

# Noves aplicacions sintètiques d'al·lens per a l'obtenció d'aminopoliols i heterocicles nitrogenats

Aleix Rodríguez Ramírez



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- NoComercial – SenseObraDerivada 3.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - NoComercial – SinObraDerivada 3.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0. Spain License.**

Programa de Doctorat en Química Orgànica

**NOVES APLICACIONS SINTÈTIQUES D'AL·LENS  
PER A L'OBTENCIÓ D'AMINOPOLIOLS I  
HETEROCICLES NITROGENATS**

**Aleix Rodríguez Ramírez**

Directors de Tesi: Dr. Jordi Garcia Gómez i Dr. Xavier Ariza Piquer

Facultat de Química

Departament de Química Orgànica

Universitat de Barcelona





Memòria presentada per Aleix Rodríguez Ramírez per optar al grau de Doctor per la  
Universitat de Barcelona

Dirigida i revisada per:

Dr. Jordi García Gómez

Dr. Xavier Ariza Piquer



*En primer lloc, voldria agrair als meus directors de Tesi, Jordi i Xavi, l'oportunitat de fer aquesta Tesi al seu grup però, sobretot, el temps dedicat, els consells, el suport i els coneixements transmesos. Sens dubte han estat indispensables per a aquest treball.*

*També a tots els companys que, al llarg d'aquests anys, han passat pels laboratoris 63 i 64. A en Javi, la Caro i en Kamil, que tant em van ensenyar als inicis, i a en David, amb qui hem compartit laboratori durant més de quatre anys. I a tota la resta, que no enumeraré per no deixar-me ningú.*

*A la resta de companys del Departament pel seu suport. Persones com en Xavi, l'Eli o en Juanma també han contribuït d'alguna manera a aquest treball.*

*Un agraïment especial a l'Edu i la Nerea, que han col·laborat de forma més directa treballant en algun dels capítols d'aquesta Tesi.*

*A l'Agnès per les revisions, i als meus pares, sense els quals res hagués estat possible.*

*Finalment, vull agrair a la Universitat de Barcelona la beca concedida.*



*No és millor qui més amunt arriba sinó aquell que,  
influenciat per la bellesa que l'envolta, més intensament sent.*

Maurice Herzog





# INDEX GENERAL

## INTRODUCCIÓ GENERAL I OBJECTIUS \_\_\_\_\_ 7

ELS AL·LENS EN QUÍMICA ORGÀNICA..... 8

OBJECTIUS..... 16

## I. LA REACCIÓ TÀNDEM D'HIDROBORACIÓ D'AL·LENS-ADDICIÓ A ALDEHIDS:

### UNA REVISIÓ BIBLIOGRÀFICA \_\_\_\_\_ 21

1.1 ADDICIÓ D'AL·LIL I CROTLBORANS A ALDEHIDS ..... 22

1.2 PRECEDENTS DE LA REACCIÓ TÀNDEM D'HIDROBORACIÓ D'AL·LENS-ADDICIÓ A ALDEHIDS ..... 27

## II. HIDROBORACIÓ DE 4-VINILIDENOXAZOLIDIN-2-ONES-ADDICIÓ A ALDEHIDS:

### MILLORES I APLICACIONS SINTÈTIQUES \_\_\_\_\_ 37

2.1 INTRODUCCIÓ ..... 37

2.2 CANVI DEL GRUP PROTECTOR TOSIL..... 40

2.2.1 PREPARACIÓ DE L'AL·LÈ 1 ..... 40

2.2.2 ADDICIÓ SOBRE DIFERENTS ALDEHIDS AQUIRALS ..... 41

2.3 OBTENCIÓ D'ESTRUCTURES D'INHIBIDORS SUÏCIDES DEL METABOLISME D'ESFINGOLÍPIDS ..... 43

2.4 ADDICIÓ SOBRE ALDEHIDS QUIRALS..... 47

2.4.1 PREPARACIÓ DELS ALDEHIDS..... 48

2.4.2 ADDICIÓ SOBRE ELS ALDEHIDS..... 49

2.5 APROXIMACIÓ SINTÈTICA A LA (*R*)- $\alpha$ -VINILSERINA..... 51

2.6 CONCLUSIONS ..... 53

## III. HIDROBORACIÓ D'AL·LENAMIDES-ADDICIÓ A ALDEHIDS: INTENTS D'ACCÉS

### A LES BASES ESFINGOIDES \_\_\_\_\_ 57

3.1 INTRODUCCIÓ ..... 57

3.1.1 LES BASES ESFINGOIDES I ELS  $\alpha$ -AMINO- $\beta$ -HIDROXIÀCIDS ..... 58

3.1.2 LES AL·LENAMIDES..... 61

<b>3.2 PREPARACIÓ DE L'AL·LENAMIDA DERIVADA DEL FENILGLICINOL .....</b>	<b>62</b>
<b>3.3 ADDICIONS A DIFERENTS ALDEHIDS AQUIRALS.....</b>	<b>63</b>
<b>3.4 DETERMINACIÓ ESTRUCTURAL DELS ADDUCTES .....</b>	<b>64</b>
<b>3.5 ESTUDI DE LA REACCIÓ I INTENTS DE MILLORA DEL RENDIMENT .....</b>	<b>66</b>
<b>3.6 PREPARACIÓ DE NOVES AL·LENAMIDES I POSTERIOR ADDICIÓ SOBRE ISOBUTIRALDEHID.....</b>	<b>69</b>
3.6.1 PREPARACIÓ DELS AL·LENS .....	70
3.6.2 ADDICIONS SOBRE ISOBUTIRALDEHID .....	74
<b>3.7 CONCLUSIONS .....</b>	<b>78</b>

## **IV. HIDROBORACIÓ D'AL·LENOLS PROTEGITS-ADDICIÓ A ALDEHIDS \_\_\_\_\_ 81**

<b>4.1 INTRODUCCIÓ .....</b>	<b>81</b>
<b>4.2 PREPARACIÓ DELS MATERIALS DE PARTIDA .....</b>	<b>83</b>
<b>4.3 HIDROBORACIÓ DELS AL·LENOLS I POSTERIOR ADDICIÓ A ALDEHIDS.....</b>	<b>84</b>
<b>4.4 DETERMINACIÓ ESTRUCTURAL .....</b>	<b>86</b>
<b>4.5 TRANSFORMACIONS SINTÈTIQUES DELS ADDUCTES.....</b>	<b>88</b>
<b>4.6 APROXIMACIÓ SINTÈTICA A LA 3-EPI-JASPINA B .....</b>	<b>92</b>
4.6.1 PREPARACIÓ DE L'ALDEHID <b>83</b> .....	92
4.6.2 HIDROBORACIÓ DE 69B I POSTERIOR ADDICIÓ A <b>83</b> .....	94
4.6.3 TRANSFORMACIONS DE L'ADDUCTE <b>82B</b> .....	95
<b>4.7 CONCLUSIONS .....</b>	<b>98</b>

## **V. INSERCIÓ D'AL·LENS A BENZILAMINES I FENILETILAMINES CATALITZADA PER PAL·LADI \_\_\_\_\_ 103**

<b>5.1 INTRODUCCIÓ .....</b>	<b>103</b>
5.1.1 ELS PROCESSOS D'ACTIVACIÓ C-H .....	104
5.1.2 LA INSERCIÓ D'AL·LENS A COMPOSTOS ORGANOMETÀL·LICS.....	108
<b>5.2 ESTUDIS PRELIMINARS DE LA INSERCIÓ D'AL·LENS A AMINOÈSTERS.....</b>	<b>113</b>
5.2.1 PREPARACIÓ DELS AMINOÈSTERS.....	113
5.2.2 INSERCIÓ DELS PRIMERS AL·LENS SOBRE ( $\pm$ )- <b>92</b> .....	114
<b>5.3 INSERCIÓ DE DIFERENTS AL·LENS A L'AMINOÈSTER (<math>\pm</math>)-<b>92</b>.....</b>	<b>116</b>
<b>5.4 INSERCIÓ DEL 2,3-BUTADIENOAT D'ETIL SOBRE DIFERENTS AMINES .....</b>	<b>119</b>
5.4.1 PREPARACIÓ DE LES AMINES .....	119

5.4.2 INSERCIÓ DEL 2,3-BUTADIENOAT D'ETIL A BENZILAMINES .....	122
5.4.3 INSERCIÓ DEL 2,3-BUTADIENOAT D'ETIL SOBRE FENILETILAMINES .....	124
<b>5.5 INSERCIÓ DE DIFERENTS AL-LENS SOBRE L'AMINOÈSTER (<math>\pm</math>)-96 .....</b>	<b>125</b>
<b>5.6 PROVES D'INSERCIÓ DEL 2,3-BUTADIENOAT D'ETIL A ALTRES AMINES .....</b>	<b>126</b>
5.6.1 PROVES D'INSERCIÓ DEL 2,3-BUTADIENOAT D'ETIL SOBRE ANILINES .....	127
5.6.2 INTENTS D'INSERCIÓ DEL 2,3-BUTADIENOAT D'ETIL SOBRE L'AMINOÈSTER ( $\pm$ )-144 .....	129
<b>5.7 CONCLUSIONS .....</b>	<b>129</b>
<b>RESUM I CONCLUSIONS .....</b>	<b>133</b>
<b>PART EXPERIMENTAL .....</b>	<b>137</b>



# **INTRODUCCIÓ GENERAL I OBJECTIUS**



## **INTRODUCCIÓ GENERAL I OBJECTIUS**

---

En el món en què vivim podem trobar multitud de compostos orgànics més o menys complexos que fan possible la vida tal com la coneixem. Des de macromolècules com els àcids nucleics o les proteïnes fins a molècules més petites i senzilles com són algunes hormones, els neurotransmissors o els pigments, totes juguen un paper clau per al desenvolupament de la vida al planeta, immerses en complexos processos i equilibris a l'interior dels éssers que l'habiten.

En un intent per conèixer millor aquests processos, els químics orgànics han afrontat el repte de crear molècules de complexitat estructural creixent al laboratori, a partir de precursors més senzills i disponibles, en el desenvolupament de la disciplina que avui es coneix com a Síntesi Orgànica. Al llarg dels anys, s'han sintetitzat nombrosos productes naturals presents en diferents organismes, que han ajudat a l'elucidació de la seva estructura i a l'aprofundiment del coneixement de les seves funcions i propietats biològiques, arribant, alguns d'ells, a significar un enorme impacte en el món actual.<sup>1</sup> Per altra banda, la Síntesi Orgànica també ha permès l'obtenció, ja sigui en laboratoris acadèmics o en plantes industrials, de noves molècules que no existien anteriorment, i que actualment ja formen part del nostre dia a dia, com són molts fàrmacs, colorants, perfums o plàstics, entre d'altres.

Avui en dia, podem considerar la Síntesi Orgànica una disciplina força madura que ha explorat l'ús de multitud de compostos i grups funcionals en diferents reaccions orgàniques donant lloc, així, a un ampli ventall de possibilitats per a l'obtenció de compostos d'una extraordinària complexitat estructural.<sup>2</sup>



## **ELS AL·LENS EN QUÍMICA ORGÀNICA**

---

Entre la multitud de funcionalitats orgàniques, els al·lens presenten la peculiaritat de la presència de dos dobles enllaços consecutius. Aquesta estructura —amb un carboni d'hibridació  $C_{sp}$  al centre— els confereix una reactivitat peculiar major que la dels dobles enllaços aïllats, que es tradueix, sovint, en processos regio i estereoselectius. A més, la presència de grups funcionals veïns als dobles enllaços de l'al·lè, modula la seva reactivitat.

La primera síntesi d'un al·lè data de l'any 1887.<sup>3</sup> Pot resultar xocant, doncs, que la química dels al·lens no s'hagi desenvolupat plenament fins als últims 15 o 20 anys, i que els al·lens hagin estat vistos durant molts anys com a curiositats químiques altament inestables i sense aplicacions pràctiques. De fet, és significatiu destacar que anys abans de la seva primera preparació, Van't Hoff publicà, al 1875, un article de gran impacte<sup>4</sup> on descrivia de forma teòrica les característiques estructurals, com ara la quiralitat axial, que haurien de posseir unes hipotètiques molècules d'aquest tipus, basant-se en la geometria tetraèdrica del carboni. Arran d'aquesta publicació, Burton i von Pechman sintetitzaren, uns anys més tard, el primer al·lè en un intent de demostrar la impossibilitat d'obtenir aquestes estructures. Aquest breu incís històric remarca, doncs, els prejudicis amb què tradicionalment la comunitat científica ha contemplat els al·lens al llarg de la història.

Aquestes reticències inicials contrasten amb la rellevància actual dels al·lens. A més de la seva utilitat en el camp de la química orgànica sintètica, també s'han descobert, fins al moment, més de 150 productes naturals amb estructura al·lènica presents en diferents tipus d'organismes (com ara microorganismes, fongs, insectes i plantes).<sup>5</sup> Aquests productes naturals inclouen feromones, carotenoides, terpenoides, aminoàcids o àcids grassos amb diverses activitats biològiques interessants. També destaquen per la seva importància un grup de bromoal·lens, en el qual trobem el panacè o el laural·lè entre d'altres (Figura 1).<sup>5a,5b</sup>

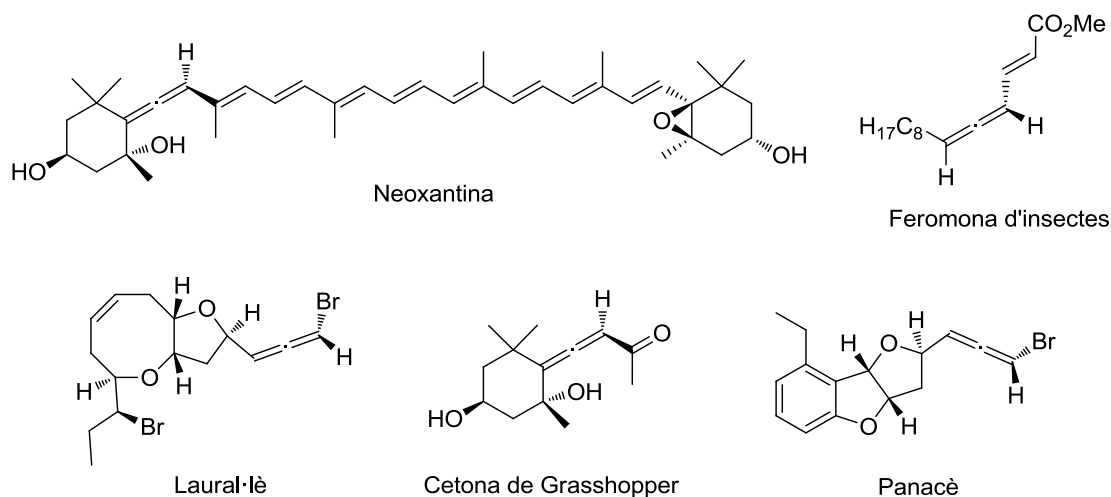


Figura 1

En els últims anys, a més, s'ha començat a estudiar la incorporació d'aquestes estructures a compostos farmacològicament actius per a millorar-ne les seves propietats, tant a nivell d'activitat biològica com d'estabilitat metabòlica o biodisponibilitat.<sup>5a,5b,6</sup> En aquest sentit, s'han realitzat avanços importants amb derivats al·lènics d'esteroides, prostaglandines, aminoàcids o nucleòsids (Figura 2), i aquest interès farmacològic no sembla aturar-se per ara.

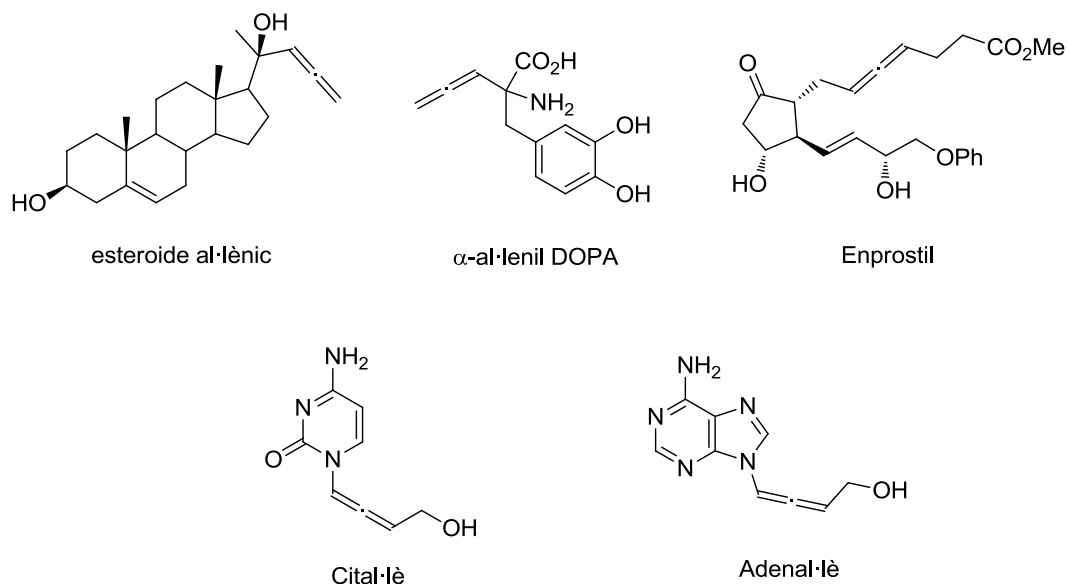
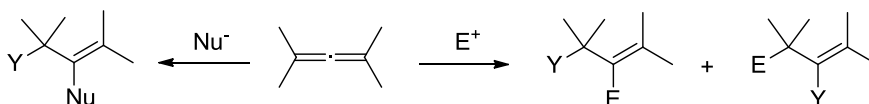


Figura 2

Com a intermedis sintètics, els al·lens també han demostrat ser molt útils. Nombroses publicacions en els darrers anys recullen l'ús d'al·lens en tot tipus de reaccions que condueixen a un ampli ventall d'estructures,<sup>5a,7</sup> també en el context de diferents síntesis totals.<sup>5a,7d,7e,7g</sup> A continuació es mostraran algunes pinzellades de la química

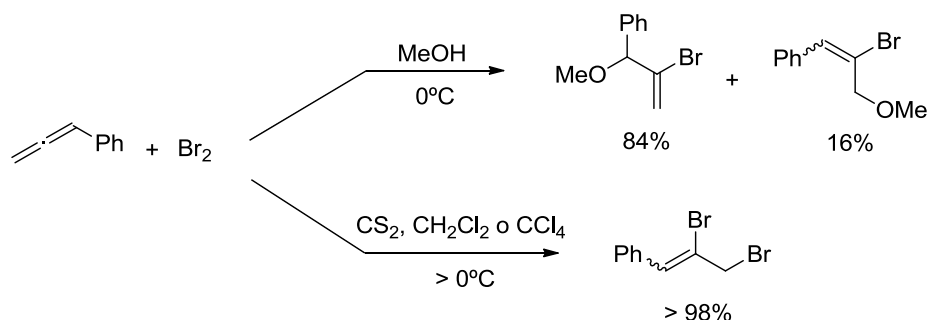
dels al·lens, tot destacant les contribucions més significatives en l'estudi de la seva reactivitat per tal d'il·lustrar la seva gran importància en Síntesi Orgànica:

A) Les addicions iòniques d'al·lens poden ser de caràcter electrofílic o nucleofílic. En les addicions electrofíliques la selectivitat del procés depèn d'efectes estèrics i electrònics tant de l'al·lè com de l'electròfil (Esquema 1), mentre que en les nucleofíliques, l'atac és sempre al carboni central de l'al·lè.<sup>5a</sup>



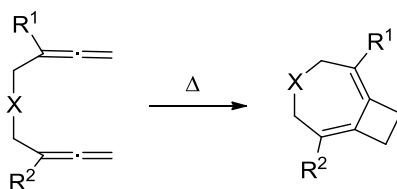
Esquema 1

Un exemple d'aquests processos es mostra en l'Esquema 2, en que la bromació del 1-fenil-1,2-propadiè té lloc tot formant diferents productes en funció de les condicions de reacció.<sup>8</sup>



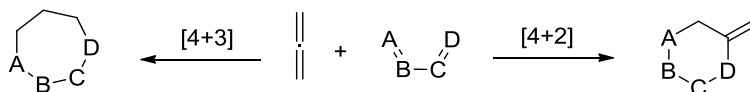
Esquema 2

B) El camp en què els al·lens han donat més fruits ha estat, possiblement, el de les reaccions de cicloadició. Un dels primers processos descrits fou la cicloadició [2+2] observada en la dimerització del propadiè, que dona lloc a la formació d'un anell de ciclobutà amb un doble enllaç exocíclic. Aquest procés ha estat força estudiat amb diferents variacions i actualment representa una via interessant per a l'obtenció d'anells de ciclobutà. Un dels exemples més recents és la ciclació de bisal·lens per a l'obtenció de bicicles (Esquema 3).<sup>71</sup>



Esquema 3

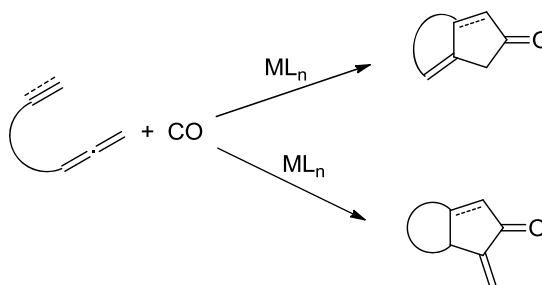
També s'han estudiat certs processos de cicloadició [3+2] o [4+2], que han permès l'obtenció d'estructures policícliques de forma regio i estereoselectiva.<sup>5a,7b,7e</sup> Més recentment, també s'han desenvolupat diverses metodologies catalítiques per a dur a terme cicloadicions [4+2] i [4+3], la qual cosa ha permès, principalment, l'obtenció d'anells de sis i set baules (Esquema 4).<sup>7j</sup>



Esquema 4

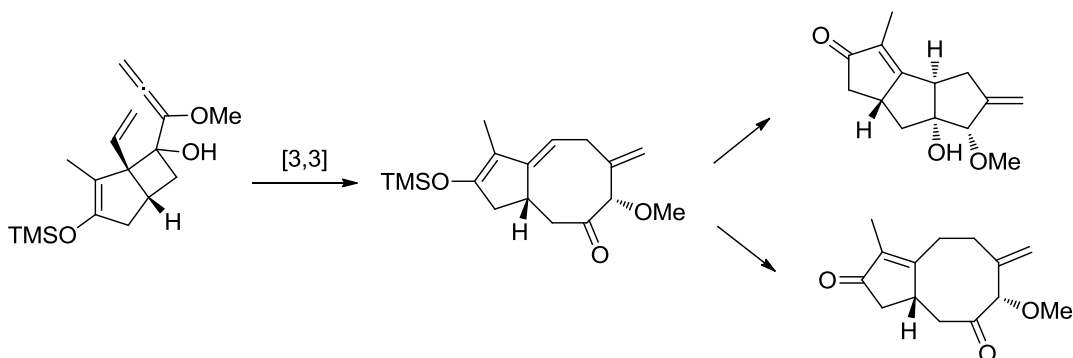
De fet, existeixen molts treballs en què s'ha estudiat aquest tipus de cicloadicions emprant diferents catalitzadors metàl·lics, com ara compostos d'or, plata o platí, a través de processos d'activació electròfila.<sup>7m,7n</sup> També s'han descrit cicloadicions amb catalisi de fosfines o amines, en aquest cas usant al·lenoats i olefines deficientes d'electrons.<sup>7c,7q</sup>

Altres processos de cicloadició destacables són exemples de reacció de tipus Pauson-Khand (cicloadició [2+2+1]), que permet l'obtenció de diferents ciclopentenones o ciclopentanones amb un doble enllaç exocíclic (Esquema 5).<sup>7e,7h</sup>



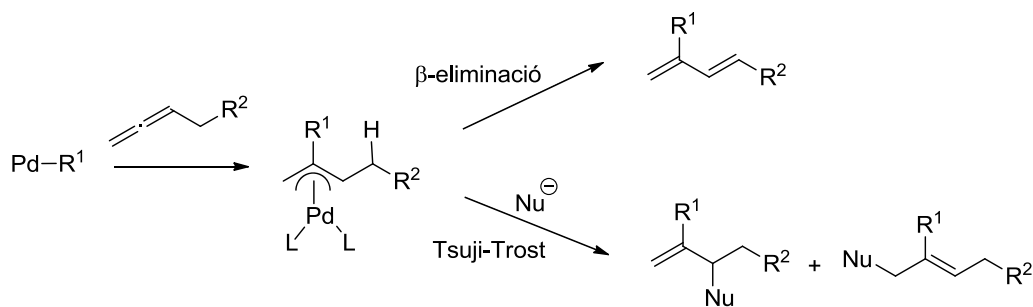
Esquema 5

C) Els al·lens també són bons candidats per a experimentar certes transposicions, les quals porten cap a estructures policícliques de gran complexitat. Un exemple de transposició sigmatròpica [3,3] es mostra en l'Esquema 6.<sup>9</sup>



Esquema 6

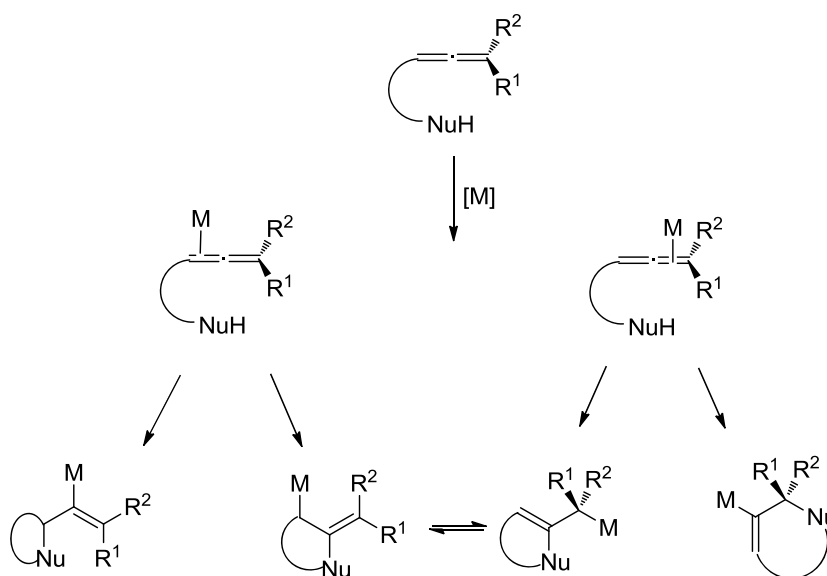
D) En relació amb la química organometàl·lica, cal destacar que els al·lens es poden inserir en enllaços carboni-metall o heteroàtom-metall en processos de carbometal·lació o nucleometal·lació, en què el pal·ladi ha estat, sens dubte, el metall més utilitzat.<sup>7a,7b</sup> Aquests processos han resultat molt útils en l'àmbit de l'activació C-H, en què un primer compost organometàl·lic —generat per l'activació de l'enllaç carboni-hidrogen gràcies a un metall de transició— pot incorporar un al·lè com a lligand per incorporar-lo, a continuació, a l'estructura hidrocarbonada. Aquests processos acostumen a tenir lloc a través d'intermedis de  $\pi$ -al·lil pal·ladi, que a més, seran susceptibles d'experimentar posteriors transformacions, com  $\beta$ -eliminacions o substitucions nucleòfiles tipus Tsuji-Trost (Esquema 7), de manera que poden donar lloc a multitud de transformacions. Aquests tipus de processos seran la base de la química desenvolupada en el capítol 5 de la present Tesi Doctoral.



Esquema 7

E) També han cobrat força importància diferents processos de ciclació catalitzats per metalls. En aquest cas, els exemples descrits es poden agrupar en quatre tipus de processos:

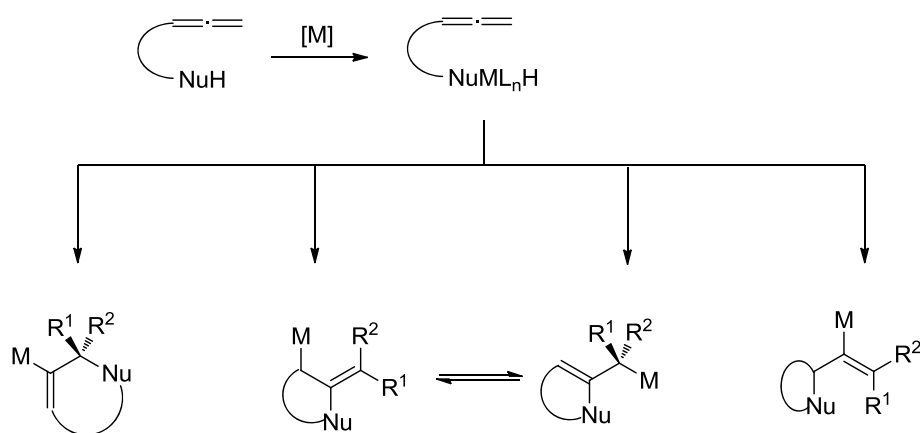
E1) Activació electròfila de l'al·lè per part d'un metall electrofílic (Hg(II), Ag(I), Pd(II), Au(III), Rh(I)...) en algun dels dos dobles enllaços, que permet l'atac intramolecular d'algun nucleòfil, i pot donar lloc a quatre possibles productes en funció del doble enllaç que sigui activat i el tipus d'atac nucleòfil (*endo* o *exo*) (Esquema 8).<sup>5a</sup>



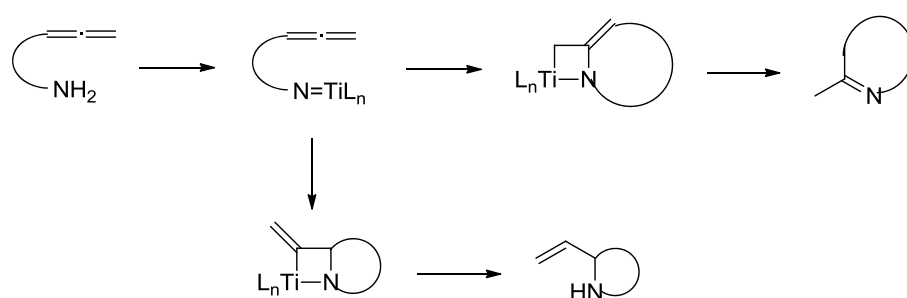
Esquema 8

E2) També es troben exemples en què la reacció s'inicia a través de l'activació del nucleòfil present a la molècula per acció d'algun metall de transició (Pd(0), La(III) o Sm(III)). A continuació, un enllaç  $\pi$  de l'al·lè s'insereix a l'enllaç nucleòfil-metal·lic i donarà lloc al mateix tipus de productes que en el cas anterior (Esquema 9).<sup>5a</sup>

E3) En alguns casos en que el nucleòfil és nitrogenat, es pot formar un complex titani(IV)-imido, que evolucionarà a través d'una cicloadició [2+2] amb algun dels dos enllaços  $\pi$  de l'al·lè. En aquest cas, depenent de la regioselectivitat de la cicloadició es formaran dos compostos diferents (Esquema 10).<sup>5a</sup>

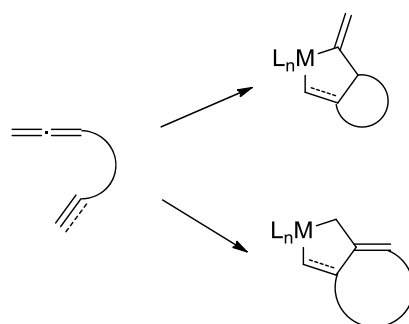


Esquema 9



Esquema 10

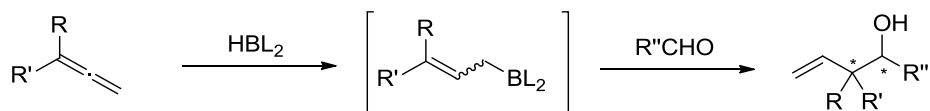
E4) També es troben descrits processos de ciclació amb altres enllaços múltiples, de forma intra o intermolecular, a través de processos de ciclometal·lació. En aquest cas es poden formar diferents metal·lacicles, que posteriorment podran evolucionar a través de diversos processos com eliminacions reductives,  $\beta$ -eliminacions d'hidrur o insercions d'altres lligands (Esquema 11).<sup>5a</sup>



Esquema 11

F) Els processos d'hidrometal·lació també han estat estudiats amb diferents hidrurs metàl·lics. Entre els exemples descrits, ens han interessat especialment els processos d'hidroboració d'al·lens,<sup>7e</sup> que representen una via interessant per a

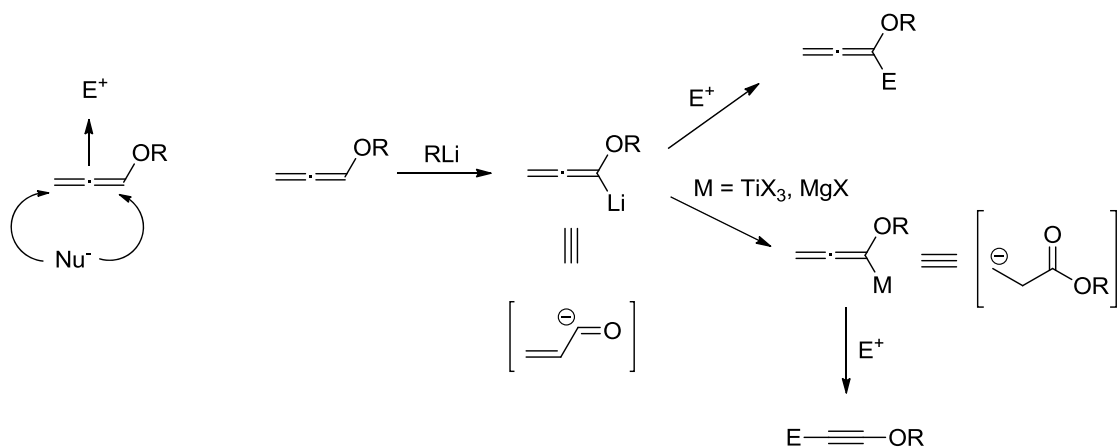
l'obtenció d'alquenilborans gràcies a la seva regioselectivitat, facilitat de preparació i compatibilitat amb altres grups funcionals. Els alquenilborans resultants, a més, es poden addicionar a compostos carbonílics tot donant lloc a alcohols homoal·lílics amb elevats graus d'estereoselectivitat (Esquema 12).



Esquema 12

Aquest procés tàndem d'hidrobromació d'al·lens-addició a aldehids serà la base dels quatre primers capítols, i es discutirà amb més extensió en el capítol 1 de la present Tesi Doctoral.

Un comentari a part mereixen els al·lens directament units a heteroàtoms, com les al·lenamines, els èters d'al·lenol o els sulfurs d'al·lenil. En aquests casos, la influència d'àtoms donadors d'electrons en modula la reactivitat. A més de permetre l'addició a electròfils, aquests al·lens poden facilitar l'addició de nucleòfils a la posició terminal, i, a més, permeten la metal·lació del carboni unit a l'heteroàtom de forma molt efectiva i selectiva, tot generant un intermedi que pot actuar d'equivalent sintètic de diferents sintons d'interès (Esquema 13).



Esquema 13

A més, els èters d'al·lenol han resultat molt útils en processos de cicloadició gràcies a la polarització que presenten, que els dona la possibilitat de dur a terme aquests processos amb graus notables de regioselectivitat.



Per tant, aquests al·lens han resultat particularment útils, com demostren la gran quantitat de treballs publicats, especialment sobre l'ús d'èters d'al·lenol i d'al·lenamides.<sup>7d,7f,7g</sup>

Aquest tipus d'al·lens, a més, són més estables que els seus respectius isòmers acetilènics, cosa que permet la seva fàcil obtenció per isomerització del corresponent precursor propargílic en medi bàsic (Esquema 14).



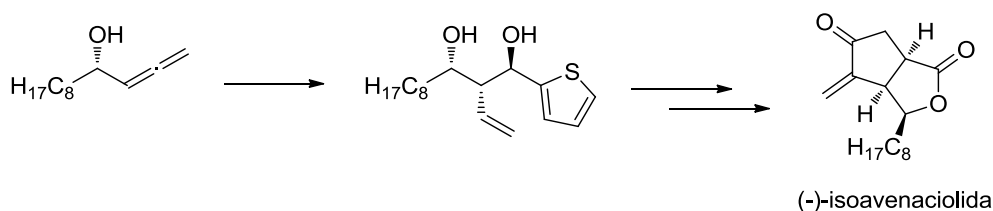
Esquema 14

Per últim, voldríem destacar que avui en dia existeixen una gran quantitat de procediments descrits per a la preparació d'al·lens que en faciliten l'ús. Aquests mètodes van des de la isomerització de triples enllaços fins a processos catalítics amb metalls de transició, passant per substitucions  $S_N2'$ , reaccions de Wittig, eliminacions d'halurs vinílics, transposicions, etc.<sup>10</sup>

## OBJECTIUS

---

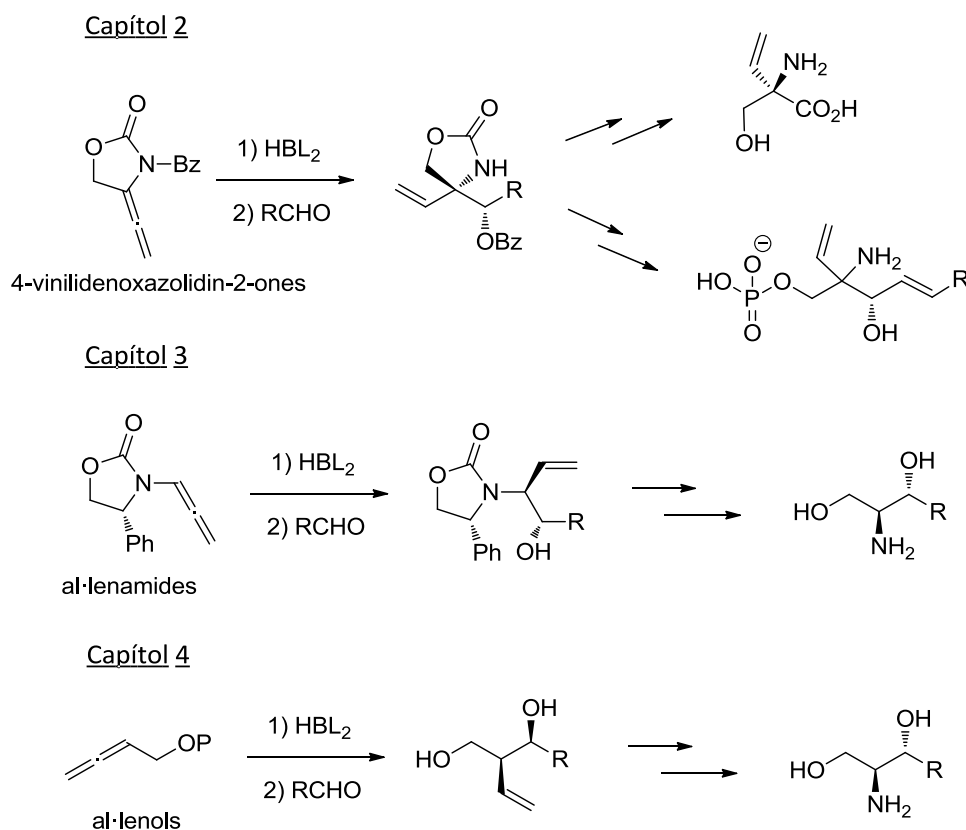
En el nostre grup ens hem interessat en els últims anys en la hidroboració d'1,2-alcadien-4-ols quirals (al·lenols) i la seva posterior addició a aldehids com a via per a l'obtenció d'estructures polihidroxilades o aminopolihidroxilades que són presents a diferents productes naturals.<sup>11</sup> Un exemple representatiu és la síntesi de la (–)-isoavenaciolida, que hem publicat recentment i que es basa en aquesta estratègia (Esquema 15).<sup>11d</sup>



Esquema 15

La present Tesi Doctoral s'emmarca en aquesta línia, i ens hem plantejat com a gran objectiu ampliar l'estudi d'aquest procés tàndem a d'altres tipus d'al·lens. Així, en els capítols 2, 3 i 4 de la present Memòria es recullen els resultats obtinguts en la

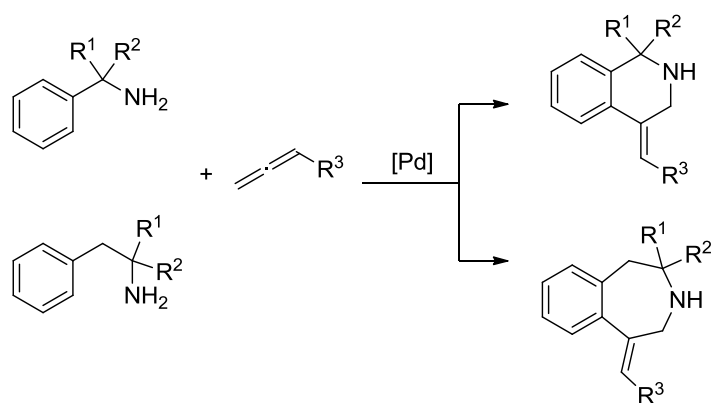
hidroboració-addició de 4-vinilidenoxazolidin-2-ones, al·lenamides i al·lenols més simples per a l'obtenció de diferents estructures d'interès, com són aminoàcids quaternaris, vinilesfingosines i estructures de 2-amino-1,3-diol presents a les bases esfingoides (Esquema 16).



Esquema 16

Més recentment, al nostre grup també ens hem interessat per l'estudi de processos d'activació C-H, iniciat amb la publicació de la carbonilació de certs aminoèsters aromàtics catalitzada per pal·ladi, on s'ha descrit, per primera vegada, l'ús d'una amina primària com a grup director.<sup>12</sup> En la present Tesi Doctoral ens hem plantejat l'estudi de la inserció d'al·lens a sistemes aromàtics amb l'ús d'amines com a grup director. Així, el capítol 5 de la Memòria recull els resultats obtinguts en la inserció de diferents al·lens a amines benzíliques o feniletíliques catalitzada per pal·ladi, que ha permès l'obtenció de forma regioselectiva de tetrahydroisoquinolines i benzazepines (Esquema 17).

Capítol 5



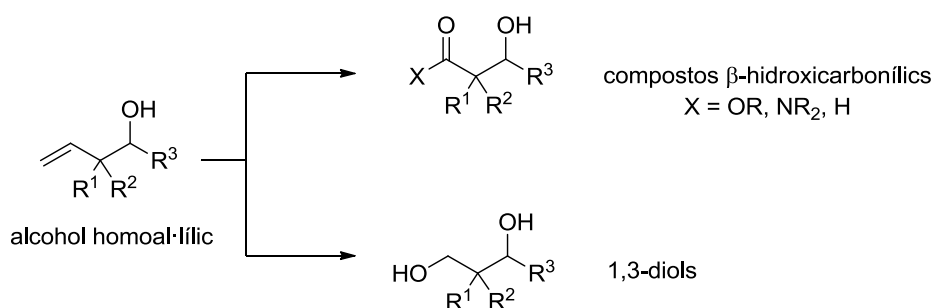
Esquema 17

**CAPÍTOL 1. LA REACCIÓ TÀNDEM  
D'HIDROBORACIÓ D'AL·LENS-ADDICIÓ A  
ALDEHIDS: UNA REVISIÓ BIBLIOGRÀFICA**



## I. LA REACCIÓ TÀNDEM D'HIDROBORACIÓ D'AL·LENS-ADDICIÓ A ALDEHIDS: UNA REVISIÓ BIBLIOGRÀFICA

Els alcohols homoal·lílics són estructures de gran interès en síntesi orgànica, ja que les funcionalitzacions que permeten resulten útils en la síntesi de compostos estructuralment més complexos. Entre d'altres, poden ser precursors de compostos  $\beta$ -hidroxicarbonílics o d'1,3-diols, estructures de gran rellevància en síntesi orgànica que tradicionalment s'han obtingut a través de la reacció aldòlica<sup>13</sup> (Esquema 18).



Esquema 18

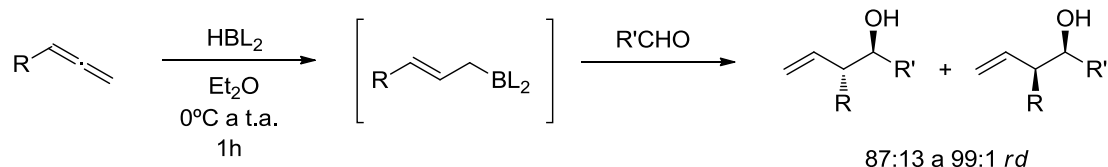
La formació estereoselectiva d'aquestes estructures ha estat estudiada pels químics orgànics sintètics durant dècades. Avui es coneixen nombrosos mètodes per a la seva preparació, la majoria per addició d'al·lil i crotilmetalls (2-alquenilmetalls) a aldehids.<sup>14</sup>

El procés tàndem d'hidroboració d'al·lens i posterior addició a aldehids consisteix en la hidroboració regioselectiva d'al·lens per generar *in situ* els alquenilborans, que posteriorment es podran addicionar sobre aldehids per donar lloc a alcohols homoal·lílics amb dos nous estereocentres (Esquema 12, pàg. 15).

El principal avantatge d'aquesta metodologia són les condicions suaus en que té lloc la hidroboració, el que facilita l'obtenció estereoselectiva d'alquenilborans, a diferència dels mètodes més tradicionals d'obtenció d'aquests reactius de bor.<sup>15,16</sup> Aquests avantatges es posen de manifest, especialment, quan es tracta de crotilborans complexos amb la presència d'estereocentres i altres funcionalitats.<sup>17</sup>

El precedent més directe d'aquest procés tàndem el trobem en els treballs de Narla i Brown de 1997,<sup>18</sup> en què descriuen la hidroboració d'al·lens monosubstituïts amb

diciclohexilborà o diisopinocampfeïlborà ( $\text{Ipc}_2\text{BH}$ ) per generar un *E*-alquenilborà, que posteriorment s'addicionava a aldehyds tot generant els alcohols homoal·lílics amb un bon control de l'estereoselectivitat (Esquema 19).



Esquema 19

Aquest procés ha estat estudiat en els últims anys, principalment pels grups de Brown i Roush, i actualment representa un protocol a tenir en compte per a l'obtenció d'alcohols homoal·lílics.

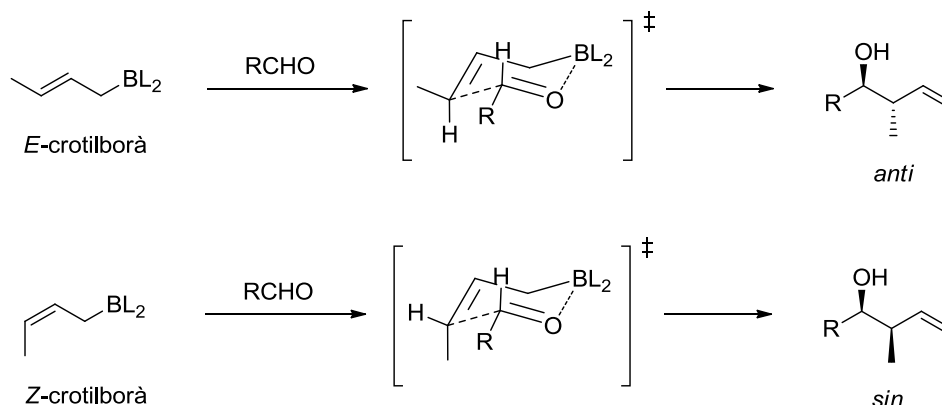
En aquest capítol es presentaran els aspectes mecanístics que regeixen les addicions d'alquenilborans a aldehyds, i també un breu resum dels precedents més destacats d'aquesta reacció tàndem que han aparegut en la literatura en aquests anys.

## 1.1 ADDICIÓ D'AL·LIL I CROTLIBORANS A ALDEHIDS

Les addicions d'al·lil i crotilmetalls a aldehyds poden presentar un alt grau de control estereoquímic de la reacció que, unit a la funcionalitat latent dels alcohols homoal·lílics resultants, les fa de gran utilitat en síntesi.<sup>14,19</sup> D'entre els metalls utilitzats, un dels més populars és el bor, ja que els enllaços C-B són més curts que els d'altres metalls, els estats de transició probablement més compactes i provoquen una major i més previsible estereoselectivitat.<sup>14c,20</sup>

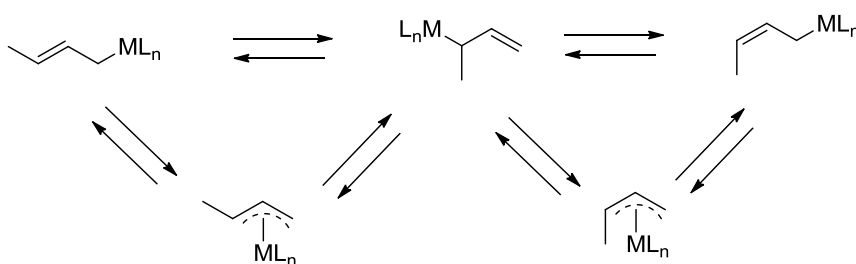
Avui en dia s'accepta que l'addició d'al·lil i crotilborans a aldehyds passa per un estat de transició cíclic altament ordenat. En l'aproximació del crotilborà a l'aldehyd, l'àtom de bor estableix una interacció enllaçant inicial amb l'àtom d'oxigen del carbonil de l'aldehyd, cosa que provoca un augment en l'electrofilia del carbonil. Aquest complex evoluciona cap a la formació d'un estat de transició cíclic de sis baules, seguint el model de Zimmerman-Traxler descrit per les reaccions aldòliques,<sup>21</sup> en què la conformació més estable, i que determina l'estereoselectivitat del procés és, en general, la de tipus cadira que minimitza les interaccions 1,3-diaxials. Així, els crotilborans d'estereoquímica *E* donen lloc a alcohols homoal·lílics de configuració

relativa *anti*, mentre que els crotilborans *Z* forneixen alcohols homoal·lílics *sin* (Esquema 20).



Esquema 20

D'altra banda, l'estabilitat configuracional dels alquenilmetalls també juga un paper molt important en el curs estereoquímic de la reacció. Els alquenilmetalls poden existir en la seva forma monohapto ( $\eta^1$ ) o trihapto ( $\eta^3$ ). Quan es troben en la seva forma monohapto, són susceptibles d'experimentar el que s'anomena transposició metal·lotròpica, la conseqüència de la qual és una isomerització *E-Z* de l'alquenilmetall (Esquema 21).<sup>22</sup> La resistència a experimentar aquest tipus de procés és l'anomenada estabilitat configuracional dels alquenilmetalls, i resulta clau en el control de la configuració relativa dels productes.



Esquema 21

Aquesta estabilitat configuracional depèn en gran part del metall, però hi ha altres factors que hi juguen un paper important, com són la temperatura, els lligands i la diferència d'energies entre l'alquenilmetall *E* i el *Z*. En el cas dels alquenilborans, aquests presenten una certa estabilitat configuracional en comparació amb d'altres metalls que isomeritzen ràpidament cap a la forma termodinàmicament més estable (isòmer *E*). Dins dels alquenilborans, els alquenildialquilborans són els menys estables,



en comparació, per exemple, amb els alquenilboronats, molt més estables configuracionalment (Figura 3).<sup>15b-d</sup> La presència de lligands o substituents voluminosos en l'alquenilborà també dificulta aquest procés d'isomerització, mentre que la temperatura l'afavoreix.



Figura 3

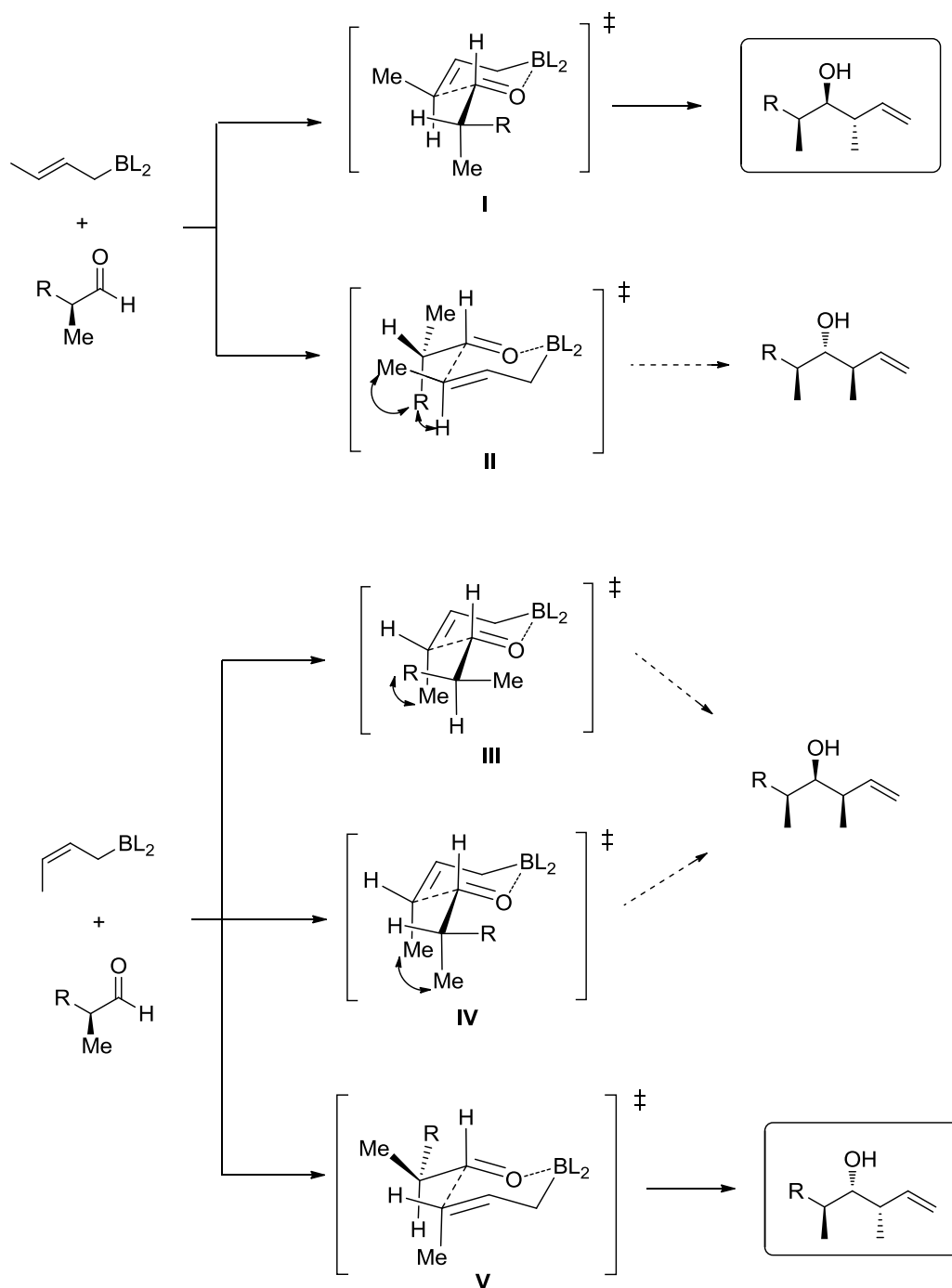
Si no s'introdueix quiralitat en algun dels reactius, els alcohols homoal·lílics resultants seran, evidentment, mesclades racèmiques. Les opcions òbvies per a l'obtenció de productes enantiomèricament enriquits són la introducció de quiralitat en: i) l'aldehid, ii) el lligand o iii) l'alquenilborà.

La inducció asimètrica produïda per l'ús d'aldehids quirals en aquests processos d'al·lilació i crotilació<sup>15a,23</sup> es pot racionalitzar mitjançant el model de Felkin-Anh (Esquema 22).

Així, en l'addició d'*E*-crotilborans a aldehids  $\alpha$ -metilats, el model de Felkin prediu dos possibles estats de transició, un dels quals (**I**) es troba afavorit respecte a l'altre (**II**) a causa de les interaccions entre R i Me. En el cas dels *Z*-crotilborans, els estats de transició predits pel model de Felkin es troben desestabilitzats ja sigui per interaccions entre els grups R i Me (**III**) o bé entre els dos grups Me (**IV**), de manera que l'estat de transició més afavorit (**V**) és el que porta al producte anti-Felkin (Esquema 22).<sup>23b,23c</sup>

D'altra banda, la presència de substituents en la posició  $\beta$  respecte al carbonil de l'aldehid, també juga un paper en la selectivitat observada en aquests processos d'addició. Així, la presència, per exemple, d'un substituent OTBS en aquesta posició millora, en general, les selectivitats observades en absència de substituents en  $\beta$ .<sup>23c</sup>

Cal destacar, també, que quan el substituent en  $\alpha$  al carbonil de l'aldehid és un heteroàtom, s'observen canvis en les diastereoselectivitats facials deguts a efectes electrònics que varien les estabilitats relatives dels estats de transició.<sup>15a</sup>



Esquema 22

Una altra estratègia amplament usada per a la inducció asimètrica és l'ús de lligands quirals units a l'àtom de bor. S'han descrit molts exemples de lligands de diferent naturalesa usats amb èxit per al control facial en addicions a aldehyds aquirals. Entre aquests destaquen els boronats derivats de la càmfora<sup>23a,24</sup> o de tartrats,<sup>25</sup> dels quals es mostren alguns dels més representatius en la Figura 4.

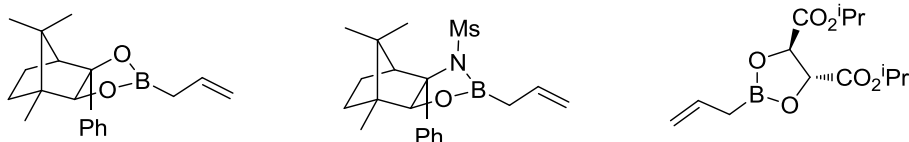
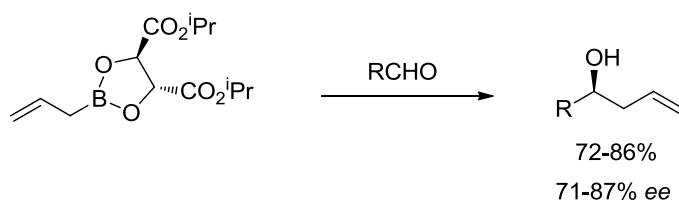


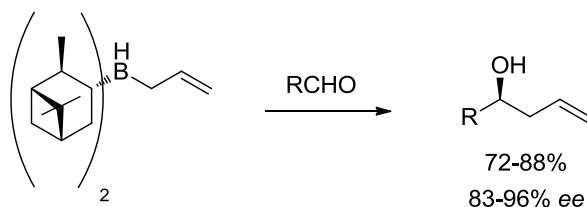
Figura 4

Els boronats que deriven de tartrats han estat especialment estudiats gràcies a la seva facilitat de preparació, la seva estabilitat configuracional i els bons rendiments i excessos enantiomèrics que donen (Esquema 23).<sup>25b,25c</sup> En aquest cas, la interacció electrònica desfavorable entre el parell d'electrons del carbonil de l'aldehid i un dels parells d'electrons del carbonil del tartrat sembla determinant per a l'obtenció majoritària d'un dels dos enantiòmers.<sup>25d</sup>



Esquema 23

Per altra banda, també han estat àmpliament estudiats i usats els al·lil i crotilborans amb lligands quirals derivats de terpens.<sup>26</sup> D'entre els molts exemples descrits, destaca especialment l' $\alpha$ -pinè, que dona lloc al lligand isopinocameïl o lpc. En aquest cas, malgrat tractar-se de dialquilborans, amb una estabilitat configuracional menor, la presència d'un lligand voluminós com és l'ipc i l'ús de baixes temperatures ha permès un ampli ús d'aquestes espècies obtenint bons rendiments gràcies a la seva reactivitat i excel·lents excessos enantiomèrics pel fet de posseir l'estereocentre adjacent a l'àtom de bor (Esquema 24).<sup>26a,26b</sup>



Esquema 24

Pel que fa a la introducció de quiralitat en l'alquenilborà, ja sigui en la posició  $\alpha$  o  $\delta$  al metall, és una estratègia que ha estat poc estudiada en comparació amb les altres

formes d'inducció asimètrica, principalment per la dificultat de preparació dels alquenilborans de forma estereoselectiva en comparació amb la introducció d'auxiliars quirals com a lligands. Malgrat tot, els exemples descrits demostren que és una estratègia eficaç des del punt de vista de la inducció asimètrica.<sup>27</sup>

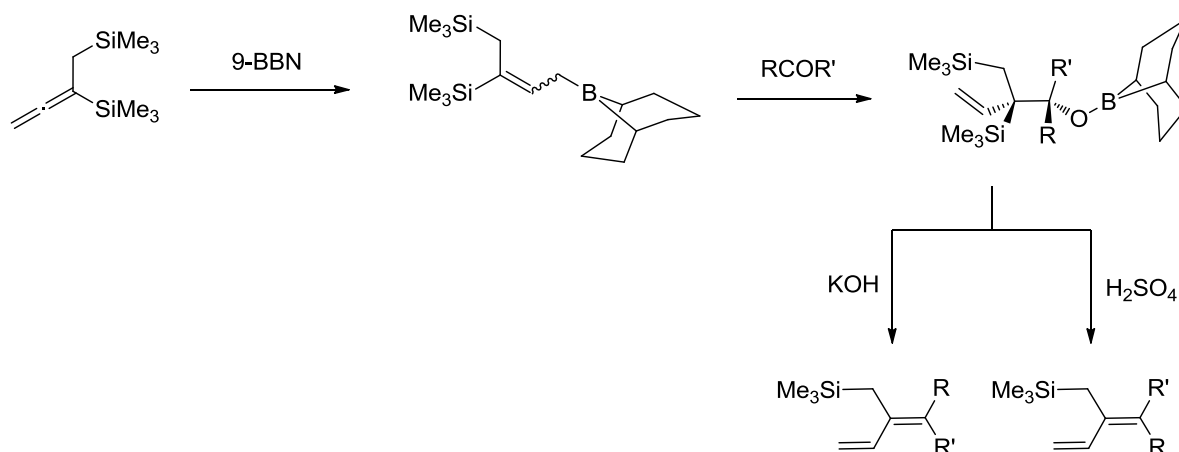
## **1.2 PRECEDENTS DE LA REACCIÓ TÀNDEM D'HIDROBORACIÓ D'AL·LENS-ADDICIÓ A ALDEHIDS**

---

La hidroboració d'al·lens és una forma suau, en condicions pràcticament neutres, de generar alquenilborans, compatible amb diferents grups funcionals presents a la molècula. Com s'ha comentat, el precedent més directe d'aquesta metodologia són els treballs de Brown als anys 90, quan es va estudiar la hidroboració d'al·lens mono i disubstituïts per obtenir *E*-alquenilborans que posteriorment eren adicionats a aldehids obtenint els alcohols homoal·lílics corresponents amb bons rendiments i estereoselectivitats.<sup>18</sup> Malgrat tot, la primera referència d'hidroboració d'al·lens data de l'any 1963<sup>28</sup>, quan Devaprabhakara i Gardner van estudiar la hidroboració del ciclonadiè, obtenint, en general, pobres conversions i selectivitats. Posteriorment, als anys 70, l'ús de dialquilborans com el dicitclohexilborà o el 9-BBN com a agents hidroborants va permetre dur a terme la monohidroboració regioselectiva d'al·lens amb algun substituent alquílic en un dels extrems, mentre que l'absència de substituents en l'al·lè portava a productes de dihidroboració.<sup>29</sup> En aquests primers treballs, es fa referència, essencialment, als efectes estèrics i electrònics que regeixen aquests processos.

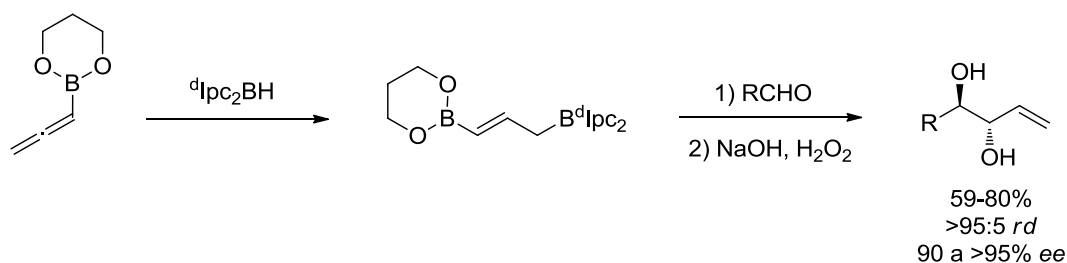
Però no va ser fins a finals dels 80 que es va usar la hidroboració d'al·lens per a generar alquenilborans *in situ* i adicionar-los posteriorment a aldehids o cetones. Des de llavors, en els últims 25 anys, aquest procés ha rebut força més atenció, i s'han publicat diversos treballs referents a aquesta reacció tàndem. A continuació es presenta un breu resum de les contribucions més importants.

La primera publicació que fa referència a aquest procés data de l'any 1986, quan Wang *i col.* descriviren l'obtenció estereoselectiva de butadiens per eliminació després d'un tractament àcid o bàsic (Esquema 25).<sup>30</sup>

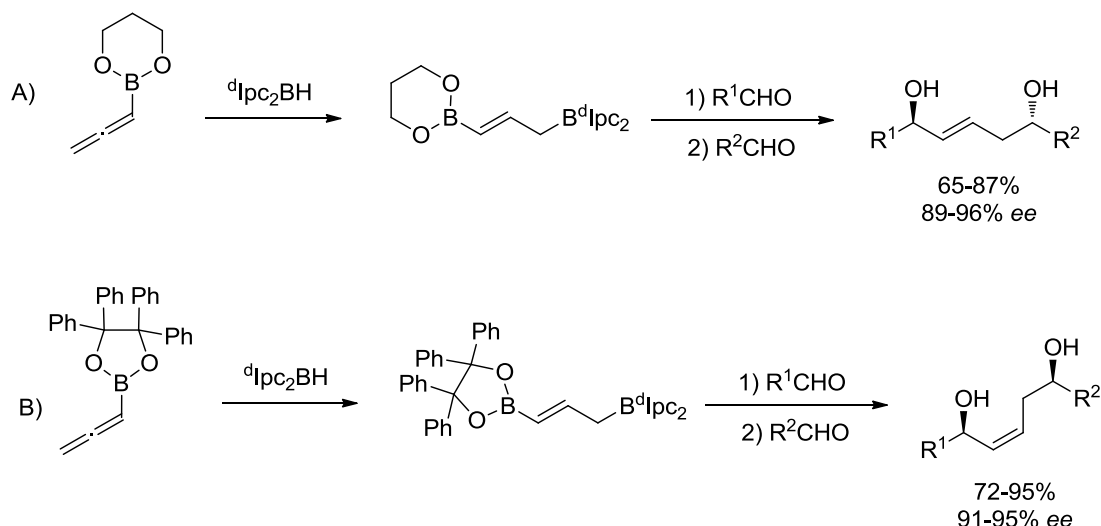


Més endavant, el mateix grup de Wang continuà estudiant aquests processos per acabar aplicant-los a l'obtenció d'alcòhols homoal·lílics.<sup>31</sup>

Per altra banda, el grup de Brown publicava, el 1995, l'obtenció estereoselectiva d'*anti*-1,2-diols mitjançant la hidroborecació d'al·lenilboronats i la posterior addició de l'al·quenilborà resultant a al·dehids (Esquema 26).<sup>32</sup> Poc després, al 1997, apareix el treball esmentat en l'inici d'aquest capítol en què obtenien alcòhols homoal·lílics  $\alpha$ -substituïts *anti* per hidroborecació d'al·lens monosubstituïts, mitjançant diciclohexilborà o  $\text{Ipc}_2\text{BH}$ , i posterior addició a al·dehids (Esquema 19).<sup>18</sup>

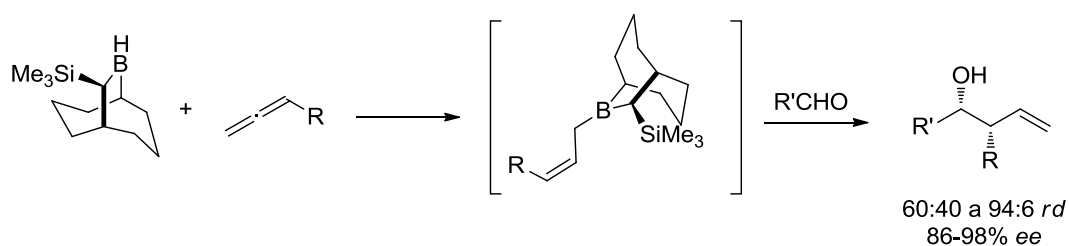


El grup de Roush ha estat un dels més actius en aquest camp. L'any 2002 publicaren l'obtenció estereoselectiva d'1,5-diols mitjançant una doble al·lilboració d'al·dehids.<sup>33</sup> Inspirats en els treballs de Brown, el grup de Roush va estudiar la hidroborecació d'un al·lenilboronat per addicionar-lo posteriorment a dos al·dehids diferents. Un tret destacat d'aquest estudi és que fent ús del boronat adequat es podien obtenir de forma selectiva els diols *sin* o *anti* (Esquema 27).



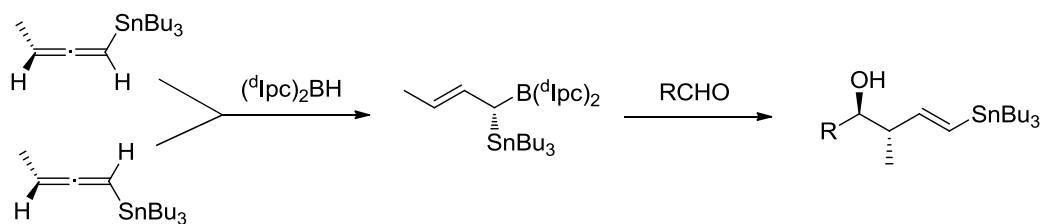
Esquema 27

En tots aquests treballs s'assumia que s'addicionava l'*E*-alquenilborà a causa de la impossibilitat d'evitar la transposició borotròpica que pot tenir lloc en aquestes espècies després de la hidroboració, i que comportava la isomerització de l'alquenilborà *Z* (cinètic) a l'alquenilborà *E* (termodinàmic). Al 2008, Soderquist va demostrar que l'ús del 10-TMS-9-borabicyclo[3.3.2]decà com a agent hidroborant permetia obtenir alquenilborans estables a l'isomerització *Z-E*.<sup>34</sup> Poc després, al 2009, Roush publicava una metodologia d'hidroboració d'al·lens-addició a aldehids basada en l'ús d'aquest agent hidroborant que permetia l'obtenció d'alcohols homoal·lílics  $\alpha$ -substituïts *sin* (Esquema 28),<sup>35</sup> i també l'obtenció estereoselectiva d'1,5-diols.<sup>36</sup>



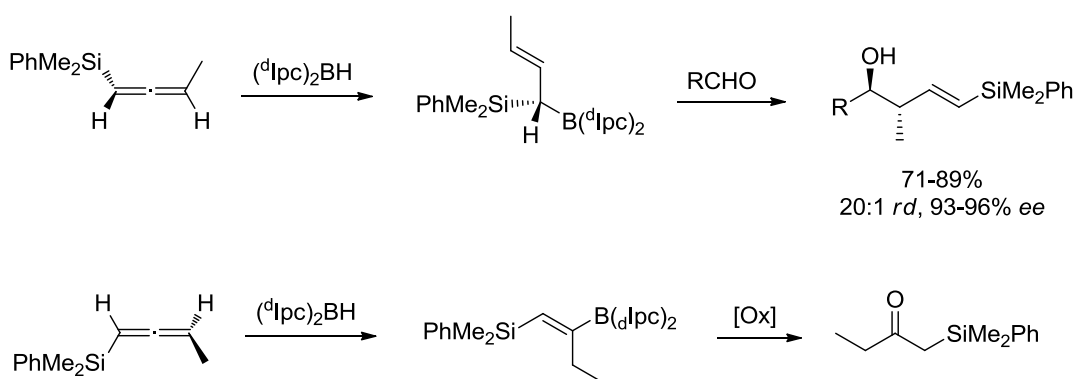
Esquema 28

El mateix grup de Roush va descriure, posteriorment, la hidroboració enantioconvergent d'al·lens racèmics, seguida de l'addició a aldehids, per donar lloc a alcohols  $\delta$ -estannil homoal·lílics *anti* (Esquema 29).<sup>37</sup>



Esquema 29

En aquesta mateixa línia, el 2013, descriuen la hidroboració enantiodivergent d'al·lenilsilans racèmics, i la posterior addició a aldehyds, per donar lloc a alcohols  $\delta$ -siliil homoal·lílics *anti*, amb geometria *E* del doble enllaç. En aquest cas, un dels enantiòmers de la mescla racèmica donava lloc al crotylborà corresponent, mentre que l'altre donava lloc a un vinilborà que acabava formant la corresponent cetona (Esquema 30).<sup>38</sup> D'altra banda, aquesta metodologia es va poder estendre a la doble inducció asimètrica en l'addició dels crotylborans derivats de la hidroboració dels al·lenilsilans racèmics a aldehyds quirals.<sup>39</sup>



Esquema 30

Finalment, el mateix grup de Roush ha publicat diferents aplicacions d'aquesta metodologia a la síntesi de molècules o fragments de molècules estructuralment complexos, com són la duramicina A o la tetrafabricina.<sup>40,41</sup>

Al nostre grup de recerca, es va començar a treballar en aquest camp ja fa uns anys. Concretament, durant l'última fase de la Tesi Doctoral de Jordi Ortiz,<sup>42</sup> i en el context d'una aproximació a la lactacistina, es va realitzar l'addició de l'al·lilborà derivat d'una 4-vinilidenoxazolidin-2-ona a diferents aldehyds. Posteriorment, Carolina Sánchez, també en el transcurs de la seva Tesi Doctoral,<sup>43</sup> va aprofundir més en aquests processos en estudiar la hidroboració-addició de dos tipus d'al·lens: d'una banda l'*N*-

tosil-4-vinilidenoxazolidin-2-ona, que obria la porta a l'obtenció estereoselectiva d'estructures altament funcionalitzades amb la presència d'un centre quaternari (com les que es poden trobar en diferents productes naturals amb estructura d' $\alpha$ -aminoàcid quaternaris); d'altra banda, també va estudiar l'ús de diferents al·lenols protegits quirals, que permetien l'obtenció estereoselectiva de sintons molt versàtils per a la síntesi orgànica a la vegada que demostraven l'excel·lent inducció asimètrica de la posició  $\delta$  dels alquenilborans generats (Figura 5).

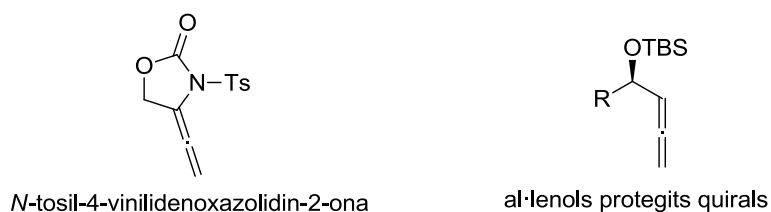
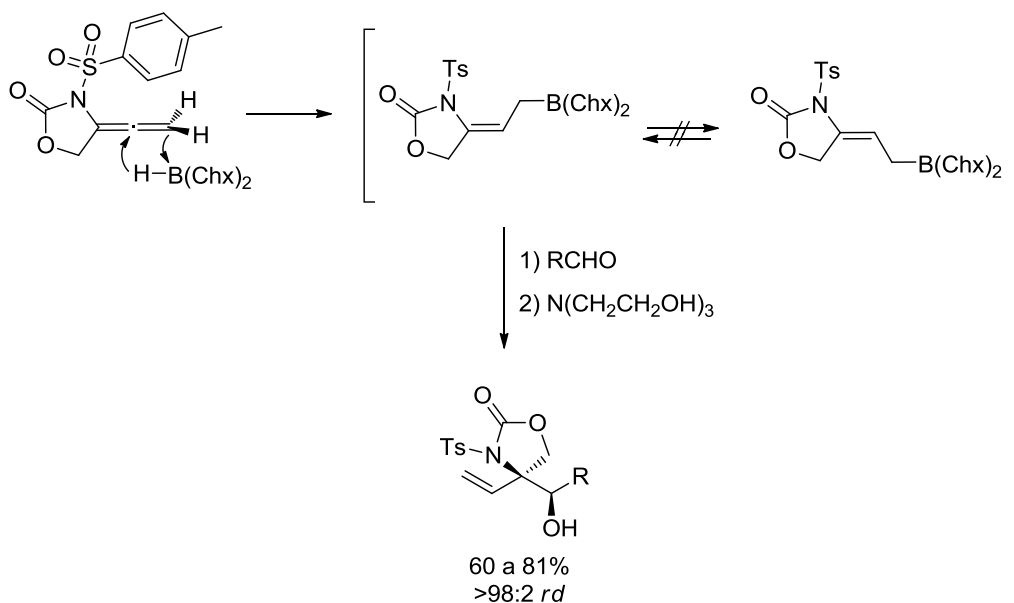


Figura 5

Pel que fa a la reactivitat del primer substrat, aquesta ha estat especialment fructífera. En efecte, la hidroboració d'aquest al·lè i la seva posterior addició a diferents aldehids permetia obtenir uns adductes molt funcionalitzats amb bons rendiments i excel·lents estereoselectivitats (Esquema 31).<sup>11b</sup>



Esquema 31

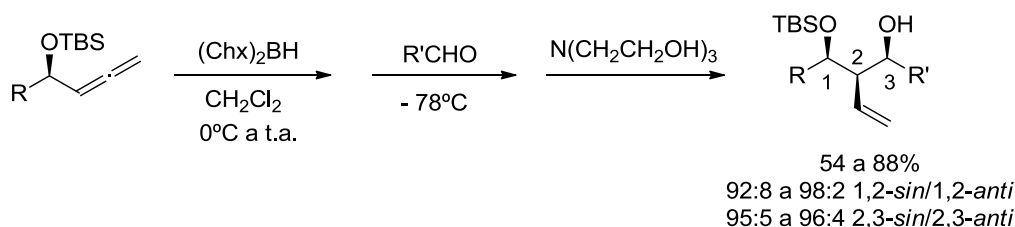
És interessant destacar que en tots els casos, l'estereoquímica dels productes obtinguts suggeria que era l'alquenilborà Z el que s'addicionava a l'aldehid, posant de



manifest el control total en l'estereoselectivitat tant de la hidroboració com de l'addició, i l'absència d'isomerització *Z-E* que s'observa en la majoria d'alquenilborans.

En aquest mateix treball, es va investigar la inducció asimètrica que podia aportar l'ús d'aldehids quirals. Altra vegada s'obtingueren molt bons resultats en forma d'un estereoisòmer majoritari, que resultà ser l'estereoisòmer esperat d'una addició Felkin després de la determinació de la configuració absoluta per cristal·lografia de raigs X.

Pel que fa a la hidroboració i posterior addició d'al·lenols protegits,<sup>11a</sup> es va demostrar l'excel·lent estereoselectivitat facial dels alquenilborans generats quan aquests posseïen un estereocentre a la posició  $\delta$  respecte el metall, generant de forma majoritària els adductes *sin, sin* (Esquema 32).

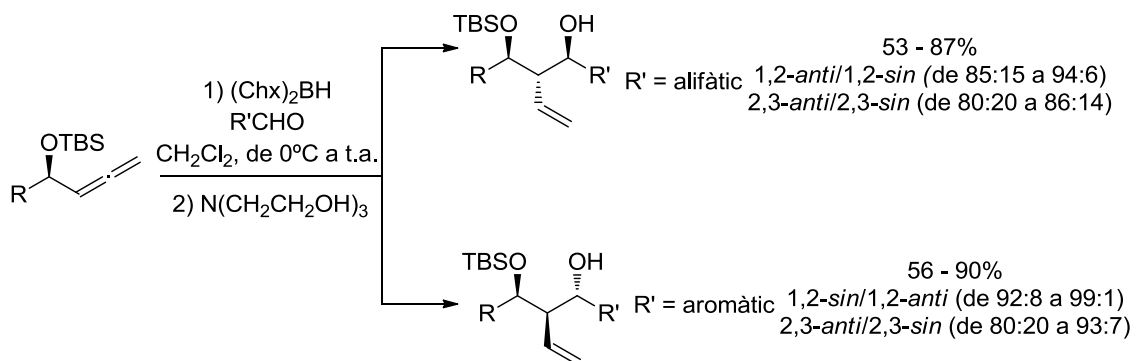


Esquema 32

A més, també es va desenvolupar una versió alternativa *one-pot* de la reacció, consistent en l'addició simultània de l'agent hidroborant i l'al·lenol sobre l'al·lè, que permetia l'addició majoritària de l'alquenilborà *Z*, ja que l'addició sobre l'al·lenol resultava més ràpida que la isomerització *Z-E*. En aquesta versió, es va demostrar que la naturalesa del substituent de l'al·lenol afectava de forma molt important la selectivitat facial de l'alquenilborà, ja que l'ús de substituents alifàtics portava majoritàriament a adductes *anti, anti*, mentre que els substituents aromàtics donaven lloc a adductes *sin, anti* de forma majoritària (Esquema 33). Aquesta observació experimental es va justificar amb càlculs teòrics sobre els possibles estats de transició.

En definitiva, en funció del protocol de la reacció i el tipus d'al·lenol es podia accedir a tres dels quatre possibles diastereòmers de forma enantioenriquida. En el nostre grup, a més, hem aplicat aquestes reaccions a la síntesi d'un fragment del metabòlit amb activitat citotòxica halicoblelida,<sup>11c</sup> a la síntesi total de la isoavenaciolida,<sup>11d</sup> un producte natural amb activitats antibacteriana i antifúngica, i a la síntesi del C75,<sup>11e</sup> un compost sintètic amb coneguda activitat inhibidora dels enzims FAS i CPT1. En tots els

casos, el procés tàndem d'hidroboració d'al·lens-addició a aldehids constituïa l'etapa clau de la síntesi.



Esquema 33

En resum, la reacció tàndem d'hidroboració d'al·lens-addició a aldehids presenta una evident potencialitat sintètica que ha despertat el nostre interès i també el de diferents grups en els darrers anys. El desenvolupament de noves metodologies basades en aquest procés ha estat una de les motivacions essencials d'aquesta Tesi.



**CAPÍTOL 2. HIDROBORACIÓ-ADDICIÓ DE 4-  
VINILIDENOXAZOLIDIN-2-ONES: MILLORES I  
APLICACIONS SINTÈTIQUES**



## **II. HIDROBORACIÓ DE 4-VINILIDENOXAZOLIDIN-2-ONES- ADDICIÓ A ALDEHIDS: MILLORES I APLICACIONS SINTÈTIQUES.**

---

### **2.1 INTRODUCCIÓ**

---

Els aminoàcids quaternaris (aminoàcids  $\alpha,\alpha$ -disubstituïts) són presents a la natura en la seva forma lliure o com a subestructures de productes naturals amb diverses activitats biològiques (inhibidors enzimàtics, antibiòtics, agonistes/antagonistes de receptors neuronals, etc.) on els grups funcionals polars juguen un paper essencial per la seva activitat. El substituent adicional que presenten a la posició  $\alpha$  augmenta la rigidesa conformacional en veure's restringida la lliure rotació de la cadena lateral, el que pot conduir a pèptids no naturals d'interès, conformacionalment més rígids i tal vegada amb propietats millorades.<sup>44</sup> També cal destacar la major estabilitat que presenten els pèptids que contenen aquests aminoàcids vers la degradació química o enzimàtica.<sup>45</sup>

Val la pena esmentar, també, que s'han trobat aminoàcids quaternaris en meteorits condrítics amb petits excessos enantiomèrics, pel que es creu que podrien ser l'origen de l'homoquiralitat a la terra, en transferir i amplificar aquests excessos enantiomèrics als aminoàcids terrestres.<sup>46</sup>

Per últim, és remarcable que certs  $\alpha$ -vinil- $\alpha$ -aminoàcids amb un hidrogen a la posició  $\alpha$  són inhibidors irreversibles d'enzims que processen aminoàcids a través de l'abstracció del protó en  $\alpha$  (racemases, transaminases, etc.), i es troben presents a la natura.<sup>47</sup> A més, els  $\alpha$ -vinilaminoàcids quaternaris, serveixen com a precursors per a la síntesi de diferents classes de potencials inhibidors irreversibles d'aminoàcid descarboxilases,<sup>48</sup> com també poden servir com a precursors de productes naturals més complexos, com són la lactacistina, l'altemicidina, la neooxazolomicina o la kaitocefalina (Figura 6), i també les esfingofungines E i F o la miriocina (Figura 7), tots ells amb diferents activitats biològiques.<sup>49</sup>

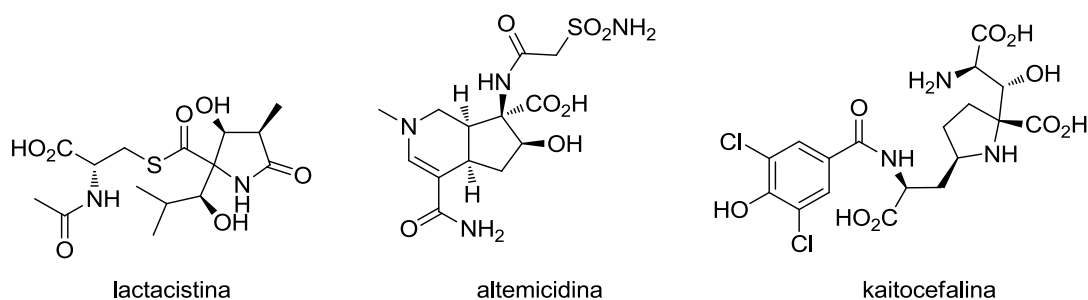
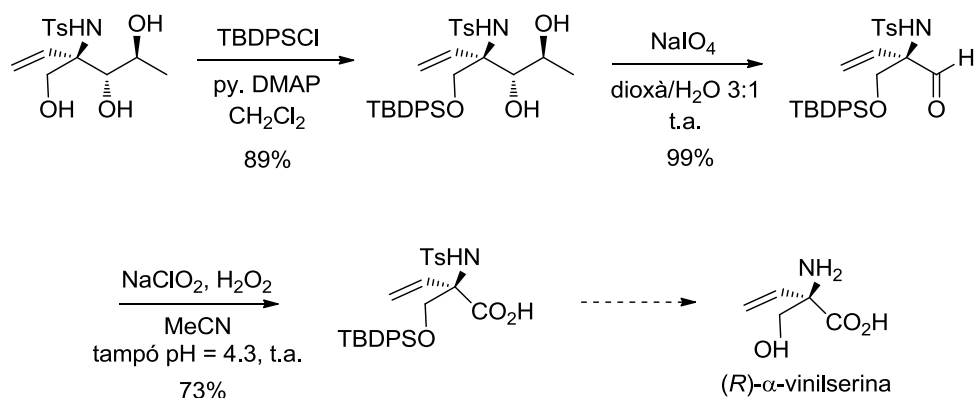


Figura 6

Per tots aquests motius, la síntesi d'aquest tipus d'estructures ha centrat l'atenció de molts químics orgànics sintètics en els últims anys, de manera que s'han desenvolupat diversos mètodes per a la síntesi estereoselectiva de diferents aminoàcids quaternaris.<sup>50</sup>

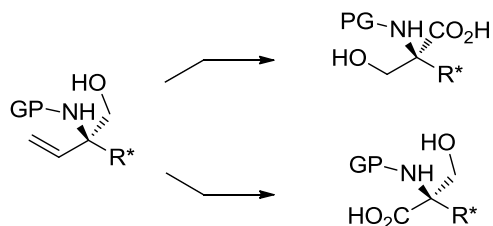
Carolina Sánchez abordà la síntesi de l'(*R*)- $\alpha$ -vinilserina protegida (Esquema 34), basant-se en la hidroboració de l'*N*-tosil-4-vinilidenoxazolidin-2-ona i la posterior addició sobre un (*R*)-lactaldehid protegit amb un èxit notable. Tot i això, la desprotecció dels grups tosil i TBDPS donà lloc a problemes en la manipulació i aïllament del producte, per la qual cosa va ser costós l'aïllament i caracterització total del producte final.



Esquema 34

No és difícil adonar-se que la hidroboració de 4-vinilidenoxazolidin-2-ones i la posterior addició a aldehids permet l'accés a moltes altres estructures altament funcionalitzades amb la presència d'un centre quaternari. Els adductes obtinguts, a més, són sintèticament molt versàtils ja que el grup vinil pot actuar com a precursor de diferents grups funcionals. A més, cal remarcar que dos dels grups units al centre quaternari, els substituents vinil i hidroximetil, són equivalents sintètics. Això permet l'aproximació a

les dues configuracions del centre quaternari per l'oxidació alternativa del grup vinil o hidroximetil a àcid (Esquema 35).



Esquema 35

Per altra banda, els adductes en qüestió poden resultar també útils en la química dels esfingolípids. Els esfingolípids són components importants de tots els éssers vius ja que es troben implicats en múltiples funcions reguladores dels organismes. Alguns derivats d'aquests compostos poden actuar com a inhibidors enzimàtics tot alterant el metabolisme cel·lular de forma dramàtica.<sup>51</sup>

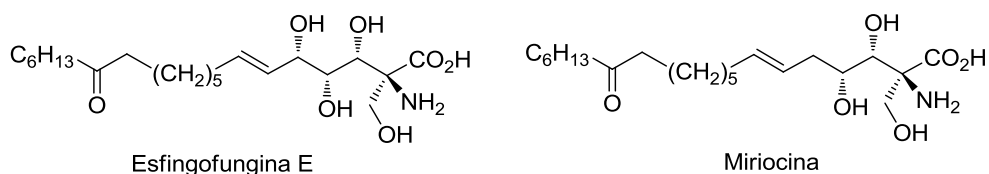


Figura 7

Així, compostos com la miriocina<sup>52</sup> o la família de les esfingofungines,<sup>53</sup> tots derivats fúngics de l'esfingosina, han estat identificats com a potents inhibidors de l'enzim serina palmitoiltransferasa (SPT), que catalitza la formació de 3-cetodihidroesfingosina a partir de serina i palmitoil-CoA, el que constitueix la primera etapa en la biosíntesi de les ceramides.<sup>51,54</sup> D'aquesta manera, a partir dels adductes d'hidroboració-addició es podrien obtenir estructures com les presents en la miriocina i l'esfingofungina E, i a més suposarien una via d'accés molt directe a aquestes, ja que es podria generar de forma totalment estereoselectiva el cap polar d'aquestes estructures —de gran complexitat estructural— en poques etapes sintètiques.

A més, derivats de l'esfingosina-1-fosfat (un metabòlit del metabolisme d'esfingolípids) amb la presència d'un centre quaternari amb un substituent vinil (Figura 8), han estat estudiats com a inhibidors de l'esfingosina-1-fosfat liasa,<sup>51,55</sup> un enzim també implicat en el metabolisme d'esfingolípids.



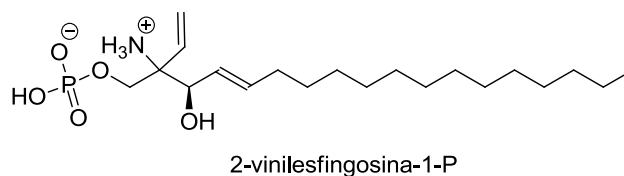


Figura 8

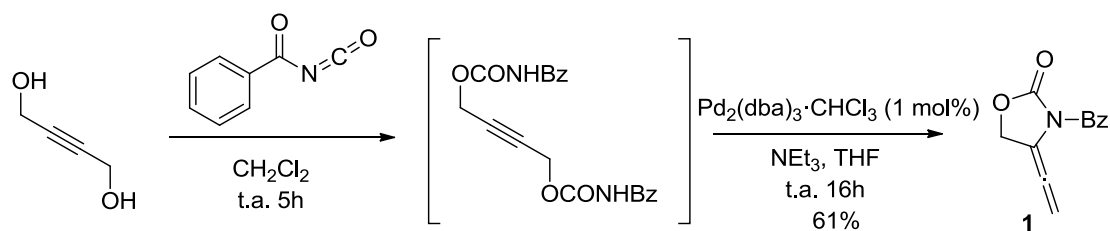
En definitiva, queda clar que els productes derivats de la hidroboració-addició de 4-vinilidenoxazolidin-2-ones ens han semblat de gran interès. En aquest capítol, doncs, s'abordarà la millora d'alguns aspectes d'aquesta reacció, que s'ha aplicat també a una síntesi millorada de l'(*R*)- $\alpha$ -vinilserina.

