

II.2. OBJECTIUS.

II.2. OBJECTIUS:

En el nostre grup de treball s'ha estat intentant optimitzar un mètode de síntesi de productes que presentin l'estructura de 2-amino-1,3-diol i s'ha aconseguit governar l'estereoquímica del procés. Veient l'interès que presenten l'esfingosina i els seus derivats i com que estructuralment són 2-amino-1,3-diols, el primer dels objectius que vam definir va ser estudiar un mètode que, basat en els coneixements previs del grup, permetés preparar en forma enantiomèricament pura l'esfinganina o els seus precursors més immediats.

Aprofitant també l'experiència del grup en la síntesi de pirazoles no convencionals, ens vam plantejar com a segon objectiu de preparar pirazoles enantiomèricament purs que per les seves característiques estructurals poguessin ser actius en el camp dels cristalls líquids.

II.3- RESULTATS

II.3- RESULTATS

II.3.1- Preparació dels 3-oxoestearats derivats de diversos auxiliars quirals

Com ja hem vist a la introducció l'esquema sintètic dissenyat per arribar a sintetitzar productes del tipus esfinganina parteix d'uns productes de partida que presenten una estructura general com la representada a la **figura 9**. Són productes anàlegs als productes de partida utilitzats a la primera part d'aquesta tesi però que es diferencien d'aquests, perquè presenten una cadena de 15 carbonis enlloc del metil terminal.

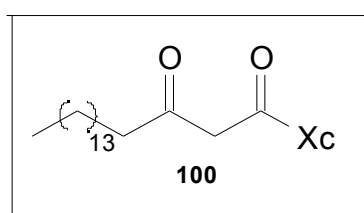


Figura 9

Recordem que els productes que presentaven un metil en posició terminal els podíem sintetitzar amb bons rendiments a partir de l'auxiliar quiral i la 2,2,6-trimetil-1,3-dioxen-4-ona en el si de toluè a reflux (part I, resultats 3.1.2). Com que aquest mètode no es podia utilitzar per sintetitzar els productes desitjats amb una cadena de 15 carbonis vam buscar mètodes alternatius. Només comentaré els dos que millors resultats ens han donat:

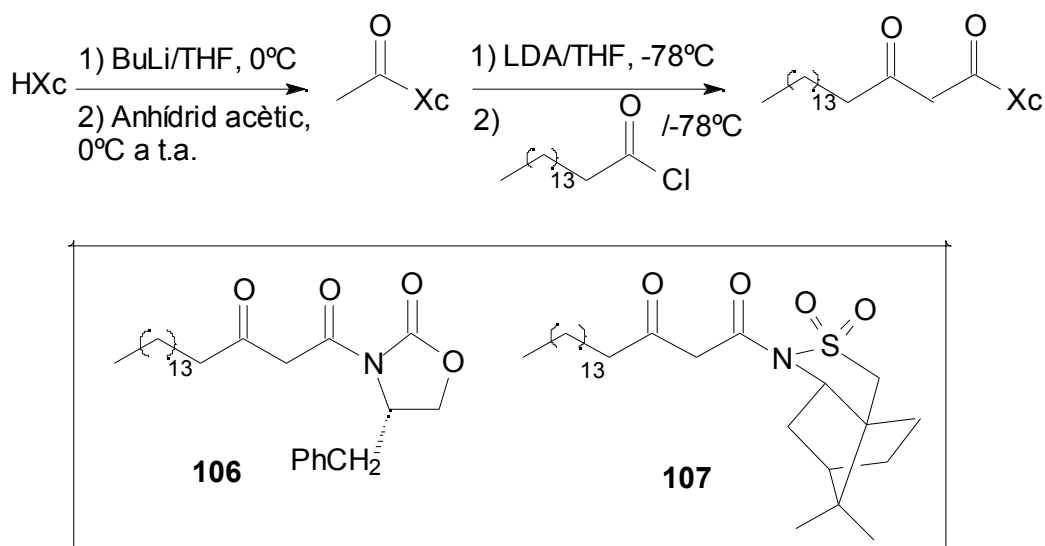
- **Mètode 1:** basat en l'acilació de l'acetat de l'auxiliar quiral.
- **Mètode 2:** partint de l'àcid de Meldrum.

Pel que fa als auxiliars quirals triats van ser l'oxazolidinona d'Evans, **12**, i la sultama d'Oppolzer, **93**, perquè eren els que millors resultats havien donat en les addicions conjugades senzilles que s'havien estudiat en el nostre grup (introducció part I). Com que la 2,3-O-isopropiliden- -D-ribonolactona, **36**, havia donat molt bons resultats a la primera part d'aquesta tesi també es va voler provar com a auxiliar quiral en aquest tipus de reaccions.

Mètode 1:

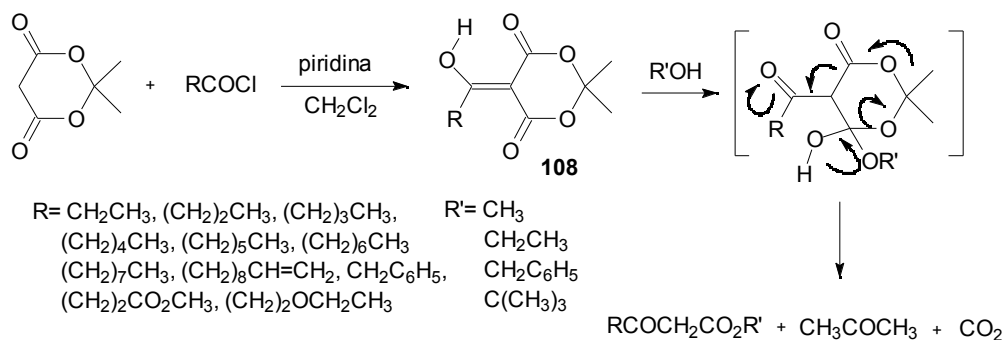
Aquest mètode consta de dues etapes (**esquema 39**) (85JOC1663, 92TL2637). Primer cal fer una acilació de l'auxiliar quiral utilitzant BuLi en el si

de THF a 0°C. Tant en el cas d'utilitzar la sultama d'Oppolzer com en el cas d'utilitzar l'oxazolidinona d'Evans s'obté el producte acilat amb bons rendiments (81% i 76% respectivament). La segona etapa consisteix en generar l'enolat amb LDA a -78°C i fer-lo reaccionar amb el clorur de palmitoil. Aquesta segona etapa ens va permetre d'obtenir el producte **107** amb un 30% de rendiment. Com que el rendiment era força baix ja no es va provar de sintetitzar **106** seguint aquest mètode i es va intentar buscar una alternativa millor.



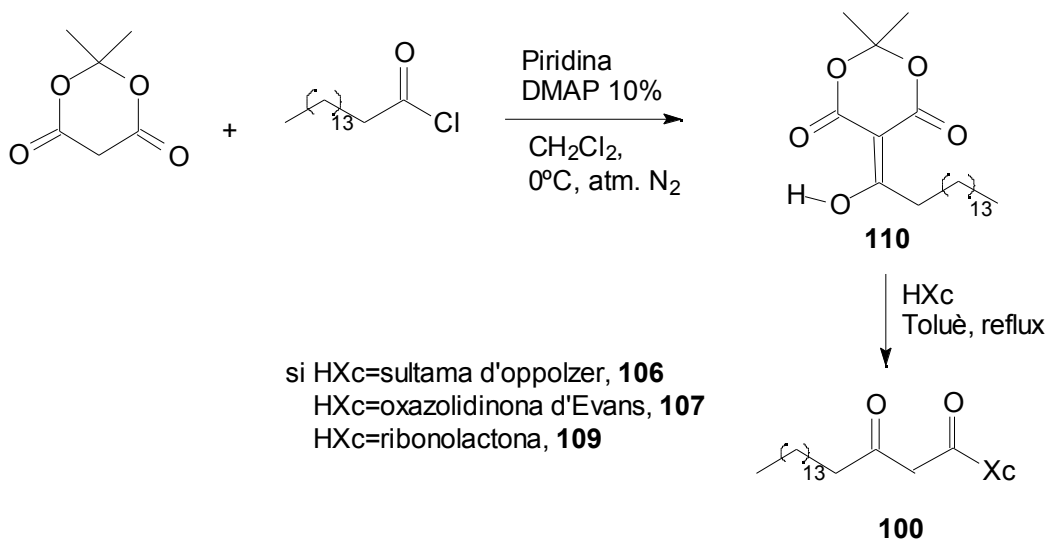
Mètode 2:

A la literatura trobem un article on s'exposa una síntesi versàtil de β -cetoesters (78JOC2087) partint de l'àcid de Meldrum (**esquema 40**). El mètode consta de dues etapes: en una primera etapa es fa reaccionar l'àcid de Meldrum amb el clorur d'àcid desitjat i en una segona etapa es fa reaccionar l'intermedi prèviament obtingut **108** (àcid de meldrum acilat) amb un alcohol i s'obtenen els acetoacetats desitjats. Els autors obtenen productes amb cadenes terminals de fins a 10 carbonis però en cap cas utilitzen un alcohol o amina quiral per obrir l'intermedi de la reacció.

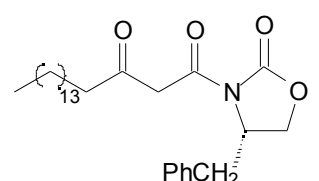
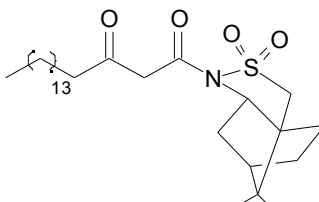
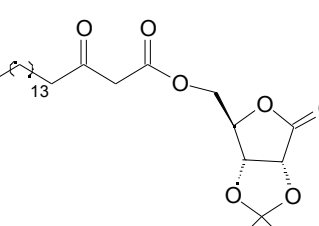


Esquema 40

Tot i això, vam voler aplicar aquest mètode. Utilitzant les condicions de l'article vam obtenir el producte **107** amb un rendiment molt baix (32%). Vam, però aconseguir optimitzar la reacció utilitzant condicions anhidres, allargant els temps de reacció i afegint dimetilaminopiridina al medi de reacció. Vam obtenir el producte **106** amb un 51% de rendiment i el producte **107** amb un 61% de rendiment. També es va sintetitzar el producte **109** amb un 51% de rendiment. En cap cas es va aïllar l'intermedi **110**.

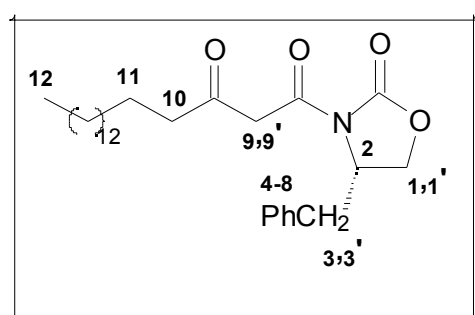


Esquema 41

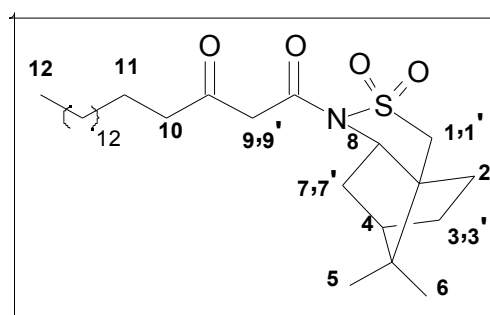
Exp	Producte obtingut	Nº producte	Rdt (%)
1		107	51%
2		106	61%
3		109	51%

Taula 16: palmitoil acetats de partida sintetitzats.

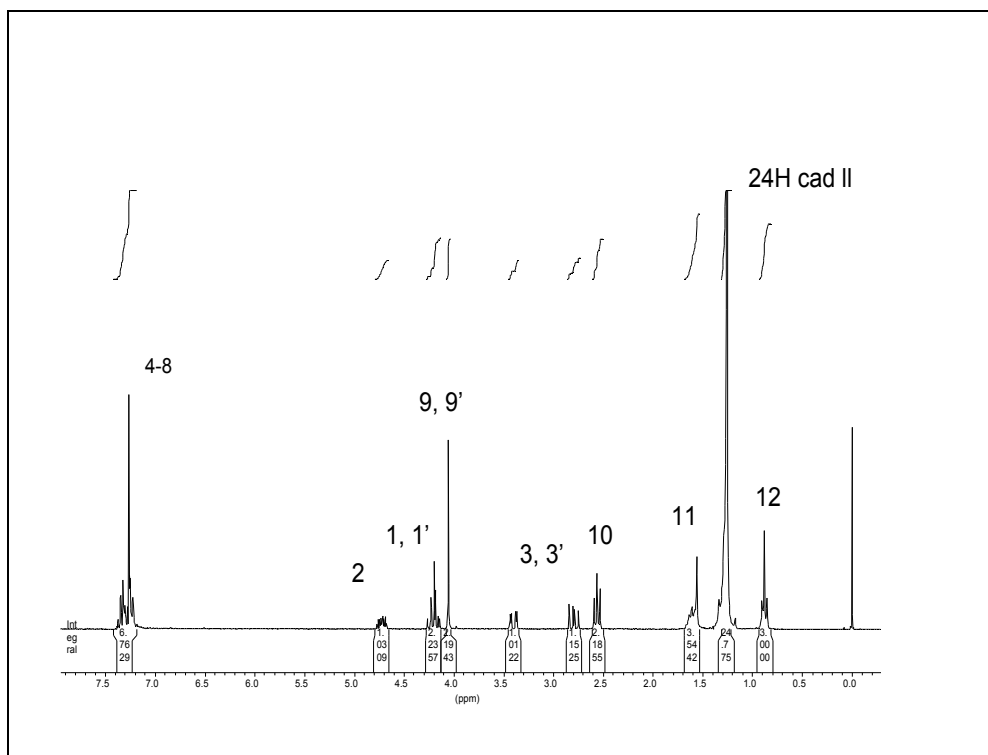
A continuació presentem els espectres de RMN de ^1H de dos d'aquests productes sintetitzats, **106** i **107**. Podem comprovar que l'espectre de **107** que conté l'oxazolidinona d'Evans com a auxiliar quiral és força més senzill que el de **106** que porta la sultama d'Oppolzer. Aquesta característica la presentaran tots els compostos de cadascuna de les sèries. Una característica comuna als dos productes com era esperable és la banda ampla que agrupa 24 dels 31 protons de la cadena llarga.



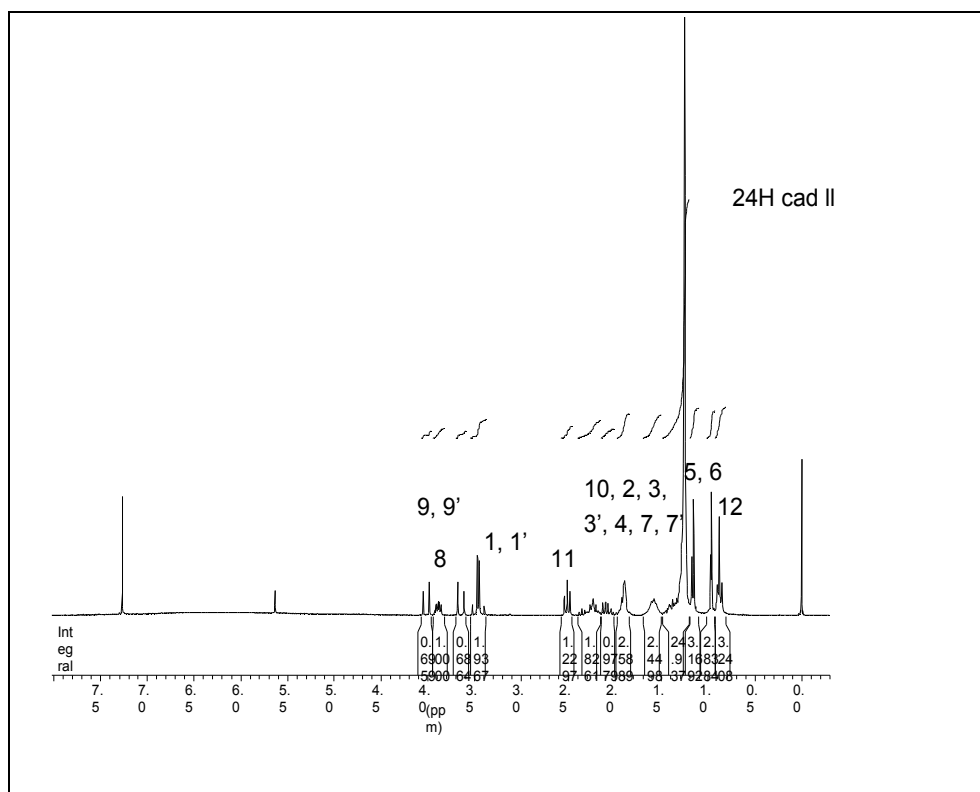
Producte **106**



Producte **107**



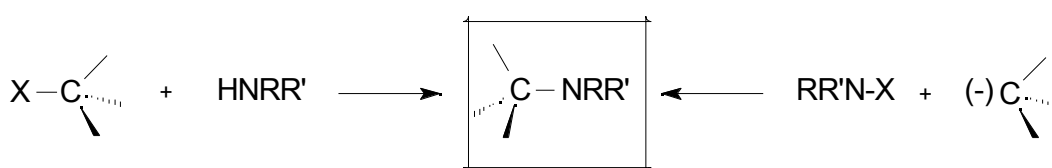
Espectre de RMN de ^1H de **107**, CDCl_3 , t.a.



Espectre de RMN de ^1H de **106**, CDCl_3 , t.a.

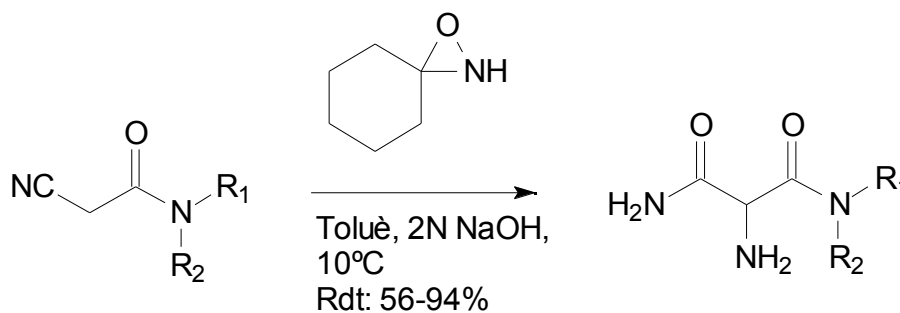
II.3.2 Reaccions de Michael dels 3-oxoestearats de diversos auxiliars quirals

Un cop preparats els 3-oxoestearats quirals **106**, **107** i **109** calia fer una aminació de la posició intercarbonílica. Els enllaços C-N es formen habitualment per l'atac d'un àtom de nitrogen nucleofílic sobre un àtom de carboni electrofílic que porta un grup sortint. Aquest mètode pot presentar, però, problemes a l'hora de sintetitzar els precursors electrofílics. D'entre tots els mètodes moderns de formació d'enllaços C-N i particularment pel cas d'enolats, l'aminació electròfila s'ha estudiat molt (2000CEJ1281, 89MI) (veure **esquema 42**).



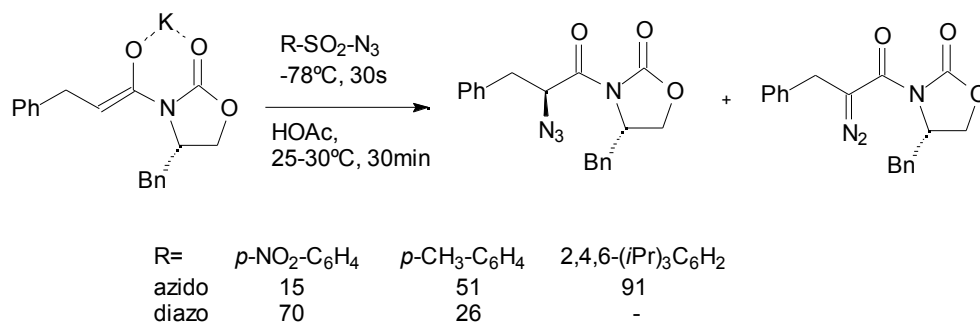
Esquema 42

Un dels mètodes més coneguts és l'utilització de derivats d'hidroxilamines, H_2N-SO_3Ar , que són equivalents sintètics de $^+NH_2$. Podem destacar també l'ús de les oxaziridines, anells de tres membres amb molta tensió i un enllaç dèbil com és l'enllaç N-O (veure **esquema 43**) (70JPC359).

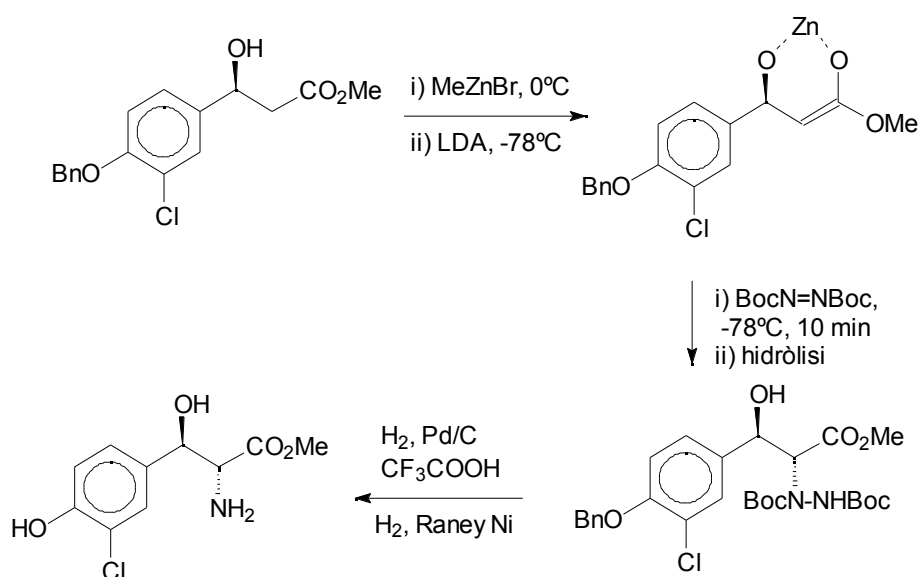


Esquema 43

Una tercera aproximació és la utilització de reactius del tipus diazo o azido. S'han utilitzat sulfonilazides com a equivalents sintètics del sintó N_3^+ (**esquema 44**) (90JA4011) i també azodicarboxilats comercialment assequibles i estables (**esquema 45**) (2000CEJ1281).

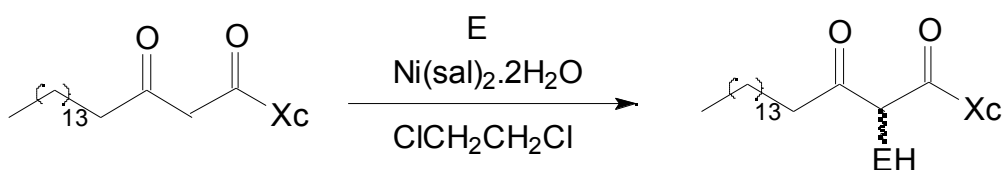


Esquema 44

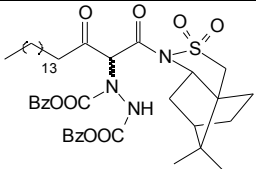
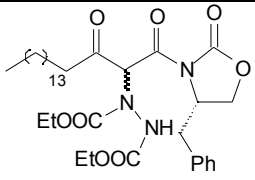
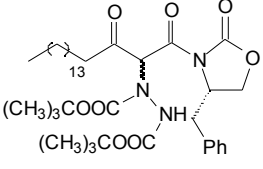
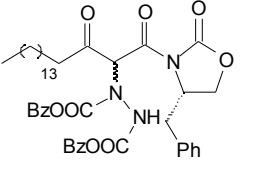
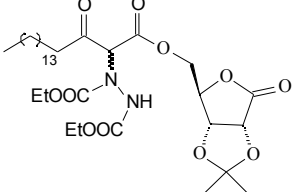


Esquema 45

Vam triar aquesta última aproximació en base a l'experiència del propi grup (veure introducció) i al disseny sintètic proposat. C. Marchi i N. Gàlvez havien establert les condicions òptimes per realitzar aquest tipus de reacció sobre productes que presentaven un grup metil terminal: salicilaldehidat de níquel (II) com a catalitzador a una concentració de 0.06 M, dicloroetà com a dissolvent i temperatura ambient. Vam, doncs decidir aplicar aquestes condicions sobre els productes que presentaven una cadena de 15 carbonis. L'esquema general de la reacció és el següent (on E representa els acceptors de Michael triats):



Esquema 46

Exp.	Producte obtingut	n° Prod	T(°C)	Temps	r.d.
1		111a+ 111b	t.a.	17h	80:20
2			0	24h	(a)
3		112a+ 112b	t.a.	17h	80:20
4			t.a.	72h	(a)
5		113a+ 113b	50.	48h	50:50
6			t.a.	19h	(b)
7		115a+ 115b	t.a.	18h	60:40
8			116a+ 116b	t.a.	20h

(a) En aquestes condicions no hi va haver reacció

(b) En aquestes condicions no es podia observar r.d. amb $^1\text{H-RMN}$

Taula 17: Resultats de les reaccions de Michael

Amb la sultama d'Oppolzer com a auxiliar quiral només vam treballar amb l'azodicarboxilat de dibenzil. Aquesta reacció va donar un excés diastereomèric força bo quan treballàvem a temperatura ambient (exp 1). En canvi a 0°C no vam obtenir el producte final desitjat, perquè com hem comentat anteriorment el salicilaldehidat de níquel (II) no és soluble a aquesta temperatura. Al cap de 14 dies s'obté una relació de 88:12 que correspon a l'equilibri termodinàmic.

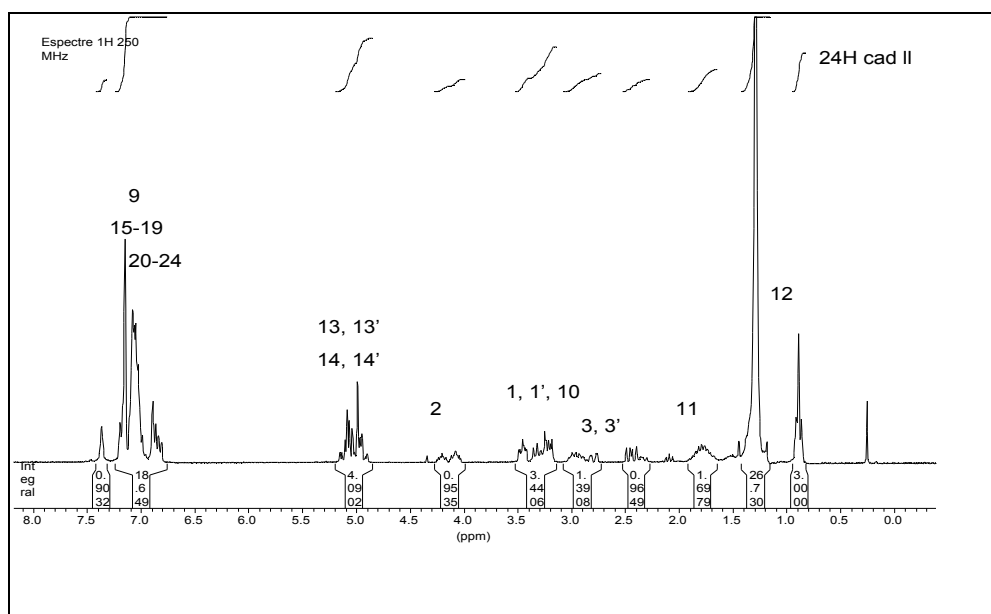
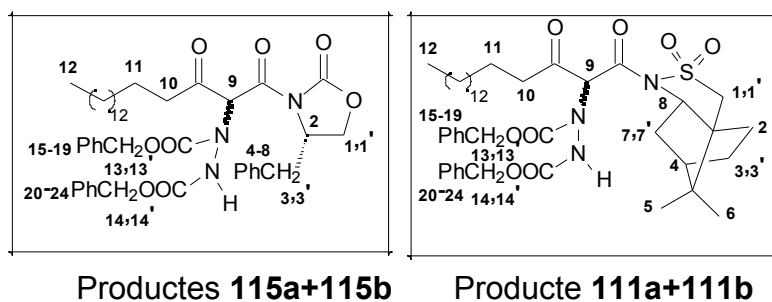
Amb l'oxazolidinona d'Evans vam treballar amb diversos azodicarboxilats: el de dietil, el de di-*tert*-butil, el de dibenzil i el de bis(2,2,2-tricloroetil). Presentem els resultats de les addicions de Michael a la **taula 17**. Podem veure

que l'azodicarboxilat de dietil és el que dóna més bon excés diastereomèric a temperatura ambient: 80:20. L'azodicarboxilat de di-*tert*-butil no es va mostrar reactiu a aquesta temperatura i vam haver de realitzar la reacció a 50°C. A 50°C no vam obtenir diastereoselecció. Amb l'azodicarboxilat de bis(2,2,2-tricloroetil) vam obtenir el producte desitjat de manera quantitativa però no vam poder calcular l'excés diastereomèric de la manera habitual, és a dir mitjançant la integració de dues senyals diferenciades de cada diastereòmer a l'espectre de ^1H -RMN del cru de reacció. Pel que fa a l'azodicarboxilat de dibenzil que tan bons resultats ens havia donat amb la sultama d'Oppolzer, en aquest cas només va presentar una relació diastereomèrica de 60:40.

