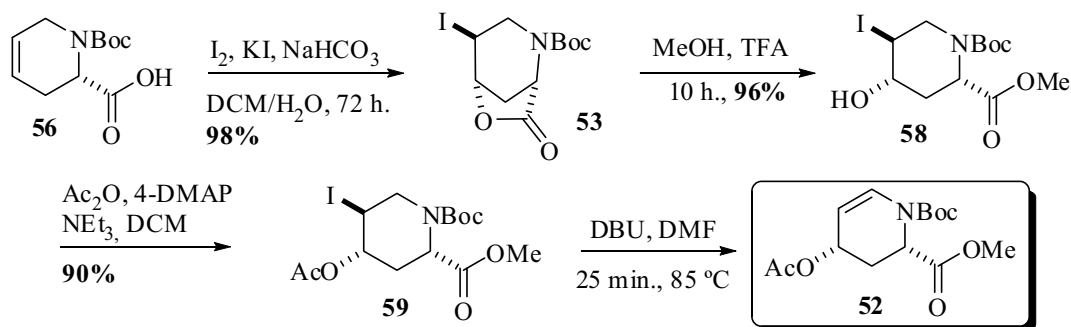


Esquema 5.6. Obtenció de la *N*-Boc-baikiaina (**56**).

5.2.2. Síntesi de l'Acetat Al·lilic 52.

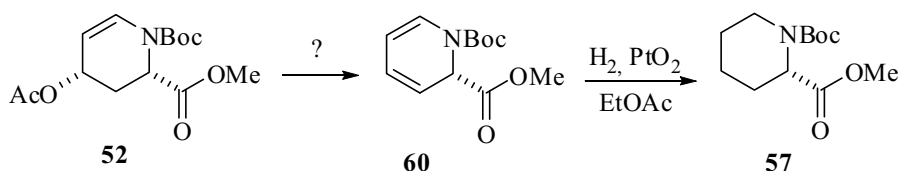
Amb aquest producte a les mans, es continuà amb la síntesi. Tot i que la ruta per a l'obtenció de **52** ja estava descrita en forma racèmica per Hanson i col.,¹⁰ aquesta estava en una comunicació sense descripció experimental. Primer de tot es tractà amb iode en medi bàsic per tal d'obtenir la lactona **53**. Encara que els temps de reacció per a la conversió completa eren elevats (fins a 3 dies), el rendiment obtingut era molt bo (98%).

A continuació, es tractà aquesta amb MeOH i TFA. Va ser necessària l'addició de fins a un 200% molar de l'àcid per tal de produir la metanòlisi, i no es va observar la desprotecció del grup Boc. L'alcohol obtingut es va protegir immediatament en forma d'acetat, donant lloc al compost **59** amb excel·lent rendiment.



Esquema 5.7. Obtenció de l'acetat al·lílic **52**.

L'eliminació en medi bàsic del iodo derivat **59** cap a l'acetat al·lílic **52** es realitzà amb DBU, durant 25 min. i a 85 °C. Malauradament, es va observar que aquest compost descomponia parcialment al estar durant temps llargs en dissolució. L'eliminació de la DMF, dissolvent poc volàtil i que requeria escalfar fins a temperatures de 40-50 °C, produïa parcialment aquesta descomposició. A més, calia arribar a un compromís entre conversió (la qual no era total a temps menors de 25 minuts o temperatures inferiors a 85 °C) i estabilitat. L'intent de purificar el producte per cromatografia usant gel de sílice (tan pretractada amb NEt₃ com la comercial) només va conduir a la descomposició del producte, a diferència dels resultats citats per Hanson i col. L'estudi espectroscòpic del producte obtingut per descomposició de **52** en solució, ens va fer veure que es tractava del diè format per eliminació de l'acetat al·lílic, **60**. De fet, la hidrogenació d'aquest amb PtO₂ va donar lloc al *N*-Boc-pipecolat de metil (**57**), producte que ja havia estat descrit en el grup.

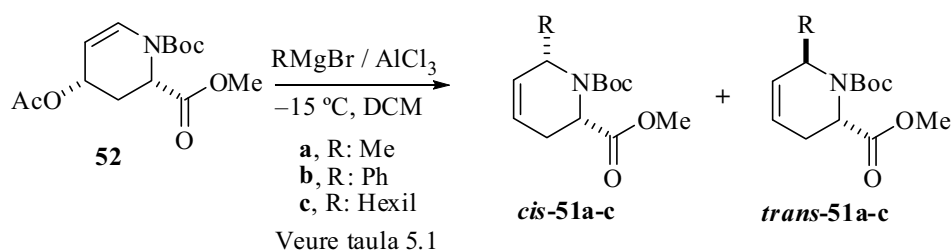


Esquema 5.8. Descomposició de l'acetat al·lílic **52**.

Aquests fets ens van fer pensar, ja d'entrada, que les alquilacions sobre el compost **52**, en les quals intervenen compostos bàsics i que, per tant, podrien afavorir aquesta eliminació, no serien fàcils. Tot i així, es va tirar endavant, realitzant l'eliminació amb DBU per formar **52** sempre immediatament abans de la reacció d'alquilació, i sense purificacions intermèdies.

5.2.3. Alquilacions amb Organoaluminats.

Segons descriuen Hanson i col.,¹⁰ l'addició de AlMe₃ al compost **52** en una mescla de DCM i THF, a -15 °C donà lloc, als pocs minuts, a una mescla diastereomèrica 9/1 dels compostos *cis*-**51a** / *trans*-**51a**, amb un rendiment del 87% (taula 5.1, entrada 1). Primer de tot, per tal de comprovar la química descrita, així com per estudiar una mica més profundament la selectivitat en aquestes reaccions, es va seguir el procediment experimental descrit. El rendiment que vam obtenir, però, va ser una mica inferior al descrit (62%, entrada 2), tot i que nosaltres hem inclòs la formació de **52** (2 passos).



ent.	organomagnesia	productes	rdnt.	<i>cis</i> / <i>trans</i>
1^{a,b}	MeMgBr	<i>cis</i> - 51a i <i>trans</i> - 51a	87%	9 / 1
2^b	MeMgBr	<i>cis</i> - 51a i <i>trans</i> - 51a	62% ^c	9 / 1 ^d
3^a	MeMgBr	<i>cis</i> - 51a i <i>trans</i> - 51a	86%	9 / 1
4^a	PhMgBr	<i>cis</i> - 51b i <i>trans</i> - 51b	92%	1 / 25
5	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ MgBr	<i>cis</i> - 51c i <i>trans</i> - 51c	72% ^c	1 / 4 ^d

^a Resultats descrits per Hanson i col.

^b S'ha utilitzat directament AlMe₃ comercial.

^c Aquests rendiments també inclouen la formació de **52** a partir de **59** (2 passos).

^d Calculat a partir dels derivats hidrogenats, per CG o RMN de ¹H. Assignació de l'estereoquímica realitzada per comparació amb derivats coneguts (veure més endavant).

Taula 5.1. Acoblaments sobre l'acetat al·lílic **52**.

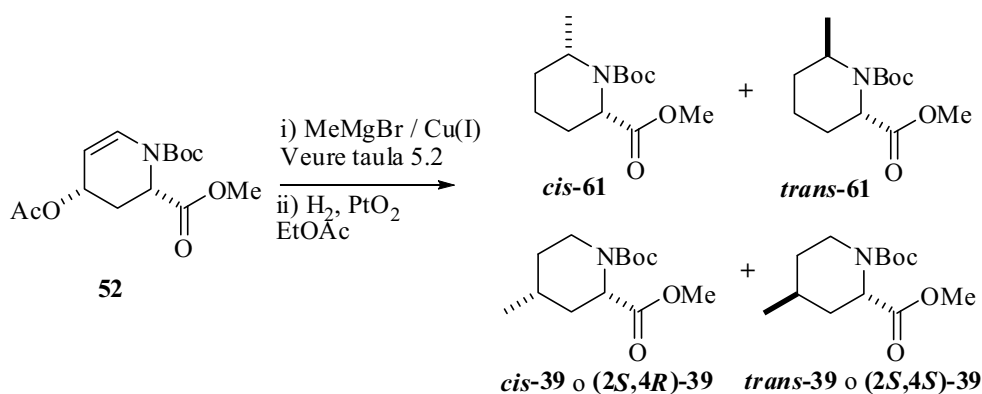
Segons Hanson, la generació de l'organoaluminat a partir de AlCl₃ i MeMgBr en DCM donava uns resultats molt similars (entrada 3). D'altra banda, l'addició de PhMgBr

/ AlCl₃ en aquestes condicions donava una mescla diastereomèrica 1/25 dels compostos *cis-51b* / *trans-51b* (entrada 4). Per tal d'assolir un accés a alquilindolizidines, l'objectiu d'aquest projecte, calia estudiar també l'addició d'una cadena més llarga. Per això es va provar l'addició de bromur d'hexilmagnesi / AlCl₃, obtenint, com era d'esperar, una selectivitat intermèdia dels diastereoisòmers *cis-51c* / *trans-51c* (1/4).

Tot i que el resultat mostrat a l'entrada 5 seria sintèticament útil per a l'obtenció de la indolizidina *trans-209D*, creiem necessari el desenvolupament d'una nova estratègia d'alquilacions de l'anell piperolat en la qual la selectivitat no sigui tan dependent del nucleòfil entrant.

5.2.4. Acoblaments Catalitzats per Coure.

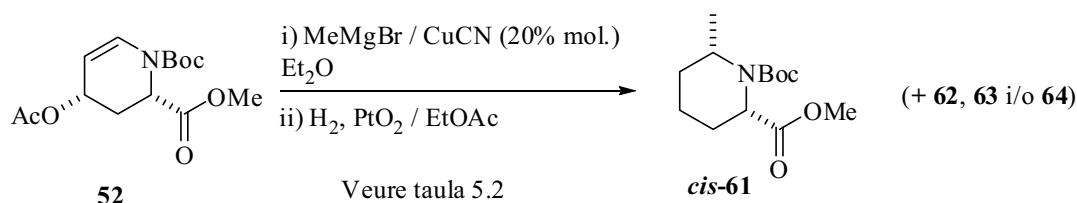
Per les anteriors raons, es començaren a provar diverses condicions d'acoblaments catalitzats per coure (I). Inicialment, s'utilitzaren les condicions que semblaven més adients, segons la literatura. Aquestes consistien en utilitzar quantitats catalítiques de CuCN.¹⁵ Ja havia estat àmpliament demostrat que la versió catalítica donava millors rendiments i selectivitats, a part de suposar un estalvi en l'espècie de coure utilitzada. D'altra banda, Goering i col. també havien trobat que la utilització de CuCN resultava en una selectivitat γ superior respecte les sals com el CuI o CuCl. Això es deu a la minimització d'isomeritzacions σ - π - σ en els complexos al·lil - coure (III) que intervenen en aquest tipus de reaccions (veure capítol 2). El dissolvent que es va triar va ser l'èter dietílic, ja que també s'havia observat que la utilització d'aquest afavoria l'alquilació en γ .¹⁶



Esquema 5.9. Acoblaments catalitzats per coure (I) sobre l'acetat al·lilic **52**.

Cal afegir que per facilitar les anàlisis dels productes obtinguts així com la seva purificació, es van hidrogenar els crus obtinguts amb $\text{PtO}_2 / \text{EtOAc}$. A continuació, s'analitzaren els resultats per cromatografia de gasos. Com a patrons de l'anàlisi, es va preparar una mescla dels productes resultants d'hidrogenar *cis*-**51a** i *trans*-**51a** (entrada 2, taula 5.1), és a dir *cis*-**61** i *trans*-**61**, juntament amb els productes (2*S*,4*R*)-**39** i (2*S*,4*S*)-**39** (veure capítol 4; a partir d'aquest moment els anomenarem *cis*-**39** i *trans*-**39**, respectivament, per tal de facilitar la lectura).

Inicialment s'addicionà lentament el producte **52** sobre una mescla de MeMgBr i CuCN (20% mol.), a t.a. Encara que el rendiment obtingut no va ser gaire bo (36%, 3 passos), la selectivitat va ser molt elevada tant cap als productes d'addició γ (**61**) com per, sorprenentment, al producte sense inversió de configuració (*cis*-**61**) (taula 5.2, entrada 1). L'estudi del cru de reacció ens va permetre comprovar que els productes majoritaris de la reacció eren els corresponents a l'atac sobre el grup acetat (**62**) i el seu derivat hidrogenat **63** (figura 5.2). Sota aquestes condicions d'hidrogenació, doncs, l'olefina de **62** només havia reaccionat parcialment.



ent.	condicions adició	rdnt. ^a	subprod. ^b	selec. ^c
1	52 sobre $\text{MeMgBr}/\text{CuCN}$, 30 min., t.a.	36%	62/63	96/1.5/2/1
2	52 sobre $\text{MeMgBr}/\text{CuCN}$, 30 min., $-25\text{ }^\circ\text{C}$	14%	62/63 (20%)	<i>cis</i> - 61
3	MeMgBr sobre 52 / CuCN , 35 min., t.a.	24%	64 (46%)	93/4/2/<1

^a El rendiment inclou la formació de **52** a partir de **59** i la hidrogenació (3 passos).

^b Veure figura 5.2.

^c Entre els compostos *cis*-**61** / *trans*-**61** / *cis*-**39** / *trans*-**39**. Mesurat per CG.

Taula 5.2. Acoblaments sobre l'acetat al·lílic **52**. Ús de CuCN (cat.).

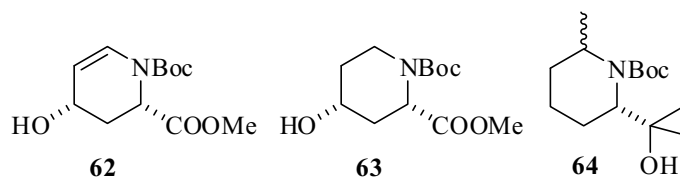
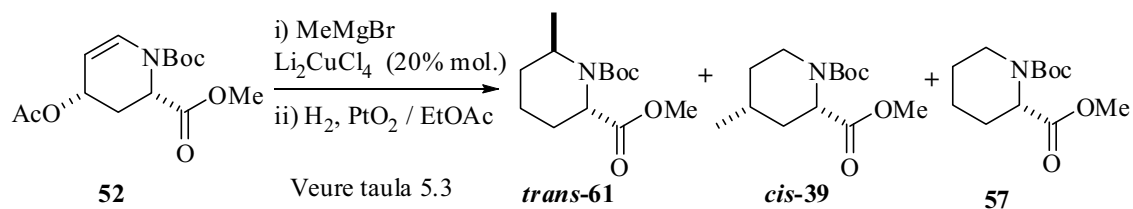


Figura 5.2. Subproductes obtinguts en els acoblaments de metil amb **52**.

Aquest problema (la hidròlisi de l'acetat) ja havia estat observat en substrats amb poca reactivitat, i es podria solucionar amb l'ús de carboxilats menys reactius com pivalats o èters.¹⁷ La repetició de la reacció a una temperatura inferior (-25 °C) no va millorar els resultats, donant lloc a un 14% del producte esperat, i un 20% dels alcohols **62** i **63**, juntament amb impureses de composició desconeguda (entrada 2). Per tal d'intentar minimitzar aquest atac, es canvià d'estratègia: s'addicionà el magnesià, molt lentament, sobre una mescla del producte de partida **52** i CuCN (cat.), en èter i a t.a. (entrada 3). Malauradament, sota aquestes condicions no es va obtenir més que un 24% dels productes esperats, tot i que amb bona selectivitat, de nou, cap al compost *cis*-**61**. En aquest cas, també es detectà el subproducte majoritari **64** (46%). Aquest provindria de l'atac del magnesià sobre l'èster metílic, seguit de la hidrogenació de l'olefina resultant. Semblava, doncs, que aquestes condicions eren incompatibles amb el producte **52**.

A continuació es provà el compost Li₂CuCl₄ com a catalitzador, el qual havia donat bons resultats a Bäckvall i col. en aquest tipus d'acoblements.¹⁷ Aquest compost, a part de presentar l'avantatge de ser soluble en la majoria de dissolvents orgànics, es redueix ràpidament a Cu(I) amb els reactius de Grignard, formant a continuació cuprats mono- o dialquil substituïts; controlant les condicions de reacció s'afavoriria la creació d'un o altre, els quals, en la reacció d'acoblament, donarien selectivitats diferents. Primer de tot, es realitzà una addició lenta de MeMgBr sobre una mescla del producte **52** amb el catalitzador en èter i a t.a., durant 35 min. (taula 5.3, entrada 1). Malauradament, en aquest cas el rendiment obtingut va ser només del 15%, amb una selectivitat sorprenentment de 1/1 dels compostos *trans*-**61** / *cis*-**39**. Un estudi del cru de la reacció ens va permetre veure que el producte majoritari (50%) era el *N*-Boc-pipecolat de metil **57**, el qual segurament provindria de l'eliminació de l'acetat sota les condicions de reacció seguida de la hidrogenació del doble enllaç. Probablement l'eliminació es produïa degut a la inferior reactivitat d'aquest tipus d'organometàlic. A continuació es provà d'utilitzar el mateix catalitzador però a 0 °C i usant THF com a dissolvent (entrada 2). El rendiment obtingut va ser encara més baix (9%) però el regioisòmer majoritari, en aquest cas, va ser el compost *cis*-**39**. Un altre cop, es va observar com a producte majoritari el pipecolat **57** (50%).



ent.	dissolvent i temp.	rdnt. ^a	subprod.	selec. ^b
1	Et ₂ O, t.a.	15%	57 (53%)	50/50
2	THF, 0 °C.	9%	57 (50%)	cis-39

^a El rendiment inclou la formació de **52** a partir de **59** i la hidrogenació (3 passos).

^b Entre els compostos *trans*-**61** / *cis*-**39**. Mesurat per CG.

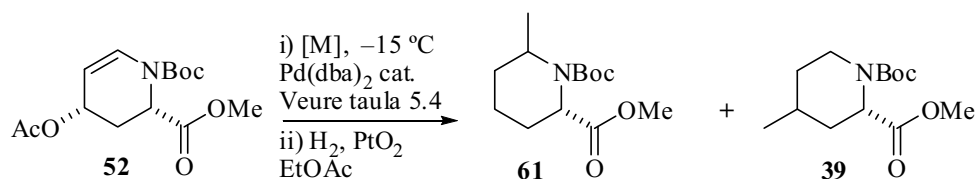
Taula 5.3. Acoblaments sobre l'acetat al·lílic **52**. Ús de Li₂CuCl₄ (cat.).

Semblava, doncs, que en aquest cas les reaccions d'acoblament no eren prou ràpides i la presència de reactius de Grignard (encara que s'addicionaven molt lentament, durant uns 35 min.), acabaven per atacar altres parts de la molècula. Finalment, és decidí provar la versió estequiomètrica, degut a que els organocuprats pre-generats són menys reactius en front als grups carbonil. En una primera prova, s'addicionà lentament, sobre el producte **52**, MeCuCNMgBr (prèviament generat a partir de CuCN i MeMgBr en proporcions equimolars), en èter i a t.a. En l'anàlisi del cru de la reacció, però, no es va detectar cap dels productes anteriors, ni el producte de partida. La utilització de Me₂CuMgBr (generat prèviament a partir de CuI i MeMgBr en una proporció 1/2 i en Et₂O i a -20 °C) així com de Me₂CuLi (generat prèviament a partir de CuI i MeLi en una proporció 1/2 i en Et₂O) van donar els mateixos resultats. Amb aquests resultats es va veure que, de nou, totes aquestes condicions no eren adequades per a aquest tipus de substrat. És per això que es va decidir canviar d'estratègia.

5.2.5. Alquilacions Catalitzades per Pal·ladi.

Veient els resultats obtinguts anteriorment, ens vam plantejar l'ús de compostos de pal·ladi (0) en quantitats catalítiques per a l'alquilació de l'acetat al·lílic **52**. Es va triar aquest metall ja que havia demostrat ser eficient en reaccions d'alquilació sobre sistemes al·lílics.¹⁸ Encara que el pal·ladi ha estat emprat molt extensament amb nucleòfils tous (o estabilitzats), també s'ha utilitzat amb els anomenats nucleòfils durs (o no estabilitzats), en forma d'organometàl·lics de magnesi, alumini, zinc, cadmi, estany, bor, silici, zirconi

o iridi, entre d'altres, però de forma molt més limitada. Això s'atribueix al fet que l'eliminació reductora final que intervé en el mecanisme d'aquest tipus de reaccions (amb nucleòfils durs) és una etapa lenta que en molts casos limita la seva utilitat sintètica.¹⁹ En la gran majoria dels casos, però, s'han utilitzat nucleòfils al·lílics, vinílics, o arílics (π -nucleòfils).²⁰ De fet, en poques ocasions s'ha descrit la utilització de nucleòfils alquílics.²¹ No ens va sorprendre quan, en el primer experiment que realitzàrem, en què s'addicionà MeMgBr sobre una mescla del compost **52** i Pd(dba)₂ (8-10% molar) en THF i -15 °C només es recuperà el producte de partida (taula 5.4, entrada 1). Sorprenentment, sota aquestes condicions, sense la presència de Cu(I) i a -15 °C, no s'observà atac nucleòfil ni a l'acetat ni a l'èster metílic. Les condicions, però, tampoc eren favorables per l'acoblament al·lílic. En aquest punt, es decidí utilitzar organoaluminats com a nucleòfils, ja que s'ha demostrat que aquests es poden generar fàcilment a partir d'organomagnesians i AlCl₃. Es va provar l'addició de AlMe₃ sobre una mescla del compost **52** / Pd(dba)₂ (8-10% molar), afegint lentament (50 minuts) el primer sobre el segon a -15 °C i utilitzant diversos dissolvents.



ent.	nucleòfil	dissolvent	rdnt. ^a	selectivitat ^b
1	MeMgBr	THF	-	-
2	AlMe ₃	THF	47%	43/57/<1/<1
3	AlMe ₃	Et ₂ O	43%	46/46/4/4
4	AlMe ₃	THF/DCM	17%	12/88/<1/<1
5	AlMe ₃	DCM	26%	4/93/<1/2
6	AlMe ₃	ACN	54%	67/7/12/12

^a El rendiment inclou la formació de **52** a partir de **59** i la hidrogenació (3 passos).

^b Entre els compostos *cis*-**61** / *trans*-**61** / *cis*-**39** / *trans*-**39**. Mesurat per CG.

Taula 5.4. Acoblaments sobre l'acetat al·lílic **52**. Ús de Pd(0).

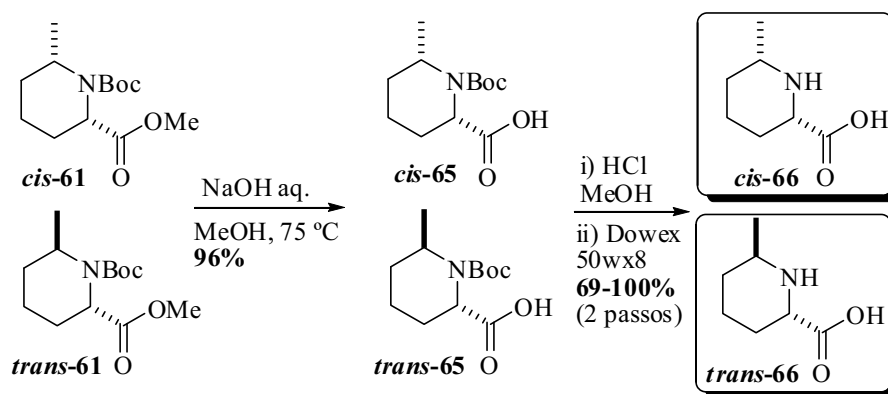
La reacció en THF va donar un bon rendiment, en comparació amb aquells obtinguts prèviament, i una elevada selectivitat γ ; la relació diastereomèrica, però, va ser pràcticament 1/1 (entrada 2). La reacció en Et₂O va donar resultats molt similars (entrada 3). L'addició de DCM, en canvi, va produir un augment de la selectivitat, en detriment del rendiment global obtingut (entrades 4, 5). Finalment, la utilització de ACN

va donar el millor rendiment però pitjor selectivitat γ , mentre que, en relació a aquesta, representava una inversió de la selectivitat obtinguda amb el DCM.

Amb aquests resultats, tan diversos, és difícil donar una explicació clara i satisfactòria de la selectivitat obtinguda en cada cas. D'altra banda, tot i que els resultats obtinguts no van ser gaire positius, creiem que es podrien millorar provant altres condicions. Per exemple, es podria canviar el grup acetat per un altre menys susceptible a l'atac nucleòfil (pivolat o èter metílic); o bé l'èster metílic per un de menys reactiu (per ex. si fos més voluminós el seu atac estaria menys afavorit); caldria provar també els experiments amb cuprats a temperatures més baixes; o bé, en els experiments amb Pd(0), es podrien utilitzar additius com LiCl o CsF, els quals afavoreixen l'etapa de transmetal·lació;^{20f} finalment es podria provar un canvi en l'estratègia per a la formació de **52**, per exemple produint primer l'eliminació prèvia a la metanòlisi i finalment la protecció d'aquest, ja que aquesta última reacció és més suau i possiblement impediria la formació dels productes de descomposició observats previs a les addicions.

5.2.6. Obtenció dels Àcids 6-Metilpipecòlics Lliures.

A continuació, es van hidrolitzar els aminoàcids protegits **61** anteriorment obtinguts. Tot i que aquests ja els havia obtingut en Hanson i col., en la comunicació no sortia la seva descripció o caracterització, de manera que ens calia arribar a productes coneguts i descrits per tal d'afirmar tant l'assignació de l'estereoquímica com la seva estructura.



Esquema 5.10. Obtenció dels aminoàcids lliures **66**.

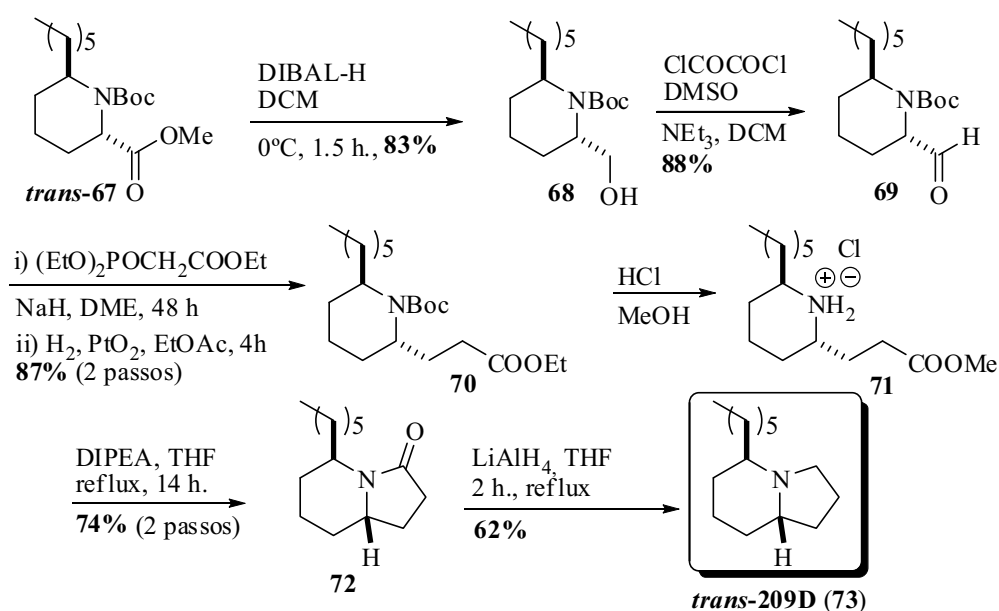
Es van obtenir els àcids **65** per saponificació amb NaOH amb rendiments pràcticament quantitius; a continuació, la hidròlisi àcida va donar lloc als corresponents hidroclorets, els quals en ser eluïts a través d'una columna d'intercanvi iònic àcida, donaren els aminoàcids lliures finals **66**. Com era d'esperar, l'anàlisi espectroscòpica d'aquests productes coincidia amb les dades descrites en la literatura.^{12g,22}

5.2.7. Obtenció de la Indolizidina *trans*-209D.

Per tal de demostrar la possibilitat d'obtenir alcaloides 6-alkilindolizidínics a partir dels 6-alkilpipercolats obtinguts anteriorment, es va realitzar una síntesi de la indolizidina *trans*-209D. Es va escollir aquesta ja que, com hem comentat a la introducció d'aquest capítol, es tracta d'un compost amb propietats biològiques conegudes, però que, de fet, ha estat obtingut enantioselectivament en molt poques ocasions.⁸ A més, havíem obtingut una mescla dels productes *trans*-**51c** / *cis*-**51c** en una proporció 4/1, la qual ens era sintèticament útil per a l'obtenció del compost desitjat.

La mescla de compostos anterior (**51c**), que no havíem pogut separar, es va hidrogenar usant una atmosfera de H₂ i PtO₂ com a catalitzador, en EtOAc, i amb un excel·lent rendiment global (98%). Aquesta reacció va donar lloc a una mescla de diastereòmers que afortunadament vàrem poder separar per cromatografia en columna, aïllant així el producte desitjat *trans*-**67**. A continuació es va reduir el grup èster amb Dibal-H obtenint l'alcohol **68** amb bon rendiment. Aquest es va oxidar mitjançant l'oxidació de Dess-Martin, donant lloc a l'aldehid **69** amb un 74% de rendiment. Aquest, però, va poder ser millorat mitjançant l'oxidació de Swern, la qual va conduir a un rendiment del 88%. L'aldehid es va sotmetre a una olefinació de Horner-Wadsworth-Emmons²³ usant trietilfosfonoacetat d'etil. Inicialment el resultat no va ser gaire positiu. Això va es devia a que després de la purificació del cru obtingut per cromatografia en columna mostrava subproductes de descomposició. Una segona repetició en la qual el cru s'hidrogenava directament, va donar lloc al compost **70** pur amb un bon rendiment per als dos passos (87%). Cal dir, però, que l'anàlisi espectroscòpica per RMN de ¹H del cru del producte d'olefinació mostrava una selectivitat de 96/4 (suposem que *trans/cis*); tot i que en aquest cas no ens importa aquesta selectivitat, s'hauria de tenir en compte

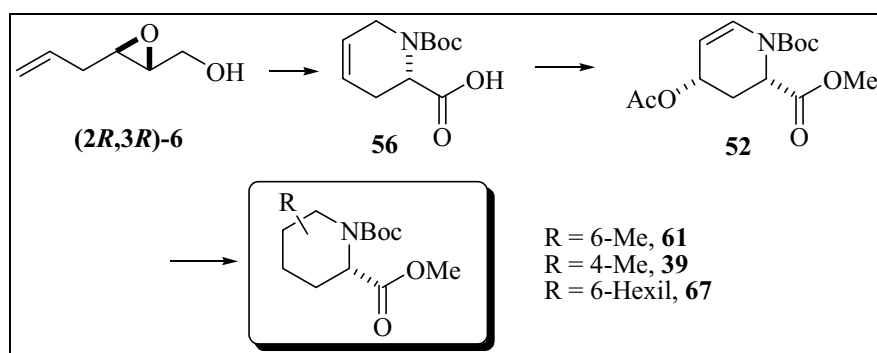
per si es volgués usar aquesta metodologia per desenvolupar un nou accés a alcaloides alquilindolizidínics polihidroxilats. A continuació, ja només quedava realitzar la ciclació i reducció. La primera es va dur a terme mitjançant una acidòlisi per tal de desprotegir el grup Boc, seguit d'un tractament bàsic amb DIPEA, el qual va desprotegir l'èster i catalitzà la formació de la lactama **72**. Cal afegir que l'acidòlisi, realitzada amb HCl en MeOH, va produir la substitució de l'èster etílic pel metílic (**71**). La reducció usant $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ seguit del tractament amb EtOH en calent no va donar lloc al producte desitjat, recuperant únicament producte de partida. Afortunadament, la reducció amb hidrur de liti i alumini sí que donà lloc a la indolizidina *trans*-209D (**73**) amb un rendiment acceptable. La comparació de les dades espectroscòpiques amb les descrites amb la literatura ens van permetre confirmar l'estereoquímica dels productes obtinguts.⁹



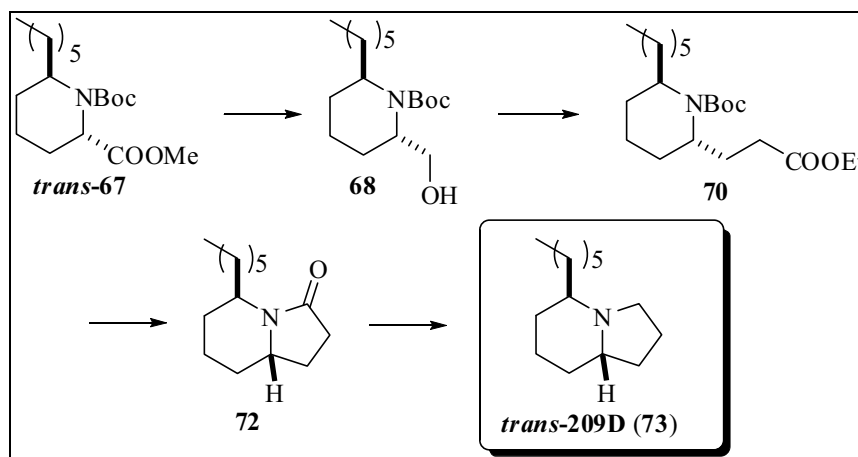
Esquema 5.11. Síntesi de la indolizidina *trans*-209D.

5.3. Resum de la Seqüència Sintètica Utilitzada per a l'Obtenció de la Indolizidina *trans*-209D.

Per una banda, en el següent esquema es mostra la síntesi desenvolupada per a l'obtenció de la *N*-Boc-baikiaina en forma enantiopura, a partir de l'epoxialcohol insaturat **6**, i a continuació la seva derivatització per a l'obtenció de l'acetat al·lílic **52**, sobre el qual s'han assajat nombrosos experiments d'addicions al·líliques de reactius organometàl·lics.



A continuació, mostrem l'estratègia que hem dut a terme per a l'obtenció d'alcaloides 6-alkilindolizidínics (concretament per a la indolizidina *trans*-209D) a partir de 6-alkilpipercolats, concretament del compost *trans*-**67**.



5.4. Conclusions.

1. S'han estudiat reaccions d'acoblament de nucleòfils durs sobre l'acetat al·lílic **52** catalitzats per coure (I) i pal·ladi (0), com a entrada als alquilpipecolats. Encara que els resultats no han estat gaire bons, representa aquest un inici per desenvolupar una nova metodologia en la qual es podrien obtenir selectivament alquilpipecolats, mitjançant el control de les condicions de reacció.

2. S'ha provat la utilitat dels 6-alquilpipecolats per a l'obtenció d'alcaloides 5-alquilindolizidínics, concretament per a l'obtenció de la indolizidina *trans*-209D.

5.5. Referències.

- ¹ (a) Khomullo, G. V.; Titov, V. N. *Probl. Endokrinol. I Gormonoterap* **1965**, *11*, 89. (b) Rubtsov, M. V.; Nikitskaya, E. S. Yanina, A. D.; Usovskaya, V. S. *Khim. i Med.* **1963**, *15*, 16. (c) Sharapov, I. M. *Khim i Med.* **1960**, *15*, 52. (d) Sharapov, I. M. *Meditsinskaya Promyshlennost* **1960**, *14*, 55.
- ² Ohtani, B.; Tsuru, S.; Nishimoto, S.-I.; Kagiya, T.; Izawa, K. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5551.
- ³ Dondoni, A.; Perrone, D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4749.
- ⁴ (a) Åhman, J.; Somfai, P. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9747; (b) Åhman, J.; Somfai, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 303.
- ⁵ (a) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 458. (b) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 719. (c) Lourenco, A. M.; Maximo, P.; Ferreira, L. M.; Pereira, M. M. A. *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2002**, *27*, 233. (d) Michael, J. P. A *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*; Cordell, G., Ed.; Academic Press: New York, 2001, Vol. 55, p 91. (e) Daly, J. W.; Myers, C. W. Whittaker, N. *Toxicon* **1987**, *25*, 1023. (f) Daly, J. W.; Spande, T. F. A *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; Pelletier, S. W., Ed.; Wiley: New York, 1986, Vol. 4, Cap. 1. (g) Aronstam, R. S.; Daly, J. W.; Spande, T. F.; Narayanan, T. K.; Albuquerque, E. X. *Neurochem. Res.* **1986**, *11*, 1227. (h) Mensah-Dwumah, M.; Daly, J. W. *Toxicon* **1978**, *16*, 189. (i) Daly, J. W.; Brown, G. B.; Mensah-Dwumah, M.; Myers, C. W. *Toxicon* **1978**, *16*, 163.
- ⁶ (a) Daly, J. W. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1982**, *41*, 205. (b) Erspamer, V.; Melchiorri, P. *Trends Pharmacol. Sci.* **1980**, *1*, 391.
- ⁷ Per a síntesis enantioselectives d'aquests compostos, veure: (a) Pohmaktr, M.; Prateptongkum, S.; Chooprayoon, S.; Tuchinda, P, Reutrakul, V. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2339. (b) Reddy, P. G.; Sankar, M. G.; Baskaran, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4559. (c) Reddy, P. G.; Baskaran, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3093 i referències 9 i 10 citades en aquest article.
- ⁸ (a) Takahata, H.; Ichinose, M. *Heterocycles* **2006**, *67*, 407. (b) Takahata, H.; Kubota, M.; Ihara, K.; Okamoto, N.; Momose, T.; Azer, N.; Eldefrawi, A. T.; Eldefrawi, M. E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3289. (c) Polniaszek, R. P.; Belmont, S. E. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4688.

- ⁹ Martín, R.; Murruzzu, C.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2325.
- ¹⁰ Hanson, G. J.; Russell, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5751.
- ¹¹ Un article de revisió sobre l'ús dels ions *N*-acilimini: Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. A *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost B. M.; Fleming, I., Eds.M; Pergamon: Oxford, 1991, vol. 2, p. 1047.
- ¹² (a) Kinderman, S. S.; Maarseveen, J. H.; Schoemaker, H. E.; Hiemstra, H.; Rutjes, F. P. J. T. *Synthesis* **2004**, *9*, 1413. (b) Kinderman, S. S.; Doodeman, R.; van Beijma, J. W.; Russcher, J. C.; Tjen, K. C. M. F.; Kooistra, T. M.; Mohaselzadeh, H.; Van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H.; Schoemaker, H. E.; Rutjes, F. P. J. T. *Adv. Synth. Cat.* **2002**, *344*, 736. (c) Tjen, K. C. M. F.; Kinderman, S. S.; Hiemstra, H.; Rutjes, F. P. J. T.; Schoemaker, H. E. *Chem. Comm* **2000**, 699. (d) David, M.; Dhimane, H.; Vanucci-Bacqué, C.; Lhommet, G. *Synlett* **1998**, *2*, 206. (e) Ojima, I.; Tzamarioudaki, M.; Eguchi, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7078. (f) Ludwig, C.; Wistrand, L. G. *Acta Chem. Scand.* **1994**, *48*, 367. (g) Berrien, J. F.; Royer, J.; Husson, H. P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3769. (h) Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K.; Uchida, K. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2590. (i) Irie, K.; Aoe, K.; Tanaka, T.; Saito, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 633.
- ¹³ Shono, T.; Terauchi, J.; Ohki, Y.; Matsumura, Y. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6385.
- ¹⁴ Ginesta, X.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 779.
- ¹⁵ Tseng, C. C.; Paisley, S. D.; Goering, H. L. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2884 i articles previs en aquesta sèrie.
- ¹⁶ Barsantai, P.; Calo, V.; López, L.; Marchese, G.; Naso, F.; Pesce, G. *J. Am. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1978**, 1085.
- ¹⁷ Bäckvall, J.-E.; Sellen, M.; Grant, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6615.
- ¹⁸ Veure per ex.: (a) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921. (b) Trost, B. M. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395 i referències citades en aquests articles.
- ¹⁹ (a) Albéniz, A. C.; Espinet, P.; Martín-Ruiz, B. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2481. (b) Brown, J. M.; Cooley, A. M. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1031.
- ²⁰ Veure per exemple: (a) Baker, L.; Minehan, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3957. (b) Hoke, M. E.; Brescia, M.-R.; Bogaczyk, S.; DeShong, P.; King, B. W.; Crimmins, M. T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 327. (c) Correia, R.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7159. (d) Fiaud, J.; Legros, J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5089. (e) Fotiadu, F.; Cros, P.; Fuare, B.; Buono, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 77. (f) Valle, L. D.; Stille, J. K.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3019. (g) Chatterjee, S.; Negishi, E. *J. Org.*

Chem. **1985**, *50*, 3406. (h) Fiaud, J. C.; Aribi-Zouiouche, L. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *295*, 383. (i) Hayashi, T.; Konishi, M.; Yokota, K., Kumada, M. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *285*, 359. (j) Sheffy, F. K.; Godschalx, J.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4833. (k) Sheffy, F. K.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7173. (l) Matsushita, H.; Negishi, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 160. (m) Negishi, E.; Chatterjee, S.; Matsushita, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3737. (n) Matsushita, H.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2882.

²¹ Rodríguez, D.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8136.

²² Shuman, R. T.; Ornstein, P. L.; Paschal, J. W.; Gesellchen, P. D. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 738.

²³ Wadsworth, W. S., Jr.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733.

Capítol 6

Síntesi Asimètrica d'Aminoàcids Insaturats

6.1. Introducció i Objectius.....	155
6.2. Resultats i Discussió	160
6.3. Conclusions.....	167
6.4. Referències.....	168

CAPÍTOL 6. SÍNTESI ASIMÈTRICA D'AMINOÀCIDS INSATURATS.

6.1. Introducció i Objectius.

Tal com es va comentar més extensament en la introducció del capítol anterior, la síntesi d'aminoàcids no proteïnogènics és un dels temes que major interès ha despertat en el món de la química orgànica; aquests, a part de permetre l'obtenció de productes amb interès biològic, també esdevenen elements clau per a l'elaboració de pèptids modificats que poden servir tant per millorar, modificar o modular les seves propietats farmacològiques com per permetre estudis estructurals d'aquests. Tot i que sovint aquests aminoàcids es troben en fonts naturals, en molts casos la seva abundància no és suficient per tal de satisfer la demanda, o bé l'obtenció d'aquesta font natural no és viable. A més, s'ha de sumar el fet que la natura només dóna accés als productes de la sèrie L. Així doncs, sorgeix la necessitat de trobar vies alternatives per tal d'obtenir aminoàcids no proteïnogènics de forma fàcil i eficaç. Tenint en compte, a més, l'interès per tal d'obtenir-los de forma enantiopura, sobretot considerant la seva utilització en la síntesi de fàrmacs, ens trobem en la necessitat de dissenyar noves rutes mitjançant la síntesi asimètrica. En el capítol anterior, vam veure la importància, en aquests termes, dels àcids pipecòlics; ara, però, en centrarem en aminoàcids lineals amb una insaturació terminal, com ho són les α -lilglicines.¹ Aquests, apart del seu interès en la síntesi de pèptids, també serien importants com a intermedis sintètics, ja que el seu doble enllaç pot ser transformat en una gran diversitat de grups funcionals.² La seva importància, a més, s'ha vist incrementada en els darrers anys gràcies a la RCM, la qual permetria, en combinació amb les dos aplicacions que acabem de comentar, ciclacions en pèptids que continguin insaturacions; aquesta metodologia ha permès, per ex., l'obtenció de pèptids macrocíclics o anàlegs de pèptids on s'han intercanviat enllaços de sofre entre dues cisteïnes, o d'hidrogen, per enllaços carboni-carboni.³

D'aquest tipus d' α -aminoàcids lineals insaturats, el més utilitzat ha estat l' α -lilglicina; de fet, en la major part de les publicacions abans citades fan referència a

aquesta. A títol d'exemple, direm que l'al·lilglicina ha donat lloc a l'obtenció d'altres aminoàcids no naturals que s'han utilitzat com a precursors per a la síntesi de les ustiloxines A i B (**74**), les quals han mostrat activitat inhibidora en front al creixement de cèl·lules cancerígenes humanes.²ⁱ Un altre exemple és la síntesi del pèptid **75**, un anàleg d'un potent δ/μ opioïd en el que s'ha substituït un pont de disulfur entre dues cisteïnes per un enllaç C-C. La ciclació s'ha realitzat per RCM de dues al·lilglicines, i el nou compost manté la seva activitat en front els receptors opioïdes i millora la seva estabilitat metabòlica.^{3b}

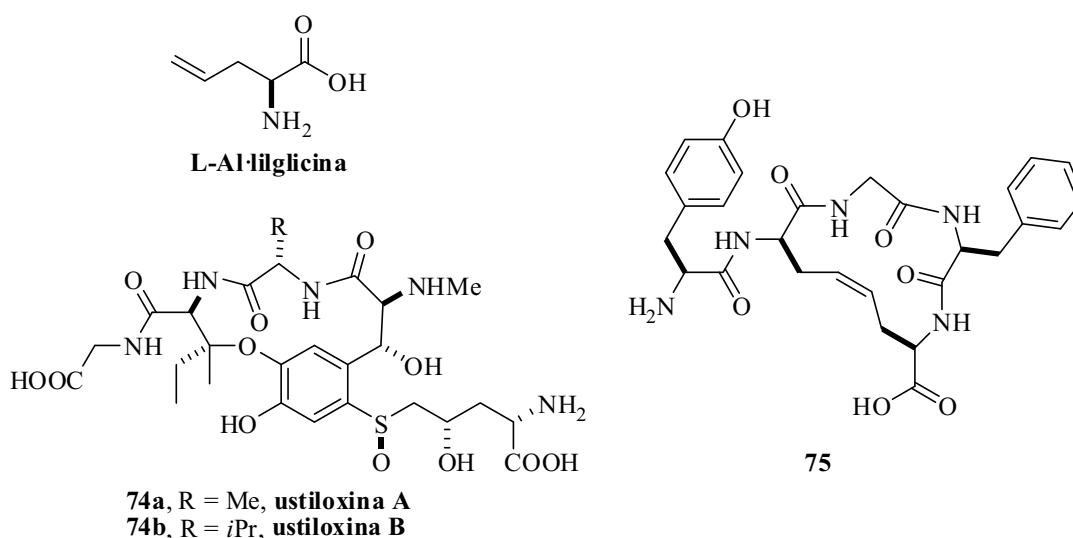


Figura 6.1. L'al·lilglicina i compostos amb interès farmacològics.

Un altre aminoàcid d'aquesta família és la 3-metal·lilglicina, també anomenada 4,5-deshidroleucina, la qual es pot considerar com a un anàleg de la leucina. Aquesta posseeix certa activitat biològica com a inhibidor del creixement de la *E. Coli*,⁴ i es troba en l'estructura de l'eponemicina, un pèptid d'origen natural (aïllat de la *streptomyces hygrosopicus*) que és a més un potent agent citotòxic, amb propietats antitumorals i antiangiogèniques.⁵

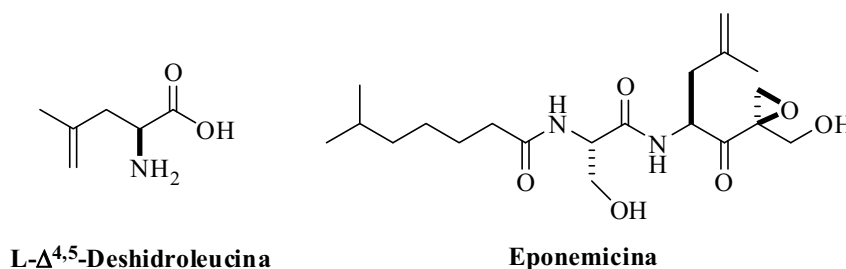
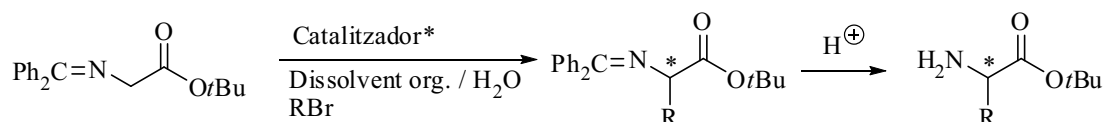


Figura 6.2. Estructures de la deshidroleucina i l'eponemicina.

La 4,5-deshidroleucina també ha estat utilitzada en la síntesi de nombrosos pèptids^{2c,6} i altres compostos amb interès biològic.⁷

Amb aquests precedents no és d'estranyar que aquests dos aminoàcids hagin estat sintetitzats de forma òpticament activa mitjançant una gran varietat de metodologies sintètiques. Aquestes inclouen resolucions cinètiques de racèmics,^{2q,8} alquilacions a sintons tipus alanina⁹ o síntesis diastereoselectives on el sintó que es convertirà en l'aminoàcid insaturat està enllaçat a un altre aminoàcid,^{6g,10} i síntesis asimètriques usant auxiliars o reactius estequiomètrics quirals,¹¹ sent menys nombroses les que usen la síntesi asimètrica catalítica.^{12,13} En els darrers anys, s'han desenvolupat moltes estratègies d'aquest últim tipus en la qual s'utilitzen catalitzadors per transferència de fase per fer alquilacions sobre glicines protegides.¹³



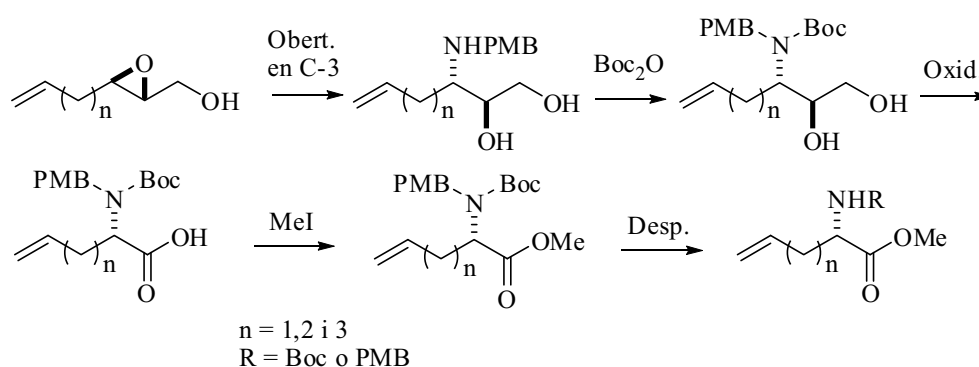
Esquema 6.1. Síntesi d'aminoàcids: ús de catalitzadors per transferència de fase.

Aquesta darrera estratègia (l'ús de catalitzadors per transferència de fase) ha mostrat excel·lents resultats i és força atractiva, ja que es realitza sota condicions suaus, amb reactius poc tòxics i econòmicament accessibles, i és viable la seva utilització a gran escala. Tot i així, s'obtenen aminoàcids protegits, el que implica diversos problemes. Per una banda, els productes que s'obtenen són normalment olis que requereixen purificacions per cromatografia; a més, per al seu ús mitjançant les tècniques habituals de síntesi en fase sòlida, es requereix una interconversió dels grups protectors; cal afegir, a més, que la desprotecció en medi bàsic dels èsters corresponents podria produir una epimerització del centre quiral adjacent degut a l'equilibri enol-carbonil que podria tenir lloc. Finalment direm que, encara que s'obtenen pureses òptiques molt elevades, aquestes no sempre estan per sobre del 95% ee.

La importància d'aquests aminoàcids insaturats fa que alguns estiguin disponibles comercialment si bé, en general, a preus força elevats. Trobem per ex., en catàlegs del 2007, l'al·lilglicina (enantiòmer L: 389.5 €/g (Sigma-Aldrich),¹⁴ 88 €/250 mg (Across Organics);¹⁵ enantiòmer D: 512 €/g (Sigma-Aldrich)), la *N*-Fmoc-al·lilglicina

(enantiòmer L: 285 €/g (Across Organics); enantiòmer D: 97.3 €/250 mg (Sigma-Aldrich), 290 €/g (Across Organics)), la *N*-Boc-al·lilglicina (enantiòmer L: 140 €/g; enantiòmer D: 250 €/g, Across Organics) i la sal de diciclohexilamina de la *N*-Boc-L-4,5-deshidroleucina (136 €/50 mg, Sigma-Aldrich).

Ens proposem doncs, desenvolupar una nova ruta eficient, mitjançant l'ús de la síntesi per catàlisi asimètrica, que permeti l'accés als aminoàcids de forma enantiopura, sense necessitats de purificacions per cromatografia en columna i que sigui viable el realitzar-la a escala multigram. Per això, ens varem basar en el treball ja desenvolupat en el grup per a la síntesi d'aminoàcids insaturats.^{12c} En aquest, es sintetitzaven una sèrie d'aminoàcids mitjançant l'epoxidació de Sharpless de diens i posterior obertura regioselectiva en C-3, finalitzant amb el trencament oxidatiu dels diols obtinguts, tal com es va comentar en la introducció, i mostra l'esquema 6.2.



Esquema 6.2. Obtenció d'aminoàcids, estratègia desenvolupada per Montse Alcón.

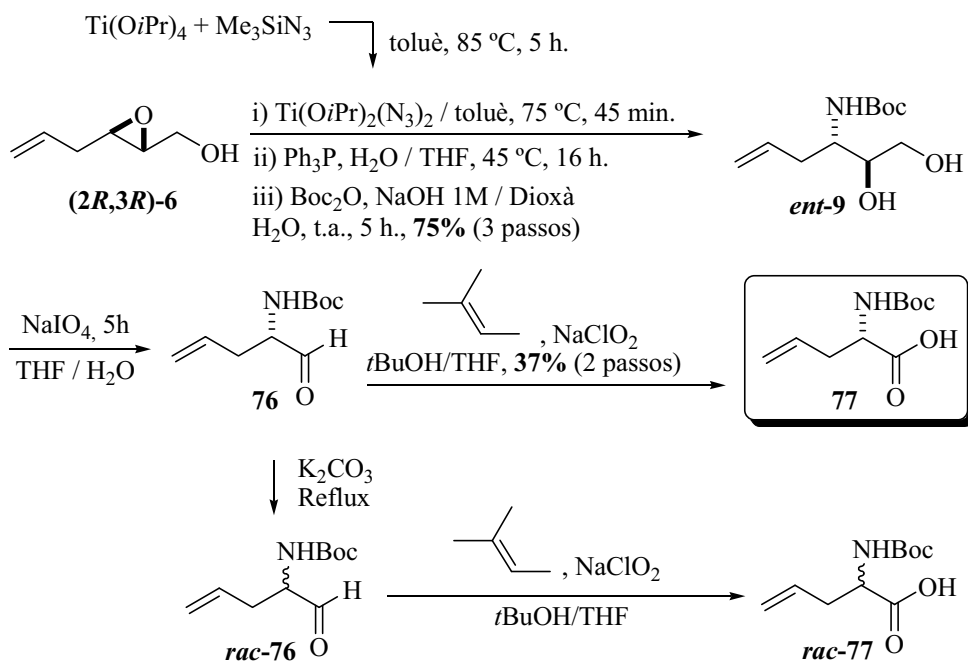
Tot i els bons resultats obtinguts, aquesta aproximació sintètica té alguns punts febles. Per una banda, s'obtenen *N,N*-Boc,PMB-aminoàcids d'excés enantiomèric igual a l'obtingut en l'epoxidació de Sharpless (aprox. 91-94% ee); els productes obtinguts fins a l'obtenció dels aminoàcids protegits no són sòlids, de manera que no hi ha la possibilitat de millorar la riquesa òptica per recristal·lització, el mètode més adequat en el treball a gran escala. D'altra banda, l'eliminació del grup PMB només s'ha realitzat tenint l'àcid protegit com a èster metílic, i no sempre amb bons rendiments; els intents realitzats sobre el diol corresponent, no varen donar bons resultats, i possiblement tampoc els donessin amb l'àcid lliure. Finalment, durant aquesta síntesi els productes s'han hagut de purificar, en alguns casos, per cromatografia en columna. És per això que, tenint en compte la nova estratègia desenvolupada per a l'obtenció de *N*-Boc-3-

amino-1,2-diols per obertura regioselectiva d'epoxialcohols en C-3 amb azida, reducció i protecció en medi aquós (veure l'obtenció del compost **9**, capítol 3), es va decidir d'investigar la seva possible transformació en *N*-Boc i *N*-Fmoc-aminoàcids.

6.2. Resultats i Discussió.

6.2.1. Síntesi de *N*-Boc-Al·lilglicines.

Es va partir dels epoxialcohols ja sintetitzats en el projecte, concretament del **6** i del **27**. Ja es va descriure en capítols anteriors com, a partir de **(2*S*,3*S*)-6** i en un procés que incloïa 3 passos sintètics, s'obtenia el diol **9** amb un 75% de rendiment, i sense necessitat de cap purificació per cromatografia en columna des dels reactius comercials. En aquest cas, però, es partí de l'epoxialcohol **(2*R*,3*R*)-6**, donant lloc a *ent*-**9** amb idèntics resultats. Aquest diol es va recristal·litzar en heptà en calent, per tal de purificar-lo així com per intentar enriquir la seva puresa òptica. A continuació es va seguir la metodologia ja usada per trencar oxidativament el diol amb NaIO₄, que va donar lloc a l'aldehid **76**, i seguidament es va oxidar aquest a àcid amb NaClO₂. El *N*-Boc-aminoàcid **77**, a més, va ser purificat mitjançant simples rentats orgànics del carboxilat format en medi aquós lleugerament bàsic, i posterior acidificació.

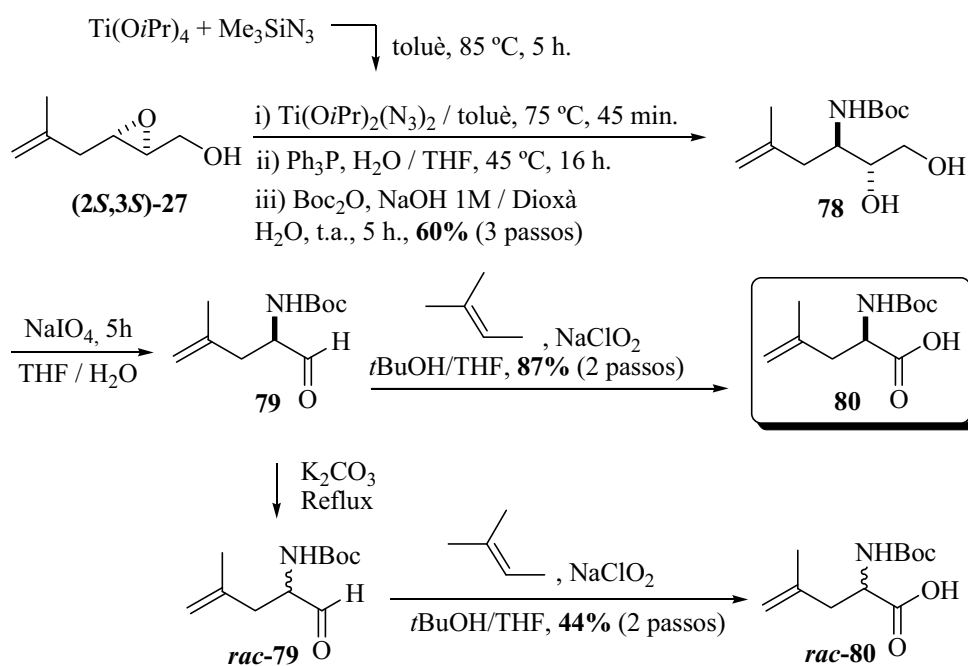


Esquema 6.3. Obtenció del *N*-Boc-aminoàcid **77**.

Paral·lelament, una mostra de l'aldehid **76** es va racemitzar mitjançant tractament bàsic; el subsegüent àcid *rac*-**77** s'utilitzà per comprovar, mitjançant HPLC, la puresa

òptica del producte **77**. Malauradament, el rendiment de l'operació d'oxidació va ser baix (37% en els dos passos) degut a un error en la realització de la reacció (es va utilitzar un NaClO_2 comercial d'una puresa del 80%); el fet de trobar-nos en la fase final d'aquesta Tesi, però, no ens va permetre repetir-la.

Per ampliar la utilitat d'aquesta metodologia, es repetí el mateix procediment experimental amb l'epoxialcohol **(2S,3S)-27**. Els resultats es mostren en el següent esquema. Com era d'esperar, el rendiment per a l'obtenció de **78** va ser una mica inferior, degut segurament a que l'obertura transcorregués amb més dificultats, com ja s'havia observat al utilitzar al·lilamina amb el mateix epoxialcohol. Per una altra banda, l'oxidació es va donar amb un rendiment acceptable per al producte final **80** (67% en dos passos). Cal afegir que la utilització d'un petit excés d'oxidant (130% mol. de NaClO_2) va permetre millor el rendiment fins a un 87%.

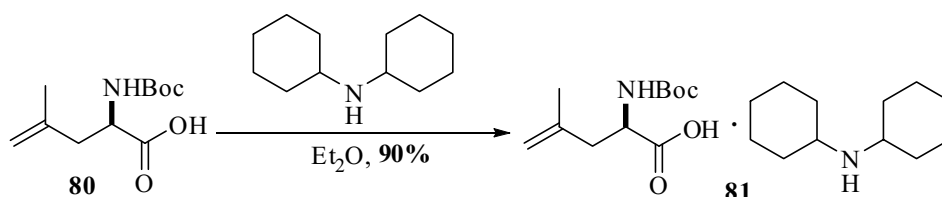


Esquema 6.4. Obtenció del *N*-Boc-aminoàcid **80**.

Arribats a aquest punt, es va fer un estudi de l'excés enantiomèric dels *N*-Boc-aminoàcids obtinguts, mitjançant l'anàlisi per HPLC en fase quiral utilitzant com a patró les mostres racèmiques preparades. Desafortunadament, el cromatograma del compost **77** va mostrar un 92% d'ee. Això significava que la recristal·lització no havia donat lloc a un enriquiment de la puresa òptica. Tot i que inicialment aquesta era d'un 93%, la petita diferència es trobaria dins de l'error experimental. També es podria haver produït

un enriquiment per cristal·lització, però que a continuació aquesta puresa es perdés parcialment per epimerització de l'aldehid intermedi **76**. Aquesta opció es descartaria donat que això no s'ha observat en la resta d'oxidacions realitzades d'aquest tipus. Per una altra banda, el cromatograma obtingut per una mostra de **80** va mostrar un excés enantiomèric superior al 99%, demostrant que aquesta metodologia és molt eficaç al menys en el cas de l'obtenció de la *N*-Boc-4,5-deshidroleucina **80**.

A continuació, encara que existia la possibilitat d'hidrolitzar els compostos **77** i **80** per obtenir els corresponents aminoàcids, es va decidir formar les corresponents sals de dicitclohexilamina, ja que amb aquestes s'obtenen productes sòlids amb els quals és fàcil de treballar; de fet, és usual que els *N*-Boc-aminoàcids, moltes vegades olis, es comercialitzin sota aquesta forma. Això es va realitzar per simple addició de dicitclohexilamina a una solució de l'àcid en Et₂O, obtenint així un precipitat blanc que es podia purificar fàcilment per recristal·lització. Aquest procediment, però, només es va seguir amb l'aminoàcid **80**, donant lloc a la sal de dicitclohexilamina **81**, amb excel·lent rendiment.



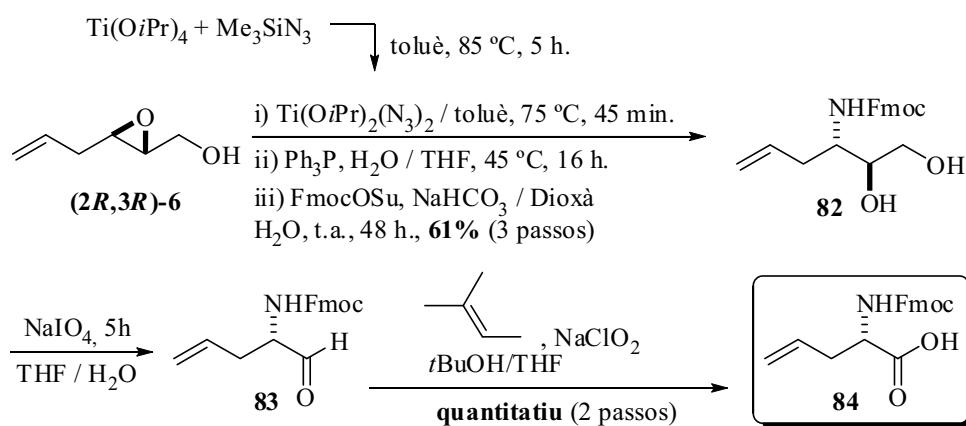
Esquema 6.5. Obtenció de la sal de dicitclohexilamina **81**.

En resum, s'ha desenvolupat una síntesi per a l'obtenció de *N*-Boc-aminoàcids amb una insaturació terminal, en la qual no ha calgut cap purificació per cromatografia en columna, i que permet obtenir qualsevol dels dos possibles enantiòmers. En el cas de l'aminoàcid **80**, la cristal·lització de l'intermedi sòlid **78** ha permès obtenir la *N*-Boc-4,5-deshidroleucina amb una puresa òptica molt elevada (superior al 99% ee).

6.2.2. Síntesi de *N*-Fmoc-Al·lilglicines.

Finalment, vàrem ampliar aquesta química per a l'obtenció d'aminoàcids convenientment protegits per al seu ús en síntesi en fase sòlida. Històricament, des de la

seva introducció al 1963 per Bruce Merrifield,¹⁶ s'ha usat una estratègia on els aminoàcids es protegien en forma de *N*-Boc. Al 1972, però, Carpino i col. van desenvolupar el grup protector Fmoc,¹⁷ el qual va ser introduït posteriorment en la síntesi en fase sòlida;¹⁸ finalment, aquest últim ha acabat reemplaçant el grup Boc, degut a la necessitat d'utilitzar TFA per a l'eliminació del grup Boc cada cop que es vol afegir un nou aminoàcid, i sobretot per la necessitat d'utilitzar HF en el desenclavatge final. En canvi, el grup Fmoc és eliminat usant bases dèbils com la piperidina, requerint-ne l'ús de TFA únicament en el desenclavatge final. És per això que calia canviar el grup protector de l'amina per un Fmoc. Per tal de no utilitzar passos sintètics addicionals, es va pensar que potser seria més viable realitzar aquesta reacció sobre l'aminodiol que s'extreu en medi aquós bàsic després de les reaccions d'obertura de l'epòxid i reducció. Així doncs, es van provar aquestes condicions. Això es va realitzar partint de l'epoxialcohol **(2R,3R)-6**, tal com mostra l'esquema 6.6.

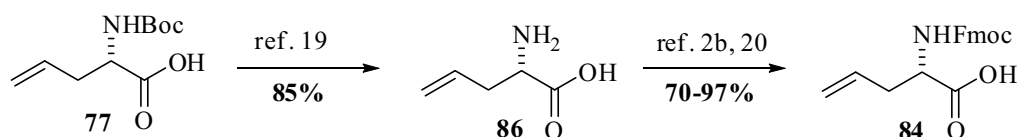


Esquema 6.6. Obtenció del *N*-Fmoc-aminoàcid **84**.

En aquest cas, les reaccions d'obertura, reducció i protecció es van donar amb un rendiment acceptable per als 3 passos. Malauradament, va caldre purificar per cromatografia en columna el *N*-Fmoc-diòl **82**, ja que va ser impossible de separar-lo de les impureses provinents del FmocOSu mitjançant cristal·lització. Per una altra banda, la reacció d'oxidació va donar quantitativament el producte **84**. En aquesta cas, però, cal comentar que es va decidir no utilitzar l'estratègia de purificació mitjançant rentats amb dissolvents orgàniques de la sal carboxílica corresponent de tractar **84** amb una base, ja que aquesta base podria hidrolitzar parcialment el grup Fmoc. A més, la puresa obtingut per aquest aminoàcid protegit ens va semblar suficient com per utilitzar-lo en la síntesi en fase sòlida (en un projecte que actualment s'està portant a terme en el nostre grup de

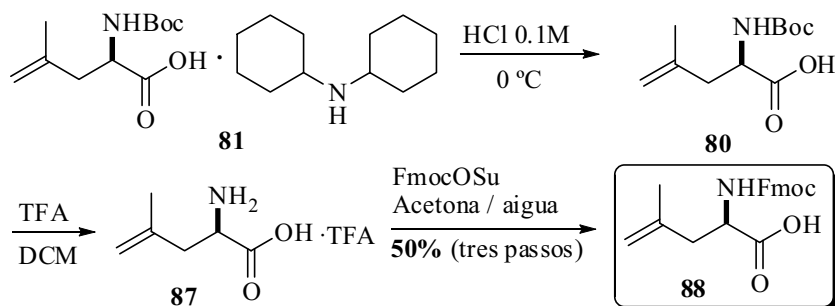
treball). D'altra banda, en aquest cas no vàrem poder preparar el racèmic corresponent a partir de l'aldehid **83**, ja que el medi bàsic necessari produiria l'eliminació del grup Fmoc.

Degut a la necessitat de purificació per cromatografia en columna d'un dels intermedis en aquesta síntesi, ens plantejarem si no seria més viable, a gran escala, realitzar la hidròlisi sobre el *N*-Boc-aminoàcid **77**¹⁹ i posteriorment realitzar la protecció en forma de Fmoc,^{2b,20} de fet, aquest procés ja ha estat descrit a la literatura, amb bons rendiment; en alguns casos, però, es parla de la necessitat de purificar per cromatografia el producte final mentre que en altres s'utilitza directament en la síntesi en fase sòlida.



Esquema 6.7. Ruta alternativa per a l'obtenció del *N*-Fmoc-aminoàcid **84**.

Per tal de comprovar la viabilitat de la ruta amb la *N*-Boc-deshidroleucina, es va seguir el mateix procediment experimental. Primerament, es va obtenir l'àcid **80** per tractament de la sal **81** en medi àcid i posterior extracció amb un dissolvent orgànic. Cal afegir que per tal d'evitar la formació de subproductes o l'extracció d'aquests, aquesta es va realitzar a 0 °C, obtenint l'àcid desitjat quantitativament. A continuació es va tractar aquest amb TFA, i l'aminoàcid lliure obtingut es tractà amb FmocOSu tal com ja s'havia realitzat anteriorment, donant lloc al producte **88** amb un rendiment global del 50% per als tres passos. Tot i que aquest no és excel·lent, cal afegir que el producte així obtingut mostrava una puresa suficient que permet la seva utilització per a la síntesi en fase sòlida.



Esquema 6.8. Ruta alternativa per a l'obtenció del *N*-Fmoc-aminoàcid **88**.

Afegirem, finalment, que aquests *N*-Fmoc-aminoàcids obtinguts, **84** i **88**, s'estan utilitzant actualment en un projecte que inclou la síntesi de pèptids modificats en fase sòlida.

6.3. Conclusions.

1. S'ha desenvolupat una síntesi per a l'obtenció de *N*-Boc-aminoàcids amb una insaturació terminal, en la qual no ha calgut cap purificació per cromatografia en columna, mitjançant la utilització de la síntesi asimètrica i catalítica, la qual pot donar lloc a qualsevol dels dos possibles enantiòmers.

2. Tot i que en un dels dos cassos estudiats no ha estat possible, la cristallització de l'intermedi sòlid **78** ha permès obtenir la *N*-Boc-4,5-deshidroleucina amb una puresa òptica molt elevada (superior al 99% ee).

3. Pensem que la recristallització de la sal de dicitclohexilamina de l'àcid **77** podria enriquir òpticament aquest aminoàcid. Aquest experiment no s'ha realitzat per falta de temps.

4. S'ha desenvolupat una síntesi per a l'obtenció de *N*-Fmoc-aminoàcids amb una insaturació terminal, mitjançant la utilització de la síntesi asimètrica i catalítica, la qual pot donar lloc a qualsevol dels dos possibles enantiòmers. Tot i que en aquesta síntesi ha calgut la purificació per cromatografia en columna d'un producte intermedi, aquesta és efectiva i requereix pocs passos sintètics.

5. S'ha provat una alternativa a la ruta anterior per a l'obtenció de *N*-Fmoc-aminoàcids a partir d'aminoàcids *N*-Boc protegits, la qual ha donat lloc a la *N*-Fmoc-4,5-deshidroleucina **88** amb una puresa suficient com per al seu ús en la síntesi en fase sòlida.

Cal afegir part d'aquest treball ha estat realitzat amb la col·laboració d'en Thierry León Serrano (síntesi dels aminoàcids protegits **77** i **84**) i la Rosario Ramón Albalade (síntesi del *N*-Fmoc-aminoàcid **88**).

6.3. Referències.

- ¹ Kazmaier, U. *Liebigs Ann. Recl.* **1997**, 285, i referències citades a l'article.
- ² Veure per ex.: (a) Lee, J.-H.; Jeong, B.-S.; Ku, M.-J.; Jew, S.-s.; Park, H.-g. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6690. (b) Gu, X.; Ying, J.; Agnes, R. S.; Navratilova, E.; Davis, P.; Stahl, G.; Porreca, F.; Yamamura, H. I.; Hruby, V. *J. Org. Lett.* **2004**, 6, 3285. (c) Ohshima, T.; Gnanadesikan, V.; Shibuguchi, T.; Fukuta, Y.; Nemoto, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11206. (d) Eason, C. J.; Edwards, A. J.; McNabb, S. B.; Merrett, M. C.; O'Connell, J. L.; Simpson, G. W.; Simpson, J. S.; Willis, A. C. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 2492. (e) Woo, J. C. S.; MacKay, D. B. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2881. (f) Rutjes, T. P. J. T.; Wolf, L. B.; Schoemaker, H. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 24, 4197. (g) Veerman, J. J. N.; Maarseveen, J. H. v.; Visser, G. M.; Kruse, C. G.; Schoemaker, H. E.; Hiemstra, H.; Rutjes, F. P. J. T. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 11, 2583. (h) Gao, Y.; Lane-Bell, P.; Vederas, J. C. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2133. (i) Bowman, W. R.; Broadhurst, M. J.; Coghlan, D. R.; Lewis, K. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6301. (j) Hutton, C. A.; White, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1643. (k) David, K.; Greiner, A.; Goré, J.; Cazes, B. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3333. (l) Plummer, M. S.; Shahripour, A.; Kaltenbronn, J. S.; Lunney, E. A.; Steinbaugh, B. A.; Hamby, J. M.; Hamilton, H. W.; Sawyer, T. K.; Humblet, C.; Doherty, A. M.; Taylor, M. D.; Hingorani, G.; Batley, B. L.; Rapundalo, S. T. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 2893. (m) Guillerm, D.; Lavrador, K.; Guillerm, G. *Synth. Commun.* **1995**, 25, 877. (n) Ojima, I.; Tzamarioudaki, M.; Eguchi, M. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7078. (o) Robl, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 393. (p) Baldwin, J. E.; Hulme, C.; Schofield, C. J.; Edwards, A. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 935. (q) Schneider, H.; Gerhard, S.; Schrickler, B.; Thirring, K.; Berner, H. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 683. (r) Doherty, A. M.; Sircar, I.; Kornberg, B. E.; Quin, J.; Winters, R. T.; Kaltenbronn, J. S.; Taylor, M. D.; Batley, B. L.; Rapundalo, S. R.; Ryan, M. J.; Painchaud, C. A. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 2. (s) Grigg, R.; Armstrong, P. *Tetrahedron* **1989**, 45, 7581. (t) Sakaitani, M.; Ohfune, Y. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2251. (u) Kurokawa, N.; Ohfune, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6043. (v) Kurokawa, N.; Ohfune, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6041. (w) Ohfune, Y.; Hori, K.; Sakaitani, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 6079. (x)

Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Basak, A.; Flitsch, S. L.; Forrest, A. K.; Ting, H.-H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 273.

³ Veure, per ex.: (a) Robinson, A. J.; Elaridi, J.; van Lierop, B. J.; Mukcinovis, S.; Jackson, W. R. *J. Pept. Sci.* **2007**, *13*, 280. (b) Mollica, A.; Guardiani, G.; Davis, P.; Ma, S.-W.; Porreca, F.; Lai, J.; Mannina, L.; Sobolev, A. P.; Hruby, V. J. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3138. (c) Deshmukh, P. H.; Schulz-Fademerecht, C.; Procopiou, P. A.; Vigushin, D. A.; Coombes, R. C.; Barret, A. G. M. *J. Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 175. (d) Dimartino, G.; Wang, D.; Chapman, R. N.; Arora, P. S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2389. (e) Stymiest, J. L.; Mitchell, B. F.; Wong, S.; Vederas, J. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7799. (f) Kazmaier, U.; Hebach, C.; Watzke, A.; Maier, S.; Mues.; Huch, V. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 136. (g) Schimiedeberg, N.; Kessler, H.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 59. (h) Hoffmann, T.; Harald, L.; Waibel, R.; Gmeiner, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3361. (i) Armstrong, S. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 371. (j) Ripka, A. S.; Bohacek, R. S.; Rich, D. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 357. (k) Pernerstorfer, J.; Schuster, M.; Blechert, S. *Chem. Commun.* **1997**, 1949. (l) Miller, S. J.; Blackwell, H. E.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9606. (m) Miller, S. J.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5855.

⁴ Dittmer, K.; Goering, H. L.; Goodman, I.; Cristol, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2499.

⁵ (a) Oikawa, T., Hasegawa, M., Shimamura, M., Ashino, H., Murota, S., and Morita, I. *Biochem.*

Biophys. Res. Commun., **1991**, *181*, 1070. (b) Sugawara, K.; Hatori, M.; Nishiyama, Y.; Tomita, K.; Kamei, H.; Konishi, M.; Oki, T. *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 8.