## 2.2 CANVI DEL GRUP PROTECTOR TOSIL

En vista de les dificultats trobades per Carolina Sánchez en l'eliminació del grup tosil durant la seva aproximació sintètica a l'(*R*)- $\alpha$ -vinilserina, vam pensar a estudiar la hidroboració-addició d'altres 4-vinilidenoxazolidin-2-ones amb un grup protector del nitrogen diferent. Després d'algunes proves inicials amb els grups acetil i tricloroacetil, vam determinar que l'ús d'un grup benzoil podia ser una bona opció. Aquest treball s'inicià en la darrera etapa de la Tesi Doctoral de Carolina Sánchez, i a causa dels resultats prometedors obtinguts, s'ha continuat posteriorment amb la col·laboració de Miguel Ángel Contreras, que va dur a terme algunes proves en el seu Màster Experimental.

### 2.2.1 Preparació de l'al·lè 1

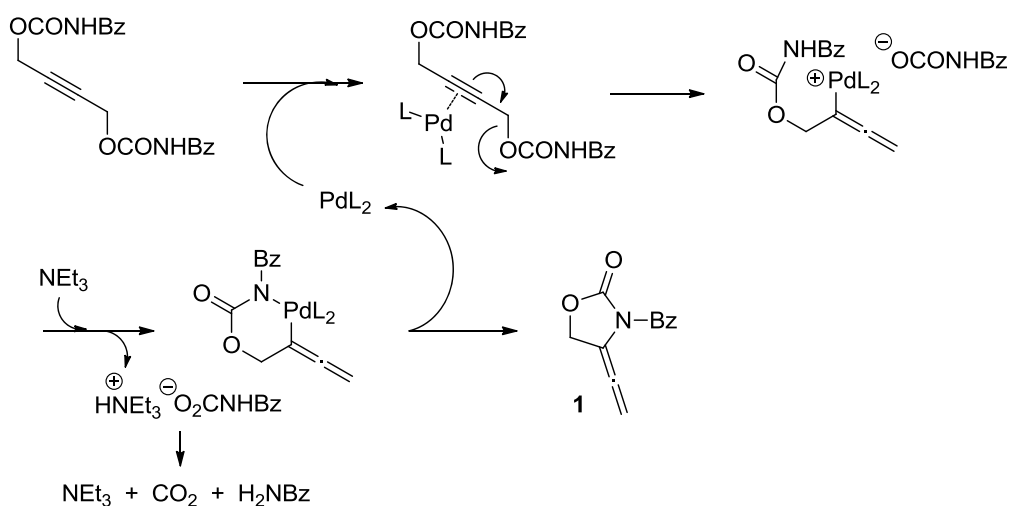
La obtenció del material de partida es trobava descrita en la literatura,<sup>56</sup> i es dugué a terme sense problemes destacables (Esquema 36).



Esquema 36

El 2-butin-1,3-diol comercial es tractà en primer lloc amb dos equivalents d'isocianat de benzoïl, per donar lloc a la formació d'un sòlid blanc, el qual, en comprovar la presència majoritària de dicarbamat, es tractà sense purificar amb  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , per dur a terme la ciclació que ens permetia aïllar l'al·lè **1** amb un 61% de rendiment global.

Aquest procés de ciclació transcorre probablement a través d'un mecanisme en què primerament té lloc una addició oxidativa del pal·ladi sobre el triple enllaç afavorint la sortida del carbamat com a grup sortint. Seguidament, gràcies a l'acció de la trietilamina, el nitrogen perdria el protó, i això permetria l'atac nucleòfil sobre el pal·ladi, generant així un pal·ladacicle de sis baules. Finalment, l'eliminació reductiva del pal·ladi conduiria a l'al·lè esperat i a la regeneració del catalitzador (Esquema 37).



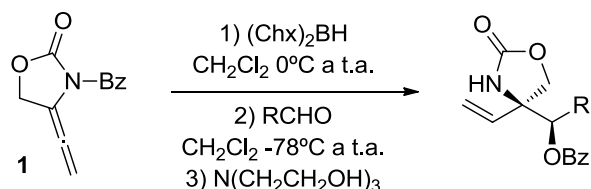
**Esquema 37**

### **2.2.2 Addició sobre diferents aldehyds aquirals**

Una vegada obtingut l'al·lè, vam passar a estudiar la seva hidroboració i posterior addició a aldehyds aquirals de diferents naturaleses per a comprovar si es mantenien els resultats, en termes de rendiment i estereoselectivitat, respecte als obtinguts amb l'*N*-tosil-4-vinilidenoxazolidin-2-ona. Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 1.

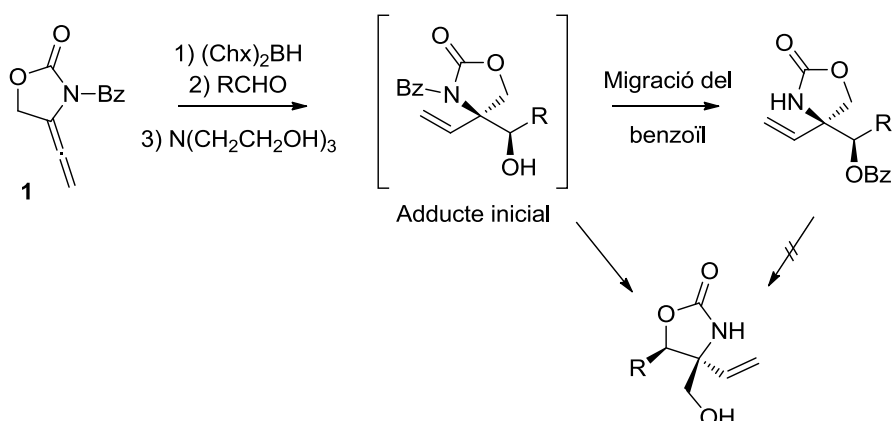
Com es pot observar a la taula, l'ús del grup benzoïl donava lloc a adductes amb molt bons rendiments i excel·lents estereoselectivitats, que posseïen, a més, la mateixa estereoquímica que els adductes obtinguts amb l'ús del grup tosíl. Aquest fet es va comprovar per transformació d'alguns dels adductes obtinguts en els corresponents

productes *N*-tosilats.<sup>43</sup> A més, s'observà la migració del grup benzoïl del nitrogen al nou hidroxil generat de forma quantitativa. D'aquesta manera no només se solucionava el problema de desprotecció, sinó que també es protegia l'hidroxil generat evitant la transposició del carbamat observada en algunes ocasions (Esquema 38).<sup>43</sup>



Entrada	Aldehid (R)	Compost	Rendiment (%)	Diastereoselectivitat <sup>b</sup>
<b>1</b>	<sup>i</sup> Pr	(±)- <b>2</b>	78	>98:2 <sup>c</sup>
<b>2<sup>a</sup></b>	Et	(±)- <b>3</b>	81	>98:2 <sup>c</sup>
<b>3<sup>a</sup></b>	Ph	(±)- <b>4</b>	82	>98:2 <sup>c</sup>
<b>4<sup>a</sup></b>	CH=CH <sub>2</sub>	(±)- <b>5</b>	84	>98:2 <sup>c</sup>
<b>5</b>	C≡CC <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	(±)- <b>6</b>	90	>98:2 <sup>c</sup>
<b>6</b>	CH=CHC <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	(±)- <b>7</b>	74	>98:2 <sup>c</sup>
<b>7</b>	CH=CHC <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	(±)- <b>8</b>	69	>98:2 <sup>c</sup>
<b>8</b>	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	(±)- <b>9</b>	69	>98:2 <sup>c</sup>
<b>9<sup>a</sup></b>	CH <sub>2</sub> OBn	(±)- <b>10</b>	83	>98:2 <sup>c</sup>

Taula 1. <sup>a</sup> Resultats de Carolina Sánchez; <sup>b</sup> Determinada per RMN de <sup>1</sup>H del cru; <sup>c</sup> Indica un únic diastereòmer observat en l'espectre de RMN de <sup>1</sup>H.



Esquema 38

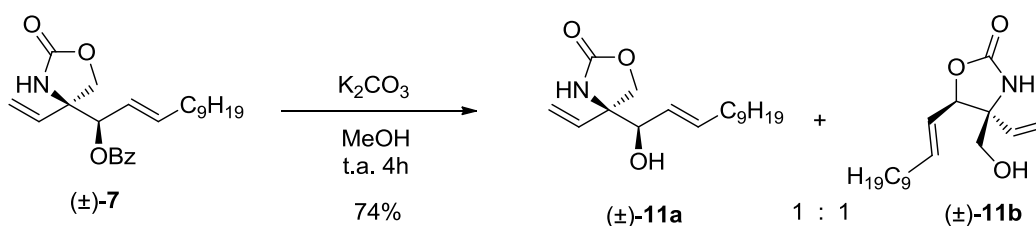
Així doncs, vam decidir d'utilitzar els avantatges que ens donava aquesta millora per a l'obtenció de diferents estructures d'interès.

## 2.3 OBTENCIÓ D'ESTRUCTURES D'INHIBIDORS SUÏCIDES DEL METABOLISME D'ESFINGOLÍPIDS

Alguns potencials inhibidors del metabolisme d'esfingolípids, com són els anàlegs de la vinilesfingosina-1-fosfat (Figura 8), semblen accessibles a partir d'adductes d'hidroboració-addició de l'al·lè **1**. Aquests compostos estan sent estudiats al *Research Unit on Bioactive Molecules (RUBAM)* del CSIC, fet que ha propiciat una col·laboració científica entre aquest grup i el nostre, encaminada a l'obtenció dels quatre estereoisòmers d'un anàleg amb una cadena de 14 carbonis del compost representat a la Figura 8.

Com que l'obtenció d'aquest tipus d'estructures és directa a partir de la hidroboració de 4-vinilidenoxazolidin-2-ones i posterior addició a un aldehid, vam decidir d'estudiar les desproteccions parcial i total dels adductes ( $\pm$ )-**7** i ( $\pm$ )-**9**, com també l'epimerització d'aquests i la separació dels enantiòmers, per a l'obtenció de productes d'interès per als investigadors del *RUBAM*, que posteriorment podrien ser utilitzats al CSIC per a l'estudi com a possibles inhibidors enzimàtics en el metabolisme d'esfingolípids.

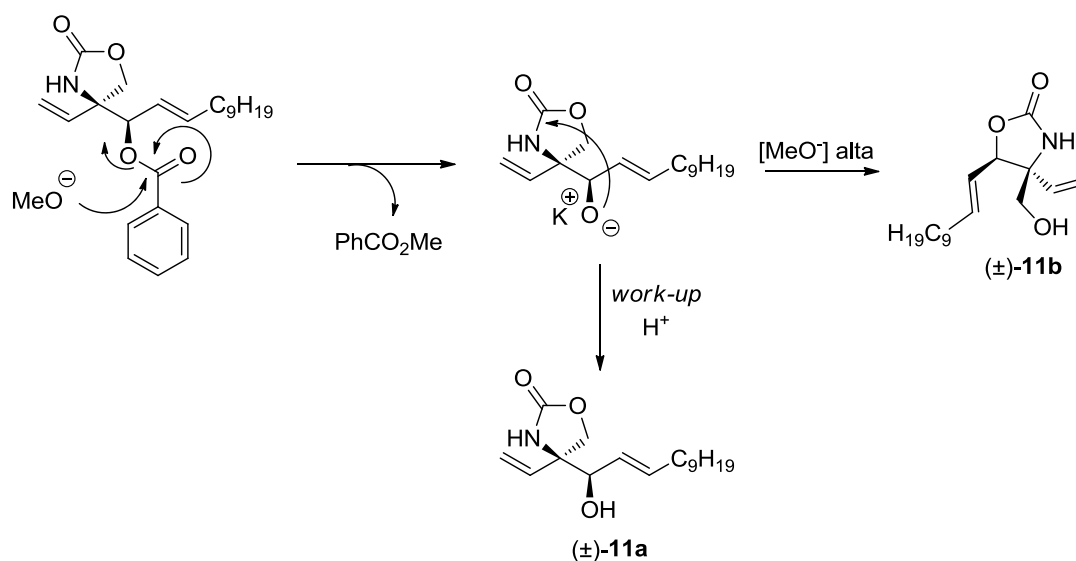
Primer de tot vam assajar la desprotecció total i parcial de ( $\pm$ )-**7**, ja que els dos compostos resultants podien ser d'interès per a la posterior manipulació. Així, vam tractar ( $\pm$ )-**7** amb carbonat de potassi en metanol per a la desprotecció de l'hidroxil secundari (Esquema 39). Malauradament obteníem una mescla 1:1, tot i que separable, dels dos productes corresponents a la desprotecció del benzoat (( $\pm$ )-**11a**) i a la migració del carbamat (( $\pm$ )-**11b**).



Esquema 39

Aquest fenomen ja havia estat observat en alguns casos en els treballs de Carolina Sánchez, però confiàvem que sense el grup tosil, el carbonil del carbamat resultaria menys electròfil i, per tant, seria més difícil que es produís l'atac de l'hidroxil. Calia acceptar que el medi bàsic degut al carbonat era suficient per a què tingués lloc aquest

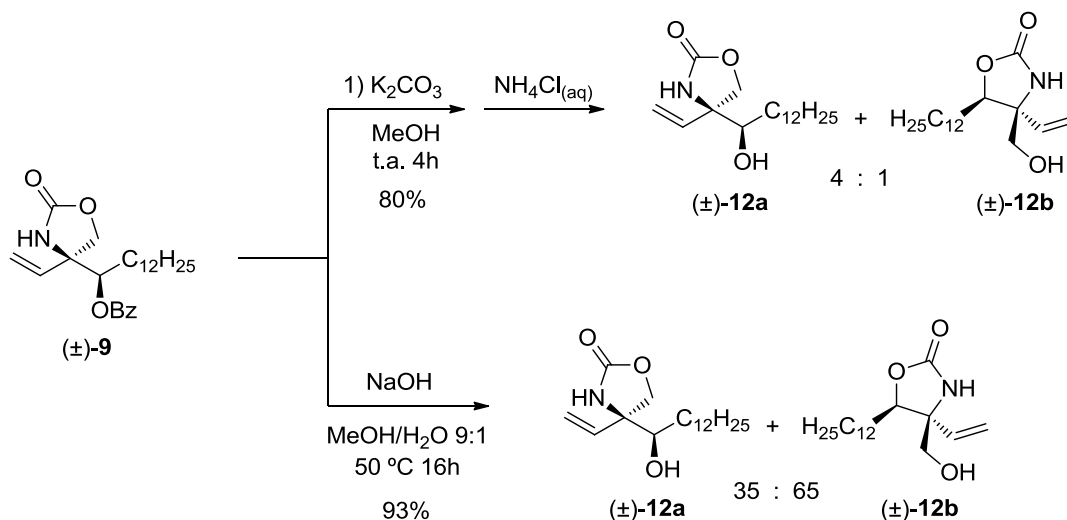
procés en una extensió gens menyspreable que, de fet, ens sorprengué, ja que l'anàlisi per TLC tot just acabada la reacció, mostrava una taca aparentment molt majoritària que posteriorment vam comprovar que corresponia a l'isòmer ( $\pm$ )-**11a**. Per això, vam creure que aquesta migració, en gran part, tenia lloc un cop acabada la conversió del material de partida, i vam pensar que l'origen podia ser el procés de concentrar el cru de reacció previ a l'extracció amb clorur de metilè, ja que augmentava considerablement la concentració del medi bàsic, cosa que afavoria la migració del nostre producte (Esquema 40).



Esquema 40

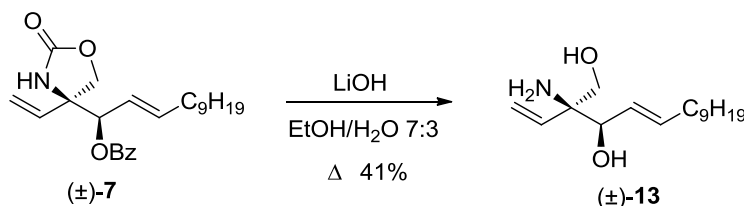
Per això vam pensar que l'addició de  $NH_4Cl$  per aturar la reacció podia ser una bona solució a aquest problema. En efecte, amb aquesta addició abans de concentrar el cru, vam aconseguir proporcions de 92:8 dels dos isòmers, amb un 68% de rendiment de ( $\pm$ )-**11a** aïllat.

També hem treballat amb l'adducte ( $\pm$ )-**9**, que no presenta el doble enllaç. Així, el tractament de ( $\pm$ )-**9** en les condicions bàsiques utilitzades anteriorment, ens conduí al producte ( $\pm$ )-**12a** amb una selectivitat una mica inferior (4:1) a la observada per a **11a**. Amb tot, es va aconseguir un rendiment de producte aïllat del 64%. Per altra banda, cal mencionar que en un medi més bàsic, quan s'usà hidròxid de sodi (1.5 eq.) en una mescla de metanol i aigua 9:1 s'obtingué ( $\pm$ )-**12b** amb un rendiment de producte aïllat del 60% (Esquema 41). Per tant, era possible l'obtenció majoritària d'un o altre isòmer en funció del tractament de desprotecció.



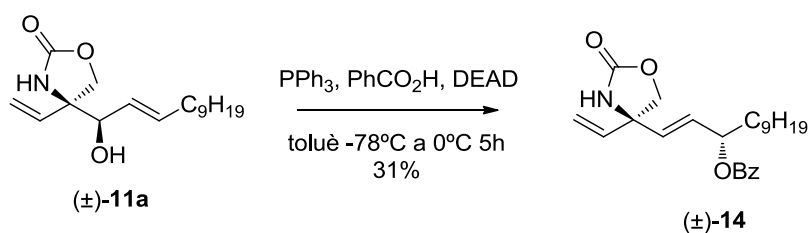
Esquema 41

A continuació vam estudiar unes condicions que ens permetessin la desprotecció tant del benzoat com del carbamat per a obtenir el producte totalment desprotegit. El tractament de  $(\pm)$ -7 amb LiOH en una mescla d'aigua i etanol a reflux ens permeté l'obtenció del producte desitjat tot i que amb un 41% de rendiment (Esquema 42).



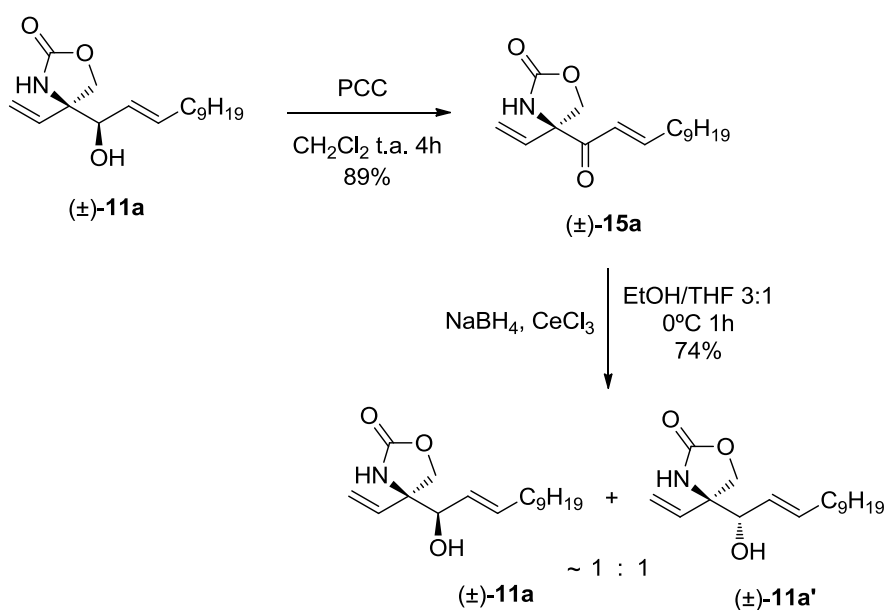
Esquema 42

Com que l'efecte de l'estereoquímica relativa dels substituents de les estructures del tipus 2-vinilesfingosina-1-fosfat sobre l'activitat no han estat estudiades, també resultava interessant obtenir els dos possibles diastereòmers de l'adducte  $(\pm)$ -11a. En aquest sentit, l'elevada selectivitat en aquestes addicions resultava un inconvenient, ja que no es detectava la presència de l'altre diastereòmer que ens permetés aïllar-ne una petita quantitat. Així doncs, vam pensar a assajar una inversió de la configuració de l'estereocentre no quaternari a través d'una reacció de Mitsunobu (Esquema 43), tot i ser conscients de l'impediment de la posició a substituir, veïna d'un centre quaternari. Malauradament, en la prova realitzada vam poder aïllar un 31% del producte corresponent a un atac de tipus  $S_N2'$ , sense cap interès especial, a més de recuperar material de partida.



Esquema 43

Així, vam optar per l'oxidació de l'alcohol i la posterior reducció, de manera que esperàvem obtenir una mescla dels dos diastereòmers que potser ens permetria aïllar l'estereoisòmer desitjat (Esquema 44).

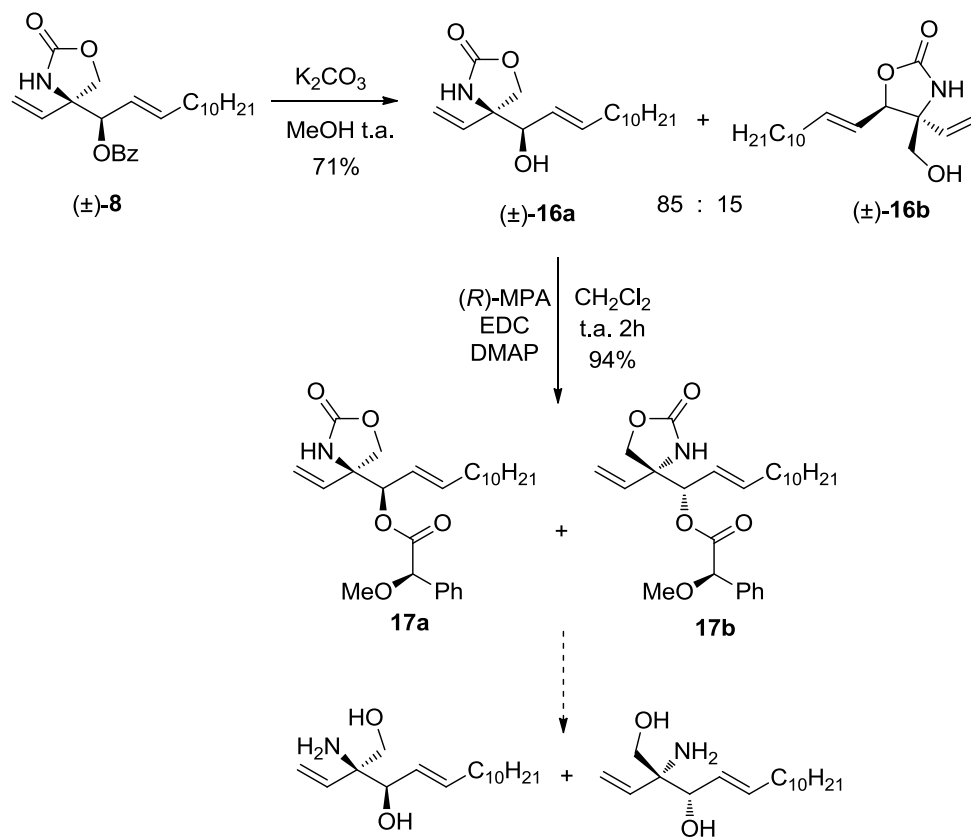


Esquema 44

L'oxidació de (±)-**11a** amb PCC va conduir a l'aïllament de la corresponent cetona (±)-**15a**. La posterior reducció d'aquesta amb  $\text{NaBH}_4$  i ceri (III), conduí a una mescla de proporció aproximada 1:1 dels dos diastereòmers, difícilment separable per cromatografia en columna. En efecte, una prova amb cromatografia *flash* tan sols va conduir a l'aïllament d'una part de l'adducte (±)-**11a** pur, de manera que haguessin calgut diverses iteracions per a obtenir (±)-**11a'** amb suficient puresa.

Un altre aspecte que hem estudiat ha estat la separació dels dos enantiòmers dels adductes en forma d'èsters d'un àcid quiral, com és l'àcid metoxifenilacètic (MPA), de manera que obtindríem dos èsters diastereomèrics, potencialment separables per cromatografia. Aquesta prova es va fer amb el compost (±)-**16a**, un alcohol molt

semblant a ( $\pm$ )-**11a**. En efecte, la desprotecció de l'adducte ( $\pm$ )-**8** segons les condicions ja optimitzades per aquest procés, i la posterior esterificació del producte ( $\pm$ )-**16a** resultant amb (*R*)-MPA i EDC, donà lloc a l'èster **17** en forma de mescla diastereomèrica (Esquema 45), en què els dos diastereòmers (**17a** i **17b**) es pogueren aïllar sense problemes. La determinació de la configuració absoluta dels dos diastereòmers es dugué a terme per comparació dels espectres de RMN de  $^1\text{H}$ , gràcies a l'efecte anisotròpic que produeix el grup fenil.<sup>57</sup> Només restava, doncs, hidrolitzar els grups carbamat i èster per a obtenir els aminodiols d'interès per a proves biològiques. Aquesta última etapa, recentment completada al nostre grup, ja queda fora de la present Tesi Doctoral.



Esquema 45



## 2.4 ADDICIÓ SOBRE ALDEHIDS QUIRALS

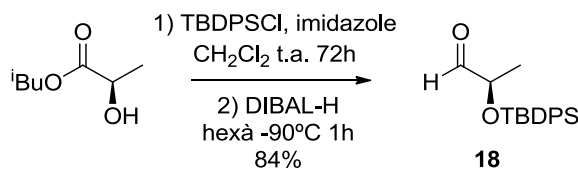
A continuació vam estudiar l'addició de l'al·lè **1** a aldehids quirals enantiopurs per a l'obtenció d'adductes enantiomèricament enriquits que ens permetessin l'accés de forma enantioselectiva a estructures complexes com les presents a l'esfingofungina E.

Un primer model fou l'(*R*)-lactaldehid protegit **18**, que ja havia estat utilitzat en l'aproximació sintètica a la vinilserina duta a terme per Carolina Sánchez. Per altra banda, vam pensar en l'ús d'un *sin*- $\alpha,\beta$ -disililoxialdehid com a via per a l'obtenció d'estructures presents a l'esfingofungina E, inspirant-nos en uns treballs d'Evans i *col.*<sup>58</sup> on descrivien l'addició d'enolats de bor sobre  $\alpha,\beta$ -disililoxialdehids quirals *sin*, per donar lloc a productes d'estereoquímica relativa *sin, sin*, que és precisament l'estereoquímica que presenta l'esfingofungina E (vegeu Figura 7, pàg. 39). Així doncs, vam creure que era raonable pensar que, ja que els estats de transició de les addicions d'enolats a aldehids transcorren a través d'estats de transició cíclics de sis baules com les addicions d'alquenilborans, usant el mateix aldehyd podríem obtenir selectivitats semblants per als nostres adductes.

Finalment, també vam pensar a provar l'addició sobre un altre aldehyd quiral més rígid com era l'aldehyd de Ley, que, tot i que no portava a un adducte amb cap interès sintètic immediat, sí que ens permetia ampliar una mica més l'espectre d'aldehyds quirals estudiats.

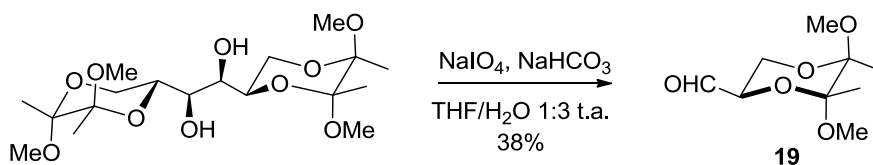
### 2.4.1 Preparació dels aldehyds

L'aldehyd **18** es preparà sense problemes a partir del (*R*)-(+)-lactat d'isobutil comercial en dues etapes sintètiques i un rendiment global del 84% (Esquema 46).



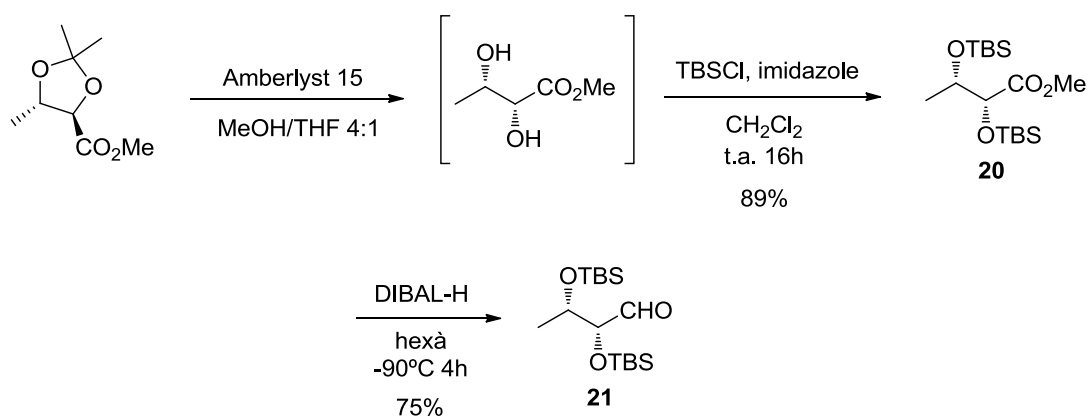
Esquema 46

L'aldehyd de Ley, per la seva banda, es va preparar d'acord amb el procediment descrit per Ley i *col.*<sup>59</sup> consistent en el trencament oxidatiu del manitol protegit (Esquema 47).



Esquema 47

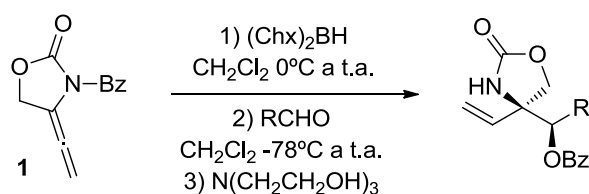
Finalment, per a la preparació d'un  $\alpha,\beta$ -disililoxialdehid, vam pensar en l'ús d'un aldehid model, més petit, per a determinar l'estereoquímica dels adductes resultants. Així, l'aldehid **21** es va obtenir en tres etapes a partir del (2*R*,3*S*)-2,3-*O*-isopropiliden-2,3-dihidroxi-butirat de metil comercial (Esquema 48).



Esquema 48

#### 2.4.2 Addició sobre els aldehids

Els resultats obtinguts en l'hidroboració l'al·lè **1** i la seva posterior addició als aldehids quirals preparats es resumeixen a la Taula 2.



Entrada	Aldehid	Compost	Rendiment (%)	Diastereoselectivitat <sup>a</sup>
1	18	22	84	>98:2 <sup>b</sup>
2	19	23	85	>98:2 <sup>b</sup>
3	21	---	---	---

Taula 2. <sup>a</sup> Determinada per RMN de <sup>1</sup>H del cru; <sup>b</sup> Indica un únic diastereòmer observat a l'espectre de RMN de <sup>1</sup>H.

En l'addició a **18** i **19**, s'obtingueren, altra vegada, molt bons rendiments i excel·lents estereoselectivitats, ja que només s'observava la presència d'un únic estereoisòmer per RMN de  $^1\text{H}$ .

No obstant això, l'addició sobre l'aldehyd **21** no donà lloc a l'adducte esperat, sinó que s'aïllà un altre compost (**24**) que es va poder identificar en base als seus espectres de RMN de  $^1\text{H}$ , de  $^{13}\text{C}$  i a l'espectre de masses, i que no havíem detectat fins aleshores (Figura 9).

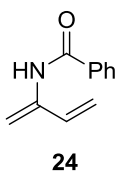
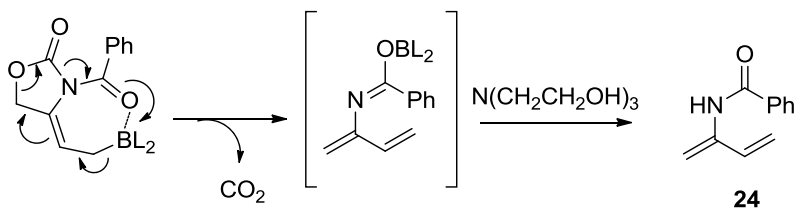


Figura 9

Una vegada confirmada l'estructura d'aquest nou compost que acabàvem d'aïllar, resultava evident que havia de procedir de l'alquenilborà per algun mecanisme de degradació que comportés la pèrdua de  $\text{CO}_2$ . Un possible mecanisme d'aquest procés de degradació podria ser el que es mostra a l'Esquema 49. Posteriorment, la realització d'un blanc ens va confirmar que el compost **24** es generava a partir de l'alquenilborà, ja que en hidroborar l'al·lè **1** amb dicitclohexilborà i deixar evolucionar l'alquenilborà generat en solució a t.a. observàvem la formació de **24** al cap d'unes hores.

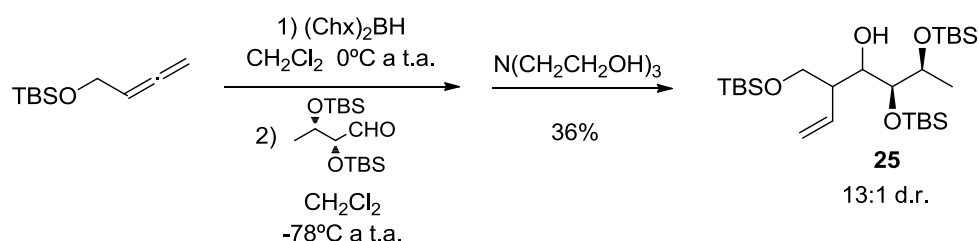


Esquema 49

Aquesta observació feia evident, doncs, la manca de reactivitat de l'aldehyd **21** enfront de l'alquenilborà. La hipòtesi més probable per explicar aquest fet és l'impediment estèric, ja que en l'hipotètic estat de transició, els grups benzoil, ciclohexil i OTBS s'haurien de situar força pròxims en l'espai. Si bé és cert que s'havien dut a terme addicions sobre aldehyds amb la presència d'un substituent OTBDPS, el segon substituent OTBS devia portar l'aldehyd a adoptar una conformació que impedia la seva aproximació a l'alquenilborà. Per aquest motiu, es va provar la hidroboració de l'al·lè **1**

amb dihexilborà i texilborà, dos substituents menys voluminosos, per comprovar si així podríem facilitar l'aproximació de l'aldehid. Malauradament, en cap dels dos casos aconseguírem aïllar l'adducte esperat.

En vista dels resultats, es feia difícil pensar en l'obtenció dels adductes esperats amb bons rendiments, ja que els intents de canviar l'agent hidroborant no conduïren a resultats satisfactoris, mentre que els grups protectors de l'aldehid eren necessaris per al control estereoquímic.<sup>58</sup> Malgrat tot, abans de tancar de forma definitiva aquest tema, vam voler provar si aquest aldehid es podia addicionar a algun altre alquenilborà derivat d'un al·lè menys voluminos (Esquema 50).



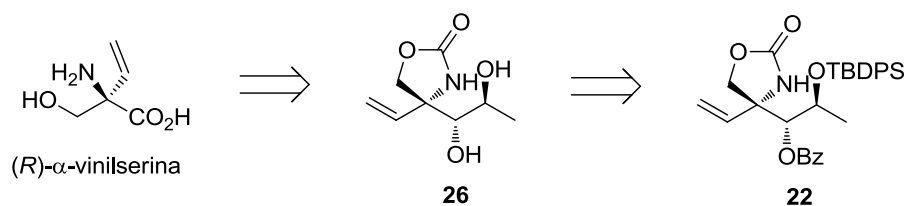
Esquema 50

En utilitzar un al·lè més senzill, sí que vam observar addició, encara que amb un rendiment discret i que no es va determinar l'estereoquímica de l'isòmer majoritari. Tot i així, això ens indicava que aquest aldehid sí que es podia aproximar i addicionar-se a un alquenilborà menys impedit. Aquest resultat era compatible, doncs, amb les suposicions sobre l'impediment estèric, i es va descartar de fer nous intents d'addició.

## 2.5 APROXIMACIÓ SINTÈTICA A L'(R)- $\alpha$ -VINILSERINA

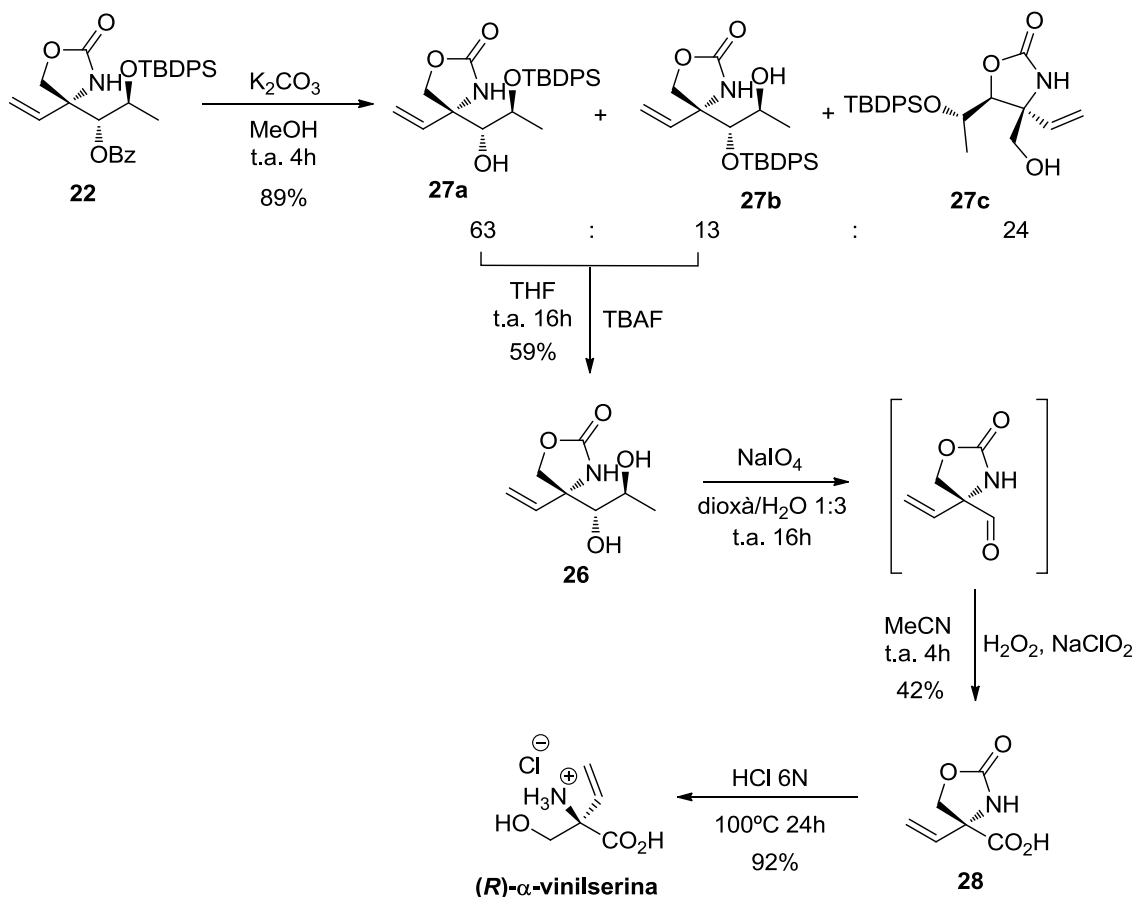
Un cop estudiada l'addició sobre diferents aldehids, vam plantejar adaptar l'esquema d'obtenció de l' $\alpha$ -vinilserina de forma enantiopura dut a terme en la Tesi Doctoral de Carolina Sánchez al nou al·lè (Esquema 51).

Així, l' $\alpha$ -vinilserina es podria obtenir a partir de **26** per oxidació del diol, el qual provindria de la desprotecció de l'adducte **22**, obtingut en la hidroboració de l'al·lè **1** i posterior addició al (*R*)-lactaldehid **18**.



Esquema 51

Per dur a terme la síntesi (Esquema 52), primerament es desprotegí el benzoat amb carbonat de potassi en metanol. S'obtingué una mescla de productes consistents en el producte de desprotecció (**27**), un producte derivat de la migració del grup TBDPS a l'hidroxil desprotegit (**27b**) i el producte de transposició del carbamat (**27c**). La transposició del grup TBDPS no va representar un problema, ja que la següent etapa consistia en la desprotecció del mateix.



Esquema 52

Seguidament, es desprotegí la mescla de productes **27a** i **27b** amb TBAF en THF, obtenint sense problemes el diol **26** amb un rendiment moderat. A continuació es va provar l'oxidació del diol amb NaIO<sub>4</sub> en una mescla de dioxà i aigua, però en cap cas,

vam aconseguir aïllar l'aldehid generat, probablement per problemes d'estabilitat, ja que sí que s'observava en els espectres de RMN de  $^1\text{H}$  del cru de reacció. Per això vam provar l'oxidació de l'aldehid en el cru de reacció, tractant aquest cru amb peròxid d'hidrogen i clorit de sodi en medi tamponat, però malgrat tot, només es va poder aïllar l'àcid esperat amb un 42% de rendiment després de diversos intents. Finalment, la hidròlisi en medi àcid del carbamat donà lloc de forma neta a l'(R)- $\alpha$ -vinilserina en la seva forma d'hidroclorur.

## 2.6 CONCLUSIONS

---

En aquest capítol s'han estudiat diferents aplicacions sintètiques de la hidroboració de 4-vinilidenoxazolidin-2-ones i la posterior addició a aldehids, aprofitant les millores aconseguides amb la substitució del grup protector tosil per un benzoïl.

Per una banda, l'addició sobre aldehids aquirals ha transcorregut amb resultats excel·lents, semblants als obtinguts amb l'al·lè protegit amb tosil. Els adductes obtinguts, a més, resulten de gran utilitat ja que han estat transformats en poques etapes en diferents compostos d'interès per a l'estudi del metabolisme d'esfingolípid, de gran importància a nivell cel·lular.

D'altra banda, els resultats obtinguts en l'addició a aldehids quirals, també han estat semblants als obtinguts prèviament amb l'al·lè protegit amb tosil. Així, l'addició sobre un lactaldehid protegit quiral ha permès dur a terme una aproximació sintètica a l'(R)- $\alpha$ -vinilserina, en la seva forma d'hidroclorur, tot millorant els problemes de desprotecció que s'havien observat amb el grup tosil, els quals impediren d'obtenir la vinilserina en la seva forma desprotegida. Malauradament, l'oxidació del diol **26** ha resultat difícil i tan sols ha permès obtenir un rendiment del 42%, per la qual cosa, en un futur, caldrà seguir treballant en l'optimització d'aquesta etapa. A més, també s'ha estudiat l'addició sobre un  $\alpha,\beta$ -dihidroxi aldehid quiral, per a l'obtenció d'estructures altament funcionalitzades que poguessin permetre alguna aproximació sintètica a l'esfingofungina E. En aquest cas, l'addició no ha estat possible a causa, probablement, de la congestió estèrica que requereix l'estat de transició.



**CAPÍTOL 3. REACCIÓ TÀNDEM  
D'HIDROBORACIÓ D'AL·LENAMIDES-  
ADDICIÓ A ALDEHIDS: INTENTS D'ACCÉS A  
LES BASES ESFINGOIDES**



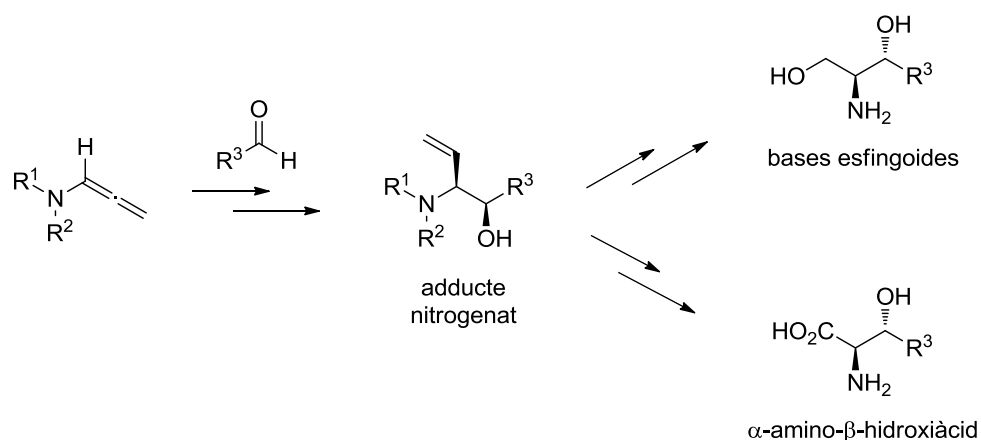


### III. HIDROBORACIÓ D'AL·LENAMIDES-ADDICIÓ A ALDEHIDS: INTENTS D'ACCÉS A LES BASES ESFINGOIDES

#### 3.1 INTRODUCCIÓ

Un altre tema que s'ha abordat en la present Tesi Doctoral ha estat l'intent de desenvolupament d'un procés tàndem d'hidroboració d'al·lenamides-addició a aldehids, que permetés l'obtenció estereoselectiva d'estructures de 2-amino-1,3-diol.

Vam pensar que l'ús d'un al·lè monosubstituit per un substituent nitrogenat ens permetria un accés molt directe als aminodiols desitjats. A més, els adductes resultants semblen força versàtils, ja que no només proporcionarien una via d'accés a les bases esfingoides, sinó que també ens permetrien l'obtenció d' $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxiàcids (Esquema 53) —una estructura present en diferents productes naturals— mitjançant un trencament oxidatiu del doble enllaç.



Esquema 53

A l'hora de dissenyar l'al·lè més adequat com a material de partida per a l'obtenció d'aquestes estructures, vam establir dues condicions que aquest hauria de complir: i) els substituents R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup> del nitrogen haurien de ser eliminables per a poder dur a terme la desprotecció del nitrogen, i ii) l'al·lè hauria de posseir un centre quiral que fes possible l'inducció asimètrica en les addicions, de manera que permetés desenvolupar una via enantioselectiva cap a les estructures abans esmentades.

Tenint en compte les premisses anteriors, una al·lenamida com ara **29** (Figura 10) semblava un bon candidat, ja que *a priori*, una hidròlisi del carbamat seguida d'una hidrogenòlisi de la posició benzílica permetria la desprotecció del nitrogen. D'altra banda, en tractar-se d'una oxazolidinona quiral anàloga als auxiliars quirals desenvolupats per Evans<sup>60</sup> en reaccions estereoselectives d'alquilació i d'addició d'enolats a aldehids,<sup>61</sup> feia albirar esperances d'una bona inducció asimètrica en l'addició de l'alquenilborà resultant de la seva hidroboració a aldehids.

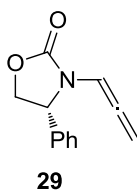


Figura 10

### 3.1.1 Les bases esfingoides i els $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxiàcids

Els esfingolípid són uns components essencials dels organismes vius que formen part de les membranes cel·lulars, i hi juguen un paper clau en la senyalització cel·lular i reconeixement molecular.<sup>62</sup>

A més, alguns dels seus metabòlits també juguen papers molt importants en la regulació cel·lular, com ara la diferenciació, resposta immunitària, reconeixement cel·lular, apoptosi o transducció de senyals,<sup>63</sup> de manera que malalties com l'Alzheimer,<sup>64</sup> càncers,<sup>65</sup> diabetis,<sup>66</sup> malalties cardiovasculars o síndromes neurològics<sup>67</sup> s'han associat a les disfuncions en el metabolisme dels esfingolípid.

Estructuralment, els esfingolípid consten de tres subunitats: una base esfingoide, un àcid gras, que es troba unit a la base esfingoide a través d'un enllaç amida formant una ceramida, i un cap polar (sucre, fosfat o sulfat) unit per l'hidroxil primari (Figura 11).

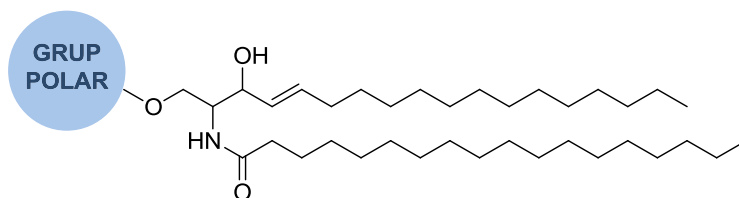


Figura 11

Les bases esfingoides posseeixen una subestructura comuna de (2*S*,3*R*)-2-amino-1,3-diol, amb una cadena alquílica llarga. Els principals representants d'aquest grup són l'esfingosina, l'esfinganina i la fitoesfingosina (Figura 12).

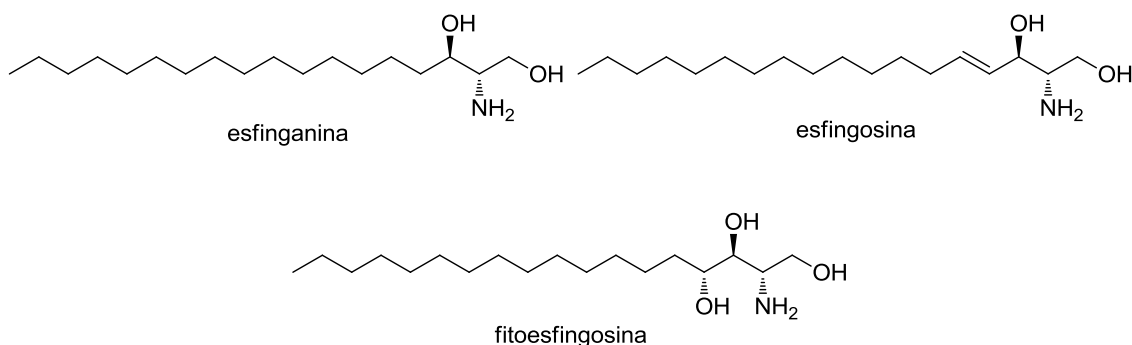


Figura 12

Les bases esfingoides naturals i altres anàlegs no naturals han estat un objectiu sintètic freqüent per diversos motius. D'una banda, l'estudi dels mecanismes i funcions dels esfingolípids en els organismes requereix sovint l'ús d'anàlegs d'esfingolípids naturals que posseeixin propietats farmacològiques millorades,<sup>51</sup> per la qual cosa la síntesi estereoselectiva d'aquestes estructures relativament simples de 2-amino-1,3-diol resulta el repte més important en la preparació d'aquests anàlegs.

Per altra banda, les bases esfingoides i els seus possibles estereoisòmers presenten diverses activitats biològiques, com la inhibició de la proteïna quinasa C per part de l'esfingosina, l'esfinganina i altres bases esfingoides de cadena llarga.<sup>68</sup> La fitoesfingosina, per la seva banda, està involucrada en la senyalització de l'estrès tèrmic en llevats,<sup>69</sup> i alguns dels seus derivats mostren potents activitats antifúngiques i antitumorals.<sup>70</sup>

En els darrers anys, doncs, s'ha treballat força en la síntesi estereoselectiva d'aquests compostos.<sup>71</sup> Entre les estratègies emprades amb més èxit es troben l'ús de mètodes asimètrics com l'epoxidació<sup>71a-c</sup> o la dihidroxilació<sup>71d-e</sup> de Sharpless. També es poden destacar la hidrogenació asimètrica de  $\beta$ -oxo esters,<sup>71f</sup> la reacció de Mannich amb l'ús de prolina<sup>71g</sup> i la resolució cinètica de Sharpless.<sup>71h-i</sup>

L'objectiu d'aquest capítol ha estat el desenvolupament d'una alternativa als mètodes existents tot aprofitant els bons resultats obtinguts fins al moment amb el nostre procés tàndem basat en la hidroboració d'al·lens.

Per altra banda, ja s'ha comentat anteriorment que els adductes esperats també permetrien l'obtenció d' $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxiàcids. Aquest tipus d'estructures no només es troben presents en alguns aminoàcids naturals (la treonina, serina i 3-hidroxiserina), sinó també en d'altres productes naturals complexos d'interès farmacològic,<sup>49,72</sup> algun dels quals ja ha estat citat anteriorment. La vancomicina, la ciclosporina, la lactacistina, la miriocina, la manzacidina B o la família de les esfingofungines en són exemples representatius (Figura 13).

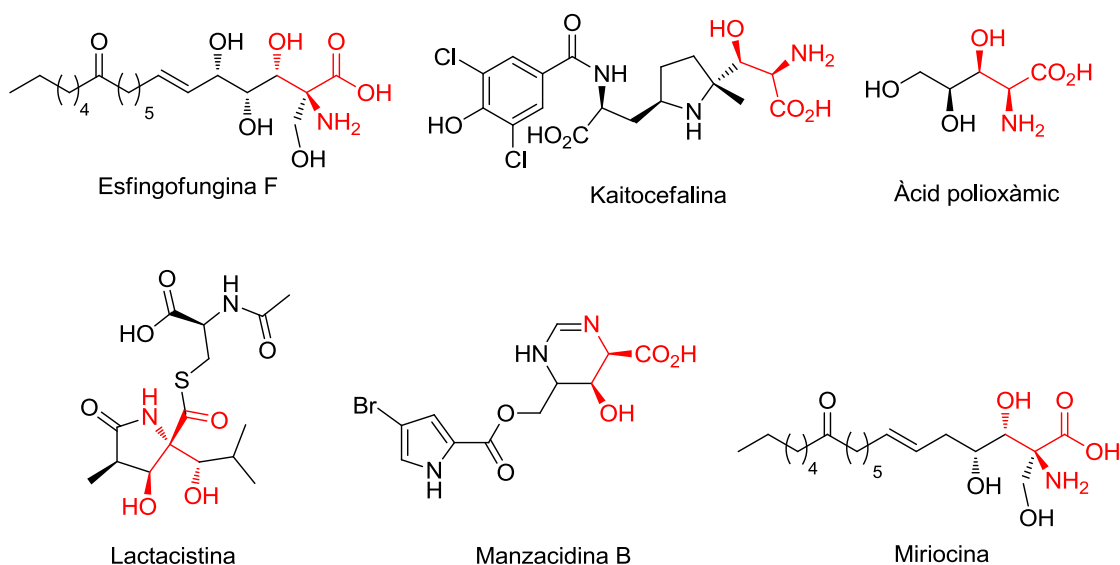


Figura 13

La (2*S*,3*S*)-3-hidroxiileucina, en concret, és un component de diversos antibiòtics peptídics, mentre que un dels seus isòmers (2*R*,3*S*), com també la 4-hidroxi prolina, han resultat clau en la síntesi de la lactacistina,<sup>72c,73</sup> un important agent neurotròfic.

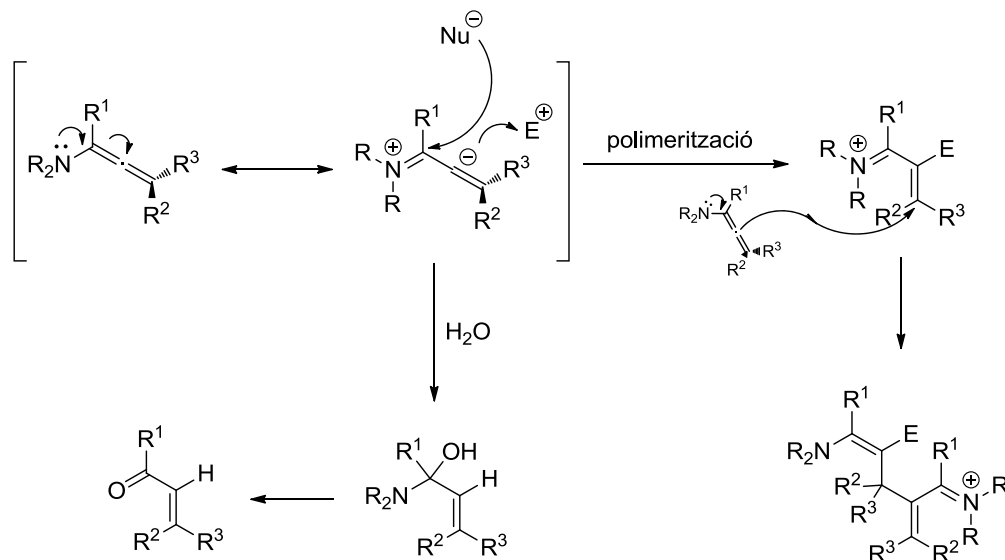
D'entre les metodologies descrites per a la preparació d'aquestes estructures, destaquen les basades en l'ús d'enolats<sup>74</sup> o bases de Schiff<sup>75</sup> de la glicina, com també processos de dihidroxilació asimètrica d'olefines<sup>76</sup> o hidrogenacions catalítiques.<sup>77</sup>

### 3.1.2 Les *al*-lenamides

Els *al*-lens directament units a heteroàtoms,<sup>7d,7f,7g</sup> com les *al*-lenamines, han despertat molt d'interès com a punt de partida per a l'obtenció d'estructures complexes.

Malgrat la seva potencialitat sintètica, aquests compostos presenten un inconvenient important: l'estabilitat. L'habilitat del nitrogen com a  $\pi$ -donador fa d'aquests *al*-lens

uns compostos molt sensibles a la hidròlisi i la polimerització, fins i tot a baixes temperatures (Esquema 54).



Esquema 54

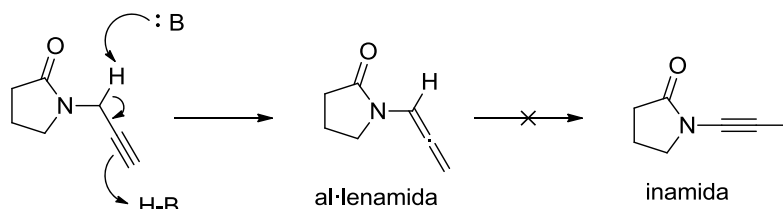
Per aquest motiu, s'ha treballat per desenvolupar equivalents sintètics a les al·lenamines, entre les quals destaquen les al·lenamides,<sup>7f</sup> que representen un substitut ideal gràcies a la deslocalització del parell d'electrons del nitrogen cap al carbonil, disminuint així la tendència a donar densitat electrònica a l'al·lè, i, per tant, augmentant la seva estabilitat. D'aquesta manera, els últims vint anys han estat testimonis d'un interès creixent en la química d'aquests compostos, que s'ha desenvolupat en gran extensió, tant en la química mèdica,<sup>78</sup> de materials<sup>79</sup> com sintètica,<sup>7f</sup> establint un equilibri ideal entre reactivitat i estabilitat.

En el camp de la síntesi orgànica, aquests compostos actuen com equivalents sintètics a les al·lenamines, sense modificar-ne els principals avantatges que comportaven: i) dur a terme transformacions regioselectives per addicions consecutives d'un electròfil i un nucleòfil, ii) possibilitar la unió d'una unitat quiral al nitrogen que sigui capaç d'induir asimetria als processos, iii) flexibilitzar el disseny de reaccions intramoleculares o processos tàndem i iv) constituir una nova via d'accés als alcaloides.

Per tots aquests motius, creiem que podria ser una bona idea explorar l'ús d'aquests compostos per al procés tàndem d'hidroboració-addició, ja que en la literatura no vam trobar cap precedent descrit.

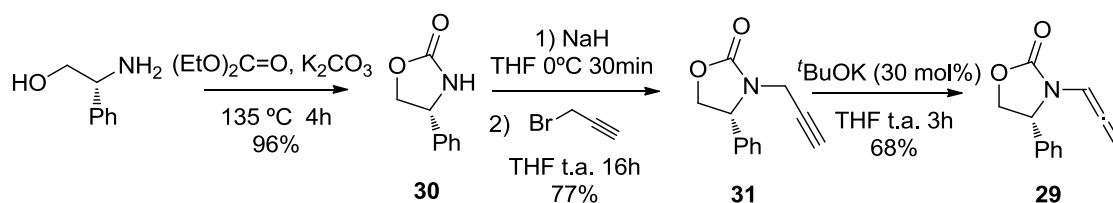
### 3.2 PREPARACIÓ DE L'AL·LENAMIDA DERIVADA DEL FENILGLICINOL

És conegut que els processos d'isomerització de propargilamides en medi bàsic s'aturen a l'etapa d'al·lenamida (Esquema 55), en principi més estable, contràriament al que es coneix en la isomerització de propargilamines.<sup>80</sup>



Esquema 55

En concret, la preparació del nostre material de partida es trobava descrita en la literatura<sup>81</sup> basant-se en aquests processos d'isomerització i es dugué a terme sense complicacions remarcables (Esquema 56).

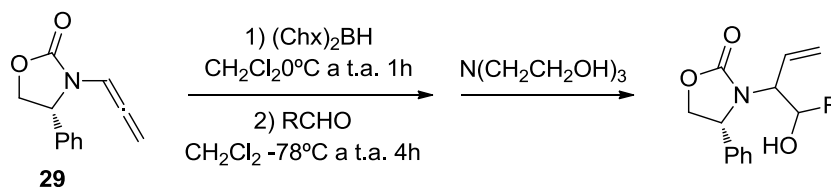


Esquema 56

Així, l'(*R*)-(-)-2-fenilglicinol comercial es tractà amb carbonat de dietil i carbonat de potassi per a donar lloc a l'oxazolidinona corresponent de forma quantitativa. A continuació s'alquilà el nitrogen amb bromur de propargil per a, posteriorment, isomeritzar la propargilamida resultant amb *tert*-butòxid de potassi tot obtenint l'al·lenamida **29** amb un rendiment global del 50%. Cal destacar que aquesta al·lenamida resultà ser força inestable, especialment en contacte amb gel de sílice, per la qual cosa s'evità la cromatografia en columna en l'última etapa i s'optà per una purificació per filtració amb Celite, que ja permetia obtenir **29** prou lliure d'impureses. Per aquest motiu, aquest al·lè no es podia emmagatzemar gaire temps, ni tan sols al congelador, i s'havia d'utilitzar un o dos dies després de la seva preparació.

### 3.3 ADDICIONS A DIFERENTS ALDEHIDS AQUIRALS

Un cop preparat el material de partida, vam provar la seva hidroboració amb dicitclohexilborà, i la posterior addició del presumpte alquenilborà generat a aldehids de naturaleses diferents, tot seguint les condicions ja optimitzades al grup. Els resultats obtinguts es mostren a la Taula 3.



Entrada	Aldehid (R)	Compost	Rendiment (%)	Diastereoselectivitat <sup>a</sup>
1	Et	32	50	>98:2 <sup>b</sup>
2	<sup>i</sup> Pr	33	44	>98:2 <sup>b</sup>
3	<sup>t</sup> Bu	34	38	>98:2 <sup>b</sup>
4	Ph	35	43	>98:2 <sup>b</sup>
5	( <i>E</i> )-CH=CHPh	36	32	>98:2 <sup>b</sup>

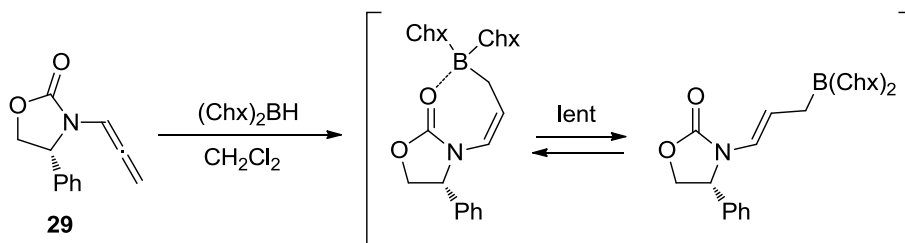
**Taula 3.** <sup>a</sup> Determinada per RMN de <sup>1</sup>H del cru; <sup>b</sup> Indica un únic diastereòmer observat en l'espectre de RMN de <sup>1</sup>H.

Com s'observa a la taula, s'aïllaren els adductes corresponents amb unes diastereoselectivitats excel·lents en tots els casos, demostrant, així, l'excel·lent inducció asimètrica que es podia obtenir amb l'ús d'aquesta al·lenamida. Malgrat tot, els rendiments resultaven força moderats, clarament inferiors als rendiments obtinguts anteriorment al grup emprant altres al·lens.<sup>11</sup>

En aplicar la metodologia *one-pot* —l'addició simultània de l'al·lè i l'aldehid sobre l'agent hidroborant— per comprovar si tenia algun efecte negatiu el fet de deixar evolucionar l'alquenilborà una hora en solució, els resultats no variaren en termes de rendiment, però sorprenentment s'obtingué el mateix estereoisòmer que en les addicions anteriors. Això indicava que, o bé la isomerització *Z-E* era molt lenta i no es produïa en una hora, o bé aquesta era més ràpida que l'addició de l'alquenilborà a l'aldehid. Per aclarir aquesta observació, s'hidroborà l'al·lè **29** i es deixà evolucionar l'alquenilborà en solució durant 16 hores abans d'addicionar l'aldehid. El resultat fou concloent, ja que s'observà la presència majoritària d'un altre estereoisòmer, malgrat



que el rendiment caigué fins al 20% i la diastereoselectivitat resultà força pobra (7:3 *d.r.*). Això indicava, doncs, que aquesta isomerització era lenta. Aquest fet podria ser conseqüència d'una interacció bor-oxigen intramolecular en l'alquenilborà Z (Esquema 57).



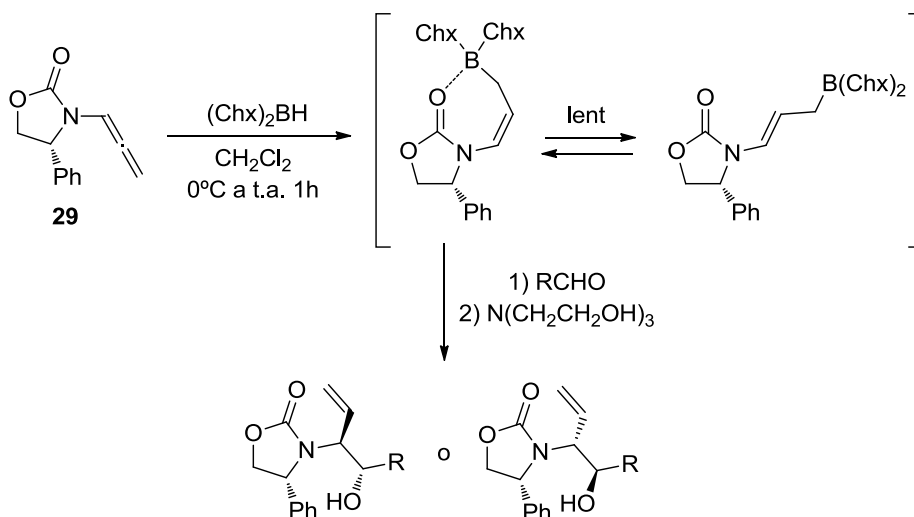
Esquema 57

En vista dels resultats obtinguts, vam pensar que els propers passos havien de ser, per una banda, la determinació estructural dels adductes, cosa que ens permetria no només determinar-ne l'estereoquímica absoluta, sinó també confirmar l'addició de l'alquenilborà Z que semblava que tenia lloc; per altra banda, una anàlisi més detallada de la reacció ens podria permetre millorar els rendiments obtinguts.

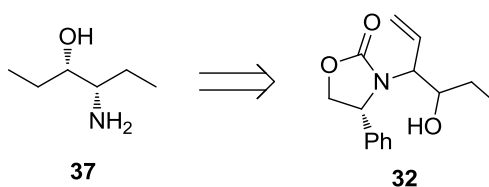
### 3.4 DETERMINACIÓ ESTRUCTURAL DELS ADDUCTES

Tenint en compte els resultats esmentats en l'apartat anterior, esperàvem que els adductes obtinguts derivarien de l'addició de l'alquenilborà de configuració Z als aldehids, ja que la isomerització semblava que era prou lenta com per què en una hora no avancés de forma significativa. La nostra previsió era, doncs, que els adductes obtinguts haurien de tenir una configuració relativa *anti* del grup vinil respecte l'hidroxil (Esquema 58).

Per a la determinació de l'estereoquímica absoluta d'aquests adductes, es va pensar en una correlació química amb algun compost prèviament descrit en la literatura i que fos fàcilment accessible a partir d'alguns dels adductes sintetitzats. En aquest sentit, l'aminoalcohol **37**<sup>82</sup> resultava un bon candidat, ja que es podia obtenir fàcilment per hidròlisi del carbamat i posterior hidrogenació de l'adducte **32** (Esquema 59).



Esquema 58



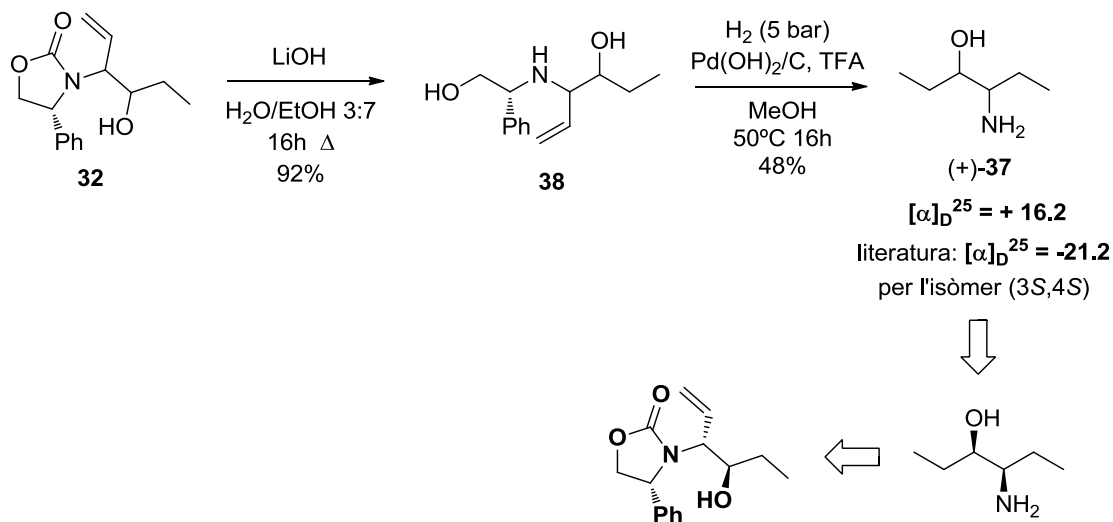
Esquema 59

La preparació d'aquest aminoalcohol es va dur a terme, doncs, sense problemes destacables en dues etapes sintètiques (Esquema 60). La hidròlisi del carbamat es dugué a terme a reflux en medi bàsic, mentre que la hidrogenació del doble enllaç terminal i de la posició benzílica tingué lloc, després d'una petita optimització, usant  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  com a catalitzador i un equivalent d'àcid trifluoroacètic amb un rendiment moderat.

Així doncs, s'obtingué l'aminoalcohol **37**, les dades espectroscòpiques del qual concordaven exactament amb les descrites en la literatura,<sup>82</sup> i es compararen els valors de rotació específica. El valor obtingut resultà de valor absolut semblant però de signe oposat, indicant que havíem sintetitzat el seu enantiòmer. D'aquesta manera, no només havíem determinat l'estereoquímica absoluta dels adductes, sinó que també es va confirmar l'estereoquímica relativa *anti*, tot demostrant la resistència a la isomerització *Z-E* en els alquenilborans generats.

Aquesta constatació no va resultar una bona notícia, ja que obteníem la configuració relativa oposada a la que es troba en les bases esfingoides naturals. Tot i això, sempre

podia resultar d'interès l'obtenció d'estructures de bases esfingoides no naturals o es podria optar per la inversió de la configuració de l'estereocentre que posseeix un hidroxil, per la qual cosa vam creure convenient seguir optimitzant aquest procés.

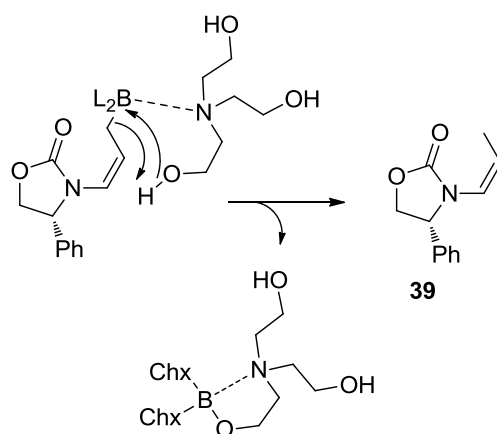


Esquema 60

### 3.5 ESTUDI DE LA REACCIÓ I INTENTS DE MILLORA DEL RENDIMENT

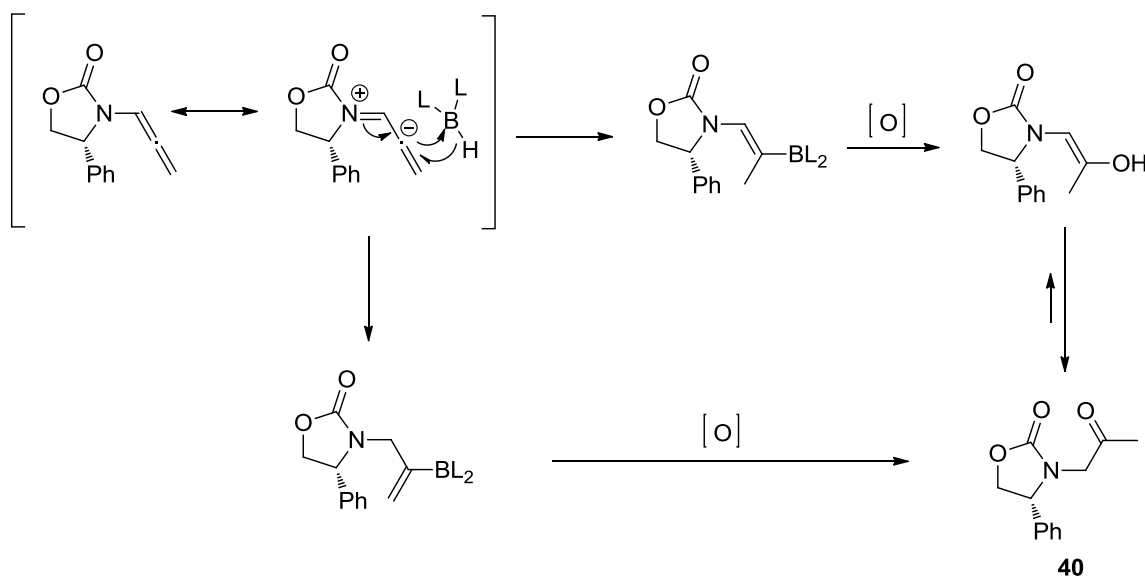
En una revisió més detallada de la reacció, es van identificar dos subproductes que proporcionaven informació sobre el curs de la reacció. El producte **39** s'identificà en totes les addicions realitzades, amb rendiments entre el 13 i el 16%, i havia de provenir d'un procés de protonòlisi de l'alquenilborà generat (Esquema 61). Això indicava que possiblement l'addició de l'alquenilborà era lenta i que no es produïa en tota la seva extensió en 4 hores.

Malgrat tot, els experiments realitzats allargant els temps d'addició fins a 16 hores no van comportar una millora remarcable en els rendiments d'addició. Pensant que potser estava tenint lloc una reducció de l'aldehid per part de l'excés d'agent hidroborant, es va provar de disminuir els equivalents de dicitclohexilborà fins a 1.05, però els resultats no van variar de forma significativa.



Esquema 61

Per altra banda, en tractar el cru de reacció en condicions oxidatives (NaOH i H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) per a l'oxidació de l'enllaç bor-oxigen, en lloc d'usar trietanolamina, observarem la formació de la cetona **40** (12-15%). Aquest producte havia de provenir de la hidroboració al carboni central de l'al·lè (Esquema 62), i no s'havia detectat anteriorment per l'absència de tractament oxidatiu posterior a l'addició.



Esquema 62

Aquesta observació feia evident que malgrat tractar-se d'una al·lenamida —i per tant posseir una major estabilitat per la menor densitat electrònica present al carboni central de l'al·lè— el carboni central de l'al·lè seguia posseint prou densitat electrònica per l'addició del bor (deficient d'electrons) a aquest carboni. Per tal d'intentar dificultar aquest procés, vam pensar que l'ús de diferents additius que es poguessin coordinar a l'oxigen del carbonil seria una bona estratègia, ja que retirarien densitat

electrònica de l'al·lè. Així, vam pensar a provar de dur a terme la hidroboració de l'al·lè **29** i la posterior addició sobre isobutiraldehid amb presència de diferents àcids de Lewis com el  $\text{BF}_3$ , el  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  o el  $\text{LiClO}_4$ . També vam decidir provar una tiourea com a additiu, tot buscant la interacció d'aquesta amb els oxígens de l'al·lè mitjançant la formació de ponts d'hidrogen (Figura 14).

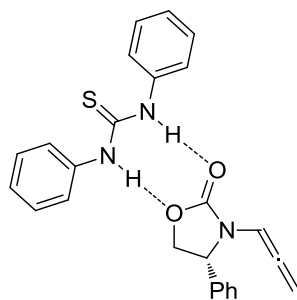
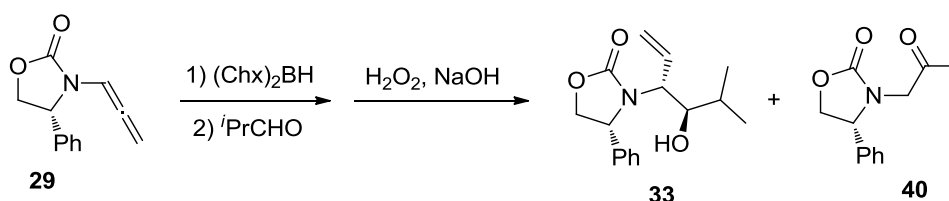


Figura 14

Els resultats que s'obtingueren en aquests experiments es mostren a la Taula 4:



Entrada	Additiu	33 (%)	40 (%)
1	$\text{BF}_3$	---	---
2	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	---	---
3	$\text{LiClO}_4$ (5M en $\text{Et}_2\text{O}$ )	---	---
4	tiourea	35%	10%

Taula 4

Com es posa de manifest a la taula, l'ús dels diferents àcids de Lewis va portar a mesclades complexes on no s'identificava adductes d'addició ni al·lè de partida. Per contra, l'ús de la difeniltiourea sí que permetia l'addició, tot i que els resultats no van diferir significativament respecte als obtinguts en absència d'additiu. La tiourea, doncs, no exercia l'efecte desitjat i la formació dels ponts d'hidrogen no variava el curs de la hidroboració.

En vista dels resultats obtinguts fins al moment, vam creure oportú canviar l'al·lè de partida per intentar millorar els rendiments d'addició.

### 3.6 PREPARACIÓ DE NOUS AL·LENS I POSTERIOR ADDICIÓ SOBRE ISOBUTIRALDEHID

Malgrat el canvi d'al·lè significava, en molts casos, la impossibilitat d'un accés directe a les bases esfingoides, ens interessava comprovar si era possible dur a terme la hidroboració i posterior addició d'al·lenamides sobre aldehids amb bons rendiments. Així, el següent pas va ser el disseny i la síntesi de diferents al·lenamides que poguessin dificultar d'alguna manera aquesta hidroboració al carboni central de l'al·lè. D'aquesta manera es va pensar en els compostos que es mostren a la Figura 15.

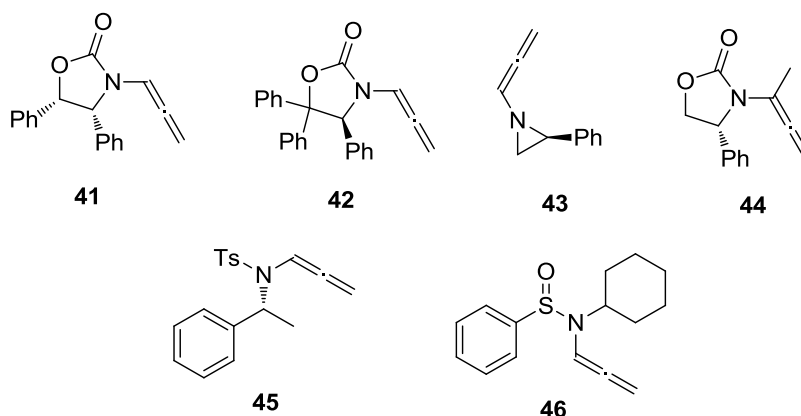


Figura 15

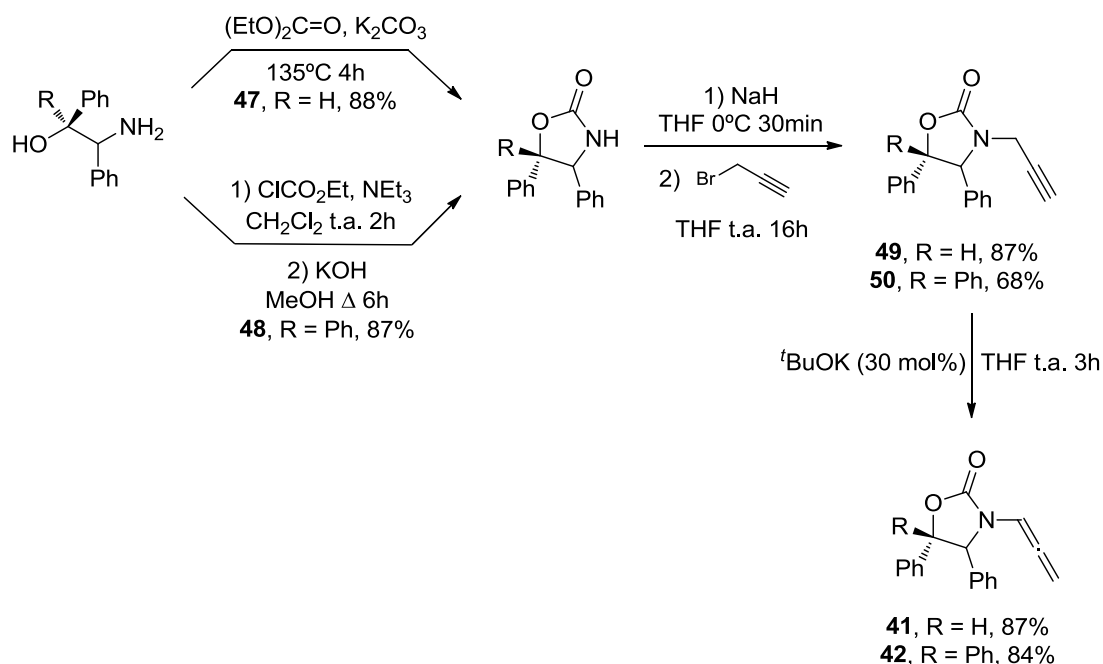
Pel que fa als al·lens **41** i **42**, es va pensar que la incorporació de substituents fenil addicionals a l'oxazolidinona podia fer perdre, en part, la planaritat al sistema conjugat, dificultant d'aquesta manera la deslocalització electrònica que augmenta la densitat de càrrega al carboni central de l'al·lè. Un efecte semblant s'esperava de l'al·lenamina **43**, on un sistema tensionat com l'aziridina evitaria també la conjugació.

En el cas de **44** es considerà que l'impediment estèric dificultaria la hidroboració al carboni central per impediment estèric, mentre que en **45**, la presència d'una sulfonamida, de caràcter fortament atraient d'electrons, hauria de retirar densitat de càrrega de l'al·lè.

Finalment, també vam volem provar l'al·lè **46**, per veure quin efecte podia tenir.

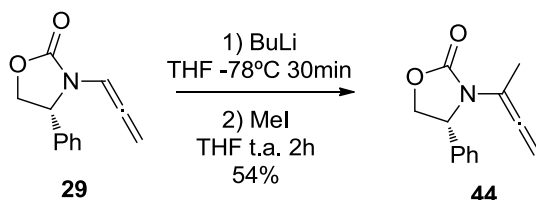
### 3.6.1 Preparació dels al·lens

Per a la preparació dels al·lens **41** i **42**, se seguiren procediments anàlegs a l'al·lè **29** (Esquema 63). En el cas de **42**, calgué un procediment alternatiu per a la formació de l'oxazolidinona,<sup>83</sup> degut a la impossibilitat de ciclació en les condicions habituals per problemes estèrics. Així, se sintetitzaren els al·lens **41** i **42** sense problemes destacables amb rendiments globals de 67% i 50% respectivament.



Esquema 63

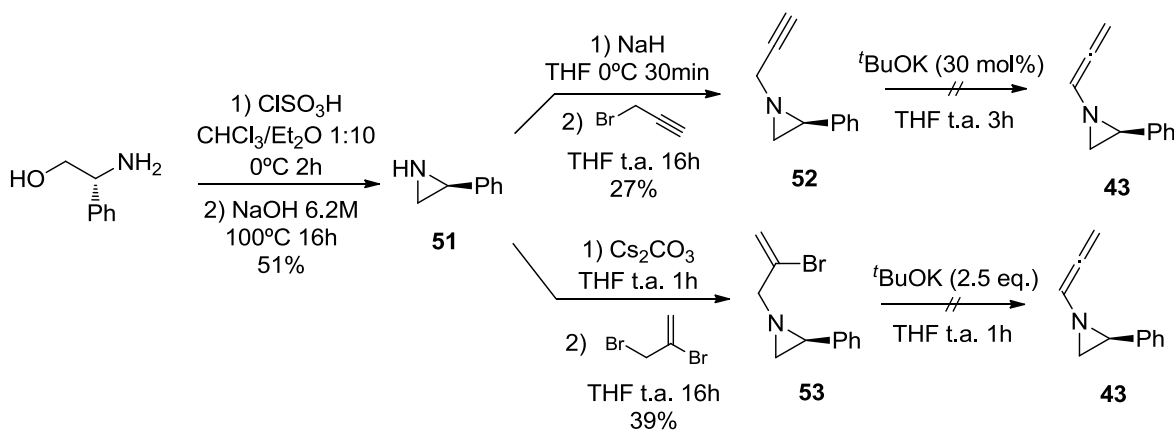
Per a l'obtenció de **44**, s'alquilà **29** amb iodur de metil seguint un procediment prèviament descrit en la literatura<sup>84</sup> (Esquema 64).



Esquema 64

L'obtenció de **43** es va dur a terme segons el protocol descrit en la literatura per a la preparació de l'aziridina a partir de l'aminoalcohol corresponent.<sup>85</sup> A continuació s'assajà l'alquilació i la isomerització com en els casos anteriors, però en el tractament amb <sup>t</sup>BuOK es recuperà el material de partida inalterat. Com a alternativa vam provar

una altra estratègia, també descrita en la literatura,<sup>8e,86</sup> basada en l'eliminació d'un bromur vinílic. Tot i que es va detectar per RMN de <sup>1</sup>H l'al·lè desitjat en el cru de reacció, aquest no es pogué aïllar (Esquema 65). Així doncs, semblava que l'absència d'un grup atraient d'electrons contigu al nitrogen disminuïa l'estabilitat de l'al·lè malgrat tractar-se d'un sistema tensionat en què esperàvem que la conjugació electrònica no fos tan eficient.

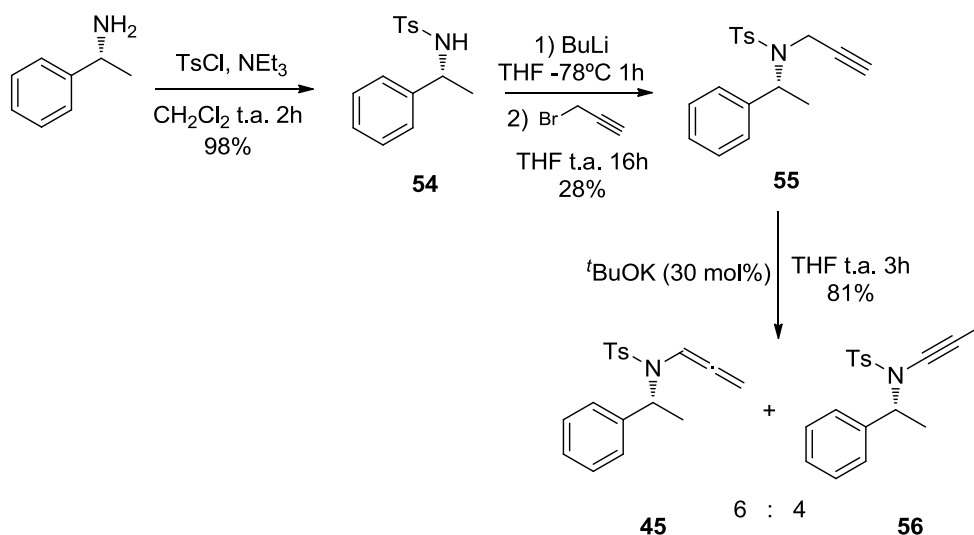


Esquema 65

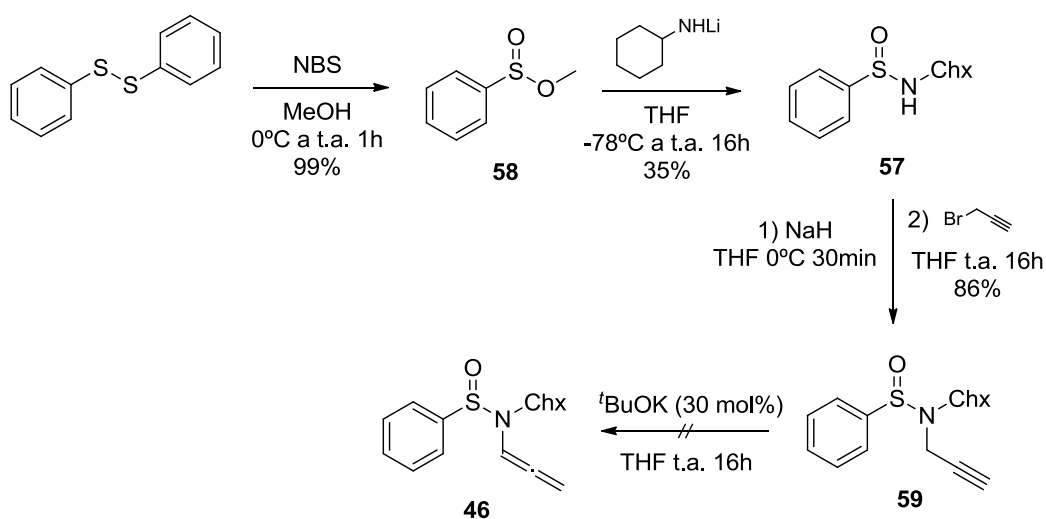
Pel que fa a l'obtenció de la sulfonamida **45**, se seguí el procediment que mostra l'Esquema 66. Cal destacar que, de forma inesperada i a diferència d'exemples anteriors, s'observà la formació del producte **56** en el medi de reacció. Malgrat tot, es pogué aïllar l'al·lè desitjat.

Finalment, pel que fa a la sulfinamida **46**, aquesta no es pogué obtenir tot i els diferents intents per a la seva síntesi. Primerament, es va preparar la sulfinamida **57** seguint un procediment descrit en la literatura.<sup>87,88</sup> L'alquilació de **57** amb bromur de propargil per a la formació de **59** es va realitzar sense problemes, però la isomerització per a l'obtenció de l'al·lè no tingué lloc malgrat que observàvem la desaparició del material de partida (Esquema 67).