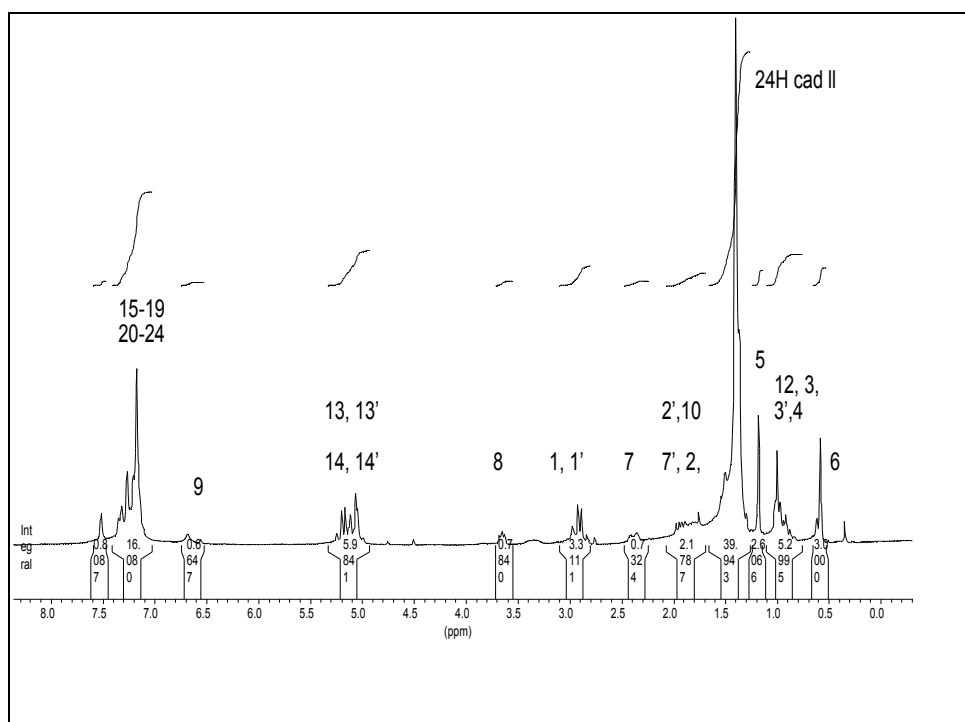
En cap dels casos vam intentar resoldre la mescla de reacció, perquè en alguna ocasió precedent N. Gàlvez en la seva tesi doctoral havia comprovat que alguns productes anàlegs (amb metil enlloc de la cadena de 15 carbonis) epimeritzaven en presència de gel de sílice, perquè presenten un protó intercarbonílic làbil. Vam pensar que els productes obtinguts a l'etapa següent, un cop reduït el carbonil de cetona, serien més fàcils de separar, perquè no presentarien problemes d'epimerització. Tot i que els excessos fossin baixos o moderats o que no els poguéssim mesurar vam decidir sotmetre tots els productes obtinguts a l'etapa següent: l'etapa de reducció del grup ceto.

Vam fer també un intent de reacció sobre un acetoacetat que portés la 2,3-O-isopropiliden- -D-ribonolactona com a auxiliar quiral utilitzant l'azodicarboxilat de dietil com a acceptor de Michael. Per l'espectre de ^1H -RMN es veia que al cap de 18 h de reacció en les condicions habituals ja no quedava producte de partida i que s'havia format el producte desitjat. Gran part d'aquest producte es trobava, però en forma enòlica i això feia que els espectres fossin força complicats i que no es pogués mesurar la relació diastereomèrica.

Cal afegir que tots els espectres de ^1H -RMN i ^{13}C -RMN de productes del tipus **101** han de ser adquirits a temperatures altes degut a la rotació limitada de l'enllaç amida que provoca l'existència de diversos rotàmers. Podem observar en els espectres que el protó 9 (protó intercarbonílic) es desplaça a camps molt baixos tal i com ja passava en els productes que presentaven un metil terminal enlloc de la cadena llarga.



Espectre de RMN dels productes **115a+115b**, C₆D₆, 70°C

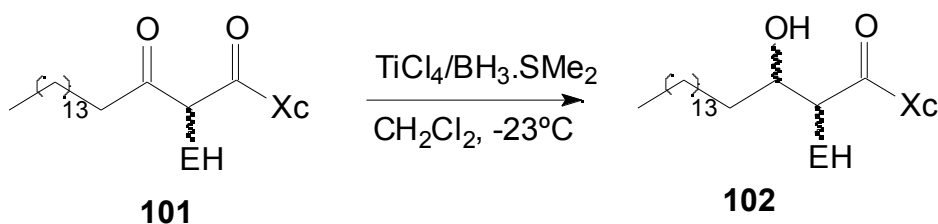


Espectre de RMN de ¹H dels productes **111a+111b**, C₆D₆, 70°C.

II.3.3 Reducció dels adductes de Michael

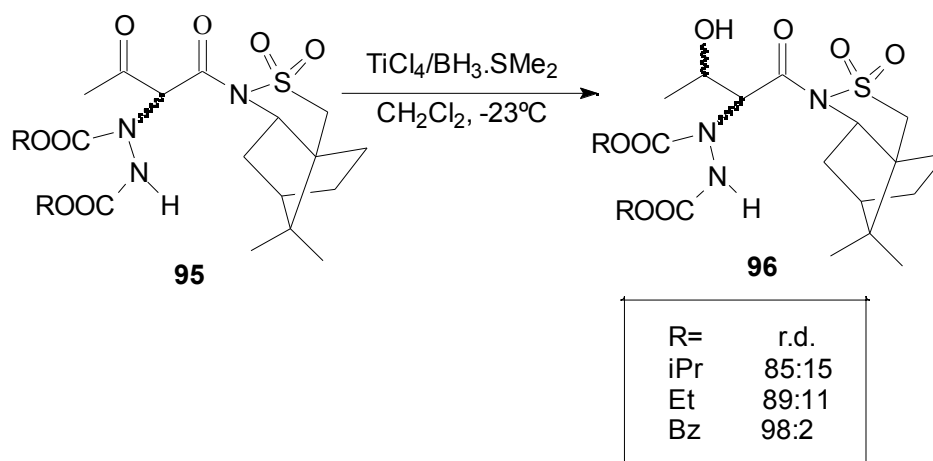
L'etapa següent que havíem de realitzar sobre els productes obtinguts era una etapa de reducció del grup ceto a hidroxil (**esquema 47**). Això ens hauria de permetre de disposar de la funció hidroxil necessària present en l'esfinganina i a més a més de separar els diastereòmers mitjançant una cromatografia en gel de sílice ja que els productes reduïts ja no serien epimeritzables. Com que el producte de partida és una mescla de dos diastereòmers la reducció podria conduir-nos a una barreja de 4 alcohols diferents. Calia, doncs trobar un mètode estereoselectiu que donés un sol alcohol per cada cetona. A més a més preteníem utilitzar la quiralitat pròpia de la molècula per orientar la selectivitat i per això vam buscar agents de reducció no quirals.

Com hem vist a la introducció N. Gàlvez havia obtingut molt bons resultats treballant amb $Zn(BH_4)_2$ com a reductor quan treballava amb els productes que presentaven un metil terminal i l'oxazolidinona d'Evans com a auxiliar quiral (99T7331). En efecte, les dades a la literatura (80TL1641; 83TL5385, 84BCJ1902, 84JA1154, 84TL6015, 85TL6465) assenyalen que les reduccions amb tetrahidroborat de zinc de grups cetona de -cetoèsters i -cetoamides transcorren amb una elevadíssima diastereoselectivitat i produeixen gairebé de manera exclusiva, els isòmers en els que el grup hidroxil de la posició C- i el grup alquil de la posició C- estan orientats en *syn*. Vam, doncs provar aquest mètode de reducció sobre els productes que presenten una cadena terminal de 15 carbonis i com a auxiliar quiral ja sigui l'oxazolidinona o bé la sultama. En els dos casos vam obtenir crús complexos dels que no vam poder aïllar cap producte definit. Vam, doncs decidir de buscar altres mètodes.



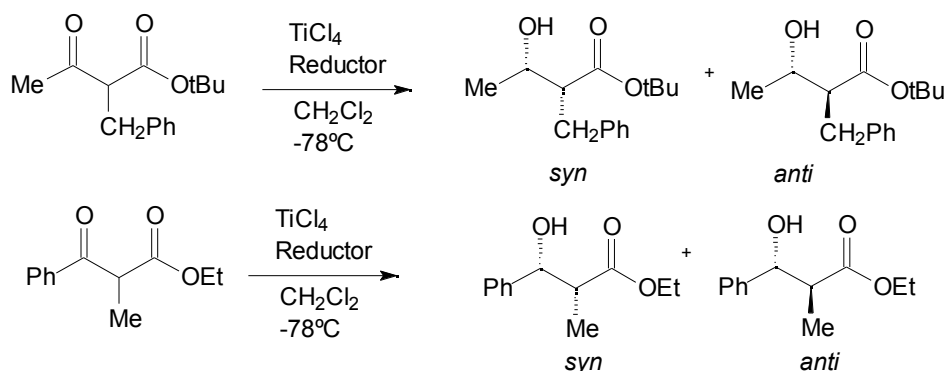
Esquema 47

C. Marchi havia emprat una barreja reductora $TiCl_4/BH_3\cdot SMe_2$ per fer la reducció dels productes amb un metil terminal i la sultama com a auxiliar quiral.



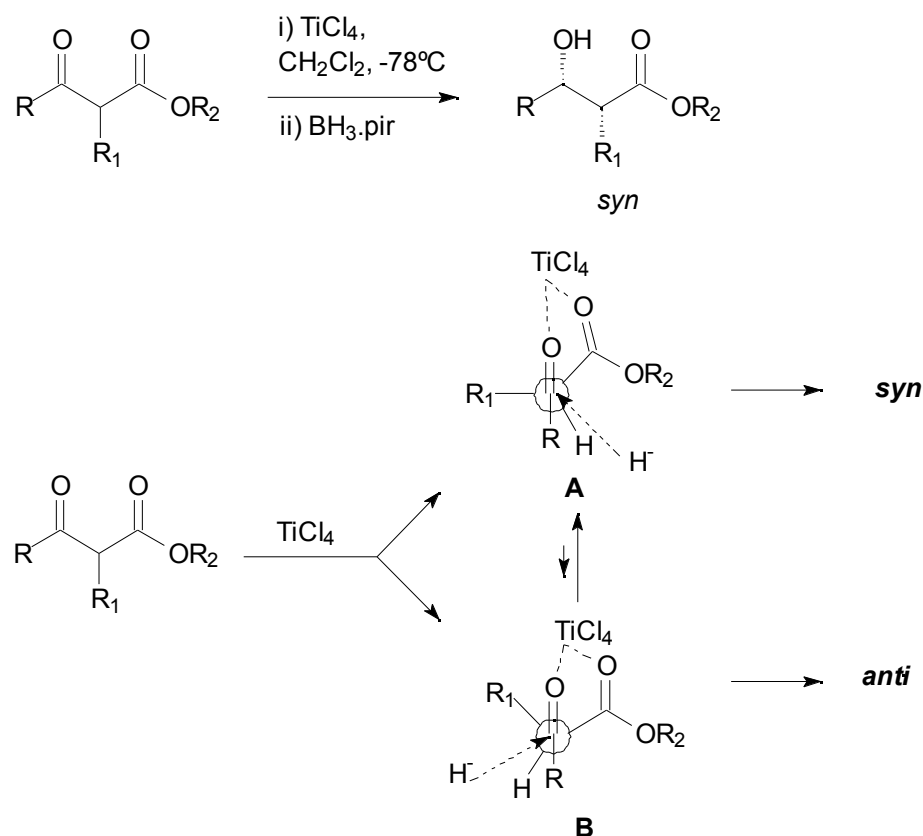
Esquema 48

En efecte a la literatura trobem un article que descriu la reducció de cetones acícliques utilitzant BH_3 -piridina com a agent reductor combinat amb el TiCl_4 com a agent quelatant (98JOC1999) (**esquema 49**). És conegut que la reducció de α -cetoèsters β -substituïts produeix els diastereoisòmers *syn* quan s'utilitza un àcid de Lewis capaç de coordinar-se amb encara dos lligands més. Utilitzant BH_3 -piridina els autors obtenen els diastereòmers *syn/anti* amb una relació superior al 99:1.



Esquema 49

El curs estereoquímic de la reacció suggereix una coordinació preferent del TiCl_4 que condueix a una addició controlada de l'hidrur. El complex de la cetona i el TiCl_4 es pot representar per un equilibri entre les conformacions A i B. Aquesta espècie seria l'intermedi de reacció. Com més gran sigui el grup R més desplaçat estarà l'equilibri cap al confòrmer A i més augmentarà la relació *syn/anti* (veure **esquema 50**).



Esquema 50

Com que aquest mètode havia donat bons resultats a C. Marchi vam aplicar-lo sobre els nostres productes utilitzant les condicions òptimes que ella havia establert: TiCl₄ com agent quelatant, BH₃.SMe₂ com a agent reductor, CH₂Cl₂ com a dissolvent i -23°C de temperatura de reacció. Les relacions diastereomèriques van variar del 80:20 en els experiments 1 i 5 fins a 60:40 en l'experiment 4. Això indica que per aquests substrats no té lloc la resolució cinètica que havíem observat pels productes amb un metil terminal. Dels 4 estereoisòmers possibles en vam obtenir 2; els e.d. indiquen que cada cetona dóna lloc a un sol alcohol syn.

Vam poder aïllar per la majoria dels casos els alcohols majoritaris amb rendiments força correctes tenint en compte que partíem d'una barreja de dos diastereòmers. Els resultats els presentem a la **taula 18**. Pel cas de la reducció de la barreja **114a+114b**, el cru obtingut era força complex i no vam poder aïllar cap dels productes formats. A la ¹H-RMN no es veia producte de partida i semblava que s'hagués format una barreja dels dos alcohols desitjats i d'aquests mateixos alcohols en els que algun dels grups di-*tert*-butil s'hagués perdut.

Exp	E	Aux. quiral	r.d.	Prod.	Rdt. al. maj.
1	EtOCON=NCOOEt	12	80:20	118a +118b	47%
2	BzOCON=NCOOBz	12	80:20	119a +119b	36%
3	BOCOCON=NCOOBOC	12	Cru complex	120a +120b	-
4	Cl ₃ CCH ₂ OCON=NCOOCH ₂ CCl ₃	12	60:40	121a +121b	40%
5	BzOCON=NCOOBz	93	80:20	122a +122b	32%

Taula 18: resultats de les reduccions sobre els adductes de Michael

II.3.3.1 Elucidació de la configuració absoluta dels productes majoritaris obtinguts.

Un cop feta la reducció disposàvem, doncs dels alcohols majoritaris següents purs: **118a**, **119a**, **121a** i **122a**.

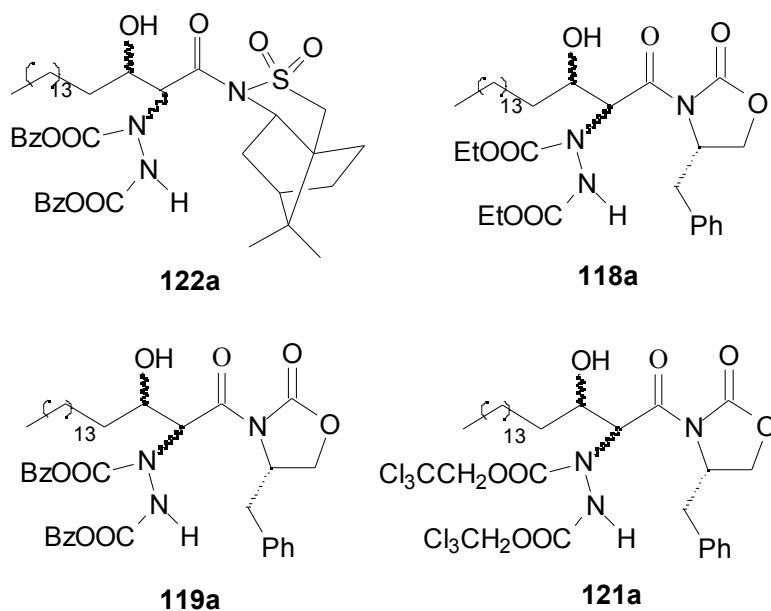


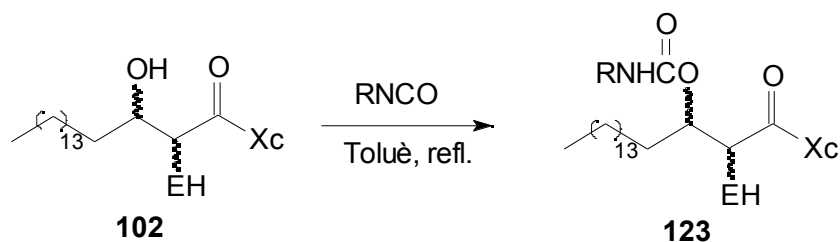
Figura 10

No coneixíem, però la configuració absoluta de dos dels seus centres quirals ja que aquests productes no estaven descrits a la bibliografia. Teníem, doncs varies possibilitats a tenir en compte que resumim a continuació:

1. Aconseguir un cristall i poder determinar la configuració per difracció de raigs X.
2. Sintetitzar derivats d'aquests productes que fossin cristal·lins i dels que poguéssim fer un estudi per difracció de raigs X.
3. Assumir que els productes obtinguts amb una cadena de 15 tindran la mateixa configuració que aquells que presentaven un metil terminal dels quals sí que es coneixia la configuració ja que es disposava d'espectres de difracció de raigs X.
4. Arribar a l'esfinganina final desitjada i per comparació amb els poders rotatoris descrits a la literatura determinar la configuració.

Vam intentar en primer lloc d'obtenir els alcohols majoritaris sota forma cristal·lina mitjançant diverses tècniques de recristal·lització. Tots els intents es van mostrar infructuosos perquè aquests productes en tenir una cadena hidrocarbonada llarga tenen molta tendència a adquirir una estructura de "cera", ni sòlida ni líquida.

Vam, doncs intentar sintetitzar un derivat d'algun d'aquests productes que pogués presentar una més gran cristal·linitat. Vam provar aleshores de sintetitzar diferents carbamats mitjançant la reacció amb els isocianats que s'indiquen a l'**esquema 51**.



Esquema 51

Exp.	E	Xc	R	Nº prod	Rdt.
1	EtOCON=NCOOEt	12	4-Cl-Ph	124	36%
2	PhOCON=NCOOPh	93	4-Cl-Ph	125	45%
3	PhOCON=NCOOPh	93	4-NO ₂ -Ph	126	52%

Taula 19: intents de síntesi d'un derivat sòlid

En un primer intent vam provar la reacció entre l'alcohol majoritari **122a** i l'isocianat de 4-clorofenil en el si de toluè a reflux i vam recuperar els productes de partida inalterats. Ara bé quan es va provar la reacció amb una concentració dels reactius al voltant de 1M es van obtenir els productes desitjats amb els rendiments que s'indiquen a la **taula 19** tant per l'isocianat de 4-clorofenil com pel de 4-nitrofenil.

Com es pot veure els rendiments no són massa bons però vam obtenir suficient producte per intentar recristal·litzar-los. Malauradament aquests productes derivats tampoc ens van permetre de poder elucidar la configuració absoluta dels alcohols majoritaris per difracció de raigs X.

Arribats a aquest punt vam assumir que els productes amb la cadena de 15 carbonis presentarien la mateixa configuració que els productes que posseïen un metil terminal. En efecte, com hem vist a la introducció, C. Marchi havia sintetitzat els productes **97** i **98** dels quals disposava d'estudis per difracció de raigs X i sabia que les configuracions eren les indicades a la **figura 11**. Com que les reaccions i les condicions emprades per funcionalitzar els C- i C- han estat les mateixes en les dues sèries estudiades pensem que podem assumir aquestes estereoquímiques.

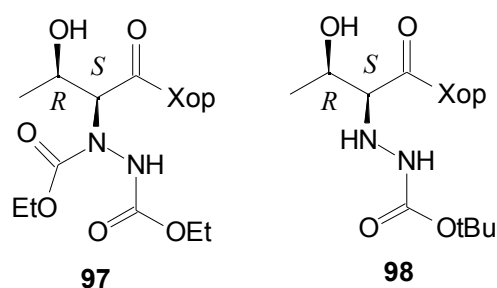


Figura 11

Així doncs, el producte **122a** que porta com a auxiliar quiral la sultama d'Oppolzer correspond a l'estereoisòmer C- (S) i C- (R) tal i com s'indica a la **figura 12**.

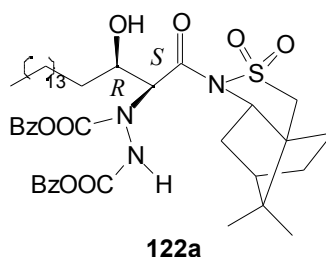


Figura 12

Pel que fa als productes que porten l'oxazolidinona d'Evans com a auxiliar quiral, N. Gàlvez havia realitzat estudis de difracció de raig X del producte **88** i havia demostrat que presentava una configuració C- (R) i C- (S) (**Figura 13**).

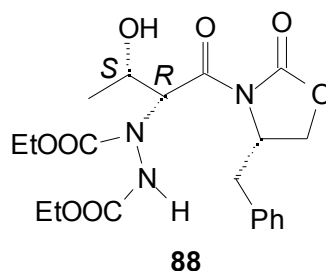


Figura 13

Ara bé N. Gàlvez havia fet les reduccions utilitzant $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ com a reductor i nosaltres havíem utilitzat $\text{TiCl}_4/\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$. Tots dos mètodes passen per una quelatació però és més arriscat en aquest cas fer una associació amb la configuració dels nostres productes. Sortosament C. Marchi havia fet unes proves per sintetitzar **88** utilitzant $\text{TiCl}_4/\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ com a reductor i comparant el poder rotatori del seu alcohol majoritari amb el de N. Gàlvez vam veure que coincidí. Podem, doncs afirmar que amb els dos mètodes obteníem el mateix alcohol. Assumim doncs, que els nostres productes presentaran la mateixa configuració, és a dir la representada a la **figura 14**.

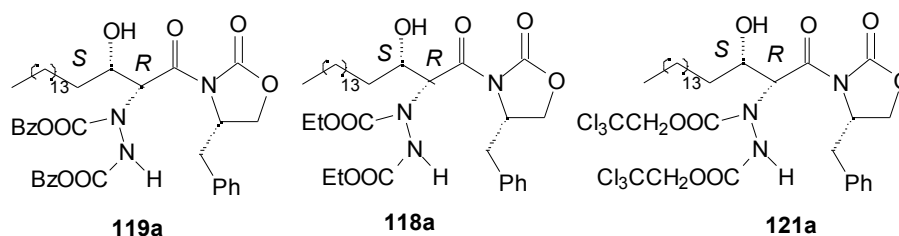
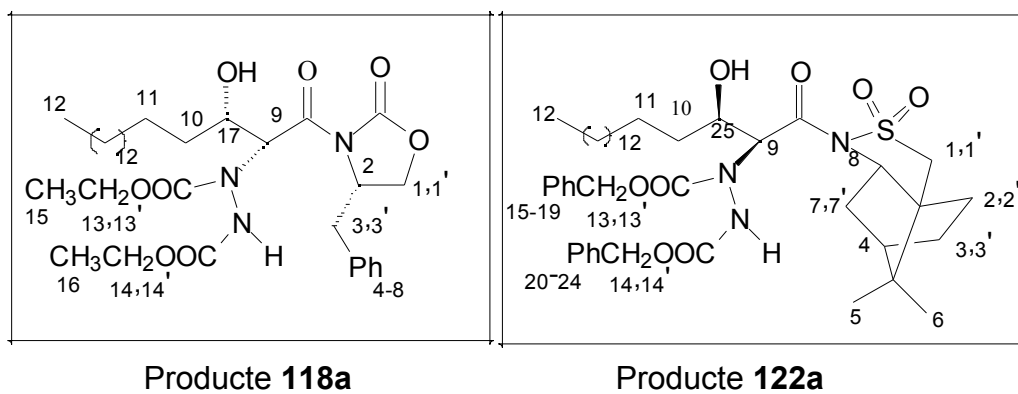


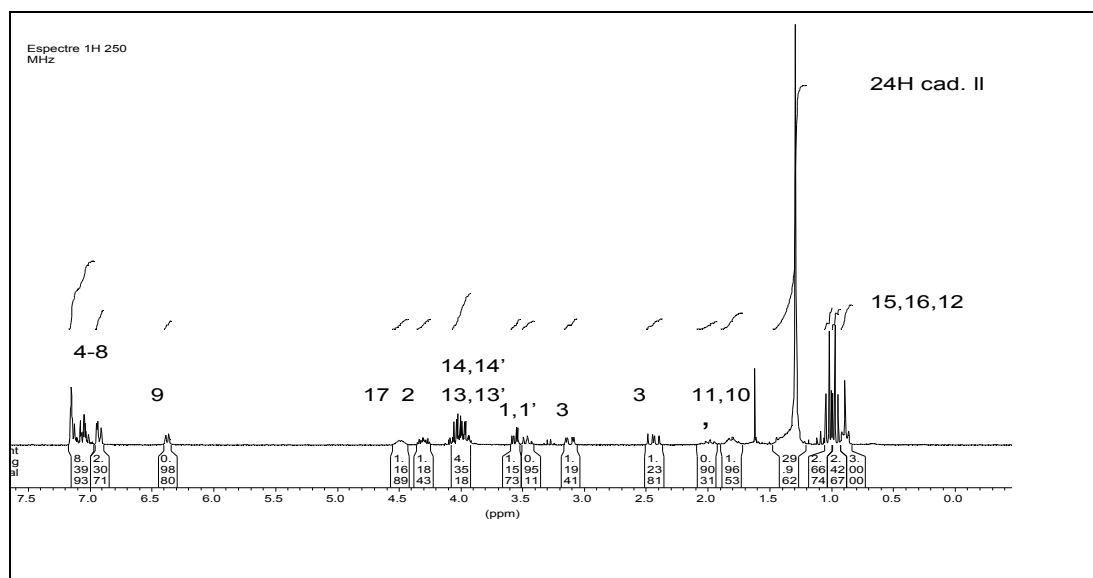
Figura 14

A continuació presento els espectres de RMN de ^1H de dos dels alcohols majoritaris obtinguts: **118a** i **122a**.

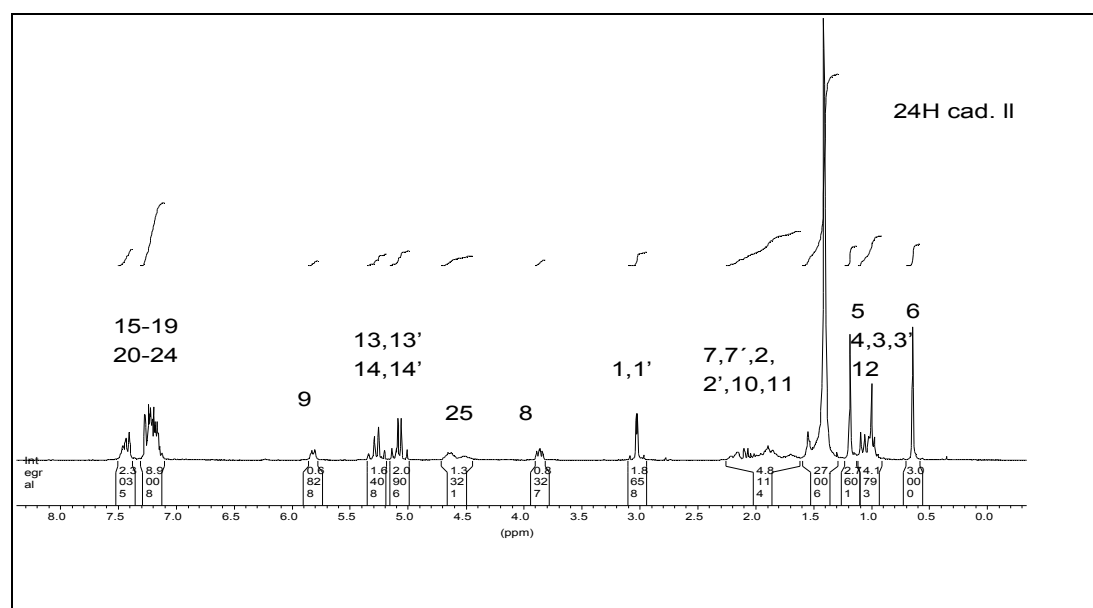


Producte 118a

Producte 122a



Espectre de RMN de ¹H del producte 118a, C₆D₆, 70°C.