⁶ (a) Liu, R.; Peng, L.; Han, H.; Lam, K. S. *Biopolymers* **2006**, *84*, 595. (b) Robins, L. I.; Dixon, S. M.; Wilson, D. K.; Kurth, M. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 7728. (c) Dixon, S.; Ziebart, K. T.; He, Z.; Jeddelloh, M.; Yoo, C. L.; Wang, X.; Lehman, A.; Lam, K. S.; Toney, M. D.; Kurth, M. J. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7413. (d) Venkatraman, S.; Bogen, S. L.; Arasappan, A.; Bennett, F.; Chen, K.; Jao, E.; Liu, Y.-T.; Lovey, R.; Hendrata, S.; Huang, Y.; Pan, W.; Parekh, T.; Pinto, P.; Popov, V.; Pike, R.; Ruan, S.; Santhanam, B.; Vibulbhan, B.; Wu, W.; Yang, W.; Kong, J.; Liang, X.; Wong, J.; Liu, R.; Butkiewicz, N.; Chase, R.; Hart, A.; Agrawal, S.; Ingravallo, P.; Pichardo, J.; Kong, R.; Baroudy, B.; Malcolm, B.; Guo, Z.; Prongay, A.; Madison, V.; Broske, L.; Cui, X.; Cheng, K.-C.; Hsieh, T. Y.; Brisson, J.-M.; Prelusky, D.; Korfmacher, W.; White, R.; Bogdanowich-Knipp, S.; Pavlovsky, A.; Bradley, P.; Saksena, A. K.; Ganguly, A.;

Piwinski, J.; Girijavallabhan, V.; Njoroge, F. G. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6074. (e) Hu, B.; Fan, K. Y.; Bridges, K.; Chopra, R.; Lovering, F.; Cole, D.; Zhou, P.; Ellingboe, J.; Jin, G.; Cowling, R.; Bard, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3457. (f) Fukuta, Y.; Ohshima, T.; Gnanadesikan, V.; Shibuguchi, T.; Nemoto, T.; Kisugi, T.; Okino, T.; Shibasaki, M. *P. Nat. Acad. Sci. USA.* **2004**, *101*, 5433. (g) Bennacer, B.; Trubuil, D.; Rivalle, C.; Grierson, D. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4561. (h) Gulyás, E. C.; Soós, K.; Varga, J.; Toth, G.; Penke, B. *J. Labelled Compd. Rad.* **1998**, *41*, 763.

⁷ Drouin, C.; Woo, J. C. S.; MacKay, D. B.; Lavigne, R. M. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7197.

⁸ Veure per ex.: (a) Cox, R. J.; Sherwin, W. A.; Lam, L. K. P.; Vederas, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7449. (b) Chenault, H. K.; Dahmer, J.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6354.

⁹ Veure per ex.: (a) Baldwin, J. E.; Farthing, C. N.; Rusell, A. T.; Schofield, C. J.; Spivey, A. C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3761. (b) Arnold, L. D.; Drover, J. C. G.; Vederas, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4649.

¹⁰ (a) Kazmaier, U.; Deska, J.; Watzke, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4855. (b) Balducci, D.; Crupi, S.; Galeazzi, R.; Piccinelli, F.; Porzi, G.; Sandri, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1103. (c) Maier, S.; Kazmaier, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1241.

¹¹ Veure per ex.: (a) Blid, J.; Panknin, O.; Tuzina, P.; Somfai, P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1294. (b) Blid, J.; Panknin, O.; Somfai, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9352. (c) Hanessian, S.; Yang, R.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8997. (d) Hanessian, S.; Yang, R.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5273. (e) Myers, A. G.; Gleason, J. L.; Yoon, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8488. (f) Hamon, D. P. G.; Massy-Westropp, R. A.; Razzino, P. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4183. (g) Porzi, G.; Sandri, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 453. (h) Hamon, D. P. G.; Massy-Westropp, R. A.; Razzino, P. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5163. (i) Williams, R. M.; Im, M.-N. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9276. (j) Yaozhong, J.; Changyou, Z.; Huri, P. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 881. (k) Williams, R. M.; Im, M.-N. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6075. (l) Williams, R. M.; Sinclair, P. J.; Zhai, D.; Chen, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1547.

¹² (a) Kiyohara, H.; Nakamura, Y.; Matsubara, R.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1615. (b) Ogawa, C.; Sugiura, M.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6491. (c) Hamada, T.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3927. (d) Fang, X.; Johannsen, M.; Yao, S.; Gathergood, N.; Hazell, R. G.; Jorgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4844. (e) Alcón, M.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera,

A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4639. (f) Genet, J. P.; Ferroud, D.; Juge, S.; Montes, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4573.

¹³ (a) Ooi, T.; Uematsu, Y.; Kameda, M.; Maruoka, K. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 11425. (b) Ooi, T.; Arimura, Y.; Hiraiwa, Y.; Yuan, L. M.; Kano, T.; Inoue, T.; Matsumoto, J.; Maruoka, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 603. (c) Siva, A.; Murugan, E. *J. Mol. Cat.* **2006**, *248*, 1. (d) Ooi, T.; Takeuchi, M.; Kato, D.; Uematsu, Y.; Tayama, E.; Sakai, D.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5073. (e) Park, H.-g.; Kim, M.-J.; Park, M.-K.; Jung, H.-J.; Lee, J.; Choi, S.-h.; Lee, Y.-J.; Jeong, B.-S.; Lee, J.-H.; Yoo, M.-S.; Ku, J.-M.; Jew, S.-s. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1904. (f) Yoo, M.-S.; Jeong, B.-S.; Lee, J.-H.; Park, H.-g.; Jew, S.-s. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1129. (g) Andrus, M. B.; Ye, Z.; Zhang, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3839. (h) Ohshima, T.; Shibuguchi, T.; Fukuta, Y.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7743. (i) Lygo, B.; Allbutt, B.; James, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5629. (j) Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5139. (k) Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3313.

¹⁴ <http://www.sigmaaldrich.com>

¹⁵ <http://www.acros.com>

¹⁶ Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149.

¹⁷ Carpino, L. A.; Han, G. Y. *J. Org. Chem.* **1972**, *72*, 3404.

¹⁸ (a) Atherton, E.; Sheppard, R. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 165. (b) Atherton, E., Fox, H., Harkiss, D., Logan, C. J., Sheppard, R.C.; Williams, B. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 537.

¹⁹ Sanière, L.; Leman, L.; Bourguignon, J.-J.; Dauban, P.; Dodd, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5889.

²⁰ (a) Besada, P.; Mamedova, L.; Thomas, C. J.; Costanzi, S.; Jacobsen, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2016. (b) Kaul, R.; Surprenant, S.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3838. (c) Spetxles, J. C.; Hoeg-Jensen, T. *J. Pept. Sci.* **2001**, *7*, 537. (d) Malmer, M. F.; Schroeder, L. A. *J. Chromatogr.* **1990**, *514*, 2270.

Capítol 7

Aproximació Sintètica als Azasucres

7.1. Introducció i Objectius.....	173
7.2. Resultats i Discussió	180
7.3. Conclusions.....	185
7.4. Perspectives.....	186
7.5. Referències.....	187

CAPÍTOL 7. APROXIMACIÓ SINTÈTICA ALS AZASUCRES.

7.1. Introducció i Objectius.

En el capítol 3 d'aquesta tesi, ja vàrem remarcar la importància de les amines cícliques polihidroxilades (aminoalcohols cíclics), que sovint poden actuar amb activitat biològica com a mítics dels monosacàrids i, per tant, poden inhibir o modular importants funcions metabòliques relacionades amb la glicòlisi, entre d'altres. D'aquí el seu gran interès farmacològic. Aleshores, però, vàrem parlar dels pseudoaminosucres, mentre que ara ens centrarem en els azasucres o iminosucres.¹ Aquests compostos, molts dels quals han estat aïllats de microorganismes o plantes, presenten una estructura de monosacàrid però en la qual es substitueix l'oxigen endocíclic per un àtom de nitrogen, donant lloc així a les polihidroxipirrolidines (o azafuranoses) o les polihidroxipiperidines (o azapiranoses), tot i que altres subclasses incloses en els iminosucres són, segons l'estructura de l'anell, les pirrolizidines, les indolizidines i els nortropans. En aquest capítol ens referirem principalment al primer d'aquests tipus.

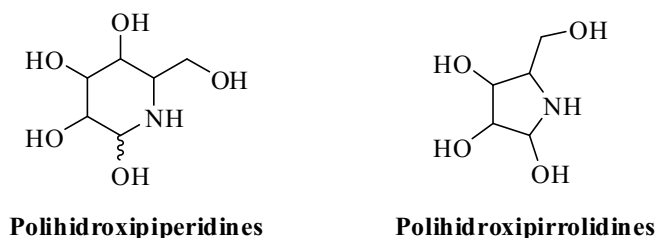
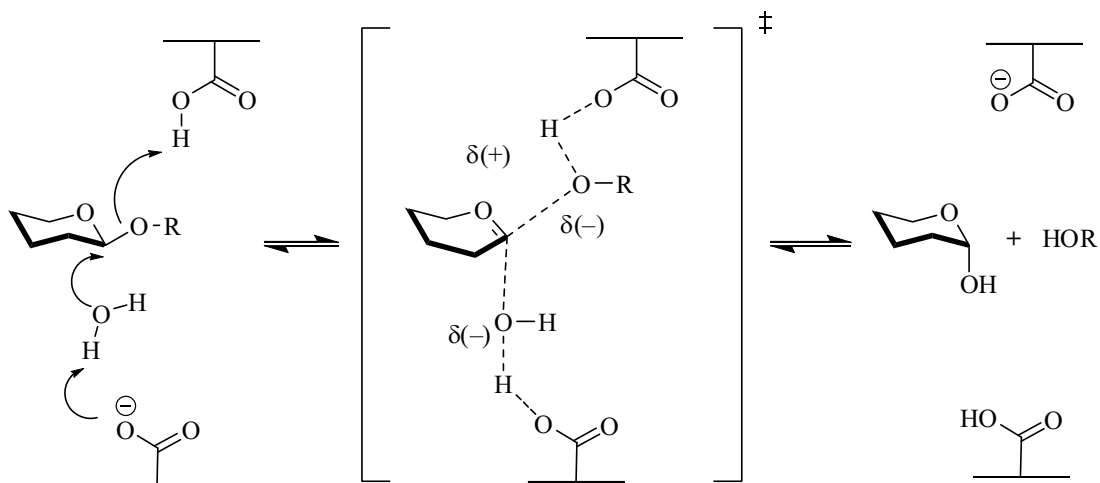


Figura 7.1. Estructura dels iminosucres.

La gran potència i especificitat que presenten aquestes estructures en la inhibició de glicosidases s'explica per la seva capacitat de mimetitzar l'estat de transició que presenten els substrats naturals durant la seva glicòlisi o trencament. Així doncs, sovint s'observa una inhibició competitiva quan s'usen iminosucres, demostrant que en el lloc actiu dels enzims són importants tant els factors conformacionals com electrònics.^{1f,2} Els mecanismes acceptats d'hidròlisi de polisacàrids produïts per glicosidases difereixen segons si el monosacàrid obtingut és α o β .^{2,3} En ambdós casos, es pensa que les glicosidases contenen dos residus (aspàrtic i glutàmic) en el centre actiu, sent aquests

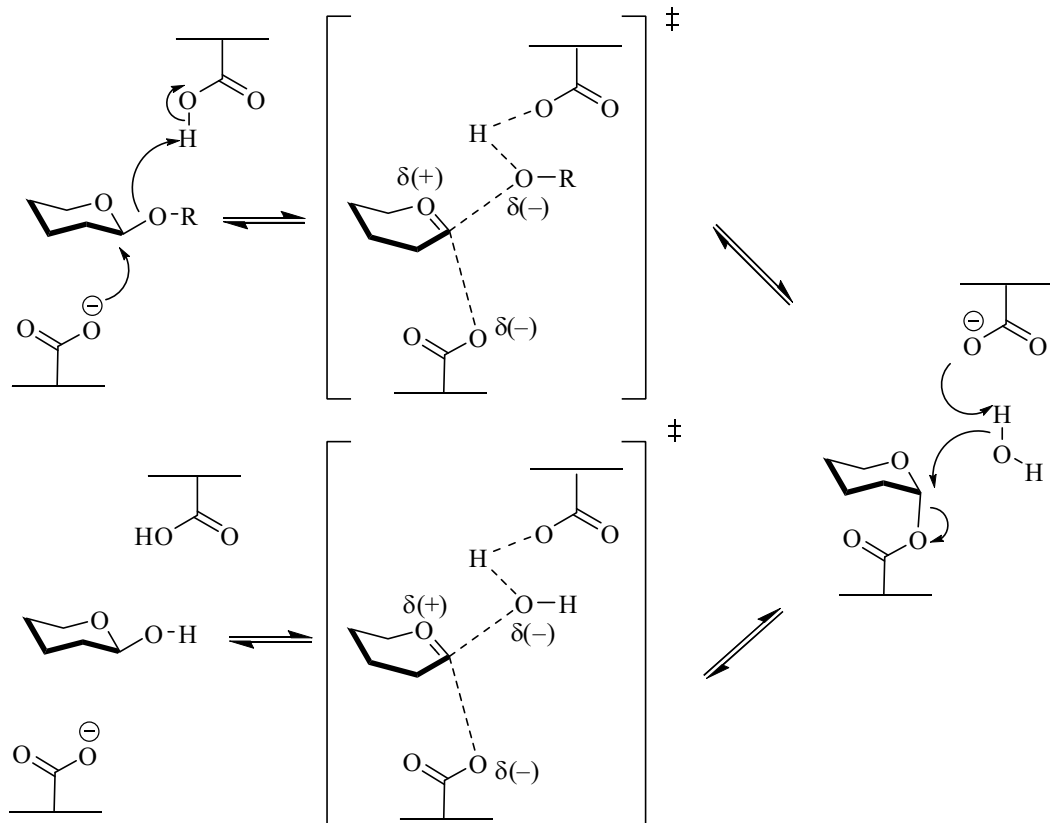
responsables de la catàlisi. Quan es dona inversió de configuració del centre anomèric, la distància entre aquests dos residus és aproximadament de 10 Å,⁴ distància suficient com per que es puguin col·locar el substrat i una molècula d'aigua. La reacció té lloc per un simple desplaçament de l'alcohol per atac de la molècula d'aigua, donant lloc a un estat de transició on el monosacàrid es troba en una disposició tipus mitja cadira, anomenat ió oxocarboni,⁵ tal com mostra l'esquema 7.1.



Esquema 7.1. Trencament de polisacàrids per glicosidases amb inversió.

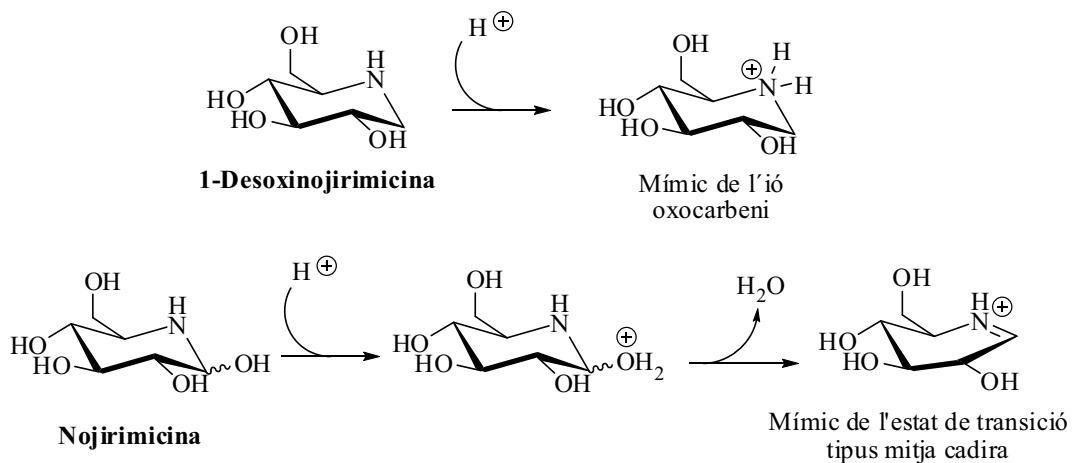
Per una altra banda, quan les glicosidases produeixen una retenció de la configuració, els dos residus d'aspàrtic i glutàmic es troben a una distància inferior, aproximadament de 5 Å, de manera que es creu que en el mecanisme de la reacció hi intervenen dos desplaçaments, implicant un intermedi covalent entre l'enzim i el substrat;^{4,6} primer, un dels grups carboxils atacaria promovent una fragmentació; a continuació, el carboxilat resultant activaria una molècula d'aigua la qual atacaria el centre anomèric alliberant així el monosacàrid resultant (esquema 7.2). En els dos passos hi hauria un estat de transició tipus ió oxocarboni, com anteriorment hem descrit.

Considerant que el trencament parcial de l'enllaç glicosídic intensifica la càrrega positiva generada en l'oxigen o en el carboni anomèric del glicòsid natural, la substitució d'un dels dos àtoms per un de nitrogen protonat, mimetitzaria, en l'estat de transició, la càrrega d'aquests centres.⁷ De fet, algunes de les principals característiques que han de presentar els iminosucres per tenir una bona activitat són la capacitat d'estabilitzar la càrrega positiva en l'àtom de nitrogen i la seva conformació de mitja cadira, a part de la configuració de la resta de grups hidroxil.⁸



Esquema 7.2. Trencament de polisacàrids per glicosidases sense inversió.

L'esquema 7.3 mostra dos inhibidors, la 1-desoxinojirimicina i la nojirimicina; es creu que aquests inhibidors són protonats i posteriorment interaccionen amb els grups carboxils del lloc actiu de l'inhibidor.



Esquema 7.3. Funcionament d'inhibidors de glicosidases.

La nojirimicina és un producte natural aïllat de diferents tipus de *Bacillus*, *Streptomyces* i fulles de moreres amb activitats antibiòtiques.⁹ Ha mostrat ser un potent

inhibidor de α - i β -glucosidases de diversos orígens. Malauradament, la presència d'un grup hidroxil al carboni anomèric produeix inestabilitats que perjudiquen els assajos biològics, sent més eficaç el seu derivat reduït.¹⁰ Aquest, la 1-desoxinojirimicina (DNJ), és un inhibidor molt potent i específic de les α -glucosidases I i II que impedeixen el processament d'oligosacàrids, procés que intervé en infeccions virals o en l'adhesió de tumors a les cèl·lules de l'endoteli.¹¹ Alguns *N*-derivats d'aquest compost (per ex. **89** i **90**) presenten una activitat antiviral molt elevada degut a la inhibició específica de α -glucosidases I,¹² responsables de la síntesi de proteïnes en el HIV (actualment s'utilitzen com a part de teràpies).¹³ També són útils per al tractament de la diabetis,¹⁴ la malaltia de Gaucher (per ex. el compost **90**, anomenat Zavesca o miglustat, és un fàrmac comercial)¹⁵ o inclús per a l'hepatitis B i C,¹⁶ la diarrea bovina¹⁷ i el virus dengue.¹⁸ Per una altra banda, canvis en les configuracions dels grups hidroxil també afecten de manera notable la selectivitat i activitat inhibidòria. Per exemple, la inversió de la configuració del carboni C-5 de la desoxinojirimicina (compost **91**) provoca la pèrdua de l'activitat inhibidòria en front la α -glucosidasa del llevat que dona el compost precursor, la DNJ.¹⁹

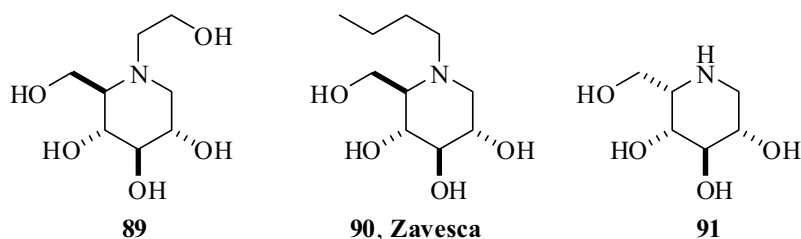


Figura 7.2. Derivats de la 1-desoxinojirimicina.

En resum, les polihidroxipiperidines i els seus derivats comprenen el principal grup d'inhibidors de glicosidases, amb una gran varietat de compostos naturals (aïllats de fongs, bacteris, plantes, etc.) i sintètics. En aquest punt, hem de tenir en compte que aquests enzims, les glicosidases, són fonamentals en diversos processos bioquímics, com en la degradació de polisacàrids, en el catabolisme de glicoconjugats lisosòmics, en el processat de glicoproteïnes i en la biosíntesi de glicoproteïnes o glicolípid.²⁰ A més, també s'ha observat activitat inhibidòria d'aquest tipus de compostos davant d'altres tipus d'enzims, com en glicosiltransferases, fosforilases del glicogen²¹ o de nucleòsids²² i en mutases de sucres-nucleòtids.²³ Això, de fet, no és d'estranyar, tenint en compte que els carbohidrats són les biomolècules més abundants de la natura i que participen en un

gran nombre de processos biològics. Tots aquests fets expliquen l'interès que hi ha amb els iminosucres per al possible tractament de malalties que van des del càncer fins a malalties neurodegeneratives, passant per la diabetis, per infeccions víriques o microbiològiques, la tuberculosi i la malària, entre d'altres.¹

Tenint en compte aquests antecedents, no ens sorprèn que s'hagi dedicat un gran esforç en la síntesi d'iminosucres tipus DNJ o nojirimicina.²⁴ La majoria d'aquestes síntesis es basen en la manipulació de carbohidrats, per ser aquests compostos molt similars, o bé parteixen d'altres fonts quirals, com són els aminoàcids, o utilitzen resolucions racèmiques o auxiliars quirals. La preparació de compostos tipus DNJ mitjançant síntesis on s'hagin anat generant tots els centres quirals utilitzant la síntesi asimètrica és força limitada,²⁵ mentre que no hem trobat a la literatura cap síntesi d'aquest tipus (asimètrica) per a compostos com la nojirimicina. A més, la gran majoria de les síntesis descrites donen lloc a anàlegs de configuració D, mentre que l'accés a la sèrie L està molt més limitat. Això es deu a que els sucres de tipus D són més fàcilment assequibles, a més que són aquests els que, en la natura, interactuen amb els enzims naturals. Tot i així, que un iminosucre presenti la mateixa configuració relativa dels grups hidroxil en l'estructura que un sucre, substrat d'un enzim, no vol dir que sigui un bon inhibidor d'aquest. Per exemple, la *D-manno*-DNJ és molt millor inhibidor de la α -L-fucosidasa que d'una α -D-manosidasa; per una altra banda, la *L-allo*-DNJ és millor inhibidor de la α -D-manosidasa que la *D-manno*-DNJ.²⁶ Aquests fets s'han explicat considerant als enantiòmers D com a inhibidors competitiu de D-glicosidases, mentre que els enantiòmers L actuarien com a inhibidors no competitiu del mateix enzim.²⁷

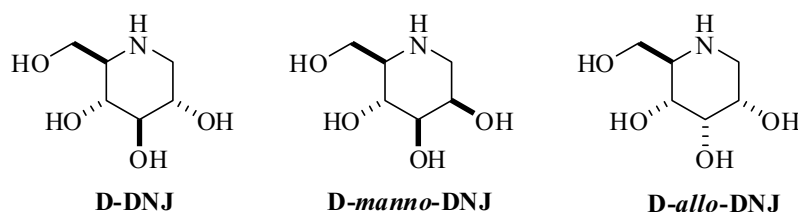
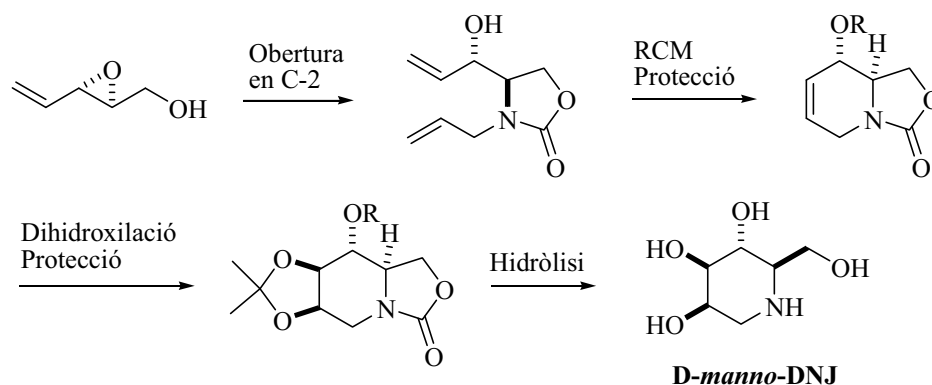


Figura 7.3. Estructures de la DNJ i alguns epímers, de la sèrie D.

En el nostre grup de recerca, de fet, ja es va desenvolupar una síntesi que donava accés a aquest tipus de compostos.^{25a} Aquesta es basa en l'obertura regioselectiva en la posició C-2 d'un epoxialcohol insaturat, seguida d'una RCM i una dihidroxilació per donar lloc, després d'una hidròlisi, a la *D-manno*-DNJ.

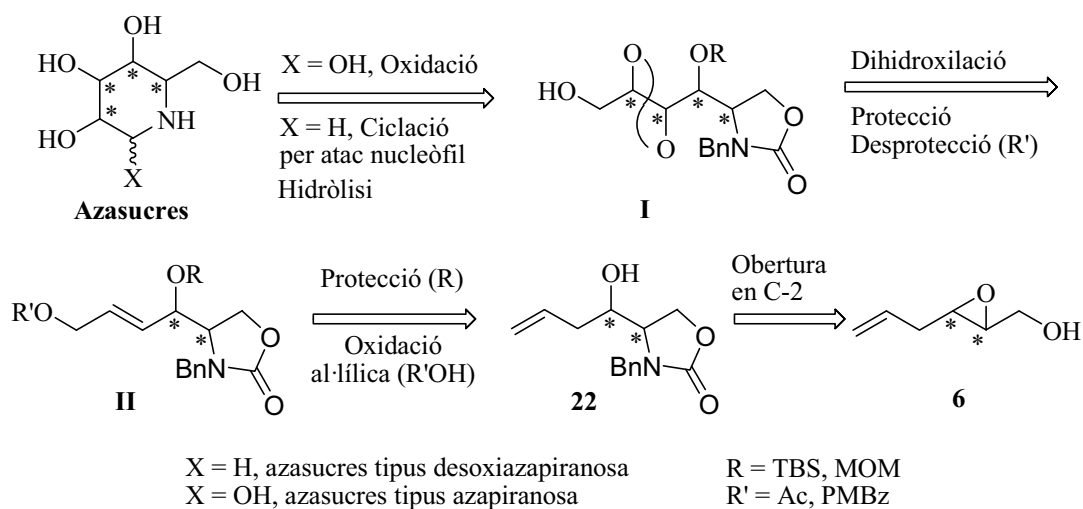


Esquema 7.4. Ruta desenvolupada per R. Martín i col. per a l'obtenció de la DNJ.

Tot i que aquesta síntesi és molt eficient i permet l'obtenció dels dos enantiòmers segons l'epòxid de partida emprat, presenta l'únic punt feble de requerir una RCM per tal de realitzar la ciclació. Tot i el gran potencial de la RCM, aquesta no és adient en la síntesi a gran escala, tant pel cost econòmic del catalitzador com per les grans quantitats de DCM necessàries per dur-la a terme eficientment. És per això que ens proposarem desenvolupar una nova metodologia per a la síntesi d'iminosucres amb estructura de tipus (desoxi)azapiranos, amb un control de tots els centres quirals formats, partint de l'epòxid enantiomèricament enriquit **6** i mitjançant l'ús d'altres metodologies diferents a la RCM per tal de produir la ciclació. Segons l'anàlisi retrosintètica que ens proposarem (esquema 7.5), l'obtenció d'azasucres tipus azapiranos (on X = OH, com en la nojirimicina) o desoxiazapiranos (on X = H, com en a DNJ) podria provenir d'un mateix precursor, **I**, depenent de les condicions utilitzades per a la ciclació.

Per una banda, l'oxidació de l'alcohol terminal lliure a al·dehid i la desprotecció de l'amina del compost **I** donaria lloc a un intermedi que podria condensar i formar l'estructura cíclica tipus azapiranos.²⁸ Per una altra banda, la desprotecció de l'amina i la conversió de l'alcohol terminal de **I** en un bon grup sortint podria permetre la ciclació per desplaçament nucleòfil, tal com ja es va realitzar per a la síntesi de l'àcid *trans*-3-hidroxipipecòlic, la qual donaria lloc a compostos tipus desoxiazapiranos. Aquest intermedi **I**, provindria de la dihidroxilació de l'alcohol al·lílic **II**, el qual alhora es podria obtenir per oxidació al·lílica a partir de l'aminodiòl insaturat **22**. Com ja es va veure en la introducció, la recent aparició en la literatura de mètodes d'oxidació al·lílica sota condicions suficientment suaus com per ser compatibles amb diverses funcionalitats i grups protectors²⁹ ens podria permetre realitzar aquesta reacció de manera eficient.

Finalment, recordarem que l'intermedi **22** ja ha estat obtingut a partir l'epoxialcohol **6** per obertura regioselectiva en C-2,³⁰ com ja s'ha vist durant els capítols anteriors.



Esquema 7.5. Anàlisi retrosintètica per a l'obtenció d'azasucres.

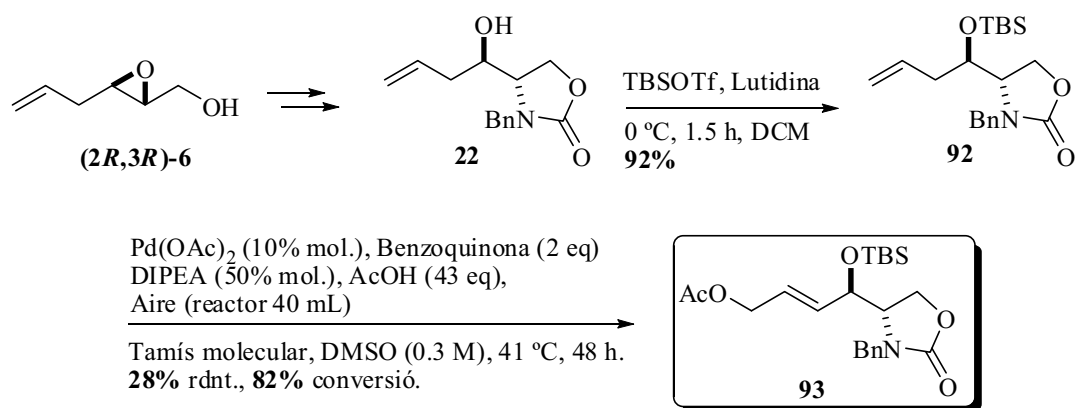
Afegirem que, en aquesta síntesi, caldrà tenir especial cura a l'hora de seleccionar els grups protectors, degut al gran nombre de grups hidroxil presents en els compostos objectiu. Així doncs, el grup R utilitzat per protegir l'alcohol lliure de **22** ha de ser compatible amb la reacció d'oxidació al·lílica i ortogonal amb el grup R' que provindrà d'aquesta; tenint en compte que en aquesta reacció s'utilitzen àcids (i per tant, es formaran èsters), vàrem pensar que R podria ser per exemple un grup tipus silil (TBS), els quals són en principi estables en el medi bàsic necessari per hidrolitzar els èsters. Tenint en compte, a més, que la reacció d'oxidació al·lílica transcorre en condicions àcides, vàrem pensar que també convenia provar altres grups menys làbils a aquestes condicions, com ho serien els èters (per ex. MOM). Per una altra banda, els grups protectors del diol format per dihidroxilació també haurien de ser estables davant de la desprotecció de l'alcohol terminal, de manera que el més convenient, tenint en compte que es tracta d'un diol, seria una protecció en forma d'acetal. D'altra banda, s'esperaria que el carbamat fos estable sota les condicions bàsiques necessàries per a la desprotecció de l'èster; recordem que la desprotecció del compost **22** requeria unes condicions bastant dràstiques (NaOH 6M, reflux, 22 h; capítol 4). A més, s'ha de tenir en compte que la funció èster podria ser reduïda (per ex. amb DIBAL), obtenint selectivament l'alcohol lliure desitjat. Finalment, el grup Bn es podria treure selectivament per hidrogenació, per tal de poder produir la ciclació corresponent.

7.2. Resultats i Discussió.

Aquesta síntesi es va començar a partir de l'epoxialcohol **(2R,3R)-6**, de manera que es va obtenir, després de l'obertura en C-2 mitjançant la formació del carbamat de benzil corresponent, l'alcohol **22** (veure capítol 4, apartat 4.2.1).

7.2.1. Utilització del Grup TBS.

L'alcohol secundari del producte **22** es va protegir en forma de TBS, donant el compost **92** amb excel·lent rendiment. Sobre aquest substrat s'inicià l'estudi de les oxidacions al·líiques promogudes per DMSO i catalitzades per Pd(0). Tot i que les recents millores aportades per White i col.,²⁹ en que s'utilitzen unes condicions força més suaus que les prèviament desenvolupades³¹ (per ex. en l'ús de 3-5 eq. de l'àcid *p*-metoxibenzoic en DCM/DMSO en comptes d'usar l'àcid acètic com a dissolvent, a part del DMSO), podrien ser compatibles amb aquest substrat, s'empraren en un primer assaig les condicions habituals tot i que més dràstiques. Com era d'esperar, malgrat que la conversió va ser força elevada (82%), només es va obtenir un 28% del producte desitjat, segurament degut a la desprotecció parcial del grup TBS.

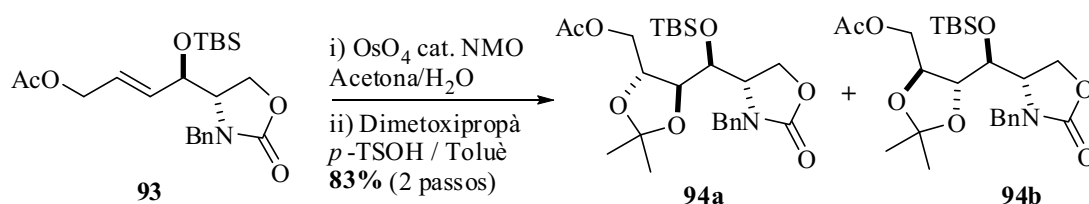


Esquema 7.6. Obtenció de l'acetat al·líic **93** per oxidació de l'alquè **92**.

Tant la selectivitat *trans/cis* com la regioselectivitat entre productes lineals i ramificats no es van poder mesurar amb precisió, ja que no disposàvem de cap producte de referència per analitzar les mostres per CG o HPLC; a més, els crus obtinguts eren

força bruts, sent difícil la localització i assignació de senyals minoritàries, encara que per RMN de ^1H la selectivitat semblava ser força elevada. Cal afegir que en les condicions descrites a la literatura per productes similars, aquesta és de fins a 97/3 (*trans/cis*) i superior a 300/1 (producte lineal/ramificat).

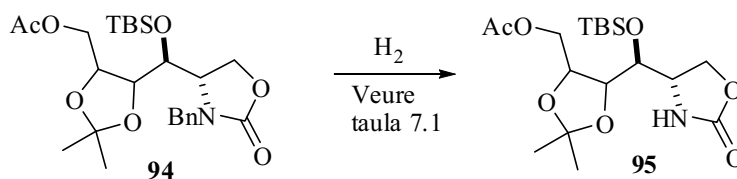
Tot i el baix rendiment obtingut, es va seguir endavant amb la síntesi, per tal d'explorar la seva viabilitat. Per això, es va realitzar una dihidroxilació del doble enllaç amb quantitats catalítiques de tetraòxid d'osmi, donant lloc a un diol que es va protegir directament en forma d'acetal. Tot i que es va obtenir un bon rendiment per als dos passos (83%), la diastereoselectivitat va ser de 3/1 (mesurat per RMN de ^1H). Els productes no es van poder separar de manera que no vàrem saber quin era el producte majoritari, tot i que recordem que com que aquesta reacció de dihidroxilació és estereoespecífica, s'obtidrien únicament alcohols amb una configuració relativa *sin*. En quan a la selectivitat entre els dos possibles productes *sin*, pensem que aquesta es podria millorar, fins i tot modular, mitjançant l'ús de la dihidroxilació asimètrica de Sharpless.³²



Esquema 7.7. Dihidroxilació i obtenció dels compostos **94**.

A continuació, calia desprotegir el grup acetat i el grup Bn. Primerament, es va provar de fer una hidrogenòlisi del grup benzil. Malauradament, l'ús de H_2 a pressió atmosfèrica amb hidròxid de pal·ladi (fins a un 20%) en MeOH o EtOAc va donar lloc al producte de partida inalterat (taula 7.1). L'ús de pal·ladi sobre carboni en MeOH va donar els mateixos resultats. De fet, aquest problema ja havia estat observat per en Xavier Ginesta,³⁰ durant la seva tesi doctoral, per eliminar un grup benzil que també estava enllaçat a un carbamat. Finalment va trobar que l'ús de PdCl_2 era efectiu, tot i que traces de HCl que es podien generar a partir d'aquest provocaven la desprotecció del grup TBS. Quan ho provàrem, però, vam obtenir una mescla dels productes **96** (38%) i **97** (31%). Sorprenentment, l'anàlisi per RMN d'aquests dos productes (els quals de fet, recordem, són mescles diastereomèriques) va demostrar que el grup Bn no s'havia

desprotegit, mentre que sí ho havia fet l'acetat i l'acetal. El grup TBS, en canvi, només ho havia fet parcialment.



ent.	catalitzador (% mol.)	condicions	producte ^a
1	Pd(OH) ₂ (10%)	16 h., MeOH	94
2	Pd(OH) ₂ (20%)	48 h., EtOAc	94
3	Pd/C (10%)	20 h., MeOH	94
4	PdCl ₂ (20%)	20 h., MeOH	96 (38%), 97 (31%)

^a Veure la figura 7.4.

Taula 7.1. Hidrogenacions sobre el compost **94**.

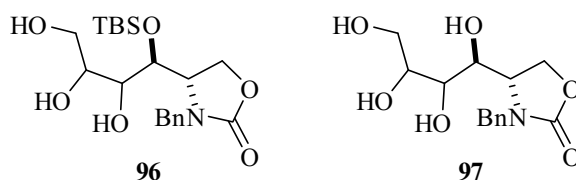


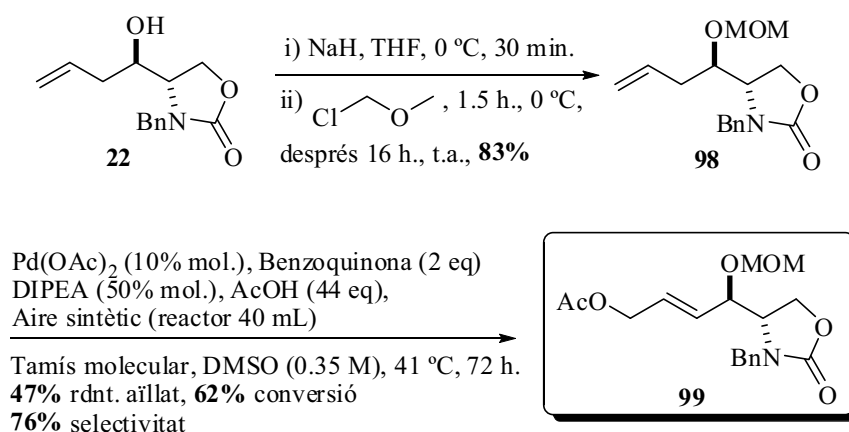
Figura 7.4. Subproductes obtinguts en les reaccions d'hidrogenació.

Tot i que creiem que aquests resultats es poden millorar mitjançant, per exemple, l'ús de pressions elevades o bé augmentant la temperatura, quedava clar que el grup TBS no era el grup més adequat. Potser també caldria protegir el diol provinent de la dihidroxilació amb un grup menys sensible al medi àcid, com ara un grup èter. La desprotecció del grup acetat, de fet no és important, ja que precisament era el següent grup protector a eliminar. Malauradament, ens vàrem trobar en aquest punt al final de la tesi, de manera que no es va poder continuar fent més proves.

7.2.2. Utilització del Grup MOM.

Per una altra banda, també vàrem protegir l'alcohol **22** en forma de MOM, el qual era d'esperar que fos més resistent a les condicions d'oxidació al·lítica. El tractament de **22** amb clorometil metil èter va donar el compost **98** amb bon rendiment. A continuació, aquest es va tractar sota les mateixes condicions d'oxidació al·lítica que per al compost

92. Aquest cop, però, es va deixar més temps (3 dies), es va usar aire sintètic (per tal d'evitar la presència d'aigua en forma d'humitat) i es va sublimar la benzoquinona, ja que la utilitzada anteriorment era de color negre, quan hauria de ser groga. Aquest cop, es va obtenir un 47% del producte **99** (un cop purificat per cromatografia en columna), tot i que encara ens va quedar força producte de partida sense reaccionar (conversió del 62%), de manera que la selectivitat de la reacció esperada era d'un 76%. Aquests resultats eren més prometedors que els obtinguts anteriorment; semblava que grup MOM era més adequat per a aquestes condicions.

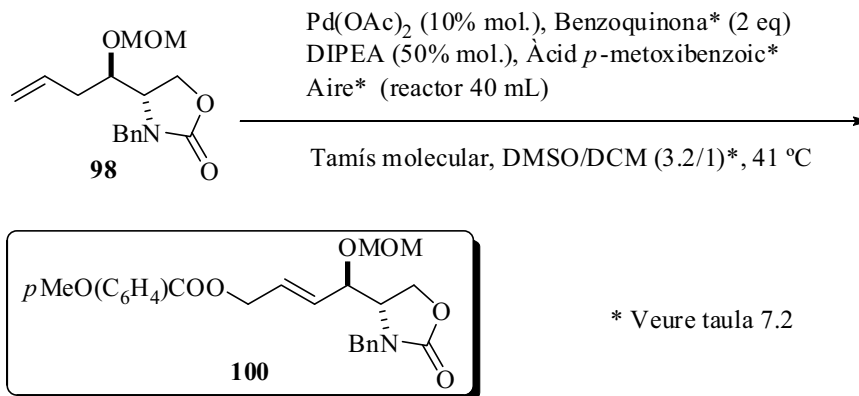


Esquema 7.8. Obtenció del compost **98** i oxidació al·lílica d'aquest.

A continuació, es provaren les condicions descrites més recentment per White i col.,²⁹ que com ja hem comentat, utilitzaven de 2-5 equivalents de l'àcid *p*-metoxibenzoic i una mescla de DCM/DMSO com a dissolvent. La taula 7.2 recull les diferents proves realitzades.

Un primer experiment, realitzat amb aire atmosfèric, la benzoquinona recristal·litzada (no sublimada) i 5 eq. d'àcid *p*-metoxibenzoic, va donar lloc a un 40% de rendiment, mentre que la conversió no passava del 64% (selectivitat: 62%). El fet d'utilitzar menys àcid però amb una concentració més elevada, no va millorar els resultats (entrada 2). En canvi, l'ús de benzoquinona sublimada i aire sintètic sí que va millorar tant el rendiment com la selectivitat. En aquest cas, a més, no es va parar la reacció a les 72 h., si no que es va agafar una mostra que s'analitzà per RMN. Aquesta anàlisi mostrà una relació entre el producte de partida i el producte esperat de 35/65; això volia dir que la conversió era de, com a mínim, un 65%, i veient els resultats anteriors, segurament una mica superior. Després de deixar la reacció 2 dies més (fins a

5 dies totals), no s'observà que aquesta avancés més i es va obtenir, finalment, un 59% de rendiment amb una conversió del 71% (selectivitat: 83%), uns resultats molt superiors als obtinguts prèviament.



ent.	benzoquinona	àcid	aire	C / M	temps	rndt. ^a	conv. ^b	selec.
1	recristal·litzada	5 eq.	at.	1	72 h.	40%	64%	62%
2	recristal·litzada	3 eq.	at.	2	72 h.	30%	58%	52%
3	sublimada	5 eq.	sint.	1	120 h.	59%	71%	83%

^a Rendiment aïllat.

^b Conversió calculada a partir de la quantitat de producte de partida aïllat.

Taula 7.2. Oxidacions al·líiques sobre es substrat **98**.

En aquest punt, malauradament, se'ns va acabar el temps i no vàrem poder continuar amb el treball experimental. Tot i això, estem convençuts que aquests resultats són molt prometedors i segurament es poden millorar modulant algunes de les condicions de reacció; per ex., es podrien utilitzar més quantitats de benzoquinona, o utilitzar-ne una de més reactiva, com la fenilbenzoquinona utilitzada per White i col.²⁹ A més, encara quedaria pendent explorar la utilitat dels substrats utilitzats per a la síntesi d'azasucres.

7.3. Conclusions.

1. S'ha realitzat una prova d'oxidació al·lílica catalitzada per pal·ladi i promoguda per DMSO, utilitzant àcid acètic (43 eq.) sobre el compost **92**, amb un rendiment obtingut del 28%.

2. S'ha començat a investigar la derivatització del compost oxidat **93** per a l'obtenció d'azasucres. S'ha observat que seria necessària la utilització de la dihidroxilació asimètrica de Sharpless per tal d'obtenir bones diastereoselectivitats dels productes amb els diols en *sin*, i que els grup protector TBS i l'acetal potser no són els més adequats.

3. S'han realitzat diferents proves d'oxidació al·lílica catalitzada per pal·ladi i promoguda per DMSO, utilitzant àcid acètic (44 eq.) i àcid *p*-metoxibenzoic (3-5 eq.) sobre el compost **98**, obtenint fins a un 59% de rendiment i una selectivitat del 83%. Això obre les portes per a una posterior investigació en aquesta línia.

7.4. Perspectives.

Pensem que aquests experiments obren les portes a una nova ruta per a l'obtenció d'azasucres. Els propers passos que seguiríem per a la finalització d'aquest projecte són els següents:

1. Es provarien diferents condicions d'oxidació al·lílica. Per exemple, s'intentarien usar més quantitats de benzofenona i es provaria la fenilbenzoquinona, que ja ha donat millors resultats en altres grups de recerca.²⁹ També es podrien fer experiments a diferents temperatures de treball per tal d'optimitzar la reacció.

2. A continuació s'utilitzaria la dihidroxilació asimètrica de Sharpless per obtenir, diastereoselectivament els dos productes *sin*.

3. Es provarien diferents condicions d'hidrogenació del grup Bn, per exemple utilitzant pressions elevades i/o diferents temperatures. També es podrien utilitzar reductors que donessin a l'alcohol terminal lliure, així com a la reducció del carbamat, facilitant segurament la seva posterior eliminació. En cas que aquesta fos impossible, seria necessari realitzar un estudi per tal de veure quina estratègia de grups protectors seria la més adient per tal d'assolir una ortogonalitat entre ells.

4. Finalment s'assajarien diferents condicions de ciclació, segons les dues estratègies que hem indicat a l'inici d'aquest capítol, les quals donarien a compostos tipus (desoxi)azapiranosos.

7.5. Referències.

- ¹ Alguns articles de revisió i llibres recents: (a) Compain, P.; Martin, O. R. *Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications*; Wiley, 2007. (b) Borges de Melo, E.; Gomes, A. S.; Carvalho, I. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10277. (c) Afarinkia, K.; Bahar, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1239. (d) Asano, N. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 471. (e) Cipolla, L.; La Ferla, B.; Nicotra, F. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 485. (f) Lillelund, V. H.; Jenson, H. H.; Liang, X.; Bols, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 515. (g) Watson, A. A.; Fleet, G. W. J.; Asano, N.; Molyneux, R. J.; Nash, R. J. *Phytochemistry* **2001**, *56*, 265. (h) Asano, N.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1645. (i) Stütz, A. *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors*; Wiley-VHC: Weinheim, 1999.
- ² (a) Krasikov, V. V.; Karelov, D. V.; Firsov, L. M. *Biochemistry* **2001**, *66*, 267. (b) Heightman, T. D.; Vasella, A. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 750.
- ³ (a) Stam, M. R.; Blanc, E.; Coutinho, P. M.; Henrissat, B. *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 2728. (b) Zechel, D. L.; Withers, S. G. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 11. (c) Sears, P.; Wong, C.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2300. (d) Legler, G. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1990**, *48*, 319. (d) Sinnott, M. L. *An Enzyme Mechanisms*; Sinnott, M. L., Ed.; Royal Society Chem.: London, 1987, p 259.
- ⁴ (a) McCarter, J.; Withers, S. G. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1994**, *4*, 885. (b) Wang, Q.; Graham, R. W.; Trimbur, D.; Warren, R. A. J. Withers. S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11594.
- ⁵ (a) Namchuk, M. N.; Withers, S. G. *Biochemistry*, **1995**, *34*, 16194. (b) McCarter, J.; Adam, M.; Withers. S. G. *Biochem. J.* **1992**, *286*, 721.
- ⁶ Davies, G.; Henrissat, B. *Structure*, **1995**, *3*, 853.
- ⁷ Szczepina, M. G.; Johnston, B. D.; Yuan, Y.; Svensson, B.; Pinto, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12458.
- ⁸ (a) Yuasa, H.; Saotome, C.; Osamu, K. *Trends Glycosci. Glycotechnol.* **2002**, *14*, 231. (b) Sinnott, M. L. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 1171. (c) Lalégerie, P.; Legler, G. *Biochimie* **1982**, *64*, 977.
- ⁹ Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Niida, T. *J. Antibiot.* **1966**, *19*, 288.

- ¹⁰ Junge, B.; Matzke, M.; Stltefuss, J. *A Handbook of Experimental Pharmacology*; Kuhlmann, J., Puls, W., Eds.; Springer: New York, 1996, Vol. 119, pp 411–482.
- ¹¹ (a) Elbein, A. D. *FASEB J.* **1991**, *5*, 3055. (b) Fuhrmann, U.; Bause, E.; Ploegh, H. *Biochem. Biophys. Acta* **1985**, *825*, 95.
- ¹² Asano, N.; Kizu, H.; Oseki, K.; Tomioka, E.; Matsui, K.; Okamoto, M.; Baba, M. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2349.
- ¹³ (a) Tan, A.; van der Broek, L.; van Boeckel, S.; Ploegh, H.; Bolscher, J. *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 14504. (b) Datema, R.; Olofsson, S.; Romero, P. A. *A Viral System Pharmacol. Ther.* **1987**, *33*, 221. (c) Schweden, J.; Borgmann, C.; Legler, G.; Bause, E. *Arch. Biochem. Biophys.* **1986**, *248*, 335. (d) Hettkamp, H.; Legler, G.; Bause, E. *Eur. J. Biochem.* **1984**, *142*, 85.
- ¹⁴ Scott, L. J.; Spencer, C. M. *Drugs*, **2000**, *59*, 521.
- ¹⁵ (a) Cox, T.; Lachmann, R.; Hollak, C.; Aerts, J.; van Weely, S.; Hrebíček, M.; Platt, F.; Butters, T.; Dwek, R.; Moyses, C.; Gow, I.; Elstein, D.; Zimran, A. *Lancet* **2000**, *355*, 1481. (b) McCormack, P. L.; Goa, K. L. *Drugs*, **2003**, *63*, 2427.
- ¹⁶ Block, T. M.; Lu, X.; Platt, F. M.; Foster, G. R.; Gerlich, W. H.; Blumberg, B. S.; Dwek, R. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1994**, *91*, 2235.
- ¹⁷ Ouzounov, S.; Mehta, A.; Dwek, R. A.; Block, T. M.; Jordan, R. *Antiviral Res.* **2002**, *55*, 425.
- ¹⁸ Courageot, M. P.; Frenkiel, M. P.; Santos, C. D. D.; Deubel, V.; Despres, P. *J. Virol.* **2000**, *74*, 564.
- ¹⁹ Fowler, P. A.; Haines, A. H.; Taylor, R. J. K.; Chrystal, E. J. T.; Gravestock, M. B. *Carbohydr. Res.* **1993**, *246*, 377.
- ²⁰ Murray, R. K.; Granner, D. K.; Mayes, P. A.; Rodwell, V. W. *A Harper. Bioquímica*; Atheneu: Sao Paulo, 1994, pp 628–646.
- ²¹ (a) Schuster, M.; Blechert, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1809. (b) Jakobsen, P.; Lundbeck, J. M.; Kristiansen, M.; Breinholt, J.; Demuth, H.; Pawlas, J.; Candela, M. P. T.; Andersen, B.; Westergaard, N.; Lundgren, K.; Asano, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 733. (c) Compain, P.; Martin, O. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 3077.
- ²² Fedorov, A.; Shi, W.; Kicska, G.; Fedorov, E.; Tyler, P. C.; Furneaux, R. H.; Hanso, J. C.; Gainsford, G. J.; Larese, J. Z.; Schramm, V. L.; Almo, S. C. *Biochemistry* **2001**, *40*, 853.
- ²³ Lee, R. E.; Smith, M. D.; Pickering, L.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8689.

- ²⁴ Pearson, M. S. M.; Allaimat, M. M.; Fargeas, V.; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2159, i referències citades a l'article. Veure també els articles de revisió de les referències 1a, 1c, 1d i 1e i els articles citats en aquests. Altres síntesis més recents, per ex.: (a) Guaragna, A.; D'Errico, S.; D'Alonzo, D.; Pedatella, S.; Palumbo, G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3473. (b) Song, X.; Hollingsworth, R. I. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3115. (c) Ghosh, S.; Shashidhar, J.; Dutta, S. K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6041.
- ²⁵ Veure per ex.: (a) Martín, R.; Murruzzu, C.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2325. (b) Singh, O. V.; Han, H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2387. (c) Somfai, P.; Marchand, P.; Torsell, S.; Lindström, U. L. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1293. (d) Haukaas, M. H.; O'Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 401. (e) Somfai, P.; Lindström, U. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7173.
- ²⁶ Kato, A.; Kato, N.; Kano, E.; Adachi, I.; Ikeda, K.; Yu, L.; Okamoto, T.; Banba, Y.; Ouchi, H.; Takahata, H.; Asano, N. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2036.
- ²⁷ Asano, N.; Ikeda, K.; Yu, L.; Kato, A.; Takebayashi, K.; Adachi, I.; Kato, I.; Ouchi, H.; Takahata, H.; Fleet, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 223.
- ²⁸ Dondoni, A.; Perrone, D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4749.
- ²⁹ Covell, D. J.; Nicolaas, A. V.; Labenz, N. A.; White, M. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8217.
- ³⁰ Ginesta, X.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 289.
- ³¹ Fraunhoffer, K. J.; Bachovchin, D. A.; White, M. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 223 i referències citades a l'article.
- ³² (a) Kolb, H. C.; van Nieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483. (b) Jacobsen, E. N.; Marko, I.; Mungall, W. S.; Schroeder, G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968.

Capítol 8

Part Experimental

8.1. Consideracions Generals	193
8.2. Procediments Experimentals	199
8.3. Referències	303

CAPÍTOL 8. PART EXPERIMENTAL.

8.1. Consideracions Generals.

8.1.1. Instrumentació.

Polarimetria ($[\alpha]_D$).

Els valors de poder rotatori ($[\alpha]_D$ (c g/100mL, dissolvent) s'han determinat mitjançant el polarímetre Perkin-Elmer 241 MC, a 25 °C i usant una cel·la de 1 dm de longitud i 1 mL de capacitat, i una làmpada de sodi de $\lambda = 598$ nm.

Punts de Fusió (Pf).

S'han determinat mitjançant l'aparell Büchi B-540, o bé per calorimetria d'escaneig diferencial (DSC) utilitzant l'aparell Mettler Toledo DSC-30. En el segon cas, s'indica la tècnica juntament amb el valor obtingut.

Espectroscòpia d'Infraroig (IR).

Els espectres s'han registrat emprant un espectrofotòmetre de transformada de Fourier Termo Nicolet Nexus FT-IR, preparant les mostres dipositant la mostra en forma de pel·lícula sobre una pastilla de NaCl (tècnica "film"), o bé preparant una mescla amb KBr i el producte desitjat i a continuació fent una pastilla ("pastilla KBr").

Espectroscòpia de Ressonància Magnètica Nuclear (RMN).

Els espectres s'han obtingut usant l'aparell Varian Mercury 400 (RMN de ^1H a 400 MHz i de ^{13}C a 100 MHz), amb els productes en dissolució en cloroform deuterat (CDCl_3) i amb tetrametilsilà (TMS) com a referència interna per als espectres de protó (0.00 ppm), i amb el senyal del cloroform deuterat per als de ^{13}C (77.16 ppm).

S'han emprat les següents abreviacions: δ (desplaçament químic, en ppm, amb TMS com a referència), J (constant d'acoblament), s (singlet), sa (singlet ample), d (doblet), t (triplet), m (multiplet). Els * indiquen senyals que corresponen a rotàmers de la mateixa molècula.

Espectrometria de Masses de Baixa i Alta Resolució (EM, EMAR).

Els espectres s'han realitzat a la Unidad de Espectrometria de Masas, Universidad de Santiago de Compostela, o bé a la Unitat d'Espectrometria de Masses dels Serveis Científicotècnics de la Universitat de Barcelona, a la Facultat de Química o bé al Parc Científic de Barcelona. Les tècniques usades són: ionització química en fase positiva amb NH_3 o CH_4 com a gas portador (CI-NH_3 o CI-CH_4); ionització per electroesprai en fase positiva (ESI+); o per bombardeig atòmic (FAB+).

Anàlisis Elementals (Anàl.).

Les anàlisis s'han realitzat a la Unidad de Analisis Elemental de la Universidad de Santiago de Compostela, o bé al Servei d'Anàlisi Elemental del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).

Cromatografia.

Cromatografia en columna. S'ha emprat la tècnica de cromatografia flash (amb pressió d'aire) utilitzant gel de SiO_2 (230-400 mesh). Quan s'indica, aquesta ha estat pretractada amb NEt_3 (2.5 % en volum) per tal d'evitar l'acidesa natural de la sílice.

Cromatografia en capa fina (CCF). S'han utilitzat plaques d'alumini / SiO_2 Merk 60 F₂₅₄ de 0.2 mm de gruix. La visualització dels productes s'ha realitzat mitjançant una làmpada d'ultraviolat ($\lambda = 254 \text{ nm}$) i les següents dissolucions reveladores:

- Anisaldehyd: 9.2 mL de 4-metoxibenzaldehyd, 3.8 mL d'àcid acètic glacial, 338 mL d'etanol (95%) i 12.5 mL d'àcid sulfúric concentrat (98%).

- Ninhidrina: 0.2% de ninhidrina en acetona.

- Fosfomolibdic: 23 g de fosfomolibdic en 400 mL d'etanol (95%).

- KMnO_4 : 3 g KMnO_4 , 20 g K_2CO_3 , 300 mL H_2O i 5 mL d'una solució aquosa de NaOH al 5%.

Cromatografia de gasos (CG). S'han realitzat en aparell Agilent 6890N, utilitzant heli com a gas portador, i les columnes i condicions indicades en cada cas.

Cromatografia de líquids d'alta resolució (HPLC). S'ha utilitzat un aparell Hewlett-Packard 1050, i les columnes i condicions indicades en cada cas.

8.1.2. Materials i Tècniques.

Dissolvents.

Els dissolvents emprats han estat destil·lats per tal d'assecar-los sempre que s'han requerit condicions anhidres, encara que no sempre s'especifica. L'èter usat només ha estat el dietílic, encara que no sempre s'especifica.

- *DCM anhidre*: destil·lat sobre CaH_2 i en atmosfera de N_2 .

- *Et₂O i THF anhidre*: destil·lat sobre Na i benzofenona, en atmosfera de N_2 .

- *Toluè anhidre*: destil·lat sobre Na fos i en atmosfera de N_2 .

- *DMF anhidre*: destil·lat sobre MgSO_4 a pressió reduïda i guardat sobre tamisos moleculars de 4 Å granulats i en atmosfera d'argó.

- *DMSO anhidre*: destil·lat sobre CaH a pressió reduïda i guardat sobre tamisos moleculars de 4 Å granulats i en atmosfera d'argó.

Els dissolvents anhidres s'han emprats immediatament abans de ser utilitzats, excepte la DMF i el DMSO. Els dissolvents emprats no anhidres són de qualitat de síntesi.

Activació de tamisos moleculars.

S'han emprats tamisos moleculars comercials de 4 Å, granulats i en pols. L'activació s'ha realitzat de les següents maneres:

- *En pols o granulats*: s'ha mantingut el tamís a 320-350 °C (mitjançant un bany de sorra) sota el buit d'una bomba (aprox. 1 mmHg) unes 10 h. durant 2 dies, guardant-se en una estufa de buit a 160 °C.

- *En pols (activat dins el matràs de reacció)*: s'ha utilitzat el tamís prèviament activat, que s'ha dipositat en el matràs de reacció i sota el buit d'una bomba (aprox. 1 mmHg), s'ha flamejat durant 5-10 min. mitjançant un assecador (300-500 °C) i purgant amb argó o nitrogen. Un cop refredat, s'ha utilitzat immediatament.

Reactius Comercials.

No han estat purificats si no s'indica el contrari (CuI, CuCN, benzoquinona). Els reactius organometàl·lics comercials utilitzats no han estat valorats prèviament.

Banys a Baixa Temperatura.

S'han utilitzat les següents mescles segons la temperatura desitjada:

- -78 °C: acetona / neu carbònica.

- -20 °C: CCl₄ / neu carbònica.

- -15 °C: gel / NaCl

- 0 °C: gel / aigua.

Per a altres temperatures intermèdies s'ha emprat el refrigerador d'immersió Cryocool CC-100, usant banys d'isopropanol.

Condicions Anhidres.

La majoria de les reaccions s'han realitzat sota condicions anhidres, és a dir utilitzant matrassos prèviament flamejats amb assecadors (300-500 °C) i al buit d'una bomba (aprox. 1 mmHg) durant 5-10 min., i purgats amb nitrogen o argó. S'han utilitzat sèptums per ajustar les boques dels matrassos, globus plens de nitrogen o d'argó per mantenir una atmosfera inert, i xeringues i cànules per realitzar les addicions de reactius.

8.1.3. Metodologies Generals.

Metodologia General d'Acetilació.

Sobre una dissolució de l'alcohol desitjat en DCM anhidre (0.02 M) a t.a. i sota agitació, s'afegeix anhídrid acètic (150% mol), NEt_3 (200% mol.) i 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 10% mol.). La dissolució resultant es deixa en agitació entre 1.5-3 h (control per CCF), es renta amb una solució aquosa de HCl 0.1 M, s'asseca sobre MgSO_4 i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. Els crus obtinguts es purifiquen per cromatografia "flash" sobre gel de sílice.

Metodologia General per RCM.

Sobre una dissolució del diè desitjat en DCM anhidre (0.002-0.008 M) a t.a. i sota agitació, s'afegeix el catalitzador desitjat (3-20% mol), en la quantitat mínima de DCM. La dissolució resultant es deixa en agitació fins que no es detecta producte de partida (control per CCF), fent passar contínuament un corrent de nitrogen o argó, per tal de desplaçar l'etilè que es va generant, i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. Els crus obtinguts es purifiquen per cromatografia "flash" sobre gel de sílice ($\text{SiO}_2/\text{NEt}_3$).

Metodologia General per Hidrogenació.

Es prepara una dissolució de l'alquè en el dissolvent desitjat, i s'afegeix el catalitzador corresponent. El sistema de reacció es purga amb un gas inert (nitrogen o argó), i a continuació amb hidrogen. Seguidament s'aplica la pressió d'hidrogen desitjada i es deixa el sistema en agitació i a t.a. durant el temps necessari. A continuació es torna a purgar el sistema resultant amb un gas inert, es filtra sobre celite i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. Quan s'indica, es purifica el producte així obtingut per cromatografia en columna. Quan s'ha realitzat la reacció a pressió atmosfèrica, aquesta s'ha dut a terme en un matràs amb un globus amb hidrogen. Les reaccions realitzades a pressions superiors, fins als 5 bars, s'han realitzat en un reactor de 200 mL de borosilicat i una coberta de metall (Miniclave, Buchi).

8.2. Procediments Experimentals.

8.2.1. Síntesi de l'epoxialcohol 6.

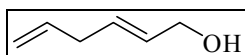
5-Hexen-2-in-1-ol (7).¹



S'introduí CuCl (13.0 g, 132 mmol, 16% mol.) en un reactor automàtic Lab-Max de 2 L proveït d'agitació mecànica (agitador tipus àncora), embut d'addició, elèctrode de pH i sonda de temperatura, es va dissoldre en una solució aquosa saturada de NaCl (450 mL) i HCl conc. (1.5 mL) i, sota agitació (100 rpm) i atmosfera d'argó, s'hi addicionà l'alcohol propargílic (47.8 mL, 820 mmol). S'ajustà el pH a 9 mitjançant l'addició d'una solució aquosa de NaOH al 20% (en la solució verdosa va aparèixer un precipitat taronja). S'escalfà la mescla fins a 50 °C i s'hi addicionà bromur d'al·lil (213 mL, 2462 mmol) en MeOH (120 mL), gota a gota i durant 45 min., controlant el pH entre 8 i 9 mitjançant l'addició d'una solució aquosa de NaOH al 20% (en total es van afegir uns 50 mL). Es va deixar la reacció durant 3.5 h més a 50 °C i sota agitació (150 rpm) mantenint el pH entre 7.5–10 (la mescla es va anar enfosquant a una tonalitat verdosa, i en total es van gastar uns 400 mL NaOH al 20%). Un cop passat aquest temps, i veient que ja no hi havia variacions del pH, es deixà refredar la mescla fins a t.a., s'hi addicionà HCl conc. fins a pH 2 i es filtrà la mescla resultant sobre celite en una placa filtrant del número 3. Es va rentar el sòlid resultant amb força Et₂O, es va separar la fase orgànica i es va extreure l'aquosa amb Et₂O (3x200 mL). El conjunt de fases orgàniques s'assecà sobre MgSO₄ i es reduí el dissolvent a pressió reduïda a t.a., sense arribar a sequedat, obtenint un oli vermell fosc que es purificà mitjançant una destil·lació al buit (0.35 mmHg, 35 °C), obtenint un oli incolor caracteritzat com a 5-hexen-2-in-1-ol (7) (78.0 g, 95%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.90 (sa, 1H), 2.98-3.03 (m, 2H), 4.27-4.30 (m, 2H), 5.10-5.15 (m, 1H), 5.28-5.34 (m, 1H), 5.82 (ddt, *J* = 16.9, 10.0, 5.4 Hz, 1H) ppm.

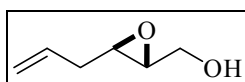
(E)-2,5-Hexadien-1-ol (8).¹



S'introduí LiAlH_4 (30.8 g, 811 mmol), en THF anhidre (700 mL), en un reactor automàtic Lab-Max de 2 L (prèviament purgat) proveït d'agitació mecànica (agitador tipus àncora), embut d'addició, refrigerant de reflux i sonda de temperatura. Es refredà la solució a 0 °C i s'afegí sota agitació (150 rpm) l'alquí **7** (77.9 g, 811 mmol) en THF anhidre (250 mL), gota a gota, en un període de 50 min. Acabada l'addició, es va pujar la temperatura fins a 25 °C (en 15 min.) i es mantingué aquesta durant 30 min. A continuació s'escalfà el reactor a 45 °C i es mantingué aquesta temperatura durant 3 h. més (es va formar una suspensió gris fosca). Passat aquest temps, es refredà la mescla a 0 °C (en 20 min.) i es va afegir, gota a gota i controlant que no pugés la temperatura, EtOAc (79 mL, 811 mmol) (aprox. 1 h). Es va afegir seguidament una solució aquosa saturada de NH_4Cl (500 mL), gota a gota i controlant que la temperatura no pugés dels 20 °C (aprox. 40 min.). Es va deixar aleshores pujar la temperatura fins a 25 °C, es va filtrar la mescla verdosa resultant sobre celite en una placa filtrant del número 3 i es va netejar el sòlid amb força Et_2O , quedant un residu grisós i unes aigües mares ataronjades. S'afegí NaCl a aquestes fins a la separació de fases. L'aquosa es rentà amb Et_2O (3x50 mL) i el conjunt de fases orgàniques s'assecà sobre Na_2SO_4 i es va reduir el dissolvent a pressió reduïda, sense arribar a sequedat, obtenint un oli marró que es destil·là al buit (3 mbar, 45 °C), donant lloc a un oli incolor caracteritzat com l'(E)-2,5-hexadien-1-ol (**8**) (56.0 g, 72%).

¹**H RMN** (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.43 (sa, 1H), 2.81 (dd, $J = 5.2, 5.1$ Hz, 2H), 4.11 (d, $J = 4.59$ Hz, 2H), 5.01-5.08 (m, 2H), 5.6-5.9 (m, 3H) ppm

(2S,3S) i (2R,3R)-2,3-Epxi-5-hexen-1-ol (6).¹

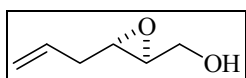


(2R,3R)-6: Preparació prèvia: es varen preparar les següents dissolucions en condicions anhidres (en matrassos flamejats les dues primeres, i en una proveta de plàstic la tercera, totes elles purgades a més amb argó i sobre tamís molecular granulats de 4 Å (activat)): l'alcohol **8** (55.6 g, 555 mmol) en DCM anhidre (90 mL); D(-)-tartrat de dietil (13.9 g, 66.6 mmol, 12% mol.) en DCM anhidre (150 mL); i *t*BuOOH 3 M en isooctà (370 mL, 1110 mmol). Aquesta última es va mesurar en proveta, i no

s'usaren mai xeringues o cànules metàl·liques per evitar descomposicions provocades per traces de metalls. Les solucions es mantingueren sota argó durant 30 min., i la de l'alcohol al·lílic durant 24 h. abans d'afegir-les al reactor.

En un reactor automàtic Lab-Max de 2 L (prèviament assecat escalfant-lo a 110 °C i aplicant el buit, i purgat amb argó) proveït d'agitació mecànica (agitador tipus àncora), embut de d'addició i sonda de temperatura, es va afegir tamís molecular activat en pols de 4 Å (17 g) i DCM anhidre (1000 mL). Es refredà la mescla a -20 °C i s'afegiren successivament cap al reactor la solució de tartrat, Ti(O*i*Pr)₄ (16.9 mL, 55.5 mmol, 10% mol.) i, a través d'una cànula de plàstic, la solució d'hidroperòxid. Després d'1 h d'agitació (150 rpm) a -20 °C, s'hi addicionà la solució de l'alcohol **8**, diluïda en 100 mL més de DCM, poc a poc de manera que no augmentés la temperatura. Es van mantenir les condicions durant 2.5 h més, seguint la reacció per CCF. Un cop acabada la reacció, es va pujar la temperatura fins a 0 °C i es va afegir una solució verdosa formada per sulfat de ferro (II) heptahidratat (187 g, 666 mmol) i àcid tartàric (50.5 g, 333 mmol, 60% mol.) en aigua (500 mL), poc a poc per tal que no augmentés la temperatura (la mescla va agafar un to marró). Acabada l'addició, es va mantenir l'agitació a 0 °C 10 min. més, es filtrà la mescla sobre celite al buit en una placa filtrant del número 3, se separaren les fases, es va extreure l'aquosa amb Et₂O (3x75 mL), i es tractà el conjunt de fases orgàniques, a 0 °C i amb agitació, amb una solució aquosa de NaOH al 30% saturada de NaCl (2x100 mL) (la solució groga inicial va agafar un color verdós). Es va deixar la mescla en aquestes condicions 1 h, es va diluir amb aigua (150 mL), es separà la fase orgànica, es rentà amb aigua (2x100 mL), s'assecà sobre MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent al rotavapor, a t.a, obtenint un oli vermell que es va filtrar sobre sílice eluint-lo amb EtOAc i eliminant així restes de *t*BuOH resultants de la reducció de l'hidroperòxid en excés. El dissolvent s'eliminà a pressió reduïda, obtenint-se un oli groc caracteritzat com l'epoxialcohol **(2*R*,3*R*)-6** (58.5 g, 92%).

$$[\alpha]_{\text{D}} = +35.3 (c = 1.0, \text{CHCl}_3); [\text{lit.}^1 [\alpha]_{\text{D}} = +35.4 (c = 1.2, \text{CHCl}_3)]$$



(2*S*,3*S*)-6: Seguint el mateix procediment descrit, però partint de l'alcohol **8** (30.8 g, 314 mmol) en DCM anhidre (50 mL); L(+)-tartrat de dietil (7.8 g, 37.7 mmol, 12% mol.) en DCM anhidre (90 mL); *t*BuOOH 3 M en isoocatà (209

mL, 628 mmol); tamís molecular activat en pols de 4 Å (9.5 g); Ti(OiPr)₄ (8.25 mL, 31.4 mmol, 10% mol.); sulfat de ferro (II) heptahidratat (105 g, 376 mmol) i àcid tartàric (28.2 g, 188 mmol, 60% mol.) en aigua (300 mL), es va obtenir l'epoxialcohol (**2S,3S**)-6 (28.6 g, 80%) en forma d'oli groc.

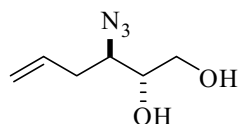
$[\alpha]_{\text{D}} = -35.5$ ($c = 1.2$, CHCl₃);

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.85 (sa, 1H), 2.33-2.40 (m, 2H), 2.97 (dt, $J = 4.8$, 2.5 Hz, 1H), 3.06 (td, $J = 5.4$, 2.3 Hz, 1H), 3.60-3.70 (m, 1H), 3.93 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 5.11-5.19 (m, 2H), 5.82 (ddt, $J = 17.0$, 10.2, 6.7 Hz, 1H) ppm.

8.2.2. Síntesi Estereodivergent de Conduramines i d'Aminociclitols.

8.2.2.1. Síntesi de l'Alcohol *cis*-12.

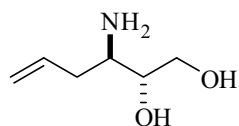
(2*R*,3*R*)-*N*-*tert*-Butoxicarbonil-3-amino-5-hexen-1,2-diol (9).²



(2*R*,3*R*)-3-Azido-5-hexen-1,2-diol: S'introduí, en un matràs

prèviament purgat i proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, toluè anhidre (300 mL). S'afegí $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (19.7 mL, 65.8 mmol) i Me_3SiN_3 (17.4 mL, 132 mmol), sota atmosfera d'argó i es pujà la temperatura a 90 °C. Es va deixar la solució groga resultant en agitació durant 5 h, es va baixar la temperatura a 75 °C, i es va afegir, a través d'una cànula, l'epoxialcohol (2*S*,3*S*)-6 (5.00 g, 43.9 mmol) en toluè anhidre (100 mL). Es deixà la solució resultant en agitació i a 75 °C 45 min. més (la solució es va tornar de color vermell intens), es refredà aleshores fins a t.a. i s'afegí una dissolució aquosa al 10% de NaOH i NaCl (150 mL), deixant la mescla resultant en agitació durant 16 h. Passat aquest temps, es filtrà la mescla sobre celite i es rentà el sòlid amb DCM. La fase aquosa resultant es va extreure amb DCM (3x50 mL), s'assecà el conjunt de fases orgàniques sobre MgSO_4 i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un oli vermellós que s'utilitzà directament en la següent reacció de reducció.

¹H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.55 (sa, 1H), 1.83 (sa, 1H), 2.31-2.58 (m, 3H), 3.54-3.59 (m, 1H), 3.65-3.80 (m, 3H), 5.15-5.26 (m, 2H), 5.83-5.93 (m, 1H) ppm.

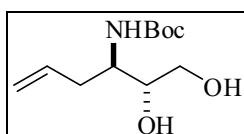


(2*R*,3*R*)-3-Amino-5-hexen-1,2-diol (5): Es va introduir el

cru anterior (quantitat màxima: 6.89 g, 43.9 mmol) en un matràs de tres boques prèviament purgat i proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux. Es va dissoldre en THF (275 mL), s'hi addicionà Ph_3P (19.5 g, 74.6 mmol) i H_2O (6.3 mL, 351 mmol) i es deixà el sistema en agitació a 45 °C i sota argó durant 16 h. Passat aquest temps, es va deixar refredar la solució resultant i es va evaporar el dissolvent a pressió reduïda. Es va

redissoldre el cru en DCM (100 mL), es va extreure amb una solució aquosa 1 M de NaOH (2x80 mL), es va filtrar aquesta a través d'un filtre de plecs, i s'usà directament en la següent reacció.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.71 (sa, 4H), 2.00-2.16 (m, 1H), 2.31-2.39 (m, 1H), 3.09 (dt, $J = 9.1, 4.5$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 8.9, 4.2$ Hz, 1H), 3.70-3.77 (m, 1H), 3.86 (dd, $J = 11.5, 4.2$ Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.15-5.18 (m, 1H), 5.71-5.84 (m, 1H) ppm.



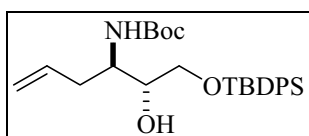
(2R,3R)-N-tert-Butoxycarbonyl-3-amino-5-hexen-1,2-diol

(9): Es va afegir dioxà (30 mL) a la solució aquosa bàsica (uns 200 mL) que contenia l'aminodiol anterior (quantitat màxima: 5.75 g, 43.9 mmol), Boc_2O (10.52 g, 48.3 mmol) en dioxà (15 ml), i es va deixar la mescla en agitació durant 5 h., a t.a. Passat aquest temps, es va extreure l'aquosa amb EtOAc (3x75 mL), s'assecà l'orgànica sobre MgSO_4 i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un sòlid groc que es purificà per cromatografia "flash" sobre sílice / NEt_3 . Es va obtenir així un sòlid blanc, **9** (7.63 g, 75% en 3 reaccions).

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.44 (s, 9H), 2.29-2.38 (m, 1H), 2.52-2.62 (m, 2H), 3.30-3.39 (m, 2H), 3.57-3.64 (m, 2H), 3.67-3.72 (m, 2H), 4.58 (sa, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.18 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 5.77-5.87 (m, 1H) ppm.