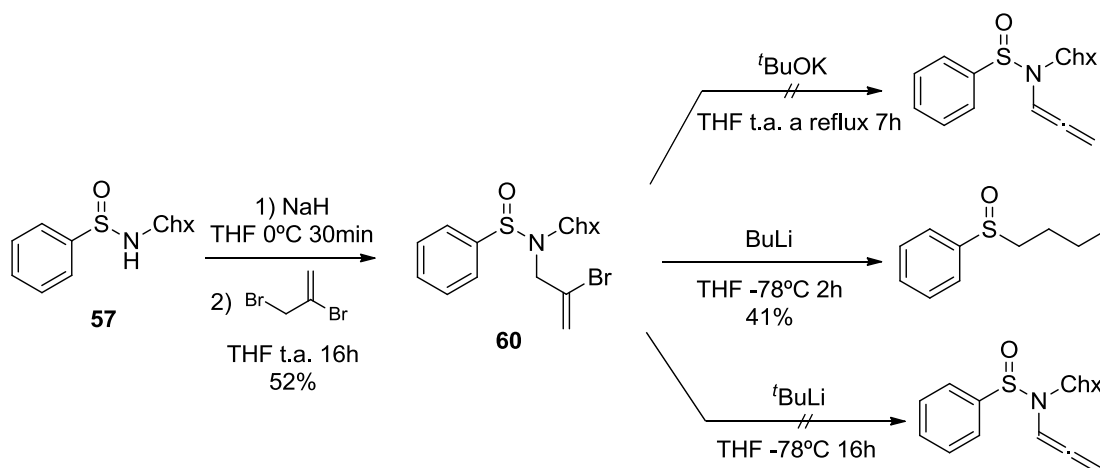


Esquema 66



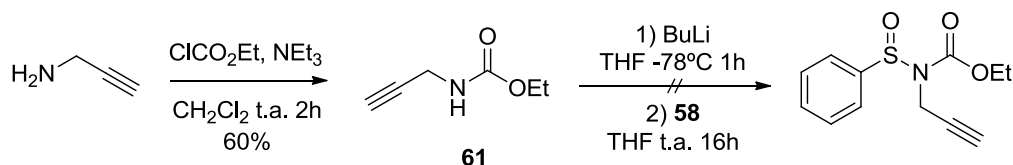
Esquema 67

Després d'algunes proves infructuoses d'isomerització variant la temperatura o la base, vam decidir canviar d'estratègia i provar de formar l'al·lè per eliminació, de la mateixa manera que havíem provat amb les aziridines. Altra vegada, però, els resultats foren negatius (Esquema 68).



Esquema 68

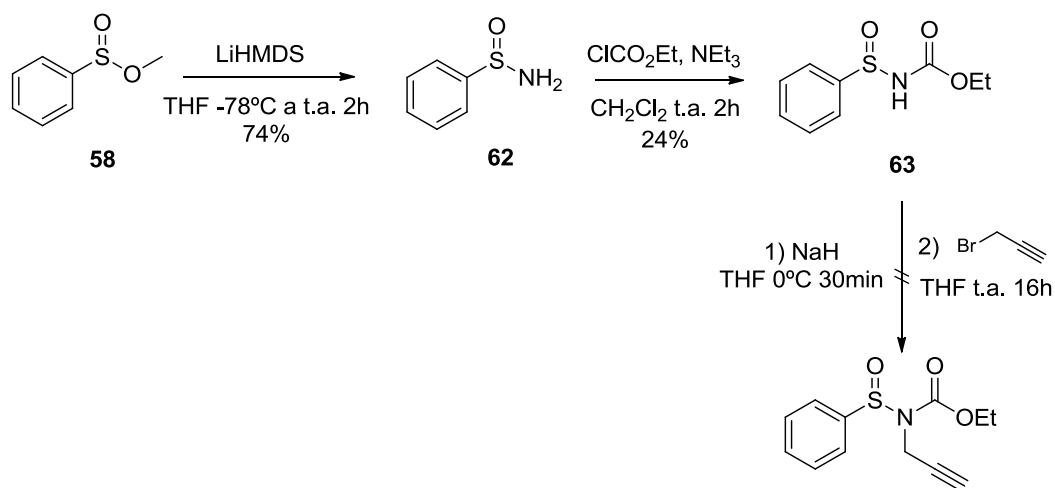
En vista dels resultats negatius vam pensar que potser el grup sulfòxid no era suficient per a l'estabilització de l'al·lè, i per tant, vam decidir buscar alguna forma d'introduir un altre substituent electroatrant. Així, vam preparar el compost **61** per, tot seguit, fer-lo reaccionar amb **58** segons les condicions emprades anteriorment (Esquema 69). Malauradament, aquest acoblament no tingué lloc.



Esquema 69

Pensant que potser l'acidesa de l'hidrogen del triple enllaç interferia en la desprotonació del nitrogen, vam creure que una altra alternativa per a l'obtenció d'aquest al·lè podia ser a través del compost **62**, descrit en la literatura.<sup>89</sup> S'esperava que **62** es podria acilar i alquilar amb bromur de propargil. Una vegada més, però, no s'obtingueren els resultats esperats (Esquema 70).

Decebutos pels resultats negatius vam decidir, doncs, deixar de banda les sulfonamides i centrar-nos en el procés d'hidroboració-addició amb la resta de nous al·lens preparats.

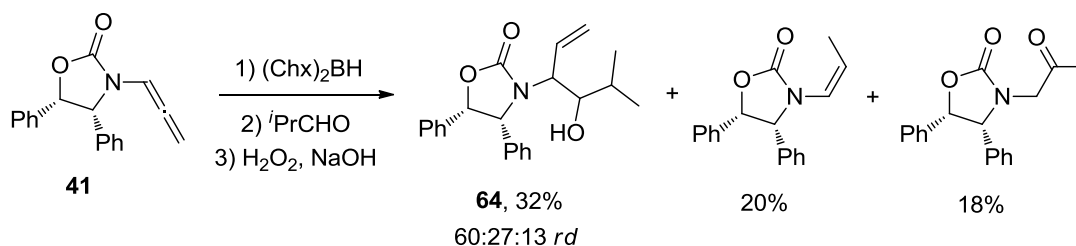


Esquema 70

### 3.6.2 Addicions sobre isobutiraldehid

Els quatre al·lens que havíem aconseguit preparar es van tractar amb diciclohexilborà, i posteriorment es va addicionar la mescla sobre isobutiraldehid, seguint sempre unes condicions anàlogues a les ja optimitzades per a aquest procés amb d'altres al·lens. En tots els casos es realitzà un *work-up* oxidatiu amb peròxid d'hidrogen en medi bàsic, per poder observar la hipotètica formació de la cetona derivada de la hidroboració al carboni central de l'al·lè.

Pel que fa a l'addició de **41**, observarem la formació de l'adducte d'addició però amb un rendiment discret que no millorava els resultats obtinguts anteriorment (Esquema 71).

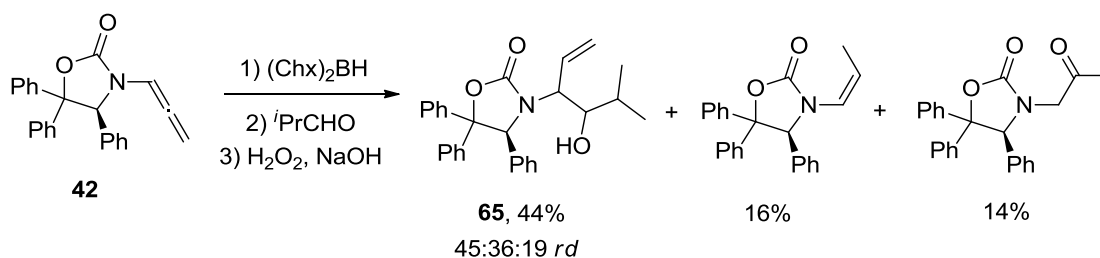


Esquema 71

A més, també s'observava la formació tant del subproducte de protonòlisi com de la cetona, amb unes proporcions semblants a les obtingudes amb l'al·lè **29**. També cal destacar la diastereoselectivitat d'aquesta addició, ja que en aquest cas s'obtenien tres estereoisòmers amb una pobra relació diastereomèrica entre ells. Així doncs, no

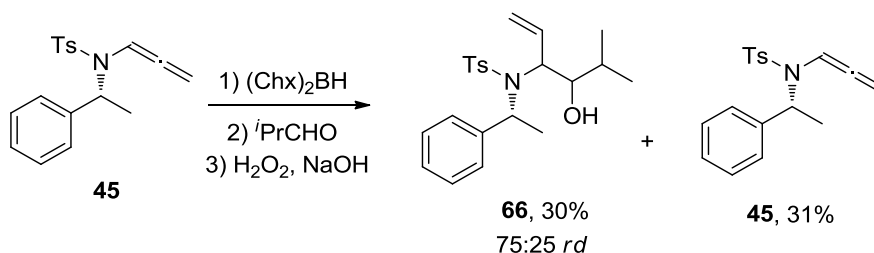
només no es milloraven els resultats inicials, sinó que l'ús d'aquest al·lè portava a una pèrdua del control estereoquímic de l'addició, tant a nivell de configuració de l'alquenilborà com de control facial en l'addició a l'aldehid.

L'addició de **42** (Esquema 72) seguí una tònica similar a l'observada en **41**. Així, els rendiments no eren prou bons, i els dos subproductes s'obtenien també en unes proporcions semblants. A més, s'obtingueren tres estereoisòmers en unes proporcions que indicaven un pobre control estereoquímic.



Esquema 72

Quedava clar, doncs, que la incorporació de substituents fenil addicionals no donava lloc a resultats satisfactoris. D'una banda, es feia evident que no tenia cap efecte dissuasori de la hidroboració del carboni central, ja que en els dos casos detectàvem la cetona en unes proporcions semblants, mentre que, d'altra banda, semblava que aquests substituents addicionals tenien algun efecte en la isomerització *Z-E* de l'alquenilborà, ja que les selectivitats observades eren força pobres, i empitjoraven en passar de **41** a **42**. En vista dels resultats, no vam dur a terme la determinació estructural de cap estereoisòmer dels adductes obtinguts.



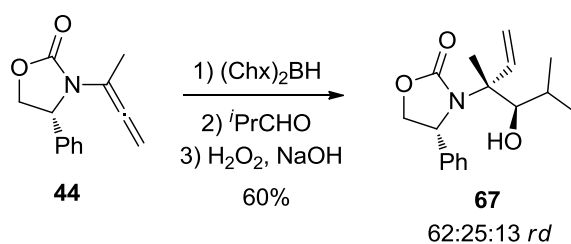
Esquema 73

Pel que fa a l'al·lè **45**, la seva hidroboració i posterior addició donà lloc tan sols al producte d'addició esperat i a la recuperació d'una part del material de partida que no es consumia (Esquema 73). En les diferents proves realitzades no s'aconseguí superar el 30% de rendiment d'una mescla 3:1 d'estereoisòmers.

D'aquesta manera, semblava que la presència d'un grup fortament electroatraient com una sulfonamida evitava la formació dels subproductes de reacció, confirmant així que la seva formació estava relacionada amb la densitat electrònica present al carboni central de l'al·lè.

No vam aprofundir més en la reacció, ni tampoc vam determinar en aquest cas l'estereoquímica dels adductes.

Finalment, la hidroboració de **44** i posterior addició a isobutiraldehid (Esquema 74) deixà un gust agredolç. Per una banda, observàrem com, de forma satisfactòria, no es formava cap dels dos subproductes augmentant el rendiment fins a un 60%. D'aquesta manera, semblava que l'impediment estèric efectuat pel grup metil dirigia la hidroboració en la seva totalitat al carboni menys impedit de l'al·lè. Per altra banda, però, també observàrem la formació de fins a tres diastereòmers, indicant la pèrdua de control estereoquímic en la incorporació d'aquest metil.

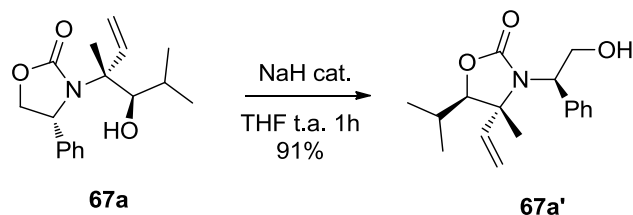


Esquema 74

El baix control estereoquímic era inesperat, ja que en tractar-se d'un al·lè disubstituint calia pensar que la transposició borotròpica seria difícil, de manera que la isomerització *Z-E*, que ja no tenia lloc en absència del metil, no s'hauria d'observar. No obstant això, la formació de tres estereoisòmers indicava que, almenys un d'ells, havia de correspondre a un producte d'addició de l'alquenilborà *E*.

D'entrada, vam pensar que potser el que estava tenint lloc era una transposició del carbamat, afavorida pel medi bàsic del procés d'oxidació, de manera que el producte transposat corresponia a un dels isòmers minoritaris. Aquest fenomen ja havia estat observat anteriorment per Carolina Sánchez en la seva Tesi Doctoral, com també en les addicions del capítol anterior. Així, vam tractar l'isòmer majoritari de **67** (**67a**) amb una quantitat catalítica de NaH per forçar la migració del carbamat, i d'aquesta manera

aïllar el producte de transposició i comprovar si es tractava d'algun dels productes minoritaris (Esquema 75).



Esquema 75

En comparar els productes, l'espectre de RMN de  $^1\text{H}$  de **67a'** no coincidia amb cap dels dos productes minoritaris obtinguts en l'addició, indicant així que es tractava, efectivament, de tres diastereòmers. Així, la presència del metil empitjorava significativament el control estereoquímic del procés, probablement per una pèrdua de selectivitat en l'aproximació de l'agent hidroborant a una de les dues cares de l'al·lè, com a conseqüència de la incorporació d'un substituent més voluminós. Posteriorment, els alquenilborans generats no isomeritzarien degut a la presència d'un centre quaternari i conduirien, d'aquesta manera, a mescles diastereomèriques. Aquesta observació feia perdre interès a aquesta millora, ja que l'augment del rendiment comportava una pèrdua en el control estereoquímic de l'addició.

Per altra banda, els experiments de NOESY de **67a'** realitzats indicaren, altra vegada, que el producte majoritari era l'isòmer *anti*, provinent de l'addició de l'alquenilborà Z (Figura 16).

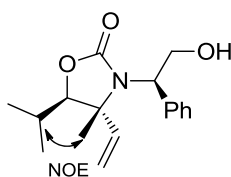


Figura 16

Els diastereòmers minoritaris resultaren inseparables per cromatografia en columna, i no es determinà la seva estereoquímica (absoluta o relativa).

Així doncs, en vista dels resultats obtinguts, vam decidir no invertir més esforços en aquestes addicions, ja que conduïen a rendiments força baixos. A més, quan

aconsegüem un lleuger augment en els rendiments gràcies a l'ús d'al·lens disubstituïts, perdiem el control estereoquímic de la reacció.

### 3.7 CONCLUSIONS

---

En aquest capítol s'ha explorat la possible obtenció d'estructures de 2-amino-1,3-diol presents a les bases esfingoides basada en la hidroboració d'al·lenamides i la seva posterior addició a aldehids. Els resultats obtinguts han estat, en general, decebedors. La hidroboració d'aquest tipus d'al·lens, procés fins al moment inèdit en la literatura, ha presentat problemes en la regioselectivitat de la hidroboració a causa, probablement, de les propietats electròniques d'aquest tipus d'al·lens, que s'han traduït en rendiments baixos en les addicions a aldehids. A més, de forma inesperada, hem obtingut l'estereoquímica relativa oposada a la que es troba present en les bases esfingoides naturals. Aquest fet s'ha interpretat per una alta estabilitat configuracional dels alquenilborans generats.

L'addició d'àcids de Lewis o una tiourea al medi de reacció no ha conduït a una millora substancial en els rendiments o selectivitats del procés. L'ús de diferents al·lens nitrogenats alternatius tampoc ha millorat els resultats obtinguts inicialment amb l'al·lè **29**. Tan sols l'al·lè **44**, amb la presència d'un substituent metil adicional, ha comportat una clara millora en la regioselectivitat de la hidroboració, com a conseqüència de l'impediment estèric efectuat per aquest grup metil, cosa que s'ha traduït en un augment del rendiment de la reacció. No obstant això, la diastereoselectivitat d'aquesta darrera reacció tampoc ha estat a l'alçada de les expectatives, a causa, probablement, de l'aproximació del diciclohexilborà per les dues cares de l'al·lè.

Així doncs, les al·lenamides han demostrat ser uns mals candidats com a precursors d'aquestes estructures a través de la reacció tàndem que estem estudiant.

**CAPÍTOL 4. HIDROBORACIÓ D'AL·LENOLS  
PROTEGITS I POSTERIOR ADDICIÓ A  
ALDEHIDS**

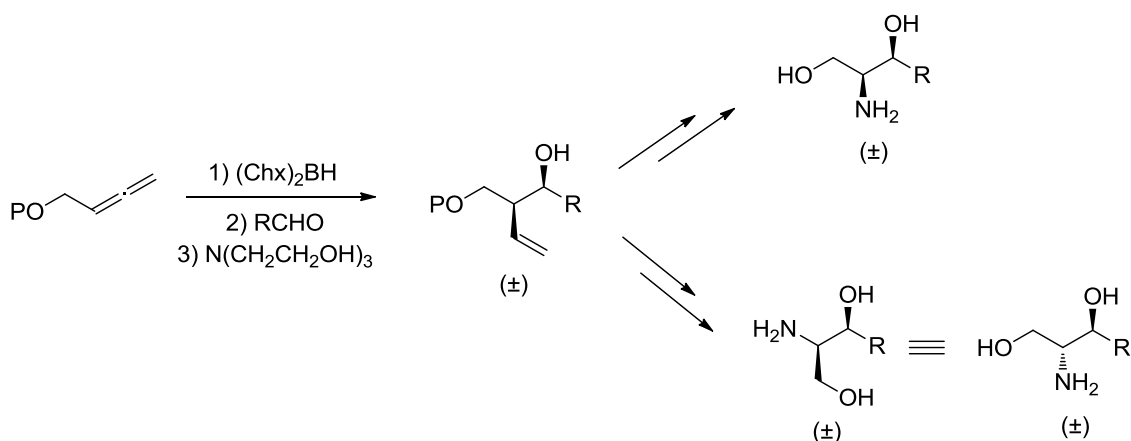




## IV. HIDROBORACIÓ D'AL·LENOLS PROTEGITS-ADDICIÓ A ALDEHIDS

### 4.1 INTRODUCCIÓ

Els resultats poc satisfactoris del capítol anterior ens van impulsar a buscar alternatives per a l'obtenció de les estructures de 2-amino-1,3-diol. D'aquesta manera vam pensar que la hidroboració d'un 2,3-butadien-1-ol protegit, i la seva posterior addició a aldehids ens portaria a 1,3-diolis homoal·lílics. Aquests sintons podrien ser transformats en les estructures desitjades per conversió del doble enllaç o l'hidroximetil en un grup amino. Això ens permetria l'obtenció dels diferents diastereòmers (Esquema 76), tot i que en un procés menys directe del plantejat en el capítol anterior.

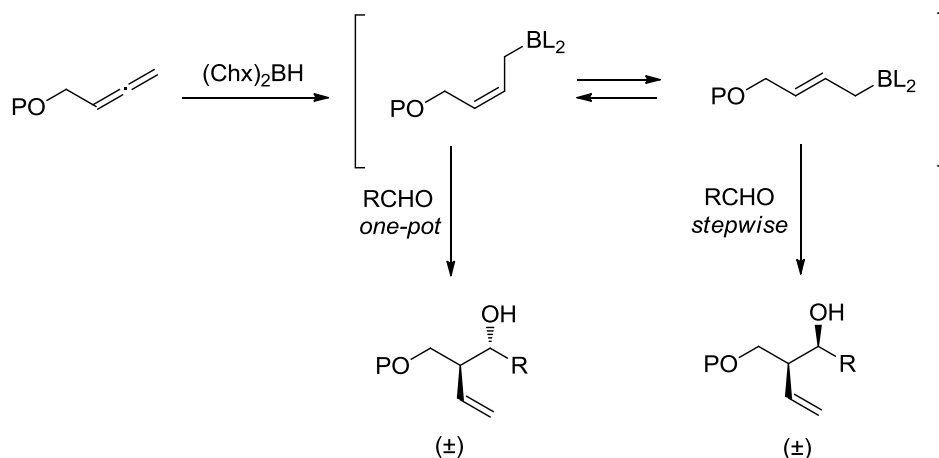


Esquema 76

Pensàvem també que l'ús de les condicions *stepwise* —addició de l'al·lè sobre l'agent hidroborant, seguida de l'addició de l'aldehid— o *one-pot* —addició simultània de l'al·lè i l'aldehid sobre l'agent hidroborant— ens podria permetre l'accés a les estructures diastereomèriques, com a conseqüència del control que esperàvem tenir en la isomerització *Z-E* de l'alquenilborà (Esquema 77).

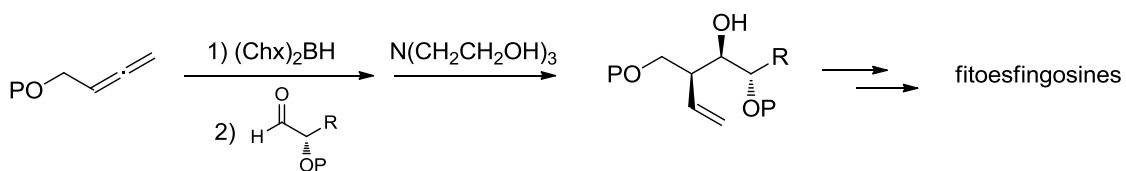
Malgrat que la hidroboració d'aquests al·lenols no s'havia estudiat abans, ja s'ha comentat que Carolina Sánchez havia estudiat la hidroboració d'al·lenols protegits quirals amb la presència de diferents substituents en la posició 1 (vegeu Esquema 32 i

33 de les pàg. 32 i 33),<sup>11a</sup> i en això basàvem les nostres esperances d'obtenir bons resultats.



Esquema 77

D'altra banda, resultava evident que en absència d'algun altre element quiral, l'ús del dicrohexilborà ens portaria a l'obtenció d'estructures racèmiques. És per això que vam pensar que l'ús d'algun  $\alpha$ -hidroxialdehid quiral adequadament escollit ens podria permetre l'accés a estructures pròpies de les fitoesfingosines de forma enantioselectiva (Esquema 78).

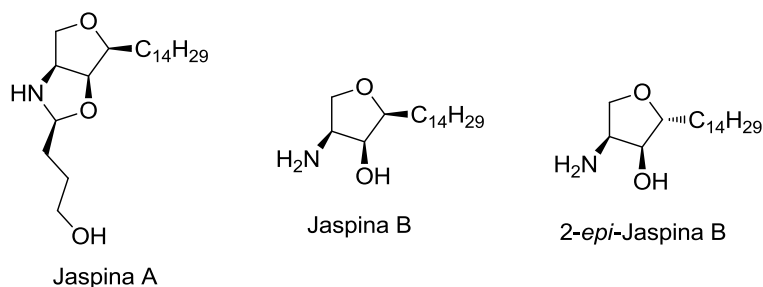


Esquema 78

Cal recordar que la fitoesfingosina és un dels tres principals components de les bases esfingoides, i estructuralment es pot considerar un derivat de l'esfinganina amb un hidroxil a la posició 4 (Figura 12, pàg. 59). Aquest hidroxil addicional confereix a aquestes estructures la possibilitat d'adoptar formes cícliques procedents de la deshidratació, que es coneixen com jaspines. Es tracta d'uns productes naturals aïllats d'alguns organismes marins, que presenten diferents activitats biològiques (Figura 17).<sup>90</sup>

Concretament, la Jaspina B mostra activitat citotòxica davant de diferents línies cel·lulars a concentracions nanomolars.<sup>90a,90b</sup> S'han dut a terme diferents síntesis totals

d'aquest compost<sup>91</sup> i també dels seus possibles diastereòmers,<sup>91g</sup> dels quals també s'ha estudiat la citotoxicitat, que en cap cas arriba als nivells de la Jaspina B.<sup>91g</sup>



**Figura 17**

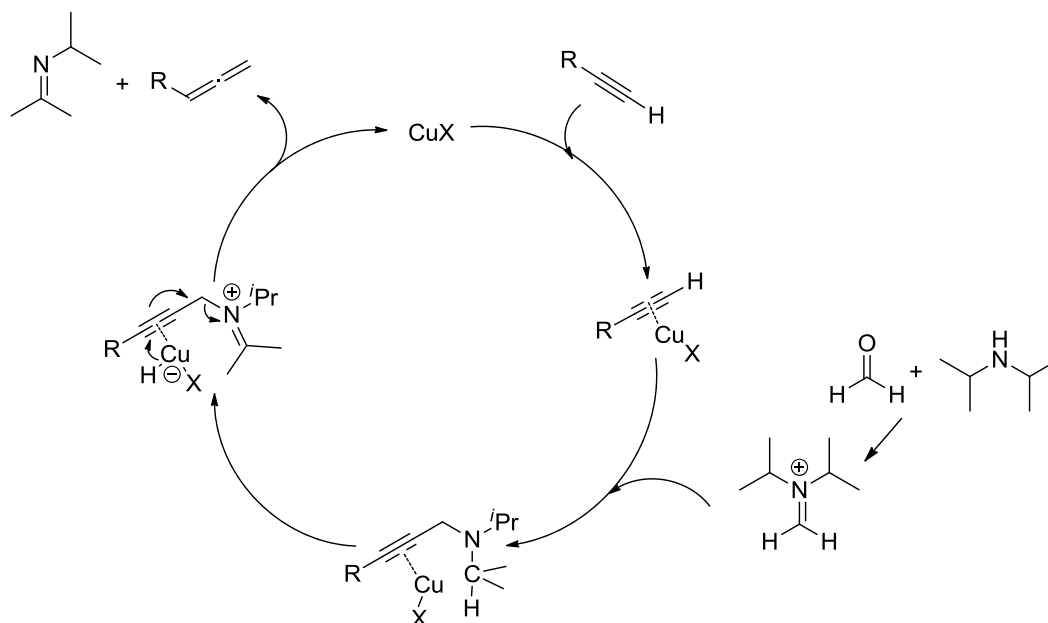
Ens vam plantejar l'estudi de la hidroboració i posterior addició dels al·lenols, així com la posterior incorporació de la funció nitrogenada als adductes. Si teníem èxit, provaríem també una aproximació sintètica a algun dels diastereòmers de la Jaspina B. En l'inici d'aquest capítol va col·laborar Eduard Massot com a part del seu Màster en Química Avançada.

## 4.2 PREPARACIÓ DELS MATERIALS DE PARTIDA

Per a la preparació dels materials de partida es va pensar en la metodologia de Crabbé,<sup>92</sup> que consisteix en l'homologació d'alquins terminals amb paraformaldehid, diisopropilamina i una sal de coure com a catalitzador. El mecanisme postulat per a aquesta reacció es mostra en l'Esquema 79.

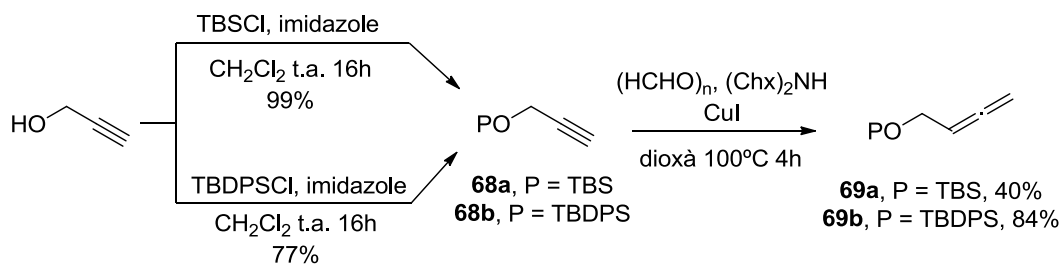
La coordinació del coure al triple enllaç afavoreix l'atac nucleòfil de l'acetilur sobre l'ió imini format prèviament per la condensació entre el formaldehid i la diisopropilamina. A continuació, en l'intermedi generat tindria lloc una migració d'hidrur que culminaria amb la formació de l'al·lè i la regeneració del catalitzador.

Posteriorment, Ma i col. van descriure una metodologia millorada que implicava l'ús de diciclohexilamina i iodur de coure com a catalitzador i que portava a millors rendiments,<sup>93</sup> de manera que vam utilitzar aquestes noves condicions de Ma per a la preparació dels nostres materials de partida.



Esquema 79

Així, basant-nos en els treballs previs al grup, vam pensar en l'ús de grups protectors en forma d'èters de silici, i es van preparar els al·lens **69a** i **69b** (Esquema 80).



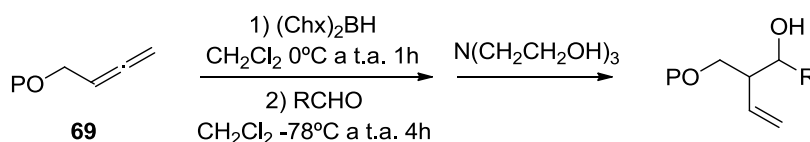
Esquema 80

L'alcohol propargílic comercial es va protegir en forma d'èter de silici (TBS o TBDPS), per seguidament dur a terme l'homologació de Crabbé, que donà lloc als al·lens corresponents amb rendiments del 40% i 84% respectivament. Vam pensar que aquesta diferència en el rendiment observada era conseqüència, molt probablement, de la volatilitat de l'al·lè **69a**, que creïem que podia perdre's en concentrar el cru de reacció.

### 4.3 HIDROBORACIÓ DELS AL·LENOLS I POSTERIOR ADDICIÓ A ALDEHIDS

Un cop preparats els materials de partida es provà la seva hidroboració i posterior addició de la mescla resultant a aldehids de diferents naturaleses, tot seguint les condicions ja optimitzades al grup. Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 5.

Com s'observa a la taula, s'obtingueren excel·lents diastereoselectivitats en tots els casos, mentre que els rendiments resultaren de moderats a bons. D'altra banda, vam observar com l'ús de l'al·lè **69a** (entrada 2) conduïa a rendiments lleugerament inferiors que l'al·lè **69b**, per la qual cosa d'aquí en endavant se seguí emprant només l'al·lè **69b**.

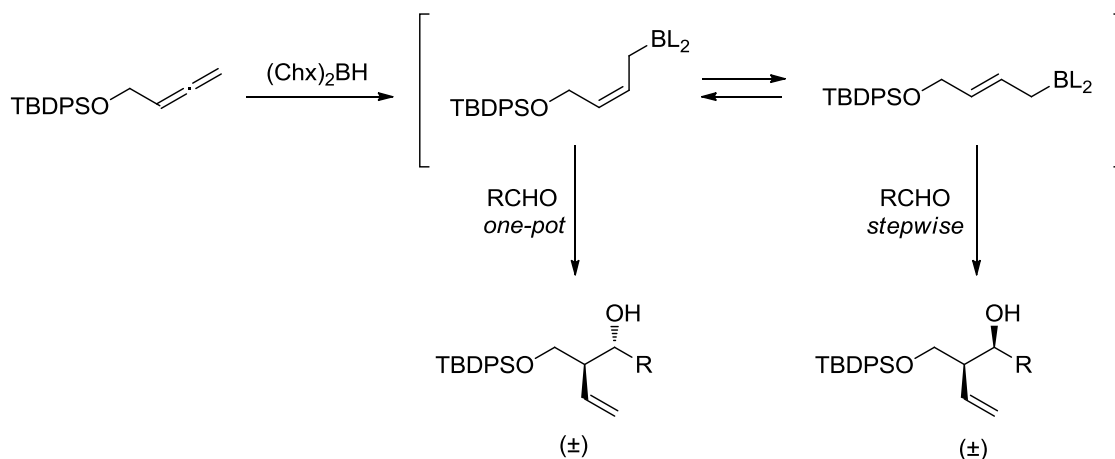


Entrada	Al·lè	Aldehid (R)	Compost	Rendiment (%)	Diastereoselectivitat <sup>a</sup>
1	<b>69b</b>	<sup>i</sup> Pr	(±)- <b>70a</b>	60	98:2
2	<b>69a</b>	<sup>i</sup> Pr	(±)- <b>71</b>	46	>98:2 <sup>c</sup>
3	<b>69b</b>	Et	(±)- <b>72</b>	62	>98:2 <sup>c</sup>
4	<b>69b</b>	<sup>t</sup> Bu	(±)- <b>73</b>	66	>98:2 <sup>c</sup>
5	<b>69b</b>	Ph	(±)- <b>74</b>	58	97:3
6	<b>69b</b>	<i>E</i> -CH=CHPh	(±)- <b>75</b>	50 <sup>b</sup>	>98:2 <sup>c</sup>

Taula 5. <sup>a</sup> Determinada per RMN de <sup>1</sup>H del cru; <sup>b</sup> Rendiment calculat a partir de la mescla no separable de (±)-**71** i cinnamaldehyd; <sup>c</sup> Indica la presència d'un únic diastereòmer en l'espectre de RMN de <sup>1</sup>H.

Aquests resultats estaven en la línia dels resultats obtinguts amb al·lenols quirals al nostre grup, de manera que vam provar la metodologia *one-pot* per a l'obtenció majoritària de l'altre diastereòmer, de forma anàloga als al·lenols quirals. En aplicar el protocol *one-pot* a l'al·lè **69b** sobre isobutiraldehyd s'obtingué el diastereòmer oposat a **70a** (**70b**). Malauradament, els valors de diastereoselectivitat resultaren força pobres (7:3), indicant que la isomerització en aquest tipus d'al·lens era molt ràpida.

Els resultats obtinguts en les addicions, doncs, resultaren prou prometedors. Així, el proper pas havia de ser la determinació estructural dels adductes per a confirmar l'estereoquímica relativa que suposàvem —*sin* per a l'addició *stepwise* i *anti* per a l'addició *one-pot*— (Esquema 81).

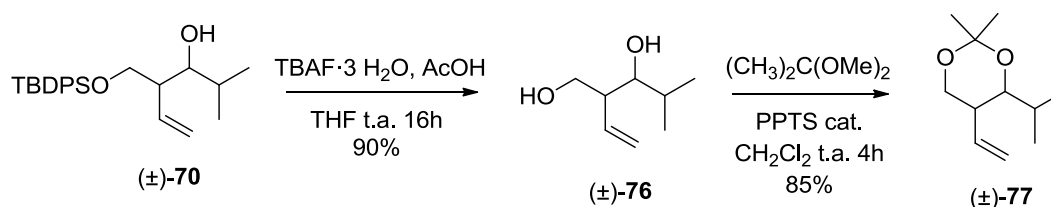


Esquema 81

#### 4.4 DETERMINACIÓ ESTRUCTURAL

Per a la determinació de l'estereoquímica relativa dels adductes obtinguts, vam plantejar la transformació d'aquests en acetals isopropilidènics, l'anàlisi i la comparació dels acoblaments en l'espectre de RMN de  $^1\text{H}$  dels quals esperàvem que ens proporcionés aquesta informació estructural.

Els adductes diastereomèrics (±)-70a i (±)-70b es tractaren amb TBAF en medi àcid per a la desprotecció del grup protector de silici, i seguidament els diols resultants es tractaren amb 2,2-dimetoxipropà per donar lloc als acetals desitjats amb un bon rendiment global (Esquema 82).



Esquema 82

La informació estructural dels adductes podia deduir-se dels valors de les constants d'acoblament ( $J$ ) dels senyals corresponents als hidrògens de la posició 2 i 3, que ens

permetrien determinar si aquests es trobaven en disposició antiperiplanar entre ells. D'aquesta manera, i tenint en compte la conformació *a priori* més estable, l'acetal *sin* no presentaria cap disposició antiperiplanar entre aquests hidrògens, mentre que l'*anti* sí que en presentaria (Figura 18).

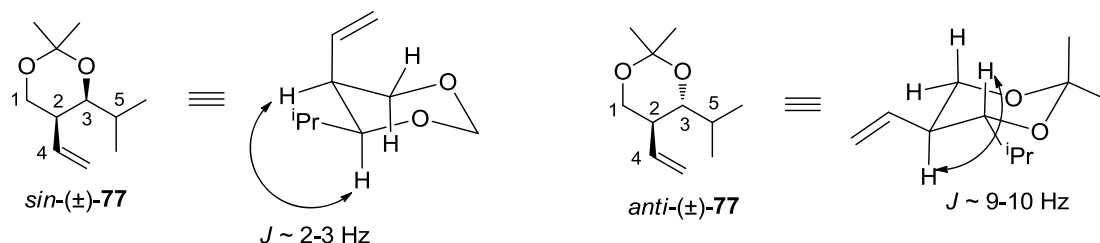


Figura 18

La presència de l'hidroxil primari no facilitava l'anàlisi d'aquests espectres, ja que augmentava el nombre de nuclis amb els quals s'acoblaria H2, de manera que el senyal que observàvem no permetia una anàlisi completa de tots els acoblaments presents. Malgrat tot, una anàlisi curiosa de tots els senyals ens permeté deduir els acoblaments principals de H2.

Així, en l'acetal (±)-77a, H2 presentava un sol acoblament gran (9.5 Hz), mentre que la resta, que no es podien diferenciar entre ells a causa de diferents solapaments, presentaven valors d'entre 2 i 3 Hz. Tenint en compte que l'hidrogen vinílic (H4) presentava un acoblament de 9.7 Hz, vam concloure que l'acoblament gran observat per H2 corresponia a l'acoblament amb l'hidrogen vinílic ( $J_{H_2-H_4}$ ), de manera que l'acoblament  $J_{H_2-H_3}$  havia de ser de valor petit, indicant l'absència de disposició relativa antiperiplanar i, per tant, l'estereoquímica relativa *sin* de l'adducte (±)-70a (Figura 19).

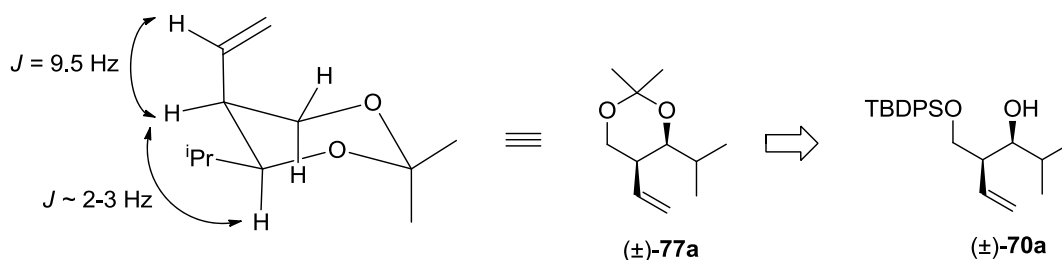


Figura 19

D'altra banda, l'anàlisi de l'acetal (±)-77b, indicava que H2 presentava més acoblaments amb *J* grans, tot i que resultà molt difícil determinar-ne els valors. Malgrat tot, H3 sí que es podia analitzar, i presentava dos acoblaments de valors 10.3 i



2.5 Hz. A més H5 també presentava dos acoblaments, un de 6.9 Hz corresponent a l'acoblament amb els grups metil, i l'altre de 2.5 Hz, que havia de correspondre a l'acoblament amb H3 ( $J_{H3-H5}$ ). D'aquesta manera, l'acoblament entre H2 i H3 ( $J_{H2-H3}$ ) havia de ser per força de 10.3 Hz, tot indicant una disposició antiperiplanar entre aquests hidrògens i, per tant, una estereoquímica *anti* per a l'adducte ( $\pm$ )-**70b** (Figura 20).

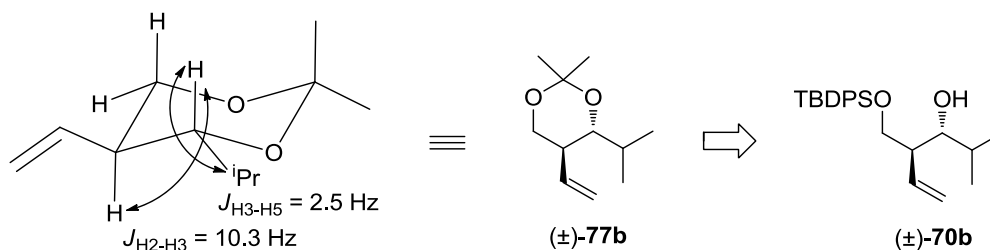


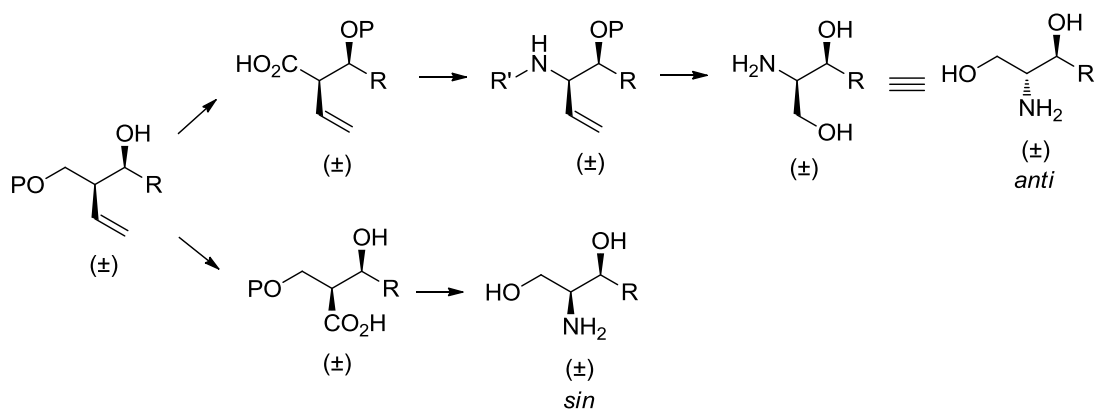
Figura 20

Així, el fet que l'anàlisi independent dels dos diastereòmers ens portés a conclusions coherents i d'acord amb els resultats que esperàvem en base a l'experiència prèvia amb substrats semblants, vam concloure que l'adducte ( $\pm$ )-**70a** corresponia a l'estereoquímica *sin*, mentre que ( $\pm$ )-**70b** corresponia a l'adducte *anti*.

Per tant, una vegada confirmada l'estereoquímica relativa esperada dels adductes, havíem d'explorar la seva transformació en les estructures de 2-amino-1,3-diol presents a les bases esfingoides, en què el procés clau era, *a priori*, la incorporació de la funció nitrogenada a través d'una transposició de Curtius.

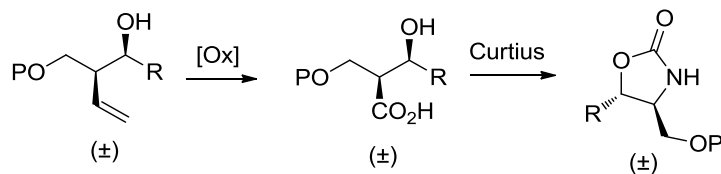
#### 4.5 TRANSFORMACIONS SINTÈTIQUES DELS ADDUCTES

La pobra diastereoselectivitat obtinguda amb el protocol *one-pot* comprometia l'obtenció de les bases esfingoides naturals (*anti*), ja que requeria bastantes etapes sintètiques a partir dels adductes *sin* obtinguts (Esquema 83). Per aquest motiu vam decidir treballar amb els *sin*-2-amino-1,3-diols i dirigir el projecte a la síntesi de la 3-*epi*-jaspina B, deixant per més endavant l'obtenció d'estructures *anti* per transformació del grup hidroximetil en àcid.



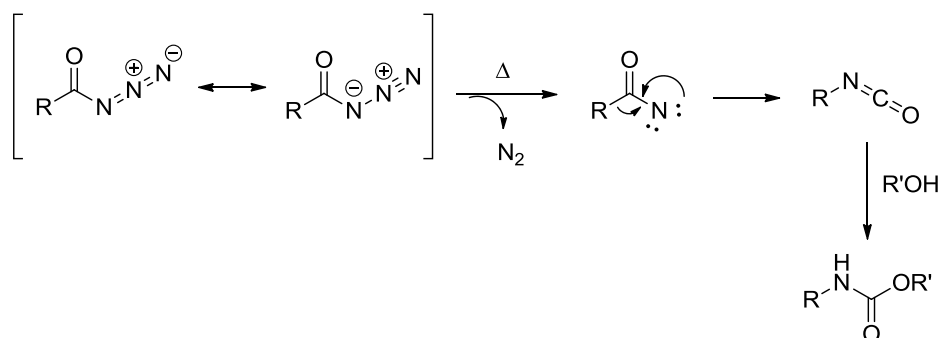
Esquema 83

D'aquesta manera, vam plantejar les transformacions mostrades en l'Esquema 84 per tal de transformar els adductes en *sin*-2-amino-1,3-diols en el menor nombre d'etapes sintètiques. Aquest procés implicava el trencament oxidatiu del doble enllaç seguit d'una transposició de Curtius, en què la presència d'un grup hidroxil lliure ens feia pensar que podia dur-se a terme de forma intramolecular per a obtenir un carbamat cíclic.



Esquema 84

La transposició de Curtius és una reacció que implica la transposició d'acilazides a isocianats,<sup>94</sup> que, a continuació, poden ser capturats per diferents nucleòfils. Quan s'utilitzen alcohols com a nucleòfils, els productes obtinguts són carbamats (Esquema 85).

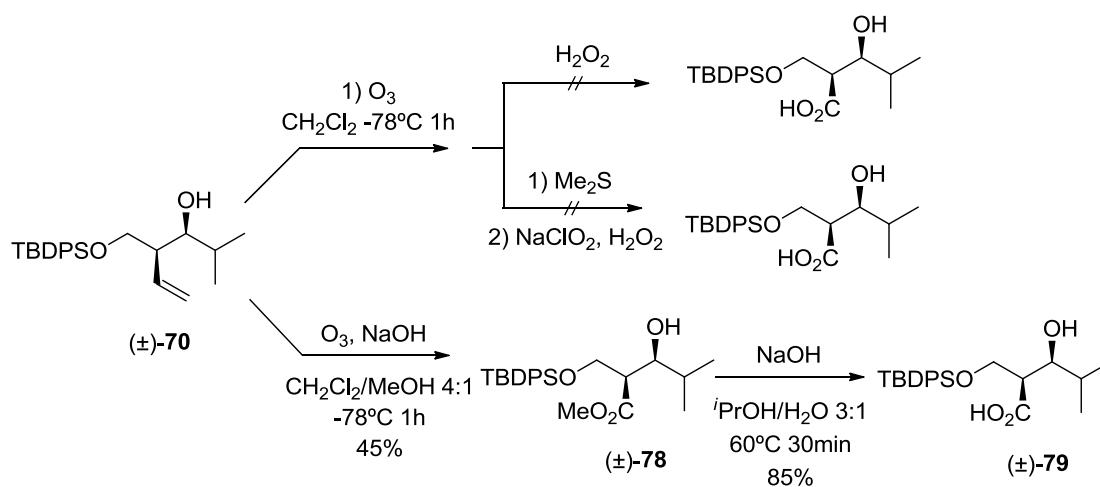


Esquema 85

La transformació d'àcids carboxílics a carbamats, implica, doncs, una primera etapa d'obtenció de l'acilazida corresponent, que té lloc en condicions suaus emprant el reactiu comercial difenil fosforil azida (DPPA).<sup>95</sup>

Així, primer de tot vam estudiar la transformació del grup vinil de l'adducte ( $\pm$ )-**70a** en àcid carboxílic, deixant lliure l'hidroxil secundari. Malgrat que existeixen nombrosos mètodes per a dur a terme aquest tipus de transformació,<sup>96</sup> a la pràctica no va resultar gens fàcil, i després de provar diferents protocols descrits tan sols vam aconseguir l'àcid esperat en dues etapes i amb rendiments moderats.

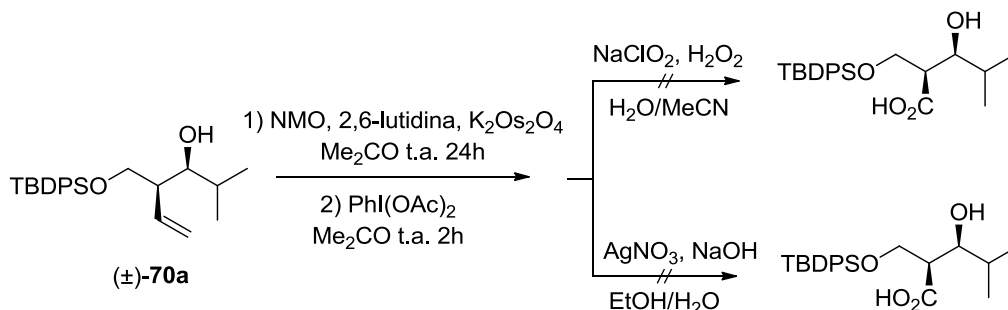
Primer de tot es provà l'ozonòlisi tant en condicions oxidants com reductives, però no obtinguérem el producte esperat en cap cas. En dur a terme l'ozonòlisi en presència de NaOH i metanol, segons un mètode descrit en la literatura,<sup>97</sup> obtinguérem l'èster metàlic **78** amb tan sols un 45% de rendiment. A més, les variacions en la temperatura, la proporció dels dissolvents i la concentració de NaOH conduïren, en el millor dels casos, a rendiments del mateix ordre. Posteriorment, la hidròlisi de l'èster es dugué a terme sense problemes tot obtenint l'àcid esperat (Esquema 86).



Esquema 86

Seguidament, vam provar mètodes alternatius per a l'obtenció de l'àcid ( $\pm$ )-**79**. Vam provar unes condicions descrites per Krische i *col.* que implicaven l'ús de tetròxid d'osmi i Oxone,<sup>98</sup> però tot i observar la desaparició del material de partida, es van formar diferents productes que no podíem identificar. Vam pensar, doncs, en l'obtenció de l'aldehid, emprant una metodologia descrita per Nicolaou,<sup>99</sup> que posteriorment podria ser oxidat a àcid. Altra vegada, però, no aconseguírem els

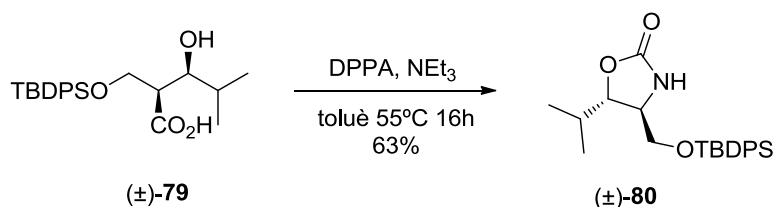
resultats desitjats: tot i que observàvem a l'espectre de RMN del cru de reacció senyals assignables a l'al·lenol, la posterior oxidació del cru en cap cas ens portava a l'àcid (±)-**79** (Esquema 87).



Esquema 87

Com que no érem capaços de millorar l'obtenció de (±)-**79**, vam deixar de banda, per ara, aquesta línia i vam avançar en l'estudi de la transposició de Curtius de (±)-**79**, ja que qualsevol altra alternativa passava per la protecció del grup hidroxil, augmentant el nombre d'etapes sintètiques.

Després d'algunes proves preliminars, el tractament de (±)-**79** amb DPPA i trietilamina a 55 °C, tot adaptant unes condicions descrites en la literatura,<sup>100</sup> donà lloc al carbamat esperat amb un 63% de rendiment (Esquema 88).



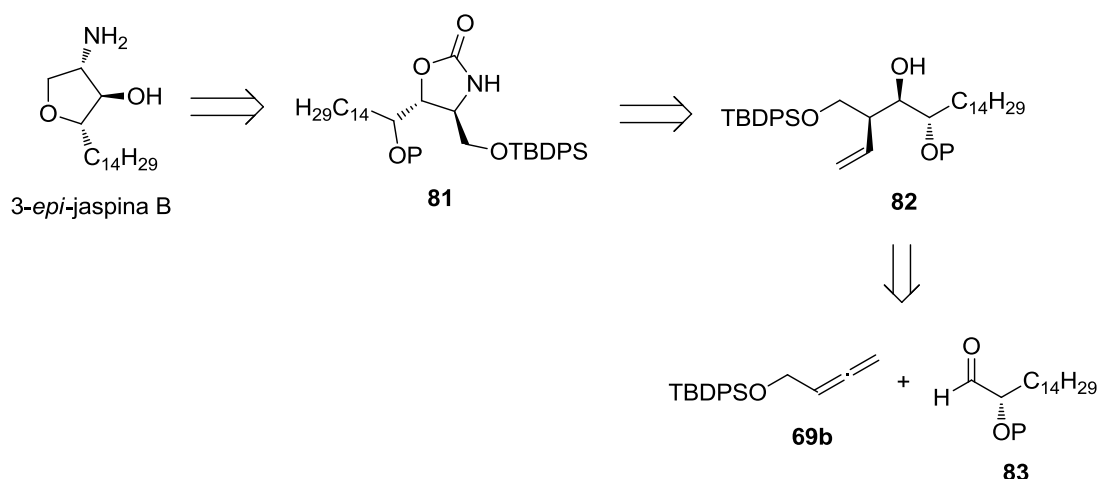
Esquema 88

D'aquesta manera s'aconseguí dur a terme la transformació d'un dels adductes en l'estructura de 2-amino-1,3-diol protegit, malgrat que el rendiment global del procés resultava baix. El trencament oxidatiu del doble enllaç, més que la transposició de Curtius, resultà l'etapa limitant d'aquest procés.

## 4.6 APROXIMACIÓ SINTÈTICA A LA 3-EPI-JASPINA B

Un cop obtingudes les estructures de 2-amino-1,3-diol a partir d'adductes resultants de l'addició sobre aldehids senzills, el següent pas era l'addició sobre algun aldehid quiral que ens permetés l'aproximació estereoselectiva a alguna base esfingoide. Així, vam pensar en la 3-*epi*-jaspina B, un estereoisòmer de la jaspina B del qual s'ha descrit la síntesi i activitat biològica.<sup>91g</sup>

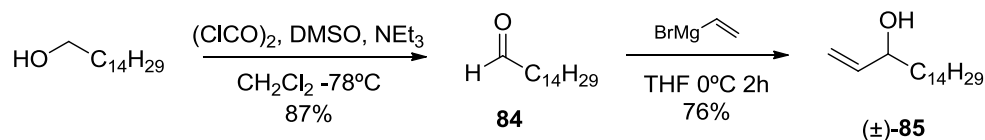
L'anàlisi retrosintètic plantejat es basava en l'oxidació del doble enllaç i la posterior transposició de Curtius de l'adducte provinent de l'addició a un  $\alpha$ -hidroxilaldehid protegit quiral amb una cadena alifàtica de catorze carbonis (Esquema 89). Així, la 3-*epi*-jaspina B, podria obtenir-se a partir del compost **81** —a través d'una tosiliació selectiva de l'hidroxil primari i posterior substitució per part de l'hidroxil secundari<sup>91g</sup>— que a la vegada provindria de l'adducte **82**, el qual s'obtindria a partir de la hidroboració de **69b** i posterior addició a l'aldehid **83**.



Esquema 89

### 4.6.1 Preparació de l'aldehid **83**

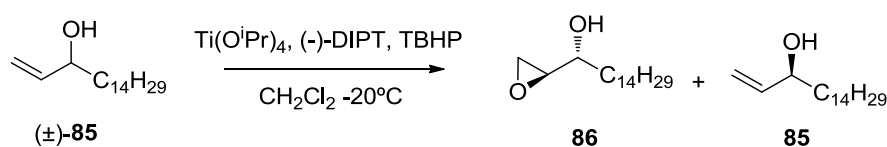
La preparació d'aquest aldehid es va plantejar en quatre etapes sintètiques, en què s'introduïa la quiralitat a través d'una resolució cinètica de Sharpless. Les dues primeres etapes consistien en l'oxidació de l'1-pentadecanol comercial i posterior addició del bromur de vinil magnesi, per a obtenir un alcohol al·lílic racèmic que posteriorment seria sotmès a la resolució cinètica (Esquema 90).



Esquema 90

A continuació, es dugué a terme la resolució cinètica de Sharpless de l'alcohol al·lílic racèmic (±)-**85**. Aquesta resolució cinètica es trobava descrita en l'article original de Sharpless<sup>101</sup> per alcohols al·lílics molt similars, tot i que amb una cadena més curta, i implicava temps de reacció molt llargs quan s'emprava un defecte d'hidroperòxid de *tert*-butil (TBHP) per evitar una conversió massa alta.

Per aquest motiu, vam pensar en l'ús d'un excés de TBHP que reduís els temps de reacció, i vam dur a terme una petita optimització per aconseguir una conversió lleugerament superior al 50%, que ens assegurés un bon excés enantiomèric de l'alcohol que restés sense reaccionar (Taula 6).



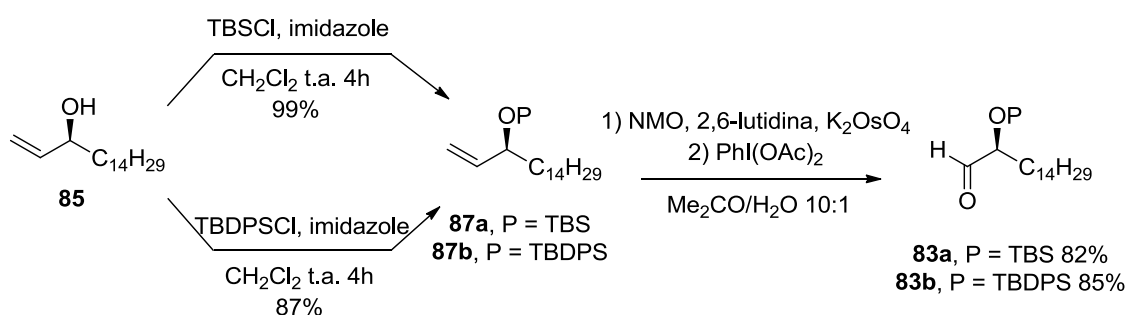
Entrada	Temps (h)	Conversió <sup>a</sup>
1	15	70:30
2	13	63:37
3	7	56:44
4	5	40:60

Taula 6. <sup>a</sup> Valors corresponents a la proporció entre els productes **86** i **85** observada a l'espectre de RMN de <sup>1</sup>H del cru de reacció.

D'aquesta manera, aconseguíem una conversió òptima per als nostres interessos amb set hores de reacció (entrada 3), que ens permetia aïllar l'alcohol **85** amb un 38% de rendiment. Tot seguit, aquest alcohol enantiomèricament enriquit es va derivatitzar en forma d'èster de benzoil per a poder analitzar-ne l'excés enantiomèric, que resultà de 97:3 per HPLC quiral amb columna quiral, demostrant així la gran eficàcia de la resolució de Sharpless.

A continuació, es protegí (*S*)-**85** en forma d'èters de silici (TBS o TBDPS), que posteriorment van ser transformats en els aldehids corresponents per trencament

oxidatiu del doble enllaç (Esquema 91). Els intents d'obtenció de l'aldehid per ozonòlisi conduïen en tots els casos a crus de reacció amb la presència de diverses impureses, en què no podíem aïllar l'aldehid desitjat, segurament per problemes d'estabilitat en la columna cromatogràfica. Així, l'ús d'unes condicions descrites per Nicolaou<sup>99</sup> ens permeté obtenir els aldehids desitjats amb bons rendiments, i amb la presència de iodobenzè, en una proporció 1:1. Això suposava un avantatge respecte als altres mètodes, ja que el iodobenzè, *a priori*, no havia d'interferir en l'addició dels alquenilborans a l'aldehid, de manera que no era estrictament necessària la purificació de l'aldehid per columna cromatogràfica.



Esquema 91

#### 4.6.2 Hidroboració de 69b i posterior addició a 83

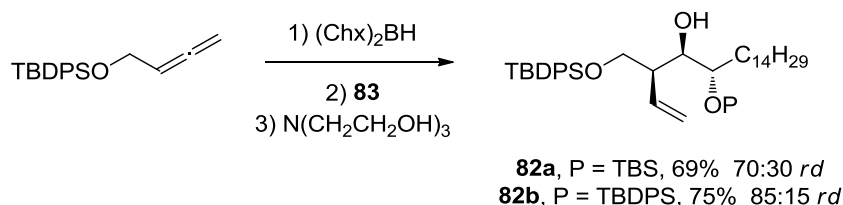
L'etapa clau de la seqüència era el procés tàndem d'hidroboració-addició, en què s'havia de generar de forma estereoselectiva l'estructura aminopolihidroxilada present en la 3-*epi*-jaspina B.

En base a l'experiència prèvia al grup,<sup>11b,43</sup> esperàvem que l'addició de l'alquenilborà generat sobre l'aldehid **83** seguís el model de Felkin-Anh i donés lloc, d'aquesta manera, a una estereoquímica relativa *sin,anti*, que era l'estereoquímica present en la L-*arabino*-fitoesfingosina, la forma acíclica de la 3-*epi*-jaspina B.

Així, vam provar de dur a terme la reacció amb els aldehids **83a** i **83b** emprant, en aquest cas, un excés d'al·lè. Els resultats obtinguts es mostren en l'Esquema 92.

Com es pot observar, s'obtingueren bons rendiments en els dos casos, fins i tot superiors als obtinguts en les addicions sobre aldehids aquirals més senzills. Això podria ser degut a l'ús de l'aldehid com a reactiu limitant —en les condicions utilitzades en la resta d'addicions és sempre l'al·lè— indicant que potser una part de

l'alquenilborà generat degrada en el temps en què aquest es deixa evolucionar per a què tingui lloc la isomerització *Z-E*.



#### Esquema 92

Per altra banda, les selectivitats observades distaven força de les obtingudes prèviament al nostre grup, en què únicament s'observava un únic estereoisòmer per RMN de  $^1\text{H}$ . Probablement, el fet de tractar-se d'un al·lè molt diferent i menys voluminós explicaria aquests resultats.

Malgrat tot, l'ús de l'aldehid **83b** ofería una selectivitat força bona que permetia aïllar el diastereòmer majoritari amb bons rendiments. Així, tan sols faltava la confirmació de l'estereoquímica absoluta esperada per a l'adducte **82b**, que preteníem fer a través d'una correlació química d'un intermedi més avançat de la síntesi que ja es trobava descrit en la literatura.<sup>71h</sup>

#### 4.6.3 Transformacions de l'adducte **82b**

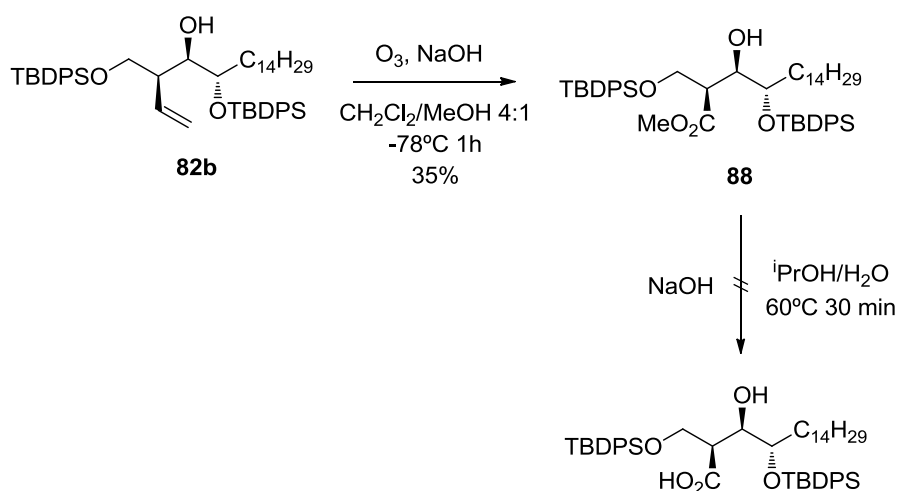
Un cop obtingut l'adducte **82b** amb bon rendiment i diastereoselectivitat, calia aplicar les transformacions sintètiques ja assajades amb adductes més senzills per a l'obtenció d'estructures de 2-amino-1,3-diol i, finalment, dur a terme la monotosilació que ens permetés l'obtenció de l'estructura cíclica de la 3-*epi*-jaspina B.

Així doncs, de forma anàloga a les transformacions efectuades sobre l'adducte ( $\pm$ )-**70a**, l'adducte **82b** es tractà amb ozó en presència de NaOH i metanol, per a obtenir l'èster metílic esperat amb rendiments moderats. A continuació, però, la hidròlisi bàsica de **88** no ens conduí a l'àcid carboxílic esperat, sinó que obteníem, de forma inesperada, mescles de productes que no vam identificar però que havien de provenir de la desprotecció dels grups protectors de silici i de processos d'eliminació (Esquema 93).

Aquest resultat fou inesperat, ja que les mateixes condicions ens havien permès obtenir l'àcid ( $\pm$ )-**79** amb bons rendiments, de manera que semblava que l'èster **88** era



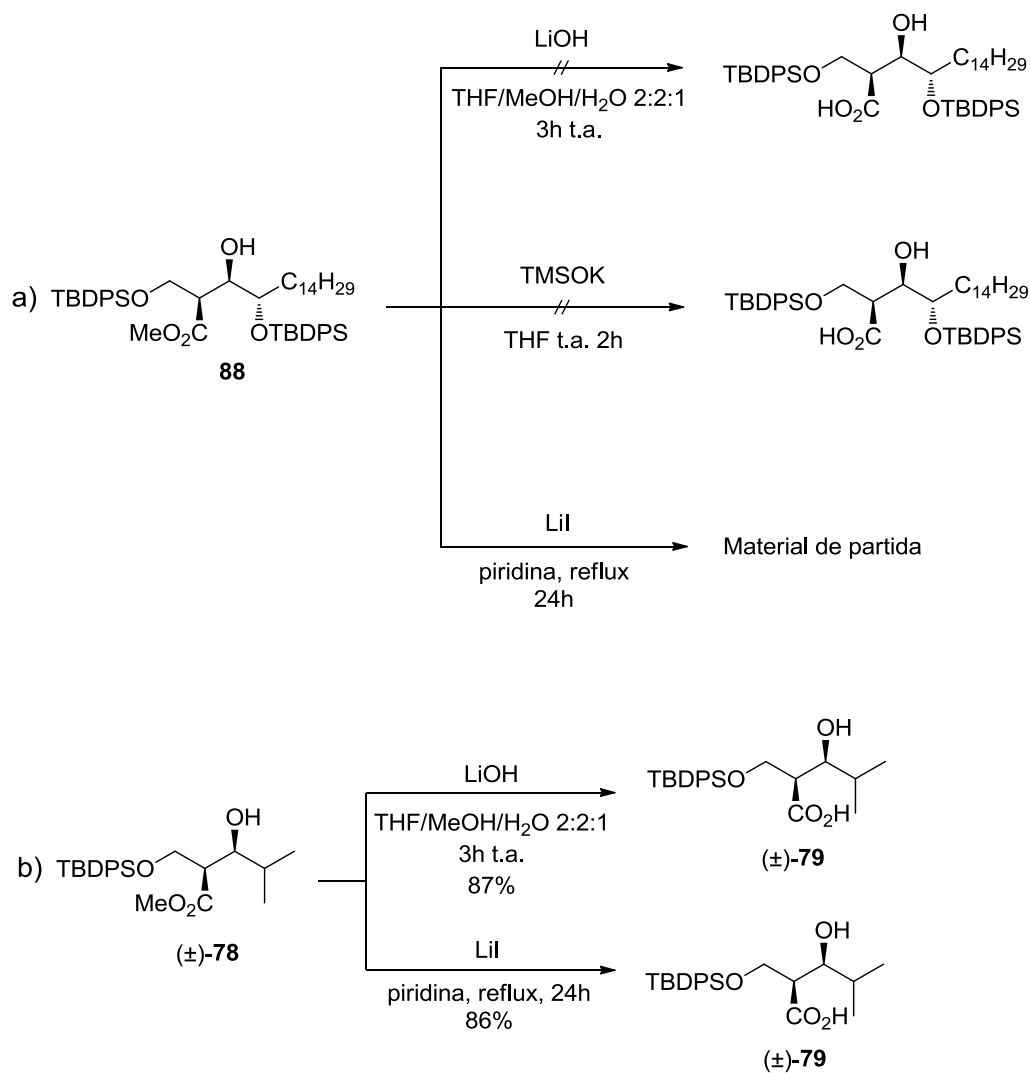
força més làbil al medi bàsic. Així, vam provar una hidròlisi més suau en medi bàsic a temperatura ambient però els resultats foren semblants als anteriors i no observàvem l'àcid desitjat. Per aquest motiu, vam pensar en unes altres condicions de desprotecció que no impliquessin l'ús del medi bàsic, i vam provar l'ús de iodur de liti i piridina<sup>102</sup> i també de TMSOK,<sup>103</sup> dos mètodes de desprotecció d'èsters metàl·lics a través de substitucions S<sub>N</sub>2 sobre el metil de l'èster. Una vegada més, no poguérem obtenir l'àcid desitjat: l'ús de TMSOK ens portava a mescles de productes semblants a les obtingudes anteriorment, mentre que amb el iodur de liti recuperàvem el material de partida inalterat (Esquema 94, apartat a).



Esquema 93

En definitiva, l'èster **88** resultava molt sensible a processos de desprotecció i eliminació, i l'ús d'unes condicions compatibles amb **88** ens portava a la recuperació del material de partida com a conseqüència, probablement, de l'impediment estèric efectuat pels dos grups TBDPS, que impediè l'aproximació efectiva del iodur per a dur a terme la desprotecció del metil.

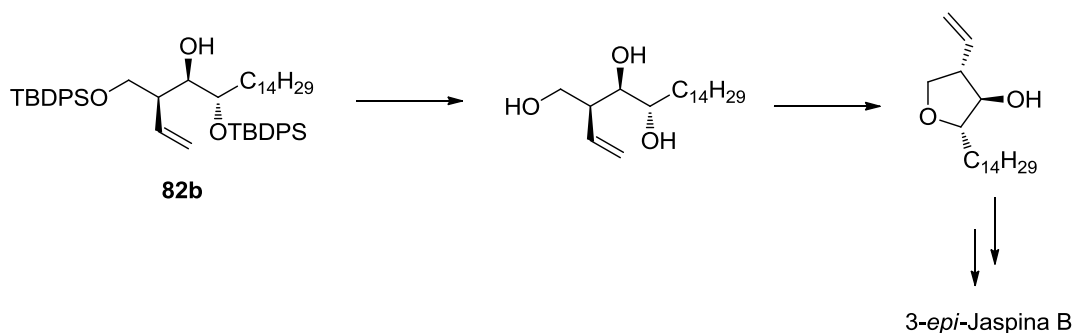
A continuació, vam provar aquestes mateixes condicions sobre l'èster ( $\pm$ )-**78**, i amb l'excepció del TMSOK, en tota la resta obtinguérem l'àcid ( $\pm$ )-**79** amb bons rendiments (Esquema 94, apartat b) cosa que indicava que, efectivament, la presència de l'hidroxil protegit de més impedia la hidròlisi de l'èster, ja sigui per problemes d'estabilitat en medi bàsic com per impediment estèric.



Esquema 94

Així doncs, era evident que calia una nova estratègia per a l'obtenció de l'àcid desitjat, que havia de passar per l'ús de grups protectors de naturalesa diferent en l'al·lenid **83** i estudiar l'addició de **69b** sobre el nou al·lenid. Alternativament, ens podem plantejar la ciclació de l'adducte **82b** desprotegit a través de la monotosilació del triol i abordar la transformació del grup vinil amb l'anell de tetrahidrofurà format (Esquema 95).

Malauradament, aquest treball es desenvolupà en una etapa avançada de la present Tesi Doctoral i no va ser possible dur a terme aquestes alternatives per manca de temps, de manera que s'aparcà aquesta aproximació sintètica per finalitzar-se en un futur, i es tancà aquest capítol amb els resultats obtinguts fins al moment.



Esquema 95

## 4.7 CONCLUSIONS

En aquest capítol s'ha abordat una alternativa a les al·lenamides per a l'obtenció d'estructures de 2-amino-1,3-diol basada també en el procés tàndem d'hidroboració d'al·lens-addició a aldehids. En concret, l'ús del 2,3-butadien-1-ol protegit en forma d'èter de silici ha permès l'obtenció estereoselectiva de 2-vinil-1,3-diols *sin* amb bons rendiments, que posteriorment han pogut ser transformats en les estructures desitjades amb rendiments moderats, com a conseqüència de les dificultats trobades en l'oxidació del vinil a àcid carboxílic. D'aquesta manera, s'ha pogut desenvolupar una nova via cap a aquestes estructures de gran importància, malgrat que alguns rendiments discrets obtinguts puguin reduir l'impacte d'aquesta aproximació.

No obstant això, la mala selectivitat obtinguda en les addicions *one-pot* no ha permès l'obtenció de les estructures de 2-amino-1,3-diol amb l'estereoquímica present a les bases esfingoides naturals (*anti*), de manera que en un futur caldria assajar la transformació del substituent hidroximetil a àcid carboxílic, i la posterior hidroboració reductiva del grup vinil.

Finalment, l'aproximació sintètica a una base esfingoides no natural amb una certa activitat biològica com és la 3-*epi*-Jaspina B, s'ha vist frustrada com a conseqüència de la impossibilitat d'hidrolitzar l'èster metílic **88**. En aquest cas, sospitem que la presència dels dos grups protectors TBDPS pròxims a l'èster porta la molècula a adoptar alguna conformació que facilita l'aparició de diverses reaccions no desitjades en medi bàsic. A més, també exerceix un important impediment estèric, cosa que impedeix la hidròlisi de l'èster a través de substitucions  $S_N2$  sobre el grup metil.

Així doncs, en un futur caldrà buscar una nova estratègia per a l'obtenció d'aquest compost, en què, per exemple, es podria explorar l'addició sobre  $\alpha$ -hidroxiadehids amb la presència d'altres grups protectors.



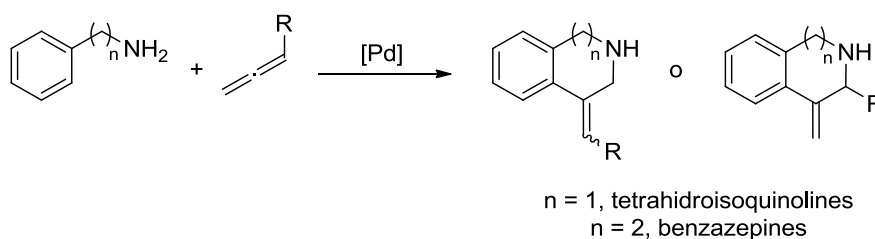
**CAPÍTOL 5. INSERCIÓ D'AL·LENS A  
BENZILAMINES I FENILETILAMINES  
CATALITZADA PER PAL·LADI**



## V. INSERCIÓ D'AL·LENS A BENZILAMINES I FENILETILAMINES CATALITZADA PER PAL·LADI

### 5.1 INTRODUCCIÓ

En aquest darrer capítol, basant-nos en uns treballs de carbonilació d'aminoèsters ja realitzats al grup,<sup>12</sup> vam decidir estudiar una metodologia catalítica per a la inserció d'al·lens a amines aromàtiques a través d'un procés d'activació C-H, on esperàvem l'obtenció d'heterocicles nitrogenats de gran interès sintètic, com són les tetrahydroisoquinolines o les benzazepines (Esquema 96).



Esquema 96

Aquests heterocicles nitrogenats són de gran importància per a la seva presència com a subestructures de diferents productes naturals amb activitats biològiques, i, sobretot, per la seva presència també en productes farmacològicament actius, com per exemple antibiòtics, antitumorals, antimicrobials o per al tractament de l'obesitat (Figura 21).<sup>104</sup>

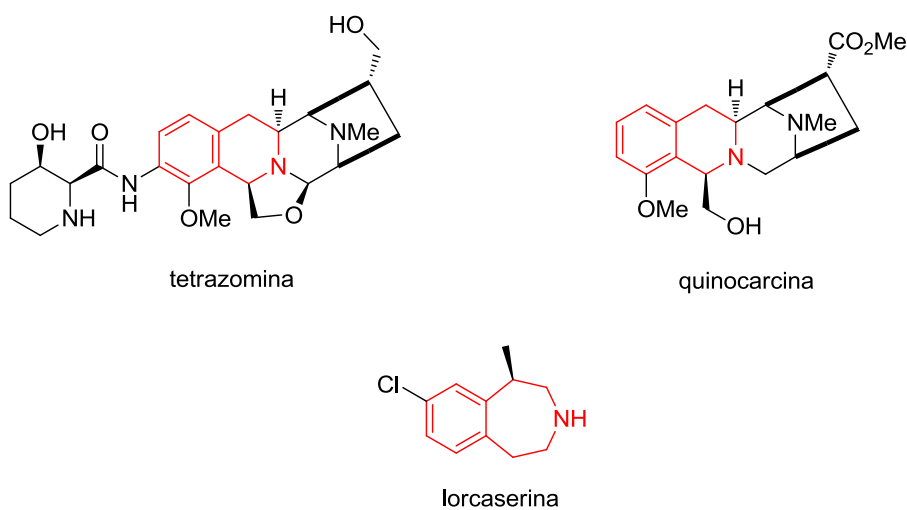


Figura 21

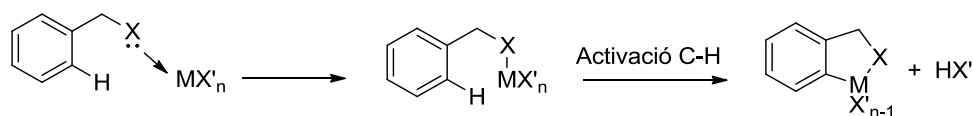


A més, en molts casos, com que la preparació d'aquestes estructures heterocícliques no és fàcil,<sup>104b</sup> el desenvolupament de noves metodologies per a la preparació directa d'aquestes unitats estructurals resulta un repte sintètic.

### 5.1.1 Els processos d'activació C-H

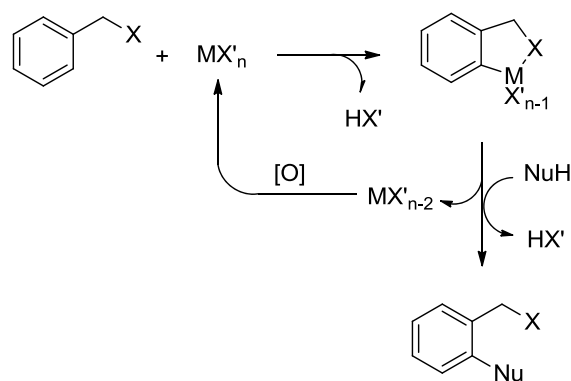
Els processos d'activació C-H han despertat un gran interès en els últims anys, que s'ha traduït en un creixement del nombre de publicacions en els àmbits de la química en general,<sup>105</sup> i en la síntesi orgànica en particular.<sup>106</sup> En aquest tipus de processos, s'han d'afrontar dos reptes importants: i) la naturalesa inert de l'enllaç C-H i ii) la regioselectivitat del procés, ja que existeixen molts enllaços C-H en les molècules orgàniques.

Pel que fa a la primera dificultat, l'ús de metalls de transició ha permès la transformació de l'enllaç C-H en un enllaç C-M, susceptible de ser funcionalitzat a través de diferents reaccions. Pel que fa al segon aspecte, una de les estratègies que han tingut més èxit és l'ús de grups directors, àtoms coordinants presents al substrat que es coordinen en primera instància al metall, dirigint d'aquesta manera l'activació a l'enllaç C-H contigu al grup director i formant, d'aquesta manera, compostos ciclometal·lats (Esquema 97).



Esquema 97

Aquests processos de ciclometal·lació, de fet, són coneguts des dels anys 60,<sup>107</sup> i han estat molt estudiats a nivell estequiomètric,<sup>108</sup> però no han esdevingut gaire rellevants des del punt de vista de la síntesi orgànica fins a l'última dècada, en què s'han aconseguit desenvolupar metodologies catalítiques per a la funcionalització d'enllaços C-H, on el procés de reoxidació del metall ha estat clau per a poder dur a terme aquestes transformacions de forma catalítica (Esquema 98).



Esquema 98

D'entre els grups directors més utilitzats, destaquen tot tipus de funcions nitrogenades, com imines, oximes, amides, piridines, pirazoles, etc., i també de fòsfor o sofre (fosfines o sulfurs), les quals donen lloc a metal·lacicles més o menys estables com a conseqüència d'una coordinació forta. En aquests casos, d'entre els metalls utilitzats, el pal·ladi (II) ha donat lloc a excel·lents resultats en la formació d'aquests complexos (Figura 22).<sup>107</sup>

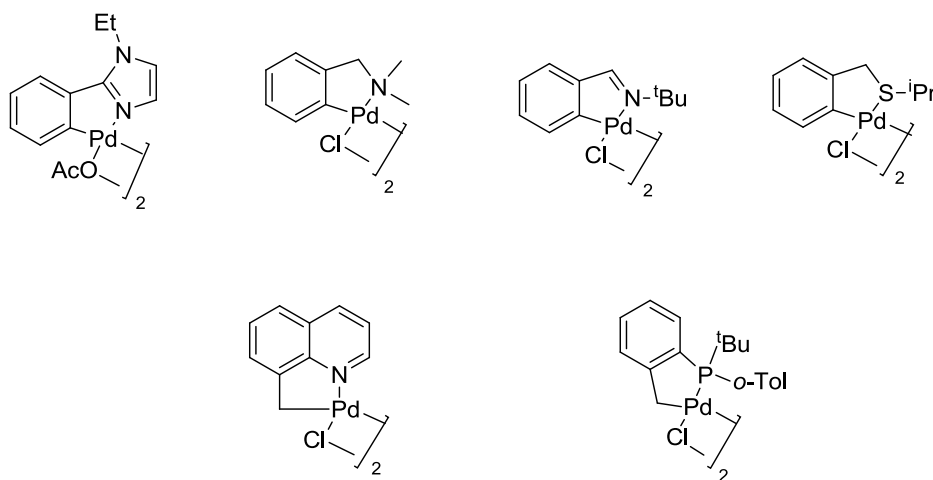


Figura 22

També s'han descrit alguns grups directors oxigenats (alcohols, aldehids, carboxilats) basats en una coordinació més dèbil, que donen lloc a metal·lacicles menys estables i altament reactius, en què l'ús de metalls com el rodi o el ruteni ha conduït a bons resultats.<sup>106i</sup>

Pel que fa al mecanisme a través del qual té lloc el procés d'activació C-H per part del pal·ladi (II), aquest no és tan clar com el mecanisme d'activació C-X per part del pal·ladi (0),<sup>109</sup> i ha estat motiu de discussió durant anys, postulant-se diferents propostes

mecanístiques (en la Figura 23 apareixen alguns dels estats de transició suggerits).<sup>110</sup> De fet, s'accepta que aquest pot ser diferent depenent del cas d'estudi.

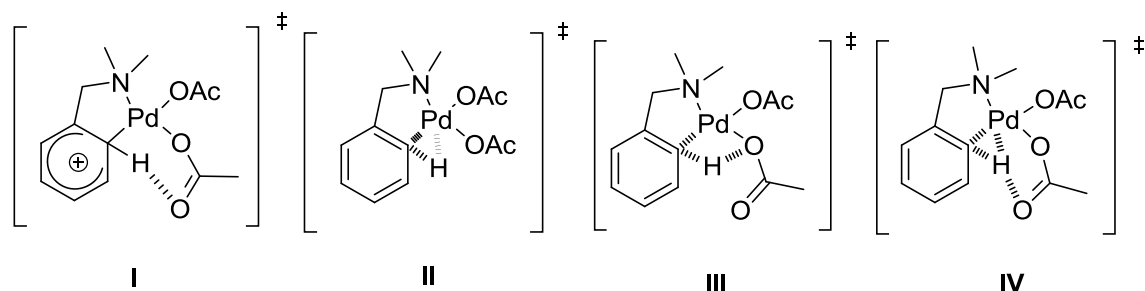
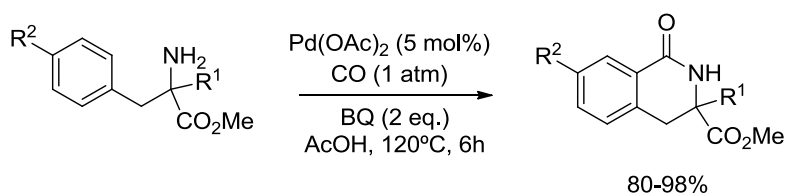


Figura 23

En concret, per a l'activació C-H amb Pd(OAc)<sub>2</sub>, al 1997 Martínez i Granell proposaren un mecanisme basat en l'abstracció del protó,<sup>110c,110d</sup> que uns anys més tard va rebre el suport de treballs computacionals per part de Davies i Macgregor,<sup>110e</sup> que proposaren un mecanisme similar. En aquest cas, el trencament de l'enllaç C-H tindria lloc a través d'un procés concertat de transferència d'hidrogen al lligand acetat, sense generació de càrrega positiva. Mentre Martínez i Granell proposaven un procés d'aquest tipus a través d'un estat de transició de quatre baules (III), Davies i Macgregor apuntaven a un estat de transició de sis baules (IV). En aquests casos, doncs, el lligand acetat actuaria com a base interna.

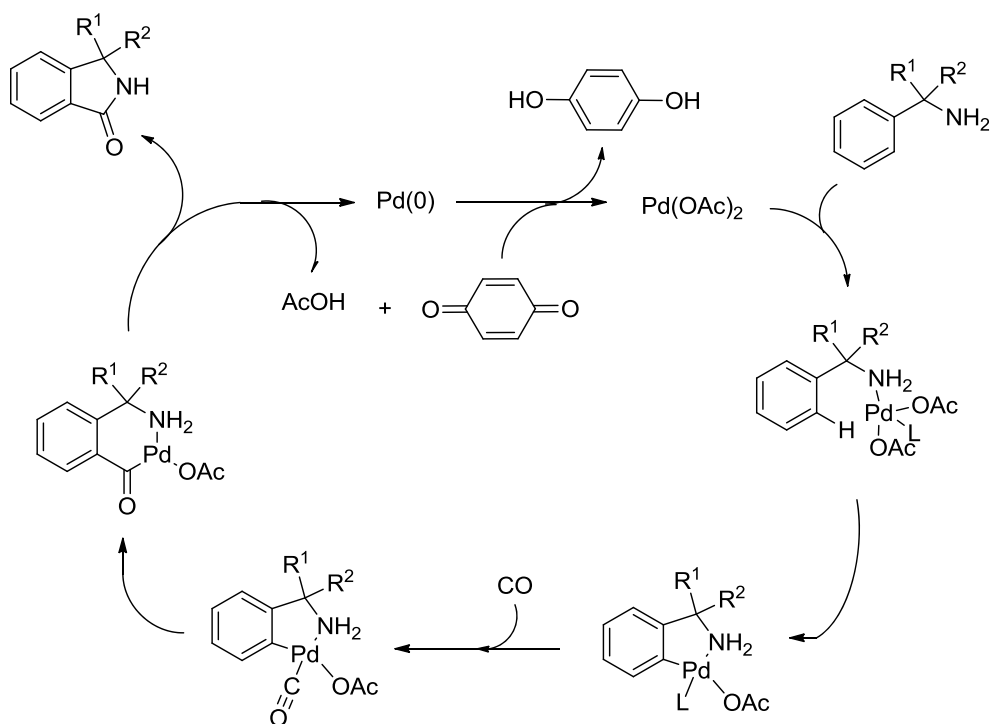
Al nostre grup, i en col·laboració amb el grup de Granell i Albert del Departament de Química Inorgànica, recentment hem publicat un treball on es descriu la ciclopal·ladació d'aminoèsters, i la posterior aplicació dels pal·ladacicles resultants en processos de carbonilació.<sup>12</sup> En aquest article es descriu, a més, la carbonilació de feniletilamines catalitzada per pal·ladi, i s'utilitza per primera vegada amb èxit una amina primària com a grup director (Esquema 99).



Esquema 99

Val a dir que l'ús d'aminoèsters amb un centre quaternari a la posició  $\alpha$ , i d'àcid acètic com a dissolvent resultaren claus per a l'èxit del procés.

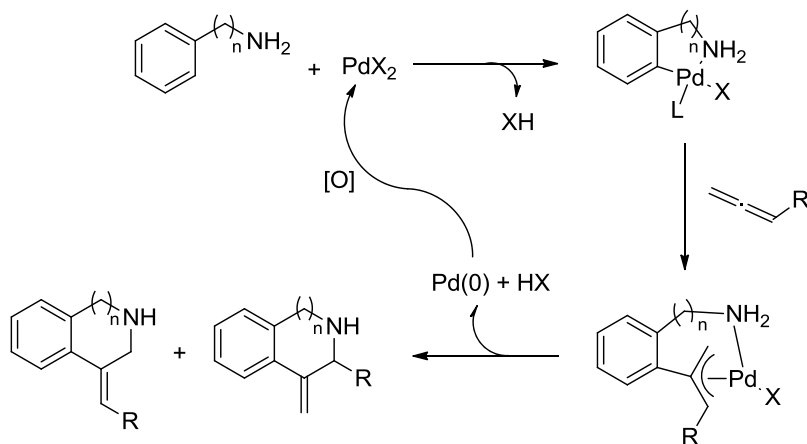
Una proposta mecanística d'aquest procés de carbonilació podria ser la que es mostra en l'Esquema 100, on primerament es formaria el pal·ladacicle intermedi per, tot seguit, coordinar el lligand CO. Finalment, la inserció del CO en l'enllaç C-Pd seguida d'una eliminació reductora donaria lloc a la lactama i pal·ladi (0), que seria reoxidat a pal·ladi (II) per acció de la benzoquinona (BQ).



Esquema 100

Els al·lens no han estat aliens a l'auge d'aquests processos d'activació C-H, de manera que han resultat uns excel·lents candidats per al desenvolupament de noves transformacions amb un bon control sobre la regio i estereoselectivitat dels processos.<sup>7a,7b,7e</sup> Així doncs, basant-nos en l'experiència prèvia del grup, esperàvem trobar unes condicions de reacció que permetessin la inserció d'al·lens als aminoèsters a través d'un procés anàleg al que s'acaba de mostrar en l'Esquema 100, on la formació, en primera instància, del pal·ladacicle intermedi permetria la inserció de l'al·lè en l'enllaç C-Pd a través d'un procés de carbopal·ladació, tot generant un intermedi de  $\pi$ -al·lil pal·ladi. Aquest intermedi seria susceptible de dur a terme una

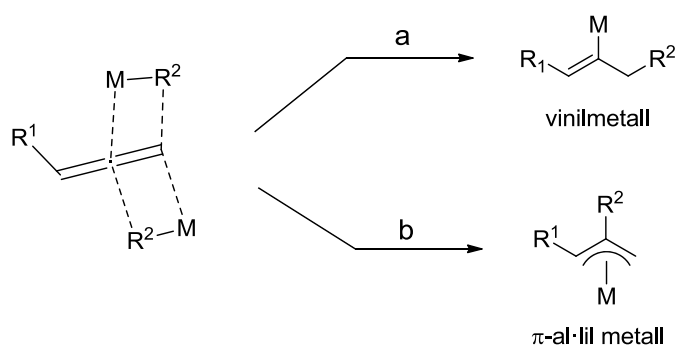
alquilació al·lílica de tipus Tsuji-Trost gràcies a la nucleofília del grup amino, cosa que permetria l'obtenció dels heterocicles ja esmentats (Esquema 101).



Esquema 101

### 5.1.2 La inserció d'al·lens a compostos organometàl·lics

Els processos de carbometal·lació consisteixen en l'addició de reactius organometàl·lics sobre dobles o triples enllaços. En el cas dels al·lens, aquest procés pot donar lloc a dos intermedis metàl·lics en funció de la seva regioselectivitat. D'aquesta manera es poden obtenir intermedis de tipus  $\pi$ -al·lílic o vinilmetàl·lics (Esquema 102). Existeixen molt pocs exemples en la literatura de processos en què es postulïn intermedis vinilmetàl·lics, de manera que la gran majoria d'aquests processos transcorren a través d'intermedis de  $\pi$ -al·lílic.