Espectre de RMN de ¹H del producte 122a, C₆D₆, 70°C

Arribats a aquest punt vam decidir continuar fins a l'esfinganina final. En aquest moment podríem comparar el poder rotatori dels nostres productes amb el descrit a la bibliografia i reafirmar les nostres deduccions.

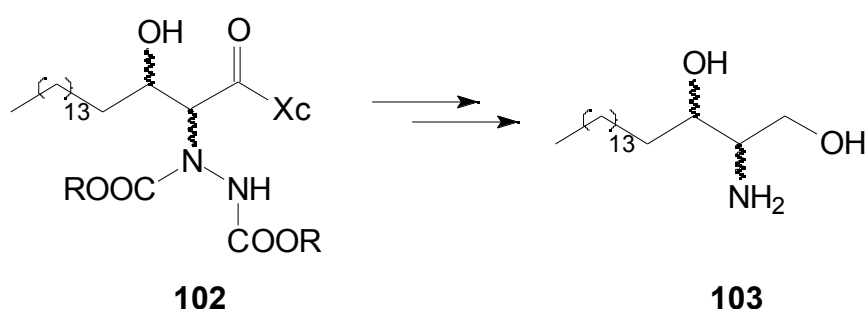
II.3.4 Intents per arribar a l'esfinganina

Un cop obtinguts els productes de l'apartat anterior ens queden encara una sèrie de transformacions fins a arribar a l'esfinganina (**esquema 52**):

1. Separar l'auxiliar quiral obtenint l'àcid carboxílic que després reduiríem a alcohol.
2. Trencar els grups protectors de l'hidrazina.
3. Trencar l'enllaç N-N de l'hidrazina.

Teníem dues opcions per continuar:

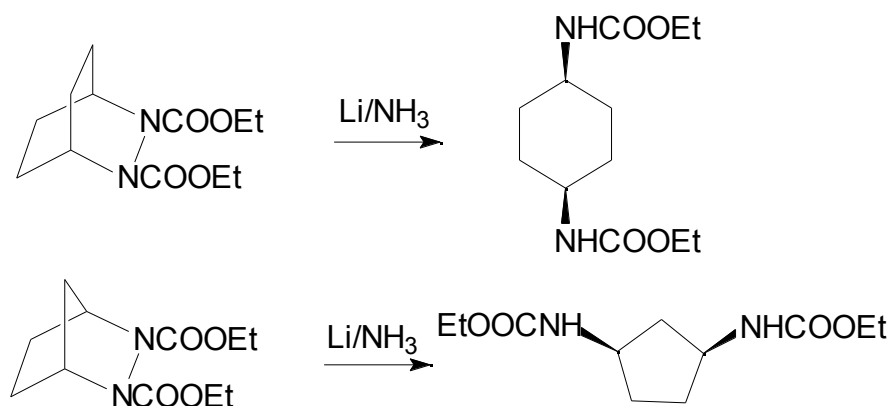
- Fer 1, 2 i 3 en una sola etapa.
- Fer 1, 2 i 3 en diverses etapes.



Esquema 52

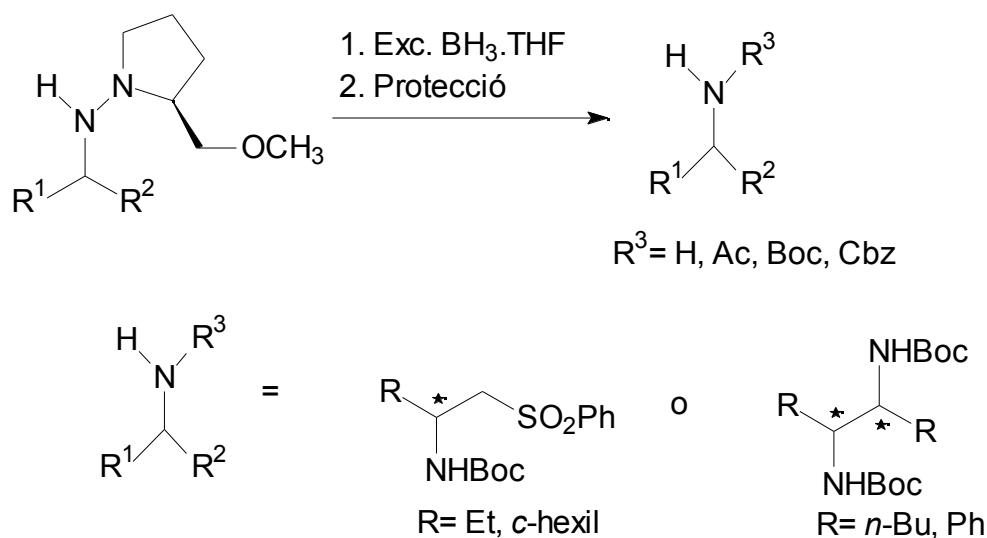
Abans de comentar els nostres resultats farem un petit repàs d'alguns dels mètodes que existeixen a la literatura per trencar enllaços N-N.

En efecte a la bibliografia trobem que és possible fer el trencament de l'enllaç N-N sense desprotecció prèvia dels grups carbamat. Per exemple Mellor i Smith (84JCS(P1)2927) aconseguixen reduir els compostos cíclics representats a l'**esquema 53** utilitzant liti metàl·lic en amoníac líquid amb uns rendiments del 81% i del 100% respectivament.



Esquema 53

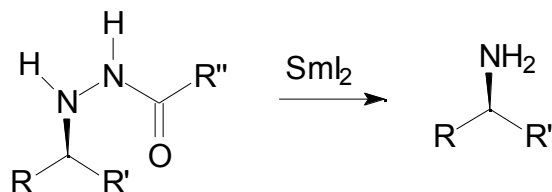
Un altre mètode que trobem a la bibliografia es basa en l'ús de borans. Per exemple en 98SL1182 es descriu l'ús d'un excés de $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ en THF a reflux per trencar un enllaç N-N en hidrazines quirals trisubstituïdes. Posteriorment, i per aïllar els productes es protegeix el grup amino que queda lliure (**esquema 54**). S'obtenen les amines protegides amb rendiments que van del 22% al 90% depenent del producte de partida emprat i sense epimerització.



Esquema 54

L'últim mètode que comentarem és l'ús de Sml_2 . A la bibliografia trobem descrit que la reacció dels productes de l'**esquema 55** amb el Sml_2 és gairebé instantània i que s'obtenen els productes de trencament de l'enllaç N-N amb rendiments quantitius i sense pèrdues de puresa òptica (94T4399). Els autors de l'article comenten, en canvi, que la reacció entre la 1,2-difenilhidrazina i el Sml_2 no funciona gaire bé i és molt lenta. Es pot doncs deduir que depenent

dels grups que substitueixen els grups amino aquest mètode serà més o menys eficient.



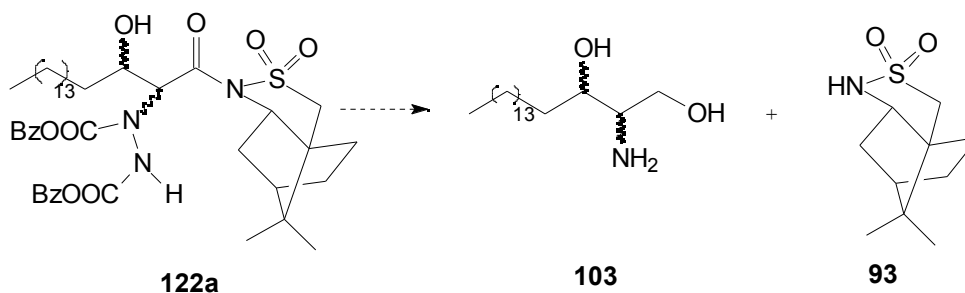
R= C₆H₅, 2-Naf, CO₂Et, CO₂Me...

R'= Me, Et, Ph

R''= C₆H₅, *p*-MeOC₆H₄, *p*-Me₂NC₆H₄

Esquema 55

Vistos aquests exemples i paral·lelament amb el meu treball C. Marchi va intentar trencar l'enllaç N-N sense desprotegir prèviament el grup hidrazino i separar l'auxiliar quiral mitjançant una reducció de l'amida en una sola etapa pel cas del producte **122a** (esquema 56).



Esquema 56

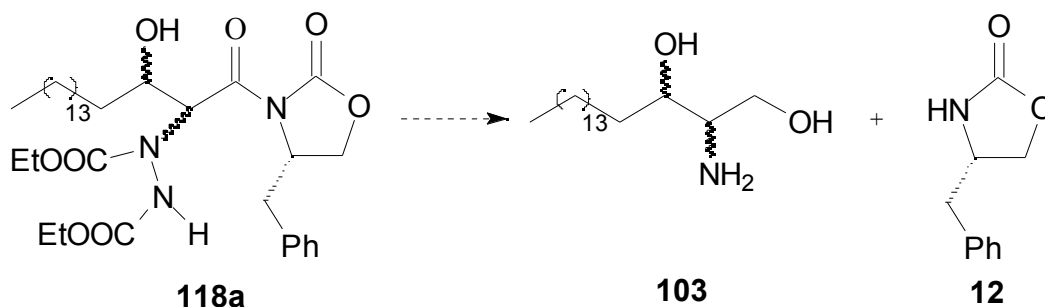
Va provar diferents mètodes:

- Reducció amb LiAlH₄ en THF a reflux
- Reducció amb BH₃·SMe₂ en THF a reflux
- Ús de SmI₂ en THF.
- Ús de Li/NH₃ en THF a -36°C.

Utilitzant els tres primers mètodes va poder observar que recuperava l'auxiliar quiral lliure i que per tant aquest s'havia alliberat, però en cap dels tres casos va poder identificar la resta de fraccions obtingudes de la reacció. Apart d'això la preparació del SmI₂ era poc reproduïble. En utilitzar la barreja Li/NH₃ també es va recuperar la sultama i en alguna fracció es va obtenir un producte

que podia ser el producte desitjat. Aquest, però no es va poder aïllar ni purificar.

Tots aquests assajos s'havien fet sobre el producte **122a** (**esquema 57**). Quan vam obtenir el producte **118a** vam fer un intent de reducció emprant LiAlH_4 en THF a reflux. Vam tenir, però els mateixos problemes que amb l'altre producte de partida. En aquest cas recuperàvem l'oxazolidinona d'Evans lliure però no podíem ni aïllar ni identificar els altres productes obtinguts.

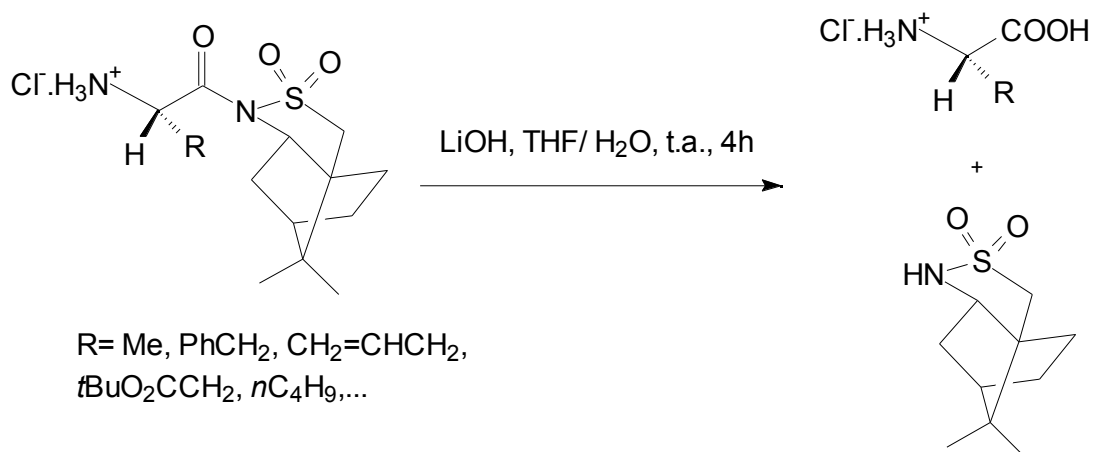


Esquema 57

Vist que si intentàvem treballar fent totes les transformacions al mateix temps no podíem aïllar ni identificar cap producte, vam decidir treballar pas per pas. Això implicava tant l'optimització de cada etapa com l'optimització de l'ordre en el qual s'haurien de realitzar les etapes. Com ja hem indicat abans les etapes que havíem d'estudiar són:

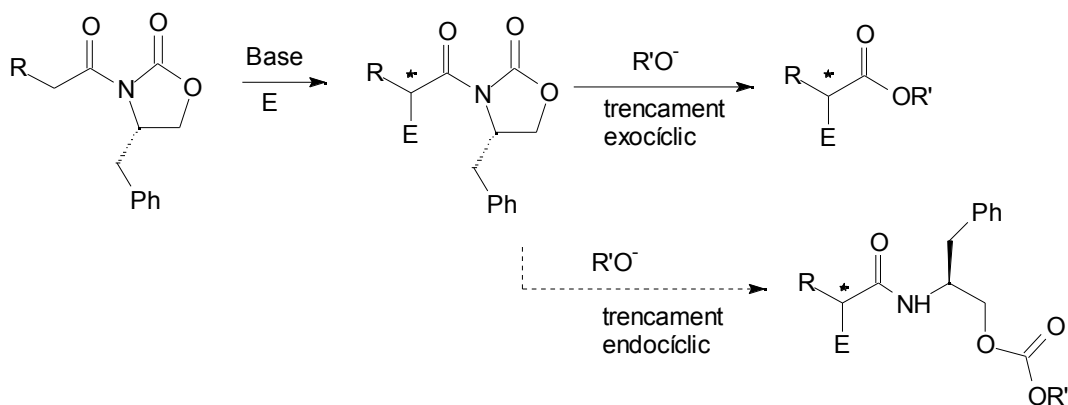
1. Separar l'auxiliar quiral obtenint l'àcid carboxílic que després reduiríem a alcohol.
2. Trencar els grups protectors de l'hidrazina.
3. Trencar l'enllaç N-N de l'hidrazina.

Pel que fa a la recuperació prèvia de l'auxiliar quiral com a primera etapa, els dos auxiliars amb els que hem treballat en aquesta part del treball són la sultama d'Oppolzer i l'oxazolidinona d'Evans. A la bibliografia trobem que un dels millors mètodes per treure la sultama d'Oppolzer és l'ús de LiOH en una barreja THF/ H_2O (89TL6009, 91TL6551, 94TA519) (**esquema 58**).



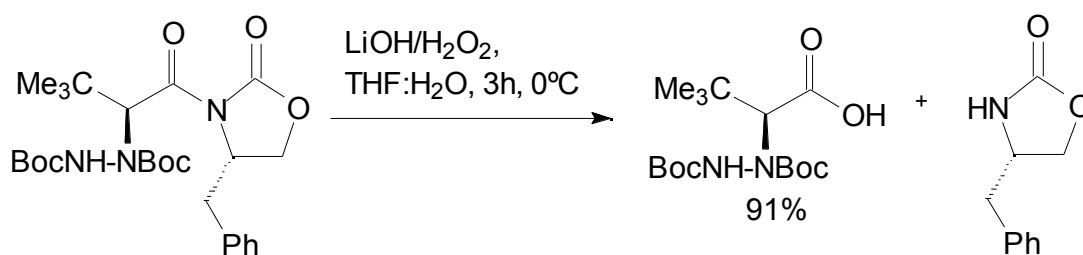
Esquema 58

Aquest és també un mètode eficaç per treure l'oxazolidinona d'Evans (88T5525, 87TL6141). Ara bé l'oxazolidinona d'Evans presenta un problema: depenent dels impediments estèrics presents al seu voltant pot donar un trencament exocíclic o endocíclic. És a dir que pot ser que l'addició de l'hidròxid sigui sobre el carbonil exocíclic recuperant l'auxiliar quiral intacte (trencament exocíclic) però pot ser també que l'oxazolidinona s'obri (trencament endocíclic) (**esquema 59**).



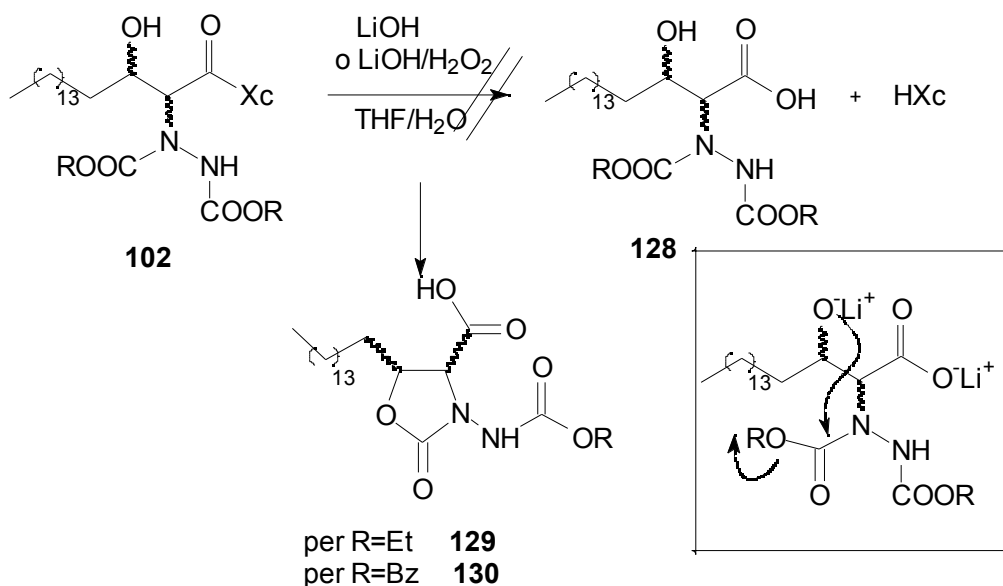
Esquema 59

El Prof. Evans comenta en els dos articles citats anteriorment que si enlloc d'utilitzar LiOH s'utilitza LiOOH el trencament endocíclic es redueix considerablement. L'espècie LiOOH es genera in situ barrejant LiOH amb H₂O₂. Per exemple en el cas que descrivim a l'**esquema 60** (87TL6141) si s'utilitzava LiOOH es recuperava el producte desitjat amb un 91% de rendiment. En canvi si s'utilitzava LiOH es recuperava només un 16% d'aquest i un 76% del producte d'obertura endocíclica.



Esquema 60

Amb aquests precedents bibliogràfics vam, doncs decidir provar l'ús de LiOH pel cas on teníem la sultama com a auxiliar quiral i l'ús de LiOH/H₂O₂ pels casos on teníem l'oxazolidinona d'Evans. Vam treballar amb els productes **122a** i **118a**. Ara bé, quan vam provar aquests mètodes vam observar que, enlloc d'obtenir-se els productes desitjats, s'obtenia en ambdós casos un producte que efectivament ja no portava l'auxiliar quiral però que havia ciclat com s'indica a l'esquema següent (**esquema 61**). La reacció es produeix per una addició nucleòfila del grup hidròxid o alcòxid corresponent sobre el carbonil del carbamat i això dona lloc a la formació d'un anell de 5 membres. A més a més la reacció és poc reproduïble.

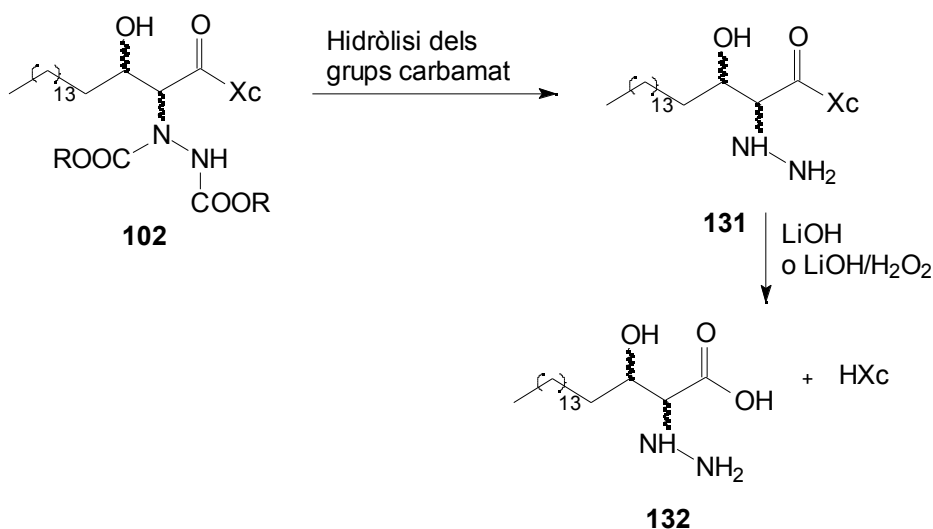


Esquema 61

Els productes **129** i **130**, en cap dels casos, van poder ser purificats per obtenir-ne un anàlisi elemental correcte.

Vam identificar els productes a través dels seus espectres de RMN de ^1H , de ^{13}C i de IR. Per exemple pel producte provinent de **118a**, a l'espectre de RMN de ^1H no s'observa cap dels protons característics de l'oxazolidinona d'Evans i els senyals deguts als protons dels grups CH_2 i CH_3 del grup carbamat només integren 2H i 3H respectivament. Per tant s'ha perdut uns dels grups carbamat al llarg de la reacció. A més a més a l'espectre d'IR s'observen tres bandes entre 1700 i 1800 cm^{-1} que corresponen als tres carbonils del producte **129a**. A l'espectre de RMN de ^{13}C també s'observen tres senyals entre 150 i 180 ppm corresponents a aquests carbonis quaternaris.

Tenint en compte aquests resultats vam deduir que si abans de fer aquest pas aconseguim hidrolitzar els carbamats, després podríem aplicar aquest mètode per separar l'auxiliar quiral ja que aleshores el grup hidroxil ja no podrà ciclar formant els productes com ara **129** o **130** (esquema 62).



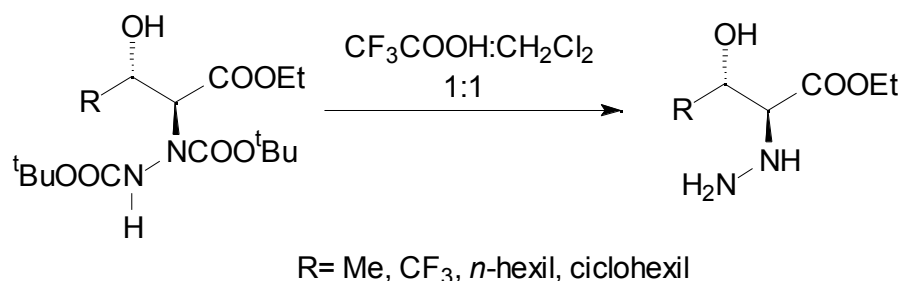
Esquema 62

Vam, doncs decidir d'encaminar els nostres esforços a la desprotecció dels grups carbamat.

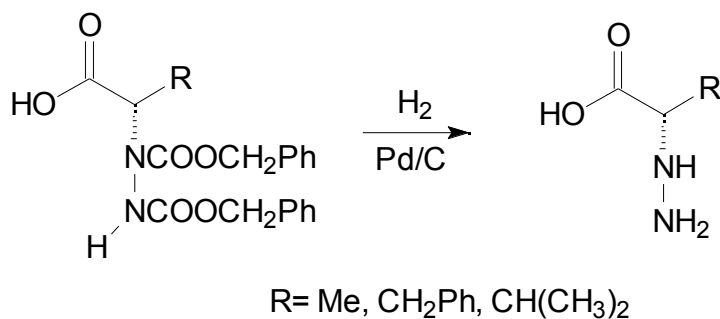
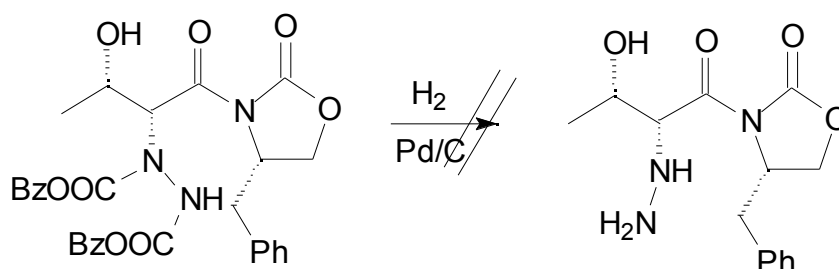
Fins el moment havíem aconseguit a partir de la reducció estereoselectiva de les barreges **112**, **114**, **115** i **111** tenir aïllats i perfectament caracteritzats els productes **118a**, **119a**, **121a** i **122a**. Aquests tenen tres carbamats diferents ja que provenen de reaccions de Michael amb els azodicarboxilats de dibenzil, de dietil i de bis(2,2,2-tricloroetil).

Una cerca bibliogràfica referent a la hidròlisi dels diferents carbamats ens va portar a les següents consideracions. En aquest tipus de reaccions els

azodicarboxilats més utilitzats són els de di-*tert*-butil perquè són fàcils d'hidrolitzar utilitzant $\text{CF}_3\text{COOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (**esquema 63**) (88T5553). Però com ja hem comentat, en el nostre cas i treballant amb l'azodicarboxilat de di-*tert*-butil la reducció estereoselectiva del grup ceto de la barreja **113** no va donar bons resultats.

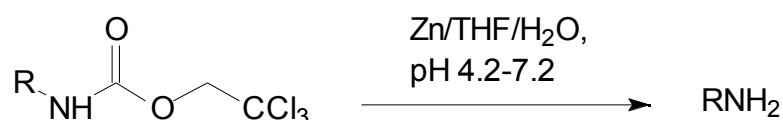
**Esquema 63**

Trobem a la literatura que els carbamats de benzil es poden hidrogenar utilitzant pal·ladi sobre carboni al 10% com a catalitzador (86JA6397) (**esquema 64**). Tot i això, estudis previs realitzats per N. Gàlvez quan treballava amb els productes anàlegs amb un metil terminal no havien donat bons resultats (**esquema 65**).

**Esquema 64****Esquema 65**

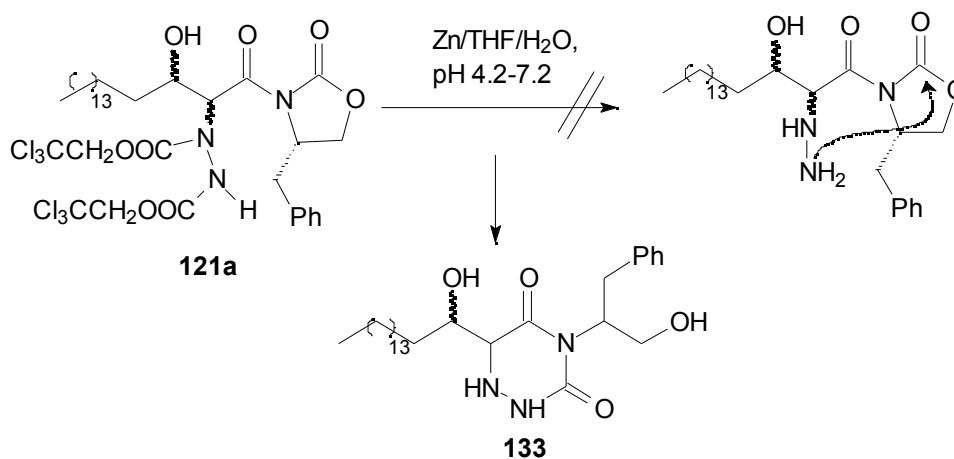
Pel que fa als carbamats precedents de l'azodicarboxilat de dietil, trobem a la literatura pocs mètodes per desprotegir-los i en general aquests mètodes utilitzen condicions força dràstiques.

Per tant vam decidir començar amb el producte **121a** que prové de la reacció de Michael amb l'azodicarboxilat de bis(2,2,2-tricloroetil). Aquest, segons la bibliografia és fàcilment hidrolitzable utilitzant Zn en una solució tampó àcida (76S457) (**esquema 66**).



Esquema 66

Quan vam intentar trencar el carbamat amb Zn/THF/H₂O no vam obtenir el producte desitjat. Per les dades espectroscòpiques semblava que s'havia format un producte cíclic **133** com ara el representat a l'**esquema 67**. Aquest producte, però no el vam poder aïllar i per tant caracteritzar.

