

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA

DEPARTAMENT DE FARMACOLOGIA I QUÍMICA TERAPÈUTICA

SÍNTESI DE NOVES PANTOLACTAMES *N*-SUBSTITUÏDES. NOVES APLICACIONS DE
L'(*R*)- I (*S*)-*N*-FENILPANTOLACTAMA EN LA SÍNTESI DE FÀRMACS I COMPOSTOS
D'INTERÈS BIOLÒGIC EN FORMA ENANTIOPURA

LAURA SÁNCHEZ SALGUERO
2006

UNIVERSITAT DE BARCELONA
FACULTAT DE FARMÀCIA
DEPARTAMENT DE FARMACOLOGIA I QUÍMICA TERAPÈUTICA
PROGRAMA DE DOCTORAT DE QUÍMICA ORGÀNICA I FARMACÈUTICA
BIENNI 2001-2003

SÍNTESI DE NOVES PANTOLACTAMES *N*-SUBSTITUÏDES. NOVES APLICACIONS DE
L'(*R*)- I (*S*)-*N*-FENILPANTOLACTAMA EN LA SÍNTESI DE FÀRMACS I COMPOSTOS
D'INTERÈS BIOLÒGIC EN FORMA ENANTIOPURA

Memòria presentada per Laura Sánchez Salguero per optar al títol de doctor per la
Universitat de Barcelona

Pelayo Camps Garcia i Diego Muñoz-Torrero López-Ibarra

Laura Sánchez Salguero

LAURA SÁNCHEZ SALGUERO
2006

Des d'aquí m'agradaria agrair a tots aquells que han fet possible aquesta Tesi Doctoral:

Primerament, al Dr. Pelayo Camps, Catedràtic de Química Orgànica de la Unitat de Química Farmacèutica per haver confiat en mi en tot moment, per ajuda-me i ensenyar-me i sobretot per animar-me sempre.

Al Dr. Diego Muñoz-Torrero, Professor titular del Departament de Farmacologia i Química Terapèutica, per haver-me ensenyat a treballar bé, pels seus consells i per la seva ajuda en tot moment.

Al personal dels Serveis Científic-Tècnics, especialment a la Dra. Anna Linares per la realització dels espectres de RMN, per la seva paciència i dedicació. A la Sra. Pilar Domènech, del Servei de microanàlisi del CSIC de Barcelona, per la realització dels anàlisis elementals.

Al Dr. Santi Vázquez, Professor agregat del Departament de Farmacologia i Química Terapèutica per la seva ajuda incondicional, per les seves visites al lab, per fer-nos riure i per ensenyant-se a ser un 'doctor inteligente'.

Al Dr. Eduard Bardají, Professor titular del Departament de Química Orgànica de la Facultat de Químiques de la Universitat de Girona, per llençar-me al món de la recerca, per confiar en mi i per recolzar-me sempre.

Al Prof. Alfredo Ricci, Catedràtic del Departament de Química Orgànica 'A. Mangini' de la Facultat de Química Industrial de la Universitat de Bologna, per haver-me fet sentir com a casa, grazie mille Prof per la sua ospitalità e per fermi sentire come a casa, sono estata molto bene con tutte voi, e anche voglio engraziare a Mauro Comes-Franchini per la sua pacenza e per valorare tanto il mio lavoro.

Al Dr. Rodolfo Lavilla, Professor titular del Departament de Farmacologia i Química Terapèutica, por haber confiado en mi, por haberme enseñado tanto en tan poco tiempo, por ayudarme en esta recta final, por aconsejarme y apoyarme.

A tots els meus companys de lab i de Tesi, a tots aquells amb qui he compartit tantes coses i tantes hores...Xevi, pel teu berenar! com no, però sobretot per donant-se l'escombra sempre que l'hem necessitat! No hagués estat el mateix sense tu. A Jose i Rosa per ajudar-me sempre que m'he posat pesada...per les trobades a Sants i per haver-me fet el camí més curt. A l'Ayats, per fer-me riure i per aguantar-me, com dius tu! A ne'n Michele, per portar-me una mica d'Itàlia cap aquí. A tots els més recents, Galdeano, gràcies per ser el meu farmacèutic particular i a ne'n Jordi per ser el meu successor, ho deixo en bones mans...Passeu-vos-ho bé i disfruteu d'aquesta etapa. A la Loli, per ser una bona companya i una bona amiga, te echaré mucho de menos. A la Elena, com no, EQUIPO! Per tot el que em va ensenyar i el que m'ha ensenyat...per haver trobat en una bona companya una gran amiga, ahora te toca a ti cuidar nuestra ocupada vitrina...El gusto ha sido mío. Gracias por ser como eres y por estar siempre a mi lado. A l'Eva, per les nostres confidències i per moltes altres coses, per estar també al meu costat en aquesta recta final.

Manolita!!! No t'oblidaré mai, ets genial, saps? Gràcies per estimar-me, jo també vull ser com tu de gran! A Javier, per fer-nos la feina més fàcil.

Als meus companys de Bologna, Fra, Elena, Gabri e Raquel, grazie per habermi fatto sentire così bene, per mostrarmi lo piu bello di Bologna...il buco! Prometo di tornare ragazze...così presto! A la Lugina, per sere una mamma per tre mesi! Vi voglio bene a tutte!

Als meus amics, els de sempre, els que m'han acompanyat al llarg d'aquesta etapa i que ho han fet tot més fàcil. Marieta, què vols que t'agraeixi...doncs tot, tantes coses que no acabaria mai, igual que a tu Josep, així que només us diré una cosa, TMM. Com a tots els altres, Sònia i Carla per molts moments des de fa molt temps. Als companys de classe, Raul, Quim, Ricky, Pep...per haver fet que fos una de les millors etapes de la meva vida! Nata i Oscar, per esos perros y esos cantos...sin vosotros no sería lo mismo!

Als BIOSYNER, per l'acollida que m'heu donat i per aquests mesos que hem passat junts. Nana, Eulàlia, Miriam, Montses...no us oblidaré a cap de vosaltres!

A la meva família, per estar ahí siempre y por haberme apoyado siempre, sin vosotros no podría estar escribiendo esto...

I finalment a ne'n Jordi, per ser el meu company de la vida.

Aquesta Tesi Doctoral ha donat lloc a les següents publicacions i patents:

Publicacions:

1. Barrios, I.; Camps, P.; Comes-Franchini, M.; Muñoz-Torrero, D.; Ricci, A.; Sánchez, L. 'One-Pot Synthesis of *N*-Substituted Pantolactams from Pantolactone.' *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1971-1979.

2. Camps, P.; Muñoz-Torrero, D.; Sánchez, L. 'Stereoselective synthesis of both enantiomers of *N*-Boc- α -aryl- γ -aminobutyric acids.' *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 377-321.

3. Camps, P.; Muñoz-Torrero, D.; Sánchez, L. 'Synthesis of both enantiomers of baclofen using (*R*)- and (*S*)-*N*-phenylpantolactam as chiral auxiliaries.' *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2039-2044.

4. Boschi, F.; Camps, P.; Comes-Franchini, M.; Muñoz-Torrero, D.; Ricci, A.; Sánchez, L. 'A Synthesis of levetiracetam based on (*S*)-*N*-phenylpantolactam as chiral auxiliary.' *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3739-3745.

Patents:

Inventors/es: Camps, P.; Muñoz-Torrero, D.; Sánchez, L.; Boschi, F.

Títol: Intermedio y procedimiento para la preparación de levetiracetam.

Número de sol.licitut: P200502660 **País de prioritat:** ESPANYA **Data de prioritat:** 2005

Entitat Titular: Universitat de Barcelona **Tipus:** Patent

ÍNDEX D'ABREVIATURES

Ar	aril
AcO	acetat
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonil
BPPM	1- <i>tert</i> -butoxicarbonil-4-(difenilfosfino)-2-(difenilfosfinometil)pirrolidina
BTEACI	clorur de benzil-trietilamoni
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butil
<i>m</i> -CPBA	àcid <i>m</i> -cloroperbenzoic
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCU	diciclohexilurea
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DMSO	dimetilsulfòxid
de	excés diastereomèric (es manté l'abreviatura de l'anglès)
dr	relació diastereomèrica (es manté l'abreviatura de l'anglès)
ee	excés enantiomèric
Equiv	equivalents
Et ₃ N	trietilamina
Et	etil
HPLC	Cromatografia líquida d'alta pressió
h	hores
IE	impacte electrònic
IQ	ionització química
IR	infraroig
LiHMDS	sal de liti de l'hexametildisilazan
Me ₃ N	trimetilamina
Me ₂ NEt	dimetiletilamina
MW	microones
min	minuts
m	multiplet
Me	metil
Nu	nucleòfil
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
TBDMS	tributildimetilsilil
TMS	trimetilsilil
2-OH-Pyr	2-hidroxipiridina
Ph	fenil

<i>i</i> -PrOH	isopropanol
p.o.	puresa òptica
Rdt	rendiment
RMN	ressonància magnètica nuclear
s	singulet
t	triplet
t_R	temps de retenció
THF	tetrahidrofuran
T amb	temperatura ambient
<i>p</i> -TsOH	àcid <i>p</i> -toluensulfònic

ÍNDEX

INTRODUCCIÓ	1
1. La utilització de fàrmacs quirals en forma enantiopura.....	3
2. La pantolactona com a auxiliar quiral.....	6
2.1. Reaccions de Diels-Alder asimètriques.....	6
2.2. Ciclopropanacions asimètriques.....	7
2.3. Resolució cinètica dinàmica en la reacció d' α -haloèsters amb nucleòfils.....	8
2.4. Desracemització d'àcids carboxílics α,α -disubstituïts.....	10
3. Preparació dels dos enantiòmers de la N-fenilpantolactama 2a.....	13
3.1. Per resolució cinètica enzimàtica.....	13
3.2. Per oxidació i posterior reducció enantioselectiva de la cetopantolactama resultant.....	15
4. Aplicacions de l'(R)- i (S)-N-fenilpantolactama com a auxiliars quirals.....	17
4.1. Reaccions de Diels-Alder asimètriques.....	17
4.2. Resolució cinètica dinàmica en reaccions d' α -haloèsters amb nucleòfils nitrogenats i oxigenats.....	19
4.3. Desracemització d'àcids carboxílics α,α -disubstituïts.....	21
OBJECTIUS.....	25
PART TEÒRICA.....	29
1. Preparació de noves pantolactames diferentment N-substituïdes.....	31
2. Aplicació d'(R)- i (S)-N-fenilpantolactama com a auxiliars quirals per a la desracemització d'àcids carboxílics α,α-disubstituïts.....	38
2.1. Antecedents d'ús de l'(R)-pantolactona en reaccions de desracemització.	38
2.2. Antecedents d'ús de l'(R)- i (S)-N-fenilpantolactama en reaccions de desracemització.	41
2.3. Preparació d'àcids α -aril- γ -aminobutírics enantiopurs.	42
2.4. Preparació del levetiracetam.	53
2.4.1. Mètodes de síntesi descrits per al levetiracetam.	53
2.4.2. Utilització de l'(R)- i (S)-N-fenilpantolactama, (R)- i (S)-2a, com a auxiliars quirals per a la síntesi del levetiracetam i del seu enantiòmer.	57
3. Reaccions de Michael diastereoselectives: Síntesi del baclofè.....	62
3.1. Antecedents d'ús de l'(R)-pantolactona en reaccions d'addició de Michael.	62
3.2. Síntesi asimètrica del (-)-(R)-baclofè i el seu enantiòmer.....	63
3.2.1. Mètodes de síntesi descrits per a l'(R)-baclofè.	63

Index

3.2.2. Addicions de Michael utilitzant l'(R)- o (S)-N-fenilpantolactama com a auxiliars quirals.	72
3.2.3. Síntesi dels dos enantiòmers del baclofè utilitzant la (R)- i (S)-N-fenilpantolactama, (R)- i (S)-2a com a agent de resolució.	76
4. Reaccions de cicloaddició 1,3-dipolars: Síntesi d'N,O-psiconucleòsids.....	80
4.1. Antecedents d'ús de la pantolactona i l'N-fenilpantolactama en reaccions de cicloaddició.	80
4.2. Aplicació de l'(R)- i (S)-N-fenilpantolactama com a auxiliars quirals en cicloaddicions 1,3-dipolars: Síntesi de N,O-psiconucleòsids enantiopurs.	83
CONCLUSIONS	103
PART EXPERIMENTAL	109
Preparació de (±)-2,4-dihidroxi-3,3,N-trimetilbutiramida, (±)-12b.....	113
Preparació de (±)-3-hidroxi-4,4,N-trimetilpirrolidin-2-ona, (±)-2b.....	114
Preparació de (±)-1-ciclohexil-3-hidroxi-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona, (±)-2e.....	116
Preparació de (±)-1-terc-butil-3-hidroxi-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona, (±)-2f.....	118
Preparació de (±)-2,4-dihidroxi-3,3-dimetilbutiramida, (±)-12d.....	119
Preparació de (±)-3-hidroxi-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona, (±)-2d.....	120
Preparació de (±)-3-hidroxi-1-(2-hidroxietil)-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona, (±)-2g.	122
Preparació de (±)-3-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona, (±)-2h.	123
Preparació de (±)-1-(4-aminofenil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona, (±)-2i.....	125
Preparació de (±)-3-hidroxi-4,4-dimetil-1-(2-piridil)pirrolidin-2-ona, (±)-2j.	127
Preparació de la mescla estereoisomèrica de 3-hidroxi-1-[4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona, dl-13 i meso-13.....	129
Preparació del (±)-3-ciano-2-fenilpropanoat de metil, (±)-17.....	131
Preparació de l'àcid (±)-3-ciano-2-fenilpropanoic, (±)-18.....	133
Preparació del clorur de (±)-3-ciano-2-fenilpropanoïl, (±)-24.	135
Preparació d'(αR*,3'R*)-3-ciano-2-fenilpropanoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (αR*,3'R*)-25.	136
Preparació de l'àcid (±)-3-ciano-2-fenilpropanoic, (±)-18, per hidròlisi d'(αR*,3'R*)-25.	138
Preparació de l'àcid (±)-4-(terc-butoxicarbonilamino)-2-fenilbutanoic, (±)-23.....	141
Preparació d'(αR,3'R)-3-ciano-2-fenilpropanoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (αR,3'R)-25.	144

Index

Preparació de l'àcid (<i>R</i>)-3-ciano-2-fenilpropanoic, (<i>R</i>)-18 per hidròlisi d'(α <i>R</i> ,3' <i>R</i>)-25.	146
Preparació de l'àcid (<i>R</i>)-4-(<i>terc</i> -butoxicarbonilamino)-2-fenilbutanoic, (<i>R</i>)-23.	149
Preparació d'(α <i>S</i> ,3' <i>S</i>)-3-ciano-2-fenilpropanoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (α <i>S</i> ,3' <i>S</i>)-25.	151
Preparació de l'àcid (<i>S</i>)-3-ciano-2-fenilpropanoic, (<i>S</i>)-18, per hidròlisi d'(α <i>S</i> ,3' <i>S</i>)-25.	153
Preparació de l'àcid (<i>S</i>)-4-(<i>terc</i> -butoxicarbonilamino)-2-fenilbutanoic, (<i>S</i>)-23.	155
Preparació de l'àcid (4-isobutilfenil)acètic, 30.	157
Preparació del (4-isobutilfenil)acetat de metil, 31.	158
Preparació del (\pm)-3-ciano-2-(4-isobutilfenil)propanoat de metil, (\pm)-32.	159
Preparació de l'àcid (\pm)-3-ciano-2-(4-isobutilfenil)propanoic, (\pm)-33.	161
Preparació del clorur de (\pm)-3-ciano-2-(4-isobutilfenil)propanoïl, (\pm)-40.	163
Preparació d'(α <i>R</i> ,3' <i>R</i>)-3-ciano-2-(4-isobutilfenil)propanoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (α <i>R</i> ,3' <i>R</i>)-42.	164
Preparació de l'àcid (<i>R</i>)-3-ciano-2-(4-isobutilfenil)propanoic, (<i>R</i>)-33, per hidròlisi d'(α <i>R</i> ,3' <i>R</i>)-42.	166
Preparació de l'àcid (<i>R</i>)-4-(<i>terc</i> -butoxicarbonilamino)-2-(4-isobutilfenil)butanoic, (<i>R</i>)-26.	168
Preparació d'(α <i>S</i> ,3' <i>S</i>)-3-ciano-2-(4-isobutilfenil)propanoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (α <i>S</i> ,3' <i>S</i>)-42.	170
Preparació de l'àcid (<i>S</i>)-3-ciano-2-(4-isobutilfenil)propanoic, (<i>S</i>)-33, per hidròlisi d'(α <i>S</i> ,3' <i>S</i>)-42.	172
Preparació de l'àcid (<i>S</i>)-4-(<i>terc</i> -butoxicarbonilamino)-2-(4-isobutilfenil)butanoic, (<i>S</i>)-26.	174
Preparació de l'àcid 6-hidroxi-2-naftilacètic, 36.	176
Preparació del 6-metoxi-2-naftilacetat de metil, 37.	177
Preparació de (\pm)-3-ciano-2-(6-metoxi-2-naftil)propanoat de metil, (\pm)-38.	178
Preparació de l'àcid (\pm)-3-ciano-2-(6-metoxi-2-naftil)propanoic, (\pm)-39.	180
Preparació del clorur de (\pm)-3-ciano-2-(6-metoxi-2-naftil)propanoïl, (\pm)-41.	182
Preparació d'(α <i>R</i> ,3' <i>R</i>)-3-ciano-2-(6-metoxi-2-naftil)propanoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (α <i>R</i> ,3' <i>R</i>)-43.	183
Preparació de l'àcid (<i>R</i>)-3-ciano-2-(6-metoxi-2-naftil)propanoic, (<i>R</i>)-39, per hidròlisi d'(α <i>R</i> ,3' <i>R</i>)-43.	185
Preparació de l'àcid (<i>R</i>)-4-(<i>terc</i> -butoxicarbonilamino)-2-(6-metoxi-2-naftil)butanoic, (<i>R</i>)-27.	187

Index

Preparació d'(α S,3'S)-3-ciano-2-(6-metoxi-2-naftil)propanoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (α S,3'S)-43.....	189
Preparació de l'àcid (S)-3-ciano-2-(6-metoxi-2-naftil)propanoic, (S)-39, per hidròlisi d'(α S,3'S)-43.....	191
Preparació de l'àcid (S)-4-(<i>terc</i> -butoxicarbonilamino)-2-(6-metoxi-2-naftil)butanoic, (S)-27.....	193
Preparació del clorur de (\pm)-2-clorobutanoil, (\pm)-106.....	195
Preparació d'(α S,3'R)-2-clorobutanoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (α S,3'R)-51.....	196
Preparació de l'àcid (S)-2-clorobutíric, (S)-49.....	198
Preparació de l'àcid (R)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butíric, (R)-47.....	199
Preparació del clorur de (\pm)-2-bromobutanoil, (\pm)-107.....	200
Preparació d'(α R*,3'S*)-2-bromobutanoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (α R*,3'S*)-52.....	201
Preparació d'(α R,3'S)-2-bromobutanoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (α R,3'S)-52.....	203
Preparació d'(α S,3'R)-2-bromobutanoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (α S,3'R)-52.....	205
Preparació de l'àcid (S)-2-bromobutíric, (S)-50.....	207
Preparació de l'àcid (R)-2-bromobutíric, (R)-50.....	208
Preparació de l'àcid (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butíric, (S)-47.....	209
Preparació de l'àcid (R)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butíric, (R)-47.....	210
Preparació d'(S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butiramida, (S)-46.....	211
Preparació d'(R)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butiramida, (R)-46.....	213
Preparació de l'àcid (\pm)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butíric, (\pm)-47.....	214
Preparació de (\pm)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butiramida, (\pm)-46.....	215
Preparació d'(α R*,3'S*)- i (α S*,3'S*)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (α R*,3'S*)- i (α S*,3'S*)-48.....	216
Preparació d'(α R,3'S)- i (α S,3'S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (α R,3'S)- i (α S,3'S)-48.....	219
Preparació de l'àcid (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butíric, (S)-47 a partir d'(α S,3'S)-48..	221
Preparació de l'àcid (R)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butíric, (R)-47 a partir d'(α R,3'S)-48..	222
Preparació de (\pm)-3-fenil-2-propenoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (\pm)-54.....	223
Preparació de (3R*,3'R*)-3-fenil-4-nitrobutanoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (\pm)-55.....	225