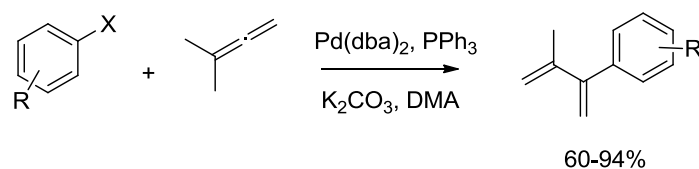
Esquema 102

Els intermedis de  $\pi$ -al·lílic pal·ladi tenen caràcter electrofílic, per la qual cosa la presència d'algun nucleòfil pot donar lloc a addicions preferentment a una posició terminal. També es troben exemples en la literatura d'altres processos que experimenten

aquests intermedis, com per exemple  $\beta$ -eliminacions. A continuació es presenta una petita revisió dels treballs que existeixen en la literatura que impliquen la inserció d'al·lens a arilmetalls.

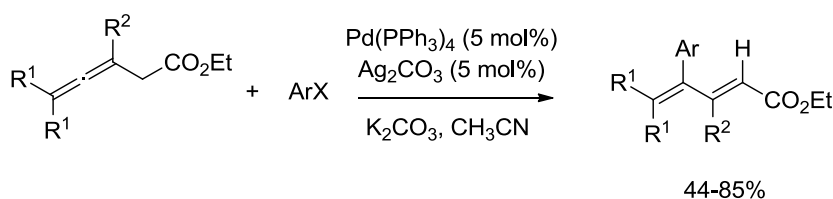
Els primers precedents es deuen als treballs de Schultz, en què es descrivia per primera vegada l'obtenció de complexos de  $\pi$ -al·lil pal·ladi a partir de la reacció d'addició d'al·lens a compostos organometàl·lics.<sup>111</sup>

Pel que fa a processos de carbometal·lació d'al·lens seguits de  $\beta$ -eliminació, al 1984 Tsuji i *col.* publicaren els primers treballs de carbopal·ladació intermolecular d'al·lens catalitzada per pal·ladi, que mostraven l'obtenció d'1,3-diens amb pobres rendiments i estereoselectivitats.<sup>112</sup> Posteriorment, al 2000, Cheng i *col.* desenvoluparen una metodologia per a la reacció d'halurs d'aril amb al·lens catalitzada per pal·ladi (0), en què obtenien 1,3-diens amb bons rendiments (Esquema 103).<sup>113</sup>



Esquema 103

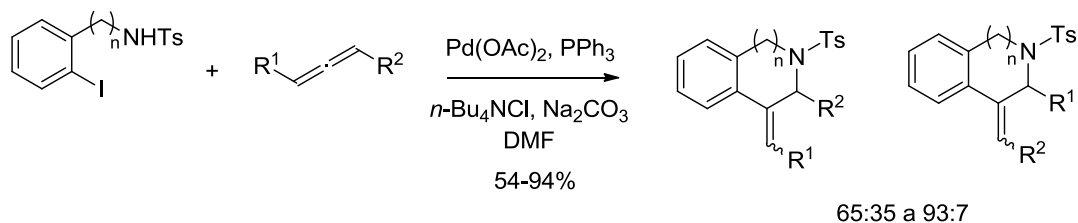
D'entre els molts treballs descrits des d'aleshores, es poden destacar els treballs de Ma, que al 2005 descrigué la formació regio i estereoselectiva de 1,3-diens a partir d'al·lens i halurs d'aril amb co-catàlisi de Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (Esquema 104).<sup>114</sup>



Esquema 104

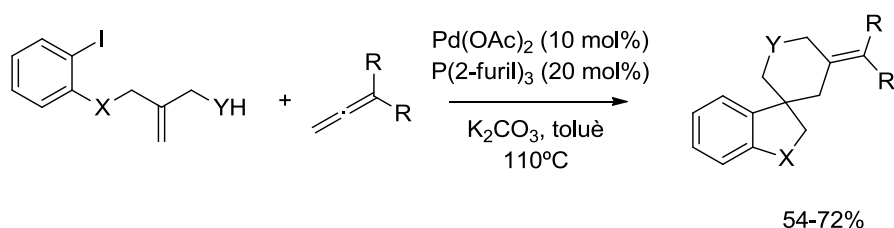
Pel que fa als processos d'atac nucleòfil sobre l'intermedi de  $\pi$ -al·lil, destaquen els treballs de Larock als anys 90, que descrivia la ciclació d'halurs d'aril funcionalitzats amb al·lens i amb quantitats estequiomètriques de pal·ladi (II), per donar lloc a estructures heterocícliques amb bones regio i estereoselectivitats (Esquema 105).<sup>115</sup>

En aquests mateixos treballs, Larock proposava un mecanisme basat en la inserció de l'al·lè a l'enllaç C-M per generar un intermedi de  $\pi$ -al·lil, que posteriorment rebria un atac nucleòfil per part del nitrogen a una de les dues posicions terminals.



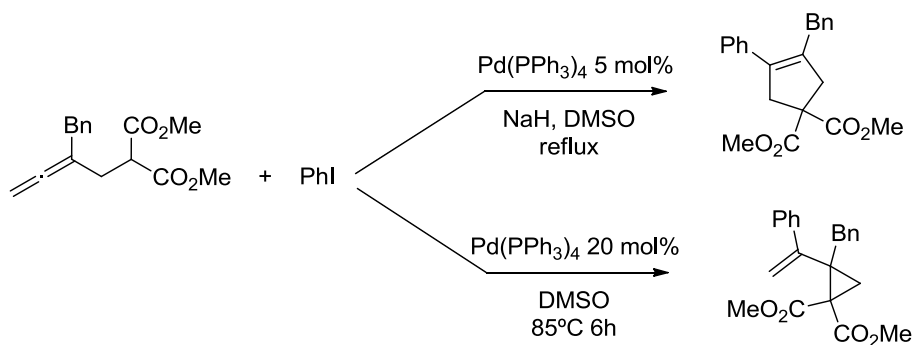
Esquema 105

A principis de la dècada de 2000, Grigg i *col.* descriuen una seqüència complexa de carbopal·ladació intramolecular d'alquè seguida de carbopal·ladació intermolecular d'al·lè i finalment substitució al·lílica (Esquema 106).<sup>116</sup>



Esquema 106

També es troben exemples en la literatura de processos de ciclació en què el nucleòfil es troba present en l'al·lè, com per exemple uns treballs de Ma, en què obtenia de forma totalment regioselectiva el producte de l'atac a un o altre carboni de l'intermedi de  $\pi$ -al·lil en funció de les condicions de reacció que utilitzava (Esquema 107).<sup>117</sup>

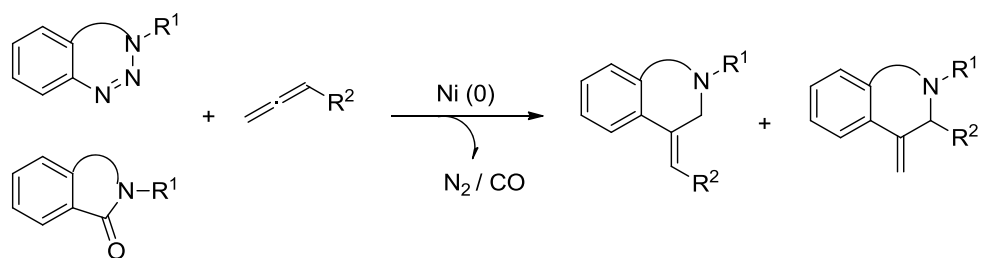


Esquema 107

En tots els exemples citats fins al moment, l'actuació del metall tenia lloc sobre una posició prèviament activada per la presència d'un halogen. No obstant això, més

recentment també han aparegut treballs a la bibliografia en què aquesta posició era activada ja sigui per un procés de pèrdua de nitrogen o descarboxilatiu, o bé per un procés d'activació C-H.

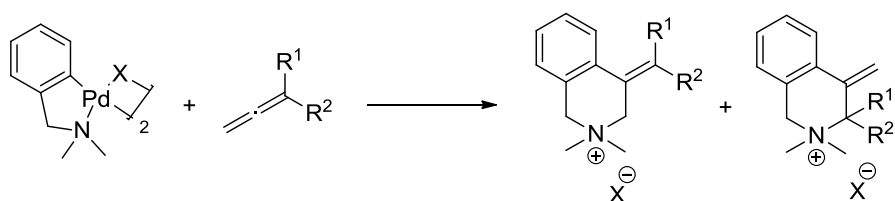
En el primer dels casos, s'ha descrit la reacció de diferents heterocicles amb al·lens catalitzades per níquel (0) (Esquema 108).<sup>118,119</sup>



**Esquema 108**

Per altra banda, també s'han descrit alguns processos d'activació C-H en què posteriorment s'ha dut a terme la inserció d'al·lens a l'enllaç carboni-metall. En aquest sentit, existeixen alguns treballs que han estudiat la inserció d'al·lens en l'enllaç carboni-pal·ladi de diferents pal·ladacicles preformats, que han donat lloc als corresponents heterocicles amb diferents graus de regioselectivitat.<sup>120</sup>

Al 2004, Pfeffer i *col.* van descriure la inserció d'al·lens 1,1-disubstituïts sobre *N,N*-dimetilamines ciclopal·ladades, tot estudiant els fenòmens que afectaven les selectivitats observades (Esquema 109).<sup>121</sup>



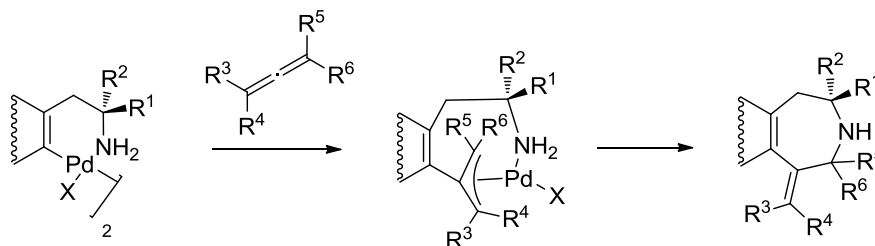
**Esquema 109**

En aquest mateix treball proposaven un mecanisme força similar a la proposta de Larock dels anys 90, en què justificaven els valors de regioselectivitat observats als efectes electrònics en el procés de substitució nucleòfila.

El treball que ens toca més de prop es deu a Vicente i *col.*, que han publicat recentment un article en què descriuen la inserció d'al·lens a pal·ladacicles derivats



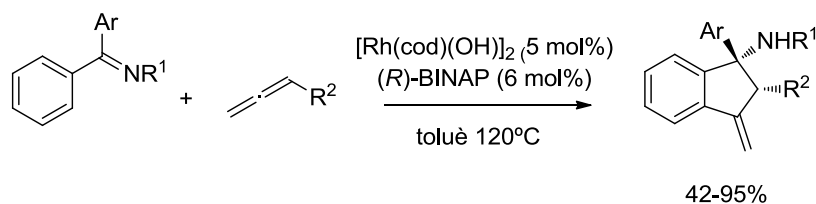
d'amines primàries en un procés globalment estequiomètric en pal·ladi (0) (Esquema 110).<sup>122</sup>



Esquema 110

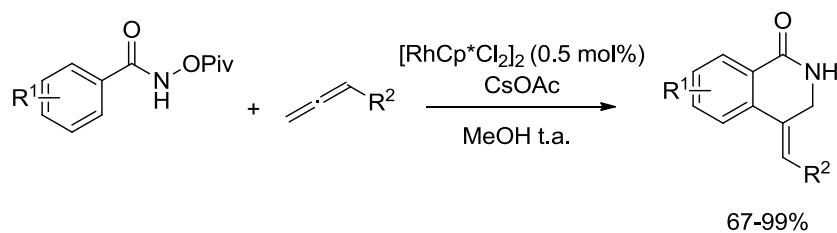
En aquest treball, però, els autors es desmarquen de les propostes mecanístiques anteriors, ja que justifiquen la impossibilitat d'una amina primària de descoordinar-se del pal·ladi. D'aquesta manera, opten per una proposta alternativa en què el complex  $\eta^3$ -al·lil passaria primerament a  $\eta^1$ -al·lil com a conseqüència de la incorporació d'algun lligand L (CO, DMSO, etc.). En una segona etapa, tindria lloc una eliminació reductiva que generaria l'enllaç C-N.

En els últims anys, a més, s'han desenvolupat alguns processos catalítics per a la inserció d'al·lens en enllaços carboni-metall. Un dels primers exemples és el treball de Cramer, que al 2010 publicà la inserció d'al·lens monosubstituïts a imines aromàtiques catalitzada per rodi (I) (Esquema 111).<sup>123</sup>



Esquema 111

Dos anys més tard, Glorius publicava un procediment semblant en què descrivia la inserció d'al·lens a *N*-pivaloïloxi benzamides catalitzada per rodi (III) (Esquema 112).<sup>124</sup> En aquest cas, la hidroxilamida actuava com oxidant per a la regeneració del metall.



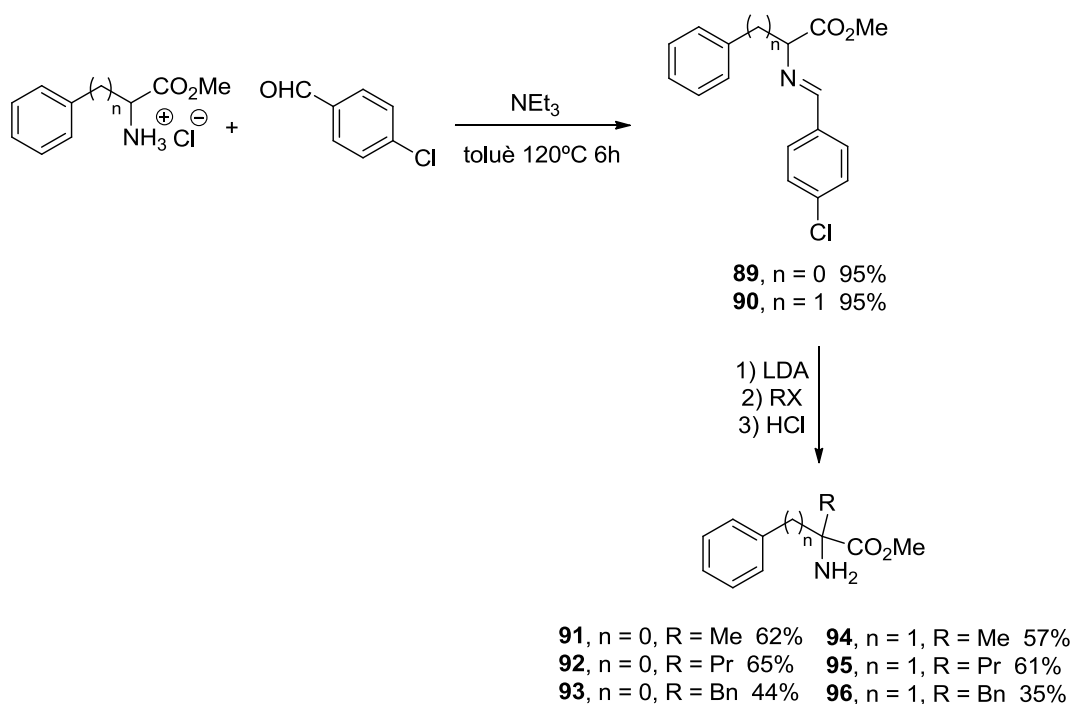
Esquema 112

## 5.2 ESTUDIS PRELIMINARS DE LA INSERCIÓ D'AL·LENS A AMINOÈSTERS

Així doncs, en base a aquests precedents d'inserció d'al·lens i els treballs de carbonilació d'aminoèsters publicats al grup, vam decidir abordar l'estudi d'una nova inserció d'al·lens a benzilamines i feniletamines primàries  $\alpha,\alpha$ -disubstituïdes catalítica en pal·ladi.

### 5.2.1 Preparació dels aminoèsters

Aquests compostos ja havien estat utilitzats al grup, de manera que ja teníem experiència en la seva preparació.

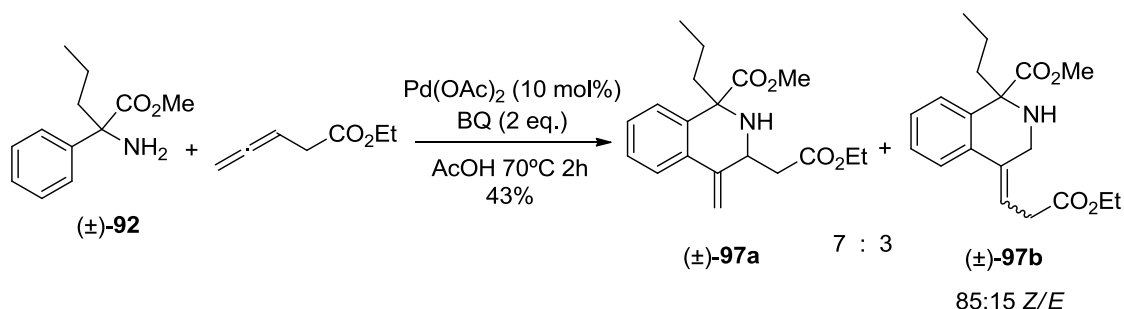


Esquema 113

Així doncs, s'obtingueren els aminoèsters desitjats partint de l'èster metílic de la fenilglicina o la fenilalanina en la seva forma d'hidroclorur, a través d'una imina intermèdia, que s'utilitzà com a grup protector del grup amino, i per facilitar l'alquilació de la posició en  $\alpha$  (Esquema 113). Els rendiments obtinguts van resultar en tots els casos entre moderats i bons, però no es va optimitzar més aquest procés.

### 5.2.2 Inserció dels primers al·lens sobre ( $\pm$ )-92

Andrea La-Mela, durant el seu Màster en Química Avançada, havia realitzat un primer estudi d'aquesta reacció emprant l'aminoèster ( $\pm$ )-92 i el 3,4-pentadienoat d'etil. Així, aplicant unes condicions de reacció semblants a les condicions utilitzades en els processos de carbonilació, s'observà la inserció de l'al·lè amb rendiments discrets i pobres regioselectivitats (Esquema 114).



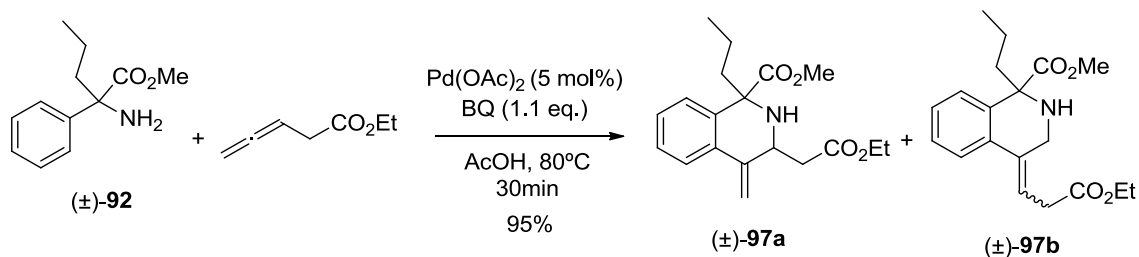
Esquema 114

Andrea La-Mela, a més, comprovà que en tractar el pal·ladacicle aïllat derivat de ( $\pm$ )-92 amb l'al·lè, s'obtenia únicament el regioisòmer 97b com a mescla d'estereoisòmers (Z i E.) D'aquesta manera, semblava que l'ús de la benzoquinona com a oxidant podia tenir una influència en la regioselectivitat del procés.

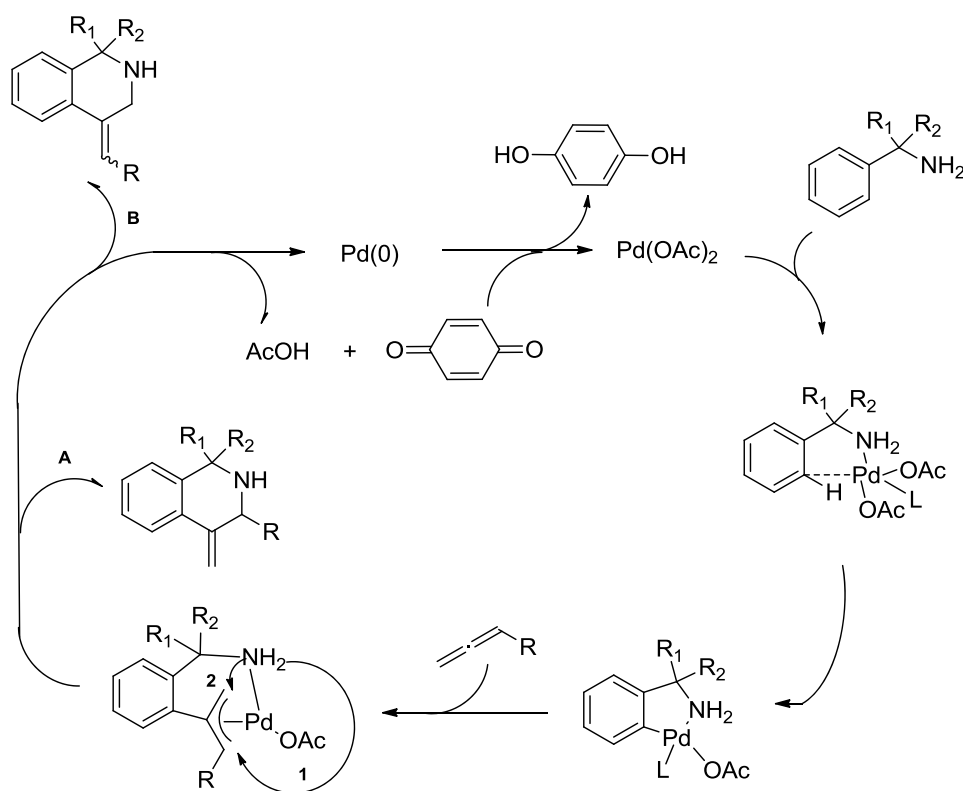
A continuació, La-Mela va optimitzar les condicions de reacció tot explorant diferents temperatures, agents oxidants, equivalents d'oxidant, temps de reacció i càrregues de catalitzador. El millor resultat apareix en l'Esquema 115.

El mecanisme que proposàvem per la següent transformació es mostra en l'Esquema 116. Des d'un punt de vista mecanístic, cal pensar que en primer lloc es produiria la coordinació del pal·ladi (II) amb l'amina, per a continuació donar lloc al procés de ciclometal·lació per a la formació del pal·ladacicle. Un cop format aquest intermedi, el pal·ladi coordinaria una molècula d'al·lè, que posteriorment s'inseriria en l'enllaç

carboni-pal·ladi a través d'un procés de carbopal·ladació tot generant l'intermedi de  $\pi$ -al·lil pal·ladi, en què cal suposar que el sistema de  $\pi$ -al·lil es troba perpendicular al sistema aromàtic. Finalment, aquest intermedi evolucionaria cap a la formació dels dos possibles regioisòmers (A i B), ja sigui a través d'un procés de substitució nucleòfila, o d'eliminació reductiva d'un complex de tipus  $\eta^1$ -al·lil.



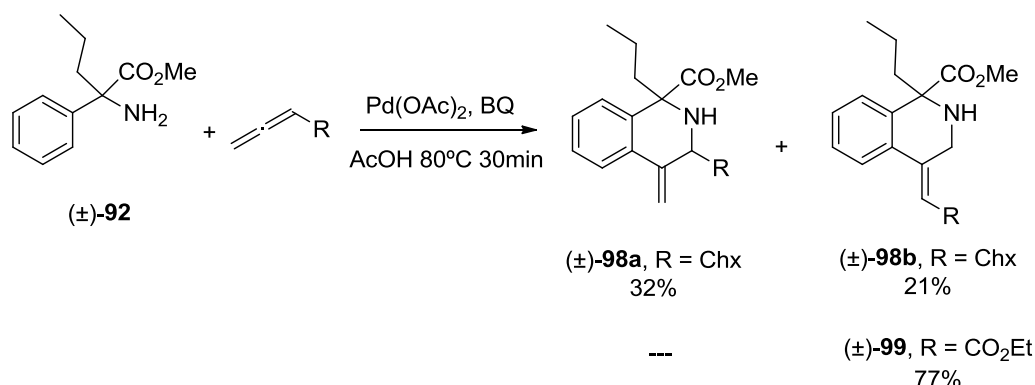
Esquema 115



Esquema 116

Quan es va provar la inserció d'algun altre al·lè per comprovar si es reproduïen els resultats inicials obtinguts, s'observà un comportament semblant. D'aquesta manera, es van provar el ciclohexilal·lè i el 2,3-butadienoat d'etil comercials. En el segon cas,

s'obtingueren uns resultats significativament millors, obtenint un únic regio i estereoisòmer amb bon rendiment (Esquema 117).



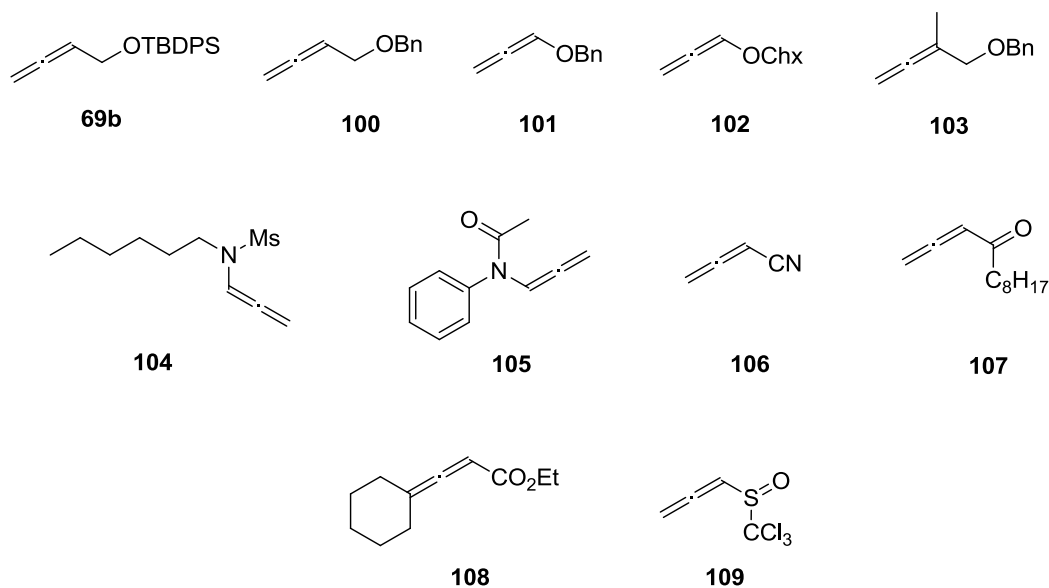
Esquema 117

D'aquesta manera, semblava que la incorporació de grups funcionals que poguessin polaritzar la densitat de càrrega de l'al·lè tenia una clara influència en el control de la regioselectivitat del procés, de manera que el següent pas havia de ser estendre aquesta metodologia a diferents al·lens per analitzar-ne els resultats.

### 5.3 INSERCIÓ DE DIFERENTS AL·LENS A L'AMINOÈSTER (±)-92

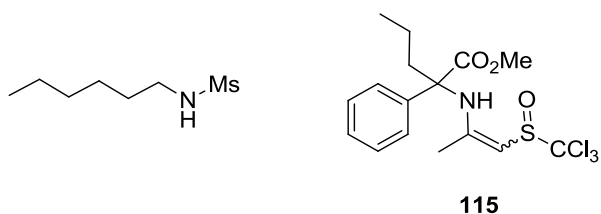
Així doncs, en el marc de la present Tesi Doctoral, vam voler aprofundir més en aquesta reacció i vam pensar a provar la inserció d'una sèrie d'al·lens amb diferents funcionalitzacions i graus de substitució a l'aminoèster (±)-92. Els al·lens necessaris, amb diferents trets estructurals, es van preparar seguint diferents procediments descrits en la literatura. En concret, es van preparar **100**,<sup>93</sup> **101**,<sup>125</sup> **102**,<sup>125</sup> **103**,<sup>126</sup> **104**,<sup>81b</sup> **106**,<sup>10b</sup> **108**<sup>127</sup> i **109**<sup>128</sup> (Figura 24). A més, l'al·lè **107** es preparà a partir del corresponent al·lenol disponible al grup,<sup>11d</sup> a través d'una oxidació de Swern; l'al·lè **105** es trobava disponible al grup. A la part experimental de la Memòria es donen els detalls de la preparació de tots ells.

Aquests al·lens, doncs, es tractaren amb (±)-92 en les condicions optimitzades per Andrea La-Mela.



**Figura 24**

Val a dir que els al·lens amb la presència d'oxigen i nitrogen a la posició  $\alpha$  (**101**, **102**, **104** i **105**) no van donar lloc a processos d'inserció, sinó que s'obtingueren mesclades complexes en què tan sols identificàvem l'aminoèster de partida. Tot i així, s'aïllà un producte de degradació de l'al·lè **104**, mentre que també vam poder aïllar un producte d'addició conjugada de l'amina sobre l'al·lè **109** (Figura 25).

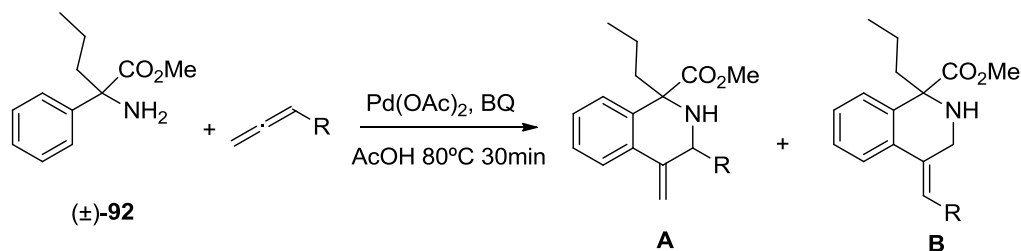


**Figura 25**

L'al·lè **109** semblava ser massa electròfil com a conseqüència de la presència del grup triclorometil unit al sulfòxid, de manera que l'addició conjugada d'un nucleòfil com l'amina a l'al·lè estava més afavorida que la seva inserció catalitzada per pal·ladi. Un blanc realitzat amb la presència d'amina i al·lè i sense catalitzador ni benzoquinona, va confirmar aquesta suposició, ja que s'obtenia de nou el producte **115** amb rendiments quantitius.

Pel que fa als altres al·lens, els resultats es mostren en la Taula 7. Tan sols els al·lens monosubstituïts donaven lloc a bons rendiments en les insercions, indicant que la presència de més substituents dificultava aquest procés. Malgrat que en aquests casos

s'obtenia un únic regio i estereoisòmer, el baix rendiment obtingut no permet afirmar que es tracti de processos regioselectius.



Entrada	Al·lè	Compost	Rendiment	Regioselectivitat <sup>a</sup>	Selectivitat <sup>b</sup>	Selectivitat <sup>c</sup>
				(A:B)	A	B (Z:E)
1	69b	(±)-110	53%	70:30	80:20	90:10
2	100	(±)-111	78%	50:50	75:25	90:10
3	103	(±)-112	10%	>98:2	65:35	---
4	106	(±)-113	68%	>2:98 <sup>d</sup>	---	>98:2 <sup>d</sup>
5	108	(±)-114	11%	>2:98 <sup>d</sup>	---	>98:2 <sup>d</sup>

**Taula 7.** <sup>a</sup> Determinada per RMN de <sup>1</sup>H del cru; <sup>b</sup> Valors corresponents a la proporció de diastereòmers d'A observada en l'espectre de RMN de <sup>1</sup>H; <sup>c</sup> Valors corresponents a la proporció d'estereoisòmers Z i E de B observada a l'espectre de RMN de <sup>1</sup>H; <sup>d</sup> Indica la presència d'un únic estereoisòmer observat en l'espectre de RMN de <sup>1</sup>H.

La presència d'altres grups funcionals conjugats en α, com una cetona (compost **107**), tampoc no va conduir als productes esperats, obtenint-se mescleres complexes. Aquests resultats resultaren força decebedors, ja que esperàvem que la polarització de l'al·lè ens portés a un bon control de la regioselectivitat del procés, anàlogament al que s'havia observat amb el 2,3-butadienoat d'etil.

Es realitzaren diferents blancs en què els al·lens que no donaven lloc a inserció es tractaren en les condicions de reacció però en absència del fenilglicinat de metil **92**, i el resultat fou una ràpida descomposició d'aquests. Aquests experiments indicaven, doncs, un augment de la reactivitat dels al·lens, que resultaven inestables a aquestes condicions, de manera que impossibilitaven la seva inserció.

En canvi vam observar com el cianoal·lè **106** sí donava lloc a la inserció amb un control total de la regio i estereoselectivitat, anàlogament als resultats obtinguts amb el 2,3-butadienoat d'etil, tot i que requeria de més equivalents d'al·lè i d'una addició lenta

d'aquest, fent palès un problema d'estabilitat. D'aquesta manera semblava que es confirmava que l'ús d'al·lens polaritzats per substituents atraients d'electrons portava a un bon control en les selectivitats, malgrat que la inestabilitat que suposa la incorporació de grups funcionals als al·lens en aquestes condicions ens impedia ampliar l'espectre de grups funcionals.

Val la pena remarcar la diferència observada entre els al·lens **69b** i **100** (entrades 1 i 2), que difereixen en el grup protector de l'alcohol. En ser el TBDPS un grup protector voluminós, vam allargar la inserció d'al·lè fins a dues hores, però tot i així, els rendiments seguien sent del mateix ordre i es recuperava part de l'amina i l'al·lè que restaven sense reaccionar, fet que, aparentment, indicava que el grup protector TBDPS impedia la conversió completa d'aquest procés.

Així doncs, i com a resum, es pot afirmar que l'ús d'al·lens sense funcionalització en la posició  $\alpha$  porta a bons rendiments d'inserció malgrat que no s'aconsegueix un bon control de la regioselectivitat. L'ús d'al·lens pobres en electrons (conjugats), en canvi, porta a l'obtenció d'un sol regio i estereoisòmer, però en aquest cas la inestabilitat dels al·lens en dificulta la inserció. Finalment, l'ús d'al·lens amb més d'un substituent en dificulta la inserció, i dona lloc a rendiments molt baixos.

## **5.4 INSERCIÓ DEL 2,3-BUTADIENOAT D'ETIL SOBRE DIFERENTS AMINES**

El següent pas va ser explorar la inserció d'un al·lè sobre diferents amines aromàtiques. Vam decidir d'usar el 2,3-butadienoat d'etil en tots els casos ja que, fins al moment, era l'al·lè que donava millors resultats i, a més, era comercial.

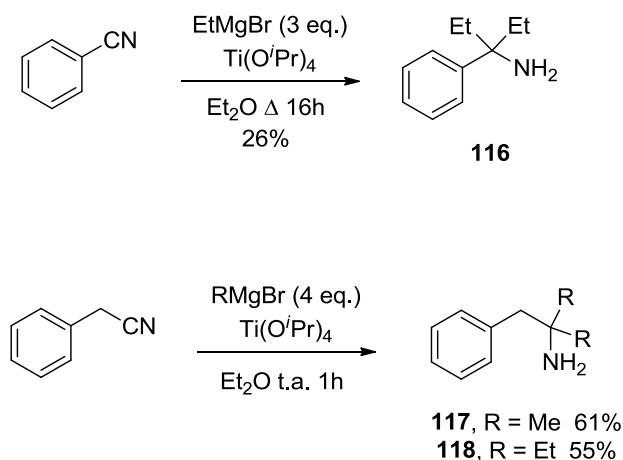
D'aquesta manera, vam pensar en l'ús de diferents aminoèsters ja emprats al grup i altres amines  $\alpha,\alpha$ -disubstituïdes.

### **5.4.1 Preparació de les amines**

L'obtenció dels diferents aminoèsters es féu segons el procediment general que es mostra a l'Esquema 113. A més, també s'utilitzaren amines amb la presència de dos substituents alquílics. Mentre la 2-fenil-2-propilamina (cumilamina) era comercial, les

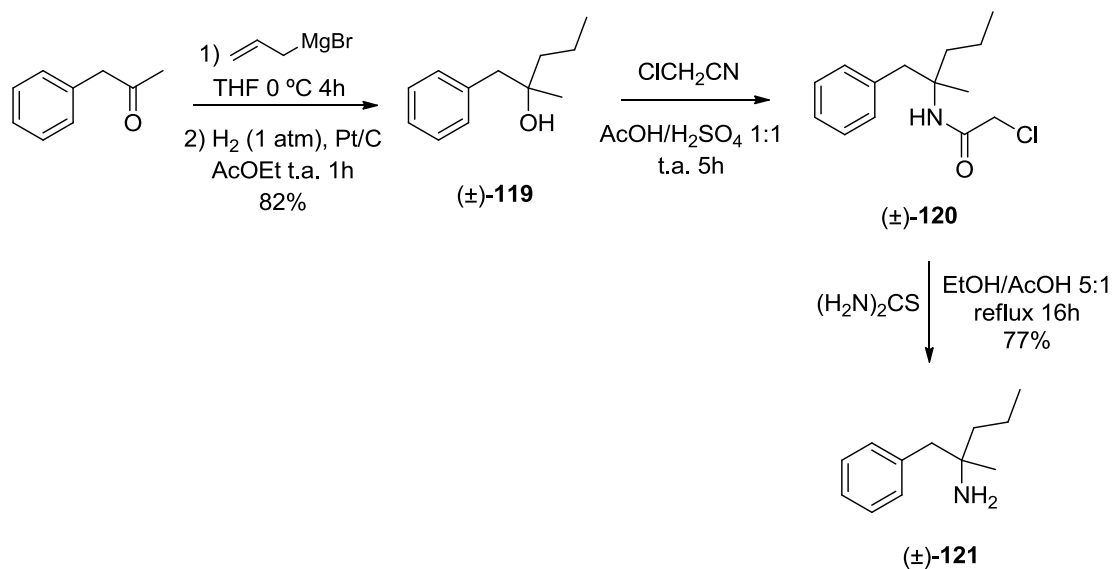


amines **116**, **117** i **118** es prepararen seguint un procediment descrit en la literatura (Esquema 118).<sup>129,130</sup>

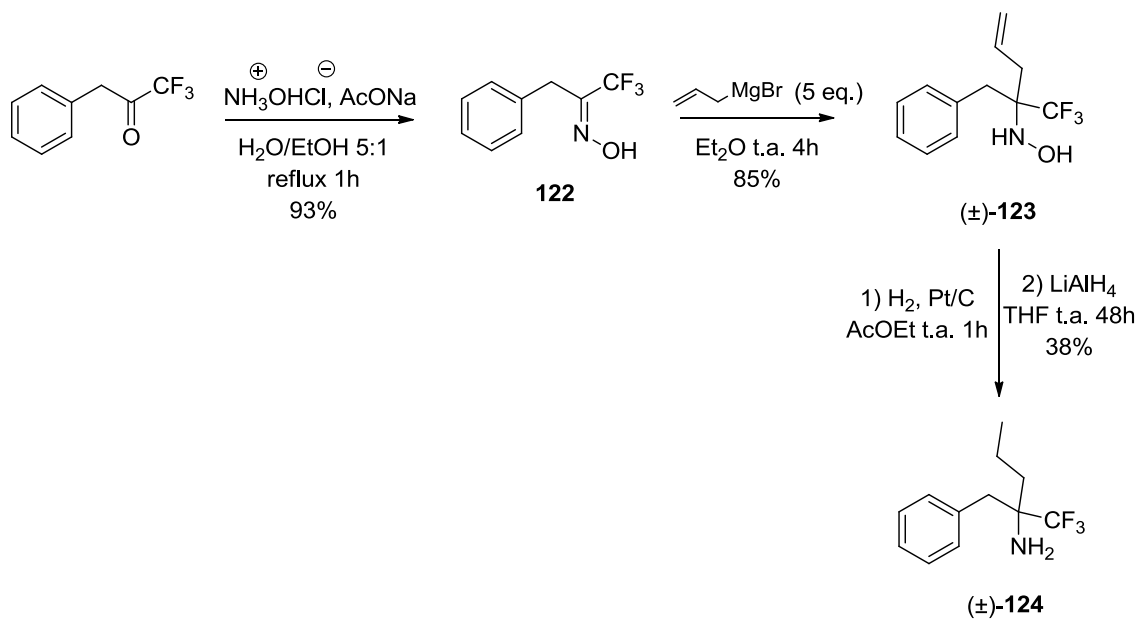


Esquema 118

També es prepararen unes altres amines amb l'objectiu d'estudiar els efectes de les propietats electròniques de l'amina en aquesta reacció. Així, l'amina ( $\pm$ )-**121** es preparà segons el procediment que es mostra en l'Esquema 119, en què la transformació de l'alcohol terciari en amina es realitzà a través del mètode de Ritter modificat.<sup>131</sup>

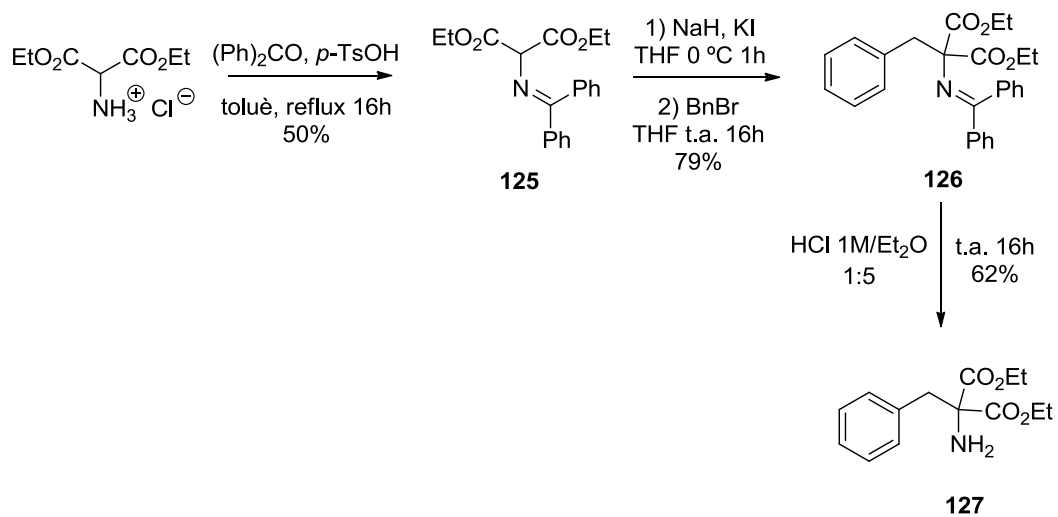


Esquema 119



Esquema 120

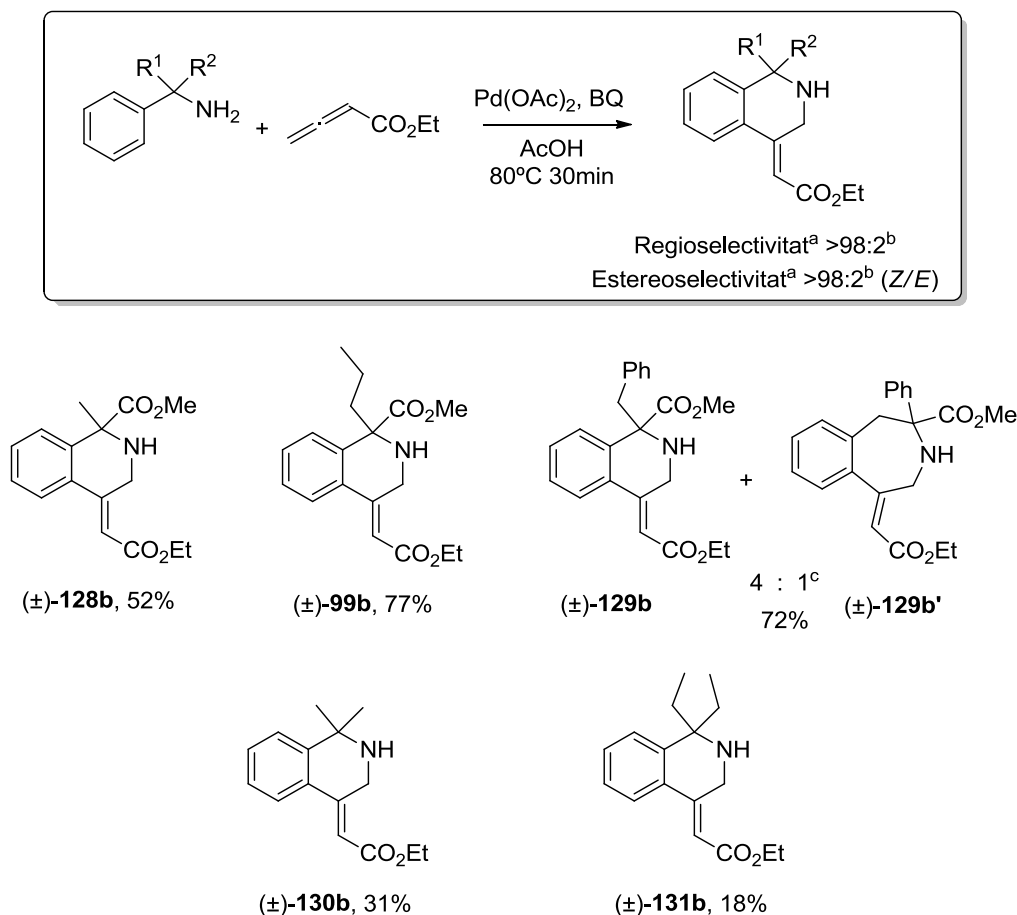
L'amina **(±)-124**, s'obtingué segons el procediment que es mostra en l'Esquema 120, basant-nos en una addició del bromur d'al·lil magnesi sobre l'oxima **122** descrita en la literatura,<sup>132</sup> mentre que l'amina **127** s'obtingué seguint un protocol de la bibliografia (Esquema 121).<sup>133</sup>



Esquema 121

### 5.4.2 Inserció del 2,3-butadienoat d'etil a benzilamines

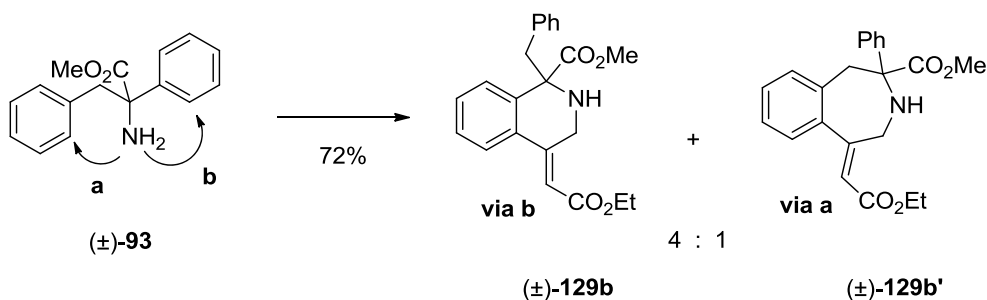
Un cop obtinguda aquesta petita col·lecció d'amines, hi vam provar la inserció del 2,3-butadienoat d'etil seguint les condicions optimitzades. Els resultats obtinguts en aquestes insercions es resumeixen en l'Esquema 122.



**Esquema 122;** <sup>a</sup> Determinada per RMN de <sup>1</sup>H del cru de reacció; <sup>b</sup> Indica la presència d'un únic producte per RMN de <sup>1</sup>H; <sup>c</sup> Obtenció de dos regioisòmers corresponents a la formació dels cicles de sis i set baules respectivament.

A l'esquema es fa palès que el control sobre la regio i estereoselectivitat és total, el que sembla indicar que aquest control cal atribuir-lo a l'al·lè emprat i no a l'amina. D'altra banda, també s'observa una notable diferència de rendiment entre els aminoèsters i les  $\alpha$ -dialquilamines. Així, mentre els aminoèsters donen uns rendiments acceptables o bons, que sembla que augmenten conforme augmenta el volum del substituent R, les dialquilamines donen lloc a rendiments força pobres. D'aquesta manera sembla que la presència d'un grup èster millora considerablement el curs de la reacció.

D'especial interès resultava l'adducte ( $\pm$ )-**129b** derivat de l'aminoèster ( $\pm$ )-**93**, en què s'obtenien dos regioisòmers separables (**129b** i **129b'**) corresponents a la formació de l'anell de sis i set baules respectivament (Esquema 123). Aquesta era una possibilitat que contemplàvem, tenint en compte les dues posicions susceptibles de ser activades que presenta l'amina. Tot i així, ens sorprengué la proporció observada, ja que basant-nos en experiments anàlegs realitzats en els treballs de carbonilació,<sup>12</sup> esperàvem que el pal·ladacicle de sis baules fos més reactiu i donés lloc, per tant, al cycle de set de forma majoritària.



Esquema 123

El predomini del compost de sis baules (derivat del pal·ladacicle de 5, més estable termodinàmicament) podria explicar-se per una procés de coordinació/inserció de l'al·lè al pal·ladi lent en comparació amb la coordinació/inserció del CO.

Així, la coordinació seguida d'inserció del CO al pal·ladi tindria lloc més ràpidament com a conseqüència de l'excés de CO i del fet de tractar-se d'un bon lligand, de manera que és el pal·ladacicle de sis baules (cinètic) el que dona lloc a la inserció de forma majoritària.

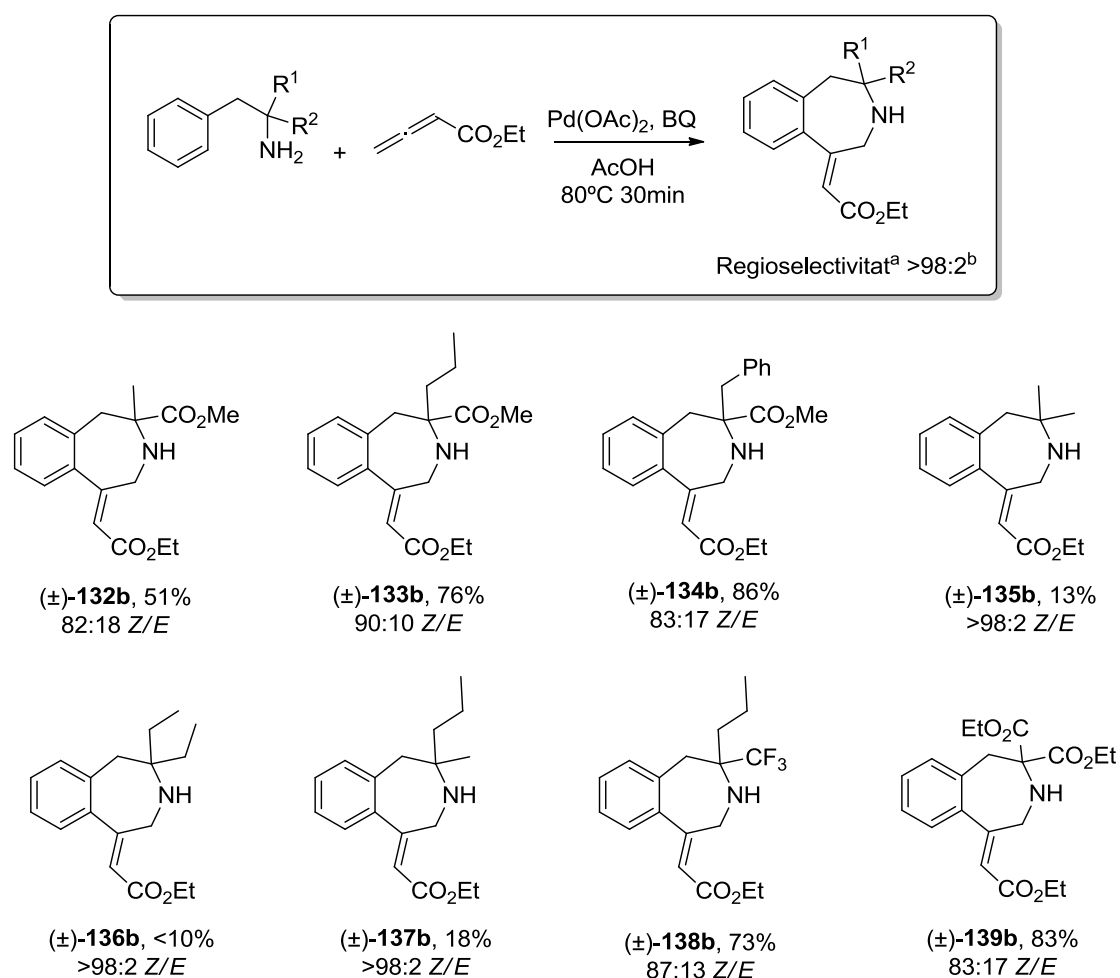
Pel contrari, en les insercions d'al·lens, aquests no són tan bons lligands com el CO, ni es troben en excés, de manera que la coordinació/inserció de l'al·lè seria més lenta i permetria que el pal·ladacicle de sis baules (cinètic) isomeritzés cap al de cinc baules (termodinàmic), que seria el que donaria lloc a la inserció de forma majoritària.

En qualsevol cas, doncs, serà necessari, en un futur, aprofundir més en aquests aspectes mecanístics per a poder aportar més dades sobre aquestes observacions.

### 5.4.3 Inserció del 2,3-butadienoat d'etil sobre feniletilamines

També vam decidir d'explorar més extensament la formació d'anells de set baules seguint aquesta metodologia, amb la inserció del 2,3-butadienoat d'etil sobre una sèrie de feniletilamines, preparades segons els procediments descrits als apartats 5.2.1 i 5.4.1.

Així doncs, es tractà el 2,3-butadienoat d'etil amb les amines preparades seguint les condicions ja optimitzades. Els resultats obtinguts es mostren a l'Esquema 124.



**Esquema 124;** <sup>a</sup> Determinada per RMN de <sup>1</sup>H del cru de reacció; <sup>b</sup> Indica la presència d'un únic producte per RMN de <sup>1</sup>H.

Pel que fa als rendiments, tornem a trobar una gran diferència entre les amines amb presència o absència del grup èster en  $\alpha$ . Per tal d'esbrinar si aquest efecte era conseqüència del caràcter atraient d'electrons del grup èster, que modificava el caràcter bàsic o nucleòfil de l'amina, vam provar la inserció sobre les amines (±)-**121** i

(±)-**124**. La diferència de rendiment observada en aquests casos, en què l'única diferència era la presència d'un grup metil o trifluorometil, indicava clarament que la presència d'un substituent atraient d'electrons, i no un grup èster, en l'amina era necessari per a l'èxit de la reacció.

Anàlogament a les insercions a benzilamines també s'observà un control total sobre la regioselectivitat, obtenint el mateix regioisòmer que en les insercions anteriors. Curiosament, però, també observàrem com, en contraposició amb les insercions a benzilamines, l'estereoselectivitat d'aquest procés no era total, de manera que obteníem mescles d'estereoisòmers *E* i *Z*, on l'isòmer *Z* era sempre el majoritari.

## **5.5 INSERCIÓ DE DIFERENTS AL·LENS SOBRE L'AMINOÈSTER (±)-96**

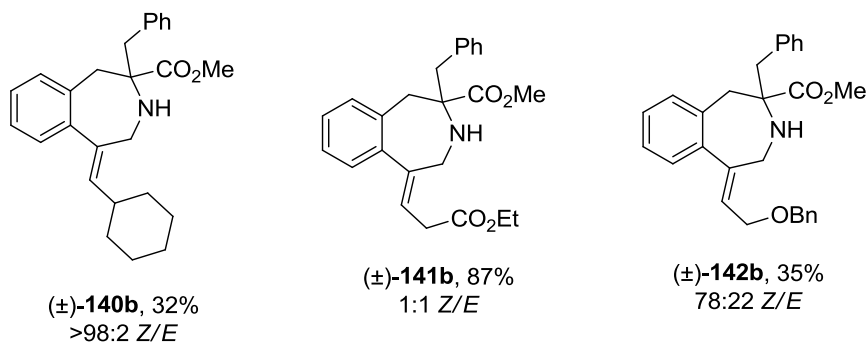
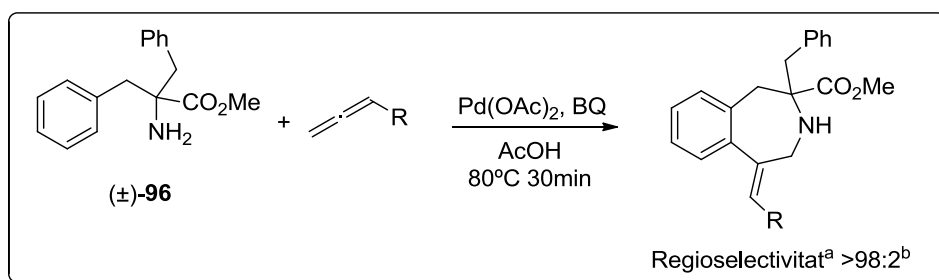
---

El pas següent va ser comprovar si la formació d'anells de set baules era compatible amb l'ús de diferents al·lens, i si l'obtenció de les benzazepines resultants presentaria els mateixos valors de regioselectivitat que els observats en les tetrahidroisoquinolines.

D'aquesta manera vam provar la inserció del ciclohexilal·lè, el 3,4-pentadienoat d'etil i l'al·lè **100** sobre l'amina (±)-**96**, ja que tots ells havien donat lloc a rendiments entre moderats i bons en les insercions a benzilamines.

Els resultats obtinguts es mostren a l'Esquema 125. Així doncs, de forma inesperada observàrem com independentment de l'al·lè emprat, s'obtenia un únic regioisòmer, que es corresponia amb els obtinguts en la inserció del butadienoat, mentre que els valors d'estereoselectivitat resultaven més variables, ja que obteníem un sol estereoisòmer en l'adducte (±)-**140b**, però en canvi una mescla 1:1 en l'adducte (±)-**141b**.

Per altra banda, els rendiments també resultaren sorprenents, ja que en aquest cas, exceptuant el 3,4-pentadienoat d'etil, els altres dos al·lens donaven lloc a rendiments de l'ordre del 30%, i es recuperava l'aminoèster de partida que no reaccionava. A més, algunes proves allargant els temps de reacció conduïren a rendiments del mateix ordre.



**Esquema 125;** <sup>a</sup> Determinada per RMN de <sup>1</sup>H del cru de reacció; <sup>b</sup> Indica la presència d'un únic producte per RMN de <sup>1</sup>H.

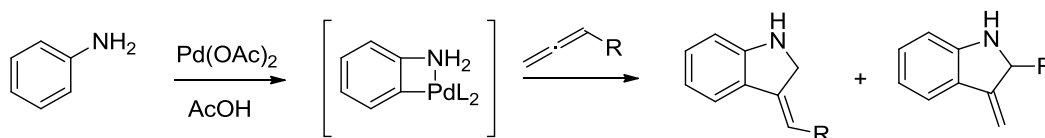
En conclusió, mentre en la formació d'anells de sis baules l'al·lè resultava clau en la regioselectivitat del procés, essent necessari un al·lè conjugat per disposar de bones regioselectivitats, en la formació dels anells de set baules aquest control tenia lloc independentment de l'al·lè usat. En els dos casos, però, la presència d'un substituent atraient d'electrons en l'amina era necessària per a assegurar un bon rendiment. De moment no podem racionalitzar completament tots aquests resultats però s'estan realitzant estudis cinètics i mecanístics en el nostre grup per tal de poder comprendre millor el procés.

## 5.6 PROVES D'INSERCIÓ DEL 2,3-BUTADIENOAT D'ETIL A ALTRES AMINES

Una vegada estudiades les insercions de diferents al·lens a diferents benzilamines i feniletamines, vam pensar a provar l'ús d'altres tipus d'amines que ens permetessin l'obtenció de noves estructures, com podrien ser les indolines o benzazocines (anells de cinc i vuit baules respectivament).

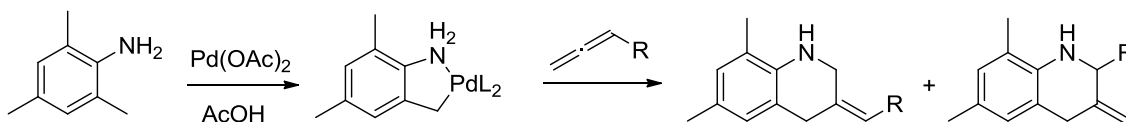
### 5.6.1 Proves d'inserció del 2,3-butadienoat d'etil sobre anilines

Vista de la necessitat d'utilitzar amines amb la presència d'algun substituent atraient d'electrons, vam creure que l'ús de l'anilina —en què el parell d'electrons del nitrogen es troba deslocalitzat en l'anell aromàtic— podria ser una bona opció per a l'obtenció d'anells de cinc baules (Esquema 126). A més, la formació de pal·ladacicles de quatre baules a partir de l'anilina ja havia estat descrita,<sup>134</sup> cosa que feia interessant provar la inserció d'al·lens sobre aquest tipus de sistemes.



Esquema 126

També vam creure interessant provar la inserció sobre la 2,4,6-trimetilanilina, en què una eventual activació Csp<sup>3</sup>-H sobre un dels metils propers al nitrogen ens permetria obtenir tetrahidroisoquinolines isomèriques a les obtingudes anteriorment (Esquema 127).



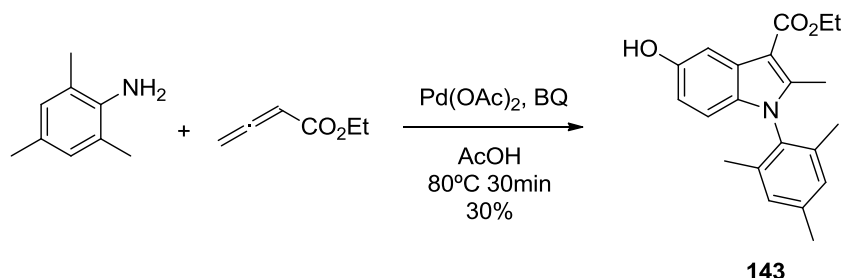
Esquema 127

Aquests processos d'activació Csp<sup>3</sup>-H, de fet, han estat força estudiats i existeixen diversos treballs en la literatura que descriuen aquest tipus d'activació.<sup>135</sup>

Així doncs, es provà la inserció del 2,3-butadienoat d'etil a les dues anilines seguint les condicions ja optimitzades. En el cas de l'anilina, no s'aconseguí la inserció de l'al·lè malgrat els diferents intents realitzats, de manera que obteníem mescles complexes en què no érem capaços d'identificar cap compost. A més, en cap dels casos es recuperà l'anilina de partida, a diferència de moltes de les insercions amb aminoèsters. Això semblava indicar, doncs, que tenia lloc la ciclometal·lació de l'anilina, i que el pal·ladacicle format evolucionava cap a alguna altra banda o degradava en les condicions de reacció.

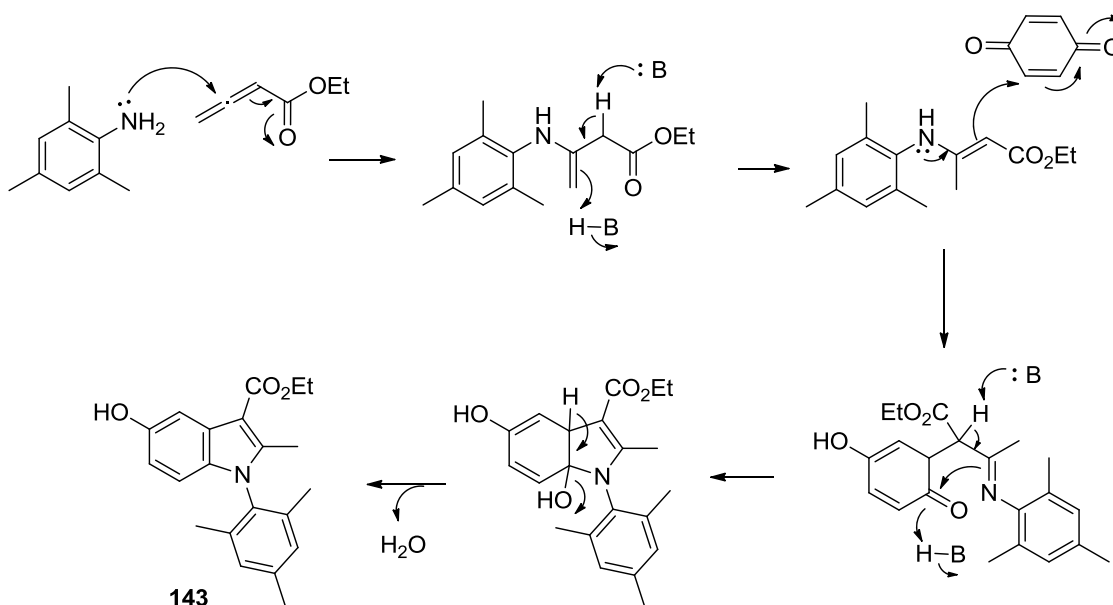


Pel contrari, en provar la inserció de l'al·lè sobre la trimetilaniolina, sí s'aïllà un únic producte, malgrat que aquest no resultà no ser el producte d'inserció esperat (Esquema 128).



Esquema 128

Així, en tractar la 2,4,6-trimetilanilina i el 2,3-butadienoat d'etil en les condicions optimitzades s'obtingué l'indole **143**. Un possible mecanisme que en justifica la formació s'inicia amb l'addició conjugada de l'enamina —resultant de l'addició conjugada de la trimetilaniolina sobre l'al·lè— sobre la benzoquinona, segons la síntesi d'indoles de Nenitzescu (Esquema 129).<sup>136</sup>



Esquema 129

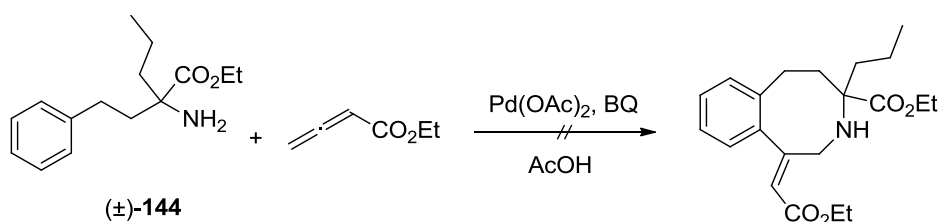
La formació d'aquest producte es confirmà amb la realització d'un blanc en què es tractà la 2,4,6-trimetilanilina amb l'al·lè i la benzoquinona en absència de catalitzador, i en què s'obtingué altra vegada l'indole **143**. Així doncs, es varen realitzar dues proves per evitar aquesta reacció inesperada i intentar dur a terme l'activació Csp<sup>3</sup>-H: i)

Primerament, es provà la mateixa reacció, però usant  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  com a agent oxidant. S'obtingué una mescla complexa de la qual no aïllàrem cap producte d'interès; ii) A continuació provàrem aquest procés amb el ciclohexilal·lè, per evitar l'addició conjugada de l'amina, però una vegada més obteníem una mescla complexa de la qual no podíem aïllar cap producte.

Així doncs, semblava que en les condicions utilitzades no era possible dur a terme processos d'activació  $\text{Csp}^3\text{-H}$ .

### 5.6.2 Intents d'inserció del 2,3-butadienoat d'etil sobre l'aminoèster ( $\pm$ )-174

També vam voler provar la formació d'anells de vuit baules, de manera que, segons el mètode general descrit en l'Esquema 113, es preparà l'aminoèster ( $\pm$ )-144. Malauradament, en totes les proves realitzades no observàrem la formació de cap producte, recuperant, en tots els casos, l'aminoèster de partida. Així doncs, tot indicava que la formació d'un pal·ladacicle de set baules no estava afavorida i no tenia lloc en aquestes condicions (Esquema 130).



Esquema 130

## 5.7 CONCLUSIONS

En aquest darrer capítol s'ha posat a punt una nova metodologia per a la inserció d'al·lens a benzilamines i feniletamines catalitzada per pal·ladi. S'ha explorat l'aplicació de la metodologia a diferents al·lens i amines, tot analitzant la influència que poden tenir les característiques estructurals d'ambdós reactius en el procés. Dels resultats obtinguts, es pot concloure que la inserció d'al·lens monosubstituïts té lloc, en general, amb bons rendiments i que la presència de més substituents en l'al·lè sembla dificultar aquest procés. A més, l'ús d'al·lens polaritzats per la presència d'algun substituent atraient d'electrons és necessari per a la inserció regioselectiva

d'aquests al·lens a benzilamines. Malauradament, els al·lens amb substituents donadors d'electrons s'han mostrat mals substrats a causa de la seva inestabilitat en les condicions de reacció. De fet, l'estabilitat dels al·lens a les condicions de reacció ha resultat una de les principals limitacions de la metodologia, especialment quan aquests es troben funcionalitzats i poden ser més reactius.

Les insercions sobre feniletilamines tenen lloc de forma regioselectiva independentment de l'al·lè emprat, a diferència de les insercions a benzilamines. Aquesta observació, inesperada, indica la major utilitat de la metodologia per a l'obtenció d'anells de set baules, ja que permet la inserció regioselectiva de més tipus d'al·lens.

També s'ha observat que l'ús d'amines amb un substituent atraient d'electrons en  $\alpha$  és necessari per a la inserció dels al·lens amb bons rendiments.

Finalment, les anilines no han resultat ser un bon substrat per aquest tipus de processos d'activació C-H, i els intents de formació d'anells de vuit baules —a través de pal·ladacicles de set— tampoc han tingut èxit. Aquesta metodologia resulta útil, doncs, per a l'obtenció d'anells de sis i set baules, que corresponen a la formació dels pal·ladacicles de cinc i sis baules, respectivament.

Per tant, caldrà, sens dubte, seguir treballant en l'estudi d'aquesta reacció per a un major coneixement del mecanisme a través del qual aquesta té lloc, de manera que es puguin aportar evidències en favor de les diferents observacions experimentals comentades en aquest capítol.

**RESUM I CONCLUSIONS**



## RESUM I CONCLUSIONS

---

La primera part d'aquesta Memòria —capítol 2— descriu la continuació del treball iniciat per Carolina Sánchez sobre la hidroboració-addició de 4-vinilidenoxazolidin-2-ones durant la seva Tesi Doctoral. S'han introduït millores en aquest procés, com ara la substitució del grup protector tosíl per un benzoíl, el qual, a més de mantenir els resultats prèviament obtinguts en termes de rendiment i selectivitat, ha permès la desprotecció del nitrogen, ja que s'ha observat la migració del grup benzoíl al nou hidroxil generat en la reacció. Això ha permès dur a terme una síntesi de la (*R*)- $\alpha$ -vinilserina, tret de l'etapa d'oxidació del diol a àcid carboxílic, que cal optimitzar per millorar el rendiment total del procés. A més, aquests nous adductes han permès l'obtenció de productes d'interès per a l'estudi del metabolisme dels esfingolípid, en què el procés de migració del carbamat com a conseqüència de la desprotecció del benzoat ha resultat clau per a la protecció selectiva dels diferents grups funcionals. Per contra, l'addició d'aquests al·lens sobre  $\alpha,\beta$ -dihidroxi aldehids protegits quirals, no ha conduït a bons resultats a causa de l'impediment estèric.

En els capítols 3 i 4, s'ha afrontat l'objectiu d'obtenir de forma estereoselectiva estructures de 2-amino-1,3-diol presents a les bases esfingoides, a través de la hidroboració addició d'al·lenamides i al·lenols, respectivament. En el capítol 3, s'ha estudiat la hidroboració d'al·lenamides i posterior addició a aldehids com a via per a l'obtenció d'aquestes estructures, en un procés inèdit en la literatura. Per desgràcia, les addicions han donat lloc a pobres rendiments com a conseqüència de la inestabilitat inherent a aquests compostos i les seves propietats electròniques, ja que són prou rics en electrons com per donar lloc a productes derivats de la hidroboració al carboni central de l'al·lè. A més, la selectivitat observada en tots els casos ha estat l'oposada a la que esperàvem, constatant la dificultat en la isomerització de l'alquenilborà generat. Tots els intents encarats a millorar els rendiments, han conduït a resultats decebedors, de manera que únicament la incorporació d'un grup metil en l'al·lè ha permès evitar la hidroboració al carboni central per impediment estèric. En

aquest cas, però, la selectivitat del procés ha resultat molt baixa, obtenint-se fins a tres diastereòmers amb una relació diastereomèrica mediocre.

En el capítol 4 es busca una via alternativa cap a l'obtenció de les estructures de 2-amino-1,3-diol basada en la hidroboració-addició d'al·lenols simples protegits. La hidroboració d'aquests al·lens i la seva posterior addició a aldehids ha portat a bons resultats, amb excel·lents diastereoselectivitats en tots els casos. També s'ha aconseguit la transformació dels adductes resultants de la hidroboració-addició en les estructures desitjades, protegides en forma de carbamat, a través de l'oxidació del doble enllaç del grup vinil i una posterior transposició de Curtius. L'etapa d'oxidació del doble enllaç a àcid ha limitat aquest procés, ja que ha tingut lloc amb rendiments de l'ordre del 40% en el millor dels casos. També s'ha intentat l'aproximació sintètica a un diastereòmer de la Jaspina B, un producte amb activitat citotòxica. En aquest cas, no s'ha pogut obtenir el producte desitjat i seria necessari, en tot cas, un canvi d'estratègia sintètica respecte a la plantejada inicialment.

Finalment, al capítol 5 de la Memòria s'ha desenvolupat una nova metodologia per a la inserció d'al·lens a benzilamines i feniletamines catalitzada per pal·ladi. En base als treballs previs de carbonilació d'aminoèsters publicats al grup, s'han optimitzat unes condicions que han permès aquesta inserció, en què el grup amino actua com a grup director. En aquest estudi s'ha observat que l'ús d'al·lens monosubstituïts és necessari per a la inserció, ja que sembla que la presència de més substituents dificulta aquest procés, i condueix a baixos rendiments. També és necessari l'ús d'al·lens conjugats amb substituents atraients d'electrons per a la inserció regioselectiva a benzilamines. En canvi, la inserció sobre feniletamines amb el grup amino unit a un centre quaternari té lloc de forma regioselectiva independentment de l'al·lè emprat. Per altra banda, per a obtenir la inserció amb bons rendiments també és important que l'amina disposi d'un substituent atraient d'electrons en la posició  $\alpha$ .

En general, doncs, es pot dir que, sempre que compleixi els requisits anteriors, l'estabilitat de l'al·lè a les condicions de reacció resulta la principal limitació de la metodologia.

# **PART EXPERIMENTAL**





# INDEX

## INSTRUMENTACIÓ, DISSOLVENTS I TÈCNiques \_\_\_\_\_ 143

## I. HIDROBORACIÓ DE 4-VINILIDENOXAZOLIDIN-2-ONES-ADDICIÓ A ALDEHIDS: MILLORES I APLICACIONS SINTÈTIQUES \_\_\_\_\_ 147

<b>1.1 SÍNTESI DELS MATERIALS DE PARTIDA. ....</b>	<b>147</b>
1.1.1 PREPARACIÓ DEL DICICLOHEXILBORÀ.....	147
1.1.2 PREPARACIÓ DE L'AL·LÈ <b>1</b> .....	147
1.1.3 PREPARACIÓ DE L'ALDEHID <b>21</b> .....	148
1.1.4 OBTENCIÓ DE L'ALDEHID <b>18</b> .....	149
1.1.5 OBTENCIÓ DE L'ALDEHID DE LEY, <b>19</b> .....	150
<b>1.2 HIDROBORACIÓ D'1 I POSTERIOR ADDICIÓ SOBRE ALDEHIDS AQUIRALS: OBTENCIÓ D'ESTRUCTURES D'INHIBIDORS DEL METABOLISME D'ESFINGOLÍPIDS .....</b>	<b>151</b>
1.2.1 PROCEDIMENT GENERAL D'HIDROBORACIÓ-ADDICIÓ .....	151
1.2.2 HIDROBORACIÓ D'1 I POSTERIOR ADDICIÓ A ALDEHIDS.....	151
1.2.3 TRANSFORMACIONS DE L'ADDUCTE ( $\pm$ )- <b>7</b> .....	155
1.2.4 SEPARACIÓ DELS ENANTIÒMERS DE ( $\pm$ )- <b>8</b> .....	158
1.2.5 TRANSFORMACIONS DE L'ADDUCTE ( $\pm$ )- <b>9</b> .....	160
<b>1.3 HIDROBORACIÓ D'1 I POSTERIOR ADDICIÓ SOBRE ALDEHIDS QUIRALS: SÍNTESI DE L'(R)-<math>\alpha</math>-VINILSERINA</b>	<b>161</b>
1.3.1 ADDICIÓ D'1 SOBRE ALDEHIDS QUIRALS .....	161
1.3.2 APROXIMACIÓ SINTÈTICA A L'(R)- $\alpha$ -VINILSERINA. ....	161
1.3.3 INTENTS D'ADDICIÓ A L'ALDEHID <b>21</b> .....	165

## II. HIDROBORACIÓ D'AL·LENAMIDES-ADDICIÓ A ALDEHIDS: INTENTS D'ACCÉS A LES BASES ESFINGOIDES \_\_\_\_\_ 169

<b>2.1 PREPARACIÓ DELS AL·LENS DE PARTIDA.....</b>	<b>169</b>
2.1.1 PREPARACIÓ D'AL·LENAMIDES DERIVADES D'OXAZOLIDINONES.....	169
2.1.2 PREPARACIÓ D'AL·LENAMIDES DERIVADES DE SULFONAMIDES .....	174
2.1.3 INTENTS D'OBTENCIÓ D'AL·LENAMIDES DERIVADES D'AZIRIDINES .....	176
2.1.4 INTENTS D'OBTENCIÓ D'AL·LENAMIDES DERIVADES DE SULFINAMIDES.....	178

<b>2.2 HIDROBORACIÓ DE L'AL·LÈ 29 I POSTERIOR ADDICIÓ A ALDEHIDS.....</b>	<b>183</b>
<b>2.3 PROVES D'HIDROBORACIÓ DE 29 I POSTERIOR ADDICIÓ A ISOBUTIRALDEHID .....</b>	<b>185</b>
2.3.1 PROVA ALLARGANT EL TEMPS D'ADDICIÓ .....	185
2.3.2 HIDROBORACIÓ DE 29 AMB 1.05 EQUIVALENTS DE DICICLOHEXILBORÀ .....	185
2.3.3 PROVA D'ADDICIÓ AMB TRACTAMENT OXIDATIU .....	185
2.3.4 PROVA D'ADDICIÓ EN THF .....	186
2.3.5 PROVA D'ADDICIÓ EN ET <sub>2</sub> O.....	186
2.3.6 PROVA D'ADDICIÓ EMPRANT EL PROTOCOL ONE-POT.....	186
2.3.7 PROVA D'ADDICIÓ ALLARGANT EL TEMPS D'HIDROBORACIÓ .....	187
<b>2.4 PROVES D'HIDROBORACIÓ DE 29 I POSTERIOR ADDICIÓ A ISOBUTIRALDEHID AMB LA PRESÈNCIA D'ADDITIVS .....</b>	<b>187</b>
2.4.1 PROVA D'ADDICIÓ EN PRESÈNCIA DE DIFENILTIOUREA .....	187
2.4.2 PROVA D'ADDICIÓ EN PRESÈNCIA DE BF <sub>3</sub> :ET <sub>2</sub> O.....	187
2.4.3 PROVA D'ADDICIÓ EN PRESÈNCIA DE Sc(OTf) <sub>3</sub> .....	187
2.4.4 PROVA D'ADDICIÓ EN PRESÈNCIA DE LICLO <sub>4</sub> .....	188
<b>2.5 DETERMINACIÓ ESTRUCTURAL DELS ADDUCTES .....</b>	<b>188</b>
2.5.1 DESPROTECCIÓ DE 32 .....	188
2.5.2 HIDROGENACIÓ DE 38 .....	188
<b>2.6 HIDROBORACIÓ DE LES NOVES AL·LENAMIDES PREPARADES I POSTERIOR ADDICIÓ SOBRE ISOBUTIRALDEHID .....</b>	<b>189</b>
2.6.1 ADDICIÓ DE 41 .....	189
2.6.2 ADDICIÓ DE 42 .....	190
2.6.3 ADDICIÓ DE 44 .....	191
2.6.4 ADDICIÓ DE 45 .....	193

### **III. HIDROBORACIÓ D'AL·LENOLS PROTEGITS-ADDICIÓ A ALDEHIDS** \_\_\_\_\_ **197**

<b>3.1 PREPARACIÓ DELS MATERIALS DE PARTIDA .....</b>	<b>197</b>
3.1.1 OBTENCIÓ DELS AL·LENS .....	197
3.1.2 PREPARACIÓ DE L'ALDEHID 83 .....	198
<b>3.2 HIDROBORACIÓ DELS AL·LENOLS I POSTERIOR ADDICIÓ SOBRE ALDEHIDS .....</b>	<b>204</b>
3.2.1 HIDROBORACIÓ DE 69A I ADDICIÓ SOBRE ISOBUTIRALDEHID .....	204
3.2.2 HIDROBORACIÓ DE 69B I ADDICIÓ SOBRE ALDEHIDS.....	204
<b>3.3 DETERMINACIÓ ESTRUCTURAL DELS ADDUCTES .....</b>	<b>206</b>

3.3.1 DESPROTECCIÓ DE (±)- <b>70</b> .....	206
3.3.2 OBTENCIÓ DE L'ACETAL (±)- <b>77</b> .....	207
<b>3.4 TRANSFORMACIONS SINTÈTIQUES DE L'ADDUCTE 70A</b> .....	<b>208</b>
3.4.1 OBTENCIÓ DE L'HIDROXIÀCID (±)- <b>79</b> .....	208
3.4.2 TRANSPOSICIÓ DE CURTIUS INTRAMOLECULAR DE (±)- <b>79</b> .....	211
<b>3.5 APROXIMACIÓ SINTÈTICA A LA 3-EPI-JASPINA B</b> .....	<b>212</b>
3.5.1 HIDROBORACIÓ DE <b>69B</b> I POSTERIOR ADDICIÓ SOBRE ELS ALDEHIDS <b>83A</b> I <b>83B</b> .....	212
3.5.2 OZONÒLISI DE <b>82B</b> .....	213
3.5.3 HIDRÒLISI DE L'ÈSTER METÍLIC DE <b>88</b> .....	214

## **IV. INSERCIÓ D'AL·LENS A BENZIL AMINES I FENIL ETIL AMINES CATALITZADA PER PAL·LADI** **217**

<b>4.1 PREPARACIÓ DELS AL·LENS DE PARTIDA</b> .....	<b>217</b>
4.1.1 PREPARACIÓ DE L'AL·LÈ <b>100</b> .....	217
4.1.2 OBTENCIÓ DE L'AL·LÈ <b>101</b> .....	218
4.1.3 PREPARACIÓ DE L'AL·LÈ <b>102</b> .....	218
4.1.4 PREPARACIÓ DE L'AL·LÈ <b>103</b> .....	219
4.1.5 PREPARACIÓ DE L'AL·LÈ <b>104</b> .....	221
4.1.6 PREPARACIÓ DE L'AL·LÈ <b>106</b> .....	222
4.1.7 OBTENCIÓ DE L'AL·LÈ <b>109</b> .....	223
4.1.8 PREPARACIÓ DE L'AL·LÈ <b>107</b> .....	223
4.1.9 PREPARACIÓ DE L'AL·LÈ <b>108</b> .....	225
<b>4.2 PREPARACIÓ D'AMINES DE PARTIDA</b> .....	<b>226</b>
4.2.1 PREPARACIÓ D'AMINOÈSTERS DERIVATS DE LA FENILGLICINA.....	226
4.2.2 PREPARACIÓ D'AMINOÈSTERS DERIVATS DE LA FENILALANINA.....	228
4.2.3 PREPARACIÓ DE L'AMINOÈSTER <b>145</b> .....	231
4.2.4 PREPARACIÓ D' $\alpha,\alpha$ -DIALQUILAMINES.....	232
4.2.5 PREPARACIÓ DE L'AMINA (±)- <b>124</b> .....	236
4.2.6 PREPARACIÓ DE L'AMINODIÈSTER <b>127</b> .....	237
<b>4.3 INSERCIÓ D'AL·LENS A BENZILAMINES CATALITZADES PER PAL·LADI: FORMACIÓ DE TETRAHIDROISOQUINOLINES</b> .....	<b>239</b>
4.3.1 PROCEDIMENT GENERAL DE LES INSERCIÓNS .....	239
4.3.2 INSERCIÓ D'AL·LENS A BENZILAMINES .....	239

4.3.3 INTENTS D'ACTIVACIÓ CSP <sup>3</sup> -H.....	246
<b>4.4 INSERCIÓ D'AL·LENS A FENILETILAMINES: OBTENCIÓ DE BENZAZEPINES.....</b>	<b>247</b>
<b>4.5 INTENT DE FORMACIÓ D'ANELLS DE CINQ BAULES.....</b>	<b>253</b>
<b>4.6 INTENT DE FORMACIÓ D'ANELLS DE VUIT BAULES.....</b>	<b>253</b>
<b>ABREVIATURES I ACRÒNIMS.....</b>	<b>257</b>
<b>ÍNDEX DE COMPOSTOS.....</b>	<b>263</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>273</b>

**INSTRUMENTACIÓ, DISSOLVENTS I  
TÈCNIQUES**



## INSTRUMENTACIÓ, DISSOLVENTS I TÈCNIQUES

Els **dissolvents** utilitzats per a les reaccions han estat purificats i assecats segons les tècniques convencionals, mentre que els dissolvents empleats en les cromatografies en columna i altres mètodes de purificació han estat destil·lats.

Els **reactius** utilitzats han estat comprats a Sigma Aldrich, Acros Organics o bé TCI, i han estat utilitzats tal com s'han rebut.

Les **cromatografies en capa fina (TLC)** s'han realitzat en plaques analítiques de gel de sílice, de 0.20 mm de gruix (F<sub>254</sub> Merck), i els eluents utilitzats s'indiquen en cada cas. Els reveladors utilitzats han estat dissolucions àcides de *p*-anisaldehyd, dissolucions de KMnO<sub>4</sub> i llum UV (254 nm). Els valors dels factors de retenció (R<sub>f</sub>) que s'indiquen són aproximats.

Les **cromatografies en columna** s'han realitzat utilitzant la tècnica de mitja pressió (*flash*), amb gel de sílice de mida de partícula 40-63 µm. Els eluents utilitzats s'indiquen a cada cas.

Els **punts de fusió (P<sub>f</sub>)** han estat determinats en un aparell Bibby Stuart SMP10.

Els espectres de **ressonància magnètica nuclear (RMN)** de <sup>1</sup>H (400 MHz) i <sup>13</sup>C (101 MHz) han estat registrats en un aparell Varian Mercury 400. S'han utilitzat com a dissolvents CDCl<sub>3</sub>, MeOD i D<sub>2</sub>O, i com a referència tetrametilsilà (TMS). Les constants d'acoblament (*J*) es donen en Hz, els desplaçaments químics en parts per milió (ppm) i les multiplicitats dels senyals s'indiquen amb les següents abreviatures: s (singlet), d (doblet), t (triplet), q (quadruplet), quint (quintuplet), hept (heptuplet), m (multiplet). Els sistemes més complexos es descriuen com a combinació de les abreviatures anteriors: dd (doble doblet), dt (doble triplet), etc. Per confirmar les assignacions, l'estructura i l'estereoquímica d'alguns productes, s'han realitzat experiments bidimensionals (COSY, HSQC, NOESY, HMBC).

Els espectres d'**infraroig (IR)** han estat registrats en un aparell Nicolet 6700 FT-IR. Les mostres han estat analitzades en forma de pastilles de KBr (mostres sòlides), sobre pastilles de NaCl (mostres líquides) o bé amb la tècnica ATR (Attenuated Total



Reflection). En la caracterització dels compostos tan sols s'indiquen les absorcions més significatives.

Els valors de **rotació específica** ( $[\alpha]_D$ ) han estat determinats en un polarímetre Perkin-Elmer 241 MC utilitzant la longitud d'ona corresponent a la línia D del sodi (589 nm) i a temperatura ambient (25 °C). La concentració i el dissolvent s'indiquen a cada cas.

Els **espectres de masses** han estat realitzats als Serveis Científicotècnics de la Universitat de Barcelona (SCT-UB). Els espectres d'alta resolució (HRMS) han estat realitzats en un espectròmetre de masses LC/MSD-TOF (Agilent Technologies), amb ionització per electrospai (ESI) i font amb doble nebulitzador. Els espectres de masses realitzats per ionització química (CI), han estat enregistrats en un espectròmetre de masses ThermoFinnigan Trace DSQ.

Les anàlisis d'**HPLC** han estat realitzades en un cromatògraf Shimadzu SPD-20A amb detector UV/Vis, acoblat a una columna CHIRALPAK IC. Els eluents utilitzats s'indiquen a cada cas.

## **EXPERIMENTAL CAPÍTOL 2**

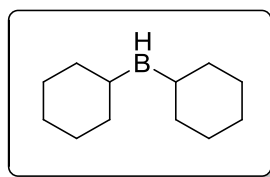


# I. HIDROBORACIÓ DE 4-VINILIDENOXAZOLIDIN-2-ONES-ADDICIÓ A ALDEHIDS: MILLORES I APLICACIONS SINTÈTIQUES

## 1.1 Síntesi dels materials de partida

### 1.1.1 Preparació del dicrohexilborà

Sobre una solució de ciclohexè (2.57 mL, 34.85 mmol) en Et<sub>2</sub>O anhidre (10 mL) a 0 °C i sota atmosfera de nitrogen, en un baló de 25 ml proveït d'una clau Schlenk, s'hi addicionà lentament BH<sub>3</sub>:SMe<sub>2</sub> (1.70 mL, 16.86 mmol). La solució es deixà amb agitació 10 min a 0 °C i 2 h a t.a. Tot seguit, es deixà reposar al congelador durant tota la nit observant-se la formació d'un sòlid blanc. El producte es rentà tres vegades amb Et<sub>2</sub>O anhidre i sota atmosfera inert, se n'eliminà el dissolvent amb xeringa i s'assecà a la línia de buit. S'obtingueren 2.707 g (15.161 mmol, 89%) de dicrohexilborà, el qual es guardà al matràs, sota atmosfera de nitrogen i dins un dessecador amb CaCl<sub>2</sub> anhidre.

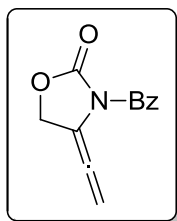


### 1.1.2 Preparació de l'al·lè 1<sup>56</sup>

Sobre una suspensió de 2-butin-1,4-diol (1.008 g, 11.605 mmol) i Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.106 g, 0.116 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre s'hi addicionà, sota atmosfera de nitrogen i a 0 °C, una solució d'isocianat de benzoïl (4.20 g, 25.603 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre (20 mL). La mescla resultant es deixà amb agitació a t.a. durant 5 h. Tot seguit, s'eliminà el dissolvent al buit i s'obtingueren 5.20 g d'un cru que contenia majoritàriament el producte esperat i que s'utilitzà per a la següent etapa sense purificar.

Sobre una solució del cru anterior (2.010 g, 10.587 mmol) i Pd(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> (0.055 g, 0.053 mmol) en THF anhidre (40 mL) s'hi afegí, sota atmosfera de nitrogen, NEt<sub>3</sub> (0.087 mL, 0.643 mmol). La mescla es deixà amb agitació a t.a. durant 16 h, i tot seguit es filtrà amb *Celite*, tot rentant el sòlid amb AcOEt. A continuació s'eliminà el dissolvent al

buit, i el residu obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 4:1) tot obtenint 0.595 g (2.749 mmol, 61%) del producte **1**.



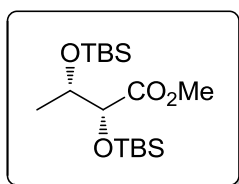
Compost **1**.<sup>56</sup> Sòlid groguenc;  $P_f = 102-103\text{ }^\circ\text{C}$  (lit.  $101.2-103.0\text{ }^\circ\text{C}$ );  $R_f$  (hexà/AcOEt 2:1) = 0.35; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.68 (m, 2H, ArH), 7.57 (m, 1H, ArH), 7.45 (m, 2H, ArH), 5.57 (t, 2H,  $J = 4.7\text{ Hz}$ , =CH<sub>2</sub>), 5.04 (t, 2H,  $J = 4.7\text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>O); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  193.6, 167.3, 151.9, 132.8, 129.2, 128.1, 128.0, 103.9, 90.4, 63.9; **IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1792, 1689, 1331, 1308, 1157, 1068; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 216.0655$ , trobada = 216.0651.