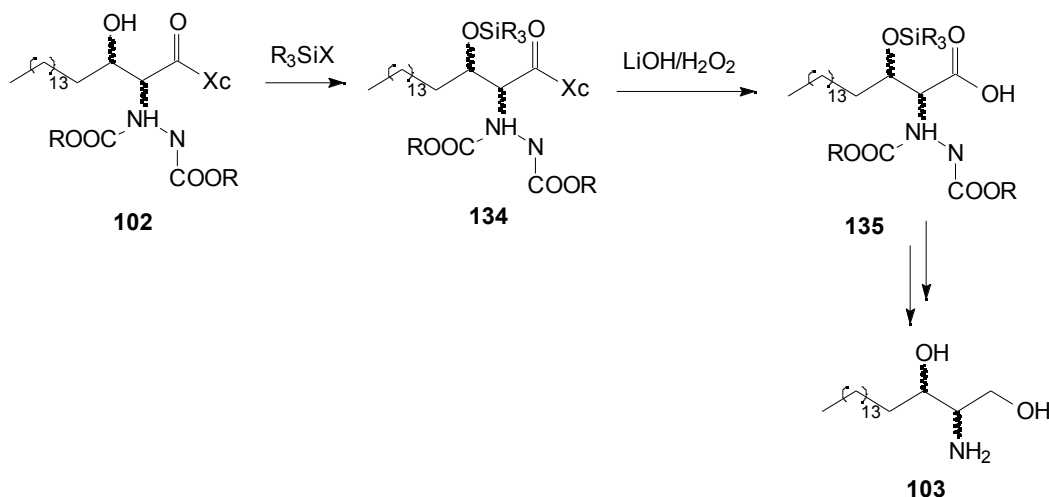


Esquema 67

Aquesta ciclació ens va fer pensar que l'estratègia que estàvem seguint no era la bona. La desprotecció de qualsevol dels carbamats dona l'amina lliure i en qualsevol cas es pot produir l'addició del grup amino terminal a l'oxazolidinona. Per tant no és una bona idea intentar trencar els azodicarboxilats abans de treure l'oxazolidinona d'Evans. Ja hem vist a l'apartat

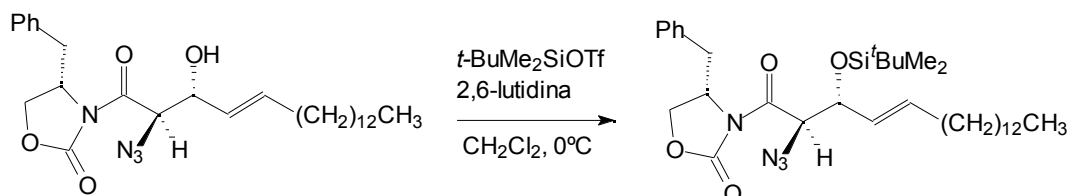
anterior que tampoc es podia fer l'inversa, és a dir intentar primer de trencar l'auxiliar quiral i després de trencar els carbamats.

Havíem, doncs, de pensar una nova estratègia. Com que el problema de treure primer l'auxiliar quiral era la ciclació del grup hidroxil sobre el grup carbamat, vam pensar que si prèviament el protegíem ja no podria ciclar. Vam pensar de protegir-lo fent-lo reaccionar amb un clorur de sil·lil (**esquema 68**). Un cop protegit el grup hidroxil, podríem separar l'auxiliar quiral sense problemes de ciclació.



Esquema 68

A la bibliografia trobem un cas molt similar al nostre (88JA7910) on Nicolaou *et al.* fan una sil·lilació sobre un producte format per una cadena de 15 i l'oxazolidinona d'Evans però que porta un grup azido enloc del grup hidrazino protegit. Fan la sil·lilació amb *t*-BuMe₂SiOTf, amb 2,6-lutidina com a base i CH₂Cl₂ com a dissolvent. Obtenen el producte sil·lilat amb un 97% de rendiment (**esquema 69**).



Esquema 69

A la **taula 20** presentem els diversos intents de sil·lilació que vam realitzar sobre els productes **118a**, **119a** i **122a** (veure **esquema 68**):

Prod part.	Grup sil·lilant	Base	Dissolvent	Temperatura
119a	TBDPSiCl	Piridina/DMAP	CH ₂ Cl ₂	0°C-t.a.-60°C
119a	TBDPSiCl	2,6-lutidina	CH ₂ Cl ₂	t.a.
119a	TBDPSiCl	2,6-lutidina	DMF	t.a.
119a	TBDPSiCl	imidazole	DMF	t.a.
118a	TBDPSiOTf	2,6-lutidina	CH ₂ Cl ₂	0°C
119a	TBDMSiOTf	2,6-lutidina	CH ₂ Cl ₂	t.a.
119a	TBDMSiOTf	2,6-lutidina	CH ₂ Cl ₂	0°C
122a	TBDMSiOTf	2,6-lutidina	CH ₂ Cl ₂	0°C-t.a.

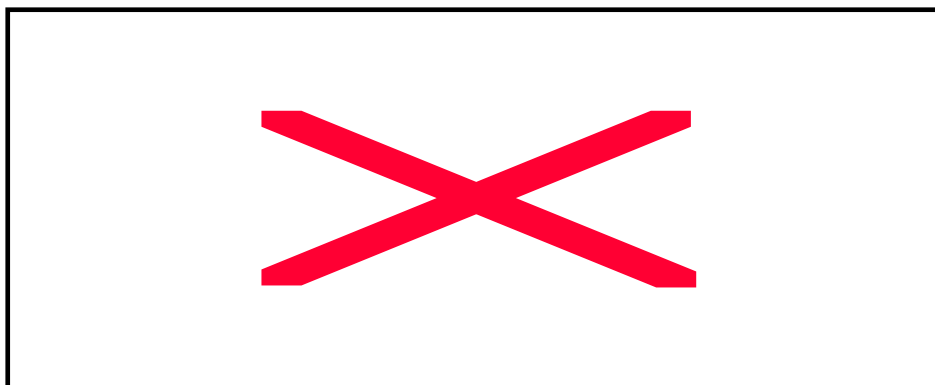
Taula 20: intents de sil·lilació del grup hidroxil

Vam intentar en primer lloc de fer la sil·lilació utilitzant el clorur de *tert*-butildifenilsil·lil (TBDPSiCl) perquè ens interessava que el grup introduït fos resistent als àcids i a les bases per poder efectuar els tractaments posteriors. Aquest grup és molt voluminós i tot i que vam variar la base, el dissolvent i la temperatura en cap dels casos vam observar que hi hagués reacció.

Pensant en un grup menys voluminós vam intentar protegir el grup hidroxil amb el triflat de *tert*-butildimetilsil·lil. Les mateixes condicions de Nicolaou no ens van permetre d'introduir el grup sil·lil ni en el producte **122a** ni sobre el producte **119a**. Suposem que és degut al diferent impediment estèric provocat pels grups protectors de l'hidrazina respecte del provocat per un grup substituent azida.

Vam decidir no intentar introduir un grup més petit com ara el trimetil utilitzant clorur de trimetilsil·lil perquè aquest és molt làbil i no ens permetria realitzar les etapes següents.

En aquest moment i paral·lelament al nostre treball, M. Lumbierres, treballant en addicions de Michael utilitzant catalitzadors de ruteni, va observar un trencament anòmal d'un enllaç N-N. En efecte, enlloc d'obtenir el producte d'addició de la dicetona sobre l'azodicarboxilat de dietil **137** va obtenir dos productes que va identificar com a **138** i **139**, productes provinents del trencament d'un enllaç N-N (**esquema 70**) (01EJOC2321).



Esquema 70

Com ja s'ha comentat anteriorment a la bibliografia apareixen pocs mètodes de trencament no hidrogenolític d'enllaços N-N. La reducció amb SmI_2 o amb Li/NH_3 són uns dels únics exemples que vam trobar (94T4399). Com que aquests mètodes no havien donat bons resultats en el nostre cas vam decidir d'estudiar si aquest trencament catalitzat per ruteni es podia generalitzar a d'altres compostos d'interès. Si el resultat fos positiu podríem aplicar el nou mètode als productes **118a**, **119a**, **121a** i **122a**. Concretament vam estudiar els casos que presentem a la **taula 21** (PP=producte de partida).

Vam començar treballant amb hidrazines senzilles com ara la 1,2-difenilhidrazina **140**, la fenilhidrazina **141** o la *p*-nitrofenilhidrazina **142** (Exp 1-9). Vam decidir provar tres catalitzadors de ruteni: $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ amb Ru (0), $[\text{Ru}(\text{AcO})(\text{CO})_2]_x$ amb Ru (I) i $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$ amb Ru (II). Tant per la fenilhidrazina **141** com per la 1,2-difenilhidrazina **140** (Exp 1-5) vam obtenir el producte de trencament de l'enllaç N-N, és a dir l'anilina, tant amb $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ com amb $[\text{Ru}(\text{AcO})(\text{CO})_2]_x$. A més a més obteníem el producte d'oxidació **143**. Els rendiments, però, van ser millors quan vam utilitzar el $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$. En canvi quan vam utilitzar $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$ sobre **140** no es va veure cap trencament. En tots aquests casos per poder aïllar el producte obtingut vam acetilar-lo afegint-hi anhídrid acètic un cop completada la reacció per obtenir l'acetilanilina **144**.

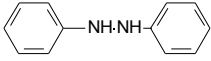
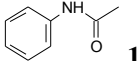
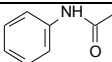
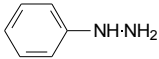
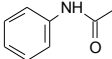
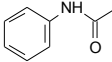
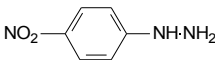
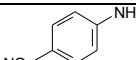
Pel cas de la *p*-nitrofenilhidrazina **142** vam obtenir crus força complexos pels dos catalitzadors utilitzats (Exp. 8-9). Només en el cas d'utilitzar $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ vam poder aïllar el producte de trencament **145** amb un 17% de rendiment.

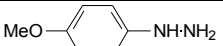
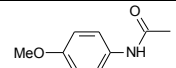
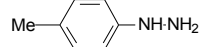
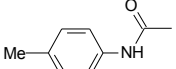
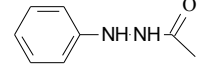
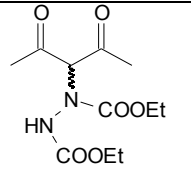

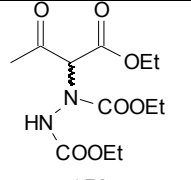
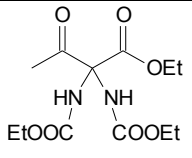
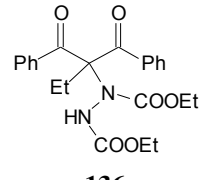
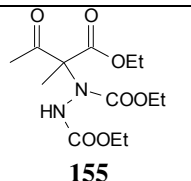
Vam voler ampliar el número de substrats de partida del tipus hidrazina. Són comercials els clorhidrats de la *p*-tolilhidrazina **148** i de la *p*-metoxifenilhidrazina **146**. Abans de fer la reacció, vam fer extraccions en medi bàsic per obtenir les hidrazines lliures. Els blancs de les reaccions només van

presentar degradació del producte de partida (entenem per blancs les proves sense catalitzador). En canvi en fer la reacció amb $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ en el medi vam obtenir el productes de trencament amb uns rendiments del voltant del 30%. L'acetilfenilhidrazina, **150**, en canvi, no va reaccionar amb $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ com a catalitzador.

En tots els casos provats fins el moment el catalitzador que millors rendiments ens havia donat era el $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$. Un cop comprovat el trencament de l'enllaç N-N sobre productes senzills com ara les hidrazines, vam decidir estudiar productes més complexos similars als nostres productes de cadena llarga com ara **151** i **153** (Exp 16 i 18). Perquè es produís el trencament vam haver de treballar en un tub tancat. En aquests dos casos vam obtenir uns productes curiosos de trencament de l'enllaç N-N: enlloc del trencament i pèrdua d'una part del grup hidrazino vam obtenir els productes **152** i **154** amb dos substituents de tipus carbamat al centre intercarbonílic. En provar el catalitzador $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$ sobre **151** vam obtenir també el mateix producte de trencament **152**.

Vam voler estudiar què passava en productes que ja presentessin dos substituents en la posició intercarbonílica com ara **136** i **155** (Exp 19 i 20). En tots dos casos, tot i forçar les condicions, vam recuperar els productes de partida inalterats.

Exp	Producte de partida	Catalitzador	Productes finals	Rdt (%)
1		---	PP + Pox	---
2	 140	$\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$	 144 + PhN=NPh 143	62% + 100%
3		$[\text{Ru}(\text{AcO})(\text{CO})_2]_x$	 144 + PhN=NPh 143	30% + 90%
4		$\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$	PP	---
5	 141	$\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$	 144	51%
6		$[\text{Ru}(\text{AcO})(\text{CO})_2]_x$	 144	20%
7		---	PP	---
8	 142	$\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$	 145	17%
9		$[\text{Ru}(\text{AcO})(\text{CO})_2]_x$	Cru complex	---

10		---	Degradació PP	---
11	146	$\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$		30%
12		---	Degradació PP	---
13		$\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$		33%
14		$\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$	PP	---
15		---	PP	---
16		$\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$		31%
17		$\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$		10%
18		$\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$		36%
19		$\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$	PP	---
20		$\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$	PP	---

Taula 21: resultats de les reaccions de trencament N-N

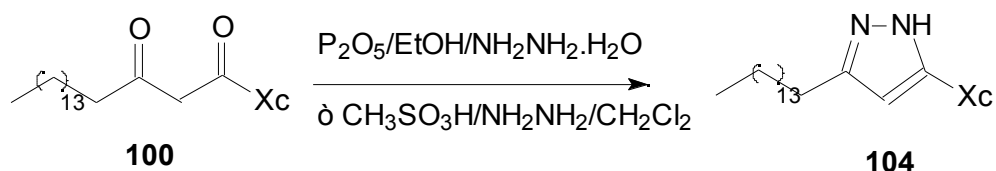
Aquest mètode de trencament no era doncs aplicable als nostres productes de cadena llarga perquè no ens interessava la generació d'un centre quaternari i pèrdua del centre quiral. A més a més en els casos de treballar amb hidrazines els rendiments eren relativament baixos. Va ser per aquestes dues raons que vam decidir no ampliar aquest tema.

II.3.5 Síntesi de pirazoles

Com hem vist a la introducció en el nostre grup de treball R.M. Sebastián havia sintetitzat pirazoles a partir de diversos acetoacetats (99S157, 96T1609). Aquests acetoacetats portaven un auxiliar quiral (oxazolidinona o sultama), podien estar substituïts a la posició intercarbonílica i presentaven un metil terminal. Vam pensar que a partir dels productes amb la cadena de 15 carbonis podríem sintetitzar el mateix tipus de pirazoles. Els pirazoles obtinguts podrien ser interessants perquè tenien alguns dels requeriments necessaris per ser cristalls líquids.

Hem utilitzat dos mètodes diferents per sintetitzar aquests pirazoles:

- Mètode A: $P_2O_5/EtOH/NH_2NH_2$
- Mètode B: $CH_3SO_3H/NH_2NH_2/CH_2Cl_2$



Esquema 71

Presentem els resultats a la **taula 22**. Com podem veure si comparem els dos mètodes (exp 1 i 2 taula) en aquest cas, el mètode que utilitza P_2O_5 dona més bons resultats que l'altre mètode. Podem dir que hem obtingut els pirazoles desitjats amb un rendiment correcte.

Exp	Producte obtingut	Mètode	Rdt
1	156	A	75%
2		B	26%
3	157	A	60%

Taula 22: pirazoles sintetitzats

Farem ara abans de continuar un petit resum de què són els cristalls líquids (C.L.).

Un C.L. és un estat de la matèria intermedi entre un sòlid i un líquid, és a dir és un líquid que presenta un cert ordre. Aquests, doncs combinen propietats i característiques d'un sòlid i d'un líquid:

- Per ser un cristall presenten un cert grau d'ordre i posseeixen propietats elèctriques, òptiques o magnètiques.
- Per ser un líquid presenten fluidesa i mobilitat molecular.

Els C.L. es poden classificar en dues grans famílies depenent de com els obtenim:

- **C.L. termòtrops:** obtinguts per escalfament d'un sòlid cristal·lí o per refredament d'un líquid isòtrop
- **C.L. liòtrops:** obtinguts per dissolució d'un compost en un dissolvent adequat.

A més a més els C.L. termòtrops els podem dividir en:

- **Calamítics:** en forma de vareta, són molècules allargades amb una part central rígida en la que generalment hi ha anells aromàtics i cadenes terminals flexibles que li donen mobilitat.
- **Discòtics:** en forma de disc, presenten un disc central aproximadament rígid amb cadenes flexibles al voltant.

A nosaltres els que ens interessaven principalment eren els calamítics ja que els nostres pirazoles són molècules allargades amb una part central rígida, l'anell de pirazole, i una cadena de 15 carbonis terminal.

Per cada tipus de família de C.L. existeixen diferents tipus de mesofase, és a dir, diferents formes que tenen les molècules d'ordenar-se en els estats intermedis entre sòlid i líquid. Per exemple, les mesofases calamítics poden ser nemàtiques (molècules organitzades per dominis i orientades de forma paral·lela a l'interior de cada domini) o esmèctiques (les molècules s'organitzen amb els seus eixos paral·lels entre sí i formant capes).

A més a més, si la molècula posseeix un C asimètric varia molt l'ordenació de la mesofase i per tant varien les seves propietats. Apareixen aleshores dues noves mesofases: la colestèrica (presenta el mateix ordre que la nemàtica i es diferencia d'ella en el fet que com que els components són quirals l'eix director

va canviant tot descrivint una hèlix) i l'esmèctica quirals (les molècules de les diferents capes giren per donar una estructura helicoidal).

Com que els nostres productes posseeixen carbonis quirals podrien donar lloc a una mesofase d'aquests dos últims tipus.

L'estudi i caracterització de les mesofases d'un C.L. es fa generalment amb una observació amb un microscopi de llum polaritzada equipat amb una placa calefactora. Cada mesofase presenta una o diverses textures característiques i també serà característica la transició de l'una a l'altra.

Com que no disposàvem d'aquest tipus de microscopi vam demanar la col·laboració del grup del prof. José Luis Serrano. Ens van ajudar a observar els nostres productes a través del microscopi, però lamentablement el resultat va ser negatiu. Va resultar que els nostres productes porten un auxiliar quirals massa gran que trenca la linealitat. Ens van suggerir de provar de sintetitzar el producte **156** substituint el grup CH₂Ph de l'oxazolidinona per un grup metil o de provar de fer dímers amb un metall central com ara el coure amb la idea d'obtenir un cristall del tipus discòtic (**figura 15**).

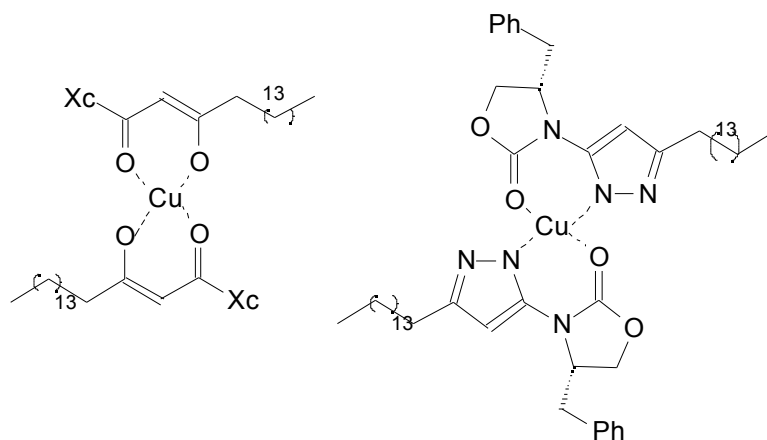
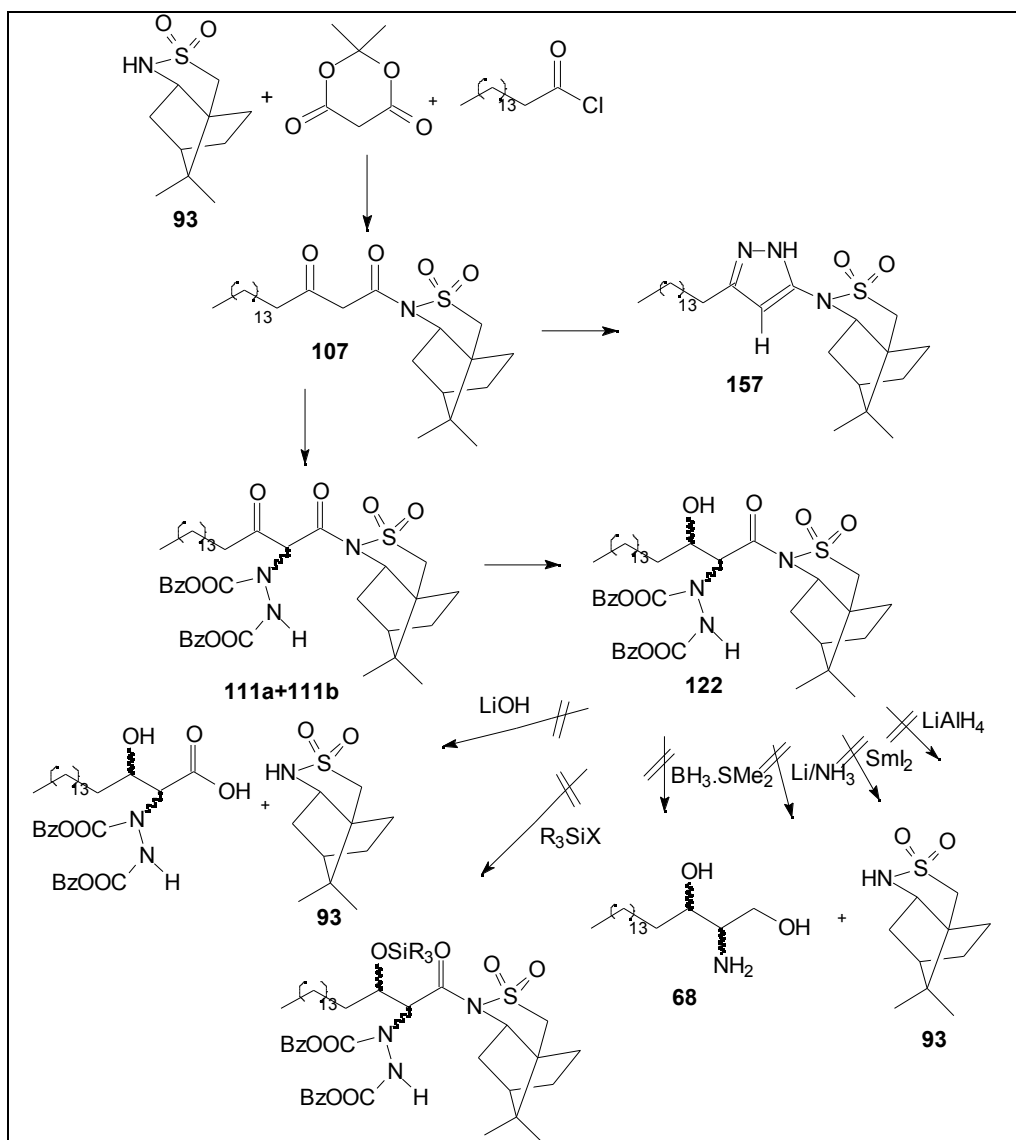


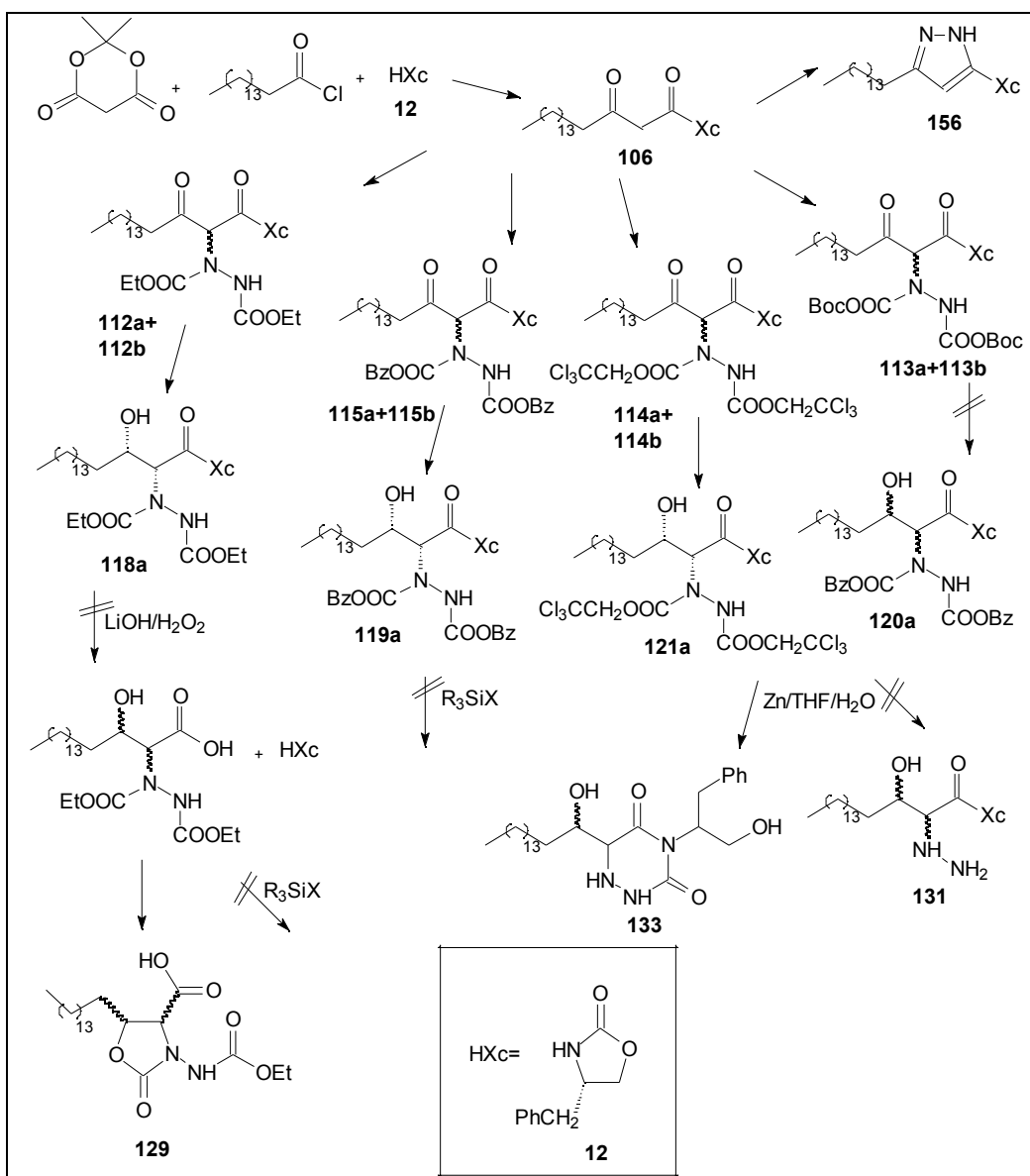
Figura 15

Hem intentat sintetitzar aquests tipus de productes utilitzant una mescla NaH/(BnNMe₃)₂[CuCl₄] en el si de THF a t.a. o bé amb Cu(OAc)₂·H₂O en el si d'etanol absolut i CH₂Cl₂ a t.a. En tots els casos per l'espectre de IR del cru de la reacció sembla que s'hagi format el producte desitjat, però en cap dels casos aquest producte s'ha pogut cristal·litzar per aïllar-lo del medi de reacció pur.

Com a resum d'aquesta part de la tesi mostrarem per cada auxiliar quiral assajat la idea original i les dificultats amb les que ens hem trobat en els **esquemes 72 i 73**. Evidentment no s'han pogut provar totes les reaccions que hauríem volgut. Aquest ja serà un aspecte a tractar en treballs posteriors. Considerem, però, que s'ha avançat molt en la síntesi dels productes precursors de l'esfinganina. L'article que recollirà els resultats d'aquesta part de la tesi es troba en preparació.



Esquema 72



Esquema 73

II.4. CONCLUSIONS

II.4. CONCLUSIONS

1.- S'han preparat els 3-oxoestearats de l'oxazolidinona d'Evans **106**, de la sultama d'Oppolzer **107** i de la 2,3-O-isopropiliden- -D-ribonolactona **109** amb uns rendiments correctes.

2.- S'han fet reaccionar els productes **106** i **107** amb diferents azodicarboxilats obtenint els productes d'addició **111a** i **111b**, **112a** i **112b**, **113a** i **113b**, **115a** i **115b** que presenten relacions diastereomèriques que varien del 60:40 al 80:20.

3.- Aquests productes d'addició s'han reduït utilitzant $\text{TiCl}_4/\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ obtenint-se els alcohols amb relacions diastereomèriques de moderades a bones i s'han pogut aïllar els alcohols majoritaris **118a**, **119a**, **121a** i **122a**. Així, doncs, s'han preparat precursors sintètics elaborats en forma enantiopura de l'esfinganina.

4.- S'han preparat els pirazoles **156** i **157** amb bons rendiments.

5.- S'ha demostrat que el $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ pot catalitzar el trencament d'enllaços N-N de certes hidrazines.

III. DESCRIPCIÓ EXPERIMENTAL DEL CAPÍTOL I

CONSIDERACIONS GENERALS

A continuació es descriuen les característiques de les tècniques i dels instruments emprats per a l'enregistrament dels espectres i l'obtenció de dades físiques de la següent part experimental.

ESPECTROSCÒPIA I ESPECTROMETRIA

- **Espectroscòpia d'infraroig (IR):** Espectròmetre Nicolet FT-IR 510 ZDX.
- **Espectroscòpia de Ressonància Magnètica Nuclear:**
 - Servei de RMN de la Universitat Autònoma de Barcelona.*
 - Bruker AC250: 250 MHz per a ^1H -RMN, 62,5 MHz per a ^{13}C -RMN.
A pràcticament tots els espectres enregistrats s'ha fet servir CDCl_3 com a dissolvent, i tetrametilsilà com a referència interna.
- **Espectrometria de masses:**
 - Servei d'anàlisi de la Universitat Autònoma de Barcelona.*
 - Espectres de masses (EM) enregistrats en un espectròmetre Hewlett-Packard 5989 A, emprant la tècnica d'impacte electrònic a 70 eV o la ionització química amb molècules d'amoniac.
 - Servicio de espectrometría de masas de la Universidad de Córdoba.