Index

Preparació de (±)-3-(4-nitrofenil)-2-propenoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (±)-57.....	227
Preparació de (±)-3-(4-metoxifenil)-2-propenoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (±)-58.	229
Preparació de (±)-3-(4-metilfenil)-2-propenoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (±)-59.....	231
Preparació de (±)-3-(2-nitrofenil)-2-propenoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (±)-60.....	233
Preparació de (±)-3-(2-metoxifenil)-2-propenoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (±)-61.	235
Preparació de (3 <i>R</i> *,3' <i>R</i> *)-3-aryl-4-nitrobutanoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (±)-63, 64, 65, 66, 67.	237
Preparació del 4-clorocinnamat de metil, 69.	238
Preparació del (±)-3-(4-clorofenil)-4-nitrobutanoat de metil, (±)-70.	239
Preparació de l'àcid (±)-3-(4-clorofenil)-4-nitrobutanoic, (±)-71.....	241
Preparació d'una barreja de (3 <i>R</i>)- i (3 <i>S</i>)-3-(4-clorofenil)-4-nitrobutanoat d'(3 <i>R</i>)-1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (3 <i>R</i> ,3' <i>R</i>)-53 i (3 <i>S</i> ,3' <i>R</i>)-62.....	243
Preparació d'una barreja de (3 <i>S</i>)- i (3 <i>R</i>)-3-(4-clorofenil)-4-nitrobutanoat d'(3 <i>S</i>)-1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (3 <i>S</i> ,3' <i>S</i>)-53 i (3 <i>R</i> ,3' <i>S</i>)-62.	246
Preparació d'(3 <i>R</i>)-3-(4-clorofenil)-2-propenoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (3 <i>R</i>)-56.....	248
Preparació d'una barreja de (3 <i>R</i>)- i (3 <i>S</i>)-3-(4-clorofenil)-4-nitrobutanoat d'(3 <i>R</i>)-1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (3 <i>R</i> ,3' <i>R</i>)-62 i (3 <i>S</i> ,3' <i>R</i>)-62 per addició de Michael de CH ₃ NO ₂ a (3 <i>R</i>)-56.....	250
Preparació de l'àcid (3 <i>R</i>)-3-(4-clorofenil)-4-nitrobutanoic, (3 <i>R</i>)-71, per hidròlisi de (3 <i>R</i> ,3' <i>R</i>)-62.	251
Preparació de l'àcid (3 <i>S</i>)-3-(4-clorofenil)-4-nitrobutanoic, (3 <i>S</i>)-71, per hidròlisi de (3 <i>S</i> ,3' <i>S</i>)-62.....	253
Preparació d'(3 <i>R</i>)-4-(4-clorofenil)pirrolidin-2-ona, (3 <i>R</i>)-73.....	255
Preparació de l'hidroclorur de l'àcid (3 <i>R</i>)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoic, (3 <i>R</i>)-BACLOFÈ, (3 <i>R</i>)-53.	256
Preparació de l'hidroclorur de l'àcid (3 <i>S</i>)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoic, (3 <i>S</i>)-BACLOFÈ, (3 <i>S</i>)-53.....	257
Preparació de 2-(feniltio)propanoat d'etil, 77.	258
Preparació de l'àcid 2-(feniltio)propanoic, 78.....	259
Preparació de (2 <i>R</i> *,3' <i>R</i> *)- i (2 <i>R</i> *,3' <i>S</i> *)-2-(feniltio)propanoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (2 <i>R</i> *,3' <i>R</i> *)- i (2 <i>R</i> *,3' <i>S</i> *)-79.....	260

Index

Preparació de la barreja diastereoisomèrica de 2-(fenilsulfinil)propanoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, 80.	262
Preparació d'(\pm)-2-(feniltio)acrilat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (\pm)-81.....	264
Preparació de la (<i>Z</i>)- <i>N</i> -metilfenilnitrona, 74.	266
Preparació de la barreja diastereomèrica de 2-metil-3-fenil-5-(feniltio)-isoxazolidina-5-carboxilat de (\pm)-1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, <i>endo</i> -82 i <i>endo</i> -83 i <i>exo</i> -84 i <i>exo</i> -85.....	267
Preparació de 2-(feniltio)propanoat de metil, 99.	268
Preparació de 2-(fenilsulfinil)propanoat de metil, 100.	269
Preparació de 2-(feniltio)acrilat de metil, 103.	271
Preparació de la barreja <i>endo/exo</i> de 2-metil-3-fenil-5-(feniltio)-isoxazolidina-5-carboxilat de metil, <i>endo</i> -92 i <i>exo</i> -93.	272
Preparació de (\pm)-2-metil-3-fenil-5-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-pirimidinil)-isoxazolidina-5-carboxilat de metil, (\pm)-94.....	274
Preparació de l'àcid (\pm)-2-metil-3-fenil-5-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-pirimidinil)-isoxazolidina-5-carboxílic, (\pm)-95.....	276
Intent de preparació de (<i>3R,5R</i>)- i (<i>3S,5S</i>)-2-metil-3-fenil-5-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-pirimidinil)-isoxazolidina-5-carboxilat d'(<i>R</i>)-1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (<i>3R,5R,3'R</i>)-88 i (<i>3S,5S,3'R</i>)-89.	277
Preparació de la barreja <i>endo/exo</i> de l'àcid 2-metil-3-fenil-5-(feniltio)-isoxazolidina-5-carboxílic, <i>endo</i> -96 i <i>exo</i> -97.	278
Preparació de la barreja de 2-metil-3-fenil-5-(feniltio)-isoxazolidina-5-carboxilat d'(<i>R</i>)-1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, <i>endo</i> -82 i <i>endo</i> -83 i <i>exo</i> -84 i <i>exo</i> -85.	279
Preparació de (<i>3R,5R</i>)- i (<i>3S,5S</i>)-2-metil-3-fenil-5-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-pirimidinil)-isoxazolidina-5-carboxilat d'(<i>R</i>)-1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (<i>3R,5R,3'R</i>)-88 i (<i>3S,5S,3'R</i>)-89.....	281
Preparació de (<i>3R,5R</i>)-2-metil-3-fenil-5-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-pirimidinil)-isoxazolidina-5-carboxilat de metil, (<i>3R,5R</i>)-94.....	284
Preparació de (<i>3S,5S</i>)-2-metil-3-fenil-5-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-pirimidinil)-isoxazolidina-5-carboxilat de metil, (<i>3S,5S</i>)-94.	286
Preparació de (<i>3S,5S</i>)-2-metil-3-fenil-5-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-pirimidinil)-isoxazolidina-5-metanol, (<i>3S,5S</i>)-103.....	288
Preparació de (<i>3R,5R</i>)-2-metil-3-fenil-5-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-pirimidinil)-isoxazolidina-5-metanol, (<i>3R,5R</i>)-103.	290
Preparació del O-O'-bis(trimetilsilil)-5-fluoruracil, 87.	291
Preparació de (<i>3R,5R</i>)- i (<i>3S,5S</i>)-2-metil-3-fenil-5-(5-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-pirimidinil)-isoxazolidina-5-carboxilat d'(<i>R</i>)-1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (<i>3R,5R,3'R</i>)-90 i (<i>3S,5S,3'R</i>)-91.....	293

Index

Preparació de (3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-metil-3-fenil-5-(5-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-pirimidinil)-isoxazolidina-5-carboxilat de metil, (3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-102.	295
Preparació de (3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-metil-3-fenil-5-(5-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-pirimidinil)-isoxazolidina-5-carboxilat de metil, (3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-102.	297
Preparació de (3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-metil-3-fenil-5-(5-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-pirimidinil)-isoxazolidina-5-metanol, (3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-104.	299
Preparació de (3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-metil-3-fenil-5-(5-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-pirimidinil)-isoxazolidina-5-metanol, (3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-104.	301
ESPECTRES.....	303
ANNEX.....	407

INTRODUCCIÓ

1. La utilització de fàrmacs quirals en forma enantiopura.

La importància de la quiralitat és ben coneguda principalment en relació al fet que la major part dels productes bioactius naturals són quirals i que les seves propietats fisiològiques i farmacològiques depenen del seu reconeixement per part de macromolècules diana quirals, les quals interaccionaran només amb l'enantiòmer del producte bioactiu d'una configuració absoluta determinada.

L'orientació tridimensional dels grups funcionals d'un compost bioactiu quiral és fonamental per a una correcta adaptació a la seva diana biològica. Una explicació simple de la diferent activitat entre enantiòmers la proporciona la hipòtesi d'Easson-Stedman segons la qual, si es considera que en l'adaptació del centre estereogènic al receptor es requereix almenys la interacció per tres punts, tan sols un dels enantiòmers podrà establir simultàniament aquestes interaccions (Figura 1).¹

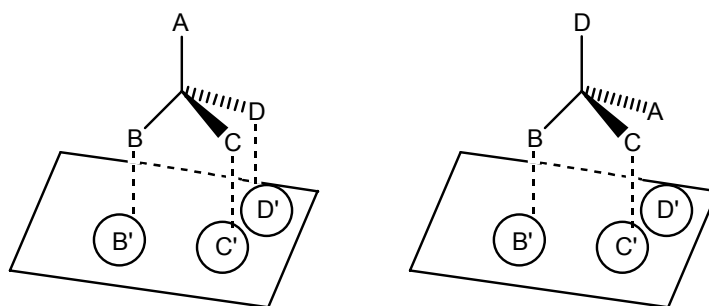


Figura 1. Model de la interacció per tres punts.

Anàlogament, en el cas de fàrmacs quirals se solen observar diferències importants d'activitat entre els dos enantiòmers. L'enantiòmer més actiu d'un fàrmac quiral es denomina *eutòmer* i el menys actiu *distòmer*. Així per exemple, l'activitat broncodilatadora de la (*R*)-isoprenalina (Figura 2) és unes 800 vegades major que la del seu enantiòmer (*S*), tot i que les distàncies entre grups funcionals són exactament les mateixes.

Es poden donar diferents situacions quant a la diferent activitat de l'eutòmer i el distòmer d'un fàrmac quiral:

- ✓ que el distòmer es comporti com a un diluent inert. La diana biològica presenta una estereoselectivitat del 100%, és a dir, únicament l'eutòmer és actiu.
- ✓ que el distòmer presenti una lleugera activitat, el que indica una menor estereoselectivitat de la diana biològica. És la situació més freqüent.

¹ Sheldon, R. A. *Chirality. Industrial synthesis of optically active compounds*. M. Dekker, Inc. 1993.

Introducció

- ✓ que ambdós enantiòmers siguin igualment actius i interaccionin per igual amb la diana biològica. En aquest cas la diana biològica no experimenta estereoselectivitat davant la parella d'enantiòmers.
- ✓ que l'efecte del racèmic sigui superior al dels enantiòmers per separat degut a l'efecte de potenciació que experimenta un enantiòmer en presència de l'altre. És un cas molt poc freqüent. Per exemple, en el cas de la terbutalina (Figura 2), el distòmer (S) facilita l'absorció de l'eutòmer (R) produint un augment de la permeabilitat intestinal per a aquest últim. Com a resultat, la barreja racèmica resulta més activa que l'eutòmer.
- ✓ que el distòmer es comporti com a antagonista de l'eutòmer. Es tracta també d'un cas poc freqüent. En aquest cas, la barreja racèmica tindrà una activitat inferior a la meitat de l'activitat de l'eutòmer. Podem trobar un exemple d'aquesta situació a la família de les dihidropiridines relacionades amb els canals de calci com el Bay K8644 (Figura 2). L'isòmer (R) és antagonista dels canals de calci, actua doncs com a bloquejador del canal i s'utilitza com a hipotensor, mentre que el seu enantiòmer (S) és agonista, per tant, activador del canal.

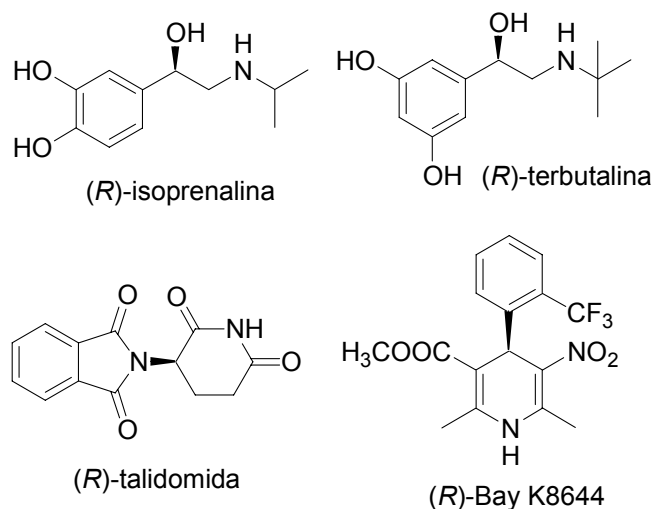


Figura 2. Exemples d'eutòmers de fàrmacs quirals.

Com s'ha dit, el distòmer pot comportar-se en alguns casos com a un diluent inert o amb menor activitat o fins i tot amb l'efecte contrari que l'eutòmer, la qual cosa qüestiona seriosament l'administració del fàrmac corresponent en forma racèmica. Tanmateix, la situació pot ser encara pitjor si el distòmer no només no presenta una activitat adequada enfront la diana biològica desitjada sinó que pot actuar amb altres biomolècules endògenes produint efectes tòxics. Un dels exemples més lamentables de les últimes dècades ha estat el de la talidomida (Figura 2), fàrmac utilitzat en forma racèmica entre 1959 i 1964 com a sedant per al

Introducció

tractament de les nàusees, vòmits i altres molèsties associades als primers mesos d'embaràs, després de comprovar que fins i tot dosis massives del fàrmac no resultaven letals. Tanmateix, el fàrmac es va retirar del mercat quan es va descobrir que produïa greus malformacions fetals.² Estudis posteriors van demostrar que mentre l'enantiòmer (*R*) presentava l'efecte hipnòtic-sedant desitjat i era totalment segur, l'enantiòmer (*S*) era el responsable dels efectes teratògens. El cas de la talidomida va fer endurir els assajos requerits per les autoritats sanitàries per a l'aprovació de nous fàrmacs, que des d'aquell moment van haver d'incloure estudis de teratogènia. D'altra banda, aquest cas va tenir implicacions molt importants quant a la utilització de fàrmacs quirals en forma racèmica.

Així, la legislació farmacèutica internacional és cada cop més restrictiva respecte a l'ús de fàrmacs com a barreges racèmiques. Realment, la utilització de fàrmacs enantiopurs és actualment un requisit fonamental per a pràcticament totes les indústries farmacèutiques. Així doncs, el desenvolupament de nous mètodes sintètics per obtenir compostos enantiopurs s'ha convertit en un punt clau per a la indústria farmacèutica.

La síntesi asimètrica constitueix una de les principals estratègies per tenir accés a compostos enantiopurs, utilitzant auxiliars, reactius o catalitzadors quirals.

Les reaccions basades en auxiliars quirals s'han convertit especialment en la última dècada en una intensa línia de recerca en la química orgànica³ i els esforços en aquesta línia continuen fins al moment.

Els processos diastereoselectius en els quals s'utilitza un auxiliar quiral temporalment unit a un compost proquiral permeten un gran nombre de transformacions amb resultats predictibles. Els productes diastereo enriquits obtinguts es poden enriquir fins a un 100% de producte diastereopur per donar, després de la separació i recuperació de l'auxiliar quiral, productes enantiopurs. Aquest fet representa un avantatge respecte a la síntesi asimètrica catalítica en la qual arribar a un producte enantiopur es converteix sovint en un problema quan no s'assoleixen nivells elevats d'enantioselectivitat.

Els alcohols quirals constitueixen una de les principals classes d'auxiliars quirals.⁴ Un gran nombre d'alcohols, normalment alcohols secundaris, s'han utilitzat com a auxiliars quirals, en moltes aplicacions en les quals els alcohols quirals es transformen en èsters que són els que experimenten la reacció diastereoselectiva.

² Franks, M. E.; Macpherson, G. R.; Figg, W. D. *Lancet* **2004**, *363*, 1802-1811.

³ Roos, G. *Compendium of Chiral Auxiliary Applications*, Academic Press: San Diego, **2002**.

⁴ Seyden-Penne, J. *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, John Wiley & Sons: New York, **1995**.

2. La pantolactona com a auxiliar quiral.⁵

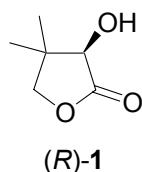


Figura 3. (*R*)-pantolactona, (*R*)-1.

Un d'aquests alcohols secundaris quirals, la (*R*)-pantolactona, (*R*)-1 (Figura 3), s'ha utilitzat extensament durant les tres últimes dècades com a un excel·lent auxiliar quiral per a un gran nombre de transformacions asimètriques:

2.1. Reaccions de Diels-Alder asimètriques.

En aquestes reaccions, que normalment es duen a terme sota catàlisi d'un àcid de Lewis (típicament TiCl_4), s'acostuma a enllaçar covalentment la (*R*)-pantolactona al dienòfil, que sol ser un acrilat o derivat (haloacrilats, crotonats, fumarats, cinnamats) com a l'exemple que es mostra en la figura 4.⁶ Com a diens s'ha utilitzat típicament butadiè, isoprè, 2,3-dimetilbutadiè o diens cíclics com ara el ciclopentadiè, el ciclohexadiè o l'antracè.

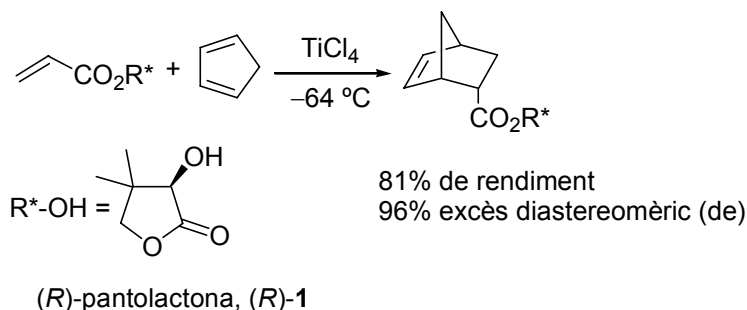


Figura 4. Exemple d'aplicació de l'(*R*)-pantolactona en reaccions de Diels-Alder asimètriques.

La utilització de la (*R*)-pantolactona en aquest tipus de transformació presenta una sèrie de característiques avantatjoses respecte a altres auxiliars quirals com són:

- Disponibilitat comercial.
- Baix nivell d'impediment estèric que permet una unió eficient al dienòfil o al diè.

⁵ Camps, P.; Muñoz-Torrero, D. *Curr. Org. Chem.* **2004**, 8, 1339-1380, i referències aquí citades.

⁶ Poll, T.; AbdelHady, A. F.; Karge, R.; Linz, G.; Weetman, J.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5595-5598.