### 1.1.3 Preparació de l'aldehyd **21**

#### 1.1.3.1 Obtenció de (2*R*,3*S*)-2,3-di-*tert*-butildimetilsiloxibutirat de metil, **20**

Sobre una suspensió de resina àcida *Amberlyst 15* (5.03 g) en THF (5 mL) i MeOH (20 mL) s'hi afegí (2*R*,3*S*)-2,3-*O*-isopropiliden-2,3-dihidroxi-butirat de metil (0.250 mL, 1.375 mmol). La mescla resultant s'agità a t.a. durant 16 h. A continuació es filtrà el cru al buit i es rentà amb MeOH (10 mL). S'evaporaren les aigües mares tot obtenint 0.277 g d'un cru que contenia majoritàriament el producte desprotegit i que s'utilitzà per a la següent etapa sense purificar.

Sobre una mescla del cru anterior (0.242 g, 1.803 mmol) i imidazole (0.735 g, 10.804 mmol) s'hi addicionà, sota atmosfera de nitrogen, una solució de TBSCl (0.970 g, 6.317 mmol) en THF anhidre (5 mL) via cànula. La solució resultant es deixà amb agitació a t.a. durant tota la nit. A continuació, s'aturà la reacció afegint-hi una solució saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 mL) i se separaren les fases. S'extragué la fase aquosa amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL), s'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit. El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 98:2) tot obtenint 0.584 g (1.610 mmol, 89%) de **20**.

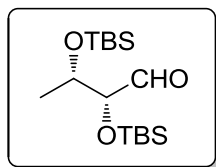


Compost **20**. Oli incolor;  $R_f$  (hexa/AcOEt 95:5) = 0.34; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.03 (m, 2H, CHCH), 3.67 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 1.13 (d, 3H,  $J = 6.1\text{ Hz}$ , CHCH<sub>3</sub>), 0.88 (s, 9H,  $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.84 (s, 9H,  $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.04 (s, 3H,  $\text{OSiCH}_3$ ), 0.03 (s, 3H,  $\text{OSiCH}_3$ ), 0.02 (s, 3H,

OSiCH<sub>3</sub>), 0.01 (s, 3H, OSiCH<sub>3</sub>); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172.7, 76.9, 70.6, 51.6, 26.0, 25.9, 19.3, 18.5, 18.2, -4.3, -4.5, -4.8, -4.9; **IR** (film, cm<sup>-1</sup>): 2956, 2932, 2843, 1718, 1276, 1127, 778.

### 1.1.3.2 Obtenció de l'aldehid 21

Sobre una solució de **20** (0.399 g, 1.100 mmol) en hexà anhidre (20 mL) s'hi addicionà lentament, sota atmosfera de nitrogen i a -90 °C, una solució de DIBAL-H 1 M en hexà (2.42 mL, 2.42 mmol). La mescla resultant es deixà amb agitació durant 4 h a -90 °C. A continuació, s'hi addicionà MeOH (10 mL) i s'agità durant 10 min. a -90 °C. Tot seguit, s'hi addicionà una solució saturada de tartrat de sodi i potassi (50 mL) i es deixà amb agitació vigorosa durant 2 h fins que assolís la t.a. A continuació, es diluí la mescla amb aigua i AcOEt, se separaren les fases i la fase aquosa es rentà 2 vegades amb AcOEt. A continuació, s'ajuntaren els extractes orgànics, es rentaren amb una solució saturada de NaCl, s'assecaren amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit. El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 98:2) tot obtenint 0.274 g (0.825 mmol, 75%) de **21**.



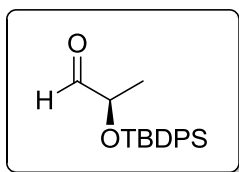
Compost **21**. Oli incolor; **R<sub>f</sub>** (hexà/AcOEt 95:5) = 0.42; **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = -26.8 (*c* = 1.0, CHCl<sub>3</sub>); **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.74 (d, 1H, *J* = 1.1 Hz, CHO), 4.07 (dq, 1H, *J* = 6.4, 4.6 Hz, CH<sub>3</sub>CH), 3.94 (dd, 1H, *J* = 4.5, 1.1 Hz, CHCHO), 1.17 (d, 3H, *J* = 6.4, CH<sub>3</sub>CH), 0.92 (s, 9H, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.88 (s, 9H, OSiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.08 (s, 3H, OSiCH<sub>3</sub>), 0.07 (s, 3H, OSiCH<sub>3</sub>), 0.06 (s, 3H, OSiCH<sub>3</sub>), 0.05 (3H, s, OSiCH<sub>3</sub>); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 203.9, 80.9, 70.5, 25.8, 25.7, 19.0, 18.3, 18.0, -4.5, -4.6, -4.9, -5.2; **IR** (film, cm<sup>-1</sup>): 2956, 2930, 2858, 1739, 1256, 1111, 777; **HRMS** (ESI+) calculada per a C<sub>16</sub>H<sub>37</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub> [M+OH]<sup>+</sup> = 349.2225, trobada = 349.2217.

### 1.1.4 Obtenció de l'aldehid 18

Sobre una solució de (*R*)-(+)-lactat d'isobutil (2.00 mL, 13.31 mmol) i imidazole (2.00 g, 29.265 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre (25 mL) s'hi addicionà, sota atmosfera de nitrogen i a 0 °C, TBDPSCI (3.80 mL, 14.61 mmol). La mescla resultant es deixà amb agitació 10 min a 0 °C i 3 dies a t.a. La reacció s'aturà addicionant una solució saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL). Se separaren les fases, i la fase aquosa es rentà amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL). A continuació s'ajuntaren els extractes orgànics, es rentaren amb una solució saturada

de NaCl, s'assecaren amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit, obtenint 5.42 g d'un cru que contenia majoritàriament el producte esperat i que s'utilitzà directament per a la següent etapa sense purificar.

Sobre una solució del cru anterior (5.26 g, 13.686 mmol) en hexà anhidre (30 mL) s'hi addicionà lentament, sota atmosfera de nitrogen i a -90 °C, una solució de DIBAL-H 1 M en hexà (30.10 mL, 30.10 mmol). La mescla resultant es deixà amb agitació durant 1 h a -90 °C. A continuació, s'hi addicionà MeOH (8 mL) i s'agità durant 10 min a -90 °C. Tot seguit, s'hi addicionà una solució saturada de tartrat de sodi i potassi (50 mL) i es deixà amb agitació vigorosa durant 2 h. tot deixant que assolís la t.a. A continuació, es diluí la mescla amb aigua i AcOEt, se separaren les fases i la fase aquosa es rentà 2 vegades amb AcOEt. A continuació, s'ajuntaren els extractes orgànics, es rentaren amb una solució saturada de NaCl, s'assecà amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit. El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 95:5) tot obtenint 3.36 g (10.754 mmol, 84%) de **18**.

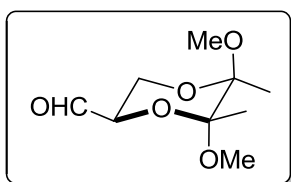


Compost **18**.<sup>137</sup> Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 95:5) = 0.25;  $[\alpha]_D^{25} = +10.7$  ( $c = 1.6$ , EtOH) [lit. *ent*-**18**  $[\alpha]_D^{25} = -10.2$  ( $c = 1.20$ , EtOH)]; **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.65 (d, 1H,  $J = 1.2$  Hz, CHO), 7.60-7.80 (m, 4H, ArH), 7.30-7.50 (m, 6H, ArH), 4.09 (qd, 1H,  $J = 6.9, 1.2$  Hz, CHOSi), 1.22 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz, CH<sub>3</sub>CH), 1.11 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  203.7, 135.7, 133.2, 132.9, 130.0, 129.9, 127.8, 127.7, 74.4, 26.8, 19.2, 18.4; **IR** (film, cm<sup>-1</sup>): 2870, 1740, 1600, 1115.

### 1.1.5 Obtenció de l'aldehid de Ley, **19**<sup>59</sup>

Sobre una dissolució de KIO<sub>4</sub> (0.616 g, 2.680 mmol) i KHCO<sub>3</sub> (0.024 g, 2.243 mmol) en aigua (3.0 mL) s'hi addicionà, via cànula, una dissolució de l'acetònid del D-mannitol i butandiona (1.00 g, 2.446 mmol) en THF (1.0 mL) i s'agità la mescla resultant durant 1 h a t.a. A continuació es filtrà la mescla a través de gel de sílice i seguidament se separaren les fases, i es rentà la fase orgànica resultant amb aigua, i posteriorment s'extragué la fase aquosa amb Et<sub>2</sub>O (3 x 5 mL). S'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. El cru obtingut es

purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 9:1) tot obtenint 0.377 g (1.853 mmol, 38%) de **19**.



Compost **19**.<sup>59</sup> Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 3:2) = 0.37; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.63 (s, 1H, CHO), 4.32 (dd, 1H,  $J = 10.1$ , 4.9 Hz, CH), 3.73-3.63 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.30 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.36 (s, 3H,  $\text{CCH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  200.2, 99.7, 98.3, 72.3, 58.2, 48.3, 17.5, 17.5.

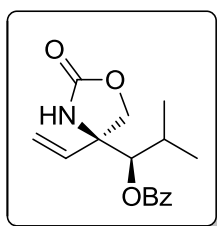
## 1.2 Hidroboració d'1 i posterior addició sobre aldehids aquirals: obtenció d'estructures d'inhibidors del metabolisme d'esfingolípids

### 1.2.1 Procediment general d'hidroboració-addició

Sobre una suspensió de diciclohexilborà (1.20 eq., 1.40 mM) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre a 0 °C i sota atmosfera de nitrogen, s'addiciona via cànula una solució de l'al·lè (1.00 eq., 1.20 mM) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre. La mescla resultant s'agita 10 min a 0 °C i 1 h a t.a. Tot seguit s'addiciona a -78 °C l'aldehid (1.40 eq.) i es deixa amb agitació 15 min a -78 °C i 4 h a t.a. La reacció s'atura amb l'addició de trietanolamina (2.50 eq.) dissolta en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , es deixa amb agitació 1 h i s'elimina el dissolvent al buit. El cru resultant es purifica per cromatografia en columna *flash*.

### 1.2.2 Hidroboració d'1 i posterior addició a aldehids

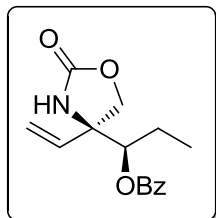
S'aplicà el procediment general d'hidroboració addició a l'al·lè **1**, i s'obtingueren els següents resultats:



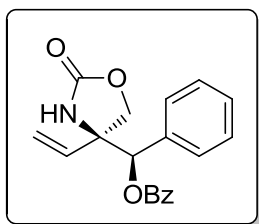
Compost ( $\pm$ )-**2**, 78%. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 7:3) = 0.20; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.04 (d, 2H,  $J = 7.6$  Hz, ArH), 7.61 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz, ArH), 7.48 (t, 2H,  $J = 7.6$  Hz, ArH), 6.09 (dd, 1H,  $J = 17.3$ , 10.6 Hz, =CH), 5.96 (s, 1H, NH), 5.48 (d, 1H,  $J = 17.3$  Hz, =CHH), 5.40 (d, 1H,  $J = 10.6$  Hz, =CHH), 5.20 (d, 1H,  $J = 4.2$  Hz,  $\text{CHOBz}$ ), 4.53 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz, CHHO), 4.18 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz, CHHO), 2.13 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.00 (d, 3H,  $J = 7.4$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.00 (d, 3H,  $J = 7.4$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.1,



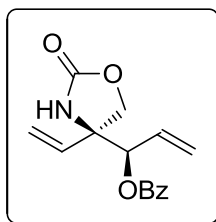
158.7, 136.2, 133.5, 129.7, 129.2, 128.6, 116.6, 79.5, 72.3, 65.0, 29.3, 20.8, 17.5; **IR** (film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3334, 2968, 2933, 1759, 1735; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 290.1387$ , trobada = 290.1386.



Compost ( $\pm$ )-**3**, 81%. Oli incolor; **R<sub>f</sub>** (hexà/AcOEt 7:3) = 0.20; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.06 (t, 2H,  $J = 7.7$  Hz, ArH), 7.58 (t, 1H,  $J = 7.7$  Hz, ArH), 7.47 (s, 1H, NH), 7.45 (t, 2H,  $J = 7.7$  Hz, ArH), 6.03 (dd, 1H,  $J = 17.3, 10.7$  Hz, =CH), 5.46 (d, 1H,  $J = 17.3$  Hz, =CHH), 5.33 (d, 1H,  $J = 10.7$  Hz, =CHH), 5.28 (dd, 1H,  $J = 8.0, 2.0$  Hz, CHOBz), 4.46 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz, CHHO), 4.16 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz, CHHO), 1.81-1.64 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.95 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.1, 159.6, 135.6, 133.3, 129.7, 129.2, 128.5, 116.9, 77.8, 72.4, 64.8, 22.5, 10.1; **IR** (film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3253, 2924, 2854, 1756, 1719, 1268, 1106; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 276.1230$ , trobada = 276.1232.

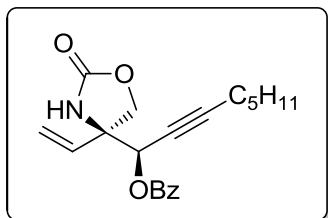


Compost ( $\pm$ )-**4**, 82%. Sòlid blanc; **P<sub>f</sub>** = 72-74 °C; **R<sub>f</sub>** (hexà/AcOEt 7:3) = 0.18; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.08 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, ArH), 7.56 (t, 1H,  $J = 8.0$  Hz, ArH), 7.45-7.41 (m, 4H, ArH), 7.37-7.34 (m, 3H, ArH), 6.51 (s, 1H, NH), 6.07 (dd, 1H,  $J = 18.0, 9.9$  Hz, =CH), 6.06 (s, 1H, CHOBz), 5.38 (d, 1H,  $J = 18.0$  Hz, =CHH), 5.35 (d, 1H,  $J = 9.9$  Hz, =CHH), 4.57 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz, CHHO), 4.17 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz, CHHO); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.1, 159.3, 135.9, 134.5, 133.4, 129.7, 129.1, 129.0, 128.4, 127.7, 117.1, 78.2, 71.8, 65.0; **IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3462, 3215, 1753, 1712, 1269; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 324.1230$ , trobada = 324.1230.



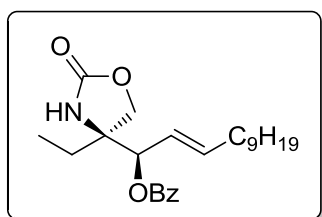
Compost ( $\pm$ )-**5**, 84%. Oli groguenc; **R<sub>f</sub>** (hexà/AcOEt 7:3) = 0.21; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.04 (t, 2H,  $J = 7.8$  Hz, ArH), 7.59 (t, 1H,  $J = 7.8$  Hz, ArH), 7.49 (t, 2H,  $J = 7.8$  Hz, ArH), 6.41 (banda ampla, 1H, NH), 6.03 (dd, 1H,  $J = 17.3, 10.7$  Hz, =CH), 5.87 (ddd, 1H,  $J = 17.3, 10.7, 7.0$  Hz, =CH), 5.57 (d, 1H,  $J = 7.0$  Hz, =CHH), 5.56 (d, 1H,  $J = 0.8$  Hz, CHOBz), 5.54 (d, 1H,  $J = 17.3$  Hz, =CHH), 5.46 (d, 1H,  $J = 17.3$  Hz, =CHH), 5.46 (d, 1H,  $J = 10.7$  Hz, =CHH), 4.50 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz, OCHH), 4.17 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz, OCHH); **RMN**

de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.1, 159.4, 135.5, 133.4, 130.1, 129.7, 129.2, 128.5, 122.0, 117.4, 77.4, 71.8, 64.1; **IR** (film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3250, 1756, 1721, 1266, 1070; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 230.1176$ , trobada = 230.1176.



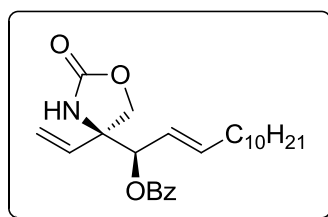
Compost ( $\pm$ )-**6**, 90%. Sòlid blanc;  $R_f = 122$ - $124$  °C;  $R_f$  (hexà/AcOEt 4:1) = 0.22; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.02 (m, 2H, ArH), 7.59 (m, 1H, ArH), 7.45 (m, 2H, ArH), 6.10 (dd, 1H,  $J = 17.2, 10.7$  Hz, =CH), 5.79 (s, 1H, NH), 5.65 (t, 1H,  $J = 2.0$  Hz, CHOBz), 5.50 (d, 1H,  $J = 17.2$  Hz, =CHH),

5.39 (d, 1H,  $J = 10.7$  Hz, =CHH), 4.70 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz, CHHO), 4.20 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz, CHHO), 2.21 (dt, 2H,  $J = 7.1, 2.0$  Hz,  $\text{CCH}_2$ ), 1.53-1.48 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.35-1.27 (m, 4H,  $(\text{CH}_2)_2$ ), 0.88 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.2, 147.3, 135.2, 133.6, 130.9, 129.0, 128.5, 117.6, 89.7, 73.1, 72.0, 67.8, 64.4, 31.0, 27.8, 22.0, 18.6, 13.9; **IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3243, 2932, 2860, 1760, 1684; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 342.1700$ , trobada = 342.1696.



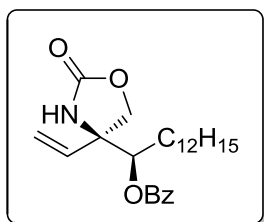
Compost ( $\pm$ )-**7**, 74%. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 4:1) = 0.22; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.04-7.98 (m, 2H, ArH), 7.59-7.53 (m, 1H, ArH), 7.46-7.41 (m, 2H, ArH), 6.30 (s, 1H, NH), 6.05-5.96 (m, 2H, =CH, CHOBz), 5.54-5.41 (m, 3H, =CHH, CH=CH), 5.35 (d, 1H,  $J = 10.7$  Hz, =CHH), 4.46 (d, 1H,

$J = 8.7$  Hz, CHHO), 4.14 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz, CHHO), 2.05 (dt, 2H,  $J = 7.8, 4.0$  Hz, =CH $\text{CH}_2$ ), 1.40-1.31 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.30-1.19 (m, 12H,  $(\text{CH}_2)_6$ ), 0.86 (t, 3H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.4, 159.1, 140.7, 136.2, 133.5, 129.8, 129.7, 128.7, 121.8, 117.3, 77.8, 72.2, 64.3, 32.6, 32.0, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 28.8, 22.8, 14.2; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3240, 2923, 1755, 1707, 1263, 709; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+ = 417.2748$ , trobada = 417.2747.

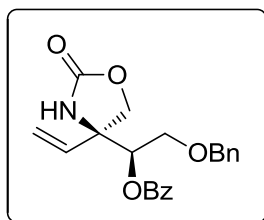


Compost ( $\pm$ )-**8**, 69%. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 3:2) = 0.60; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.06-8.00 (m, 2H, ArH), 7.58-7.53 (m, 1H, ArH), 7.46-7.40 (m, 2H, ArH), 6.65 (banda ampla, 1H, NH), 6.05-5.96 (m, 2H, =CH, CHOBz), 5.54-5.41 (m, 3H, =CHH, CH=CH), 5.34 (d, 1H,  $J = 10.8$  Hz, =CHH), 4.46 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz, OCHH),

4.14 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz, OCHH), 2.05 (td, 2H,  $J = 7.9, 1.1$  Hz, =CHCH<sub>2</sub>), 1.38-1.19 (m, 16H, C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>), 0.87 (t, 3H,  $J = 6.9$  Hz, CH<sub>3</sub>); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  165.4, 159.3, 140.6, 136.2, 133.5, 129.8, 129.7, 128.6, 121.8, 117.3, 77.8, 72.2, 64.4, 32.5, 32.0, 29.7, 29.7, 29.5, 29.4, 29.3, 28.8, 22.8, 14.2; **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3240, 2923, 1755, 1707, 1263, 709; **HRMS** (ESI+) calculada per a C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>NNaO<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup> = 436.2458, trobada = 436.2466.



Compost ( $\pm$ )-**9**, 69%. Oli incolor; **R<sub>f</sub>** (hexà/AcOEt 3:2) = 0.74; **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.03-7.97 (m, 2H, ArH), 7.62-7.54 (m, 1H, ArH), 7.49-7.41 (m, 2H, ArH), 6.00 (dd, 1H,  $J = 17.2, 10.7$  Hz, =CH), 5.83 (s, 1H, NH), 5.42 (d, 1H,  $J = 17.2$  Hz, =CHH), 5.35 (d, 1H,  $J = 10.7$  Hz, =CHH), 5.28 (dd, 1H,  $J = 8.9, 4.3$  Hz, CHOBz), 4.45 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz, OCHH), 4.15 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz, OCHH), 1.70-1.58 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>), 1.37-1.16 (m, 20H, C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>), 0.86 (t, 3H,  $J = 6.9$  Hz, CH<sub>3</sub>); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  166.3, 158.7, 136.2, 133.6, 129.9, 129.4, 128.7, 117.2, 76.2, 72.0, 64.8, 35.7, 32.1, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.5, 29.4, 25.8, 25.6, 22.8, 14.3; **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3205, 2922, 2852, 1755, 1718, 1264, 1095, 709; **HRMS** (ESI+) calculada per a C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 416.2795, trobada = 416.2789.

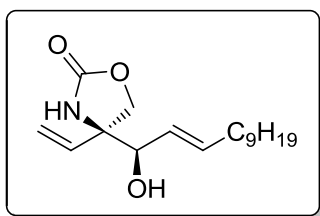


Compost ( $\pm$ )-**10**, 83%. Sòlid groc; **P<sub>f</sub>** = 72 °C; **R<sub>f</sub>** (hexà/AcOEt 7:3) = 0.19; **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.00 (d, 2H,  $J = 7.9$  Hz, ArH), 7.60 (t, 1H,  $J = 7.9$  Hz, ArH), 7.46 (t, 2H,  $J = 7.9$  Hz, ArH), 7.36-7.26 (m, 5H, ArH), 5.99 (banda ampla, 1H, NH), 6.03 (dd, 1H,  $J = 17.2, 10.6$  Hz, =CH), 5.48 (d, 1H,  $J = 17.2$  Hz, =CHH), 5.38 (d, 1H,  $J = 10.6$  Hz, =CHH), 5.32 (dd, 1H,  $J = 6.0, 4.0$  Hz, CHOBz), 4.64 (d, 1H,  $J = 9.0$  Hz, OCHH), 4.51 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.18 (d, 1H,  $J = 9.0$  Hz, OCHH), 3.74 (dd, 1H,  $J = 10.4, 4.0$  Hz, CHHOBn), 3.66 (dd, 1H,  $J = 10.4, 6.0$  Hz, CHHOBn); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  165.4, 158.8, 137.0, 135.4, 133.5, 129.7, 129.0, 128.5, 128.4, 127.9, 127.7, 117.1, 74.3, 73.5, 72.2, 68.2, 63.8; **IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3222, 2916, 2868, 1753, 1716, 1398, 1266, 1097; **HRMS** (ESI+) calculada per a C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 368.1492, trobada = 368.1494.

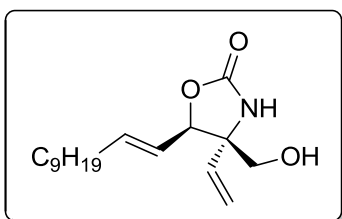
## 1.2.3 Transformacions de l'adducte ( $\pm$ )-7

### 1.2.3.1 Desprotecció del benzoat de ( $\pm$ )-7

Sobre una suspensió de  $K_2CO_3$  (0.080 g, 0.565 mmol) en metanol (8.0 mL), s'hi addicionà ( $\pm$ )-7 (0.150 g, 0.375 mmol) dissolt en metanol via cànula. S'agità la mescla resultant a t.a. fins a la consumició del material de partida (4 h). A continuació s'hi addicionà una solució saturada de  $NH_4Cl$  (5 mL) i s'agità 10 min a t.a. Tot seguit es concentrà el cru i el residu aquós s'extragué amb AcOEt (3 x 5 mL). S'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb  $MgSO_4$  anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 7:3) tot obtenint 0.075 g (0.051 mmol, 68%) de ( $\pm$ )-11a i 0.007 g (0.020 mmol, 6%) de ( $\pm$ )-11b.



Compost ( $\pm$ )-11a. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 7:3) = 0.26; **RMN de  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.18 (s, 1H, NH), 5.98 (dd, 1H,  $J = 17.3, 10.7$  Hz, =CH), 5.84 (dt, 1H,  $J = 15.3, 6.7$  Hz, CH=CH $CH_2$ ), 5.39 (dt, 1H,  $J = 15.4, 1.3$  Hz, CHCH=CH), 5.37 (d, 1H,  $J = 17.3$  Hz, =CHH), 5.33 (d, 1H,  $J = 10.8$  Hz, =CHH), 4.46 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz, CHHO), 4.07 (m, 1H, CHOH), 4.06 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz, CHHO), 2.84 (s, 1H, OH), 2.03 (dt, 2H,  $J = 7.6, 3.8$  Hz, =CH $CH_2$ ), 1.40-1.32 (m, 2H,  $CH_2$ ), 1.30-1.20 (m, 12H,  $C_6H_{12}$ ), 0.87 (t, 3H,  $J = 6.8$  Hz,  $CH_3$ ); **RMN de  $^{13}C$**  (101 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  160.3, 138.2, 137.0, 126.0, 116.9, 76.4, 72.2, 65.1, 32.2, 31.7, 29.4, 29.3, 29.2, 29.0, 28.8, 22.5, 13.9; **IR** (ATR,  $cm^{-1}$ ): 3287, 2922, 2851, 1742, 1042, 936; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $C_{17}H_{30}NO_3$   $[M+H]^+ = 296.2220$ , trobada = 296.2221.

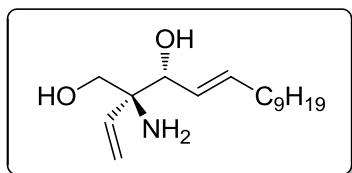


Compost ( $\pm$ )-11b. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 7:3) = 0.12; **RMN de  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.59 (banda ampla, 1H, NH), 5.88 (dt, 1H,  $J = 15.1, 6.7$  Hz,  $CH_2CH=CH$ ), 5.81-5.66 (m, 2H, =CH, CH=CHCH), 5.38 (d, 1H,  $J = 17.4$  Hz, =CHH), 5.29 (d, 1H,  $J = 10.8$  Hz, =CHH), 4.67 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz, CHCH=), 3.76 (banda ampla, 1H, OH), 3.72 (d, 1H,  $J = 12.1$  Hz, CHHOH), 3.57 (d, 1H,  $J = 11.8$  Hz, CHHOH), 2.16-2.07 (m, 2H, =CH $CH_2$ ), 1.44 -1.35 (m, 2H, =CH $CH_2CH_2$ ), 1.33-1.21 (m, 12H,  $C_6H_{12}$ ), 0.88 (t, 3H,  $J = 6.9$  Hz,  $CH_3$ ); **RMN de  $^{13}C$**  (101 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  160.3, 140.0, 135.8, 121.7, 117.3, 86.5, 66.6, 64.6, 32.4, 32.0, 29.7, 29.6, 29.4, 29.3, 28.9,

22.8, 14.3; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3277, 2922, 2853, 1736, 1350, 976; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 296.2220$ , trobada = 296.2220.

### 1.2.3.2 Desprotecció total de l'adducte ( $\pm$ )-7

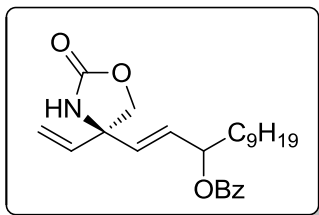
Se suspengué ( $\pm$ )-7 (0.050 g, 0.125 mmol) en una mescla d'aigua (1.5 mL) i etanol (3.5 mL), i s'hi addicionà LiOH (0.153 g, 6.250 mmol). S'escalfà la mescla resultant a reflux durant 16 h. A continuació es concentrà el cru i la fase aquosa resultant s'extragué amb AcOEt (3 x 5 mL). S'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (AcOEt/MeOH 9:1) tot obtenint 0.014 g (0.052 mmol, 41%) de ( $\pm$ )-13.



Compost ( $\pm$ )-13. Oli incolor;  $R_f$  (AcOEt/MeOH 9:1) = 0.10; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.02-5.91 (m, 1H, =CH), 5.81-5.70 (m, 1H, CH=CH), 5.52-5.42 (m, 1H, =CHH), 5.35-5.26 (m, 2H, =CHH, CH=CH), 4.08-3.95 (m, 1H, CHOH), 3.79-3.67 (m, 1H, CHHOH), 3.53-3.40 (m, 1H, CHHOH), 2.54-2.14 (m, 4H,  $(\text{OH})_2$ ,  $\text{NH}_2$ ), 2.09-1.98 (m, 2H, =CHCH<sub>2</sub>), 1.40-1.22 (m, 14H,  $\text{C}_7\text{H}_{14}$ ), 0.88 (t, 3H,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 136.5, 136.4, 127.3, 117.1, 65.8, 62.3, 58.7, 32.2, 31.8, 29.4, 29.3, 29.2, 29.0, 28.9, 22.4, 13.1; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 270.2428$ , trobada = 270.2430.

### 1.2.3.3 Prova d'epimerització de ( $\pm$ )-11a a través d'una reacció de Mitsunobu

Sobre una dissolució de ( $\pm$ )-11a (0.060 g, 0.203 mmol),  $\text{PPh}_3$  (0.106 g, 0.404 mmol) i àcid benzoic (0.049 g, 0.402 mmol) en toluè (5.0 mL) s'hi addicionà, a  $-78$  °C i sota atmosfera de nitrogen, DEAD (0.184 mL, 0.404 mmol) i es deixà la mescla resultant amb agitació a  $-78$  °C durant 30 min i a  $0$  °C durant 5 h. A continuació s'afegí *tert*-butil metil èter (10 mL) i es rentà la fase orgànica resultant amb solucions saturades de  $\text{NaHCO}_3$  i  $\text{NaCl}$ . La fase orgànica resultant s'assecà amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 4:1) tot obtenint 0.025 g (0.063 mmol, 31%) de ( $\pm$ )-14 i 0.036 g (0.122 mmol, 60%) de ( $\pm$ )-11a.

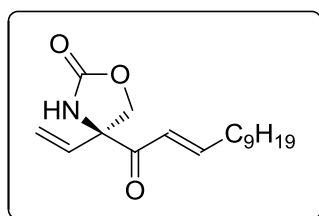


Compost (±)-**14**.  $R_f$  (hexà/AcOEt 7:3) = 0.45; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.60-7.38 (m, 5H, ArH), 5.98-5.77 (m, 3H, =CH, CH=CH), 5.64 (banda ampla, 1H, NH), 5.54 (dt, 1H,  $J = 7.4, 5.5$  Hz, CHOBz), 5.32 (d, 1H,  $J = 17.2$  Hz, =CHH), 5.30 (d, 1H,  $J = 10.6$  Hz, =CHH), 4.21 (d, 2H,  $J = 1.3$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 1.86-1.65 (m, 2H, =CHCH<sub>2</sub>), 1.38-1.22 (m, 14H,  $\text{C}_7\text{H}_{14}$ ), 0.87 (t, 3H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.9, 153.6, 137.8, 133.2, 132.2, 131.9, 130.9, 129.7, 128.6, 128.3, 116.7, 75.4, 74.1, 64.1, 34.6, 32.0, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 25.3, 22.8, 14.2.

### 1.2.3.4 Epimerització de (±)-11a a través d'una oxidació i posterior reducció

#### 1.2.3.4.1 Oxidació de (±)-11a

Sobre una suspensió de PCC (0.090 g, 0.418 mmol) i gel de sílice (~0.090 g) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre (1 mL) s'hi addicionà una solució de (±)-**11a** (0.032 g, 0.108 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL), i s'agità la mescla resultant a t.a. durant 4 h. A continuació es filtrà la mescla a través de gel de sílice, i s'eliminà el dissolvent al buit. El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 4:1) tot obtenint 0.028 g (0.096 mmol, 89%) de (±)-**15**.

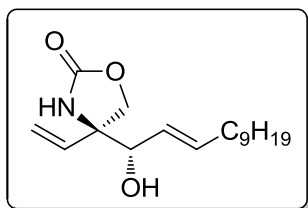


Compost (±)-**15**. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 3:2) = 0.58; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.28 (d, 1H,  $J = 15.3$  Hz, COCH), 5.90 (dd, 1H,  $J = 17.1, 10.5$  Hz, =CH), 5.43-5.30 (m, 3H, =CH<sub>2</sub>, =CHCH<sub>2</sub>), 4.75 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz, OCHH), 4.16 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz, OCHH), 2.18 (dd, 2H,  $J = 14.1, 7.0$  Hz, =CHCH<sub>2</sub>), 1.26-1.13 (m, 14H,  $\text{C}_7\text{H}_{14}$ ), 0.81 (t, 3H,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

#### 1.2.3.4.2 Reducció de (±)-15

Sobre una dissolució de (±)-**15** (0.028 g, 0.096 mmol) en THF (1.0 mL) i etanol (3.0 mL) s'hi addicionaren, a 0 °C,  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (0.025 g, 0.067 mmol) i  $\text{NaBH}_4$  (0.004 g, 0.106 mmol) i s'agità la mescla resultant durant 30 min a 0 °C. A continuació s'hi addicionà una solució saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 mL) i aigua (3 mL) i s'extragué amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL). S'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. S'obtingué un cru que contenia una mescla 1:1 dels dos diastereòmers (±)-**11a** i (±)-**11a'** i que es purificà per cromatografia en columna *flash*

(hexà/AcOEt 4:1) tot obtenint 0.003 g de (±)-**11a** i 0.008 g d'una fracció enriquida en (±)-**11a'**.

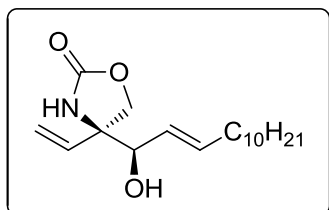


Compost (±)-**11a'**.  $R_f$  (hexà/AcOEt 7:3) = 0.26; Senyals significatius de **RMN de <sup>1</sup>H**: 5.93 (dd, 1H,  $J = 17.3, 10.7$  Hz, =CH), 5.88-5.78 (m, 2H, =CH<sub>2</sub>), 5.66 (banda ampla, 1H, NH), 4.41 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz, OCHH), 4.09 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz, OCHH).

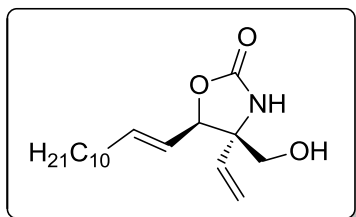
## 1.2.4 Separació dels enantiòmers de (±)-**8**

### 1.2.4.1 Desprotecció de l'adducte (±)-**8**

Se seguí el mateix procediment que en l'apartat 1.2.2.1, però amb les següents quantitats: (±)-**8** (0.466 g, 1.127 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.233 g, 1.690 mmol). El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 7:3) tot obtenint 0.220 g (0.710 mmol, 63%) de (±)-**16a** i 0.028 g (0.090 mmol, 8%) de (±)-**16b**.



Compost (±)-**16a**. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 3:2) = 0.34; **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6.70 (banda ampla, 1H, NH), 5.92 (dd, 1H,  $J = 17.3, 10.7$  Hz, =CH), 5.80 (dt, 1H,  $J = 15.4, 6.7$  Hz, =CHCH<sub>2</sub>), 5.39-5.25 (m, 3H, CH=CH, =CH<sub>2</sub>), 4.44 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz, OCHH), 4.05 (d, 1H,  $J = 7.1$  Hz, CHOH), 4.01 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz, OCHH), 3.68 (banda ampla, 1H, OH), 2.01 (q, 2H,  $J = 6.9$  Hz, =CHCH<sub>2</sub>), 1.37-1.19 (m, 16H, C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>), 0.85 (t, 3H,  $J = 6.9$  Hz, CH<sub>3</sub>); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  160.2, 137.1, 136.9, 125.6, 116.4, 75.9, 71.7, 65.5, 32.5, 32.0, 29.7, 29.5, 29.4, 29.3, 29.1, 22.7, 14.2; **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3287, 2922, 2851, 1742, 1042, 936; **HRMS** (ESI+) calculada per a C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 310.2377, trobada = 310.2384.

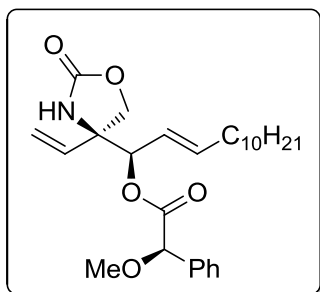


Compost (±)-**16b**. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 3:2) = 0.18; **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6.70 (banda ampla, 1H, NH), 5.86 (dt, 1H,  $J = 15.2, 6.7$  Hz, =CHCH<sub>2</sub>), 5.74 (dd, 1H,  $J = 17.4, 10.8$  Hz, =CH), 5.72-5.66 (m, 1H, CH=CH), 5.37 (dd, 1H,  $J = 17.4, 0.5$  Hz, =CHH), 5.27 (dd, 1H,  $J = 10.8, 0.5$  Hz, =CHH), 4.65 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz, OCH), 3.71 (d, 1H,  $J = 12.0$  Hz, CHHOH), 3.56 (d,

1H,  $J = 12.0$  Hz, CHOH), 2.12-2.06 (m, 2H, =CHCH<sub>2</sub>), 1.29-1.23 (m, 16H, C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>), 0.87 (t, 3H,  $J = 6.5$  Hz, CH<sub>3</sub>); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  160.3, 140.0, 135.9, 121.7, 117.2, 86.6, 66.6, 64.6, 32.4, 32.0, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.3, 28.9, 22.8, 14.2; **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3277, 2922, 2853, 1736, 1350, 976; **HRMS** (ESI+) calculada per a C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 310.2377, trobada = 310.2384.

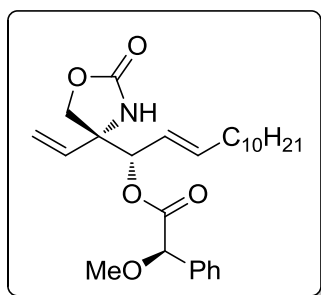
#### 1.2.4.2 Esterificació de (±)-16a amb (R)-MPA

Sobre una solució de (R)-MPA (0.135 g, 0.812 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> s'hi addicionà EDC (0.167 g, 0.871 mmol) a 0 °C, i s'agità la mescla durant 30 min. A continuació s'hi addicionà una dissolució de (±)-16a (0.180 g, 0.582 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i DMAP sòlid (0.078 g, 0.638 mmol), també a 0 °C, i s'agità la mescla a t.a. durant 2 h. Tot seguit la fase orgànica es rentà amb una dissolució de HCl 2 M, una dissolució saturada de NaHCO<sub>3</sub> i aigua. A continuació, la fase orgànica s'assecà amb MgSO<sub>4</sub> anhidre, s'eliminà el dissolvent al buit i el cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 4:1) tot obtenint 0.117 g (0.274 mmol, 46%) de (±)-17a i 0.120 g (0.281 mmol, 47%) de (±)-17b.



Compost (±)-17a. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 3:2) = 0.82;  $[\alpha]_D^{25} = +6.7$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>); **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.42-7.30 (m, 5H, ArH), 5.92 (dt, 1H,  $J = 14.7, 6.8$  Hz, =CHCH<sub>2</sub>), 5.62 (dd, 1H,  $J = 17.3, 10.7$  Hz, =CH), 5.51 (banda ampla, 1H, NH), 5.36-5.23 (m, 2H, OCHCH=), 5.06 (d, 1H,  $J = 17.2$  Hz, =CHH), 5.06 (d, 1H,  $J = 10.7$  Hz, =CHH), 4.73 (s, 1H, CHPh), 3.96 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz, OCHH), 3.75 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz, OCHH), 3.38 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.07-1.98 (m, 2H, =CHCH<sub>2</sub>), 1.38-1.19 (m, 16H, C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>), 0.87 (t, 3H,  $J = 6.9$  Hz, CH<sub>3</sub>); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  169.4, 158.4, 141.3, 136.2, 135.5, 129.1, 128.9, 127.3, 121.3, 116.9, 82.5, 77.8, 72.0, 63.9, 57.5, 32.5, 32.0, 29.7, 29.7, 29.5, 29.5, 29.3, 28.7, 22.8, 14.2; **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2923, 2853, 1748, 1169, 1108, 752; **HRMS** (ESI+) calculada per C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 458.2901, trobada = 458.2913.



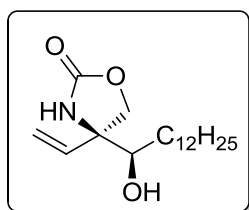


Compost (±)-**17b**. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 3:2) = 0.69;  $[\alpha]_D^{25} = -71.0$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.42-7.32 (m, 5H, ArH), 5.83 (dd, 1H,  $J = 17.2, 10.7$  Hz, =CH), 5.62 (dt, 1H,  $J = 14.5, 6.8$  Hz, =CHCH<sub>2</sub>), 5.42 (banda ampla, 1H, NH), 5.33-5.26 (m, 3H, OCHCH=, =CH<sub>2</sub>), 5.22-5.13 (m, 1H, CH=CH), 4.76 (s, 1H, OCHPh), 4.23 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz, OCHH), 4.00 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz, OCHH), 3.39 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.94-1.87 (m, 2H, =CHCH<sub>2</sub>), 1.34-1.14 (m, 16H, C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>), 0.88 (t, 3H,  $J = 6.9$  Hz, CH<sub>3</sub>); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.6, 158.4, 140.6, 136.0, 135.9, 129.1, 128.8, 127.3, 120.8, 117.3, 82.6, 77.4, 71.8, 63.9, 57.5, 32.4, 32.1, 29.8, 29.7, 29.5, 29.5, 29.2, 28.7, 22.8, 14.3; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2923, 2858, 1748, 1169, 1108, 752; **HRMS** (ESI+) calculada per C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 458.2901, trobada = 458.2908.

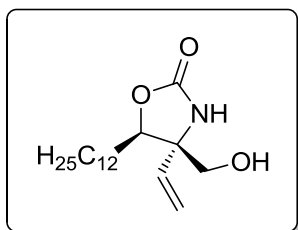
## 1.2.5 Transformacions de l'adducte (±)-9

### 1.2.5.1 Desprotecció de (±)-9 per a l'obtenció majoritària del producte (±)-12a

Se seguí el mateix procediment que en l'obtenció de (±)-**11a**, però amb les següents quantitats: (±)-**9** (0.196 g, 0.472 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.098 g, 0.709 mmol), metanol (40 mL). El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 7:3) tot obtenint 0.094 g (0.302 mmol, 64%) de (±)-**12a** i 0.023 g (0.074 mmol, 16%) de (±)-**12b**.



Compost (±)-**12a**. Sòlid blanc;  $P_f = 70-72$  °C;  $R_f$  (hexà/AcOEt 3:2) = 0.44; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.98 (dd, 1H,  $J = 17.4, 10.8$  Hz, =CH), 5.68 (banda ampla, 1H, NH), 5.41-5.36 (m, 2H, =CH<sub>2</sub>), 4.47 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz, OCHH), 4.14 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz, OCHH), 3.61 (m, 1H, CHOH), 1.61-1.50 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>), 1.38-1.19 (m, 20H, C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>), 0.88 (t, 3H,  $J = 6.8$  Hz, CH<sub>3</sub>); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  160.3, 136.7, 116.5, 75.0, 71.8, 66.0, 32.0, 31.0, 29.8, 29.8, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 26.3, 22.8, 14.2; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3323, 2916, 2849, 1768, 1722, 1390, 1277, 925; **HRMS** (ESI+) calculada per a C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 312.2533, trobada = 312.2540.



Compost (±)-**12b**. Sòlid blanc;  $P_f = 82-84\text{ }^\circ\text{C}$ ;  $R_f$  (hexà/AcOEt 3:2) = 0.14; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.90 (banda ampla, 1H, NH), 5.80 (dd, 1H,  $J = 17.4, 10.8\text{ Hz}$ , =CH), 5.42 (d, 1H,  $J = 17.4\text{ Hz}$ , =CHH), 5.33 (d, 1H,  $J = 10.9\text{ Hz}$ , =CHH), 4.26 (dd, 1H,  $J = 10.4, 2.8\text{ Hz}$ , OCH), 3.79 (d, 1H,  $J = 11.6\text{ Hz}$ , CHHOH), 3.68 (d, 1H,  $J = 11.6\text{ Hz}$ , CHHOH), 2.80 (banda ampla, 1H, OH), 1.65-1.45 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>), 1.43-1.14 (m, 20H, C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>), 0.88 (t, 3H,  $J = 6.9\text{ Hz}$ , CH<sub>3</sub>); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  160.5, 136.1, 117.4, 85.7, 66.0, 63.8, 32.1, 29.8, 29.8, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.5, 28.2, 26.7, 22.8, 14.3; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3402, 3238, 2915, 2848, 1713, 1394, 1284, 1072; **HRMS** (ESI+) calculada per a C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 312.2533, trobada = 312.2529.

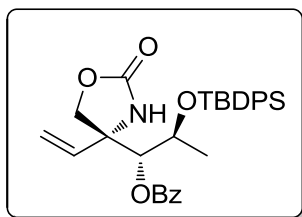
### 1.2.5.2 Desprotecció de (±)-**9** per a l'obtenció majoritària del producte (±)-**12b**

Sobre una dissolució de (±)-**9** (0.070 g, 0.168 mmol) en metanol (9.0 mL) s'hi addicionà una solució de NaOH (0.010 g, 0.250 mmol) en 1.0 mL d'aigua. S'escalfà la mescla resultant a 50 °C fins a la consumició del material de partida (7 h). A continuació s'aturà la reacció amb l'addició d'una solució saturada de NH<sub>4</sub>Cl (5 mL) i s'agità 10 min a t.a. Tot seguit es concentrà el cru i el residu aquós s'extragué amb AcOEt (3 x 5 mL). S'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 7:3) tot obtenint 0.017 g (0.055 mmol, 33%) de (±)-**12a** i 0.031 g (0.100 mmol, 60%) de (±)-**12b**.

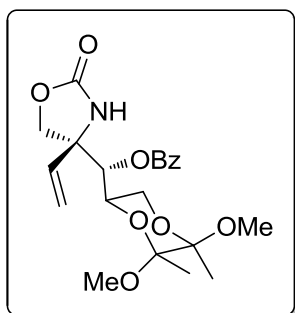
## 1.3 Hidroboració d'1 i posterior addició sobre aldehids quirals: síntesi de l'(*R*)- $\alpha$ -vinilserina

### 1.3.1 Addició sobre aldehids quirals

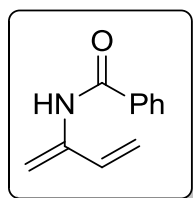
Se seguí el procediment general d'hidroboració-addició descrit anteriorment i s'obtingueren els següents adductes:



Compost **22**, 64%. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 4:1) = 0.24;  $[\alpha]_D^{25} = +31.7$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.00 (m, 2H, ArH), 7.60-7.71 (m, 4H, ArH), 7.35-7.50 (m, 8H, ArH), 6.05 (dd, 1H,  $J = 17.3, 10.7$  Hz, =CH), 5.59 (s, 1H, NH), 5.44 (d, 1H,  $J = 17.3$  Hz, =CHH), 5.39 (d, 1H,  $J = 10.7$  Hz, =CHH), 5.30 (m, 1H, CHOBz), 4.41 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz, CHHO), 4.15 (m, 1H, CHOTBDPS), 4.07 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz, CHHO), 1.06 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.03 (d, 3H,  $J = 6.3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  158.8, 135.9, 135.7, 135.6, 133.5, 132.7, 130.1, 129.9, 127.9, 127.7, 115.8, 78.7, 73.6, 70.7, 63.6, 27.0, 19.1, 18.9; **IR** (film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3250, 3070, 2931, 2858, 1759, 1728; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{NO}_5\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 530.2356$ , trobada = 530.2357.



Compost **23**, 85%. Sòlid blanc;  $P_f = 69-71$  °C;  $R_f$  (hexà/AcOEt 7:3) = 0.16;  $[\alpha]_D^{25} = -81.9$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.98 (d, 2H,  $J = 7.9$  Hz, ArH), 7.63 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz, ArH), 7.48 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz, ArH), 6.27 (dd, 1H,  $J = 17.2, 10.6$  Hz, =CH), 5.85 (s, 1H, NH), 5.59 (d, 1H,  $J = 17.2$  Hz, =CHH), 5.48 (d, 1H,  $J = 10.6$  Hz, =CHH), 5.33 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz, CHOBz), 4.36 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz, CHHO), 4.31-4.23 (m, 1H, CHO), 4.05 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz, CHHO), 3.73 (t, 1H,  $J = 11.4$  Hz, CHHO), 3.40 (dd, 1H,  $J = 11.4, 3.4$  Hz, CHHO), 3.27 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.25 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.32 (s, 3H,  $\text{CCH}_3$ ), 1.25 (s, 3H,  $\text{CCH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.1, 158.1, 135.6, 134.1, 129.8, 128.3, 127.6, 117.2, 99.6, 98.1, 74.7, 73.7, 67.5, 63.3, 60.8, 49.2, 48.2, 17.5, 17.5; **IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3342, 2991, 2949, 1763, 1726; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 358.1285$ , trobada = 358.1284.

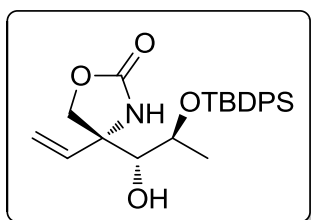


Compost **24**, 58%. Oli groguenc;  $R_f$  (hexà/AcOEt 7:3) = 0.47; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.81 (m, 2H, ArH), 7.55-7.44 (m, 3H, ArH), 7.42 (s, 1H, NH), 6.34 (dd, 1H,  $J = 17.6, 11.0$  Hz, =CH), 6.01 (s, 1H, =CHH), 5.28 (d, 1H,  $J = 17.6$  Hz, =CHH), 5.18 (d, 1H,  $J = 11.0$  Hz, =CHH), 5.03 (s, 1H, =CHH); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.0, 137.5, 135.2, 134.9, 131.8, 128.4, 126.8, 111.8, 106.9; **IR** (film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3307, 1661, 1513, 1307, 714; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 174.0913$ , trobada = 174.0915.

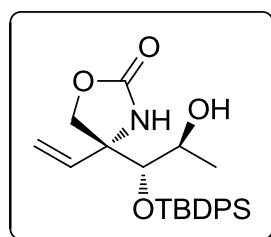
### 1.3.2 Aproximació sintètica a l'(*R*)- $\alpha$ -vinilserina

#### 1.3.2.1 Desprotecció del benzoat de **22**

Sobre una suspensió de  $K_2CO_3$  (0.238 g, 1.723 mmol) en MeOH (6 mL) s'hi addicionà, sota atmosfera de nitrogen, una solució de **22** (0.608 g, 1.156 mmol) en MeOH (10 mL). Es deixà la mescla amb agitació a t.a. durant 4 h i s'aturà amb l'addició d'aigua (10 mL). A continuació, s'extragué amb  $CH_2Cl_2$  (3 x 20 mL), s'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb  $MgSO_4$  anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 3:2) obtenint-se 0.317 g (0.741 mmol, 65%) de **27a** i 0.056 g (0.137 mmol, 11%) de **27b**.



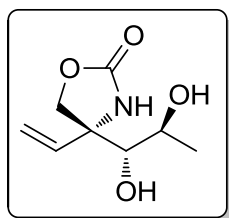
Compost **27a**. Sòlid blanc;  $P_f = 108-110$  °C;  $R_f$  (hexà/AcOEt 3:2) = 0.33;  $[\alpha]_D^{25} = +30.3$  ( $c = 1.0$ ,  $CHCl_3$ ); **RMN de  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.70-7.65 (m, 4H, ArH), 7.50-7.35 (m, 6H, ArH) 5.98 (dd, 1H,  $J = 17.4, 10.7$  Hz, =CH), 5.68 (s, 1H, NH), 5.32 (d, 1H,  $J = 17.4$  Hz, =CHH), 5.28 (d, 1H,  $J = 10.7$  Hz, =CHH), 4.43 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz, CHHO), 4.05 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz, CHHO), 3.89 (m, 1H, CHOTBDPS), 3.63 (m, 1H, CHOH), 2.33 (banda ampla, 1H, OH), 1.06 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ), 1.02 (d, 3H,  $J = 4.9$  Hz,  $CH_3$ ); **RMN de  $^{13}C$**  (101 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  159.0, 136.1, 136.0, 130.4, 130.2, 128.3, 128.2, 127.9, 78.9, 73.8, 70.9, 63.2, 27.1, 19.1; **IR** (film,  $cm^{-1}$ ): 3377, 3070, 1734; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $C_{24}H_{32}NO_4Si$   $[M+H]^+ = 426.2095$ , trobada = 426.2095.



Compost **27b**. Sòlid blanc;  $P_f = 73-75$  °C;  $R_f$  (hexà/AcOEt 3:2) = 0.14;  $[\alpha]_D^{25} = +37.5$  ( $c = 1.1$ ,  $CHCl_3$ ); **RMN de  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.70-7.60 (m, 4H, ArH), 7.50-7.35 (m, 6H, ArH), 6.32 (dd, 1H,  $J = 17.4, 10.7$  Hz, =CH), 5.75 (s, 1H, NH), 5.44 (d, 1H,  $J = 17.4$  Hz, =CHH), 5.41 (d, 1H,  $J = 10.7$  Hz, =CHH), 4.28 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz, CHHO), 4.09 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz, CHHO), 3.81 (m, 1H, CHOTBDPS), 3.57 (m, 1H, CHOH), 1.06 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ), 1.00 (d, 3H,  $J = 6.3$  Hz,  $CH_3$ ); **RMN de  $^{13}C$**  (101 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  159.0, 136.2, 135.9, 130.4, 130.1, 128.1, 127.8, 115.9, 81.2, 74.9, 70.1, 64.8, 27.2, 19.8; **IR** (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3297, 3056, 1734; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $C_{24}H_{32}NO_4Si$   $[M+H]^+ = 426.2095$ , trobada = 426.2095.

### 1.3.2.2 Desprotecció de 27a i 27b

Sobre una solució de **27a** i **27b** (0.351 g, 0.825 mmol) en THF anhidre (10 mL) s'hi addicionà, sota atmosfera de nitrogen, una solució d'àcid acètic (71 µL, 1.243 mmol) i TBAF·3H<sub>2</sub>O (0.782 g, 2.487 mmol) en THF anhidre (5 mL) via cànula. La mescla resultant es deixà amb agitació durant tota la nit a t.a. La reacció s'aturà afegint-hi una solució tampó de pH 7 (10 mL), i es rentà la fase aquosa amb acetat d'etil (5 x 10 mL). S'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit. El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5) tot obtenint 0.096 g (0.514 mmol, 59%) de **26**.



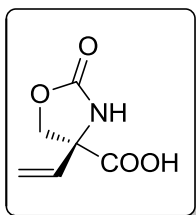
Compost **26**. Oli incolor;  $R_f$  (AcOEt) = 0.35;  $[\alpha]_D^{25} = +31.5$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>); **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6.09 (dd, 1H,  $J = 17.4$ , 10.7 Hz, =CH), 5.94 (s, 1H, NH), 5.46 (d, 1H,  $J = 17.4$  Hz, =CHH), 5.40 (d, 1H,  $J = 10.7$  Hz, =CHH), 4.48 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz, CHHO), 4.18 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz, CHHO), 3.75 (m, 1H, CHOH), 3.49 (m, 1H, CHOH), 1.17 (d, 3H,  $J = 6.2$  Hz, CH<sub>3</sub>); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  135.2, 116.1, 78.4, 74.1, 69.2, 64.5, 20.9; **IR** (film, cm<sup>-1</sup>): 3379, 2922, 1738, 1396, 721; **HRMS** (ESI+) calculada per a C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 188.0916, trobada = 188.0917.

### 1.3.2.3 Oxidació del diol 26

Sobre una mescla de **26** (0.155 g, 0.837 mmol) i NaIO<sub>4</sub> (0.382 g, 1.792 mmol) s'hi addicionà, sota atmosfera de nitrogen, aigua (2.0 mL) i dioxà (6.0 mL). La mescla resultant s'agità a t.a. durant tota la nit. A continuació es filtrà el sòlid blanc format al buit i s'extragueren les aigües mares amb AcOEt (10 x 10 mL) tot saturant de NaCl la fase aquosa. S'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit. S'obtingueren 0.060 g d'un cru que no es va poder purificar i que s'usà en la següent etapa de síntesi.

Sobre una dissolució del cru anterior (0.031 g) en acetonitril (4 mL) s'hi addicionaren 1.10 mL d'una dissolució tampó de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> i H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0.566 mL, 5.493 mmol). Tot seguit es refredà la mescla a 0 °C i s'hi addicionà NaClO<sub>2</sub> (0.050 g, 0.443 mmol) dissolt en 4 mL d'aigua. La mescla resultant es deixà amb agitació a t.a. durant 4 h. A continuació, s'afegiren 5 mL de dissolució saturada de NaHSO<sub>3</sub> i s'extragué la fase aquosa amb

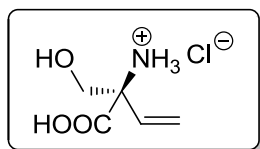
AcOEt (3 x 10 mL) tot saturant de NaCl la fase aquosa. Tot seguit s'evaporà el dissolvent al buit, es diluí el cru amb una dissolució saturada de NaHCO<sub>3</sub> i s'extragué amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL). Posteriorment s'acidificà la fase aquosa amb HCl 2N fins a pH àcid i s'extragué amb AcOEt (3 x 10 mL). S'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit tot obtenint 0.020 g (0.134 mmol, 42%) de **28**.



Compost **28**. Oli incolor;  $R_f$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5) = 0.16;  $[\alpha]_D^{25} = +57.0$  ( $c = 0.8$ , CHCl<sub>3</sub>); **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  6.06 (dd, 1H,  $J = 17.2$ , 10.6 Hz, =CH), 5.37 (d, 1H,  $J = 17.1$  Hz, =CHH), 5.26 (d, 1H,  $J = 10.7$  Hz, =CHH), 4.59 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz, CHHO), 4.13 (d, 1H,  $J = 8.9$  Hz, CHHO); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  173.8, 161.0, 136.8, 117.0, 74.3, 67.1.

#### 1.3.2.4 Obtenció del clorhidrat de la vinilserina

Es dissolgué **28** (0.012 g, 0.076 mmol) en 1.0 mL de HCl 6 N i s'escalfà la mescla a reflux durant 24 h. Tot seguit es rentà la fase aquosa amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 5 mL) i s'evaporà al buit, tot obtenint 0.012 g (0.072 mmol, 92%) de (*R*)- $\alpha$ -vinilserina.



Oli incolor;  $[\alpha]_D^{25} = -5.3$  ( $c = 0.86$ , H<sub>2</sub>O); **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  5.83 (dd, 1H,  $J = 17.8$ , 11.3 Hz, =CH), 5.37 (d, 1H,  $J = 11.0$  Hz, =CHH), 5.29 (d, 1H,  $J = 17.6$  Hz, =CHH), 3.92 (d, 1H,  $J = 12.0$  Hz, CHHOH), 3.63 (d, 1H,  $J = 12.0$  Hz, CHHOH); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  172.6, 131.5, 120.9, 67.4, 64.7; **HRMS** (ESI+) calculada per a C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 132.0655, trobada = 132.0653.

### 1.3.3 Intents d'addició a l'aldehid **21**

#### 1.3.3.1 Prova d'hidroboració d'**1** amb dihexilborà

Sobre una dissolució d'hexè (0.078 mL, 0.632 mmol) en THF anhidre (1 mL), s'hi addicionà, sota atmosfera de nitrogen i a 0 °C, BH<sub>3</sub>:SMe<sub>2</sub> (0.030 mL, 0.307 mmol), i s'agità la mescla amb agitació a 0 °C durant 2 h. A continuació s'hi addicionà, a 0 °C i via cànula, **1** (0.045 g, 0.214 mmol) en 1 mL de THF anhidre, i s'agità la mescla 2 h a t.a. Tot seguit s'hi addicionà, via cànula i a -78 °C, **21** (0.100 g, 0.301 mmol) dissolt en 1 mL de THF anhidre, i s'agità la mescla 10 min a -78 °C, i 4 h a t.a. La reacció s'aturà amb

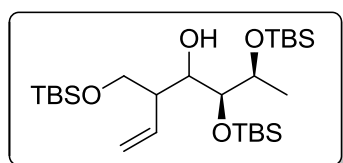
l'addició de trietanolamina (0.071 mL, 0.532 mmol) dissolta en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Tot seguit es deixà amb agitació 1 h i s'eliminà el dissolvent al buit. La cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 7:3) del cru de reacció no permeté obtenir cap producte que es pogués identificar.

### 1.3.3.2 Prova d'hidroboració d'1 amb texilborà

Sobre una dissolució de dimetilbutè (0.039 mL, 0.326 mmol) en THF anhidre (2 mL) s'hi addicionà, sota atmosfera de nitrogen i a 0 °C, BH<sub>3</sub>:SMe<sub>2</sub> (0.030 mL, 0.304 mmol), i s'agità la mescla a 0 °C durant 1 h. A continuació s'hi addicionà, via cànula i a 0 °C, **1** (0.045 g, 0.217 mmol) dissolt en 1 mL de THF anhidre, i s'agità la mescla 1 h a t.a. Tot seguit s'hi addicionà, via cànula i a -78 °C, **21** (0.109 g, 0.334 mmol) dissolt en 3 mL de THF anhidre, i s'agità la mescla 10 min a -78 °C i 4 h a t.a. La reacció s'aturà amb l'addició de trietanolamina (0.071 mL, 0.532 mmol) dissolta en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Tot seguit es deixà la mescla amb agitació durant 1 h i s'eliminà el dissolvent al buit. La cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 7:3) del cru de reacció no permeté obtenir cap producte que es pogués identificar.

### 1.3.3.3 Prova d'hidroboració de l'al·lè 69a i posterior addició a 21

Se seguí el procediment general d'hidroboració-addició descrit anteriorment i s'obtingué el següent adducte:



Compost **25**, 36%. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 95:5) = 0.60;  $[\alpha]_D^{25} = +8.0$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>); **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.80 (ddd, 1H,  $J = 17.2, 10.6, 8.9$  Hz, =CH), 5.11 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.02 (q, 1H,  $J = 4.5$  Hz, CHOH), 3.85 (dq, 1H,  $J = 6.4, 4.0$  Hz, CHOTBS), 3.76 (dd, 1H,  $J = 9.8, 8.0$  Hz, CHHOTBS), 3.53 (dd, 1H,  $J = 9.8, 6.2$  Hz, CHHOTBS), 3.57 (t, 1H,  $J = 4.2$  Hz, CHOTBS), 2.54 (d, 1H,  $J = 5.6$  Hz, OH), 2.38 (m, 1H, CHCH=CH<sub>2</sub>), 1.13 (d, 3H,  $J = 6.4$  Hz, CH<sub>3</sub>), 0.90 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.89 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.88 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.10 (s, 3H, OSiCH<sub>3</sub>), 0.09 (s, 3H, OSiCH<sub>3</sub>), 0.05 (s, 6H, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.05 (s, 3H, OSiCH<sub>3</sub>), 0.04 (s, 3H, OSiCH<sub>3</sub>); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  135.9, 117.7, 74.8, 70.2, 66.3, 64.1, 51.3, 26.0, 25.9, 25.9, 18.3, 18.1, 18.0, 17.3, -3.9, -4.6, -4.7, -5.3, -5.4; **IR** (film, cm<sup>-1</sup>): 3368, 2955, 2858, 1590, 1256; **HRMS** (ESI+) calculada per a C<sub>26</sub>H<sub>59</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup>] = 519.3716, trobada = 519.3718.

## **EXPERIMENTAL CAPÍTOL 3**





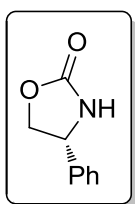
## II. HIDROBORACIÓ D'AL·LENAMIDES-ADDICIÓ A ALDEHIDS: INTENTS D'ACCÉS A LES BASES ESFINGOIDES

### 2.1 Preparació dels al·lens de partida

#### 2.1.1 Preparació d'al·lenamides derivades d'oxazolidinones

##### 2.1.1.1 Obtenció de l'oxazolidinona **30**<sup>138</sup>

En un baló proveït d'un compacte de destil·lació es dissolgué (*R*)-(-)-2-fenilglicinol (9.99 g, 72.903 mmol) en carbonat de dietil (17.70 mL, 146.10 mmol), s'hi afegí K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.02 g, 7.387 mmol) i s'escalfà la mescla a 135 °C durant 4 h. A continuació es parà la reacció amb l'addició d'aigua (10 mL) i s'extragué la fase aquosa amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL). Tot seguit s'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit. El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 3:2) tot obtenint 11.420 g (70.021 mmol, 96%) de **30**.

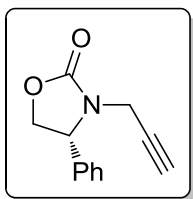


Compost **30**.<sup>138</sup> Sòlid blanc; P<sub>f</sub> = 127-129 °C (lit. 131-133 °C); R<sub>f</sub> (hexà/AcOEt 1:1) = 0.26; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -52.4 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>) [lit. *ent*-**30** [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +49.5 (c = 2.1, CHCl<sub>3</sub>)] ; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.41-7.32 (m, 5H, ArH), 5.76 (s, 1H, NH), 4.95 (dd, 1H, J = 8.7, 6.9 Hz, CHH), 4.74 (t, 1H, J = 8.6 Hz, CHPh), 4.19 (dd, 1H, J = 8.6, 6.9 Hz, CHH); RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 160.3, 139.8, 129.3, 128.8, 126.1, 72.6, 56.5; IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3247, 1736, 1701, 1487, 1398, 1232, 1037, 584; HRMS (ESI+) calculada per a C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 181.0972, trobada = 181.0970.

##### 2.1.1.2 Obtenció de la propargilamida **31**<sup>81b</sup>

Sobre una suspensió de NaH (0.184 g, 4.600 mmol) en THF anhidre (30 mL) s'hi addicionà, sota atmosfera de nitrogen, una dissolució de **30** (0.522 g, 3.834 mmol) en 10 mL de THF anhidre, i s'agità la mescla a t.a. durant 30 min. Tot seguit s'hi addicionà bromur de propargil (0.85 mL, 7.67 mmol), i s'agità la mescla a t.a. tota la nit. A continuació s'evaporà el dissolvent, i el residu obtingut es repartí entre una dissolució tampó de pH 7 i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. S'extragué la fase aquosa amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL), s'ajuntaren els extractes orgànics, es rentaren amb una dissolució saturada de NaCl, s'assecaren

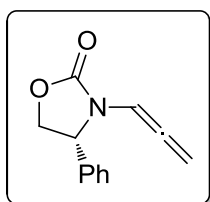
amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 7:3) tot obtenint 0.593 g (2.947 mmol, 77%) de **31**.



Compost **31**.<sup>81b</sup> Oli groguenc;  $R_f$  (hexà/AcOEt 7:3) = 0.35;  $[\alpha]_D^{25} = +146.5$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>) [lit.  $[\alpha]_D^{20} = +148.8$  ( $c = 10.2$ , EtOH)]; **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.44-7.32 (m, 5H ArH), 4.96 (t, 1H,  $J = 8.2$  Hz, OCHH), 4.66 (t, 1H,  $J = 7.8$  Hz, CHPh), 4.39 (dd, 1H,  $J = 17.7, 2.5$  Hz, NCHH), 4.15 (t, 1H,  $J = 7.8$  Hz, OCHH), 3.38 (dd, 1H,  $J = 17.6, 2.5$  Hz, NCHH), 2.25 (t, 1H,  $J = 2.5$  Hz, CCH); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  157.6, 136.6, 129.3, 129.2, 127.2, 127.2, 73.2, 69.9, 58.9, 31.9; **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3283, 1743, 1427, 1056, 698; **HRMS** (ESI+) calculada per a C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 202.0853, trobada = 202.0869.

#### 2.1.1.3 Obtenció de l'al·lè 29<sup>81b</sup>

Sobre una suspensió de <sup>t</sup>BuOK (0.059 g, 0.526 mmol) en THF anhidre (5 mL) s'hi adicionà, sota atmosfera de nitrogen, **31** (0.306 g, 1.521 mmol) dissolt en 5 mL de THF anhidre via cànula, i s'agità a t.a. durant 3 h. A continuació s'evaporà el dissolvent a pressió reduïda, i el cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 7:3) tot obtenint 0.207 g (1.029 mmol, 68%) de **29**.



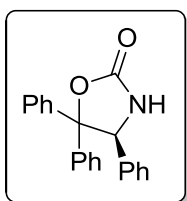
Compost **29**.<sup>81b</sup> Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 7:3) = 0.38;  $[\alpha]_D^{25} = -156.9$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>) [lit.  $[\alpha]_D^{20} = -156.4$  ( $c = 0.225$ , CHCl<sub>3</sub>)]; **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.40-7.24 (m, 5H, ArH), 6.81 (t, 1H,  $J = 6.5$  Hz, CH=C), 5.16 (dd, 1H,  $J = 9.7, 6.5$  Hz, =CHH), 4.88 (m, 2H, CHH, =CHH), 4.70 (t, 1H,  $J = 8.8$  Hz, CHPh), 4.16 (dd, 1H,  $J = 8.6, 5.6$  Hz, CHH); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  202.0, 138.4, 129.2, 129.0, 128.7, 126.5, 95.6, 87.6, 70.5, 59.0; **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3034, 1744, 1494, 1456, 1398, 1214, 1081, 1042, 697; **HRMS** (ESI+) calculada per a C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 202.0863, trobada = 202.0861.

#### 2.1.1.4 Obtenció de l'oxazolidinona 48<sup>83</sup>

Sobre una dissolució de l'aminoalcohol de partida (0.490 g, 1.693 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre (2 mL) s'hi adicionà, sota atmosfera de nitrogen, trietilamina (0.348 mL, 2.540 mmol) i cloroformat d'etil (0.169 mL, 1.778 mmol). La mescla resultant s'agità a t.a. durant 2 h. A continuació es rentà la fase orgànica amb aigua i una solució aquosa

de HCl 2M, s'assecà amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit tot obtenint 0.574 g d'un sòlid que s'utilitzà sense purificar per a la següent etapa.

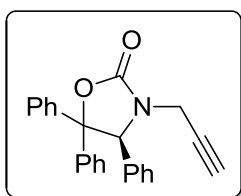
Sobre una dissolució de KOH 1 M en metanol (5 mL) s'hi dissolgué el sòlid obtingut anteriorment (0.574 g, 1.588 mmol) i s'escalfà la mescla resultant a reflux durant 6 h. A continuació s'eliminà el dissolvent al buit i es repartí el residu obtingut entre aigua i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se separaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL). S'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit tot obtenint 0.436 g (1.383 mmol, 87%) de **48**.



Compost **48**.<sup>138</sup> Sòlid blanc;  $P_f = 232-234$  °C (lit. 232-234 °C);  $R_f$  (hexà/AcOEt 7:3) = 0.22;  $[\alpha]_D^{25} = -194.9$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>) [lit.  $[\alpha]_D^{20} = -213.3$  ( $c = 0.5$ , EtOH)]; **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.71-7.65 (m, 2H, ArH), 7.52-7.33 (m, 4H, ArH), 7.17-7.11 (m, 3H, ArH), 7.07 (m, 2H, ArH), 7.03-6.99 (m, 4H, ArH), 5.61 (s, 1H, CH), 5.57 (s, 1H, NH); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  158.4, 142.9, 139.0, 137.3, 130.2, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 127.9, 127.6, 127.4, 126.7, 126.3, 90.8, 65.9; **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3268, 1754, 1709, 1448, 1241, 1001, 690; **HRMS** (ESI+) calculada per a C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 316.1332, trobada = 316.1345.

### 2.1.1.5 Obtenció de la propargilamida **50**<sup>81b</sup>

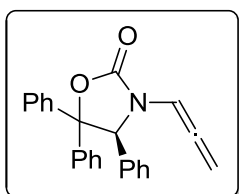
Se seguí el mateix procediment que en l'apartat 2.1.1.2, però amb les següents quantitats: **48** (0.409 g, 1.297 mmol), bromur de propargil (0.290 mL, 2.594 mmol), NaH (0.062 g, 1.556 mmol). El cru resultant es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 9:1) tot obtenint 0.311 g (0.880 mmol, 68%) de **50**.



Compost **50**. Sòlid blanc;  $R_f$  (hexà/AcOEt 4:1) = 0.25;  $[\alpha]_D^{25} = -96.0$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>); **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.69-7.62 (m, 2H, ArH), 7.46-7.32 (m, 4H, ArH), 7.21-7.11 (m, 4H, ArH), 7.08-6.95 (m, 5H, ArH), 5.70 (s, 1H, CH), 4.50 (dd, 1H,  $J = 17.6, 2.5$  Hz, CHH), 3.38 (dd, 1H,  $J = 17.6, 2.4$  Hz, CHH), 2.25 (t, 1H,  $J = 2.4$  Hz, CCH); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  156.5, 143.0, 139.1, 134.3, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 127.7, 127.4, 126.7, 126.4, 88.2, 76.8, 73.4, 68.3, 32.7.

### 2.1.1.6 Obtenció de l'al·lenamida **42**<sup>81b</sup>

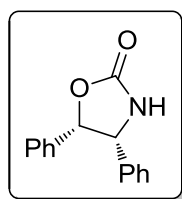
Se seguí el mateix procediment que en l'apartat 2.1.1.3, però amb les següents quantitats: **50** (0.166 g, 0.470 mmol), <sup>t</sup>BuOK (0.016 g, 0.141 mmol). El cru resultant es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 4:1) tot obtenint 0.139 g (0.393 mmol, 84%) de **42**.



Compost **42**. Sòlid blanc;  $P_f = 168-170\text{ }^\circ\text{C}$ ;  $R_f$  (hexà/AcOEt 7:3) = 0.50;  $[\alpha]_D^{25} = -265.2$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.68-7.61 (m, 2H, ArH), 7.49-7.33 (m, 3H, ArH), 7.13-6.94 (m, 10H, ArH), 6.84 (t, 1H,  $J = 6.4$  Hz, NCH), 5.54 (s, 1H, CHPh), 5.22 (dd, 1H,  $J = 10.0, 6.4$  Hz, =CHH), 4.91 (dd, 1H,  $J = 10.0, 6.4$  Hz, =CHH); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  202.2, 154.2, 142.9, 138.7, 135.4, 128.9, 128.7, 128.3, 128.2, 128.2, 127.6, 127.4, 126.6, 126.2, 95.9, 88.9, 87.8, 68.3; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1744, 1462, 1397, 1226, 984, 740, 694; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 354.1489$ , trobada = 354.1493.

### 2.1.1.7 Obtenció de l'oxazolidinona **47**<sup>138</sup>

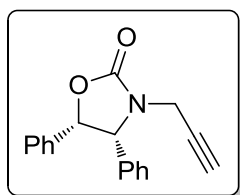
Se seguí el mateix procediment que en l'apartat 2.1.1.1 però amb les següents quantitats: aminoalcohol (0.500 g, 2.344 mmol), carbonat de dietil (0.568 mL, 4.689 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.032 g, 0.234 mmol). S'obtingueren 0.492 g (2.056 mmol, 88%) de **47**.



Compost **47**.<sup>139</sup> Sòlid blanc;  $P_f = 222-224\text{ }^\circ\text{C}$  (lit. 227-230  $^\circ\text{C}$ );  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $[\alpha]_D^{25} = +80.1$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) [lit.  $[\alpha]_D^{20} = +57.0$  ( $c = 2.0$ , MeOH)]; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.78-7.19 (m, 10H, ArH), 5.95 (d, 1H, CHPh,  $J = 8.2$  Hz), 5.76 (s, 1H, NH), 5.19 (d, 1H, CHPh,  $J = 8.2$  Hz); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159.6, 136.2, 134.5, 128.4, 128.2, 128.0, 127.1, 126.3, 82.5, 61.8; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1748, 1712; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 240.1019$ , trobada = 240.1024.

### 2.1.1.8 Obtenció de la propargilamida **49**<sup>81b</sup>

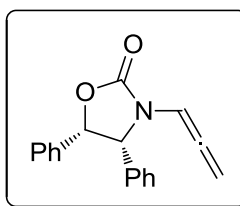
Se seguí el mateix procediment que en l'apartat 2.1.1.2 però amb les següents quantitats: **47** (0.448 g, 1.872 mmol), bromur de propargil (0.417 mL, 3.745 mmol), NaH (0.090 g, 2.247 mmol). El cru resultant es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 4:1) tot obtenint 0.386 g (1.392 mmol, 74%) de **49**.



Compost **49**. Sòlid blanc;  $R_f$  (hexà/AcOEt 7:3) = 0.35; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.15-7.07 (m, 6H, ArH), 7.00-6.95 (m, 2H, ArH), 6.88-6.84 (m, 2H, ArH), 5.89 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz, OCH), 5.27 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz, NCH), 4.56 (dd, 1H,  $J = 17.6, 2.5$  Hz, NCHH), 3.48 (dd, 1H,  $J = 17.6, 2.4$  Hz, NCHH), 2.27 (t, 1H,  $J = 2.5$  Hz, CCH); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  157.8, 134.6, 133.2, 128.6, 128.5, 128.1, 128.0, 127.9, 126.1, 79.7, 77.0, 73.3, 64.0, 32.8.

### 2.1.1.9 Obtenció de l'al·lenamida **41**<sup>81b</sup>

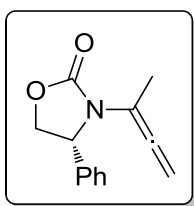
Se seguí el mateix procediment que en l'apartat 2.1.1.3, però amb les següents quantitats: **49** (0.233 g, 0.840 mmol),  $t\text{BuOK}$  (0.029 g, 0.252 mmol). El cru resultant es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 7:3) tot obtenint 0.202 g (0.728 mmol, 87%) de **41**.



Compost **41**.<sup>81a</sup> Sòlid blanc;  $P_f = 106-108$  °C (lit. 108-112 °C);  $R_f$  (hexà/AcOEt 7:3) = 0.44;  $[\alpha]_D^{25} = -58.2$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) [lit.  $[\alpha]_D^{20} = -60.7$  ( $c = 0.30$ ,  $\text{CHCl}_3$ )]; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.13-7.04 (m, 6H, ArH), 7.00-6.96 (m, 2H, ArH), 6.93 (t, 1H,  $J = 6.4$  Hz, NCH), 6.84-6.79 (m, 2H, ArH), 5.92 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz, OCH), 5.18 (dd, 1H,  $J = 10.1, 6.4$  Hz, =CHH), 5.12 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz, NCH), 4.87 (dd, 1H,  $J = 10.1, 6.4$  Hz, =CHH); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  202.3, 155.3, 134.1, 134.0, 128.2, 128.2, 128.1, 128.0, 127.4, 126.3, 95.9, 87.6, 80.4, 64.1; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3038, 2982, 1960, 1754, 1450, 1032; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+ = 295.1441$ , trobada = 295.1438.

### 2.1.1.10 Obtenció de l'al·lenamida **44**<sup>84</sup>

Es diluí una solució de BuLi 2.5 M en hexà (0.892 mL, 2.230 mmol) en THF anhidre (20 mL) i es refredà la dissolució a  $-78$  °C. A continuació s'hi adicionà, sota atmosfera de nitrogen, una solució de **29** (0.374 g, 1.859 mmol) en THF anhidre (5 mL) via cànula i s'agità la mescla resultant a  $-78$  °C durant 30 min. Tot seguit s'hi adicionà iodur de metil (0.174 mL, 2.788 mmol) i s'agità la mescla durant 2 h a t.a. A continuació s'eliminà el dissolvent al buit i el cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 4:1) tot obtenint 0.216 g (1.003 mmol, 54%) de **44**.

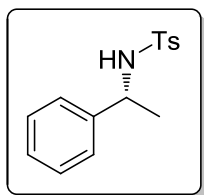


Compost **44**.<sup>84</sup> Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 4:1) = 0.32;  $[\alpha]_D^{25} = -104.9$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.42-7.26 (m, 5H, ArH), 4.99-4.91 (m, 2H, =CHH, OCHH), 4.84 (dq, 1H,  $J = 9.8, 3.3$  Hz, =CHH), 4.63 (t, 1H,  $J = 8.8$  Hz, OCHH), 4.10 (dd, 1H,  $J = 8.7, 7.3$  Hz, NCH), 2.07 (t, 3H,  $J = 3.2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  204.7, 156.2, 138.8, 129.1, 128.9, 126.8, 104.9, 83.5, 70.0, 61.2, 17.4; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1732, 1391, 1204, 1044, 763; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 216.1019$ , trobada = 216.1018.

## 2.1.2 Preparació d'al·lenamides derivades de sulfonamides

### 2.1.2.1 Tosilació de la feniletilamina

Sobre una dissolució de feniletilamina (1.00 mL, 7.76 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre (10 mL) s'hi addicionà trietilamina (1.20 mL, 8.53 mmol) i es refredà la solució resultant a  $0^\circ\text{C}$ . Tot seguit s'hi addicionà clorur de tosil (1.630 g, 8.533 mmol) dissolt en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre (10 mL) via cànula i s'agità la mescla durant 2 h a t.a. A continuació s'aturà la reacció amb l'addició d'una solució saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL), i s'agità vigorosament la mescla durant 1 h. Tot seguit se separaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 10 mL). S'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit tot obtenint 2.10 g (7.626 mmol, 98%) de **54**.

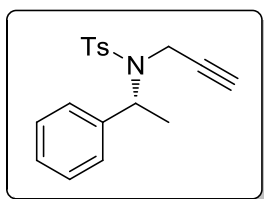


Compost **54**.<sup>140</sup> Sòlid blanc;  $P_f = 81-82^\circ\text{C}$  (lit.  $78-80^\circ\text{C}$ );  $R_f$  (hexà/AcOEt 1:1) = 0.49;  $[\alpha]_D^{25} = -62.9$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) [lit. ent-**54**  $[\alpha]_D^{23} = +64.6$  ( $c = 0.41$ ,  $\text{CHCl}_3$ )]; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.62 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz, ArH), 7.21-7.16 (m, 5H, ArH), 7.13-7.07 (m, 2H, ArH), 4.89 (d, 1H,  $J = 6.8$  Hz, NH), 4.46 (quint, 1H,  $J = 6.9$  Hz, NCH), 2.38 (s, 3H,  $\text{ArCH}_3$ ), 1.42 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  143.1, 142.2, 137.8, 129.5, 128.6, 127.5, 127.2, 126.2, 53.7, 23.7, 21.6; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3280, 1543, 1487, 1201, 1167; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NNaO}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 298.0872$ , trobada = 298.0872.

### 2.1.2.2 Obtenció de la propargilamida **55**

Es diluí una dissolució de BuLi 2.5 M en hexà (2.56 mL, 6.41 mmol) en THF anhidre (40 mL) i es refredà la solució a  $-78^\circ\text{C}$ . Tot seguit s'hi addicionà una solució de **54** (1.47 g,

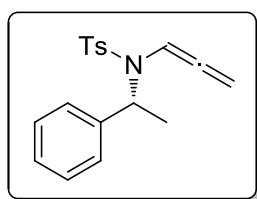
5.338 mmol) en THF anhidre via cànula, i s'observà la formació d'un precipitat blanquinós. S'agità vigorosament 1 h a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , s'hi addicionà bromur de propargil (1.20 mL, 10.68 mmol) i a continuació s'agità la mescla resultant durant 16 h a t.a. Tot seguit s'eliminà el dissolvent al buit i el cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 9:1) tot obtenint 0.468 g (1.493 mmol, 28%) de **55** i 0.726 g (2.636 mmol, 49%) de **54**.



Compost **55**. Oli groguenc;  $R_f$  (hexà/AcOEt 4:1) = 0.40;  $[\alpha]_D^{25} = +13.9$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.86 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz, ArH), 7.35-7.26 (m, 7H, ArH), 5.23 (q, 1H,  $J = 7.1$  Hz, NCH), 4.18 (dd, 1H,  $J = 18.6, 2.5$  Hz, NCHH), 3.55 (dd, 1H,  $J = 18.6, 2.5$  Hz, NCHH), 2.44 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 2.08 (t, 1H,  $J = 2.5$  Hz, CCH), 1.51 (d, 3H,  $J = 7.2$  Hz, CHCH<sub>3</sub>); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  143.5, 139.5, 138.1, 129.6, 128.6, 128.0, 127.8, 127.7, 80.2, 72.6, 56.1, 32.7, 21.7, 17.1; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1597, 1495, 1330, 1162; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NNaO}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 336.1029$ , trobada = 336.1031.

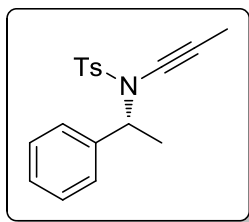
### 2.1.2.3 Obtenció de l'al·lenamida **45** <sup>81b</sup>

Se seguí el mateix procediment que en l'apartat 2.1.1.3, però amb les següents quantitats: **55** (0.239 g, 0.763 mmol), <sup>t</sup>BuOK (0.026 g, 0.229 mmol). El cru resultant es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 95:5) tot obtenint 0.116 g (0.370 mmol, 49%) de **45** i 0.077 g (0.246 mmol, 32%) de **56**.



Compost **45**. Oli groguenc;  $R_f$  (hexà/AcOEt 4:1) = 0.56; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.71 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz, ArH), 7.31-7.21 (m, 7H, ArH), 6.37 (t, 1H,  $J = 6.4$  Hz, NCH), 5.40 (q, 1H,  $J = 7.1$  Hz, CHCH<sub>3</sub>), 5.02 (dd, 1H,  $J = 10.2, 6.4$  Hz, =CHH), 4.88 (dd, 1H,  $J = 10.2, 6.3$  Hz, =CHH), 2.43 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 1.48 (d, 3H,  $J = 7.1$  Hz, CHCH<sub>3</sub>); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  204.1, 143.6, 139.6, 137.5, 129.8, 128.2, 127.6, 127.4, 127.3, 95.0, 85.3, 56.3, 21.7, 16.7.



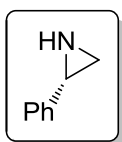


Compost **56**. Oli groguenc;  $R_f$  (hexà/AcOEt 4:1) = 0.40; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.61 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz, ArH), 7.28-7.18 (m, 7H, ArH), 5.12 (q, 1H,  $J = 7.0$  Hz, NCH), 2.40 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 1.91 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>), 1.48 (d, 3H,  $J = 7.0$  Hz, CHCH<sub>3</sub>); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  144.0, 140.3, 135.8, 129.5, 128.4, 127.8, 127.6, 126.9, 69.6, 68.3, 58.3, 21.7, 19.5, 3.6.

### 2.1.3 Intents d'obtenció d'al·lenamides derivades d'aziridines

#### 2.1.3.1 Obtenció de l'aziridina **51**<sup>85</sup>

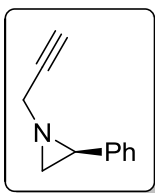
Sobre una suspensió de fenilglicinol (1.004 g, 7.290 mmol) en una mescla de cloroform i dietil èter anhidres 1:10 (80 mL) s'hi addicionà, a 0 °C i lentament, àcid clorosulfònic (0.487 mL, 7.290 mmol) i s'agità la mescla resultant durant 2 h a 0 °C. A continuació s'eliminà el dissolvent al buit i es rentà el sòlid obtingut amb dietil èter. Tot seguit s'addicionà sobre el sòlid una solució aquosa de NaOH 6.2 M (5 mL) i s'agità la suspensió resultant a reflux durant 16 h. A continuació s'extragué la fase aquosa amb dietil èter (3 x 20 mL), s'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 1:1) tot obtenint 0.450 g (3.776 mmol, 51%) de **51**.



Compost **51**.<sup>85</sup> Oli groguenc;  $R_f$  (hexà/AcOEt 1:1) = 0.22;  $[\alpha]_D^{25} = -41.4$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) [lit.  $[\alpha]_D^{22} = -42.5$  ( $c = 10.3$ , EtOH)]; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.35-7.20 (m, 5H, ArH), 3.02 (dd, 1H,  $J = 5.9, 3.4$  Hz, CHPh), 2.21 (d, 1H,  $J = 6.0$  Hz, NCHH), 1.80 (s, 1H, NCHH), 0.97 (banda ampla, 1H, NH); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  140.5, 128.6, 127.2, 125.8, 32.2, 29.4.

#### 2.1.3.2 Alquilació de **51** amb bromur de propargil

Se seguí el mateix procediment que en l'apartat 2.1.1.2, però amb les següents quantitats: **51** (0.250 g, 2.098 mmol), bromur de propargil (0.467 mL, 4.196 mmol), NaH (0.101 g, 2.518 mmol). El cru resultant es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 95:5) tot obtenint 0.089 g (0.566 mmol, 27%) de **52**.



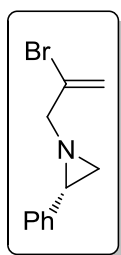
Compost **52**. Oli groguenc;  $R_f$  (hexà/AcOEt 3:2) = 0.68; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.36-7.19 (m, 5H, ArH), 3.56 (dd, 1H,  $J = 16.7, 2.5$  Hz, NCHH), 3.47 (dd, 1H,  $J = 16.7, 2.5$  Hz, NCHH), 2.64 (dd, 1H,  $J = 6.7, 3.5$  Hz, NCH), 2.27 (t, 1H,  $J = 2.5$  Hz, CCH), 1.99 (d, 1H,  $J = 6.7$  Hz, 1H, NCHH), 1.91 (d, 1H,  $J = 3.5$  Hz, NCHH); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  139.6, 128.4, 127.1, 126.3, 73.2, 46.8, 43.4, 39.2, 35.8.

### 2.1.3.3 Intent d'isomerització de 52

Se seguí el mateix procediment que en l'apartat 2.1.1.3, però amb les següents quantitats: **52** (0.080 g, 0.509 mmol),  $^t\text{BuOK}$  (0.018 g, 0.153 mmol). Es recuperà el material de partida inalterat.

### 2.1.3.4 Alquilació de 51 amb 2,3-dibromopropè

Sobre una suspensió de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1.780 g, 5.463 mmol) en THF anhidre (25 mL) s'hi addicionà, sota atmosfera de nitrogen, una solució de **51** (0.434 g, 3.642 mmol) en THF anhidre (5 mL) i s'agità la mescla resultant durant 1 h a t.a. Tot seguit s'hi addicionà 2,3-dibromopropè (0.445 mL, 3.642 mmol) i s'agità la mescla resultant durant 16 h a t.a. A continuació s'eliminà el dissolvent al buit i el residu obtingut es repartí entre aigua i  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se separaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL). S'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre, s'eliminà el dissolvent al buit i el cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 95:5) tot obtenint 0.337 g (1.415 mmol, 39%) de **53**.



Compost **53**. Oli groguenc;  $R_f$  (hexà/AcOEt 9:1) = 0.37;  $[\alpha]_D^{25} = -125.2$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.33-7.21 (m, 5H, ArH), 5.93 (q, 1H,  $J = 1.6$  Hz, =CHH), 5.53 (dd, 1H,  $J = 2.8, 1.2$  Hz, =CHH), 3.45 (d, 1H,  $J = 15.7$  Hz, NCHH), 3.11 (d, 1H,  $J = 15.7$  Hz, NCHH), 2.47 (dd, 1H,  $J = 6.6, 3.5$  Hz, CH), 2.01 (d, 1H,  $J = 3.5$  Hz, CHCHH), 1.83 (d, 1H,  $J = 6.6$  Hz, CHCHH); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  139.6, 129.6, 128.5, 127.2, 126.3, 117.4, 68.3, 41.6, 37.9; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrN}$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 238.0226$ , trobada = 238.0227.