CROMATOGRAFIA

- **Cromatografia de gasos:**
 - Model Hewlett Packard 5890 Sèrie II Plus acoblat a un integrador Hewlett Packard 3396 Sèrie II, amb una columna HP-5 (*cross-linked* 5% Ph-Me silicona) de 30 m x 0.32 mm x 0.25 μm .
 - Model Hewlett Packard 5890 A acoblat a un integrador tipus HP-3390 A amb una columna capil·lar HP Ultra 1 (*cross-linked* de dimetilsilicona) de 12 m x 0.20 mm x 0.33 μm .
- **Cromatografia en capa prima:** Cromatofolis Scharlau Alugram G/UV₂₆₄ de 0.25 mm de gruix.
- **Cromatografia en columna:** Gel de sílice de 230-400 mesh per a columnes a pressió.

ANÀLISI ELEMENTAL

-Servei d'Anàlisi Elemental de la Universitat Autònoma de Barcelona.

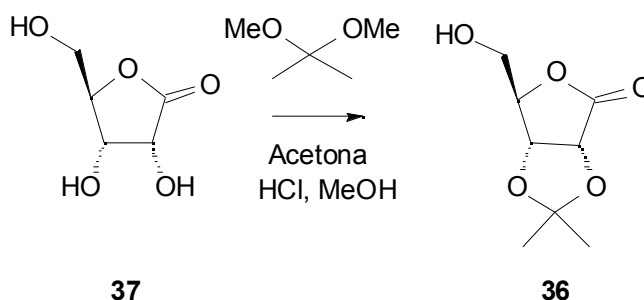
DICROISME CIRCULAR

-Polarímetre JASCO J-715.

ALTRES

- Punts de fusió: Bloc KOFLEER de la firma Reichert. Cap punt de fusió .ha estat corregit.
- Evaporació de dissolvents a pressió reduïda: rotavapors de la casa Büchi i de la casa Heidolph.
- Poders rotatoris: s'han determinat amb un polarímetre Propol. Les concentracions de les solucions (c) utilitzades s'expressen en g/100 ml.
- les reaccions termostatitzades a -15°C es van realitzar en un criostat-termostat Tectron model S-473-200 de la casa Selecta.
- Les destil·lacions de petites mostres de líquids es van realitzar en un microdestil·lador de boles model KRV65 / 30 de la casa Büchi.
- Els dissolvents s'han utilitzat directament o han estat purificats mitjançant els procediments estàndard.

III.- EXPERIMENTAL

III.1. Preparació de derivats protegits de la D-(+)-ribonolactona, **37**III.1.1. Preparació de la 2,3-O-isopropiliden- γ -D-ribonolactona, **36**

En un baló de reacció de 250 ml proveït de tub de CaCl_2 , es dissolen 7.50 g (50.0 mmol) de γ -D-ribonolactona, **37**, i 6.10 g de 2,2-dimetoxipropà (58.0 mmol) en 100 ml d'acetona prèviament anhidritzada. S'hi afegixen 4 gotes de metanol saturat de HCl. Es deixa la solució amb agitació magnètica i tapada amb un tub de CaCl_2 durant 69 hores.

Es neutralitza l'excés d'àcid amb Na_2CO_3 , es filtra, s'evapora a sequedat i s'obté un residu de color blanc. Es recristal.litza en cloroform-hexà. Un cop recristal.litzat s'obtenen 7.10 g (73% de rendiment) de 2,3-O-isopropiliden- γ -D-ribonolactona, **36**.

P.f.: 139-140 °C (cloroform-hexà).

Lit: 138-139 °C (66JHC485).

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3470, 2990, 2952, 2931, 1772, 1385, 1224, 1363, 1080, 973, 925, 855, 613, 566, 508.

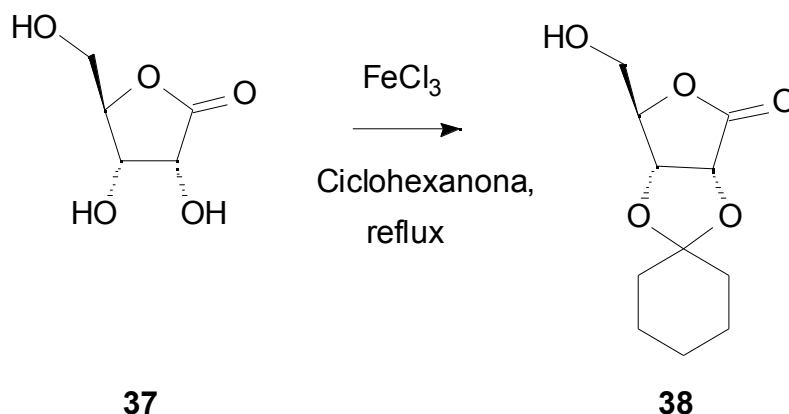
^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ (ppm): 1.39 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.27 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 3.78-3.85 i 3.96-4.04 (m, 2H), 4.63 (t, $J=2.2$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J=5.8$ Hz, 1H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 62.5 MHz) δ (ppm): 25.4, 26.6, 61.8, 75.6, 78.3, 82.9, 113.1, 175.3.

Poder rotatori: $[\alpha]_D = -67$ ($c=1.61$, acetona)

Lit: $[\alpha]_D = -63$ ($c=1.61$, acetona) (66JHC485).

III.1.2. Preparació de la 2,3-O-ciclohexiliden- γ -D-ribonolactona, **38**



En un baló de 100 ml, es col.loquen 2.00 g (13.5 mmol) de γ -D-ribonolactona, **37**, 0.10 g (0.6 mmol) de tricolorur de ferro anhidre i 3.00 g de dessecant Sikkon en 40 ml de ciclohexanona. Es posa a reflux durant 5 hores.

A la solució refredada, s'hi afegixen 0.15 g de Na_2CO_3 i 1.00 g de carbó actiu i es filtra a través de celite. S'evapora el dissolvent i el residu s'evapora 3 cops amb aigua i 3 cops amb benzè. Es recristal.litza en diclorometà-hexà i s'obtenen 1.34 g d'un sòlid blanc: la 2,3-O-ciclohexiliden- γ -D-ribonolactona, **38**. El residu es cromatografia en columna a través de gel de sílice eluint-se amb mescles d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent i es recuperen 0.90 g més de producte. El rendiment global és del 73%.

P.f.: 131-133°C (diclorometà-hexà).

Lit: 128-129°C (82HCA2570).

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3452, 2961, 2952, 2924, 1771, 1448, 1363, 1293, 1194, 1124, 1089, 969, 920, 801, 639.

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ (ppm): 1.40-1.78 (m, 10H), 2.69 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 3.81 (ddd, $J=12.3$ Hz, 5.5 Hz i 2.2 Hz, 1H), 3.40 (ddd, $J=12.3$ Hz, 5.5 Hz i 2.2 Hz, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.77 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 4.84 (d, 1H, $J=5.5$ Hz).

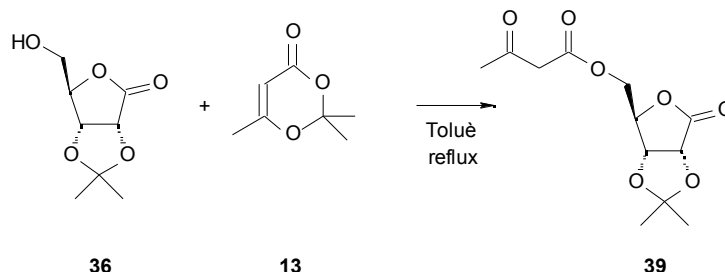
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 62.5 MHz) δ (ppm): 23.6, 23.7, 24.7, 34.8, 36.3, 61.7, 75.3, 77.8, 83.1, 113.8, 175.4.

Poder rotatori: $[\alpha]_D = -57$ ($c=1.08$, cloroform).

Lit: $[\alpha]_D = -55$ ($c=0.98$, cloroform) (82HCA2570).

III.2. Preparació dels acetoacetats de **36** i **37**

III.2.1. Preparació de l'acetoacetat de 2,3-O-isopropiliden- γ -D-ribonolactona, **39**



En un baló de reacció de 100 ml proveït d'agitació magnètica i d'un refrigerant de reflux, es col.loquen 4.15 g (29.2 mmol) de 2,2,6-trimetil-1,3-dioxen-4-ona, **13**, i 5.00 g (26.5 mmol) de 2,3-O-isopropiliden- γ -D-ribonolactona, **36**, en 50 ml de toluè. La mescla s'escalfa a reflux i es manté en aquestes condicions durant 24 h.

Es deixa refredar el cru de la reacció i s'evapora el dissolvent. S'obté un oli groc que després solidifica. Es digereix el sòlid obtingut amb èter dietílic i s'aïllen 5.93 g d'acetoacetat de 2,3-O-isopropiliden- γ -D-ribonolactona, **39**, (82% de rendiment).

P.f.: 62-63°C (èter dietílic).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 2993, 2938, 1791, 1744, 1724, 1454, 1417, 996, 965, 911, 856, 614.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 1.38 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 4.38 (dq, J=12.5 Hz i J=2.9 Hz, 2H); 4.73-4.76 (m, 3H). De la forma enol, a més a més, veiem els senyals: 1.98 (s), 4.97 (s), 11.72 (s).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm): 25.4, 25.5, 30.3, 49.6, 64.0, 75.0, 77.6, 79.6, 113.7, 166.0, 173.5, 200.0.

Poder rotatori: [α]_D = -42 (c=1.04, acetona).

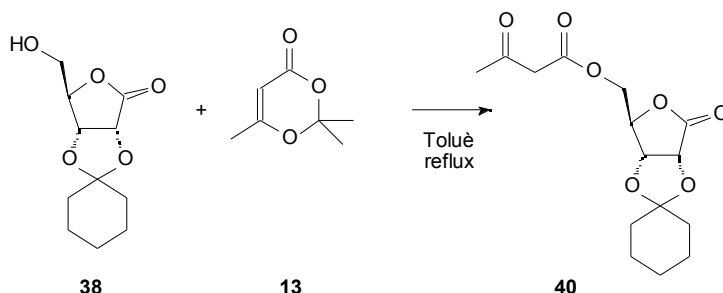
Anàlisi elemental per C₁₂H₁₆O₇:

Calculat: C: 52.94%, H: 5.92%.

Experimental: C: 53.18%, H: 5.95%.

C: 52.92%, H: 5.84%.

III.2.2. Preparació de l'acetoacetat de 2,3-O-ciclohexiliden- γ -D-ribonolactona, 40



Es segueix la metodologia descrita a l'apartat III.2.1. amb les següents condicions experimentals específiques:

-2,3-O-ciclohexiliden- γ -D-ribonolactona, **38**: 1.50 g (6.6 mmol).

-2,2,6-trimetil-1,3-dioxen-4-ona, **13**: 1.03 g (7.2 mmol).

-Toluè: 15 ml.

-Temperatura: 130 °C.

-Temps de reacció: 24 hores.

Un cop tractat el cru i fetes les digestions amb èter dietílic s'aïllen 1.52 g d'un sòlid blanc, **40** (74% de rendiment).

P.f.: 82-83 °C (èter dietílic).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 2945, 2861, 1785, 1757, 1722, 1419, 1377, 1321, 1258, 1173, 1145, 1117, 1075, 906.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 1.40-1.67 (m, 10H), 2.26 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 4.41 (dq, J=12.1 i 2.6 Hz, 2H), 4.73-4.79 (m, 3H). A més a més apareixen uns senyals de la forma enòlica: 1.98 (s), 4.95 (s), 11.72 (s).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm): 23.6, 23.7, 24.6, 30.3, 34.8, 36.2, 49.5, 64.0, 74.7, 77.1, 79.7, 114.5, 165.9, 173.6, 199.9. A més a més apareixen uns senyals de la forma enòlica: 21.2, 62.6, 88.6, 177.5.

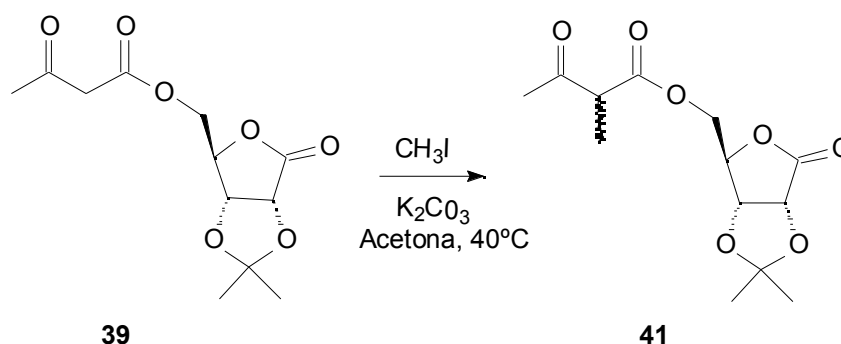
Poder rotatori: [α]_D = -53 (c=0.99, cloroform).

Anàlisi elemental per C₁₅H₂₀O₇:

Calculat: C: 57.69%, H:6.45%.

Experimental: C: 57.76%, H:6.52%.

C: 57.75%, H: 6.64%.

III.3. Preparació de productes monoalquilats derivats de la 2,3-O-isopropiliden- γ -D-ribonolactona, **36, i de la 2,3-O-ciclohexiliden- γ -D-ribonolactona, **38******III.3.1. Preparació dels 2-metilacetoacetats de 2,3-O-isopropiliden- γ -D-ribonolactona, **41****

En un baló de reacció de 250 ml proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i tub de CaCl₂ s'hi col.loquen 5.00 g (18.4 mmol) d'acetoacetat de 2,3-O-isopropiliden- γ -D-ribonolactona, **39**, 2.78 g (20.2 mmol) de K₂CO₃ i 3.39 g (23.9 mmol) de iodur de metil en 50 ml d'acetona anhidra. La mescla s'escalfa fins a 40°C i es manté en aquestes condicions durant 7 h.

Es deixa refredar, es filtra el sòlid i el filtrat s'evapora a sequedat. S'obté un oli identificat per ¹H-RMN com una barreja dels dos diastereoisòmers de relació diastereoisomèrica 1:1. Es cromatografia en columna a través de gel de sílice eluint amb barreges d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent. S'obtenen 3.74 g d'un sòlid blanc que és una barreja dels dos diastereoisòmers del 2-metilacetoacetat de 2,3-O-isopropiliden- γ -D-ribonolactona, **41**, (71% de rendiment). A més a més, es recuperen 0.68 g de producte de partida i 0.32 g d'un sòlid blanc identificat com a 2,2-dimetilacetoacetat de 2,3-O-isopropiliden- γ -D-ribonolactona.

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 2994, 2952, 1783, 1755, 1715, 1462, 1384, 1272, 1244, 1216, 1187, 1152, 1075, 857.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ (ppm): 1.36 (d, $J=7.3$ Hz, 3H+3H), 1.40 (s, 3H+3H), 1.48 (s, 3H+3H), 2.23 (s, 3H) i 2.25 (s, 3H), 3.54 (q, $J=7.1$ Hz, 1H) i 3.55 (q, $J=7.1$ Hz, 1H), 4.30-4.48 (m, 2H+2H), 4.70-4.79 (m, 3H+3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 62.5 MHz) δ (ppm): 12.8 i 12.9, 25.4, 26.6, 28.2 i 28.4, 53.2, 64.0 i 64.1, 75.0, 77.5, 79.4 i 79.7, 113.8, 169.2 i 169.4, 173.2 i 173.3, 203.0 i 203.7.

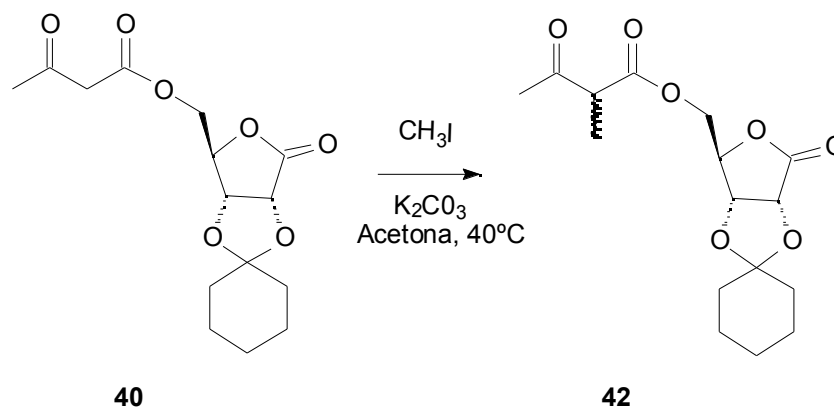
Anàlisi elemental per $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_7$:

Calculat: C: 54.54%, H: 6.34%.

Experimental: C: 54.55%, H: 6.54%.

C: 54.55%, H: 6.56%.

III.3.2. Preparació dels 2-metilacetoacetats de 2,3-O-ciclohexiliden- γ -D-ribonolactona, 42



Es segueix la metodologia descrita a l'apartat **III.3.1.** amb les següents condicions experimentals específiques:

- Acetoacetat de 2,3-O-ciclohexiliden- γ -D-ribonolactona, **40**: 1.20 g (3.8 mmol).
- Carbonat potàssic mòlt: 0.58 g (4.2 mmol).
- Iodur de metil: 0.71 g (5.0 mmol).
- Acetona anhidra: 15 ml.
- Temperatura: 40 °C.
- Temps de reacció: 7 hores.

Es deixa refredar, es filtra el sòlid i el filtrat s'evapora a sequedat. S'obté un oli identificat per $^1\text{H-RMN}$ com una barreja dels dos diastereoisòmers de relació diastereoisomèrica 1:1. Es cromatografia en columna a través de gel de sílice eluint amb mesclures d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent.

S'obtenen 0.86 g d'un sòlid blanc que és una barreja dels dos diastereoisòmers del 2-metilacetoacetat de 2,3-O-ciclohexiliden- -D-ribonolactona, **42**, (69 % de rendiment). A més a més es recuperen 0.15 g de producte de partida i 0.09 g del producte dimetilat.

P.f.: 48-50 °C (èter dietílic).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 2938, 2854, 1785, 1750, 1715, 1455, 1377, 1356, 1258, 1166, 1117, 1061, 941, 913, 829, 801.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 1.36 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.39 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.60-1.66 (m, 10H), 2.22 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 3.50 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 3.53 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 4.28-4.47 (m, 2H), 4.68-4.79 (m, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm): 12.8 i 12.9, 23.6 i 23.7, 24.7, 28.3 i 28.4, 34.8 i 34.9, 36.2, 53.2 i 53.6, 64.0 i 64.1, 74.7, 77.1, 79.6 i 79.8, 114.6, 169.2 i 169.4, 173.4 i 173.5, 202.9 i 203.7.

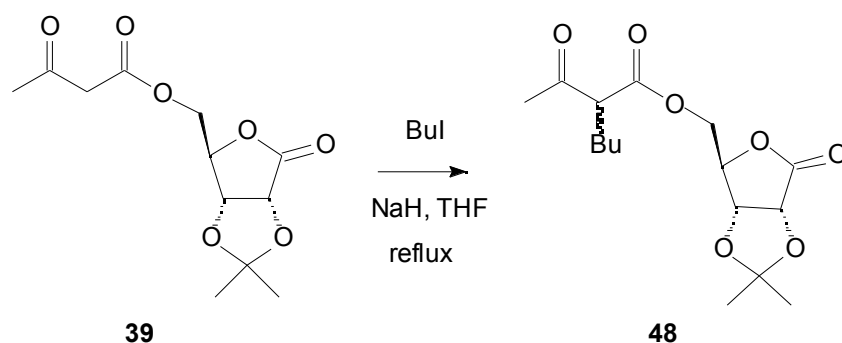
Anàlisi elemental per C₁₆H₂₂O₇:

Calculat: C: 58.89%, H: 6.79%.

Experimental: C: 58.67%, H: 6.62%.

C: 58.68%, H: 6.62%.

III.3.3. Preparació dels 2-butilacetoacetats de 2,3-O-isopropiliden- γ -D-ribonolactona, **48**



En un baló de reacció de 100 ml proveït d'agitació magnètica, embut d'addició i atmosfera de N₂ es col.loquen 0.81 g (20.2 mmol) de NaH en 10 ml de THF prèviament anhidritzat. A la suspensió s'afegeixen gota a gota 5.00 g (18.4 mmol) d'acetoacetat de 2,3-O-isopropiliden- -D-ribonolactona, **39**, dissolts en 12 ml de THF prèviament anhidritzat. Un cop acabada l'addició s'esperen 15 minuts fins que s'acaba el despreniment d'H₂. S'addiciona una

solució de 8.3 ml (73.5 mmol) de iodur de butil en 10 ml de THF anhidre i es deixa a reflux 24 h.

S'evapora el dissolvent i s'obté un oli blanc que es dissol en una mescla 1:1 de CH₂Cl₂: H₂O. Es separen les dues fases i la fase aquosa es renta 3 vegades amb igual volum de CH₂Cl₂. Es reuneixen totes les fases orgàniques, s'assequen amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent. S'obté un oli identificat per ¹H-RMN com una mescla dels dos diastereoisòmers de relació diastereoisomèrica 1:1. El residu es cromatografia en columna a través de gel de sílice de 230-400 mesh, eluint-se amb una barreja d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent, i s'obtenen 4.32 g (71% de rendiment) d'una barreja 1:1 dels 2-butilacetoacetats de 2,3-O-isopropiliden- γ -D-ribonolactona, **48**.

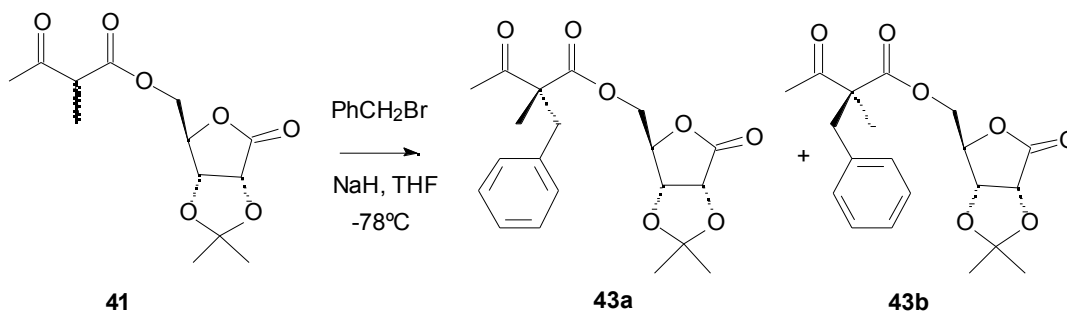
IR (film) ν (cm⁻¹): 2959, 2938, 2868, 1792, 1750, 1715, 1462, 1377, 1216, 1180, 1152, 1082, 969, 857.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 0.90 (m, 3H+3H), 1.21-1.38 (m, 4H+4H), 1.40 (s, 3H+3H), 1.48 (s, 3H+3H), 1.77-1.89 (m, 2H+2H), 2.21 (s, 3H) i 2.24 (s, 3H), 3.44 (t, J=7.3 Hz, 1H) i 3.46 (t, J=7.3 Hz, 1H), 4.29-4.46 (m, 2H+2H), 4.68-4.82 (m, 3H+3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm): 13.6, 22.2 i 22.3, 25.4, 26.6, 27.9 i 28.0, 28.8 i 28.9, 29.5, 59.4 i 59.8, 63.9 i 64.0, 75.0, 77.6, 79.4 i 79.6, 113.8, 168.7 i 168.8, 173.2 i 173.3, 202.6 i 203.2.

III.4. Preparació dels derivats dialquilats derivats de la 2,3-O-isopropiliden- γ -D-ribonolactona, **36**, i de la 2,3-O-ciclohexiliden- γ -D-ribonolactona, **38**

III.4.1. Preparació dels 2-benzil-2-metilacetoacetats de 2,3-O-isopropiliden- γ -D-ribonolactona, **43**



En un baló de reacció de 250 ml proveït d'agitació magnètica, embut d'addició i atmosfera de N₂ es col.loquen 0.84 g (21.1 mmol) de NaH en 10 ml de THF prèviament anhidritzat. A la suspensió s'afegeixen gota a gota 4.65 g (16.2 mmol) d'una barreja (1:1) dels 2-metilacetoacetats de 2,3-O-isopropiliden- -D-ribonolactona, **41**, en 12 ml de THF prèviament anhidritzats. Un cop acabada l'addició s'esperen 15 minuts fins que s'acaba el despreniment d'H₂. Es refreda a -78 °C i s'addiciona una solució de 4.17 g (24.2 mmol) de bromur de benzil en 10 ml de THF anhidre. Es deixa evolucionar la barreja fins a temperatura ambient (12h).

S'evapora el dissolvent i s'obté un oli blanc que es dissol en una barreja 1:1 de CH₂Cl₂: H₂O. Es separen les dues fases i la fase aquosa es renta 3 vegades amb igual volum de CH₂Cl₂. Es reuneixen totes les fases orgàniques, s'assequen amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent. Un espectre de ¹H-RMN del cru permet determinar per integració dels protons del metil terminal (a =2.10 ppm i a =2.19 ppm dels diastereoisòmers minoritari i majoritari respectivament) que la reacció de dialquilació ha funcionat amb un 50% de e.d., (rd de 75:25). El residu es cromatografia en columna a través de gel de sílice de 230-400 mesh, eluint-se amb barreges d'hexà i èter de polaritat creixent, i s'obtenen 4.20 g (69% de rendiment) d'una barreja dels 2-benzil-2-metilacetoacetats de 2,3-O-isopropiliden- -D-ribonolactona, **43**. A partir d'algunes de les fraccions de la cromatografia s'ha pogut aïllar part del diastereoisòmer majoritari, que és el (2*R*)-2-benzil-2-metilacetoacetat de 2,3-O-isopropiliden- -D-ribonolactona, **43a**, (2.81 g) (46%) i part del minoritari, **43b**, (1.04 g) (17%).

Diastereoisòmer majoritari

P.f.: 101-103 °C (èter dietílic-hexà).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 2994, 2938, 1785, 1729, 1715, 1462, 1384, 1194, 1145, 1103, 1089, 857, 794, 759, 709.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 1.23 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.90 (d, J=13.1 Hz, 1H), 3.17 (d, J=13.1 Hz, 1H), 4.20-4.36 (m, 4H), 4.70 (t, J=2.2 Hz, 1H), 7.06-7.27 (m, 5H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm): 19.9, 25.5, 26.6, 26.7, 41.0, 61.1, 64.2, 74.9, 77.5, 79.1, 113.6, 127.0, 128.3 (2C), 130.1 (2C), 136.2, 171.3, 173.1, 204.9.

Poder rotatori: $[\alpha]_D = 16$ ($c = 1.09$, CHCl_3).

Anàlisi elemental per $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_7$:

Calculat: C: 63.82%, H: 6.43%.

Experimental: C: 63.70%, H: 6.48%.

C: 63.76%, H: 6.36%.

Diastereoisòmer minoritari

P.f.: 67-68°C (èter dietílic-hexà).

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 2987, 2938, 1792, 1750, 1715, 1455, 1377, 1265, 1223, 1180, 1152, 1096.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ (ppm): 1.37 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.94 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.31 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J = 12.4$ i 2.7 Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 12.4$ i 2.7 Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.67 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.12-7.22 (abs. complexa, 5H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 62.5 MHz) δ (ppm): 18.5, 25.4, 26.3, 26.5, 40.8, 61.0, 64.2, 74.9, 77.5, 79.2, 113.7, 127.1, 128.4 (2C), 130.0 (2C), 135.8, 171.3, 173.1, 204.7.

Poder rotatori: $[\alpha]_D = -39$ ($c = 1.03$, CHCl_3).

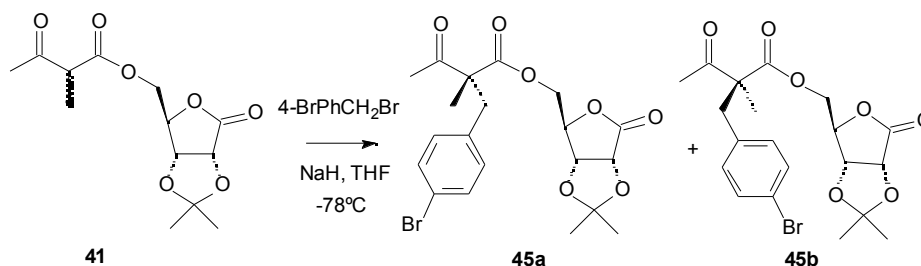
Anàlisi elemental per $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_7$:

Calculat: C: 63.82%, H: 6.43%.

Experimental: C: 63.86%, H: 6.55%.

C: 63.96%, H: 6.47%.