Introducció

- c) Proporciona una àmplia varietat de cicloadductes amb elevat rendiment i amb estereodiferenciació facial molt alta i previsible.
- d) Permet una determinació directa, fàcil i fiable de la inducció asimètrica mitjançant anàlisi directa de la mescla de reacció a través de tècniques espectroscòpiques o cromatogràfiques (normalment RMN i HPLC).
- e) Proporciona cristal·linitat a intermedis i cicloadductes, permetent així l'aïllament dels corresponents diastereòmers majoritaris en forma diastereopura per cristal·lització.
- f) Pot ser separat i recuperat eficientment del cicloadducte sense racemització.
- g) Les reaccions de Diels-Alder asimètriques amb (*R*)-**1** com a auxiliar quiral es poden dur a terme a escala multigram o fins i tot kilogram.
- h) El fet de que la (*S*)-pantolactona també sigui comercial permet la síntesi dels cicloadductes resultants de la selecció estereofacial inversa.

2.2. Ciclopropanacions asimètriques.

La (*R*)-pantolactona ha demostrat ser molt superior a altres auxiliars quirals de tipus α -hidroxièster com lactat o mandelat en la síntesi asimètrica de ciclopropanans, mitjançant descomposició de vinildiazometans contenint l'auxiliar quiral en presència de diferents alquens amb catàlisi d'acetat o octanoat de rodi (II), com s'exemplifica a la figura 5.⁷

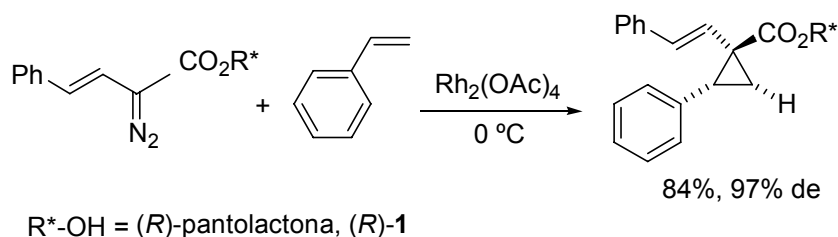


Figura 5. Exemple d'aplicació de l'(*R*)-pantolactona en reaccions de ciclopropanació asimètrica d'alquens amb vinilcarbenoids quirals.

L'alt nivell d'inducció asimètrica obtingut en les reaccions de ciclopropanació de vinilcarbenoids estabilitzats per rodi (II) contenint (*R*)-**1** com a auxiliar quiral, juntament amb l'elevada estereoselectivitat de la transposició de Cope dels divinilciclopropanans ha propiciat el desenvolupament de seqüències tàndem que impliquen una ciclopropanació asimètrica de vinilcarbenoids amb diens, furans o pirrols, seguida d'una transposició de Cope del *cis*-divinilciclopropà resultant com a via d'accés a anells de 7 membres altament funcionalitzats

⁷ Bevinakatti, H. S.; Banerji, A. A.; Newadkar, R. V. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2453-2455.

Introducció

presentes en molts productes naturals. A la figura 6 es recullen alguns exemples d'aquest tipus de transformació.^{8,9,10,11,12}

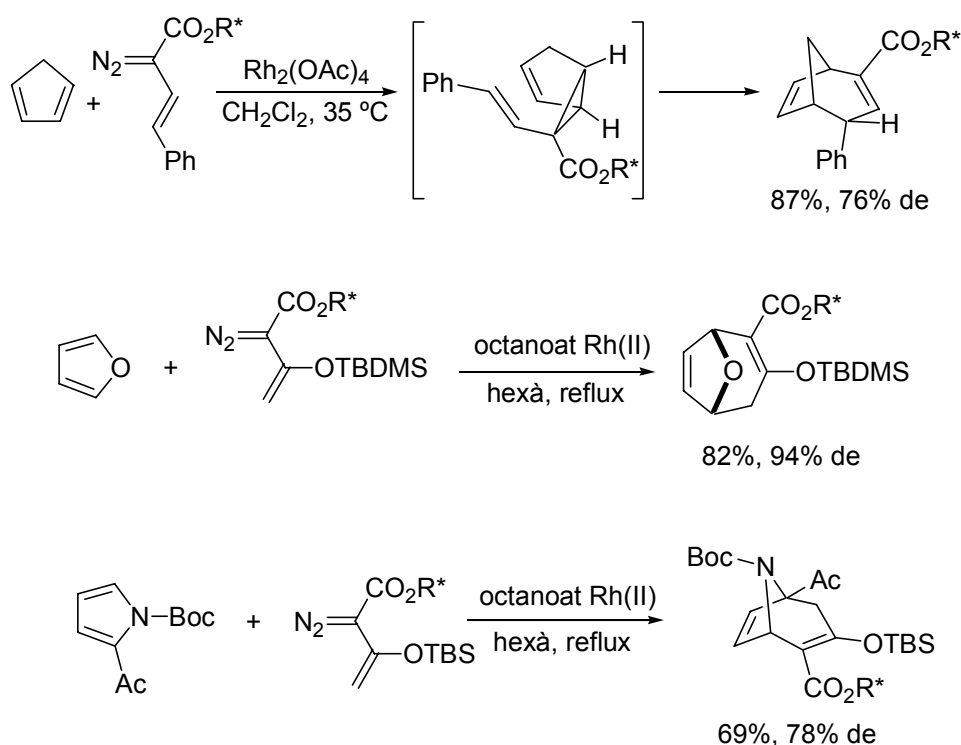


Figura 6. Exemples d'aplicació de l'(R)-pantolactona a seqüències tàndem ciclopropanació/transposició de Cope.

2.3. Resolució cinètica dinàmica en la reacció d' α -haloèsters amb nucleòfils.

Al 1993 Durst *et al.* van observar que la reacció de substitució de (2S)- α -haloèsters diastereo enriquits contenint (R)-1 com a auxiliar quiral amb amines primàries i secundàries no donava els (2R)- α -aminoèsters esperats resultants d'un procés S_N2, sinó que s'obtenien els corresponents aminoèsters amb configuració (S) en el carboni α i amb rendiments superiors al 50% i elevades diastereoselectivitats.¹³ Les diastereoselectivitats dels (2S)- α -aminoèsters van augmentar en partir d'una barreja diastereomèrica 1:1 dels α -haloèsters de partida (Figura 7).

⁸ Davies, H. M. L.; Huby, N. J. S.; Cantrell, W. R.; Olive, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9468-9479.

⁹ Davies, H. M. L. *Adv. Cycloadditions* **1999**, *5*, 119-164.

¹⁰ Davies, H. M. L.; Ahmed, G.; Churchill, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10774-10782.

¹¹ Davies, H. M. L.; Huby, N. J. S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6935-6938.

¹² Davies, H. M. L.; Matasi, J. J.; Hodges, L. M.; Huby, N. J. S.; Thornley, C.; Kong, N.; Houser, J. H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1095-1105.

¹³ Koh, K.; Ben, R. N.; Durst, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4473-4476.

Introducció

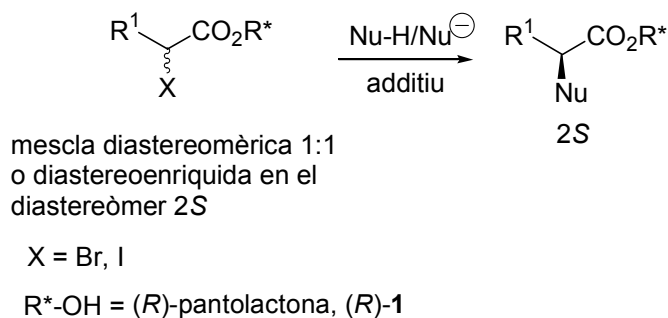


Figura 7. Resolució cinètica dinàmica en la reacció d' α -haloèsters amb nucleòfils.

Aquests resultats es van explicar a través d'una resolució cinètica dinàmica. El diastereòmer de configuració (2R) reaccionava més ràpidament amb l'amina que el diastereòmer de configuració (2S) i l'halogen substituït o el iodur afegit (a partir de iodur de tetrabutil- o tetrahexilamoni com a additiu) servien per isomeritzar els diastereòmers (Figura 8).

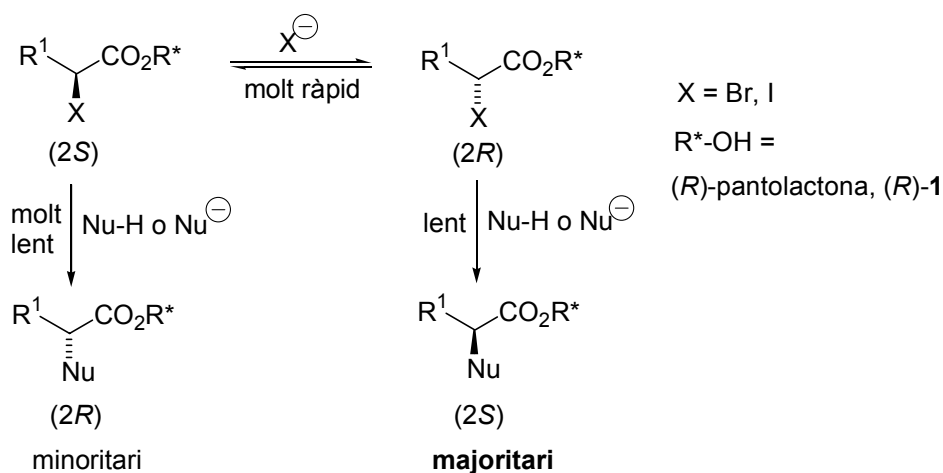


Figura 8. Mecanisme de la resolució cinètica dinàmica en la reacció d' α -haloèsters amb nucleòfils.

D'aquesta manera, partint d'una barreja diastereomèrica 1:1 dels α -haloèsters, el diastereòmer majoritari de la reacció de substitució es pot obtenir amb alta diastereoselectivitat i rendiments propers al 100%.¹³ Basant-se en aquest procés de resolució cinètica dinàmica s'han desenvolupat síntesis asimètriques per a una gran quantitat de (2S)- α -aminoèsters *N*-protegits per reacció de diferents èsters de pantolactona d' α -haloàcids racèmics amb amines primàries i secundàries normalment en presència de iodur de tetrabutil- o tetrahexilamoni en el si de THF. En la figura 9 se'n mostra un exemple:¹⁴

¹⁴ O'Meara, J. A.; Gardee, N.; Jung, M.; Ben, R. N.; Durst, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3117-3119.

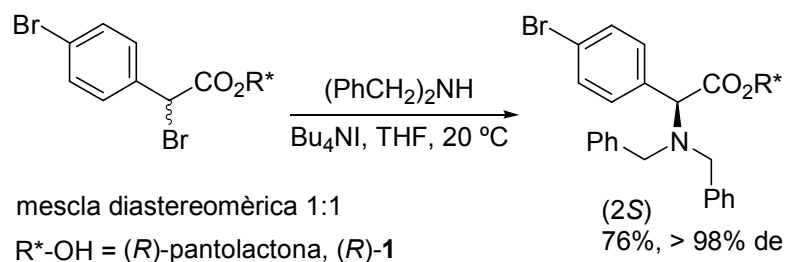


Figura 9. Exemple de resolució cinètica dinàmica en la obtenció d' α -aminoèsters a partir d' α -haloèsters.

Alternativament, la utilització de nucleòfils oxigenats i sulfurats en lloc d'amines ha permès la síntesi diastereoselectiva de derivats d' α -hidroxièsters i α -alquiltioèsters, però amb sentit contrari d'inducció asimètrica en alguns casos (especialment en absència d'additiu i amb DMSO com a dissolvent en lloc de THF).

2.4. Desracemització d'àcids carboxílics α,α -disubstituïts.

La (R) -pantolactona s'ha utilitzat àmpliament en les últimes dècades per a l'obtenció d'àcids carboxílics α,α -disubstituïts enantiopurs o enantioenriquits a partir de les corresponents barreges racèmiques, a través d'un procés de desracemització que implica la conversió inicial de l'àcid racèmic en una cetena proquiral seguida de l'addició nucleòfila diastereoselectiva d' $(R)\text{-1}$ sota catàlisi amb amines terciàries. La hidròlisi controlada d'aquests èsters diastereoenriquits proporciona els corresponents àcids carboxílics enantioenriquits. En la figura **10** se'n mostra un exemple:¹⁵

¹⁵ Larsen, R. D.; Corley, E. G.; Davis, P.; Reidor, P. J.; Grabowski, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7650-7651.

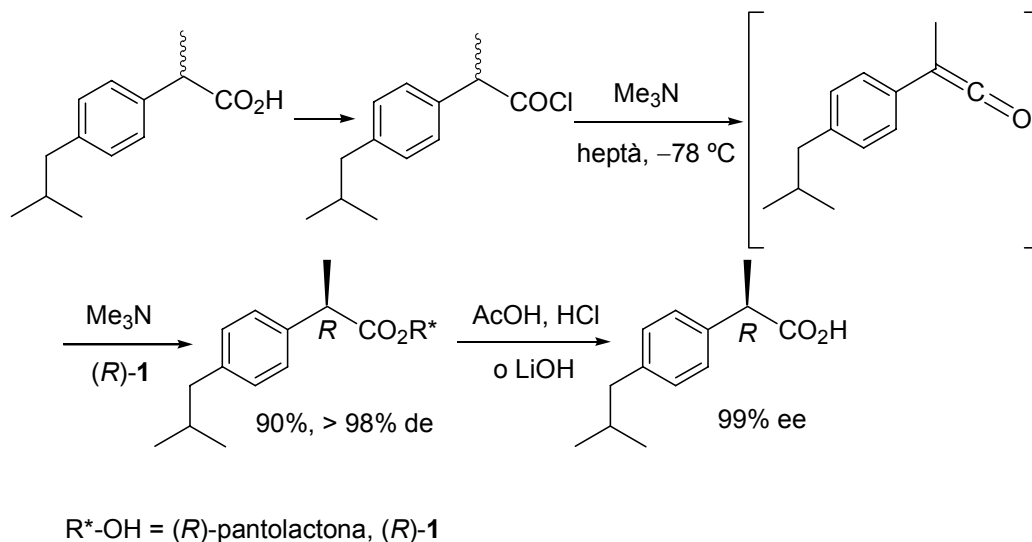


Figura 10. Exemple d'aplicació de l'(*R*)-pantolactona en la desracemització de l'àcid 2-(4-isobutilfenil)propioníc.

La diastereoselectivitat i el sentit d'inducció asimètrica estan influenciades per la naturalesa de l'amina terciària utilitzada tant en la formació de la cetena com en l'addició de l'auxiliar quiral. Utilitzant Me₃N, Et₃N o Me₂NEt com a base, la desracemització d'àcids carboxílics α -alquil- α -arildisubstituïts amb (*R*)-1 proporciona èsters amb configuració *R* a la posició α , mentre que la desracemització d'àcids α -alquil- α -halodisubstituïts amb (*R*)-1 proporciona èsters amb configuració (*S*) a la posició α . Anàlogament, s'ha utilitzat aquesta metodologia per a la desracemització d' α -, β -, γ - i δ -ftalimidoàcids.

L'(*R*)-pantolactona també s'ha utilitzat com a auxiliar quiral en altres transformacions asimètriques amb molta menor freqüència i de manera no sempre tan eficient com ara: addicions de Michael diastereoselectives,¹⁶ alquilacions radicalàries asimètriques de derivats d'àcids carboxílics α,β -insaturats,^{17,18} reaccions de Baylis-Hillman,¹⁹ cicloaddicions 1,3-dipolars^{20,21} i reaccions d'oxidació²² i reducció^{23,24} asimètriques.

Finalment, també s'ha utilitzat (*R*)-1 com a agent de resolució d'àcids carboxílics i derivats a través de la formació d'èsters diastereomèrics d'(*R*)-1 que poden separar-se bé per

¹⁶ Knol, J.; Jansen, J. F. G. A.; van Bolhuis, F.; Feringa, B. L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7465-7468.

¹⁷ Nimkar, K. S.; Mash, E. A. *Tetrahedron* **2000**, 56, 5793-5800.

¹⁸ Yim, A. -M.; Vidal, Y.; Viallefont, P.; Martínez, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 503-510.

¹⁹ Khan, A. A.; Emslie, N. D.; Drewes, S. E.; Field, J. S.; Ramesar, N. *Chem. Ber.* **1993**, 126, 1477-1480.

²⁰ Savinov, S. N.; Austin, D. J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1415-1418.

²¹ Cravotto, G.; Giovenzani, G. B.; Pilati, T.; Sisti, M.; Pilmesano, G. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8447-8453.

²² Hassine, B. B.; Gorsane, M.; Pecher, J.; Martin, R. H. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1985**, 94, 759.

²³ Besson, M.; Gallezot, P.; Neto, S.; Pinel, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 1809-1818.

²⁴ Douja, N.; Besson, M.; Gallezot, P.; Pinel, C. *J. Mol. Catal. A: Chemical* **2002**, 186, 145-151.

Introducció

crystal·lització o bé per cromatografia en columna.²⁵ A més a més, (*R*)-1 s'ha utilitzat com a *building block* per a la síntesi de productes naturals com el macròlid antineoplàsic briostatina,²⁶ els agents citotòxics caliculina A,²⁷ epotilona B²⁸ i iludina M,²⁹ l'agent anticancerígen Taxol,³⁰ l'antiviral i antitumoral micalamida A³¹ i l'agent antifúngic deoxifusapirona³² (Figura 11).

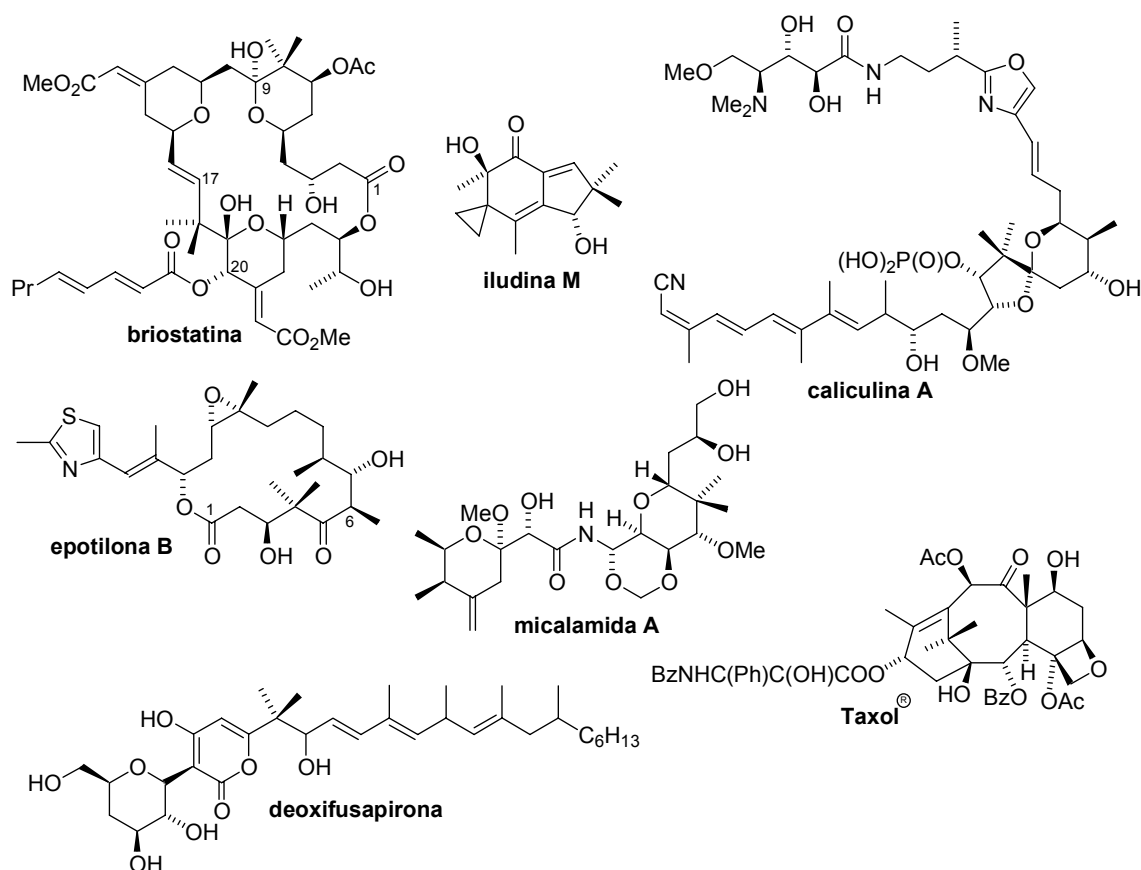


Figura 11. Estructures dels productes naturals sintetitzats utilitzant (*R*)-1 com a auxiliar quiral.