(2R,3R)-1-tert-Butildifenilsiloxi-3-tert-butoxycarbonilamino-5-hexen-2-ol

(10a).²

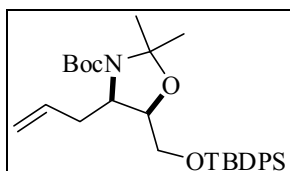


En un matràs prèviament purgat i proveït d'agitació magnètica, es va introduir el *N*-Boc-aminodiol **9** (3.43 g, 14.9 mmol) en DMF (75 mL). Es va afegir imidazol (2.22 g, 32.7 mmol) i clorur de *tert*-butildifenilsilil (4.50 g, 16.4 mmol) i es mantingué el sistema en agitació i sota argó, a t.a., durant 16 h. Passat aquest temps, s'afegí Et_2O (110 mL) i es rentà la solució resultant amb una dissolució aquosa saturada de NH_4Cl (3x70 mL). S'assecà la fase etèria sobre MgSO_4 i s'eliminà el

dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un oli marró que es purificà per cromatografia en columna “flash” sobre gel de sílice / NEt₃. S’obtingué així **10a** (6.65 g, 96%) en forma d’oli incolor.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.07 (s, 9H), 1.39 (s, 9H), 2.31 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.86 (sa, 1H), 3.64-3.89 (m, 4H), 4.87 (sa, 1H), 5.04 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 5.73-5.83 (m, 1H), 7.36-7.46 (m, 6H), 7.66 (d, *J* = 6.4 Hz, 4H) ppm.

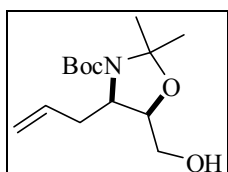
(4*R*,5*R*)-4-Al·lil-5-*tert*-butildifenilsililoximetil-3-*tert*-butoxicarbonil-2,2-dimetil-oxazolidina (*cis*-11).²



S’introduí l’alcohol **10a** (6.65 g, 14.2 mmol) en un matràs proveït d’agitació magnètica i refrigerant de reflux, es va dissoldre en toluè anhidre (140 mL) i es va afegir 2,2-dimetoxipropà (14.7 g, 142 mmol) i àcid *p*-toluensulfònic trihidratat (0.16 g, 0.85 mmol, 6% mol.). S’escalfà el sistema a 90 °C i es mantingué en agitació durant 4 h. Passat aquest temps, es rentà la mescla obtinguda amb una solució aquosa saturada de NaHCO₃ (2x100 mL), s’assecà sobre MgSO₄ i s’eliminà el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un oli marró que es purificà per cromatografia en columna “flash” sobre gel de sílice / NEt₃, donant lloc a ***cis*-11** (6.12 g, 90%) en forma d’oli incolor.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.07 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 1.51 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 2.10-2.29 (m, 1H), 2.32-2.47 (m, 1H), 3.75-3.90 (m, 2H), 4.11-4.21 (m, 2H), 4.90-4.98 (m, 2H), 5.71-5.86 (m, 1H), 7.36-7.45 (m, 6H), 7.66 (d, *J* = 6.5 Hz, 4H) ppm.

(4*R*,5*R*)-4-Al·lil-3-*tert*-butoxicarbonil-5-hidroximetil-2,2-dimetiloxazolidina (cis-12).²

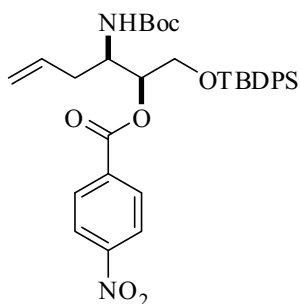


Es disposà l'oxazolidina *cis*-11 (6.12 g, 12.0 mmol) en un matràs equipat d'agitació magnètica, es va dissoldre en THF (100 mL) i es va addicionar Bu₄NF·3H₂O (7.58 g, 24.0 mmol). Es va mantenir el sistema en agitació durant 30 min., s'eliminà el solvent a pressió reduïda, es va redissoldre el cru obtingut en DCM (100 mL), es rentà la solució resultant amb una solució aquosa saturada de NH₄Cl (2x50 mL), s'assecà sobre MgSO₄ i s'eliminà el solvent a pressió reduïda, obtenint un oli groc que es purificà per cromatografia en columna "flash" sobre gel de sílice / NEt₃. S'obtingué un oli incolor, *cis*-12 (2.60 g, 80%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.47 (s, 9H), 1.54 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.72 (sa, 1H), 2.22-2.45 (m, 2H), 2.73-2.86 (m, 2H), 3.91-4.12 (m, 1H), 4.21 (dt, *J* = 7.1, 5.0 Hz, 1H), 5.03-5.16 (m, 2H), 5.82 (m, 1H) ppm.

8.2.2.2. Síntesi de l'Alcohol *trans*-12.

(2*S*,3*R*)-1-*tert*-Butildifenilsililoxi-3-*tert*-butoxicarbonilamino-5-hexen-2-ol (10b).



(2*S*,3*R*)-1-*tert*-Butildifenilsililoxi-3-*tert*-butoxicarbonil-amino-2-(*p*-nitrobenzoiloxi)-5-hexè: A una solució de l'alcohol **10a** (0.197 g, 0.420 mmol), àcid *p*-nitrobenzoic (0.280 g, 1.68 mmol) i PPh₃ (0.441 g, 1.68 mmol) en toluè anhidre (5 mL) a 0 °C s'afegí DIAD (0.325 mL, 1.68 mmol) gota a gota. A continuació es deixà la mescla a t.a. i en agitació durant 16 h. Passat aquest temps, s'addicionà Et₂O

(5 mL) i la solució resultant es rentà amb una dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ (2x4 mL). El conjunt de fases orgàniques s'assecà sobre MgSO₄ i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. El cru obtingut es va dissoldre en Et₂O, s'afegí hexà i es filtrà la mescla resultant amb un filtre de plecs per tal d'eliminar l'òxid de trifenilfosfina. El dissolvent s'evaporà i el producte resultant es purificà per cromatografia en columna "flash" sobre gel de sílice / NEt₃, obtenint un oli incolor (0.208 g, 80%).

$[\alpha]_D = +4.6$ ($c = 1.15$, CHCl₃).

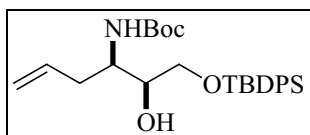
IR (film): ν_{\max} 3385, 2931, 1720, 1529, 1271 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.04 (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 2.17-2.30 (m, 1H), 2.30-2.42 (m, 1H), 3.81-3.96 (m, 2H), 4.13-4.24 (m, 1H), 4.65 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 5.25-5.34 (m, 1H), 5.77 (ddt, $J = 14.3, 10.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.25-7.43 (m, 6H), 7.61 (d, $J = 6.1$ Hz, 4H), 8.19 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.29 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 19.3 (C), 26.8 (CH₃), 28.4 (CH₃), 36.7 (CH₂), 50.4 (CH), 63.2 (CH₂), 76.8 (CH), 79.7 (C), 116.7 (CH₂), 123.7 (C), 127.9 (CH), 129.8 (C), 130.0 (CH), 131.1 (CH), 132.9 (CH), 133.4 (CH), 136.7 (CH), 150.7 (C), 155.5 (C), 164.3 (C) ppm.

EM (FAB-CH₄) m/z : 619 [(M + H)⁺, 6%], 519 [(M - 99)⁺, 73%].

EMAR (FAB+): calculat per C₃₄H₄₃N₂O₇Si: 619.2840, trobat 619.2832.



(2S,3R)-1-tert-Butildifenilsililoxi-3-tert-butoxicarbo-

nilamino-5-hexen-2-ol (10b): A una solució del derivat *p*-nitrobenzoïc anterior (1.150 g, 1.86 mmol) en Et₂O anhidre (45 mL) a -20 °C s'afegí RedAl (1.67 mL, 5.58 mmol) gota a gota. Després de 6 h en agitació, s'afegí una solució aquosa de HCl 1 M (7 mL) i la mescla resultant es va deixar escalfar fins a t.a., es va filtrar a través de celite, rentant bé el sòlid resultant amb Et₂O. La fase orgànica s'assecà sobre MgSO₄ i el dissolvent s'eliminà a pressió reduïda, obtenint un cru que es va purificar per cromatografia en columna "flash" sobre gel de sílice / NEt₃, obtenint **10b** (0.636 g, 72%) en forma d'oli incolor.

$[\alpha]_D = +3.7$ ($c = 0.91$, CHCl₃).

IR (film): ν_{\max} 3437, 2959, 2930, 1716, 1691 cm^{-1} .

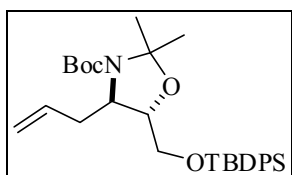
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.06 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 2.34 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.78 (sa, 1H), 3.54-3.63 (m, 2H), 3.76 (dd, $J = 4.3, 10.2$ Hz, 1H), 3.74-3.82 (m, 1H), 4.83 (da, $J = 8.6$ Hz) 1H), 5.03-5.12 (m, 2H), 5.76 (ddt, $J = 17.2, 10.2, 7.1$ Hz, 1H), 7.35-7.46 (m, 6H), 7.62-7.66 (m, 4H) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 19.4 (C), 27.0 (CH_3), 28.5 (CH_3), 37.2 (CH_2), 50.9 (CH), 65.8 (CH), 72.4 (CH), 79.3 (C), 117.7 (CH_2), 128.0 (CH), 130.0 (CH), 133.1 (C), 134.9 (CH), 135.7 (CH), 156.1 (C) ppm.

EM (FAB- CH_4) m/z : 470 [$(\text{M} + \text{H})^+$, 5%], 370 [$(\text{M} - 99)^+$, 100%].

EMAR (FAB+): calculat per $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{NO}_4\text{Si}$: 470.2727, trobat 470.2723.

(4*R*,5*S*)-4-Al·lil-5-*tert*-butildifenilsililoximetil-3-*tert*-butoxicarbonil-2,2-dimetil-oxazolidina (*trans*-11).



Es va seguir el procediment experimental descrit per al compost *cis*-11, però partint del compost **10b** (0.753 g, 1.60 mmol) en toluè (12 mL) i usant 2,2-dimetoxipropà (1.96 mL, 16.0 mmol), àcid *p*-toluensulfònic (0.028 g, 0.096 mmol, 6% mol.) i una solució aquosa saturada de NaHCO_3 (2x5 mL), obtenint el compost *trans*-11 (0.570 g, 70%) en forma d'oli incolor.

$[\alpha]_{\text{D}} = +2.9$ ($c = 1.1$, CHCl_3).

IR (film): ν_{\max} 2932, 2858, 1670, 1388, 1366 cm^{-1} .

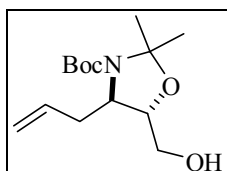
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.05 (s, 9H), 1.48 (s, 15H), 2.35-2.65 (m, 2H), 3.63-3.72 (m, 2H), 3.90-4.05 (m, 2H), 5.04-5.13 (m, 2H), 5.60-5.77 (m, 1H), 7.35-7.45 (m, 6H), 7.67 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 4H) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 19.4 (C), 27.0 (CH_3), 27.3 (CH_3), 27.7 (CH_3), 28.6 (CH_3), 36.5 (CH_2), 38.1* (CH_2), 58.7 (CH), 58.9* (CH), 65.1 (CH_2), 76.8 (C), 79.1 (CH), 79.8* (CH), 94.1 (C), 94.8* (C), 118.1 (CH_2), 127.8 (CH), 129.9 (CH), 129.9* (CH), 133.4 (C), 133.5* (C), 134.3 (CH), 135.8 (CH), 135.8* (CH), 151.9 (C) ppm.

EM (FAB- CH_4) m/z : 510 [$(\text{M} + \text{H})^+$, 2%], 410 [$(\text{M} - 99)^+$, 64%], 352 [$(\text{M} - 157)^+$, 100%].

EMAR (FAB+): calculat per C₃₀H₄₄NO₄Si: 510.3040, trobat 510.3063.

(4*R*,5*S*)-4-Al·lil-3-*tert*-butoxicarbonil-5-hidroximetil-2,2-dimetiloxazolidina
(*trans*-12).



Es va seguir el procediment experimental descrit per al compost *cis*-12, però partint del compost *trans*-11 (1.06 g, 2.08 mmol) en THF (15 mL) i usant Bu₄NF (1.31 mL, 4.16 mmol), i una solució aquosa saturada de NH₄Cl (2x5 mL), obtenint el compost *trans*-12 (0.523 g, 93%) en forma d'oli incolor.

$[\alpha]_D = -26.4$ ($c = 1.1$, CHCl₃).

IR (film): ν_{\max} 3457, 2978, 2933, 1699, 1391, 1367 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.48 (s, 9H), 1.50 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 2.00 (sa, 1H), 2.40-2.66 (m, 2H), 3.60 (ddd, $J = 11.7, 5.9, 5.9$ Hz, 1H), 3.67-3.80 (m, 2H), 3.99 (ddd, $J = 5.9, 5.8, 3.9$ Hz, 1H), 5.10 (m, 1H), 5.14 (dd, $J = 3.2, 1.8$ Hz, 1H), 5.68-5.79 (m, 1H) ppm.

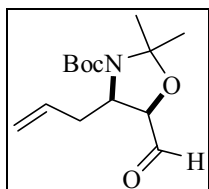
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 26.7 (CH₃), 27.2 (CH₃), 28.6 (CH₃), 36.1 (CH₂), 37.4* (CH₂), 57.6 (CH), 63.5 (CH₂), 76.8 (C), 79.4 (CH), 80.3* (CH), 94.7 (C), 118.6 (CH₂), 133.7 (CH), 152.0 (C) ppm.

EM (FAB-CH₄) m/z : 272 [(M + H)⁺, 1%], 172 [(M - 99)⁺, 23%], 137 [(M - 134)⁺, 100%].

EMAR (FAB+): calculat per C₁₄H₂₆NO₄: 272.1862, trobat 272.1863.

8.2.2.3. Reaccions d'Addició Sobre l'Aldehid *cis*-4.

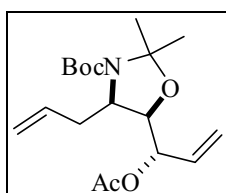
(4*R*,5*R*)-4-Al·lil-3-*tert*-butoxicarbonil-5-formil-2,2-dimetiloxazolidina (*cis*-4).²



S'introduí en un matràs prèviament flamejat i proveït d'agitació magnètica, clorur d'oxal·lil (1.30 mL, 14.9 mmol) en DCM anhidre (35 mL), sota atmosfera d'argó. Es refredà el sistema a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i s'afegí dimetilsulfòxid (2.12 mL, 29.9 mmol). Es deixà el sistema sota argó i amb agitació magnètica durant 20 min. Passat aquest temps es va addicionar l'alcohol *cis*-12 (2.02 g, 7.5 mmol) en DCM anhidre (17 mL) a través d'una cànula, i es deixà el sistema en les mateixes condicions 30 min. més. A continuació es va afegir NEt_3 (5.20 mL, 37.3 mmol) i es deixà agitant-se 40 min. més en les mateixes condicions, i després 20 min. més a t.a. Finalment es va afegir H_2O (40 mL), es va extreure la fase aquosa resultant amb DCM (3x30 mL), el conjunt de fases orgàniques es rentà amb una dissolució aquosa de HCl al 5% (2x40 mL), s'assecà sobre MgSO_4 i s'evaporà el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se l'aldehid esperat *cis*-4 (2.26 g) en forma d'oli groc, que es va utilitzar immediatament en la següent reacció d'addició.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.48 (s, 9H), 1.54 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 2.26-2.40 (m, 1H), 2.41-2.54 (m, 1H), 2.25-2.28 (m, 1H), 4.48 (dd, $J = 5.9, 1.0$ Hz, 1H), 5.01-5.11 (m, 2H), 5.66-5.79 (m, 1H), 9.75 (s, 1H) ppm.

(4*R*,5*R*,1'*S*)-5-(1-Acetoxial·lil)-4-al·lil-3-*tert*-butoxicarbonil-2,2-dimetiloxazolidina (*cis*-anti-13).



Metodologia general A. Addició de vinil liti a partir de $(\text{CH}_2\text{CH})_4\text{Sn}$ i fenil liti: S'introduí, en un matràs prèviament flamejat, purgat i proveït d'agitació magnètica, $(\text{CH}_2\text{CH})_4\text{Sn}$ (0.051 mL, 0.279 mmol), i es va dissoldre en Et_2O o

THF anhidre (2 mL). Es va refredar el sistema a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i es va afegir, gota a gota, una solució de fenil liti 1.9 M en cilcohexà : èter 7 : 3 (0.59 mL, 1.12 mmol), i es deixà la mescla a aquesta temperatura, sota argó i amb agitació durant 30 min. (en el cas d'usar Et_2O com a dissolvent, es va formar una pasta groga, mentre que al utilitzar THF, va quedar una solució transparent i incolora al principi, que va anar enfosquint). A continuació es va pujar la temperatura a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ i s'hi addicionà, a través d'una cànula i en condicions anhidres, l'aldehid *cis-4* (quantitat màxima: 0.100 g, 0.37 mmol) dissolt en Et_2O o THF anhidre (2.5 mL). Es deixà el sistema en agitació i a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ durant 2.5-3 h. més. Es tractà la mescla resultant amb aigua (5 mL), a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, i posteriorment amb una solució aquosa saturada de NH_4Cl (5 mL). Es van separar les fases, es va extreure l'aquosa amb Et_2O (3x5 mL), s'assecà el conjunt de fases orgàniques sobre MgSO_4 i s'evaporà el dissolvent a pressió reduïda. El cru obtingut s'acetilà seguint la metodologia general descrita a l'inici, usant anhídrid acètic (0.053 mL, 0.558 mmol), 4-DMAP (0.005 g, 0.037 mmol, 10% mol.), NEt_3 (0.104 mL, 0.743 mmol), DCM (19 mL) i una solució aquosa de HCl 0.1 M (2x16 mL), i purificant el cru obtingut per cromatografia en columna "flash" (SiO_2 / NEt_3), aïllant un oli caracteritzat com una mescla dels diastereòmers *cis-anti-13* / *cis-sin-13* en una proporció que va ser determinada per cromatografia de gasos, els quals es van poder separar per cromatografia en columna (els resultats dels diferents experiments es troben en la taula 3.2 del capítol 3).

Metodologia general B. Addició de vinil liti a partir de MeLi i $(\text{CH}_2\text{CH})_4\text{Sn}$, procediment experimental representatiu (entrada 5, taula 3.2, capítol 3): En un matràs prèviament flamejat, purgat, i proveït d'agitació magnètica, es va afegir $(\text{CH}_2\text{CH})_4\text{Sn}$ (0.58 mL, 3.18 mmol), i es va dissoldre en Et_2O anhidre (45 mL). Es va refredar la solució a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i es va afegir, poc a poc, una solució de metil liti 1.5 M en Et_2O (8.5 mL, 12.7 mmol). Es deixà la mescla en agitació, sota argó i a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durant 15 min. A continuació es va pujar la temperatura fins a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ i es deixà 15 min. més. Es va tornar a baixar la temperatura fins a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i s'hi addicionà, gota a gota, l'aldehid *cis-4* (quantitat màxima: 1.14 g, 4.2 mmol) dissolt en Et_2O anhidre (45 mL) (en 10 min.). Es va pujar la temperatura a $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ i es deixà en aquestes condicions 1.5 h. A continuació, es va pujar la temperatura fins a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ i s'afegí una solució saturada de NH_4Cl (80 mL), es separaren les fases, es va extreure l'aquosa amb Et_2O (2x40 mL), s'assecà el conjunt de fases orgàniques sobre MgSO_4 i s'evaporà el dissolvent a pressió reduïda, obtenint un cru que s'acetilà seguint la metodologia general descrita a l'inici d'aquest capítol, usant

anhídrid acètic (0.60 mL, 6.36 mmol), 4-DMAP (0.052 g, 0.424 mmol, 10% mol.), NEt₃ (1.18 mL, 0.858 mmol), DCM (210 mL) i una solució aquosa de HCl 0.1 M (2x180 mL), i purificant el cru obtingut per cromatografia en columna “flash” (SiO₂ / NEt₃), aïllant un oli que contenia una mescla dels epímers *cis-anti-13* / *cis-sin-13* (0.949 g, 66% en 3 passos), en forma d'oli incolor, en una proporció 4/1 (mesurat per cromatografia de gasos). Els dos isòmers es van poder separar per cromatografia en columna.

Metodologia C. Addició de cuprats d'ordre superior: En un matràs prèviament flamejat i proveït d'agitació magnètica, es va introduir (CH₂CH)₄Sn (0.059 mL, 0.323 mmol), i es va dissoldre en Et₂O anhidre (2 mL). Es va portar la solució resultant a -78 °C i es va addicionar una solució etèria de MeLi 1.5 M (0.86 mL, 1.29 mmol). Es deixà la mescla en agitació i a -78 °C durant 20 min. Es va pujar la temperatura a -45 °C i es deixà 10 min. més en agitació. Per una altra banda, es va introduir, en un matràs prèviament flamejat, purgat i proveït d'agitació magnètica, CuCN (0.058 g, 0.647 mmol), prèviament purificat i assecat (veure més avall), en Et₂O anhidre (3 mL). Es va portar la mescla resultant a -78 °C i s'addicionà la primera solució a -45 °C sobre aquesta, gota a gota, a través d'una cànula i en condicions anhidres. Es deixà el sistema en aquestes condicions a -78 °C durant 15 min. més, i s'hi addicionà l'aldehid *cis-4* (quantitat màxima: 0.058 g, 0.216 mmol) en Et₂O anhidre (2 mL), a través d'una cànula i en condicions anhidres. Es deixà la mescla 2.5 h. a -78 °C i en agitació (la mescla es va tornar d'un color marró). A continuació, es va pujar la temperatura fins a 0 °C i s'afegí una solució saturada de NH₄Cl (3 mL), es separaren les fases, es va extreure l'aquosa amb Et₂O (3x3 mL), s'assecà el conjunt de fases orgàniques sobre MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent a pressió reduïda, obtenint un cru que s'acetilà seguint la metodologia general descrita a l'inici, usant anhídrid acètic (0.031 mL, 0.323 mmol), 4-DMAP (0.003 g, 0.022 mmol, 10% mol.), NEt₃ (0.060 mL, 0.431 mmol), DCM (11 mL) i una solució aquosa de HCl 0.1 M (2x10 mL), i purificant el cru obtingut per cromatografia en columna “flash” (SiO₂ / NEt₃), aïllant un oli que contenia una mescla dels epímers *cis-anti-13* / *cis-sin-13* (0.017 g, 23% en 3 passos), en forma d'oli incolor, en una proporció 1.8/1 (mesurat per cromatografia de gasos). Els dos isòmers es van poder separar per cromatografia en columna.

Purificació del CuCN:

Es rentà CuCN comercial (1.0 g, 11.2 mmol) amb aigua en ebullició i amb etanol. S'assecà a l'estufa (60 °C) el sòlid blanc en forma de pols obtingut fins a pes constant (0.92 g, 92%), i es conservà a un dessecador de P₂O₅.

$[\alpha]_D = -14.4$ ($c = 1.2$, CHCl₃)

IR (film): ν_{\max} 2979, 2936, 1751, 1698, 1387 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.47 (s, 9H), 1.51 (s, 3H), 1.53* (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.59* (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.08* (s, 3H), 2.19-2.31 (m, 1H), 2.31-2.44 (m, 1H), 3.93-4.20 (m, 2H), 4.95-5.10 (m, 2H), 5.27-5.38 (m, 2H), 5.71-5.96 (m, 2H) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 21.1 (CH₃), 21.2* (CH₃), 23.6 (CH₃), 24.9* (CH₃), 26.9 (CH₃), 27.6* (CH₃), 28.4 (CH₃), 28.5* (CH₃), 34.5 (CH₂), 34.9* (CH₂), 58.1 (CH), 71.5 (CH), 71.6* (CH), 77.0 (CH), 77.4* (CH), 79.8 (C), 80.1* (C), 93.2 (C), 93.7* (C), 116.7 (CH₂), 116.9* (CH₂), 118.5 (CH₂), 133.7 (CH), 135.0 (CH), 151.6 (C), 152.1* (C), 169.2 (C) ppm.

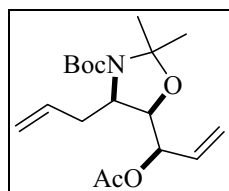
EM (CI-CH₄) m/z : 340 [(M + H)⁺, 10%], 240 [(M - 99)⁺, 100%].

EMAR (CI-CH₄): calculat per C₁₈H₃₀NO₅ 340.2124, trobat 340.2117.

CG: γ -DEX 120TM; 30 m x 0.25 mm x 0.25 μ m; T_i = 100 °C (5 min), 5 °C/min, T_f = 210 °C; t_R = 24-28 min, Δt_R (*cis-sin-13* - *cis-anti-13*) = 0.820 min.

CG: HP-5 (5% fenil metil siloxà); T_i = 100 °C (5 min), 5 °C/min, T_f = 210 °C; t_R = 18-26 min, Δt_R (*cis-sin-13* - *cis-anti-13*) = 0.275-0.300 min.

(4R,5R,1'R)-5-(1-Acetoxial·lil)-4-al·lil-3-*tert*-butoxicarbonil-2,2-dimetiloxazolidina (*cis-sin-13*).



Metodologia A. Addició del magnesià: S'introduí l'aldehid *cis-4* (quantitat màxima: 0.119 g, 0.442 mmol) en un matràs prèviament flamejat, purgat i proveït d'agitació magnètica, i es va dissoldre en THF anhidre (3 mL). Es va refredar la dissolució groga resultant a -78 °C, i es va afegir, gota a gota durant 5 min., una dissolució de bromur de vinilmagnesi 1 M en THF (1.46 mL, 1.46 mmol). Es deixà el

sistema en agitació, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i sota argó 1.15 h., moment en que es va començar a pujar la temperatura fins als $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, arribant-hi a les 2 h. de reacció. Es deixà en aquestes condicions 2 h. més (control per CCF). Passat aquest temps, es va afegir, poc a poc, una solució aquosa saturada de NH_4Cl (5 mL), se van separar les fases, es va extreure l'aquosa amb Et_2O (3x5 mL), s'assecà el conjunt de fases orgàniques sobre MgSO_4 i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. L'oli groc obtingut s'acetilà seguint la metodologia general descrita a l'inici, usant anhídrid acètic (0.063 mL, 0.664 mmol), 4-DMAP (0.005 g, 0.044 mmol, 10% mol.), NEt_3 (0.123 mL, 0.885 mmol), DCM (22 mL) i una solució aquosa de HCl 0.1 M (2x20 mL), i purificant el cru obtingut per cromatografia en columna "flash" ($\text{SiO}_2 / \text{NEt}_3$), aïllant un oli que contenia una mescla dels epímers *cis-anti-13* / *cis-sin-13* (0.098 g, 65% en 3 passos), en forma d'oli incolor, en una proporció 1/2 (mesurat per cromatografia de gasos). Els dos isòmers es van poder separar per cromatografia en columna.

Metodologia general B. Addició de cuprats, procediment experimental representatiu (entrada 4, taula 3.3, capítol 3): En un matràs prèviament flamejat, purgat, i proveït d'agitació magnètica, es va afegir $(\text{CH}_2\text{CH})_4\text{Sn}$ (0.88 mL, 4.82 mmol), i es va dissoldre en Et_2O anhidre (35 mL). Es va refredar la solució a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i es va afegir, poc a poc, una solució de metil liti 1.5 M en Et_2O (12.9 mL, 19.3 mmol). Es deixà la mescla en agitació, sota argó i a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durant 20 min. A continuació es va pujar la temperatura fins a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ i es deixà 10 min. més. Per una altra banda es va pesar, en un matràs prèviament flamejat, purgat i proveït d'agitació magnètica, CuI (1.83 g, 9.6 mmol), prèviament recristal·litzat sobre una solució saturada de NaI (veure més avall), i es va afegir Et_2O anhidre (60 mL). S'afegí aleshores la solució a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ sobre aquesta, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, a poc a poc i a través d'una cànula, en condicions anhidres. Es deixà la mescla 10 min. més a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (aquesta va començar a enfosquir), es va pujar aleshores la temperatura a $-33\text{ }^{\circ}\text{C}$ i es deixà 15 min. més en agitació (la mescla va seguir enfosquant). Es va tornar a baixar la temperatura fins a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i s'hi addicionà, gota a gota, l'aldehid *cis-4* (quantitat màxima: 0.865 g, 3.22 mmol) dissolt en Et_2O (20 mL), a través d'una cànula (en 10 min.). Es va pujar la temperatura a $-33\text{ }^{\circ}\text{C}$ i es deixà la mescla negra resultant en aquestes condicions 1.5 h més. Passat aquest temps, es va pujar la temperatura fins a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ i es va afegir, amb compte, Et_2O (100 mL) i una solució saturada de NH_4Cl (100 mL), i es deixà 45 min. en agitació (es va formar una pasta marró). Es van separar les fases, es va extreure l'aquosa amb Et_2O (3x100 mL), s'assecà el conjunt

de fases orgàniques sobre MgSO₄ i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda, obtenint un oli groc, que es va protegir directament en forma d'acetat tal com s'ha descrit anteriorment, usant DCM anhidre (160 mL), anhídrid acètic (0.46 mL, 4.82 mmol), NEt₃ (0.90 mL, 6.43 mmol) i 4-DMAP (0.039 g, 0.322 mmol, 10% mol.). Es va obtenir així un oli groc que es purificà per cromatografia en columna "flash" (SiO₂ / NEt₃), aïllant un oli incolor que va ser determinat com una mescla dels diastereòmers *cis-anti-13* / *cis-sin-13* (0.601 g, 55% en 3 passos) en una proporció de 1/95 (mesurat per cromatografia de gasos).

Recristal·lització del CuI:

Es va dissoldre CuI comercial (4.0 g, 21.0 mmol) en una solució formada per NaI (59.5 g) en aigua (33 mL). Es portà la mescla resultant a reflux durant 30 min., es filtrà la solució incolora resultant a través d'un filtre de plecs, en calent, es deixà refredar fins a t.a. i s'hi addicionà aigua refredada a 0 °C, gota a gota, fins a l'aparició d'un fi precipitat blanc. Es va refredar la mescla en un bany d'aigua i gel, i el precipitat format es filtrà al buit i es rentà consecutivament amb aigua, etanol, EtOAc, Et₂O i pentà refredats a 0 °C. El sòlid resultant s'assecà a l'estufa (60 °C) durant un dia i després en un dessecador de P₂O₅.

$$[\alpha]_D = -1.8 \text{ (} c = 0.9, \text{CDCl}_3 \text{)}$$

$$\text{IR (film): } \nu_{\text{max}} \text{ 2979, 1746, 1697, 1387, 1367, 1235 cm}^{-1}.$$

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.45 (s, 9H), 1.46* (s, 9H), 1.52 (s, 3H), 1.55* (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.60* (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.11* (s, 3H), 2.24-2.36 (m, 1H), 2.36-2.53 (m, 1H), 3.87-3.95 (m, 1H), 3.95-4.02* (m, 1H), 4.09 (dd, $J = 9.5, 4.0$ Hz, 1H), 4.98-5.13 (m, 2H), 5.36 (dd, $J = 10.4, 6.3$ Hz, 1H), 5.42-5.49 (m, 2H), 5.76-5.93 (m, 2H) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 21.3 (CH₃), 21.4* (CH₃), 23.7 (CH₃), 25.0* (CH₃), 26.9 (CH₃), 27.6* (CH₃), 28.4 (CH₃), 28.4* (CH₃), 34.7 (CH₂), 34.9* (CH₂), 57.5 (CH), 71.8 (CH), 77.2 (CH), 79.8 (C), 80.1* (C), 93.2 (C), 93.7* (C), 116.9 (CH₂), 117.4* (CH₂), 120.7 (CH₂), 132.1 (CH), 132.2* (CH), 135.1 (CH), 135.1* (CH), 151.6 (C), 152.2* (C), 170.0 (C) ppm.

$$\text{MS (CI-CH}_4\text{) } m/z: \text{ 340 [(M + H)}^+\text{, 10\%], 240 [(M - 99)}^+\text{, 100\%].}$$

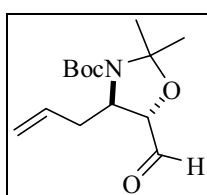
$$\text{EMAR (CI-CH}_4\text{): calculat per C}_{18}\text{H}_{30}\text{NO}_5 \text{ 340.2124, trobat 340.2116.}$$

CG: γ -DEX 120TM; 30 m x 0.25 mm x 0.25 μ m; $T_i = 100$ °C (5 min), 5 °C/min, $T_f = 210$ °C; $t_R = 24$ -28 min, Δt_R (*cis-sin-13* – *cis-anti-13*) = 0.820 min.

CG: HP-5 (5% fenil metil siloxà); $T_i = 100$ °C (5 min), 5 °C/min, $T_f = 210$ °C; $t_R = 18$ -26 min, Δt_R (*cis-sin-13* – *cis-anti-13*) = 0.275-0.300 min.

8.2.2.4. Reaccions d'Addició Sobre l'Aldehid *trans-4*.

(4*R*,5*S*)-4-Al·lil-3-*tert*-butoxicarbonil-5-formil-2,2-dimetiloxazolidina (*trans-4*).²

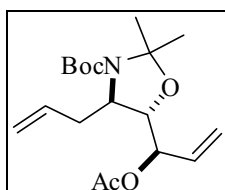


Mètode A: Es va introduir l'aldehid *cis-4* (0.168 g, 0.62 mmol) en un matràs proveït d'agitació magnètica, es va dissoldre en metanol (4 mL), i es va afegir K_2CO_3 (0.075 g, 0.62 mmol). Es deixà la mescla en agitació durant 16 h a t.a. A continuació es va refredar el sistema a 0 °C, es va afegir àcid acètic (0.07 mL, 1.25 mmol), es deixà agitant durant 5 min. i s'addicionà aquesta sobre una dissolució tampó aquosa d'hidrogenfosfat a pH = 7 (70 mL). Es deixà en agitació 30 min. més i es va extreure la mescla resultant amb DCM (3x40 mL), el conjunt de fases orgàniques s'assecà sobre $MgSO_4$ i s'evaporà el dissolvent a pressió reduïda, obtenint un oli groc (0.143 g, 85%) contenint els aldehids *cis* (*cis-4*) i *trans* (*trans-4*) en una proporció de 1/5, segons mostrava l'espectre de RMN 1H del cru de la reacció.

Mètode B: Es va seguir el procediment experimental descrit per al compost *cis-4*, però partint del compost *trans-12* (2.02 g, 7.5 mmol) en DCM (17 mL) i usant clorur d'oxal·lil (1.30 mL, 14.9 mmol), dimetil sulfòxid (2.12 mL, 29.9 mmol), NEt_3 (5.20 mL, 37.3 mmol), DCM (3x30 mL) i una solució aquosa de HCl al 5% (2x40 mL), obtenint el compost *trans-4* en forma d'oli groc, el qual s'utilitzà immediatament en les següents reaccions d'addició.

1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.47 (s, 9H), 1.54 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 2.28-2.70 (m, 2H), 4.10-4.35 (m, 2H), 5.10-5.20 (m, 2H), 5.69-5.83 (m, 1H), 9.81 (s, 1H) ppm.

(4*R*,5*S*,1'*R*)-5-(1-Acetoxy-1-allyl)-4-allyl-3-*tert*-butoxycarbonyl-2,2-dimethyloxazolidina (*trans-anti-13*).



En un matràs prèviament flamejat, purgat, i proveït d'agitació magnètica, es va afegir $(\text{CH}_2\text{CH})_4\text{Sn}$ (0.051 mL, 0.279 mmol), i es va dissoldre en Et_2O anhidre (4 mL). Es va refredar la solució a -78°C i es va afegir, poc a poc, una solució de metil liti 1.6 M en Et_2O (0.74 mL, 1.12 mmol). Es deixà la mescla en agitació, sota argó i a -78°C durant 15 min. A continuació es va pujar la temperatura fins a -25°C i es deixà 15 min. més. Es va tornar a baixar la temperatura fins a -78°C i s'hi adicionà, gota a gota, l'aldehid *trans-4* (quantitat màxima: 0.100 g, 0.371 mmol) dissolt en Et_2O anhidre (4 mL). Es va pujar la temperatura a -25°C i es deixà en aquestes condicions 2 h. A continuació, es va pujar la temperatura fins a 0°C i s'afegí Et_2O (12 mL) i una solució aquosa saturada de NH_4Cl (12 mL), es separaren les fases, es va extreure l'aquosa amb Et_2O (2x4 mL), s'assecà el conjunt de fases orgàniques sobre MgSO_4 i s'evaporà el dissolvent a pressió reduïda, obtenint un cru que s'acetilà seguint la metodologia general descrita a l'inici, usant anhídrid acètic (0.053 mL, 0.558 mmol), 4-DMAP (0.005 g, 0.037 mmol, 10% mol.), NEt_3 (0.104 mL, 0.743 mmol), DCM (19 mL) i una solució aquosa de HCl 0.1 M (2x16 mL), i purificant el cru obtingut per cromatografia en columna "flash" ($\text{SiO}_2 / \text{NEt}_3$), aïllant un oli que contenia una mescla dels epímers *trans-anti-13* / *trans-sin-13* (0.040 g, 31% en 3 passos), en forma d'oli incolor, en una proporció 14/1 (mesurat per cromatografia de gasos). Els dos isòmers no es van poder separar per cromatografia en columna.

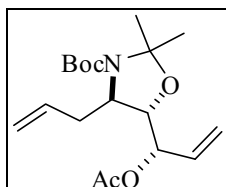
IR (film): ν_{max} 2979, 2933, 1747, 1698, 1387, 1376, 1367, 1233 cm^{-1} .

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.48 (s, 9H), 1.55 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.38-2.62 (m, 2H), 3.70-3.92 (m, 1H), 3.97-4.00 (m, 1H), 5.06-5.17 (m, 2H), 5.25-5.37 (m, 3H), 5.64-5.94 (m, 2H) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 21.2 (CH_3), 27.2 (sa, CH_3), 27.4 (sa, CH_3), 28.6 (CH_3), 36.3 (sa, CH_3), 37.9* (sa, CH_3), 58.9 (CH), 74.8 (CH), 79.7 (sa, C), 80.3 (sa, CH), 94.8 (sa, C), 95.5* (sa, C), 118.6 (CH_2), 119.6 (CH_2), 132.6 (CH), 133.7 (CH), 151.9 (C), 169.9 (C) ppm.

CG: HP-5 (5% fenil metil siloxà); $T_i = 100\text{ }^\circ\text{C}$ (5 min), $5\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$, $T_f = 210\text{ }^\circ\text{C}$; $t_R = 23\text{-}24\text{ min}$, $\Delta t_R(\textit{trans-sin-13} - \textit{trans-anti-13}) = 0.170\text{ min}$.

(4*R*,5*S*,1'*S*)-5-(1-Acetoal·lil)-4-al·lil-3-*tert*-butoxicarbonil-2,2-dimetiloxazolidina (*trans-sin-13*).



En un matràs prèviament flamejat, purgat, i proveït d'agitació magnètica, es va afegir $(\text{CH}_2\text{CH})_4\text{Sn}$ (0.209 mL, 1.15 mmol), i es va dissoldre en Et_2O anhidre (8 mL). Es va refredar la solució a -78°C i es va afegir, poc a poc, una solució de metil liti 1.6 M en Et_2O (2.87 mL, 4.60 mmol). Es deixà la mescla en agitació, sota argó i a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durant 20 min. A continuació es va pujar la temperatura fins a $-45\text{ }^\circ\text{C}$ i es deixà 10 min. més. Per una altra banda es va pesar, en un matràs prèviament flamejat, purgat i proveït d'agitació magnètica, CuI (0.483 g, 2.30 mmol), prèviament recristal·litzat sobre una solució saturada de NaI (veure més amunt), i es va afegir Et_2O anhidre (14 mL). S'afegí aleshores la solució a $-45\text{ }^\circ\text{C}$ sobre aquesta, a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, a poc a poc i a través d'una cànula, en condicions anhidres. Es deixà la mescla 15 min. més a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (aquesta va començar a enfosquir), es va pujar aleshores la temperatura a $-33\text{ }^\circ\text{C}$ i es deixà 10 min. més en agitació (la mescla va seguir enfosquant). Es va tornar a baixar la temperatura fins a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ i s'hi addicionà, gota a gota, l'al·lil *trans-4* (quantitat màxima: 0.206 g, 0.766 mmol) dissolt en Et_2O anhidre (5 mL), a través d'una cànula. Es va pujar la temperatura a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ i es deixà la mescla negra resultant en aquestes condicions 2 h més. Passat aquest temps, es va pujar la temperatura fins a $0\text{ }^\circ\text{C}$ i es va afegir, amb compte, Et_2O (20 mL) i una solució saturada de NH_4Cl (20 mL), i es deixà 15 min. en agitació (es va formar una pasta marró). Es van separar les fases, es va extreure l'aquosa amb Et_2O (3x20 mL), s'assecà el conjunt de fases orgàniques sobre MgSO_4 i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda, obtenint un oli groc, que es va protegir directament en forma d'acetat tal com s'ha descrit anteriorment, usant DCM anhidre (38 mL), anhídrid acètic (0.108 mL, 1.15 mmol), NEt_3 (0.213 mL, 1.53 mmol) i 4-DMAP (0.009 g, 0.077 mmol, 10% mol.). Es va obtenir així un oli groc que es purificà per cromatografia en columna "flash" ($\text{SiO}_2 / \text{NEt}_3$), aïllant un oli incolor que va ser determinat com una mescla dels diastereòmers *trans-anti-13* / *trans-sin-13* (0.107 g,

41% en 3 passos) en una proporció de 1/5 (mesurat per cromatografia de gasos). Els dos isòmers no es van poder separar per cromatografia en columna.

IR (film): ν_{\max} 2979, 2933, 1747, 1698, 1387, 1376, 1367, 1233 cm^{-1} .

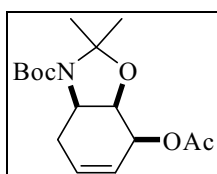
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.48 (s, 9H), 1.55 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.38-2.62 (m, 2H), 3.70-3.92 (m, 1H), 3.97-4.00 (m, 1H), 5.06-5.17 (m, 2H), 5.25-5.37 (m, 3H), 5.64-5.94 (m, 2H) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 21.2 (CH_3), 27.0 (sa, CH_3), 27.7 (sa, CH_3), 28.6 (CH_3), 36.1 (sa, CH_3), 38.5* (sa, CH_3), 58.1 (CH), 58.3* (CH), 75.0 (CH), 80.0 (sa, C), 80.5 (sa, CH), 94.8 (sa, C), 95.5* (sa, C), 118.6 (CH_2), 120.3 (sa, CH_2), 132.8 (CH), 133.9 (CH), 151.9 (C), 170.1 (C) ppm.

CG: HP-5 (5% fenil metil siloxà); $T_i = 100\text{ }^\circ\text{C}$ (5 min), $5\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$, $T_f = 210\text{ }^\circ\text{C}$; $t_R = 23\text{-}24\text{ min}$, Δt_R (*trans-sin-13* – *trans-anti-13*) = 0.170 min.

8.2.2.5. Obtenció de 4-Desoxi-3-conduramines per RCM.

(*1R,2S,6R*)-*N*-*tert*-Butoxicarbonil-2-acetoxi-1,6-*N,O*-isopropiliden-ciclohex-3-en-1-ol; (*3aR,7S,7aR*)-7-acetoxi-3-*tert*-butoxicarbonil-3a,4,7,7a-tetrahidro-2,2-dimetilbenzo[*d*]oxazole (**14a**).



Es va seguir el procediment experimental general de RCM, partint del diè *cis-anti-13* (0.039 g, 0.115 mmol) i usant DCM (35 mL), el catalitzador de Grubbs de primera generació (0.019 g, 0.023 mmol, 20% mol.) en DCM (9 mL) durant 4 h de reacció. S'obtingué, després de purificar per cromatografia en columna ($\text{SiO}_2/\text{NET}_3$), el compost **14a** (0.035 g, 97%) en forma d'oli incolor.

$[\alpha]_D = -93.3$ ($c = 1.2$, CHCl_3)

IR (film): ν_{\max} 2979, 2936, 1742, 1698, 1388 cm^{-1} .

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.47 (s, 9H), 1.48* (s, 9H), 1.48 (s, 3H), 1.51* (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.58* (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.21-2.38 (m, 2H), 4.13-4.21 (m, 1H),

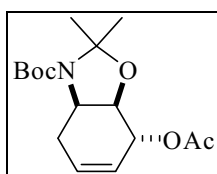
4.24-4.32* (m, 1H), 4.47-4.51 (m, 1H), 5.36-5.42 (m, 1H), 5.67 (dt, $J = 10.0, 1.7$ Hz, 1H), 5.82-5.91 (m, 1H) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 21.2 (CH_3), 24.1 (CH_3), 25.1* (CH_3), 26.3 (CH_3), 27.2* (CH_3), 28.4 (CH_3), 28.5* (CH_3), 29.5 (CH_2), 53.4 (CH), 53.8* (CH), 69.3 (CH), 69.5* (CH), 72.8 (CH), 79.8 (C), 80.4* (C), 93.7 (C), 94.2* (C), 125.4 (CH), 125.5* (CH), 126.9 (CH), 127.1* (CH), 151.6 (C), 152.3* (C), 170.8 (C) ppm.

EM (CI- CH_4) m/z : 312 $[(\text{M} + \text{H})^+]$, 12%, 212 $[(\text{M} - 99)^+]$, 100%].

EMAR (CI- CH_4): calculat per $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_5$ 312.1811, trobat 312.1817.

(1*R*,2*R*,6*R*)-*N*-tert-Butoxicarbonil-2-acetoxi-1,6-*N*,*O*-isopropiliden-ciclohex-3-en-1-ol; **(3*aR*,7*R*,7*aR*)-7-acetoxi-3-*tert*-butoxicarbonil-3*a*,4,7,7*a*-tetrahidro-2,2-dimetilbenzo[*d*]oxazole (14b).**



Es va seguir la mateixa metodologia descrita anteriorment.

Partint del diè *cis-sin*-**13** (0.260 g, 0.77 mmol) en DCM anhidre (220 mL), i addicionant el catalitzador de Grubbs de primera generació (0.126 g, 0.15 mmol, 20% mol.) en DCM anhidre (50 mL), es va obtenir el producte **14b** (0.210 g, 88%) en forma de sòlid blanc.

$[\alpha]_{\text{D}} = -83.5$ ($c = 1.2$, CHCl_3)

Pf = 94 – 97 °C.

IR (film): ν_{max} 2979, 2936, 1742, 1699, 1391 cm^{-1} .

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.48 (s, 9H), 1.52 (s, 3H), 1.54* (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.61* (s, 3H), 1.86-1.97 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.60-2.85 (m, 1H), 3.84-3.94 (m, 1H), 3.94-4.03* (m, 1H), 4.19 (dd, $J = 5.8, 1.8$ Hz, 1H), 5.28-5.32 (m, 1H), 5.71-5.80 (m, 1H), 5.89-5.98 (m, 1H) ppm.

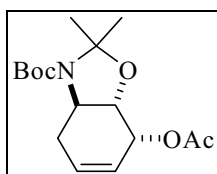
^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 21.3 (CH_3), 21.4* (CH_3), 24.1 (CH_3), 25.2* (CH_3), 27.0 (CH_3), 27.6* (CH_3), 28.0 (CH_2), 28.2* (CH_2), 28.7 (CH_3), 51.9 (CH), 52.3* (CH), 69.4 (CH), 69.6* (CH), 75.6 (CH), 79.9 (C), 80.5* (C), 93.1 (C), 93.4* (C), 124.8 (CH), 125.0* (CH), 128.7 (CH), 129.0* (CH), 151.9 (C), 152.5* (C), 170.2 (C), 170.3* (C) ppm.

EM (CI- CH_4) m/z : 312 $[(\text{M} + \text{H})^+]$, 25%, 212 $[(\text{M} - 99)^+]$, 100%].

EMAR (CI-CH₄): calculat per C₁₆H₂₆NO₅ 312.1811, trobat 312.1825.

Anàl. calculat per C₁₆H₂₅NO₅: C, 61.72; H, 8.09; N, 4.50, trobat C, 61.88; H, 8.12; N, 4.28.

(1*S*,2*R*,6*R*)-*N*-*tert*-Butoxicarbonil-2-acetoxi-1,6-*N*,*O*-isopropiliden-ciclohex-3-en-1-ol; (3*aR*,7*R*,7*aS*)-7-acetoxi-3-*tert*-butoxicarbonil-3*a*,4,7,7*a*-tetrahidro-2,2-dimetilbenzo[*d*]oxazole (14c).



Es va seguir la mateixa metodologia descrita anteriorment.

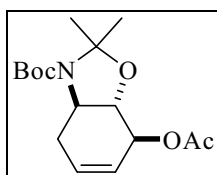
Partint d'una mescla dels epímers *trans-anti-13* / *trans-sin-13* 14/1 (0.036 g, 0.106 mmol) en DCM anhidre (30 mL), i addicionant el catalitzador de Grubbs de primera generació (0.017 g, 0.021 mmol, 20% mol.) en DCM anhidre (7 mL), es va obtenir una mescla de **14c** / **14d** (0.022 g, 68%), en forma d'oli incolor, en una proporció 14/1.

IR (film): ν_{\max} 2978, 2934, 1743, 1702, 1393, 1367 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.49 (s, 9H), 1.57 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.00-2.20, (m, 1H), 2.85-3.23 (m, 1H), 3.47-3.65 (m, 1H), 3.71 (dd, *J* = 10.4, 3.6 Hz, 1H), 5.56 (dd, *J* = 4.4, 4.3 Hz, 1H), 5.80-5.87 (m, 1H), 5.96 (ddd, *J* = 9.9, 5.3, 1.8 Hz, 1H) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 21.1 (CH₃), 26.1 (CH₃), 28.6 (CH₃), 32.7 (CH₂), 33.6* (CH₂), 52.5 (CH), 65.7 (CH), 77.3 (CH), 80.3 (C), 95.8 (C), 123.8 (CH), 132.6 (CH), 153.4 (C), 170.6 (C) ppm.

(1*S*,2*S*,6*R*)-*N*-*tert*-Butoxicarbonil-2-acetoxi-1,6-*N*,*O*-isopropiliden-ciclohex-3-en-1-ol; (3*aR*,7*S*,7*aS*)-7-acetoxi-3-*tert*-butoxicarbonil-3*a*,4,7,7*a*-tetrahidro-2,2-dimetilbenzo[*d*]oxazole (14d).



Es va seguir la mateixa metodologia descrita anteriorment.

Partint d'una mescla dels epímers *trans-sin-13* / *trans-anti-13* 5/1 (0.042 g, 0.124

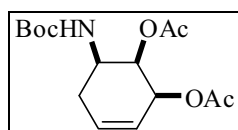
mmol) en DCM anhidre (40 mL), i addicionant el catalitzador de Grubbs de primera generació (0.020 g, 0.025 mmol, 20% mol.) en DCM anhidre (10 mL), es va obtenir una mescla dels epímers **14d** / **14c** (0.026 g, 67%), en forma d'oli incolor, en una proporció 5/1.

IR (film): ν_{\max} 2978, 2934, 1743, 1702, 1393, 1367 cm^{-1} .

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.48 (s, 9H), 1.57 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.00-2.20, (m, 1H), 2.85-3.23 (m, 1H), 3.26-3.44 (m, 1H), 3.80 (dd, $J = 10.3, 8.6$ Hz, 1H), 5.49-5.59 (m, 2H), 5.79 (dd, $J = 10.0, 5.3$ Hz, 1H) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 21.4 (CH_3), 25.8 (CH_3), 26.4 (CH_3), 28.6 (CH_3), 31.8 (CH_2), 32.6* (CH_2), 56.8 (CH), 73.2 (CH), 78.2 (CH), 80.4 (C), 95.9 (C), 125.9 (CH), 129.0 (CH), 153.4 (C), 170.7 (C) ppm.

(1*R*,2*S*,6*R*)-1,2-Diacetoxi-6-*tert*-butoxicarbonilaminociclohex-3-è (15).



Es va dissoldre el ciclohexè **14a** (0.048 g, 0.154 mmol) en una dissolució saturada de HCl en Et_2O (8 mL) i es va deixar en agitació durant 16 h. A continuació es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint (1*R*,2*S*,6*R*)-2-acetoxi-6-*tert*-butoxicarbonilaminociclohex-3-en-1-ol, el qual es va acetilar segons les condicions descrites a l'inici d'aquest capítol, utilitzant DCM (8 mL), anhídrid acètic (0.022 mL, 0.232 mmol), 4-DMAP (0.002 g, 0.015 mmol, 10% mol.) i NEt_3 (0.043 mL, 0.309 mmol), obtenint un sòlid que es purificà per cromatografia en columna (SiO_2 / NEt_3). Es va aïllar **15** (0.019 g, 40% en dos passos) en forma de sòlid blanc. Aquest es va cristal·litzar dissolent-lo en la quantitat mínima de toluè, afegint hexà amb cura per tal que es formessin dues fases i deixant evaporar parcialment el dissolvent. Vàrem aconseguir així un monocristall que es rentà amb hexà i s'analitzà per Raig X (veure apèndix).

$[\alpha]_{\text{D}} = +68.2$ ($c = 0.95$, CHCl_3).

Pf = 117 – 119 °C.

IR (film): ν_{\max} 3309, 2970, 1751, 1707 cm^{-1} .

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.44 (s, 9H), 2.05 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.16-2.27 (m, 1H), 2.38-2.49 (m, 1H), 4.05-4.14 (m, 1H), 4.88-4.98 (m, 1H), 5.33-5.39 (m, 1H), 5.50-5.60 (m, 2H), 5.84-5.92 (m, 1H) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 21.1 (CH_3), 21.1 (CH_3), 28.6 (CH_3), 29.5 (CH_2), 47.0 (CH), 68.1 (CH), 69.9 (CH), 80.0 (C), 124.0 (CH), 129.2 (CH), 155.4 (C), 170.2 (C), 170.8 (C) ppm.

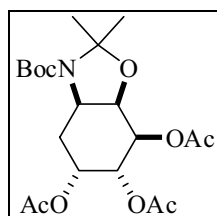
EM (FAB- CH_4) m/z : 314 $[(\text{M} + \text{H})^+]$, 3%, 154 $[(\text{M} - 159)^+]$, 100%.

EMAR (FAB $^+$): calculat per $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_6$: 314.1604, trobat 314.1604.

Anàl. calculat per $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_6$: C, 57.50; H, 7.40; N, 4.47, trobat C, 57.52; H, 7.26; N, 4.28.

8.2.2.6. Obtenció de 6-Desoxi-5-inosamines.

(1*R*,2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-*N*-*tert*-Butoxicarbonil-1,2,3-triacetoxi-4,5-*N*,*O*-isopropilidenciclohexà; (3*aR*,5*R*,6*R*,7*R*,7*aR*)-5,6,7-triacetoxi-3-*tert*-butoxicarbonil-hexahidro-2,2-dimetilbenzo[*d*]oxazole (16a).



Es va dissoldre el bicicle **14a** (0.098 g, 0.315 mmol) en una mescla d'acetona / aigua 10/1 (3 mL). Es va afegir NMO (0.094 g, 0.693 mmol) i una solució 0.05 M de tetraòxid d'osmi en *tert*-butanol estabilitzada amb *tert*-butilhidroperòxid (0.50 mL, 0.025 mmol, 8% mol.). Es deixà la mescla en agitació i a t.a. durant 15 h (control per CCF). A continuació es va afegir sulfit de sodi (0.040 g, 0.315 mmol), i es deixà la mescla en agitació 3 h més. S'assecà amb MgSO_4 , es filtrà sobre celite i s'evaporà el dissolvent a pressió reduïda, obtenint un semisòlid groc (0.151 g) que es acetilar segons el procediment experimental prèviament descrit, utilitzant DCM (16 mL), anhídrid acètic (0.097 mL, 0.948 mmol), 4-DMAP (0.008 g, 0.063 mmol, 10% mol.) i NEt_3 (0.18 mL, 1.26 mmol), obtenint així un sòlid que es purificà per cromatografia en columna (SiO_2 / NEt_3), aïllat **16a** (0.091 g, 67% en dos passos) en forma d'oli incolor.

$[\alpha]_{\text{D}} = -58.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

IR (film): ν_{max} 2979, 2937, 1749, 1699, 1394, 1369 cm^{-1} .

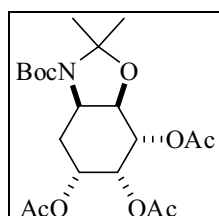
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.44 (s, 9H), 1.48* (s, 9H), 1.49 (s, 3H), 1.52* (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.67* (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.01* (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.11* (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.13* (s, 3H), 2.33 (ddd, $J = 14.6, 5.8, 4.7$ Hz, 1H), 2.47 (ddd, $J = 14.7, 5.9, 4.8$ Hz, 1H), 4.09 (ddd, $J = 10.4, 6.1, 4.4$ Hz, 1H), 4.24* (ddd, $J = 10.4, 6.2, 4.4$ Hz, 1H), 4.44-4.48 (m, 1H), 5.22-5.27 (m, 1H), 5.40-5.47 (m, 2H) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 21.0 (CH_3), 21.1 (CH_3), 21.1 (CH_3), 24.2 (CH_3), 25.2* (CH_3), 27.1 (CH_3), 28.1* (CH_3), 28.6 (CH_3), 30.2 (CH_2), 30.7 (CH_2), 53.8 (CH), 68.2 (CH), 68.3* (CH), 68.9 (CH), 69.2* (CH), 69.7 (CH), 69.8* (CH), 72.9 (CH), 73.0* (CH), 80.2 (C), 80.9* (C), 94.2 (C), 94.6* (C), 151.2 (C), 151.8* (C), 170.0 (C), 170.1* (C), 170.4 (C), 170.4* (C), 170.6 (C), 170.7* (C) ppm.

EM (CI-CH_4) m/z : 430 $[(\text{M} + \text{H})^+]$, 5%, 330 $[(\text{M} - 99)^+]$, 100%.

EMAR (CI-CH_4): calculat per $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{NO}_9$ 430.2077, trobat 430.2087.

(1R,2R,3S,4R,5R)-N-tert-Butoxicarbonil-1,2,3-triacetoxi-4,5-N,O-isopropilidenciclohexà; (3aR,5R,6R,7S,7aR)-5,6,7-triacetoxi-3-tert-butoxicarbonil-hexahidro-2,2-dimetilbenzo[d]oxazole (16b).



Es va seguir la mateixa metodologia experimental que per a l'obtenció de l'estereoisòmer **16a**. Partint del bicicle **14b** (0.105 g, 0.34 mmol) en una mescla acetona / aigua 10/1 (3 mL), i afegint NMO (0.100 g, 0.74 mmol), la solució 0.05 M de tetraòxid d'osmi en *tert*-butanol (0.54 mL, 0.027 mmol, 8% mol.) i sulfit de sodi (0.043 g, 0.338 mmol), i posteriorment redissolent el cru obtingut en DCM (17 mL) i afegint anhídrid acètic (0.095 mL, 1.01 mmol), 4-DMAP (0.008 g, 0.067 mmol, 20% mol.) i NEt_3 (0.19 mL, 1.35 mmol), es va obtenir **16b** (0.111 g, 77% en 2 passos) en forma d'oli incolor.

$[\alpha]_{\text{D}} = -13.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

IR (film): ν_{max} 2979, 2937, 1750, 1700, 1393, 1369 cm^{-1} .

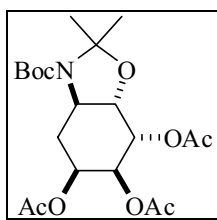
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.48 (s, 9H), 1.51 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.82 (ddd, $J = 14.2, 10.1, 3.2$ Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.40 (ddd, $J = 14.2, 5.1, 4.7$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 4.1, 4.0$ Hz, 1H), 4.18-4.28 (m, 1H), 5.22-5.26 (m, 1H), 5.27-5.32 (m, 1H), 5.37-5.43 (m, 1H) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 20.9 (CH_3), 21.0 (CH_3), 21.1 (CH_3), 24.9 (CH_3), 27.9 (CH_3), 28.6 (CH_3), 30.2 (CH_2), 51.8 (CH), 67.5 (CH), 68.2 (CH), 68.8 (CH), 74.9 (CH), 80.6 (C), 94.2 (C), 152.1 (C), 169.8 (C), 170.1 (C) ppm.

EM (CI-CH_4) m/z : 430 [$(\text{M} + \text{H})^+$, 3%], 330 [$(\text{M} - 99)^+$, 100%].

EMAR (CI-CH_4): calculat per $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{NO}_9$: 430.2077, trobat 430.2086.

(1*S*,2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-tert-Butoxicarbonil-1,2,3-triacetoxi-4,5-*N*,*O*-isopropiliden-ciclohexà; (3*aR*,5*S*,6*S*,7*S*,7*aS*)-5,6,7-triacetoxi-3-*tert*-butoxicarbonil-hexahidro-2,2-dimetilbenzo[*d*]oxazole (16c).



S'ha seguit la mateixa metodologia experimental que per a l'obtenció de l'estereoisòmer **16a**. Partint d'una mescla dels isòmers **14c** / **14d** (0.020 g, 0.064 mmol), en una proporció 14/1, en una mescla acetona / aigua 10/1 (1 mL), i afegint NMO (0.019 g, 0.141 mmol), la solució 0.05 M de tetraòxid d'osmi en *tert*-butanol (0.103 mL, 0.005 mmol, 8% mol.) i sulfit de sodi (0.008 g, 0.064 mmol), i posteriorment redissolent el cru obtingut en DCM (3 mL) i afegint anhídrid acètic (0.018 mL, 0.193 mmol), 4-DMAP (0.002 g, 0.013 mmol, 20% mol.) i NEt_3 (0.036 mL, 0.257 mmol), es va obtenir, després de purificar per cromatografia en columna, **16c** (0.022 g, 81% en 2 passos) en forma d'oli incolor.

$[\alpha]_{\text{D}} = -3.05$ ($c = 1.74$, CHCl_3).

IR (film): ν_{max} 2978, 2924, 1753, 1701, 1368 cm^{-1} .

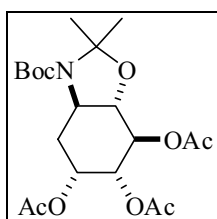
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.48 (s, 9H), 1.52 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.78 (dd, $J = 23.7, 11.9$ Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.67-2.97 (m, 1H), 3.44-3.61 (m, 1H), 3.89 (dd, $J = 10.3, 2.4$ Hz, 1H), 5.09-5.19 (m, 1H), 5.32-5.36 (m, 2H) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 20.9 (CH_3), 21.0 (CH_3), 21.0 (CH_3), 26.4 (CH_3), 26.4 (CH_3), 28.6 (CH_3), 30.7 (CH_2), 53.2 (CH), 67.3 (CH), 68.2 (CH), 68.7 (CH), 76.3 (CH), 80.7 (C), 96.9 (C), 153.4 (C), 169.3 (C), 169.4 (C), 170.0 (C) ppm.

EM (ESI+) m/z : 452 $[(\text{M} + \text{Na})^+]$, 100%, 330 $[(\text{M} - 99)^+]$, 10%.

EMAR (ESI+): calculat per $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NNaO}_9$: 452.1891, trobat 452.1881.

(1R,2R,3R,4S,5R)-N-tert-Butoxicarbonil-1,2,3-triacetoxi-4,5-N,O-isopropilidenciclohexà; (3aR,5R,6R,7R,7aS)-5,6,7-triacetoxi-3-tert-butoxicarbonil-hexahidro-2,2-dimetilbenzo[d]oxazole (16d).



S'ha seguit la mateixa metodologia experimental que per a

l'obtenció de l'estereoisòmer **16a**. Partint d'una mescla dels isòmers **14c** / **14d** (0.026 g, 0.084 mmol), en una proporció 1/5, en una mescla acetona / aigua 10/1 (1 mL), i afegint NMO (0.025 g, 0.184 mmol), la solució 0.05 M de tetraòxid d'osmi en *tert*-butanol (0.134 mL, 0.007 mmol, 8% mol.) i sulfit de sodi (0.011 g, 0.084 mmol), i posteriorment redissolent el cru obtingut en DCM (4 mL) i afegint anhídrid acètic (0.024 mL, 0.251 mmol), 4-DMAP (0.002 g, 0.017 mmol, 20% mol.) i NEt_3 (0.047 mL, 0.334 mmol), es va obtenir, després de purificar per cromatografia en columna, **16c** (0.005 g), en forma d'oli incolor, i **16d** (0.022g), en forma de sòlid blanc (75% de rdnt. global, 2 passos). Aquest darrer es va cristal·litzar com el compost **15**, aconseguint així un monocristall que s'analitzà per Raig X (veure apèndix).

$[\alpha]_{\text{D}} = -37.3$ ($c = 0.82$, CHCl_3).

Pf = 124 – 126 °C.

IR (film): ν_{max} 2923, 2851, 1750, 1700, 1367 cm^{-1} .

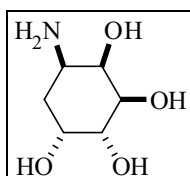
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.46 (s, 9H), 1.54 (s, 3H), 1.52-1.62 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.66-2.99 (m, 1H), 3.48-3.67 (m, 2H), 4.94 (dd, $J = 9.5, 3.6$ Hz, 1H), 5.45 (dd, $J = 9.8, 9.8$ Hz, 1H), 5.41-5.58 (m, 1H) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 20.8 (CH_3), 21.1 (CH_3), 21.1 (CH_3), 26.2 (CH_3), 26.9 (CH_3), 28.5 (CH_3), 30.3 (CH_2), 55.5 (CH), 68.6 (CH), 70.5 (CH), 73.0 (CH), 78.7 (CH), 80.7 (C), 97.2 (C), 153.1 (C), 170.0 (C), 170.0 (C), 170.3 (C) ppm.

EM (ESI+) m/z : 452 $[(\text{M} + \text{Na})^+]$, 100%, 330 $[(\text{M} - 99)^+]$, 28%.

EMAR (ESI+): calculat per $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NNaO}_9$: 452.1891, trobat 452.1892.

(1R,2R,3R,4R,5R)-5-Aminociclohexan-1,2,3,4-tetraol (1a).



Es va dissoldre el bicicle **14a** (0.050 g, 0.161 mmol) en una mescla d'acetona / aigua 10/1 (1.5 mL). Es va afegir NMO (0.048 g, 0.354 mmol) i una solució 0.05 M de tetraòxid d'osmi en *tert*-butanol estabilitzada amb *tert*-butilhidroperòxid (0.26 mL, 0.161 mmol, 8% mol.). Es deixà la mescla en agitació i a t.a. durant 15 h (control per CCF). A continuació es va afegir sulfat de sodi (0.020 g, 0.161 mmol), i es deixà la mescla en agitació 3 h més. S'assecà amb MgSO_4 , es filtrà sobre celite i s'evaporà el dissolvent a pressió reduïda, obtenint un semisòlid groc que es va filtrar a través de gel de sílice, a continuació es tractà amb una solució aquosa de HCl 2 M (2 mL) a 75 °C durant 4 h i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. El residu va ser eluït a través d'una columna amb una resina fortament àcida (Dowex 50x8), amb una solució aquosa d'hidròxid d'amoni al 1%, donant a l'aminopoliol lliure **1a** (0.018 g, 69% en dos passos) en forma de sòlid.

$[\alpha]_{\text{D}} = -42.6$ ($c = 0.7$, H_2O).

IR (pastilla KBr): ν_{max} 3396, 2923, 1581, 1397, 1059 cm^{-1} .

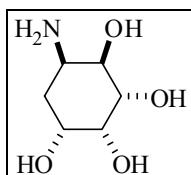
^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 1.70-1.89 (m, 2H), 3.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 10.1, 3.0$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J = 10.0, 1.8$ Hz, 1H), 3.97-4.03 (m, 1H), 4.07 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H) ppm.

^{13}C RMN (D_2O , 100 MHz) δ 32.0 (CH_2), 46.5 (CH), 68.2 (CH), 70.3 (CH), 70.4 (CH), 72.3 (CH) ppm.

EM (CI- CH_4) m/z : 164 $[(\text{M} + \text{H})^+]$, 27%, 72 $[(\text{M} - 91)^+]$, 100%.

EMAR (CI- CH_4): calculat per $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{NO}_4$: 164.0923, trobat 164.0821.

(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-Aminociclohexan-1,2,3,4-tetraol (1b**).³**



Es va seguir el mateix procediment experimental que per a l'obtenció de **1a**, usant les mateixes quantitats de reactius i dissolvents, però partint de **14b** (0.050 g, 0.161 mmol), obtenint finalment l'aminodiol lliure **1b** (0.019 g, 73%) en forma de sòlid. Les dades espectroscòpiques del producte obtingut coincideixen amb les descrites en la literatura.

$[\alpha]_{\text{D}} = -40.0$ ($c = 0.7$, H_2O) [Lit.³ $[\alpha]_{\text{D}} = -35$ ($c = 0.53$, H_2O)].

IR (pastilla KBr): ν_{max} 3395, 2922, 1584, 1394, 1068 cm^{-1} .

¹H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 1.80 (ddd, $J = 13.7, 5.1, 4.5$ Hz, 1H), 1.92 (ddd, $J = 14.0, 10.4, 3.9$ Hz, 1H), 3.36 (dd, $J = 4.2, 3.9$ Hz, 1H), 3.80 (dm, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 8.5, 3.1$ Hz, 1H), 3.95-4.10 (m, 2H) ppm.

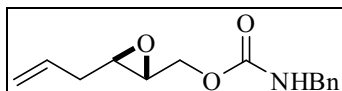
¹³C RMN (D_2O , 100 MHz) δ 31.7 (CH_2), 47.2 (sa, CH), 66.6 (sa, CH), 66.6 (sa, CH), 66.7 (sa, CH), 70.6 (sa, CH) ppm.

EM (CI- CH_4) m/z : 164 [$(\text{M} + \text{H})^+$, 8%], 79 [$(\text{M} - 84)^+$, 100%].

EMAR (CI- CH_4): calculat per $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{NO}_4$: 164.0923, trobat 164.0822.

8.2.3. Síntesi Asimètrica de l'Àcid *trans*-4-Hidroxipepecòlic.

(2*R*,3*R*)-*N*-Benzil-2,3-epoxi-5-hexen-1-carbamat (**30**).⁴



Sobre una dissolució de l'epòxid (**2*R*,3*R*)-6** (1.32 g, 11.6 mmol) en Et₂O anhidre (100 mL) a t.a. s'afegí, gota a gota, NEt₃ (3.6 mL, 24.9 mmol). Després de 15 min. en agitació, s'afegí isocianat de benzil (2.1 mL, 17.4 mmol) i la mescla resultant es portà a reflux. Després de 16 h. es refredà la mescla a 0 °C i s'addicionà una solució saturada de NH₄Cl (100 mL), es separaren les fases, es rentà la fase etèria amb una solució saturada de NaCl (200 mL), s'assecà sobre MgSO₄ i s'evaporà el dissolvent. El producte obtingut es purificà per cromatografia en columna "flash" sobre SiO₂ / NEt₃, donant lloc a un sòlid blanc, **30** (2.69 g, 95%).

Pf = 43 – 46 °C.

[α]_D = +23.4 (*c* = 1.1, CHCl₃).

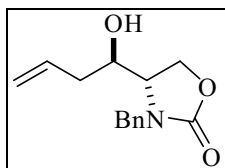
IR (film): ν_{\max} 3334, 2981, 2927, 1708, 1529, 1242 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.35 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.94 (td, *J* = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 2.99-3.04 (m, 1H), 3.95 (dd, *J* = 12.2, 6.2 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.42 (dd, *J* = 12.2, 3.1 Hz, 1H), 5.01-5.20 (m, 2H), 5.80 (ddt, *J* = 17.0, 10.3, 6.6 Hz, 1H), 7.25-7.37 (m, 5H) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 35.7 (CH₂), 45.3 (CH₂), 55.3 (CH), 55.4 (CH), 65.1 (CH₂), 118.0 (CH₂), 127.6 (CHar), 127.7 (CHar), 128.8 (CHar), 132.7 (CH), 138.4 (Car), 156.2 (C) ppm.

EMAR (CI-CH₄): calculat per C₁₄H₁₈NO₃: 248.1287, trobat 248.1282.

(4*S*,1'*R*)-3-Benzil-4-(1-hidroxi-3-butenil)oxazolidin-2-ona (**22**).⁴



Sobre una dissolució del carbamat **30** (2.64 g, 10.7 mmol) en THF anhidre (250 mL) a t.a. s'afegí bistrimetilsililamidur de sodi (2.15 g, 11.8 mmol) en

THF anhidre (50 mL). Després de 15 min. en agitació, s'afegí DCM (40 mL), es rentà la mescla de reacció amb una solució aquosa saturada de NH₄Cl (40 mL), s'assecà sobre MgSO₄ i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. El producte així obtingut es purificà per cromatografia en columna "flash" sobre gel de sílice / NEt₃, obtenint una mescla regioisomèrica 12.7/1 (mesurat per RMN ¹H) amb **22** com a isòmer majoritari (2.40 g, 91%), en forma d'oli incolor.

$[\alpha]_D = +5.14$ ($c = 0.56$, CHCl₃).

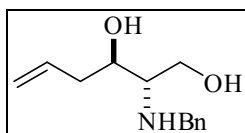
IR (film): ν_{\max} 3418, 2922, 2857, 1731, 1435 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.05 (dt, $J = 12.8, 6.2$ Hz, 1H), 2.15 (dt, $J = 15.1, 7.6$ Hz, 1H), 2.53 (sa, 1H), 3.65 (ddd, $J = 8.8, 6.5, 1.8$ Hz, 1H), 3.90 (td, $J = 5.8, 1.8$ Hz, 1H), 4.20 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 8.6, 6.4$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 5.04-5.13 (m, 2H), 5.72 (ddt, $J = 17.6, 10.6, 7.0$ Hz, 1H), 7.28-7.39 (m, 5H) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 36.8 (CH₂), 46.6 (CH₂), 58.4 (CH), 62.2 (CH₂), 67.1 (CH), 118.7 (CH₂), 128.2 (CHar), 128.2 (CHar), 129.1 (CHar), 133.4 (CH), 136.2 (Car), 159.3 (C) ppm.

EMAR (CI-CH₄): calculat per C₁₄H₁₈NO₃: 248.1287, trobat 248.1282.

(2*S*,3*R*)-*N*-Benzil-2-amino-5-hexen-1,3-diol (31**).**⁴



El compost **22** (1.56 g, 6.33 mmol) es dissolgué en una mescla 9/1 de MeOH / aigua (125 mL), i s'afegí una solució aquosa de NaOH 6M (30 mL). La mescla resultant es portà a reflux durant 22 h. A continuació es deixà refredar la mescla de reacció i s'eliminà el MeOH a pressió reduïda. La mescla aquosa resultant es va extreure amb Et₂O (3x50 mL) i el conjunt de fases orgàniques s'assecà sobre MgSO₄ i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. El producte així obtingut en forma d'oli incolor, **31** (1.22 g, 87%), s'utilitzà en la següent reacció sense cap purificació prèvia.

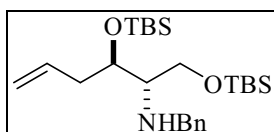
IR (film): ν_{\max} 3407, 2889, 1640, 1453, 1045 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.20-2.37 (m, 2H), 2.66 (dd, $J = 9.5, 4.5$ Hz, 1H), 3.69-3.78 (m, 2H), 3.72 (dd, $J = 11.0, 5.4$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J = 11.0, 4.3$ Hz, 1H), 3.79-

3.91 (m, 1H), 5.10-5.19 (m, 2H), 5.82 (ddt, $J = 17.1, 10.2, 7.1$ Hz, 1H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 3H) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 38.6 (CH_2), 51.6 (CH_2), 60.6 (CH_2), 60.9 (CH), 71.0 (CH), 118.2 (CH_2), 127.4 (CHar), 128.4 (CHar), 128.7 (CHar), 134.9 (CH), 140.2 (Car) ppm.

(2*S*,3*R*)-*N*-Benzil-2-amino-1,3-bis-*tert*-butildimetilsiloxi-5-hexè (21).



Sobre una dissolució del diol **31** (0.97 g, 4.38 mmol) en DCM anhidre (35 mL) s'afegí triflat de *tert*-butildimetilsilil (2.52 mL, 11.0 mmol) i lutidina (1.5 mL, 13.2 mmol). La solució resultant es deixà en agitació i a t.a. durant 2 h (control per CCF). A continuació s'afegí aigua (35 mL), i es rentà la mescla resultant amb una solució aquosa saturada de NaHCO_3 (35 mL). Es separà la fase orgànica, s'assecà sobre MgSO_4 i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. El producte així obtingut es purificà per cromatografia en columna "flash" sobre gel de sílice / NEt_3 , obtenint **21** (1.90 g, 96%) en forma d'oli incolor.

$[\alpha]_{\text{D}} = +9.8$ ($c = 1.2$, CHCl_3).

IR (film): ν_{max} 2929, 2857, 1471, 1255, 1094 cm^{-1} .