III.4.2. Preparació dels 2-(4-bromobenzil)-2-metilacetoacetats de 2,3-O-isopropiliden- γ -D-ribonolactona, 45



Se segueix la metodologia descrita a l'apartat III.4.1. amb les següents condicions experimentals específiques:

- Barreja 1:1 dels 2-metilacetoacetats de 2,3-O-isopropiliden- γ -D-ribonolactona, 41:** 5.00 g (17.5 mmol) en 10 ml de THF anhidre.
- Hidrur de sodi:** 0.91 g (22.7 mmol) en 10 ml de THF anhidre.
- Bromur de 4-bromobenzil:** 6.55 g (26.2 mmol) en 12 ml de THF anhidre.
- Temperatura de reacció:** de -78°C a temperatura ambient.
- Temps de reacció:** 12 hores.

S'evapora el dissolvent i s'obté un oli blanc que es dissol en una barreja 1:1 de CH₂Cl₂: H₂O. Es separen les dues fases i la fase aquosa es renta 3 vegades amb igual volum de CH₂Cl₂. Es reuneixen totes les fases orgàniques, s'assequen amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent. Un espectre de ¹H-RMN del cru permet determinar per integració dels protons del metil terminal (δ = 2.11 ppm i δ = 2.18 ppm dels diastereoisòmers minoritari i majoritari respectivament) que la reacció de dialquilació ha funcionat amb un 60% de e.d., (rd de 80:20). El residu es cromatografia en columna a través de gel de sílice de 230-400 mesh, eluint-se amb barreges d'hexà i èter de polaritat creixent, i s'obtenen 5.04 g (63% de rendiment) d'una barreja dels 2-(4-bromobenzil)-2-metilacetoacetats de 2,3-O-isopropiliden- γ -D-ribonolactona, **45**. A partir d'algunes de les fraccions de la cromatografia s'ha pogut aïllar part del diastereoisòmer majoritari que és el (2*R*)-2-(4-bromobenzil)-2-metilacetoacetat de 2,3-O-isopropiliden- γ -D-ribonolactona, **45a**, (3.04 g) (38%) i part del minoritari, **45b**, (1.27 g) (16%).

Diastereoisòmer majoritari:

P.f.: 94-95 °C (èter dietílic-hexà).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 2987, 2938, 1778, 1757, 1708, 1490, 1455, 1377, 1349, 1265, 1173, 1103, 1075, 1012, 962, 927, 857, 808.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 1.30 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.95 (d, J=13.9 Hz, 1H), 3.18 (d, J=13.9 Hz, 1H), 4.20-4.52 (m, 4H), 4.74 (t, J=2.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, J=8.4 Hz, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm): 18.6, 25.5, 26.4, 26.6, 40.1, 60.9, 64.4, 75.0, 77.5, 79.3, 114.0, 121.3, 131.6 (2C), 131.8 (2C), 134.8, 171.1, 173.0, 204.4.

Poder rotatori: $[\alpha]_D = -13$ (c=1.06, CHCl₃).

Anàlisi elemental per C₂₀H₂₃O₇Br:

Calculat: C: 52.76%, H: 5.09%.

Experimental: C: 52.55%, H: 5.09%.

C: 52.69%, H: 5.09%.

Diastereoisòmer minoritari:

P.f.: 95-96 °C (èter dietílic-hexà).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 2987, 2938, 1792, 1750, 1715, 1490, 1377, 1173, 1082, 1012, 969, 913, 850, 801, 737.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 1.37 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.91 (d, J=13.9 Hz, 1H), 3.25 (d, J=13.9 Hz, 1H), 4.09 (dd, J=12.4 i 2.4 Hz, 1H), 4.22 (d, J=5.4 Hz, 1H), 4.37 (dd, J=12.4 i 2.4 Hz, 1H), 4.48 (d, J=5.4 Hz, 1H), 4.69 (t, J=2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J=6.5 Hz, 2H), 7.40 (d, J=6.5 Hz, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm): 19.8, 25.5, 26.6, 29.6, 40.3, 60.8, 64.3, 74.8, 77.3, 79.1, 113.8, 121.1, 128.5, 131.4 (2C), 131.9 (2C), 135.1, 171.1, 173.1, 204.7.

Poder rotatori: $[\alpha]_D = -43$ (c=0.98, CHCl₃).

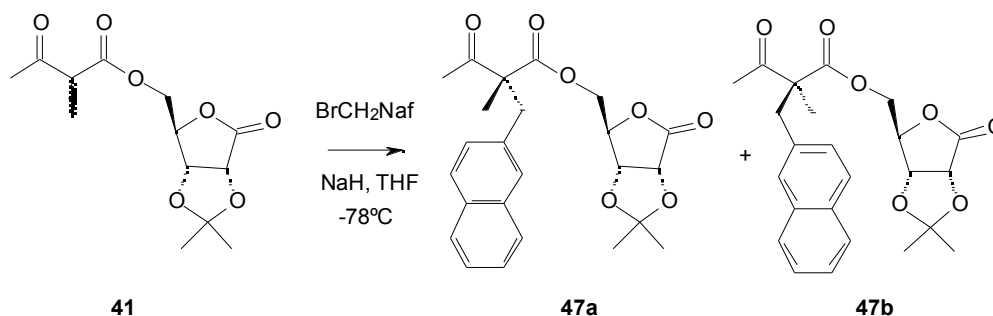
Anàlisi elemental per C₂₀H₂₃O₇Br:

Calculat: C: 52.76%, H: 5.09%.

Experimental: C: 52.89%, H: 5.13%.

C: 52.87%, H: 5.19%.

III.4.3. Preparació dels 2-metil-2-(2-naftilmetil)-acetoacetats de 2,3-O-isopropiliden- γ -D-ribonolactona, 47



Se segueix la metodologia descrita a l'apartat **III.4.1.** amb les següents condicions experimentals específiques:

- Barreja 1:1 dels 2-metilacetoacetats de 2,3-O-isopropiliden- γ -D-ribonolactona, 41:** 5.00 g (17.5 mmol) en 12 ml de THF anhidre.
- Hidrur de sodi:** 0.91 g (22.7 mmol) en 10 ml de THF anhidre.
- Bromur de 2-naftilmetil:** 5.79 g (26.2 mmol) en 12 ml de THF anhidre.
- Temperatura de reacció:** de -78°C a temperatura ambient.
- Temps de reacció:** 18 hores.

S'evapora el dissolvent i s'obté un oli blanc que es dissol en una barreja 1:1 de CH_2Cl_2 : H_2O . Es separen les dues fases i la fase aquosa es renta 3 vegades amb igual volum de CH_2Cl_2 . Es reuneixen totes les fases orgàniques, s'assequen amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent. Un espectre de ^1H -RMN del cru permet determinar per integració dels protons del metil terminal ($\delta = 2.12$ ppm i $\delta = 2.21$ ppm dels diastereoisòmers minoritari i majoritari respectivament) que la reacció de dialquilació ha funcionat amb un 60% de e.d. (rd de 80:20). El residu es cromatografia en columna a través de gel de sílice de 230-400 mesh, eluint-se amb barreges d'hexà i èter de polaritat creixent, i s'obtenen 5.29 g (71 % de rendiment) d'una barreja dels 2-metil-2-(2-naftilmetil)-acetoacetats de 2,3-O-isopropiliden- γ -D-ribonolactona, **47**. A partir d'algunes de les fraccions de la cromatografia s'ha pogut aïllar part del diastereoisòmer majoritari que és el (2*R*)-2-metil-2-(2-naftilmetil)-acetoacetat de 2,3-O-isopropiliden- γ -D-ribonolactona, **47a**, (3.49 g) (47%) i part del minoritari, **47b**, (0.91 g) (12%).

Diastereoisòmer majoritari:

P.f.: 108-109 $^{\circ}\text{C}$ (èter dietílic-hexà).

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 2996, 2965, 1788, 1735, 1454, 1362, 1353, 1317, 1275, 1216, 1083, 810, 763.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 1.12 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 3.14 (d, J=13.5 Hz, 1H), 3.41 (d, J=13.5 Hz, 1H), 4.00-4.33 (m, 4H), 4.66 (t, J=2.2 Hz, 1H), 7.17-7.21 (abs. complexa, 1H), 7.42-7.54 (abs. complexa, 3H), 7.76-7.82 (abs. complexa, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm): 18.7, 25.2, 26.4, 26.6, 41.0, 61.3, 64.4, 74.9, 75.0, 79.2, 113.7, 126.0, 126.4, 127.5, 127.6, 128.0, 128.1, 128.8, 132.3, 133.3, 133.4, 171.4, 173.1, 204.7.

Poder rotatori: [α]_D=6 (c=1.01, cloroform).

Anàlisi elemental per C₂₄H₂₆O₇:

Calculat: C: 67.59%, H: 6.15%.

Experimental: C: 67.45%, H: 6.22%.

C: 67.42%, H: 6.38%.

Diastereoisòmer minoritari:

P.f.: 105-107 °C (èter dietílic-hexà).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 2966, 2938, 1799, 1750, 1715, 1455, 1384, 1356, 1272, 1216, 1180, 1159, 1082, 962, 808, 752.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 1.19 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 3.11 (d, J=13.9 Hz, 1H), 3.48 (d, J=13.9 Hz, 1H), 3.93 (d, J=5.4 Hz, 1H), 4.05 (dd, J=12.4 i 2.6 Hz, 1H), 4.34 (dd, J=12.4 i 2.6 Hz, 1H), 4.37 (d, J=5.4 Hz, 1H), 4.61 (t, J=2.6 Hz, 1H), 7.24-7.28 (abs. complexa, 1H), 7.44-7.48 (abs. complexa, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.74-7.82 (abs. complexa, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm): 20.2, 25.4, 26.6, 26.8, 41.2, 61.3, 64.3, 74.8, 77.3, 79.1, 113.7, 126.0, 126.4, 127.6 (2C), 127.8, 128.2, 129.0, 132.3, 133.3, 133.8, 171.5, 173.1, 205.0.

Poder rotatori: [α]_D=-47 (c=1.06, cloroform).

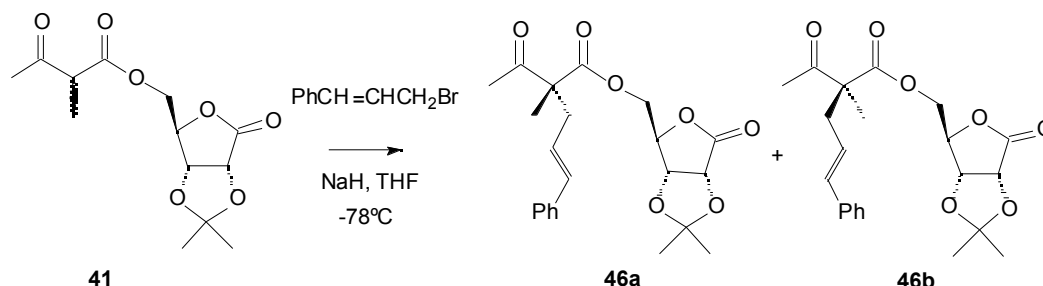
Anàlisi elemental per C₂₄H₂₆O₇:

Calculat: C: 67.59 %, H: 6.15%.

Experimental: C: 67.63 %, H: 6.25%.

C: 67.55 %, H: 6.15%.

III.4.4. Preparació dels 2-cinamil-2-metilacetoacetats de 2,3-O-isopropiliden- γ -D-ribonolactona, 46



Se segueix la metodologia descrita a l'apartat III.4.1. amb les següents condicions experimentals específiques:

- Barreja 1:1 dels 2-metilacetoacetats de 2,3-O-isopropiliden- γ -D-ribonolactona, 41: 1.50 g (5.24 mmol) en 6 ml de THF anhidre.
- Hidrur de sodi: 0.27 g (6.8 mmol) en 5 ml de THF anhidre.
- Bromur de cinamil: 1.55 g (7.9 mmol) en 6 ml de THF anhidre.
- Temperatura de reacció: de -78°C a temperatura ambient.
- Temps de reacció: 18 hores.

S'evapora el dissolvent i s'obté un oli blanc que es dissol en una barreja 1:1 de CH_2Cl_2 : H_2O . Es separen les dues fases i la fase aquosa es renta 3 vegades amb igual volum de CH_2Cl_2 . Es reuneixen totes les fases orgàniques, s'assequen amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent. Un espectre de ^1H -RMN del cru permet determinar per integració dels protons del metil terminal ($\alpha = 2.16$ ppm i $\alpha = 2.18$ ppm dels diastereoisòmers minoritari i majoritari respectivament) que la reacció de dialquilació ha funcionat amb un 60% de e.d. (rd de 80:20). El residu es cromatografia en columna a través de gel de sílice de 230-400 mesh, eluint-se amb barreges d'hexà i èter de polaritat creixent, i s'obtenen 1.56 g (74 % de rendiment) d'una barreja dels 2-cinamil-2-metilacetoacetats de 2,3-O-isopropiliden- γ -D-ribonolactona, 46. Els dos diastereoisòmers no s'han pogut separar.

Barreja dels diastereoisòmers (R) i (S)

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 2987, 2945, 1792, 1750, 1715, 1455, 1377, 1356, 1265, 1216, 1173, 1082, 969, 744, 695.

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ (ppm): 1.34 (s, 3H) i 1.35 (s, 3H), 1.41 (s, 3H+3H), 1.46 (s, 3H) i 1.47 (s, 3H), 2.16 (s, 3H) i 2.18 (s, 3H), 2.59-2.80 (m, 2H+2H),

4.20-4.46 (m, 2H+2H), 4.57-4.77 (m, 3H+3H), 5.92-6.12 (m, 1H+1H), 6.44 (d, J=15.3 Hz, 1H) i 6.46 (d, J=15.3 Hz, 1H), 7.21-7.34 (m, 5H+5H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 62.5 MHz) δ (ppm): 18.9 i 19.4, 25.4, 26.1 i 26.3, 26.6, 38.5 i 39.0, 60.2, 64.3 i 64.4, 75.0, 77.5, 79.4 i 79.5, 113.8, 122.8 i 123.6, 126.2, 127.6, 128.5, 134.3 i 134.8, 136.6, 171.4, 173.2, 204.7 i 204.9.

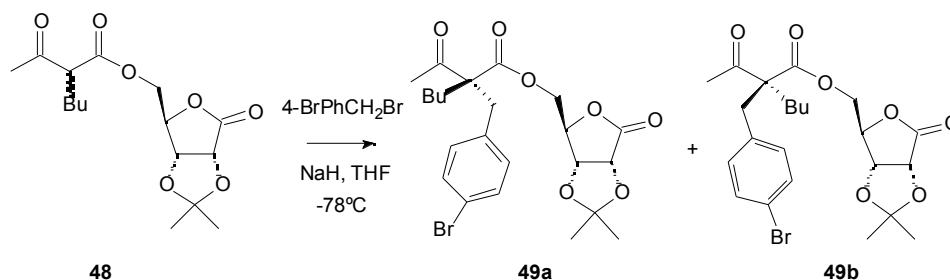
Anàlisi elemental per $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_7$:

Calculat: C: 65.66%, H: 6.51%.

Experimental: C: 65.76%, H: 6.50%.

C: 65.70%, H: 6.51%.

III.4.5. Preparació dels 2-(4-bromobenzil)-2-butilacetoacetats de 2,3-O-isopropiliden- γ -D-ribonolactona, 49



Se segueix la metodologia descrita a l'apartat III.4.1. amb les següents condicions experimentals específiques:

- Barreja 1:1 dels 2-butilacetoacetats de 2,3-O-isopropiliden- γ -D-ribonolactona, 48:** 4.00 g (12.2 mmol) en 15 ml de THF anhidre.
- Hidrur de sodi:** 0.63 g (15.8 mmol) en 15 ml de THF anhidre.
- Bromur de 4-bromobenzil:** 4.57 g (18.3 mmol) en 15 ml de THF anhidre.
- Temperatura de reacció:** de -78°C a temperatura ambient.
- Temps de reacció:** 18 hores.

S'evapora el dissolvent i s'obté un oli blanc que es dissol en una mescla 1:1 de CH_2Cl_2 : H_2O . Es separen les dues fases i la fase aquosa es renta 3 vegades amb igual volum de CH_2Cl_2 . Es reuneixen totes les fases orgàniques, s'assequen amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent. Un espectre de ^1H -RMN del cru permet determinar per integració dels protons del metil terminal ($a = 2.04$ ppm i $a = 2.13$ ppm dels diastereoisòmers minoritari i majoritari respectivament) que la reacció de dialquilació ha funcionat amb un 60% de e.d.(rd del 80:20). El residu es

cromatografia en columna a través de gel de sílice de 230-400 mesh, eluint-se amb una barreja d'hexà i èter de polaritat creixent, i s'obtenen 4.53 g (75% de rendiment) d'una barreja dels 2-(4-bromobenzil)-2-butilacetoacetats de 2,3-O-isopropiliden- -D-ribonolactona, **49**. A partir d'alguna de les fraccions de la cromatografia s'ha pogut aïllar part del diastereoisòmer majoritari que és el (*R*)-2-(4-bromobenzil)-2-butilacetoacetat de 2,3-O-isopropiliden- -D-ribonolactona, **49a**, (2.70 g) (44%) i part del minoritari, **49b**, (0.92 g) (15%).

Diastereoisòmer majoritari:

P.f.: 64-65 °C (èter dietílic-pentà).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 2994, 2952, 2875, 1785, 1757, 1715, 1490, 1377, 1236, 1187, 1110, 1068.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 0.92 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.02-1.36 (m, 4H), 1.39 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.79 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 3.04m (d, J=13.8 Hz, 1H), 3.11 (d, J=13.8 Hz, 1H), 4.18 (dd, J=12.4 Hz i J=2.9 Hz, 1H), 4.26-4.33 (m, 1H), 4.32 (d, J=5.8 Hz, 1H), 4.48 (d, J=5.8 Hz, 1H), 4.73 (t, J=2.9 Hz, 1H), 6.88-6.92 (m, 2H), 7.38-7.43 (m, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm): 13.7, 22.9, 25.5, 26.1, 26.6, 27.1, 30.8, 37.1, 64.4, 64.8, 75.0, 77.5, 79.2, 114.0, 121.3, 131.4 (2C), 131.6 (2C), 135.0, 170.9, 173.0, 204.1.

Poder rotatori: [α]_D=6 (c=1.06, CHCl₃).

Anàlisi elemental per C₂₃H₂₉O₇Br:

Calculat: C: 55.54%, H: 5.88%.

Experimental: C: 55.53%, H: 6.07%.

C: 55.44%, H: 6.06%.

Diastereoisòmer minoritari:

P.f.: 72-74 °C (èter dietílic-pentà).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 2987, 2959, 2924, 2868, 1785, 1764, 1715, 1490, 1462, 1377, 1258, 1159, 1075, 1012, 857, 801.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 0.92 (t, J=6.9 Hz, 3H), 0.99-1.12 (m, 2H), 1.17-1.36 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.86-1.93 (m, 3H), 2.04 (s, 3H),

2.83 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 3.93-4.00 (abs. complexa, 2H), 4.30-4.39 (abs. complexa, 2H), 4.64 (t, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J=8.0$ Hz, 2H),

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 62.5 MHz) δ (ppm): 13.8, 22.9, 25.6, 25.8, 26.7, 27.3, 33.2, 37.7, 64.3, 65.1, 74.9, 77.5, 79.0, 113.8, 121.1, 131.5 (2C), 131.8 (2C), 135.7, 171.0, 173.1, 204.5.

Poder rotatori: $[\alpha]_{\text{D}}=-29$ ($c=1.12$, CHCl_3).

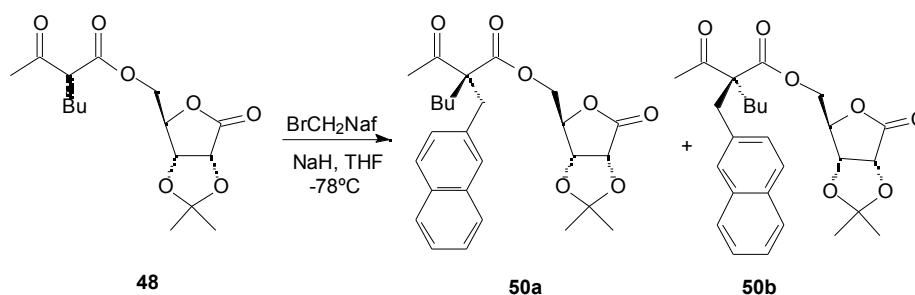
Anàlisi elemental per $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{O}_7\text{Br}$:

Calculat: C: 55.54%, H: 5.88%.

Experimental: C: 55.80%, H: 6.07%.

C: 55.59%, H: 6.06%.

III.4.6. Preparació dels (2*R*)-2-butil-2-(2-naftilmetil)-acetoacetats de 2,3-O-isopropiliden- γ -D-ribonolactona, 50



Se segueix la metodologia descrita a l'apartat III.4.1. amb les següents condicions experimentals específiques:

- Barreja 1:1 dels 2-butilacetoacetats de 2,3-O-isopropiliden- γ -D-ribonolactona, 48: 5.00 g (15.2 mmol) en 20 ml de THF anhidre.
- Hidrur de sodi: 0.79 g (19.8 mmol) en 15 ml de THF anhidre.
- Bromur de 2-naftilmetil: 5.04 g (22.8 mmol) en 20 ml de THF anhidre.
- Temperatura de reacció: de -78°C a temperatura ambient.
- Temps de reacció: 24 hores.

S'evapora el dissolvent i s'obté un oli blanc que es dissol en una barreja 1:1 de CH_2Cl_2 : H_2O . Es separen les dues fases i la fase aquosa es renta 3 vegades amb igual volum de CH_2Cl_2 . Es reuneixen totes les fases orgàniques, s'assequen amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent. Un espectre de ^1H -RMN del cru permet determinar per integració dels

protons del metil terminal ($\alpha = 2.04$ ppm i $\alpha = 2.15$ ppm dels diastereoisòmers minoritari i majoritari respectivament) que la reacció de dialquilació ha funcionat amb un 60% de e.d. (rd de 80:20). El residu es cromatografia en columna a través de gel de sílice de 230-400 mesh, eluint-se amb barreges d'hexà i èter de polaritat creixent, i s'obtenen 4.89 g (69 % de rendiment) d'una barreja dels 2-butil-2-(2-naftilmetil)-acetoacetats de 2,3-O-isopropiliden- -D-ribonolactona, **50**. A partir d'algunes de les fraccions de la cromatografia s'ha pogut aïllar part del diastereoisòmer majoritari que és el (2*R*)-2-butil-2-(2-naftilmetil)-acetoacetat de 2,3-O-isopropiliden- -D-ribonolactona, **50a**, (3.34 g) (47%) i part del minoritari, **50b**, (0.50 g) (7.0%).

Diastereoisòmer majoritari, 50a:

P.f.: 38-40 °C (èter dietílic-hexà).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 2959, 2868, 1792, 1750, 1715, 1180, 1152, 1082.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 0.94 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.11-1.38 (abs. complexa, 4H), 1.69-1.88 (abs. complexa, 2H), 2.15 (s, 3H), 3.29 (sistema AB, J=13.9 Hz, 2H), 3.91 (d, J=5.8 Hz, 1H), 4.12 (dd, J=12.4 i J=2.5 Hz, 1H), 4.24 (d, J=5.8 Hz, 1H), 4.26 (dd, J=12.4 i J=2.5, 1H), 4.64 (t, J=2.5 Hz, 1H), 7.12-7.16 (abs.complexa, 1H), 7.41-7.49 (abs. complexa, 3H), 7.75-7.81, abs. complexa, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm): 13.7, 22.9, 25.2, 26.0, 26.5, 27.1, 30.8, 37.8, 64.3, 65.1, 74.8, 77.4, 79.1, 113.7, 126.0, 126.4, 127.5, 127.6, 127.8, 128.0, 128.5, 132.3, 133.3, 133.5, 171.3, 173.0, 204.4.

Poder rotatori: [α]_D = -4 (c=1.01, cloroform).

Anàlisi elemental per C₂₇H₃₂O₇:

Calculat: C: 69.21%, H: 6.88%.

Experimental: C: 69.05%, H: 6.70%.

C: 69.33%, H: 6.72%.

Diastereoisòmer minoritari, 50b:

P.f.: 112-114 °C (èter dietílic-hexà).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 2959, 2868, 1792, 1736, 1708, 1237, 1089.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 0.92 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.11-1.40 (abs. complexa, 4H), 1.87-1.99 (abs. complexa, 2H), 2.04 (s, 3H), 3.27 (sistema AB, J=13.9 Hz, 2H), 3.66 (d, J=5.8 Hz, 1H), 3.89 (dd, J=11.7 i J=2.2 Hz, 1H), 4.27 (d, J=5.8 Hz, 1H), 4.28 (dd, J=11.7 i J=2.2, 1H), 4.52 (t, J=2.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, J=8.7 i J=2.02 Hz, 1H), 7.39-7.48 (abs. complexa, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.76-7.79 (abs. complexa, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm): 13.7, 22.8, 25.3, 25.8, 26.5, 27.3, 33.2, 38.3, 64.1, 65.3, 74.7, 77.1, 78.9, 113.4, 125.9, 126.3, 127.4 (2C), 127.7, 128.0, 128.7, 132.1, 133.2, 134.1, 171.1, 173.1, 204.6.

Poder rotatori: [α]_D = -36 (c=1.15, cloroform).

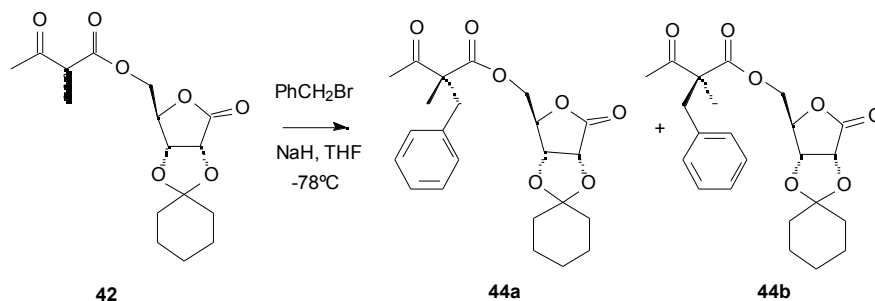
Anàlisi elemental per C₂₇H₃₂O₇:

Calculat: C: 69.21%, H: 6.88%.

Experimental: C: 69.00%, H: 6.54%.

C: 69.20%, H: 6.66%.

III.4.7. Preparació dels 2-benzil-2-metilacetoacetats de 2,3-O-ciclohexiliden- γ -D-ribonolactona, 44



Es segueix la metodologia experimental descrita a l'apartat III.4.1. amb les següents condicions experimentals específiques:

- Barreja dels 2-metilacetoacetats de 2,3-O-ciclohexiliden- γ -D-ribonolactona, 42:** 0.60 g (1.4 mmol) en 4 ml de THF anhidre.
- Hidrur de sodi:** 0.10 g (1.8 mmol) en 5 ml de THF anhidre.
- Bromur de benzil:** 0.47 g (2.8 mmol) en 3 ml de THF anhidre.
- Temperatura de reacció:** de -78°C a temperatura ambient.
- Temps de reacció:** 12 hores.

S'evapora el dissolvent i s'obté un oli blanc que es dissol en una barreja 1:1 de CH₂Cl₂: H₂O. Es separen les dues fases i la fase aquosa es renta 3

vegades amb igual volum de CH_2Cl_2 . Es reuneixen totes les fases orgàniques, s'assequen amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent. Un espectre de ^1H -RMN del cru permet determinar per integració dels protons del metil terminal ($\alpha = 2.10$ ppm i $\alpha = 2.18$ ppm dels diastereoisòmers minoritari i majoritari respectivament) que la reacció de dialquilació ha funcionat amb un 60% de e.d. (rd del 80:20). El residu es cromatografia en columna a través de gel de sílice de 230-400 mesh, eluint-se amb barreges d'hexà i èter de polaritat creixent, i s'obtenen 0.43 g (56% de rendiment) d'una barreja dels 2- benzil-2-metilacetoacetats de 2,3-O-ciclohexiliden- -D-ribonolactona, **44**.

Els dos diastereoisòmers no s'han pogut separar però algunes de les fraccions de la columna més enriquides en l'un o en l'altre ens han permès caracteritzar-los.

Diastereoisòmer majoritari, **44a**:

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ (ppm): 1.30 (s, 3H), 1.39-1.62 (abs. complexa, 10H), 2.19 (s, 3H), 2.98 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 3.24 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 4.18-4.35 (abs. complexa, 5H), 4.72 (t, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.06-7.26 (abs. complexa, 5H).

Diastereoisòmer minoritari, **44b**:

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ (ppm): 1.38 (s, 3H), 1.52-1.61 (abs. complexa, 10H), 2.10 (s, 3H), 2.93 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 3.31 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J=12.4$ i 2.2 Hz), 4.45 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.68 (t, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.12-7.23 (abs. complexa, 5H).

Barreja dels dos diastereoisòmers

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 62.5 MHz) δ (ppm): 18.6 i 19.9, 23.6, 23.8, 24.7, 26.4 i 26.8, 34.9, 36.2, 40.8 i 41.1, 61.1, 64.3, 74.7, 77.1, 79.3 i 79.4, 114.5, 127.1 i 127.2, 128.5, 130.1 i 130.2, 135.9, 171.4, 173.3, 204.7.