### 2.1.3.5 Intent d'eliminació de 53

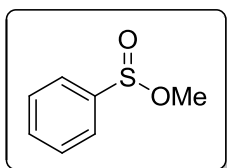
Sobre una suspensió de  $^t\text{BuOK}$  (0.120 g, 1.050 mmol) en THF anhidre (20 mL) s'hi addicionà, sota atmosfera de nitrogen, **53** (0.105 g, 0.420 mmol) dissolt en THF anhidre

(4 mL) via cànula. La mescla resultant s'agità a t.a. fins a la consumició del material de partida (1 h). A continuació s'evaporà el dissolvent al buit i el cru resultant es repartí entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i una solució tampó de pH 7. S'extragué la fase aquosa amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 10 mL), i els extractes orgànics s'ajuntaren, s'assecaren amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. S'obtingueren 0.083 g d'un cru que contenia traces del producte esperat però que no es pogué purificar.

#### 2.1.4 Intents d'obtenció d'al·lenamides derivades de sulfinamides

##### 2.1.4.1 Obtenció del fenilsulfinat de metil, **58**<sup>87</sup>

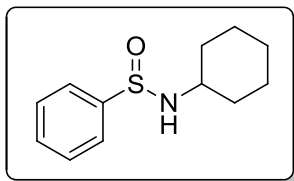
Sobre una dissolució de sulfur de difenil (1.00 g, 4.58 mmol) en metanol anhidre (10 mL) s'hi adicionà, a 0 °C, NBS (2.45 g, 13.740 mmol) i s'agità la mescla resultant a t.a. fins a la consumició del material de partida. A continuació es diluí el cru amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i es rentà amb una solució saturada de  $\text{NaHSO}_3$  (5 x 20 mL), una solució saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (5 x 20 mL) i aigua. A continuació s'assecà la fase orgànica amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit tot obtenint 1.41 g (9.027 mmol, 99%) de **58**.



Compost **58**.<sup>87</sup> Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 4:1) = 0.43; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.73-7.67 (m, 2H, ArH), 7.57-7.52 (m, 3H, ArH), 3.48 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  134.0, 129.4, 129.2, 125.5, 49.9.

##### 2.1.4.2 Obtenció de la sulfinamida **57**<sup>88</sup>

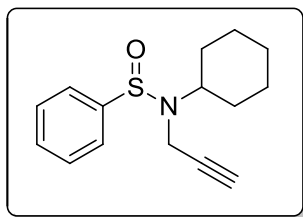
Sobre una dissolució de ciclohexilamina (0.439 mL, 3.841 mmol) en THF anhidre (8 mL) s'hi adicionà, a -78 °C i sota atmosfera de nitrogen, una solució de BuLi 2.5 M en hexà (1.54 mL, 3.840 mmol) i s'agità la mescla resultant durant 30 min a -78 °C. A continuació s'hi adicionà **58** (0.503 g, 3.201 mmol) dissolt en THF anhidre (10 mL) via cànula i s'agità la mescla resultant durant 16 h a t.a. Tot seguit s'aturà la reacció amb l'addició d'una solució 0.1 M de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (10 mL), i s'extragué amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 20 mL). A continuació s'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 4:1) tot obtenint 0.206 g (0.922 mmol, 34%) de **57**.



Compost **57**.<sup>141</sup> Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 4:1) = 0.14; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.74-7.70 (m, 2H, ArH), 7.52-7.46 (m, 3H, ArH), 3.90 (d, 1H,  $J = 6.0$  Hz, NH), 3.29 (qd, 1H,  $J = 10.1, 5.1$  Hz, NCH), 2.16-2.06 (m, 1H, CHH), 1.86-1.55 (m, 5H, Chx), 1.37-1.11 (m, 4H, Chx); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  145.5, 130.8, 128.8, 125.9, 53.2, 35.3, 35.0, 25.5, 24.9, 24.8; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NOS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 224.1104, trobada = 224.1101.

#### 2.1.4.3 Obtenció de la propargilamida **55**<sup>81b</sup>

Se seguí el mateix procediment que en l'apartat 2.1.1.2, però amb les següents quantitats: **57** (0.198 g, 0.887 mmol), bromur de propargil (0.197 mL, 1.773 mmol), NaH (0.044 g, 1.064 mmol). El cru resultant es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 4:1) tot obtenint 0.199 g (0.761 mmol, 86%) de **59**.



Compost **59**. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 4:1) = 0.46; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.71-7.66 (m, 2H, ArH), 7.53-7.46 (m, 3H, ArH), 3.73-3.61 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.38 (tt, 1H,  $J = 11.8, 3.6$  Hz, NCH), 2.11 (t, 1H,  $J = 2.5$  Hz, CCH), 1.99-1.62 (m, 6H,  $(\text{CH}_2)_3$ ), 1.37-1.12 (m, 4H,  $(\text{CH}_2)_2$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  143.9, 130.9, 128.9, 126.7, 80.5, 72.0, 60.5, 33.3, 32.8, 32.6, 26.2, 26.1, 25.7; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NOS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 262.1260, trobada = 262.1261.

#### 2.1.4.4 Intent d'isomerització de **59** amb $^t\text{BuOK}$ <sup>81b</sup>

Se seguí el mateix procediment que en l'apartat 2.1.1.3, però amb les següents quantitats: **59** (0.133 g, 0.509 mmol),  $^t\text{BuOK}$  (0.018 g, 0.153 mmol). Després de 16 h es recuperà el material de partida inalterat.

#### 2.1.4.5 Intent d'isomerització de **59** amb $^t\text{BuOK}$ i a reflux

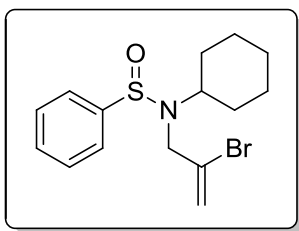
Se seguí el mateix procediment que en l'apartat 2.1.1.3, però amb les següents quantitats: **59** (0.133 g, 0.509 mmol),  $^t\text{BuOK}$  (0.018 g, 0.153 mmol), i escalfant la mescla resultant a reflux. Després de 3 h es recuperà el material de partida inalterat.

#### 2.1.4.6 Intent d'isomerització de 59 amb LDA

Es diluí, a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , una solució de BuLi 2.5 M en hexà (0.102 mL, 0.254 mmol), en THF anhidre (5 mL). A continuació s'hi addicionà diisopropilamina (0.072 mL, 0.509 mmol), i s'agità la solució resultant durant 30 min a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Tot seguit s'hi addicionà **59** (0.133 g, 0.509 mmol) dissolt en THF anhidre (2 mL) via cànula, i s'agità la mescla 3 h a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  i tota la nit a t.a. Després de 14 h es recuperà el material de partida inalterat.

#### 2.1.4.7 Alquilació de 57 amb 2,3-dibromopropè

Se seguí el mateix procediment que en l'apartat 2.1.1.2, però amb les següents quantitats: **57** (0.210 g, 0.940 mmol), 2,3-dibromopropè (0.230 mL, 1.881 mmol), NaH (0.045 g, 1.128 mmol). El cru resultant es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 7:3) tot obtenint 0.168 g (0.491 mmol, 52%) de **60**.



Compost **60**. Oli incolor; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.72-7.68 (m, 2H, ArH), 7.51-7.44 (m, 3H, ArH), 5.67 (dd, 1H,  $J = 2.9, 1.5\text{ Hz}$ , =CHH), 5.40 (m, 1H, =CHH), 3.87 (dt, 1H,  $J = 16.6, 1.3\text{ Hz}$ , NCHH), 3.67 (d, 1H,  $J = 16.5\text{ Hz}$ , NCHH), 3.10 (tt, 1H,  $J = 12.0, 3.6\text{ Hz}$ , NCH), 1.94-1.53 (m, 6H,  $(\text{CH}_2)_3$ ), 1.31-1.11 (m, 4H,  $(\text{CH}_2)_2$ ).

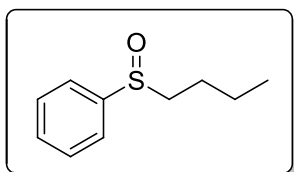
#### 2.1.4.8 Intent d'eliminació de 60 amb $^t\text{BuOK}$

Sobre una suspensió de  $^t\text{BuOK}$  (0.1118 g, 1.052 mmol) en THF anhidre (20 mL) s'hi addicionà, sota atmosfera de nitrogen, **60** (0.144 g, 0.421 mmol) dissolt en THF anhidre (4 mL) via cànula. La mescla resultant s'agità a t.a. durant 4 h i a reflux durant 3 h. A continuació s'evaporà el dissolvent al buit i el cru resultant es repartí entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i una solució tampó de pH 7. S'extragué la fase aquosa amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 10 mL), i els extractes orgànics s'ajuntaren, s'assecaren amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. S'obtingueren 0.110 g d'un cru en què no s'observava material de partida ni el producte esperat.

#### 2.1.4.9 Intent d'eliminació de 60 amb BuLi

Es diluí, a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , una solució de BuLi 2 M en hexà (0.097 mL, 0.242 mmol) en THF anhidre (2 mL), i s'hi addicionà **60** (0.069 g, 0.202 mmol) dissolt en THF anhidre (1 mL) via cànula. S'agità la mescla a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  fins a la consumició del material de partida (2 h).

A continuació s'eliminà el dissolvent al buit i el cru resultant es repartí entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i aigua. S'extragué la fase aquosa amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL), s'ajuntaren els extractes orgànics, es rentaren amb una solució saturada de NaCl, s'assecaren amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 4:1) tot obtenint 0.015 g (0.083 mmol, 41%) de sulfòxid.



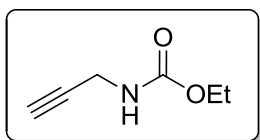
Oli incolor.<sup>142</sup>  $R_f$  (hexà/AcOEt 4:1) = 0.12; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.65-7.59 (m, 2H, ArH), 7.55-7.48 (m, 3H, ArH), 2.79 (t, 2H,  $J = 7.7$  Hz,  $\text{SCH}_2$ ), 1.77-1.38 (m, 4H,  $(\text{CH}_2)_2$ ), 0.92 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  144.1, 130.9, 129.2, 124.0, 57.1, 24.2, 21.9, 13.7.

#### 2.1.4.10 Intent d'eliminació de **60** amb $^t\text{BuLi}$

Se seguí el mateix procediment que en l'apartat 2.1.4.9 però amb les següents quantitats:  $^t\text{BuLi}$  1.7 M en hexà (0.076 mL, 0.130 mmol), **60** (0.037 g, 0.108 mmol). Després de 16 h s'observà la degradació del material de partida.

#### 2.1.4.11 Obtenció de l'amida **61**<sup>143</sup>

Sobre una dissolució de propargilamina (1.00 mL, 15.30 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre (20 mL) s'hi adicionà, sota atmosfera de nitrogen, trietilamina (3.14 mL, 22.95 mmol) i cloroformiat d'etil (1.56 mL, 16.07 mmol). La mescla resultant s'agità a t.a. durant 2 h. A continuació es rentà la fase orgànica amb aigua i una solució aquosa de HCl 2M, s'assecà amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 7:3) tot obtenint 1.17 g (9.181 mmol, 60%) de **61**.



Compost **61**.<sup>143</sup> Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 3:2) = 0.52; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.02 (banda ampla, 1H, NH), 4.11 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 3.94 (d, 2H,  $J = 2.6$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 2.21 (t, 1H,  $J = 2.5$  Hz, CCH), 1.21 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  156.3, 80.0, 71.5, 61.3, 30.8, 14.7.

#### 2.1.4.12 Intent d'acoblament entre el fenilsulfinat de metil i **61**<sup>88</sup>

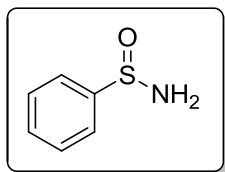
Se seguí el mateix procediment que en l'apartat 2.1.4.2, però amb les següents quantitats: **58** (0.197 g, 1.280 mmol), **61** (0.195 g, 1.536 mmol), BuLi (0.614 mL, 1.536 mmol). Després de 4 h a t.a. i 4 h a 50 °C es recuperà el material de partida inalterat.

#### 2.1.4.13 Intent d'acoblament entre el fenilsulfinat de metil i **61** amb NaH

Sobre una suspensió de NaH (0.072 g, 1.792 mmol) en THF anhidre (5 mL) s'hi addicionà una dissolució de **61** (0.195 g, 1.536 mmol) en THF anhidre (2 mL) i s'agità la mescla resultant 30 min a t.a. A continuació s'hi addicionà una dissolució de **58** (0.200 g, 1.280 mmol) en THF anhidre (2 mL) via cànula i s'escalfà la mescla a reflux durant 4 h. S'obtingueren 0.367 g d'un cru en què no s'identificava cap producte.

#### 2.1.4.14 Obtenció de la sulfinamida **62**<sup>89</sup>

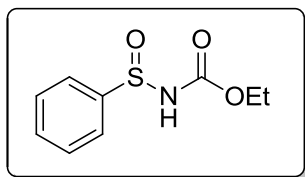
Sobre una dissolució de **58** (0.647 g, 4.142 mmol) en THF anhidre (10 mL) s'hi addicionà, a -78 °C i sota atmosfera de nitrogen, LiHMDS (5.00 mL, 4.97 mmol), i s'agità la mescla resultant a t.a. durant 2 h. A continuació s'aturà la reacció amb l'addició d'una solució saturada de NH<sub>4</sub>Cl, s'agità 1 h i posteriorment es diluí amb AcOEt i se separaren les fases. La fase aquosa s'extragué amb AcOEt (5 x 10 mL). S'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit tot obtenint 0.435 g (3.065 mmol, 74%) de **62**.



Compost **62**.<sup>89</sup> Sòlid blanc;  $R_f$  (hexà/AcOEt 1:1) = 0.14; **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.78-7.73 (m, 2H, ArH), 7.53-7.49 (m, 3H, ArH), 4.40 (banda ampla, 2H, NH<sub>2</sub>); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  146.5, 131.1, 129.0, 125.6, 77.2.

#### 2.1.4.15 Acilació de **62**

Se seguí el mateix procediment que en l'apartat 2.1.4.11 però amb les següents quantitats: **62** (0.389 g, 2.755 mmol), cloroformat d'etil (0.295 mL, 3.031 mmol), trietilamina (0.566 mL, 4.133 mmol). El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 4:1) tot obtenint 0.141 g (0.661 mmol, 24%) de **63**.



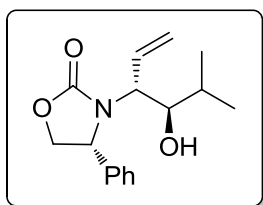
Compost **63**.<sup>89</sup> Sòlid blanc;  $R_f$  (hexà/AcOEt 4:1) = 0.43; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.77-7.67 (m, 2H, ArH), 7.60-7.48 (m, 3H, ArH), 4.24-4.00 (m, 1H, OCHH), 3.79-3.67 (m, 1H, OCHH), 3.26 (s, 1H, NH), 1.28 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  144.9, 132.1, 129.1, 125.3, 77.2, 61.1, 15.7.

#### 2.1.4.16 Intent d'alquilació de **63**<sup>81b</sup>

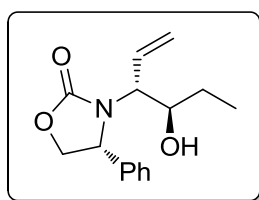
Se seguí el mateix procediment que en l'apartat 2.1.1.2, però amb les següents quantitats: **63** (0.210 g, 0.985 mmol), bromur de propargil (0.219 mL, 1.970 mmol), NaH (0.047 g, 1.182 mmol). El cru resultant es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 95:5) tot recuperant 0.081 g (0.512 mmol, 39%) de **63** i obtenint diferents productes de degradació.

## 2.2 Hidroboració de l'al·lè **29** i posterior addició a aldehids

Se seguí el procediment general d'hidroboració-addició descrit anteriorment. S'obtingueren els següents adductes:



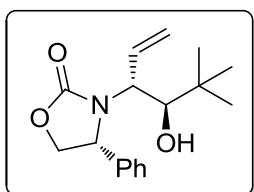
Compost **33**, 44%. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 7:3) = 0.22;  $[\alpha]_D^{25} = +7.0$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.38 (m, 5H, ArH), 5.68 (ddd, 1H,  $J = 17.1, 10.2, 8.9$  Hz, =CH), 5.18 (d, 1H,  $J = 10.2$  Hz, =CHH), 5.11 (d, 1H,  $J = 17.1$  Hz, =CHH), 4.85 (t, 1H,  $J = 8.7$  Hz, OCHH), 4.64 (t, 1H,  $J = 8.8$  Hz, OCHH), 4.21 (t, 1H,  $J = 8.4$  Hz, CHPh), 3.66 (m, 1H,  $\text{CHCH}=\text{CH}_2$ ), 3.57 (m, 1H, CHOH), 1.68 (hept., 1H,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.80 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.71 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159.1, 137.5, 133.2, 129.1, 127.8, 127.7, 118.9, 75.5, 70.5, 61.1, 60.4, 29.8, 20.0, 15.8; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3435, 2960, 1723, 1411, 1054, 714; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 276.1590$ , trobada = 276.1594.



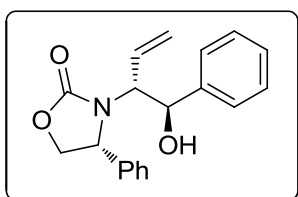
Compost **32**, 50%. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 7:3) = 0.16;  $[\alpha]_D^{25} = +1.6$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.46-7.36 (m, 5H, ArH), 5.81 (ddd, 1H,  $J = 17.1, 10.2, 8.7$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.24 (d, 1H,  $J = 10.2$  Hz, =CHH), 5.09 (dt, 1H,  $J = 17.2, 1.0$  Hz, =CHH), 4.84 (t, 1H,  $J = 8.8$  Hz, OCHH), 4.67 (t, 1H,  $J = 8.9$  Hz, NCHPh), 4.23 (t, 1H,  $J = 8.7$  Hz,



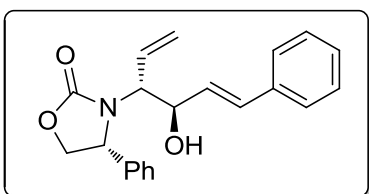
OCHH), 3.88-3.71 (m, 2H, OCH, OH), 3.33 (dd, 1H,  $J = 8.6, 6.4$  Hz, NCH), 1.45-1.35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.88 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz, CH<sub>3</sub>); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  159.2, 137.3, 133.0, 129.5, 129.4, 127.9, 119.0, 73.2, 70.8, 63.2, 61.0, 27.6, 10.4; **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3374, 2862, 1712, 1407, 1212, 701; **HRMS** (ESI+) calculada per a C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 262.1438, trobada = 262.1435.



Compost **34**, 38%; Sòlid blanc; **P<sub>f</sub>** = 113-115 °C; **R<sub>f</sub>** (hexà/AcOEt 3:2) = 0.32; **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = -11.0 ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>); **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.44-7.36 (m, 5H, ArH), 5.87 (ddd, 1H,  $J = 17.2, 10.0, 8.7$  Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 5.18 (d, 1H,  $J = 10.1$  Hz, =CHH), 5.08 (d, 1H,  $J = 17.2$  Hz, =CHH), 4.86 (t, 1H,  $J = 8.9$  Hz, OCHH), 4.63 (t, 1H,  $J = 8.9$  Hz, NCHPh), 4.27 (t, 1H,  $J = 8.8$  Hz, OCHH), 4.03 (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz, OH), 3.62-3.48 (m, 2H, NCH, OCH), 0.78 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  159.6, 137.0, 134.7, 129.5, 129.3, 128.5, 118.3, 79.5, 70.7, 61.0, 59.9, 35.7, 26.5; **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3383, 2860, 1710, 1417, 1212, 696; **HRMS** (ESI+) calculada per a C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 290.1751, trobada = 290.1743.

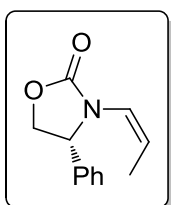


Compost **35**, 43%; Sòlid blanc; **P<sub>f</sub>** = 162-163 °C; **R<sub>f</sub>** (hexà/AcOEt 7:3) = 0.20; **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = -57.8 ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>); **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.33-7.13 (m, 8H, ArH), 6.81-6.76 (m, 2H, ArH), 6.01 (ddd, 1H,  $J = 17.2, 10.1, 8.2$  Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 5.51 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz, OH), 5.28 (d, 1H,  $J = 10.2$  Hz, =CHH), 5.09 (d, 1H,  $J = 17.2$  Hz, =CHH), 4.95 (dd, 1H,  $J = 9.0, 5.7$  Hz, OCH), 4.74 (t, 1H,  $J = 9.1$  Hz, OCHH), 4.58 (t, 1H,  $J = 8.9$  Hz, NCHPh), 4.01 (t, 1H,  $J = 9.1$  Hz, OCHH), 3.54 (dd, 1H,  $J = 8.1, 5.7$  Hz, NCH); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  160.0, 141.6, 136.1, 131.9, 129.3, 129.2, 128.4, 127.7, 127.5, 126.3, 119.2, 75.4, 71.2, 64.1, 61.6; **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3311, 1698, 1417, 1240, 738; **HRMS** (ESI+) calculada per a C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 310.1438, trobada = 310.1432.



Compost **36**, 32%; Sòlid blanc; **R<sub>f</sub>** (hexà/AcOEt 3:2) = 0.17; **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = +125.4 ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>); **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.39-7.24 (m, 10H, ArH), 6.61 (d, 1H,  $J = 16.0$  Hz, CH=CHPh), 6.07-5.90 (m, 2H, CH=CH, CH=CH<sub>2</sub>), 5.31 (d, 1H,  $J = 10.3$  Hz, =CHH), 5.16 (d, 1H,  $J = 17.2$  Hz, =CHH), 4.99 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz, OH), 4.82 (t, 1H,  $J = 8.9$  Hz, OCHH), 4.66 (t, 1H,  $J = 8.9$  Hz, NCHPh), 4.52 (d, 1H,  $J = 4.7$

Hz, OCH), 4.19 (t, 1H,  $J = 8.8$  Hz, OCHH), 3.50 (dd, 1H,  $J = 7.5, 6.1$  Hz, NCH); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159.6, 137.0, 136.7, 132.0, 130.8, 129.6, 129.5, 129.3, 128.6, 128.1, 127.7, 126.6, 119.0, 73.2, 71.1, 63.0, 61.4; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3294, 1708, 1458, 1434, 740; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NNaO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 358.1414$ , trobada = 358.1421.



Compost **39**, 13-16%. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 7:3) = 0.12; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.51-7.15 (m, 5H, ArH), 5.85 (dq, 1H,  $J = 8.7, 1.7$  Hz, NCH=CH), 5.16 (dq, 1H,  $J = 14.4, 7.2$  Hz, =CHCH<sub>3</sub>), 5.10 (dd, 1H,  $J = 8.7, 5.7$  Hz, OCHH), 4.69 (t, 1H,  $J = 8.7$  Hz, CHPh), 4.17 (dd, 1H,  $J = 8.7, 5.6$  Hz, OCHH), 1.62 (dd, 3H,  $J = 7.1, 1.7$  Hz, CH<sub>3</sub>); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  156.4, 138.6, 129.3, 129.0, 126.4, 122.3, 118.4, 70.2, 61.2, 13.0; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 204.1019$ , trobada = 204.1019.

## 2.3 Proves d'hidroboració de 29 i posterior addició a isobutiraldehid

### 2.3.1 Prova allargant el temps d'addició

Se seguí el procediment general d'hidroboració-addició però allargant el temps d'addició sobre isobutiraldehid fins a 16 h a t.a. El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 7:3) tot obtenint els productes **33** i **39** amb un 40% i 16% de rendiment respectivament.

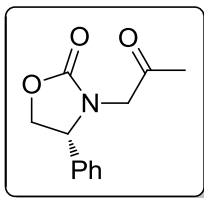
### 2.3.2 Hidroboració de 29 amb 1.05 equivalents de dicitclohexilborà

Se seguí el procediment general d'hidroboració-addició, però afegint 1.05 equivalents de dicitclohexilborà. El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 7:3) tot obtenint els productes **33** i **39** amb un 44% i 19% de rendiment respectivament.

### 2.3.3 Prova d'addició amb tractament oxidatiu

Se seguí el procediment general d'hidroboració-addició, però s'aturà la reacció amb l'addició d'una solució de NaOH 3 M (0.5 mL) i de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (2.5 eq.). S'agità durant 2 h a t.a. i tot seguit se separaren les fases. La fase aquosa s'extragué amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 5 mL).

S'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. Després de la purificació s'obtingueren els compostos **33** (48%), **39** (18%) i **40** (15%).



Compost **40**, 15%. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 3:2) = 0.24;  $[\alpha]_D^{25} = -99.0$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.17-7.54 (m, 5H, ArH), 5.04 (m, 1H, OCHH), 4.73 (t, 1H,  $J = 8.8$  Hz, CHPh), 4.35 (d, 1H,  $J = 18.6$  Hz, NCHH), 4.14 (dd, 1H,  $J = 8.6, 7.8$  Hz, OCHH), 3.43 (d, 1H,  $J = 18.6$  Hz, NCHH), 2.07 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  202.3, 158.6, 137.1, 129.5, 129.4, 127.3, 70.4, 60.2, 51.2, 27.2; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2918, 1749, 1724, 1415, 1030, 751; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 220.0968$ , trobada = 220.0961.

### 2.3.4 Prova d'addició en THF

Se seguí el procediment descrit en l'apartat 2.3.3, però emprant THF anhidre com a dissolvent. Després de la purificació s'obtingueren els productes **33** (36%), **39** (15%) i **40** (13%).

### 2.3.5 Prova d'addició en $\text{Et}_2\text{O}$

Se seguí el procediment descrit en l'apartat 2.3.3, però emprant  $\text{Et}_2\text{O}$  anhidre com a dissolvent. Després de la purificació s'obtingueren els productes **33** (38%), **39** (15%) i **40** (12%).

### 2.3.6 Prova d'addició emprant el protocol *one-pot*

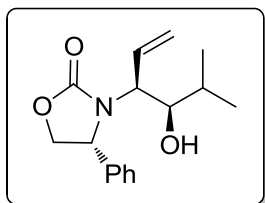
Protocol *one-pot*:

Sobre una suspensió de diciclohexilborà (1.2 eq.) i l'aldehid (1.4 eq.) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre (1.40 mM), s'addiciona, a 0 °C i sota atmosfera de nitrogen, l'al·lè dissolt en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre (1.20 mM) via cànula. La mescla resultant s'agita a t.a. durant 4 h. A continuació s'atura la reacció amb l'addició de trietanolamina (2.5 eq.). S'agita 1 h a t.a. i s'elimina el dissolvent al buit. El cru obtingut es purifica per cromatografia en columna *flash*.

S'aplicà el protocol *one-pot* a l'al·lè **29** tot obtenint els productes **33** (41%) i **39** (20%).

### 2.3.7 Prova allargant el temps d'hidroboració

Se seguí el procediment general d'hidroboració-addició, però s'afegí l'aldehid després de 16 h d'agitació a t.a. S'obtingueren els productes *sin*-**33** (20%) i **39** (17%).



Compost *sin*-**33**, 20%. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 7:3) = 0.24;  $[\alpha]_D^{25} = -58.7$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.45-7.30 (m, 5H, ArH), 6.23-5.99 (m, 1H, =CH), 5.23 (d, 1H,  $J = 10.7$  Hz, =CHH), 4.98 (d, 1H,  $J = 17.3$  Hz, =CHH), 4.83 (dd, 1H,  $J = 8.8$ , 7.4 Hz, OCHH), 4.63 (t, 1H,  $J = 8.9$  Hz, OCHH), 4.25-4.18 (m, 1H, CHPh), 3.80 (dd, 1H,  $J = 8.3$ , 5.5 Hz, CHOH), 3.43 (t, 1H,  $J = 5.4$  Hz, CHCH=), 2.48 (s, 1H, OH), 1.77-1.61 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.92 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.81 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  158.9, 138.2, 132.1, 129.5, 129.3, 127.9, 120.5, 76.7, 70.7, 61.1, 60.5, 29.8, 19.8, 16.9; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3408, 2924, 1717, 1408, 1242, 1217, 727, 701; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 204.1019$ , trobada = 204.1019.

## 2.4 Proves d'hidroboració de **29** i posterior addició a isobutiraldehid amb la presència d'additius

### 2.4.1 Prova d'addició en presència de difeniltiourea

Se seguí el procediment descrit en l'apartat 2.3.3, però amb la presència de difeniltiourea (1.0 eq.) al medi. Després de la purificació s'obtingueren els productes **33** (30%), **39** (12%) i **40** (8%).

### 2.4.2 Prova d'addició en presència de $\text{BF}_3:\text{Et}_2\text{O}$

Se seguí el procediment descrit en l'apartat 2.3.3, però amb la presència de  $\text{BF}_3:\text{Et}_2\text{O}$  (1.0 eq.) al medi. S'obtingué un cru en què no es pogué identificar cap producte.

### 2.4.3 Prova d'addició en presència de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$

Se seguí el procediment descrit en l'apartat 2.3.3, però amb la presència de  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  (1.0 eq.) al medi. S'obtingué un cru en què no es pogué identificar cap producte.

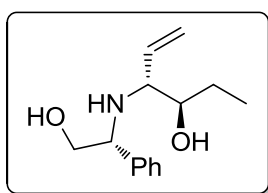
### 2.4.4 Prova d'addició en presència de LiClO<sub>4</sub>

Se seguí el mateix procediment que en l'apartat 2.3.3, però emprant una dissolució de LiClO<sub>4</sub> 5 M en Et<sub>2</sub>O anhidre com a dissolvent. S'obtingué un cru en què no es pogué identificar cap producte.

## 2.5 Determinació estructural dels adductes

### 2.5.1 Desprotecció de **32**

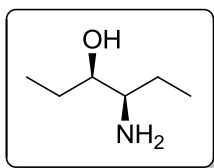
Se suspengué **32** (0.616 g, 2.357 mmol) en una dissolució de LiOH (1.730 g, 70.718 mmol) en una mescla d'aigua i etanol 3:7 (40 mL), i s'escalfà la suspensió resultant a reflux durant 16 h. A continuació es concentrà el cru i s'extragué la fase aquosa amb AcOEt (3 x 10 mL). S'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit tot obtenint 0.511 g (2.172 mmol, 92%) de **38**.



Compost **38**. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 3:2) = 0.23; **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.38-7.23 (m, 5H, ArH), 5.52 (ddd, 1H,  $J$  = 17.1, 10.2, 8.7 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 5.24 (dd, 1H,  $J$  = 10.3, 1.8 Hz, =CHH), 5.03 (dd, 1H,  $J$  = 17.2, 1.8 Hz, =CHH), 3.90 (dd, 1H,  $J$  = 9.3, 4.2 Hz, OCHH), 3.70 (dd, 1H,  $J$  = 10.6, 4.2 Hz, OCHH), 3.57 (dd, 1H,  $J$  = 10.6, 9.4 Hz, NCHPh), 3.28 (td, 1H,  $J$  = 8.5, 3.1 Hz, OCH), 2.67 (t, 1H,  $J$  = 8.6 Hz, NCH), 2.65 (banda ampla, 3H, OH, OH, NH), 1.56 (dq, 1H,  $J$  = 15.0, 7.5, 3.1 Hz, CHHCH<sub>3</sub>), 1.29-1.17 (m, 1H, CHHCH<sub>3</sub>), 0.90 (t, 3H,  $J$  = 7.4 Hz, CH<sub>3</sub>); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  140.0, 137.1, 128.8, 127.8, 127.8, 118.9, 74.8, 67.6, 63.4, 60.9, 26.5, 10.0; **HRMS** (ESI+) calculada per a C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 236.1645, trobada = 236.1639.

### 2.5.2 Hidrogenació de **38**

Sobre una dissolució de **38** (0.085 g, 0.358 mmol) i àcid trifluoroacètic (0.027 mL, 0.359 mmol) en metanol (5 mL), s'hi addicionà Pd(OH)<sub>2</sub> sobre carboni i se sotmeté la mescla a 5 bar de pressió d'hidrogen i 50 °C durant 16 h. A continuació es filtrà el catalitzador amb *Celite*, i s'evaporà el dissolvent al buit. El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (AcOEt/NH<sub>3</sub> 7 M en MeOH 95:5) tot obtenint 0.020 g (0.171 mmol, 48%) de **37**.

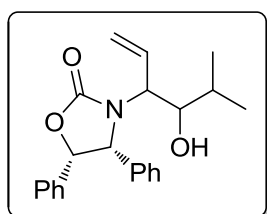


Compost **37**.<sup>82</sup> Sòlid blanc;  $R_f$  (AcOEt/NH<sub>3</sub> 7 M en MeOH 95:5) = 0.10;  $[\alpha]_D^{25} = +16.2$  ( $c = 0.8$ , MeOH) [lit. ent-**37**  $[\alpha]_D^{25} = -21.2$  ( $c = 0.8$ , MeOH)]; **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3.24 (ddd, 1H,  $J = 8.3, 6.0, 4.0$  Hz, CHOH), 2.79 (sa, 3H, NH<sub>2</sub>, OH), 2.53 (dt, 1H,  $J = 8.4, 5.8$  Hz, CHNH<sub>2</sub>), 1.66-1.48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHOH), 1.40 (m, 1H, CHHCHNH<sub>2</sub>), 1.32-1.21 (m, 1H, CHHCHNH<sub>2</sub>), 0.96 (q, 6H,  $J = 7.3$  Hz, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  74.6, 56.8, 27.1, 26.8, 10.6, 10.2; **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3319; **HRMS** (ESI+) calculada per a C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>N [M-OH]<sup>+</sup> = 100.1126, trobada = 100.1122.

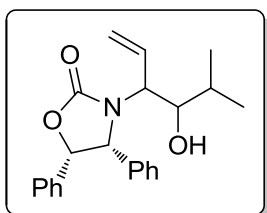
## 2.6 Hidroboració de les noves al·lenamides preparades i posterior addició sobre isobutiraldehid

### 2.6.1 Addició de 41

Se seguí el procediment general d'hidroboració-addició i s'obtingueren els següents resultats:

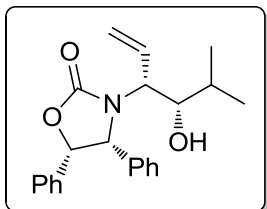


Compost **64a**, 4%; Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 4:1) = 0.26;  $[\alpha]_D^{25} = -9.2$  ( $c = 0.5$ , CHCl<sub>3</sub>); **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.15-7.07 (m, 6H, ArH), 6.98-6.92 (m, 2H, ArH), 6.88-6.83 (m, 2H, ArH), 6.05 (ddd, 1H,  $J = 17.3, 10.2, 8.7$  Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 5.87 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz, OCHPh), 5.31 (d, 1H,  $J = 9.4$  Hz, =CHH), 5.14 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz, NCHPh), 5.07 (d, 1H,  $J = 17.2$  Hz, =CHH), 4.78 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz, OH), 3.73 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz, CHCH=CH<sub>2</sub>), 3.56 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz, OCH), 1.65-1.53 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.93 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz, CH<sub>3</sub>), 0.60 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz, CH<sub>3</sub>); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  159.4, 134.8, 134.1, 130.9, 128.7, 128.4, 128.4, 128.2, 128.1, 126.1, 119.7, 80.3, 78.3, 66.3, 61.4, 31.2, 19.4, 19.1; **HRMS** (ESI+) calculada per a C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 352.1907, trobada = 352.1905.



Compost **64b**, 9%; Sòlid blanc;  $P_f = 150-152$  °C;  $R_f$  (hexà/AcOEt 4:1) = 0.24;  $[\alpha]_D^{25} = +19.0$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>); **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.12-7.05 (m, 6H, ArH), 6.98-6.90 (m, 4H, ArH), 5.85 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz, OCHPh), 5.68-5.55 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.19-5.12 (m, 3H, NCHPh, =CH<sub>2</sub>), 3.91-3.78 (m, 2H, NCH, OCH), 3.07 (d, 1H,  $J = 6.5$  Hz, OH), 1.83-1.71 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.91 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz, CH<sub>3</sub>), 0.83 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz, CH<sub>3</sub>); **RMN**

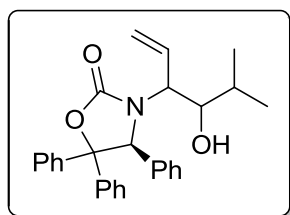
de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  158.8, 134.9, 134.7, 133.7, 128.6, 128.5, 128.2, 128.0, 128.0, 126.2, 119.3, 80.4, 75.5, 64.8, 61.9, 29.8, 20.5, 15.2; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 352.1907$ , trobada = 352.1904.



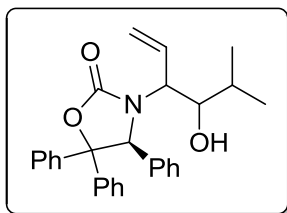
Compost **64c**, 18%; Sòlid blanc;  $\text{P}_f = 146\text{-}148$  °C;  $\text{R}_f$  (hexà/AcOEt 4:1) = 0.15;  $[\alpha]_D^{25} = -48.8$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.14-7.06 (m, 6H, ArH), 6.99-6.95 (m, 2H, ArH), 6.93-6.89 (m, 2H, ArH), 6.25 (ddd, 1H,  $J = 17.3, 10.3, 8.4$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.86 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz, OCHPh), 5.27 (dd, 1H,  $J = 10.3, 0.8$  Hz, =CHH), 5.12 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz, NCHPh), 5.09-5.02 (m, 1H, =CHH), 3.90 (dt, 1H,  $J = 12.0, 6.0$  Hz, NCH), 3.57 (td, 1H,  $J = 6.4, 4.3$  Hz, OCH), 2.31 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz, OH), 1.83-1.65 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.93 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.87 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  158.6, 134.9, 134.7, 132.0, 128.7, 128.4, 128.3, 128.0, 128.0, 126.0, 120.3, 80.4, 77.0, 66.1, 61.0, 30.3, 19.7, 17.5; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 352.1907$ , trobada = 352.1903.

## 2.6.2 Addició de 42

Se seguí el procediment general d'hidroboració-addició i s'obtingueren els següents resultats:



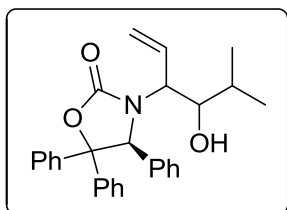
Compost **65a**. 20%; Oli incolor;  $\text{R}_f$  (hexà/AcOEt 4:1) = 0.20;  $[\alpha]_D^{25} = -76.2$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.67 (d, 2H,  $J = 7.6$  Hz, ArH), 7.44-7.30 (m, 3H, ArH), 7.16-6.99 (m, 10H, ArH), 6.16-6.04 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.46 (s, 1H, CHPh), 5.09 (d, 1H,  $J = 10.4$  Hz, =CHH), 4.77 (d, 1H,  $J = 17.3$  Hz, =CHH), 3.78 (dd, 1H,  $J = 8.3, 5.0$  Hz, NCH), 3.46 (t, 1H,  $J = 5.2$  Hz, OCH), 1.72-1.64 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.81 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.74 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  157.2, 143.6, 139.1, 136.3, 131.8, 129.1, 128.8, 128.8, 128.5, 128.4, 127.7, 127.3, 126.5, 125.7, 120.4, 88.7, 76.5, 70.9, 60.9, 29.8, 19.6, 17.1; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3385, 1739, 1410, 990, 650; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 428.2220$ , trobada = 428.2223.



Compost **65b**, 16%; Senyals significatius de **RMN de  $^1\text{H}$** : 7.70-

6.90 (m, 15H, ArH), 5.95-5.85 (m, 1H, =CH), 5.90 (s, 1H, CHPh), 5.17 (d, 1H,  $J = 10.3$  Hz, =CHH), 4.91 (d, 1H,  $J = 17.2$  Hz, =CHH), 3.74-3.66 (m, 1H, NCH), 3.58-3.50 (m, 1H, CHOH), 2.65-2.56 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.85 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.48 (d, 3H,  $J =$

6.7 Hz,  $\text{CH}_3$ ).



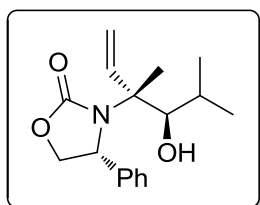
Compost **65c**, 8%; Senyals significatius de **RMN de  $^1\text{H}$** : 7.70-

6.90 (m, 15H, ArH), 5.53-5.44 (m, 1H, =CH), 5.50 (s, 1H, CHPh), 5.05 (d, 1H,  $J = 10.2$  Hz, =CHH), 5.01 (d, 1H,  $J = 17.1$  Hz, =CHH), 3.74-3.66 (m, 1H, NCH), 3.58-3.50 (m, 1H, CHOH), 2.65-2.56 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.74 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.71 (d, 3H,  $J =$

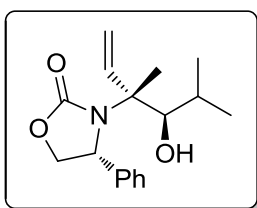
6.8 Hz,  $\text{CH}_3$ ).

### 2.6.3 Addició de 44

Se seguí el procediment general d'hidroboració-addició i s'obtingueren els següents resultats:



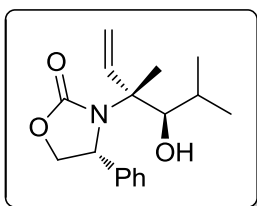
Compost **67a**, 36%; Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 7:3) = 0.32;  $[\alpha]_D^{25} = -33.3$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.39-7.27 (m, 5H, ArH), 6.02 (dd, 1H,  $J = 17.4, 10.8$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.24 (d, 1H,  $J = 10.8$  Hz, =CHH), 5.08 (d, 1H,  $J = 17.5$  Hz, =CHH), 4.80 (dd, 1H,  $J = 8.6, 3.2$  Hz, OCHH), 4.57 (t, 1H,  $J = 8.6$  Hz, NCH), 4.14-4.07 (m, 1H, OCHH), 4.06-4.00 (m, 1H, OCH), 1.85-1.72 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.95 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.91 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  159.2, 141.9, 138.5, 129.2, 128.7, 126.4, 115.3, 78.9, 71.1, 67.5, 60.2, 29.5, 23.2, 19.5, 17.4; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3550, 2960, 2907, 1723, 1391, 1217, 1037, 768, 708; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 290.1751$ , trobada = 290.1750.



Compost **67b**, 15%. Senyals significatius de **RMN de  $^1\text{H}$** : 7.39-7.23 (m, 5H, ArH), 6.25 (dd, 1H,  $J = 17.5, 10.9$  Hz, =CH), 5.10-5.05 (m, 2H, = $\text{CH}_2$ ), 4.93-4.85 (m, 1H, NCHPh), 4.63 (t, 1H,  $J = 7.2$  Hz, OCHH), 4.05-4.03 (m, 2H, OCHH, CHOH), 3.92 (banda ampla, 1H,



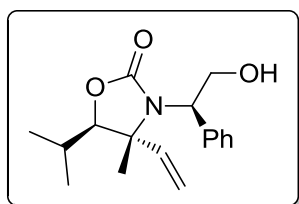
OH), 1.84-1.74 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.00 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.90 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, CH<sub>3</sub>).



Compost **67c**, 9%. Senyals significatius de **RMN de <sup>1</sup>H**: 7.39-7.23 (m, 5H, ArH), 6.08 (dd, 1H, *J* = 17.7, 10.7 Hz, =CH), 5.10-5.05 (m, 2H, =CH<sub>2</sub>), 4.93-4.85 (m, 1H, NCHPh), 4.60 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, OCHH), 4.03-4.01 (m, 2H, OCHH, CHOH), 3.92 (banda ampla, 1H, OH), 1.84-1.74 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.96 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.85 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, CH<sub>3</sub>).

### 2.6.3.1 Isomerització de 67a

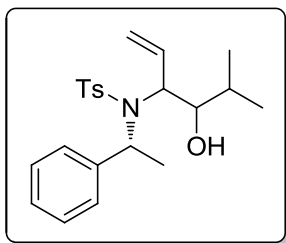
Sobre una suspensió d'una punta d'espàtula de NaH en THF anhidre (2 mL), s'hi addicionà, sota atmosfera de nitrogen, l'adducte **67a** (0.057g, 0.197 mmol) via cànula, i s'agità la mescla 3 h a t.a. A continuació s'evaporà el dissolvent al buit i es repartí el cru entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i una dissolució tampó de pH 7, s'extragué la fase aquosa amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL), s'ajuntaren els extractes orgànics i es rentaren amb una dissolució saturada de NaCl. Tot seguit s'assecà la fase orgànica amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit, tot obtenint 0.052g (0.0617 mmol, 91%) de **67a'**.



Compost **67a'**. Oli incolor; *R<sub>f</sub>* (hexà/AcOEt 7:3) = 0.19; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +70.6 (*c* = 1.0, CHCl<sub>3</sub>); **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.41-7.24 (m, 5H, ArH), 5.87 (dd, 1H, *J* = 17.5, 10.7 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 5.50 (d, 1H, *J* = 10.7 Hz, =CHH), 5.34 (d, 1H, *J* = 17.5 Hz, =CHH), 4.39 (dd, 1H, *J* = 11.8, 8.5 Hz, CHPh), 4.22 (dd, 1H, *J* = 8.4, 4.3 Hz, OCHH), 3.89 (dd, 1H, *J* = 11.9, 4.4 Hz, OCHH), 3.85 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz, OCH), 3.50 (banda ampla, 1H, OH), 2.00-1.88 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.08 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.80 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, CH<sub>3</sub>); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  157.9, 140.3, 139.9, 128.7, 127.9, 127.9, 120.0, 88.9, 66.8, 64.6, 59.5, 28.3, 20.1, 19.0, 16.9; **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3400, 2925, 1721, 1415, 1357, 1073, 751; **HRMS** (ESI+) calculada per a C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 290.1751, trobada = 290.1750.

### 2.6.4 Addició de 45

Se seguí el procediment general d'hidroboração-addició i s'obtingueren els següents resultats:



Compost **66**, 30%. **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.35-7.12 (m, 5H, ArH), 5.87 (dt, 1H,  $J = 17.3, 9.8$  Hz, =CH), 5.40-5.34 (m, 1H, =CHH), 5.28-5.19 (m, 1H, =CHH), 4.07-3.89 (m, 2H, NCH, CHOH), 3.65 (q, 1H,  $J = 6.9$  Hz, NCH), 2.43 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 1.65 (d, 3H,  $J = 7.0$  Hz, CH<sub>3</sub>), 1.62-1.51 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.03 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz, CH<sub>3</sub>), 0.79 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz, CH<sub>3</sub>).



## **EXPERIMENTAL CAPÍTOL 4**



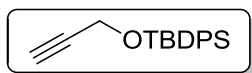
### III. HIDROBORACIÓ D'AL·LENOLS PROTEGITS-ADDICIÓ A ALDEHIDS

#### 3.1 Preparació dels materials de partida

##### 3.1.1 Obtenció dels al·lens

###### 3.1.1.1 Protecció de l'alcohol propargílic amb TBDPS

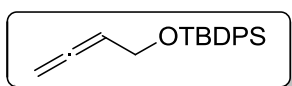
Sobre una dissolució d'imidazole (2.343 g, 34.368 mmol) i alcohol propargílic (1.00 mL, 17.18 mmol) en THF anhidre (30 mL), s'hi afegí, lentament i sota atmosfera de nitrogen, TBDPSCI (6.70 mL, 25.774 mmol). La solució resultant es deixà amb agitació a t.a. durant tota la nit. A continuació s'aturà la reacció afegint una solució saturada de NH<sub>4</sub>Cl (15 mL) i se separaren les fases. S'extragué la fase aquosa amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL), s'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit. El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 98:2), tot obtenint 3.875 g (13.162 mmol, 77%) de **68b**.



Compost **68b**. Sòlid blanc;  $R_f$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) = 0.71; **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.39-7.71 (m, 10H, ArH), 4.31 (d, 2H,  $J$  = 2.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.38 (t, 1H,  $J$  = 2.0 Hz, CH), 1.07 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  136.0, 135.9, 135.1, 133.2, 130.1, 129.9, 128.1, 128.0, 82.3, 73.3, 52.7, 26.9, 19.5; **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3309, 2933, 2857, 1426, 1069, 700; **HRMS** (ESI+) calculada per a C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>OSi [M+H]<sup>+</sup> = 295.1513, trobada = 295.1516.

###### 3.1.1.2 Obtenció de l'al·lè 69b<sup>93</sup>

Sobre una suspensió de CuI (1.250 g, 6.583 mmol) i paraformaldehid (1.011 g, 33.586 mmol) en 30 mL de dioxà s'hi addicionà diciclohexilamina (4.71 mL, 23.67 mmol) i **68b** (4.522 g, 15.357 mmol), i s'escalfà la mescla a reflux durant 4 h. A continuació s'eliminà el dissolvent al buit i es purificà el cru resultant per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 99:1), tot obtenint 3.428 g (11.114 mmol, 84%) de **69b**.



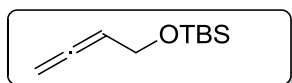
Compost **69b**. Oli incolor;  $R_f$  (Hexà/AcOEt 9:1): 0.55; **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.69-7.74 (m, 4H, ArH), 7.36-7.47 (m, 6H, ArH), 5.27 (quint, 1H,  $J$  = 6.4 Hz, CHCH<sub>2</sub>O), 4.74 (dt, 2H,  $J$  = 6.5, 2.9 Hz, CH<sub>2</sub>=C), 4.25

(dt, 2H,  $J = 6.2, 2.9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OSi}$ ), 1.05 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  208.4, 135.9, 135.8, 133.9, 129.8, 127.9, 90.9, 76.4, 62.2, 27.0, 19.5; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2956, 2934, 2886, 2858, 1955, 1470, 1256, 1087, 776.

### 3.1.1.3 Obtenció de l'al·lè 69a<sup>93</sup>

Sobre una dissolució d'alcohol propargílic (1.00 mL, 17.18 mmol) i imidazole (2.342 g, 34.368 mmol) en THF anhidre (20 mL), s'hi addicionà, sota atmosfera de nitrogen, una solució de TBSCl (5.18 g, 34.367 mmol) en THF anhidre (10 mL) via cànula. La solució resultant es deixà amb agitació a t.a. durant tota la nit. A continuació, s'aturà la reacció amb l'addició d'una solució saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (15 mL) i se separaren les fases. S'extragué la fase aquosa amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL), s'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit. S'obtingueren 3.395 g d'un cru que contenia majoritàriament el producte protegit i que s'utilitzà sense purificar per la següent etapa.

Sobre una suspensió de CuI (1.90 g, 9.973 mmol) i paraformaldehid (1.50 g, 49.830 mmol) en 30 mL de dioxà s'hi addicionà dicitclohexilamina (7.13 mL, 35.87 mmol) i el cru anterior i s'escal·fà la mescla a reflux durant 4 h. A continuació s'eliminà el dissolvent al buit i es purificà el cru resultant per cromatografia en columna *flash* (hexà/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  4:1), tot obtenint 1.457 g (7.945 mmol, 40%) de **69a**.



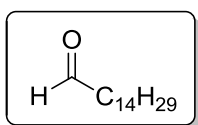
Compost **69a**.<sup>93</sup> Oli incolor;  $R_f$  (Hexà/ $\text{AcOEt}$  98:2) = 0.38; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.23 (quint, 1H,  $J = 6.5$  Hz, CH), 4.77 (dt, 2H,  $J = 6.6, 2.8$  Hz,  $\text{CH}_2=\text{C}$ ), 4.20 (dt, 2H,  $J = 6.4, 2.8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OSi}$ ), 0.90 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ), 0.08 (s, 6H,  $(\text{CH}_3)_2$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  208.0, 90.9, 76.0, 61.4, 25.9, 18.4, -5.1; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2956, 2930, 2858, 1958, 1472, 1256, 1087, 777.

## 3.1.2 Preparació de l'al·lè 83

### 3.1.2.1 Obtenció del pentadecanal, 84<sup>71h</sup>

Sobre una dissolució de clorur d'oxal·lil (1.53 mL, 17.78 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre (10 mL) s'hi afegí, a  $-78$  °C, una dissolució de DMSO (1.89 mL, 26.66 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre (5 mL) via cànula. La solució resultant es deixà amb agitació a  $-78$  °C durant 30 min. Tot seguit s'hi addicionà, encara a  $-78$  °C, el pentadecanol (2.034 g, 8.888 mmol) dissolt en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre (5 mL) via cànula. Un cop consumit el material de partida (1

h), s'hi addicionà Et<sub>3</sub>N (6.19 mL, 44.44 mmol) i es deixà agitar la mescla a -78 °C durant 30 min. A continuació es deixà la mescla de reacció a t.a. i seguidament s'aturà la reacció amb l'addició d'aigua (15 mL). Se separaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 20 mL). S'ajuntaren els extractes orgànics, es rentaren amb una solució saturada de NaCl (20 mL), s'assecaren amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit. El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (Hexà/AcOEt 9:1), tot obtenint 1.743 g (7.685 mmol, 87%) de **84**.

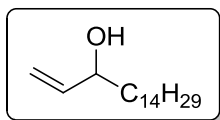


Compost **84**.<sup>71h</sup> Sòlid groc;  $R_f$  (hexà/AcOEt 9:1) = 0.78; **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.76 (t, 1H,  $J$  = 1.9 Hz, CHO), 2.42 (td, 2H,  $J$  = 7.4, 1.9 Hz, CHOCH<sub>2</sub>), 1.63 (quint, 2H,  $J$  = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>12</sub>H<sub>27</sub>), 1.35-1.20 (m, 24H, C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>), 0.87 (t, 3H,  $J$  = 7.3 Hz, CH<sub>3</sub>).

### 3.1.2.2 Obtenció de l'alcohol al·lílic **85**<sup>71h</sup>

#### 3.1.2.2.1 Obtenció de l'alcohol **85** racèmic

Sobre una dissolució de bromur de vinilmagnesi 1 M en THF (18.50 mL, 18.66 mmol) s'hi addicionà, a 0°C i gota a gota durant 20 min., l'aldehid **84** (1.692 g, 7.468 mmol) dissolt THF anhidre (8 mL), i es deixà la mescla de reacció amb agitació durant 2 h. A continuació s'aturà la reacció amb l'addició d'una solució saturada de NH<sub>4</sub>Cl (5 mL) i se separaren les fases. S'extragué la fase aquosa amb AcOEt (4 x 10 mL), s'ajuntaren els extractes orgànics, es rentaren amb una solució saturada de NaCl (10 mL), s'assecaren amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit. El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 9:1) tot obtenint 1.406 g (5.526 mmol, 74%) de (±)-**85**.

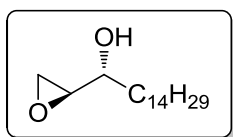


Compost (±)-**85**.<sup>71h</sup> Sòlid blanc;  $P_f$  = 44-45 °C (lit. 46 °C);  $R_f$  (hexà/AcOEt 9:1) = 0.29; **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.87 (ddd, 1H,  $J$  = 17.2, 10.4, 6.2 Hz, =CH), 5.27-5.19 (m, 1H, =CHH), 5.16-5.06 (m, 1H, =CHH), 4.13-4.06 (m, 1H, CHO), 1.58-1.47 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.35-1.23 (m, 22H, (CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>), 0.88 (t, 3H,  $J$  = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  141.3, 114.4, 73.2, 37.0, 31.9, 30.9, 29.7, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 29.1, 25.3, 22.7, 14.1; **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3334, 2952, 2848, 1470, 983.

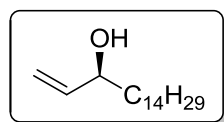


### 3.1.2.2.2 Resolució cinètica de l'alcohol (±)-**85**

Sobre 25 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre amb la presència de tamís molecular, s'hi addicionà, sota atmosfera de nitrogen, Ti(<sup>i</sup>PrO)<sub>4</sub> (0.702 mL, 2.372 mmol) i (-)-tartrat de diisopropil (0.579 mL, 2.768 mmol), i s'agità la mescla a t.a. A continuació es refredà la mescla a -20 °C i s'hi addicionà una dissolució de (±)-**85** (0.503 g, 1.977 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) tot agitant la solució resultant a -20 °C durant 15 min. Tot seguit s'hi addicionà el TBHP (0.719 mL, 3.954 mmol) gota a gota i s'agità la solució resultant durant 7 h a -20 °C. A continuació s'aturà la reacció amb l'addició d'una dissolució aquosa d'àcid tartàric 15% (20 mL) i s'agità la mescla fins a observar la separació de les fases. Tot seguit se separaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 mL). S'ajuntaren els extractes orgànics, es concentraren i posteriorment es diluí el cru obtingut en dietil èter (20 mL). S'abocà la fase etèria sobre una dissolució de NaOH 10% freda i s'agità la mescla 15 min a 0 °C. A continuació se separaren les fases, s'extragué la fase aquosa amb dietil èter (2 x 10 mL), s'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 9:1) tot obtenint 0.284 g (1.050, 53%) de **86** i 0.192 g (0.755 mmol, 38%) de **85**.



Compost **86**. Sòlid blanc;  $R_f$  (hexà/AcOEt 9:1) = 0.11;  $[\alpha]_D^{25} = -9.9$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>); **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3.83 (dt, 1H,  $J = 7.6, 3.9$  Hz, HOCH), 3.06-2.98 (m, 1H, OCH), 2.81 (dd, 1H,  $J = 5.0, 2.9$  Hz, OCHH), 2.73 (dd, 1H,  $J = 5.0, 4.1$  Hz, OCHH), 1.88 (banda ampla, 1H, OH), 1.64-1.45 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.37-1.22 (m, 22H, (CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>), 0.88 (t, 3H,  $J = 6.9$  Hz, CH<sub>3</sub>); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  68.6, 54.7, 43.5, 33.6, 32.1, 29.8, 29.8, 29.8, 29.8, 29.7, 29.7, 29.5, 25.4, 22.8, 14.2; **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3367, 2915, 2847, 1463; **HRMS** (ESI+) calculada per a C<sub>17</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>2</sub> [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 288.2897, trobada = 288.2894.

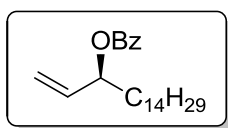


Compost **85**.<sup>71h</sup> Sòlid blanc;  $P_f = 44-45$  °C (lit. 46 °C);  $R_f$  (hexà/AcOEt 9:1) = 0.29;  $[\alpha]_D^{25} = +3.40$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>) [lit.  $[\alpha]_D^{25} = +2.38$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>)]; **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.87 (ddd, 1H,  $J = 17.2, 10.4, 6.2$  Hz, =CH), 5.27-5.19 (m, 1H, =CHH), 5.16-5.06 (m, 1H, =CHH), 4.13-4.06 (m, 1H, CHOH), 1.58-1.47 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.35-1.23 (m, 22H, (CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>), 0.88 (t, 3H,  $J = 6.8$  Hz, CH<sub>3</sub>); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  141.3, 114.4, 73.2, 37.0, 31.9, 30.9, 29.7, 29.6,

29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 29.1, 25.3, 22.7, 14.1; IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3334, 2952, 2848, 1470, 983.

### 3.1.2.2.3 Determinació de l'excés enantiomèric de **85**

Sobre una dissolució de **85** (0.029 g, 0.114 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre (5 mL) s'hi addicionà, sota atmosfera de nitrogen, trietilamina (0.159 mL, 1.140 mmol), clorur de benzoïl (0.132 mL, 1.140 mmol) i un cristall de DMAP, i s'agità la mescla resultant a t.a. durant 16 h. A continuació s'hi addicionà una solució aquosa de NaOH 10% i s'agità la mescla resultant vigorosament durant 1 h. Se separaren les fases i s'extragué la fase aquosa amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 5 mL), s'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 98:2) tot obtenint 0.032 g (0.089 mmol, 78%) de **85a**. L'anàlisi de **85a** per HPLC (CHIRALPAK IC) mostrà una relació d'enantiòmers de 97:3.



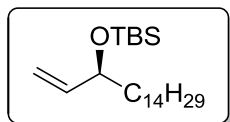
Compost **85a**. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 95:5) = 0.51; HPLC (CHIRALPAK IC, hexà/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  95:5, 1.0 mL/min.):  $t_{\text{major}}$  = 20.74 min.,  $t_{\text{minor}}$  = 23.86 min., 97:3 *r.e.*; RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.10-8.04 (m, 2H, ArH), 7.59-7.52 (m, 1H, ArH), 7.48-7.40 (m, 2H, ArH), 5.89 (ddd, 1H,  $J$  = 17.0, 10.5, 6.3 Hz, =CH), 5.49 (dt, 1H,  $J$  = 7.1, 6.1 Hz, CHOBz), 5.36-5.28 (m, 1H, =CHH), 5.22-5.16 (m, 1H, =CHH), 1.85-1.66 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>), 1.43-1.21 (m, 24H, (CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>), 0.88 (t, 3H,  $J$  = 6.9 Hz, CH<sub>3</sub>); RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.0, 136.8, 133.0, 130.8, 129.7, 128.5, 116.7, 75.5, 34.5, 32.1, 29.8, 29.8, 29.8, 29.8, 29.8, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 25.3, 22.8, 14.3; IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2921, 2852, 1719, 1267, 1108, 709; HRMS (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  = 376.3210, trobada = 376.3217.

### 3.1.2.3 Obtenció dels alcohols protegits

#### 3.1.2.3.1 Obtenció de **87a**

Sobre una dissolució de **85** (0.196 g, 0.770 mmol) i imidazole (0.157 g, 2.311 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre (10 mL), s'hi addicionà TBSCl (0.239 g, 1.541 mmol) dissolt en 5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , i s'agità la mescla resultant durant 16 h a t.a. A continuació s'aturà la reacció amb l'addició d'una solució saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) i se separaren les fases. S'extragué la fase aquosa amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL), s'ajuntaren els extractes orgànics,

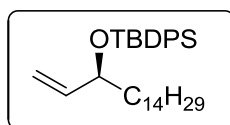
s'assecaren amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. El cru resultant es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà) tot obtenint 0.280 g (0.759 mmol, 99%) de **87a**.



Compost **87a**. Oli incolor;  $R_f$  (hexà) = 0.47;  $[\alpha]_D^{25} = +4.90$  ( $c = 1.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.79 (ddd, 1H,  $J = 17.1$ , 10.4, 6.1 Hz, =CH), 5.18-5.08 (m, 1H, =CHH), 5.06-4.98 (m, 1H, =CHH), 4.10-4.03 (m, 1H, CHOTBS), 1.53-1.38 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2$ ), 1.36-1.19 (m, 24H,  $(\text{CH}_2)_{12}$ ), 0.90 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.89-0.86 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.05 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.03 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  142.1, 113.5, 74.1, 38.3, 32.1, 31.8, 29.9, 29.9, 29.8, 29.8, 29.8, 29.5, 26.1, 25.8, 25.4, 22.9, 18.4, 14.3, -4.2, -4.7; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2923, 2853, 1463, 1251, 834; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{17}\text{H}_{33}$   $[\text{M}-\text{OTBS}]^+ = 237.2577$ , trobada = 237.2579.

### 3.1.2.3.2 Obtenció de **87b**

Sobre una dissolució de **85** (0.288 g, 1.132 mmol) i imidazole (0.154 g, 2.264 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre (10 mL), s'hi addicionà lentament TBDPSCI (0.364 mL, 1.358 mmol), i s'agità la mescla resultant a t.a. durant 6 h. A continuació s'aturà la reacció amb l'addició d'una dissolució saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) i se separaren les fases. S'extragué la fase aquosa amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL), s'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. El cru resultant es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà) tot obtenint 0.485 g (0.984 mmol, 87%) de **87b**.

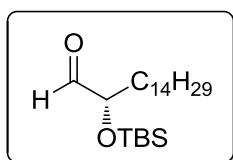


Compost **87b**. Oli incolor;  $R_f$  (hexà) = 0.43;  $[\alpha]_D^{25} = +20.9$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.70-7.63 (m, 4H, ArH), 7.44-7.30 (m, 6H, ArH), 5.78 (ddd, 1H,  $J = 16.9$ , 10.4, 6.4 Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.01-4.90 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.13 (m, 1H, CHOSi), 1.50-1.36 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2$ ), 1.30-1.14 (m, 24H,  $\text{C}_{12}\text{H}_{24}$ ), 1.06 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.88 (t, 3H,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  141.0, 136.0, 135.9, 134.5, 134.4, 129.5, 129.3, 127.4, 127.2, 114.1, 75.1, 37.6, 31.9, 30.9, 29.8, 29.7, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 27.1, 24.4, 22.7, 19.4, 14.1; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2920, 2851, 1427, 1377, 720.

### 3.1.2.4 Obtenció dels aldehids **83a** i **83b**<sup>99</sup>

#### 3.1.2.4.1 Obtenció de **83a**

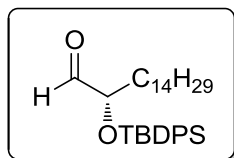
Sobre una dissolució de **87a** (0.126 g, 0.342 mmol) en acetona (3.1 mL) i aigua (0.4 mL), s'hi addicionà 2,6-lutidina (0.079 mL, 0.683 mmol), NMO (0.062 g, 0.513 mmol) i  $K_2OsO_4$  (0.005 g, 0.014 mmol), i s'agità la mescla a t.a. durant 24 h. A continuació s'hi addicionà  $PhI(OAc)_2$  (0.169 g, 0.513 mmol), i s'agità 2 h més a t.a. Tot seguit s'aturà la reacció amb una solució saturada de  $Na_2S_2O_3$  (5 mL) i s'extragué la fase aquosa amb AcOEt (2 x 5 mL). A continuació es rentà la fase orgànica amb una solució saturada de  $CuSO_4$ , s'assecà amb  $MgSO_4$  anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. S'obtingueren 0.227 g d'un cru que contenia una mescla de **83a** i iodobenzè, que s'utilitzà per a la següent etapa sense purificar.



Compost **83a**. Senyals significatius de **RMN de  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.56 (d, 1H,  $J = 1.7$  Hz, CHO), 3.93 (ddd, 1H,  $J = 7.1, 5.6, 1.7$  Hz, CHOTBS), 1.61-1.54 (m, 2H, OCHCH<sub>2</sub>), 1.31-1.20 (m, 24H, C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>), 0.89 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

#### 3.1.2.4.2 Obtenció de **83b**

Se seguí el mateix procediment que en l'apartat 3.1.2.4.1, però amb les següents quantitats: **87b** (0.158 g, 0.321 mmol), NMO (0.058 g, 0.481 mmol), 2,6-lutidina (0.074 mL, 0.641 mmol),  $K_2OsO_4$  (0.006 g, 0.016 mmol),  $PhI(OAc)_2$  (0.158 g, 0.481 mmol). S'obtingueren 0.231 g d'un cru que contenia una mescla de **83b** i iodobenzè, que s'utilitzà per a la següent etapa sense purificar.

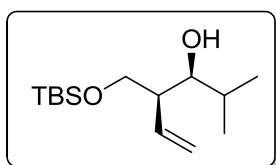


Compost **83b**. Senyals significatius de **RMN de  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.58 (d, 1H,  $J = 1.7$  Hz, CHO), 4.02 (td, 1H,  $J = 5.9, 1.6$  Hz, CHOTBDPS), 1.65-1.55 (m, 2H, OCHCH<sub>2</sub>), 1.29-1.19 (m, 24H, C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>), 1.11 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

## 3.2 Hidroboració dels al·lenols i posterior addició sobre aldehids

### 3.2.1 Hidroboració de 69a i addició sobre isobutiraldehid

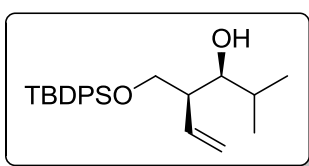
Se seguí el procediment general d'hidroboració-addició i s'obtingué el següent adducte:



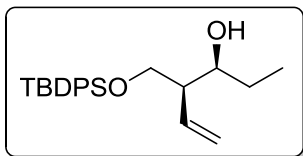
Compost ( $\pm$ )-**71**, 46%. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 98:2) = 0.29; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.01 (ddd, 1H,  $J = 17.4, 10.4, 9.1$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.18 (dd, 1H,  $J = 10.5, 2.1$  Hz, =CHH), 5.12 (ddd, 1H,  $J = 17.4, 2.1, 0.8$  Hz, =CHH), 3.75-3.89 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OSi}$ ), 3.41-3.50 (m, 1H, CHOH), 3.06 (banda ampla, 1H, OH), 2.33 (ddd, 1H,  $J = 8.8, 7.0, 4.2$  Hz, CHCHOH), 1.57-1.75 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.99 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.89 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.84 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.08 (s, 3H,  $\text{OSiCH}_3$ ), 0.04 (s, 3H,  $\text{OSiCH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  135.5, 117.6, 79.0, 67.7, 47.7, 31.5, 31.0, 26.0, 26.0, 25.8, 19.1, 19.1, 18.3; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3453, 2955, 2928, 2857, 1471, 1254, 1074, 774; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 258.2088$ , trobada = 259.2080.

### 3.2.2 Hidroboració de 69b i addició sobre aldehids

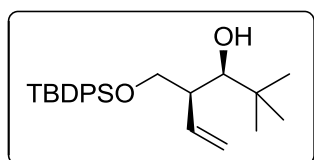
Se seguí el procediment general d'hidroboració-addició i s'obtingueren els següents resultats:



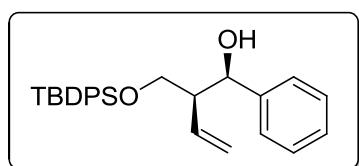
Compost ( $\pm$ )-**70**, 59%. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 95:5) = 0.30; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.68-7.64 (m, 4H, ArH), 7.46-7.36 (m, 6H, ArH), 6.00 (ddd, 1H,  $J = 17.4, 10.4, 9.1$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.18 (dd, 1H,  $J = 10.4, 2.0$  Hz, =CHH), 5.07 (ddd, 1H,  $J = 17.4, 2.0, 0.8$  Hz, =CHH), 3.81 (dd, 2H,  $J = 5.0, 3.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OSi}$ ), 3.51 (dt, 1H,  $J = 8.2, 3.0$  Hz, CHOH), 2.56 (d, 1H,  $J = 3.3$  Hz, OH), 2.37 (m, 1H, CHCH=), 1.73-1.61 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.06 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.98 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.84 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  135.8, 135.7, 135.3, 133.4, 133.1, 129.9, 127.9, 118.1, 78.0, 67.4, 48.2, 31.4, 27.0, 19.3, 19.2, 18.9; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3071, 2930, 2857, 1472, 1427, 1106, 700; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 383.2300$ , trobada = 383.2304.



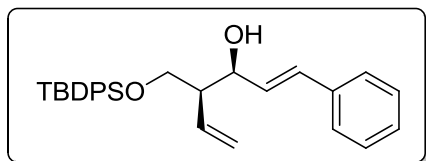
Compost ( $\pm$ )-**72**, 62%. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 98:2) = 0.22; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.75-7.64 (m, 4H, ArH), 7.49-7.36 (m, 6H, ArH), 5.95 (ddd, 1H,  $J = 17.3, 10.4, 9.0$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.19 (dd, 1H,  $J = 10.4, 2.0$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHH}$ ), 5.08 (ddd, 1H,  $J = 17.3, 2.0, 0.8$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHH}$ ), 3.90-3.74 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{CHOH}$ ), 2.66 (d, 1H,  $J = 3.3$  Hz, OH), 2.29 (m, 1H,  $\text{CHCHOH}$ ), 1.56-1.41 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.08 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.95 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  135.5, 135.4, 130.0, 128.0, 118.0, 74.0, 66.6, 49.9, 27.0, 27.0, 19.3, 10.4; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3448, 2952, 2927, 2857, 1472, 1254, 1074, 771; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 369.2244$ , trobada = 369.2238.



Compost ( $\pm$ )-**73**, 66%. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 98:2) = 0.15; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.70-7.64 (m, 4H, ArH), 7.46-7.36 (m, 6H, ArH), 6.08 (ddd, 1H,  $J = 17.5, 10.4, 9.0$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.09 (dd, 1H,  $J = 10.4, 2.0$  Hz,  $=\text{CHH}$ ), 5.00 (ddd, 1H,  $J = 17.5, 2.0, 0.8$  Hz,  $=\text{CHH}$ ), 3.76 (dd, 1H,  $J = 9.7, 6.6$  Hz,  $\text{OCHH}$ ), 3.70 (dd, 1H,  $J = 9.7, 4.5$  Hz,  $\text{OCHH}$ ), 3.61 (d, 1H,  $J = 3.5$  Hz,  $\text{OCH}$ ), 2.57-2.42 (m, 1H,  $\text{CHCH}=\text{CH}_2$ ), 2.26 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz, OH), 1.07 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ), 0.91 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  136.7, 135.9, 135.8, 133.5, 133.3, 129.9, 129.9, 127.9, 127.8, 117.1, 79.2, 69.1, 47.1, 35.6, 27.1, 26.9, 19.3; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3459, 2930, 2857, 1363, 1105, 1077, 700; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 397.2557$ , trobada = 397.2552.



Compost ( $\pm$ )-**74**, 58%. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 95:5) = 0.30; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.76-7.61 (m, 7H, ArH), 7.48-7.21 (m, 8H, ArH), 5.91 (ddd, 1H,  $J = 17.4, 10.5, 8.6$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.16 (dd, 1H,  $J = 10.5, 1.9$  Hz,  $=\text{CHH}$ ), 5.03 (m, 1H,  $=\text{CHH}$ ), 4.99 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 3.81-3.64 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.56 (m, 1H,  $\text{CHCHOH}$ ), 1.09 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  142.5, 135.8, 135.7, 135.2, 134.9, 133.3, 133.1, 129.9, 129.9, 128.2, 127.9, 127.4, 126.6, 118.8, 74.4, 65.6, 53.3, 27.0, 26.7; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3454, 2969, 2856, 1471, 1427, 1229, 1110, 699; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 399.2139$ , trobada = 399.2135.



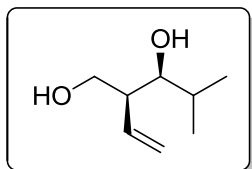
Compost (±)-**75**, 50% (calculat sobre una mescla de **75** i cinnamaldehyd). Senyals significatius de **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.24 (dd, 1H, *J* = 15.9, 6.2 Hz, =CHCH), 5.87 (ddd, 1H, *J* = 17.4, 10.5, 8.4 Hz, =CH), 5.22-5.08 (m, 2H, =CH<sub>2</sub>), 3.83 (dd, 2H, *J* = 9.8, 5.7 Hz, CH<sub>2</sub>OTBDPS), 2.97 (m, 1H, CHOH), 2.62-2.49 (m, 1H, CHCH=), 1.07 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

### 3.3 Determinació estructural dels adductes

#### 3.3.1 Desprotecció de (±)-70

##### 3.3.1.1 Desprotecció de (±)-70a

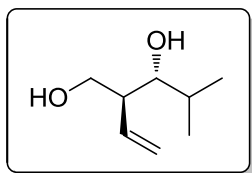
Sobre una dissolució de l'adducte (±)-**70a** (0.161 g, 0.423 mmol) en THF anhidre (2 mL) s'hi addicionà, sota atmosfera de nitrogen, àcid acètic (0.036 mL, 0.631 mmol) i tot seguit una solució de TBAF (0.199 g, 0.632 mmol) en THF anhidre (5 mL) via cànula a t.a. La solució resultant es deixà tota la nit amb agitació. A continuació s'eliminà el dissolvent al buit i el cru resultant es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 7:3) tot obtenint 0.055 g (0.385 mmol, 90%) de (±)-**76a**.



Compost (±)-**76a**. Oli incolor; *R<sub>f</sub>* (hexà/AcOEt 7:3) = 0.25; **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.90 (ddd, 1H, *J* = 17.4, 10.4, 9.2 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 5.24 (dd, 1H, *J* = 10.5, 1.8 Hz, =CHH), 5.19 (dd, 1H, *J* = 17.3, 1.9 Hz, =CHH), 3.68-3.79 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.40 (dd, 1H, *J* = 8.4, 3.1 Hz, CHOH), 2.50 (banda ampla, 2H, (OH)<sub>2</sub>), 2.46-2.38 (m, 1H, CHCH=), 1.57-1.73 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.97 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.86 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, CH<sub>3</sub>); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 134.7, 118.8, 77.9, 65.2, 48.2, 31.6, 18.9, 18.7; **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3237, 2973, 2870, 1420, 1380, 1054, 919; **HRMS** (ESI+) calculada per a C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> = 167.1042, trobada = 167.1040.

##### 3.3.1.2 Desprotecció de (±)-70b

Se seguí el mateix procediment que en l'apartat 3.3.1.1, però amb les següents quantitats: (±)-**70b** (0.143 g, 0.374 mmol), àcid acètic (0.028 mL, 0.561 mmol), TBAF (0.184 g, 0.563 mmol). El cru resultant es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 7:3) tot obtenint 0.049 g (0.337 mmol, 90%) de (±)-**76b**.

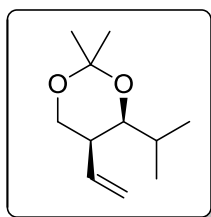


Compost (±)-**76b**. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 4:1) = 0.05; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.62 (ddd, 1H,  $J = 17.3, 10.2, 9.1$  Hz, =CH), 5.22-5.12 (m, 2H, = $\text{CH}_2$ ), 3.81 (dd, 1H,  $J = 10.7, 6.9$  Hz, OCHH), 3.73 (dd, 1H,  $J = 10.7, 4.9$  Hz, OCHH), 3.54 (dd,  $J = 8.7, 3.4$  Hz, OCH), 2.77 (banda ampla, 2H,  $(\text{OH})_2$ ), 2.48-2.38 (m, 1H, CHCH=), 1.87-1.74 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.97 (d, 3H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.88 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  132.8, 117.3, 80.4, 68.2, 45.7, 31.3, 18.6, 18.4; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3265, 2989, 2865, 1434, 1345, 1055, 923; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 167.1042$ , trobada = 167.1039.

### 3.3.2 Obtenció de l'acetal (±)-77

#### 3.3.2.1 Obtenció de (±)-77a

Sobre una solució de (±)-**76a** (0.046 g, 0.327 mmol) i una punta d'espàtula de PPTS en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre (2 mL) s'hi adicionà, sota atmosfera de nitrogen, una solució de 2,2-dimetoxipropà (1.96 mL, 15.95 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre (2 mL) via cànula a t.a. La mescla resultant es deixà amb agitació a t.a. fins a la consumició del material de partida (4 h). A continuació s'evaporà el dissolvent al buit, i el cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (Hexà/AcOEt 98:2) tot obtenint 0.051 g (0.278 mmol, 85%) de (±)-**77a**.



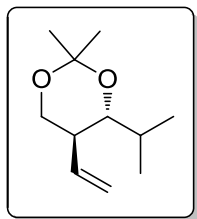
Compost (±)-**77a**. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 9:1) = 0.79; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.25 (ddd, 1H,  $J = 17.2, 10.4, 9.6$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.15 (dd, 1H,  $J = 7.8, 2.0$  Hz, =CHH), 5.12 (dd, 1H,  $J = 13.6, 2.0$  Hz, =CHH), 4.12 (dd, 1H,  $J = 11.4, 3.0$  Hz, OCHH), 3.71 (dd, 1H,  $J = 11.4, 1.8$  Hz, OCHH), 3.39 (dd, 1H,  $J = 9.8, 2.4$  Hz,  $\text{CHO}(\text{CMe}_2)$ ), 2.11 (ddd, 1H,  $J = 9.5, 4.6, 2.3$  Hz, CHCH=), 1.52-1.65 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.44 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.91 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.79 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  136.1, 116.4, 98.8, 76.7, 66.4, 41.4, 30.0, 29.9, 19.2, 19.0, 17.2; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2992, 2856, 1456, 1229.

#### 3.3.2.2 Obtenció de (±)-77b

Se seguí el mateix procediment que en l'apartat 3.3.2.1, però amb les següents quantitats: (±)-**76b** (0.026 g, 0.180 mmol), 2,2-dimetoxipropà (1.13 mL, 9.02 mmol). El



cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 98:2) tot obtenint 0.028 g (0.153 mmol, 85%) de (±)-**77b**.



Compost (±)-**77b**. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 9:1) = 0.75; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.50 (ddd, 1H,  $J = 17.3, 10.3, 9.0$  Hz, =CH), 5.17-5.07 (m, 2H, =CH<sub>2</sub>), 3.68 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz, OCH<sub>2</sub>), 3.52 (dd, 1H,  $J = 10.3, 2.5$  Hz, OCH), 2.43 (dt, 1H,  $J = 17.0, 8.4$  Hz, CHCH=), 1.79 (dhept, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.42 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>), 1.37 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>), 0.93 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz, CH<sub>3</sub>), 0.87 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz, CH<sub>3</sub>); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  135.9, 118.5, 98.6, 76.7, 64.9, 43.2, 30.1, 30.0, 20.2, 19.7, 15.5; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2992, 2856, 1456, 1229.

## 3.4 Transformacions sintètiques de l'adducte 70a

### 3.4.1 Obtenció de l'hidroxiàcid (±)-79

#### 3.4.1.1 Intent d'obtenció de (±)-79 per ozonòlisi oxidativa

Es dissolgué (±)-**70a** (0.111 g, 0.290 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre (10 mL), es refredà a  $-78^\circ\text{C}$  i a continuació s'hi bombollejà ozó fins a la consumició del material de partida (1 h). Tot seguit s'eliminà el dissolvent al buit i el residu obtingut es dissolgué en AcOH (5 mL) i  $\text{H}_2\text{O}_2$  (5 mL), i s'agità a t.a. durant 72 h. A continuació es diluí la mescla amb una solució de HCl 2 M (10 mL) i s'extragué amb AcOEt (3 x 10 mL). S'ajuntaren els extractes orgànics i s'extragueren amb una solució saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , a continuació s'acidificà la fase aquosa amb HCl, i s'extragué amb AcOEt (3 x 10 mL). S'obtingueren 0.154 g d'un cru que no contenia el producte esperat.

#### 3.4.1.2 Intent d'obtenció de (±)-79 per ozonòlisi reductiva i posterior oxidació

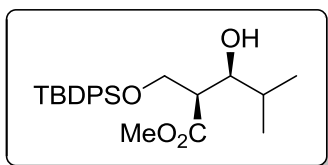
Es dissolgué (±)-**70a** (0.111 g, 0.290 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre (10 mL), es refredà a  $-78^\circ\text{C}$  i a continuació s'hi bombollejà ozó fins a la consumició del material de partida (1 h). Tot seguit s'hi adicionà  $\text{Me}_2\text{S}$  (5 eq.) i es deixà la mescla amb agitació a t.a. durant 4 h. A continuació s'eliminà el dissolvent al buit tot obtenint 0.115 g d'un cru que s'utilitzà per a la següent etapa sense purificar.

Sobre una dissolució del cru anterior en acetonitril (4 mL) s'hi adicionaren 3 mL d'una solució aquosa de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  i  $\text{H}_2\text{O}_2$  (1.6 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  i 5 mL  $\text{H}_2\text{O}_2$  en 20 mL d'aigua). A

continuació es refredà a 10 °C i s'hi addicionà una solució de NaClO<sub>2</sub> (0.064 g, 0.562 mmol) en aigua (1 mL). S'agità la mescla a 10 °C durant 4 h. Tot seguit s'aturà la reacció amb l'addició de NaHSO<sub>3</sub> (10 mL) i s'extragué la fase aquosa amb AcOEt (3 x 10 mL). S'ajuntaren els extractes orgànics i s'extragueren amb una solució saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Es recollí la fase aquosa, s'acidificà amb HCl i s'extragué amb AcOEt (5 x 10 mL). S'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit, tot obtenint 0.019 g d'un cru en què no s'observava el producte esperat.

### 3.4.1.3 Obtenció de (±)-78 per ozonòlisi en NaOH/MeOH <sup>97</sup>

Sobre una dissolució de (±)-70a (0.098 g, 0.256 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre (12 mL) s'hi addicionà una solució de NaOH 2.5 M en metanol (3 mL) i es refredà la mescla a -78 °C. A continuació es féu bombollear ozó durant 1 h i tot seguit es diluí el cru amb aigua i Et<sub>2</sub>O, es deixà atemperar i s'extragué la fase aquosa amb Et<sub>2</sub>O (3 x 5 mL). S'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 9:1) tot obtenint 0.048 g (0.102 mmol, 40%) de (±)-78.



Compost (±)-78. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 9:1) = 0.07; **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.72-7.61 (m, 4H, ArH), 7.49-7.37 (m, 6H, ArH), 4.01 (dd, 1H,  $J = 10.0, 7.7$  Hz, OCHH), 3.89 (dd, 1H,  $J = 10.0, 5.8$  Hz, OCHH), 3.72 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.51 (m, 1H, OCH), 2.86 (dt, 1H,  $J = 7.6, 5.7$  Hz, CHCO<sub>2</sub>Me), 2.69 (banda ampla, 1H, OH), 1.60 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.04 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.91 (d, 3H,  $J = 3.6$  Hz, CH<sub>3</sub>), 0.89 (d, 3H,  $J = 3.5$  Hz, CH<sub>3</sub>); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174.8, 135.7, 135.7, 133.4, 133.3, 129.9, 129.9, 127.9, 75.1, 63.6, 51.9, 50.8, 32.2, 26.9, 19.6, 19.3, 17.6; **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3497, 2956, 2930, 2857, 1717, 1427, 1105, 700; **HRMS** (ESI+) calculada per a C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>NaO<sub>4</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup> = 437.2119, trobada = 437.2117.

### 3.4.1.4 Intent d'oxidació de (±)-70a amb K<sub>2</sub>OsO<sub>4</sub><sup>99,144</sup>

Se seguí el mateix procediment que en l'apartat 3.1.2.4.1 però amb les següents quantitats: (±)-70a (0.085 g, 0.222 mmol), NMO (0.040 g, 0.333 mmol), 2,6-lutidina (0.051 mL, 0.444 mmol), K<sub>2</sub>OsO<sub>4</sub> (0.004 g, 0.011 mmol), PhI(OAc)<sub>2</sub> (0.109 g, 0.333

mmol). S'obtingueren 0.108 g d'un cru que s'utilitzà per a la següent etapa sense purificar.

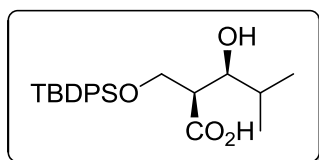
Sobre una dissolució del cru anterior en acetonitril (4 mL) s'hi adicionaren 3 mL d'una solució aquosa de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  i  $\text{H}_2\text{O}_2$  (1.6 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  i 5 mL  $\text{H}_2\text{O}_2$  en 20 mL d'aigua). A continuació es refredà a 10 °C i s'hi adicionà una solució de  $\text{NaClO}_2$  (0.064 g, 0.562 mmol) en aigua (1 mL). S'agità la mescla a 10 °C durant 4 h. Tot seguit s'aturà la reacció amb l'addició de  $\text{NaHSO}_3$  (10 mL) i s'extragué la fase aquosa amb AcOEt (3 x 10 mL). S'ajuntaren els extractes orgànics i s'extragueren amb una solució saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Es recollí la fase aquosa, s'acidificà amb HCl i s'extragué amb AcOEt (5 x 10 mL). S'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit, tot obtenint 0.019 g d'un cru en què no s'observava el producte esperat.

#### **3.4.1.5 Intent d'oxidació de ( $\pm$ )-70a amb $\text{OsO}_4$ i Oxone<sup>98</sup>**

Sobre una dissolució de ( $\pm$ )-70a (0.076 g, 0.199 mmol) en DMF (2 mL) s'hi adicionà  $\text{OsO}_4$  (1.7 mg, 0.0018 mmol), s'agità a t.a. durant 5 min i a continuació s'hi adicionà Oxone (0.489 g, 0.795 mmol). S'agità la mescla resultant durant 2 h a t.a. A continuació s'aturà la reacció amb l'addició d'una solució de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ , i s'agità 1 h fins que s'observà com la solució s'ennegria. Tot seguit s'hi adicionà una solució de HCl 2 M i s'extragué la fase aquosa amb AcOEt (3 x 10 mL). S'obtingueren 0.071 g d'un cru en què no es pogué aïllar cap producte.

#### **3.4.1.6 Hidròlisi de ( $\pm$ )-78 amb NaOH**

Sobre una dissolució de ( $\pm$ )-78 (0.031 g, 0.075 mmol) en isopropanol (1.5 mL) s'hi adicionà NaOH (0.006 g, 0.150 mmol) dissolt en 0.5 mL d'aigua. A continuació s'escalfà la mescla a 60 °C durant 30 min. Tot seguit, es deixà atemperar la mescla i s'abocà sobre una mescla aigua/etanol 1:1 (20 mL) i s'acidificà la solució resultant amb una dissolució de HCl 2M. S'extragué la solució àcida amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 5 mL), s'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit, tot obtenint 0.026 g (0.065 mmol, 85%) de ( $\pm$ )-79.



Compost (±)-**79**. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 4:1) = 0.10; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.76-7.62 (m, 4H, ArH), 7.49-7.33 (m, 6H, ArH), 3.99 (dd, 1H,  $J = 10.1, 6.9$  Hz, OCHH), 3.94 (dd, 1H,  $J = 10.2, 5.8$  Hz, OCHH), 3.63-3.49 (m, 1H, OCH), 2.87-2.82 (m, 1H,  $\text{CHCO}_2\text{H}$ ), 1.74-1.65 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.04 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.91 (d, 6H,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  177.8, 135.6, 135.5, 134.8, 129.9, 129.9, 129.6, 127.8, 127.7, 75.2, 63.4, 50.4, 31.8, 26.7, 26.5, 19.4, 17.6; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3456, 2929, 2856, 1708, 1427, 1110, 700; **HRMS** (ESI-) calculada per a  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{Si}$   $[\text{M}-\text{H}]^- = 399.1997$ , trobada = 399.2011.

#### 3.4.1.7 Hidròlisi de (±)-**78** amb LiOH

Es dissolgué (±)-**78** (0.108 g, 0.260 mmol) i LiOH (0.031 g, 1.300 mmol) en una mescla de THF, MeOH i aigua 2:2:1 (5 mL), i s'agità la mescla resultant a t.a. durant 16 h. A continuació s'acidificà amb una solució de HCl 2 M i s'extragué la fase aquosa amb AcOEt (5 x 10 mL). S'assecà la fase orgànica amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit tot obtenint 0.091 g (0.226 mmol, 87%) de (±)-**79**.

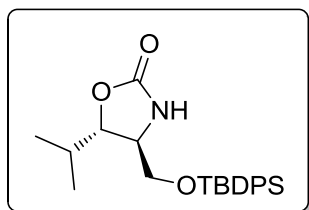
#### 3.4.1.8 Hidròlisi de (±)-**78** amb LiI<sup>102</sup>

S'escalfà a reflux una mescla de (±)-**78** (0.069 g, 0.193 mmol) i LiI (0.056 g, 0.482 mmol) en piridina anhidra (5 mL) durant 16 h. A continuació s'eliminà la piridina al buit, s'hi addicionà una solució de HCl 2 M i s'extragué la fase aquosa amb AcOEt (3 x 10 mL). S'assecà la fase orgànica amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 9:1) tot obtenint 0.067 g (0.168 mmol, 86%) de (±)-**79**.

#### 3.4.2 Transposició de Curtius intramolecular de (±)-**79**<sup>100</sup>

Sobre una dissolució de (±)-**79** (0.065 g, 0.162 mmol) en toluè anhidre (2 mL) s'hi addicionà trietilamina (0.027 mL, 0.195 mmol) i posteriorment DPPA (0.043 mL, 0.195 mmol) gota a gota. S'escalfà la solució resultant a 55 °C durant 16 h. A continuació es deixà temperar la mescla i s'addicionaren una dissolució saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (5 mL) i AcOEt (5 mL). Se separaren les fases, i la fase orgànica es rentà amb una dissolució de HCl 1 M i una dissolució saturada de NaCl. Tot seguit s'assecà la fase orgànica amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. El cru resultant es purificà per

cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 4:1) tot obtenint 0.040 g (0.101 mmol, 63%) de (±)-**80**.