²⁵ Bolognesi, M. L.; Budriesi, R.; Cavalli, A.; Chiarini, A.; Gotti, R.; Leonardi, A.; Minarini, A.; Poggesi, E.; Recanatini, M.; Rosini, M.; Tuniatti, V.; Melchiorre, C. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4214-4224.

²⁶ Roy, R.; Rey, A. W.; Charron, M.; Molino, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1308-1310.

²⁷ Trost, B. M.; Flygare, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4059-4062.

²⁸ Martin, N.; Thomas, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8373-8377.

²⁹ Tokuzaki, K.; Kanemitsu, Y.; Yoshimitsu, T.; Nagaoka, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5923-5926.

³⁰ Shiina, I.; Shibata, J.; Ibuka, R.; Imai, Y.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 113-122.

³¹ Nakata, T.; Fukui, H.; Nakagawa, T.; Matsukura, H. *Heterocycles* **1996**, *42*, 159-164.

³² Organ, M. G.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7847-7851.

Introducció

Malgrat la seva eficiència com a auxiliar quiral, l'ús de la pantolactona té alguns inconvenients:

a/ és un compost molt higroscòpic, la qual cosa representa un problema important tenint en compte que moltes de les seves aplicacions requereixen l'ús del compost completament anhidre.

b/ és un compost bastant soluble en aigua i difícilment recuperable una vegada utilitzat.

c/ encara que avui dia el seu enantiòmer, (*S*)-**1**, és comercialment assequible (fa 10 anys no ho era), el seu preu és aproximadament 10 vegades superior al de l'enantiòmer (*R*).

Aquests inconvenients van portar al grup de treball del Prof. Pelayo Camps a desenvolupar nous auxiliars quirals basats en la pantolactona que no tinguessin els inconvenients esmentats anteriorment. A aquest efecte, es va escollir la *N*-fenilpantolactama, **2a**, compost conegut en forma racèmica en el moment d'iniciar els treballs inicials del grup i fàcil d'obtenir per reacció de la pantolactona amb l'anilina sota catàlisi àcida (Figura 12).³³

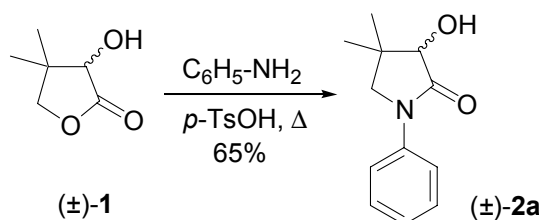


Figura 12. Síntesi de la (±)-*N*-fenilpantolactama, (±)-**2a**, a partir de la pantolactona, (±)-**1**.

3. Preparació dels dos enantiòmers de la *N*-fenilpantolactama **2a**.

3.1. Per resolució cinètica enzimàtica.³⁴

L'accés als dos enantiòmers de la *N*-fenilpantolactama, **2a**, a escala multigram es va dur a terme mitjançant resolució cinètica enzimàtica del compost racèmic (±)-**2a**, per reacció amb acetat de vinil i en presència de l'enzim lipasa PS Amano en hexà, a 27 °C durant 53 h (fins un 50% de conversió, control per HPLC quiral), que va donar l'(*R*)-*N*-fenilpantolactama, (*R*)-**2a**, amb un 94% de rendiment i un > 99% ee i l'èster corresponent (*S*)-**3** (Figura 13).

³³ Marieva, T. D.; Kopelevich, V. M.; Torosyan, Zh. K.; Gunar, V. I. *J. Gen. Chem. USSR*, **1979**, *49*, 191-194.

³⁴ Camps, P.; Giménez, S.; Font-Bardia, M.; Solans, X. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 985-990.

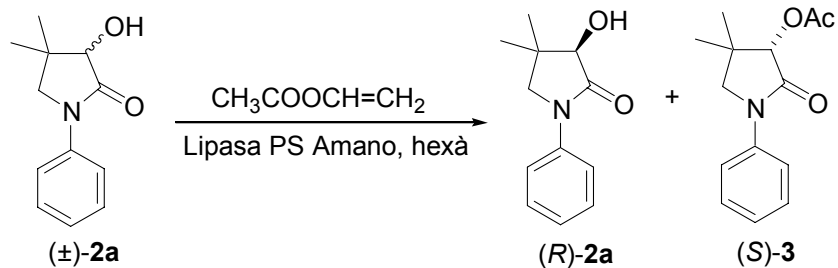


Figura 13. Obtenció de l'(*R*)-*N*-fenilpantolactama, (*R*)-**2a**, per resolució cinètica enzimàtica de la (\pm)-*N*-fenilpantolactama, (\pm)-**2a**.

La barreja de l'alcohol (*R*)-**2a** i l'èster (*S*)-**3** es va separar per cromatografia en columna. La posterior hidròlisi de l'èster (*S*)-**3** va proporcionar l'(*S*)-*N*-fenilpantolactama, (*S*)-**2a** amb un 81% de rendiment i un > 99% ee. La configuració absoluta de l'alcohol (*R*)-**2a** es va establir per difracció de raigs X prèvia conversió en el *p*-bromobenzoat corresponent (Figura 14).³⁴

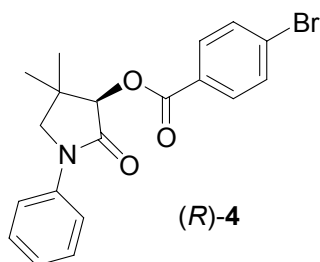


Figura 14. Estructura del *p*-bromobenzoat de l'(*R*)-*N*-fenilpantolactama, (*R*)-**4**.

3.2. Per oxidació i posterior reducció enantioselectiva de la cetopantolactama resultant.³⁵

La (\pm)-*N*-fenilpantolactama, (\pm)-**2a**, es va transformar per oxidació de Swern en la corresponent cetopantolactama **5** amb rendiment elevat. La posterior reducció enantioselectiva de la cetopantolactama **5** es va dur a terme de dues formes:

a) Amb el (-) i (+)-B-clorodiisopinocampenilborà [(-) i (+)-DIP-Cl[®]] en el si de THF per donar (*R*)- i (*S*)-**2a** amb bons rendiments i de forma essencialment enantiopura després de cristal·litzar d'isopropanol els productes enantioenriquits obtinguts inicialment (Figura 15).

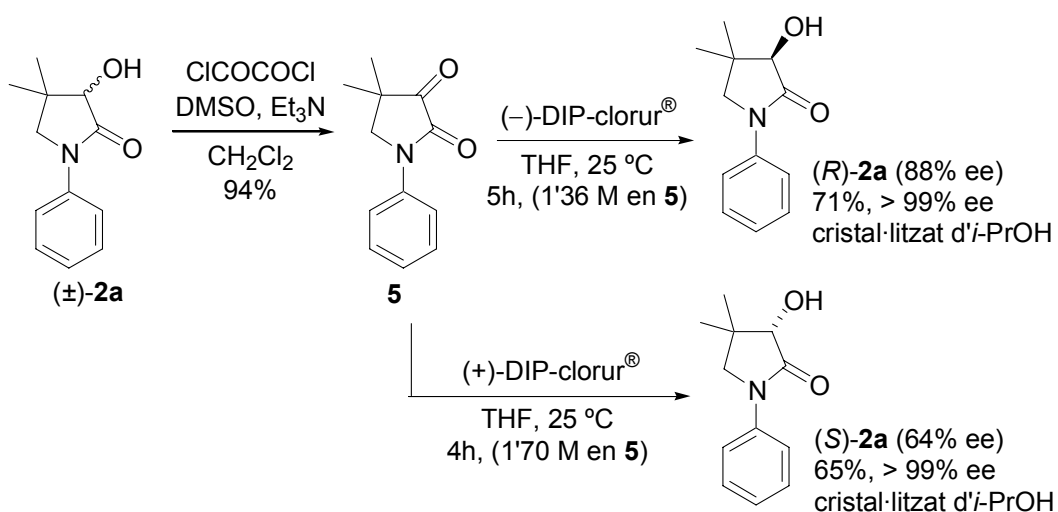


Figura 15. Otenció de l'(*R*)- i (*S*)-*N*-fenilpantolactama, (*R*)- i (*S*)-**2a**, per reducció enantioselectiva de la cetopantolactama **5** amb el (+)- o (-)-DIP-clorur.

L'intent de reducció de **5** (0'1 M en THF) amb (-)-DIP-Cl[®] va deixar el producte de partida inalterat després de 8 dies de reacció. Quan es va dur a terme la reacció a una concentració més elevada (1'36 M en THF), la reducció de **5** va ser completa en 5 h donant (*R*)-**2a** (88% ee aprox.). La cristal·lització d'isopropanol del cru de reacció va donar (*R*)-**2a** enantiopur (71% de rendiment, > 99% ee). Una reacció similar es va dur a terme amb **5** (1'70 M en THF) i (+)-DIP-Cl[®] aïllant, després d'una cristal·lització d'isopropanol (*S*)-**2a** enantiopur (65% de rendiment, > 99% ee).

En la figura 16 s'indica el mecanisme d'aquesta reducció enantioselectiva utilitzant aquest reductor quiral:

³⁵ Camps, P.; Pérez, F.; Soldevilla, N. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *40*, 6853-6856.

Introducció

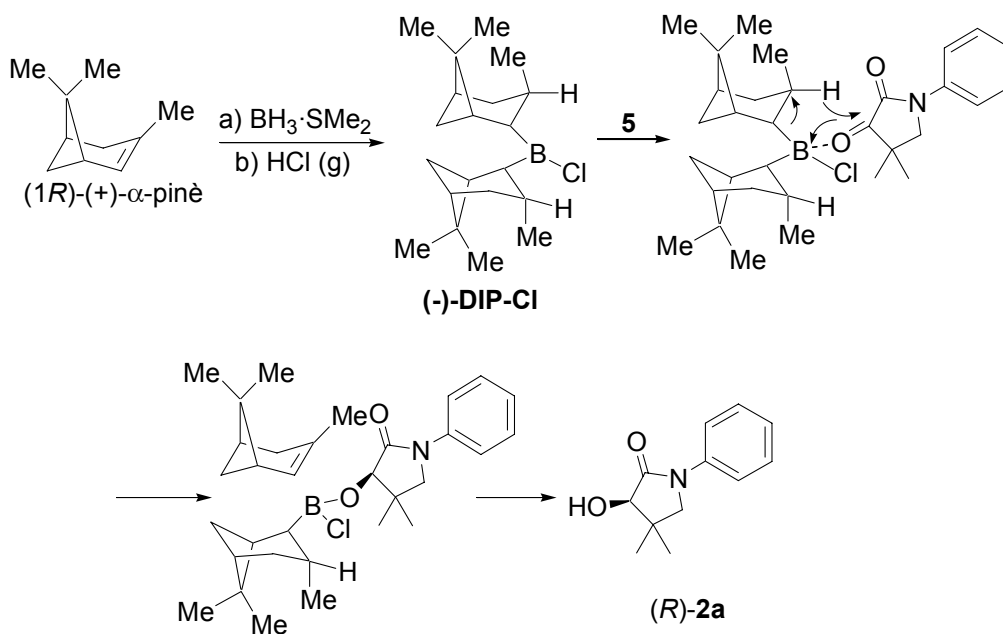


Figura 16. Mecanisme d'obtenció de (-)-DIP-Cl i de la reducció enantioselectiva de la cetopantolactama **5** amb el (-)-DIP-Cl.

b) Per hidrogenació catalítica utilitzant un complex de Rh(I) derivat de (2*S*,4*S*)-1-*tert*-butoxicarbonil-4-difenilfosfino-2-(difenilfosfinometil)pirrolidina, (*S,S*)-BPPM, com a lligand quiral, a 40 atm de pressió i 50 °C durant 3 dies per donar (*R*)-**2a** amb un 62% de rendiment i un > 99% ee després de cristal·litzar d'isopropanol el producte diastereo enriquiment obtingut inicialment (Figura 17).

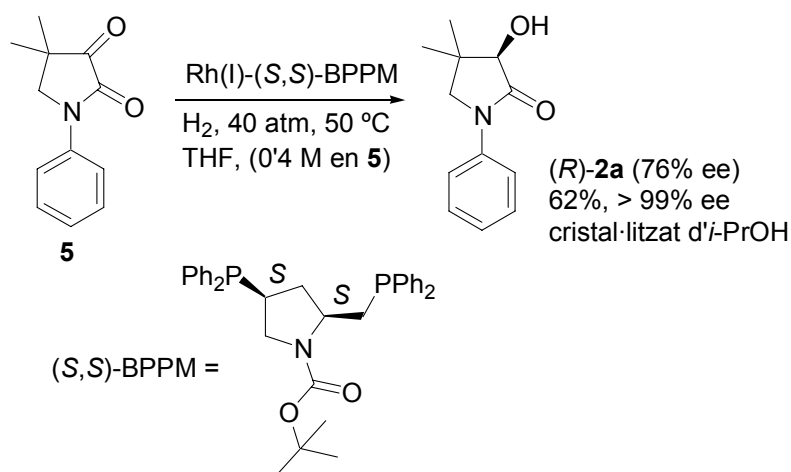


Figura 17. Otenció de l'(*R*)-*N*-fenilpantolactama, (*R*)-**2a**, per reducció enantioselectiva de la cetopantolactama **5** amb el complex Rh(I)-(*S,S*)-BPPM.

Introducció

Una important limitació d'aquest mètode de reducció enantioselectiva de la cetopantolactama era que la difosfina (*R,R*)-BPPM, requerida per a la síntesi de l'enantiòmer *S* de la *N*-fenilpantolactama, no és comercial. Conseqüentment, el mètode escollit per a una síntesi a escala multigram dels dos enantiòmers de **2a** va ser el mètode de reducció no catalític amb el (+)- i (-)-DIP-Cl[®], reductors quirals fàcilment assequibles i que poden reduir enantioselectivament cetones impedides.

4. Aplicacions de la (*R*)- i (*S*)-*N*-fenilpantolactama com a auxiliars quirals.

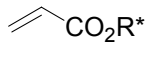

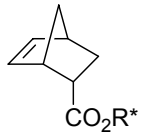
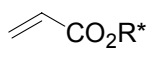

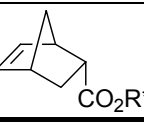
La utilització d'(*R*)- i (*S*)-**2a** com a auxiliars quirals havia de presentar, en principi, una sèrie d'avantatges respecte a l'ús de la pantolactona:

- 1) els dos enantiòmers de la *N*-fenilpantolactama **2a** són fàcilment accessibles,
- 2) contràriament a la pantolactona, (*R*)- i (*S*)-**2a** són sòlids no higroscòpics fàcilment cristal·litzables i més lipofílics que la pantolactona, fet que facilita la seva recuperació,
- 3) degut a la presència del grup cromòfor de l'anilina, és fàcilment detectable a l'UV, per tant de fàcil anàlisi per HPLC quiral.

Els avantatges derivats de l'ús d'aquests nous auxiliars quirals sobre (*R*)- o (*S*)-**1** van ser demostrats pel grup de recerca, en diverses aplicacions:

4.1. Reaccions de Diels-Alder asimètriques.³⁶

Les reaccions de Diels-Alder catalitzades per TiCl₄ d'acrilats, metacrilats i *trans*-crotonats contenint (*R*)- o (*S*)-**2a** com a auxiliar quiral amb ciclopentadiè, isoprè i antracè van donar els corresponents cicloadductes amb bons rendiments i excel·lents excessos diastereomèrics (Taula 1).

Ent.	Dienòfil	Diè o poliè	Conf Aux	Producte	T (°C)	Rdt (%)	de (%)	ee (%) aux. recup.
1			<i>R</i>		-55 a -20	96 ^a	≥97	>99
2			<i>S</i>		-55 a -20	92 ^a	≥95	>99

³⁶ Camps, P.; Font-Bardia, M.; Giménez, S.; Pérez, F.; Solans, X.; Soldevilla, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3123-3138.

Introducció

3			S		-20 a 10	90	≥88	>99
4			S		20	87	93	>99
5			R		20	97	>98	50
6			R		-15 a 20	71 ^b	>98	>99

^aRendiment de producte cristal·litzat. ^bEl corresponent cicloadducte *exo* es va aïllar amb un 2% de rendiment i >98% de.

Taula 1. Reaccions de Diels-Alder asimètriques utilitzant (*R*)- i (*S*)-**2a** com a auxiliars quirals.

Les diastereoselectivitats obtingudes en aquestes reaccions eren lleugerament més elevades que les obtingudes en les corresponents reaccions amb (*R*)-pantolactona. Pel que fa al sentit d'inducció asimètrica, els resultats obtinguts estaven en concordància amb el model proposat per Helmchen (Figura 18), tal i com està descrit per als acrilats d'(*R*)-pantolactona. La formació del complex quelat entre el TiCl_4 i els dienòfils derivats d'**1** sembla jugar un paper molt important en l'alta diastereoselectivitat facial en aquestes reaccions. La cicloaddició té lloc preferentment per la cara *re* de l'acrilat, menys impedida que la cara *si*.³⁷

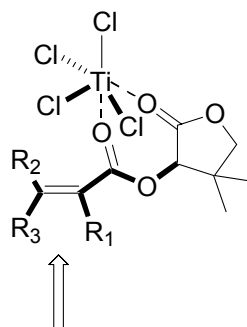


Figura 18. Model del complex quelat de Helmchen amb el qual s'explica el sentit de la inducció asimètrica de les reaccions de Diels-Alder catalitzades per TiCl_4 amb acrilats de pantolactona.

³⁷ Poll, T.; Sobczak, A.; Hartmann, H.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3095-3098.

Introducció

L'auxiliar quiral es va recuperar completament i de forma enantiopura (> 99% ee) per hidròlisi dels èsters amb LiOH, excepte en el cas de l'èster més impedit format a partir de l'èster metacrílic i l'antracè (entrada 5, Taula 1), en el qual es van necessitar condicions d'hidròlisi més dràstiques donant un important grau de racemització de l'auxiliar.

4.2. Resolució cinètica dinàmica d' α -haloèsters amb nucleòfils nitrogenats i oxigenats.

Aquests nous auxiliars quirals també han demostrat ser en general lleugerament superiors a l'(*R*)-pantolactona, (*R*)-1, en la preparació d' α -aminoàcids i α -ariloxiàcids a través de resolució cinètica dinàmica de barreges diastereomèriques dels corresponents α -bromoèsters per reacció amb nucleòfils nitrogenats i oxigenats (Figura 19, Taula 2). Utilitzant dibenzilamina com a nucleòfil i NaI com a catalitzador en el si de CH₃CN es van obtenir els corresponents α -aminoèsters 7 amb rendiments quantitius i excel·lents diastereoselectivitats (82 a > 99% de) (entrades 1 i 2, Taula 2), superiors als obtinguts utilitzant (*R*)-1 com a auxiliar quiral. Els auxiliars quirals es van recuperar de forma quantitativa i sense racemització.