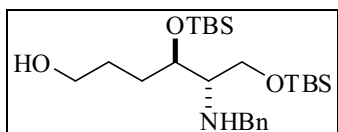
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.03 (s, 6H), 0.05 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 2.24-2.35 (m, 1H), 2.40 (dt, $J = 14.1, 7.1$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J = 10.5, 5.7$ Hz, 1H), 3.61-3.71 (m, 2H), 3.77 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.83-3.89 (m, 1H), 4.98-5.10 (m, 2H), 5.84 (ddt, $J = 17.3, 10.1, 7.1$ Hz, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.27-7.35 (m, 4H) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ -5.3 (CH_3), -5.2 (CH_3), -4.3 (CH_3), -4.2 (CH_3), 18.3 (C), 18.4 (C), 26.1 (CH_3), 26.1 (CH_3), 37.1 (CH_2), 52.9 (CH_2), 62.2 (CH_2), 63.2 (CH), 72.4 (CH), 116.8 (CH_2), 126.9 (CHar), 128.3 (CHar), 128.4 (CHar), 136.2 (CH), 141.2 (Car) ppm.

EM (CI- CH_4) m/z : 450 $[(\text{M} + \text{H})^+, 100\%]$, 434 $[(\text{M} - 15)^+, 50\%]$, 392 $[(\text{M} - 57)^+, 40\%]$.

EMAR (CI- CH_4): calculat per $\text{C}_{25}\text{H}_{48}\text{NO}_2\text{Si}_2$: 450.3224, trobat 450.3229.

(2*S*,3*R*)-*N*-Benzil-2-amino-1,3-bis-*tert*-butildimetilsililohexan-6-ol (*N*-Bn-20).



Sobre una dissolució del compost **21** (0.240 g, 0.545 mmol) en THF anhidre (1 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ s'afegí, gota a gota, una dissolució comercial de 9-BBN 0.4 M en hexà (4.1 mL, 1.63 mmol). La mescla resultant es deixà en agitació i s'anà deixant que la temperatura pugés fins a t.a. durant 4 h. Després, es deixà 24 h més en agitació (control per CCF). A continuació s'afegí EtOH (0.3 mL), una solució aquosa de NaOH 6 M (0.1 mL) i H_2O_2 al 33% (9.2 mL), gota a gota. La mescla resultant es va escalfar a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ durant 1 h, després es deixà refredar, s'assecà sobre K_2CO_3 i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. El producte així obtingut es purificà per cromatografia en columna sobre gel de sílice / NEt_3 , obtenint ***N*-Bn-20** (0.206 g, 81%) en forma d'oli incolor (també s'ha obtingut, en una segona fracció, un 5% dels regioisòmers provinents d'una hidroboració oxidativa sobre el carboni més substituït de l'olefina, **32**).

$[\alpha]_{\text{D}} = +13.9$ ($c = 1.1$, CHCl_3).

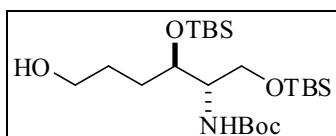
IR (film): ν_{max} 2953, 2928, 2856, 1471, 1255, 1097 cm^{-1} .

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.04 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.50-1.80 (m, 4H), 2.74 (dd, $J = 10.8, 5.4$ Hz, 1H), 3.61 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.67 (dd, $J = 17.3, 10.4$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J = 16.9, 10.3$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.85-3.88 (m, 1H), 7.20-7.27 (m, 1H), 7.27-7.35 (m, 4H) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ -5.3 (CH_3), -5.2 (CH_3), -4.3 (CH_3), -4.3 (CH_3), 18.2 (C), 18.3 (C), 26.1 (CH_3), 28.5 (CH_2), 28.8 (CH_2), 52.9 (CH_2), 61.7 (CH_2), 63.0 (CH), 63.1 (CH), 71.8 (CH), 127.1 (CHar), 128.4 (CHar), 128.5 (CHar), 140.8 (Car) ppm.

EM (CI- CH_4) m/z : 468 [($\text{M} + \text{H}$) $^+$, 95%], 452 [($\text{M} - 15$) $^+$, 36%], 264 [($\text{M} - 203$) $^+$, 100%].

EMAR (CI- CH_4): calculat per $\text{C}_{25}\text{H}_{50}\text{NO}_3\text{Si}_2$: 468.3329, trobat 468.3326.

(2*S*,3*R*)-*N*-tert-Butoxycarbonyl-2-amino-1,3-bis-*tert*-butildimetilsililohexan-6-ol (*N*-Boc-20).

Metodologia A: A una dissolució del compost ***N*-Bn-20**

(0.110 g, 0.235 mmol) en EtOAc (0.5 mL) s'afegí Boc₂O (0.066 g, 0.306 mmol) en EtOAc (1 mL) i Pd(OH)₂ al 20% en pes sobre carboni (0.011 g, 10% pes), es purgà el sistema amb N₂ i posteriorment amb H₂, deixant finalment una pressió atmosfèrica d'hidrogen. Es deixà el sistema en agitació a t.a. durant 30 h. Passat aquest temps, es filtrà la mescla resultant sobre celite i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. El producte així obtingut es purificà per cromatografia en columna "flash" sobre gel de sílice / NEt₃, obtenint ***N*-Boc-20** (0.082 g, 73%) en forma d'oli incolor. També es va obtenir una segona fracció amb el producte ***N,N*-Bn,Boc-20** (0.028 g, 23%).

Metodologia B: Partint d'una dissolució del compost ***N*-Bn-20** (0.200 g, 0.428 mmol) en MeOH (3 mL) es va seguir el procediment experimental general d'hidrogenació (veure l'inici d'aquest capítol), utilitzant una pressió atmosfèrica de H₂ i Pd(OH)₂ al 20% en pes sobre carboni com a catalitzador (0.020 g, 10% pes), durant 24 h. El cru obtingut es va dissoldre en EtOAc (3 mL), s'afegí Boc₂O (0.121 g, 0.556 mmol) i es deixà amb agitació durant 16 h. Passat aquest temps, es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda. El producte així obtingut es purificà per cromatografia en columna "flash" sobre gel de sílice / NEt₃, obtenint ***N*-Boc-20** (0.161 g, 79%) en forma d'oli incolor.

$[\alpha]_D = -2.3$ ($c = 0.8$, CHCl₃).

IR (film): ν_{\max} 3452, 2955, 2930, 2858, 1721, 1706 cm⁻¹.

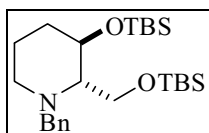
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.05 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.54-1.58 (m, 4H), 3.55-3.71 (m, 4H), 3.74-3.80 (m, 1H), 3.83-89 (m, 1H), 4.71 (da, $J = 7.5$ Hz, 1H) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ -5.4 (CH₃), -5.1 (CH₃), -4.7 (CH₃), -4.1 (CH₃), 18.2 (C), 18.4 (C), 26.0 (CH₃), 26.1 (CH₃), 27.6 (CH₂), 28.6 (CH₃), 29.4 (CH₂), 54.6 (CH), 61.7 (CH₂), 63.1 (CH₂), 71.0 (CH), 79.4 (C), 156.0 (C) ppm.

EM (CI-CH₄) m/z : 478 [(M + H)⁺, 15%], 378 [(M - 99)⁺, 100%].

EMAR (CI-CH₄): calculat per C₂₃H₅₂NO₅Si₂: 478.3384, trobat 478.3366.

(2*S*,3*R*)-*N*-Benzil-3-*tert*-butildimetilsililoxi-2-*tert*-butildimetilsililoximetilpiperidina (*N*-Bn-33).



Metodologia A: A una dissolució del compost ***N*-Bn-20** (0.090 g, 0.192 mmol) i PPh₃ (0.101 g, 0.385 mmol) en toluè anhidre (1 mL) i a 0 °C s'afegí DIAD (0.075 mL, 0.385 mmol) gota a gota. A continuació es deixà el sistema a t.a. i en agitació durant 16 h. Després s'afegí Et₂O (1 mL) i la mescla resultant es rentà amb una solució aquosa saturada de NaHCO₃ (2x1 mL), s'assecà sobre MgSO₄ i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. El cru així obtingut es va dissoldre en Et₂O (1 mL) i s'afegí hexà, formant-se un precipitat (òxid de PPh₃) que s'eliminà per filtració. S'eliminà de nou el dissolvent i el producte així obtingut es purificà per cromatografia en columna "flash" sobre gel de sílice / NEt₃, obtenint ***N*-Bn-33** (0.035 g, 40%) en forma d'oli incolor.

Metodologia B: Es va preparar una mescla amb el compost ***N*-Bn-20** (0.100 g, 0.214 mmol) i tamís molecular (prèviament activat) en pols (0.400 g) en piridina (2.1 mL) i s'agità a t.a. durant 10 min. A continuació s'afegí MsCl (0.025 mL, 0.321 mmol) i s'escalfà la mescla a 100 °C durant 3 h (control per CCF). Després es deixà refredar la mescla fins a t.a., s'afegí DCM (2 mL), es filtrà sobre celite i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. El producte així obtingut es purificà per cromatografia en columna "flash" sobre gel de sílice / NEt₃, obtenint ***N*-Bn-33** (0.049 g, 51%) en forma d'oli incolor.

$[\alpha]_{\text{D}} = +3.2$ ($c = 1.7$, CHCl₃).

IR (film): ν_{max} 2954, 2928, 2856, 1727, 1462, 1257 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.03 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 1.30-1.42 (m, 2H), 1.59-1.71 (m, 1H), 1.85-1.94 (m, 1H), 2.02 (dd, $J = 9.9, 9.6$ Hz, 1H), 2.28-2.38 (m, 1H), 2.62-2.71 (m, 1H), 3.36 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.60-3.68 (m, 1H), 3.79 (dd, $J = 10.7, 5.2$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 10.7, 3.5$ Hz, 1H),

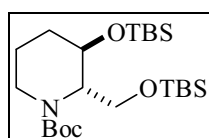
4.29 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.36 (dd, $J = 7.5, 7.2$ Hz, 2H) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ -5.2 (CH_3), -5.2 (CH_3), -4.4 (CH_3), -3.9 (CH_3), 18.2 (C), 18.3 (C), 26.1 (CH_3), 26.1 (CH_3), 29.4 (CH_2), 33.1 (CH_2), 50.9 (CH_2), 58.6 (CH_2), 62.3 (CH_2), 68.7 (CH), 69.9 (CH), 126.6 (CHar), 128.2 (CHar), 129.0 (CHar), 140.8 (Car) ppm.

EM (CI- CH_4) m/z : 450 [(M + H) $^+$, 45%], 434 [(M - 15) $^+$, 40%], 304 [(M - 145) $^+$, 100%].

EMAR (CI- CH_4): calculat per $\text{C}_{25}\text{H}_{48}\text{NO}_2\text{Si}_2$: 450.3224, trobat 450.3224.

(2*S*,3*R*)-*N*-tert-Butoxicarbonil-3-*tert*-butildimetilsililoxi-2-*tert*-butildimetilsililoximetilpiperidina (*N*-Boc-33).⁵



Metodologia A. A partir de N-Bn-33: Es va seguir el mateix procediment experimental que el descrit per al compost **N-Boc-20**, metodologia A. Es va partir de **N-Bn-33** (0.048 g, 0.107 mmol), Boc_2O (0.030 g, 0.139 mmol) i $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 20% en pes sobre carboni (0.005 g, 10% en pes) en EtOAc (1 mL), obtenint finalment un oli incolor, **N-Boc-33** (0.026 g, 53% en dos passos).

Metodologia General B. A partir de N-Boc-20. Procediment experimental representatiu (taula 4.4, entrada 3, capítol 4): Sobre una mescla del compost **N-Boc-20** (0.041 g, 0.086 mmol), NEt_3 (0.024 mL, 0.171 mmol) en DCM anhidre (1.5 mL) a 0 °C s'afegí MsCl (0.010 mL, 0.128 mmol). Es deixà sota agitació i a 0 °C durant 30 min. i després s'escalfà la mescla a t.a. durant 30 h (control per CCF). A continuació s'afegí una mescla 1/1 d'aigua / Et_2O (2 mL), es separaren les fases, l'aquosa es va extreure amb Et_2O (2x2 mL), el conjunt de fases orgàniques s'assecà sobre MgSO_4 i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. El producte així obtingut es purificà per cromatografia en columna "flash" sobre gel de sílice / NEt_3 , obtenint el corresponent mesilat, metansulfonat de (2*S*,3*R*)-*N*-tert-butoxicarbonil-2-amino-1,3-bis-*tert*-butildimetilsililoxihex-6-il (**34**) (0.048g, 99%), el qual va ser utilitzat immediatament en la següent reacció.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.05 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.53-1.70 (m, 2H), 1.77-1.99 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.57-3.65 (m, 2H), 3.73-3.80 (m, 1H), 3.83-3.89 (m, 1H), 4.23 (td, $J = 6.3, 0.6$ Hz), 4.71 (da, $J = 7.0$ Hz, 1H) ppm.

L'anterior producte (0.048 g, 0.207 mmol) dissolt en THF (0.7 mL) es va addicionar sobre una mescla de *t*BuOK (0.023 g, 0.207 mmol) en THF (0.7 mL) a 0 °C. Es deixà en aquestes condicions i sota agitació durant 10 min., i després es deixà a t.a. durant 1.5 h (control per CCF). A continuació s'afegí aigua (1 mL), es separaren les fases, l'aquosa es va extreure amb Et_2O (3x3 mL), el conjunt de fases orgàniques es va assecar sobre MgSO_4 i es concentrà a pressió reduïda. El producte així obtingut es purificà per cromatografia en columna "flash" sobre gel de sílice / NEt_3 , obtenint finalment un oli incolor, *N*-**Boc-33** (0.029 g, 73% en dos passos).

Nota: Les dades espectroscòpiques del producte obtingut no coincideixen amb les descrites a la literatura. Tot i així, el fet que haguem obtingut el mateix producte per dos vies diferents, així com la coincidència del producte final amb les dades trobades en altres fonts ens fan pensar que en l'article al qual fem referència⁵ es va cometre un error amb aquest compost.

$[\alpha]_{\text{D}} = +12.5$ ($c = 1.4$, CHCl_3).

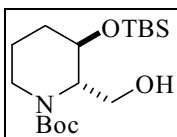
IR (film): ν_{max} 2954, 2929, 2857, 1697, 1415 cm^{-1} .

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.04 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.25-1.37 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.53-1.71 (m, 2H), 1.85-1.99 (m, 1H), 2.66 (dd, $J = 13.0, 12.0$ Hz, 1H), 3.52-3.61 (m, 1H), 3.66 (dd, $J = 9.8, 9.5$ Hz, 1H), 3.87-4.25 (m, 3H) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ -5.2 (CH_3), -4.8 (CH_3), 18.2 (C), 18.3 (C), 19.0 (CH_2), 25.9 (CH_3), 26.0 (CH_3), 27.4 (CH_2), 28.6 (CH_3), 39.5 (CH_2), 59.5 (CH), 61.3 (CH_2), 64.7 (CH), 79.4 (C), 155.8 (C) ppm.

EM (ESI+) m/z : 461 $[(\text{M} + \text{H})^+]$, 100%, 361 $[(\text{M} - 99)^+]$, 80%.

EMAR (ESI+): calculat per $\text{C}_{23}\text{H}_{50}\text{NO}_4\text{Si}_2$: 460.3273, trobat 460.3269.

(2*S*,3*R*)-*N*-tert-Butoxicarbonil-3-tert-butildimetilsililoxi-2-hidroxi-*m*etilpiperidina (19**).**

Una mescla del compost **N-Boc-33** (0.061 g, 0.136 mmol) i àcid *p*-toluensulfònic (0.003 g, 0.014 mmol, 10% mol.) en MeOH (3 mL) es va deixar agitant a t.a. durant 2 h (control per CCF). A continuació s'afegí una solució aquosa saturada de NaHCO₃ (2 mL) i DCM (6 mL), es separaren les fases i l'aquosa es va extreure amb DCM (3x2 mL). El conjunt de fases orgàniques s'assecà sobre MgSO₄ i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. El cru així obtingut es purificà per cromatografia en columna "flash" sobre gel de sílice / NEt₃, obtenint **19** (0.035 g, 74%) en forma d'oli incolor.

$[\alpha]_D^{20} = +24.3$ ($c = 0.7$, CHCl₃).

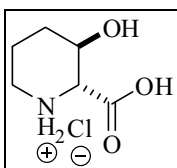
IR (film): ν_{\max} 3445, 2953, 2929, 2857, 1694, 1668 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.05 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.30-1.38 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.55-1.65 (m, 2H), 1.92 (dtd, $J = 17.1, 12.5, 4.5$, 1H), 2.84 (dd, $J = 12.8, 12.4$ Hz 1H), 3.63 (dd, $J = 11.0, 6.3$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 10.0, 8.5$ Hz, 1H), 3.86-3.90 (m, 1H), 3.98 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 7.9, 6.3$ Hz, 1H) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ -4.9 (CH₃), -4.7 (CH₃), 18.1 (C), 19.4 (CH₂), 25.9 (CH₃), 28.4 (CH₂), 28.6 (CH₃), 39.8 (CH₂), 60.2 (CH), 60.9 (CH₂), 65.4 (CH), 79.8 (C), 156.4 (C) ppm.

EM (CI-CH₄) m/z : 346 [(M + H)⁺, 71%], 290 [(M - 55)⁺, 80%], 246 [(M - 99)⁺, 100%].

EMAR (CI-CH₄): calculat per C₁₇H₃₆NO₄Si: 346.2414, trobat 346.2408.

Hidroclorur de l'àcid (2*R*,3*R*)-3-hidroxi-*m*etilpiperidina (HCl-17**).⁶**

Es va preparar una mescla amb NaIO₄ (0.037 g, 0.174 mmol) i RuCl₃·H₂O (0.002 g, 0.009 mmol, 10% mol.) en ACN / CCl₄ / H₂O (1 mL) en una proporció 1/1/10, i es va deixar agitant 45 min. a t.a. A continuació s'afegí el compost **19**

(0.030 g, 0.087 mmol) en ACN (0.5 mL) i NaIO₄ (0.019 g, 0.087 mmol), i es va deixar agitant a t.a. durant 30 min. (control per CCF). Després es filtrà la mescla sobre celite, es rentà el sòlid amb EtOAc, s'assecà la fase orgànica sobre MgSO₄ i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. El cru així obtingut es purificà per cromatografia en columna "flash" sobre gel de sílice, obtenint l'hidroxiaminoàcid *N,O*-protegit que es tractà immediatament amb una solució aquosa de HCl 6 M (2 mL) a 70 °C durant 2 h. La mescla de reacció es va extreure amb Et₂O (2 mL), s'assecà sobre MgSO₄ i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda, obtenint **HCL-17** (0.010 g, 63%) en forma de sòlid.

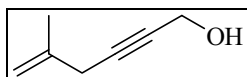
$[\alpha]_{\text{D}} = -13.5$ ($c = 0.3$, H₂O) [lit.⁶ $[\alpha]_{\text{D}} = +14.2$ per a **HCL-ent-17** ($c = 0.95$, H₂O)].

¹H RMN (D₂O, 400 MHz) δ 1.64-1.83 (m, 2H), 1.96-2.10 (m, 2H), 3.07-3.15 (m, 1H), 3.36-3.43 (m, 1H), 3.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.16 (td, $J = 8.0, 3.0$ Hz, 1H) ppm.

8.2.4. Síntesi Asimètrica de l'Àcid trans-4-Metilpípecòlic.

8.2.4.1. Obtenció del 2,3-Epoxi-5-metil-5-hexen-1-ol.

5-Metil-5-hexen-2-in-1-ol (**29**).⁷



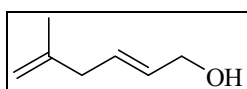
Es va seguir el mateix procediment experimental que el descrit per al compost **7**. Partint d'alcohol propargílic (7.4 mL, 126 mmol) i de 3-bromo-2-metilpropè (26 mL, 258 mmol) en MeOH (18.5 mL), i usant CuCl (1.99 g, 20.1 mmol, 16% mol.) en una solució aquosa saturada de NaCl (60 mL) i HCl conc. (0.23 mL), una solució aquosa de NaOH al 20% i Et₂O (2x100 mL) es va obtenir un oli que es purificà mitjançant una destil·lació al buit (20 torr, 87 °C), obtenint un oli, **29** (12.04 g, 87%).

IR (film): ν_{\max} 3417, 2917, 2877, 2286, 2224, 1657, 1444, 1014 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.79 (s, 3H), 2.04-2.27 (sa, 1H), 2.94 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.99 (s, 1H) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 22.2 (CH₃), 27.7 (CH₂), 51.4 (CH₂), 80.8 (C), 83.5 (C), 112.0 (CH₂), 140.5 (C) ppm.

(*E*)-5-Metil-2,5-hexadien-1-ol (**28**).



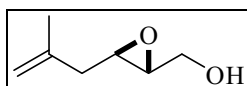
Es va seguir el mateix procediment experimental que el descrit per al compost **8**. Partint del compost **29** (11.90 g, 108 mmol) en THF (40 mL) i utilitzant (4.10 g, 108 mmol), en THF (140 mL), EtOAc (20 mL, 108 mmol), NH₄Cl (80 mL) i Et₂O (2x100 mL) es va obtenir un oli marró que es destil·là al buit (25 torr, 80 °C), donant lloc a un oli incolor, **28** (9.75 g, 80%).

IR (film): ν_{\max} 3334, 2970, 2916, 1649, 1442, 972 cm⁻¹.

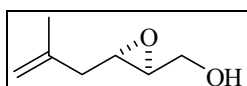
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.66-1.73 (sa, 1H), 1.73 (s, 3H), 2.74 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.11 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 4.69-4.72 (m, 1H), 4.73-4.77 (m, 1H), 5.63-5.77 (m, 2H) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 22.6 (CH_3), 40.9 (CH_2), 63.7 (CH_2), 111.1 (CH_2), 130.5 (CH), 130.9 (CH), 144.5 (C) ppm.

(2*S*,3*S*) i (2*R*,3*R*)-2,3-Epoxi-5-metil-5-hexen-1-ol (27).⁸



(2*R*,3*R*)-27: Es va seguir el mateix procediment experimental que el descrit per al compost **6**. Partint de l'alcohol **28** (9.50 g, 84.7 mmol) en DCM anhidre (15 mL); D(-)-tartrat de dietil (2.10 g, 10.2 mmol, 12% mol.) en DCM anhidre (25 mL); *t*BuOOH 3 M en isooctà (56.7 mL, 169 mmol); tamís molecular activat en pols de 4 Å (2.6 g); $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (0.96 mL, 8.47 mmol, 10% mol.); sulfat de ferro (II) heptahidratat (28.4 g, 102 mmol); i àcid tartàric (7.6 g, 50.7 mmol, 60% mol.) en aigua (85 mL), es va obtenir l'epoxialcohol **(2*R*,3*R*)-27** (9.06 g, 83%) en forma d'oli groc. $[\alpha]_{\text{D}} = +37.4$ (1.23, CHCl_3)



(2*S*,3*S*)-27: Es va seguir exactament el mateix procediment experimental, però usant L(+)-tartrat de dietil. $[\alpha]_{\text{D}} = -36.9$ (1.1, CHCl_3).

IR (film): ν_{max} 3425, 2978, 2918, 1652, 1447, 894 cm^{-1} .

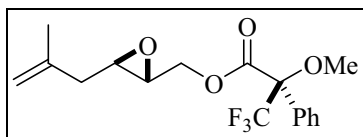
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.80 (s, 3H), 1.84 (sa, 1H), 2.24 (dd, $J = 15.1, 5.4$ Hz, 1H), 2.31 (dd, $J = 15.0, 6.2$ Hz, 1H), 2.95 (dt, $J = 4.6, 2.5$ Hz, 1H), 3.09 (td, $J = 5.9, 2.3$ Hz, 1H), 3.66 (ddd, $J = 12.1, 7.0, 4.3$ Hz, 1H), 3.93 (ddd, $J = 12.5, 5.3, 2.5$ Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.84 (s, 1H) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 23.3 (CH_3), 40.1 (CH_2), 54.8 (CH), 58.5 (CH), 61.7 (CH_2), 112.5 (CH_2), 141.8 (C) ppm.

EM (ESI+) m/z : 241 [(2M + Na)⁺, 100%], 129 [(M + H)⁺, 5%].

EMAR (ESI+): calculat per $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NaO}_4$: 279.1566, trobat 279.1559.

(R)-3,3,3-Trifluoro-2-metoxi-2-fenil-propionat de (2R,3R)-2,3-epoxi-5-metil-5-hexen-1-il.

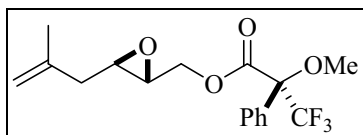


Sobre una dissolució de l'epoxialcohol **(2R,3R)-27** (0.030 g, 0.234 mmol), 4-DMAP (0.032 g, 0.257 mmol) i NEt_3 (0.163 mL, 1.17 mmol) en DCM (1 mL) s'afegí el clorur de l'àcid (*R*)-(-)-2-metoxi-2-(trifluorometil)-fenilacètic (0.065 g, 0.257 mmol) (preparat com es descriu a continuació). Després de 2 h (control per CCF, assegurant-nos que la reacció sigui completa per tal d'evitar resolucions cinètiques que alterarien les mesures de l'ee), s'evaporà el dissolvent a pressió reduïda (0.062 g, 83%). Aquest producte no es purificà, però ens va permetre determinar l'excés enantiomèric de l'epoxialcohol **(2R,3R)-27** per l'anàlisi per RMN de ^1H de l'èster obtingut, i per comparació amb el següent diastereòmer sintetitzat.

IR (film): ν_{max} 2949, 2851, 1754, 1272, 1245 cm^{-1} .

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.76 (s, 3H), 2.21 (dd, $J = 15.1, 5.4$ Hz, 1H), 2.28 (dd, $J = 15.1, 6.0$ Hz, 1H), 2.97 (ddd, $J = 5.9, 5.8, 2.1$ Hz, 1H), 3.02 (ddd, $J = 5.8, 3.4, 2.2$ Hz, 1H), 3.55-3.58 (m, 3H), 4.27 (dd, $J = 12.1, 6.0$ Hz, 1H), 4.55 (dd, $J = 12.1, 3.5$ Hz, 1H), 4.77-4.80 (m, 1H), 4.81-4.84 (m, 1H), 7.38-7.43 (m, 3H), 7.51-7.56 (m, 2H) ppm.

(S)-3,3,3-Trifluoro-2-metoxi-2-fenil-propionat de (2R,3R)-2,3-epoxi-5-metil-5-hexen-1-il.



Es va seguir el mateix procediment experimental que per a l'anterior èster, usant les mateixes quantitats de reactius i dissolvents, però afegint el clorur de l'àcid (*S*)-(-)-2-metoxi-2-(trifluorometil)-fenilacètic (preparat com es descriu a continuació). El producte obtingut (0.079 g, 98%) no es purificà, però ens va permetre determinar l'excés enantiomèric de l'epoxialcohol **(2R,3R)-27** per l'anàlisi per RMN de ^1H del èster obtingut, i per comparació amb l'anterior diastereòmer sintetitzat.

IR (film): ν_{\max} 2950, 2851, 1753, 1272, 1244 cm^{-1} .

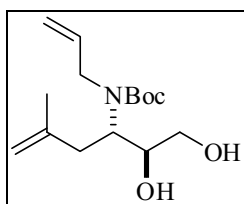
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.76 (s, 3H), 2.20 (dd, $J = 15.1, 5.3$ Hz, 1H), 2.29 (dd, $J = 15.0, 6.1$ Hz, 1H), 2.98 (ddd, $J = 5.9, 5.8, 2.1$ Hz, 1H), 3.05 (ddd, $J = 5.6, 3.5, 2.1$ Hz, 1H), 3.55-3.58 (m, 3H), 4.26 (dd, $J = 12.2, 5.5$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $J = 12.1, 3.5$ Hz, 1H), 4.77-4.79 (m, 1H), 4.81-4.84 (m, 1H), 7.38-7.43 (m, 3H), 7.50-7.56 (m, 2H) ppm.

Preparació dels clorurs dels àcids (R)-(-)- i (S)-(+)-2-metoxi-2-(trifluorometil)-fenilacètic.

S'introduïren dins un matràs de 10 mL proveït d'agitació magnètica àcid (R)-(-)- o (S)-(+)-2-metoxi-2-(trifluorometil)-fenilacètic (2.6 g, 11.2 mmol), clorur d'oxal·lil (2.9 mL, 33.6 mmol) i una gota de DMF en hexà (0.5 mL). Després de 1 h en agitació a t.a., s'escalfà la reacció a 80 °C durant 3 h. Passat aquest temps, s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda i el producte es destil·là a 0.6 mmHg i 50 °C.

8.2.4.2. Obertura del 2,3-Epoxi-5-metil-5-hexen-1-ol amb Nucleòfils Nitrogenats.

(2S,3S)-N-Al·lil-N-*tert*-butoxicarbonil-3-amino-5-metil-5-hexen-1,2-diol (26).



Metodologia A. Condicions de Crotti, sense dissolvent:

Sobre una mescla de l'epoxialcohol **(2R,3R)-27** (0.830 g, 6.49 mmol) i al·lilamina (1.9 mL, 26.0 mmol) s'afegí LiClO_4 (1.38 g, 12.0 mmol) i s'escalfà a 40 °C durant 4 h. A continuació s'afegí aigua (4 mL) i la solució resultant es va extreure amb DCM (4x15 mL), el conjunt de fases orgàniques s'assecà sobre MgSO_4 i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. L'oli marró obtingut es va separar en dues fraccions: A, 63%, i B, 37%. *Metodologia AA. Protecció en MeOH:* La fracció A de l'anterior cru es va dissoldre en MeOH (20 mL) i s'afegiren NaHCO_3 (1.03 g, 12.3 mmol) i Boc_2O (1.07 g, 4.91 mmol). La mescla resultant es va deixar en agitació i a t.a. durant 20 h. A continuació, aquesta es

va filtrar, i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. El cru obtingut es va dissoldre en Et₂O (20 mL) i es va filtrar de nou, s'assecà sobre MgSO₄ i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda, obtenint un cru que es purificà per cromatografia en columna "flash" sobre gel de sílice / NEt₃, donant lloc a una mescla dels compostos **26** / **35** (0.70 g, 60% en dos passos, 39% de **26**; rendiments calculats tenint en compte el % de la fracció A) en una proporció 65/35, i en forma d'oli. *Metodologia AB. Protecció en aigua:* La fracció B de l'anterior cru es va dissoldre en una solució aquosa de NaOH 1M (6 mL) i s'afegí Boc₂O (0.58 g, 2.64 mmol) en dioxà (1 mL). La mescla resultant es va deixar en agitació i a t.a. durant 16 h. A continuació, aquesta es va extreure amb EtOAc (4x10 mL), el conjunt de fases orgàniques s'assecà sobre MgSO₄ i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda, obtenint un cru que es purificà per cromatografia en columna "flash" sobre gel de sílice / NEt₃, donant lloc a una mescla dels compostos **26** / **35** (0.36 g, 53% en dos passos, 34% de **26**, rendiments calculats tenint en compte el % de la fracció B) en una proporció 65/35, i en forma d'oli groc.

Metodologia B. Condicions de Crotti, amb dissolvent: Sobre una mescla de l'epoxialcohol (**2R,3R**)-**27** (0.900 g, 7.02 mmol) i al·lilamina (2.1 mL, 28.1 mmol) en ACN (8 mL) s'afegí LiClO₄ (1.49 g, 14.0 mmol) i s'escalfà a 60 °C durant 22 h. A continuació s'afegí aigua (4 mL) i la solució resultant es va extreure amb DCM (4x15 mL), el conjunt de fases orgàniques s'assecà sobre MgSO₄ i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. L'oli marró obtingut es va tractar com hem descrit en la metodologia AA, usant NaHCO₃ (1.77 g, 21.1 mmol) i Boc₂O (1.84 g, 8.43 mmol) en MeOH (20 mL), obtenint després de purificar per cromatografia en columna "flash" sobre gel de sílice / NEt₃, una mescla dels compostos **26** / **35** (1.36 g, 68% en dos passos, 44% de **26**) en una proporció 65/35, i en forma d'oli groc.

Metodologia general C. Condicions de Sharpless. Procediment experimental representatiu (taula 4.5, entrada 5, capítol 4): Sobre una solució de l'epoxialcohol (**2R,3R**)-**27** (0.450 g, 3.51 mmol) en DCM anhidre (9 mL) s'afegí el Ti(OiPr)₄ (6.3 mL, 21.1 mmol). Després de 15 min. en agitació, s'afegí al·lilamina (1.58 mL, 21.1 mmol) i s'escalfà a 45 °C durant 48 h. A continuació es deixà refredar fins a t.a. i s'afegí una solució aquosa de NaOH i NaCl al 10% (18 mL), i es deixà en agitació 16 h. La mescla resultant es filtrà a través de celite, es rentà el sòlid amb DCM, es separaren les fases de la mescla obtinguda i es va extreure fase aquosa resultant amb DCM (3x45 mL). El

conjunt de fases orgàniques s'asseca sobre MgSO₄ i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. L'oli marró obtingut es va tractar com hem descrit en la metodologia AA, usant NaHCO₃ (0.885 g, 10.5 mmol) i Boc₂O (0.919 g, 4.21 mmol) en MeOH (10 mL), obtenint després de purificar per cromatografia en columna "flash" sobre gel de sílice / NEt₃, una mescla dels compostos **26** / **35** (0.559 g, 56% en dos passos, 40% de **26**) en una proporció 72/28, en forma d'oli groc.

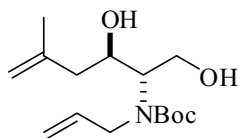
IR (film): ν_{\max} 3416, 2976, 2931, 1692, 1665 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.45 (s, 9H), 1.73 (s, 3H), 2.42 (dd, $J = 15.2, 11.7$ Hz, 1H), 2.59 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 3.24 (sa, 2H), 3.56-3.63 (m, 3H), 3.67 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.01 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 5.08 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 5.73 (ddt, $J = 16.6, 10.2, 6.3$ Hz, 1H) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 22.3 (CH₃), 28.3 (CH₃), 35.8 (CH₂), 47.8 (CH₂), 55.9 (CH), 63.1 (CH₂), 73.3 (CH), 80.8 (C), 112.3 (CH₂), 116.9 (CH₂), 135.1 (CH), 142.6 (C), 157.2 (C) ppm.

EM (ESI+) m/z : 286 [(M + H)⁺, 33%], 230 [(M - 55)⁺, 100%].

EMAR (ESI+): calculat per C₁₅H₂₇NNaO₄: 308.1832, trobat 308.1832.



Per (2*S*, 3*R*)-*N*-al·lil-*N*-*tert*-butoxicarbonil-2-amino-5-metil-5-hexen-1,3-diol (**35**):

IR (film): ν_{\max} 3420, 2976, 2934, 1667 cm⁻¹.

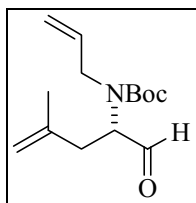
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.46 (s, 9H), 1.78 (s, 3H), 2.15-2.40 (m, 2H), 3.38 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 3.70-4.06 (m, 4H), 4.13-4.26 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 5.10-5.23 (m, 2H), 5.75-5.96 (m, 1H) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 22.4 (CH₃), 28.6 (CH₃), 43.8 (CH₂), 52.3 (CH₂), 62.6 (CH₂), 64.3 (CH), 69.7 (CH), 80.9 (C), 113.9 (CH₂), 117.3 (CH₂), 134.9 (CH), 142.7 (C), 156.8 (C) ppm.

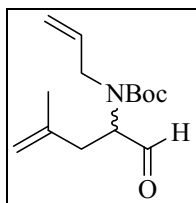
EM (ESI+) m/z : 286 [(M + H)⁺, 32%], 230 [(M - 55)⁺, 100%].

EMAR (ESI+): calculat per C₁₅H₂₇NNaO₄: 308.1832, trobat 308.1836.

8.2.4.3. Oxidació, RCM i Hidrogenació.

(2S)-N-Al·lil-N-tert-butoxicarbonil-2-amino-4-metil-4-hexenal ((S)-36).

Sobre una dissolució que conté una mescla dels compostos **26** / **35** (0.660 g, 2.31 mmol) en una proporció 1/3, en THF / H₂O (10 mL) s'afegí NaIO₄ (0.742 g, 3.47 mmol), i es deixà en agitació i a t.a. durant 5 h. A continuació s'afegí aigua (25 mL) i DCM (25 mL). Es separaren les fases, la solució aquosa resultant es va extreure amb DCM (3x25 mL), el conjunt de fases orgàniques s'assecà sobre MgSO₄ i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. L'oli obtingut (0.600 g, quantitatiu respecte la quantitat del producte **26** present en la mescla inicial) es va usar immediatament sense cap purificació prèvia.

N-Al·lil-N-tert-butoxicarbonil-2-amino-4-metil-4-hexenal (rac-36).

Es va seguir el mateix procediment experimental que el descrit per al compost *trans*-**4**, metodologia A. Es va partir de l'aldehid (**S**)-**36** (0.080 g, 0.315 mmol), prèviament purificat per cromatografia en columna "flash" sobre gel de sílice / NEt₃, per tal d'eliminar el subproducte **35** [[α]_D = -111 (1.7, CHCl₃)], en MeOH (2.3 mL) i s'utilitzà K₂CO₃ (0.043 g, 0.315 mmol), i a continuació AcOH (0.036 mL, 0.630 mmol), una dissolució tampó aquosa d'hidrogenfosfat a pH = 7 (35 mL) i DCM (30x3 mL), obtenint finalment un cru que es purificà per cromatografia en columna "flash" sobre gel de sílice / NEt₃, donant lloc a l'aldehid *rac*-**36** (0.067 g, 84%) [[α]_D = -0.4 (1.9, CHCl₃)].

IR (film): ν_{\max} 3070, 2977, 2932, 2804, 2719, 1735, 1700, 1168 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.44 (s, 9H), 1.46* (s, 9H), 1.76 (s, 3H), 2.46 (ddd, J = 23.8, 14.0, 10.0 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 14.0, 3.1 Hz, 1H), 3.56 (td, J = 16.1, 6.7 Hz,

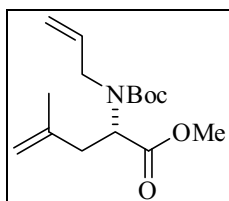
1H), 3.72 (dd, $J = 9.1, 3.7$ Hz, 1H), 3.96-4.03* (m, 1H), 4.03-4.08 (m, 1H), 4.35* (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 5.12-5.25 (m, 2H), 5.74-5.89 (m, 1H) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 22.6 (CH_3), 28.4 (CH_3), 35.4 (CH_2), 36.5* (CH_2), 50.7 (CH_2), 51.2* (CH_2), 64.1 (CH), 81.1 (C), 81.8* (C), 114.0 (CH_2), 114.5* (CH_2), 117.6 (CH_2), 118.6* (CH_2), 134.3 (CH), 134.7* (CH), 141.5 (C), 141.8* (C), 154.6 (C), 199.7 (CH), 200.0* (CH) ppm.

EM (ESI+) m/z : 254 $[(M + H)^+]$, 29%, 198 $[(M - 55)^+]$, 100%.

EMAR (ESI+): calculat per $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NNaO}_3$: 276.1570, trobat 276.1564.

(2S)-N-Al·lil-N-tert-butoxicarbonil-2-amino-4-metil-4-hexenoat de metil (38).



El cru de reacció contenint l'aldehid (**S**)-**36** / **35** (0.600 g, veure procediment experimental per (**S**)-**36**) es va dissoldre en una mescla de THF (10 mL) i *t*BuOH (17 mL), i s'afegí 2-metil-2-butè (1.47 mL, 13.9 mmol) i una solució de NaH_2PO_4 (0.361 g, 3.01 mmol) i NaClO_2 (0.340 g, 80%, 3.01 mmol) en aigua (2 mL). La mescla resultant es deixà en agitació a t.a. durant 18 h. A continuació s'afegí EtOAc (10 mL) i una solució aquosa de NaHSO_3 al 5% (10 mL). Es separaren les fases, la solució aquosa resultant es va extreure amb EtOAc (3x10 mL), el conjunt de fases orgàniques s'assecà sobre MgSO_4 i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. L'oli obtingut es va passar per una columna curta de gel de sílice. S'obtingué així l'àcid (2S)-N-al·lil-N-tert-butoxicarbonil-2-amino-5-metil-5-hexenoic (**37**) en forma de semisòlid (0.488 g, 98% respecte la quantitat de (**S**)-**36** present en la mescla inicial). Aquest àcid es va dissoldre en DMF (1.6 mL) i s'afegí NaHCO_3 (0.389 g, 4.63 mmol) i MeI (0.37 mL, 6.01 mmol). Es deixà la mescla resultant en agitació durant 18 h i després s'afegí aigua (6 mL), es va extreure la mescla amb Et_2O (3x6 mL) i el conjunt de fases orgàniques es rentà amb una solució aquosa de Na_2SO_3 al 5% (2x6 mL), després amb una solució aquosa saturada de NaCl (2x6 mL), s'assecà sobre MgSO_4 i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. La mescla així obtinguda es purificà per cromatografia en columna "flash" sobre gel de sílice, donant lloc al producte **38** (0.446 g, 86% en tres passos respecte la quantitat de **26** present en la mescla inicial) en forma d'oli incolor.

$[\alpha]_{\text{D}} = -70.5$ (0.95, CHCl_3).

IR (film): ν_{max} 3078, 2977, 2931, 1746, 1699 cm^{-1} .

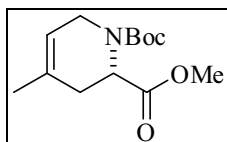
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.45 (s, 9H), 1.76 (s, 3H), 2.48-2.71 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.65-3.75 (m, 1H), 3.86 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.07* (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.73* (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 5.02-5.23 (m, 2H), 5.84 (m, 1H) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 22.5 (CH_3), 22.6* (CH_3), 28.5 (CH_3), 37.6 (CH_2), 38.3* (CH_2), 48.9 (CH_2), 50.3* (CH_2), 52.2 (CH_3), 56.8 (CH), 57.7* (CH), 80.5 (C), 80.8* (C), 113.5 (CH_2), 114.1* (CH_2), 116.1 (CH_2), 117.3* (CH_2), 135.0 (CH), 135.5* (CH), 141.6 (C), 155.7 (C), 172.3 (C), 172.5* (C) ppm.

EM (CI+) m/z : 284 [(M + H)⁺, 41%], 228 [(M - 55)⁺, 100%].

EMAR (ESI+): calculat per $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NNaO}_4$: 306.1676, trobat 306.1678.

(2S)-N-tert-Butoxicarbonil-(1,2,3,6-tetrahidro-4-metilpiridin-2-il)carboxilat de metil (25).



Es va seguir el procediment experimental general de RCM, partint del diè **38** (0.445 g, 1.57 mmol) en DCM (190 mL), i usant el catalitzador de Grubbs de primera generació (0.052 g, 0.063 mmol, 4% mol.) en DCM (6 mL) durant 6 h de reacció. S'obtingué, després de purificar per cromatografia en columna (SiO_2 / NEt_3), el compost **25** (0.388 g, 97%) en forma d'oli incolor.

$[\alpha]_{\text{D}} = +30.9$ (1.2, CHCl_3).

IR (film): ν_{max} 2975, 2860, 1746, 1701, 1402, 1159 cm^{-1} .

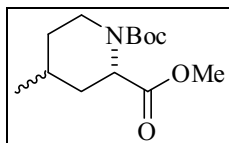
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.46 (s, 9H), 1.49* (s, 9H), 1.71 (s, 3H), 2.46 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.62-3.79 (m, 1H), 4.05 (dd, $J = 16.9, 16.7$ Hz, 1H), 4.86 (t, $J = 3.81$ Hz, 1H), 5.06* (dd, $J = 5.3, 2.7$ Hz, 1H), 5.31* (m, 1H), 5.38 (m, 1H) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 23.3 (CH_3), 28.6 (CH_3), 31.3 (CH_2), 31.4* (CH_2), 41.7 (CH_2), 42.3* (CH_2), 51.6 (CH), 52.4 (CH_3), 53.0* (CH), 80.4 (C), 117.8 (CH), 118.2* (CH), 130.0 (C), 130.4* (C), 155.3 (C), 156.0* (C), 172.4 (C), 172.5* (C) ppm.

EM (ESI+) m/z : 200 [(M - 55)⁺, 23%], 100 [(M - 99)⁺, 58%].

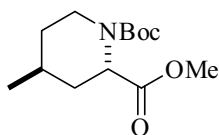
EMAR (ESI+): calculat per $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NNaO}_4$: 278.1362, trobat 278.1367.

(2S,4S)-N-tert-Butoxicarbonil-4-metilpípecolat i (2S,4R)-N-tert-butoxicarbonil-4-metilpípecolat de metil ((2S,4S)-39 i (2S,4R)-39).



Procediment experimental representatiu (taula 4.6, entrada 1,

capítol 4): Es va seguir el procediment experimental general d'hidrogenació, partint de l'alquè **25** (0.073 g, 0.286 mmol) en EtOAc (2.5 mL) i usant PtO₂·H₂O (0.015 g, 20% pes) com a catalitzador, a una pressió atmosfèrica de H₂ durant 4 h de reacció. S'obtingué, després de purificar per cromatografia en columna "flash" (SiO₂/NEt₃), una mescla dels compostos **(2S,4S)-39** / **(2S,4R)-39** (0.067 g, 90%) en una proporció 1.5/1 i un excés enantiomèric del 93% (mesurat per CG i HPLC) en forma d'oli incolor. Els dos productes es varen poder separar per cromatografia en columna.



Per **(2S,4S)-39**:

$[\alpha]_D = -36.8$ (1.1, CHCl₃).

IR (film): ν_{\max} 2954, 2928, 1747, 1700, 1366, 1159 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.93 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.01-1.16 (m, 1H), 1.21-1.42 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.47* (s, 9H), 1.52-1.68 (m, 1H), 2.16 (t, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.88 (ddd, $J = 13.4, 13.2, 3.1$ Hz, 1H), 2.99* (ddd, $J = 13.4, 13.3, 2.9$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.73* (s, 3H), 3.94 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.04* (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.93* (d, $J = 5.2$ Hz, 1H) ppm.

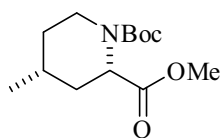
¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 22.1 (CH₃), 27.5 (CH), 27.7* (CH), 28.5 (CH₃), 28.6* (CH₃), 33.3 (CH₂), 33.6* (CH₂), 35.1 (CH₂), 41.3 (CH₂), 42.2* (CH₂), 52.3 (CH₃), 54.1 (CH), 55.3* (CH), 80.2 (C), 155.6 (C), 156.1* (C), 172.7 (C), 172.9* (C) ppm.

EM (ESI+) m/z : 258 [(M + H)⁺, 40%], 202 [(M - 55)⁺, 70%], 158 [(M - 99)⁺, 100%].

EMAR (ESI+): calculat per C₁₃H₂₃NNaO₄: 280.1519, trobat 280.1520.

CG: β -DEX; 30 m x 0.25 mm x 0.25 μ m; 150 °C; $t_R = 29$ -30 min, Δt_R (**(2S,4R)-39** – **(2S,4S)-39**) = 9.00 min.

HPLC: Chiralpak AD; 250 mm x 4.6 mm x 10 μ m; Heptà/*i*PrOH 99:1, 0.5 mL/min; $\lambda = 220$ nm, t_R (**(2S,4S)-39**) = 20.655 min, t_R (**(2R,4R)-39**) = 15.598 min.

Per **(2S,4R)-39**:

$[\alpha]_D = -27.2$ (0.75, CHCl_3).

IR (film): ν_{max} 2953, 2927, 1748, 1701, 1395, 1174 cm^{-1} .

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.26-1.37 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.68-1.87 (m, 3H), 1.93-2.01 (m, 1H), 3.35-3.44 (m, 1H), 3.50-3.63 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.34 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 19.2 (CH_3), 26.3 (CH), 28.5 (CH_3), 31.1 (CH_2), 33.5 (CH_2), 39.2 (CH_2), 52.2 (CH_3), 54.4 (CH), 80.3 (C), 156.2 (C), 173.6 (C) ppm.

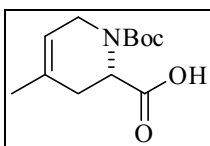
EM (ESI+) m/z : 258 $[(M + H)^+]$, 35%, 202 $[(M - 55)^+]$, 72%, 158 $[(M - 99)^+]$, 100%].

EMAR (ESI+): calculat per $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NNaO}_4$: 280.1519, trobat 280.1518.

CG: β -DEX; 30 m x 0.25 mm x 0.25 μm ; 150 $^\circ\text{C}$; $t_R = 38$ -39 min, Δt_R (**(2S,4R)-39** – **(2S,4S)-39**) = 9.00 min.

HPLC: Chiralpak AD; 250 mm x 4.6 mm x 10 μm ; Heptà/*i*PrOH 99:1, 0.5 mL/min; $\lambda = 220$ nm, t_R (**(2R,4S)-39**) = 17.494 min, t_R (**(2S,4R)-39**) = 23.620 min.

Àcid (2S)-N-tert-butoxicarbonil-(1,2,3,6-tetrahidro-4-metilpiridin-2-il)carboxílic (40).



Una dissolució del compost **25** (0.072 g, 0.282 mmol) en MeOH (1.9 mL) es va tractar amb una dissolució aquosa de NaOH al 20% (2.5 mL), portant la mescla resultant a 75 $^\circ\text{C}$ durant 1 h. A continuació, es va deixar refredar fins a t.a., es va eliminar el dissolvent orgànic a pressió reduïda, es rentà la dissolució aquosa resultant amb EtOAc (10 mL), s'acidificà amb HCl conc. fins a pH 2 i s'extragué la solució resultant amb EtOAc (3x10 mL), s'assecà el conjunt de fases orgàniques sobre MgSO_4 i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda, obtenint l'àcid **40** (0.068 g, quantitatiu) en forma de sòlid blanc.

IR (film): ν_{max} 3200, 2976, 2932, 1701, 1159 cm^{-1} .

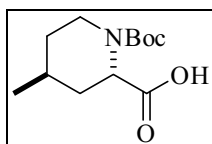
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 147 (s, 9H), 1.48* (s, 9H), 1.73 (s, 3H), 2.48 (m, 2H), 3.73 (t, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.05 (t, $J = 17.9$ Hz, 1H), 4.91 (m, 1H), 5.07-5.12* (m, 1H), 5.33* (m, 1H), 5.40 (m, 1H) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 23.3 (CH_3), 28.6 (CH_3), 31.1 (CH_2), 31.3* (CH_2), 41.7 (CH_2), 42.3* (CH_2), 51.5 (CH), 52.7* (CH), 80.7 (C), 117.8 (CH), 118.3* (CH), 129.9 (C), 130.5* (C), 155.5 (C), 156.2* (C), 177.1 (C) ppm.

EM (ESI+) m/z: 242 $[(\text{M} + \text{H})^+]$, 10%, 142 $[(\text{M} - 99)^+]$, 50%.

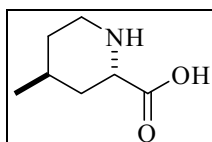
EMAR (ESI+): calculat per $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NNaO}_4$: 264.1206, trobat 264.1208.

Àcid (2*S*,4*S*)-*N*-*tert*-butoxicarbonil-4-metilpípecòlic ((2*S*,4*S*)-41).



Es va seguir el procediment experimental general d'hidrogenació, partint de l'alquè **40** (0.057 g, 0.236 mmol) en EtOAc (2 mL) i usant $\text{PtO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.011 g, 20% pes) com a catalitzador, a una pressió atmosfèrica de H_2 durant 6 h de reacció. S'obtingué una mescla dels compostos **(2*S*,4*S*)-41** / **(2*S*,4*R*)-41** (0.055 g, 96%) en una proporció 2.2/1 (mesurat per RMN de ^1H) en forma de sòlid. Els dos productes no es varen poder separar, de manera que no donem la caracterització del producte (es donarà, representativament, la del producte **(2*R*,4*R*)-41** més endavant, quan s'obté amb una elevada puresa).

Àcid (2*S*,4*S*)-4-metilpípecòlic ((2*S*,4*S*)-23).⁹



Una dissolució del compost **(2*S*,4*S*)-39** (0.050 g, 0.194 mmol) en MeOH (1.3 mL) es va tractar amb una dissolució aquosa de NaOH al 20% (1.7 mL), portant la mescla resultant a 75 °C durant 1 h. A continuació es va deixar refredar fins a t.a., es va eliminar el dissolvent orgànic a pressió reduïda, es rentà la dissolució aquosa resultant amb EtOAc (15 mL), s'acidificà amb HCl conc. fins a pH 2 i s'extragué la solució resultant amb EtOAc (3x15 mL), s'assecà el conjunt de fases orgàniques sobre MgSO_4 i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda, obtenint l'àcid **(2*S*,4*S*)-41** (0.046 g, 98%) en forma de sòlid blanc. Aquest es va tractar amb una dissolució de HCl 1 M en

MeOH (3.5 mL) durant 2 h a t.a., i passat aquest s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut va ser eluït a través d'una columna amb una resina fortament àcida (Dowex 50x8) amb una solució aquosa d'hidròxid d'amoni al 1%, donant a l'aminoàcid lliure **(2S,4S)-23** (0.017 g, 72%) en forma de sòlid. Les dades espectroscòpiques obtingudes coincideixen amb les descrites a la literatura.

$[\alpha]_{\text{D}} = +19.1$ (0.3, 2N HCl) [lit.⁹ $[\alpha]_{\text{D}} = -20.0$ per a **(2R,4R)-23** (0.3, 2N HCl)].

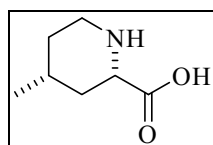
¹H RMN (D₂O, 400 MHz) δ 1.02 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.43 (ddd, $J = 13.7, 13.5, 7.7$ Hz, 1H), 1.63-1.73 (m, 1H), 1.86-1.93 (m, 2H), 2.08-2.18 (m, 1H), 3.23-3.30 (m, 2H), 3.93 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H) ppm.

¹³C RMN (D₂O, 100 MHz) δ 20.2 (CH₃), 26.5 (CH), 30.2 (CH₂), 33.8 (CH₂), 42.0 (CH₂), 56.7 (CH), 175.4 (C) ppm.

EM (ESI+) m/z: 144 [(M + H)⁺, 100%].

EMAR (ESI+): calculat per C₇H₁₄NO₂: 144.1019, trobat 144.1016.

Àcid **(2S,4R)-4-metilpípecòlic ((2S,4R)-23)**.¹⁰



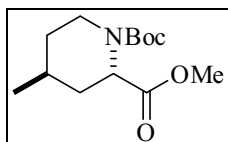
Es va seguir el mateix procediment experimental que per al compost **(2S,4S)-23**. Partint del compost **(2S,4R)-39** (0.025 g, 0.097 mmol) en MeOH (0.6 mL), i utilitzant una dissolució aquosa de NaOH al 20% (1 mL), i tractant a continuació el sòlid blanc obtingut amb una dissolució de HCl 1 M en MeOH (2 mL) durant 2 h a t.a., es va obtenir, després de la purificació (Dowex 50x8), l'aminoàcid lliure **(2S,4R)-23** (0.012 g, 86% en dos passos) en forma de sòlid.

¹H RMN (D₂O, 400 MHz) δ 1.00 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.20-1.38 (m, 2H), 1.68-1.84 (m, 1H), 1.88 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 2.23 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 2.99 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.42 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.57 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H) ppm.

¹³C RMN (D₂O, 100 MHz) δ 22.0 (CH₃), 30.5 (CH), 31.0 (CH₂), 36.0 (CH₂), 44.9 (CH₂), 60.7 (CH), 176.1 ppm.

8.2.4.4. RCM, Hidrogenació i Oxidació.

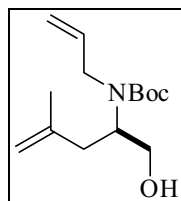
(2*S*,4*S*)-*N*-*tert*-Butoxicarbonil-4-metilpípecolat de metil ((2*S*,4*S*)-39).



Procediment experimental representatiu (taula 4.7, entrada 2,

capítol 4): Sobre una dissolució que conté una mescla dels compostos **26** / **35** (0.250 g, 0.877 mmol) en una proporció 6/4, en DCM anhidre (65 mL) s'afegí el catalitzador de Grubbs de segona generació (0.022 g, 0.026 mmol, 3% mol) i es deixà en agitació a t.a. durant 16 h. A continuació s'afegí DMSO (0.093 mL, 1.31 mmol, 50 eq. respecte el catalitzador) i es deixà el sistema en agitació durant 10 h més. La mescla obtinguda es concentrà a pressió reduïda i es passà per una columna curta de gel de sílice per donar a (1*S*,2'*S*)-*N*-*tert*-butoxicarbonil-1-(1,2,3,6-tetrahidro-4-metilpiridin-2-il)etan-1,2-diol (**42**) impurificat amb **43**. Aquesta mescla es va hidrogenar seguint la metodologia general descrita a l'inici d'aquest capítol, utilitzant com a dissolvent EtOAc (4.5 mL), PtO₂·H₂O (0.027 g, 20% en pes) com a catalitzador i una pressió atmosfèrica de H₂ durant 4 h. S'obtingué així el (1*S*,2'*S*,4'*S*)-*N*-*tert*-butoxicarbonil-1-(4-metilpiperidin-2-il)etan-1,2-diol **44** impurificat amb el compost **45**. Aquesta mescla es va tractar, sense cap purificació addicional, amb KMnO₄ (0.042 g, 0.261 mmol), NaIO₄ (0.561 g, 2.62 mmol) i Na₂CO₃ (0.033 g, 0.314 mmol) en una mescla 2/1 de dioxà / aigua (7 mL) durant 24 h a t.a. La mescla resultant es va rentar amb EtOAc (20 mL), s'acidificà a pH 3 amb una solució aquosa de HCl 1 M i es va extreure amb EtOAc (3x15 mL). El conjunt de fases orgàniques s'assecà sobre MgSO₄ i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. El cru així obtingut es va dissoldre en benzè (20 mL) i MeOH (6 mL), es refredà a 7 °C i s'afegí una solució etèria de Me₃SiCHN₂ 2 M (0.316 mL, 0.631 mmol). Es deixà la mescla en agitació i s'anà pujant la temperatura durant 2 h i fins a t.a. A continuació s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda, i el cru obtingut es va purificar per cromatografia en columna (SiO₂ / NEt₃), donant a una mescla dels compostos (2*S*,4*S*)-**39** / (2*S*,4*R*)-**39** (0.057 g, 42% en 4 passos, rendiment calculat tenint en compte la quantitat de **26** present en la mescla de partida) en una proporció 10/1 (mesurat per CG) en forma d'oli incolor. La caracterització d'aquest producte és la mateixa que la donada en l'apartat anterior.

8.2.4.5. Reducció, RCM, Hidrogenació i Oxidació.

(2R)-N-Al·lil-N-tert-butoxicarbonil-2-amino-4-metil-4-penten-1-ol (46).

Es va seguir, inicialment, el procediment experimental descrit per al compost **26** (metodologia A per a l'obertura, i AA per a la protecció). Partint de l'epoxialcohol **(2S,3S)-27** (33.0 g, 257 mmol), al·lilamina (85.5 mL, 1280 mmol), LiClO₄ (54.8 g, 515 mmol), a continuació aigua (60 mL) i DCM (4x100 mL); i posteriorment usant NaHCO₃ (55.8 g, 664 mmol) i Boc₂O (72.5 g, 332 mmol) en MeOH (800 mL), es va obtenir un oli (69 g) que va ser utilitzat sense cap purificació prèvia. Sobre aquest es va realitzar el mateix procediment experimental que el descrit per al compost **(S)-36**, utilitzant NaIO₄ (70.0, 327 mmol), una mescla de THF / H₂O (200 mL) 1/3, i a continuació afegint aigua (200 mL) i EtOAc (80 mL) i extraient amb EtOAc (3x100 mL). L'al·l·hid que s'obtingué, **(2R)-N-al·lil-N-tert-butoxicarbonil-2-amino-4-metil-4-pentaldehid**, s'utilitzà immediatament. Es dissolgué en MeOH (350 mL), es refredà la solució resultant a 0 °C i s'afegí NaBH₄ (8.3 g, 218 mmol). La mescla resultant es deixà en agitació durant 30 min (control per CCF) i a continuació s'afegí una dissolució aquosa de NaH₂PO₄ 1 M (300 mL) i toluè (60 mL). Es separaren les fases i l'aquosa es va extreure amb toluè (3x50 mL) i el conjunt de fases orgàniques s'assecà a pressió reduïda. El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna (SiO₂ / NEt₃), donant lloc al compost **46** (27 g, 46% en 4 passos) en forma d'oli incolor.

$[\alpha]_D = -15.1$ (1.0, CHCl₃).

IR (film): ν_{\max} 3446, 2976, 2931, 1693, 1670, 1171 cm⁻¹.

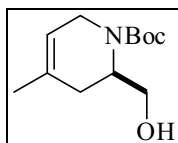
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.46 (s, 9H), 1.76 (s, 3H), 2.12-2.46 (m, 2H), 2.82 (sa, 1H), 3.56-3.81 (m, 4H), 4.00-4.12 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 5.10-5.24 (m, 2H), 5.76-6.00 (m, 1H) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 22.5 (CH₃), 28.6 (CH₃), 37.3 (CH₂), 48.8 (CH₂), 57.2 (CH), 65.2 (CH₂), 80.3 (C), 113.3 (CH₂), 116.4 (CH₂), 135.9 (CH), 142.4 (C), 158.2 (C) ppm.

EM (CI⁺) m/z: 256 [(M + H)⁺, 72%], 200 [(M - 55)⁺, 100%].

EMAR (ESI+): calculat per $C_{14}H_{25}NNaO_3$: 278.1727, trobat 278.1729.

(6'R)-N-tert-Butoxicarbonil-(1,2,3,6-tetrahidro-4-metilpiridin-2-il)metanol (47).



Es va seguir el procediment experimental general de RCM, partint del diè **46** (7.00 g, 27.4 mmol) i usant DCM (3000 mL), el catalitzador de Grubbs de primera generació (0.900 g, 1.09 mmol, 4% mol.) en DCM (200 mL) durant 16 h de reacció. Sobre la dissolució resultant, però, s'afegí DMSO (3.6 mL, 50.5 mmol, 50 eq. respecte el catalitzador) i es deixà la dissolució en agitació i a t.a. durant 16 h més. A continuació es concentrà la mescla de reacció a pressió reduïda i es purificà el cru obtingut per cromatografia en columna (SiO_2 / NEt_3), donant lloc al compost **47** (4.90 g, 79%) en forma d'oli incolor.

$[\alpha]_D = -6.0$ (1.4, $CHCl_3$).

IR (film): ν_{max} 3440, 2975, 2931, 1697, 1160 cm^{-1} .

1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.47 (s, 9H), 1.71 (s, 3H), 1.85 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.35 (dd, $J = 17.4, 2.3$ Hz, 1H), 3.48-3.66 (m, 3H), 4.05-4.23 (m, 1H), 4.41-4.54 (m, 1H), 5.30-5.37 (m, 1H) ppm.

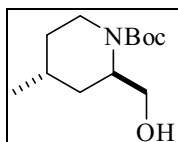
^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 23.5 (CH_3), 28.7 (CH_3), 30.2 (CH_2), 40.7 (CH_2), 50.2 (CH), 63.2 (CH_2), 80.2 (C), 117.2 (CH), 130.3 (C), 156.6 (C) ppm.

EM (CI- CH_4) m/z: 228 $[(M + H)^+]$, 42%, $[(M - 55)^+]$, 38%, $[(M - 99)^+]$, 18%.

EMAR (CI- CH_4): calculat per $C_{12}H_{22}NO_3$: 228.1600, trobat 228.1598.

CG: HP-5 (5% fenil metil siloxà); 120 °C, 3 mL / min.; $t_R = 16.412$ min.

(2'R,4'R)-N-tert-Butoxicarbonil-(4-metilpiperidin-2-il)metanol ((2R,4R)-48).



Metodologia general. Procés representatiu (taula 4.8, entrada 6, capítol 4): Es va seguir el procediment experimental general per hidrogenació descrit a l'inici d'aquest capítol, partint de l'alquè **47** (5.20 g, 22.9 mmol) i utilitzant com a dissolvent EtOAc (200 mL), $PtO_2 \cdot H_2O$ (0.104 g, 2% en pes) com a catalitzador i una

pressió de 3 bars de H₂ durant 16 h. S'obtingué així una mescla dels isòmers **(2R,4R)-48** / **(2R,4S)-48** (4.63 g, 88%) en una proporció 13/1 (mesurat per CG) en forma d'oli incolor.

$[\alpha]_D = +35.2$ (1.2, CHCl₃).

IR (film): ν_{\max} 3442, 2951, 2926, 2871, 1691, 1669 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.90 (d, $J = 6.15$ Hz, 1H), 1.06 (tdd, $J = 13.5, 13.3, 4.6$ Hz, 1H), 1.18-1.33 (m, 1H), 1.46 (s, 1H), 1.54-1.73 (m, 1H), 2.84 (t, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 10.9, 5.7$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $J = 10.9, 9.5$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J = 11.79$ Hz, 1H), 4.34-4.45 (m, 1H) ppm.

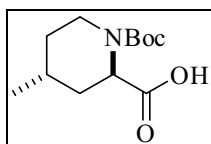
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 22.5 (CH₃), 26.1 (CH), 28.6 (CH₃), 34.0 (CH₂), 34.1 (CH₂), 39.3 (CH₂), 40.2* (CH₂), 52.3 (CH), 53.1* (CH), 61.8 (CH₂), 62.5* (CH₂) 80.0 (C), 157.1 (C) ppm.

MS (CI⁺) m/z : 230 [(M + H)⁺, 100%], 174 [(M - 55)⁺, 86%].

HRMS (ESI⁺): calculat per C₁₂H₂₃NNaO₃: 252.1570, trobat 252.1577.

CG: HP-5 (5% fenil metil siloxà); 120 °C, 3 mL / min.; $t_R = 14.096$ min, Δt_R (**(2R,4R)-48** - **(2R,4S)-48**) = 1.45 min, Δt_R (**47** - **(2R,4R)-48**) = 2.32 min, Δt_R (**49** - **(2R,4R)-48**) = 0.38 min, Δt_R (**50** - **(2R,4R)-48**) = 1.79 min.

Àcid **(2R,4R)-N-tert-butoxicarbonil-4-metilpiperòlic ((2R,4R)-41)**.



Es va dissoldre l'alcohol **(2R,4R)-48** (7.90 g, 34.4 mmol) i TEMPO (0.538 g, 3.44 mmol, 10% mol) en una solució tampó a pH = 6.7 de NaH₂PO₄ / Na₂HPO₄ 0.67 M (125 mL) i ACN (160 mL), utilitzant un matràs de 3 boques proveït de refrigerant de reflux, i s'escalfà a 35 °C. Per una altra banda, es prepararen dues solucions, una amb clorit de sodi (7.78 g, 80%, 68.8 mmol) en aigua (35 mL) i una segona de lleixiu diluït 0.048 M (NaClO, prèviament valorat, veure més avall) (18 mL, 0.688 mmol, 2% mol). Es van afegir les dues a la reacció, simultàniament durant 45 min., però sense mesclar-les abans de l'addició. La mescla obtinguda es va deixar en agitació i a 35 °C durant 18 h, després es va deixar refredar fins a t.a., es va afegir aigua (100 mL), s'ajustà el pH a 8.0 amb una solució aquosa de NaOH 1 M, i s'afegí sobre una solució aquosa de Na₂SO₃ (7.6 g) en aigua (14 mL) a 0 °C, deixant-la després en agitació

i a t.a. durant 30 min. A continuació la mescla de reacció es va extreure amb EtOAc (3x50 mL), el conjunt de fases orgàniques es va assecat sobre MgSO₄ i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda, donant lloc a l'àcid carboxílic **(2R,4R)-41** (5.3 g, 63%) en forma de sòlid blanc. Aquest es va recristal·litzar dissolent el sòlid en hexà calent i deixant refredar poc a poc i sota agitació, obtenint l'àcid amb una elevada puresa (99.9% ee, 98% dr, mesurat per CG i HPLC de l'èster metílic derivat **(2R,4R)-39**, preparat segons el procediment experimental descrit per a **(2S,4S)-39**).

$[\alpha]_{\text{D}} = +44.0$ (1.0, CHCl₃).

Pf = 109.8 °C (mesurat per DSC)

IR (film): ν_{max} 3197, 2956, 2928, 2872, 1746, 1700, 1161 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.94 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.01-1.16 (m, 1H), 1.25-1.42 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.47* (s, 9H), 1.55-1.70 (m, 1H), 2.19 (t, $J = 14.9$ Hz, 1H), 2.87-3.06 (m, 1H), 3.94 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 4.04* (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.96* (d, $J = 4.9$ Hz, 1H) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 22.0 (CH₃), 27.5 (CH), 28.5 (CH₃), 28.6* (CH₃), 33.3 (CH₂), 33.5* (CH₂), 34.8 (CH₂), 35.0* (CH₂), 41.3 (CH₂), 42.2* (CH₂), 54.0 (CH), 55.0* (CH), 80.6 (C), 155.7 (C), 156.3* (C), 177.8 (C), 178.0* (C) ppm.

EM (ESI+) m/z: 244 [(M + H)⁺, 16%], 188 [(M - 55)⁺, 40%], 144 [(M - 99)⁺, 100%].

EMAR (ESI+): calculat per C₁₂H₂₁NNaO₄: 266.1363, trobat 266.1358.

Anàl. calculat per C₁₂H₂₁NO₄: C, 59.24; H, 8.70; N 5.76, trobat C, 59.11; H, 8.63; N, 5.66.

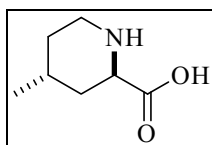
HPLC: Kromasil C18; ACN / tampó 25 mM AcONH₄ pH 6, gradient 1:9 a 8:2 en 20 min., 1 mL/min; $\lambda = 210$ nm, t_{R} (**(2R,4R)-41**) = 10.211 min, t_{R} (**(2R,4S)-41**) = 9.110 min.

Valoració del lleixiu.

Inicialment es preparà una dissolució aquosa de Na₂S₂O₃ 0.1 M (6.20 g en 250 mL, usant un matràs aforat). Amb aquesta solució es valorà el I₂ (valoració redox) que es generà al mesclar NaClO (provinent d'un lleixiu comercial, marca Caprabo) amb KI en medi àcid. Per això es preparà una mescla amb 2 mL del lleixiu (mesurats amb pipeta graduada), 8 mL de KI al 10% en aigua (volum aproximat, ja que es fica en excés) i 4

mL d'àcid acètic (volum aproximat). S'afegí una mica de midó, el qual, en presència de I_3^- , presenta una coloració blau fosc. En el punt final de la valoració, aquesta coloració desapareix, al quedar reduït tot el iode prèviament general. En les dos repeticions es van gastar 20.9 mL de la dissolució inicial, de manera que la concentració del lleixiu comercial era de 0.52 M. Aquesta, finalment, es va diluir fins a obtenir la concentració desitjada per facilitar l'addició d'aquest reactiu durant 45 min.

Àcid (2*R*,4*R*)-4-metilpípecòlic ((2*R*,4*R*)-23).⁹



L'àcid **(2*R*,4*R*)-41** (0.040 g, 0.164 mmol) es va tractar amb una dissolució de HCl 1 M en MeOH (3.5 mL) durant 2 h a t.a., i passat aquest temps s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut va ser eluït a través d'una columna amb una resina fortament àcida (Dowex 50x8), amb una solució aquosa d'hidròxid d'amoni al 1%, donant a l'aminoàcid lliure **(2*R*,4*R*)-23** (0.017 g, 72%) en forma de sòlid. La caracterització d'aquest producte és igual a la del **(2*S*,4*S*)-23** excepte en el que segueix.

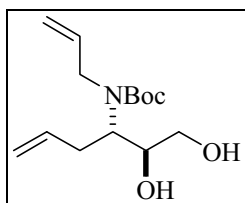
$[\alpha]_D = -20.0$ (0.5, 2 N HCl) [lit.⁹ $[\alpha]_D = -20.0$ (0.3, 2 N HCl)].

Pf = 262.4 °C (mesurat per DSC).

8.2.5. Síntesi Asimètrica de la Indolizidina *trans*-209D.

8.2.5.1. Obtenció de la *N*-Boc-Baikiaina **56**.

(2*S*,3*S*)-*N*-Al·lil-*N*-*tert*-butoxicarbonil-3-amino-5-hexen-1,2-diol (**54**).¹¹



Es va seguir el procediment experimental descrit per al compost **26** (metodologia B per a l'obertura, i AA per a la protecció). Partint de l'epoxialcohol (**2*R*,3*R***)-**6** (1.50 g, 13.2 mmol), al·lilamina (9.8 mL, 132 mmol) i LiClO₄ (21.0 g, 195 mmol) en ACN (35 mL), a continuació aigua (100 mL) i DCM (3x100 mL); posteriorment usant NaHCO₃ (3.27 g, 39.6 mmol) i Boc₂O (3.38 g, 15.5 mmol) en MeOH (78 mL), i finalment Et₂O (60 mL), es va obtenir un oli que es purificà per cromatografia en columna (SiO₂ / NEt₃) donant lloc al compost desitjat **54** (2.11 g, 60% en dos passos) en forma d'oli incolor.

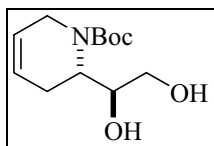
$[\alpha]_D = +1.6$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

IR (film): ν_{\max} 3424, 2932, 2979, 1694, 1667 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.46 (s, 9H), 2.40-2.54 (m, 1H), 2.58-2.71 (m, 1H), 3.10 (sa, 1H), 3.30 (sa, 1H), 3.50-3.66 (m, 3H), 3.70 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.73-3.85 (m, 1H), 5.03-5.20 (m, 4H), 5.69-5.82 (m, 2H) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 28.5 (CH₃), 32.2 (CH₂), 48.5 (CH₂), 58.4 (CH), 63.4 (CH₂), 73.6 (CH), 81.0 (C), 117.1 (CH₂), 117.3 (CH₂), 135.1 (CH), 135.5 (CH), 157.5 (C) ppm.

EMAR (CI-CH₄): calculat per C₁₄H₂₆NO₄: 272.1862, trobat 272.1858.

(1*S*,2'*S*)-*N*-tert-Butoxicarbonil-1-(1',2',3',6'-tetrahidropiridin-2-il)etan-1,2-diol (55).¹¹

Es va seguir el procediment experimental general de RCM, partint del diè anterior **54** (1.00 g, 3.71 mmol) en DCM (400 mL) i usant el catalitzador de Grubbs de primera generació (0.091 g, 0.110 mmol, 3% mol.) en DCM (10 mL) durant 4 h de reacció, i a continuació realitzant una segona càrrega del catalitzador (0.091 g, 0.110 mmol, 3% mol.) i deixant la reacció en agitació i a t.a. 16 h més. D'aquesta manera, i després de passar el cru obtingut per una columna curta (SiO₂ / NEt₃), es va obtenir el compost desitjat **55** (0.658 g, 73%) en forma de sòlid blanc. Les traces de metall que hi poguessin quedar es van eliminar per recristal·lització del sòlid en hexà en calent, la qual també va permetre obtenir el producte amb un ee del 99%.¹¹

$[\alpha]_D = +39.5$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

Pf = 92 – 93 °C.

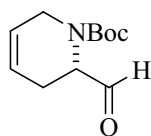
IR (film): ν_{\max} 3418, 2975, 2931, 1693 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.48 (s, 9H), 2.26-2.40 (m, 1H), 2.62 (dd, $J = 16.7$, 5.0 Hz, 1H), 3.34-3.80 (m, 4H), 4.05-4.23 (m, 2H), 5.58-5.86 (m, 1H), 5.76-5.86 (m, 1H) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 24.5 (CH₂), 28.5 (CH₃), 41.5 (CH₂), 48.6 (CH), 62.7 (CH₂), 69.8 (CH), 81.1 (C), 122.2 (CH), 123.5 (CH), 157.0 (C) ppm.

EM (FAB⁺) m/z : 266 [(M + Na)⁺, 30%], 244 [(M + H)⁺, 40%], 188 [(M – 55)⁺, 100%].

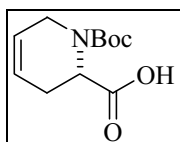
EMAR (CI-CH₄): calculat per C₁₂H₂₂NO₄: 244.1549, trobat 244.1555.

(*S*)-*N*-tert-Butoxicarbonilbaikiaina (56).¹¹**(*S*)-*N*-tert-Butoxicarbonil-1-(1',2',3',6'-tetrahidropiridin-2-il)al-**

dehid: Es va seguir el procediment experimental descrit per al compost (**S**)-**36**, partint del diol anterior **55** (6.05 g, 24.9 mmol) i utilitzant NaIO₄ (7.98 g, 37.3 mmol), una

mescla de THF / H₂O (75 mL) 1/3, i a continuació afegint aigua (50 mL) i EtOAc (50 mL) i extraient amb EtOAc (3x20 mL). L'aldehid que s'obtingué s'utilitzà immediatament.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 1.50 (s, 9H), 2.40-2.60 (m, 2H), 3.60-4.00 (m, 2H), 4.66 (m, 1H), 4.89* (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.60-5.81 (m, 2H), 9.54 (s, 1H) ppm.