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 2938, 2861, 1785, 1743, 1722, 1455, 1356, 1265, 1230, 1166, 1124, 1110, 1089, 1054, 927, 702.

Anàlisi elemental per $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_7$:

Calculat: C: 66.33%, H: 6.78%.

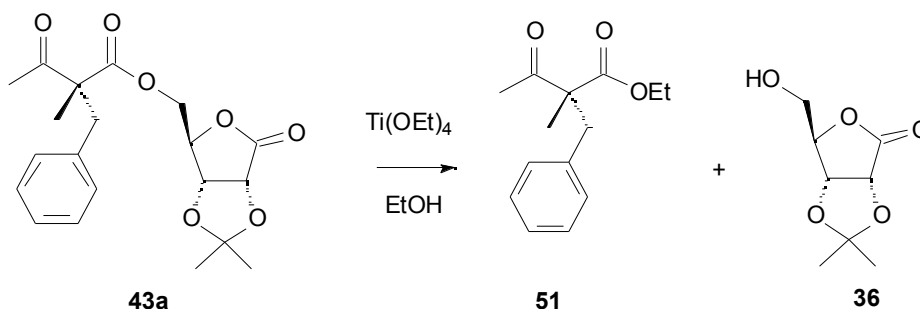
Experimental: C: 66.39%, H: 6.80%.

C: 66.23%, H: 6.70%.

III.5. Transesterificació dels diastereoisòmers majoritaris derivats de la 2,3-O-isopropiliden- γ -D-ribonolactona

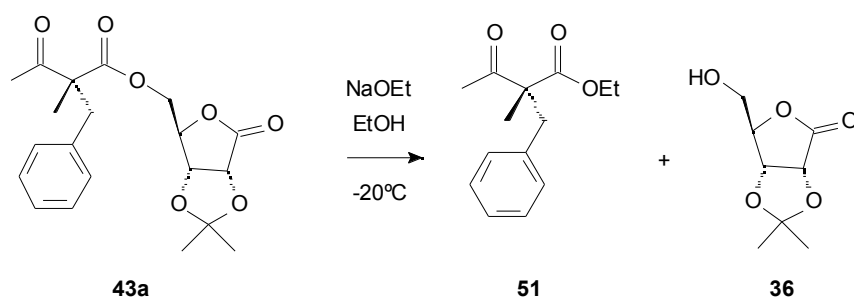
III.5.1. Preparació del (2*R*)-2-benzil-2-metil-3-oxobutanoat d'etil, **51**

- Mètode 1:



En un baló de 100 ml proveït d'agitació magnètica i de refrigerant de reflux, es dissolen 1.00 g (2.6 mmol) de (2*R*)-2-benzil-2-metilacetoacetat de 2,3-O-isopropiliden- γ -D-ribonolactona, **43a**, i 1.21 g (5.3 mmol) de tetraetàxid de titani en 40 ml d'etanol i es deixa a reflux durant 5 hores. S'evapora el dissolvent i s'obté un residu sòlid que es cromatografia en columna a través de gel de sílice de 230-400 mesh eluint-se amb una barreja d'hexà i acetat d'etil de polaritat constant. S'obtenen 0.57 g d'un oli, **51**, (92% de rendiment).

- Mètode 2:



En un baló de 50 ml proveït d'agitació magnètica, equipat amb una camisa refrigerant i acoblat a un criostat, es dissolen 0.70 g (1.8 mmol) de (2*R*)-2-benzil-2-metilacetoacetat de 2,3-O-isopropiliden- γ -D-ribonolactona, **43a**, en 7 ml d'etanol. Es refreda a -20°C i s'hi afegixen 3.7 ml (3.7 mmol) d'una solució 1M d'etàxid sòdic en etanol. Al cap de 24 hores i encara a -20°C es neutralitza amb HCl 1N. S'evapora el dissolvent i s'obté un oli que es cromatografia en columna a través de gel de sílice de 230-400 mesh eluint-se amb un barreja d'hexà i acetat d'etil de polaritat constant 2:1. S'obtenen 0.35 g d'un oli, **51**, (81% de rendiment).

P.eb.: 125°C/0.07 mmHg.

IR (film) ν (cm^{-1}): 3030, 2994, 2938, 1743, 1715, 1455, 1356, 1272, 1187, 1096, 702.

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ (ppm): 1.25 (t, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.29 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 3.05 (d, $J=13.9$ Hz, 1H), 3.27 (d, $J=13.9$ Hz, 1H), 4.18 (abs. complexa, 2H), 7.06-7.29 (abs. complexa, 5H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 62.5 MHz) δ (ppm): 13.9, 18.9, 26.4, 40.3, 60.7, 61.3, 126.8, 128.2 (2C), 130.1 (2C), 136.4, 172.3, 205.3.

Poder rotatori: $[\alpha]_D=66$ ($c=0.64$, CHCl_3).

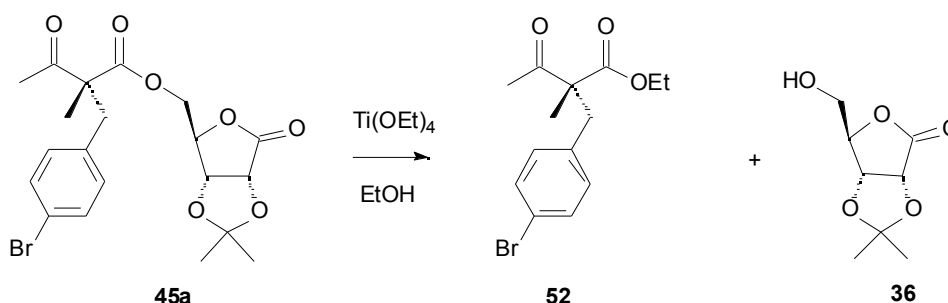
Lit: $[\alpha]_D=62.5$ ($c=0.42$, CHCl_3) (94T3315 i 93T1579).

Anàlisi elemental per $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$:

Calculat: C: 71.77%, H: 7.74%.

Experimental: C: 71.89%, H: 7.95%.

III.5.2. Preparació del (2*R*)-2-(4-bromobenzil)-2-metil-3-oxobutanoat d'etil, 52



Es segueix la metodologia descrita a l'apartat III.5.1. (mètode 1) amb les següents condicions experimentals específiques:

-**(2*R*)-2-(4-bromobenzil)-2-metilacetoacetat de 2,3-O-isopropiliden- γ -D-ribonolactona, 45a:** 2.00 g (4.4 mmol).

-**Tetraetòxid de titani:** 2.00 g (8.8 mmol).

-**Etanol:** 67 ml.

-**Temperatura:** 100°C.

-**Temps de reacció:** 18 h.

S'evapora el dissolvent i s'obté un residu sòlid que es cromatografia en columna a través de gel de sílice de 230-400 mesh eluint-se amb una barreja d'hexà i acetat d'etil de polaritat constant. S'obtenen 1.23 g d'un oli, **52**, (90% de rendiment).

P.eb.: 150°C/0.07 mmHg.

IR (film) ν (cm⁻¹): 2987, 2938, 1729, 1715, 1490, 1455, 1356, 1265, 1216, 1180, 1110, 1012, 843, 808.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 1.25 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.28 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.99 (d, J=13.9 Hz, 1H), 3.22 (d, J=13.9 Hz, 1H), 4.18 (dq, J=7.3 Hz i J=3.3 Hz, 2H), 6.96-7.00 (abs. complexa, 2H), 7.35-7.39 (abs. complexa, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm): 13.9, 19.0, 26.4, 39.8, 60.6, 61.5, 120.8, 131.3 (2C), 131.8 (2C), 135.5, 172.1, 205.0.

Poder rotatori: [α]_D=61 (c=1.12, CHCl₃).

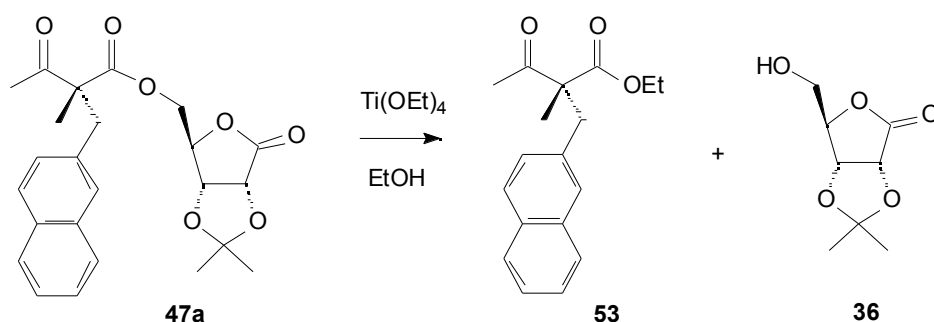
Anàlisi elemental per C₁₄H₁₇O₃Br:

Calculat: C: 53.69%, H: 5.47%.

Experimental: C: 53.95%, H: 5.56%.

C: 53.75%, H: 5.51%.

III.5.3. Preparació del (2R)-2-metil-2-(2-naftilmetil)-3-oxobutanoat d'etil, **53**



Es segueix la metodologia descrita a l'apartat III.5.1. (mètode 1) amb les següents condicions experimentals específiques:

-**(2R)-2-metil-2-(2-naftilmetil)-acetoacetat de 2,3-O-isopropiliden- γ -D-ribonolactona, 47a:** 3.2 g (7.5mmol)

-**Tetraetòxid de titani:** 3.42 g (15.0 mmol).

- Etanol: 105 ml.
- Temperatura: 100°C.
- Temps de reacció: 18 h.

S'evapora el dissolvent i s'obté un residu sòlid que es cromatografia en columna a través de gel de sílice de 230-400 mesh eluint-se amb una barreja d'hexà i acetat d'etil de polaritat constant. S'obtenen 1.97 g d'un oli, **53**, (93% de rendiment). En una altra fracció es recupera part de l'auxiliar quiral (0.52 g).

P.eb.: 175°C/0.07 mmHg.

IR (film) ν (cm⁻¹): 3058, 2980, 2938, 1743, 1715, 1462, 1448, 1377, 1356, 1286, 1223, 1187, 1096, 1019, 857, 752.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 1.24 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.33 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 3.21 (d, J=13.1 Hz, 1H), 3.44 (d, J=13.1 Hz, 1H), 4.19 (q, J=6.9 Hz, 2H), 7.19-7.25 (abs. complexa, 1H), 7.40-7.47 (abs. complexa, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.71-7.80 (abs. complexa, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm): 14.0, 19.1, 26.5, 40.5, 60.9, 61.4, 125.6, 126.0, 127.5 (2), 127.7, 128.3, 128.9, 132.3, 133.3, 134.1, 172.4, 205.4.

Poder rotatori: [α]_D=57 (c=1.27, CHCl₃).

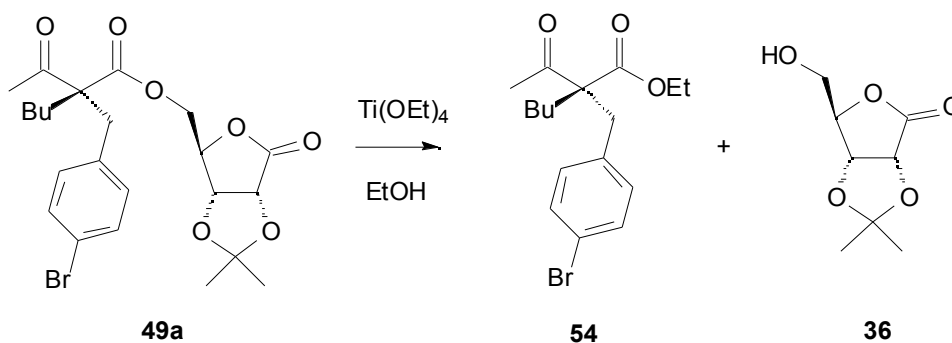
Anàlisi elemental per C₁₈H₂₀O₃:

Calculat: C: 76.03%, H: 7.09%.

Experimental: C: 75.81%, H: 7.24%.

C: 75.89%, H: 7.26%.

III.5.4. Preparació del (2R)-2-(4-bromobenzil)-2-butil-3-oxobutanoat d'etil, **54**



Es segueix la metodologia descrita a l'apartat III.5.1. amb les següents condicions experimentals específiques:

-**(2R)-2-(4-bromobenzil)-2-butylacetoacetat de 2,3-O-isopropiliden- γ -D-ribonolactona, 49a:** 2.69 g (5.4 mmol).

-**Tetraetòxid de titani:** 9.87 g (43.2 mmol).

-**Etanol:** 60 ml.

-**Temperatura:** 100°C.

-**Temps de reacció:** 24h.

S'evapora el dissolvent i s'obté un residu sòlid que es cromatografia en columna a través de gel de sílice de 230-400 mesh eluint-se amb una mescla d'hexà i acetat d'etil de polaritat constant. S'obtenen 0.71 g d'un oli , **54**, (37% de rendiment).

P.eb.: 150°C/0.07 mmHg.

IR (film) ν (cm⁻¹): 2959, 2931, 2868, 1736, 1715, 1490, 1462, 1356, 1258, 1194, 1110, 1012, 843, 808.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 0.90 (t, J=6.9 Hz, 3H), 0.96-1.42 (abs. complexa, 7H), 1.69-1.87 (abs. complexa, 2H), 2.10 (s, 3H), 3.05 (d, J=14.2 Hz, 1H), 3.18 (d, J=14.2 Hz, 1H), 4.08-4.25 (m, 2H), 6.90 (d, J=2.9 Hz, 2H), 6.95 (d, J=2.9 Hz, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm): 13.8, 13.9, 22.9, 25.9, 27.1, 31.1, 36.6, 61.3, 64.5, 120.7, 131.3 (2C), 131.5 (2C), 135.6, 171.8, 204.8.

Poder rotatori: [α]_D=33 (c=1.10, CHCl₃).

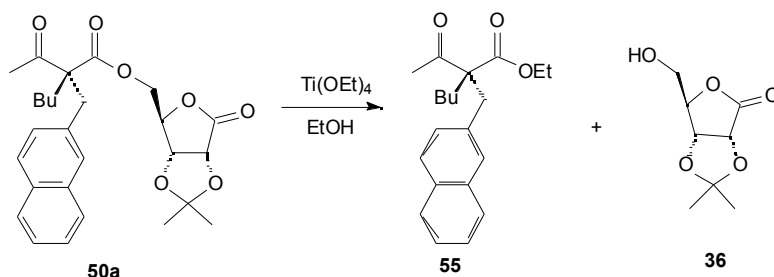
Anàlisi elemental per C₁₇H₂₃O₃Br:

Calculat: C: 57.47%, H: 6.53%.

Experimental: C: 57.79%, H: 6.46%.

C: 57.81%, H: 6.46 %.

III.5.5. Preparació del (2R)-2-butyl-2-(2-naftilmetil)-3-oxobutanoat d'etil, 55



Es segueix la metodologia descrita a l'apartat III.5.1. (mètode 1) amb les següents condicions experimentals específiques:

- (2R)-2-butil-2-(2-naftilmetil)-acetoacetat de 2,3-O-isopropiliden- γ -D-ribonolactona, 50a:** 1.7 g (3.7mmol)
- Tetraetòxid de titani:** 6.81 g (29.8 mmol).
- Etanol:** 60 ml.
- Temperatura:** 100°C.
- Temps de reacció:** 18 h.

S'evapora el dissolvent i s'obté un residu sòlid que es cromatografia en columna a través de gel de sílice de 230-400 mesh eluint-se amb una barreja d'hexà i acetat d'etil de polaritat constant. S'obtenen 0.59 g d'un oli **55** (49% de rendiment). En una altra fracció es recupera part de l'auxiliar quiral **36** (0.42 g).

IR (film) ν (cm⁻¹): 3058, 2959, 2931, 2868, 1736, 1715, 1187.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 0.84 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.14 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.09-1.28 (abs. complexa, 4H), 1.70-1.82 (abs. complexa, 2H), 2.04 (s, 3H), 3.26 (sistema AB, J=13.9 Hz, 2H), 3.99-4.18 (abs. complexa, 2H), 7.07-7.12 (abs. complexa, 2H), 7.31-7.39 (abs. complexa, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.63-7.72 (abs. complexa, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm): 13.9, 14.0, 22.9, 26.1, 27.2, 31.2, 37.4, 61.2, 64.9, 125.6, 126.0, 127.5 (2C), 127.8, 128.0, 128.6, 132.3, 133.3, 134.2, 172.1, 205.2

Poder rotatori: [α]_D=32 (c=1.50, cloroform).

Anàlisi elemental per C₂₁H₂₆O₃:

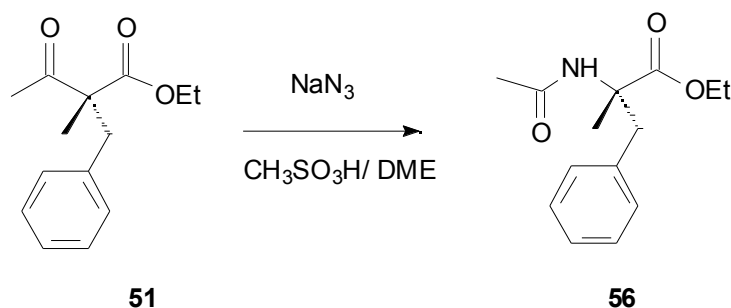
Calculat: C: 77.27%, H: 8.03%.

Experimental: C: 76.91%, H: 7.78%.

C: 76.77%, H: 7.86%.

III.6. Transposició de Schmidt dels acetoacetats d'etil disubstituïts

III.6.1. Preparació del (2S)-2-acetilamino-3-fenil-2-metilpropanoat d'etil, 56



En un baló de 25 ml, proveït de dispositiu d'agitació magnètica, es dissolen 0.92 g (3.9 mmol) de (2R)-2-benzil-2-metil-3-oxobutanoat d'etil, **51**, en 2 ml de DME. La barreja es refreda fins a -30°C i s'hi addicionen 4.5 ml d'àcid metansulfònic del 99%. La solució pren un color taronja intens. S'hi addicionen 0.77 g (11.8 mmol) d'azida sòdica en 3 porcions. Posteriorment es deixa que la solució arribi a temperatura ambient i s'espera que s'acabi el despreniment de nitrogen.

Al cap de 24 h, la solució es dilueix amb 10 ml de DME i es porta fins a pH=9 amb una solució del 30 % de NH₃. S'evapora el dissolvent i el residu es dissol en una barreja CH₂Cl₂:H₂O. La fase orgànica s'extreu 3 vegades amb igual volum d'H₂O, s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora. S'obté un oli que es cromatografia en columna a través de gel de sílice de 230-400 mesh, eluint-se amb barreges d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent. S'obtenen 0.80 g (82% de rendiment) d'un oli, **56**.

P.eb.: 175°C/0.07 mmHg.

IR (film) ν (cm⁻¹): 3290, 3065, 3030, 2987, 2938, 1736, 1659, 1546, 1455, 1377, 1258, 1117, 1026, 702.

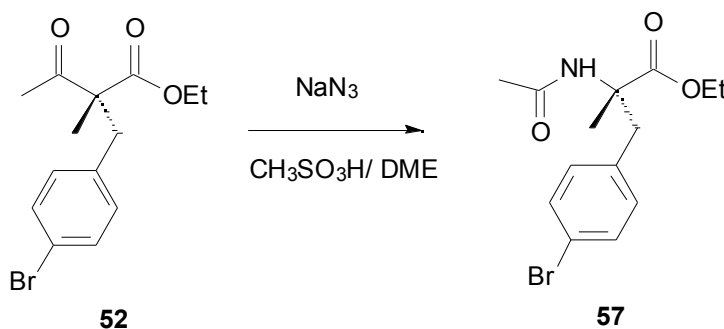
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 1.32 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 3.19 (d, J=13.5 Hz, 1H), 3.56 (d, J=13.5 Hz, 1H), 4.22 (dq, J=7.3 Hz i J=3.3 Hz, 2H), 6.10 (s, banda ampla, 1H), 7.04-7.26 (abs. complexa, 5H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm): 14.0, 23.2, 23.8, 40.8, 60.9, 61.6, 126.7, 128.0 (2C), 129.8 (2C), 136.5, 169.5, 173.8.

Poder rotatori: $[\alpha]_D=53$ ($c=1.02$, CHCl_3).

Lit: $[\alpha]_D=49.2$ ($c=0.56$, CHCl_3) (91JCS(P1)525).

III.6.2. Preparació del (2S)-2-acetilamino-3-(4-bromofenil)-2-metilpropanoat d'etil, **57**



Es segueix la metodologia descrita a l'apartat **III.6.1.** amb les següents condicions experimentals específiques:

- (2R)-2-(4-bromobenzil)-2-metil-3-oxobutanoat d'etil, 52:** 1.00 g (3.2 mmol).
- DME:** 3 ml.
- Àcid metansulfònic (99%):** 4.5 ml.
- Azida sòdica:** 0.62 g (9.6 mmol).
- Temperatura de reacció:** -30°C a temperatura ambient.
- Temps de reacció:** 20h.

Al cap de 24 h, la solució es dilueix amb 10 ml de DME i es porta fins a $\text{pH}=9$ amb una solució del 30 % de NH_3 . S'evapora el dissolvent i el residu es dissol en una barreja $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{:H}_2\text{O}$. La fase orgànica s'extreu 3 vegades amb igual volum d' H_2O , s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora. S'obté un oli que es cromatografia en columna a través de gel de sílice de 230-400 mesh, eluint-se amb barreges d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent. S'obtenen 0.66 g (63% de rendiment) d'un oli, **57**.

Una fracció d'aquest oli es destil·la al buit (P.eb.= 150°C (temp. forn de boles/ 0.07mmHg)) i s'obté un sòlid blanc.

P.f.: $69\text{-}71^\circ\text{C}$.

IR (film) ν (cm^{-1}): 3459-3170 (banda ampla amb màxim a 3290), 3065, 2980, 2938, 1736, 1652, 1546, 1490, 1377, 1251, 1117, 1075, 1012, 843, 801.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ (ppm): 1.33 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 3.15 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 4.06-4.25 (m, 2H), 6.04 (s, banda ampla, 1H), 6.85 (d, $J=8.04$ Hz), 7.30 (d, $J=8.04$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 62.5 MHz) δ (ppm): 14.1, 23.4, 24.1, 40.1, 61.1, 61.9, 120.9, 131.3 (2C), 131.5 (2C), 135.7, 169.5, 173.7.

Poder rotatori: $[\alpha]_D^{25} = 42$ ($c=0.95$, CHCl_3).

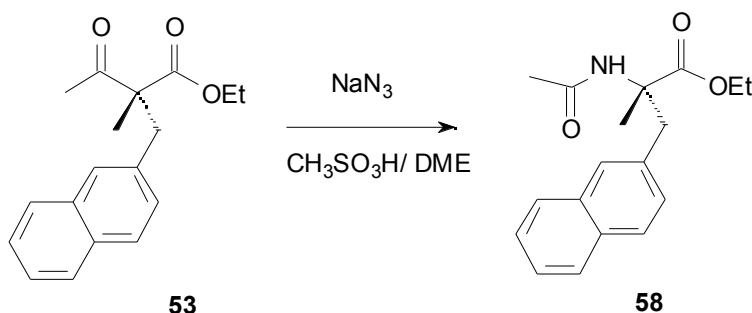
Anàlisi elemental per $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{Br}$:

Calculat: C: 51.23%, H: 5.53%, N: 4.27%.

Experimental: C: 51.34%, H: 5.49%, N: 4.14%.

C: 51.44%, H: 5.51%, N: 4.13%.

III.6.3. Preparació del (2S)-2-acetilamino-2-metil-3-naftilpropanoat d'etil, 58



Es segueix la metodologia descrita a l'apartat III.6.1. amb les següents condicions experimentals específiques:

- (2R)-2-metil-2-(2-naftilmetil)-3-oxobutanoat d'etil, 53:** 1.30 g (4.6 mmol).
- DME:** 5 ml.
- Àcid metansulfònic (99%):** 5.8 ml.
- Azida sòdica:** 0.89 g (13.7 mmol).
- Temperatura de reacció:** -30°C a temperatura ambient.
- Temps de reacció:** 24h.

Al cap de 24 h, la solució es dilueix amb 10 ml de DME i es porta fins a $\text{pH}=9$ amb una solució del 30 % de NH_3 . S'evapora el dissolvent i el residu es dissol en una barreja $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{:H}_2\text{O}$. La fase orgànica s'extreu 3 vegades amb igual volum d' H_2O , s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora. S'obté un oli que es cromatografia en columna a través de gel de sílice de 230-400 mesh, eluint-se amb barreges d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent. S'obtenen 1.13 g (82% de rendiment) d'un oli, 58.

P.eb.: 200°C/0.07 mmHg.

IR (film) ν (cm^{-1}): 3705-3149 (banda ampla amb màxim a 3290), 3058, 2980, 2938, 1736, 1652, 1546, 1448, 1370, 1251, 1237, 1117, 1026, 864, 822, 758.

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ (ppm): 1.24 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 3.28 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 3.56 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 4.15 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 6.10 (s, banda ampla N-H, 1H), 7.07-7.11 (m, 1H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.62-7.72 (m, 3H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 62.5 MHz) δ (ppm): 14.1, 23.4, 23.9, 40.8, 61.1, 61.8, 125.6, 125.9, 127.5 (2C), 127.6, 128.0, 128.6, 132.3, 133.3, 134.1, 169.6, 173.9.

Poder rotatori: $[\alpha]_D=51$ ($c=0.97$, CHCl_3).

Lit: enantiòmer (*R*): $[\alpha]_D=-49.3$ ($c=1.00$, CHCl_3) (88TL403).

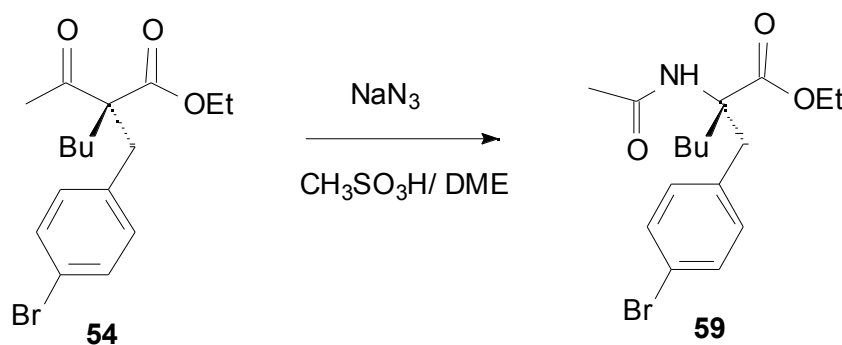
Anàlisi elemental per $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3$:

Calculat: C: 72.22%, H: 7.07%, N: 4.68%.

Experimental: C: 71.79%, H: 7.28%, N: 4.54%.

C: 71.81%, H: 7.34%, N: 4.33%.

III.6.4. Preparació del (2*S*)-2-acetilamino-2-(4-bromobenzil)-hexanoat d'etil, 59



Es segueix la metodologia descrita a l'apartat III.6.1. amb les següents condicions experimentals específiques:

-**(2*R*)-2-(4-bromobenzil)-2-butil-3-oxobutanoat d'etil, 54:** 0.80 g (2.2 mmol).

-**DME:** 2 ml.

-**Àcid metansulfònic (99%):** 4ml.

-**Azida sòdica:** 0.44 g (6.7 mmol).

-**Temperatura de reacció:** -30°C a temperatura ambient.

-**Temps de reacció:** 24h.

Al cap de 24 h, la solució es dilueix amb 10 ml de DME i es porta fins a pH=9 amb una solució del 30 % de NH₃. S'evapora el dissolvent i el residu es dissol en una barreja CH₂Cl₂:H₂O. La fase orgànica s'extreu 3 vegades amb igual volum d'H₂O, s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora. S'obté un oli que es cromatografia en columna a través de gel de sílice de 230-400 mesh, eluint-se amb barreges d'hexà i acetat d'etil de polaritat constant. S'obtenen 0.36 g (44% de rendiment) d'un sòlid, **59**.

P.f.: 88-90°C.

IR (film) ν (cm⁻¹): 3268, 2959, 2952, 2869, 1736, 1637, 1208.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 0.88 (t, J=6.9 Hz, 3H), 0.88-1.00 (abs. complexa, 1H), 1.16-1.37 (abs. complexa, 1H), 1.34 (d, J= 6.9 Hz, 3H), 1.71-1.88 (abs. complexa, 1H), 1.97 (s, 3H), 2.61 (dt, J= 12.8 Hz i J= 4.4 Hz, 1H), 3.03 (d, J= 13.1 Hz, 1H), 3.74 (d, J= 13.1 Hz, 1H), 4.13-4.34 (abs. complexa, 2H), 6.19 (s, banda ampla, 1H), 6.90 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J= 8.4 Hz, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm): 13.9, 14.1, 22.4, 24.3, 26.4, 35.0, 39.8, 61.9, 65.8, 120.8, 131.3 (4C), 135.7, 169.3, 173.2.

Poder rotatori: [α]_D=61 (c=1.15, CHCl₃).