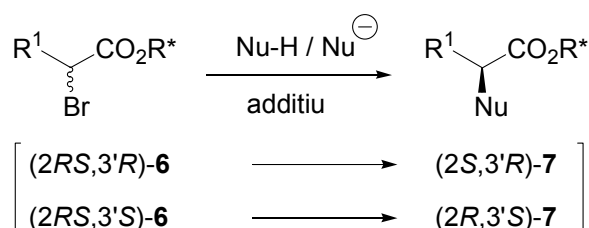


Figura 19. Resolució cinètica dinàmica en la reacció d' α -haloèsters amb nucleòfils nitrogenats i oxigenats.

La hidròlisi amb LiOH de l' α -aminopropanoat 7 ($R^1 = \text{Me}$) va procedir sense racemització obtenint el corresponent α -aminoàcid amb elevat rendiment i excés diastereomèric (que es va augmentar fins a > 99% després de cristal·lització). En canvi, a la hidròlisi de l' α -aminofenilacetat 7 ($R^1 = \text{Ph}$) es va observar una racemització parcial. També es va observar una eliminació competitiva d'HBr, la qual depèn de l'acidesa de l'hidrogen β i de l'impediment estèric al voltant del carboni α en els èsters 6 ($R^1 = \text{benzil}$ i $R^1 = i\text{-Pr}$), la qual cosa limita d'alguna manera les possibilitats d'aquest mètode.³⁸

El grup de treball també va utilitzar aquesta metodologia per tenir accés a α -ariloxiàcids i α -hidroxiàcids utilitzant arilòxids de sodi com a nucleòfils i (*R*)- i (*S*)-2a com a auxiliars quirals (entrades 3-11, Taula 2).³⁹ Així, utilitzant un grup *p*-metoxifenoxi com a grup hidroxil latent, es va preparar una sèrie d' α -hidroxiàcids enantioenriquits a partir de diferents barreges

³⁸ Camps, P.; Pérez, F.; Soldevilla, N.; Borrego, M.A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 493-509.

³⁹ Camps, P.; Pérez, F.; Soldevilla, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1877-1894.

Introducció

diastereomèriques de bromoèsters **6** en presència de iodur de tetrahexilamoni com a catalitzador, seguit d'oxidació amb nitrat cèric amònic dels èsters diastereo enriquits resultants **7** i recuperació de l'auxiliar quiral per hidròlisi àcida (entrades 3, i 8-11, Taula 2). Les diastereoselectivitats van ser elevades (84-98% de), excepte en el cas de l'èster **6** ($R^1 = \text{Me}$) amb un 54% de, probablement degut a la baixa diferència de reactivitat entre els corresponents èsters diastereomèrics de partida com a conseqüència del baix impediment estèric del grup metil en comparació amb els grups isopropil, benzil i fenil. En comparació amb reaccions similars utilitzant (*R*)-**1** com a auxiliar quiral, la utilització de (*R*)- i (*S*)-**2a** va donar diastereoselectivitats similars en el cas de **6** ($R^1 = \text{Me}$), però va donar diastereoselectivitats molt més elevades en els casos dels èsters amb més impediment estèric ($R^1 = i\text{-Pr}$ i Ph). La hidròlisi àcida d'aquests α -hidroxièsters diastereo enriquits resultants de l'oxidació dels èsters **7** va donar els corresponents α -hidroxiàcids amb rendiments elevats i sense racemització o amb molt poc grau de racemització, mentre que els auxiliars quirals es van recuperar amb rendiments de moderats a alts i amb > 99% ee.^{39,40}

En el cas dels èsters **6** ($R^1 = \text{Me}$) es van obtenir resultats semblants utilitzant 2,4-diclorofenòxid sòdic i 4-cloro-2-metilfenòxid sòdic, relacionats amb la síntesi d'àcids ariloxipropanoics herbicides com el diclorprop-P i el mecoprop-P (entrades 4-7, Taula 2).⁴⁰

En totes aquestes reaccions, el sentit d'inducció asimètrica va ser el mateix que utilitzant pantolactona com a auxiliar quiral.

Ent.	R ¹	Conf aux	Nu-H / Nu ⁻	Additiu	Dvent	Ta. (°C)	Rdt (%)	de (%)	Conf
1	Me	<i>R</i>	(PhCH ₂) ₂ NH	Nal	CH ₃ CN	60	100	82 ^a	<i>S</i>
2	Ph	<i>S</i>	(PhCH ₂) ₂ NH	Nal	CH ₃ CN	60	100	>99 ^a	<i>R</i>
3	Me	<i>S</i>	(<i>p</i> -MeO-Ph)-ONa	(Hex) ₄ NI	THF	-5 a 0	79	54 ^b	<i>R</i>
4	Me	<i>S</i>	(2,4-Cl ₂ -Ph)-ONa	(Hex) ₄ NI	THF	-5 a 0	91	58 ^a	<i>R</i>
5	Me	<i>R</i>	(2,4-Cl ₂ -Ph)-ONa	(Hex) ₄ NI	THF	-5 a 0	93	54 ^a	<i>S</i>
6	Me	<i>S</i>	(4-Cl-2-Me-Ph)-ONa	(Hex) ₄ NI	THF	-5 a 0	89	48 ^a	<i>R</i>
7	Me	<i>R</i>	(4-Cl-2-Me-Ph)-ONa	(Hex) ₄ NI	THF	-5 a 0	86	64 ^a	<i>S</i>
8	<i>i</i> -Pr	<i>S</i>	(<i>p</i> -MeO-Ph)-ONa	(Hex) ₄ NI	THF	-5 a 0	65	98 ^a	<i>R</i>
9	benzil	<i>S</i>	(<i>p</i> -MeO-Ph)-ONa	(Hex) ₄ NI	THF	-5 a 0	48	89 ^c	<i>R</i>
10	Ph	<i>S</i>	(<i>p</i> -MeO-Ph)-ONa	(Hex) ₄ NI	THF	-5 a 0	98	84 ^d	<i>R</i>
11	Ph	<i>R</i>	(<i>p</i> -MeO-Ph)-ONa	(Hex) ₄ NI	THF	-5 a 0	95	94 ^e	<i>S</i>

^aPartint d'una barreja diastereomèrica 1:1. ^bPartint d'una barreja lleugerament enriquida en el diastereòmer (2*S*) (26% de). ^cPartint d'una barreja lleugerament enriquida en el diastereòmer (2*S*) (4% de). ^dPartint d'una barreja lleugerament enriquida en el diastereòmer (2*S*) (6% de). ^ePartint d'una barreja lleugerament enriquida en el diastereòmer (2*R*) (7% de).

Taula 2. Resolució cinètica dinàmica en la reacció d' α -haloèsters **6** amb diferents nucleòfils.

⁴⁰ Camps, P.; Pérez, F.; Soldevilla, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2065-2079.

4.3. Desracemització d'àcids carboxílics α,α -disubstituïts.

El nostre grup de treball també va utilitzar (*R*)- i (*S*)-**2a** com a auxiliars quirals en reaccions de desracemització d'una sèrie d'àcids carboxílics α,α -disubstituïts,^{41,42} α -haloàcids,^{39,40} i α -aminoàcids³⁸ (Figura 20, Taula 3).

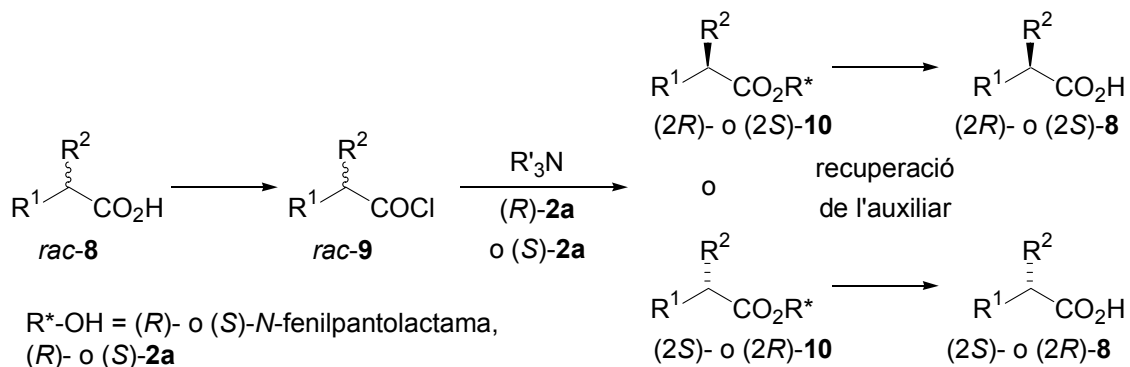


Figura 20. Desracemització d'àcids carboxílics α,α -disubstituïts utilitzant (*R*)- i (*S*)-**2a** com a auxiliars quirals.

Contràriament als processos de desracemització desenvolupats per a (*R*)-**1**, el procediment desenvolupat pel nostre grup de treball per a (*R*)- i (*S*)-**2a** implicava una mescla ràpida del clorur d'àcid corresponent, l'auxiliar quiral i l'amina terciària en el dissolvent escollit normalment a 0 °C, sense necessitat de formar la cetena prèviament, evitant així la seva hidròlisi o dimerització abans de reaccionar amb l'auxiliar quiral. Sota aquestes condicions de reacció, la cetena podria formar-se in situ, i podria experimentar una addició diastereoselectiva per part de l'auxiliar quiral per donar els èsters **10** diastereoenriquits. Alternativament, una resolució cinètica dinàmica dels cations acilamoni intermedis per reacció amb l'auxiliar quiral també podria explicar la diastereoselectivitat en aquestes reaccions (Figura 21).³⁸

⁴¹ Camps, P.; Giménez, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 991-1000.

⁴² Camps, P.; Giménez, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1227-1234.

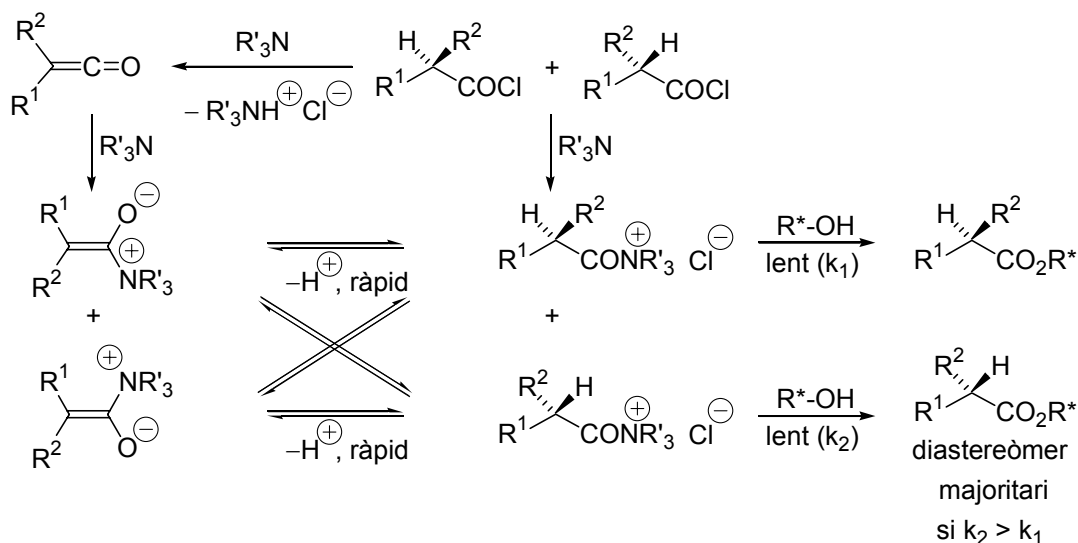


Figura 21. Possible mecanisme de la desracemització d'àcids carboxílics α,α -disubstituïts.

La reacció del clorur d'àcid racèmic amb l'amina podria donar una barreja racèmica dels cations acilamoni que podrien estar en ràpid equilibri a través dels enolats E i Z corresponents. Aquests enolats podrien alternativament formar-se per addició de l'amina a la cetena generada in situ. Una reacció lenta d'aquests cations acilamoni enantiomèrics amb l'auxiliar quiral enantiopur podria resultar en una formació diastereoselectiva d'un dels dos possibles èsters a través d'una resolució cinètica dinàmica, sempre que l'auxiliar quiral reaccionés més ràpidament amb un d'ells i s'aconseguís un equilibri entre ambdós cations acilamoni enantiomèrics.

Els resultats obtinguts van ser similars als obtinguts amb la pantolactona tot i que els excessos diastereomèrics van ser lleugerament més baixos, degut probablement a una temperatura de reacció més elevada.

Introducció

Ent	R ¹	R ²	Conf aux	Amina	Dvent	T (°C)	Rdt (%)	de (%)	Conf	Hidròlisi Aux. (% ee)	Ref
1	6-metoxi-2-naftil	Me	S	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	0	91	89	S	2N HCl, AcOH (>99)	40
2	4-isobutilfenil	Me	S	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	0	93	91	S	2N HCl, AcOH (>99)	40
3	4-isobutilfenil	Me	R	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	0	89	90	R	2N HCl, AcOH (>99)	40
4	Ph	Me	S	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	0	77	74	S	2N HCl, AcOH (>99)	40
5	Ph	Et	R	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	0	88	88	R	2N HCl, AcOH (>99)	41
6	Ph	Et	S	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	0	91	88	S	2N HCl, AcOH (>99)	41
7	Ph	ciclohexil	S	DMAP	CH ₂ Cl ₂	0	65	39	S	2N HCl, AcOH (>99)	41
8	Ph	PhCH ₂	R	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	0	87	83	R	2N HCl, AcOH (>99)	41
9	Ph	4-MeO-benzil	S	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	0	90	73	S	2N HCl, AcOH (>99)	41
10	Me	Br	S	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	-20	99	86	R	LiOH, THF/H ₂ O (>99)	38
11	<i>i</i> -Pr	Br	R	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	-5-0	84	84	S	LiOH, THF/H ₂ O (>99)	38
12	benzil	Br	S	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	-5-0	99	82	R	LiOH, THF/H ₂ O (>99)	38
13	Me	Cl	R	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	-20	>99	96	S	LiOH, H ₂ O ₂ (>99)	39
14	Me	Cl	S	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	-20	99	>99	R	LiOH, H ₂ O ₂ (>99)	39
15	Et	Cl	S	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	-20	>99	74	R	LiOH, H ₂ O ₂ (>99)	39
16	<i>i</i> -Pr	Cl	S	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	-20	>99	22	R	LiOH, H ₂ O ₂ (>99)	39
17	benzil	Cl	R	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	-20	99	59	S	LiOH, H ₂ O ₂ (>99)	39
18	Ph	Cl	S	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	-20	99	72	S	LiOH, THF/H ₂ O (>99)	39
19	Me	ftalimido	S	Et ₃ N	THF	20	>99	96	R	2N HCl, AcOH (>99)	37
20	Me	ftalimido	R	Et ₃ N	THF	20	99	95	S	2N HCl, AcOH (>99)	37
21	<i>i</i> -Pr	ftalimido	R	Et ₃ N	THF	20	99	41	S	2N HCl, AcOH (>99)	37
22	Ph	ftalimido	R	Et ₃ N	THF	-78	94	86	R	2N HCl, AcOH (>99)	37

Taula 3. Desracemització d'àcids carboxílics α,α -disubstituïts **8** utilitzant (*R*)- i (*S*)-**2a** com auxiliars quirals.

Com en el cas de la pantolactona, en la desracemització d'àcids carboxílics α -alquil- α -arildisubstituïts partint de (*R*)- i (*S*)-**2a** es van obtenir els èsters **10** de configuració (*2R*) i (*2S*), respectivament, mentre que en la desracemització d' α -haloàcids i α -aminoàcids partint de (*R*)- i (*S*)-**2a** es van obtenir els èsters **10** de configuració (*2S*) i (*2R*), respectivament. Les úniques

Introducció

excepcions corresponen a la desracemització de l' α -aminoàcid **8** ($R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{ftalimido}$) (entrada 22, Taula **3**), resultat que també es va observar utilitzant (*R*)-**1** com a auxiliar quiral, i a la del cloroàcid **8** ($R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{Cl}$) (entrada 18, Taula **3**). Després de la recuperació de l'auxiliar quiral, els corresponents àcids carboxílics es van obtenir amb rendiment elevat i essencialment sense racemització.

En tots els casos l'auxiliar quiral es va recuperar amb rendiment elevat i sense racemització.

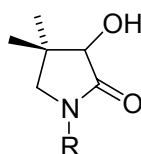
OBJECTIUS

Objectius

Tenint en compte els excel·lents resultats dels auxiliars quirals (*R*)- i (*S*)-**2a** en reaccions de desracemització, resolució cinètica dinàmica en la reacció d' α -haloèsters amb diversos nucleòfils i en reaccions de Diels-Alder asimètriques ens vam plantejar:

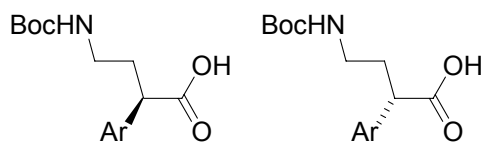
1. Posar a punt un procediment per obtenir noves pantolactames en forma racèmica, a partir de les quals es podrien preparar els corresponents enantiòmers pel procediment descrit per a (*R*)- i (*S*)-**2a** (Figura 15). Aquestes noves pantolactames enantiopures es podrien utilitzar com a nous auxiliars quirals amb propietats avantatjoses davant d'(*R*)- i (*S*)-**2a**, com ara:

- un grup bàsic que permetria la recuperació de l'auxiliar quiral a través d'una extracció àcid-base.
- presència d'un grup funcional a través del qual aquests auxiliars quirals es poguessin fixar en un suport polimèric simplificant la seva recuperació.

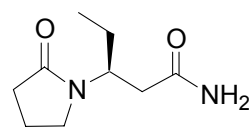
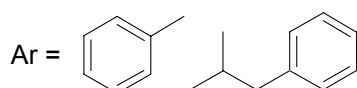


R = diversos substituents: alquil, aril, aril substituït.

2. L'aplicació de l'(*R*)- o (*S*)-*N*-fenilpantolactama, (*R*)- o (*S*)-**2a** o d'alguna de les noves pantolactames en noves reaccions de desracemització d'àcids carboxílics α,α -disubstituïts com a etapes clau per a la síntesi en forma enantiopura de compostos amb potencial activitat farmacològica o de fàrmacs establerts com àcids α -aril- γ -aminobutírics anàlegs del GABA (àcid γ -aminobutíric) o l'antiepilèptic levetiracetam.



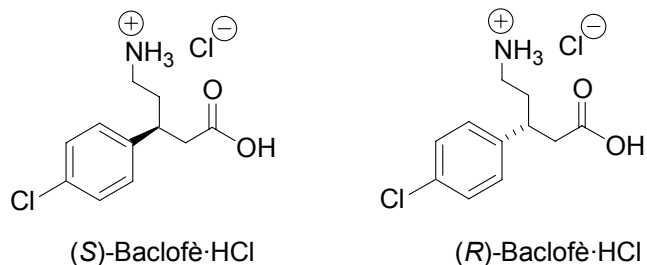
Àcids (*R*)- i (*S*)- α -aril- γ -aminobutírics



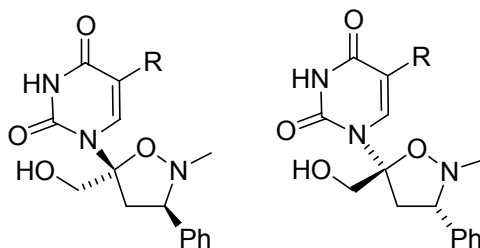
(*S*)-Levetiracetam

Objectius

3. L'aplicació de l'(*R*)- o (*S*)-*N*-fenilpantolactama, (*R*)- o (*S*)-**2a**, o d'alguna de les noves pantolactames a addicions de Michael diastereoselectives amb acceptors contenint l'auxiliar quiral, com a etapa clau per a la síntesi dels dos enantiòmers del fàrmac baclofè.