(S)-N-tert-Butoxycarbonilbaikiaina (56): Es va seguir el

procediment experimental descrit per al compost **38** (primera part). Es va partir de l'aldehid anterior (quantitat màxima: 5.25 g, 24.9 mmol) en una mescla de THF (52 mL) i *t*BuOH (120 mL), i s'utilitzà 2-metil-2-butè (15.8 mL, 149 mmol), una solució de NaH₂PO₄ (3.88 g, 32.3 mmol) i NaClO₂ (3.65 g, 80%, 32.3 mmol) en aigua (17 mL), afegint finalment una solució aquosa de NaHSO₃ al 5% (120 mL) i extraient amb EtOAc (2x70 mL). L'àcid que es va obtenir es va recristal·litzar en hexà en calent, obtenint així el producte **56** (3.50 g, 62% en dos passos) en forma de sòlid blanc i amb una puresa òptica del 99% (mesurat per HPLC de l'èster metílic del derivat hidrogenat, (*S*)-*N*-tert-butoxycarbonilpipecolat de metil).

[α]_D = +7.6 (*c* = 1.2, CHCl₃).

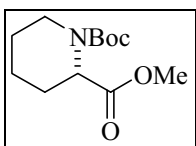
Pf = 113 – 115 °C.

IR (film): ν_{max} 2929, 1705, 1645 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.47 (s, 9H), 1.49* (s, 9H), 2.46-2.58 (m, 1H), 2.59-2.72 (m, 1H), 3.77 (d, *J* = 19.6 Hz, 1H), 3.82* (d, *J* = 18.5 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.11* (d, *J* = 17.9 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.10* (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.62-5.83 (m, 2H) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 26.5 (CH₂), 26.7* (CH₂), 28.4 (CH₃), 28.5* (CH₃), 41.6 (CH₂), 42.3* (CH₂), 50.9 (CH), 52.3* (CH), 80.8 (C), 121.9 (CH), 122.4* (CH), 124.3 (CH), 124.7* (CH), 156.1 (C), 177.4 (C), 177.5* (C) ppm.

EMAR (CI-CH₄): calculat per C₁₁H₁₈NO₄: 228.1236, trobat 228.1225.

(S)-N-tert-Butoxicarbonilpipecolat de metil (57).

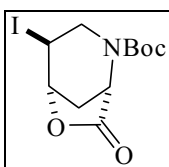
Una mostra de l'àcid anterior es va esterificar per tal d'analitzar la puresa òptica del producte per HPLC. Inicialment, es va seguir el mateix procediment experimental que per al compost **(2S,4S)-39** (darrera part). Es va partir de l'àcid **56** (0.020 g, 0.088 mmol) en benzè (3.3 mL) i MeOH (1 mL) i s'usà $\text{Me}_3\text{SiCHN}_2$ 2 M (0.73 mL, 0.132 mmol). S'obtingué així un oli que es va hidrogenar seguint el procediment experimental general descrit a l'inici d'aquest capítol. S'usà Pd al 20% en pes sobre carboni (0.002 g, 10% en pes), EtOAc (4 mL) i una pressió atmosfèrica de H_2 durant 24 h. El cru obtingut es va passar per una columna curta de gel de sílice donant lloc al compost desitjat **57** en forma d'oli incolor. L'anàlisi per HPLC va mostrar una puresa òptica del 99% ee.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.45 (s, 9H), 1.60-1.70 (m, 5H), 2.10-2.25 (m, 1H), 2.75-3.05 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.85-4.10 (m, 1H), 4.7-4.85 (m, 1H) ppm.

HPLC: Chiracel ODR; 250 mm x 4.6 mm x 10 μm ; Heptà/*i*PrOH 99:1; $\lambda = 220$ nm, t_{R} (**(R)-57**) = 15.00 min, t_{R} (**(S)-57**) = 14.00 min.

8.2.5.2. Síntesi de l'Acetat Al·lilic 52.

(1S,4S,5S)-N-tert-Butoxicarbonil-4-iodo-6-oxa-7-oxo-2-azabicyclo[3.2.1]octà (53).¹²



Es va dissoldre la baikiaina **56** (2.60 g, 11.4 mmol) en una mescla d'aigua / DCM (155 mL) 1/2. Sobre aquesta s'afegí I_2 (8.71 g, 34.3 mmol), KI (11.33 mol, 68.6 mmol) i NaHCO_3 (1.92 g, 22.9 mmol). Es deixà la mescla resultant en agitació i t.a. durant 72 h. Passat aquest temps, es va afegir a la mescla, de mica en mica, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ fins que va desaparèixer el color groc. A continuació es separaren les fases, es va extreure l'aquosa amb DCM (3x110 mL), s'assecà el conjunt de fases orgàniques

sobre MgSO₄ i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. Es va obtenir així el compost **53** (3.96 g, 98%) en forma de sòlid groc, el qual s'usà directament en la següent reacció.

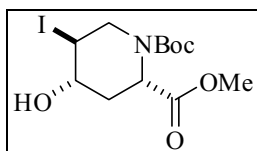
Pf = 88 – 89 °C.

IR (film): ν_{\max} 1799, 1703 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.50 (s, 9H), 2.23-2.31 (m, 1H), 2.94 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.70-3.86 (m, 1H), 4.18-4.32 (m, 1H), 4.33-4.45 (m, 1H), 4.61-4.87 (m, 1H), 4.96 (t, J = 4.8 Hz, 1H) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 19.6 (sa, CH), 20.3* (sa, CH) 28.3 (CH₃), 34.0 (sa, CH₂), 34.2* (sa, CH₂), 47.7 (sa, CH₂), 48.9* (sa, CH₂), 53.4 (sa, CH), 54.1* (sa, CH), 80.1 (sa, CH), 81.9 (C), 153.6 (C), 172.4 (C) ppm.

(2*S*,4*S*,5*S*)-*N*-*tert*-Butoxicarbonil-4-hidroxi-5-iodopipecolat de metil (58**).**¹²



Es va dissoldre el compost **57** (3.96 g, 11.2 mmol) en MeOH (60 mL). Sobre aquesta dissolució s'afegí TFA (0.86 mL, 11.2 mmol), i es deixà en agitació i a t.a. durant 6 h. Passat aquest temps, es va afegir de nou TFA (0.86 mL, 11.2 mmol) i es deixà 2 h més. A continuació s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda, i el sòlid groc obtingut es va cristal·litzar en toluè en calent, obtenint així el compost **58** (4.15 g, 96%) en forma de sòlid blanc.

[α]_D = -16.6 (c = 1.1, CHCl₃).

Pf = 170 – 173 °C.

IR (film): ν_{\max} 3433, 2974, 1745, 1671 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.49 (s, 9H), 2.32 (dd, J = 14.8, 1.7 Hz, 1H), 2.61 (sa, 1H), 2.70 (dd, J = 14.8, 6.7 Hz, 1H), 3.61-3.73 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.07 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.16-4.23 (m, 2H), 4.59-5.06 (m, 1H) ppm.

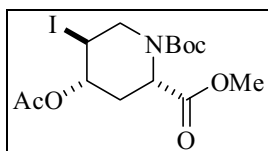
¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 28.5 (CH₃), 28.5 (CH₂), 29.0 (sa, CH), 44.0 (sa, CH₂), 50.1 (CH), 52.6 (CH₃), 69.2 (CH), 81.1 (C), 155.2 (C), 173.1 (C) ppm.

EM (ESI+) m/z : 408 [(M + Na)⁺, 30%], 286 [(M - 99)⁺, 100%].

EMAR (ESI+): calculat per C₁₂H₂₀INNaO₅: 408.0278, trobat 408.0276.

Anàl. calculat per C₁₂H₂₀INO₅: C, 37.42; H, 5.23; N, 3.64, trobat C, 37.24; H, 5.20; N, 3.53.

(2*S*,4*S*,5*S*)-*N*-*tert*-Butoxicarbonil-4-acetoxi-5-iodopipecolat de metil (59).¹²



Es va seguir el procediment experimental general de protecció d'alcohols en forma d'acetat. Partint de l'alcohol **58** (3.72 g, 9.66 mmol) i usant anhídrid acètic (1.4 mL, 14.5 mmol), 4-DMAP (0.118 g, 0.966 mmol, 10% mol.), NEt₃ (2.7 mL, 19.3 mmol), DCM (480 mL) i una solució aquosa de HCl 0.1 M (2x500 mL), i purificant el cru obtingut per cromatografia en columna "flash" (SiO₂), es va aïllar el producte **59** (3.70 g, 90%) en forma d'oli incolor.

$[\alpha]_D = +53.6$ ($c = 1.2$, CHCl₃).

IR (film): ν_{\max} 2972, 1747, 1700, 1232 cm⁻¹.

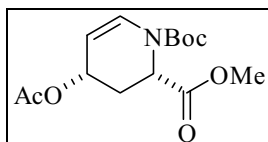
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.49 (s, 9H), 1.99 (s, 3H), 2.44 (ddt, $J = 15.1, 3.2, 1.6$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 13.6, 5.8$ Hz, 1H), 3.49 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.64* (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.05-4.22 (m, 1H), 4.22-4.36 (m, 1H), 4.67-4.80 (m, 1H), 4.92-5.03* (m, 1H), 5.10 (dd, $J = 5.6, 2.7$ Hz, 1H) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 20.8 (CH₃), 23.3 (CH), 23.9* (CH), 26.1 (CH₂), 28.4 (CH₃), 44.2 (CH), 45.0* (CH), 51.5* (CH), 52.3 (CH₃), 70.6 (CH), 81.2 (C), 155.3 (C), 169.1 (C), 171.7 (C) ppm.

EM (ESI+) m/z : 450 [(M + Na)⁺, 13%], 328 [(M - 99)⁺, 38%].

EMAR (ESI+): calculat per C₉H₁₅INNaO₄: 328.0040, trobat 328.0032.

(2*S*,4*S*)-*N*-*tert*-Butoxicarbonil-4-acetoxi-5,6-deshidropipecolat de metil (52).¹²



Es va dissoldre el producte **59** (0.210 g, 0.492 mmol) en DMF anhidre (16 mL), s'afegí DBU (0.221 mL, 1.47 mmol) i es portà la dissolució resultant a 90 °C durant 25 min. Passat aquest temps, es deixà refredar fins a t.a. i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda, obtenint un cru en forma d'oli, **52** (0.141 g,

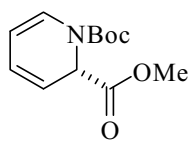
96%), que s'usà directament en la següent reacció. Sovint es detectà un subproducte en major o menor proporció, caracteritzat com el compost d'eliminació (2*S*)-*N*-*tert*-butoxicarbonil-1,2-dihidropiridina-2-carboxilat de metil (**60**).

$[\alpha]_{\text{D}} = +47.7$ ($c = 1.1$, CHCl_3).

IR (film): ν_{max} 2978, 1737, 1717, 1650 cm^{-1} .

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.47 (s, 9H), 1.52* (s, 9H), 1.96 (s, 3H), 2.04-2.13 (m, 1H), 2.60-2.70 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.74 (dd, $J = 6.2, 1.9$ Hz, 1H), 4.90* (dd, $J = 6.1, 2.1$ Hz, 1H), 5.01 (ddd, $J = 8.0, 5.7, 1.6$ Hz, 1H), 5.10* (ddd, $J = 7.2, 6.1, 1.6$ Hz, 1H), 5.15-5.20 (m, 1H), 7.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.21* (d, $J = 8.4$ Hz, 1H) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 21.3 (CH_3), 28.2 (CH_3), 28.3* (CH_3), 29.4 (CH_2), 29.6* (CH_2), 50.2 (CH), 51.4* (CH), 52.3 (CH_3), 52.9* (CH_3), 62.7 (CH), 62.8* (CH), 82.3 (C), 82.5* (C), 100.9 (CH), 101.4* (CH), 129.2 (CH), 129.6* (CH), 152.0 (C), 169.1 (C), 170.2* (C), 170.7 (C), 171.2* (C) ppm.



Per (2*S*)-*N*-*tert*-butoxicarbonil-(1,2-dihidropiridin-2-il)-carboxilat de metil (**60**):

IR (film): ν_{max} 2978, 1737, 1717, 1650 cm^{-1} .

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.46 (s, 9H), 1.52* (s, 9H), 3.73 (s, 3H), 3.75* (s, 3H), 5.07-5.18 (m, 1H), 5.29 (dd, $J = 5.8, 1.3$ Hz, 1H), 5.40* (dm, $J = 6.1$ Hz, 1H), 5.61 (ddd, $J = 6.1, 1.2, 1.1$ Hz, 1H), 5.64* (ddd, $J = 6.3, 1.2, 1.1$ Hz, 1H), 5.95 (ddd, $J = 5.6, 1.4, 0.8$ Hz, 1H), 5.97* (ddd, $J = 5.6, 1.4, 0.9$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.94* (d, $J = 8.0$ Hz, 1H) ppm.

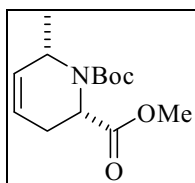
^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 28.1 (CH_3), 28.3* (CH_3), 52.4 (CH_3), 52.4* (CH_3), 55.0 (CH), 56.6* (CH), 82.4 (C), 102.3 (CH), 102.5* (CH), 116.1 (CH), 116.4* (CH), 123.6 (CH), 123.9* (CH), 126.4 (CH), 126.6* (CH), 152.4 (C), 152.6* (C), 170.4 (C), 170.7* (C) ppm.

EM (CI- NH_3) m/z : 256 [($\text{M} + \text{NH}_3$) $^+$, 26%], 240 [($\text{M} + \text{H}$) $^+$, 76%], 140 [($\text{M} - 99$) $^+$, 100%].

Una mostra d'aquest compost **60** (0.030 g, 0.125 mmol) es va tractar segons el procés experimental general d'hidrogenació, usant $\text{PtO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ com a catalitzador (0.006 g, 20% en pes) i EtOAc (2 mL) com a dissolvent, durant 16 h., donant lloc al *N-tert*-butoxicarbonil-pipecolat de metil **57** (0.030 g, 97%), caracteritzat anteriorment.

8.2.5.3. Addicions d'Organoaluminats sobre l'Acetat Al·lícic **52**.

(2*S*,6*S*)-*N-tert*-Butoxicarbonil-6-metil-4,5-deshidropipecolat de metil (*cis*-51a**).**¹²



Es va dissoldre el producte **52** (quantitat màxima: 0.200 g, 0.668 mmol) en DCM anhidre (8 mL), i la dissolució resultant es va refredar a $-15\text{ }^\circ\text{C}$. Sobre aquesta s'afegí una dissolució 2 M de AlMe_3 en hexà (1.67 mL, 3.34 mmol), i es deixà 50 min. en agitació a aquesta temperatura. Passat aquest temps, s'afegí una solució aquosa saturada de NH_4Cl (1.5 mL) i es deixà 10 min. més a $-15\text{ }^\circ\text{C}$. A continuació es deixà escalfar fins a t.a. i s'afegí aigua (10 mL) i EtOAc (10 mL), se separaren les fases, es va extreure l'aquosa amb EtOAc (3x25 mL), el conjunt de fases orgàniques s'asseca sobre MgSO_4 i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda, obtenint un cru que es purificà per cromatografia en columna "flash" ($\text{SiO}_2 / \text{NEt}_3$), donant lloc a una mescla dels productes *cis*-**51a** / *trans*-**51b** (0.106 g, 62% en dos passos) en forma d'oli incolor i en una proporció 10/1 (mesurat per RMN de ^1H). Els dos isòmers es varen poder separar per cromatografia en columna.

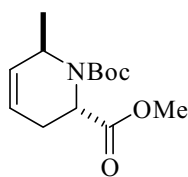
IR (film): ν_{max} 2975, 1744, 1697, 1402 cm^{-1} .

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.50 (s, 9H), 2.33 (dddd, $J = 17.1, 6.3, 6.0, 2.9$ Hz, 1H), 2.68 (dd, $J = 17.1, 5.2$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.25-4.47 (m, 1H), 4.85-5.23 (m, 1H), 5.51-5.64 (m, 1H), 5.74-5.81 (m, 1H) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 20.5 (sa, CH_3), 25.3 (CH_2), 28.6 (CH_3), 48.3 (sa, CH), 49.7 (sa, CH), 52.1 (CH_3), 80.4 (C), 122.0 (sa, CH), 129.4 (sa, CH), 155.4 (C), 173.0 (C) ppm.

EM (ESI+) m/z : 278 [(M + Na) $^+$, 5%], 156 [(M - 99) $^+$, 100%].

EMAR (ESI+): calculat per $C_{13}H_{21}NNaO_4$: 278.1362, trobat 278.1370.



Per (2*S*,6*R*)-*N*-*tert*-butoxycarbonil-6-metil-4,5-deshidropipecolat de metil (*trans*-**51a**):

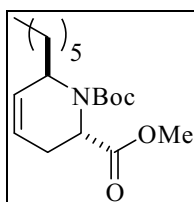
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.31 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.50 (s, 9H), 2.45-2.64 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.26-4.41 (m, 1H), 4.56-4.80 (m, 1H), 5.66-5.73 (m, 1H), 5.74-5.84 (m, 1H) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 21.7 (sa, CH_3), 26.3 (CH_2), 28.5 (CH_3), 48.3 (CH), 49.1 (CH), 52.2 (CH_3), 80.4 (C), 121.1 (CH), 132.6 (CH), 152.1 (C), 173.2 (C) ppm.

EM (ESI+) m/z : 278 [$(\text{M} + \text{Na})^+$, 100%], 156 [$(\text{M} - 99)^+$, 73%].

EMAR (ESI+): calculat per $C_{13}H_{21}NNaO_4$: 278.1362, trobat 278.1371.

(2*S*,6*R*)-*N*-*tert*-Butoxycarbonil-6-hexil-4,5-deshidropipecolat de metil (*trans*-**51c**).



Sobre una dissolució de AlCl_3 (1.91 g, 14.4 mmol) en DCM anhidre (40 mL) a -78 °C s'afegí una solució etèria 2 M de bromur d'hexilmagnesi (21.5 mL, 43.1 mmol), gota a gota. A continuació s'escalfà la reacció a 0 °C i es deixà 15 min. en agitació. Passat aquest temps es refredà la dissolució a -15 °C i es va afegir sobre una dissolució, també a -15 °C, que contenia el producte **52** (quantitat màxima: 0.537 g, 1.79 mmol) en DCM anhidre (40 mL), gota a gota, a través d'una cànula. Es deixà el sistema 50 min. en agitació a aquesta temperatura. Passat aquest temps, s'afegí una solució aquosa 0.5 M d'àcid cítric (16 mL) i es deixà 10 min. més a -15 °C. A continuació es deixà escalfar fins a t.a. i es filtrà la pasta resultant sobre celite, rentant bé el sòlid amb EtOAc. Es separaren les fases, es va extreure l'aquosa amb EtOAc (3x15 mL), el conjunt de fases orgàniques s'assecà sobre MgSO_4 i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda, obtenint un cru que es purificà per cromatografia en columna "flash" (SiO_2 /

NEt₃), donant lloc a una mescla dels productes *trans*-**51c** / *cis*-**51c** (0.418 g, 72% en dos passos) en forma d'oli incolor i en una proporció 4/1 (mesurat per RMN de ¹H). Els dos isòmers no es varen poder separar per cromatografia en columna.

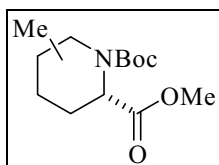
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.85-0.92 (m, 3H), 1.22-1.36 (m, 8H), 1.45 (s, 9H), 1.50* (s, 9H), 1.57-1.78 (m, 2H), 2.28-2.72 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.69* (s, 3H), 4.12-4.41 (m, 1H), 4.43-4.68 (m, 1H), 5.67-5.91 (m, 2H) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 14.2 (CH₃), 22.7 (CH₂), 25.3 (CH₂), 26.5 (CH₂), 28.5 (CH₃), 28.6* (CH₃), 29.5 (CH₂), 29.6* (CH₂), 32.0 (CH₂), 35.3 (sa, CH₂), 35.9* (sa, CH₂), 52.2 (CH₃), 53.5 (CH), 54.1 (sa, CH), 54.5* (sa, CH), 80.4 (C), 122.4 (sa, CH), 131.36 (sa, CH), 155.7 (C), 173.1 (C) ppm.

Nota: Els asteriscos (*) en aquest cas fan referència tant als rotàmers com a senyals del diastereòmer minoritari, en el cas que es detecta, però no queda clar en quin cas es tracta d'isòmer rotacional o diastereòmer.

8.2.5.4. Addicions sobre l'Acetat Al·lílic **52** Catalitzades per Cu i Pd.

N-*tert*-Butoxicarbonil-6-metilpípecolat i/o *N*-*tert*-butoxicarbonil-4-metilpípecolat de metil (**39** i **61**).¹²



Metodologia general A. Addició de **52** sobre el magnesià /

CuCN. Procediment experimental representatiu (taula 5.2, entrada **1**, capítol 5): En un matràs prèviament flamejat es va introduir *CuCN* (0.009 g, 0.106 mmol, 20% mol.) recristal·litzat (veure en experiments anteriors) i Et₂O anhidre (2 mL). Sobre aquesta mescla, en agitació i a t.a., s'afegí gota a gota una solució etèria de MeMgBr 3 M (0.352 mL, 1.06 mmol). La mescla s'enfosquí immediatament. Passats 20 min. es va afegir sobre aquesta l'acetat al·lílic **52** (quantitat màxima: 0.158 g, 0.528 mmol) en Et₂O anhidre (3 mL), gota a gota, i durant 30 min. La mescla es va anar aclarint, poc a poc, fins a una tonalitat groga. Un cop realitzada l'addició, es deixà la mescla resultant en agitació i a t.a. durant 2.5 h més. A continuació es va afegir una solució aquosa saturada

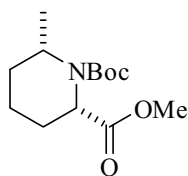
de NH_4Cl (3 mL) i es deixà 10 min. més a t.a., es separaren les fases, es va extreure l'aquosa amb Et_2O (3x5 mL), el conjunt de fases orgàniques s'assecà sobre MgSO_4 i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda, obtenint un cru que es tractà immediatament seguint el procediment experimental general d'hidrogenació, usant $\text{PtO}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.027 g, 20% en pes) com a catalitzador, EtOAc (4.5 mL) com a dissolvent i una pressió atmosfèrica de H_2 durant 3 h. El cru que s'obtingué es purificà per cromatografia en columna "flash" ($\text{SiO}_2 / \text{NEt}_3$), donant lloc a una mescla dels productes *cis*-**61** / *trans*-**61** / *cis*-**39** / *trans*-**39** (0.048 g, 36% en tres passos) en forma d'oli incolor i en una proporció 96/1.5/2/1 (mesurat per CG). També es detectà, com a subproductes, una mescla dels compostos **62** i **63**.

Metodologia B (taula 5.2, entrada 3, capítol 5). Addició del magnesià sobre 52 / CuCN: En un matràs prèviament flamejat es va introduir l'acetat al·lílic **52** (quantitat màxima: 0.066 g, 0.220 mmol) i es va dissoldre en Et_2O anhidre (2 mL). Sobre aquesta dissolució s'afegí CuCN (0.004 g, 0.044 mmol, 20% mol.) recristallitzat (veure en experiments anteriors) i, a continuació, amb la mescla en agitació i a t.a., s'afegí gota a gota una solució etèria de MeMgBr 3 M (0.147 mL, 0.441 mmol), durant 30 min. La mescla agafà una tonalitat blanquinosa, a continuació es tornà de color groc, color que va anar desapareixent cap al final de l'addició. Un cop realitzada aquesta, es deixà la mescla resultant en agitació i a t.a. durant 1 h més. A continuació es va afegir una solució aquosa saturada de NH_4Cl (1.5 mL) i es deixà 10 min. més a t.a., es separaren les fases, es va extreure l'aquosa amb Et_2O (3x3 mL), el conjunt de fases orgàniques s'assecà sobre MgSO_4 i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda, obtenint un cru que es tractà immediatament seguint el procediment experimental general d'hidrogenació, usant $\text{PtO}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.012 g, 20% en pes) com a catalitzador, EtOAc (2 mL) com a dissolvent i una pressió atmosfèrica de H_2 durant 3 h. El cru que s'obtingué es purificà per cromatografia en columna "flash" ($\text{SiO}_2 / \text{NEt}_3$), donant lloc a una mescla dels productes *cis*-**61** / *trans*-**61** / *cis*-**39** / *trans*-**39** (0.014 g, 24% en tres passos) en forma d'oli incolor i en una proporció 93/4/2/<1 (mesurat per CG). També es detectà, com a subproducte, el compost **64** (0.026 g, 46%).

Metodologia general C. Addició del magnesià sobre 52 / Li_2CuCl_4 . Procediment experimental representatiu (taula 5.3, entrada 1, capítol 5): Es va seguir el mateix procediment experimental que en la metodologia B, però utilitzant Li_2CuCl_4 com a

catalitzador en comptes de CuCN. Es va partir de l'acetat al·lílic **52** (quantitat màxima: 0.099 g, 0.331 mmol) en Et₂O anhidre (2 mL), i s'utilitzà una solució de Li₂CuCl₄ 0.1 M en THF (0.661 mL, 0.066 mmol, 20% mol.), una solució etèria de MeMgBr 3 M (0.220 mL, 0.661 mmol), i a continuació una solució aquosa saturada de NH₄Cl (1.5 mL) i Et₂O (3x3 mL). La hidrogenació es realitzà utilitzant PtO₂·H₂O (0.021 g, 20% en pes) com a catalitzador, EtOAc (2 mL) com a dissolvent i una pressió atmosfèrica de H₂ durant 3 h. El cru que s'obtingué es purificà per cromatografia en columna "flash" (SiO₂ / NEt₃), donant lloc a una mescla dels productes *trans*-**61** / *cis*-**39** (0.013 g, 15% en tres passos) en forma d'oli incolor i en una proporció 1/1 (mesurat per CG). També es detectà, com a subproducte, el compost **57** (0.042 g, 53%).

Metodologia general D. Addició de AlMe₃ sobre 52 / Pd(dba)₂. Procediment experimental representatiu (taula 5.4, entrada 2, capítol 5): En un matràs prèviament flamejat es va introduir l'acetat al·lílic **52** (quantitat màxima: 0.109 g, 0.364 mmol) i es va dissoldre en THF anhidre (5 mL). Sobre aquesta dissolució s'afegí Pd(dba)₂ (0.017 g, 0.030 mmol, 8% mol.), es refredà a -15 °C i es deixà 10 min. en agitació. A continuació, s'afegí gota a gota una solució de AlMe₃ 2 M en hexà (0.364 mL, 0.728 mmol), durant 50 min. Un cop realitzada l'addició es deixà la mescla resultant en agitació i a -15 °C durant 5 h més. A continuació es va deixar escalfar fins a t.a. i es va afegir una solució aquosa saturada de NH₄Cl (2 mL) i es deixà 10 min. més a t.a., es separaren les fases, es va extreure l'aquosa amb DCM (3x5 mL), el conjunt de fases orgàniques s'assecà sobre MgSO₄ i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda, obtenint un cru que es tractà immediatament seguint el procediment experimental general d'hidrogenació, usant PtO₂·H₂O (0.019 g, 20% en pes) com a catalitzador, EtOAc (2 mL) com a dissolvent i una pressió atmosfèrica de H₂ durant 3 h. El cru que s'obtingué es purificà per cromatografia en columna "flash" (SiO₂ / NEt₃), donant lloc a una mescla dels productes *cis*-**61** / *trans*-**61** (0.043 g, 47% en tres passos) en forma d'oli incolor i en una proporció 43/57 (mesurat per CG). Els dos isòmers es van poder separar per cromatografia en columna.



Per (2*S*,6*S*)-*N*-*tert*-butoxycarbonil-6-metilpipercolat de metil (*cis*-**61**):

$[\alpha]_{\text{D}} = -50.6$ ($c = 1.1$, CHCl_3).

IR (film): ν_{max} 2974, 2934, 1752, 1736, 1696 cm^{-1} .

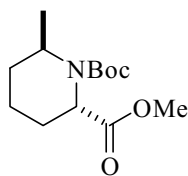
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.11 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.46-1.69 (m, 5H), 2.23-2.31 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.27-4.36 (m, 1H), 4.77 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 15.7 (CH_2), 18.2 (CH_3), 26.0 (CH_2), 28.5 (CH_3), 30.1 (CH_2), 46.5 (CH), 52.0 (CH_3), 52.3 (CH), 79.9 (C), 155.6 (C), 173.7 (C) ppm.

EM (ESI+) m/z : 258 $[(\text{M} + \text{H})^+]$, 100%, 202 $[(\text{M} - 55)^+]$, 64%, 158 $[(\text{M} - 99)^+]$, 98%].

EMAR (ESI+): calculat per $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NNaO}_4$: 280.1519, trobat 280.1524.

CG: β -DEX; 30 m x 0.25 mm x 0.25 μm ; 150 $^\circ\text{C}$; $t_{\text{R}} = 30$ -32 min, Δt_{R} (*trans*-**61** – *cis*-**61**) = 4.64 min, Δt_{R} (*cis*-**39** – *cis*-**61**) = 7.70 min, Δt_{R} (*cis*-**61** – *trans*-**39**) = 1.52 min.



Per (2*S*,6*R*)-*N*-*tert*-butoxycarbonil-6-metilpipercolat de metil (*trans*-**61**):

$[\alpha]_{\text{D}} = -42.0$ ($c = 1.2$, CHCl_3).

IR (film): ν_{max} 2972, 2950, 1749, 1699 cm^{-1} .

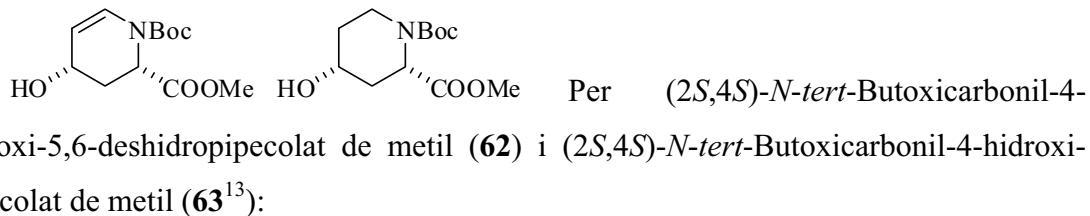
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.17 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.46-1.71 (m, 3H), 1.78-1.91 (m, 2H), 1.93-2.04 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.14 (dd, $J = 7.5, 5.1$ Hz, 1H), 4.18-4.26 (m, 1H) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 15.6 (CH_2), 19.0 (CH_3), 26.4 (CH_2), 28.1 (CH_2), 28.5 (CH_3), 47.7 (CH), 52.1 (CH_3), 54.3 (CH), 80.3 (C), 158.3 (C), 173.8 (C) ppm.

EM (ESI+) m/z : 280 $[(\text{M} + \text{Na})^+]$, 19%, 158 $[(\text{M} - 99)^+]$, 81%].

EMAR (ESI+): calculat per $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_2$: 158.1175, trobat 158.1180.

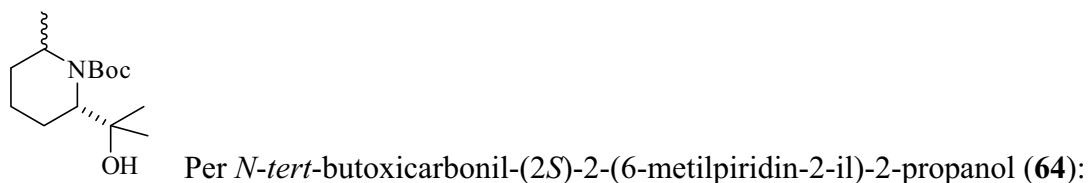
CG: β -DEX; 30 m x 0.25 mm x 0.25 μ m; 150 °C; $t_R = 34$ -35 min, Δt_R (*trans*-**61** – *cis*-**61**) = 4.64 min, Δt_R (*cis*-**39** – *trans*-**61**) = 4.06 min, Δt_R (*trans*-**61** – *trans*-**39**) = 5.17 min.



IR (film): ν_{\max} 3461, 2975, 2930, 1746, 1710 cm^{-1} .

¹H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.46 (s, 9H(**63**)), 1.50* (s, 9H(**63**)), 1.52 (s, 9H(**62**)), 1.61-1.75 (m, 2H(**63**)), 1.84-2.04 (m, 2H(**63**)), 2.35-2.72 (m, 2H(**63**) + 2H(**62**)), 3.73 (s, 3H(**62**)), 3.74 (s, 3H(**63**)), 4.11-4.20 (m, 1H(**62**) + 1H(**63**)), 4.61-4.90 (m, 1H(**62**) + 1H(**63**)), 5.01-5.19 (m, 1H(**62**)), 7.00 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H(**62**)), 7.14* (d, $J = 8.4$ Hz, 1H(**62**)) ppm.

EM (ESI+) m/z : 260 [(M(**63**) + H)⁺, 12%], 258 [(M(**62**) + H)⁺, 7%], 160 [(M(**63**) – 99)⁺, 100%], 158 [(M(**62**) – 99)⁺, 22%].



IR (film): ν_{\max} 3396, 2974, 2950, 1672 cm^{-1} .

¹H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.19 (s, 3H), 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.32-1.42 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.52-1.68 (m, 3H), 1.68-1.76 (m, 2H), 3.10 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.15-4.25 (m, 1H), 5.79 (sa, 1H) ppm.

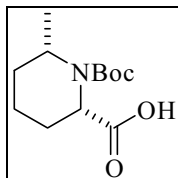
¹³C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 18.1 (CH₃), 20.0 (CH₂), 23.6 (CH₂), 27.8 (CH₃), 28.5 (CH₃), 28.6 (CH₃), 29.5 (CH₂), 51.5 (CH), 62.1 (CH), 70.6 (C), 80.4 (C), 157.8 (C) ppm.

EM (CI-NH₃) m/z : 258 [(M + H)⁺, 100%], 202 [(M – 55)⁺, 71%], 158 [(M – 99)⁺, 32%].

Per *cis*-**39** i *trans*-**39**, veure caracteritzacions realitzades anteriorment.

8.2.5.5. Obtenció dels Àcids 6-Metilpipecòlics Lliures.

Àcid (2*S*,6*S*)-*N*-*tert*-butoxicarbonil-6-metilpipecòlic (*cis*-65).



Es va seguir el mateix procediment experimental que per al compost (2*S*,4*S*)-**23** (primera part). Partint del compost *cis*-**61** (0.030 g, 0.117 mmol) en MeOH (0.8 mL), i utilitzant una dissolució aquosa de NaOH al 20% (1 mL), i tractant a continuació el cru obtingut amb una dissolució aquosa de HCl 1 M i extraient amb EtOAc (3x5 mL), es va obtenir el compost *cis*-**65** (0.027 g, 96%) en forma de sòlid blanc.

Pf = 96 – 100 °C.

IR (film): ν_{\max} 3590, 2976, 2937, 1729, 1697 cm^{-1} .

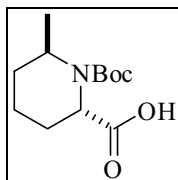
¹H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.48-1.75 (m, 5H), 2.28 (dm, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.28-4.37 (m, 1H), 4.73 (dm, $J = 5.9$ Hz, 1H) ppm.

¹³C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 15.5 (CH_2), 18.5 (CH_3), 25.7 (CH_2), 28.5 (CH_3), 29.9 (CH_2), 47.0 (CH), 52.1 (CH), 80.9 (C), 156.8 (C), 177.6 (C) ppm.

EM (ESI+) m/z : 266 [$(\text{M} + \text{Na})^+$, 17%], 144 [$(\text{M} - 99)^+$, 100%].

EMAR (ESI+): calculat per $\text{C}_{24}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{NaO}_8$: 509.2833, trobat 509.2835.

Àcid (2*S*,6*R*)-*N*-*tert*-butoxicarbonil-6-metilpipecòlic (*trans*-65).

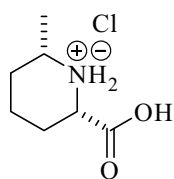


Es va seguir el mateix procediment experimental que per al compost (2*S*,4*S*)-**23** (primera part). Partint del compost *trans*-**61** (0.025 g, 0.097 mmol) en MeOH (0.7 mL), i utilitzant una dissolució aquosa de NaOH al 20% (1 mL), i tractant a continuació el cru obtingut amb una dissolució aquosa de HCl 1 M i extraient amb EtOAc (3x5 mL), es va obtenir el compost *trans*-**65** (0.023 g, 96%) en forma de sòlid blanc.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.18 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.50-1.71 (m, 3H), 1.79-1.98 (m, 2H), 1.99-2.09 (m, 1H), 4.16 (dd, $J = 7.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.15-4.25 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 15.2 (CH_2), 19.0 (CH_3), 25.8 (CH_2), 27.9 (CH_2), 28.4 (CH_3), 47.7 (CH), 54.0 (CH), 81.0 (C), 156.4 (C), 178.8 (C) ppm.

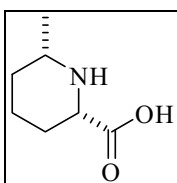
Àcid (2*S*,6*S*)-6-metilpipecòlic (*cis*-66).¹⁴



Hidroclorur de l'àcid (2*S*,6*S*)-6-metilpipecòlic: Es va seguir el mateix procediment experimental que per al compost **(2*S*,4*S*)-23** (segona part). Partint del compost ***cis*-65** (0.027 g, 0.111 mmol) en una solució 1 M de HCl en MeOH (2 mL), es va obtenir un sòlid blanc, l'hidroclorur de l'àcid (2*S*,6*S*)-6-metilpipecòlic. Les dades espectroscòpiques obtingudes coincideixen amb les descrites a la literatura.¹⁵

$^1\text{H RMN}$ (D_2O , 400 MHz) δ 1.36 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.38-1.51 (m, 1H), 1.64 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 1.91-2.01 (m, 2H), 2.32 (da, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.23-3.34 (m, 1H), 3.84-3.93 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (D_2O , 100 MHz) δ 19.1 (CH_3), 22.7 (CH_2), 26.3 (CH_2), 30.1 (CH_2), 53.9 (CH), 58.6 (CH), 172.9 (C) ppm.



Àcid (2*S*,6*S*)-6-metilpipecòlic (*cis*-66): A continuació, l'anterior producte es va purificar eluint-lo a través d'una columna amb una resina fortament àcida (Dowex 50x8), amb una solució aquosa d'hidròxid d'amoni al 1%, donant a l'aminoàcid lliure ***cis*-66** (0.016 g, quantitatiu) en forma de sòlid blanc.

$[\alpha]_{\text{D}} = -29.1$ ($c = 1.1$, H_2O) [Lit.¹⁴ $[\alpha]_{\text{D}} = -24.0$ ($c = 0.78$, H_2O)].

Pdesc = 237 – 270 °C (mesurat per DSC) [Lit.¹⁰ **Pf** > 250 °C].

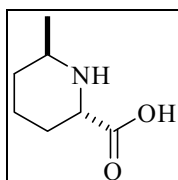
$^1\text{H RMN}$ (D_2O , 400 MHz) δ 1.34 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.36-1.68 (m, 3H), 1.87-2.01 (m, 2H), 2.25 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.16-3.28 (m, 1H), 3.55 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H) ppm.

^{13}C RMN (D_2O , 100 MHz) δ 19.7 (CH_3), 23.6 (CH_2), 27.4 (CH_2), 30.8 (CH_2), 54.0 (CH), 61.1 (CH), 174.0 (C) ppm.

EM (ESI+) m/z: 144 [(M + H) $^+$, 100%].

EMAR (ESI+): calculat per $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_2$: 144.1019, trobat 144.1020.

Àcid (2*S*,6*R*)-6-metilpípecòlic (*trans*-66).¹⁴



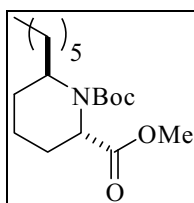
Es va seguir el mateix procediment experimental que per al compost (2*S*,4*S*)-23 (segona part). Partint del compost *trans*-65 (0.023 g, 0.094 mmol) en una solució 1 M de HCl en MeOH (1 mL), es va obtenir, després de la purificació (Dowex 50x8), el compost *trans*-66 (0.009 g, 69%) en forma de sòlid blanc.

^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 1.34 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.43-1.62 (m, 2H), 1.77 (dtdd, $J = 12.8, 6.4, 6.3, 2.4$ Hz, 1H), 1.83-1.98 (m, 2H), 2.08 (ddd, $J = 13.8, 8.6, 5.3$ Hz, 1H), 3.55-3.66 (m, 1H), 3.94 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H) ppm.

^{13}C RMN (D_2O , 100 MHz) δ 16.6 (CH_3), 17.8 (CH_2), 24.3 (CH_2), 28.3 (CH_2), 49.0 (CH), 54.9 (CH), 173.1 (C) ppm.

8.2.5.6. Obtenció de la Indolizidina *trans*-209D.

(2*S*,6*R*)-*N*-*tert*-Butoxicarbonil-6-hexilpípecolat de metil (*trans*-67).



Es va seguir el procediment experimental general d'hidrogenació, partint d'una mescla 4/1 dels compostos *trans*-51c / *cis*-51c (0.418 g, 1.28 mmol) i usant $\text{PtO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.042 g, 20% en pes) com a catalitzador, EtOAc (20 mL) com a dissolvent i una pressió atmosfèrica de H_2 durant 3 h. El cru que s'obtingué es purificà per cromatografia en columna ($\text{SiO}_2 / \text{NEt}_3$), donant lloc al producte majoritari

trans-**67** (0.322 g), així com al *cis*-**67** (0.091 g) (rendiment global, 98%), en forma d'olis incolor.

$[\alpha]_D = -32.8$ ($c = 1.1$, CHCl_3).

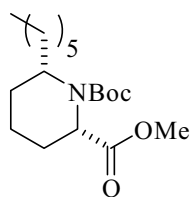
IR (film): ν_{max} 2931, 2858, 1752, 1698 cm^{-1} .

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.21-1.36 (m, 8H), 1.44 (s, 9H), 1.46-1.69 (m, 5H), 1.69-1.81 (m, 1H), 1.87 (dq, $J = 14.1, 7.0$ Hz, 1H), 1.92-2.03 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.98-4.07 (m, 1H), 4.09 (dd, $J = 7.2, 5.1$ Hz, 1H) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 14.2 (CH_3), 16.7 (CH_2), 22.7 (CH_2), 24.5 (CH_2), 25.8 (sa, CH_2), 26.9 (CH_2), 28.5 (CH_3), 29.3 (CH_2), 32.0 (CH_2), 32.9 (sa, CH_2), 52.0 (CH_3), 52.1 (sa, CH), 54.3 (CH), 80.2 (C), 156.0 (C), 173.7 (C) ppm.

EM (ESI+) m/z : 350 $[(\text{M} + \text{Na})^+, 18\%]$, 328 $[(\text{M} + \text{H})^+, 4\%]$, 228 $[(\text{M} - 99)^+, 100\%]$.

EMAR (ESI+): calculat per $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{NO}_4$: 328.2482, trobat 328.2484.



Per (*2S,6S*)-*N*-*tert*-butoxycarbonil-6-hexilpipercolat de metil (*cis*-

67):

IR (film): ν_{max} 2930, 2858, 1754, 1737, 1693 cm^{-1} .

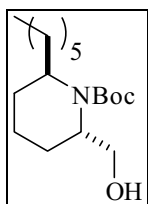
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.88 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.22-1.34 (m, 9H), 1.49 (s, 9H), 1.47-1.68 (m, 6H), 2.21-2.30 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.06-4.15 (m, 1H), 4.78-4.88 (m, 1H) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 14.2 (CH_3), 15.9 (CH_2), 22.8 (CH_2), 26.0 (CH_2), 27.4 (CH_2), 27.7 (sa, CH_2), 28.6 (CH_3), 29.5 (CH_2), 32.1 (CH_2), 32.4 (sa, CH_2), 51.2 (sa, CH), 52.0 (sa, CH), 52.1 (CH_3), 80.0 (C), 155.8 (C), 173.7 (C) ppm.

EM (ESI+) m/z : 350 $[(\text{M} + \text{Na})^+, 37\%]$, 328 $[(\text{M} + \text{H})^+, 5\%]$, 228 $[(\text{M} - 99)^+, 100\%]$.

EMAR (ESI+): calculat per $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{NO}_4$: 328.2482, trobat 328.2482.

(2*S*,6*R*)-*N*-*tert*-Butoxicarbonil-6-hexil-2-hidroximetilpiperidina (68).



Sobre una dissolució del producte *trans*-**67** (0.287 g, 0.877 mmol) en DCM anhidre (10 mL) a 0 °C s'afegí una dissolució 1 M en hexà de Dibal-H (2.6 mL, 2.63 mmol), i es deixà a aquesta temperatura i en agitació durant 1.5 h (control per CCF). Passat aquest temps, es va diluir la dissolució amb DCM (5 mL) i s'afegí aigua (5 mL) i a continuació una dissolució aquosa de HCl 2 M (5 mL). Es deixà escalfar la mescla fins a t.a., es separaren les fases, es va extreure l'aquosa amb DCM (3x15 mL), s'assecà el conjunt de fases orgàniques sobre MgSO₄ i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. El cru així obtingut es purificà per cromatografia en columna (SiO₂ / NEt₃), donant lloc al producte **68** (0.217 g, 83%) en forma d'oli.

$[\alpha]_D = -28.3$ ($c = 0.8$, CHCl₃).

IR (film): ν_{\max} 3425, 2930, 2857, 1688, 1672 cm⁻¹.

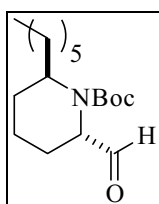
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.19-1.35 (m, 8H), 1.46 (s, 9H), 1.35-1.47 (m, 1H), 1.50-1.74 (m, 7H), 3.41-3.49 (m, 1H), 3.73 (dd, $J = 11.9, 3.5$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 11.9, 7.0$ Hz, 1H), 4.06-4.14 (m, 1H), 4.27 (sa, 1H) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 14.2 (CH₃), 17.7 (CH₂), 22.8 (CH₂), 26.6 (CH₂), 26.7 (CH₂), 27.7 (CH₂), 28.6 (CH₃), 29.3 (CH₂), 31.4 (CH₂), 32.0 (CH₂), 53.4 (CH), 54.9 (CH), 66.7 (CH₂), 80.0 (C), 156.3 (C) ppm.

EM (ESI+) m/z : 322 [(M + Na)⁺, 83%], 300 [(M + H)⁺, 22%], 244 [(M - 55)⁺, 100%].

EMAR (ESI+): calculat per C₁₇H₃₄NO₃: 300.2533, trobat 300.2530.

(2*S*,6*R*)-*N*-*tert*-Butoxicarbonil-(6-hexilpiperidin-2-il)aldehid (69).



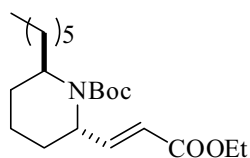
Metodologia A. Oxidació de Dess-Martin: Sobre una dissolució del periodinat de Dess-Martin (0.074 g, 0.174 mmol) en DCM anhidre (1.5 mL) a t.a. s'afegí

el producte **68** (0.040 g, 0.134 mmol) en DCM (1.5 mL) a través d'una cànula, i es deixa la mescla resultant en agitació i a t.a. durant 1.5 h (control per CCF). Passat aquest temps s'afegí Et₂O (2 mL), una solució aquosa saturada de NaHCO₃ (4 mL) i Na₂S₂O₃·5H₂O (0.232 g, 0.935 mmol). Es deixà la mescla resultant en agitació durant 30 min., a continuació es separaren les fases, es va extreure l'aquosa amb Et₂O (2x2 mL), s'asseca el conjunt de fases orgàniques sobre MgSO₄ i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. El cru així obtingut es va passar per una columna curta de gel de sílice, donant lloc al producte **69** (0.029 g, 74%) en forma d'oli.

Metodologia B. Oxidació de Swern: Es va seguir el mateix procediment experimental que per al compost *cis-4*. Partint de l'alcohol **68** (0.159 g, 0.531 mmol) en DCM (1.3 mL) i utilitzant clorur d'oxal·lil (0.092 mL, 1.06 mmol) en DCM anhidre (2.7 mL), dimetilsulfòxid (0.151 mL, 2.12 mmol), NEt₃ (0.370 mL, 2.65 mmol) i a continuació H₂O (3 mL), DCM (3x2 mL) i HCl al 5% (2 mL) es va obtenir el producte **69** (0.137 g, 88%) el qual s'utilitzà directament en la següent reacció.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.85-0.93 (m, 3H), 1.18-1.79 (m, 16H), 1.46 (s, 9H), 3.54-3.62 (m, 1H), 3.93-4.12 (m, 1H), 9.34 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H) ppm.

(2*S*,6*R*)-*N*-tert-Butoxicarbonil-6-hexil-2-(2-etoxicarbonilet-1-il)piperidina (70).



(*E*)-(2*S*,6*R*)-*N*-tert-Butoxicarbonil-6-hexil-2-(2-etoxicar-

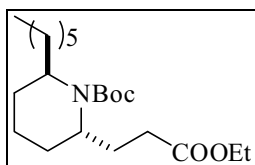
boniletilè)piperidina: Es preparà una mescla amb NaH (0.013 g, 0.553 mmol) en DME (1.1 mL), i s'afegí fosfonoacetat de dietil (0.111 mL, 0.553 mmol). Es deixà la mescla resultant en agitació i a t.a. durant 1 h. Passat aquest temps, s'afegí l'aldehid **69** (0.137 g, 0.461 mmol) en DME (1.1 mL) a través d'una cànula, i es deixà el sistema en agitació durant 48 h (control per CCF). A continuació s'afegí aigua (0.7 mL), es separaren les fases, s'extragué l'aquosa amb Et₂O (3x2 mL), s'assecà el conjunt de fases orgàniques sobre MgSO₄ i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. El cru així obtingut (0.168 g, 99%) s'usà immediatament en la següent reacció. L'espectre de RMN de ¹H del cru mostrava una relació d'estereoisòmers de 96/4.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.24-1.32 (m, 8H), 1.44 (s, 9H), 1.42-1.46 (m, 1H), 1.53-1.80 (m, 6H), 1.86-1.97 (m, 1H), 3.86-3.96 (m, 1H), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.35-4.42 (m, 1H), 5.80 (dd, $J = 15.8$, 1.8 Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 15.8$, 5.0 Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 14.2 (CH_3), 14.4, (CH_3), 15.0 (CH_2), 22.7 (CH_2), 24.0 (CH_2), 26.8 (CH_2), 27.1 (CH_2), 28.6 (CH_3), 29.4 (CH_2), 32.0 (CH_2), 33.7 (CH_2), 52.3 (CH), 52.4 (CH), 60.4 (CH_2), 79.9 (C), 119.3 (CH), 151.3 (CH), 155.4 (C), 166.8 (C) ppm.

EM (ESI+) m/z : 369 [$(\text{M} + \text{H})^+$, 3%], 268 [$(\text{M} - 99)^+$, 100%].

EMAR (ESI+): calculat per $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{NO}_4$: 368.2804, trobat 368.2801.



(2S,6R)-N-tert-Butoxycarbonyl-6-hexil-2-(2-etoxicarbonil-et-1-il)piperidina (70):

Es va seguir el procediment experimental general d'hidrogenació, explicat a l'inici d'aquest capítol. Es va partir del cru anterior i s'utilitzà $\text{PtO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.017 g, 10% en pes) com a catalitzador, EtOAc (5 mL) com a dissolvent i una pressió atmosfèrica de H_2 durant 5 h. El cru que s'obtingué es purificà per cromatografia en columna "flash" ($\text{SiO}_2 / \text{NEt}_3$), donant lloc al producte **70** (0.147 g, 87% en dos passos) en forma d'oli incolor.

$[\alpha]_{\text{D}} = -18.1$ ($c = 1.1$, CHCl_3).

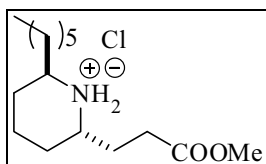
IR (film): ν_{max} 2930, 2857, 1737, 1688 cm^{-1} .

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.20-1.34 (m, 8H), 1.46 (s, 9H), 1.52-1.86 (m, 9H), 2.08 (ddt, $J = 13.7$, 9.0, 6.9 Hz, 1H), 2.25-2.41 (m, 2H), 3.64-3.77 (m, 2H), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 14.2 (CH_3), 14.4, (CH_3), 15.7 (CH_2), 22.8 (CH_2), 24.9 (CH_2), 25.6 (CH_2), 27.2 (CH_2), 28.7 (CH_3), 29.4 (CH_2), 29.6 (CH_2), 32.0 (CH_2), 32.1 (CH_2), 33.9 (CH_2), 51.7 (CH), 52.6 (CH), 60.4 (CH_2), 79.2 (C), 155.8 (C), 173.8 (C) ppm.

EM (CI- CH_4) m/z : 370 [$(\text{M} + \text{H})^+$, 51%], 270 [$(\text{M} - 99)^+$, 100%].

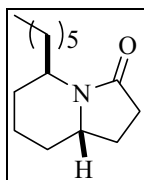
EMAR (CI- CH_4): calculat per $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{NO}_4$: 369.2879, trobat 369.2872.

Hidroclorur de la (2*S*,6*R*)-6-hexil-2-(2-metoxycarbonilet-1-il)piperidina (71).

Es tractà el producte **70** (0.060 g, 0.162 mmol) amb una dissolució metanòlica 1 M en HCl (2 mL), i es deixà la mescla en agitació durant 2 h (control per CCF). Passat aquest temps, s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda, donant lloc al producte **71** (0.056 g, >100%) en forma de sòlid, el qual s'utilitzà directament en la següent reacció.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.88 (t, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.19-1.45 (m, 9H), 1.58-1.86 (m, 5H), 1.86-2.12 (m, 4H), 2.25-2.41 (m, 1H), 2.48-2.63 (m, 2H), 3.30-3.50 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 9.39 (sa, 2H) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 14.2 (CH_3), 17.6 (CH_2), 22.7 (CH_2), 26.0 (CH_2), 26.3 (CH_2), 27.0 (CH_2), 28.6 (CH_2), 29.2 (CH_2), 30.9 (CH_2), 31.1 (CH_2), 31.8 (CH_2), 52.1 (CH_3), 52.3 (CH), 52.7 (CH), 173.2 (C) ppm.

(5*R*,9*S*)-5-Hexilindolizidin-3-ona (72).

El cru obtingut anteriorment, **71** (quantitat màxima: 0.047 g, 0.162 mmol) es va dissoldre en THF (1.5 mL), i s'afegí DIPEA (0.067 mL, 0.385 mmol). La mescla es portà a reflux, i es deixà en aquestes condicions i sota agitació durant 15 h (control per CCF). Passat aquest temps, es deixà refredar fins a t.a. i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda, obtenint un cru que es purificà per cromatografia en columna sobre gel de sílice, donant lloc al producte **72** (0.026 g, 74% en dos passos) en forma d'oli incolor.

$[\alpha]_{\text{D}} = -42.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

IR (film): ν_{max} 2930, 2856, 1687 cm^{-1} .

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.87 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.06-1.36 (m, 9H), 1.36-1.68 (m, 7H), 1.84 (dm, $J = 3.0$ Hz, 1H), 2.17 (dtd, $J = 13.0, 7.2, 7.1$ Hz, 1H), 2.32-2.38

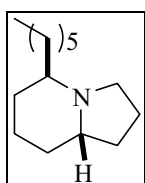
(m, 2H), 3.56 (dddd, $J = 11.1, 7.0, 6.8, 3.5$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 13.5, 7.0$ Hz, 1H) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 14.2 (CH_3), 19.1, (CH_2), 22.8 (CH_2), 25.4 (CH_2), 26.5 (CH_2), 27.6 (CH_2), 29.4 (CH_2), 30.2 (CH_2), 30.5 (CH_2), 31.9 (CH_2), 34.0 (CH_2), 48.2 (CH), 53.3 (CH), 173.7 (C) ppm.

EM (CI- CH_4) m/z: 224 [(M + H) $^+$, 100%].

EMAR (CI- CH_4): calculat per $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{NO}$: 224.2014, trobat 224.2014.

(5R,9S)-5-Hexilindolizidina (trans-209D, 73).¹⁶



Metodologia A. Reducció amb $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$: La indolizidinona **72**

(0.028 g, 0.125 mmol) es va dissoldre en THF anhidre (2 mL), i s'afegí $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (0.071 mL, 0.753 mmol). La mescla es deixà a t.a. i en agitació durant 20 h. Passat aquest temps, s'afegí EtOH (5 mL) i es portà la dissolució resultant a reflux durant 4 h. A continuació es deixà refredar fins a t.a. i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda, obtenint un cru que només va mostrar, per RMN de ^1H , el producte de partida **72** (0.028 g, 100%) en forma d'oli incolor.

Metodologia B. Reducció amb LiAlH_4 : Sobre una mescla que conté LiAlH_4 (0.017 mL, 0.439 mmol) en THF anhidre (2 mL), en un matràs de 2 boques i proveït de refrigerant de reflux, s'afegí la indolizidinona **72** (0.028 g, 0.125 mmol) en THF anhidre (4 mL) a través d'una cànula. La mescla així obtinguda es portà a reflux, i es deixà en aquestes condicions i en agitació durant 2 h. Passat aquest temps, es deixà refredar la mescla de reacció fins a t.a., i a continuació es refredà a 0 °C, s'afegí aigua (0.017 mL), una solució aquosa de NaOH al 15% (0.017 mL) i aigua de nou (0.050 mL), consecutivament i amb compte. Es deixà la mescla resultant 10 min. en agitació i es deixà escalfar fins a t.a. A continuació s'afegí Na_2SO_4 per tal d'absorbir tota la humitat, es deixà 30 min. més en agitació, es filtrà sobre celite, rentant bé el sòlid amb EtOAc i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda, obtenint un cru que es va passar per una columna curta de SiO_2 . Es va obtenir així l'indolizidina **73** (0.016 g, 62%) en forma d'oli incolor. Les dades espectroscòpiques obtingudes coincideixen amb les descrites en la bibliografia.

$[\alpha]_D = -5.2$ ($c = 0.5$, CHCl_3); -7.5 ($c = 0.4$, CH_2Cl_2) [Lit.¹⁶ per **(5S,9R)-209D** $[\alpha]_D = +8.1$ ($c = 1$, CH_2Cl_2)

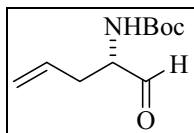
$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.89 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.18 (ddd, $J = 22.5$, 12.1, 4.2 Hz, 1H), 1.22-1.70 (m, 16H), 1.71-1.87 (m, 3H), 2.43-2.53 (m, 1H), 2.65 (dt, $J = 8.9$, 8.8 Hz, 1H), 2.83 (td, $J = 8.8$, 3.1 Hz, 1H), 2.88-2.95 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 14.3 (CH_3), 19.5, (CH_2), 21.0 (CH_2), 22.8 (CH_2), 23.7 (CH_2), 27.7 (CH_2), 27.8 (CH_2), 29.8 (CH_2), 30.7 (CH_2), 31.3 (CH_2), 32.0 (CH_2), 48.9 (CH_2), 55.3 (CH), 55.7 (CH) ppm.

8.2.6. Síntesi d'Aminoàcids Insaturats.

8.2.6.1. Síntesi de la *N*-Boc-Al·lilglicina 77.

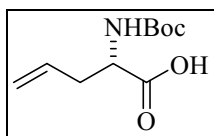
(2*S*)-*N*-*tert*-Butoxicarbonil-2-amino-4-hexenal (76).



Es va seguir el mateix procediment experimental que per al compost (**S**)-**36**. Partint del diol (0.197 g, 0.852 mmol) en una mescla 1/3 de THF / H₂O (4 mL) i utilitzant NaIO₄ (0.273 g, 1.28 mmol), i a continuació aigua (10 mL) i DCM (10 mL), i extraient amb DCM (3x10 mL), es va obtenir el compost **76** (0.175 g, >100%), en forma d'oli, el qual es va usar immediatament sense cap purificació prèvia.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.45 (s, 9H), 2.42-2.66 (m, 2H), 4.27 (dd, *J* = 12.1, 5.9 Hz, 1H), 5.02-5.10 (sa, 1H), 5.14-5.17 (m, 1H), 5.17-5.21 (m, 1H), 5.66-5.78 (m, 1H), 9.60 (s, 1H) ppm.

Àcid (2*S*)-*N*-*tert*-butoxicarbonil-2-amino-4-hexenoic; (2*S*)-*N*-*tert*-butoxicarbonil-al·lilglicina (77).¹⁷



Es va seguir el mateix procediment experimental que per al compost **38** (primera part). Partint de l'aldehid **76** (quantitat màxima: 0.169 g, 0.852 mmol) en una mescla de THF (3 mL) i *t*BuOH (5 mL), i utilitzant 2-metil-2-butè (0.41 mL, 3.92 mmol) i una solució de NaH₂PO₄ (0.102 g, 0.852 mmol) i NaClO₂ (0.077 g, 80%, 0.681 mmol) en aigua (0.6 mL), a continuació EtOAc (3 mL) i una solució aquosa de NaHSO₃ al 5% (3 mL), i finalment extraient amb EtOAc (3x3 mL), es va obtenir un oli que es va dissoldre en una solució aquosa de NaOH 1 M (10 mL), es va rentar amb DCM (2x10 mL), s'acidificà a pH 2 amb HCl conc. i es va extreure amb DCM (3x10 mL). El conjunt de fases orgàniques s'assecà sobre MgSO₄ i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda, obtenint el producte **77** (0.068 g, 37%) en forma d'oli incolor. L'anàlisi

d'aquest producte per HPLC mostrà un 92% ee. Les dades espectroscòpiques obtingudes coincideixen amb les descrites a la literatura.

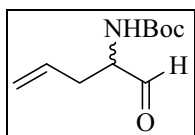
$[\alpha]_{\text{D}} = +12.6$ ($c = 1.4$, MeOH) [Lit.^{17a} $[\alpha]_{\text{D}} = +13.0$ ($c = 1.15$, MeOH)].

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.46 (s, 9H), 2.48-2.66 (m, 2H), 4.31-4.43 (m, 1H), 4.94-5.04 (sa, 1H), 5.15-5.18 (m, 1H), 5.18-5.22 (m, 1H), 5.69-5.81 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 28.4 (CH_3), 36.5 (CH_2), 52.9 (CH), 54.4* (CH), 80.5 (C), 81.8* (C), 119.5 (CH_2), 132.2 (CH), 155.6 (C), 156.6* (C), 177.6 (C) ppm.

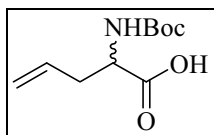
HPLC: Chiralpak IA; Heptà / *i*PrOH / TFA 90:10:0.1, 0.5 mL/min; $\lambda = 205$ nm, t_{R} ((*S*)-77) = 15.30 min, t_{R} ((*R*)-77) = 26.80 min.

N-tert-Butoxicarbonil-2-amino-4-hexenal (*rac*-76).



Es va seguir el mateix procediment experimental que el descrit per al compost *trans*-4, metodologia A. Es va partir de l'aldehid **76** (quantitat màxima: 0.189 g, 0.951 mmol) en MeOH (7 mL) i s'utilitzà K_2CO_3 (0.131 g, 0.951 mmol), i a continuació AcOH (0.11 mL, 1.90 mmol), una dissolució tampó aquosa d'hidrogenfosfat a $\text{pH} = 7$ (79 mL) i DCM (3x45 mL), obtenint finalment un cru que contenia l'aldehid *rac*-76 (0.223 g, >100%), i que s'utilitzà directament en la següent reacció. La caracterització és la mateixa que per a **76**.

Àcid *N*-tert-butoxicarbonil-2-amino-4-hexenoic; *N*-tert-butoxicarbonil-al·lil-glicina (*rac*-77).

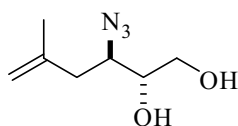


Es va seguir el mateix procediment experimental que per al compost **38** (primera part). Partint de l'aldehid *rac*-76 (quantitat màxima: 0.189 g, 0.951 mmol) en una mescla de THF (4 mL) i *t*BuOH (6 mL), i utilitzant 2-metil-2-butè (0.46 mL, 4.37 mmol) i una solució de NaH_2PO_4 (0.114 g, 0.951 mmol) i NaClO_2 (0.086 g, 80%, 0.761 mmol) en aigua (0.67 mL), a continuació EtOAc (4 mL) i una solució aquosa de NaHSO_3 al 5% (4 mL), i finalment extraient amb EtOAc (3x4 mL), es va

obtenir un oli que es va dissoldre en una solució aquosa de NaOH 1 M (10 mL), es va rentar amb EtOAc (2x10 mL), s'acidificà a pH 3 amb HCl conc. i es va extreure amb EtOAc (3x10 mL). El conjunt de fases orgàniques s'assecà sobre MgSO₄ i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda, obtenint el producte *rac*-77 en forma d'oli incolor. Aquesta mostra es va utilitzar com a patró per tal de calcular l'ee del producte 77 per HPCL.

8.2.6.2. Síntesi de la *N*-Boc-4,5-Deshidroleucina 80.

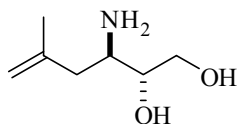
(2*R*,3*R*)-*N*-*tert*-Butoxicarbonil-3-amino-5-metil-5-hexen-1,2-diol (78).



(2*R*,3*R*)-3-Azido-5-metil-5-hexen-1,2-diol: Es va seguir el

mateix procediment experimental que per al compost **9** (primera part). Partint de l'epoxialcohol (**2*S*,3*S*)-27** (1.90 g, 14.8 mmol) en toluè anhidre (85 mL) i utilitzant Ti(O*i*Pr)₄ (6.9 mL, 23.4 mmol) i Me₃SiN₃ (6.2 mL, 46.8 mmol) en toluè anhidre (200 mL), a continuació una solució aquosa al 10% de NaOH i NaCl (55 mL) i finalment extraient amb DCM (3x25 mL), es va obtenir un oli vermellós (2.08 g, 82%) que s'utilitzà directament en la següent reacció de reducció.

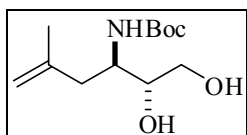
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.82 (s, 3H), 2.30 (dd, *J* = 14.5, 8.3 Hz, 1H), 2.41 (dd, *J* = 14.5, 3.4 Hz, 1H), 3.63–3.82 (m, 4H), 3.65–3.80 (m, 3H), 4.90 (s, 1H), 4.93 (s, 1H) ppm.



(2*R*,3*R*)-3-Amino-5-metil-5-hexen-1,2-diol: Es va seguir el

mateix procediment experimental que per al compost **9** (segona part). Partint del cru anterior (quantitat màxima: 2.08 g, 12.1 mmol) en THF (80 mL) i utilitzant Ph₃P (5.41 g, 20.6 mmol) i H₂O (1.7 mL, 97.2 mmol), a continuació DCM (25 mL) i extraient amb una solució aquosa 1 M de NaOH (3x10 mL), es va obtenir una solució aquosa bàsica (40 mL) que s'utilitzà directament en la següent reacció.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.74 (s, 3H), 2.04 (dd, $J = 13.5, 10.6$ Hz, 1H), 2.27 (dd, $J = 13.7, 3.3$ Hz, 1H), 3.22 (dt, $J = 10.3, 4.1$ Hz, 1H), 3.49 (td, $J = 4.1, 4.0$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 11.6, 3.8$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 11.6, 4.1$ Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.88 (s, 1H) ppm.



(2R,3R)-N-tert-Butoxycarbonyl-3-amino-5-metil-5-hexen-

1,2-diol (78): Es va seguir el mateix procediment experimental que per al compost **9** (tercera part). Partint de la solució aquosa bàsica anterior (40 mL) que conté l'aminodiol (quantitat màxima: 1.76 g, 12.1 mmol) i utilitzant Boc_2O (10.52 g, 48.3 mmol) en dioxà (15 ml) i a continuació extraient amb EtOAc (3x75 mL), es va obtenir un sòlid que es purificà per cristal·lització en heptà en calent (25 mL, 70 °C), donant lloc al producte **78** (2.17 g, 60% en 3 passos) en forma de sòlid blanc i amb una puresa òptica superior al 99.9% (mesurat per HPLC de productes posteriors).

$[\alpha]_{\text{D}} = -23.5$ ($c = 1.2$, CHCl_3).

Pf = 92 – 96 °C.

IR (film): ν_{max} 3369, 2968, 1688, 1527, 1178 cm^{-1} .

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.46 (s, 9H), 1.74 (s, 3H), 2.07 (dd, $J = 14.6, 10.6$ Hz, 1H), 2.64 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 2.96 (sa, 2H), 3.33 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 12.2, 2.5$ Hz, 1H), 3.65-3.76 (m, 2H), 4.55 (sa, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.85 (s, 1H) ppm.

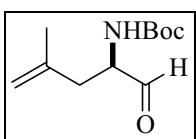
$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 22.1 (CH_3), 28.4 (CH_3), 39.9 (CH_2), 50.4 (CH), 63.0 (CH_2), 74.9 (CH), 80.6 (C), 113.5 (CH_2), 142.3 (C), 157.6 (C) ppm.

EM (ESI+) m/z : 268 $[(\text{M} + \text{Na})^+, 55\%]$.

EMAR (ESI+): calculat per $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NNaO}_4$: 268.1519, trobat 268.1520.

Anàl. calculat per $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_4$: C, 58.75; H, 9.45; N, 5.71, trobat C, 58.33; H, 9.55; N, 5.56.

(2R)-N-tert-Butoxycarbonyl-2-amino-4-metil-4-hexenal (79).

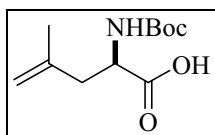


Es va seguir el mateix procediment experimental que per al compost (**S**)-**36**. Partint del diol **78** (4.00 g, 16.3 mmol) en THF / H_2O (50 mL) i

utilitzant NaIO₄ (5.23 g, 24.4 mmol), i a continuació aigua (50 mL) i EtOAc (15 mL), i extraient amb EtOAc (2x15 mL), es va obtenir el compost **79**, en forma d'oli, el qual es va usar immediatament sense cap purificació prèvia.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.45 (s, 9H), 1.76 (s, 3H), 2.34 (dd, *J* = 14.0, 8.6 Hz, 1H), 2.52 (dd, *J* = 14.2, 5.1 Hz, 1H), 4.21-4.30 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.97 (sa, 1H) 9.62 (s, 1H) ppm.

Àcid (2R)-N-tert-butoxicarbonil-2-amino-4-metil-4-hexenoic; (2R)-N-tert-butoxicarbonil-4,5-deshidroleucina (80).¹⁸



Metodologia A. 104% mol. d'oxidant: Es va seguir el mateix

procediment experimental que per al compost **41** (primera part). Partint de l'aldehid **79** (quantitat màxima: 3.48 g, 16.3 mmol) en una mescla de THF (35 mL) i *t*BuOH (81 mL), i utilitzant 2-metil-2-butè (10.4 mL, 97.8 mmol) i una solució de NaH₂PO₄ (2.54 g, 21.2 mmol) i NaClO₂ (1.92 g, 80%, 17.0 mmol) en aigua (12 mL), a continuació EtOAc (15 mL) i una solució aquosa de NaHSO₃ al 5% (80 mL), i finalment extraient amb EtOAc (2x15 mL), es va obtenir un oli que es va dissoldre en DCM (15 mL), es va extreure amb una solució aquosa de NaOH 1 M (3x15 mL), el conjunt de fases aquoses s'acidificà a pH 3 amb HCl conc. i es va extreure amb toluè (3x25 mL). El conjunt de fases orgàniques s'assecà sobre MgSO₄ i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda, obtenint el producte **80** (2.50 g, 67% en dos passos) en forma d'oli incolor, i amb una puresa òptica del 99.9% (mesurat per HPLC i per comparació amb la mostra *rac*-**80**).

Metodologia B. 130% mol. d'oxidant: Seguint la metodologia A, però partint de l'aldehid **79** (quantitat màxima: 1.07 g, 5.00 mmol) en una mescla de THF (16 mL) i *t*BuOH (26 mL), i utilitzant 2-metil-2-butè (3.19 mL, 30.0 mmol) i una solució de NaH₂PO₄ (0.780 g, 6.50 mmol) i NaClO₂ (0.588 g, 80%, 6.50 mmol) en aigua (3.1 mL), a continuació EtOAc (15 mL) i una solució aquosa de NaHSO₃ al 5% (15 mL), i finalment extraient amb EtOAc (3x15 mL), es va obtenir un oli que es va dissoldre en DCM (10 mL), es va extreure amb una solució aquosa de NaOH 1 M (3x10 mL), el conjunt de fases aquoses s'acidificà a pH 3 amb HCl conc. i es va extreure amb DCM

(3x10 mL). El conjunt de fases orgàniques s'asseca sobre MgSO₄ i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda, obtenint el producte **80** (1.00 g, 87% en dos passos) en forma d'oli incolor, i amb una puresa òptica del 99.9% (mesurat per HPLC i per comparació amb la mostra *rac*-**80**).

$[\alpha]_D = +9.2$ ($c = 1.3$, HOAc) [Lit.¹⁸ per *ent*-**80**, $[\alpha]_D = -19.0$ ($c = 1.4$, HOAc)].

IR (film): ν_{\max} 3337, 2977, 1717, 1508, 1166 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.45 (s, 9H), 1.77 (s, 3H), 2.40 (dd, $J = 13.5, 8.9$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J = 13.8, 3.9$ Hz, 1H), 4.18-4.31 (m, 1H), 4.34-4.47* (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.94 (da, $J = 5.1$ Hz, 1H) ppm.

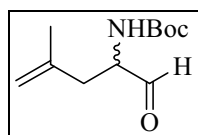
¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 21.9 (CH₃), 28.4 (CH₃), 40.4 (CH₂), 51.9 (CH), 53.1* (CH), 80.5 (C), 81.6* (C), 114.9 (CH₂), 115.2* (CH₂), 140.5 (C), 155.8 (C), 177.4 (C) ppm.

EM (ESI+) m/z : 252 [(M + Na)⁺, 16%], 174 [(M - 55)⁺, 35%].

EMAR (ESI+): calculat per C₁₁H₁₉NNaO₄: 252.1206, trobat 252.1203.

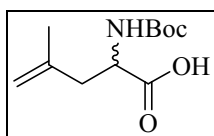
HPLC: Chiralpak IA; Heptà / *i*PrOH 9:1, 0.8 mL/min; $\lambda = 214$ nm, t_R ((*R*)-**80**) = 26.35 min, t_R ((*S*)-**80**) = 22.43 min.

N-*tert*-Butoxicarbonil-2-amino-4-metil-4-hexenal (*rac*-**79**).



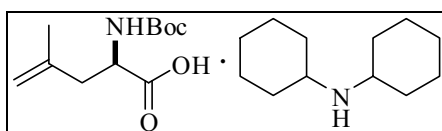
Es va seguir el mateix procediment experimental que el descrit per al compost *trans*-**4**, metodologia A. Es va partir de l'aldehid **79** (quantitat màxima: 0.150 g, 0.703 mmol) en MeOH (5.1 mL) i s'utilitzà K₂CO₃ (0.097 g, 0.703 mmol), i a continuació AcOH (0.081 mL, 1.41 mmol), una dissolució tampó aquosa d'hidrogenfosfat a pH = 7 (80 mL) i DCM (3x68 mL), obtenint finalment un cru que es purificà per cromatografia en columna "flash" sobre gel de sílice / NEt₃, donant lloc a l'aldehid *rac*-**79** (0.146 g, 97%) [$[\alpha]_D = 0.0$ ($c = 1.2$, CHCl₃)]. La caracterització és la mateixa que per al producte **79**.

Àcid *N*-*tert*-butoxicarbonil-2-amino-4-metil-4-hexenoic; *N*-*tert*-butoxicarbonil-4,5-deshidroleucina (*rac*-80).



Es va seguir el mateix procediment experimental que per al compost **38** (primera part). Partint de l'aldehid *rac*-**79** (0.146 g, 0.684 mmol) en una mescla de THF (0.7 mL) i *t*BuOH (1.2 mL), i utilitzant 2-metil-2-butè (0.448 mL, 4.22 mmol) i una solució de NaH₂PO₄ (0.110 g, 0.914 mmol) i NaClO₂ (0.104 g, 80%, 0.914 mmol) en aigua (0.15 mL), a continuació EtOAc (1 mL) i una solució de NaHSO₃ al 5% (1 mL), i finalment extraient amb EtOAc (3x1 mL), es va obtenir un oli que es va dissoldre en una solució aquosa de NaOH 1 M (5 mL), es va rentar amb EtOAc (2x5 mL), s'acidificà a pH 3 amb una solució aquosa de HCl 1 M i es va extreure amb EtOAc (3x5 mL). El conjunt de fases orgàniques s'assecà sobre MgSO₄ i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda, obtenint el producte *rac*-**80** (0.074 g, 44%) en forma d'oli incolor. Aquesta mostra es va utilitzar com a patró per tal de calcular l'ee del producte **80**.

(2*R*)-*N*-*tert*-Butoxicarbonil-2-amino-4-metil-4-hexenoat de dicitclohexilamina; (2*R*)-*N*-*tert*-butoxicarbonil-4,5-deshidroleucina, sal de dicitclohexilamina (81**).**^{18,19}



Sobre una dissolució de l'àcid **80** (0.498 g, 2.17 mmol) en DCM (5 mL) es va afegir dicitclohexilamina (0.432 mL, 2.17 mmol), i es deixà en agitació a t.a. durant 5 min. Passat aquest temps, s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda, i l'oli obtingut es va dissoldre en Et₂O (5 mL). Al cap d'uns min., es formà un precipitat blanc que es filtrà al buit en una placa filtrant, es rentà amb Et₂O i s'assecà, obtenint el producte **81** (0.806 g, 90%) en forma de sòlid blanc.