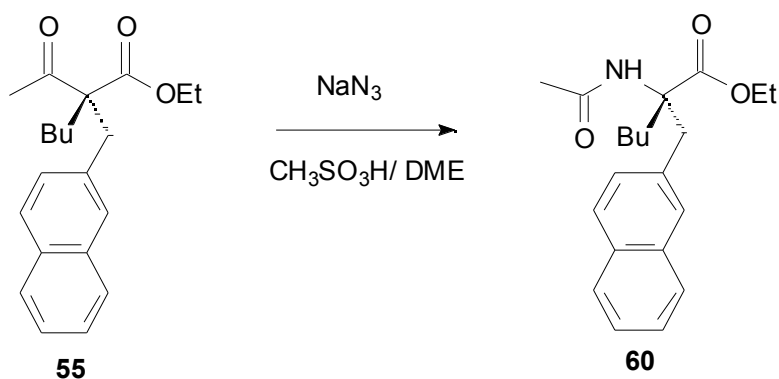
Anàlisi elemental per C₁₇H₂₄NO₃Br:

Calculat: C: 55.14%, H: 6.53%, N: 3.78%.

Experimental: C: 55.24%, H: 6.54%, N: 3.58%.

C: 55.43%, H: 6.52%, N: 3.73%.

III.6.5. Preparació del (2S)-2-acetilamino-2-(2-naftilmetil)-hexanoat d'etil, 60



Es segueix la metodologia descrita a l'apartat **III.6.1.** amb les següents condicions experimentals específiques:

- (2R)-2-(2-naftilmetil)-2-butyl-3-oxobutanoat d'etil, 55:** 0.60 g (1,8 mmol).
- DME:** 2 ml.
- Àcid metansulfònic (99%):** 2.7ml.
- Azida sòdica:** 0.36 g (5.5 mmol).
- Temperatura de reacció:** -30°C a temperatura ambient.
- Temps de reacció:** 24h.

Al cap de 24 h, la solució es dilueix amb 10 ml de DME i es porta fins a pH=9 amb una solució del 30 % de NH₃. S'evapora el dissolvent i el residu es dissol en una barreja CH₂Cl₂:H₂O. La fase orgànica s'extreu 3 vegades amb igual volum d'H₂O, s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora. S'obté un oli que es cromatografia en columna a través de gel de sílice de 230-400 mesh, eluint-se amb barreges d'hexà i acetat d'etil de polaritat constant. S'obtenen 0.26 g (41% de rendiment) d'un sòlid **60**.

P.f.: 72-74°C.

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3281, 3058, 2956, 2861, 1740, 1645, 1549, 1205.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 0.90 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.82-1.05 (abs. complexa, 2H), 1.26-1.46 (abs. complexa, 2H), 1.38 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.85-1.95 (abs. complexa, 1H), 1.98 (s, 3H), 2.70 (dt, J=13.9 i J=4.4 Hz, 1H), 3.60 (sistema AB, J=13.2 Hz, 2H), 4.21-4.36 (abs. complexa, 2H), 6.18 (s, banda ampla NH, 1H), 7.14-7.18 (abs. complexa, 1H), 7.42-7.45 (abs. complexa, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.70-7.81 (abs. complexa, 3H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 62.5 MHz) δ (ppm): 13.9, 14.2, 22.5, 24.3, 26.5, 35.1, 40.6, 61.9, 66.2, 125.5, 125.9, 127.5, (3C), 127.9, 128.4, 132.4, 133.4, 134.3, 169.4, 173.5.

Poder rotatori: $[\alpha]_D=83$ (c=0.99, cloroform).

Anàlisi elemental per $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_3$:

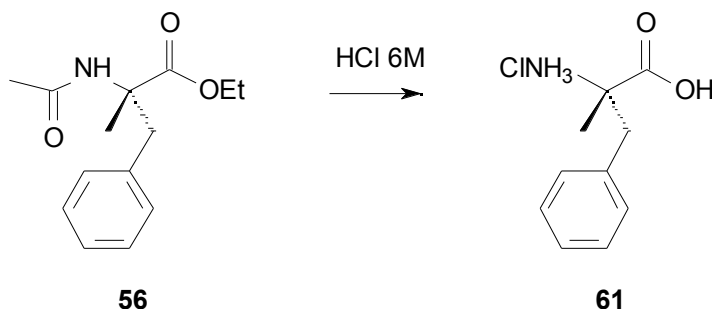
Calculat: C: 73.87%, H: 7.97%, N: 4.10%.

Experimental: C: 73.82%, H: 7.80%, N: 4.05%.

C: 73.77%, H: 7.78%, N: 3.97%.

III.7. Hidròlisi dels β -cetoamidoèsters per obtenir els clorhidrats

III.7.1. Preparació del clorhidrat de la (S)- α -fenilalanina, 61



En un baló de 50 ml proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 0.49 g de (2S)-2-acetilamino-3-fenil-2-metilpropanoat d'etil, **56**, i 20 ml d'una solució 6M de HCl. Es porta a reflux i es manté en aquestes condicions durant 24 h. Es deixa refredar i precipita un sòlid blanc que es filtra. Es recuperen 0.33 g d'un sòlid identificat com a (S)- -fenilalanina, **61**, (81% de rendiment).

P.f: 160-164 °C amb descomposició.

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3184-2446 (banda ampla amb màxims a: 3184, 3135, 2973, 2840, 2727, 2622, 2566, 2502, 2446), 1736, 1588, 1497, 1455, 1237, 1194, 885, 702.

^1H -RMN (DMSO-d, 250 MHz) δ (ppm): 1.48 (s, 3H), 3.12 (s, 2H), 7.21-7.36 (abs.complexa, 5H), 8.49 (s, banda N-H, 3H).

^{13}C -RMN (DMSO-d, 62.5 MHz) δ (ppm): 21.9, 42.3, 59.9, 127.6, 128.7(2C), 130.5 (2C), 134.1, 172.3.

Poder rotatori: $[\alpha]_{\text{D}} = -7$ (c=1.22, H₂O).

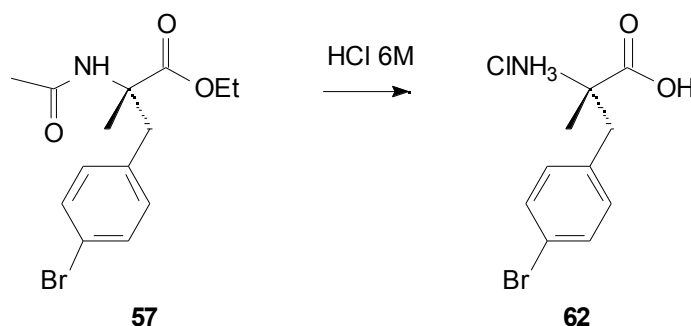
Anàlisi elemental per C₁₀H₁₄NO₂Cl:

Calculat: C: 55.69%, H: 6.54%, N: 6.49%.

Experimental: C: 55.47%, H: 6.68%, N: 6.06%.

C: 55.52%, H: 6.62%, N: 6.07%.

III.7.2. Preparació del clorhidrat de la (S)- α -4-bromobenzilalanina, 62



En un baló de 50 ml proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 0.45 g de (2S)-2-acetilamino-3-(4-bromofenil)-2-metilpropanoat d'etil, **57**, i 14 ml d'una solució 6M de HCl. Es porta a reflux i es manté en aquestes condicions durant 24 h. Es deixa refredar i precipita un sòlid blanc que es filtra. Es recuperen 0.32 g d'un sòlid identificat com a (S)-4-bromobenzilalanina, **62**, (81% de rendiment).

P.f: 161-163 °C amb descomposició.

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3297-2671 (banda ampla), 1757, 1581, 1511, 1490, 1173, 835, 822.

^1H -RMN (DMSO-d, 250 MHz) δ (ppm): 1.49 (s, 3H), 3.13 (s, 2H), 7.21 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.0 Hz, 2H), 8.55 (s, banda N-H, 3H).

^{13}C -RMN (DMSO-d, 62.5 MHz) δ (ppm): 22.1, 41.4, 59.7, 121.1, 131.5 (2C), 132.7 (2C), 133.5, 172.2.

Poder rotatori: $[\alpha]_{\text{D}} = -8$ (c=1.05, H₂O).

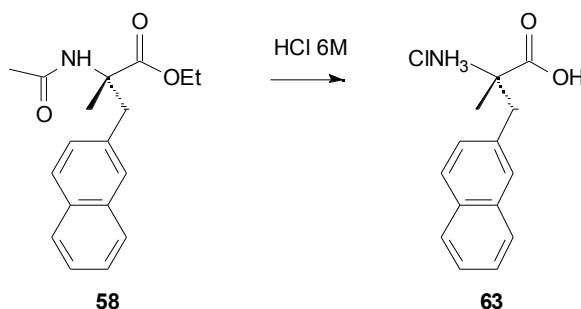
Anàlisi elemental per C₁₀H₁₃BrNO₂Cl:

Calculat: C: 40.77%, H: 4.45%, N: 4.75%.

Experimental: C: 40.59%, H: 4.38%, N: 4.51%.

C: 40.60%, H: 4.38%, N: 4.52%.

III.7.3. Preparació del clorhidrat de la (S)- α -2-naftilmetilalanina, 63



En un baló de 50 ml proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 0.70 g de (2S)-2-acetilamino-2-metil-2-naftilpropanoat d'etil, **58**, i 23 ml d'una solució 6M de HCl. Es porta a reflux i es manté en aquestes condicions durant 24 h. Es deixa refredar i precipita un sòlid blanc que es filtra. Es recuperen 0.47 g d'un sòlid identificat com a (S)-2-naftilmetilalanina, **63**, (71% de rendiment).

P.f: 170-174 °C amb descomposició.

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3395-2503 (banda ampla amb màxims a: 3395, 3304, 3051, 2945, 2755, 2664, 2580, 2537), 1743, 1525, 1209, 1131, 822.

¹H-RMN (DMSO-d, 250 MHz) δ (ppm): 1.56 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 7.37-7.40 (abs.complexa, 1H), 7.47-7.54 (abs.complexa, 2H), 7.79-7.92 (abs.complexa, 1H), 8.59 (s, banda N-H, 3H).

¹³C-RMN (DMSO-d, 62.5 MHz) δ (ppm): 22.1, 42.4, 60.0, 126.2, 126.4, 127.7, 127.9, 128.1, 128.4, 129.4, 131.7, 132.5, 133.1, 172.4.

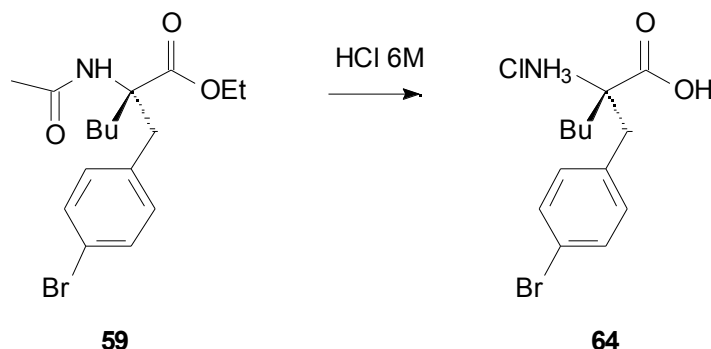
Poder rotatori: [α]_D=5 (c=1.14, EtOH).

Anàlisi elemental per C₁₄H₁₆NO₂Cl.H₂O:

Calculat: C: 59.26%, H: 6.39%, N: 4.94%.

Experimental: C: 59.12%, H: 6.46%, N: 4.80%.

C: 59.03%, H: 6.41%, N: 4.83%.

III.7.4. Preparació del clorhidrat de la (S)- α -(4-bromobenzil)-butilglicina, **64**

En un baló de 25 ml proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 0.32 g de (2S)-2-acetilamino-2-(4-bromobenzil)-hexanoat d'etil, **59**, i 8.5 ml d'una solució 6M de HCl. Es porta a reflux i es manté en aquestes condicions durant 72 h. Es deixa refredar i precipita un sòlid blanc que es filtra. Es recuperen 0.21 g d'un sòlid identificat com a clorhidrat de la (S)- α -(4-bromobenzil)-butilglicina, **64**, (73% de rendiment).

P.f.: 169-173°C amb descomposició.

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3662-2347 (banda ampla amb màxims a: 3205, 3170, 2959, 2931, 2875, 2601, 2551, 2481), 1722, 1511, 1209.

¹H-RMN (DMSO-d, 250 MHz) δ (ppm): 0.86 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.22-1.50 (m, 4H), 1.69-1.92 (m, 2H), 3.07 (d, J= 14.2 Hz, 1H), 3.15 (d, J= 14.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 8.35 (s, banda ampla N-H, 3H).

¹³C-RMN (DMSO-d, 62.5 MHz) δ (ppm): 13.8, 22.3, 25.0, 35.5, 40.3, 63.2, 121.1, 131.5 (2C), 133.0 (2C), 133.4, 171.8.

Poder rotatori: [α]_D = 7 (c=1.06, EtOH).

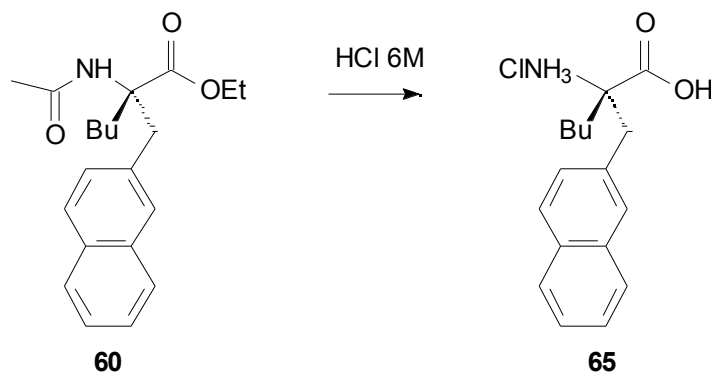
Anàlisi elemental per C₁₃H₁₉BrClNO₂·0.5H₂O:

Calculat: C: 45.16%, H: 5.79%, N: 4.05%.

Experimental: C: 44.88%, H: 5.80%, N: 3.94%.

C: 44.73%, H: 5.61%, N: 3.97%.

III.7.5. Preparació del clorhidrat de la (S)- α -2-naftilmetil-butilglicina, 65



En un baló de 25 ml proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 0.20 g de ((2S)-2-acetilamino-2-(2-naftilmetil)-hexanoat d'etil, **60**, i 6 ml d'una solució 6M de HCl. Es porta a reflux i es manté en aquestes condicions durant 72 h. Es deixa refredar i precipita un sòlid blanc que es filtra. Es recuperen 0.18 g d'un sòlid identificat com a (S)-2-naftilmetil-butilglicina **65** (65% de rendiment).

P.f: 110-112 °C amb descomposició.

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3698-2341 (banda ampla amb màxims a: 3409, 3051, 2959, 2931, 2868), 1729, 1511, 1216.

¹H-RMN (DMSO-d, 250 MHz) δ (ppm): 0.88 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.25-1.33 (abs. complexa, 3H), 1.52-1.59 (abs. complexa, 1H), 1.84-2.01 (abs. complexa, 2H), 3.36 (s, 3H), 7.44-7.54 (abs. complexa, 3H), 7.81-7.92 (m, 4H), 8.47 (s, banda N-H, 3H).

¹³C-RMN (DMSO-d, 62.5 MHz) δ (ppm): 14.6, 25.1, 25.9, 36.4, 42.1, 64.3, 126.8, 127.0, 128.4, 128.7, 129.5, 130.5, 132.5, 133.2, 133.8, 172.7.

Poder rotatori: [α]_D = -3 (c=0.90, EtOH).

Anàlisi elemental per C₁₇H₂₂NO₂Cl·H₂O:

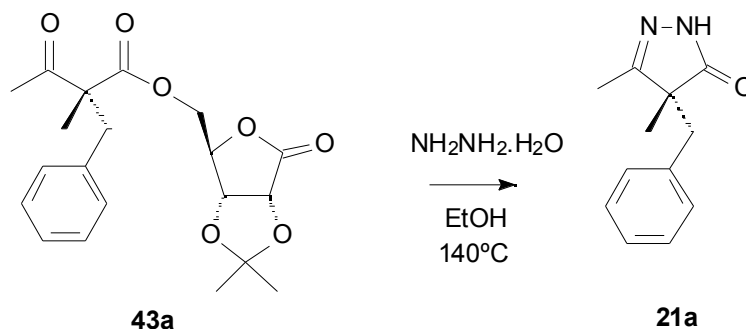
Calculat: C: 62.66%, N: 4.30%.

Experimental: C: 62.88%, N: 4.59%.

C: 62.95%, N: 4.30%.

III.8. Preparació de 3-metil-2-pirazolin-5-ones 4,4-disubstituïdes

III.8.1. Preparació de la (4*R*)-4-benzil-3,4-dimetil-2-pirazolin-5-ona, **21a**



En un reactor tancat de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, es col.loquen 0.20 g (0.5 mmol) de (*R*)-2-benzil-2-metilacetoacetat de 2,3-O-isopropiliden-*D*-ribonolactona, **43a**, 0.27 g (5.3 mmol) d'hidrat d'hidrazina en 8 ml d'etanol. La mescla s'escalfa fins a 140 °C i es deixa reaccionar durant 24 h.

Un cop acabada la reacció, el cru s'evapora i s'obté un residu que es cromatografia en columna a través de gel de sílice de 230-400 mesh, eluint-se amb una barreja d'hexà i èter de polaritat constant. S'aïlla un sòlid blanc, **21a**, (0.10 g) (92% de rendiment). Es recupera part de l'auxiliar quiral (0.03 g).

P.f.: 99-101°C (èter dietílic-hexà).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3163, 1708, 1666.

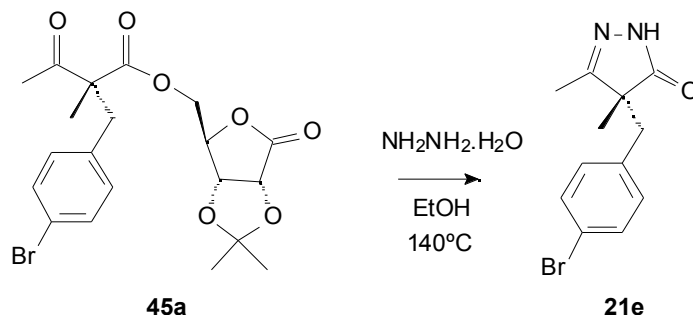
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 1.34 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.84 (d, J=13.8 Hz, 1H), 3.12 (d, J=13.8 Hz, 1H), 7.08-7.26 (abs. complexa, 5H), 8.03 (s, 1H, NH).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm): 14.2, 20.3, 41.2, 53.5, 127.2-128.9 (5C), 135.3, 163.4, 179.6.

Poder rotatori: [α]_D = -180 (c=1.20, CHCl₃).

Lit: [α]_D = -186 (c=1.20, CHCl₃) (97TA1525).

III.8.2. Preparació de la (4R)-4-(4-bromobenzil)-3,4-dimetil-2-pirazolin-5-ona, 21e



Se segueix el procediment descrit a l'apartat III.8.1. amb les següents condicions experimentals específiques:

- (R)-2-(4-bromobenzil)-2-metilacetoacetat de 2,3-O-isopropiliden- γ -D-ribonolactona, 45a:** 0.20 g (0.4 mmol).
- Hidrat d'hidrazina:** 0.22 g (4.4 mmol).
- Etanol:** 8 ml.
- Temps de reacció:** 16 hores.
- Temperatura de reacció:** 140°C.

Un cop acabada la reacció, el cru s'evapora i s'obté un residu que es cromatografia en columna a través de gel de sílice de 230-400 mesh, eluint-se amb una barreja d'hexà i èter de polaritat constant. S'aïlla un sòlid blanc, **21e** (0.11 g, 86% de rendiment).

P.f.: 52-54 °C (èter dietílic-hexà).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3227, 2924, 2854, 1701, 1490, 1455, 1377, 1075, 1012.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 1.33 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.78 (d, J=13.9 Hz, 1H), 3.05 (d, J=13.9 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.1, 2H), 7.34 (d, J=8.1, 2H), 8.16 (s, 1H, NH).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm): 14.1, 20.2, 40.4, 53.4, 121.3, 130.6, 131.5, 134.2, 163.0, 179.3.

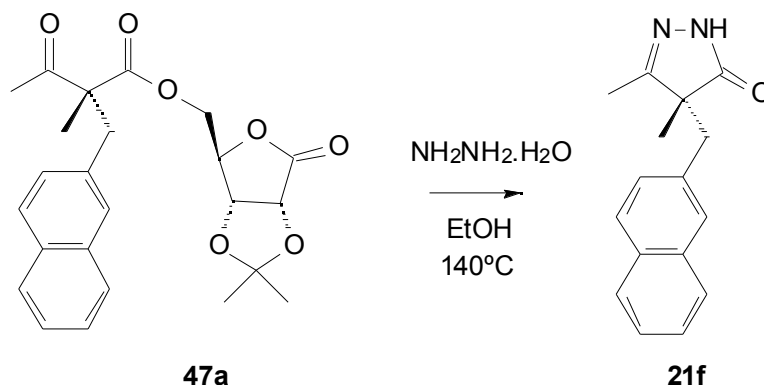
Poder rotatori: [α]_D = -144 (c=1.01, CHCl₃).

E.M. d'alta resolució per: C₁₂H₁₃N₂OBr:

Calculat: 280.022372 i 282.020665 g/mol.

Experimental: 280.021124 i 282,019078 g/mol.

III.8.3. Preparació de la (4*R*)-3,4-dimetil-4-(2-naftilmetil)-2-pirazolin-5-ona, **21f**



Se segueix el procediment descrit a l'apartat **III.8.1.** amb les següents condicions experimentals específiques:

-**(2*R*)-2-metil-2-(2-naftilmetil)-acetoacetat de 2,3-O-isopropiliden-γ-D-ribonolactona, 47a:** 0.30 g (0.7 mmol).

-**Hidrat d'hidrazina:** 0.35 g (7.0 mmol).

-**Etanol:** 8 ml.

-**Temps de reacció:** 24 hores.

-**Temperatura de reacció:** 130°C.

Un cop acabada la reacció, el cru s'evapora i s'obté un residu que es cromatografia en columna a través de gel de sílice de 230-400 mesh, eluint-se amb una barreja d'hexà i èter de polaritat constant. S'aïlla un sòlid blanc **21f** (0.13 g, 75% de rendiment). Es recupera part de l'auxiliar quiral (0.06 g).

P.f.: 131-133°C (èter dietílic-hexà).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3191, 3093, 2973, 2917, 2840, 1708, 1680, 773.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 1.40 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 3.00 (d, J=13.5 Hz, 1H), 3.30 (d, J=13.5 Hz, 1H), 7.21-7.26 (abs. complexa, 1H), 7.42-7.48 (abs. complexa, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.69-7.79 (abs. complexa, 3H), 7.92 (s, 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 62.5 MHz) δ (ppm): 14.3, 20.4, 41.3, 53.6, 125.8, 126.0, 127.1, 127.5, 127.8 (2C), 128.0, 132.5, 132.9, 133.3, 163.4, 179.6.

Poder rotatori: $[\alpha]_{\text{D}} = -211$ ($c=0.88$, CHCl_3).

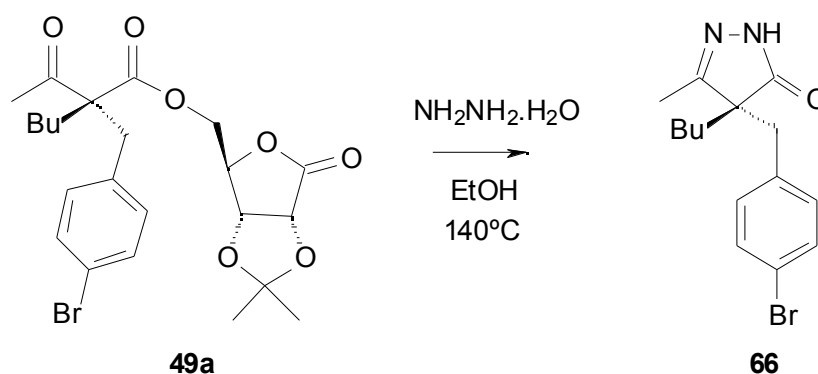
Anàlisi elemental per $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$:

Calculat: C: 76.16%, H: 6.39%, N: 11.10%.

Experimental: C: 76.08%, H: 6.63%, N: 11.07%.

C: 76.05%, H: 6.70%, N: 11.11%.

III.8.4. Preparació de la (4*R*)-4-(4-bromobenzil)-3-metil-4-butil-2-pirazolin-5-ona, **66**



Se segueix el procediment descrit a l'apartat 5.8.1. amb les següents condicions experimentals específiques:

-**(*R*)-2-(4-bromobenzil)-2-butilacetoacetat de 2,3-O-isopropiliden- γ -D-ribonolactona, **49a****: 0.50 g (1.0 mmol).

-**Hidrat d'hidrazina**: 0.50 g (10.0 mmol).

-**Etanol**: 10 ml.

-**Temps de reacció**: 16 hores.

-**Temperatura de reacció**: 140°C.

Un cop acabada la reacció, el cru s'evapora i s'obté un residu que es cromatografia en columna a través de gel de sílice de 230-400 mesh, eluint-se amb una mescla d'hexà i èter de polaritat constant. S'aïlla un sòlid blanc, **66** (0.24 g, 74% de rendiment).

P.f.: 133-135 °C (èter dietílic-pentà).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3198, 3086, 2959, 2931, 2861, 1701, 1490, 758.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 0.86 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.92-1.34 (m, 4H), 1.58-1.70 (m, 1H), 1.79-1.92 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 2.77 (d, J=13.5 Hz, 1H), 3.03 (d, J=13.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.0, 2H), 7.34 (d, J=8.0, 2H), 8.52 (s, 1H, NH).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm): 13.7, 14.4, 22.6, 26.2, 34.6, 40.3, 58.5, 121.2, 130.7, 131.4, 134.0, 162.0, 178.7.

Poder rotatori: [α]_D = -88 (c=1.04, CHCl₃).

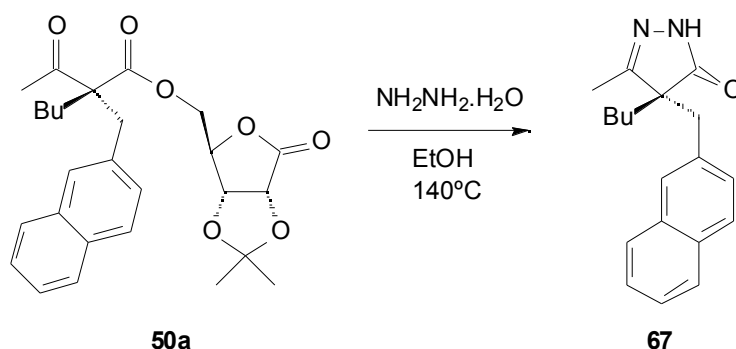
Anàlisi elemental per C₁₅H₁₉N₂OBr:

Calculat: C: 55.74%, H: 5.92%, N: 8.67%.

Experimental: C: 55.76%, H: 5.70%, N: 8.30%.

C: 55.63%, H: 5.73%, N: 8.28%.

III.8.5. Preparació de la (4R)-4-(2-naftilmetil)-3-metil-4-butil-2-pirazolin-5-ona, 67



Se segueix el procediment descrit a l'apartat III.8.1. amb les següents condicions experimentals específiques:

-**(2R)-2-butil-2-(2-naftilmetil)-acetoacetats de 2,3-O-isopropiliden- γ -D-ribonolactona, 50a:** 0.50 g (1.1 mmol).

-**Hidrat d'hidrazina:** 0.54 g (10.7 mmol).

-**Etanol:** 10 ml.

-**Temps de reacció:** 16 hores.

-**Temperatura de reacció:** 140°C.

Un cop acabada la reacció, el cru s'evapora i s'obté un residu que es cromatografia en columna a través de gel de sílice de 230-400 mesh, eluint-

se amb una mescla d'hexà i èter de polaritat constant. S'aïlla un sòlid blanc, **67** (0.22 g, 70% de rendiment).

P.f.: 87-88 °C (èter dietílic-pentà).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3234, 3058, 2959, 2931, 2861, 1701.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 0.88 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.93-1.43 (abs. complexa, 6H), 1.73 (dt, J=12.0 i J=4.3 Hz, 1H), 1.68 (dt, J=12.0 i J=4.3 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 3.13 (sistema AB, J=13.9 Hz, 2H), 7.21-7.25 (abs. complexa, 1H), 7.41-7.45 (abs. complexa, 3H), 7.90 (s, 1H, NH).

¹³C-RMN (CDCl₃, 62.5 MHz) δ (ppm): 13.7, 14.5, 22.6, 26.2, 34.7, 41.1, 58.6, 125.7, 125.9, 127.2, 127.5, 127.8, 127.9, 132.4, 132.7, 133.2, 162.3, 179.1

Poder rotatori: [α]_D = -127 (c=1.01, cloroform).

HRMS per C₁₉H₂₂N₂O:

Calculat: (M+1) 295.1796

Experimental: 295.1810