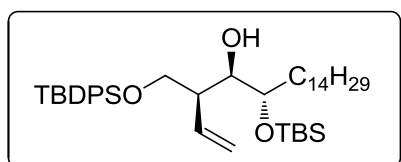


Compost (±)-**80**. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 4:1) = 0.19; **RMN de  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.66-7.61 (m, 4H, ArH), 7.48-7.37 (m, 6H, ArH), 5.70 (s, 1H, NH), 4.04-3.98 (m, 1H, OCH), 3.64-3.56 (m, 3H,  $OCH_2$ , NCH), 1.85 (m, 1H,  $CH(CH_3)_2$ ), 1.06 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ), 0.94 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz,  $CH_3$ ), 0.88 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz,  $CH_3$ ); **RMN de  $^{13}C$**  (101 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  159.7, 136.0, 136.0, 133.2, 133.1, 130.5, 130.5, 128.4, 128.3, 83.6, 66.1, 56.3, 32.0, 26.6, 18.9, 16.9, 16.7; **IR** (ATR,  $cm^{-1}$ ): 2928, 2855, 1745, 1427, 1107, 699; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $C_{23}H_{32}NO_3Si$   $[M+H]^+ = 398.2146$ , trobada = 398.2140.

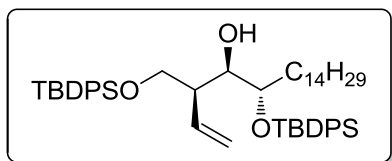
### 3.5 Aproximació sintètica a la 3-*epi*-Jaspina B

#### 3.5.1 Hidroboració de 69b i posterior addició sobre els aldehids 83a i 83b

Se seguí el procediment general d'hidroboració-addició però emprant les següents relacions molars: al·lè (1.2 eq.), diciclohexilborà (1.4 eq.), aldehyd (1.0 eq.). S'obtingueren els següents resultats:



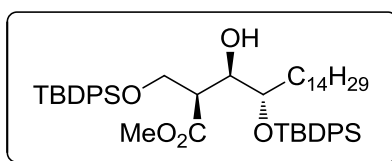
Compost **82a**. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 98:2) = 0.32; **RMN de  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.73-7.64 (m, 4H, ArH), 7.47-7.33 (m, 6H, ArH), 6.08-5.94 (m, 0.3H, =CH), 5.93-5.77 (m, 0.7H, =CH), 5.18-5.07 (m, 1H, =CHH), 5.05-4.97 (m, 1H, =CHH), 4.31-4.19 (m, 0.3H, CHOTBS), 3.95-3.70 (m, 2.7H, CHOTBS,  $CH_2OTBDPS$ ), 3.68-3.57 (m, 1H, CHOH), 2.55-2.49 (m, 0.6H, OH, CHCH=), 2.35-2.26 (m, 0.7H, CHCH=), 2.24-2.21 (m, 0.7H, OH), 1.40-1.19 (m, 26H,  $C_{13}H_{26}$ ), 1.07 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ), 1.00 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ), 0.89 (t,  $J = 7.3$  Hz,  $CH_3$ ), 0.06 (s, 3H, OSi $CH_3$ ), 0.03 (s, 3H, OSi $CH_3$ ); **RMN de  $^{13}C$**  (101 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  135.8, 135.8, 135.8, 135.7, 135.7, 129.9, 129.7, 127.9, 127.8, 127.8, 117.9, 117.5, 73.8, 73.7, 73.5, 71.4, 66.5, 65.2, 49.0, 46.4, 33.6, 32.4, 32.1, 30.3, 30.2, 29.9, 29.8, 29.5, 27.1, 27.0, 26.1, 24.4, 24.3, 22.9, 19.4, 19.4, 18.3, 14.3, -3.9, -4.4; **IR** (ATR,  $cm^{-1}$ ): 3287, 2924, 2853, 1463, 1086, 824, 700; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $C_{42}H_{73}O_3Si_2$   $[M+H]^+ = 681.5093$ , trobada = 681.5088.



Compost **82b**. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 98:2) = 0.26;  $[\alpha]_D^{25} = +4.5$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.74-7.60 (m, 8H, ArH), 7.45-7.31 (m, 12H, ArH), 5.78 (dt, 1H,  $J = 17.5, 9.7$  Hz, =CH), 5.01 (dd, 1H,  $J = 9.8, 1.9$  Hz, =CHH), 4.92 (dd, 1H,  $J = 17.3, 1.8$  Hz, =CHH), 3.96-3.90 (m, 1H, CHOTBDPS), 3.80-3.74 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OTBDPS}$ ), 3.52 (dd, 1H,  $J = 9.9, 5.2$  Hz, CHOH), 2.31 (m, 1H, CHCH=), 2.28 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz, OH), 1.35-1.10 (m, 26H,  $\text{C}_{13}\text{H}_{26}$ ), 1.07 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.06 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.90 (t, 3H,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  136.1, 136.0, 135.8, 135.7, 135.7, 134.2, 134.0, 133.9, 133.8, 129.8, 129.8, 129.7, 127.8, 127.8, 127.7, 127.7, 127.7, 117.8, 75.0, 71.5, 65.0, 48.7, 33.1, 32.1, 29.9, 29.8, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 27.3, 27.3, 27.1, 27.0, 27.0, 24.2, 22.9, 19.7, 19.4, 14.3; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3275, 2925, 2854, 1427, 1105, 907, 700; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{52}\text{H}_{76}\text{NaO}_3\text{Si}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 827.5225$ , trobada = 827.5247.

### 3.5.2 Ozonòlisi de **82b**<sup>97</sup>

Se seguí el mateix procediment que en l'apartat 3.4.1.2, però amb les següents quantitats: **82b** (0.471 g, 0.585 mmol), NaOH/MeOH (6 mL). El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 95:5) tot obtenint 0.132 g (0.158 mmol, 35%) de **88**.



Compost **88**. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 9:1) = 0.32;  $[\alpha]_D^{25} = +2.4$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.64-7.56 (m, 8H, ArH), 7.43-7.25 (m, 12H, ArH), 3.83 (td, 1H,  $J = 6.8, 2.4$  Hz, CHOTBDPS), 3.77 (dd, 1H,  $J = 9.9, 7.8$  Hz, CHHOTBDPS), 3.70 (dd, 1H,  $J = 10.0, 5.4$  Hz, CHHOTBDPS), 3.66 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.62-3.57 (m, 1H, CHOH), 3.01 (td, 1H,  $J = 7.5, 5.5$  Hz,  $\text{CHCO}_2\text{Me}$ ), 2.69 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, OH), 1.65-1.55 (m, 2H,  $\text{OCHCH}_2$ ), 1.31-1.10 (m, 24H,  $\text{C}_{12}\text{H}_{24}$ ), 1.02 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.00 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.88 (t, 3H,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.8, 136.0, 135.9, 135.7, 135.7, 134.1, 133.4, 133.3, 130.0, 129.9, 129.8, 129.8, 127.9, 127.8, 127.6, 74.3, 70.9, 62.5, 51.7, 51.2, 33.2, 32.1, 29.9, 29.8, 29.8, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.5, 27.2, 26.8, 25.1, 22.9, 19.6, 19.3, 14.3; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{52}\text{H}_{80}\text{NO}_5\text{Si}_2$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+ = 854.5570$ , trobada = 854.5563.

### **3.5.3 Hidròlisi de l'èster metílic de **88****

#### **3.5.3.1 Prova amb NaOH**

Se seguí el mateix procediment que en l'apartat 4.2.1.5, però amb les següents quantitats: **88** (0.035 g, 0.042 mmol), NaOH (0.003 g, 0.084 mmol), <sup>i</sup>PrOH (1.5 mL), aigua (0.5 mL). S'obtingué un cru en què no s'observava producte ni material de partida.

#### **3.5.3.2 Prova amb LiOH**

Se seguí el mateix procediment que en l'apartat 4.2.1.6, però amb les següents quantitats: **88** (0.078 g, 0.093 mmol), LiOH (0.004 g, 0.140 mmol). Després de 3 h de reacció s'obtingué un cru en què no s'observava producte ni material de partida.

#### **3.5.3.3 Prova amb Lil<sup>102</sup>**

Se seguí el mateix procediment que en l'apartat 4.2.1.7, però amb les següents quantitats: **88** (0.048 g, 0.057 mmol), Lil (0.023 g, 0.172 mmol). Després de 24 h de reacció es recuperà el material de partida inalterat.

## **EXPERIMENTAL CAPÍTOL 5**





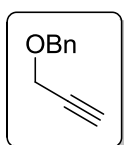
## IV. INSERCIÓ D'AL·LENS A BENZIL AMINES I FENIL ETIL AMINES CATALITZADA PER PAL·LADI

### 4.1 Preparació dels al·lens de partida

#### 4.1.1 Preparació de l'al·lè 100

##### 4.1.1.1 Protecció de l'alcohol propargílic

Sobre una suspensió de NaH (0.816 g, 20.406 mmol) i una punta d'espàtula de KI en THF anhidre (40 mL), s'hi addicionà, a 0 °C i sota atmosfera de nitrogen, alcohol propargílic (1.00 mL, 17.01 mmol) i s'agità la suspensió durant 30 min a 0 °C. Tot seguit s'hi addicionà bromur de benzil (1.97 mL, 17.01 mmol) i s'agità la mescla durant 2 h a t.a. A continuació s'evaporà el dissolvent i el residu obtingut es repartí entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i aigua. S'extragué la fase aquosa amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> tres vegades, i els extractes orgànics resultants, s'ajuntaren i es rentaren amb una solució saturada de NaCl. S'assecà la fase orgànica amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit. El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 98:2) tot obtenint 1.80 g (12.313 mmol, 72%) de benzil propargil èter.



Benzil propargil èter. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 98:2) = 0.40; **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.40-7.29 (m, 5H, ArH), 4.63 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.19 (dd, 2H,  $J$  = 2.4, 0.9 Hz, CH<sub>2</sub>O), 2.48 (t, 1H,  $J$  = 2.4 Hz, CH); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  137.4, 128.6, 128.2, 128.0, 79.8, 74.7, 71.7, 57.2; **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3289, 2854, 1495, 1453, 1353, 1263, 1073, 1027, 696.

##### 4.1.1.2 Obtenció de l'al·lè 100<sup>93</sup>

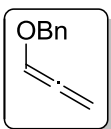
Sobre una dissolució de CuI (0.650 g, 3.420 mmol) i paraformaldehyd (0.514 g, 17.100 mmol) en 30 mL de dioxà s'hi addicionà dicitclohexilamina (2.45 mL, 12.35 mmol) i benzil propargil èter (1.007 g, 6.840 mmol), i s'escalfà la mescla a reflux durant 4 h. A continuació s'eliminà el dissolvent al buit i es purificà el cru resultant per cromatografia en columna *flash* (hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 4:1), tot obtenint 0.630 g (3.932 mmol, 57%) de **100**.



Compost **100**.<sup>93</sup> Oli groguenc;  $R_f$  (hexà/AcOEt 98:2) = 0.20; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.40-7.27 (m, 5H, ArH), 5.29 (quint, 1H,  $J = 6.6$  Hz, CH), 4.82 (dt, 2H,  $J = 6.6, 2.4$  Hz,  $=\text{CH}_2$ ), 4.55 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.08 (dt, 2H,  $J = 6.6, 2.4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{O}$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  209.4, 138.2, 128.5, 127.9, 127.7, 87.8, 75.8, 71.9, 68.0; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2855, 2360, 1954, 1453, 1359, 1072, 845, 697.

#### 4.1.2 Obtenció de l'al·lè 101<sup>125</sup>

Sobre una suspensió de  $t\text{BuOK}$  (0.047 g, 0.410 mmol) en THF anhidre (10 mL), s'hi addicionà benzil propargil èter (0.200 g, 1.368 mmol) via cànula i s'agità la mescla durant 90 min a t.a. A continuació es filtrà el cru amb *Celite*, i les aigües mares s'evaporaren al buit, tot obtenint 0.179 g (1.224 mmol, 90%) de **101**.

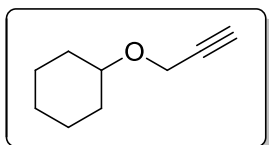


Compost **101**.<sup>125</sup> Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 98:2) = 0.70; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.38-7.29 (m, 5H, ArH), 6.85 (t, 1H,  $J = 5.9$  Hz, CH), 5.49 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz,  $=\text{CH}_2$ ), 4.63 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  201.5, 137.4, 128.6, 128.0, 127.9, 121.8, 91.3, 70.8; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3033, 2868, 1952, 1723, 1453, 1185, 1039, 732.

#### 4.1.3 Preparació de l'al·lè 102<sup>125</sup>

##### 4.1.3.1 Obtenció del ciclohexil propargil èter

Sobre una suspensió de NaH (0.455 g, 11.382 mmol) en THF anhidre (20 mL), s'hi addicionà, a 0 °C i sota atmosfera de nitrogen, ciclohexanol (1.00 mL, 9.49 mmol), i s'agità la mescla resultant a t.a. durant 30 min. A continuació s'hi addicionà bromur de propargil (2.10 mL, 18.97 mmol) i s'agità la mescla resultant a t.a. durant 16 h. Tot seguit s'eliminà el dissolvent al buit i el cru obtingut es repartí entre aigua i  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . S'extragué la fase aquosa amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 20 mL), s'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:1) tot obtenint 1.06 g (7.669 mmol, 81%) de ciclohexil propargil èter.

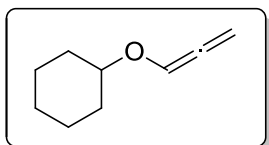


Ciclohexil propargil èter.<sup>125</sup> Oli incolor;  $R_f$  (hexà/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:1) = 0.38; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.18 (d, 2H,  $J = 2.4$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 3.54-3.40 (m, 1H, OCH), 2.38 (t, 1H,  $J = 2.4$  Hz, CCH),

2.00-1.87 (m, 2H, OCHCH<sub>2</sub>), 1.80-1.70 (m, 2H, OCHCH<sub>2</sub>), 1.59-1.50 (m, 1H, ChxH), 1.36-1.18 (m, 5H, ChxH); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 80.7, 76.7, 73.7, 55.0, 32.0, 25.8, 24.1.

#### 4.1.3.2 Obtenció de l'al·lè 102<sup>125</sup>

Se seguí el mateix procediment que en l'apartat 4.1.2, però amb les següents quantitats: ciclohexil propargil èter (0.300 g, 2.171 mmol), <sup>t</sup>BuOK (0.075 g, 0.651 mmol). S'obtingueren 0.270 g (1.447 mmol, 90%) de **102**.

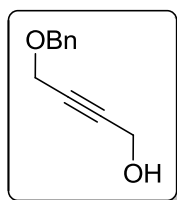


Compost **102**.<sup>125</sup> Oli incolor; **R<sub>f</sub>** (hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1) = 0.74; **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.61 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz, =CH), 5.37 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz, =CH<sub>2</sub>), 3.69-3.61 (m, 2H, OCH), 1.94-1.83 (m, 2H, OCHCH<sub>2</sub>), 1.74 (m, 2H, OCHCH<sub>2</sub>), 1.55-1.24 (m, 6H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 201.9, 120.0, 89.5, 68.1, 31.9, 25.7, 23.8.

#### 4.1.4 Preparació de l'al·lè 103

##### 4.1.4.1 Monobenzilació de 2-butin-1,4-diol

Sobre una dissolució de KOH (1.030 g, 17.400 mmol) en aigua (15 mL) s'hi addicionà 2-butin-1,4-diol (1.528 g, 17.402 mmol) i bromur de benzil (0.500 mL, 4.350 mmol), i s'agità la mescla resultant 48 h a t.a. A continuació s'extragué la fase aquosa amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL), s'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 7:3) tot obtenint 0.677 g (3.828 mmol, 88%) de **103a**.

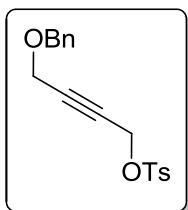


Compost **103a**. Oli incolor; **R<sub>f</sub>** (hexà/AcOEt 7:3) = 0.24; **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37-7.28 (m, 5H, ArH), 4.59 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.30 (t, 2H, *J* = 1.8 Hz, CH<sub>2</sub>OBn), 4.21 (t, 2H, *J* = 1.8 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 2.25 (banda ampla, 1H, OH); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 137.3, 128.5, 128.2, 128.0, 85.0, 81.6, 71.8, 57.5, 51.0; **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3381, 2856, 1351, 1069, 1012; **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) calculada per a C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>NaO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> = 199.0730, trobada = 199.0727.

##### 4.1.4.2 Tosilació de 103a<sup>145</sup>

Sobre una suspensió de KOH mòlt (1.01 g, 18.018 mmol) en Et<sub>2</sub>O anhidre (15 mL), s'hi addicionà **103a** (0.635 g, 3.604 mmol) via cànula, i es refredà la mescla a -30 °C. Tot

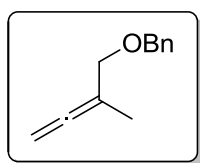
seguit s'hi addicionà el clorur de tosil (0.756 g, 3.964 mmol) via cànula, i s'agità la mescla a  $-30$  °C durant 3 h. La reacció es parà amb l'addició d'aigua (5 mL), i a continuació s'extragué la fase aquosa amb AcOEt (3 x 10 mL), s'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 9:1) tot obtenint 0.625 g (1.910 mmol, 53%) de **103b**.



Compost **103b**. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 9:1) = 0.18; **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.82 (d, 2H,  $J$  = 8.3 Hz, ArH), 7.37-7.28 (m, 7H, ArH), 4.77 (t, 2H,  $J$  = 1.8 Hz, CH<sub>2</sub>OTs), 4.48 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.07 (t, 2H,  $J$  = 1.8 Hz, CH<sub>2</sub>OBn), 2.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  145.2, 137.2, 133.2, 130.0, 128.6, 128.3, 128.2, 128.1, 85.6, 78.4, 71.8, 58.0, 57.1, 21.8; **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1353, 1174, 941; **HRMS** (ESI+) calculada per a C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub>S [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 348.1264, trobada = 348.1266.

#### 4.1.4.3 Obtenció de l'al·lè **103**<sup>126</sup>

Sobre una suspensió de CuCN (0.488 g, 5.448 mmol) i LiCl (0.462 g, 10.896 mmol) en THF anhidre (15 mL) a 0 °C, s'hi addicionà una solució de bromur de metilmagnesi (1.80 mL, 5.45 mmol) i es mantingué la suspensió en agitació a 0 °C durant 30 min. Tot seguit es refredà la mescla a  $-78$  °C i s'afegí lentament una solució de **103b** (0.600 g, 1.816 mmol) en THF via cànula durant 40 min. Un cop acabada l'addició s'agità la mescla 1 h a  $-78$  °C. La reacció s'aturà amb l'addició d'una solució saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL). La mescla es transferí a un embut de decantació i s'extragué amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL), s'ajuntaren els extractes orgànics i es rentaren amb una solució saturada de NaCl. A continuació s'asecà la fase orgànica amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 98:2) tot obtenint 0.230 g (1.326 mmol, 73%) de **103**.



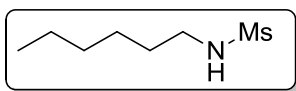
Compost **103**. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 95:5) = 0.64; **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.37-7.27 (m, 5H, ArH), 4.72-4.68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OBn), 4.49 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.00 (t, 2H,  $J$  = 2.2 Hz, =CH<sub>2</sub>), 1.75 (t, 3H,  $J$  = 3.1 Hz, CH<sub>3</sub>); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  207.2, 138.4,

128.5, 128.0, 127.7, 95.9, 74.6, 72.0, 71.6, 15.8; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2857, 1070, 731; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 175.1117$ , trobada = 175.1120.

#### 4.1.5 Preparació de l'al·lè 104

##### 4.1.5.1 Mesilació de l'hexilamina

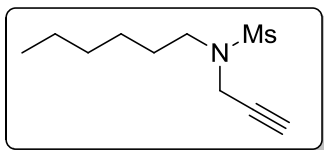
Sobre una dissolució d'hexilamina (1.00 mL, 7.57 mmol) i trietilamina anhidra (1.24 mL, 9.08 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre (20 mL), s'hi addicionà, a 0 °C, clorur de mesil (0.705 mL, 9.084 mmol) i es mantingué la mescla amb agitació durant 16 h a t.a. Es parà la reacció afegint una solució saturada de NaCl (10 mL), se separaren les fases, i s'assecà la fase orgànica amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre. S'eliminà el dissolvent al buit i el cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 7:3) tot obtenint 1.37 g (7.642 mmol, 99%) de *N*-mesilhexilamina.



*N*-mesilhexilamina.<sup>146</sup> Oli groguenc;  $R_f$  (hexà/AcOEt 1:1) = 0.56; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.32 (d, 1H,  $J = 1.9\text{ Hz}$ , NH), 3.12 (td, 2H,  $J = 7.8, 1.9\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.95 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.56 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.41-1.23 (m, 6H,  $\text{C}_3\text{H}_6$ ), 0.89 (t, 3H,  $J = 6.7\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  43.4, 40.2, 31.4, 30.1, 26.3, 22.6, 14.1; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3242, 2924, 2852, 1738, 1295, 1130; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_7\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+ = 197.1318$ , trobada = 197.1317.

##### 4.1.5.2 Alquilació de l'*N*-mesilhexilamina

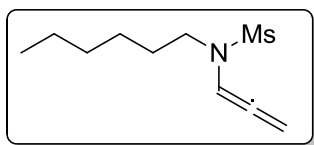
Sobre una dissolució de l'*N*-mesilhexilamina (0.500 g, 2.789 mmol) en THF anhidre (25 mL) a -78 °C, s'hi addicionà una solució de butil liti 2.5 M en hexà (1.34 mL, 3.35 mmol), i s'agità la dissolució durant 30 min a -78 °C. A continuació s'hi addicionà una solució de bromur de propargil 80% en toluè (0.621 mL, 5.578 mmol) i s'agità la mescla resultant durant 16 h a t.a. Tot seguit s'evaporà el dissolvent al buit, i el residu resultant es repartí entre aigua i  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se separaren les fases, i la fase aquosa s'extragué amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL). S'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit. El cru resultant es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 4:1) tot obtenint 0.514 g (2.365 mmol, 85%) de *N*-mesil-*N*-propargilhexilamina.



*N*-mesil-*N*-propargilhexilamina. Oli groguenc;  $R_f$  (hexà/AcOEt 4:1) = 0.31; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.08 (d, 2H,  $J = 2.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CCH}$ ), 3.24 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.90 (s, 3H,  $\text{NSO}_2\text{CH}_3$ ), 2.34 (t, 1H,  $J = 2.4$  Hz,  $\text{CCH}$ ), 1.57 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.36-1.27 (m, 6H,  $(\text{CH}_2)_3$ ), 0.87 (t, 3H,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  77.4, 74.3, 46.3, 37.8, 36.0, 31.5, 27.7, 26.2, 22.6, 14.1; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 218.1209$ , trobada = 218.1210.

#### 4.1.5.3 Obtenció de l'al·lè 104<sup>81b</sup>

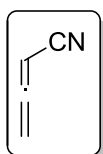
Sobre una suspensió de  $^t\text{BuOK}$  (0.070 g, 0.613 mmol) en THF anhidre (5 mL), s'hi addicionà *N*-mesil-*N*-propargilhexilamina (0.444 g, 2.043 mmol) via cànula i s'agità la mescla durant 2 h a t.a. A continuació es filtrà la suspensió amb *Celite* i s'evaporaren les aigües mares tot obtenint 0.407 g (1.873 mmol, 92%) de **104**.



Compost **104**. Oli marronós;  $R_f$  (hexà/AcOEt 7:3) = 0.60; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.67 (t, 1H,  $J = 6.3$  Hz,  $\text{NCH}$ ), 5.39 (d, 2H,  $J = 6.3$  Hz,  $\text{CCH}_2$ ), 3.28 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.88 (s, 3H,  $\text{NSO}_2\text{CH}_3$ ), 1.59 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.43-1.22 (m, 6H,  $(\text{CH}_2)_3$ ), 0.88 (t, 3H,  $J = 5.9$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  201.2, 99.8, 87.6, 46.8, 37.7, 31.5, 28.1, 26.2, 22.6, 14.1; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3225, 2323, 2240, 1601, 1326, 1159, 1142, 696; **MS** (ESI+) = 218.12.

#### 4.1.6 Preparació de l'al·lè 106<sup>10b</sup>

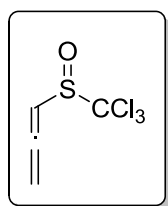
Sobre una suspensió de  $\text{CuCN}$  (3.002 g, 33.497 mmol) en 12.5 mL d'una mescla d'etanol i aigua 4:1 s'hi addicionà una solució de bromur de propargil 80% en toluè (11.10 mL, 100.02 mmol) i s'escalfà la suspensió resultant a 60 °C. Tot seguit s'hi addicionà una solució de  $\text{KCN}$  (6.504 g, 99.816 mmol) en 15 mL d'aigua durant 1 h tot evitant la completa dissolució del  $\text{CuCN}$ , i un cop acabada l'addició, s'escalfà la mescla resultant a 70 °C durant 30 min. A continuació es refredà a t.a., s'addicionaren 75 mL d'aigua freda i s'extragué la fase aquosa amb  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 20 mL). S'ajuntaren els extractes orgànics, es rentaren amb una dissolució saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  i s'assecaren amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre. A continuació es purificà el producte per destil·lació a pressió reduïda tot obtenint 3.65 g (56.093 mmol, 56%) de **106**.



Compost **106**. Líquid incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 9:1) = 0.32; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.36 (d, 1H,  $J$  = 1.2 Hz, CHH), 5.34 (s, 1H, CHH), 5.29 (dd, 1H,  $J$  = 7.7, 5.8 Hz, CHCN); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  218.6, 112.9, 80.7, 67.5; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3072, 3024, 2994, 2222, 1969, 1411, 863, 834.

#### 4.1.7 Obtenció de l'al·lè 109<sup>127</sup>

Sobre una dissolució d'alcohol propargílic (0.500 mL, 8.589 mmol) i trietilamina (1.20 mL, 8.59 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre (40 mL) s'hi addicionà, a 0 °C i sota atmosfera de nitrogen, una solució del clorur de sulfenil (0.97 mL, 8.59 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre (10 mL) durant 1 h. Un cop acabada l'addició es deixà amb agitació durant 5 h a t.a. Tot seguit s'hi addicionà aigua i s'extragué la mescla amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL), s'ajuntaren els extractes orgànics i es rentaren amb una solució de HCl 2 M i una solució saturada de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Finalment s'assecaren les fases orgàniques amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 95:5) tot obtenint 1.37 g (6.667 mmol, 78%) de **109**.



Compost **109**.<sup>127</sup> Oli groguenc;  $R_f$  (hexà/AcOEt 9:1) = 0.26; **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  6.17 (t, 1H,  $J$  = 6.3 Hz, CHSO), 5.50 (dd, 2H,  $J$  = 6.3, 2.2 Hz,  $\text{CH}_2$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz):  $\delta$  211.2, 137.6, 97.4, 83.7; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3068, 2988, 1408, 1220, 1103, 791; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_4\text{H}_4\text{Cl}_3\text{OS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 204.9043$ , trobada = 204.9052.

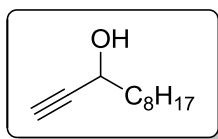
#### 4.1.8 Preparació de l'al·lè 107

##### 4.1.8.1 Obtenció de l'1-undecin-3-ol<sup>11d</sup>

Sobre una dissolució d'etniltrimetilsilà (2.26 mL, 15.99 mmol) en 40 mL de THF anhidre, s'hi addicionà, a -40 °C, una solució 2.5 M de butil liti en hexà (6.40 mL, 15.99 mmol), i a continuació nonanal (2.50 mL, 14.535 mmol). S'agità la solució 10 min a -40 °C i tot seguit 30 min a t.a. A continuació s'afegiren una mescla de metanol i THF 1:1 (10 mL) i una dissolució de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en una mescla de metanol i aigua 1:1 (10 mL), i s'agità la mescla de reacció 1 h a t.a. Tot seguit es filtrà la suspensió resultant, s'evaporaren els dissolvents volàtils de les aigües mares, i s'extragué la fase aquosa resultant amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL). S'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. El cru resultant es purificà per



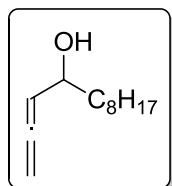
cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 9:1) tot obtenint 1.72 g (10.221 mmol, 70%) de 1-undecin-3-ol.



1-undecin-3-ol.<sup>11d</sup> Oli incolor;  $R_f$  (Hexà/AcOEt 4:1): 0.58; **RMN de  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  4.36 (qd, 1H,  $J = 6.4, 3.0$  Hz,  $\text{CHOH}$ ), 2.45 (d, 1H,  $J = 3.0$  Hz,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 1.80 (banda ampla, 1H, OH), 1.71 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CHOH}$ ), 1.45 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOH}$ ), 1.12-1.34 (m, 10H,  $(\text{CH}_2)_5$ ), 0.87 (t, 3H,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz):  $\delta$  85.0, 72.7, 62.3, 37.6, 31.8, 29.4, 29.2, 29.2, 25.0, 22.6, 14.1; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3406, 3302, 2928, 2157, 1098; **HRMS** (ESI+): calculada per a  $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 169.1587$ , trobada = 169.1592.

#### 4.1.8.2 Obtenció de l'1,2-dodecadien-4-ol<sup>93</sup>

Sobre una dissolució de CuI (0.894 g, 4.695 mmol) i paraformalhid (0.735 g, 23.473 mmol) en 30 mL de dioxà s'hi addicionà diciclohexilamina (3.36 mL, 16.900 mmol) i 1-undecin-3-ol (1.58 g, 9.389 mmol), i s'escalfà la mescla a reflux durant 4 h. A continuació s'eliminà el dissolvent al buit, i es purificà el cru resultant per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 9:1), tot obtenint 1.54 g (8.448 mmol, 90%) de 1,2-dodecadien-4-ol.

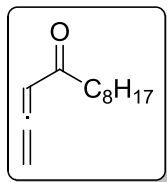


1,2-dodecadien-4-ol.<sup>11d</sup> Oli groguenc;  $R_f$  (Hexà/AcOEt 4:1): 0.50; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.24 (q, 1H,  $J = 6.4$  Hz,  $=\text{CH}$ ), 4.85 (ddd, 2H,  $J = 6.6, 2.4, 1.2$  Hz,  $=\text{CH}_2$ ), 4.16 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 1.54-1.60 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CHOH}$ ), 1.13-1.38 (m, 12H,  $\text{C}_6\text{H}_{12}$ ), 0.86 (t, 3H,  $J = 6.4$  Hz  $\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  206.9, 94.8, 77.3, 69.7, 37.5, 31.8, 29.5, 29.5, 29.2, 25.4, 22.6, 14.1; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3334, 2921, 1955, 1035; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 183.1743$ , trobada = 183.1742.

#### 4.1.8.3 Obtenció de 107

Sobre una solució de  $(\text{COCl})_2$  (0.215 mL, 2.414 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre (5 mL), s'hi addicionà, via cànula i a  $-78^\circ\text{C}$ , una solució de DMSO anhidre (0.218 mL, 3.072 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre (3 mL). S'agità la mescla durant 30 min a  $-78^\circ\text{C}$  i tot seguit s'hi addicionà via cànula una solució d'1,2-dodecadien-4-ol (0.200 g, 1.097 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre (3 mL). S'agità la mescla resultant 20 min a  $-78^\circ\text{C}$  i tot seguit s'hi addicionà trietilamina (0.706 mL, 5.156 mmol). Es deixà la mescla de reacció amb

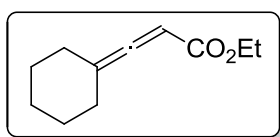
agitació 15 min a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  i 10 min a t.a. A continuació s'evaporà el dissolvent al buit i el cru resultant es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 98:2) tot obtenint 0.125 g (0.693 mmol, 63%) de **107**.



Compost **107**. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 95:5) = 0.24; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.77 (t, 1H,  $J = 6.5$  Hz,  $\text{CHCO}$ ), 5.23 (d, 2H,  $J = 6.5$  Hz,  $\text{CCH}_2$ ), 2.59 (m, 2H,  $\text{COCH}_2$ ), 1.59 (m, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.33-1.23 (m, 10H,  $(\text{CH}_2)_5$ ), 0.88 (t, 3H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  216.7, 201.1, 96.9, 79.5, 39.5, 31.9, 29.5, 29.4, 29.3, 24.8, 22.9, 14.3; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2922, 2853, 1680, 1566, 1458, 1375, 1158, 1077.

#### 4.1.9 Preparació de l'al·lè **108**<sup>128</sup>

Sobre una dissolució de l'ilur de fòsfor (2.003 g, 5.454 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre (20 mL), s'hi addicionà, a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  i sota atmosfera de nitrogen, clorur de ciclohexanoil (0.744 mL, 5.454 mmol) i trietilamina (0.747 mL, 5.454 mmol), i s'agità la mescla resultant a t.a. durant 16 h. A continuació s'eliminà el dissolvent al buit i es triturà el residu sòlid obtingut amb pentà. Es refredà la mescla a  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  i es filtrà la dissolució de pentà al buit. Tot seguit s'evaporaren les aigües mares obtenint un cru que es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 98:2) tot obtenint 0.492 g (2.727 mmol, 49%) de **108**.



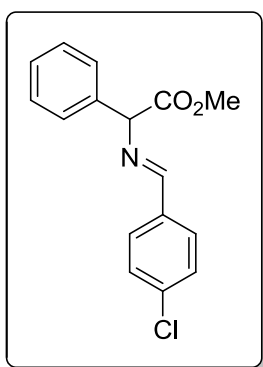
Compost **108**.<sup>128</sup> Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 98:2) = 0.21; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.46-5.43 (m, 1H,  $=\text{CH}$ ), 4.17 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 2.30-2.15 (m, 4H,  $=\text{C}(\text{CH}_2)_2$ ), 1.74-1.50 (m, 6H,  $(\text{CH}_2)_3$ ), 1.28 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  207.7, 166.9, 106.8, 85.9, 60.6, 30.2, 28.6, 27.0, 25.9, 25.3, 14.4; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2930, 2854, 1709, 1252, 1150, 731; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 181.1223$ , trobada = 181.1230.

## 4.2 Preparació d'amines de partida

### 4.2.1 Preparació d'aminoèsters derivats de la fenilglicina <sup>12b</sup>

#### 4.2.1.1 Obtenció de la imina **89**

Se suspengué l'hydroclorur de l'èster metílic de la fenilglicina (4.005 g, 19.043 mmol), trietilamina (2.90 mL, 20.95 mmol) i 4-clorobenzaldehid (2.732 g, 19.043 mmol) en 100 mL de toluè i s'escalfà la mescla a reflux durant 6 h en un muntatge proveït d'un Dean-Stark. A continuació, es rentà la solució amb aigua freda i una dissolució de NaHCO<sub>3</sub> saturada també freda. S'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit tot obtenint 5.19 g (18.037 mmol, 95%) de **89**.



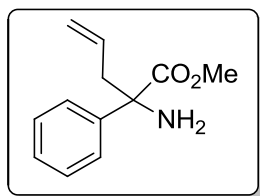
Compost **89**. Oli groguenc; **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.29 (s, 1H, CH=N), 7.76 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, ArH), 7.50 (d, 2H, *J* = 7.3 Hz, ArH), 7.40-7.25 (m, 5H, ArH), 5.20 (s, 1H, CH), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171.2, 162.2, 137.8, 137.1, 134.0, 127.7, 127.3, 126.2, 125.8, 125.2, 76.3, 52.4.

#### 4.2.1.2 Obtenció de **92a**

Sobre una dissolució de diisopropilamina (5.10 mL, 35.80 mmol) anhidra en 50 mL de THF anhidre, s'hi adicionà, lentament a -78 °C i sota atmosfera de nitrogen, una solució 2.5 M de butil liti (14.30 mL, 35.80 mmol). S'agità la mescla a -78 °C durant 30 min, i tot seguit es deixà pujar la temperatura fins a -40 °C i s'hi adicionà la imina **89** (5.15 g, 17.898 mmol) via cànula. S'agità a -40 °C durant 1 h, i a continuació s'hi adicionà el bromur d'al·lil (3.10 mL, 35.80 mmol) i es deixà agitar la mescla durant 2 h a t.a. A continuació, es filtraren les sals de liti i s'evaporà el dissolvent tot obtenint 5.80 g (17.694 mmol, 99%) d'un cru que contenia majoritàriament el producte esperat i que s'utilitzà per a la següent etapa sense purificar.

Es dissolgué el cru anterior en 100 mL d'una solució de HCl 1 M i s'agità vigorosament la solució a t.a. durant 1 h. A continuació s'afegí CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i s'extragué la fase orgànica amb aigua (3 x 20 mL), s'ajuntaren les fases aquoses i es basificà fins a pH bàsic. Tot seguit s'extragué la fase aquosa bàsica amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL), s'ajuntaren els

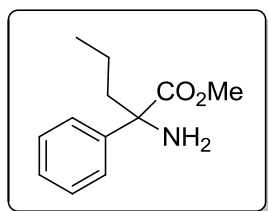
extractes orgànics, s'assecaren amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit. El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexa/AcOEt 7:3) tot obtenint 2.26 g (11.011 mmol, 62%) de **92a**.



Compost **92a**.<sup>12b</sup> Oli groguenc;  $R_f$  (hexà/AcOEt 7:3) = 0.42; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.61-7.51 (m, 2H, ArH), 7.44-7.16 (m, 3H, ArH), 5.77-5.64 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.22-5.14 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.98 (dd, 1H,  $J = 13.6, 6.7$  Hz, CHH), 2.66 (dd, 1H,  $J = 13.6, 7.8$  Hz, CHH), 1.86 (banda ampla, 2H, NH<sub>2</sub>); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175.6, 142.7, 132.9, 128.5, 127.6, 125.3, 119.9, 63.1, 52.4, 44.6.

#### 4.2.1.3 Obtenció de 92

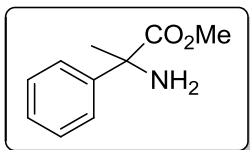
Es dissolgué **92a** (2.034 g, 9.890 mmol) i el catalitzador de Pt/C (0.771 g, 0.198 mmol) en 30 mL d'acetat d'etil. Es purgà primer amb nitrogen, i després amb hidrogen, i s'agità durant 1 h a t.a. mitjançant agitació mecànica. Es filtrà el cru obtingut amb *Celite* tot obtenint 2.04 g (9.842 mmol, 99%) de **92**.



Compost **92**.<sup>12b</sup> Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 7:3) = 0.38; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.53 - 7.47 (m, 2H, ArH), 7.38-7.23 (m, 3H, ArH), 3.70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.11 (ddd, 1H,  $J = 13.6, 10.1, 6.5$  Hz, CCHH), 1.98 (ddd, 1H,  $J = 13.5, 10.1, 6.5$  Hz, CCHH), 1.92 (banda ampla, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.35-1.20 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 0.92 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz, CH<sub>3</sub>); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.1, 144.2, 128.5, 128.1, 125.9, 67.6, 52.2, 41.0, 14.4, 14.1; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 3392, 3310, 2957, 1727, 1600, 1217; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 208.1326$ , trobada = 208.1341.

#### 4.2.1.4 Obtenció de 91

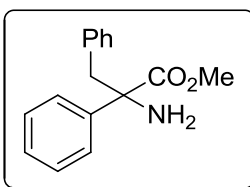
Se seguí el mateix procediment que en l'apartat 4.2.1.2, però amb les següents quantitats: diisopropilamina (0.91 mL, 6.45 mmol), butil liti (2.58 mL, 6.45 mmol), **89** (1.257 g, 4.300 mmol), iodur de metil (0.540 mL, 8.600 mmol). S'obtingueren 0.501 g (2.795 mmol, 65%) de **91**.



Compost **91**.<sup>12b</sup> Oli groguenc;  $R_f$  (hexà/AcOEt 7:3) = 0.19; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.51-7.27 (m, 5H, ArH), 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.06 (banda ampla, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.72 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz):  $\delta$  176.6, 144.0, 128.4, 127.3, 124.9, 60.6, 52.5, 27.4; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3377, 3306, 2950, 1726, 1600, 1235; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 180.1025, trobada = 180.1039.

#### 4.2.1.5 Obtenció de **93**

Se seguí el mateix procediment que en l'apartat 4.2.1.2, però amb les següents quantitats: diisopropilamina (0.91 mL, 6.45 mmol), butil liti (2.58 mL, 6.45 mmol), **89** (1.252 g, 4.300 mmol), bromur de benzil (1.02 mL, 8.60 mmol). S'obtingueren 0.483 g (1.892 mmol, 44%) de **93**.

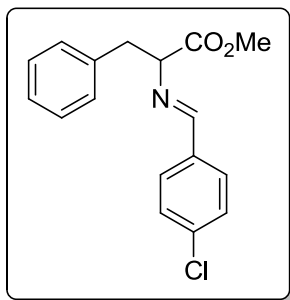


Compost **93**.<sup>12b</sup> Sòlid groc;  $P_f$  = 58-60 °C (lit. 61-62 °C);  $R_f$  (hexà/AcOEt 4:1) = 0.19; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.58-7.54 (m, 2H, ArH), 7.40-7.20 (m, 5H, ArH), 7.13-7.09 (m, 2H, ArH), 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.63 (d, 1H,  $J$  = 13.3 Hz, CHH), 3.14 (d, 1H,  $J$  = 13.3 Hz, CHH), 1.86 (banda ampla, 2H, NH<sub>2</sub>); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175.6, 143.0, 136.3, 130.5, 128.5, 128.4, 127.7, 127.1, 125.7, 64.6, 52.6, 46.1; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3376, 3318, 2953, 1727, 1460, 1452, 1174; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 256.1332, trobada = 256.1336.

### 4.2.2 Preparació d'aminoèsters derivats de la fenilalanina <sup>12b</sup>

#### 4.2.2.1 Obtenció de la imina **90**

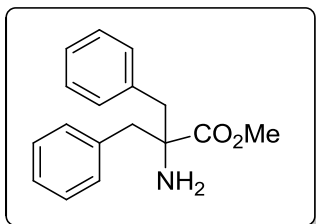
Se seguí el mateix procediment que en l'apartat 4.2.1.1, però amb les següents quantitats: hidrocloreur de l'èster metílic de la fenilalanina (4.021 g, 18.630 mmol), trietilamina (2.80 mL, 20.12 mmol), 4-clorobenzaldehyd (2.576 g, 18.280 mmol). S'obtingueren 4.844 g (17.366 mmol, 95%) de **90**.



Compost **90**. Oli groguenc; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.83 (s, 1H, N=CH), 7.61 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz, ArH), 7.35 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz, ArH), 7.26-7.13 (m, 5H, ArH), 4.16 (dd, 1H,  $J = 9.0$ , 4.9 Hz, CH), 3.75 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.36 (dd, 1H,  $J = 13.5$ , 5.0 Hz, CHH), 3.13 (dd, 1H,  $J = 13.5$ , 9.0 Hz, CHH); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.9, 162.4, 137.9, 136.6, 134.8, 131.0, 128.9, 127.8, 126.6, 74.9, 52.3, 39.7.

#### 4.2.2.2 Obtenció de **96**

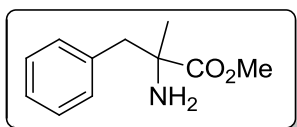
Se seguí el mateix procediment que en l'apartat 4.2.1.2, però amb les següents quantitats: diisopropilamina (1.26 mL, 8.97 mmol), butil liti (2.60 mL, 8.97 mmol), **90** (1.802 g, 5.983 mmol), bromur de benzil (1.42 mL, 7.77 mmol). S'obtingueren 0.516 g (1.915 mmol, 35%) de **96**.



Compost **96**.<sup>12b</sup> Sòlid blanc;  $R_f$  (hexà/AcOEt 7:3) = 0.40;  $P_f$  = 70-71 °C (lit. 72-73 °C); **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.30-7.16 (m, 10H, ArH), 3.66 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.37 (d, 2H,  $J = 13.1$  Hz, CHH), 2.86 (d, 2H,  $J = 13.1$  Hz, CHH), 1.57 (banda ampla, 2H,  $\text{NH}_2$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  176.3, 136.2, 129.9, 128.5, 127.1, 63.3, 51.8, 46.4; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3379, 3319, 3027, 2950, 1731, 1453, 1440; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 270.1489$ , trobada = 270.1501.

#### 4.2.2.3 Obtenció de ( $\pm$ )-**94**

Se seguí el mateix procediment que en l'apartat 4.2.1.2, però amb les següents quantitats: diisopropilamina (1.26 mL, 8.97 mmol), butil liti (2.60 mL, 8.97 mmol), **90** (1.807 g, 5.983 mmol), iodur de metil (0.75 mL, 11.97 mmol). S'obtingueren 0.659 g (3.410 mmol, 57%) de ( $\pm$ )-**94**.

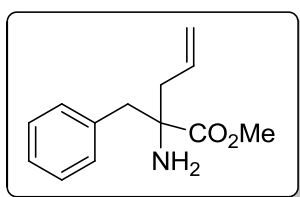


Compost ( $\pm$ )-**94**.<sup>12b</sup> Oli groguenc;  $R_f$  (hexà/AcOEt 7:3) = 0.15; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.30-7.14 (m, 5H, ArH), 3.70 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.13 (d, 1H,  $J = 13.2$  Hz, CHH), 2.80 (d, 1H,  $J =$

13.2 Hz, CHH), 1.64 (banda ampla, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 177.5, 136.6, 130.1, 130.0, 128.6, 128.5, 127.2, 59.1, 52.3, 47.0, 26.7; **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3373, 3305, 2919, 2848, 1728, 1452.

#### 4.2.2.4 Obtenció de (±)-95a

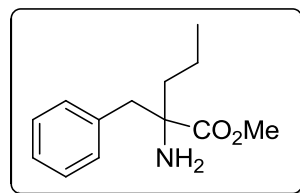
Se seguí el mateix procediment que en l'apartat 4.2.1.2, però amb les següents quantitats: diisopropilamina (1.26 mL, 8.97 mmol), butil liti (2.60 mL, 8.97 mmol), **90** (1.804 g, 5.983 mmol), bromur d'al·lil (1.03 mL, 11.97 mmol). S'obtingueren 0.800 g (3.650 mmol, 61%) de (±)-**95a**.



Compost (±)-**95a**.<sup>12b</sup> Oli incolor; **R<sub>f</sub>** (hexà/AcOEt 7:3) = 0.39; **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.31-7.22 (m, 3H, ArH), 7.16-7.12 (m, 2H, ArH), 5.77-5.65 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.21-5.13 (m, 2H, =CH<sub>2</sub>), 3.70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.18 (d, 1H, *J* = 13.2 Hz, PhCHH), 2.79 (d, 1H, *J* = 13.2 Hz, PhCHH), 2.71 (dd, 1H, *J* = 13.4, 6.4 Hz, CHCHH), 2.32 (dd, 1H, *J* = 13.4, 8.5 Hz, CHCHH), 1.62 (banda ampla, 2H, NH<sub>2</sub>); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 176.6, 136.3, 132.6, 130.0, 128.5, 127.1, 119.8, 62.0, 52.1, 46.0, 44.6; **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3378, 2959, 2873, 1672, 1485; **HRMS** (ESI+) calculada per a C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 220.1332, trobada = 220.1327.

#### 4.2.2.5 Hidrogenació de (±)-95a

Se seguí el mateix procediment que en l'apartat 4.2.1.3, però amb les següents quantitats: (±)-**95a** (0.800 g, 3.648 mmol), Pt/C (0.285 g, 0.073 mmol). S'obtingueren 0.719 g (3.247 mmol, 89%) de (±)-**95**.

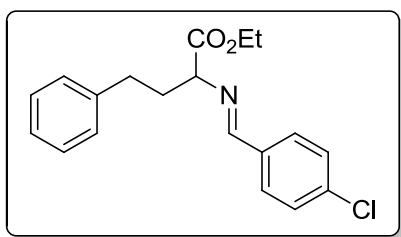


Compost (±)-**95**.<sup>12b</sup> Oli incolor; **R<sub>f</sub>** (hexà/AcOEt 7:3) = 0.35; **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.30-7.20 (m, 3H, ArH), 7.15-7.11 (m, 2H, ArH), 3.69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.17 (d, 1H, *J* = 13.2 Hz, PhCHH), 2.77 (d, 1H, *J* = 13.2 Hz, PhCHH), 2.06 (banda ampla, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.88 (td, 1H, *J* = 12.9, 4.6 Hz, CCHH), 1.60 (td, 1H, *J* = 12.9, 4.4 Hz, CCHH), 1.49-1.37 (m, 1H, CHHCH<sub>3</sub>), 1.22-1.11 (m, 1H, CHHCH<sub>3</sub>), 0.92 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, CH<sub>3</sub>); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 176.9, 136.4, 130.0, 128.5, 127.1, 62.5, 52.1, 46.1, 42.6, 17.6, 14.4; **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2957, 1735, 1454, 1217; **HRMS** (ESI+) calculada per a C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 222.1489, trobada = 222.1488.

### 4.2.3 Preparació de l'aminoèster 145

#### 4.2.3.1 Obtenció de la imina 145a

Se seguí el mateix procediment que en l'apartat 4.2.1.1, però amb les següents quantitats: hidrocloreur de l'èster etílic de l'homofenilalanina (2.008 g, 8.209 mmol), trietilamina (1.24 mL, 9.03 mmol), 4-clorobenzaldehyd (1.173 g, 8.208 mmol). S'obtingueren 2.703 g (8.186 mmol, 99%) de **145a**.

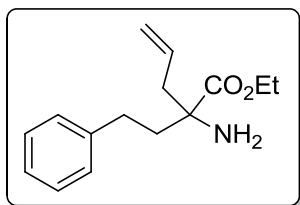


Compost **145a**. Oli incolor; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.20 (s, 1H, N=CH), 7.73 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz, ArH), 7.40 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz, ArH), 7.31-7.14 (m, 5H, ArH), 4.19 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{COOCH}_2$ ), 3.98 (dd, 1H,  $J = 8.4, 5.3$  Hz, CHN), 2.74-2.66 (m, 1H,  $\text{ArCH}_2\text{CHH}$ ),

2.64-2.54 (m, 1H,  $\text{ArCH}_2\text{CHH}$ ), 2.39-2.19 (m, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 1.27 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.9, 162.5, 141.1, 137.3, 134.3, 129.9, 129.0, 128.6, 128.6, 126.2, 72.5, 61.2, 34.7, 32.1, 14.3.

#### 4.2.3.2 Obtenció de ( $\pm$ )-175b

Se seguí el mateix procediment que en l'apartat 4.2.1.2, però amb les següents quantitats: diisopropilamina (1.73 mL, 12.28 mmol), butil liti (4.90 mL, 12.28 mmol), **145a** (2.701 g, 8.186 mmol), bromur d'al·lil (1.42 mL, 16.37 mmol). S'obtingueren 0.410 g (1.108 mmol, 20%) de ( $\pm$ )-**145b**.



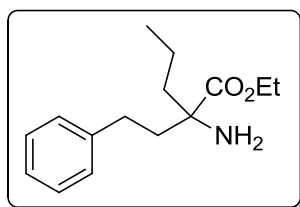
Compost ( $\pm$ )-**145b**. Oli groguenc; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.31-7.25 (m, 2H, ArH), 7.21-7.15 (m, 3H, ArH), 5.78-5.65 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.20-5.13 (m, 2H,  $=\text{CH}_2$ ), 4.19 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CO}_2\text{CH}_2$ ), 2.70 (td, 1H,  $J = 12.8, 5.2$  Hz,  $\text{ArCH}_2\text{CHH}$ ), 2.59 (dd, 1H,  $J = 13.5, 6.5$  Hz,  $=\text{CHCHH}$ ), 2.49 (td,

1H,  $J = 12.8, 4.8$  Hz,  $\text{ArCH}_2\text{CHH}$ ), 2.30 (dd, 1H,  $J = 13.5, 8.4$  Hz,  $=\text{CHCHH}$ ), 2.07 (td, 1H,  $J = 12.0, 3.9$  Hz, ArCHH), 1.86 (td, 1H,  $J = 12.0, 5.3$  Hz, ArCHH), 1.70 (banda ampla, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 1.30 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  176.6, 141.8, 132.7, 128.6, 128.5, 126.1, 119.7, 61.2, 60.7, 44.5, 42.0, 30.6, 14.5.



### 4.2.3.3 Hidrogenació de ( $\pm$ )-175b

Se seguí el mateix procediment que en l'apartat 4.2.1.3, però amb les següents quantitats: ( $\pm$ )-145b (0.400 g, 1.617 mmol), Pt/C (0.125 g, 0.032 mmol). S'obtingueren 0.392 g (1.572 mmol, 97%) de ( $\pm$ )-145.

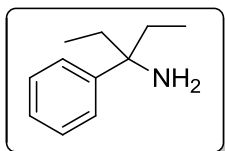


Compost ( $\pm$ )-145. Oli marronós; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.31-7.25 (m, 2H, ArH), 7.22-7.15 (m, 3H, ArH), 4.19 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CO}_2\text{CH}_2$ ), 2.71 (td, 1H,  $J = 12.7, 5.2$  Hz,  $\text{ArCH}_2\text{CHH}$ ), 2.48 (td, 1H,  $J = 12.7, 4.7$  Hz,  $\text{ArCH}_2\text{CHH}$ ), 2.07 (ddd, 1H,  $J = 13.4, 12.3, 4.7$  Hz, ArCHH), 1.86 (ddd, 1H,  $J = 13.4, 12.3, 5.2$  Hz, ArCHH), 1.80-1.72 (m, 3H,  $\text{NH}_2$ , CCHH), 1.64-1.52 (m, 1H, CCHH), 1.48-1.36 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CHH}$ ), 1.30 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.24-1.14 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CHH}$ ), 0.93 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  177.1, 141.9, 128.5, 128.5, 126.0, 61.1, 61.1, 42.6, 42.1, 30.6, 17.3, 14.5; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3387, 2958, 2930, 1725, 1217, 1180, 698; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 250.1802$ , trobada = 250.1803.

## 4.2.4 Preparació d' $\alpha,\alpha$ -dialquilamines

### 4.2.4.1 Obtenció de 116<sup>129</sup>

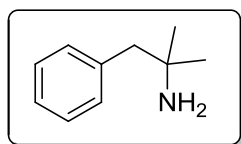
Es dissolgué el benzonitril (0.252 mL, 2.378 mmol) en 10 mL de dietil èter anhidre i s'hi addicionà, sota atmosfera de nitrogen, una dissolució de bromur d'etilmagnesi 3 M en dietil èter (2.38 mL, 7.13 mmol). S'agità la dissolució resultant durant 30 min a t.a., i a continuació s'hi addicionà  $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$  (0.733 mL, 2.378 mmol) i s'escalfà la mescla a reflux durant 16 h. Tot seguit s'aturà la reacció amb l'addició de 10 mL d'una solució aquosa 1 M de NaOH i s'agità la suspensió resultant vigorosament durant 30 min. Es filtrà el precipitat format, i les aigües mares es concentraren i s'extragueren amb AcOEt (3 x 10 mL). A continuació s'ajuntaren els extractes orgànics, s'extragueren amb HCl 2 M (3 x 10 mL) i les fases aquoses resultants s'ajuntaren i es basificaren amb NaOH fins a pH bàsic. Tot seguit s'extragué la fase aquosa bàsica amb AcOEt (3 x 10 mL), s'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 3:2) tot obtenint 0.102 g (0.625 mmol, 26%) de 116.



Compost **116**.<sup>129</sup> Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 3:2) = 0.13; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.44-7.38 (m, 2H, ArH), 7.35-7.30 (m, 2H, ArH), 7.23-7.17 (m, 1H, ArH), 1.85 (dq, 2H,  $J = 14.9, 7.5$  Hz, C(CHH)<sub>2</sub>), 1.68 (dq, 2H,  $J = 14.7, 7.4$  Hz, C(CHH)<sub>2</sub>), 1.50 (banda ampla, 2H, NH<sub>2</sub>), 0.72 (t, 6H,  $J = 7.4$  Hz, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  146.8, 128.1, 126.0, 125.9, 58.2, 36.1, 8.2.

#### 4.2.4.2 Obtenció de 117

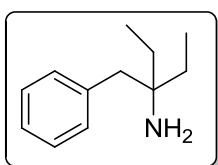
A una solució de cianur de benzil (0.60 mL, 5.12 mmol) i Ti(iPrO)<sub>4</sub> (1.70 mL, 5.64 mmol) en dietil èter anhidre s'hi addicionà, sota atmosfera de nitrogen, una dissolució 3 M de bromur de metilmagnesi en dietil èter (7.00 mL, 20.51 mmol) i s'agità la mescla resultant durant 1 h a t.a. S'aturà la reacció amb l'addició de 10 mL d'una solució aquosa de NaOH 10% i s'agità la suspensió resultant durant 30 min. A continuació s'eliminà el dissolvent al buit i la fase aquosa resultant s'extragué amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL). Tot seguit s'ajuntaren els extractes orgànics i s'extragueren amb una solució de HCl 2 M (3 x 10 mL), s'ajuntaren les fases aquoses i es basificaren amb NaOH fins a pH bàsic. A continuació s'extragué la fase aquosa bàsica amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL), s'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit tot obtenint 0.466 g (3.126 mmol, 61%) de **117**.



Compost **117**. Oli incolor; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.32-7.18 (m, 5H, ArH), 2.67 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 1.22 (banda ampla, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.12 (s, 6H, CH<sub>3</sub>); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  136.4, 130.4, 127.9, 126.2, 51.1, 44.5, 30.3.

#### 4.2.4.3 Obtenció de 118<sup>130</sup>

Se seguí el mateix procediment que en l'apartat 4.2.4.2, però amb les següents quantitats: cianur de benzil (0.60 mL, 5.12 mmol), Ti(iPrO)<sub>4</sub> (1.70 mL, 5.64 mmol), bromur d'etilmagnesi (7.00 mL, 20.51 mmol). S'obtingueren 0.497 g (2.816 mmol, 55%) de **118**.



Compost **118**. Oli groguenc;  $R_f$  (hexà/AcOEt 3:2) = 0.35; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.31-7.18 (m, 5H, ArH), 2.63 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 1.36 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.91 (s, 6H, (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101

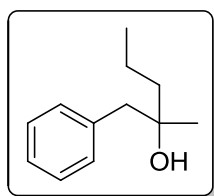
MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 138.2, 130.6, 127.9, 126.1, 54.1, 45.8, 31.3, 8.1; **HRMS** (ESI+) calculada per a C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N [M+H]<sup>+</sup> = 178.1590, trobada = 178.1594.

#### 4.2.4.3 Preparació de (±)-171

##### 4.2.4.3.1 Obtenció de (±)-119

Sobre una dissolució 1 M de bromur d'al·lilmagnesi en THF anhidre (37.25 mL, 37.25 mmol) s'addicionà, lentament i a 0 °C, benzil metil cetona (2.003 g, 14.905 mmol), i s'agità la mescla resultant a 0 °C durant 4 h. Tot seguit s'aturà la reacció amb l'addició de 5 mL d'una solució saturada de NH<sub>4</sub>Cl i s'extragué la fase aquosa amb AcOEt (3 x 20 mL). A continuació s'ajuntaren els extractes orgànics, es rentaren amb una solució saturada de NaCl, s'assecaren amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit tot obtenint 2.60 g d'un cru que contenia majoritàriament el producte esperat i que s'utilitzà per a la següent etapa sense purificar.

Es dissolgué el cru anterior i el catalitzador de Pt/C (1.212 g, 0.311 mmol) en 25 mL d'acetat d'etil. Es purgà primer amb nitrogen, i després amb hidrogen, i s'agità durant 1 h a t.a. mitjançant agitació mecànica. Es filtrà el cru obtingut amb *Celite* tot obtenint 2.271 g (12.739 mmol, 82%) de (±)-119.

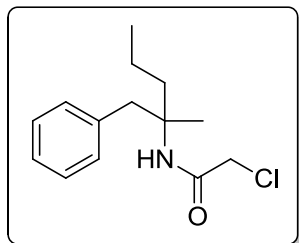


Compost (±)-119. Oli incolor; **R<sub>f</sub>** (hexà/AcOEt 4:1) = 0.41; **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.34-7.20 (m, 5H, ArH), 2.76 (q, 2H, *J* = 13.2 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 1.48-1.43 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.15 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>), 0.94 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 137.8, 130.7, 128.3, 126.5, 72.7, 48.2, 44.3, 26.6, 17.4, 14.8; **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3450, 2957, 2931, 1453, 1121, 699; **HRMS** (ESI+) calculada per a C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>NO [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 196.1696, trobada = 196.1696.

##### 4.2.4.3.2 Obtenció de (±)-120<sup>131</sup>

Sobre una dissolució de (±)-119 (0.200 g, 1.122 mmol) i cloroacetnitril (0.426 mL, 6.732 mmol) en 0.50 mL d'àcid acètic, s'hi adicionà, a 0 °C i gota a gota, àcid sulfúric concentrat (0.566 mL, 10.098 mmol), i s'agità la mescla resultant durant 5 h a t.a. A continuació s'abocà la mescla sobre gel (5 mL) i s'extragué la fase aquosa resultant amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL). S'ajuntaren els extractes orgànics, es rentaren amb una

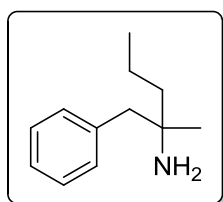
dissolució saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  i de  $\text{NaCl}$ , s'assecaren amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/ $\text{AcOEt}$  95:5) tot obtenint 0.273 g (1.077 mmol, 96%) de ( $\pm$ )-**120**.



Compost ( $\pm$ )-**120**. Sòlid blanc;  $R_f$  (hexà/ $\text{AcOEt}$  4:1) = 0.41; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.32-7.21 (m, 3H, *ArH*), 7.15-7.11 (m, 2H, *ArH*), 6.10 (banda ampla, 1H, *NH*), 3.95 (s, 2H,  $\text{COCH}_2\text{Cl}$ ), 3.16 (d, 1H,  $J = 13.4$  Hz, *ArCHH*), 2.93 (d, 1H,  $J = 13.4$  Hz, *ArCHH*), 1.89 (ddd, 1H,  $J = 13.6, 12.0, 5.0$  Hz, *CCHH*), 1.57 (ddd, 1H,  $J = 13.6, 12.1, 4.8$  Hz, *CCHH*), 1.46-1.31 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.28 (s, 3H,  $\text{CCH}_3$ ), 0.94 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.2, 137.3, 130.6, 128.2, 126.7, 57.4, 43.8, 43.1, 40.8, 24.1, 17.1, 14.5; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3298, 2957, 2929, 1660, 1553, 1236, 702; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{ClNO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 254.1306$ , trobada = 254.1302.

#### 4.2.4.3.3 Obtenció de ( $\pm$ )-**121**<sup>131</sup>

S'escalfà a reflux una dissolució de ( $\pm$ )-**120** (0.124 g, 0.489 mmol) i tiourea (0.045 g, 0.587 mmol) en 3 mL d'una mescla d'etanol i àcid acètic 5:1 durant 16 h. Tot seguit s'addicionaren 5 mL d'una solució aquosa de  $\text{NaOH}$  1 M, i s'extragué la fase aquosa resultant amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL). A continuació s'extragueren els extractes orgànics amb una dissolució de  $\text{HCl}$  2 M (3 x 10 mL), es basificà la fase aquosa àcida fins a pH bàsic amb  $\text{NaOH}$  i s'extragué la fase aquosa bàsica amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL). S'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit tot obtenint 0.070 g (0.395 mmol, 80%) de ( $\pm$ )-**121**.

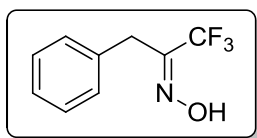


Compost ( $\pm$ )-**121**. Oli marronós;  $R_f$  (hexà/ $\text{AcOEt}$  4:1) = 0.10; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.31-7.16 (m, 5H, *ArH*), 2.64 (s, 2H, *ArCH}\_2*), 1.46-1.39 (m, 2H, *CCH}\_2*), 1.37-1.30 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.22 (banda ampla, 2H, *NH}\_2*), 1.03 (s, 3H, *CCH}\_3*), 0.93 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  138.4, 130.6, 128.0, 126.3, 52.1, 49.3, 45.4, 27.8, 17.4, 14.8; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3385, 2957, 2928, 2870, 1452, 700; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 178.1590$ , trobada = 178.1591.

## 4.2.5 Preparació de l'amina (±)-124

### 4.2.5.1 Obtenció de **122**<sup>147</sup>

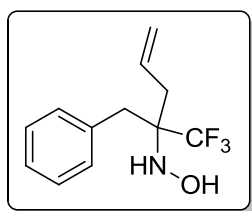
Sobre una solució d'hidroclorur d'hidroxilamina (3.46 g, 49.799 mmol) i acetat de sodi (4.09 g, 49.799 mmol) en una mescla d'aigua i etanol 5:1 (25 mL), s'hi addicionà benzil trifluorometil cetona (1.00 mL, 6.23 mmol) i s'escalfà la mescla resultant a reflux durant 1 h. A continuació, es refredà la mescla i s'extragué amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL), s'ajuntaren els extractes orgànics, es rentaren amb una solució saturada de NaCl, s'assecaren amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. El cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 9:1) tot obtenint 1.17 g (5.759 mmol, 93%) de **122**.



Compost **122**.<sup>147</sup> Sòlid blanc; P<sub>f</sub> = 38-40 °C (lit. 40-42 °C); R<sub>f</sub> (hexà/AcOEt 4:1) = 0.54; **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.11 (banda ampla, 1H, OH), 7.33-7.22 (m, 5H, ArH), 3.87 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 149.2 (q, J<sub>CF</sub> = 31.9 Hz), 134.1, 129.1, 128.8, 127.2, 120.9 (q, J<sub>CF</sub> = 274.6 Hz), 30.1; **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3300, 3100, 2920, 1700, 1600, 1450; **HRMS** (ESI+) calculada per a C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>NO [M+H]<sup>+</sup> = 204.0631, trobada = 204.0633.

### 4.2.5.2 Obtenció de (±)-**123**<sup>132</sup>

Sobre una dissolució de **122** (0.208 g, 0.984 mmol) en Et<sub>2</sub>O anhidre, s'hi addicionà lentament una dissolució 1 M de bromur d'al·lilmagnesi en Et<sub>2</sub>O (4.90 mL, 4.92 mmol) i s'agità la dissolució resultant durant 4 h a t.a. La reacció s'aturà amb l'addició de 5 mL d'una solució saturada de NH<sub>4</sub>Cl, i s'extragué la fase aquosa amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL). Els extractes orgànics s'ajuntaren, s'assecaren amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit. El cru resultant es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 95:5) tot obtenint 0.204 g (0.832 mmol, 85%) de (±)-**123**.



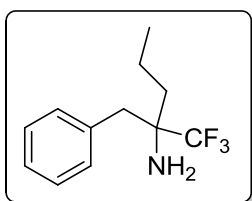
Compost (±)-**123**.<sup>132</sup> Oli incolor; R<sub>f</sub> (hexà/AcOEt 4:1) = 0.44; **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35-7.23 (m, 5H, ArH), 5.85-5.72 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.27 (banda ampla, 1H, NH), 5.21-5.12 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.07 (banda ampla, 1H, OH), 3.26 (d, 1H, J = 14.0 Hz, ArCHH), 2.88 (d, 1H, J = 14.0 Hz, ArCHH), 2.44 (dd, 1H, J = 14.6, 7.2 Hz, =CHCHH), 2.29 (dd, 1H, J = 14.6, 7.6 Hz, =CHCHH); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 133.0 (q, J<sub>CF</sub> = 311.3

Hz), 131.0, 128.6, 128.3, 127.3, 127.2, 119.9, 66.0 (q,  $J_{CF} = 22.8$  Hz), 35.6 (q,  $J_{CF} = 1.1$  Hz), 35.5 (q,  $J_{CF} = 1.2$  Hz); **HRMS** (ESI+) calculada per a  $C_{12}H_{15}F_3NO$   $[M+H]^+ = 246.1100$ , trobada = 246.1108.

#### 4.2.5.3 Reducció de ( $\pm$ )-123

Es dissolgué ( $\pm$ )-**123** (0.200 g, 0.816 mmol) i el catalitzador de Pt/C (0.160 g, 0.041 mmol) en 25 mL d'acetat d'etil. Es purgà primer amb nitrogen, i després amb hidrogen, i s'agità durant 1 h a t.a. mitjançant agitació mecànica. Es filtrà el cru obtingut amb *Celite* tot obtenint 0.143 g d'un cru que contenia majoritàriament el producte esperat i que s'utilitzà per a la següent etapa sense purificar.

Sobre una suspensió de  $LiAlH_4$  (0.124 g, 3.108 mmol) en THF anhidre (10 mL), s'hi addicionà, sota atmosfera de nitrogen, 0.127 g del cru anterior, i s'agità la mescla resultant a t.a. durant 48 h. A continuació s'hi addicionà metanol (5 mL) i s'agità 30 min a t.a. Tot seguit s'evaporaren els dissolvents al buit, i el cru resultant es repartí entre  $CH_2Cl_2$  i una solució de HCl 2 M. S'extragué amb  $CH_2Cl_2$  (3 x 10 mL) i la fase aquosa es basificà amb NaOH fins a pH bàsic. S'extragué la fase aquosa bàsica amb  $CH_2Cl_2$  (3 x 10 mL), s'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb  $MgSO_4$  anhidre i s'eliminà el dissolvent al buit tot obtenint 0.046 g (0.197 mmol, 38%) de ( $\pm$ )-**124**.



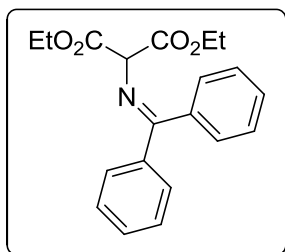
Compost ( $\pm$ )-**124**. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 4:1) = 0.46; **RMN de  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.40-7.22 (m, 5H, ArH), 2.89 (d, 2H,  $J = 2.5$  Hz, ArCH<sub>2</sub>), 1.59-1.41 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.37 (banda ampla, 2H, NH<sub>2</sub>), 0.92 (t, 3H,  $J = 6.8$  Hz, CH<sub>3</sub>); **RMN de  $^{13}C$**  (101 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  135.5, 131.0, 128.3, 128.2 (q,  $J_{CF} = 286.7$  Hz), 127.06, 59.0 (q,  $J_{CF} = 24.4$  Hz), 40.1 (q,  $J_{CF} = 1.4$  Hz), 37.3, 16.8 (q,  $J_{CF} = 1.4$  Hz), 14.7; **IR** (ATR,  $cm^{-1}$ ): 3407, 2964, 2875, 1142, 700; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $C_{12}H_{17}F_3N$   $[M+H]^+ = 232.1308$ , trobada = 232.1309.

#### 4.2.6 Preparació de l'aminodièster 127<sup>133</sup>

##### 4.2.6.1 Obtenció de 125

S'escalfà a reflux una suspensió formada per l'hidroclorur de l'aminomalonat de dietil (1.000 g, 4.631 mmol), benzofenona (0.844 g, 4.631 mmol) i *p*-TsOH (0.088 g, 0.463

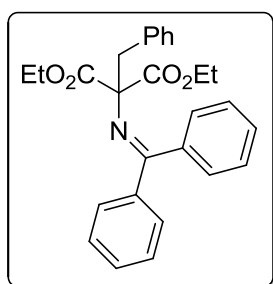
mmol) en toluè (50 mL) durant 16 h i en un sistema proveït d'un Dean-Stark. A continuació s'eliminà el dissolvent al buit i el cru obtingut es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 9:1) tot obtenint 0.786 g (2.316 mmol, 50%) de **125**.



Compost **125**.<sup>133</sup> Sòlid blanc; **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.69-7.18 (m, 10H, ArH), 4.85 (s, 1H, CH), 4.30-4.20 (m, 4H, (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.28 (t, 6H, J = 7.2 Hz, (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 173.9, 167.2, 139.0, 135.5, 130.9, 129.3, 129.1, 128.7, 127.8, 69.7, 61.9, 14.1.

#### 4.2.6.2 Obtenció de 126

Sobre una suspensió de NaH (0.087 g, 2.185 mmol) i una punta d'espàtula de KI en THF anhidre (20 mL), s'hi addicionà, sota atmosfera de nitrogen, **125** (0.618 g, 1.821 mmol) i s'agità la mescla a t.a. 1 h. A continuació s'hi addicionà bromur de benzil (0.420 mL, 3.642 mmol) i s'agità la mescla durant 16 h. a t.a. Tot seguit s'eliminà el dissolvent al buit i el cru resultant es repartí entre aigua i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, i s'extragué amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL). S'ajuntaren els extractes orgànics, s'assecaren amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evaporà el dissolvent al buit. El cru resultant es purificà per cromatografia en columna *flash* (hexà/AcOEt 95:5) tot obtenint 0.618 g (1.439 mmol, 79%) de **126**.

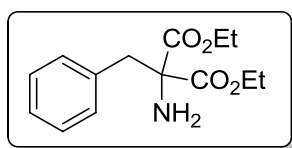


Compost **126**.<sup>133</sup> Oli incolor; **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.62-7.59 (m, 2H, ArH), 7.41-7.23 (m, 11H, ArH), 7.16-7.12 (m, 2H, ArH), 3.90 (dq, 2H, J = 10.8, 7.1 Hz, (OCHHCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.79 (dq, 2H, J = 10.8, 7.1 Hz, (OCHHCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.49 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 1.11 (t, 6H, J = 7.1 Hz, (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169.6, 140.9, 136.4, 132.5, 131.1, 130.5, 130.3, 129.1, 128.9, 128.6, 128.1, 127.9, 126.9, 62.1, 61.5, 44.5, 13.9.

#### 4.2.6.3 Obtenció de 127

S'addicionà **126** (0.107 g, 0.249 mmol) sobre una mescla de Et<sub>2</sub>O i HCl 1 M 5:1 (5 mL) i s'agità a t.a. durant 16 h. Tot seguit s'extragué la fase orgànica amb HCl 2 M (3 x 10 mL), s'ajuntaren les fases aquoses i es basificà amb NaOH fins a pH bàsic. A continuació s'extragué la fase aquosa bàsica amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL), s'ajuntaren els extractes

orgànics, s'assecaren amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'elimina el dissolvent al buit tot obtenint 0.041 g (0.155 mmol, 62%) de **127**.



Compost **127**.<sup>133</sup> Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 4:1) = 0.11; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.31-7.24 (m, 3H, ArH), 7.20-7.16 (m, 2H, ArH), 4.24 (q, 4H,  $J = 7.1$  Hz,  $(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 3.32 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 1.84 (banda ampla, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.28 (t, 6H,  $J = 7.1$  Hz,  $(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.1, 135.1, 130.2, 128.6, 127.4, 66.4, 62.1, 41.8, 14.2; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 266.1387$ , trobada = 266.1393.

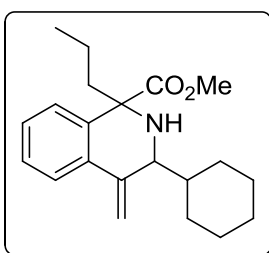
### 4.3 Insercions d'al·lens a benzilamines catalitzades per pal·ladi: formació de tetrahidroisoquinolines

#### 4.3.1 Procediment general de les insercions

Sobre una mescla de l'amina (0.480 mmol), l'al·lè (0.581 mmol), la benzoquinona (0.530 mmol) i l'acetat de pal·ladi (0.020 mmol) s'addiciona àcid acètic (4 mL), i s'agita la suspensió resultant durant 30 min a 80 °C. Tot seguit es filtra la solució amb *Celite* i s'evapora l'àcid acètic al buit. El cru resultant es reparteix entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i una solució de NaOH 1M, i es renta amb NaOH 1 M (3 x 10 mL), i amb una dissolució saturada de NaCl. A continuació s'asseca la fase orgànica amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre, s'elimina el dissolvent al buit i es purifica el cru resultant per cromatografia en columna *flash*.

#### 4.3.2 Inserció d'al·lens a benzilamines

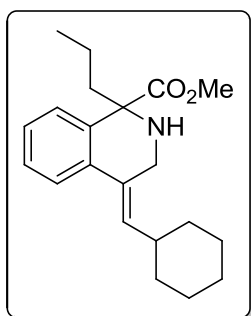
Se seguí el procediment general descrit en l'apartat anterior i s'obtingueren els següents resultats:



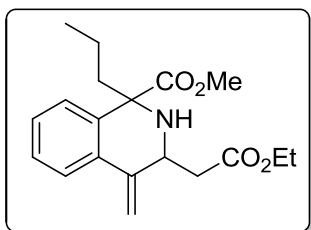
Compost ( $\pm$ )-**98a**, 32% com a mescla (7:3) de diastereòmers. Oli marronós;  $R_f$  (hexà/AcOEt 4:1) = 0.64; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.51-7.43 (m, 1H, ArH), 7.30-7.20 (m, 3H, ArH), 5.44 (s, 0.7H, =CHH), 5.40 (s, 0.3H, =CHH), 4.97 (s, 1H, =CHH), 3.76 (s, 2.1H, OCH<sub>3</sub>), 3.62 (s, 0.9H, OCH<sub>3</sub>), 3.60 (d, 0.3H,  $J = 5.4$  Hz, CHNH), 3.28 (d, 0.7H,  $J = 5.6$  Hz, CHNH), 2.17 (bs, 1H, NH), 2.09-1.02 (m, 15H,  $\text{C}_6\text{H}_{11}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.94 (t, 0.9H,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.87 (t, 2.1H,  $J = 7.4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); **RMN**



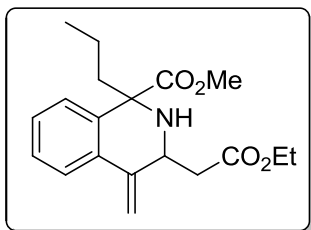
de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175.8, 174.7, 143.7, 137.9, 136.3, 135.3, 127.8, 127.6, 127.5, 127.4, 126.4, 125.8, 125.5, 125.0, 109.2, 107.9, 65.2, 64.7, 60.4, 59.0, 52.6, 52.4, 42.2, 42.1, 41.1, 40.1, 31.1, 30.6, 28.5, 28.0, 26.8, 26.8, 26.7, 26.7, 26.6, 18.2, 17.2, 14.5, 14.4; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3403, 2933, 2860, 1738, 1563, 1355, 1237; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 328.2271$ , trobada = 328.2275.



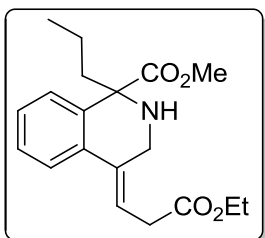
Compost ( $\pm$ )-**98b**, 21%. Oli marronós;  $R_f$  (hexà/AcOEt 4:1) = 0.45; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.60-7.55 (m, 1H, ArH), 7.43-7.39 (m, 1H, ArH), 7.22-7.17 (m, 2H, ArH), 5.87 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz, =CH), 3.76 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.72 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.00 (bs, 1H, NH), 2.37-2.28 (m, 1H, =CHCH), 2.15-2.06 (m, 1H,  $\text{CHHCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.00-1.86 (m, 1H,  $\text{CHHCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.80-1.64 (m, 4H,  $\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ ), 1.43-1.11 (m, 8H,  $(\text{CH}_2)_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.91 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  174.8, 135.9, 134.6, 130.1, 129.5, 127.2, 126.9, 126.8, 123.7, 65.1, 52.6, 41.9, 41.5, 37.0, 33.4, 33.3, 26.1, 26.0, 26.0, 17.6, 14.4; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2930, 2862, 1738, 1568, 1342, 1221; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 328.2271$ , trobada = 328.2274.



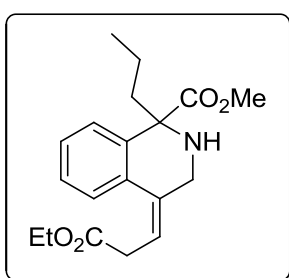
Compost ( $\pm$ )-**97a** (diast. A), 45%. Oli marronós;  $R_f$  (hexà/AcOEt 7:3) = 0.53; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.52-7.41 (m, 2H, ArH), 7.26-7.20 (m, 2H, ArH), 5.42 (d, 1H,  $J = 1.0$  Hz, =CHH), 4.94 (d, 1H,  $J = 1.0$  Hz, =CHH), 4.16 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.94 (m, 1H, CHN), 3.72 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.82 (dd, 1H,  $J = 15.1, 5.2$  Hz,  $\text{CHHCO}_2\text{Et}$ ), 2.64 (dd, 1H,  $J = 15.1, 8.6$  Hz,  $\text{CHHCO}_2\text{Et}$ ), 2.56 (bs, 1H, NH), 2.11 (ddd, 1H,  $J = 14.0, 11.7, 4.4$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHH}$ ), 1.89 (ddd, 1H,  $J = 14.0, 12.0, 4.5$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHH}$ ), 1.58-1.45 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.26 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.90 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  174.2, 172.0, 143.8, 137.2, 134.2, 128.3, 127.5, 126.3, 125.4, 105.8, 65.6, 60.7, 52.8, 49.8, 41.5, 39.0, 18.3, 14.4, 14.3; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 332.1856$ , trobada = 332.1848.



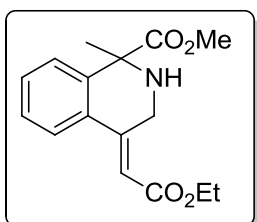
Compost (±)-**97a** (diast. B), 18%. Oli marronós;  $R_f$  (hexà/AcOEt 7:3) = 0.48; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.52 (ddd, 2H,  $J = 15.2, 7.7, 1.3$  Hz, ArH), 7.32-7.21 (m, 2H, ArH), 5.49 (d, 1H,  $J = 1.0$  Hz, =CHH), 4.95 (d, 1H,  $J = 1.0$  Hz, =CHH), 4.20 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 4.13 (m, 1H, CHNH), 3.69 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 2.87 (dd, 1H,  $J = 15.2, 4.6$  Hz, CHHCOOEt), 2.63 (dd, 1H,  $J = 15.2, 8.2$  Hz, CHHCO<sub>2</sub>Et), 2.10 (m, 1H, CCHH), 1.96 (m, 1H, CCHH), 1.55 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ) 1.28 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 0.88 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175.4, 172.2, 143.6, 135.7, 134.5, 128.0, 127.5, 127.3, 124.8, 106.6, 65.2, 60.8, 52.6, 51.3, 43.3, 39.1, 17.0, 14.4, 14.3; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 332.1856$ , trobada = 332.1847.



Compost (Z)-(±)-**97b**, 32%. Oli marronós;  $R_f$  (hexà/AcOEt 7:3) = 0.17; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.61 (m, 1H, ArH), 7.42 (m, 1H, ArH), 7.23 (m, 2H, ArH), 6.19 (t, 1H,  $J = 7.3$  Hz, =CH), 4.18 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{COOCH}_2$ ), 3.73 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.71 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.23 (dd, 2H,  $J = 7.3, 2.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{COOEt}$ ), 2.80 (bs, 1H, NH), 2.10 (m, 1H, CCHH), 1.91 (m, 1H, CCHH), 1.31 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.27 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 0.90 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  174.7, 171.6, 136.3, 134.4, 133.7, 127.5, 127.4, 126.9, 124.1, 114.6, 65.0, 61.0, 52.6, 42.0, 41.8, 33.6, 17.6, 14.4, 14.4; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 332.1856$ , trobada = 332.1849.

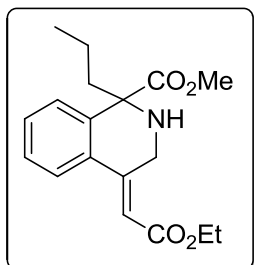


Compost (E)-(±)-**97b**. Senyals significatius de **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.71 (t, 1H,  $J = 7.2$  Hz, =CH).

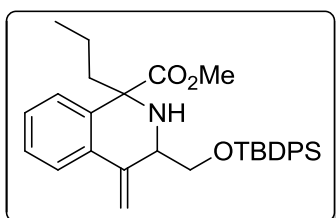


Compost (±)-**128b**, 52%. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 7:3) = 0.15; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.67 (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz, ArH), 7.42-7.34 (m, 2H, ArH), 7.33-7.27 (m, 1H, ArH), 6.35 (t, 1H,  $J = 1.7$  Hz, =CH), 4.53 (dd, 1H,  $J = 17.6, 1.6$  Hz, CHNH), 4.31 (dd,

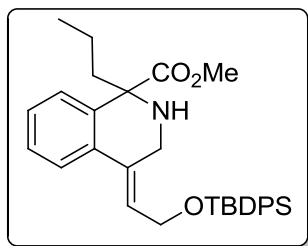
1H,  $J = 17.6, 2.0$  Hz, CHHNH), 4.21 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.56 (banda ampla, 1H, NH), 1.71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.32 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  174.6, 166.6, 150.3, 139.9, 131.6, 130.1, 127.8, 126.6, 124.9, 111.9, 61.4, 60.2, 52.8, 43.0, 26.6, 14.4.



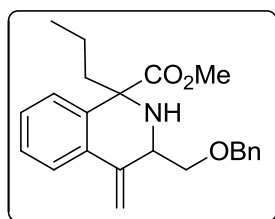
Compost ( $\pm$ )-**99b**, 77%. Oli groguenc; **R<sub>f</sub>** (hexà/AcOEt 7:3) = 0.22; **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.66 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, ArH), 7.52-7.44 (m, 1H, ArH), 7.40-7.32 (m, 1H, ArH), 7.31-7.26 (m, 1H, ArH), 6.33 (t, 1H,  $J = 1.6$  Hz, =CH), 4.51 (dd, 1H,  $J = 17.2, 1.5$  Hz, CHHNH), 4.27 (dd, 1H,  $J = 17.2, 1.9$  Hz, CHHNH), 4.21 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz, OCH<sub>2</sub>), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.13-2.04 (m, 1H, CHHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.97-1.88 (m, 1H, CHHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.38-1.24 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.32 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.91 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  174.1, 166.5, 150.5, 139.0, 132.0, 129.9, 127.5, 126.8, 124.9, 111.5, 64.6, 60.0, 52.6, 42.4, 41.3, 17.6, 14.3, 14.2; **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3402, 2958, 2930, 2872, 1727, 1705, 1620, 1221, 1172, 1154, 729; **HRMS** (ESI+) calculada per a C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 318.1700, trobada = 318.1694.



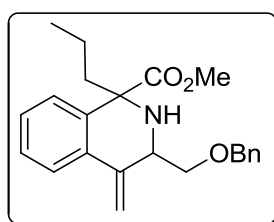
Compost ( $\pm$ )-**110a**, 35% com a mescla (4:1) de diastereòmers. Oli marronós; **R<sub>f</sub>** (hexà/AcOEt 4:1) = 0.54; **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.77-7.66 (m, 4H, ArH), 7.59-7.54 (m, 1H, ArH), 7.47-7.21 (m, 9H, ArH), 5.55 (d, 0.8H,  $J = 1.3$  Hz, =CHH), 5.48 (d, 0.2H,  $J = 1.4$  Hz, =CHH), 5.08 (d, 0.8H,  $J = 1.4$  Hz, =CHH), 4.78 (d, 0.2H,  $J = 1.4$  Hz, =CHH), 4.14 (dd, 0.4H,  $J = 5.5, 1.6$  Hz, CH<sub>2</sub>OTBDPS), 4.01 (dd, 1.6H,  $J = 4.5, 1.1$  Hz, CH<sub>2</sub>OTBDPS), 3.75 (s, 2.4H, OCH<sub>3</sub>), 3.70 (s, 0.6H, OCH<sub>3</sub>), 3.68 (dd, 1H,  $J = 5.1, 3.8$  Hz, CHN), 2.11 (ddd, 1H,  $J = 13.9, 11.6, 4.3$  Hz, CHHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.85 (ddd, 1H,  $J = 14.1, 11.9, 4.5$  Hz, CHHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.59-1.47 (m, 1H, CHHCH<sub>3</sub>), 1.41-1.32 (m, 1H, CHHCH<sub>3</sub>), 1.02 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.91 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz, CH<sub>3</sub>); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  174.0, 142.2, 138.2, 135.8, 135.8, 135.8, 135.7, 134.9, 134.4, 133.6, 133.5, 129.8, 129.8, 127.9, 127.8, 127.8, 127.7, 127.6, 127.4, 127.3, 125.3, 125.2, 124.2, 108.2, 106.8, 77.2, 66.6, 66.4, 65.6, 64.9, 54.7, 54.3, 53.5, 52.6, 52.4, 43.6, 40.5, 26.9, 26.8, 26.7, 19.4, 19.4, 18.6, 17.1, 14.4, 14.4; **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3402, 2955, 2929, 2856, 1732, 1427, 1223, 1110, 700; **HRMS** (ESI+) calculada per a C<sub>32</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>3</sub>Si [M+H]<sup>+</sup> = 514.2772, trobada = 514.2778.



Compost (±)-**110b**, 18% com a mescla (90:10) d'estereoisòmers. Oli marronós;  $R_f$  (hexà/AcOEt 4:1) = 0.35; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.72 (dd, 4H,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, ArH), 7.59-7.53 (m, 1H, ArH), 7.45-7.37 (m, 7H, ArH), 7.25-7.21 (m, 2H, ArH), 6.18 (t, 0.9H,  $J = 6.3$  Hz, =CH), 5.71 (t, 0.05H,  $J = 6.4$  Hz, =CH), 4.51 (d, 0.2H,  $J = 6.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OTBDPS}$ ), 4.42 (dd, 1.8H,  $J = 6.2, 2.4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OTBDPS}$ ), 3.71 (s, 2.7H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.69 (s, 0.3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.53 (d, 2H,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.84 (banda ampla, 1H, NH), 2.08 (ddd, 1H,  $J = 14.0, 11.6, 4.8$  Hz,  $\text{CHHCH}_2\text{CH}_3$  1H), 1.89 (ddd, 1H,  $J = 14.0, 11.8, 4.9$  Hz,  $\text{CHHCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.37-1.29 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.07 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.90 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  174.6, 136.6, 135.7, 135.7, 133.8, 133.8, 133.7, 132.3, 129.8, 129.8, 127.8, 127.8, 127.8, 127.8, 127.5, 127.3, 126.8, 124.2, 122.6, 77.2, 64.9, 60.9, 52.6, 41.9, 41.4, 27.0, 19.3, 17.7, 14.4; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3402, 2956, 2929, 2855, 1728, 1427, 1219, 1110, 700; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{NO}_3\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 514.2772$ , trobada = 514.2781.

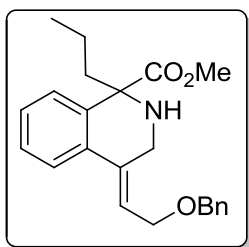


Compost (±)-**111a** (diast. A), 30%. Oli groguenc;  $R_f$  (hexà/AcOEt 4:1) = 0.33; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.57 (dd, 1H,  $J = 7.8, 1.5$  Hz, ArH), 7.54 (dd, 1H,  $J = 7.8, 1.5$  Hz, ArH), 7.42-7.21 (m, 7H, ArH), 5.53 (d, 1H,  $J = 1.4$  Hz, =CHH), 4.91 (d, 1H,  $J = 1.7$  Hz, =CHH), 4.70 (d, 1H,  $J = 12.1$  Hz,  $\text{OCHHPh}$ ), 4.60 (d, 1H,  $J = 12.1$  Hz,  $\text{OCHHPh}$ ), 3.91 (dd, 1H,  $J = 9.3, 4.1$  Hz, CHN), 3.73 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 3.69 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.16-2.07 (m, 1H,  $\text{CHHCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.04-1.93 (m, 1H,  $\text{CHHCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.36-1.27 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.90 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  186.1, 137.3, 127.3, 127.3, 126.7, 126.6, 126.6, 126.6, 126.5, 126.1, 124.3, 123.2, 105.6, 71.9, 71.3, 63.8, 52.4, 51.4, 42.3, 15.9, 13.2; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3401, 2955, 2870, 1734, 1455, 1364, 1218, 735; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 366.2064$ , trobada = 366.2292.