$[\alpha]_{\text{D}} = -13.7$ ($c = 1.1$, MeOH) [Lit.¹⁸ $[\alpha]_{\text{D}} = -11.9$ ($c = 1.0$, MeOH)].

Pf = 149 – 151 °C [Lit.¹⁸ **Pf** = 149 – 150 °C, i¹⁹ **Pf** = 145 – 150 °C].

Pf = 150.55 °C (mesurat per DSC).

IR (film): ν_{max} 3427, 2936, 2858, 1711, 1390, 1172 cm⁻¹.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.10-1.31 (m, 6H), 1.39-1.52 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.60-1.69 (m, 2H), 1.74-1.84 (m, 4H), 1.80 (s, 3H), 1.95-2.06 (m, 4H), 2.38 (dd, $J = 13.6, 7.4$ Hz, 1H), 2.61 (dd, $J = 13.8, 5.0$ Hz, 1H), 2.96 (tt, $J = 11.4, 3.5$ Hz, 2H), 3.99-4.17 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 5.09-5.19 (sa, 1H), 5.28* (da, $J = 7.2$ Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 22.7 (CH_3), 25.0 (CH_2), 25.3 (CH_2), 28.6 (CH_3), 29.4 (CH_2), 41.9 (CH_2), 42.9* (CH_2), 52.8 (CH), 54.4 (CH), 55.2* (CH), 78.6 (C), 79.2* (C), 112.9 (CH_2), 113.3* (CH_2), 143.0 (C), 155.5 (C), 176.7 (C) ppm.

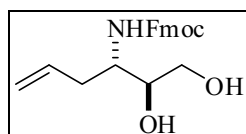
EM (Cl-NH_3) m/z : 411 [$(\text{M} + \text{H})^+$, 17%], 182 [$(\text{M} - 228)^+$, 100%].

EMAR (Cl-CH_4): calculat per $\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_4$: 410.3145, trobat 410.3144.

Anàl. calculat per $\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 67.28; H, 10.31; N, 6.82, trobat C, 67.31; H, 10.43; N, 6.80.

8.2.6.3. Síntesi de la *N*-Fmoc-*Al*-lilglicina **84**.

(2*S*,3*S*)-*N*-(9*H*-Fluorenil-9-metoxicarbonil)-3-amino-5-hexen-1,2-diol (**82**).



Es va partir d'un cru de reacció (12.1 g) que conté (2*S*,3*S*)-3-Amino-5-hexen-1,2-diol (quantitat màxima, 2.81 g, 21.4 mmol) (veure procediment experimental per a la formació de *ent-9*). Aquest es va dissoldre en una dissolució aquosa de Na_2CO_3 al 10% (65 mL) i es va rentar amb DCM (2x60 mL). La dissolució resultant es va filtrar i es van eliminar les restes de dissolvent orgànic al rotavapor. A continuació es refredà a 0 °C i s'afegí, gota a gota, FmocOSu (10.9 g, 32.2 mmol) en dioxà (65 mL) durant 1 h, i es deixà la mescla en agitació i a t.a. durant 48 h més (control per CCF). Passat aquest temps, s'afegí una mescla 1/1 d'aigua / EtOAc (50 mL), es separaren les fases, s'extragué la fase aquosa amb EtOAc (2x25 mL), s'assecà el conjunt de fases orgàniques sobre la quantitat mínima de MgSO_4 i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. El cru així obtingut es purificà per cromatografia en columna ($\text{SiO}_2 / \text{NEt}_3$), donant lloc al producte **82** (5.12 g, 61% en 3 passos, en relació a la proporció d'aminodiol lliure utilitzat) en forma de sòlid blanc.

$[\alpha]_D = +17.1$ ($c = 1.2$, CHCl_3).

Pf = 147 – 152 °C.

IR (film): ν_{max} 3311, 1691, 1544, 1263 cm^{-1} .

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.24-2.34 (m, 1H), 2.53-2.62 (m, 1H), 2.73 (sa, 1H), 3.09 (sa, 1H), 3.32-3.39 (m, 1H), 3.52-3.60 (m, 2H), 3.66 (dtd, $J = 8.4, 8.3, 4.1$ Hz, 1H), 4.20 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.41-4.53 (m, 2H), 4.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.10-5.18 (m, 2H), 5.78 (m, 1H), 7.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H) ppm.

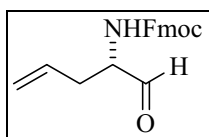
^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 35.4 (CH_2), 47.4 (CH), 52.1 (CH), 62.9 (CH_2), 66.9 (CH_2), 73.7 (CH), 118.8 (CH_2), 120.1 (CH), 120.2 (CH), 125.0 (CH), 125.1 (CH), 127.2 (CH), 127.3 (CH), 127.9 (CH), 127.9 (CH), 134.1 (C), 141.5 (C), 143.7 (C), 143.8 (C), 157.6 (C) ppm.

EM (ESI+) m/z : 729 $[(2M + \text{Na})^+, 47\%]$, 376 $[(M + \text{Na})^+, 33\%]$, 354 $[(M + \text{H})^+, 29\%]$, 130 $[(M - 223)^+, 17\%]$.

EMAR (ESI+): calculat per $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NNaO}_4$: 376.1519, trobat 376.1524.

Anàl. calculat per $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_4$: C, 71.37; H, 6.56; N, 3.96, trobat C, 70.65; H, 6.65; N, 3.92.

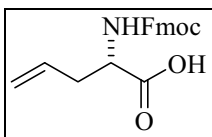
(2S)-N-(9H-Fluorenil-9-metoxicarbonil)-2-amino-4-hexenal (83).



Es va seguir el mateix procediment experimental que per al compost (**S**)-**36**. Partint del diol **82** (3.94 g, 11.14 mmol) en una mescla 1/3 de THF / H_2O (160 mL) i utilitzant NaIO_4 (3.60 g, 16.84 mmol), i a continuació aigua (150 mL) i DCM (150 mL), i extraient amb DCM (3x100 mL), es va obtenir el compost **83** (4.00 g, >100%), en forma de sòlid, i es va usar immediatament sense cap purificació prèvia.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.49-2.71 (m, 2H), 4.23 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.34-4.42 (m, 1H), 4.43 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.14-5.22 (m, 2H), 5.34 (da, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.63-5.78 (m, 1H), 7.32 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 2H), 7.41 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 9.61 (s, 1H) ppm.

Àcid (2S)-N-(9H-fluorenil-9-metoxicarbonil)-2-amino-4-hexenoic; (2S)-N-(9H-fluorenil-9-metoxicarbonil)-al·lilglicina (84).²⁰



Es va seguir el mateix procediment experimental que per al compost **38** (primera part). Partint de l'al·lhid **83** (quantitat màxima: 3.58 g, 11.15 mmol) en una mescla de THF (85 mL) i *t*BuOH (127 mL), i utilitzant 2-metil-2-butè (6.0 mL, 57.3 mmol) i una solució de NaH₂PO₄ (1.49 g, 12.4 mmol) i NaClO₂ (1.13 g, 80%, 9.96 mmol) en aigua (14.2 mL), a continuació EtOAc (85 mL) i una solució aquosa de NaHSO₃ al 5% (85 mL), i finalment extraient amb EtOAc (2x85 mL), es va obtenir el producte **84** (3.75 g, quantitatiu) en forma de sòlid blanc. Les dades espectroscòpiques obtingudes coincideixen amb les descrites a la literatura.

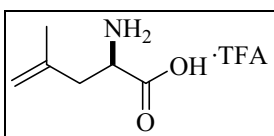
$[\alpha]_D = +11.4$ ($c = 0.4$, CHCl₃) [Lit.^{20a} $[\alpha]_D = +12.2$ ($c = 0.4$, CHCl₃); lit.^{20b} $[\alpha]_D = +10.6$ ($c = 0.9$, CHCl₃)].

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.52-2.72 (m, 2H), 4.23 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.41-4.56 (m, 1H), 5.11-5.23 (m, 2H), 5.28 (da, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.66-5.81 (m, 1H), 7.31 (td, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 36.5 (CH₂), 47.4 (CH), 53.1 (CH), 67.4 (CH₂), 120.0 (CH₂), 120.2 (CH), 125.2 (CH), 127.2 (CH), 127.9 (CH), 131.9 (C), 141.5 (C), 143.8 (C), 156.0 (C), 174.8 (C) ppm.

8.2.6.4. Síntesi de la *N*-Fmoc-4,5-Deshidroleucina **88**.

Àcid (2R)-2-amino-4-metil-4-hexenoic; (2R)-4,5-deshidroleucina, sal de l'àcid trifluoroacètic (87).



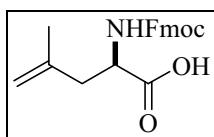
El producte **81** (2.20 g, 5.35 mmol) es va tractar amb una solució aquosa de HCl 0.1 M (130 mL) a 0 °C. La mescla resultant es va extreure amb EtOAc (3x50 mL) també a 0 °C. El conjunt de fases orgàniques s'assecà sobre MgSO₄ i

s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda, obtenint el producte **80** (1.23 g, 100%) en forma d'oli incolor. Aquest producte (1.23 g, 5.35 mmol) es va dissoldre en DCM (5.1 mL), es va refredar a 0 °C i s'afegí, gota a gota, TFA (4.1 mL, 53.5 mmol). La mescla resultant es va deixar en agitació i a 0 °C durant 2 h (control per CCF). Passat aquest temps, s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda, obtenint el producte **87** (>100%) en forma de pasta groga. Aquest producte s'utilitzà directament en la següent reacció, sense purificació prèvia.

¹H RMN (D₂O, 400 MHz) δ 1.77 (s, 3H), 2.56 (dd, *J* = 14.5, 9.4 Hz, 1H), 2.77 (dd, *J* = 14.5, 4.7 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 9.3, 4.9 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 5.03 (s, 1H) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 20.7 (CH₃), 38.4 (CH₂), 51.0 (CH), 116.4 (q, *J* = 292 Hz, C), 116.5 (CH₂), 139.0 (C), 163.0 (q, *J* = 35.6 Hz, C), 172.0 (C) ppm.

Àcid (2*R*)-*N*-(9*H*-fluorenil-9-metoxicarbonil)-2-amino-4-metil-4-hexenoic; (2*R*)-*N*-(9*H*-fluorenil-9-metoxicarbonil)-4,5-deshidroleucina (88**).**²¹



Sobre una dissolució del producte **87** (quantitat màxima: 1.22 g, 5.35 mmol) en una mescla 1/1 d'acetona / aigua (100 mL) a 0 °C s'afegí NaHCO₃ (1.85 g, 22.0 mmol) i, gota a gota, FmocOSu (2.60 g, 8.03 mmol). La mescla resultant es deixà en agitació i a t.a. durant 24 h. Passat aquest temps, s'eliminà el dissolvent orgànic a pressió reduïda, s'acidificà la mescla aquosa resultant fins a pH 2 amb HCl 1 M, es va extreure amb EtOAc (3x15 mL), el conjunt de fases orgàniques es va rentar amb una solució aquosa saturada de NaCl (10 mL), es va assecar sobre MgSO₄ i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. El cru així obtingut es va filtrar a través d'una columna curta amb gel de sílice, donant lloc a l'àcid **88** (0.900 g, 50% en 3 passos) en forma d'escuma. Aquest producte es va utilitzar en posteriors reaccions sense purificacions prèvies.

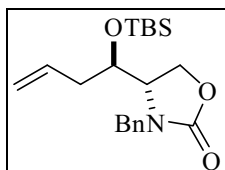
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.77 (s, 3H), 2.44 (dd, *J* = 13.9, 9.0 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 14.1, 4.7 Hz, 1H), 4.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.47-4.57 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 5.20 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.39 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.57 (dd, *J* = 6.8, 4.0 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 21.9 (CH_3), 40.4 (CH_2), 47.3 (CH), 52.1 (CH), 67.4 (CH_2), 115.2 (CH_2), 120.1 (CH), 125.2 (CH), 127.2 (CH), 127.9 (CH), 140.2 (C), 141.4 (C), 143.8 (C), 156.1 (C), 177.1 (C) ppm.

8.2.7. Aproximació Sintètica als Azasucres.

8.2.7.1. Utilització del Grup TBS.

(4*S*,1'*R*)-3-Benzil-4-(1-*tert*-butildimetilsililoxi-3-butenil)oxazolidin-2-ona (**92**).



Es va seguir el mateix procediment experimental que per al compost **21**. Partint de l'alcohol **22** (3.53 g, 14.3 mmol) en DCM (65 mL) i utilitzant triflat de *tert*-butildimetilsilil (3.93 mL, 4.53 mmol) i lutidina (2.5 mL, 21.4 mmol), i finalment aigua (65 mL) i una solució aquosa saturada de NaHCO₃ (65 mL) es va obtenir, després de purificar per cromatografia en columna “flash” sobre gel de sílice / NEt₃, el producte **92** (4.73 g, 92%) en forma d'oli incolor.

$[\alpha]_D = +13.5$ ($c = 0.98$, CHCl₃).

Pf = 38 – 41 °C.

IR (film): ν_{\max} 2954, 2928, 2857, 1749 cm⁻¹.

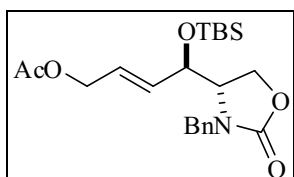
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 2.03-2.14 (m, 1H), 2.16-2.24 (m, 1H), 3.57 (ddd, $J = 9.3, 5.2, 0.8$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.99 (ddd, $J = 6.8, 5.5, 1.0$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 8.9, 8.8$ Hz, 1H), 4.40 (dd, $J = 8.4, 5.3$ Hz, 1H), 4.93-5.04 (m, 3H), 5.61 (ddt, $J = 17.3, 10.5, 7.2$ Hz, 1H), 7.24-7.38 (m, 5H) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ -4.5 (CH₃), -4.0 (CH₃), 18.1 (C), 25.8 (CH₃), 39.0 (CH₂), 46.0 (CH₂), 57.2 (CH), 62.2 (CH₂), 68.5 (CH), 118.6 (CH₂), 128.1 (CHar), 128.4 (CHar), 129.0 (CHar), 133.1 (CH), 135.8 (Car), 158.8 (C) ppm.

EM (CI-CH₄) m/z: 362 [(M + H)⁺, 100%], 314 [(M - 57)⁺, 55%].

EMAR (CI-CH₄): calculat per C₂₀H₃₂NO₃Si: 362.2151, trobat 362.2153.

Anàl. calculat per C₂₀H₃₁NO₃Si: C, 63.29; H, 8.76; N, 3.69, trobat C, 64.90; H, 8.79; N, 3.79.

(E)-(4*S*,1'*R*)-3-Benzil-4-(4-acetoxi-1-*tert*-butildimetilsililoxi-2-butenil)oxazolidin-2-ona (93).

En un reactor de pressió tubular de 40 mL de capacitat s'afegí, de forma seqüencial, els següents productes: Pd(OAc)₂ (0.016 g, 0.069 mmol, 10% mol.), benzoquinona (0.149 g, 1.38 mmol), tamís molecular en pols de 4Å prèviament activat (0.150 g), DMSO destil·lat (1.7 mL), l'alquè **92** (0.250 g, 0.691 mmol), DIPEA (0.060 mL, 0.346 mmol, 50% mol.) i un nucli magnètic. S'utilitzà una mica més de DMSO (0.4 mL) per tal de que no quedés cap producte enganxat a les parets del tub, i finalment s'afegí l'àcid acètic (1.7 mL). A continuació es va tapar el tub (no es purgà amb cap gas inert) i es va deixar la mescla resultant en agitació a 41 °C durant 48 h. Es va anar en compte per que en cap moment la temperatura fos superior als 43 °C. Passat aquest temps, es va deixar refredar la mescla de reacció fins a t.a., s'afegí una solució aquosa saturada de NH₄Cl (8.5 mL) i es deixà en agitació durant 30 min. més. A continuació es va extreure la mescla resultant amb DCM (3x85 mL), el conjunt de fases orgàniques es rentà amb aigua (2x85 mL), s'assecà sobre MgSO₄ i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. La pasta negra així obtinguda es va purificar per cromatografia en columna sobre gel de sílice, obtenint **93** (0.082 g, 28%) i el producte de partida **92** (0.046, 82% de conversió) en forma d'olis incoloros.

$[\alpha]_D = -11.6$ ($c = 1.2$, CHCl₃).

IR (film): ν_{\max} 2929, 2856, 1744 cm⁻¹.

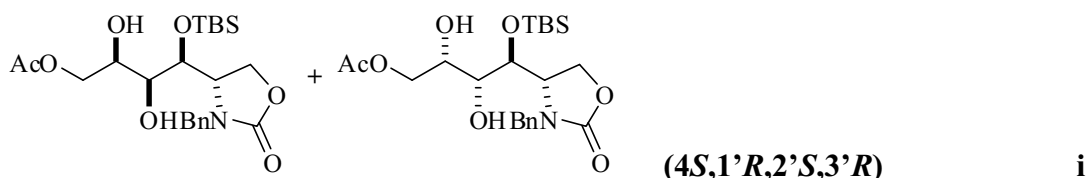
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.05 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 2.06 (s, 3H), 3.55 (ddd, $J = 9.1, 4.7, 2.5$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 8.9, 8.8$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 8.7, 4.7$ Hz, 1H), 4.35-4.39 (m, 1H), 4.52-4.55 (m, 2H), 4.98 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 5.56 (ddt, $J = 15.5, 5.8, 1.3$ Hz, 1H), 5.83 (dtd, $J = 15.5, 5.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.25-7.39 (m, 5H) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ -4.7 (CH₃), -3.9 (CH₃), 18.1 (C), 20.1 (CH₃), 25.8 (CH₃), 46.2 (CH₂), 58.1 (CH), 62.7 (CH₂), 63.8 (CH₂), 70.3 (CH), 127.8 (CH), 128.1 (CHar), 128.2 (CHar), 129.0 (CHar), 132.1 (CH), 135.9 (Car), 158.8 (C), 170.7 (C) ppm.

EM (CI-CH₄) m/z : 420 [(M + H)⁺, 84%], 362 [(M - 57)⁺, 42%].

EMAR (CI-CH₄): calculat per C₂₂H₃₄NO₅Si: 420.2206, trobat 420.2211.

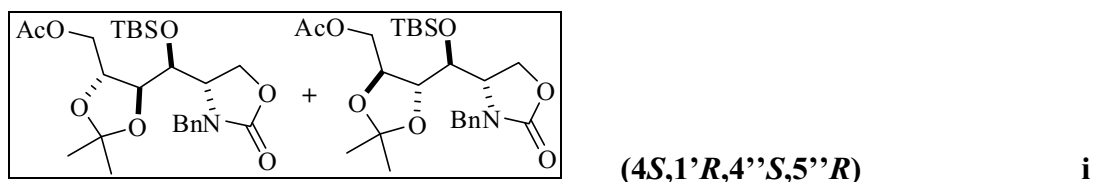
(4*S*,1'*R*,4''*S*,5''*R*) i (4*S*,1'*R*,4''*R*,5''*S*)-3-Benzil-4-(1-*tert*-butildimetilsililoxi-1-(5-acetoximetil-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metil)oxazolidin-2-ona (94).



(4*S*,1'*R*,2'*R*,3'*S*)- 3-Benzil-4-(4-acetoxi-1-*tert*-butildimetilsililoxibutan-2,3-diol)oxazolidin-2-ona: Es va seguir la mateixa metodologia experimental que per a l'obtenció del compost **16a** (primera part). Partint del producte **93** (0.075 g, 0.179 mmol) en una mescla d'acetona / aigua 10/1 (3 mL), i afegint NMO (0.053 g, 0.393 mmol), la solució 0.05 M de tetraòxid d'osmi en *tert*-butanol (0.286 mL, 0.014 mmol, 8% mol.) i posteriorment sulfid de sodi (0.023 g, 0.179 mmol), es va obtenir, després de passar el cru de reacció per una columna curta de SiO₂, una mescla 3/1 dels diols corresponents (0.094 g, >100%) en forma d'oli (mesurat per RMN de ¹H).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.13 (s, 3Ha), 0.15 (s, 3Hb), 0.91 (s, 9Ha), 0.92 (s, 9Hb), 2.09 (s, 3Hb), 2.10 (s, 3Ha), 2.32-2.55 (m, 2Ha + 2Hb), 2.28-3.34 (m, 1Ha), 3.36-3.42 (m, 1Hb), 3.75-3.87 (m, 1Ha + 1Hb), 3.92 (d, *J* = 15.1 Hz, 1Ha), 3.94 (d, *J* = 15.0 Hz, 1Hb), 3.98 (d, *J* = 6.2 Hz, 1Ha), 4.01 (d, *J* = 5.6 Hz, 1Hb), 4.05-4.25 (m, 4Ha + 4Hb), 4.46-4.53 (m, 1Ha + 1Hb), 4.96 (d, *J* = 15.0 Hz, 1Hb), 4.98 (d, *J* = 15.2 Hz, 1Ha), 7.25-7.39 (m, 5Ha + 5Hb) ppm.

NOTA: "a" es refereix a l'isòmer majoritari, mentre que "b" al minoritari.



(4*S*,1'*R*,4''*R*,5''*S*)-3-Benzil-4-(1-*tert*-butildimetilsililoxi-1-(5-acetoximetil-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metil)oxazolidin-2-ona (94): Es va seguir el procediment experimental descrit per al compost *cis*-**11**, però partint de la mescla dels diols anteriors (quantitat màxima: 0.081 g, 0.179 mmol) en toluè (1.5 mL) i usant 2,2-dimetoxipropà

(0.218 mL, 1.79 mmol), àcid *p*-toluensulfònic (0.002 g, 0.011 mmol, 6% mol.) i una solució aquosa saturada de NaHCO₃ (2x1 mL), obtenint una mescla dels diastereòmers **94** (0.073 g, 83% en dos passos) en forma d'oli incolor, i amb una proporció de 3/1 (mesurat per RMN de ¹H).

IR (film): ν_{\max} 2931, 2858, 1747 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.12 (s, 3Ha + 3Hb), 0.12 (s, 3Ha), 0.13 (s, 3Hb), 0.91 (s, 9Ha), 0.94 (s, 9Hb), 1.29 (s, 3Ha), 1.31 (s, 3Ha), 1.32 (s, 3Hb), 1.34 (s, 3Hb), 2.10 (s, 3Ha), 2.12 (s, 3Hb), 3.55 (dd, $J = 8.2, 3.0$ Hz, 1Hb), 3.66-3.73 (m, 2Ha + 1Hb), 3.78 (dd, $J = 9.6, 5.6$ Hz, 1Ha), 3.88 (d, $J = 15.0$ Hz, 1Hb), 3.90 (d, $J = 15.0$ Hz, 1Ha), 3.96-4.26 (m, 4Ha + 5Hb), 4.55 (dd, $J = 8.7, 5.6$ Hz, 1Ha), 4.60 (dd, $J = 8.9, 6.0$ Hz, 1Hb), 4.99 (d, $J = 15.0$ Hz, 1Ha), 5.02 (d, $J = 15.0$ Hz, 1Hb), 7.22-7.40 (m, 5Ha + 5Hb) ppm.

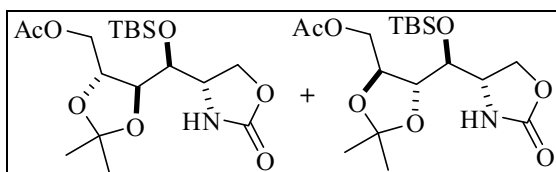
¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ -4.3 (CH₃b), -4.2 (CH₃a), -4.1 (CH₃b), -4.0 (CH₃a), 18.1 (Ca), 18.4 (Cb), 20.9 (CH₃a + CH₃b), 25.8 (CH₃a), 25.9 (CH₃b), 26.8 (CH₃a + CH₃b), 27.0 (CH₃b), 27.3 (CH₃a), 46.3 (CH₂b), 46.4 (CH₂a), 55.4 (CHa), 56.9 (CHb), 62.4 (CH₂b), 62.5 (CH₂a), 64.0 (CH₂b), 64.8 (CH₂a), 67.1 (CHb), 69.4 (CHa), 74.7 (CHb), 76.8 (CHa), 79.6 (CHa), 79.8 (CHb), 110.0 (Cb), 110.7 (Ca), 128.4 (CHara), 128.4 (CHarb), 128.6 (CHara), 128.7 (CHarb), 129.1 (CHara), 129.1 (CHarb), 135.2 (Carb), 135.4 (Cara), 158.7 (Ca), 158.8 (Ca), 170.6 (Ca), 170.7 (Cb) ppm.

EM (CI-CH₄) m/z : 494 [(M + H)⁺, 100%], 436 [(M - 57)⁺, 55%], 378 [(M - 115)⁺, 61%].

EMAR (CI-CH₄): calculat per C₂₅H₄₀NO₇Si: 494.2574, trobat 494.2569.

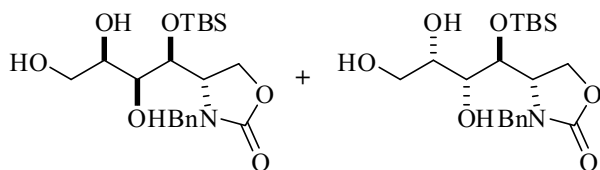
NOTA: “a” es refereix a l'isòmer majoritari, mentre que “b” al minoritari, i no corresponen necessàriament als productes **94a** i **94b**.

(4*S*,1'*R*,4''*S*,5''*R*) i (4*S*,1'*R*,4''*R*,5''*S*)-4-(1-*tert*-butildimetilsililoxi-1-(5-acetoximetil-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metil)oxazolidin-2-ona (**95**).



Metodologia general. Procediment

experimental representatiu (taula 7.1, entrada 4, capítol 7): Es va seguir el procediment experimental general d'hidrogenació, explicat a l'inici d'aquest capítol. Es va partir de la mescla de compostos **94** (0.054 g, 0.109 mmol) i s'utilitzà PdCl₂ (0.011 g, 20% en pes) com a catalitzador, MeOH (2 mL) com a dissolvent i una pressió atmosfèrica de H₂ durant 20 h. El cru que s'obtingué es purificà per cromatografia en columna "flash" (SiO₂ / NEt₃), donant lloc a la mescla dels isòmers **96** (0.017 g, 38%), en forma d'oli incolor, i dels isòmers **97** (0.010 g, 31%). En cap cas no es detectà el producte **95**.



Per (4*S*,1'*R*,2'*R*,3'*S*) i

(4*S*,1'*R*,2'*S*,3'*R*)-3-benzil-4-(1-*tert*-butildimetilsililoxibuten-2,3,4-triol)oxazolidin-2-ona (**96**):

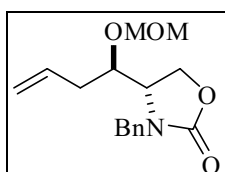
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.10 (s, 3H_b), 0.12 (s, 3H_a), 0.13 (s, 3H_b), 0.16 (s, 3H_a), 0.91 (s, 9H_a), 0.92 (s, 9H_b), 2.10 (sa, 3H_a + 3H_b), 3.44-3.51 (m, 1H_a + 1H_b), 3.63-3.79 (m, 3H_a + 3H_b), 3.79-3.86 (m, 1H_b), 3.93 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H_a), 3.95 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H_b), 3.98-4.04 (m, 2H_a), 4.11 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H_b), 4.17-4.24 (m, 1H_a + 1H_b), 4.50 (dd, *J* = 8.7, 5.2 Hz, 1H_b), 4.52 (dd, *J* = 8.3, 5.6 Hz, 1H_a), 4.93 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H_b), 4.96 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H_a), 7.24-7.40 (m, 5H_a + 5H_b) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ -4.5 (CH_{3a}), -4.4 (CH_{3b}), -4.3 (CH_{3b}), -4.1 (CH_{3a}), 18.2 (Ca + Cb), 25.8 (CH_{3b}), 25.9 (CH_{3a}), 46.1 (CH_{2b}), 46.3 (CH_{2a}), 55.4 (CH_b), 55.5 (CH_a), 62.5 (CH_{2a}), 62.7 (CH_{2b}), 65.5 (CH_{2b}), 65.7 (CH_{2a}), 68.8 (CH_a), 69.0 (CH_b), 69.0 (CH_a), 69.4 (CH_b), 73.0 (CH_b), 73.7 (CH_a), 128.3 (CH_{arb}), 128.3 (CH_{ara}), 128.5 (CH_{ara}), 128.8 (CH_{arb}), 129.1 (CH_{ara}), 129.1 (CH_{arb}), 135.5 (Carb), 135.6 (Cara), 159.1 (Ca + Cb) ppm.

NOTA: “a” es refereix a l’isòmer majoritari, mentre que “b” al minoritari.

8.2.7.2. Utilització del Grup MOM.

(4*S*,1'*R*)-3-Benzil-4-(1-metoximetoxi-3-butenil)oxazolidin-2-ona (**98**).



Es va preparar, en un matràs prèviament flamejat, una dissolució de l’alcohol **22** (0.500 g, 2.02 mmol) en THF (9 mL), i es refredà a 0 °C. Sobre aquesta, en agitació i a 0 °C, s’afegí NaH (0.053 g, 2.22 mmol), i es deixà 30 min. en agitació. A continuació s’afegí clorometil metil èter (0.184 mL, 2.43 mmol) i es deixà 90 min. més en agitació i a 0 °C. Passat aquest temps, es deixà 16 h. a t.a., després s’afegí una solució aquosa saturada de NaHCO₃ (5 mL), es separaren les fases, es va extreure l’aquosa amb EtOAc (3x10 mL), el conjunt de fases orgàniques s’assecà sobre MgSO₄ i s’eliminà el dissolvent a pressió reduïda. El cru obtingut es va purificar per cromatografia en columna “flash” sobre SiO₂, obtenint **98** (0.494 g, 83%) en forma d’oli incolor.

$[\alpha]_D = -22.3$ ($c = 1.2$, CHCl₃).

IR (film): ν_{\max} 2930, 1750, 1425 cm⁻¹.

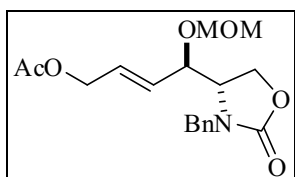
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.05-2.14 (m, 1H), 2.24-2.33 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.63 (ddd, $J = 9.4, 5.5, 1.4$ Hz, 1H), 3.88 (ddd, $J = 6.9, 6.8, 1.3$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 9.4, 8.6$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 8.6, 5.5$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 4.99-5.08 (m, 2H), 5.58-5.70 (m, 1H), 7.26-7.38 (m, 5H) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 35.9 (CH₂), 45.9 (CH₂), 56.1 (CH₃), 56.3 (CH), 62.5 (CH₂), 73.1 (CH), 96.0 (CH₂), 118.9 (CH₂), 128.1 (CHar), 128.4 (CHar), 129.0 (CHar), 133.0 (CH), 135.8 (Car), 158.7 (C) ppm.

EM (CI-CH₄) m/z : 292 [(M + H)⁺, 88%], 260 [(M - 31)⁺, 77%].

EMAR (CI-CH₄): calculat per C₁₆H₂₂NO₄: 292.1549, trobat 292.1557.

(E)-(4*S*,1'*R*)-3-Benzil-4-(4-acetoxi-1-metoximetoxi-2-butenil)oxazolidin-2-ona (99).



En un reactor de pressió tubular de 40 mL de capacitat s'afegí, de forma seqüencial, els següents productes: Pd(OAc)₂ (0.019 g, 0.086 mmol, 10% mol.), benzoquinona prèviament sublimada (0.187 g, 1.73 mmol), tamís molecular en pols de 4Å prèviament activat (0.252 g), DMSO destil·lat (2 mL), l'alquè **98** (0.252 g, 0.865 mmol), DIPEA (0.075 mL, 0.432 mmol, 50% mol.) i un nucli magnètic. S'utilitzà una mica més de DMSO (0.5 mL) per tal de que no quedés cap producte enganxat a les parets del tub, i finalment s'afegí l'àcid acètic (2.2 mL). A continuació es va purgar amb aire sintètic i es va tancar el tub, deixant la mescla resultant en agitació a 41 °C durant 72 h. Es va anar en compte per que en cap moment la temperatura fos superior als 43 °C. Passat aquest temps, es va deixar refredar la mescla de reacció fins a t.a., s'afegí una solució aquosa saturada de NH₄Cl (2 mL) i es deixà en agitació durant 30 min. més. A continuació es va transvasar la mescla resultant a un erlenmeyer (utilitzant una mica de EtOAc per arrossegar els sòlids), s'afegí hexà (40 mL) i es filtrà el sòlid que va aparèixer, així com el que ja hi havia, sobre celite. La dissolució resultant es va rentar amb aigua (30 mL) i una solució de Na₂CO₃ al 5% (2x30 mL), a continuació s'assecà sobre MgSO₄ i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. La pasta fosca així obtinguda es va purificar per cromatografia en columna sobre gel de sílice, obtenint **99** (0.141 g, 47%) i el producte de partida **98** (0.096, 62% de conversió) en forma d'olis incoloros.

$[\alpha]_D = -76.8$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

IR (film): ν_{\max} 2934, 1745 cm⁻¹.

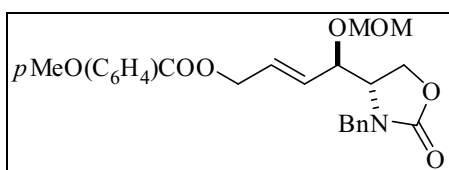
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.07 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.64 (ddd, $J = 9.0, 5.1, 2.7$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 9.0, 8.1$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 8.8, 5.1$ Hz, 1H), 4.29-4.34 (m, 1H), 4.54 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.54-4.58 (m, 2H), 4.67 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 5.49 (ddt, $J = 15.6, 6.6, 1.5$ Hz, 1H), 5.88 (dtd, $J = 15.6, 5.6, 1.1$ Hz, 1H), 7.28-7.39 (m, 5H) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 21.0 (CH_3), 46.1 (CH_2), 56.2 (CH_3), 56.8 (CH), 62.9 (CH_2), 63.7 (CH_2), 73.7 (CH), 94.5 (CH_2), 128.2 (CH), 128.3 (CHar), 128.4 (CHar), 129.0 (CHar), 130.1 (CH), 135.8 (Car), 158.8 (C), 170.7 (C) ppm.

EM (CI- CH_4) m/z: 350 $[(\text{M} + \text{H})^+]$, 78%, 318 $[(\text{M} - 31)^+]$, 19%.

EMAR (CI- CH_4): calculat per $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_6$: 350.1604, trobat 350.1597.

(E)-(4S,1'R)-3-Benzil-4-(4-p-metoxibenzoil-1-metoximetoxi-2-butenil)oxazolidin-2-ona (100).



Metodologia general. Procediment

experimental representatiu (taula 7.2, entrada 3, capítol 7): En un reactor de pressió tubular de 40 mL de capacitat s'afegí, de forma seqüencial, els següents productes: $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.020 g, 0.088 mmol, 10% mol.), benzoquinona prèviament sublimada (0.190 g, 1.75 mmol), àcid *p*-anísic (0.668 g, 4.39 mmol), tamís molecular en pols de 4Å prèviament activat (0.176 g), l'alquè **98** (0.256 g, 0.879 mmol), DMSO destil·lat (0.67 mL), DCM (0.21 mL), DIPEA (0.077 mL, 0.439 mmol, 50% mol.) i un nucli magnètic. Es va anar amb compte per tal de que no quedés cap producte enganxat a les parets del tub. A continuació es va purgar amb aire sintètic i es va tapar el tub, deixant la mescla resultant en agitació a 41 °C durant 72 h. Es va anar en compte per que en cap moment la temperatura fos superior als 43 °C. Passat aquest temps, es va agafar una petita mostra per tal d'analitzar-la, i es deixà la mescla restant en les mateixes condicions que anteriorment durant 48 h més. Finalment es va deixar refredar la mescla de reacció fins a t.a., s'afegí una solució aquosa saturada de NH_4Cl (1 mL) i es deixà en agitació durant 30 min. més. A continuació es va transvasar la mescla resultant a un erlenmeyer (utilitzant una mica de EtOAc per arrossegar els sòlids), s'afegí hexà (40 mL) i es filtrà el sòlid que va aparèixer, així com el que ja hi havia, sobre celite. La dissolució resultant es va rentar amb aigua (40 mL) i una solució de Na_2CO_3 al 5% (2x40 mL), a continuació s'assecà sobre MgSO_4 i s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda. La pasta fosca així obtinguda es va purificar per cromatografia en columna sobre gel de sílice, obtenint **100** (0.231 g, 59%) i el producte de partida **98** (0.074, 71% de conversió) en forma d'olis

incolors. Cal afegir que la mostra que es va agafar a les 72 h de reacció mostrava, per RMN de ^1H , una relació entre el producte de partida **98** i el producte **100** de 35/65.

$[\alpha]_{\text{D}} = -65.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

IR (film): ν_{max} 2930, 1751, 1717 cm^{-1} .

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.38 (s, 3H), 3.64 (ddd, $J = 8.9, 5.0, 2.8$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.16 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 9.0, 8.8$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 8.8, 5.0$ Hz, 1H), 4.31-4.37 (m, 1H), 4.54 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.77-4.80 (m, 2H), 4.97 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 5.53-5.61 (m, 1H), 5.99 (dtd, $J = 15.6, 5.4, 1.0$ Hz, 1H), 6.90-6.95 (m, 2H), 7.27-7.37 (m, 5H), 7.96-8.01 (m, 2H) ppm.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 46.1 (CH_2), 55.6 (CH_3), 56.2 (CH), 56.8 (CH_3), 63.0 (CH_2), 63.8 (CH_2), 73.7 (CH), 94.5 (CH_2), 113.8 (CHar), 122.3 (Car), 128.1 (CHar), 128.2 (CHar), 128.4 (CHar), 129.0 (CH), 130.4 (CH), 131.8 (CHar), 135.8 (Car), 158.8 (C), 163.7 (Car), 165.9 (C) ppm.

EM (CI- CH_4) m/z: 442 [$(\text{M} + \text{H})^+$, 100%], 410 [$(\text{M} - 31)^+$, 63%], 380 [$(\text{M} - 61)^+$, 87%].

EMAR (CI- CH_4): calculat per $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{NO}_7$: 442.1866, trobat 442.1864.

8.3. Referències.

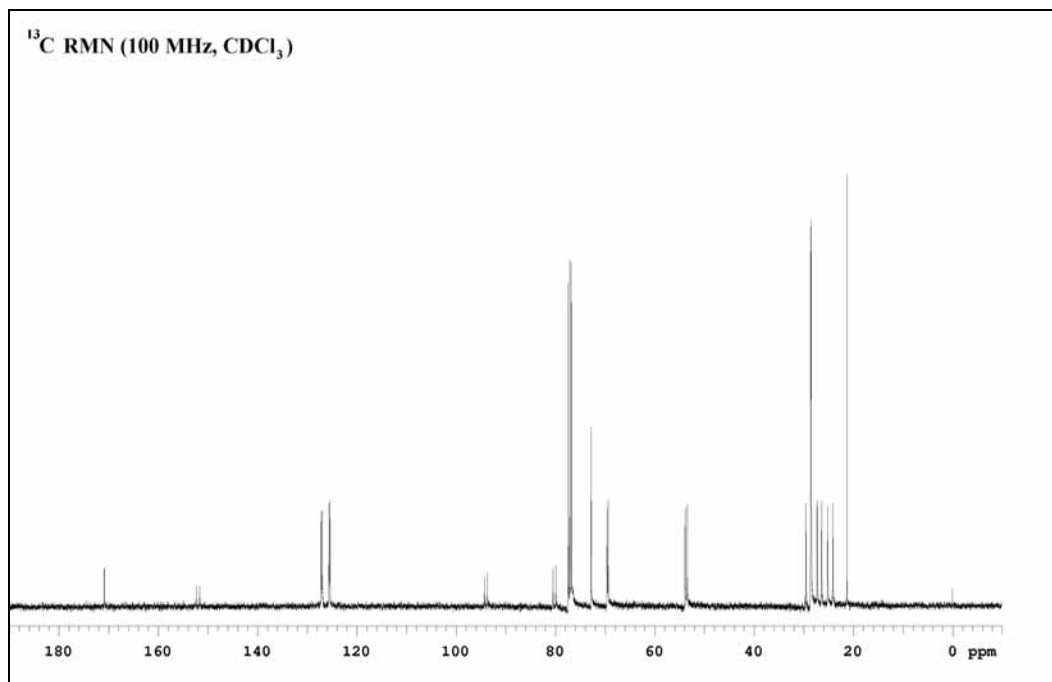
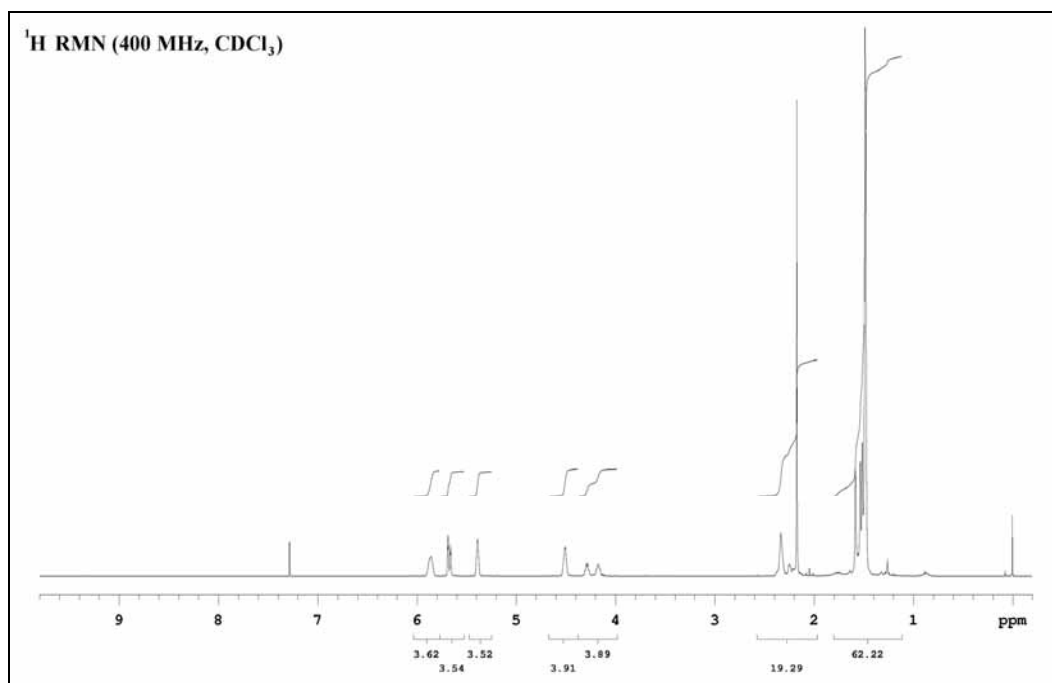
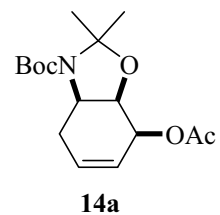
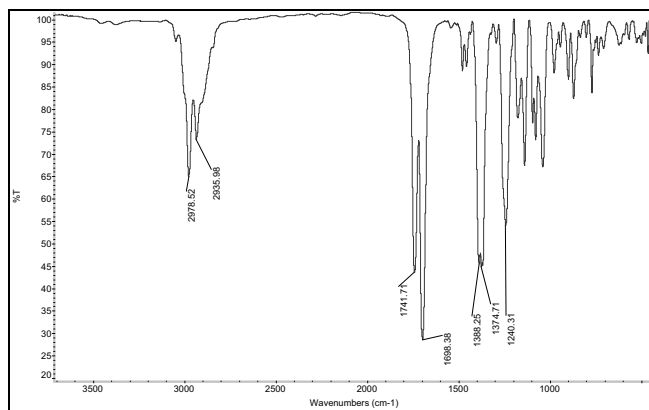
- ¹ Alcón, M.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4639.
- ² Ginesta, X.; Pastó, M.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3001.
- ³ Ogawa, S.; Asada, M.; Ooki, Y.; Mori, M.; Itoh, M.; Korenaga, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4306.
- ⁴ Ginesta, X.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Synth. Comm.* **2005**, *35*, 289.
- ⁵ Ojima, I.; Vidal, E. S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7999.
- ⁶ Liang, N.; Datta, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10182.
- ⁷ Zhang, Y.; Wu, G. Z.; Agnel, G.; Negishi, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8590.
- ⁸ Itoh, Y.; Jang, S.; Ohba, S.; Mikami, K. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 776.
- ⁹ Agami, C.; Bisaro, F.; Comesse, S.; Guesne, S.; Kadouri-Puchot, C.; Morgentin, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2385.
- ¹⁰ Shuman, R. T.; Ornstein, P. L.; Paschal, J. W.; Gesellchen, P. D. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 738.
- ¹¹ Ginesta, X.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 779.
- ¹² Hanson, G. J.; Russell, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5751.
- ¹³ Alegret, C.; Ginesta, X.; Riera, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, en premsa.
- ¹⁴ Takahata, H.; Shimizu, M. *Amino Acids* **2003**, *24*, 267.
- ¹⁵ (a) Davis, F. A.; Zhang, H.; Lee, S. H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 759. (b) Berrien, J. F.; Royer, J.; Husson, H. P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3769. (c) Shuman, R. T.; Ornstein, P. L.; Paschal, J. W.; Gesellchen, P. D. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 738.
- ¹⁶ Polniaszek, R. P.; Belmont, S. E. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4688.
- ¹⁷ (a) Sanière, L.; Leman, L.; Bourguignon, J.-J.; Dauban, P.; Dodd, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5889. (b) Shendage, D. M.; Fröhlich, R.; Haufe, G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3675. (c) Borzilleri, R. M.; Zheng, X.; Schmidt, R. J.; Johnson, J. A.; Kim, S.-H.; DiMarco, J. D.; Fairchild, C. R.; Gougoutas, J. Z.; Lee, F. Y. F.; Long, B. H.; Vite, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8890. (d) Gao, Y.; Lane-Bell, P.; Vederas, J. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2133.
- ¹⁸ Hardy, P. M.; Sheppard, P. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 723.
- ¹⁹ <http://www.sigmaaldrich.com>.

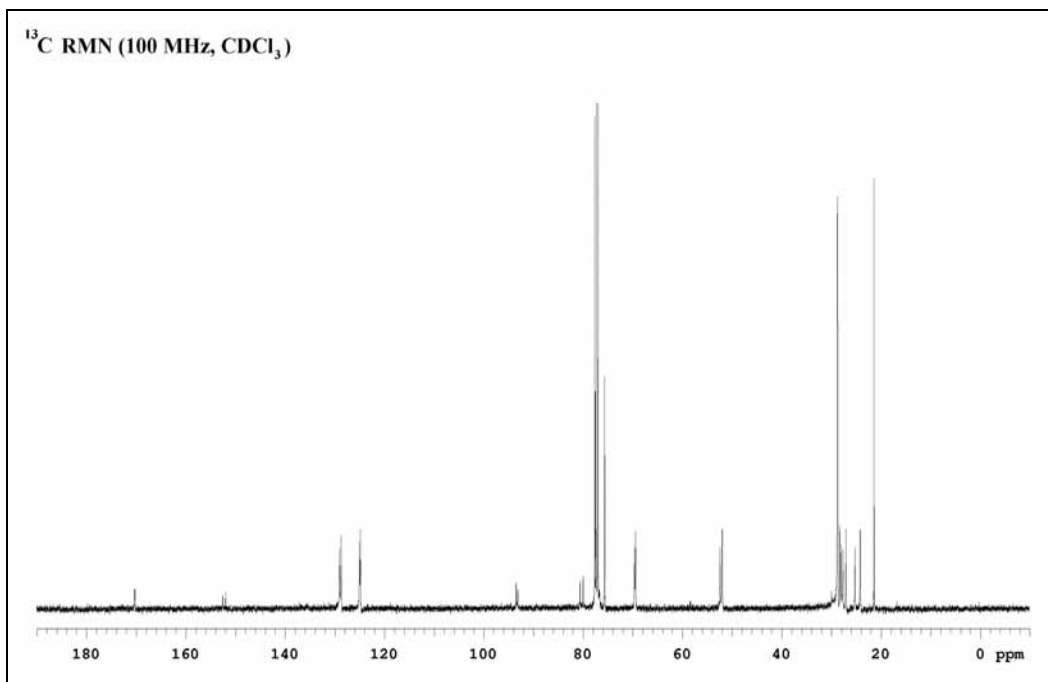
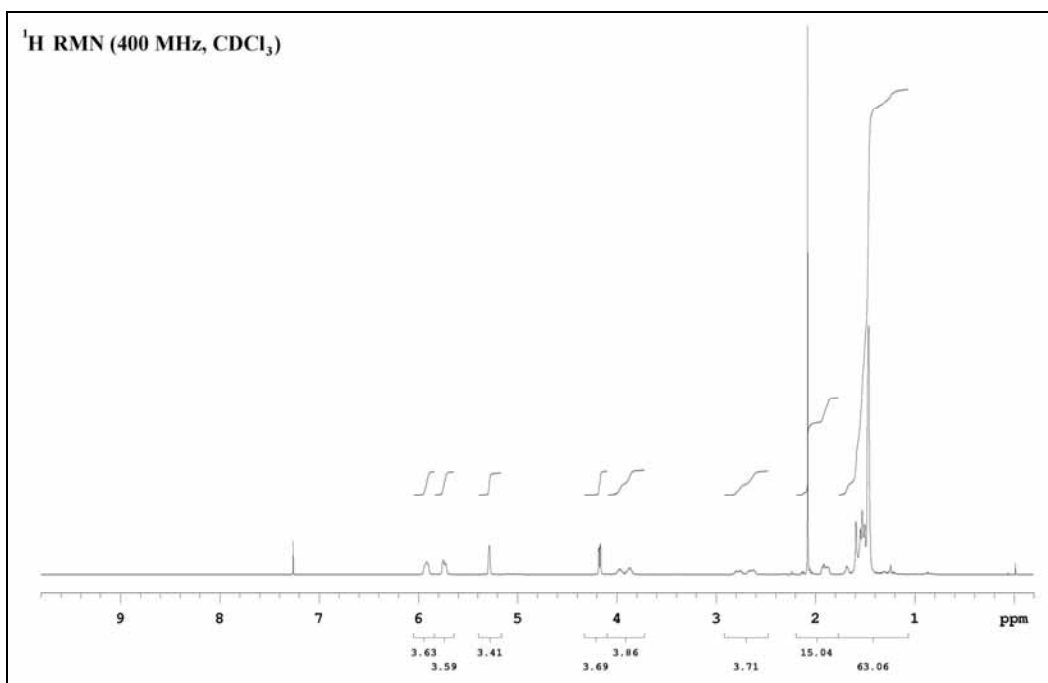
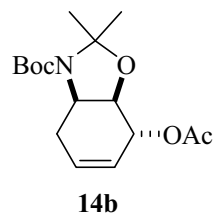
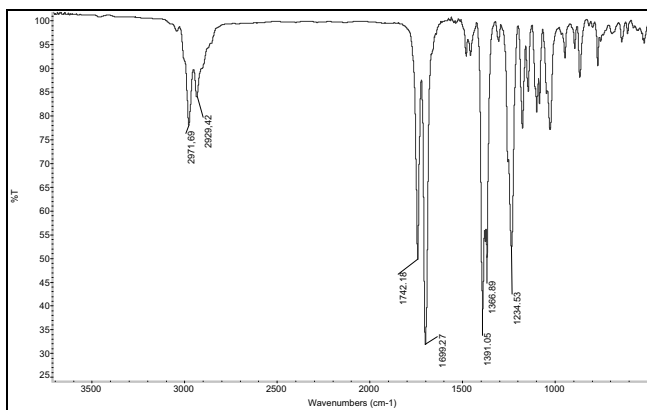
²⁰ (a) Gu, X.; Ying, J.; Agnes, R. S.; Navratilova, E.; Davis, P.; Stahl, G.; Prreca, F.; Yamamura, H. I.; Hruby, V. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3285. (b) Kaul, R.; Surprenant, S.; Lubell, D. W. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3838.

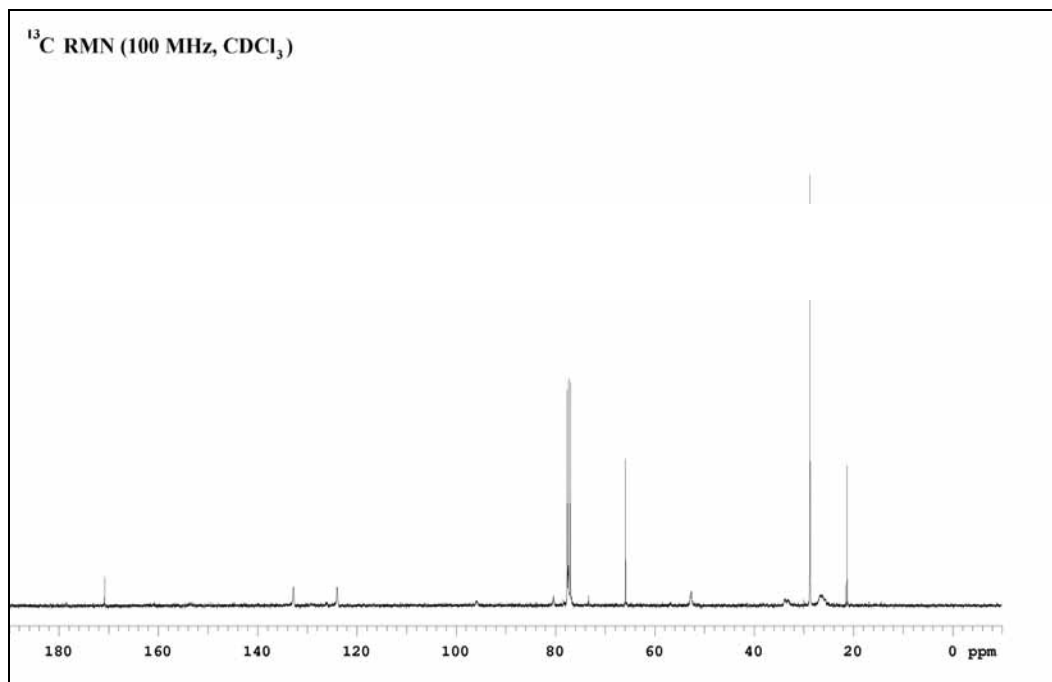
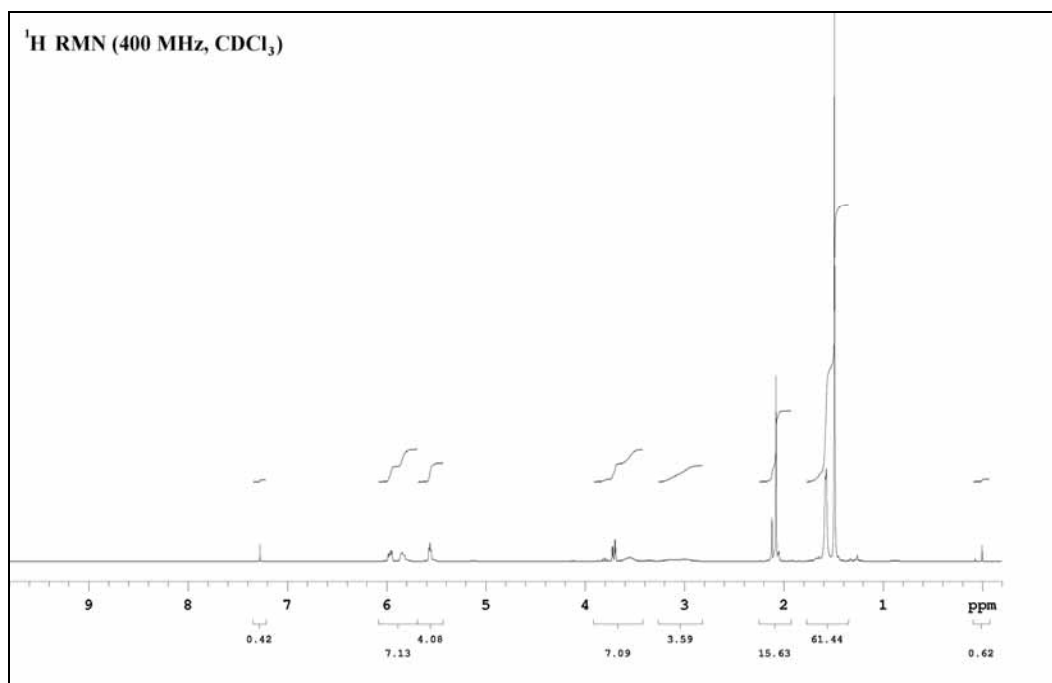
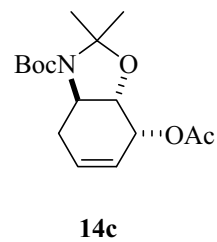
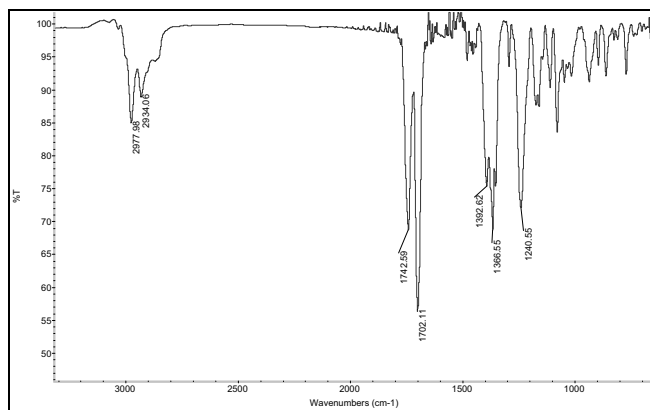
²¹ Hiroshi, H.; Yoshihiko, S.; Shigeo, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 2641.

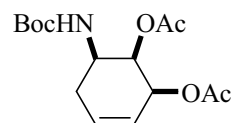
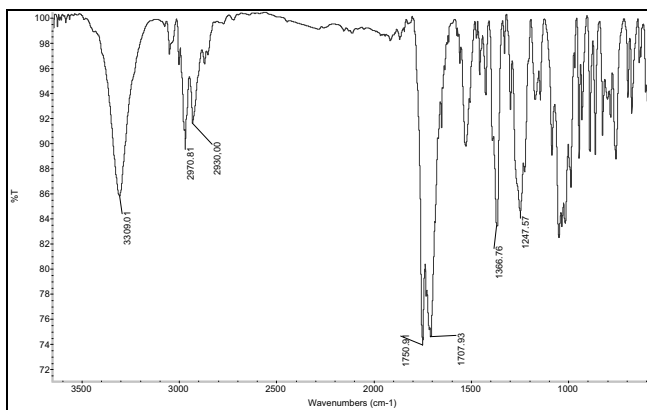
Capítol 9

Selecció d'Espectres

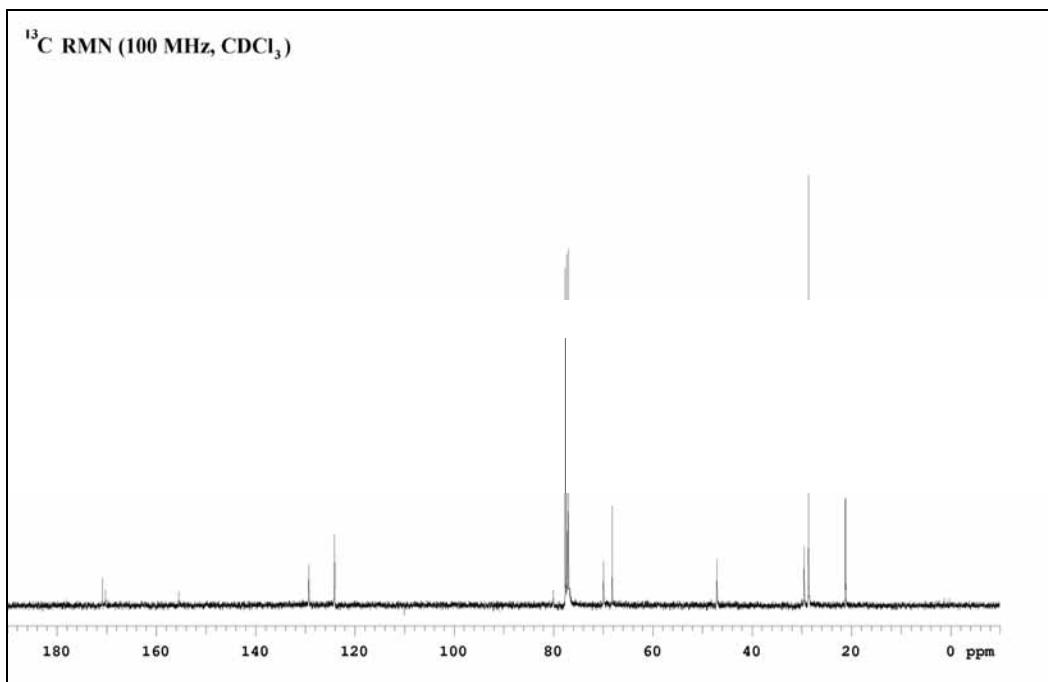
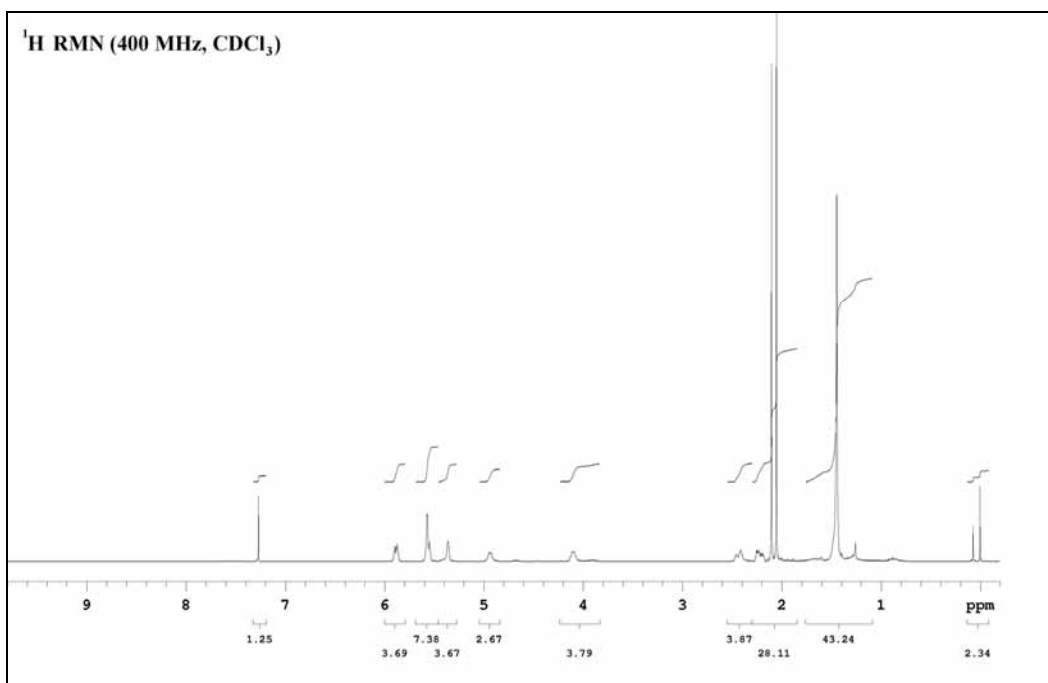


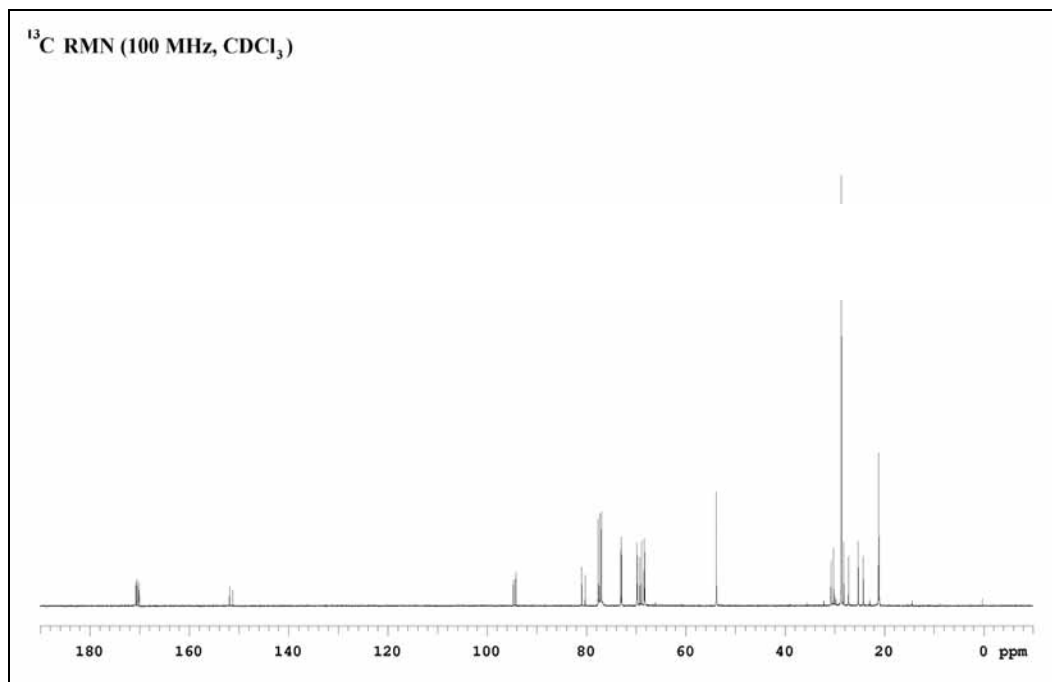
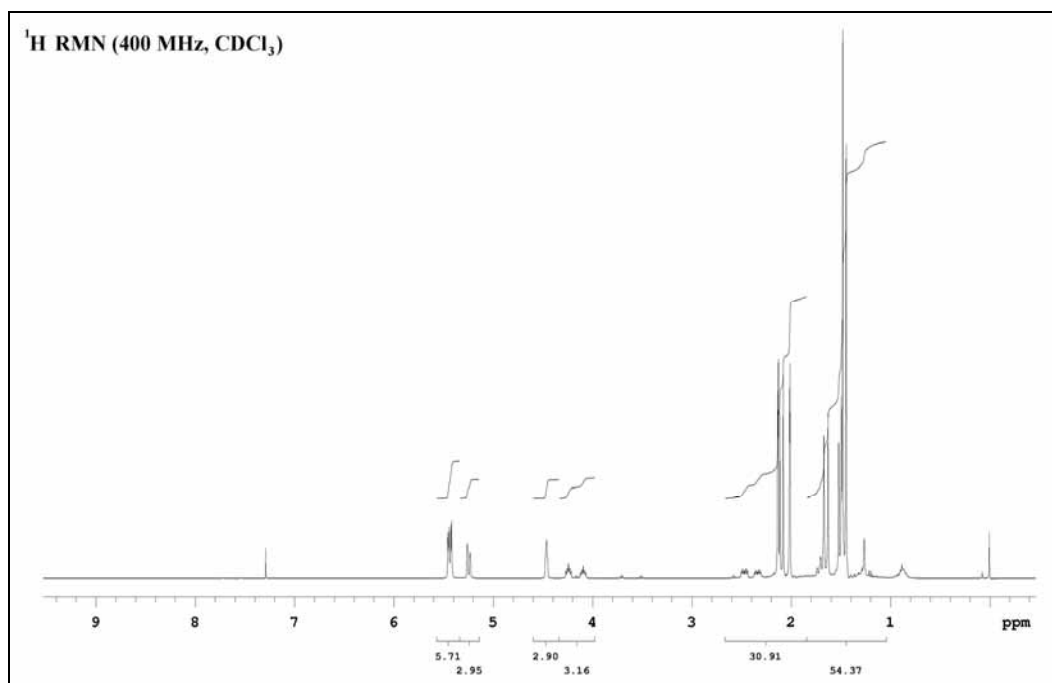
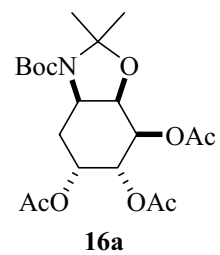
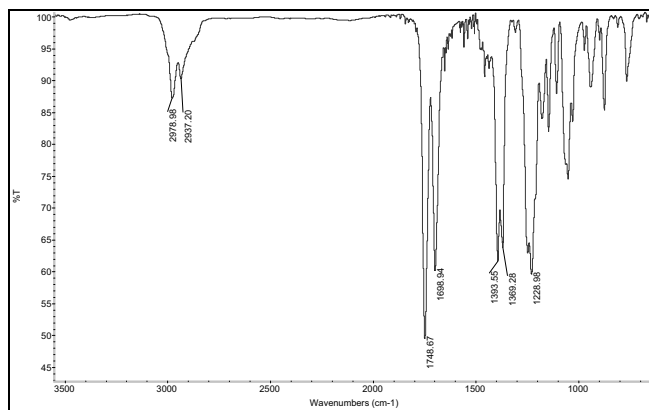


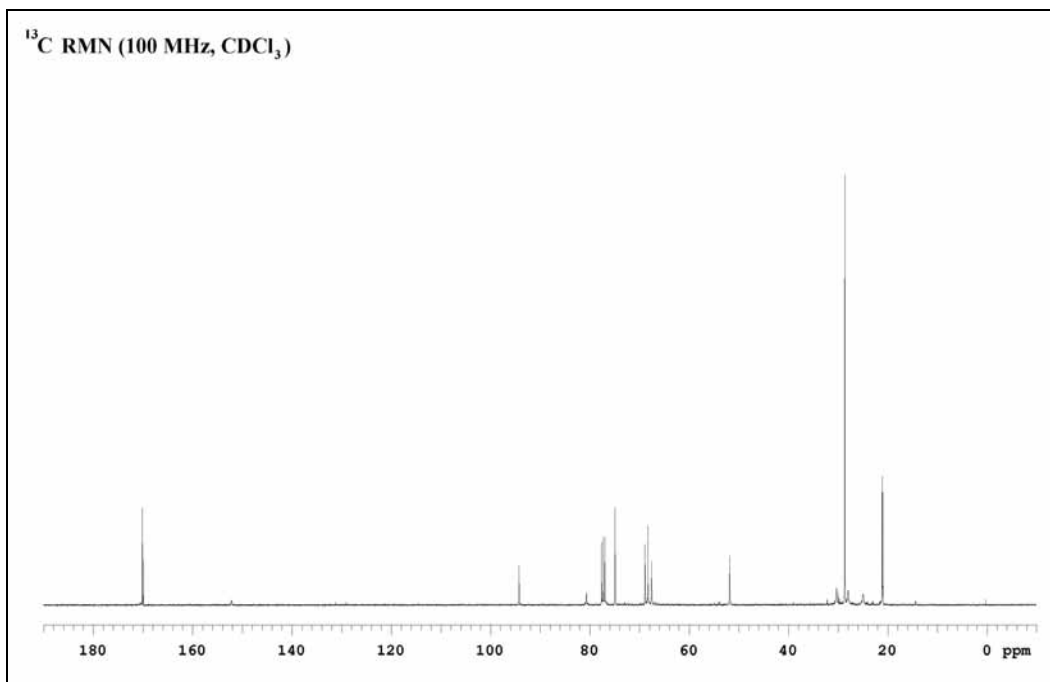
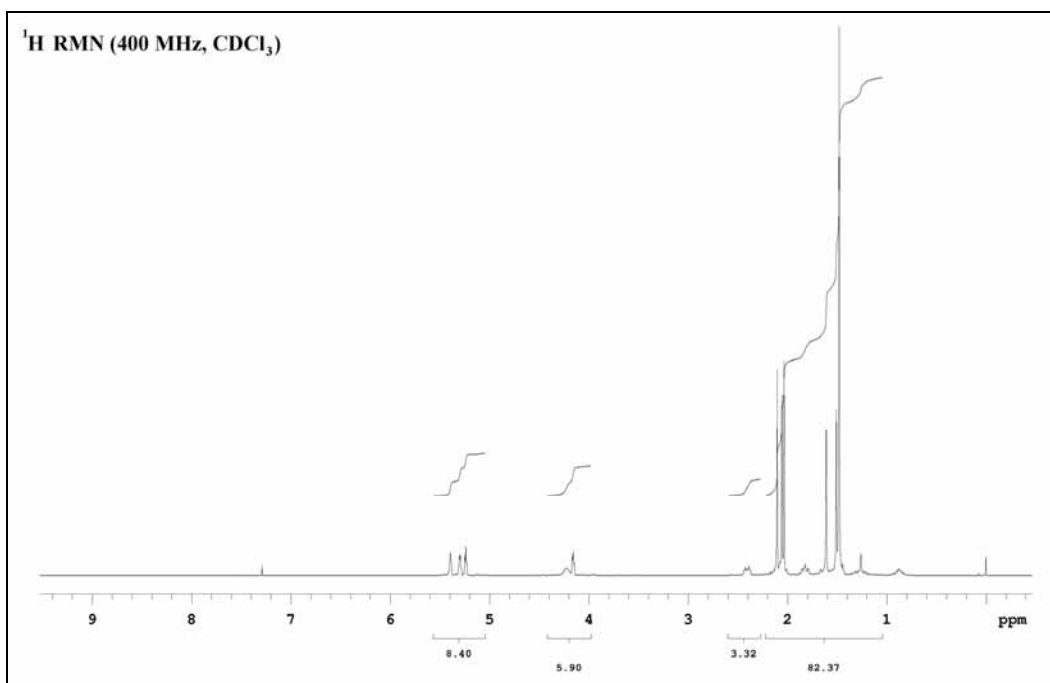
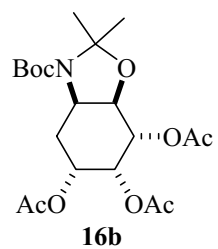
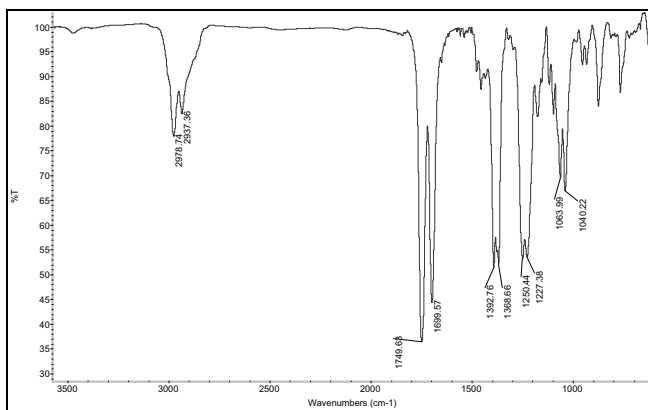


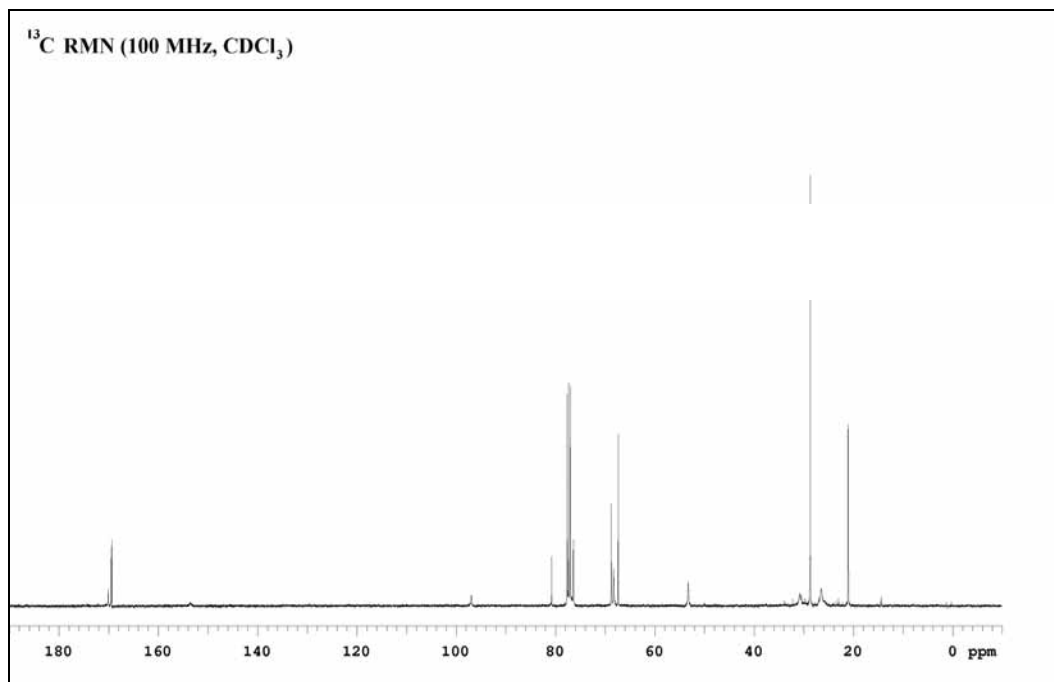
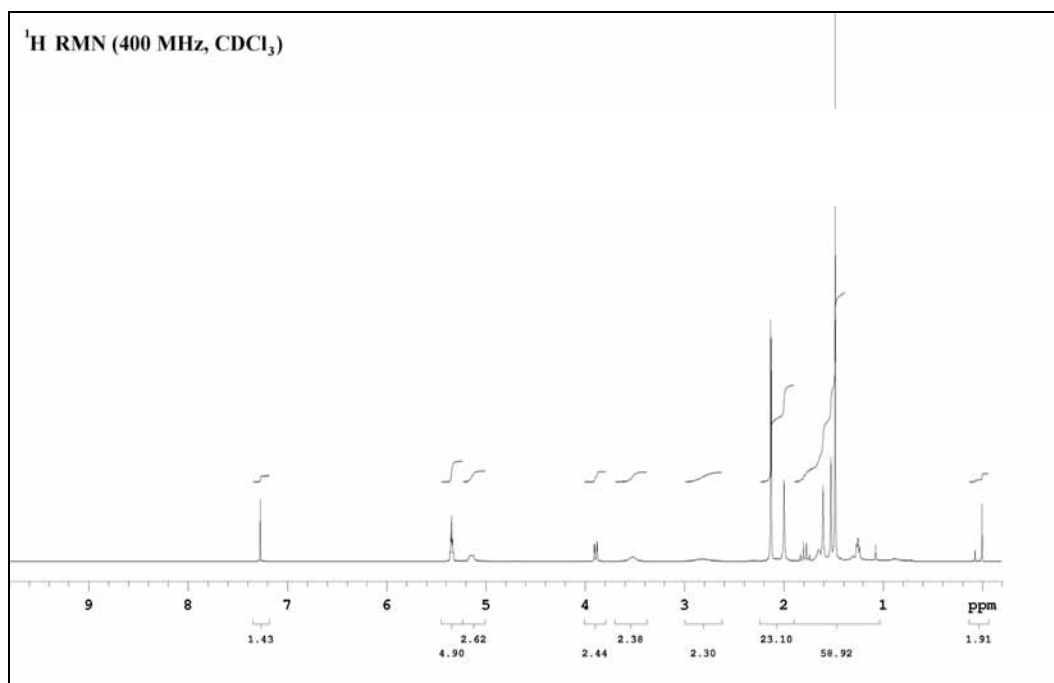
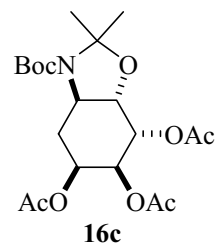
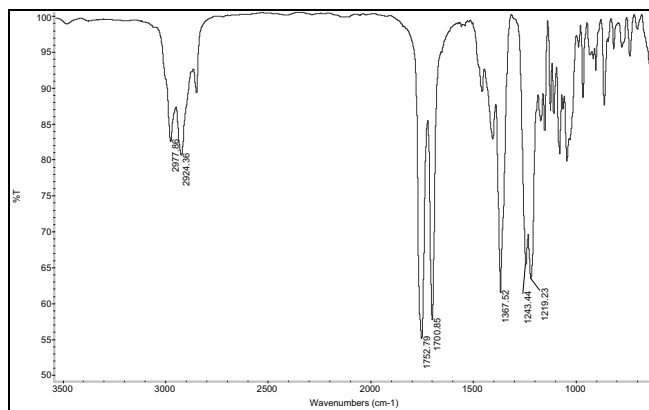