4. L'aplicació de l'(*R*)- o (*S*)-*N*-fenilpantolactama, (*R*)- o (*S*)-**2a**, o d'alguna de les noves pantolactames a cicloadicions 1,3-dipolars diastereoselectives amb dipolaròfils contenint l'auxiliar quiral, com a etapa clau per a la síntesi en forma enantiopura d'*N*,*O*-psiconucleòsids amb potencial activitat antivírica.



PART TEÒRICA

1. Preparació de noves pantolactames diferentment *N*-substituïdes.

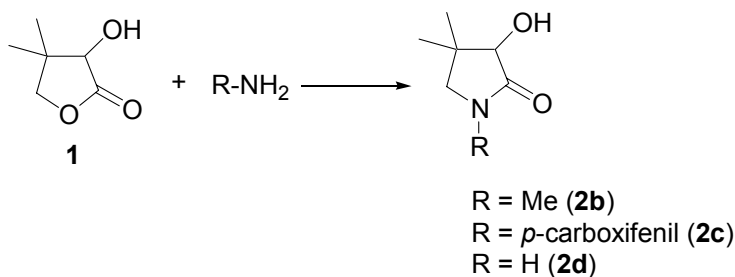
Com s'ha comentat anteriorment, el nostre grup de treball va desenvolupar vies alternatives de síntesi enantioselectiva dels dos enantiòmers de l'*N*-fenilpantolactama, (*R*)- i (*S*)-**2a**, que han estat utilitzats eficientment com a auxiliars quirals en diferents tipus de reaccions.

La pantolactama racèmica utilitzada com a producte de partida per a la síntesi d'(*R*)- i (*S*)-**2a** s'obtenia amb bon rendiment (82%) per reacció amb la pantolactona racèmica, (\pm)-**1**, amb excés d'anilina en presència d'una quantitat catalítica de *p*-TsOH a reflux durant 12 h.

Els excel·lents resultats obtinguts amb (*R*)- i (*S*)-**2a** com a auxiliars quirals ens va portar a intentar desenvolupar altres pantolactames *N*-substituïdes que presentessin valors afegits com:

- pantolactames **2** que tinguessin un grup amino com a substituent, el qual facilités la separació i recuperació de l'auxiliar quiral a través de rentats àcid-base,
- pantolactames **2** amb un substituent com l'hidroxil que permetés un ancoratge de l'auxiliar quiral a un suport polimèric.

Així doncs, un dels objectius d'aquesta tesi doctoral va ser posar a punt un procediment general d'obtenció de pantolactames diferentment substituïdes en el nitrogen. Per analogia amb la preparació de la *N*-fenilpantolactama **2a**, un procediment molt adient consistiria en la reacció de la pantolactona amb amines primàries. De tota manera, hi ha molt poques pantolactames descrites, en concret, la *N*-metilpantolactama **2b**,⁴³ la *p*-carboxifenilpantolactama **2c**³³ i la no substituïda **2d**⁴⁴ (Esquema 1).



Esquema 1

Les pantolactames **2b** i **2d** s'havien obtingut per reacció de **1** amb metilamina aquosa o hidròxid amònic a altes temperatures en un tub tancat, mentre que la *N*-(*p*-carboxifenil)pantolactama s'havia preparat per un mètode semblant al mencionat anteriorment per a la preparació de **2a**. La pantolactama **2d** també s'havia preparat per deshidratació del

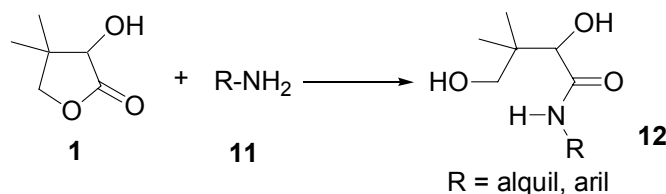
⁴³ Ryan, C. W.; Ainsworth, C. J. *Org. Chem.* **1962**, *27*, 2901-2905.

⁴⁴ Kopelevich, V. M.; Bulanova, L. N.; Gunar, V. I. *Chem. Nat. Compd.* **1982**, *18*, 215-219.

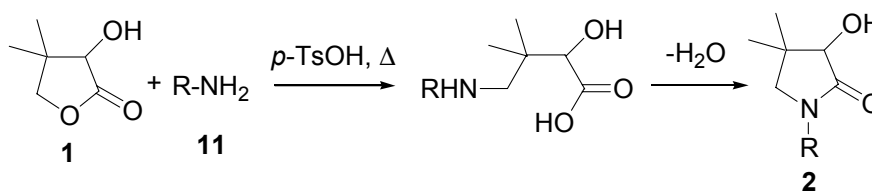
Capítol 1

corresponent γ -aminoàcid.⁴⁴ Recentment, s'ha descrit la preparació amb baix rendiment de l'*O*-benzilpantolactama per reacció de l'*O*-benzilpantolactona amb amoníac aquós en un tub tancat a 230 °C.⁴⁵

D'altra banda, està descrit que la reacció de pantolactona, **1**, amb moltes amines primàries, **11**, dóna les corresponents hidroxiamides, **12**, amb bon rendiment^{46,47,48,49,50,51} (Esquema 2).



Un mecanisme raonable de formació d'una pantolactama per reacció de pantolactona i una amina primària implicaria l'atac nucleofílic de l'amina al grup metil·là de la pantolactona, generant un γ -aminoàcid, la deshidratació del qual donaria la pantolactama (Esquema 3).



Tant la primera com la segona etapa d'aquest procés poden experimentar catàlisi àcida. De tota manera, els resultats descrits semblen indicar que les amines primàries **11**, tant alifàtiques com aromàtiques reaccionen més ràpidament amb la funció carbonílica de la pantolactona per donar les corresponents hidroxiamides **12**. Així, una possible explicació de la formació de l'*N*-fenilpantolactama per reacció de la pantolactona amb l'anilina, implicaria que la hidroxiamida formada inicialment, podria revertir a la pantolactona en les condicions de treball,

⁴⁵ Akkari, R.; Calmes, M.; Mai, N.; Rolland, M.; Martinez, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5859-5865.

⁴⁶ Shive, W.; Snell, E. E. *J. Biol. Chem.* **1945**, *160*, 287-292.

⁴⁷ Szabo, A.; Künzle, N.; Mallat, T.; Baiker, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 61-76.

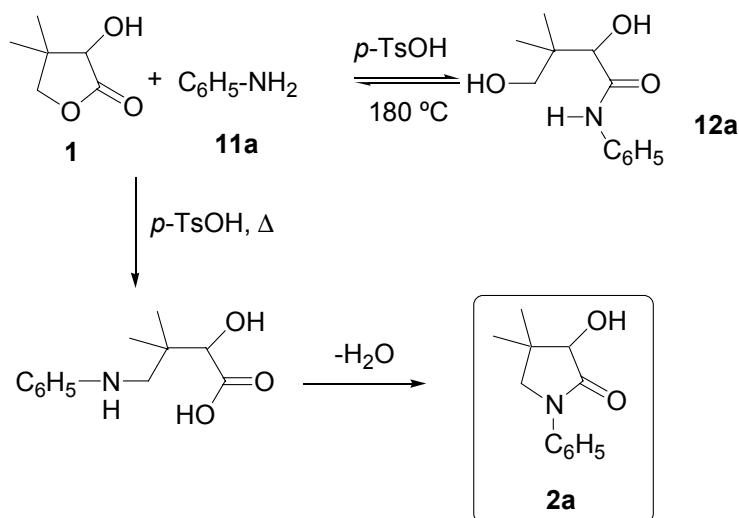
⁴⁸ Baukov, Y. I.; Shipov, A. G.; Kramarova, E. P.; Mamaeva, E. A.; Zamyslyayeva, O. A.; Anisimova, N. A.; Negrebetskii, V. V. *Russ. J. Org. Chem.* **1996**, *32*, 1216-1228.

⁴⁹ (a) Arris, J.; Baddiley, J.; Buchanan, J. G.; Thain, E. M. *J. Chem. Soc.* **1956**, 4968-4973. (b) Wiley, R. H.; Kennedy, J. E. *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 117-118.

⁵⁰ (a) Aquino, F.; Pauling, H.; Walther, W.; Plattner, D. A.; Bonrath, W. *Synthesis*, **2000**, 731-737. (b) Sakuragi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 838.

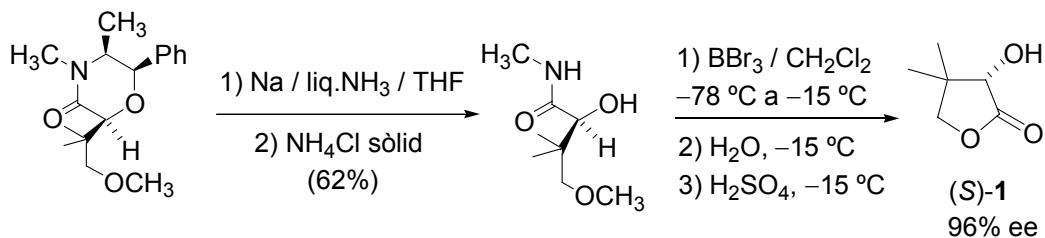
⁵¹ Nagase, O.; Tagawa, H.; Shimizu, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1968**, *16*, 977-983.

mentre que la formació de pantolactama seria un procés essencialment irreversible (Esquema 4).



Esquema 4

De fet, Pansare i Jain van posar de manifest la formació de pantolactona a partir d'una hidroxiamida⁵² sota catalisi àcida (Esquema 5).



Esquema 5

A més a més, Ivana Barrios en un treball previ, havia comprovat que en escalfar a $180\text{ }^\circ C$, la hidroxiamida derivada de la pantolactona 1 i l'anilina, 11a, sota catalisi àcida es formava pantolactona a més de la pantolactama corresponent 2a. D'altra banda, és ben coneguda la tendència a deshidratar-se dels γ -aminoàcids a les corresponents lactames d'anells de 5 membres,^{44,53} procés essencialment irreversible en medi àcid.

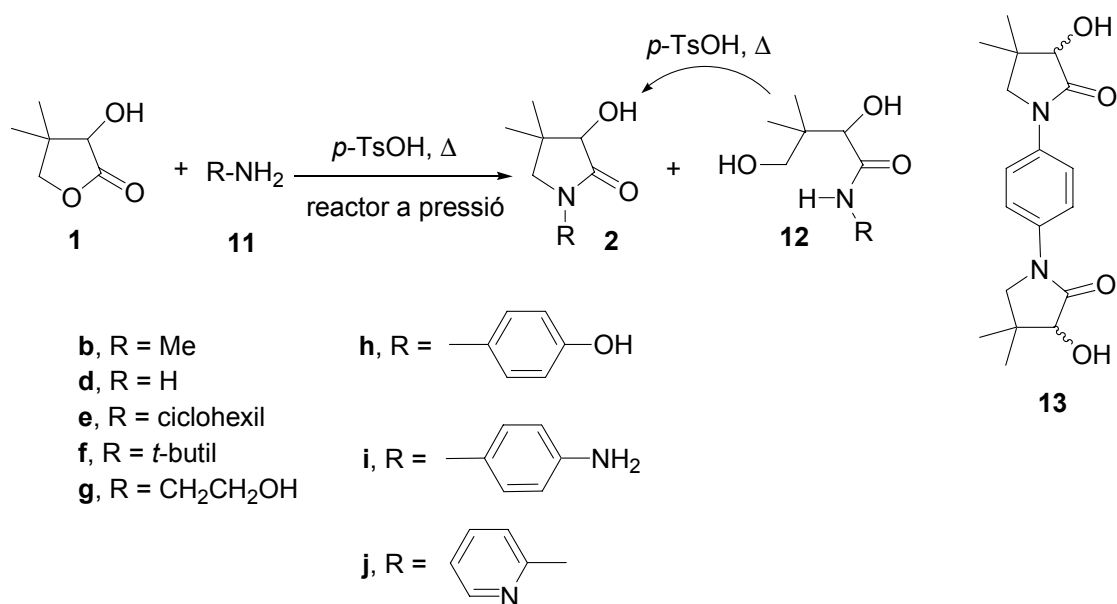
⁵² Pansare, S. V.; Jain, R. P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 175-177.

⁵³ Kopelevich, V. M.; Bulanova, L. N.; Gunar, V. I. *J. Gen. Chem. USSR.*, **1976**, *46*, 2514-2515.

Capítol 1

Van ser aquests fets que ens van fer considerar que en condicions prou enèrgiques la pantolactona podria reaccionar amb amines primàries sota catàlisi àcida per donar les corresponents pantolactames. L'estudi d'aquesta reacció es va dur a terme en un reactor a pressió per evitar pèrdues de l'amina en el cas d'amines volàtils.

En tots els casos, es va fer servir un lleuger excés d'amina (2'1 equiv.) i una quantitat catalítica de *p*-TsOH (0'1 equiv.) fent servir MeOH o EtOH com a dissolvent i treballant a 250 °C de temperatura. En aquestes condicions la pressió màxima de treball arribava a 15 atm (Esquema 6).



Esquema 6

Les amines emprades van ser metilamina, **11b**, amoníac, **11d**, ciclohexilamina, **11e**, *t*-butilamina, **11f**, 2-aminoetanol, **11g**, *p*-aminofenol, **11h**, *p*-fenilendiamina, **11i**, i la 2-aminopiridina, **11j**, que inclouen amines alifàtiques primàries amb diferent grau d'impediment estèric, amines alifàtiques amb un substituent hidroxil i amines aromàtiques amb substituent hidroxil i amino, així com amoníac. Els resultats obtinguts es recullen a la Taula 4.

Entrada	Productes de partida	Temps ^a	Productes i rendiments ^b
1	1 + 11b	4 h	2b (42%)
2	12b	4 h	2b (39%)
3	1 + 11e	4 h	2e (52%)

Capítol 1

4	1 + 11f	4 h	2f (10'5%)
5	1 + 11f	8 h	2f (16%)
6	1 + 11f	24 h	2f (14%)
7	1 + 11d	4 h	Barreja de 12d (19%) ^c i 2d (19%) ^c
8	12d	4 h	1 (40%)+ Barreja de 12d (9%) ^c i 2d (9%) ^c
9	1 + 11g	4 h	2g (24%)
10	1 + 11h	4 h	2h (23%)
11	1 + 11i	4 h	2i (37%)
12	1 + 11i	4 h ^d	13 (24%)
13	1 + 11j	4 h	2j (14%)
14	1 + 11j	8 h	2j (5'5%)

^aProcediment : **1**, **11** (2'1 equiv.) (o **12**) i *p*-TsOH·H₂O (0'1 equiv.) en MeOH (2 mL / g de **1** o **12**) o EtOH (2 mL / g de **12**), 250 °C, reactor a pressió. ^bEls rendiments es refereixen a productes aïllats excepte quan s'indica el contrari. ^cEl rendiment ha estat calculat per integració en l'espectre de ¹H-RMN. ^dEn aquest cas, es van utilitzar 0'5 mol d'amina per mol de pantolactona.

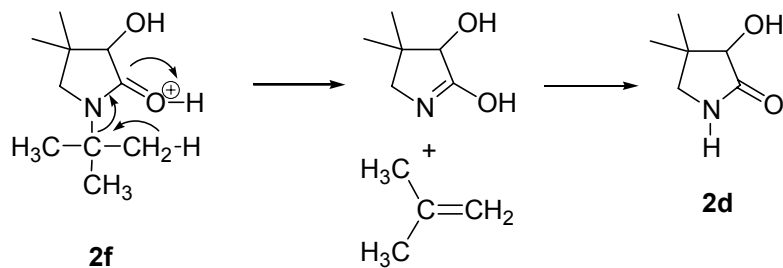
Taula 4: Productes i rendiments de les reaccions de pantolactona **1** amb amines **11**, o hidroxiamides **12**, amb *p*-TsOH sota diferents condicions de reacció.

Com es pot veure la reacció de la pantolactona **1** amb metilamina **11b** va donar un rendiment acceptable (42%) de la pantolactama corresponent **2b**. El rendiment d'aquesta reacció va ser comparable (39%) quan es va fer servir com a producte de partida la corresponent hidroxiamida **12b**.

La reacció de la pantolactona **1** amb ciclohexilamina **11e** va donar un rendiment de pantolactama **2e** (52%) lleugerament superior malgrat tractar-se d'una amina primària més impedida estèricament.

En canvi, la reacció de la pantolactona **1** amb *t*-butilamina **11f** va donar un rendiment de pantolactama **2f** clarament inferior. Amb un temps de reacció de 4 h el rendiment va ser únicament del 10'5%, mentre que augmentant el temps de reacció a 8 h el rendiment va augmentar a un 16% però va disminuir al 14% en augmentar el temps de reacció fins a 24 h. Els baixos rendiments són deguts en part a l'impediment estèric exercit pel grup *t*-butil en aquesta reacció i en part a la descomposició del producte ja que vam observar la formació de la

pantolactama no substituïda en el nitrogen, **2d**, en augmentar el temps de reacció. La formació d'aquest subproducte podria explicar-se a partir de la pantolactama **2f** per pèrdua d'isobutè sota catàlisi àcida (Esquema 7).



Esquema 7

La reacció de la pantolactona **1** amb l'amoniac, **11d**, va donar una barreja, que no es va poder separar, de la pantolactama **2d** i la hidroxiamida corresponent **12d** en proporcions similars (38% de rendiment global). Quan la hidroxiamida **12d** es va sotmetre a les condicions de reacció sota catàlisi àcida es va aïllar pantolactona **1** com a producte majoritari i una barreja del producte de partida **12d** i pantolactama **2d** en proporcions similars i amb baix rendiment (18% de rendiment global).

Contràriament al que esperàvem, la reacció de pantolactona **1** amb 2-aminoetanol **11g** va donar la pantolactama **2g** amb baix rendiment (24%) probablement per degradació de l'aminoetanol en les condicions enèrgiques de reacció.

Malgrat que Ivana Barrios havia comprovat que aquestes condicions de reacció donaven bon rendiment d'*N*-fenilpantolactama **2a** (93% de rendiment), quan la reacció es va aplicar al *p*-aminofenol, **11h**, la lactama corresponent **2h** es va obtenir amb baix rendiment (23%), probablement degut a la inestabilitat del producte, la dissolució del qual s'enfosquia ràpidament.

El rendiment va ser lleugerament millor en fer servir la *p*-fenilendiamina, **11i**, (37%). Cal destacar que quan es va dur a terme la reacció de pantolactona amb *p*-fenilendiamina **11i** en una relació molar de 2 a 1 es va obtenir únicament un producte de doble reacció, **13**, si bé amb baix rendiment (24%) (Esquema 6).

Finalment, la reacció de la pantolactona **1** amb la 2-aminopiridina, **11j**, va conduir a la corresponent pantolactama **2j** però amb baix rendiment (14%) probablement com a conseqüència de la menor nucleofília d'aquesta amina. D'altra banda, quan es va allargar el temps de reacció el rendiment va disminuir probablement per degradació de la pantolactama formada en les condicions de reacció.