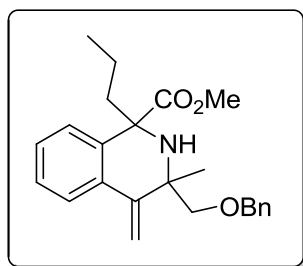


Compost (±)-**111a** (diast. B), 11%. Oli groguenc; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.55-7.47 (m, 2H, ArH), 7.32-7.15 (m, 7H, ArH), 5.49 (s, 1H, =CHH), 5.02 (s, 1H, =CHH), 4.53 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 3.72 (s, 3H), 3.68 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.47 (banda ampla, 1H, NH), 2.05 (ddd, 1H,  $J = 14.1, 11.7, 4.4$  Hz,  $\text{CHHCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.82 (ddd, 1H,  $J = 14.1, 12.0,$

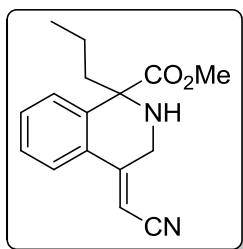
4.6 Hz, CHHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.48-1.38 (m, 1H, CHHCH<sub>3</sub>), 1.34-1.25 (m, 1H, CHHCH<sub>3</sub>), 0.86 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, CH<sub>3</sub>); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 187.3, 174.1, 141.8, 138.3, 137.7, 134.0, 128.5, 128.0, 127.8, 127.7, 127.5, 125.7, 125.3, 107.9, 77.2, 73.5, 72.6, 65.5, 52.7, 52.6, 41.0, 18.4, 14.4; **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3401, 2947, 2870, 1732, 1469, 1364, 1218, 731; **HRMS** (ESI+) calculada per a C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 366.2064, trobada = 366.2292.



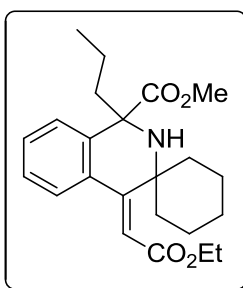
Compost (±)-**111b**, 37% com a mescla (9:1) d'estereoisòmers. Oli groguenc; **R<sub>f</sub>** (hexà/AcOEt 4:1) = 0.09; **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.63-7.59 (m, 1H, ArH), 7.46-7.42 (m, 1H, ArH), 7.38-7.19 (m, 7H, ArH), 6.20 (t, 0.9H, *J* = 6.6 Hz, =CH), 5.72 (t, 0.1H, *J* = 6.6 Hz, =CH), 4.56 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.31 (d, 0.2H, *J* = 6.6 Hz, CH<sub>2</sub>OBn), 4.23 (dd, 1.8H, *J* = 6.6, 2.1 Hz, CH<sub>2</sub>OBn), 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.71 (d, 2H, *J* = 3.5 Hz, CH<sub>2</sub>NH), 2.10 (bs, 1H, NH), 2.10 (ddd, 1H, *J* = 14.1, 11.5, 5.1 Hz, CCHH), 1.92 (ddd, 1H, *J* = 14.0, 11.7, 5.0 Hz, CCHH), 1.37-1.28 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.90 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174.7, 138.2, 136.5, 134.8, 133.5, 128.5, 127.9, 127.8, 127.7, 127.3, 126.9, 124.2, 119.4, 77.2, 72.5, 66.3, 65.0, 52.6, 42.0, 41.6, 17.6, 14.4; **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3402, 2956, 2870, 1728, 1455, 1364, 1217, 734; **HRMS** (ESI+) calculada per a C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 366.2064, trobada = 366.2065.



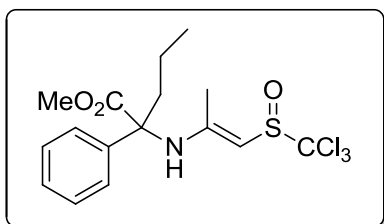
Compost (±)-**112a**, 10% com a mescla 65:35 de diastereòmers. Oli incolor; **R<sub>f</sub>** (hexà/AcOEt 4:1) = 0.48; **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.54-7.17 (m, 9H, ArH), 5.49 (s, 0.65H, =CHH), 5.39 (s, 0.35H, =CHH), 5.12 (s, 0.65H, =CHH), 5.03 (s, 0.35H, =CHH), 4.52 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 3.66 (s, 1.05H, OCH<sub>3</sub>), 3.59 (s, 1.95H, OCH<sub>3</sub>), 3.45 (d, 0.35H, *J* = 8.8 Hz, CHHOBn), 3.40 (d, 0.65H, *J* = 9.1 Hz, CHHOBn), 3.39 (d, 0.35H, *J* = 8.7 Hz, CHHOBn), 3.27 (d, 0.65H, *J* = 9.1 Hz, CHHOBn), 2.01-1.86 (m, 2H, CCH<sub>2</sub>), 1.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.18-1.05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.82 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, CH<sub>3</sub>); **RMN de <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 176.2, 138.7, 134.6, 128.4, 128.3, 127.6, 127.5, 127.5, 127.4, 127.4, 127.4, 127.3, 127.2, 125.6, 125.3, 108.1, 107.4, 76.4, 73.4, 73.0, 63.8, 52.5, 44.7, 25.6, 17.1, 14.4; **IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3403, 2955, 2925, 1728, 1217, 1100, 734; **HRMS** (ESI+) calculada per a C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 380.2220, trobada = 380.2221.



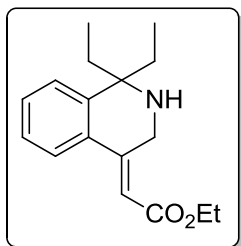
Compost (±)-**113b**, 68%. Oli groguenc;  $R_f$  (hexà/AcOEt 4:1) = 0.26; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.55 (m, 2H, ArH), 7.46-7.40 (m, 1H, ArH), 7.34-7.28 (m, 1H, ArH), 5.73 (t, 1H,  $J = 1.2$  Hz, =CH), 4.05 (d, 2H,  $J = 1.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.75 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.30 (bs, 1H, NH), 2.12-2.06 (m, 1H, CCHH), 1.95 (ddd, 1H,  $J = 14.0, 9.7, 6.9$  Hz, CCHH), 1.38-1.23 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.91 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  174.0, 154.9, 138.2, 131.2, 130.2, 127.8, 127.8, 124.4, 117.1, 89.8, 65.1, 52.9, 44.7, 41.9, 17.6, 14.3; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3402, 2958, 2872, 2211, 1727, 1448, 1220, 730; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 271.1441$ , trobada = 271.1446.



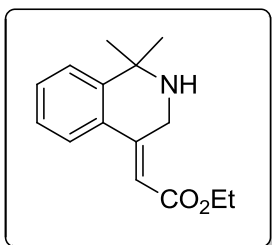
Compost (±)-**114b**, 11%. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 4:1) = 0.23; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.45-7.18 (m, 4H, ArH), 5.76 (d, 1H,  $J = 0.9$  Hz, =CH), 4.05 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 3.65 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.24-2.16 (m, 2H, CCH<sub>2</sub>), 1.77-1.57 (m, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $(\text{CH}_2)_2$ ), 1.34-1.21 (m, 6H,  $(\text{CH}_2)_3$ ), 1.12 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.93 (t, 3H,  $J = 7.7$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175.4, 167.9, 158.0, 136.8, 134.0, 129.5, 129.1, 126.4, 126.3, 110.6, 64.1, 60.1, 56.1, 52.9, 43.2, 36.1, 36.1, 26.3, 22.4, 21.9, 17.7, 14.4, 14.1; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 386.2326$ , trobada = 386.2341.



Compost (±)-**115**, 74% com a mescla (1:1) d'estereoisòmers. Sòlid marró;  $P_f = 142-144$  °C;  $R_f$  (hexà/AcOEt 4:1) = 0.14; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.42-7.27 (m, 5H, ArH), 6.13 (s, 1H, NH), 4.36 (s, 0.5H, =CH), 4.33 (s, 0.5H, =CH), 3.67 (s, 1.5H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.66 (s, 1.5H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.66-2.55 (m, 1H, CCHH), 2.49-2.39 (m, 1H, CCHH), 2.28 (s, 1.5H, =CCH<sub>3</sub>), 2.25 (s, 1.5H, =CCH<sub>3</sub>), 1.44-1.35 (m, 1H, CHHCH<sub>3</sub>), 1.32-1.22 (m, 1H, CHHCH<sub>3</sub>), 1.01 (t, 1.5H,  $J = 5.5$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.97 (t, 1.5H,  $J = 5.5$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.8, 173.7, 153.3, 152.5, 137.8, 137.2, 129.3, 129.3, 128.7, 128.6, 126.4, 126.2, 95.3, 95.2, 66.9, 66.7, 53.9, 53.9, 33.4, 33.2, 20.6, 20.5, 17.9, 17.8, 14.1, 13.9; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3359, 2956, 1735, 1577, 1505, 1432, 1228, 1067; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{NO}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 412.0302$ , trobada = 412.0298.



Compost ( $\pm$ )-**131b**, 18%. Oli marronós;  $R_f$  (hexà/AcOEt 7:3) = 0.21; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.65 (dd, 1H,  $J = 7.9, 1.0$  Hz, ArH), 7.34 (td, 1H,  $J = 7.6, 1.3$  Hz, ArH), 7.25-7.17 (m, 2H, ArH), 6.28 (t, 1H,  $J = 1.9$  Hz, =CH), 4.38 (d, 2H,  $J = 1.9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 4.21 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 2.15 (bs, 1H, NH), 1.87 (dq, 2H,  $J = 14.9, 7.5$  Hz,  $\text{C}(\text{CHHCH}_3)_2$ ), 1.72 (dq, 2H,  $J = 14.6, 7.4$  Hz,  $\text{C}(\text{CHHCH}_3)_2$ ), 1.32 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 0.82 (t, 6H,  $J = 7.4$  Hz,  $\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.8, 152.5, 144.7, 132.8, 129.7, 126.6, 125.8, 125.5, 111.2, 60.1, 57.8, 42.5, 30.9, 14.5, 8.3; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 274.1802$ , trobada = 274.1799.

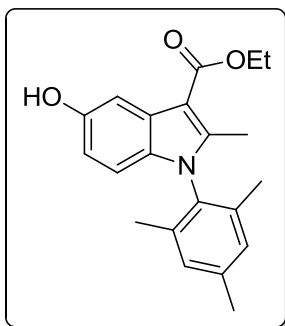


Compost ( $\pm$ )-**130b**, 31%. Oli marronós;  $R_f$  (hexà/AcOEt 3:2) = 0.20; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.55 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz, ArH), 7.33-7.12 (m, 3H, ArH), 6.22 (t, 1H,  $J = 1.7$  Hz, =CH), 4.33 (d, 2H,  $J = 1.8$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.14 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.39 (s, 6H,  $(\text{CH}_3)_2$ ), 1.25 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.8, 152.2, 147.0, 131.4, 130.1, 126.7, 125.2, 125.0, 111.3, 60.1, 52.7, 42.6, 29.2, 14.5; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 229.1223$ , trobada = 229.1219.

### 4.3.3 Intents d'activació $\text{Csp}^3\text{-H}$

#### 4.3.3.1 Intent d'inserció en les condicions optimitzades

Se seguí el procediment general de ciclació, però emprant 2,4,6-trimetilanilina. S'obtingué el següent producte:



Compost **143**, 30%. Oli groguenc;  $R_f$  (hexà/AcOEt 7:3) = 0.51; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.98 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz, CHCN), 7.02 (s, 2H,  $\text{CCH}_3(\text{CH})_2$ ), 6.80 (dd, 1H,  $J = 8.6, 2.3$  Hz, CHCOH), 6.24 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz, CHCOH), 5.39 (banda ampla, 1H, OH), 4.40 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.38 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.81 (s, 6H,  $(\text{CH}_3)_2$ ), 1.46 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.6, 152.6, 144.7, 139.1, 137.2, 137.0, 131.7, 129.4, 122.2, 120.8, 111.6, 104.6, 96.1, 59.7, 21.3, 17.4, 14.8, 12.3; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 338.1756$ , trobada = 338.1759.

#### 4.3.3.2 Intent d'inserció amb $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ com a oxidant

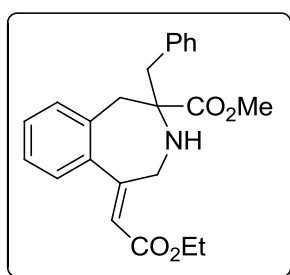
Se seguí el procediment general de ciclació, però emprant  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  (2.0 eq) com a agent oxidant i 2,4,6-trimetilanilina. S'obtingué un cru en què no s'identificà cap producte.

#### 4.3.3.3 Intent d'inserció amb ciclohexilal·lè

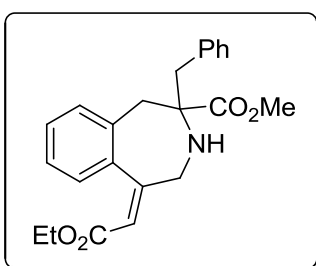
Se seguí el procediment general de ciclació emprant el ciclohexilal·lè. S'obtingué un cru en què no s'identificà cap producte.

### 4.4 Inserció d'al·lens a feniletilamines: obtenció de benzazepines

Se seguí el procediment general de ciclació i s'obtingueren els següents resultats:

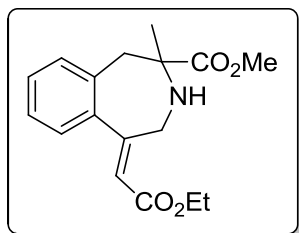


Compost (Z)-(+)-**134b**, 71%. Sòlid blanc;  $R_f$  (hexà/AcOEt 4:1) = 0.31; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.40-7.15 (m, 7H, ArH), 7.11-7.06 (m, 2H, ArH), 5.93 (t, 1H,  $J = 2.5$  Hz, =CH), 4.39 (dd, 1H,  $J = 20.5, 2.5$  Hz, CHNH), 4.19 (dd, 1H,  $J = 20.8, 2.5$  Hz, CHNH), 4.19 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.62 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.16 (d, 1H,  $J = 14.2$  Hz, CHHCNH), 3.00 (d, 1H,  $J = 4.7$  Hz, CHHPh), 2.96 (d, 1H,  $J = 5.8$  Hz, CHHPh), 2.85 (d, 1H,  $J = 13.2$  Hz, CHHCNH), 1.88 (bs, 1H, NH), 1.30 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175.1, 166.3, 164.8, 140.5, 136.1, 135.2, 130.1, 129.5, 129.2, 128.4, 127.9, 127.8, 127.1, 116.9, 66.4, 60.1, 52.0, 46.2, 43.4, 39.9, 14.5; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3402, 2979, 2950, 1732, 1704, 1615, 1169, 730; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 380.1856$ , trobada = 380.1860.

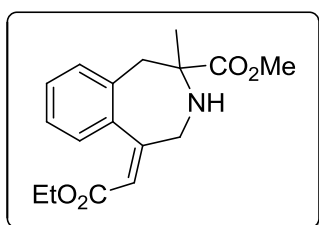


Compost (E)-(+)-**134b**, 15%. Sòlid blanc;  $R_f$  (hexà/AcOEt 4:1) = 0.18; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.32-7.04 (m, 9H, ArH), 5.96 (s, 1H, =CH), 4.02 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 3.77 (d, 1H,  $J = 1.5$  Hz, NCHH), 3.76 (d, 1H,  $J = 1.5$  Hz, NCHH), 3.63 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.18 (d, 1H,  $J = 14.2$  Hz, CHHAr), 3.03 (d, 2H,  $J = 15.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.86 (d, 1H,  $J = 14.1$  Hz, CHHAr), 1.11 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  174.7, 165.9, 159.5, 137.6, 136.0, 134.2, 130.1, 129.4, 129.3, 128.7, 128.4, 127.1, 126.5, 116.9, 65.2, 60.1, 52.0, 48.9, 44.1, 41.6, 14.1.

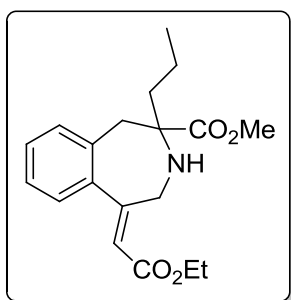




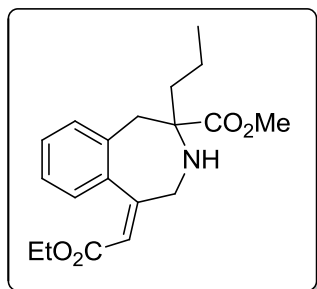
Compost (Z)-(+)-**132b**, 42%. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 7:3) = 0.27; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.38-7.26 (m, 3H, ArH), 7.12-7.09 (m, 1H, ArH), 5.92 (t, 1H,  $J = 2.4$  Hz, =CH), 4.34 (dd, 1H,  $J = 20.5, 2.5$  Hz, CHHNH), 4.20 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.15 (dd, 1H,  $J = 18.2, 2.2$  Hz, CHHNH), 3.77 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.17 (d, 1H,  $J = 14.1$  Hz, CHHPh), 2.79 (d, 1H,  $J = 14.1$  Hz, CHHPh), 2.08 (banda ampla, 1H, NH), 1.31 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.26 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  176.6, 166.3, 164.7, 140.1, 135.2, 129.6, 129.2, 127.9, 127.8, 117.0, 61.3, 60.1, 52.5, 46.6, 40.4, 24.6, 14.5; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3402, 2970, 1729, 1705, 1615, 1368, 1162, 1104, 728; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 304.1543$ , trobada = 304.1549.



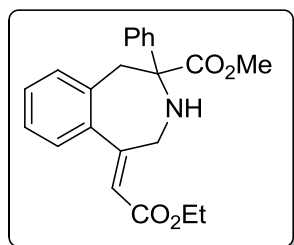
Compost (E)-(+)-**132b**, 9%. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 7:3) = 0.12; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.32-7.20 (m, 4H, ArH), 5.97 (s, 1H, =CH), 4.02 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.75 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.18 (d, 1H,  $J = 14.2$  Hz, CHHAr), 2.85 (d, 1H,  $J = 14.2$  Hz, CHHAr), 1.31 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.11 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  176.0, 165.7, 137.2, 134.1, 129.9, 129.3, 128.8, 128.4, 127.1, 126.6, 60.1, 52.5, 48.8, 42.1, 41.2, 24.8, 14.1.



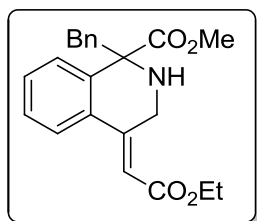
Compost (Z)-(+)-**133b**, 68%. oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 7:3) = 0.63; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.38-7.28 (m, 4H, ArH), 7.10-7.05 (m, 1H, ArH), 5.91 (t, 1H,  $J = 2.5$  Hz, =CH), 4.34 (dd, 1H,  $J = 20.6, 2.5$  Hz, CHHNH), 4.19 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 4.14 (dd, 1H,  $J = 21.0, 2.5$  Hz, CHHNH), 3.75 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.10 (d, 1H,  $J = 14.2$  Hz, CHHPh), 2.85 (d, 1H,  $J = 14.2$  Hz, CHHPh), 1.88 (bs, 1H, NH), 1.66-1.56 (m, 1H, CHHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.56-1.46 (m, 1H, CHHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.31 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.28-1.14 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.87 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175.9, 166.3, 165.1, 140.2, 135.5, 129.4, 129.2, 127.9, 127.7, 116.9, 64.9, 60.1, 52.3, 46.4, 39.7, 21.2, 17.6, 14.5, 14.4; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3402, 2958, 1713, 1628, 1218, 1156, 1033, 731; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 332.1856$ , trobada = 332.1860.



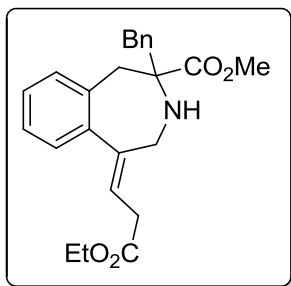
Compost (*E*)-(±)-**133b**, 8%. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 7:3) = 0.51; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.31-7.04 (m, 4H, ArH), 5.94 (s, 1H, =CH), 4.02 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 3.74 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.73 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.11 (d, 1H,  $J = 14.2$  Hz, CHHAr), 2.88 (d, 1H,  $J = 14.2$  Hz, CHHAr), 1.71-1.59 (m, 1H, CCHH), 1.57-1.48 (m, 1H, CCHH), 1.34-1.25 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.11 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.87 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175.5, 165.8, 160.1, 137.1, 134.4, 129.3, 129.3, 128.8, 126.5, 116.5, 63.9, 60.1, 52.2, 48.6, 41.6, 40.0, 17.6, 14.4, 14.1.



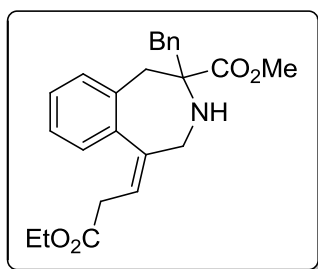
Compost **129b'**, 14%. Sòlid blanc;  $R_f$  (hexà/AcOEt 4:1) = 0.37; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.51-7.46 (m, 2H, ArH), 7.40-7.17 (m, 6H, ArH), 6.82 (d, 1H,  $J = 7.3$  Hz, ArH), 5.94 (t, 1H,  $J = 2.5$  Hz, =CH), 4.27 (dd, 2H,  $J = 8.2, 2.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 4.17 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 3.69 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.69 (d, 1H,  $J = 13.9$  Hz, CHHPh), 3.11 (d, 1H,  $J = 13.9$  Hz, CHHPh), 1.29 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  174.4, 166.3, 165.2, 141.1, 140.4, 135.1, 129.4, 129.1, 128.5, 127.8, 127.7, 127.7, 126.6, 116.8, 67.8, 60.1, 52.8, 46.0, 41.6, 14.5; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3402, 2978, 1723, 1699, 1609, 1447, 1369, 1218, 1202, 730; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 366.1700$ , trobada = 366.1705.



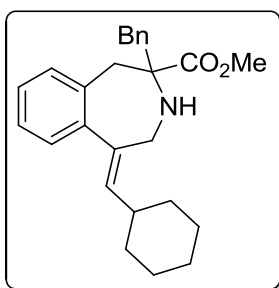
Compost **129b**, 58%. Sòlid blanc;  $R_f$  (hexà/AcOEt 4:1) = 0.30; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.78 (dd, 1H,  $J = 8.0, 0.8$  Hz, ArH), 7.69-7.65 (m, 1H, ArH), 7.47-7.41 (m, 1H, ArH), 7.34-7.29 (m, 1H, ArH), 7.27-7.22 (m, 3H, ArH), 7.17-7.13 (m, 2H, ArH), 6.34 (m, 0.15H, =CH), 6.31 (m, 0.85H, =CH), 4.55 (dd, 0.85H,  $J = 16.7, 1.3$  Hz, CHHNH), 4.45 (dd, 0.15H,  $J = 20.6, 2.3$  Hz, CHHNH), 4.24-4.15 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , CHHNH), 3.69 (s, 2.55H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.65 (s, 0.45H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.64 (d, 1H,  $J = 13.5$  Hz, CHHPh), 3.17 (d, 1H,  $J = 13.5$  Hz, CHHPh), 2.29 (bs, 1H, NH), 1.30 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.7, 166.6, 150.3, 138.3, 135.7, 132.6, 130.5, 130.1, 128.4, 127.8, 127.8, 127.3, 125.0, 111.7, 64.9, 60.2, 52.6, 46.0, 42.3, 14.5; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3402, 2979, 1703, 1619, 1370, 1158, 730; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 366.1700$ , trobada = 366.1704.



Compost (*Z*)-(+)-**141b**, 44%. Oli groguenc;  $R_f$  (hexà/AcOEt 4:1) = 0.20; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.37-7.32 (m, 1H, ArH), 7.29-7.21 (m, 5H, ArH), 7.16-7.11 (m, 1H, ArH), 7.10-7.05 (m, 2H, ArH), 5.77 (tt, 1H,  $J = 7.1, 2.4$  Hz, =CH), 4.16 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.80-3.67 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.65 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.15 (d, 1H,  $J = 14.2$  Hz,  $\text{CHHCNH}$ ) 3.15-3.13 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.99 (t, 2H,  $J = 13.1$  Hz, =CH $\text{CH}_2$ ), 2.83 (d, 1H,  $J = 13.2$  Hz,  $\text{CHHCNH}$ ), 1.88 (bs, 1H, NH), 1.27 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175.5, 171.5, 144.9, 141.7, 136.3, 134.2, 130.1, 129.4, 128.3, 127.9, 127.6, 127.5, 127.0, 119.6, 65.8, 60.9, 52.0, 44.3, 43.9, 40.3, 33.6, 14.4; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 394.2013$ , trobada = 394.2012.

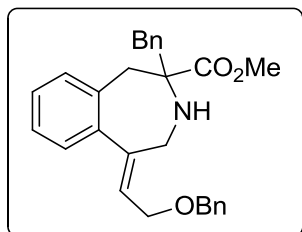


Compound (*E*)-(+)-**141b**, 43%; oli groguenc;  $R_f$  (hexà/AcOEt 4:1) = 0.12; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.29-7.08 (m, 9H, ArH), 5.81 (t, 1H,  $J = 7.4$  Hz, =CH), 4.12 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 3.60 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.37 (d, 1H,  $J = 13.1$  Hz, NCHH), 3.18 (d, 1H,  $J = 13.9$  Hz, CHHAr), 3.09 (d, 2H,  $J = 7.4$  Hz, =CH $\text{CH}_2$ ), 3.03 (d, 2H,  $J = 14.8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.88 (dd, 1H,  $J = 13.1$ , NCHH), 2.85 (d, 1H,  $J = 13.8$  Hz, CHHAr), 1.77 (banda ampla, 1H, NH), 1.24 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  174.8, 172.1, 171.2, 144.4, 138.8, 136.3, 136.1, 135.7, 130.0, 128.7, 128.4, 127.2, 126.9, 119.2, 64.9, 60.8, 51.7, 49.1, 44.9, 34.8, 21.2, 14.3; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 394.2013$ , trobada = 394.2012.

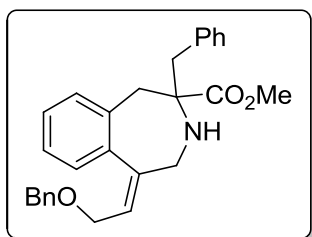


Compost ( $\pm$ )-**140b**, 32%. Oli groguenc;  $R_f$  (hexà/AcOEt 4:1) = 0.60; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.31 (dd, 1H,  $J = 7.4, 1.4$  Hz, ArH), 7.28-7.17 (m, 5H, ArH), 7.15-7.06 (m, 3H, ArH), 5.41 (dt, 1H,  $J = 9.6, 2.2$  Hz, =CH), 3.81 (dd, 1H,  $J = 17.7, 2.3$  Hz, CHH $\text{NH}$ ), 3.69 (dd, 1H,  $J = 17.6, 2.4$  Hz, CHH $\text{NH}$ ), 3.65 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.16 (d, 1H,  $J = 14.0$  Hz, CHHCNH), 3.00 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz, CHHPh), 2.97 (d, 1H,  $J = 10.0$  Hz, CHHPh), 2.82 (d, 1H,  $J = 13.2$  Hz, CHHCNH), 2.29-2.17 (m, 1H, =CHCH), 1.90 (banda ampla, 1H, NH), 1.80-1.62 (m, 4H,  $\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ ), 1.37-1.04 (m, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175.7, 142.6, 139.6, 136.4, 135.1, 134.1, 130.1, 129.4, 128.3, 127.8, 127.5, 127.0, 126.9, 65.9, 51.9, 44.0, 43.8,

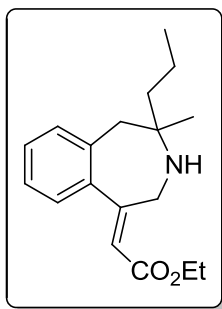
40.4, 36.9, 32.8, 32.7, 26.2, 26.1, 26.0; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3401, 2920, 2848, 1731, 1448, 1216, 1175, 908, 730; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 390.2428$ , trobada = 390.2427.



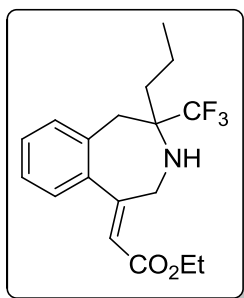
Compost (Z)-(+)-**142b**, 19%. Oli groguenc;  $R_f$  (hexà/AcOEt 7:3) = 0.45; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.39-7.32 (m, 4H, ArH), 7.31-7.20 (m, 7H, ArH), 7.16-7.04 (m, 3H, ArH), 5.78 (t, 1H,  $J = 6.2$  Hz, =CH), 4.56 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.15 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 3.73 (d, 1H,  $J = 18.2$  Hz, CHHNNH), 3.64 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.63 (d, 1H,  $J = 18.2$  Hz, CHHNNH), 3.16 (d, 1H,  $J = 14.1$  Hz, CHHCNH), 3.00 (d, 1H,  $J = 13.1$ , CHHPh), 2.98 (d, 1H,  $J = 14.1$  Hz, CHHCNH), 2.81 (d, 1H,  $J = 13.2$  Hz, CHHPh); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175.4, 144.9, 141.5, 138.3, 136.3, 134.3, 130.0, 129.4, 128.6, 128.3, 127.9, 127.8, 127.6, 127.6, 127.0, 124.8, 72.6, 66.2, 65.9, 51.9, 44.0, 43.9, 40.4; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 428.2220$ , trobada = 428.2221.



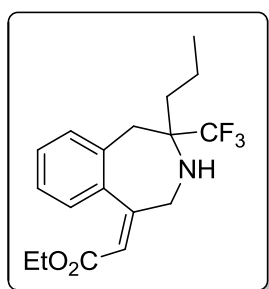
Compost (E)-(+)-**142b**. Senyals significatius de **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.84 (t, 1H,  $J = 7.0$  Hz, =CH), 4.01 (m,  $\text{NCH}_2$ ), 3.60 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.18 (d, 1H,  $J = 14.0$  Hz, CHHAr), 3.02 (d, 1H,  $J = 14.0$  Hz, CHHAr).



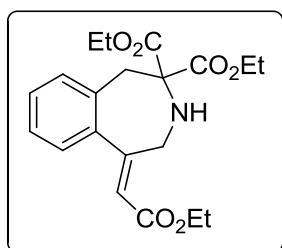
Compost (+)-**137b**, 18%. Oli marronós;  $R_f$  (hexà/AcOEt 7:3) = 0.26; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.39-7.26 (m, 3H, ArH), 7.08-7.04 (m, 1H, ArH), 5.90 (t, 1H,  $J = 2.5$  Hz, =CH), 4.24 (dd, 2H,  $J = 4.0, 2.5$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 4.20 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 2.64 (d, 1H,  $J = 13.6$  Hz, ArCHH), 2.55 (d, 1H,  $J = 13.6$  Hz, ArCHH), 1.41-1.35 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.31 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.03 (s, 3H,  $\text{CCH}_3$ ), 0.93 (t, 3H,  $J = 6.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.4, 139.6, 137.0, 130.7, 129.7, 129.2, 128.1, 127.3, 126.4, 116.8, 60.1, 54.7, 44.7, 43.9, 42.0, 24.3, 17.3, 14.9, 14.5; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3402, 2957, 2930, 2871, 1706, 1162; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 288.1958$ , trobada = 288.1957.



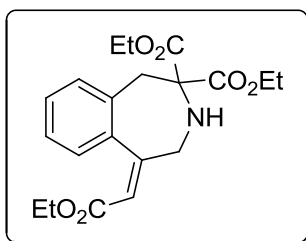
Compost (Z)-(+)-**138b**, 64%. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 9:1) = 0.33; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.41-7.29 (m, 3H, ArH), 7.16-7.10 (m, 1H, ArH), 5.90 (t, 1H,  $J = 2.5$  Hz, =CH), 4.53 (dd, 1H,  $J = 20.8, 1.8$  Hz, NCHH), 4.39 (dd, 1H,  $J = 20.8, 2.5$  Hz, NCHH), 4.20 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.21 (d, 1H,  $J = 14.1$  Hz, ArCHH), 2.72 (d, 1H,  $J = 14.1$  Hz, ArCHH), 1.58 (banda ampla, 1H, NH), 1.48-1.35 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.31 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 0.84 (t, 3H,  $J = 6.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.2, 164.6, 139.9, 134.5, 130.2, 129.4, 128.5 (q,  $J_{\text{CF}} = 289.7$  Hz), 128.2, 127.9, 117.4, 61.1 (q,  $J_{\text{CF}} = 23.8$  Hz), 60.2, 45.7, 37.5, 35.9, 16.8 (q,  $J_{\text{CF}} = 1.9$  Hz), 14.7, 14.5; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3402, 2966, 2875, 1703, 1613, 1369, 1140, 1111, 768; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 342.1675$ , trobada = 342.1676.



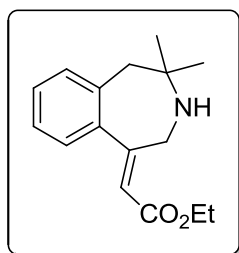
Compost (E)-(+)-**138b**, 9%. Oli incolor; Senyals significatius de **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.98 (t, 1H,  $J = 1.8$  Hz, =CH), 4.01 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 3.95 (d, 1H,  $J = 17.9$  Hz, NCHH), 3.75 (d, 1H,  $J = 17.9$  Hz, NCHH), 3.24 (d, 1H,  $J = 14.2$  Hz, CHHAr), 2.70 (d, 1H,  $J = 14.2$  Hz, CHHAr).



Compost (Z)-(+)-**139b**, 69%. Oli incolor;  $R_f$  (hexà/AcOEt 7:3) = 0.14; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.36-7.32 (m, 1H, ArH), 7.30-7.25 (m, 2H, ArH), 7.12-7.08 (m, 1H, ArH), 5.91 (t, 1H,  $J = 2.5$  Hz, =CH), 4.32 (d, 2H,  $J = 2.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 4.29-4.15 (m, 6H,  $(\text{CO}_2\text{CH}_2)_2$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_2$ ), 3.34 (s, 2H, Ar $\text{CH}_2$ ), 2.54 (banda ampla, 1H, NH), 1.30 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.26 (t, 6H,  $J = 7.1$  Hz,  $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.7, 166.2, 164.2, 139.9, 134.2, 129.4, 129.4, 128.0, 128.0, 117.3, 69.3, 62.2, 60.1, 45.7, 37.1, 14.4, 14.2; **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3401, 2980, 2934, 1730, 1705, 1615, 1282, 1167; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 376.1755$ , trobada = 376.1760.



Compost (*E*)-(+)-**139b**, 14%. Oli incolor; Senyals significatius de **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.94 (t, 1H,  $J = 1.7$  Hz, =CH), 4.02 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 3.83 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.38 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ).



Compost ( $\pm$ )-**135b**, 13%. Oli marró;  $R_f$  (hexà/AcOEt 7:3) = 0.12; **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.37-7.27 (m, 3H, ArH), 7.08 (d, 1H,  $J = 7.3$  Hz, ArH), 5.90 (t, 1H,  $J = 2.4$  Hz, =CH), 4.25 (d, 2H,  $J = 2.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 4.21 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 2.62 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.19 (banda ampla, 1H, NH), 1.31 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.13 (s, 6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.4, 139.4, 137.1, 129.6, 129.3, 128.6, 128.1, 127.3, 117.0, 60.1, 52.3, 45.2, 45.0, 27.5, 14.5; **HRMS** (ESI+) calculada per a  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 260.1645$ , trobada = 260.1646.

#### 4.5 Intent de formació d'anells de cinc baules

Se seguí el procediment general de ciclació emprant anilina (1.0 eq). S'obtingué un cru en què no s'identificà cap producte.

#### 4.6 Intent de formació d'anells de vuit baules

Se seguí el procediment general de ciclació emprant l'aminoèster ( $\pm$ )-**144** (1.0 eq). La reacció no avançà i es recuperà el material de partida inalterat.



## **ABREVIATURES I ACRÒNIMS**





**ABREVIATURES I ACRÒNIMS**

[ $\alpha$ ]	poder rotatori
Binap	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil
Bn	benzil
BQ	benzoquinona
Bz	benzoïl
Chx	ciclohexil
CoA	coenzim A
cod	ciclooctadiè
col.	col·laboradors
Cp	ciclopentadienil
dba	dibenzilidenacetona
DEAD	azodicarboxilat de dietil
DIBAL	diisobutil alumini
DIPT	tartrat de diisopropil
DMA	dimetilacetamida
DMAP	<i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfòxid
DPPA	difenil fosforil azida
E	electròfil
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
<i>ee</i>	excés enantiomèric
eq	equivalent
ESI	ionització per electrospai

GP	grup protector
HMDS	hexametildisilazà
HPLC	cromatografia de líquids d'alt rendiment
HRMS	espectroscòpia de masses d'alta resolució
lpc	isopinocamfeïl
IR	infraroig
LDA	diisopropilamidur de liti
lit.	literatura
MPA	àcid metoxifenilacètic
Ms	mesil
NBS	<i>N</i> -bromo succinimida
NMO	<i>N</i> -òxid d' <i>N</i> -metilmorfolina
NOE	efecte nuclear Overhauser
NOESY	espectroscòpia d'efecte nuclear Overhauser
Nu	nucleòfil
PCC	clorocromat de piridini
P <sub>f</sub>	punt de fusió
Piv	pivaloïl
PPTS	<i>p</i> -toluensulfonat de piridini
Py	piridina
<i>rd</i>	relació diastereomèrica
rel.	relació
R <sub>f</sub>	factor de retenció
RMN	ressonància magnètica nuclear
t.a.	temperatura ambient
TBAF	fluorur de tetrabutylamoni

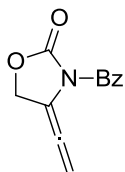
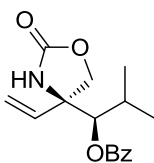
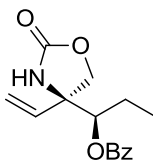
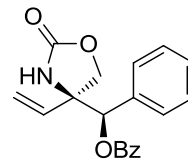
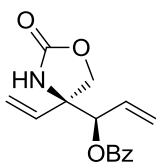
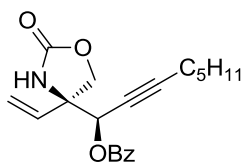
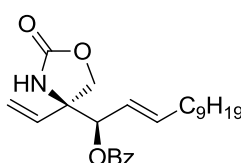
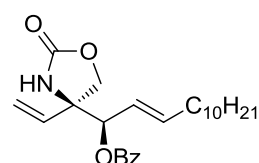
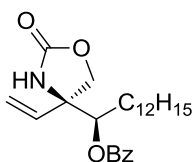
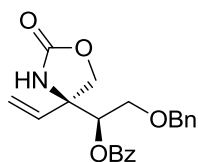
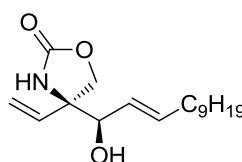
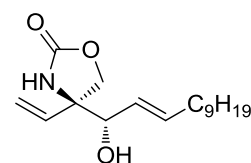
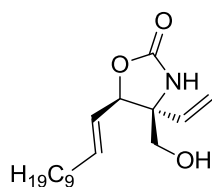
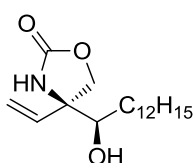
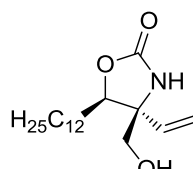
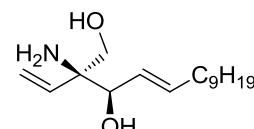
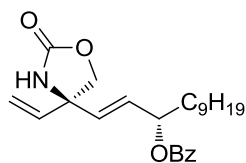
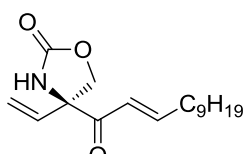
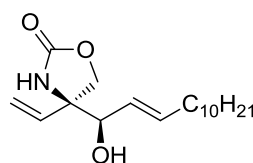
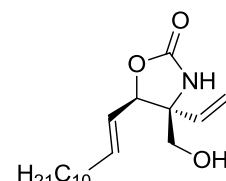
TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsilil
TBHP	hidroperòxid de <i>tert</i> -butil
TBS	<i>tert</i> -butildimetilsilil
TFA	àcid trifluoroacètic
THF	tetrahidrofurà
TLC	cromatografia de capa fina
TMS	trimetilsilil
T <sub>R</sub>	temps de retenció
T <sub>S</sub>	tosil



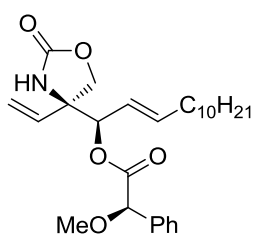
## **INDEX DE COMPOSTOS**



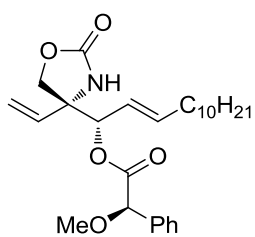
## ÍNDICE DE COMPOSTOS

**1****(±)-2****(±)-3****(±)-4****(±)-5****(±)-6****(±)-7****(±)-8****(±)-9****(±)-10****(±)-11a****(±)-11a'****(±)-11b****(±)-12a****(±)-12b****(±)-13****(±)-14****(±)-15****(±)-16a****(±)-16b**

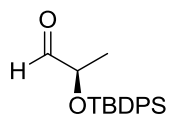




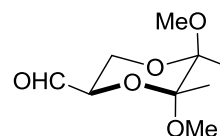
17a



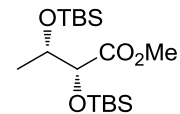
17b



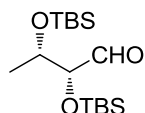
18



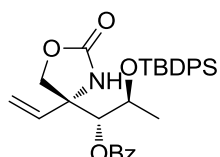
19



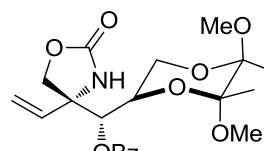
20



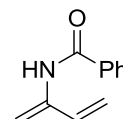
21



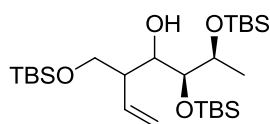
22



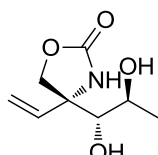
23



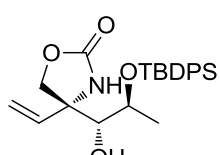
24



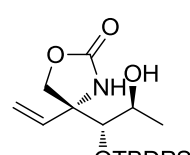
25



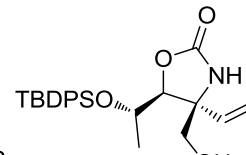
26



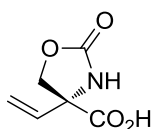
27a



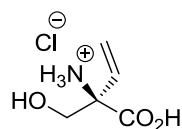
27b



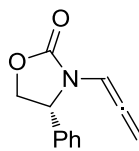
27c



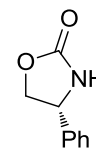
28



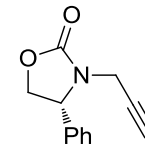
(*R*)- $\alpha$ -vinilserina



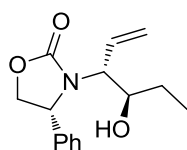
29



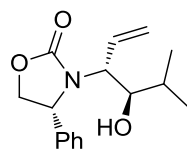
30



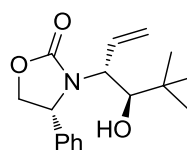
31



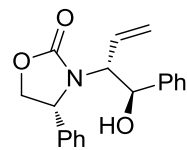
32



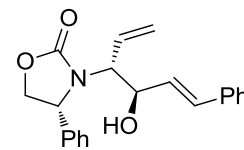
33



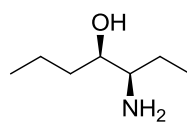
34



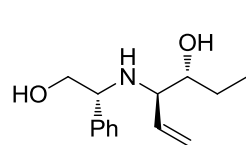
35



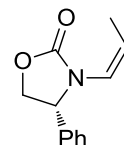
36



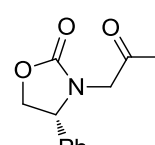
37



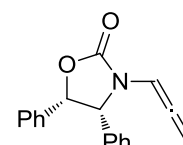
38



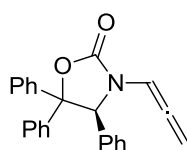
39



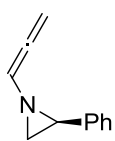
40



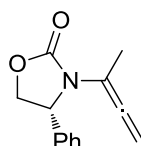
41



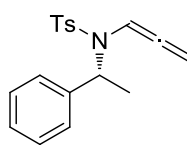
42



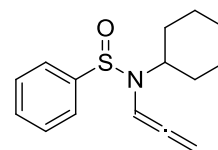
43



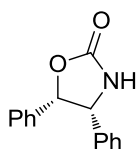
44



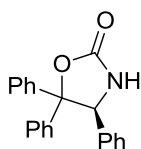
45



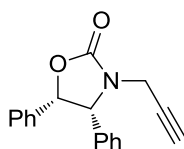
46



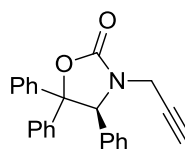
47



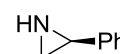
48



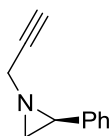
49



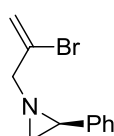
50



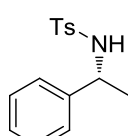
51



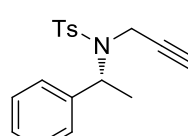
52



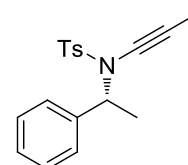
53



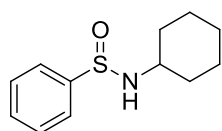
54



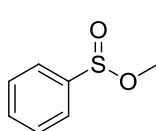
55



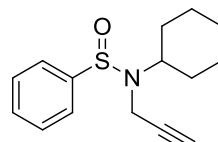
56



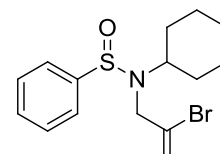
57



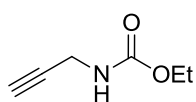
58



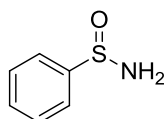
59



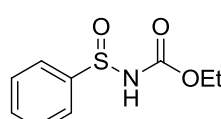
60



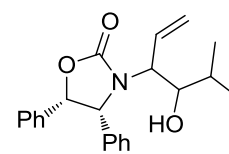
61



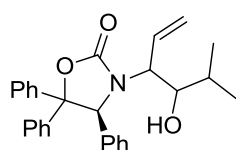
62



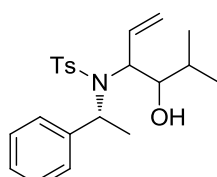
63



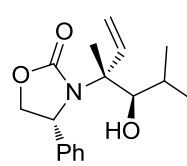
64



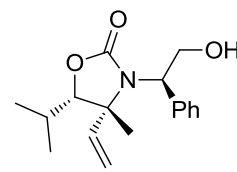
65



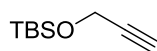
66



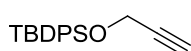
67a



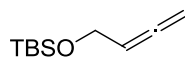
67a'



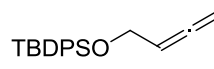
68a



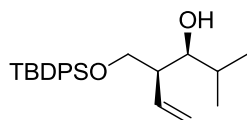
68b



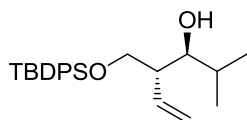
69a



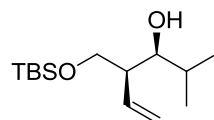
69b



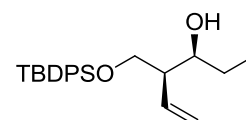
(±)-70a



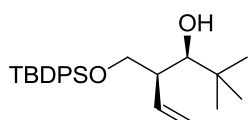
(±)-70b



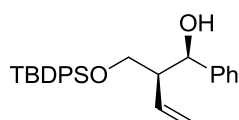
(±)-71



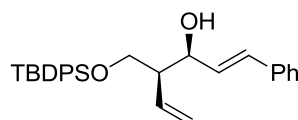
(±)-72



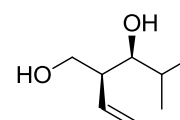
(±)-73



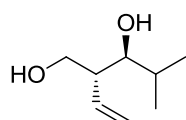
(±)-74



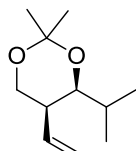
(±)-75



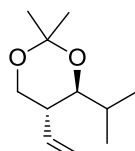
(±)-76a



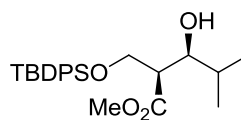
(±)-76b



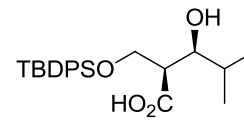
(±)-77a



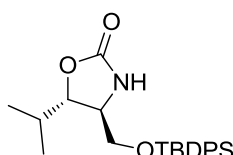
(±)-77b



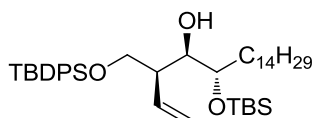
(±)-78



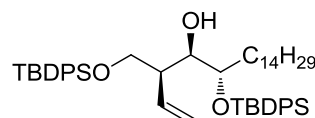
(±)-79



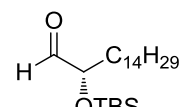
(±)-80



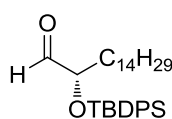
82a



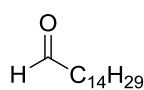
82b



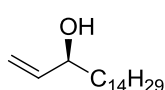
83a



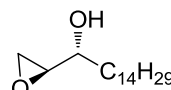
83b



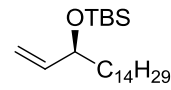
84



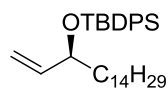
85



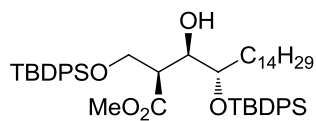
86



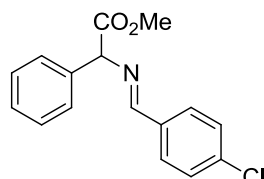
87a



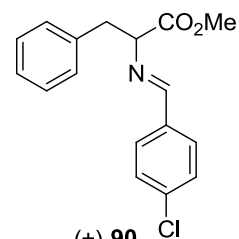
**87b**



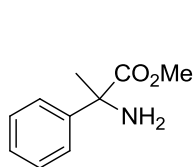
**88**



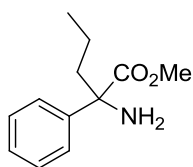
(±)-**89**



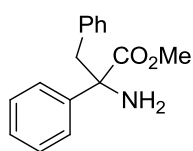
(±)-**90**



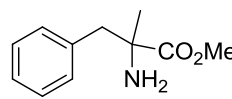
(±)-**91**



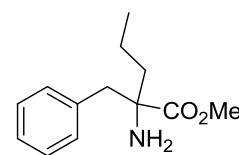
(±)-**92**



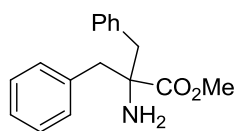
(±)-**93**



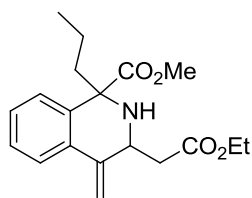
(±)-**94**



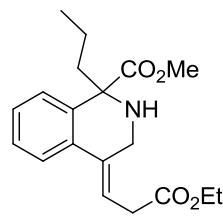
(±)-**95**



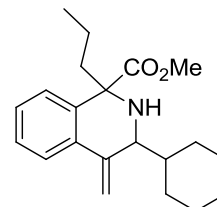
(±)-**96**



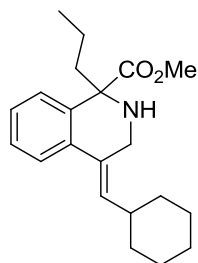
(±)-**97a**



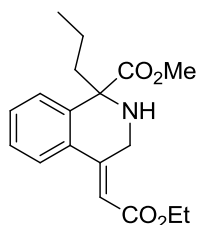
(±)-**97b**



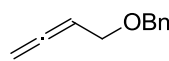
(±)-**98a**



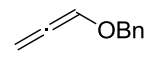
(±)-**98b**



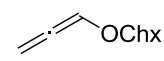
(±)-**99b**



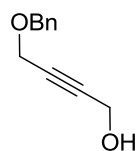
**100**



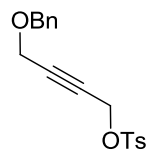
**101**



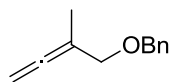
**102**



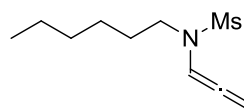
**103a**



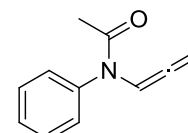
**103b**



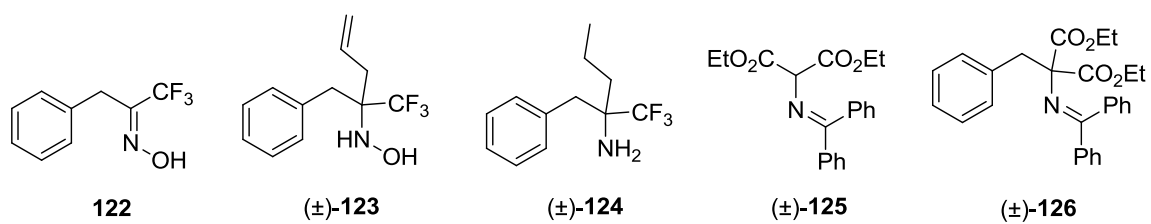
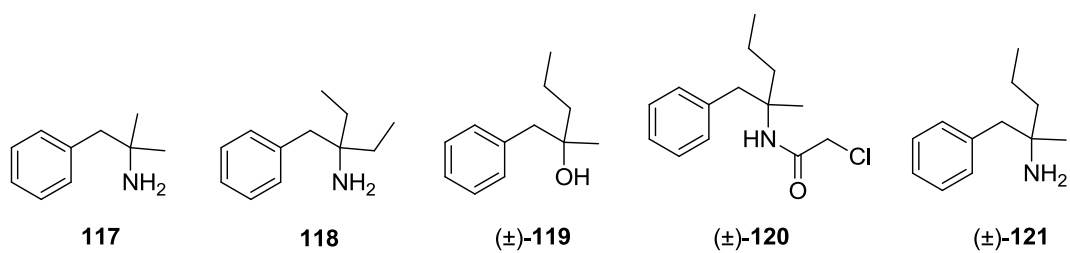
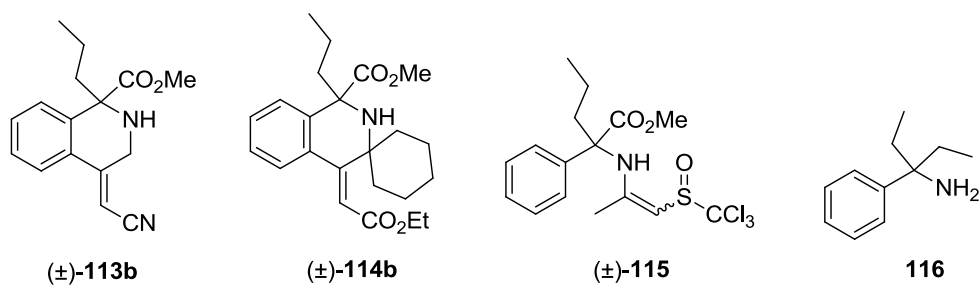
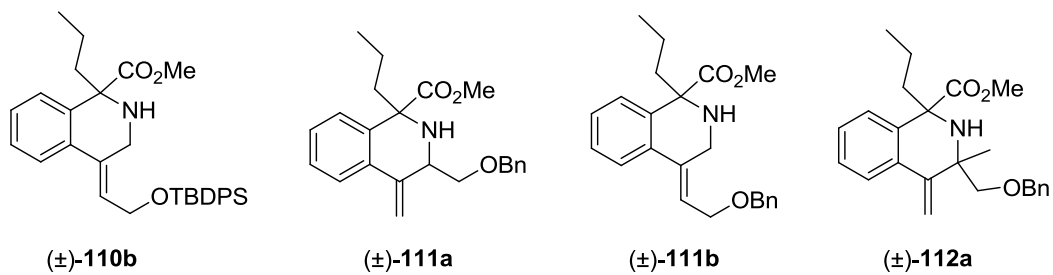
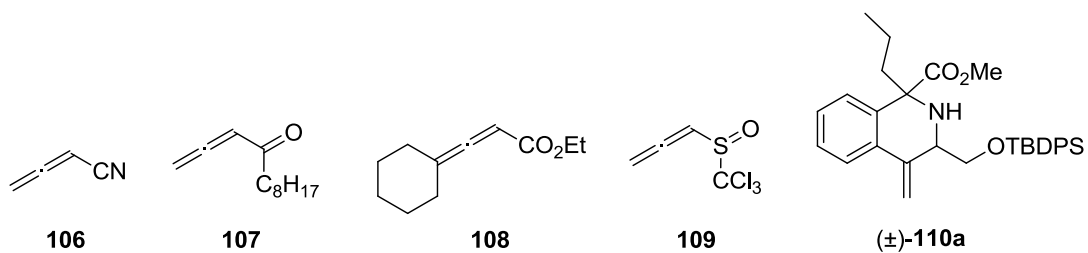
**103**

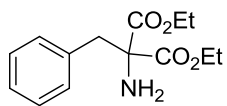
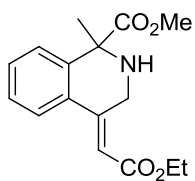
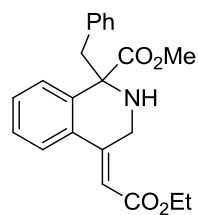
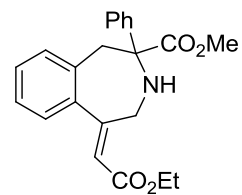
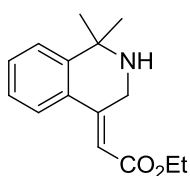
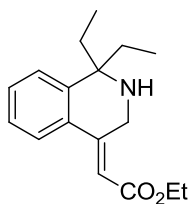
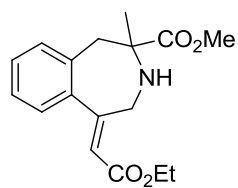
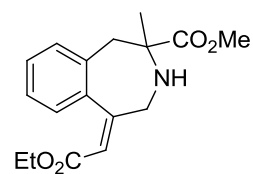
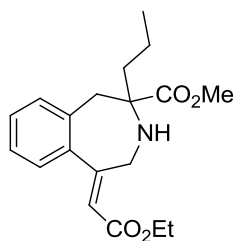
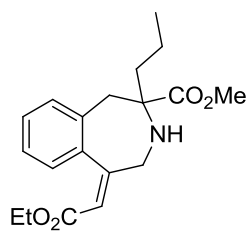
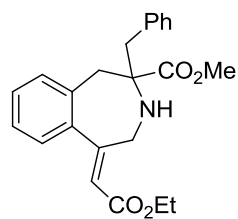
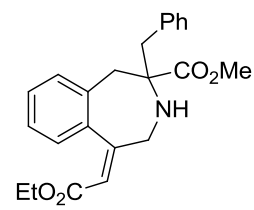
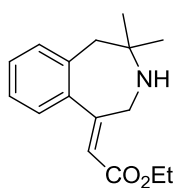
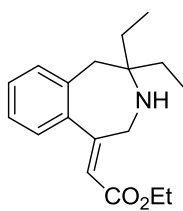
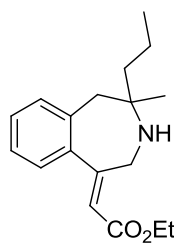
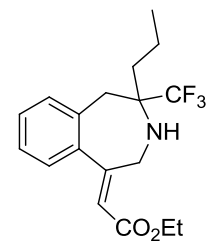
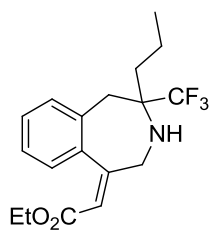
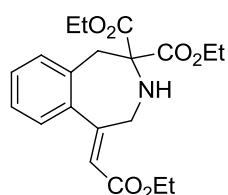
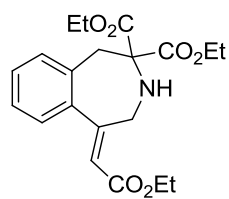
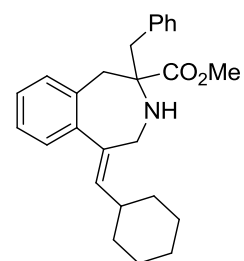


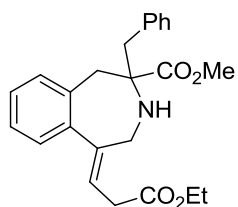
**104**



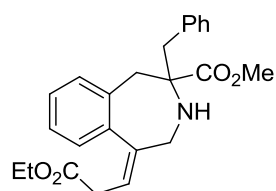
**105**



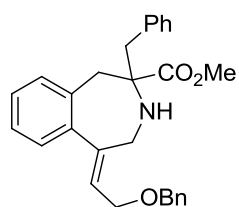
**(±)-127****(±)-128b****(±)-129b****(±)-129b'****(±)-130b****(±)-131b****(Z)-(±)-132b****(E)-(±)-132b****(Z)-(±)-133b****(E)-(±)-133b****(Z)-(±)-134b****(E)-(±)-134b****135b****136b****(±)-137b****(Z)-(±)-138b****(E)-(±)-138b****(Z)-(±)-139b****(E)-(±)-139b****(±)-140b**



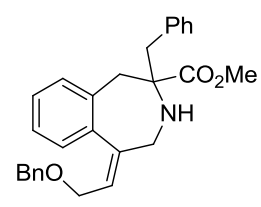
(Z)-(+)-141b



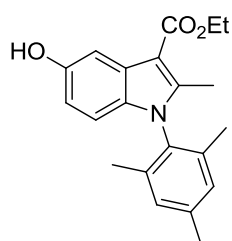
(E)-(+)-141b



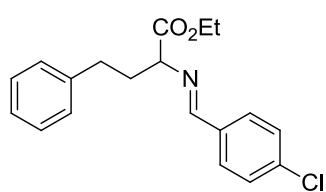
(Z)-(+)-142b



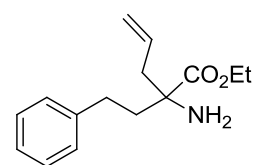
(E)-(+)-142b



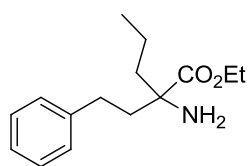
143



144a



(+)-144b



(+)-144

## **BIBLIOGRAFIA**





## BIBLIOGRAFIA

- (1) Nicolaou, K.C.; Montagnon, T. *Molecules That Changed The World*, Wiley-VCH, **2008**.
- (2) Nicolaou, K.C.; Hale, C.R.H.; Nilewski, C.; Ioannidou, H. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5185.
- (3) Burton, B.S.; von Pechman, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 145.
- (4) Van't Hoff, J.H. *La Chimie dans L'Espace*, Bazendijk, Rotterdam, **1875**.
- (5) a) Krause, N.; Hashmi, A.S.K. *Modern Allene Chemistry*, Wiley-VCH, **2004**, vol. 2. b) Hoffmann-Röder, A.; Krause, N.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1196. c) Blunt, J.W.; Copp, B.R.; Munro, M.H.G.; Northcote, P.T.; Prinsep, M.R.; *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 26. d) Dembitsky, V.M.; Maoka, T.; *Progress in Lipid Research* **2007**, *46*, 328. e) Wang, S.-Y.; Xu, Z.-L.; Mao, W.-W.; She, Z.-G.; Tan, N.; Li, C.-R.; Lin, Y.-C.; *Nat. Prod. Res.* **2008**, *22*, 612. f) Zhang, F.; Liu, S.; Lu, X.; Guo, L.; Zhang, H.; Che, Y.; *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1782.
- (6) a) Wang, S.-Y.; Mao, W.-W.; She, Z.-G.; Li, C.-R.; Yang, D.-Q.; Lin, Y.-C.; Fu, L.-W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *10*, 2785. b) Shimizu, M.; Higashi, M.; Takeda, Y.; Murai, M.; Jiang, G.; Asai, Y.; Nakao, Y.; Shirakawa, E.; Hiyama, T.; *Future Med. Chem.* **2009**, *1*, 921.
- (7) a) Zimmer, R.; Dinesh, C.U.; Nandan, E.; Khan, F.A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3067. b) Ma, S. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2829. c) Cowen, B.J.; Miller, S.J. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3102. d) Brasholz, M.; Reissig, H.-U.; Zimmer, R. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 45. e) Yu, S.; Ma, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3074. f) Lu, T.; Lu, Z.; Ma, Z.-X.; Zhang, Y.; Hsung, R.P. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 4862. g) Zimmer, R.; Reissig, H.-U. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2888. h) Kitagaki, S.; Inagaki, F.; Mukai, C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2956. i) Adams, C.S.; Weatherly, C.D.; Burke, E.G.; Schomaker, J.M. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3136. j) López, F.; Mascareñas, J.L. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2904. k) Muñoz, M.P. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3164. l) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3106. m) Cañeque, T.; Truscott, F.M.; Rodriguez, R.; Maestri, G.; Malacria, M. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2916. n) Yang, W.; Hashmi, A.S.K. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2941. o) Tius, M.A. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2979. p) Le Bras, J.; Muzart, J. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3003. q) Wang, Z.; Xu, X.; Kwon, O. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2927.
- (8) Hudgens, J.W.; Gonzalez, C. *J. Phys. Chem.* **2002**, *106*, 1739.
- (9) Santora, V.J.; Moore, H.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8486.
- (10) a) Krause, N.; Hashmi, A.S.K. *Modern Allene Chemistry*, Wiley-VCH, **2004**, vol. 1. b) Brandsma, L. *Best Synthetic Methods: acetylenes, allenes and cumulenes* Elsevier, **2003**. c) Brummond, K.M.; DeForrest, J.E. *Synthesis*, **2007**, *6*, 795. d) Ogasawara, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 259. e) Yu, S.; Ma, S. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5384.
- (11) a) Sánchez, C.; Ariza, X.; Cornellà, J.; Farràs, J.; Garcia, J.; Ortiz, J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11535. b) Ariza, X.; Cornellà, J.; Font-Bardia, M.; Garcia, J.; Ortiz, J.; Sánchez, C.; Solans, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4202. c) Santos, D.; Ariza, X.; Garcia, J.; Sanchez, C. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5184. d) Santos, D.; Ariza, X.; Garcia, J.; Lloyd-Williams, P.; Martinez, A.; Sanchez, C. *J. Org. Chem.* **2013**,

- 78, 1519. e) Sánchez, C.; Makowski, K.; Mera, P.; Farràs, J.; Nicolás, E.; Herrero, L.; Asins, G.; Serra, D.; Hegardt, F.G.; Ariza, X.; Garcia, J. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 6564.
- (12) a) López, B.; Rodríguez, A.; Santos, D.; Albert, J.; Ariza, X.; Garcia, J.; Granell, J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1054. b) Albert, J.; Ariza, X.; Calvet, T.; Font-Bardia, M.; Garcia, J.; Granell, J.; Lamela, A.; López, B.; Martínez, M.; Ortega, L.; Rodríguez, A.; Santos, D. *Organometallics* **2013**, *32*, 649.
- (13) Nielsen, A.T.; Houlihan, W.J. *Organic Reactions: The Aldol Condensation*, Wiley-VCH, **2004**.
- (14) a) Carreira, E.M.; Kvaerno, L. *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH, **2008**. b) Roush, W.R.; Hoppe, D. *Methods of Organic Chemistry*, Thieme, **1995**, Vol.E21b. c) Yamamoto, Y.; Asao, N. *Chem. Rev.*, **1993**, *93*, 2207.
- (15) a) Roush, W.R.; Adam, M.A.; Walts, A.E.; Harris, D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3422. b) Mikhailov, B.M. *Organomet. Chem. Rev. Sect. A* **1972**, *8*, 1. c) Kramer, G.W.; Brown, H.C.; *J. Organomet. Chem.* **1977**, *132*, 9. d) Yamaguchi, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1980**, 993. e) Brown, H.C.; Racherla, U.S.; Pellchia, P.J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1868. f) Brown, H.C.; Jadhav, P.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2092.
- (16) a) Roush, W.R.; Ando, K.; Powers, D.B.; Palkowitz, A.D.; Halterman, R.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6339. b) ) Brown, H.C.; Bhat, K.S.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5919.
- (17) Hoffmann, R.W.; Dresely, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 189.
- (18) Narla, G.; Brown, H.C. *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 219.
- (19) Yus, M.; González-Gómez, J.C.; Foubelo, F. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5595.
- (20) Kaufmann, D.E. *Science of Synthesis: Boron Compounds*, Thieme Verlag, **2004**.
- (21) Zimmerman, H.E.; Traxler, M.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.
- (22) a) Yamamoto, Y. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 243. b) Hoffmann, R.W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 555.
- (23) a) Hoffmann, R.W.; Zeiss, H.-J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 218. b) ) Hoffmann, R.W.; Zeiss, H.-J.; Ladner, S.T. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 2357. c) Hoffmann, R.W.; Weidmann, U. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 3966. d) Roush, W.R., Palkowitz, A.D.; Palmer, M.A.J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 316. e) Roush, W.R.; Palkowitz, A.D.; Ando, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6348.
- (24) Herold, T.; Schrott, U.; Hoffmann, R. W.; Schnelle, G.; Ladner, W.; Steinbach, K. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 359.
- (25) a) Roush, W.R.; Halterman, R.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 294. b) Roush, W.R.; Walts, A.E.; Hoong, L.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8186. c) Roush, W.R.; Hoong, L.K.; Palmer, M.A.J.; Park, J.C. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4109. d) Roush, W.R.; Hoong, L.K.; Palmer, M.A.J.; Straub, J.A.; Palkowitz, A.D. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4117.
- (26) a) Brown, H.C.; Jadhav, P.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2092. b) Jadhav, P.K.; Bhat, K.S.; Perumal, P.T.; Brown, H.C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 432. c) Brown, H.C.; Bhat, K.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 293. d) Brown, H.C.; Bhat, K.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5919. e) Brown, H.C.; Jadhav, P.K.; Bhat, K.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1535.

- (27) a) Hoffmann, R.W.; Landmann, B. *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 2013. b) Hoffmann, R.W.; Landmann, B. *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 1039. c) Hoffmann, R.W.; Dresely, S.; Lanz, J.W. *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 1501.
- (28) Devaprabhakara, D.; Gardner, P.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1458.
- (29) Brown, H.C.; Liotta, R.; Kramer, G.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2966.
- (30) Liu, C.; Wang, K.K. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4733.
- (31) Gu, Y.G.; Wang, K.K. *Tetrahedron Letters* **1991**, *32*, 3029.
- (32) Brown, H.C.; Narla, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4686.
- (33) Flamme, E.M.; Roush, W.R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13644.
- (34) Gonzalez, A.Z.; Román, J.G.; Gonzalez, E.; Martinez, J.; Medina, J.R.; Matos, K.; Soderquist, J.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9218.
- (35) Ess, D.H.; Kister, J.; Chen, M.; Roush, W.R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5538.
- (36) Kister, J.; DeBaillie, A.C.; Lira, R.; Roush, W.R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14174.
- (37) Chen, M.; Roush, W.R. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5744.
- (38) Chen, M.; Roush, W.R. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1662.
- (39) Chen, M.; Roush, W.R. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5468.
- (40) Pragani, R.; Roush, W.R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4613.
- (41) a) Nuhant, P.; Kister, J.; Lira, R.; Sorg, A.; Roush, W.R. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6497. b) Kister, J.; Nuhant, P.; Lira, R.; Sorg, A.; Roush, W.R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1868.
- (42) *Tesi Doctoral de Jordi Ortiz*, **2006**, Universitat de Barcelona.
- (43) *Tesi Doctoral de Carolina Sánchez*, **2010**, Universitat de Barcelona.
- (44) a) Tanaka, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 349. b) Venkatraman, J.; Shankaramma, S.C.; Balaram, P. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3131. c) Avenoz, A.; Busto, J.H.; Cativiela, C.; Peregrina, J.M.; Sucunza, D.; Zurbano, M.M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 399.
- (45) Hook, D.F.; Gessier, F.; Noti, C.; Kast, P.; Seebach, D. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 691.
- (46) Levine, M.; Kenesky, C.S.; Mazori, D.; Breslow, R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2433.
- (47) Berkowitz, D.B.; Charette, B.D.; Karukurichi, K.R.; McFadden, J.M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 869.
- (48) Berkowitz, D.B.; Pedersen, M.L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5368.
- (49) a) Kang, S.H.; Kang, S.Y.; Lee, H.-S.; Buglass, A.J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4537; b) Byun, H.-S.; Lu, X.; Bittman, R. *Synthesis* **2006**, *15*, 2447.
- (50) a) Cativiela, C.; Diaz-de-Villegas, M.D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3517. b) Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M.D.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 645. c) Berkowitz, D.B.; Chisowa, E.; McFadden, J.M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6329. d) Ohfun, Y.; Shinada, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5127. e) Kang, S.H.; Lee, H.-S.; Buglass, A. *J. Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4537. f) Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M.D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 569. g) Wang, Z.; Luo, S.; Zhang, S.D.; Yang, W.L.; Liu, Y.Z.; Li, H.L.; Luo, X.; Deng, W.P. *Chem. Eur. J.* **2013**, *21*, 6739. h) Williams, R.M.; Im, M.-

- N.; Cao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6976. i) Seebach, D.; Aebi, J.D. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3311.
- (51) Delgado, A.; Casas, J.; Llebaria, A.; Abad, J.L.; Fabriàs, G. *ChemMedChem* **2007**, *2*, 580.
- (52) Fujita, T.; Inoue, K.; Yamamoto, S.; Ikumoto, T.; Sasaki, S.; Toyama, R.; Chiba, K.; Hoshino, Y.; Okumoto, T. *J. Antibiot. (Tokyo)* **1994**, *47*, 208.
- (53) a) Zweering, M.M.; Edison, A.M.; Wells, G.B.; Pinto, W.; Lester, R.L. *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 25032. b) Horn, W.S.; Smith, J.L.; Bills, G.F.; Raghoobar, S.L.; Helms, G.L.; Kurtz, M.B.; Marrinan, J.A.; Frommer, B.R.; Thornton, R.A.; Mandala, S.M. *J. Antibiot. (Tokyo)* **1992**, *45*, 1692.
- (54) Byun, H.-S.; Lu, X.; Bittman, R. *Synthesis* **2006**, *15*, 2447.
- (55) Boumendjel, A.; Miller, S.P.F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 819.
- (56) Horino, Y.; Kimura, M.; Tanaka, S.; Okajima, T.; Tamaru, Y. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2419.
- (57) Seco, J.M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17.
- (58) Evans, D.A.; Cee, V.J.; Siska, S.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9433.
- (59) Michel, P.; Ley, S.V. *Synthesis* **2003**, 1598.
- (60) Evans, D.A.; Bartroli, J.; Shih, T.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127.
- (61) veure, entre d'autres: a) Ager, D.J.; Prakash, I.; Schaad, D.R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835. b) Evans, D.A.; Kim, A.S.; Metternich, R.; Novack, V.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5921. c) Evans, D.A.; Gage, J.R.; Leighton, J.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9434. d) Nicolaou, K.C.; Gaulfield, T.; Kataoka, H.; Kumazawa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7910.
- (62) Perry, D.K.; Hannun, Y.A. *Biochim. Biophys. Acta* **1998**, *1436*, 233.
- (63) a) Riethmüller, J.; Riehle, A.; Grassmé, H.; Gulbins, E. *Biochim. Biophys. Acta-Biomembranes* **2006**, *1758*, 2139. b) Snook, C.F.; Jones, J.A.; Hannun, Y.A. *Biochim. Biophys. Acta-Mol. Cell Biol. Lipids* **2006**, *1761*, 927.
- (64) Zhou, S.; Zhou, H.; Walian, P.J.; Jap, B.K. *Biochemistry* **2007**, *46*, 2553.
- (65) Modrak, D.E.; Gold, D.V.; Goldenberg, D.M. *Mol. Cancer Ther.* **2006**, *5*, 200.
- (66) Summers, S.A.; Nelson, D.H. *Diabetes* **2005**, *54*, 591.
- (67) Kolter, T.; Sandhoff, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1532.
- (68) Merril Jr., A.H.; Nimkar, S.; Menaldino, D.; Hannun, Y.A.; Loomis, C.; Bell, R.M.; Tyagi, S.R.; Lambeth, J.D.; Stevens, V.L. *Biochemistry* **1989**, *28*, 3138.
- (69) a) Dickson, R.C.; Nagiec, E.E.; Skrzypek, M.; Tillman, P.; Wells, G.B.; Lester, R.L. *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 30196. b) Schneiter, R. *Bioessays* **1999**, *21*, 1004.
- (70) a) Kawano, T.; Cui, J.; Koezuka, Y.; Toura, I.; Kaneko, Y.; Motoki, K.; Ueno, H.; Nakagawa, R.; Sato, H.; Kondo, E.; Koseki, H.; Taniguchi, M. *Science* **1997**, *278*, 1626. b) Kobayashi, E.; Motoki, K.; Yamaguchi, Y.; Uchida, T.; Fukushima, H.; Koezuka, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 615.
- (71) a) Olofsson, B.; Somfai, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2514. b) Torssell, S.; Somfai, P. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1643. c) Righi, G.; Ciambrone, S.; D'Achille, C.; Leonelli, A.; Bonini, C. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11821. d) Martin, C.; Prünk, W.; Bortolussi, M.; Bloch, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1585. e) He, L.; Byun, H.-S.; Bittman, R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7618. f) Ait-Youcef, R.;

- Moreau, X.; Greck, C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5312. g) Rao, M.V.; Reddy, K.K.S.; Rao, B.V. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5993. h) Kumar, P.; Dubey, A.; Puranik, V.G. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5074. i) Devi, T.J.; Saikia, B.; Barua, N.C. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3817. j) Allepuz, A.C.; Badorrey, R.; Díaz-de-Villegas, M.D.; Galvez, J.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6172. k) Enders, D.; Müller-Hüwen, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1732.
- (72) a) Solenberg, P.J.; Matsushima, P.; Stack, D.R.; Wilkie, S.C.; Thompson, R.C.; Baltz, R.H. *Chem. Biol.* **1997**, *4*, 195. b) Hale, K.J.; Manaviazar, S.; Delisser, V.M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9181. c) Nagamitsu, T.; Sunazuka, T.; Tanaka, H.; Omura, S.; Sprenger, P.A.; Smith, A.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3584. d) Lopez-Marin, L.M.; Quesada, D.; Lakhdar-Ghazal, M.; Tocanne, J.-F.; Laneelle, G. *Biochemistry* **1994**, *33*, 7056. e) Emmer, G.; Ryder, N.S.; Grassberger, M.A. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 278. f) Boger, D.L. *Med. Res. Rev.* **2001**, *21*, 356. g) Luo, Y.; Zhang, H.; Wang, Y.; Xu, P. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1317.
- (73) MyCock, D.K.; Glossop, P.A.; Lewis, W.; Hayes, C.J. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 55.
- (74) Evans, D.A.; Weber, A.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6757.
- (75) Dondoni, A.; Franco, S.; Junquera, F.; Merchán, F.L.; Merino, P.; Tejero, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5497.
- (76) Shao, H.; Goodman, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2582.
- (77) Genet, J.P.; Pinel, C.; Mallart, S.; Juge, S.; Thorimbert, S.; Laffitte, J.A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 555.
- (78) a) Reisch, J.; Salehi-Artimani, R.A. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 1803. b) Jones, B.C.N.M.; Silverton, J.V.; Simons, C.; Megati, S.; Nishimura, H.; Maeda, Y.; Mitsuya, H.; Zemlicka, J.; *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1397.
- (79) Takagi, K.; Tomita, I.; Endo, T. *Macromolecules* **1998**, *31*, 6741.
- (80) Zifcsak, C.A.; Mulder, J.A.; Hsung, R.P.; Rameshkumar, C.; Wei, L.-L. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7575.
- (81) a) Wei, L.-L.; Mulder, J.A.; Xiong, H.; Zifcsak, C.A.; Douglas, C.J.; Hsung, R.P. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 459. b) Xiong, H.; Tracey, M.R.; Grebe, T.; Mulder, J.A.; Hsung, R.P. *Organic Syntheses* **2005**, 147.
- (82) Trost, B.M.; Aponick, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3931.
- (83) Wu, Y.; Shen, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4359.
- (84) Xiong, H.; Hsung, R.P.; Wei, L.-L.; Berry, C.R.; Mulder, J.A.; Stockwell, B. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2869.
- (85) Li, X.; Chen, N.; Xu, J. *Synthesis* **2010**, 3423.
- (86) a) Buono, G. *Synthesis* **1981**, *11*, 872. b) Ma, S.; Li, L.-P.; Xe, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5325. c) Ma, S.; Yu, S.; Yin, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8996.
- (87) Brownbridge, P.; Jowett, I.C. *Synthesis* **1988**, 252.
- (88) Ruano, J.L.C.; Parra, A.; Yuste, F.; Mastranzo, V.M. *Synthesis* **2008**, 311.
- (89) Maldonado, M.F.; Sehgelmeble, F.; Bjarnemark, F.; Svensson, M.; Ahman, J.; Arvidsson, P.I. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7456.
- (90) a) Kuroda, I.; Musman, M.; Ohtani, I.I.; Ichiba, T.; Tanaka, J.; Garcia-Gravalos, D.; Higa, T. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1505. b) Ledroit, V.; Debitus, C.; Lavaud, C.; Massiot, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *2*,

225. c) Abraham, E.; Davies, S.G.; Roberts, P.M.; Russell, A.J.; Thomson, J.E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1027.
- (91) a) van den Berg, R.J.B.H.N.; Boltje, T.J.; Verhagen, C.P.; Litjens, R.E.J.N.; van der Marel, G.A.; Overkleeft, H.S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 836. b) Sudhakar, N.; Kumar, A. R.; Prabhakar, A.; Jagadeesh, B.; Rao, B. V. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 325. c) Bhaket, P.; Morris, K.; Stauffer, C.S.; Datta, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 875. d) Ribes, C.; Falomir, E.; Carda, M.; Marco, J.A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5421. e) Prasad, K.R.; Chandrakumar, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6312. f) Genisson, Y.; Lamande, L.; Salma, Y.; Andrieu-Abadie, N.; Andre, C.; Baltas, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 857. g) Canals, D.; Mormeneo, D.; Fabriàs, G.; Llebaria, A.; Casas, J.; Delgado, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 235.
- (92) Searles, S.; Li, Y.; Nassim, B.; Lopes, M.-T.R.; Tran, P.T.; Crabbé, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 747.
- (93) Luo, H.; Ma, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 3041.
- (94) Curtius, Th. *J. Prakt. Chem.* **1894**, *50*, 275.
- (95) a) Shioiri, T.; Ninomiya, K.; Yamada, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6203. b) Ninomiya, K.; Shioiri, T.; Yamada, S. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2151.
- (96) Rajagopalan, A.; Lara, M.; Kroutil, W. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3321.
- (97) Marshall, J.A.; Garofalo, A.W. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3675.
- (98) Waldeck, A.R.; Krische, M.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4470.
- (99) Nicolaou, K.C.; Adsool, V.A.; Hale, C.R.H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1552.
- (100) Schulze, M. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 1461.
- (101) Martin, V.S.; Woodard, S.S.; Katsuki, T.; Yamada, Y.; Ikeda, M.; Sharpless, K.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6237.
- (102) Wade, J.J.; Hegel, R.F.; Toso, C.B. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1811.
- (103) Laganis, E.D.; Chenard, B.L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5831.
- (104) a) Joule, J.A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*, Wiley-VCH, **2010**. b) Katritzky, A.R.; Rachwal, S.; Rachwal, B. *Tetrahedron* **1996**, *48*, 15031. c) Scott, J.D.; Williams, R.M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1669. d) Berek, L.; Petri, I.B.; Varga, E.; Molnár, J.; Kawase, M.; Saito, S.; Motohashi, M. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2000**, *14*, 221. e) Smith, B.M.; Smith, J.M.; Tsai, J.H.; Schultz, J.A.; Gilson, C.A.; Estrada, S.A.; Chen, R.R.; Park, D.M.; Prieto, E.B.; Gallardo, C.S.; Sengupta, D.; Dosa, P.I.; Covell, J.A.; Ren, A.; Webb, R.R.; Beeley, N.R.A.; Martin, M.; Morgan, M.; Espitia, S.; Saldana, H.R.; Bjenning, C.; Wheland, K.T.; Grottick, A.J.; Menzaghi, F.; Thomsen, W.J. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 305.
- (105) a) Bergman, R.G. *Nature* **2007**, *446*, 391. b) Godula, K.; Sames, D. *Science* **2006**, *312*, 67. c) Labinger, J.A.; Bercaw, J.E. *Nature* **2002**, *417*, 507. d) Jia, C.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 633. e) Stahl, S.S.; Labinger, J.A.; Bercaw, J.E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2180. f) Shilov, A.E.; Shul'pin, G.B. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879.

- (106) a) Taber, D.F.; Petty, E.H.; Raman, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 196. b) Doyle, M.P.; Westrum, L.J.; Wolthuis, W.N.E.; See, M.M.; Boone, W.P.; Bagheri, V.; Pearson, M.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 958. c) Ye, T.; McKervey, M.A. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1091. d) Davies, H.M.L.; Venkataramani, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2197. e) Rittleng, V.; Sirlin, C.; Pfeffer, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1731. f) Davies, H.M.L.; Venkataramani, C.; Hansen, T.; Hopper, D.W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6462. g) Davies, H.M.L.; Manning, J.R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1060. h) Nicolaou, K.C.; Lister, T.; Denton, R.M.; Montero, A.; Edmonds, D.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4712. i) Engle, K.M.; Mei, T.-S.; Wasa, M.; Yu, J.-Q. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *6*, 788. j) Yamaguchi, J.; Yamaguchi, A.D.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8960.
- (107) a) Cope, A.C.; Siekman, R.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3272. b) Bennet, M.A.; Milner, D.L. *Chem. Commun.* **1967**, 581. c) Keim, W. *J. Organomet. Chem.* **1968**, *14*, 179. d) Knoth, W.H.; Schunn, R.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2400.
- (108) Dupont, J.; Consorti, C.S.; Spencer, J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2527.
- (109) a) García-Cuadrado, D.; Braga, A.A.C.; Maseras, F.; Echavarren, A.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1066. b) Lafrance, M.; Rowley, C.N.; Woo, T.K.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8754. c) Pinto, A.; Neuville, L.; Retailleau, P.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4927. d) García-Cuadrado, D.; de Mendoza, P.; Braga, A.A.C.; Maseras, F.; Echavarren, A.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6880. e) Gorelsky, S.I.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848.
- (110) a) Ryabov, A.D.; Sakodinskaya, I.K.; Yatsimirski, A.K. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1985**, 2629. b) Canty, A.J.; van Koten, G. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 406. c) Gómez, M.; Granell, J.; Martínez, M. *Organometallics* **1997**, *16*, 2539. d) Gómez, M.; Granell, J.; Martínez, M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, 37. e) Davies, D.L.; Donald, S.M.A.; Macgregor, S.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13754.
- (111) Schultz, R.G. *Tetrahedron* **1964**, *20*, 2809.
- (112) Shimizu, I.; Tsuji, J. *Chem. Lett.* **1984**, *5*, 233.
- (113) Chang, H.-M.; Cheng, C.-H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1767.
- (114) Fu, C.; Ma, S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1707.
- (115) Larock, R.C.; Berrios-Pena, N.G.; Fried, C.A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2615.
- (116) Grigg, R.; Köppen, I.; Rasparini, M.; Sridharan, V. *Chem. Commun.* **2001**, 964.
- (117) Ma, S.; Jiao, N.; Zhao, S.; Hou, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2837.
- (118) Ochi, Y.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1374.
- (119) Yamauchi, M.; Morimoto, M.; Miura, T.; Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 54.
- (120) Bai, T.; Ma, S.; Jia, G. *Coordin. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 423.
- (121) Sirlin, C.; Chengebroyen, J.; Konrath, R.; Ebeling, G.; Raad, I.; Dupont, J.; Paschaki, M.; Kotzbyba-Hibert, F.; Harf-Monteil, C.; Pfeffer, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1724.
- (122) García-López, J.-A.; Saura-Llamas, I.; McGrady, J.E.; Bautista, D.; Vicente, J. *Organometallics* **2012**, *31*, 8333.
- (123) Tran, D.N.; Cramer, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8181.



- (124) Wang, H.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7318.
- (125) Trost, B.M.; Xie, J.; Sieber, J.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20611.
- (126) Moran, J.; Preetz, A.; Mesch, R.A.; Krische, M.J. *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 287.
- (127) Trost, B.M.; Pinkerton, A.B.; Seidel, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12466.
- (128) Scheufler, F.; Maier, M.E. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3945.
- (129) Tomashenko, O.; Sokolov, V.; Tomashevskiy, A.; de Meijere, A. *Synlett* **2007**, 652.
- (130) Bertus, P.; Szymoniak, J. *Chem. Commun.* **2001**, 1792.
- (131) Jirgensons, A.; Kauss, V.; Kalvinsh, I.; Gold, M.R. *Synthesis* **2000**, 1709.
- (132) Felix, C.; Laurent, A.; Mison, P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4143.
- (133) Zhang, L.-B.; Wang, D.-X.; Zhao, L.; Wang, M.-X. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5584.
- (134) Bosque, R.; Maseras, F. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 4040.
- (135) a) Chen, H.; Schlecht, S.; Semple, T.C.; Hartwig, J.F. *Science* **2000**, *287*, 1995. b) Tobisu, M.; Chatani, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1683. c) Hartwig, J.F. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1992.
- (136) Allen Jr., G.R.; Pidacks, C.; Weiss, M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2536.
- (137) Massad, S.K.; Hawkins, L.D.; Baker, D.C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5180.
- (138) Chavda, S.; Coulbeck, E.; Dingjan, M.; Eames, J.; Flinn, A.; Northen, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1536.
- (139) Ager, D.J. *Aldrichim. Acta* **1997**, *30*, 3.
- (140) Wang, L.; Zhou, Q.; Qu, C.; Wang, Q.; Cun, L.; Zhu, J.; Deng, J. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6500.
- (141) Chantarasriwong, O.; Jang, D.O.; Chavasiri, W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7489.
- (142) Liao, S.; List, B. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2363.
- (143) Wipf, P.; Aoyama, Y.; Benedum, T.E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3593.
- (144) Raach, A.; Reiser, O. *Adv. Synth. Catal.* **2000**, *342*, 605.
- (145) Posner, G.H.; Chang, W.; Hess, L.; Woodard, L.; Sinishtaj, S.; Usera, A.R.; Maio, W.; Rosenthal, A.S.; Kalinda, A.S.; D'Angelo, J.G.; Petersen, K.S.; Stohler, R.; Chollet, J.; Santo-Tomas, J.; Snyder, C.; Rottmann, M.; Wittlin, S.; Brun, R.; Shapiro, T.A. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1035.
- (146) Sridhar, R.; Srinivas, B.; Kumar, V.P.; Narender, M.; Rao, R. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1873.
- (147) Grunewald, G.L.; Caldwell, T.M.; Li, Q.; Criscione, K.R. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3315.