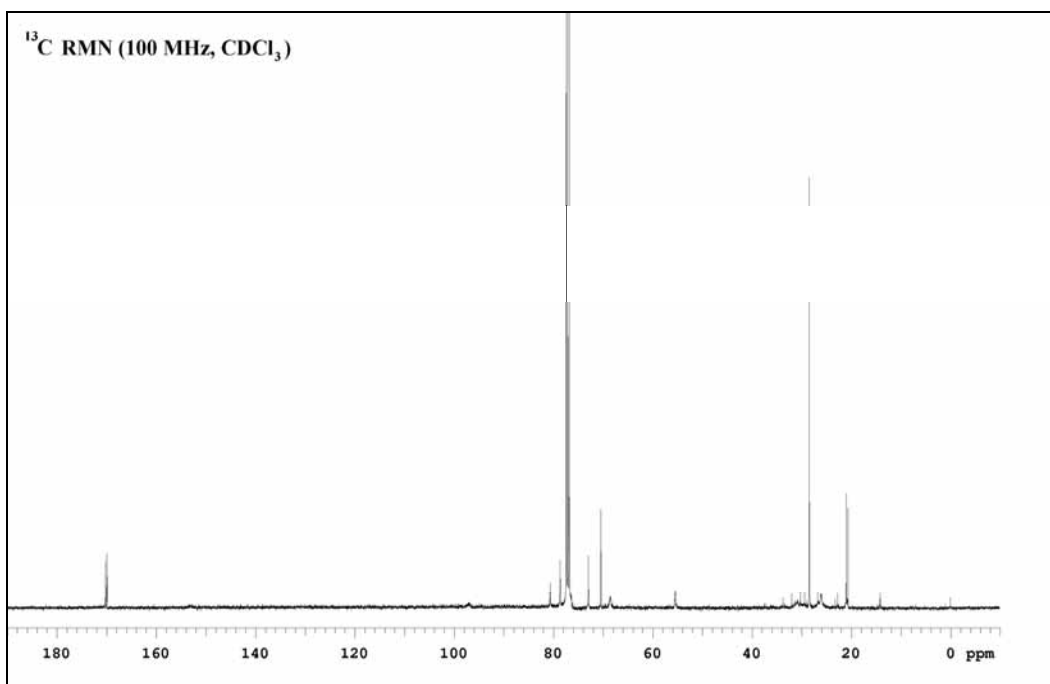
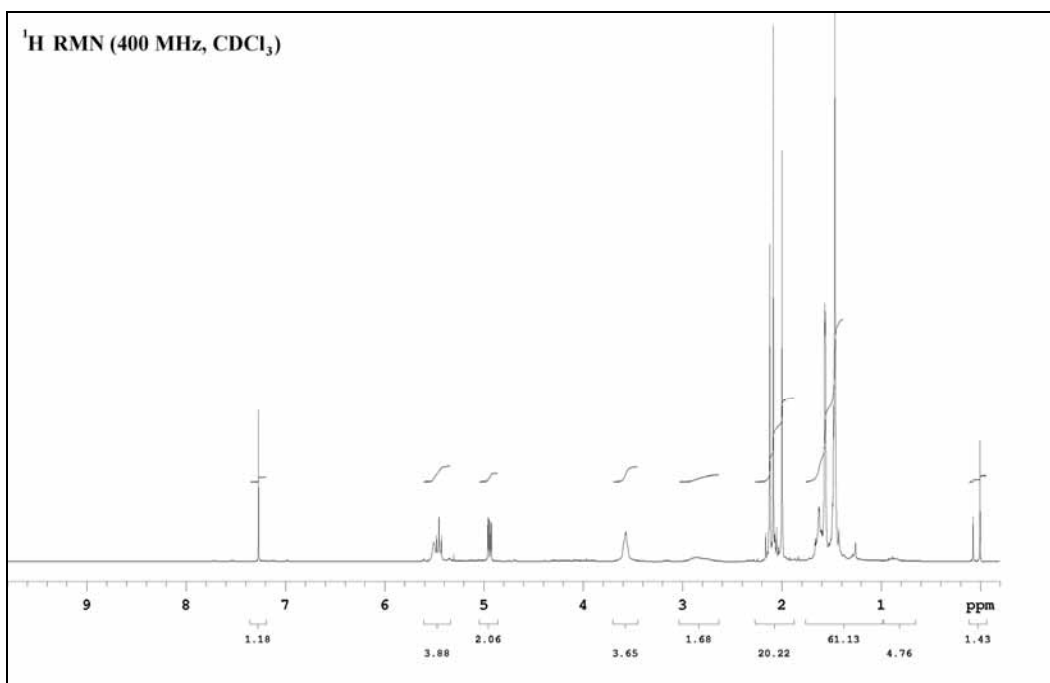
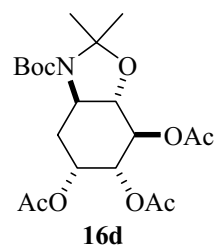
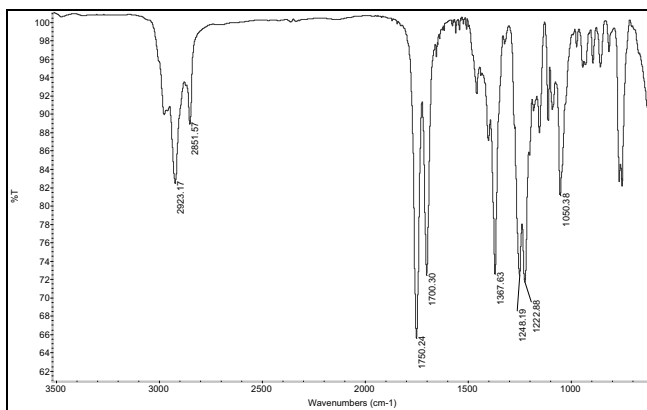
15

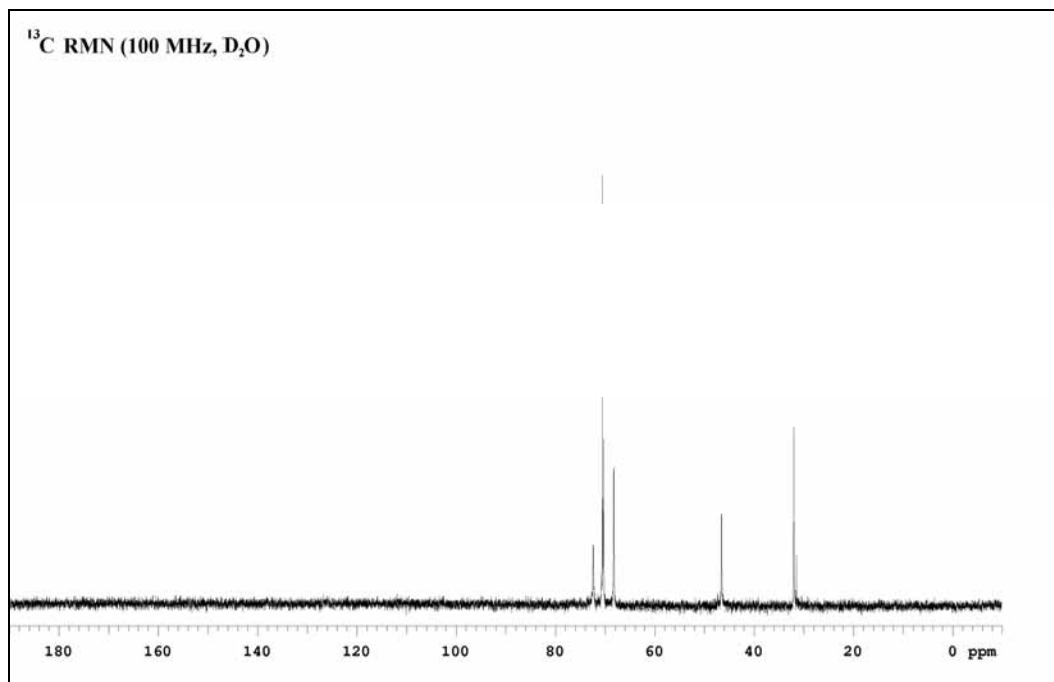
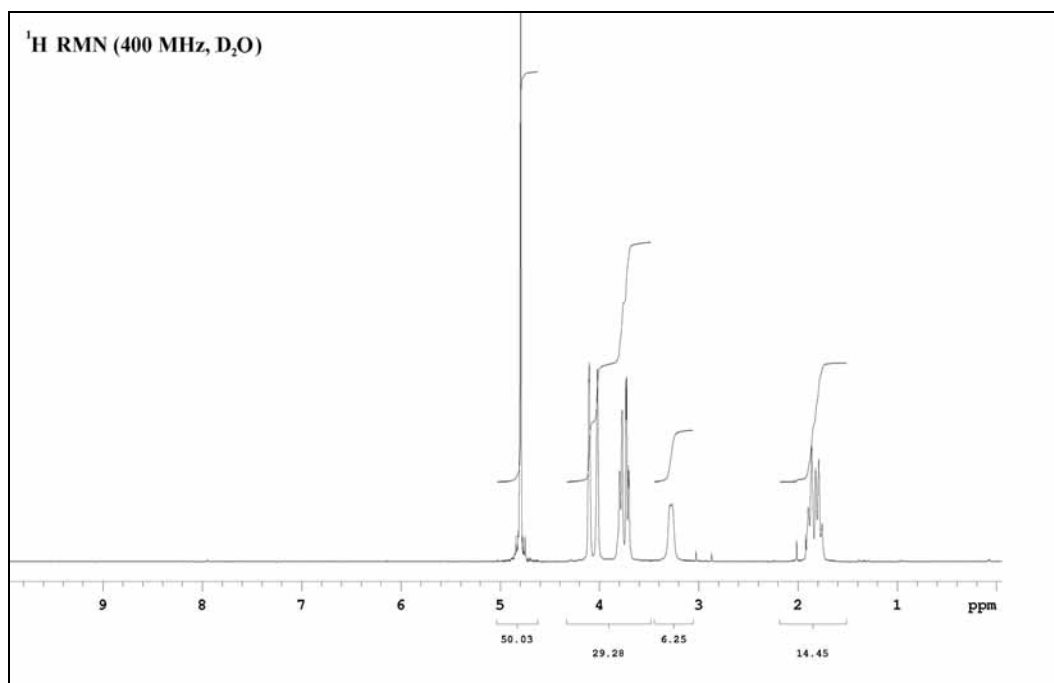
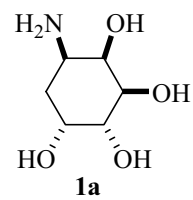
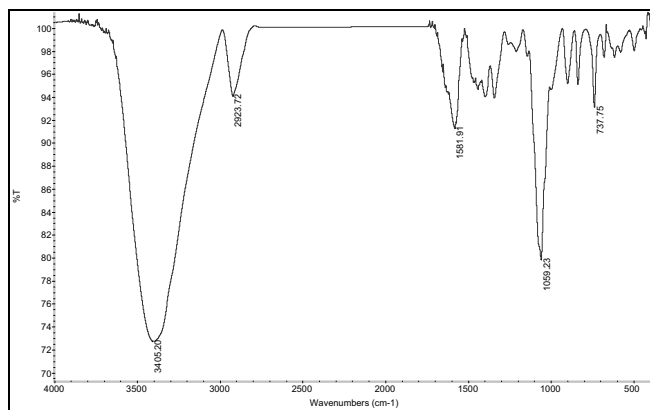


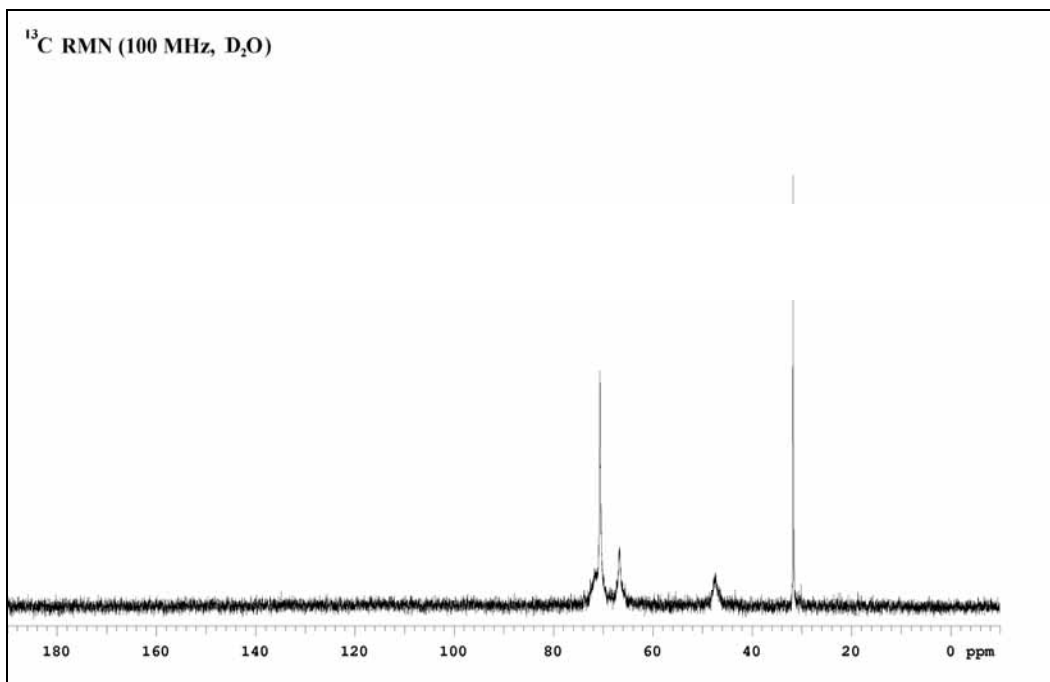
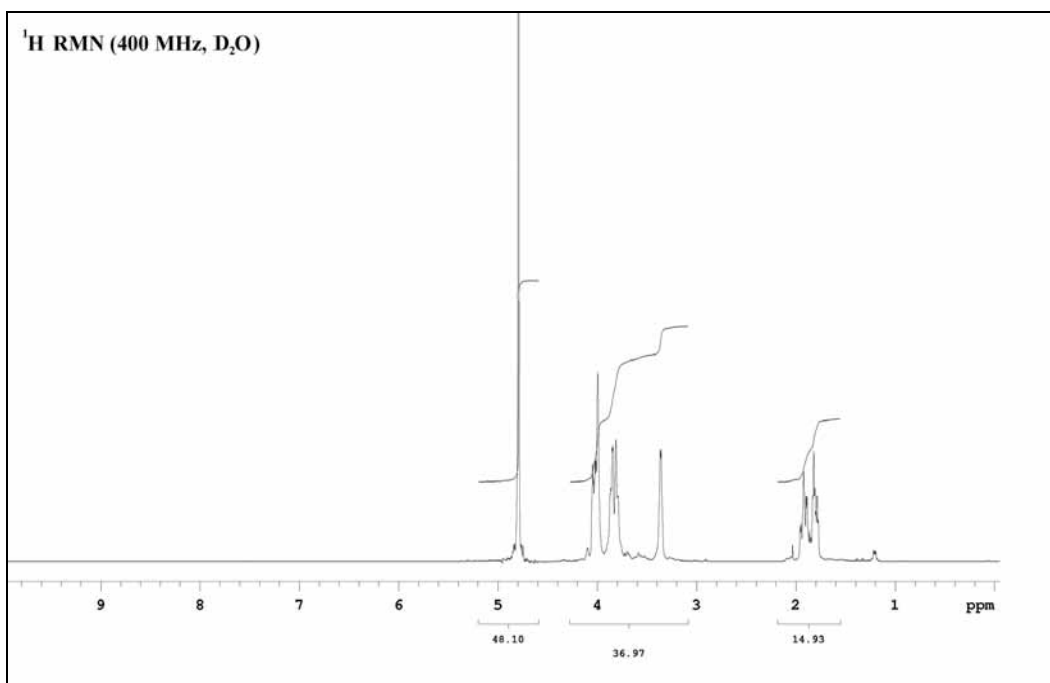
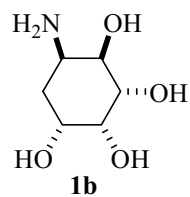
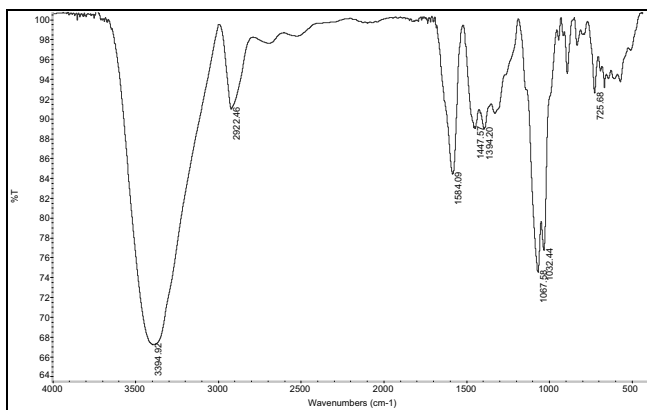


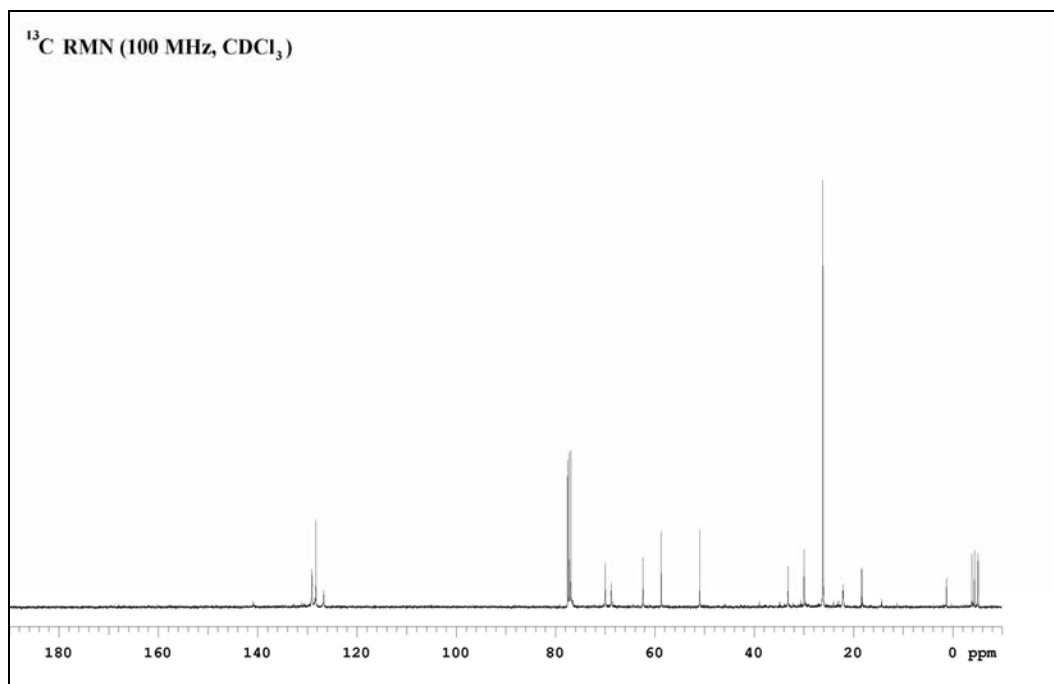
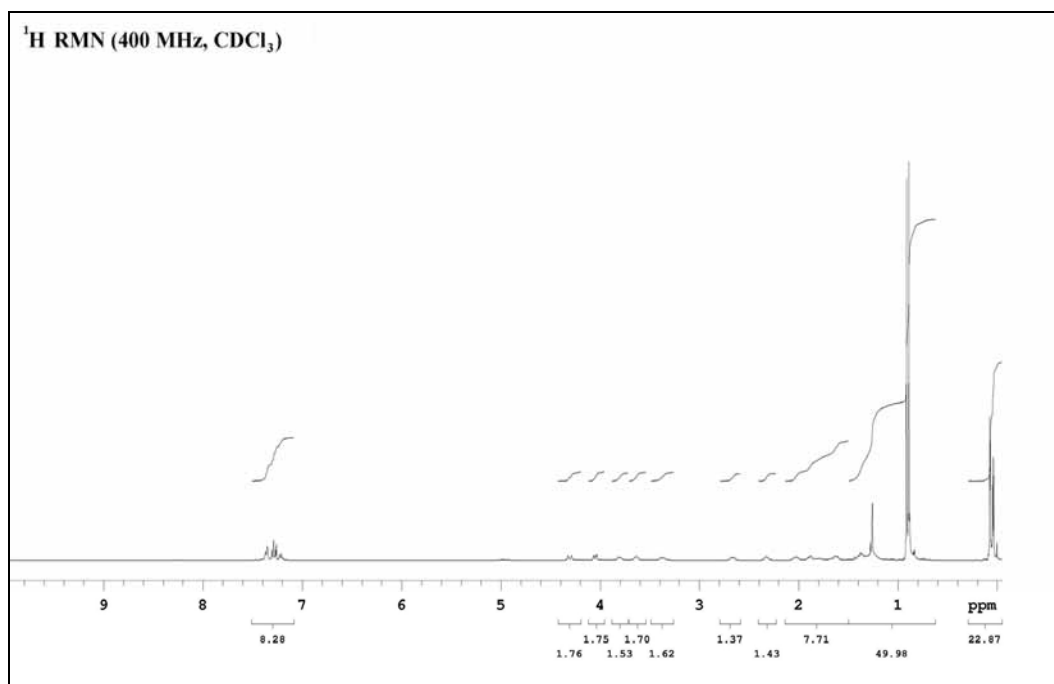
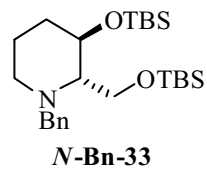
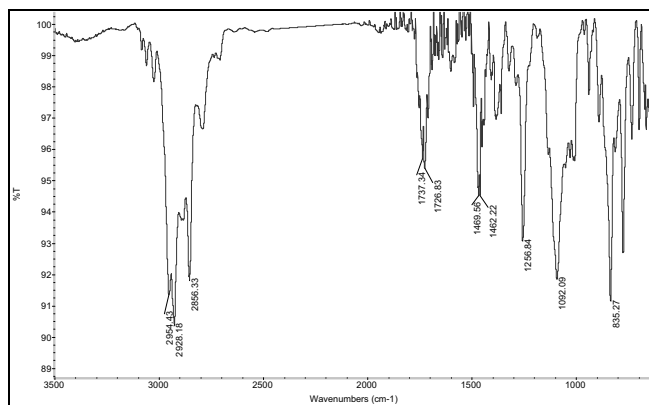


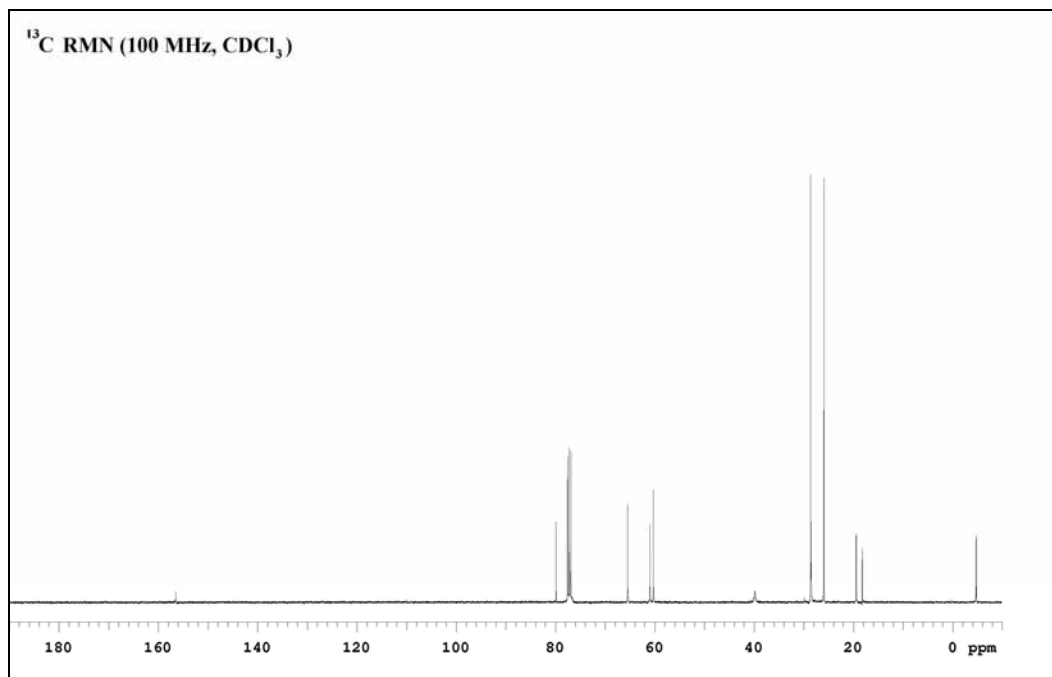
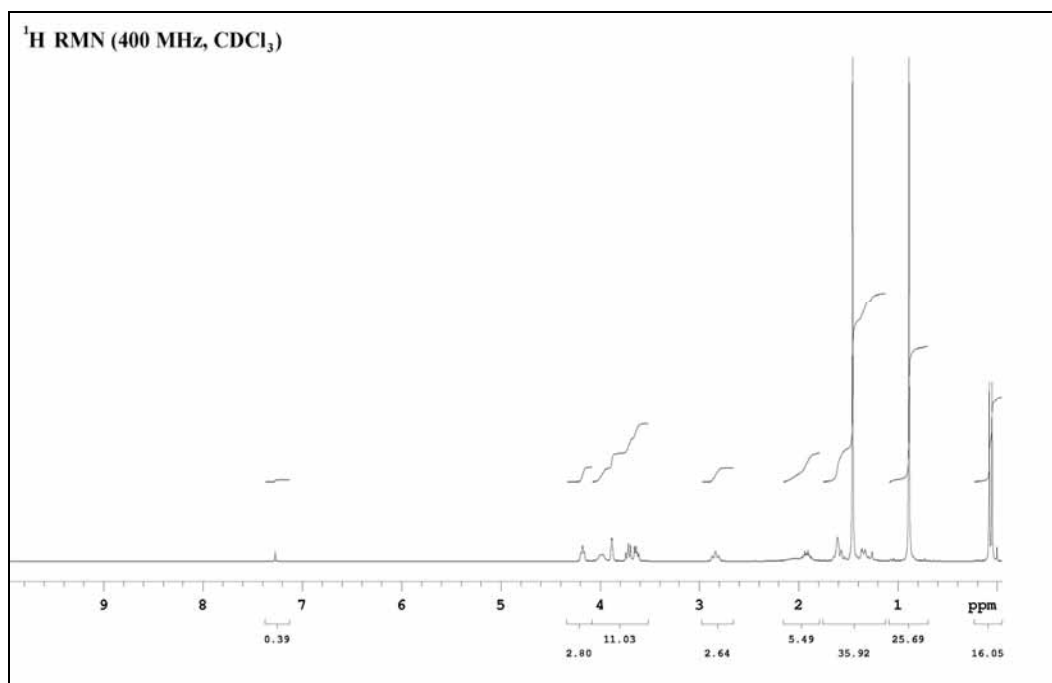
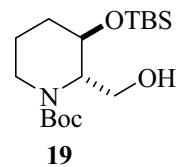
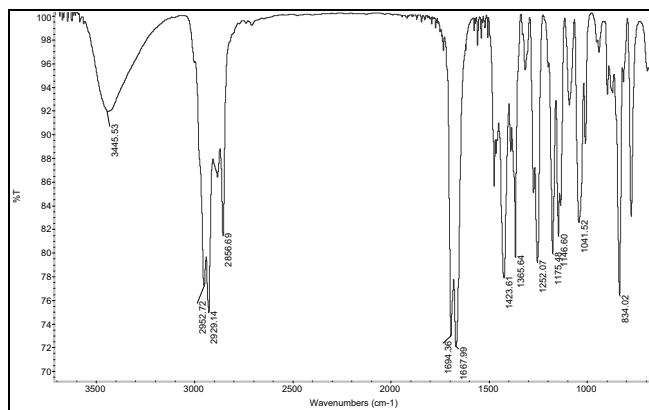


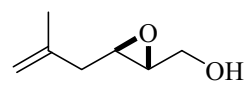
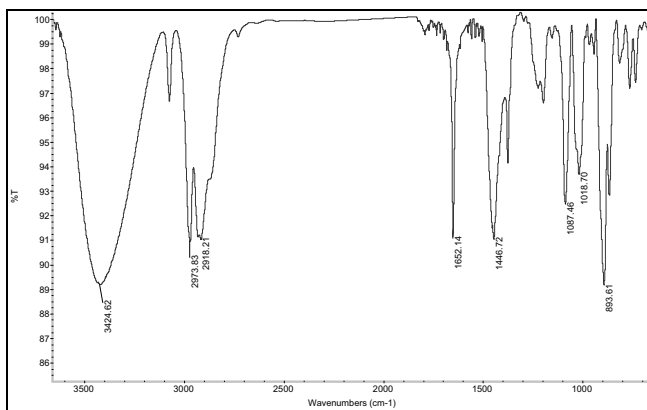




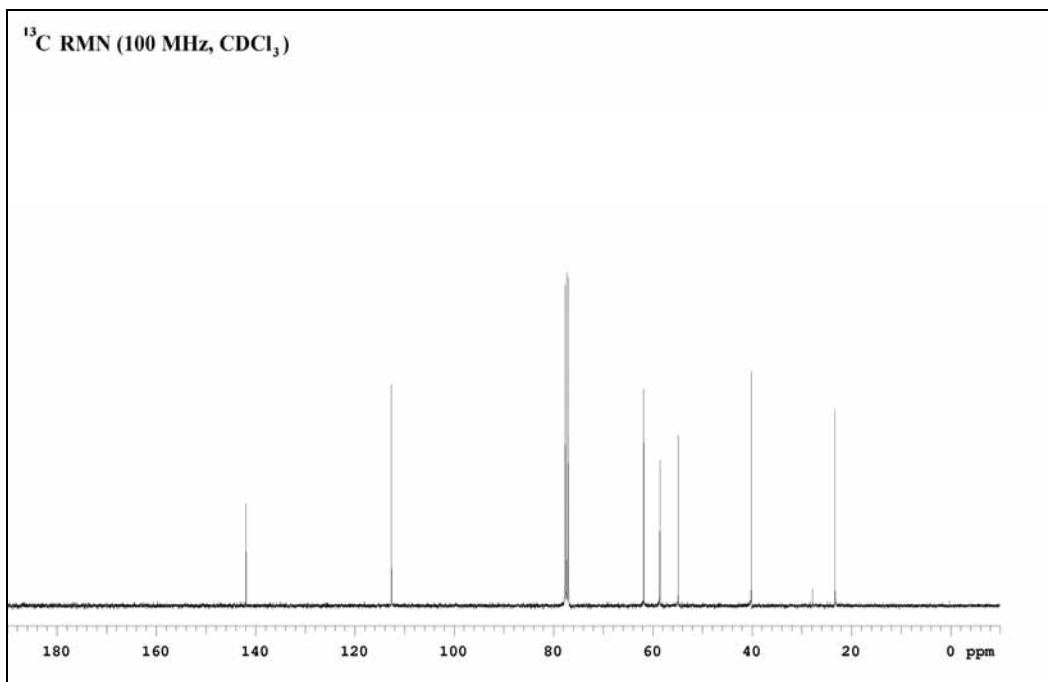
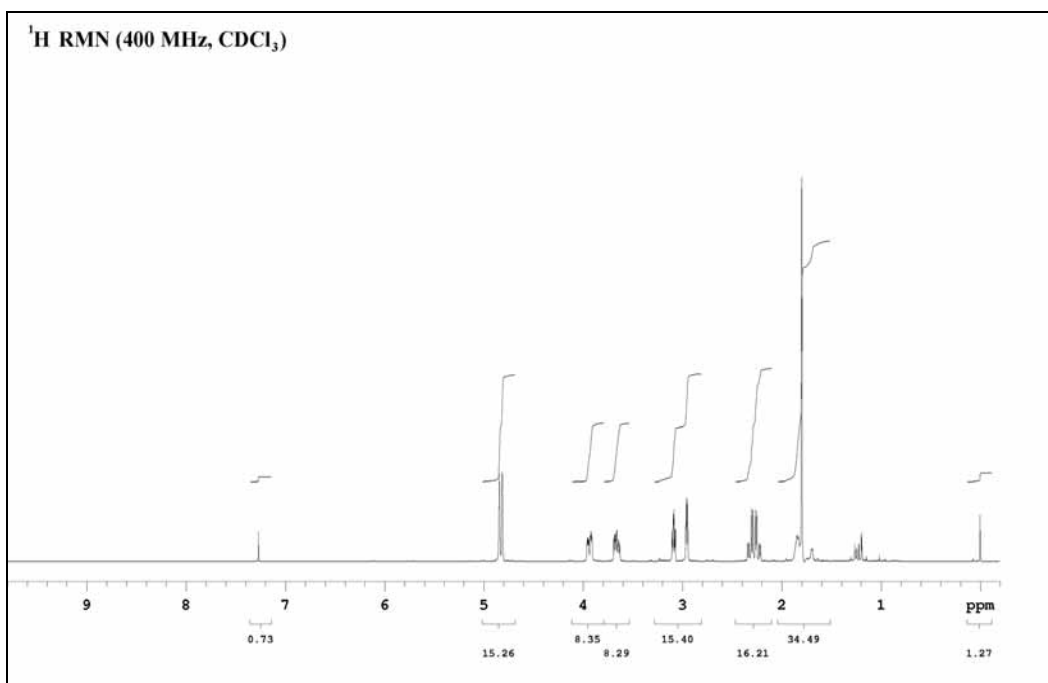


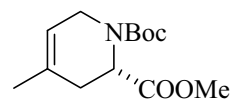
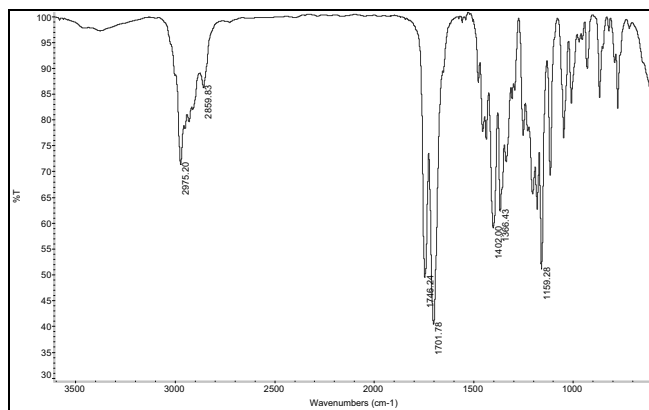




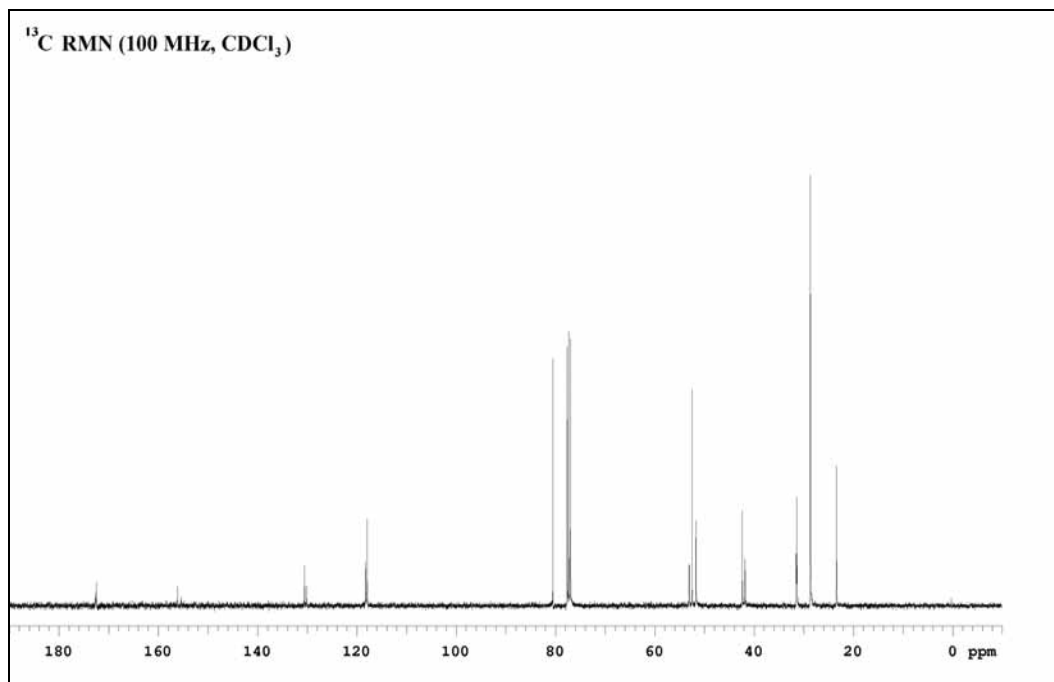
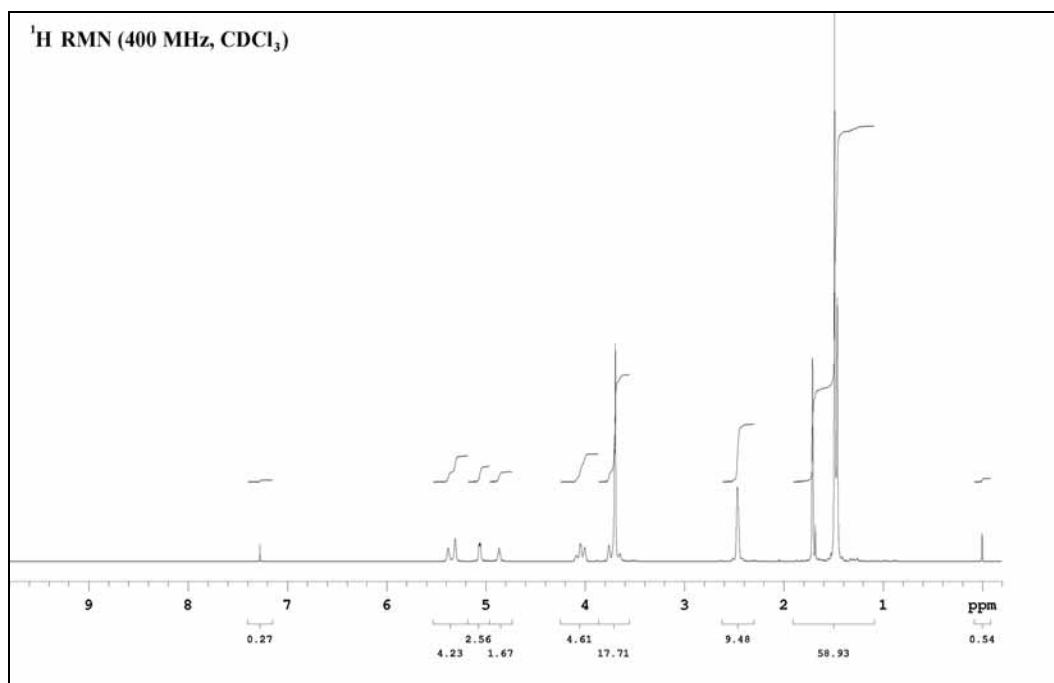


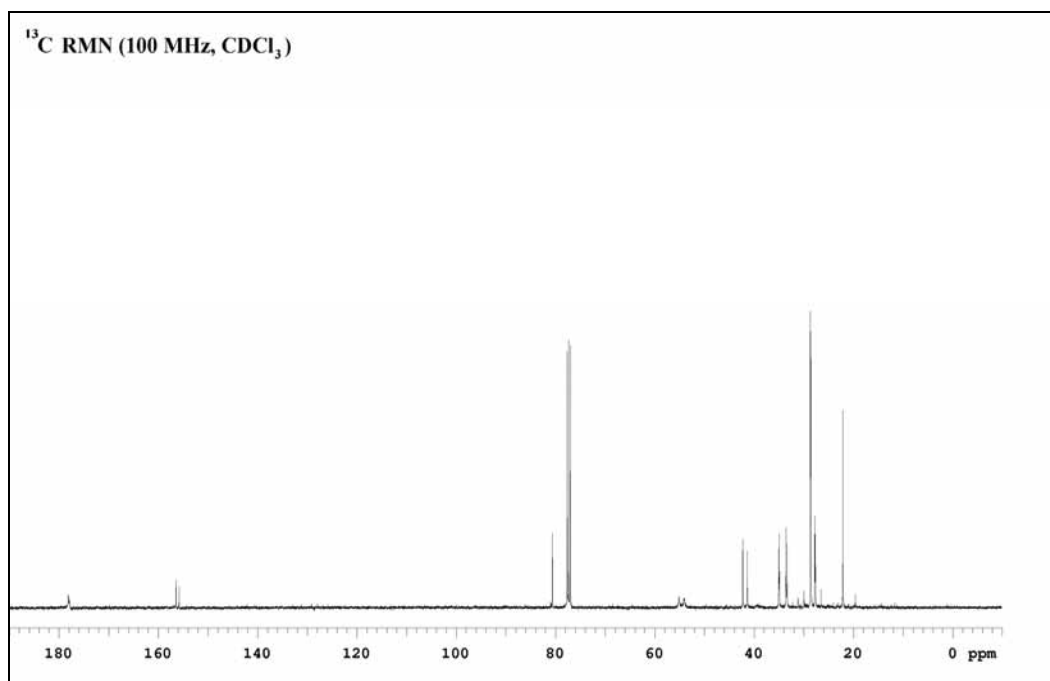
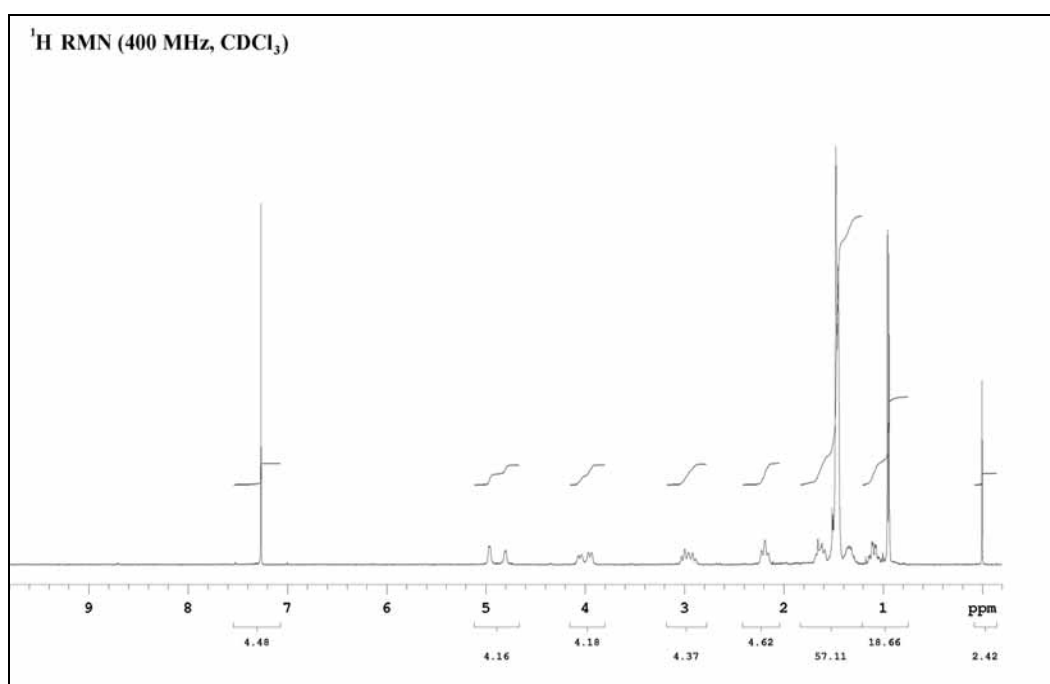
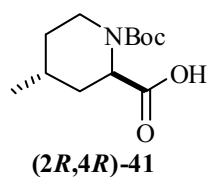
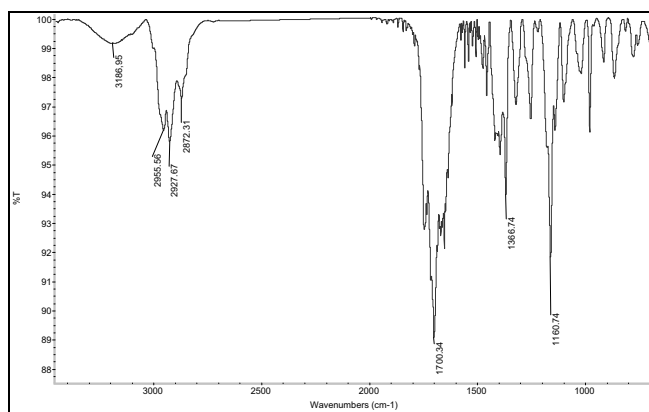
(2R,3R)-27

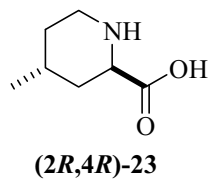




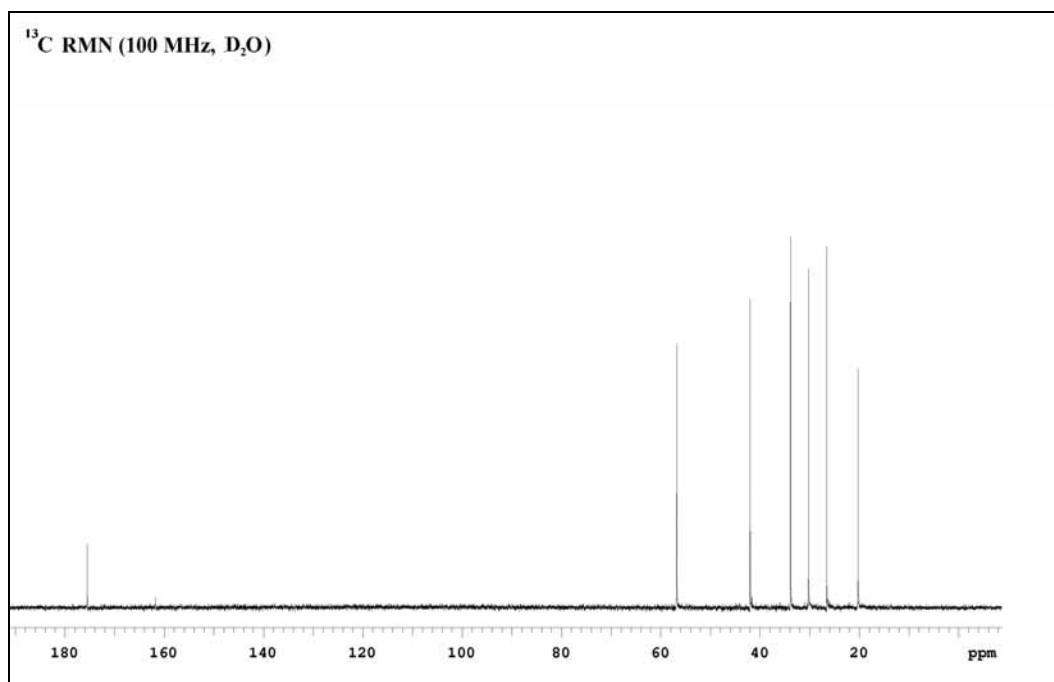
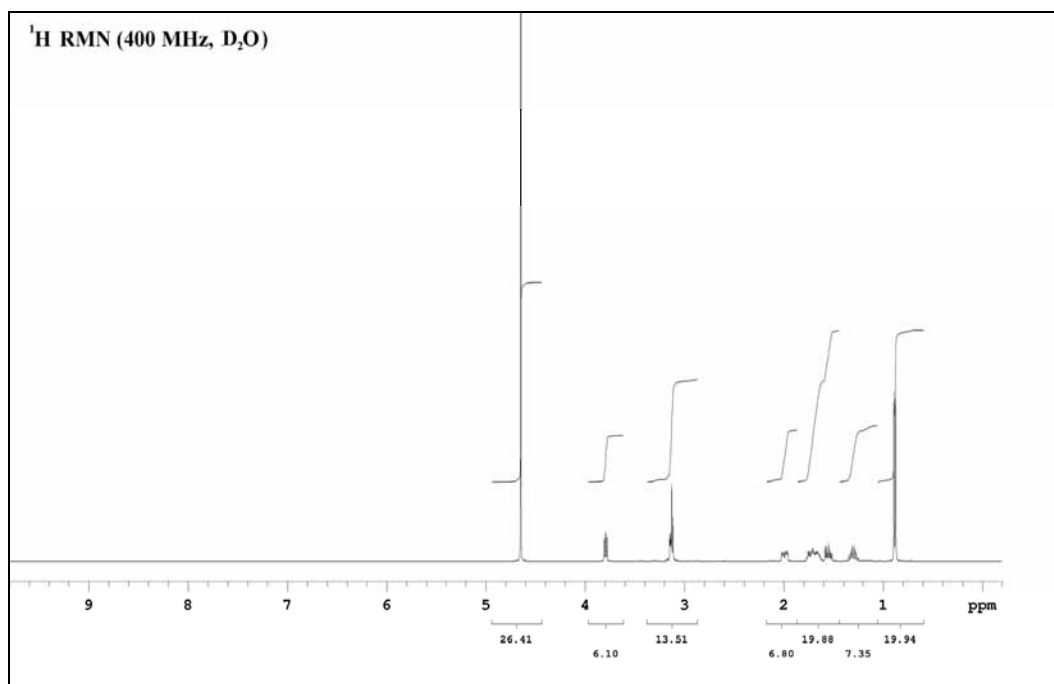
25

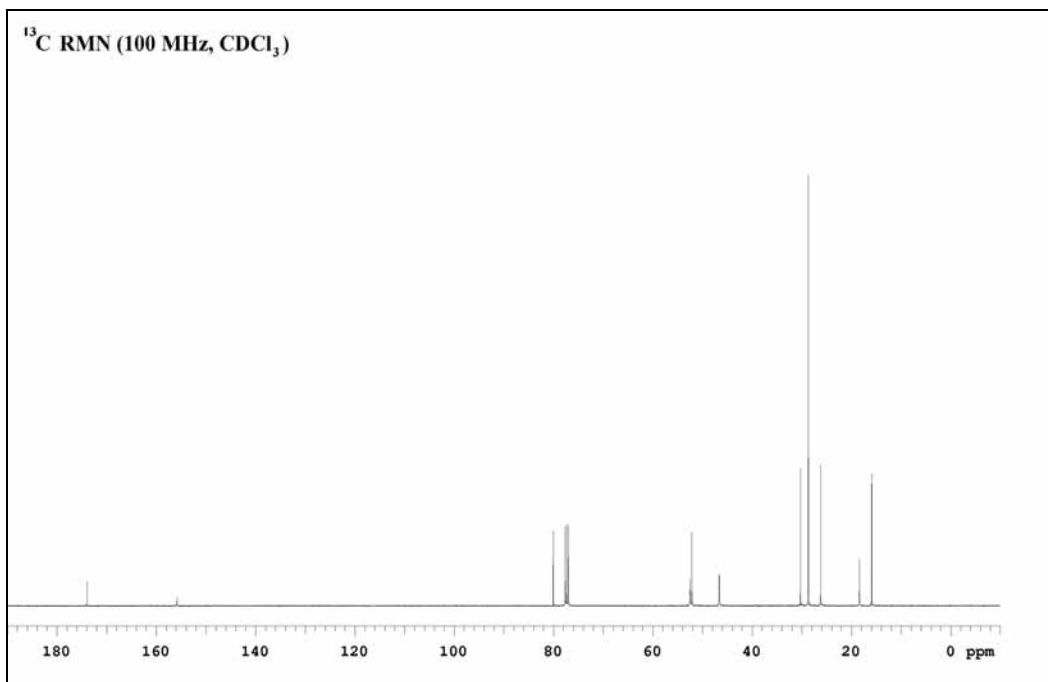
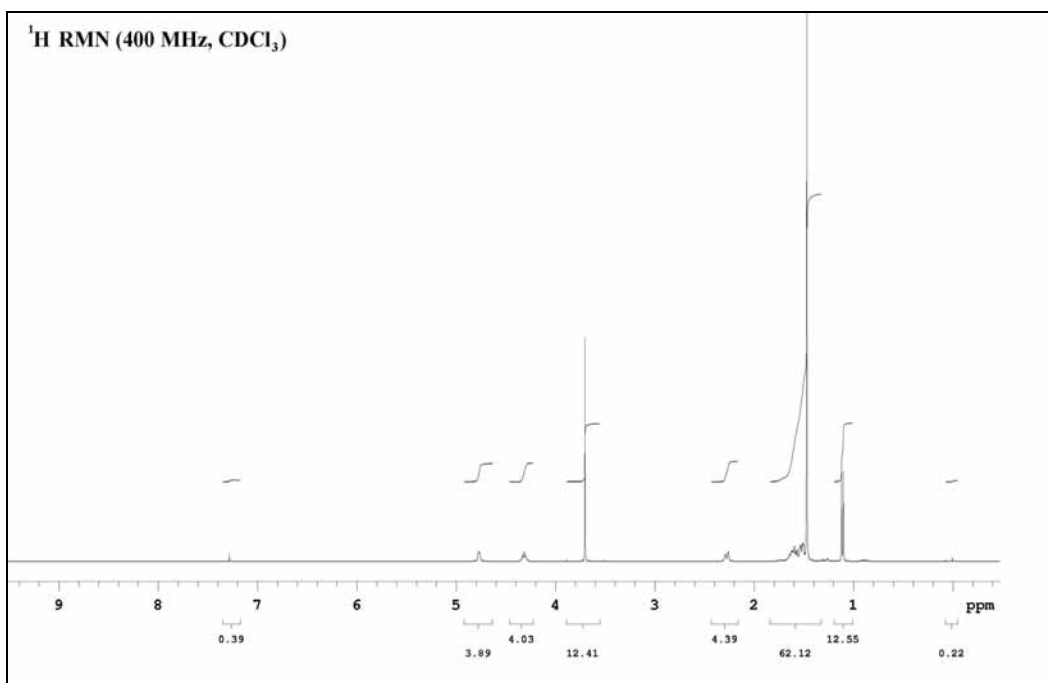
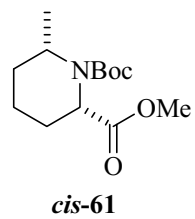
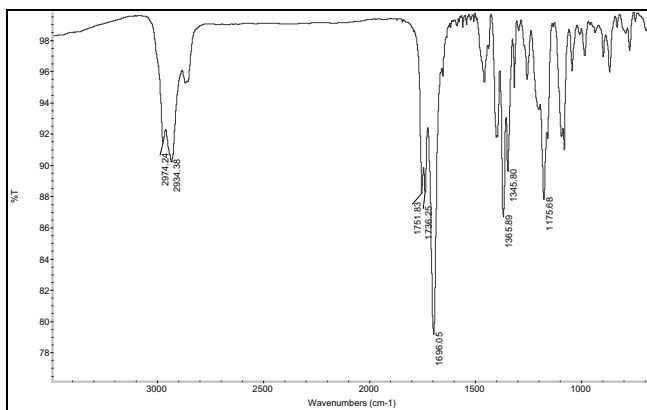


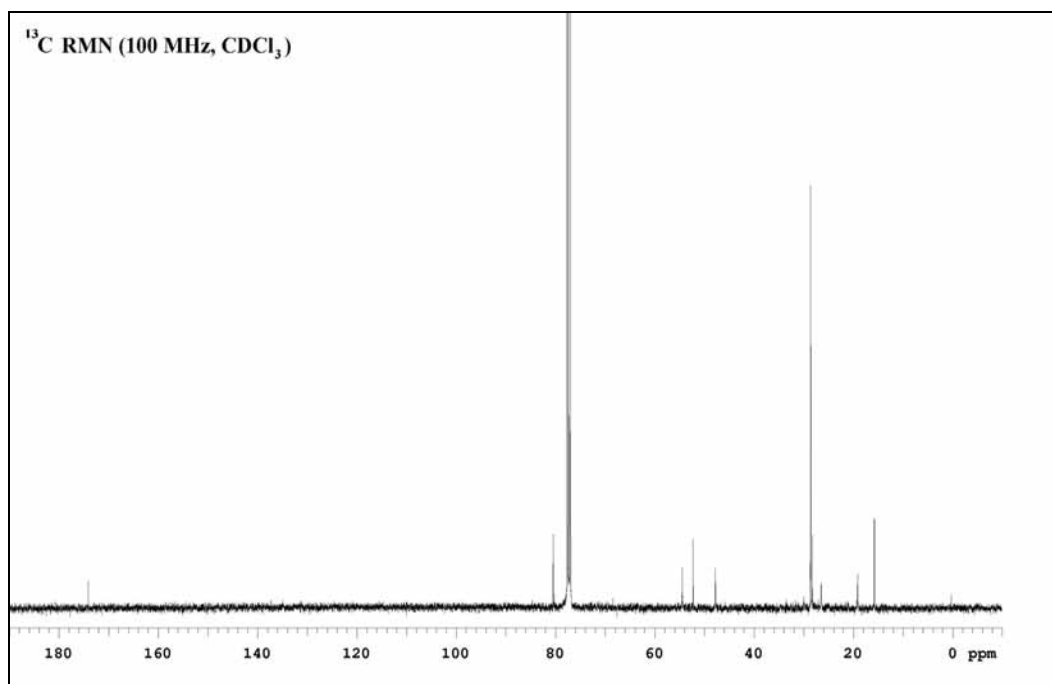
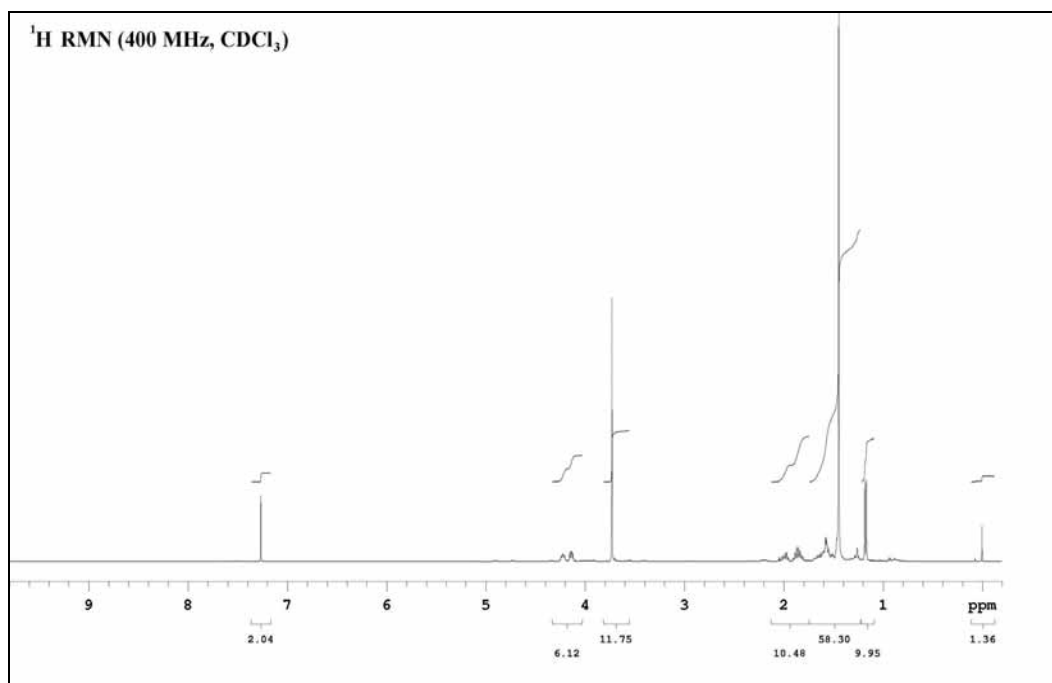
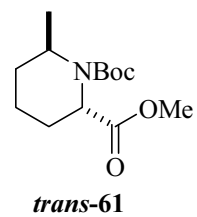
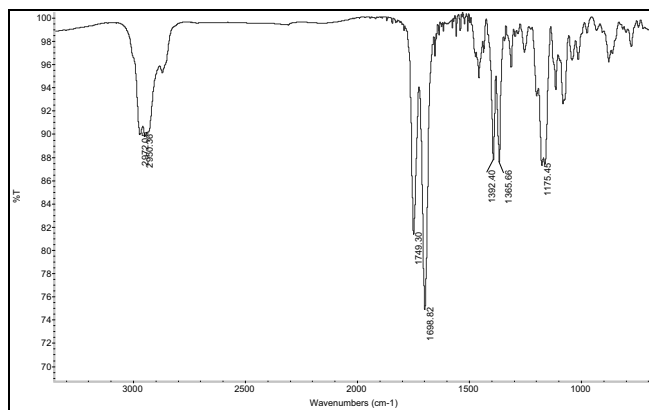


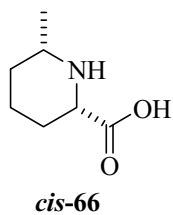


Agami, C.; Bisaro, F.; Comesse, S; Guesne, S.; Kadouri-Puchot, C.; Morgentin, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2385.

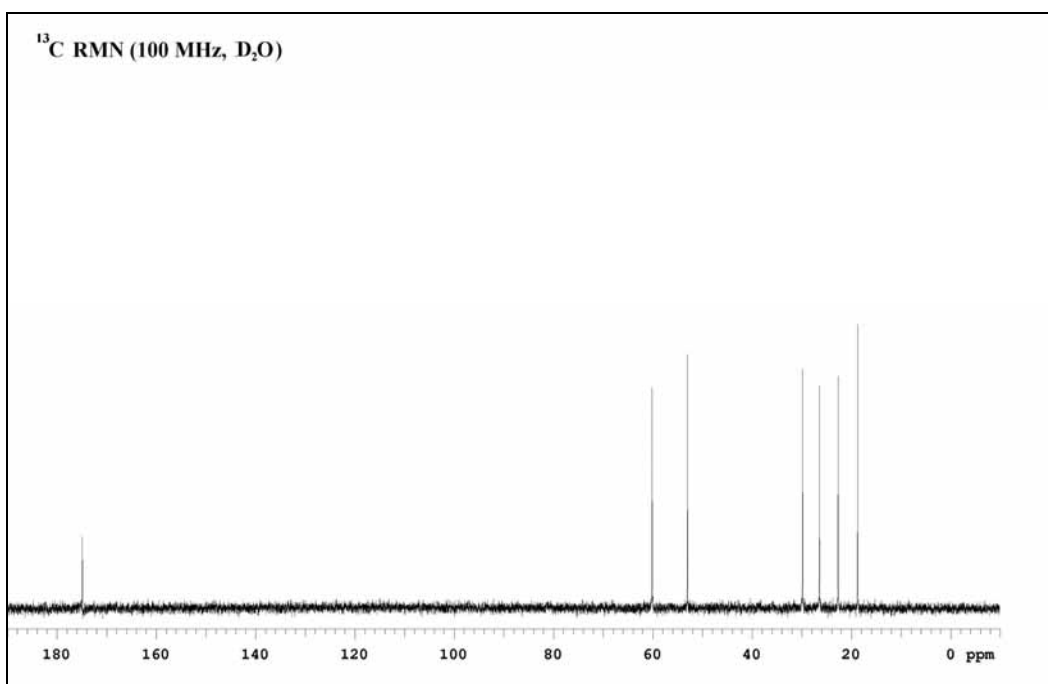
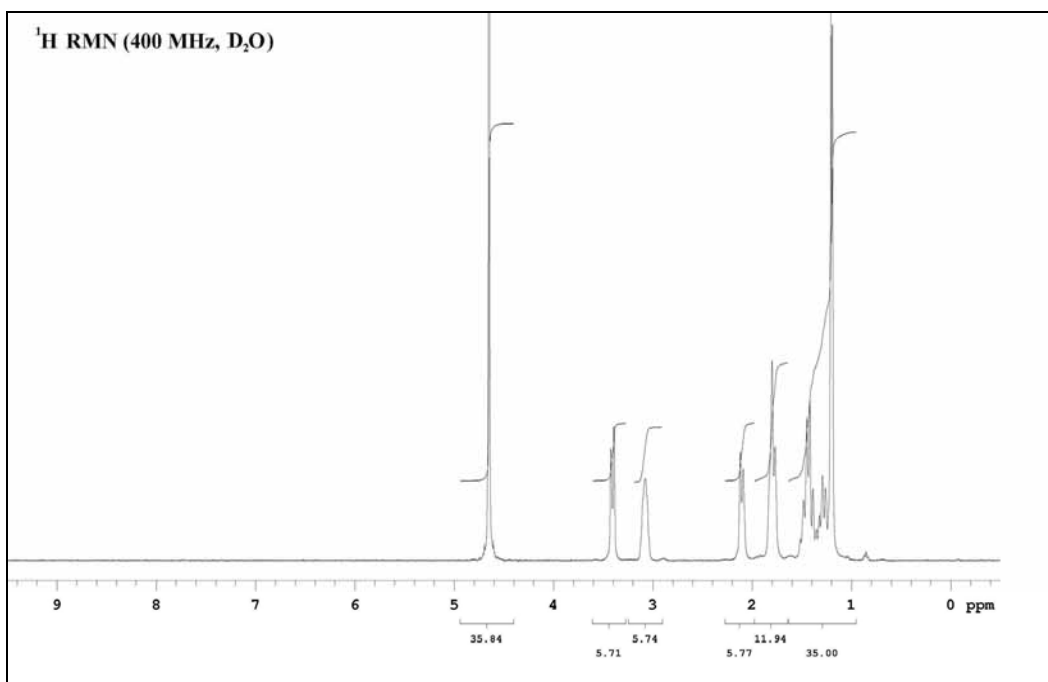


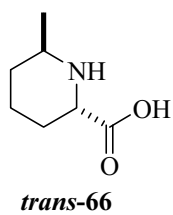




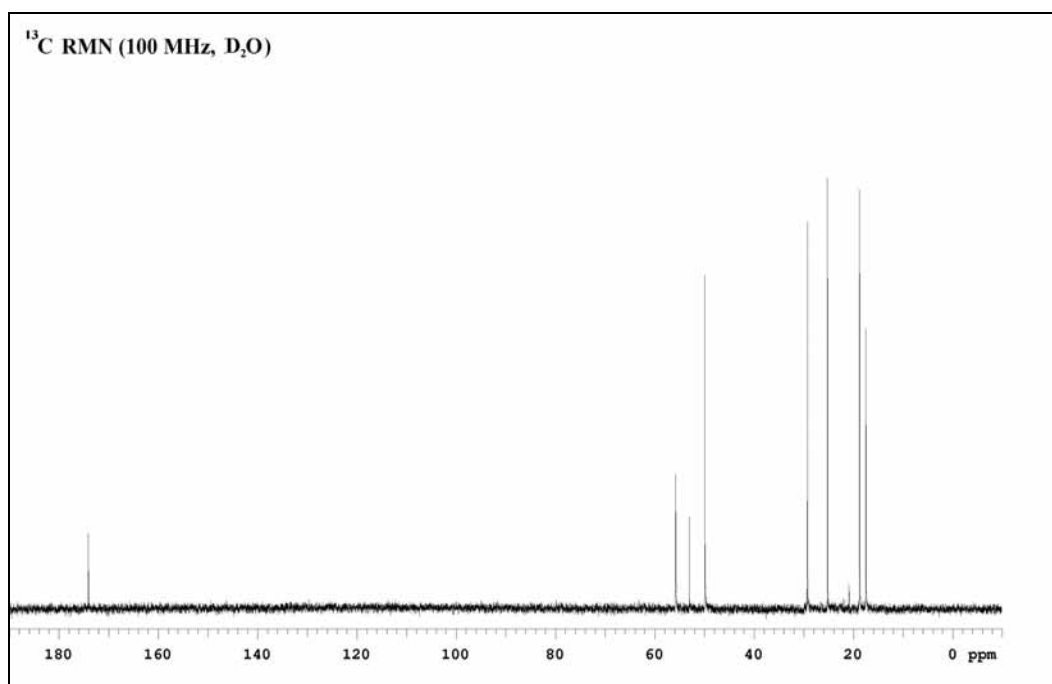
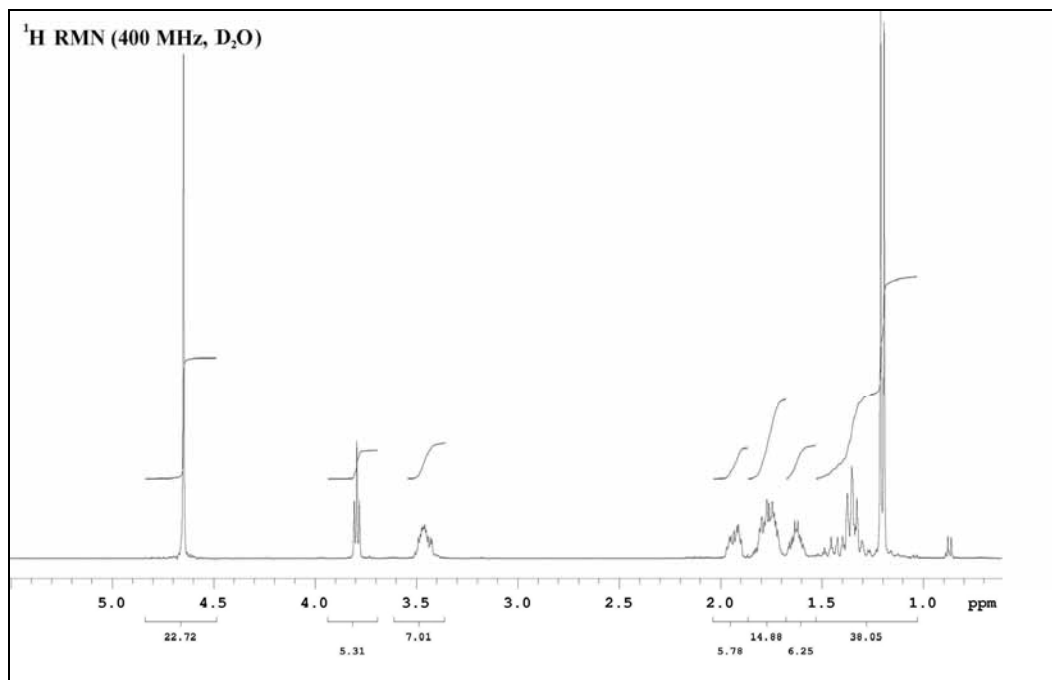


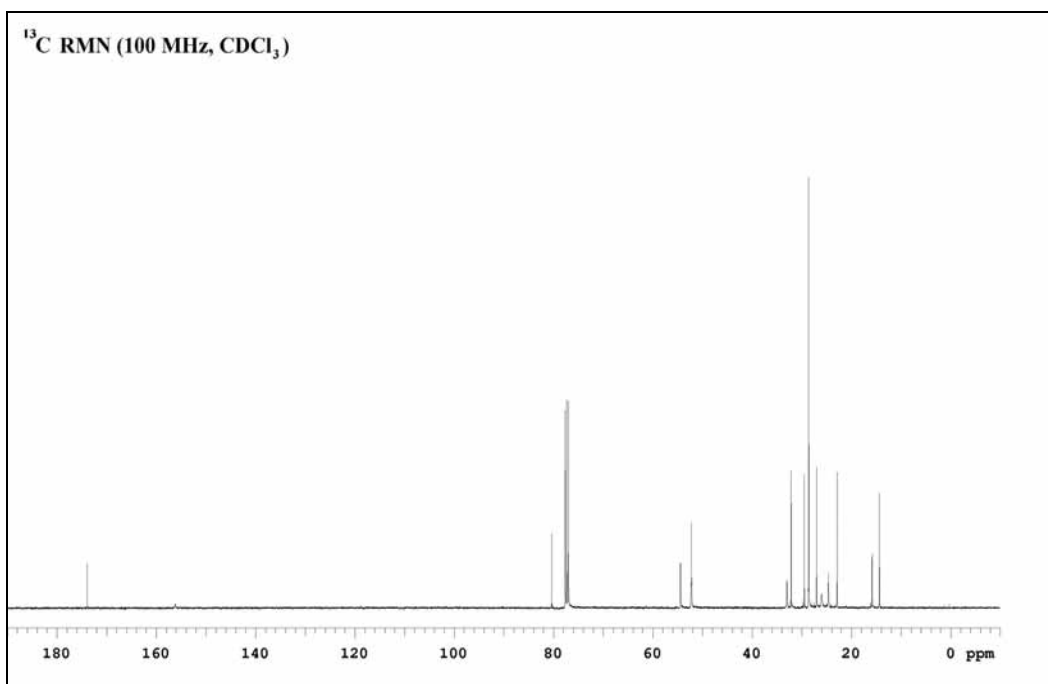
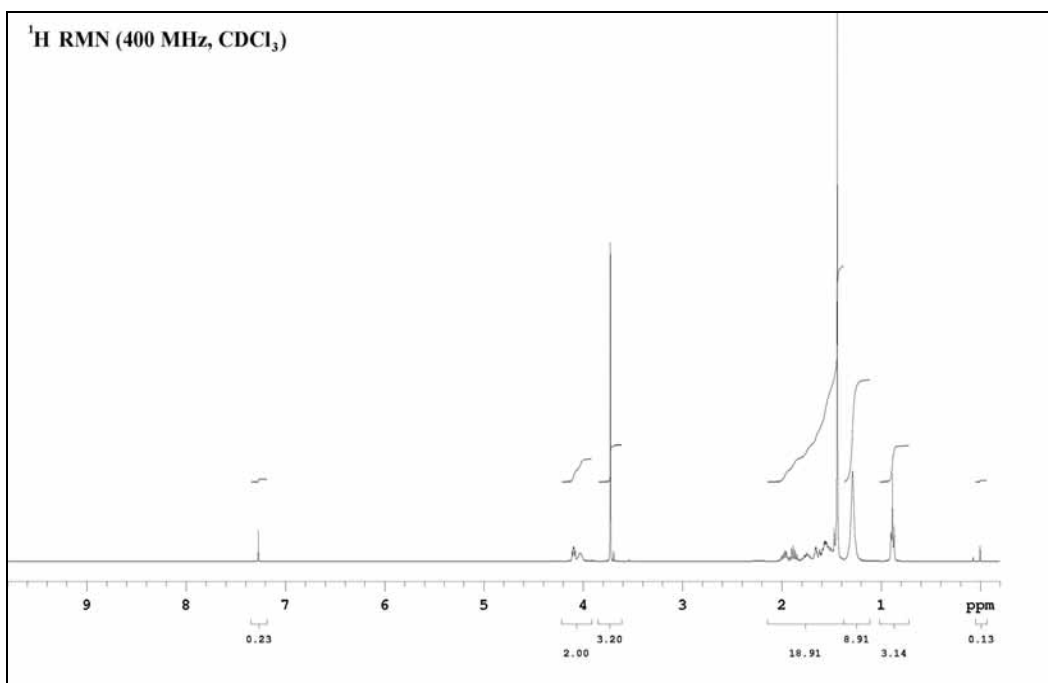
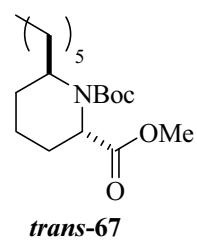
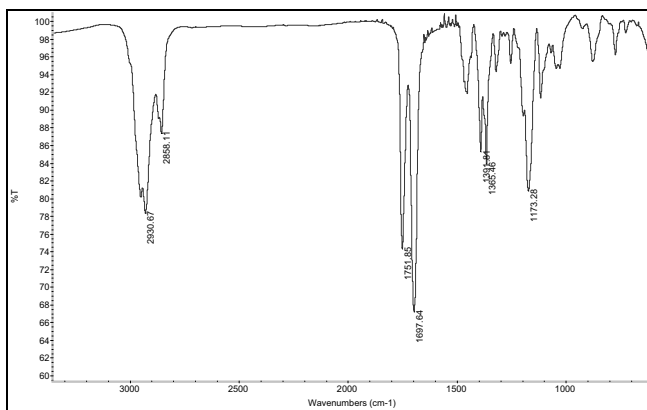
Takahata, H.; Shimizu, M. *Amino Acids* **2003**, *24*, 267.