Capítol 1

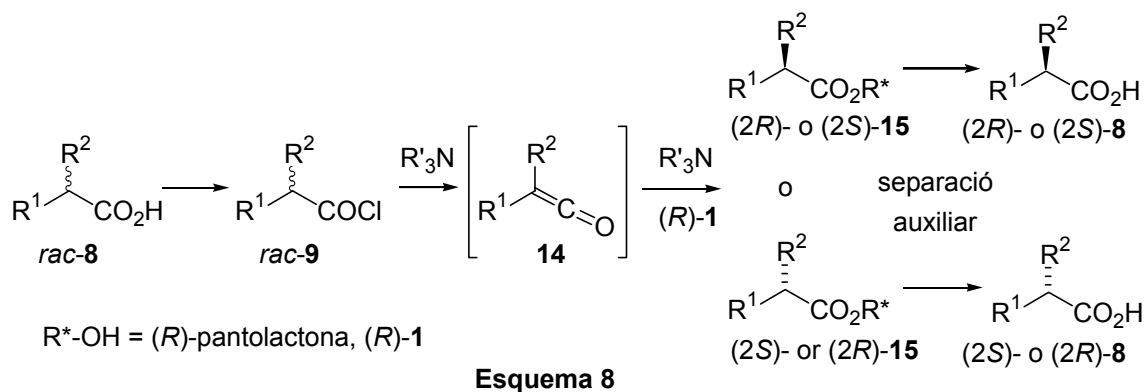
Aquest procediment es va complementar amb un altre desenvolupat en paral·lel pel grup del Prof. Alfredo Ricci, del Departament de Química Orgànica de la Universitat de Bologna, en el qual les reaccions es van dur a terme per irradiació de microones en lloc de treballar en un reactor a pressió obtenint rendiments comparables de les pantolactames, encara que amb temps de reacció molt més curts (5-30 min).

En conclusió, s'ha desenvolupat un procediment general que permet obtenir pantolactames amb diferents substituents en el nitrogen si bé amb rendiments baixos a moderats excepte en casos concrets com l'*N*-fenilpantolactama **2a**. Per tant, la pantolactama més adient per a continuar el seu estudi quant a les seves aplicacions com a auxiliar quiral en reaccions diastereoselectives seguia sent l'*N*-fenilpantolactama **2a**, ja estudiada pel grup de treball anteriorment.

2. Aplicació d'(*R*)- i (*S*)-*N*-fenilpantolactama com a auxiliars quirals per a la desracemització d'àcids carboxílics α,α -disubstituïts.

2.1. Antecedents d'ús de l'(*R*)-pantolactona en reaccions de desracemització.

Com s'ha comentat a l'apartat *Introducció* l'(*R*)-pantolactona s'ha utilitzat en els últims anys per a l'obtenció en forma enantiopura d'àcids carboxílics α,α -disubstituïts a partir dels corresponents àcids racèmics **8** (Esquema 8).



Aquest procés de desracemització implica la conversió de *rac*-**8** en una cetena proquiral, **14**, seguida d'una addició nucleòfila diastereoselectiva d'(*R*)-**1**. La hidròlisi controlada dels èsters diastereo enriquits **15** dona els àcids carboxílics enantioenriquits **8**.

Tot i que els primers exemples d'addicions d'alcohols quirals a cetenes van ser descrits fa més de set dècades, només s'havien aconseguit diastereoselectivitats moderades fins que el grup de Larsen i Corley l'any 1989 va descriure la preparació enantioselectiva d'àcids 2-arilpropionics (agents antiinflamatoris), per reacció de cetenes aril metíliques amb α -hidroxièsters com a auxiliars quirals amb nivells d'inducció asimètrica sense precedents fins aquell moment.¹⁵ Així, en la desracemització de l'ibuprofè utilitzant (*R*)-**1**, el corresponent èster (*2R*)-**15** es va obtenir amb rendiment elevat (90%) i un excel·lent excés diastereomèric (> 98% de) (entrada 1, Taula 5). La hidròlisi àcida o bàsica de l'èster de pantolactona va donar (*R*)-ibuprofè enantiopur (99% ee).¹⁵

Capítol 2

Ent.	R ¹	R ²	Amina	Dvent	T (°C) ^a	Rdt (%)	de (%)	Conf.	Recup. auxiliar	Ref
1	4-(<i>i</i> -Bu)C ₆ H ₄	Me	Me ₃ N	heptà	-78	90	>98	R	AcOH-HCl aq. o LiOH	15
2	Ph	Me	Me ₃ N	heptà	-78	91	>99	R	LiAlH ₄	54
3	4-(MeO)C ₆ H ₄	Me	Me ₃ N	heptà	-78	90	>99	R	LiAlH ₄	54
4	Ph	Et	Me ₃ N	heptà	-78	93	>99	R	LiAlH ₄	54
5	Ph	benzil	Me ₃ N	heptà	-78	90	>99	R	LiAlH ₄	54
6	4-(MeO)C ₆ H ₄	Al-lil	Me ₃ N	heptà	-78	65	>99	R	LiAlH ₄	54
7	3-(benzoil)C ₆ H ₄	Me	Et ₃ N	THF	-78	^b	97	R	Na ₂ CO ₃	55
8	3-(benzoil)C ₆ H ₄	Me	Me ₃ N	THF	-10	^b	88	R	Na ₂ CO ₃	55
9	3-(benzoil)C ₆ H ₄	Me	Et ₃ N	toluè	-78	^b	>99	S^c	Na ₂ CO ₃	55
10	<i>t</i> -Bu	Br	Me ₂ EtN	THF	-78	79	87	S	LiOH	56
11	<i>i</i> -Pr	Br	Me ₂ EtN	THF	-78	78	78	S	LiOH	56
12	<i>i</i> -Pr	I	Me ₂ EtN	THF	-78	71	85	S	LiOH	56
13	Ph ₂ CH	I	Me ₂ EtN	THF	-78	52	>95	S	LiOH	56
14	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁ CH ₂	I	Me ₂ EtN	THF	-78	48	75	S	LiOH	56
15	Et	Br	Me ₂ EtN	THF	-78	63	75	S	LiOH	56
16	Et	Br	Me ₂ EtN	THF	-78	84 ^d	83	S	LiOH	56
17	Me	Br	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	-20	90	90	S	LiAlH ₄ o AcOH-HCl aq. ^e	57
18	<i>i</i> -Pr	Br	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	-20	88	94	S	LiAlH ₄ o AcOH-HCl aq. ^e	57
19	Ph	ftalimido	Et ₃ N	THF	-78	96	98	R	NaOH, MeOH	58, 59
20	4-F-C ₆ H ₄	ftalimido	Et ₃ N	THF	-78	95	97	R	AcOH-HCl aq.	59
21	Me	ftalimido	Et ₃ N	THF	0	95	94	S	AcOH-HCl aq.	59
22	<i>i</i> -Bu	ftalimido	Et ₃ N	THF	0	69	33	S	AcOH-HCl aq.	59
23	<i>i</i> -Pr	ftalimido	Et ₃ N	THF	0	80	42	S	AcOH-HCl aq.	59, 60
24	<i>i</i> -Pr	ftalimido	Me ₃ N	THF	0	85	75	R	AcOH-HCl aq.	60
25	<i>i</i> -Pr	ftalimido	Me ₂ EtN	THF	0	84	36	R	AcOH-HCl aq.	60
26	Ph	(ftalimido)CH ₂	Et ₃ N	THF	20	88	94	S	AcOH-HCl aq.	61
27	4-(F)C ₆ H ₄	(ftalimido)CH ₂	Et ₃ N	THF	0	78	84	S	AcOH-HCl aq.	62

⁵⁴ Senanayake, C. H.; Larsen, R. D.; Bill, T. J.; Liu, J.; Corley, E. G.; Reider, P. J. *Synlett* **1994**, 199-200.

⁵⁵ Calmes, M.; Daunis, J.; Jacquier, R.; Natt, F. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6875-6880.

⁵⁶ Durst, T.; Koh, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6799-6802.

⁵⁷ Ammazalorso, A.; Amoroso, R.; Bettoni, G.; de Filipis, B. *Chirality* **2001**, *13*, 102-108.

⁵⁸ Calmes, M.; Daunis, J.; Mai, N.; Natt, F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 379-380.

⁵⁹ Calmes, M.; Daunis, J.; Mai, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1641-1648.

⁶⁰ Calmes, M.; Daunis, J.; Mai, N. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13719-13726.

⁶¹ Calmes, M.; Escale, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2845-2850.

⁶² Calmes, M.; Escale, F.; Glot, C.; Rolland, M.; Martínez, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2459-2466.

Capítol 2

28	Ph	(ftalimido)(CH ₂) ₃	Et ₃ N	THF	20	78	94	<i>R</i>	AcOH-HCl aq.	63
----	----	--	-------------------	-----	----	----	----	----------	--------------	----

^aTemperatura de l'etapa de l'addició nucleòfila. ^bNo donat. ^cUtilitzant (*S*)-1 com a auxiliar quiral. ^dReacció feta amb el bromur d'acil en lloc del clorur d'acil. ^eL'auxiliar quiral es va recuperar després de fer reaccionar els α -bromoèsters resultants amb diferents nucleòfils.

Taula 5. Desracemització d'àcids carboxílics α,α -disubstituïts **8** utilitzant (*R*)-1 com a auxiliar quiral.

Les característiques estructurals de l'(*R*)-pantolactona que semblaven exercir un efecte positiu sobre la diastereoselectivitat eren l'impediment estèric adjacent al grup hidroxil i la proximitat del grup hidroxil a la funció carbonílica. En aquestes reaccions, les amines no impedides estèricament, com la Me₃N, van donar les diastereoselectivitats més altes. Els dissolvents d'elecció van ser hexà, heptà o toluè, ja que dissolvents més polars donaven menors diastereoselectivitats.

Aquestes condicions de reacció es van utilitzar en l'addició d'(*R*)-1 a diferents cetenes aril alquíliques derivades d'àcids 2-arilalcanoics racèmics, obtenint en tots els casos els èsters **15** de configuració (*2R*) (entrades 1-8, Taula 5) o (*2S*) si s'havia utilitzat (*S*)-1 com a auxiliar quiral (entrada 9, Taula 5). Cal esmentar, però, que el sentit d'inducció asimètrica en aquestes reaccions estava molt influenciat, al igual que la diastereoselectivitat, per la naturalesa de l'amina terciària utilitzada per a la formació de la cetena i com a catalitzador durant l'addició de l'auxiliar quiral. Així, si en lloc d'utilitzar amines no impedides estèricament com Et₃N, Me₃N o *N*-metilmorfolina, s'utilitzaven amines impedides com la DBU o l'1,2,2,6,6,-pentametilpiperidina o piridina, s'observava el sentit contrari d'inducció asimètrica, i a més a més, com s'ha comentat abans, les diastereoselectivitats obtingudes eren molt més baixes (8-24% de).⁵⁵

Aquest procediment també es va utilitzar per a la síntesi asimètrica d' α -haloèsters com a precursors dels corresponents α -aminoàcids o àcids α -heterosubstituïts. Per reacció dels halurs d' α -haloàcids amb Me₂NEt o Et₃N seguida de l'addició d'(*R*)-1 a les corresponents cetenes halogenades s'obtenien els α -haloèsters de configuració (*2S*) (entrades 10-18, Taula 5).⁵⁶ En aquestes reaccions l'elecció dels dos halògens és important per aconseguir valors alts de diastereoselectivitat. Els clorurs d' α -iodoàcids donaven diastereoselectivitats més altes que els clorurs d' α -bromoàcids, probablement degut a la menor susceptibilitat d'epimerització dels α -iodoèsters resultants en comparació als bromoderivats. També es va observar que els bromurs d'acil donaven diastereoselectivitats més elevades que els corresponents clorurs d'acil.⁵⁶

⁶³ Calmes, M.; Escale, F.; Juan, E.; Rolland, M.; Martínez, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1263-1266.

Capítol 2

Aquesta metodologia la va aplicar Calmès *et al.* per a la síntesi asimètrica d' α -aminoàcids per addició diastereoselectiva d' (R) -**1** a les corresponents cetenes amb el grup amino protegit en forma de grup ftalimido (entrades 19-28, Taula 5).⁵⁸⁻⁶⁰ En aquestes reaccions, el sentit d'inducció asimètrica depèn del tipus de substituent (arílic o alquílic) en posició α . Així, la desracemització d'àcids α -ftalimido- α -arilacètics amb (R) -**1** utilitzant Et_3N com a base proporciona ftalimidoèsters de configuració $(2R)$ com a diastereòmers majoritaris amb excel·lents rendiments i excessos diastereomèrics (entrades 19 i 20, Taula 5), mentre que la desracemització d'àcids α -ftalimido- α -alquilacètics en les mateixes condicions proporciona majoritàriament ftalimidoèsters de configuració $(2S)$, però amb rendiments i excessos diastereomèrics menors (entrades 21-23, Taula 5). També en aquestes reaccions la diastereoselectivitat i el sentit d'inducció asimètrica estan molt influenciats per l'amina terciària utilitzada (entrades 23-25, Taula 5).

Calmès també va utilitzar aquesta metodologia per a la síntesi diastereoselectiva d' α -, β - i γ -ftalimidoèsters **15** com a precursors de β -, γ - i δ -aminoàcids (entrades 26-28, Taula 5).⁶¹⁻⁶³

2.2. Antecedents d'ús de l' (R) - i (S) -*N*-fenilpantolactama en reaccions de desracemització.

Com s'ha comentat anteriorment, el nostre grup de treball va desenvolupar una metodologia per a la desracemització d'àcids carboxílics α,α -disubstituïts^{42,43} que implicava, a diferència del mètode desenvolupat per a les desracemitzacions amb (R) -pantolactona, una barreja ràpida del clorur d'àcid, de l'auxiliar quiral i de l'amina terciària en el dissolvent escollit i a 0 °C, sense necessitat de formar la cetena prèviament. Amb aquesta metodologia es van desracemitzar una sèrie d'àcids 2-arilalcanoics, α -haloàcids i α -ftalimidoàcids amb resultats semblants als obtinguts utilitzant (R) -pantolactona com a auxiliar quiral tant pel que fa al nivell de diastereoselectivitat com pel que fa al sentit d'inducció asimètrica (Taula 6).³⁸⁻⁴⁰

Ent	R ¹	R ²	Conf aux.	Amina	Dvent	T (°C)	Rdt (%)	de (%)	Conf	Recuperació Aux. (% ee)	Ref
1	6-metoxi-2-naftil	Me	S	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	0	91	89	S	2N HCl, AcOH (>99)	40
2	4-isobutilfenil	Me	S	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	0	93	91	S	2N HCl, AcOH (>99)	40
3	4-isobutilfenil	Me	R	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	0	89	90	R	2N HCl, AcOH (>99)	40
4	(3-benzoil)fenil	Me	S	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	0	93	>99	S	2N HCl, AcOH (>99)	40
5	4-(2-tenoil)fenil	Me	S	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	0	89	88	S	2N HCl, AcOH (>99)	40
6	3-fluoro bifenil-4-il	Me	S	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	0	87	>99	S	2N HCl, AcOH (>99)	40
7	Ph	Me	S	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	0	77	74	S	2N HCl, AcOH (>99)	40
8	Ph	Et	R	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	0	88	88	R	2N HCl, AcOH (>99)	41
9	Ph	Et	S	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	0	91	88	S	2N HCl, AcOH (>99)	41
10	Ph	ciclohexil	R	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	0	37	16	R	-	41

Capítol 2

11	Ph	ciclohexil	S	DMAP	CH ₂ Cl ₂	0	65	39	S	2N HCl, AcOH (>99)	41
12	Ph	PhCH ₂	R	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	0	87	83	R	2N HCl, AcOH (>99)	41
13	Ph	4-MeO-benzil	R	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	0	88	80	R	2N HCl, AcOH (>99)	41
14	Ph	4-MeO-benzil	S	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	0	90	73	S	2N HCl, AcOH (>99)	41
15	Me	Br	S	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	-20	99	86	R	LiOH, THF/H ₂ O (>99)	38
16	<i>i</i> -Pr	Br	R	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	-5-0	84	84	S	LiOH, THF/H ₂ O (>99)	38
17	benzil	Br	S	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	-5-0	99	82	R	LiOH, THF/H ₂ O (>99)	38
18	Me	Cl	R	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	-20	>99	96	S	LiOH, H ₂ O ₂ (>99)	39
19	Me	Cl	S	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	-20	99	>99	R	LiOH, H ₂ O ₂ (>99)	39
20	Et	Cl	S	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	-20	>99	74	R	LiOH, H ₂ O ₂ (>99)	39
21	<i>i</i> -Pr	Cl	S	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	-20	>99	22	R	LiOH, H ₂ O ₂ (>99)	39
22	benzil	Cl	R	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	-20	99	59	S	LiOH, H ₂ O ₂ (>99)	39
23	Ph	Cl	S	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	-20	99	72	S	LiOH, THF/H ₂ O (>99)	39
24	Me	ftalimido	S	Et ₃ N	THF	20	>99	96	R	2N HCl, AcOH (>99)	37
25	Me	ftalimido	R	Et ₃ N	THF	20	99	95	S	2N HCl, AcOH (>99)	37
26	<i>i</i> -Pr	ftalimido	R	Et ₃ N	THF	20	99	41	S	2N HCl, AcOH (>99)	37
27	benzil	ftalimido	R	Et ₃ N	THF	20	>99	82	S	2N HCl, AcOH (>99)	37
28	Ph	ftalimido	R	Et ₃ N	THF	-78	94	86	R	2N HCl, AcOH (>99)	37

Taula 6. Desracemització d'àcids carboxílics α,α -disubstituïts utilitzant (*R*)- i (*S*)-**2a** com a auxiliars quirals.

Després de la separació de l'auxiliar quiral s'obtenien els corresponents àcids carboxílics amb bons rendiments i sense racemització. En tots els casos l'auxiliar es recuperava també amb rendiment elevat i sense racemització.

2.3. Preparació d'àcids α -aril- γ -aminobutírics enantiopurs.

En vista dels resultats obtinguts pel grup en la desracemització d'àcids carboxílics α,α -disubstituïts utilitzant l'(*R*)- i (*S*)-*N*-fenilpantolactama **2a** com auxiliar quiral ens vam plantejar com a part del segon objectiu d'aquesta Tesi Doctoral la desracemització d'àcids α -aril- β -cianopropiònics utilitzant (*R*)- i (*S*)-**2a** com a auxiliar quiral com a etapa clau per a la preparació d'àcids α -aril- γ -aminobutírics enantiopurs, anàlegs del neurotransmissor GABA (àcid γ -aminobutíric) amb potencial interès biològic.