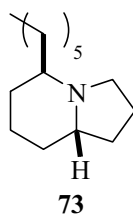




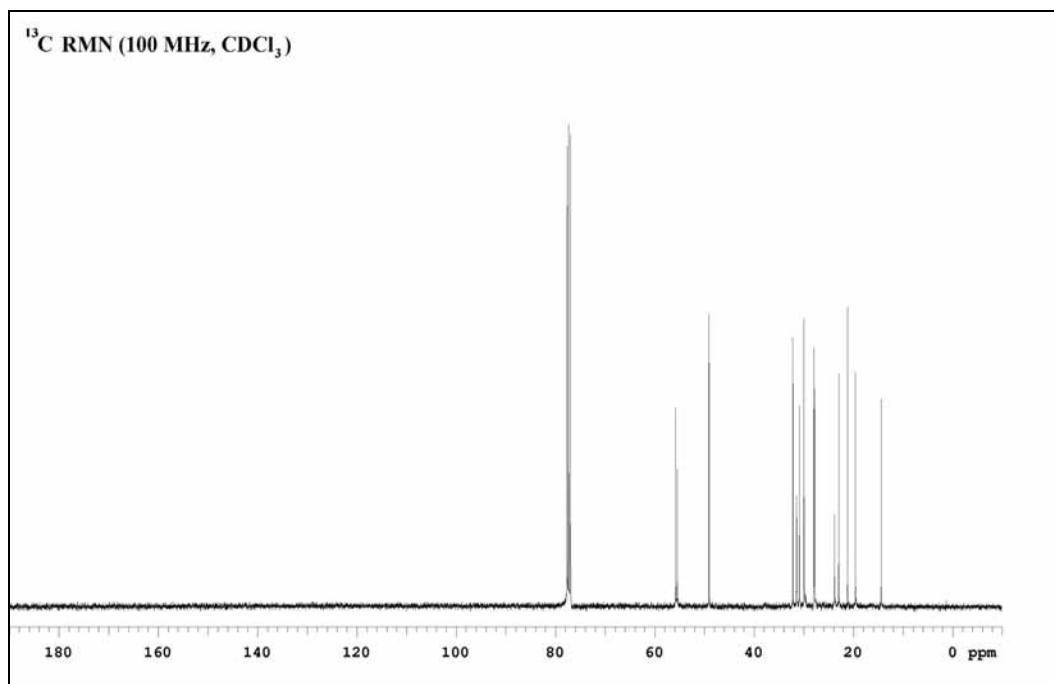
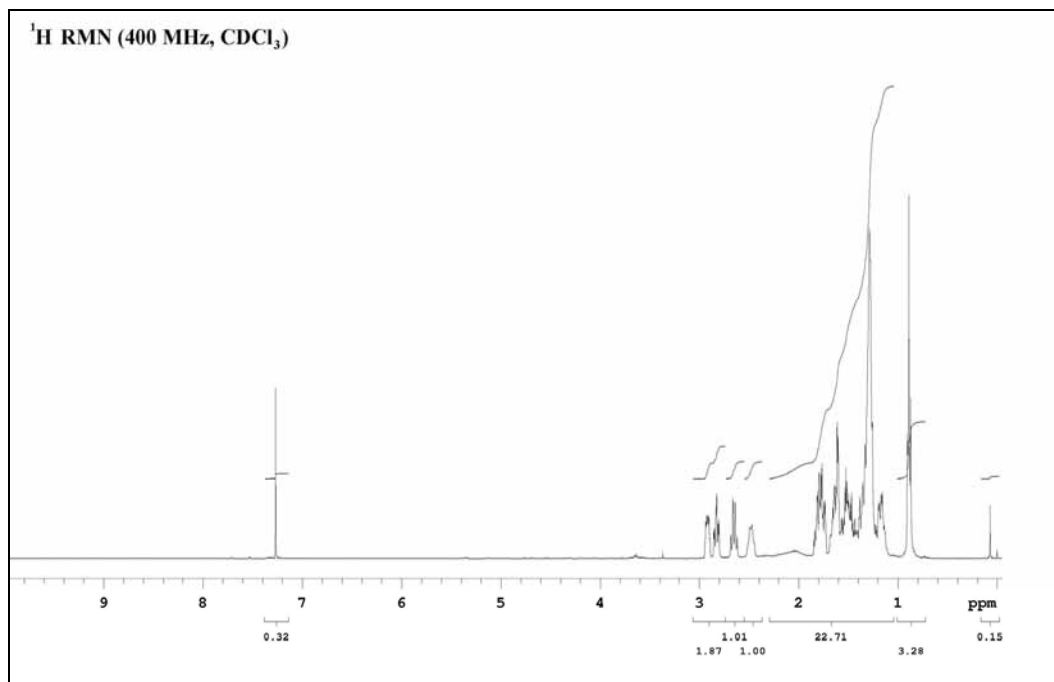
Takahata, H.; Shimizu, M. *Amino Acids* **2003**, *24*, 267.

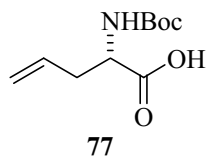




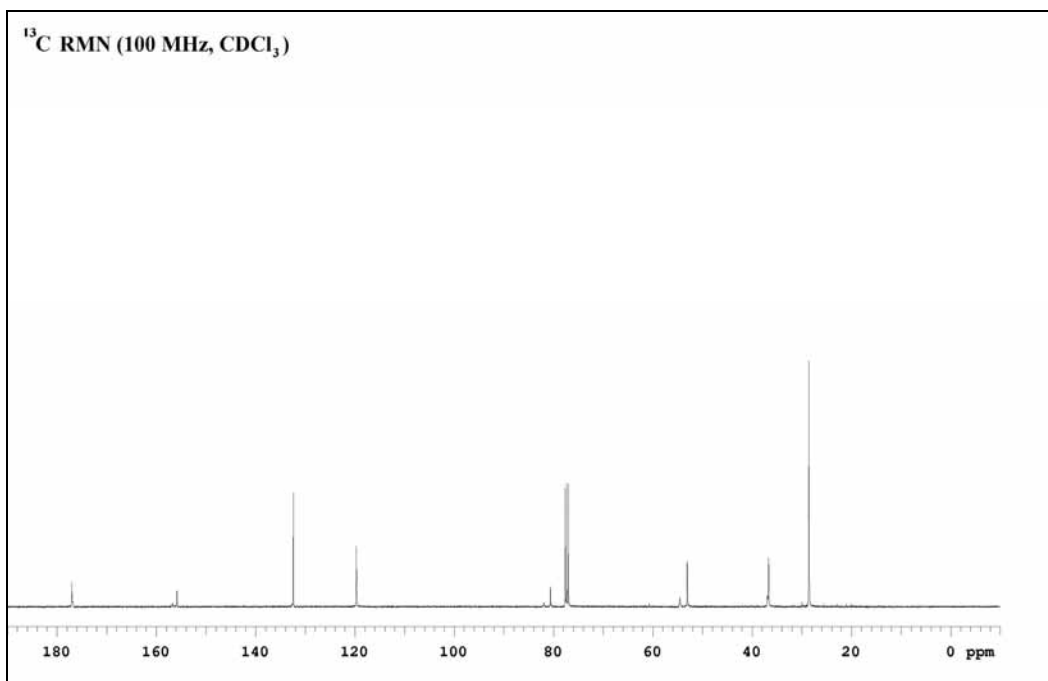
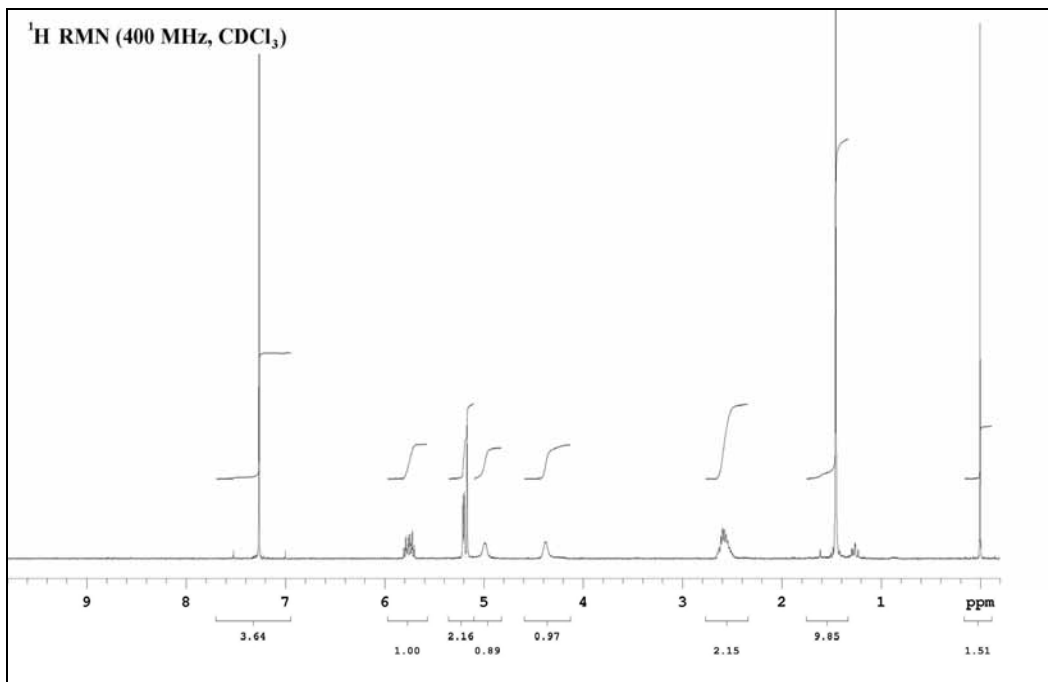


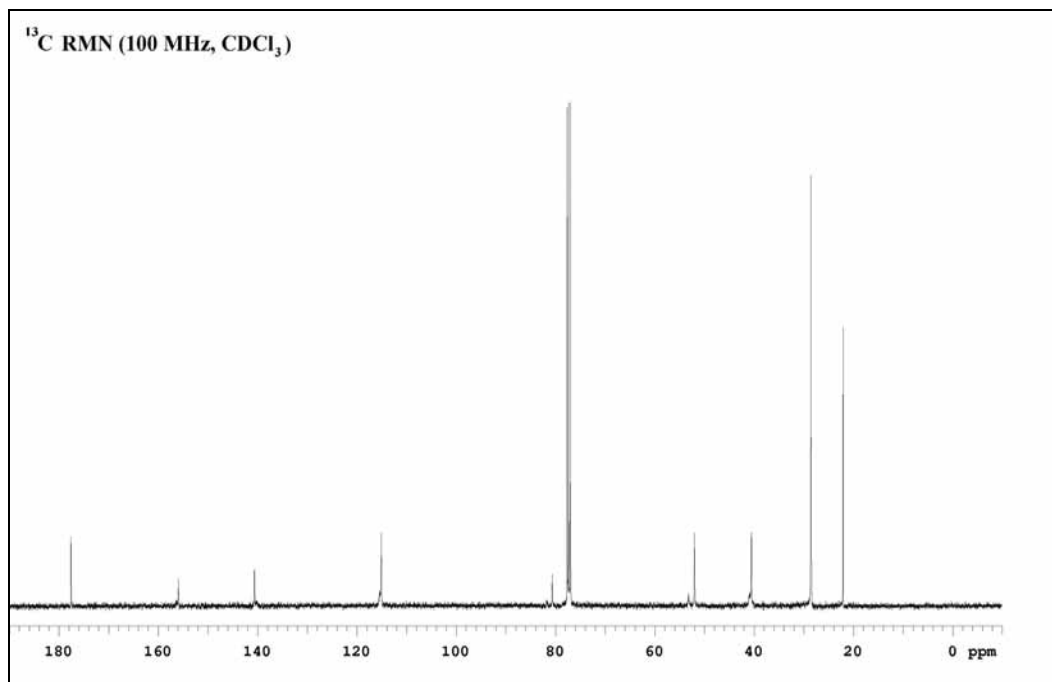
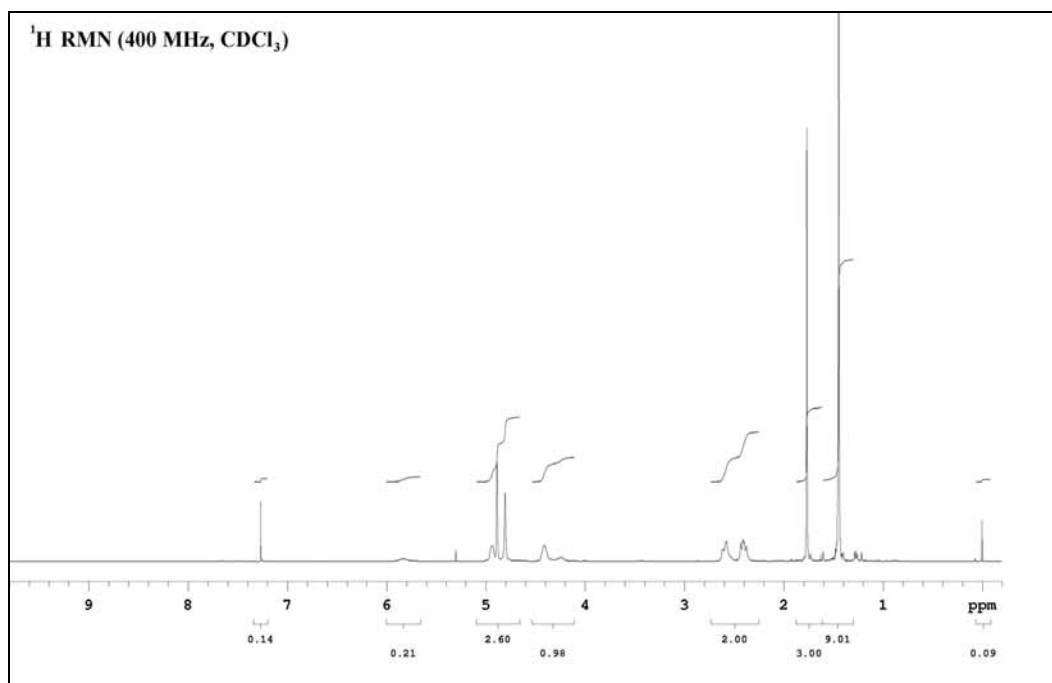
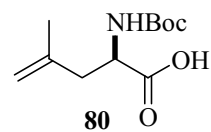
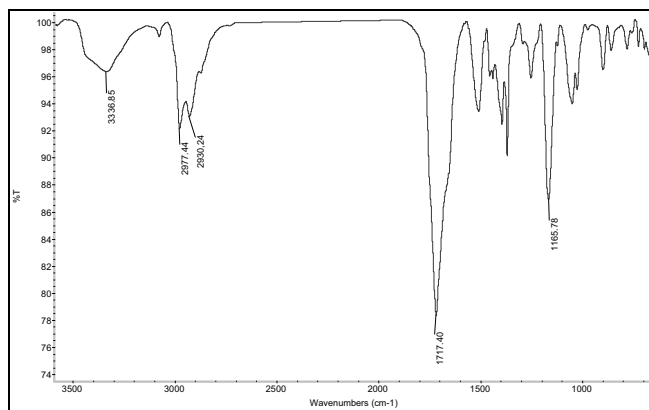
Polniaszek, R. P.; Belmont, S. E. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4688.

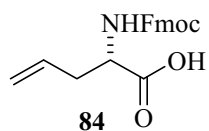




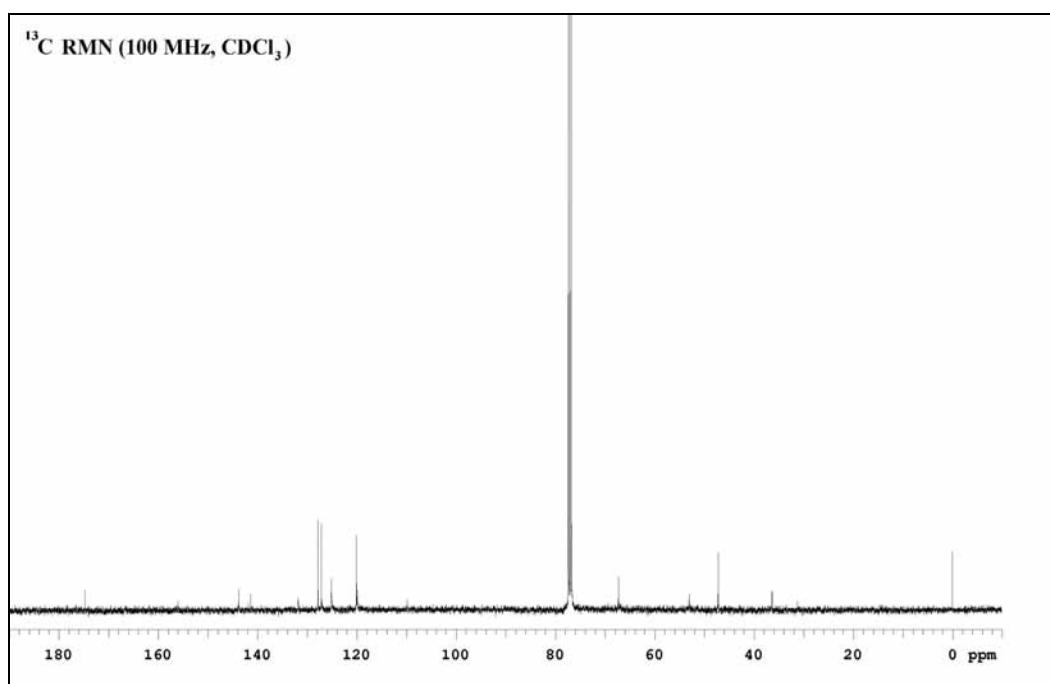
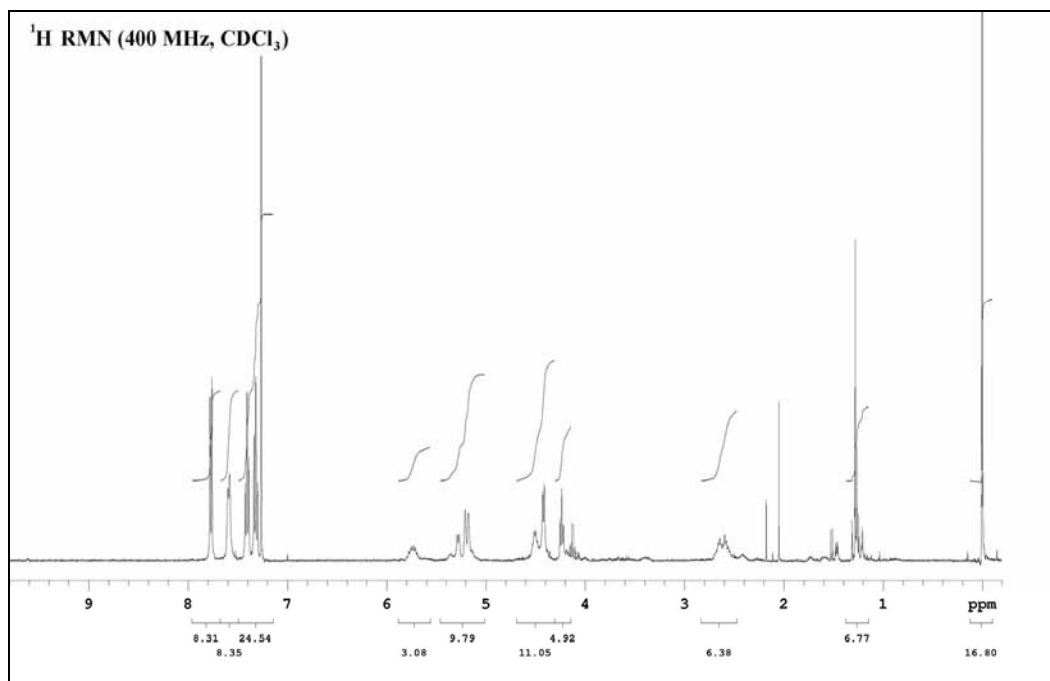
(a) Sanière, L.; Leman, L.; Bourguignon, J.-J.; Dauban, P.; Dodd, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5889. (b) Shendage, D. M.; Fröhlich, R.; Haufe, G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3675.

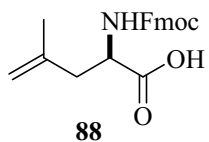




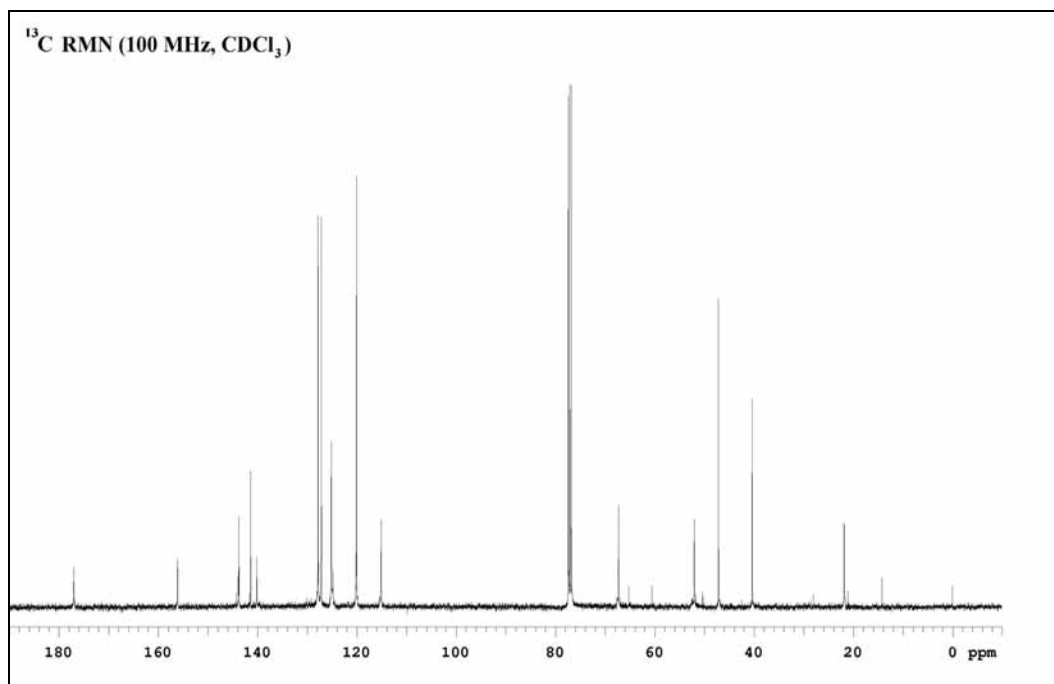
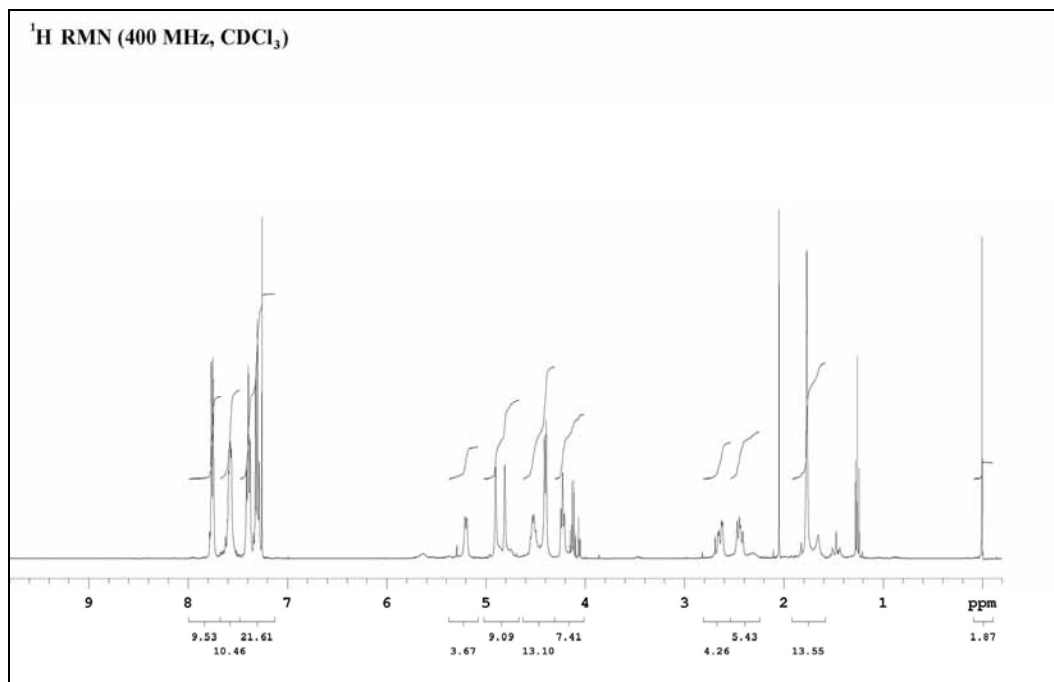


- (a) Gu, X.; Ying, J.; Agnes, R. S.; Navratilova, E.; Davis, P.; Stahl, G.; Prreca, F.; Yamamura, H. I.; Hruby, V. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3285. (b) Kaul, R.; Surprenant, S.; Lubell, D. W. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3838.





Hiroshi, H.; Yoshihiko, S.; Shigeo, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 2641.



Capítol 10

Apèndix. Dades de Raig X

10.1. (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-1,2-Diacetoxi-6- <i>tert</i> -butoxicarbonilaminociclohex-è (15).....	337
10.2. (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)- <i>N-tert</i> -Butoxicarbonil-1,2,3-triacetoxi-4,5- <i>N,O</i> -isopropilidenciclohexà (16d)	342
10.3. Referències	348

CAPÍTOL 10. APÈNDIX. DADES DE RAIG X.

10.1. (1*R*,2*S*,6*R*)-1,2-Diacetoxi-6-*tert*-butoxicarbonilamino-ciclohex-3-è (15).

Cristal·lització:	Realitzada pel químic. Cristal·litzat en toluè / hexà.
Cristall mesurat:	Cristall de 0.6 x 0.3 x 0.05 mm ³ .
Comentaris:	El compost cristal·litza en el grup espacial quiral <i>P</i> 2 ₁ . La configuració absoluta pot ser determinada correctament amb irradiació de Cu _{Kα} .
Quiralitat:	<i>R</i> (C1); <i>R</i> (C2); <i>S</i> (C3)

10.1.1. Dades Cristal·logràfiques i Estructura per al Compost 15.

Identification code	cam12702g	
Empirical formula	C ₁₅ H ₂₃ N O ₆	
Formula weight	313.34	
Temperature	90(2) K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	<i>P</i> 2 ₁	
Unit cell dimensions	a = 8.6041(4) Å	α = 90°.
	b = 8.7530(4) Å	β = 91.616(3)°.
	c = 11.3766(5) Å	γ = 90°.
Volume	856.45(7) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.215 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.785 mm ⁻¹	
F(000)	336	

Crystal size	0.6 x 0.3 x 0.05 mm ³
Theta range for data collection	3.89 to 71.67°.
Index ranges	-10 ≤ h ≤ 10, -10 ≤ k ≤ 10, -13 ≤ l ≤ 13
Reflections collected	8729
Independent reflections	3060 [R(int) = 0.0570]
Completeness to theta = 71.67°	98.3 %
Absorption correction	SADABS (Bruker-AXS)
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3060 / 1 / 292
Goodness-of-fit on F ²	1.095
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0405, wR2 = 0.0969
R indices (all data)	R1 = 0.0407, wR2 = 0.0971
Absolute structure parameter	-0.02(13)
Extinction coefficient	0.066(3)
Largest diff. peak and hole	0.254 and -0.349 e.Å ⁻³

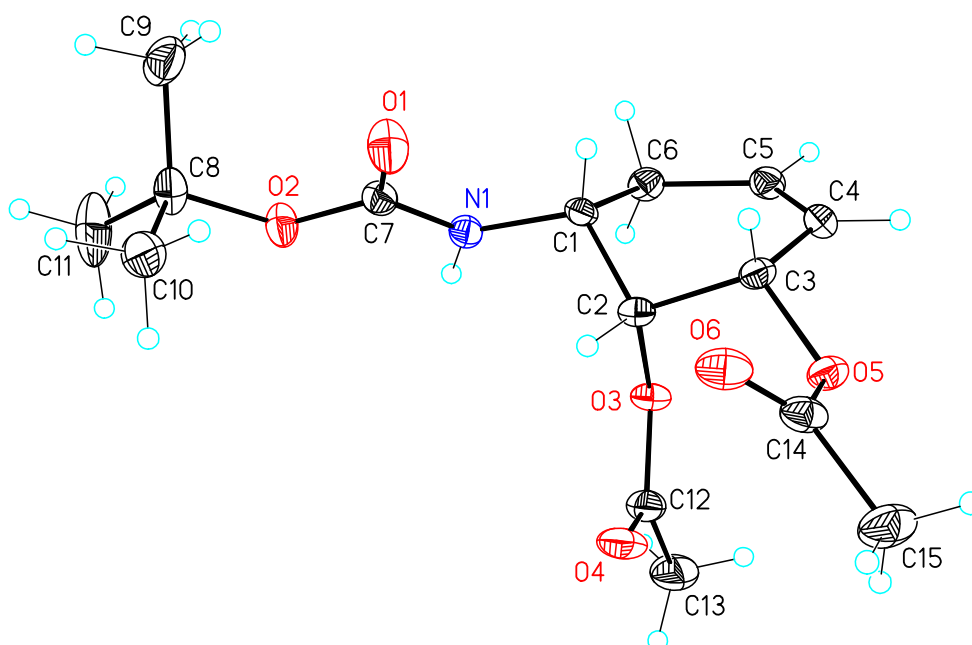


Figura 10.1. Representació Ortep (50%) d'un monocristall del compost **15**.

10.1.2. Longitud dels Enllaços (Å), Angles (°) i Angles de Torsió del Compost 15.

Àtoms	Distància	Àtoms	Distància
O(1)-C(7)	1.213(2)	C(3)-C(4)	1.494(2)
N(1)-C(7)	1.348(2)	O(4)-C(12)	1.195(2)
N(1)-C(1)	1.4490(17)	C(4)-C(5)	1.326(2)
C(1)-C(2)	1.5211(19)	O(5)-C(14)	1.353(2)
C(1)-C(6)	1.5251(19)	C(5)-C(6)	1.499(2)
O(2)-C(7)	1.3526(18)	O(6)-C(14)	1.197(2)
O(2)-C(8)	1.4698(17)	C(8)-C(11)	1.505(3)
C(2)-O(3)	1.4505(16)	C(8)-C(10)	1.515(3)
C(2)-C(3)	1.5224(19)	C(8)-C(9)	1.522(2)
O(3)-C(12)	1.3466(18)	C(12)-C(13)	1.497(2)
C(3)-O(5)	1.4502(17)	C(14)-C(15)	1.497(2)

Àtoms	Angle	Àtoms	Angle
C(7)-N(1)-C(1)	120.33(12)	O(1)-C(7)-N(1)	124.74(14)
N(1)-C(1)-C(2)	112.86(11)	O(1)-C(7)-O(2)	125.07(13)
N(1)-C(1)-C(6)	110.89(12)	N(1)-C(7)-O(2)	110.18(12)
C(2)-C(1)-C(6)	110.25(11)	O(2)-C(8)-C(11)	102.58(14)
C(7)-O(2)-C(8)	119.63(12)	O(2)-C(8)-C(10)	110.32(13)
O(3)-C(2)-C(1)	107.27(11)	C(11)-C(8)-C(10)	110.64(17)
O(3)-C(2)-C(3)	108.97(10)	O(2)-C(8)-C(9)	110.43(13)
C(1)-C(2)-C(3)	107.86(11)	C(11)-C(8)-C(9)	111.04(18)
C(12)-O(3)-C(2)	117.82(12)	C(10)-C(8)-C(9)	111.49(15)
O(5)-C(3)-C(4)	107.81(11)	O(4)-C(12)-O(3)	123.99(14)
O(5)-C(3)-C(2)	111.33(11)	O(4)-C(12)-C(13)	125.73(15)
C(4)-C(3)-C(2)	111.18(12)	O(3)-C(12)-C(13)	110.28(14)
C(5)-C(4)-C(3)	122.48(13)	O(6)-C(14)-O(5)	123.75(14)
C(14)-O(5)-C(3)	114.89(11)	O(6)-C(14)-C(15)	125.42(15)
C(4)-C(5)-C(6)	123.70(14)	O(5)-C(14)-C(15)	110.82(13)
C(5)-C(6)-C(1)	111.55(12)		

Àtoms	Torsió	Àtoms	Torsió
C(7)-N(1)-C(1)-C(2)	92.46(15)	C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	0.0(2)
C(7)-N(1)-C(1)-C(6)	-143.29(13)	C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	11.8(2)
N(1)-C(1)-C(2)-O(3)	72.91(14)	N(1)-C(1)-C(6)-C(5)	-170.00(11)
C(6)-C(1)-C(2)-O(3)	-51.70(14)	C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	-44.27(16)
N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-169.85(11)	C(1)-N(1)-C(7)-O(1)	1.0(2)
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	65.54(14)	C(1)-N(1)-C(7)-O(2)	179.62(11)
C(1)-C(2)-O(3)-C(12)	-148.98(12)	C(8)-O(2)-C(7)-O(1)	1.8(2)
C(3)-C(2)-O(3)-C(12)	94.50(14)	C(8)-O(2)-C(7)-N(1)	-176.84(13)
O(3)-C(2)-C(3)-O(5)	-56.54(15)	C(7)-O(2)-C(8)-C(11)	176.48(16)
C(1)-C(2)-C(3)-O(5)	-172.68(11)	C(7)-O(2)-C(8)-C(10)	-65.63(18)
O(3)-C(2)-C(3)-C(4)	63.68(14)	C(7)-O(2)-C(8)-C(9)	58.08(19)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-52.46(14)	C(2)-O(3)-C(12)-O(4)	5.8(2)
O(5)-C(3)-C(4)-C(5)	143.42(14)	C(2)-O(3)-C(12)-C(13)	-173.58(12)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	21.14(19)	C(3)-O(5)-C(14)-O(6)	0.4(2)
C(4)-C(3)-O(5)-C(14)	159.73(12)	C(3)-O(5)-C(14)-C(15)	-179.92(13)
C(2)-C(3)-O(5)-C(14)	-78.08(15)		

10.1.3. Quiralitat.¹

Chirality Check	Correct structure	Inverted structure
Flack (standard deviation) Parameter	-0.020 (0.129)	0.980 (0.132)
Twin Basf (standard deviation)	0.00 (0.13)	1.02 (0.13)
wR2-value (with Flack Parameter)	0.0971	0.0979
Chirality	<i>R</i>(C1);<i>R</i>(C2);<i>S</i>(C3)	<i>S</i>(C1);<i>S</i>(C2);<i>R</i>(C3)

10.2. (1*R*,2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-*N*-*tert*-Butoxicarbonil-1,2,3-triacetoxi-4,5-*N*,*O*-isopropilidenciclohexà (16d).

Cristal·lització: Realitzada pel químic. Cristal·litzat en toluè / hexà.

Cristall mesurat: Cristall translúcid.

Comentaris: El compost cristal·litza en el grup espacial quiral $P2_1$. La configuració absoluta pot ser determinada correctament amb irradiació de $MoK\alpha$.

Quiralitat: $R(C1)$; $S(C3)$; $R(C4)$; $R(C5)$; $R(C6)$.

10.2.1. Dades Cristal·logràfiques i Estructura per al Compost 16d.

Identification code	cam12702g
Empirical formula	C15 H23 N O6
Formula weight	313.34
Temperature	90(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	$P2_1$
Unit cell dimensions	a = 8.6041(4) Å $\alpha = 90^\circ$. b = 8.7530(4) Å $\beta =$ 91.616(3)°.
Volume	c = 11.3766(5) Å $\gamma = 90^\circ$. 856.45(7) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.215 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.785 mm ⁻¹
F(000)	336
Crystal size	0.6 x 0.3 x 0.05 mm ³
Theta range for data collection	3.89 to 71.67°.

Index ranges	$-10 \leq h \leq 10, -10 \leq k \leq 10, -13 \leq l \leq 13$
Reflections collected	8729
Independent reflections	3060 [R(int) = 0.0570]
Completeness to theta = 71.67°	98.3 %
Absorption correction	SADABS (Bruker-AXS)
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3060 / 1 / 292
Goodness-of-fit on F ²	1.095
Final R indices [I > 2sigma(I)]	R1 = 0.0405, wR2 = 0.0969
R indices (all data)	R1 = 0.0407, wR2 = 0.0971
Absolute structure parameter	-0.02(13)
Extinction coefficient	0.066(3)
Largest diff. peak and hole	0.254 and -0.349 e.Å ⁻³

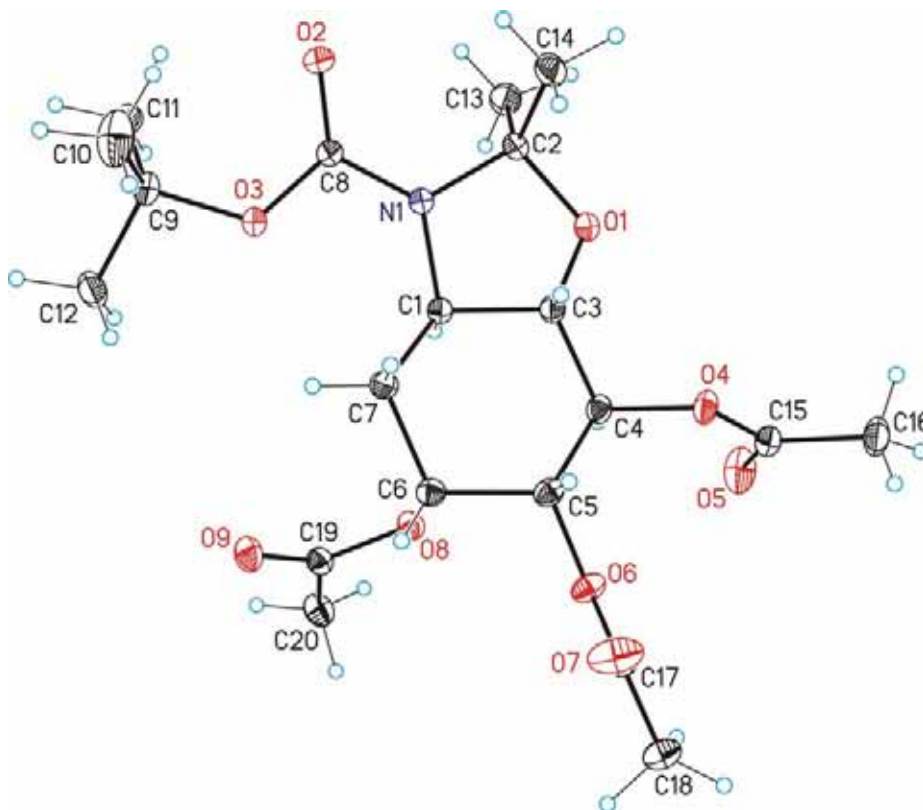


Figura 10.2. Representació Ortep (50%) d'un monocristall del compost 16d.

10.2.2. Longitud dels Enllaços (Å), Angles (°) i Angles de Torsió del Compost 16d.

Àtoms	Distància	Àtoms	Distància
C(1)-N(1)	1.4613(7)	C(5)-O(6)	1.4376(8)
C(1)-C(7)	1.5200(8)	C(5)-C(6)	1.5363(9)
C(1)-C(3)	1.5204(8)	O(5)-C(15)	1.2074(10)
N(1)-C(8)	1.3603(8)	C(6)-O(8)	1.4503(9)
N(1)-C(2)	1.4950(8)	C(6)-C(7)	1.5356(8)
O(1)-C(3)	1.4203(8)	O(6)-C(17)	1.3499(8)
O(1)-C(2)	1.4446(8)	O(7)-C(17)	1.2038(10)
C(2)-C(13)	1.5152(10)	O(8)-C(19)	1.3591(7)
C(2)-C(14)	1.5194(11)	C(9)-C(10)	1.5151(13)
O(2)-C(8)	1.2190(8)	C(9)-C(11)	1.5196(10)
C(3)-C(4)	1.5085(8)	C(9)-C(12)	1.5233(11)
O(3)-C(8)	1.3490(8)	O(9)-C(19)	1.2084(9)
O(3)-C(9)	1.4703(8)	C(15)-C(16)	1.4938(9)
C(4)-O(4)	1.4366(7)	C(17)-C(18)	1.4986(10)
C(4)-C(5)	1.5332(9)	C(19)-C(20)	1.4926(11)
O(4)-C(15)	1.3473(9)		

Àtoms	Angle	Àtoms	Angle
N(1)-C(1)-C(7)	119.87(5)	O(8)-C(6)-C(7)	111.96(5)
N(1)-C(1)-C(3)	97.78(4)	O(8)-C(6)-C(5)	106.03(5)
C(7)-C(1)-C(3)	109.43(5)	C(7)-C(6)-C(5)	112.14(5)
C(8)-N(1)-C(1)	127.33(5)	C(17)-O(6)-C(5)	117.67(6)
C(8)-N(1)-C(2)	121.24(5)	C(1)-C(7)-C(6)	108.48(5)
C(1)-N(1)-C(2)	109.38(5)	O(2)-C(8)-O(3)	125.48(6)
C(3)-O(1)-C(2)	105.53(5)	O(2)-C(8)-N(1)	123.99(6)
O(1)-C(2)-N(1)	102.97(4)	O(3)-C(8)-N(1)	110.53(5)
O(1)-C(2)-C(13)	106.99(6)	C(19)-O(8)-C(6)	116.40(5)
N(1)-C(2)-C(13)	111.98(5)	O(3)-C(9)-C(10)	110.13(6)
O(1)-C(2)-C(14)	110.48(5)	O(3)-C(9)-C(11)	111.01(6)
N(1)-C(2)-C(14)	111.19(6)	C(10)-C(9)-C(11)	112.25(8)
C(13)-C(2)-C(14)	112.70(6)	O(3)-C(9)-C(12)	101.98(6)
O(1)-C(3)-C(4)	115.02(5)	C(10)-C(9)-C(12)	111.07(8)
O(1)-C(3)-C(1)	103.26(4)	C(11)-C(9)-C(12)	109.95(6)
C(4)-C(3)-C(1)	110.57(5)	O(5)-C(15)-O(4)	123.96(6)
C(8)-O(3)-C(9)	120.77(5)	O(5)-C(15)-C(16)	125.57(7)
O(4)-C(4)-C(3)	108.52(5)	O(4)-C(15)-C(16)	110.46(6)
O(4)-C(4)-C(5)	107.33(5)	O(7)-C(17)-O(6)	123.35(6)
C(3)-C(4)-C(5)	106.55(5)	O(7)-C(17)-C(18)	125.42(7)
C(15)-O(4)-C(4)	118.37(5)	O(6)-C(17)-C(18)	111.22(6)
O(6)-C(5)-C(4)	106.86(5)	O(9)-C(19)-O(8)	122.96(6)
O(6)-C(5)-C(6)	110.20(5)	O(9)-C(19)-C(20)	125.21(6)
C(4)-C(5)-C(6)	114.16(5)	O(8)-C(19)-C(20)	111.80(6)

Àtoms	Torsió	Àtoms	Torsió
C(7)-C(1)-N(1)-C(8)	-50.12(10)	C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	54.02(7)
C(3)-C(1)-N(1)-C(8)	-167.88(7)	O(6)-C(5)-C(6)-O(8)	-49.11(6)
C(7)-C(1)-N(1)-C(2)	146.21(6)	C(4)-C(5)-C(6)-O(8)	71.14(6)
C(3)-C(1)-N(1)-C(2)	28.45(6)	O(6)-C(5)-C(6)-C(7)	-171.58(5)
C(3)-O(1)-C(2)-N(1)	-25.00(6)	C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-51.33(7)
C(3)-O(1)-C(2)-C(13)	-143.17(5)	C(4)-C(5)-O(6)-C(17)	133.57(6)
C(3)-O(1)-C(2)-C(14)	93.82(6)	C(6)-C(5)-O(6)-C(17)	-101.88(6)
C(8)-N(1)-C(2)-O(1)	-168.76(6)	N(1)-C(1)-C(7)-C(6)	-171.42(5)
C(1)-N(1)-C(2)-O(1)	-3.92(7)	C(3)-C(1)-C(7)-C(6)	-59.82(6)
C(8)-N(1)-C(2)-C(13)	-54.16(9)	O(8)-C(6)-C(7)-C(1)	-66.85(6)
C(1)-N(1)-C(2)-C(13)	110.68(6)	C(5)-C(6)-C(7)-C(1)	52.19(7)
C(8)-N(1)-C(2)-C(14)	72.92(8)	C(9)-O(3)-C(8)-O(2)	-6.81(12)
C(1)-N(1)-C(2)-C(14)	-122.24(6)	C(9)-O(3)-C(8)-N(1)	172.78(6)
C(2)-O(1)-C(3)-C(4)	164.75(5)	C(1)-N(1)-C(8)-O(2)	179.65(8)
C(2)-O(1)-C(3)-C(1)	44.19(6)	C(2)-N(1)-C(8)-O(2)	-18.42(12)
N(1)-C(1)-C(3)-O(1)	-43.70(6)	C(1)-N(1)-C(8)-O(3)	0.05(10)
C(7)-C(1)-C(3)-O(1)	-169.24(5)	C(2)-N(1)-C(8)-O(3)	161.98(6)
N(1)-C(1)-C(3)-C(4)	-167.24(5)	C(7)-C(6)-O(8)-C(19)	-78.11(6)
C(7)-C(1)-C(3)-C(4)	67.22(7)	C(5)-C(6)-O(8)-C(19)	159.30(5)
O(1)-C(3)-C(4)-O(4)	66.86(7)	C(8)-O(3)-C(9)-C(10)	-62.68(10)
C(1)-C(3)-C(4)-O(4)	-176.67(5)	C(8)-O(3)-C(9)-C(11)	62.26(9)
O(1)-C(3)-C(4)-C(5)	-177.84(5)	C(8)-O(3)-C(9)-C(12)	179.34(7)
C(1)-C(3)-C(4)-C(5)	-61.38(6)	C(4)-O(4)-C(15)-O(5)	0.74(10)
C(3)-C(4)-O(4)-C(15)	-135.57(6)	C(4)-O(4)-C(15)-C(16)	-178.29(6)
C(5)-C(4)-O(4)-C(15)	109.65(6)	C(5)-O(6)-C(17)-O(7)	3.04(11)
O(4)-C(4)-C(5)-O(6)	-67.78(6)	C(5)-O(6)-C(17)-C(18)	-178.43(6)
C(3)-C(4)-C(5)-O(6)	176.12(5)	C(6)-O(8)-C(19)-O(9)	11.64(8)
O(4)-C(4)-C(5)-C(6)	170.11(5)	C(6)-O(8)-C(19)-C(20)	-166.31(5)

10.2.3. Quiralitat.¹

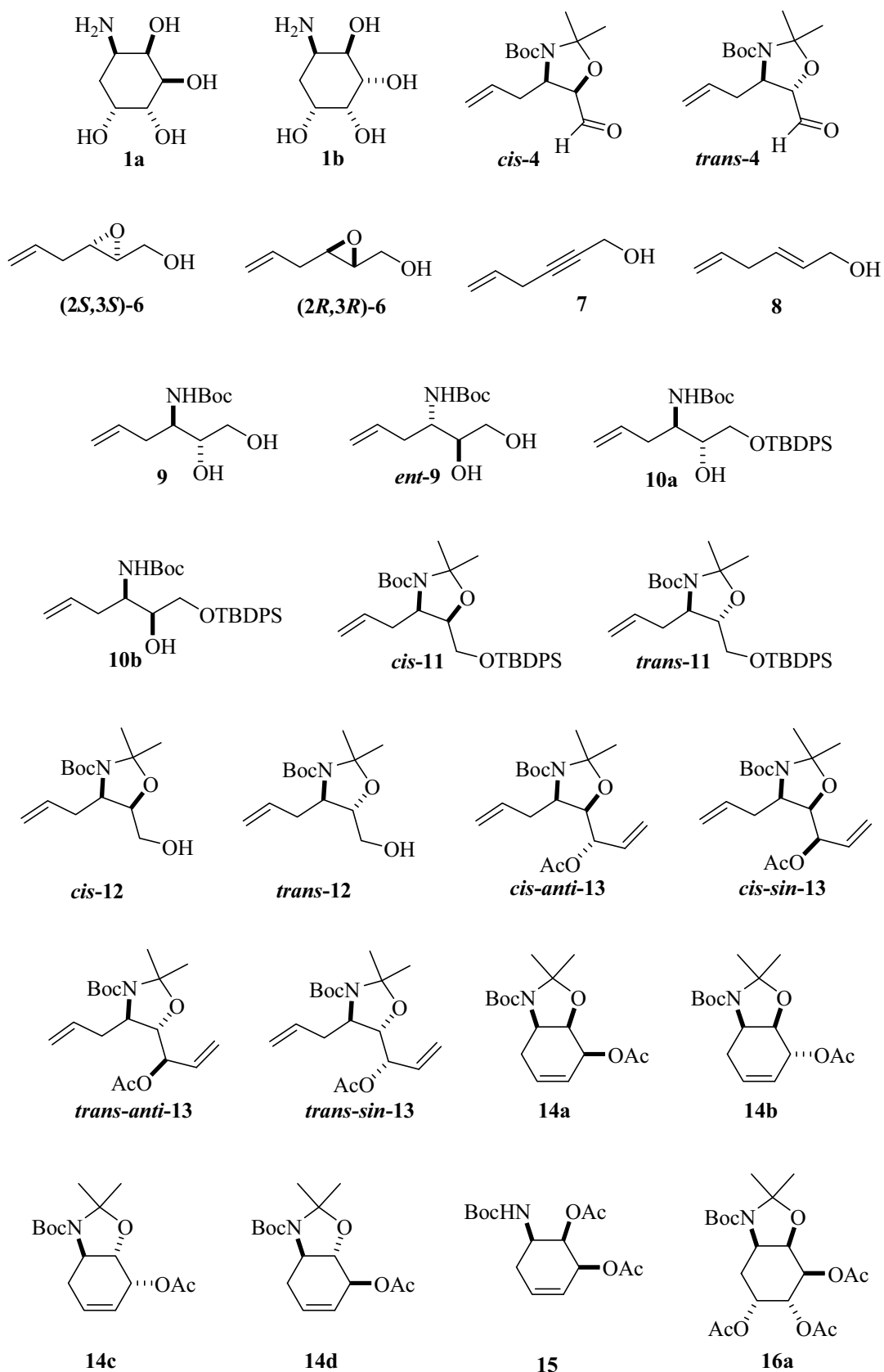
Chirality Check	Correct structure	Inverted structure
Flack Parameter (standard deviation)	-0.051 (0.290)	0.933 (0.290)
Twin Basf (standard deviation)	0.1 (0.3)	0.9 (0.3)
wR2-value (with Flack Parameter)	0.1165	0.1167
Chirality	<i>R</i> (C1); <i>S</i> (C3); <i>R</i> (C4); ; <i>R</i> (C5); <i>R</i> (C6)	<i>S</i> (C1); <i>R</i> (C3); <i>S</i> (C4); <i>S</i> (C5); <i>S</i> (C6)
Resolution 2 θ : 90.77° \cong 0.5 Å		

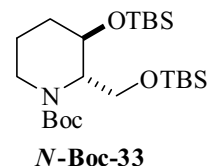
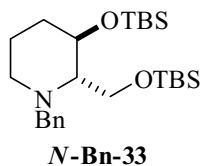
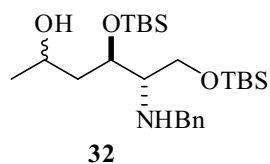
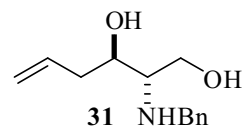
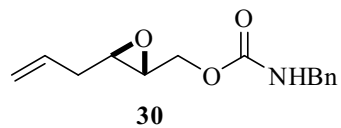
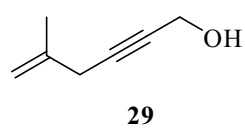
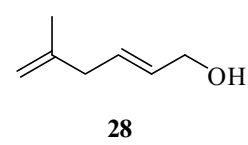
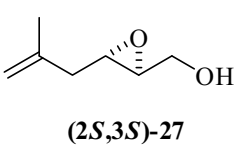
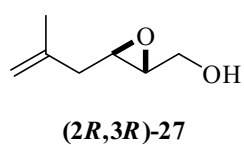
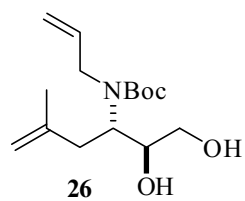
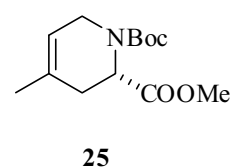
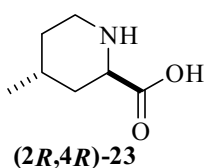
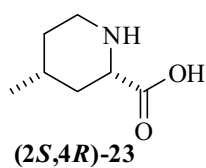
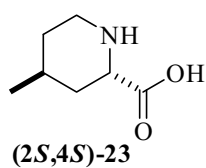
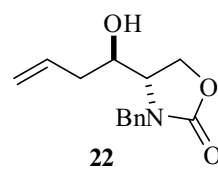
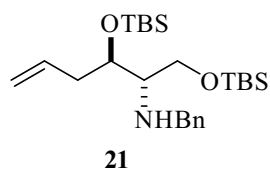
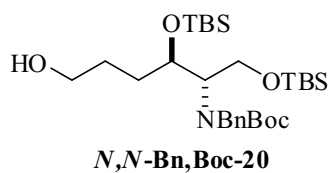
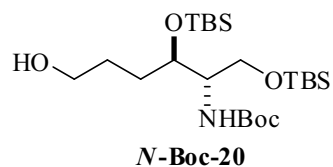
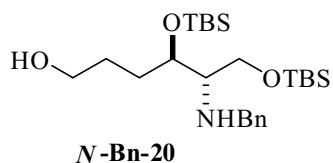
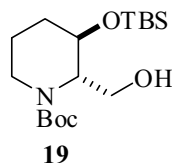
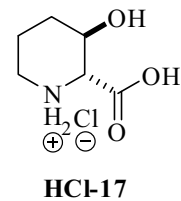
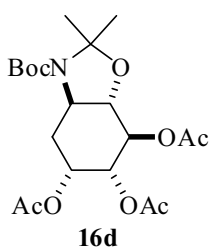
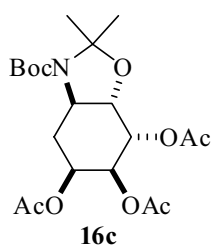
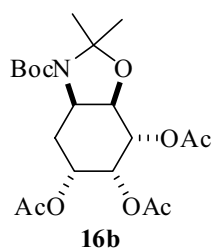
10.3. Referències.

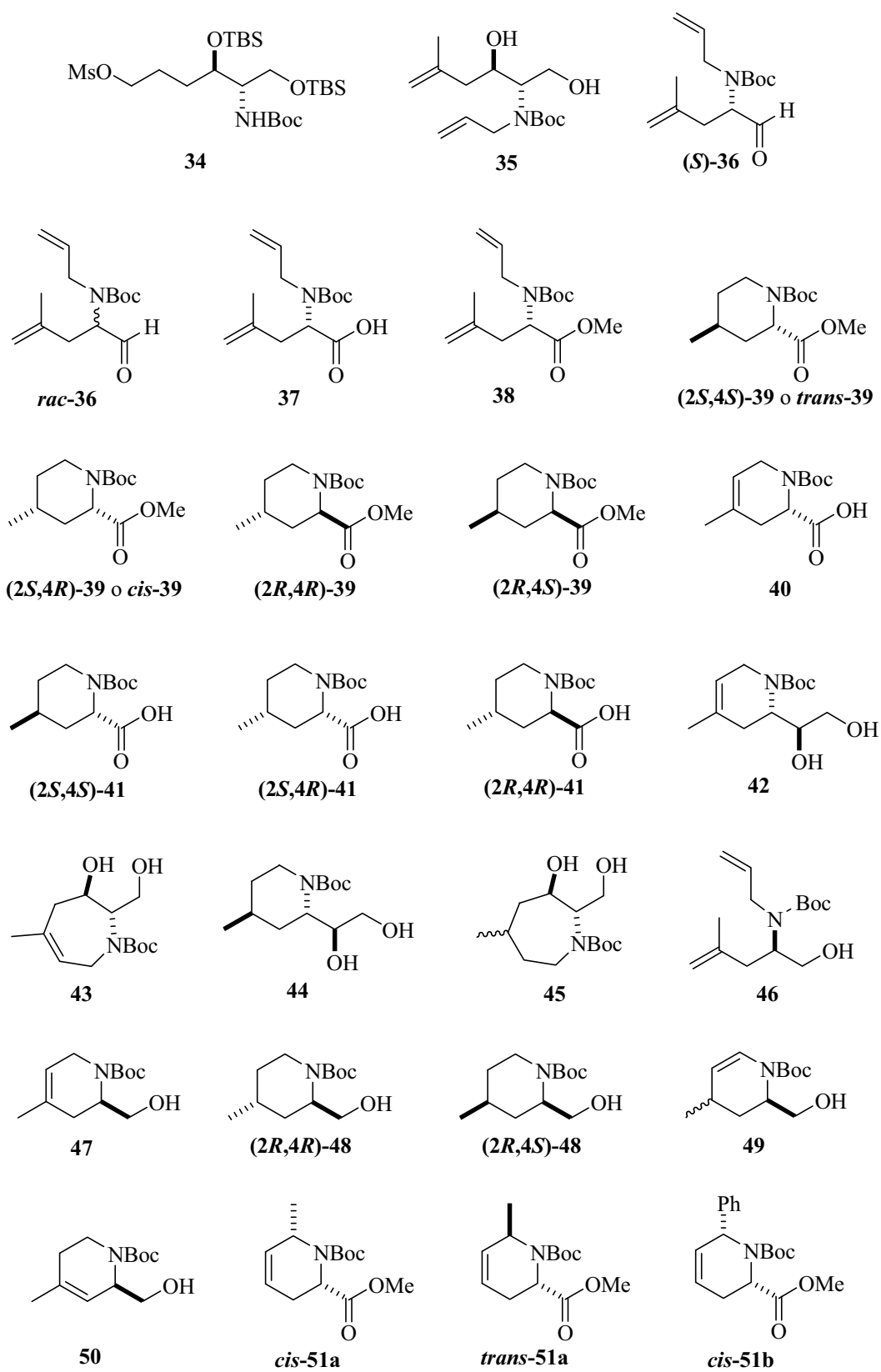
¹ (a) Flack, H. D.; Bernardinelli, G. *J. Appl. Cryst.*, **2000**, 33, 1143-1148. (b) Flack, H. D.; Bernardinelli, G. *Acta Cryst.*, **1999**, A55, 908-915. (c) Flack, H. D. *Acta Cryst.*, **1983**, A39, 876-881.

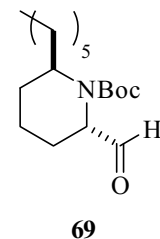
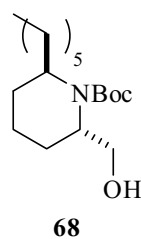
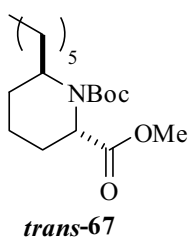
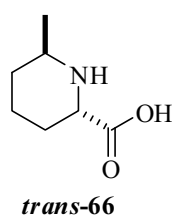
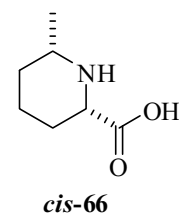
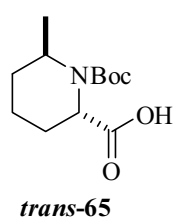
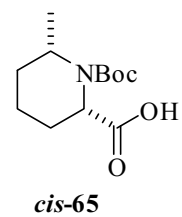
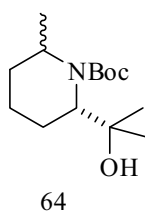
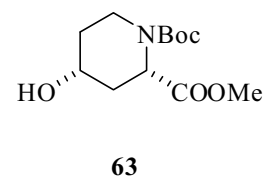
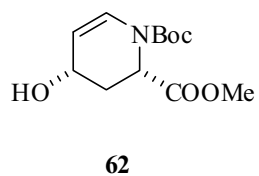
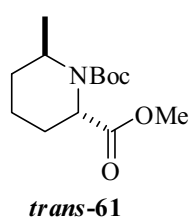
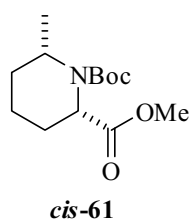
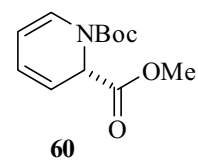
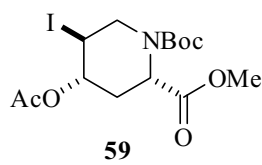
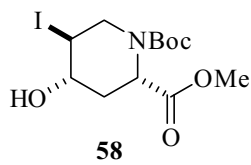
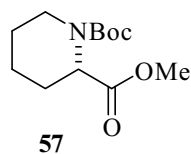
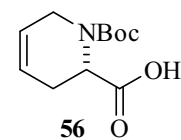
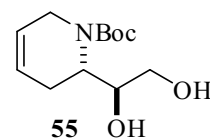
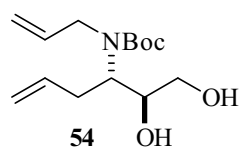
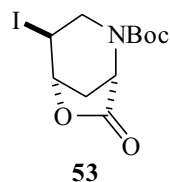
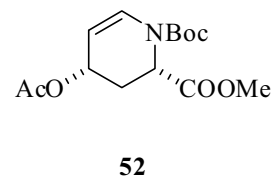
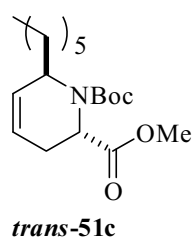
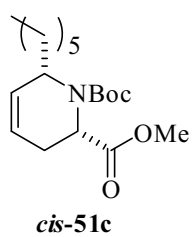
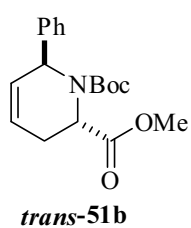
Capítol 11

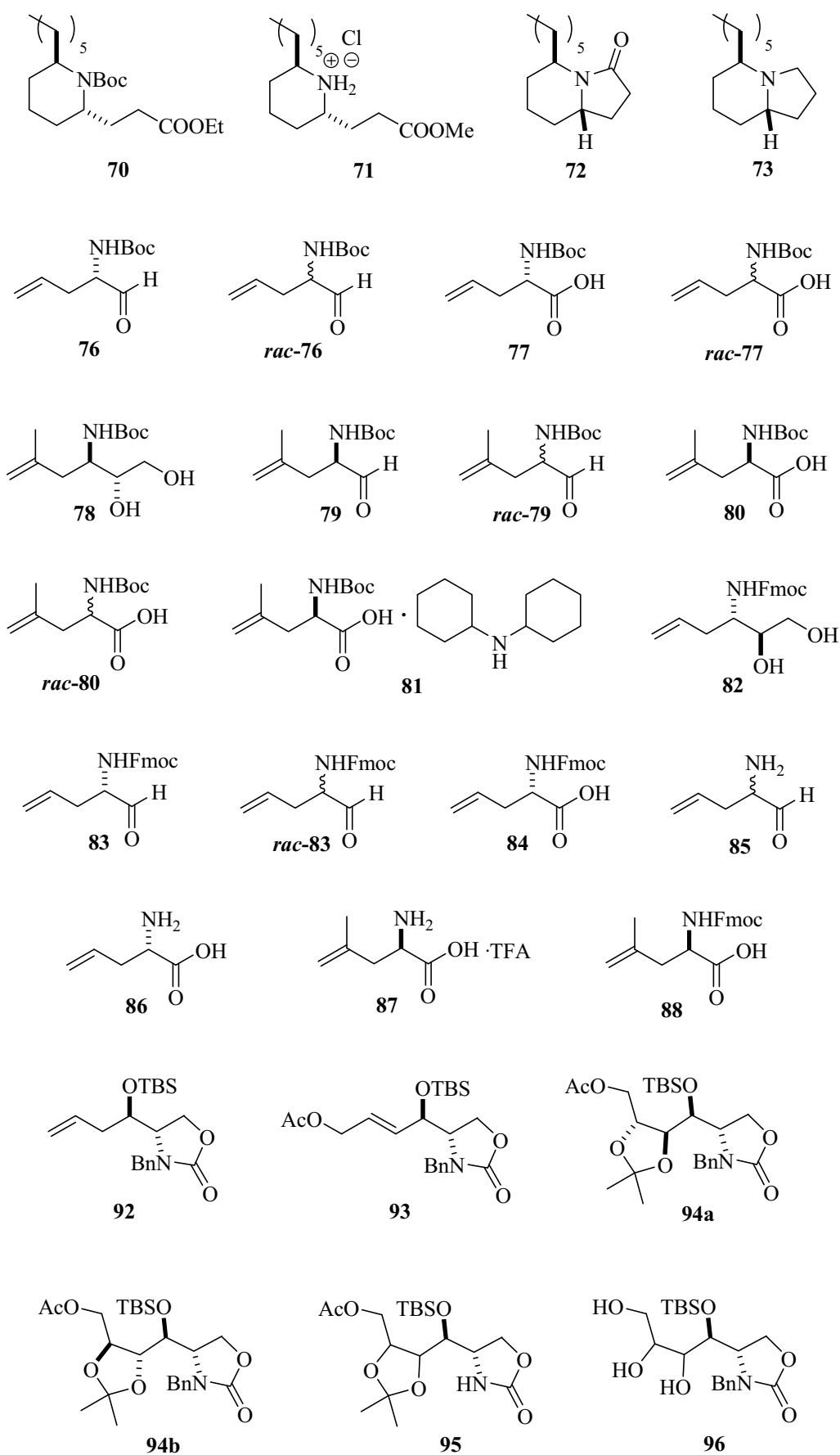
Índex d'Estructures

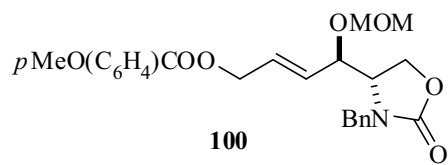
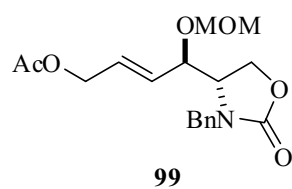
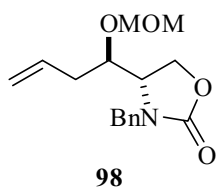
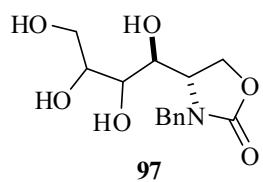












Capítol 12

Índex Detallat

CAPÍTOL 12. ÍNDEX DETALLAT.

1. Introducció i Objectius.....	1
1.1. Introducció.....	3
1.2. Objectius.....	23
1.3 Referències	24
2. Reaccions Clau del Projecte.....	27
2.1. Introducció	29
2.2. Epoxidació de Sharpless.....	30
2.3. Obertura en C-3 amb Nucleòfils Nitrogenats. Mètodes i Regioselectivitat	34
2.4. Obertura en C-2 amb Nucleòfils Nitrogenats. Mètodes i Regioselectivitat	35
2.5. Reacció de Ciclació per Metàtesi (RCM) de Diens.....	37
2.6. Reaccions Diastereoselectives: Addicions de Compostos Organometàl·lics.....	40
2.7. Reaccions Diastereoespecífiques: Dihidroxilacions i Acoblaments Al·lílics Catalitzats per Coure.....	42
2.8. Referències	47
3. Síntesi Estereodivergent de Conduramines i d'Aminociclitols.....	51
3.1. Introducció i Objectius	53
3.2. Resultats i Discussió.....	58
3.2.1. Obtenció del (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- i (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2,3-Epoxi-5-hexen-1-ol.....	58
3.2.2. Obtenció dels Aldehids <i>cis</i> -4 i <i>trans</i> -4	59
3.2.3. Reaccions d'Addició d'Organometàl·lics.....	62

3.2.3.1. Addicions Sobre l'Aldehid <i>cis</i> -4	63
3.2.3.1.1. Addicions de Compostos Organometàl·lics de Magnesi i Liti	63
3.2.3.1.2. Addicions d'Organocuprats.....	65
3.2.3.1.3. Addicions amb Compostos Organometàl·lics de Titani i Zinc.....	68
3.2.3.2. Addicions Sobre l'Aldehid <i>trans</i> -4. Organolitiats i Organocuprats	70
3.2.3.3. Interpretació de la Diastereoselectivitat	70
3.2.3.3.1. Interpretació de la Diastereoselectivitat. Aldehid <i>cis</i> -4	71
3.2.3.3.2. Interpretació de la Diastereoselectivitat. Aldehid <i>trans</i> -4	76
3.2.3.3.3. Interpretació de la Diastereoselectivitat. Addicions de Metil <i>versus</i> Addicions de Vinil.....	79
3.2.4. Obtenció de les 4-Desoxi-3-conduramines (tipus 2) per RCM.....	80
3.2.5. Derivatització de les 4-Desoxi-3-conduramines per a l'Obtenció de 6-Desoxi-5-inosamines (1)	82
3.2.6. Obtenció del Aminociclitols Lliures 1a i 1b	87
3.2.6. Probes d'Inhibició dels Aminociclitols 1a i 1b	87
3.3. Resum de la Seqüència Sintètica Utilitzada per a l'Obtenció de les 4-Desoxi-3-conduramines i la seva Derivatització a 6-Desoxi-5-inosamines	89
3.4. Conclusions	91
3.5. Referències	92
4. Síntesi Asimètric d'Àcids Pipecòlics. Obtenció dels Àcids <i>trans</i>-4-Hidroxipecòlic i <i>trans</i>-4-Metilpecòlic.....	97
4.1. Introducció i Objectius	99
4.1.1. Àcids Pipecòlics	99

4.1.2. Àcid <i>trans</i> -3-Hidroxipipecòlic.....	101
4.1.3. Àcid <i>trans</i> -4-Metilpipecòlic	102
4.2. Resultats i Discussió	105
4.2.1. Síntesi de l'Àcid (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-Hidroxipipecòlic	105
4.2.2. Síntesi de l'Àcid <i>trans</i> -4-Metilpipecòlic	110
4.2.2.1. Obtenció del 2,3-Epoxi-5-metil-5-hexen-1-ol.....	110
4.2.2.2. Obertura del 2,3-Epoxi-5-metil-5-hexen-1-ol amb Nucleòfils Nitrogenats	110
4.2.2.3. Oxidació, RCM i Hidrogenació.....	112
4.2.2.4. RCM, Hidrogenació i Oxidació.....	117
4.2.2.5. Reducció, RCM, Hidrogenació i Oxidació.....	118
4.3. Resum de les Seqüències Sintètiques Utilitzades per a l'Obtenció de Derivats de l'Àcid Pipecòlic	123
4.4. Conclusions	125
4.5. Referències	126
5. Síntesi Asimètrica de la Indolizidina <i>trans</i>-209D a través d'Alquilacions al N-Boc-4-Acetoxi-5,6-deshidropipecolat de Metil	131
5.1. Introducció i Objectius	133
5.2. Resultats i Discussió.....	137
5.2.1. Obtenció de la <i>N</i> -Boc-Baikiaina 56	137
5.2.2. Síntesi de l'Acetat Al·lílic 52	137
5.2.3. Alquilacions amb Organoaluminats	139
5.2.4. Acoblaments Catalitzats per Coure	140
5.2.5. Alquilacions Catalitzades per Pal·ladi	143
5.2.6. Obtenció dels Àcids 6-Metilpipecòlics Lliures	145

5.2.7. Obtenció de la Indolizidina <i>trans</i> -209D	146
5.3. Resum de la Seqüència Sintètica Utilitzada per a l'Obtenció de la Indolizidina <i>trans</i> -209D	148
5.4. Conclusions	149
5.5. Referències	150
6. Síntesi Asimètrica d'Aminoàcids Insaturats.....	153
6.1. Introducció i Objectius	155
6.2. Resultats i Discussió.....	160
6.2.1. Síntesi de <i>N</i> -Boc-Al•lilglicines	160
6.2.2. Síntesi de <i>N</i> -Fmoc-Al•lilglicines.....	162
6.3. Conclusions	167
6.4. Referències	168
7. Aproximació Sintètica als Azasucres.....	171
7.1. Introducció i Objectius	173
7.2. Resultats i Discussió.....	180
7.2.1. Utilització del Grup TBS.....	180
7.2.2. Utilització del Grup MOM	182
7.3. Conclusions	185
7.4. Perspectives	186
7.5. Referències	187
8. Part Experimental.....	191
8.1. Consideracions Generals	193
8.1.1. Instrumentació	193
8.1.2. Materials i Tècniques	196
8.1.3. Metodologies Generals.....	198

8.2. Procediments Experimentals	199
8.2.1. Síntesi de l'epoxialcohol 6	199
8.2.2. Síntesi Estereodivergent de Conduramines i d'Aminociclitols	203
8.2.2.1. Síntesi de l'Alcohol <i>cis</i> - 12	203
8.2.2.2. Síntesi de l'Alcohol <i>trans</i> - 12	206
8.2.2.3. Reaccions d'Addició Sobre l'Aldehid <i>cis</i> - 4	210
8.2.2.4. Reaccions d'Addició Sobre l'Aldehid <i>trans</i> - 4	216
8.2.2.5. Obtenció de 4-Desoxi-3-conduramines per RCM	219
8.2.2.6. Obtenció de 6-Desoxi-5-inosamines.....	223
8.2.3. Síntesi Asimètrica de l'Àcid <i>trans</i> -4-Hidroxipípecòlic.....	229
8.2.4. Síntesi Asimètrica de l'Àcid <i>trans</i> -4-Metilpípecòlic.....	239
8.2.4.1. Obtenció del 2,3-Epoxi-5-metil-5-hexen-1-ol	239
8.2.4.2. Obertura del 2,3-Epoxi-5-metil-5-hexen-1-ol amb Nucleòfils Nitrogenats	242
8.2.4.3. Oxidació, RCM i Hidrogenació.....	245
8.2.4.4. RCM, Hidrogenació i Oxidació	251
8.2.4.5. Reducció, RCM, Hidrogenació i Oxidació.....	253
8.2.5. Síntesi Asimètrica de la Indolizidina <i>trans</i> -209D	258
8.2.5.1. Obtenció de la <i>N</i> -Boc-Baikiaina 56	258
8.2.5.2. Síntesi de l'Acetat Al·lílic.....	261
8.2.5.3. Addicions d'Organoaluminats sobre l'Acetat Al·lílic 52	265
8.2.5.4. Addicions sobre l'Acetat Al·lílic 52 Catalitzades per Cu i Pd	267
8.2.5.5. Obtenció dels Àcids 6-Metilpípecòlics Lliures	272
8.2.5.6. Obtenció de la Indolizidina <i>trans</i> -209D	274
8.2.6. Síntesi d'Aminoàcids Insaturats	282
8.2.6.1. Síntesi de la <i>N</i> -Boc-Al·lilglicina 77	282

8.2.6.2. Síntesi de la <i>N</i> -Boc-4,5-Deshidroleucina 80	284
8.2.6.3. Síntesi de la <i>N</i> -Fmoc-Al·lilglicina 84	289
8.2.6.4. Síntesi de la <i>N</i> -Fmoc-4,5-Deshidroleucina 88	291
8.2.7. Aproximació Sintètica als Azasucres	294
8.2.7.1. Utilització del Grup TBS.....	294
8.2.7.2. Utilització del Grup MOM.....	299
8.3. Referències	303
9. Selecció d'Espectres.....	305
10. Apèndix. Dades de Raig X	335
10.1. (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-1,2-Diacetoxi-6- <i>tert</i> -butoxicarbonilaminociclohex-3- è (15).....	337
10.1.1. Dades Cristal·logràfiques i Estructura per al Compost 15	337
10.1.2. Longitud dels Enllaços (Å), Angles (°) i Angles de Torsió del Compost 15	339
10.1.3. Quiralitat.....	341
10.2. (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)- <i>N</i> - <i>tert</i> -Butoxicarbonil-1,2,3-triacetoxi-4,5- <i>N</i> , <i>O</i> -isopropilidenciclohexà (16d).....	342
10.2.1. Dades Cristal·logràfiques i Estructura per al Compost 16d	342
10.2.2. Longitud dels Enllaços (Å), Angles (°) i Angles de Torsió del Compost 16d	344
10.2.3. Quiralitat.....	347
10.3. Referències	348
11. Índex d'Estructures.....	349
12. Índex Detallat.....	357