El GABA és un aminoàcid neurotransmissor amb caràcter inhibidor (Figura 22), els nivells baixos del qual en el sistema nerviós central estan associats a patologies com l'epilèpsia, l'esquizofrènia, el Parkinson, la corea de Huntington i l'ansietat.⁶⁴

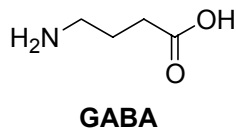
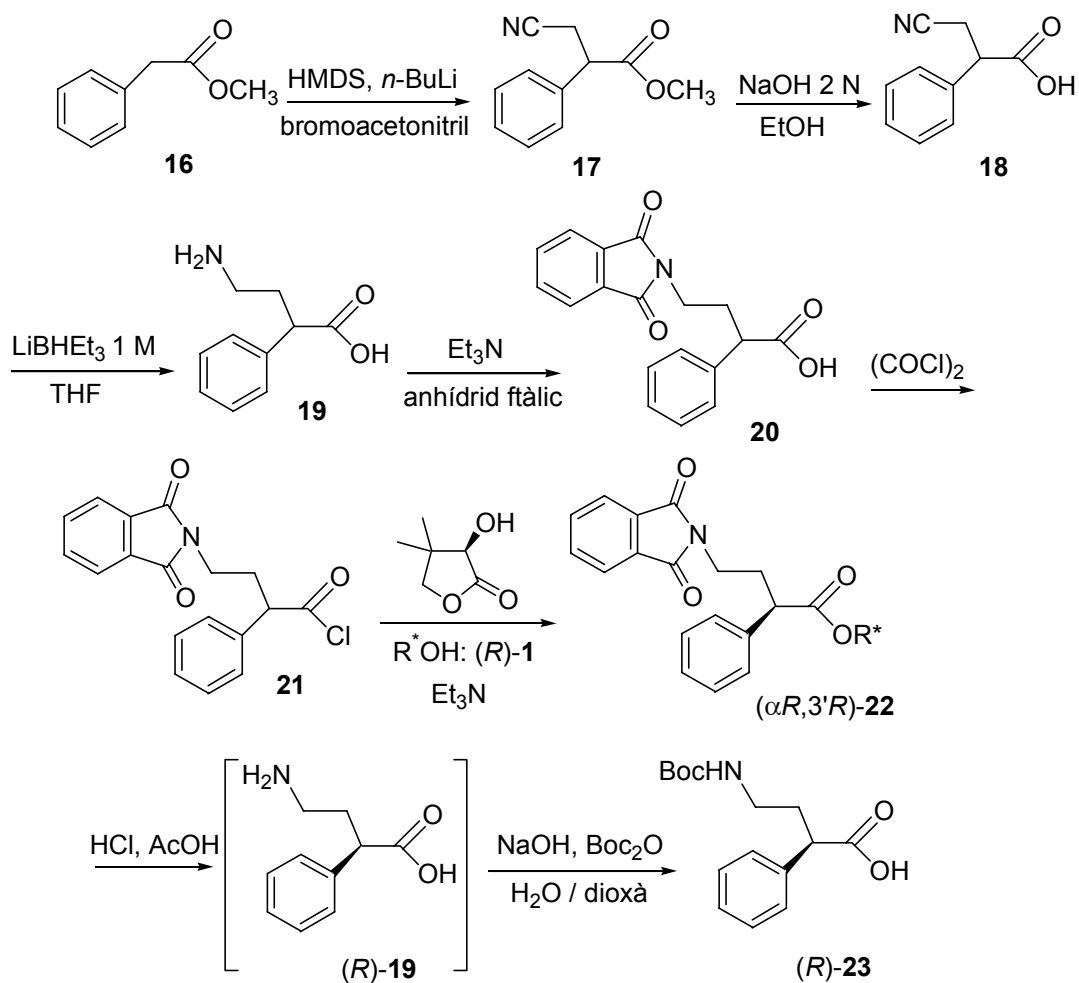


Figura 22. Àcid γ -aminobutíric, GABA.

Recentment es va publicar un article⁶⁵ en el qual es descrivia la preparació de l'àcid (*R*)- α -fenil- γ -aminobutíric protegit en forma de derivat Boc (*N*-*tert*-butoxicarbonil), a través d'una seqüència bastant elaborada que implica com a etapa clau la desracemització d'un intermedi amb el grup amino protegit en forma de derivat ftalimido, utilitzant l'(*R*)-pantolactona com a auxiliar quiral (Esquema 9).

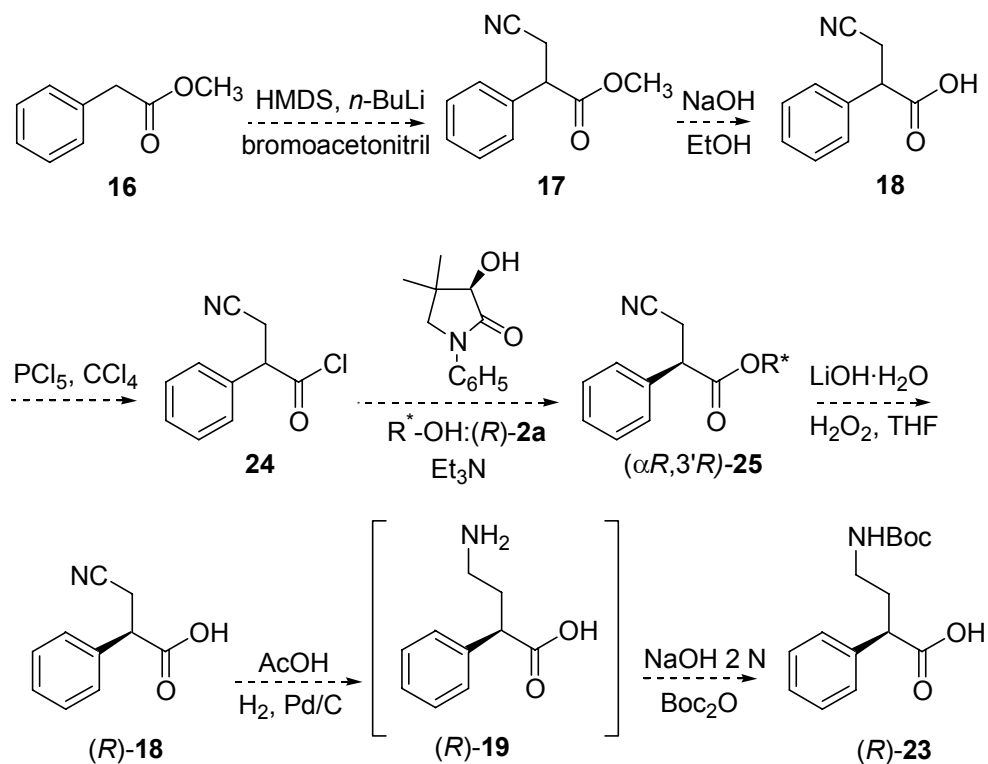
⁶⁴ Delgado, A.; Minguillón, C.; Joglar, J. *Introducción a la Química Terapéutica*, Díaz de Santos, Madrid, **2004**, p. 60-62.

⁶⁵ Calmes, M.; Escale, F.; Martinez, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 293-296.



Esquema 9

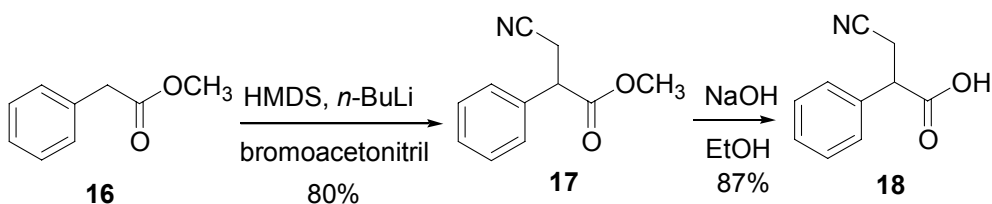
Tot i que la desracemització del γ -ftalimidoàcid **20** es va dur a terme amb bon rendiment (75%) i bona diastereoselectivitat (85:15), en aquest treball es descriu que no van tenir èxit en l'intent de desracemització del cianoàcid intermedi **18**. Diferents intents de desracemització del mateix amb (*R*)-**1** van proporcionar sempre els èsters disatereomèrics de pantolactona en proporció 1:1. L'experiència del grup de treball en l'ús de l'(*R*)- i (*S*)-pantolactama **2a** com a auxiliars quirals en la desracemització d'àcids α -arilacètics α -substituïts, ens va fer plantejar l'estudi de la següent seqüència sintètica que permetria obtenir l'àcid (*R*)-**23**, amb un menor nombre d'etapes i possiblement amb millor rendiment (Esquema **10**).



Esquema 10

El cianoàcid **18** es va preparar amb bon rendiment (80%) tal i com estava descrit⁶⁶ per reacció del fenilacetat de metil **16** amb la sal de liti de l'hexametildisilazan (LiHMDS), preparada in situ a partir d'HMDS i *n*-BuLi, seguida de tractament de l'enolat resultant amb el bromoacetonitril.

La hidròlisi de l'èster amb NaOH 1 N a temperatura ambient va transcórrer amb bon rendiment (87%), sense que s'observés hidròlisi del nitril a amida ni a àcid (Esquema 11).



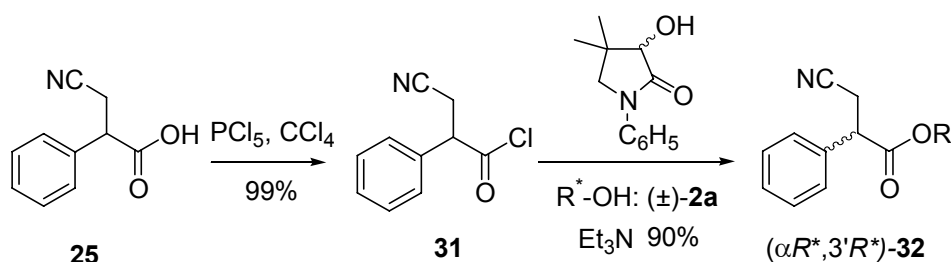
Esquema 11

Per estudiar la possible desracemització del cianoàcid **18**, primer vam estudiar la diastereoselectivitat en l'esterificació del clorur d'àcid **24** amb la pantolactama racèmica. El clorur del cianoàcid **24**, es va preparar per reacció de l'àcid amb un lleuger excés de PCl_5 en el

⁶⁶ González, A. *Synthetic Commun.* **1991**, *21*, 1353-1360.

Capítol 2

si de CCl_4 destil·lant després de la reacció el dissolvent, l'oxiclorur de fósfor i l'excés de PCl_5 , fent servir el residu de la destil·lació com a tal a l'etapa següent. La reacció d'aquest clorur d'àcid amb la pantolactama **2a** racèmica en el si de CH_2Cl_2 i en presència de Et_3N va donar, amb bon rendiment (90%), el corresponent èster que estava constituït per un dels possibles diastereòmers molt majoritàriament (per ^1H -RMN només s'observava un únic diastereòmer), naturalment en forma de barreja racèmica (Esquema 12).



Esquema 12

La hidròlisi d'aquest èster **25**, es va estudiar fent servir els diferents mètodes emprats en el grup de recerca en la desracemització d'àcids α-arilpropiònics:

- Tractament amb una barreja d'HCl 2 N, AcOH a reflux durant 5 h.
- Tractament amb $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ en el si d'una barreja de THF i H_2O entre $-20\text{ }^\circ\text{C}$ i temperatura ambient.
- Tractament amb $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ i H_2O_2 en el si de dioxà a temperatura ambient.

Els millors resultats es van obtenir amb els mètodes **b** i **c** (66% i 76% de rendiment). Fent servir el procediment **c** i emprant 2 equivalents de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ es va observar la hidròlisi del nitril a amida en petita proporció (senyals del grup NH_2 a ^1H -RMN a δ 5'7 i a 6'9 ppm).

Fent servir el procediment **a**, l'aïllament del producte és més complex i implica la formació d'una sal de ciclohexilamina, obtenint el producte amb un rendiment moderat (52%).

D'altra banda, amb el cianoàcid racèmic **18** es va estudiar la conversió en l'àcid *N*-Boc protegit **23**.

Els intents de dur a terme la hidrogenació del nitril en el si d'una barreja d'EtOH / THF en presència de Boc_2O i Et_3N seguint el procediment descrit per Lenz *et al.*⁶⁷ va donar rendiments molt baixos observant al mateix temps aminoàcid no protegit. Probablement l'anhídrid Boc_2O es consumeix en part per reacció amb l'EtOH del medi. Quan el mateix procediment es va dur a terme sota pressió (5'7 i 27 atm) els resultats obtinguts van ser similars.

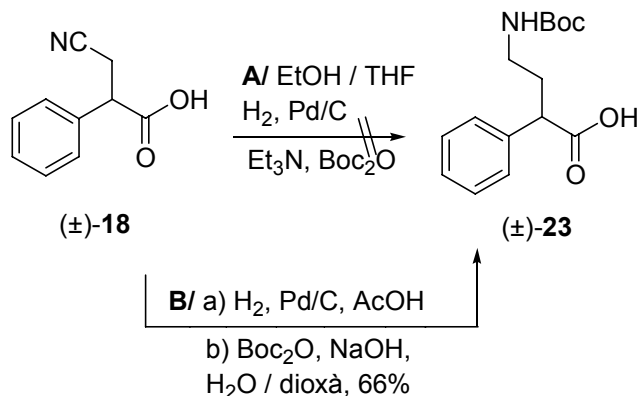
La transformació desitjada es va aconseguir amb bon rendiment (66%) duent a terme la reacció en dues etapes:⁶⁸

⁶⁷ Lenz, D. H.; Norris, G. E.; Taylor, C. M.; Slim, G. C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4589-4591.

⁶⁸ Azam, S.; D'Souza, A. A.; Wyatt, P. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 621-627.

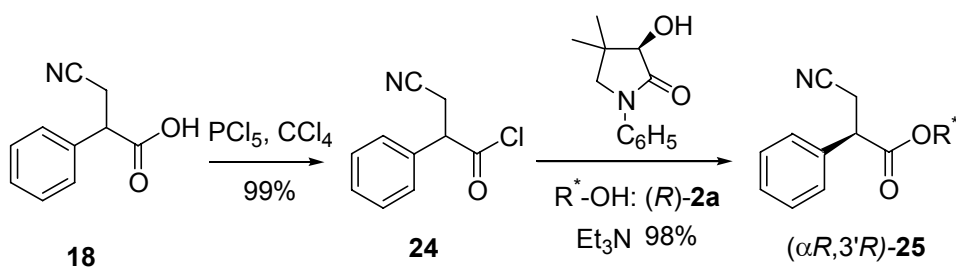
Capítol 2

- 1) reducció del nitril en el si d'AcOH a 4 atm de pressió i a temperatura ambient durant 24 h.
- 2) alcalinització amb NaOH 2 N i tractament amb Boc₂O en el si de dioxà (Esquema 13).



Esquema 13

En vista d'aquests resultats vam procedir a desracemitzar el cianoàcid **18**, fent servir l'(*R*)-pantolactama, (*R*)-**2a**, com a auxiliar quiral. La reacció del clorur d'àcid **24**, preparat com s'ha indicat anteriorment, amb l'(*R*)-pantolactama va donar l'èster corresponent **25** amb excel·lent diastereoselectivitat (dr = 91:9). La posterior purificació del mateix per cromatografia en columna va proporcionar l'èster en forma diastereopura. Tenint en compte els resultats del grup en relació a la desracemització d'àcids α -arilacètics α -substituïts, la configuració absoluta de l'èster obtingut hauria de ser ($\alpha R, 3'R$)- (Esquema 14).

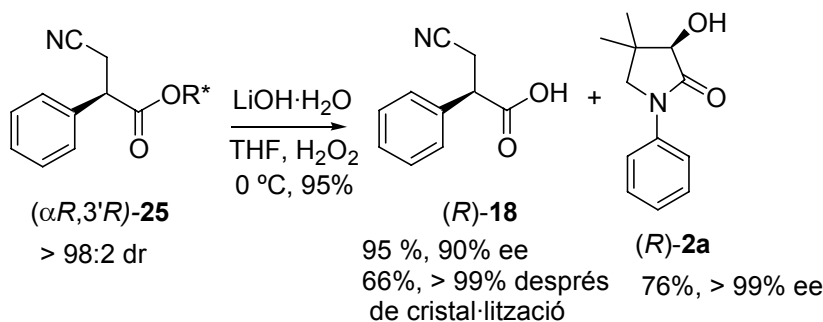


Esquema 14

La hidròlisi de l'èster ($\alpha R, 3'R$)-**25**, amb LiOH·H₂O va donar l'àcid corresponent amb total racemització, mentre que amb LiOH·H₂O i H₂O₂ al 30% en dioxà a temperatura ambient es va obtenir l'àcid **18** amb bon rendiment (92%) però amb un cert grau de racemització (40% ee). Finalment, quan es va dur a terme la hidròlisi amb LiOH·H₂O i H₂O₂ al 30% en THF a 0 °C es va obtenir l'àcid (*R*)-**18** amb un 95% de rendiment i un 90% d'ee determinat per HPLC quiral i l'auxiliar quiral es va recuperar amb un 76% de rendiment i en forma essencialment enantiopura. L'àcid (*R*)-**18** es va obtenir amb un 66% de rendiment i de forma enantiopura (>

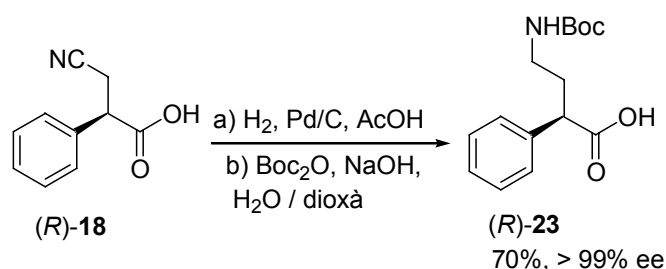
Capítol 2

99% ee) després de fer la sal de ciclohexilamina, cristal·litzar-la d'isopropanol i reaiïllar l'àcid per tractament amb HCl 1 N. Comparant el poder rotatori de l'àcid (*R*)-**18** obtingut $\{[\alpha]_D^{20} = -155$ (CH_2Cl_2 , $c = 0.94$) $\}$ amb el descrit per a (*S*)-**18** $\{[\alpha]_D^{28} = +154$ (CH_2Cl_2 , $c = 1.04$) $\}$ ⁶⁸ es confirmava la configuració (α *R*)- assignada a l'èster **25** precursor (Esquema 15).



Esquema 15

Tal i com s'ha descrit anteriorment, la hidrogenació del cianoàcid enantiopur (*R*)-**18** seguida de protecció del grup amino del γ -aminoàcid resultant van permetre l'obtenció de l'àcid (*R*)-*N*-(Boc)- α -fenil- γ -aminobutíric enantiopur, (*R*)-**23** (Esquema 16).



Esquema 16

Amb l'experiència adquirida en la preparació d'(*R*)-**23**, ens vam plantejar la síntesi dels nous anàlegs (*R*)-**26** i (*R*)-**27** utilitzant la mateixa metodologia (Figura 23).

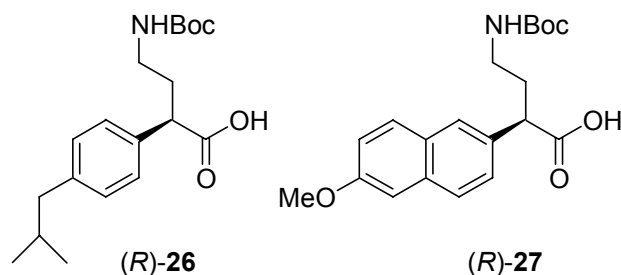
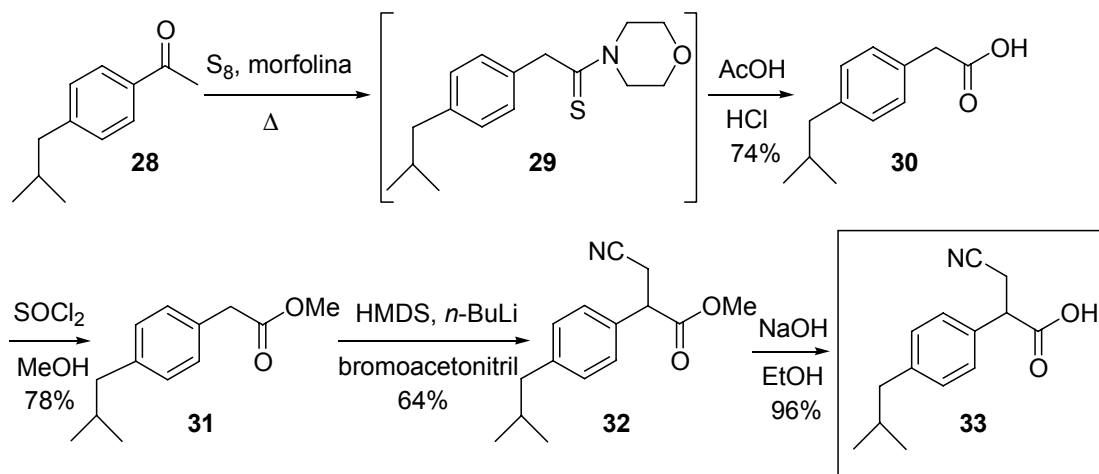


Figura 23. Àcids (*R*)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(4-isobutil·l fenil)butanoic, (*R*)-**26**, i (*R*)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(6-metoxi-2-naftil)butanoic, (*R*)-**27**.

Capítol 2

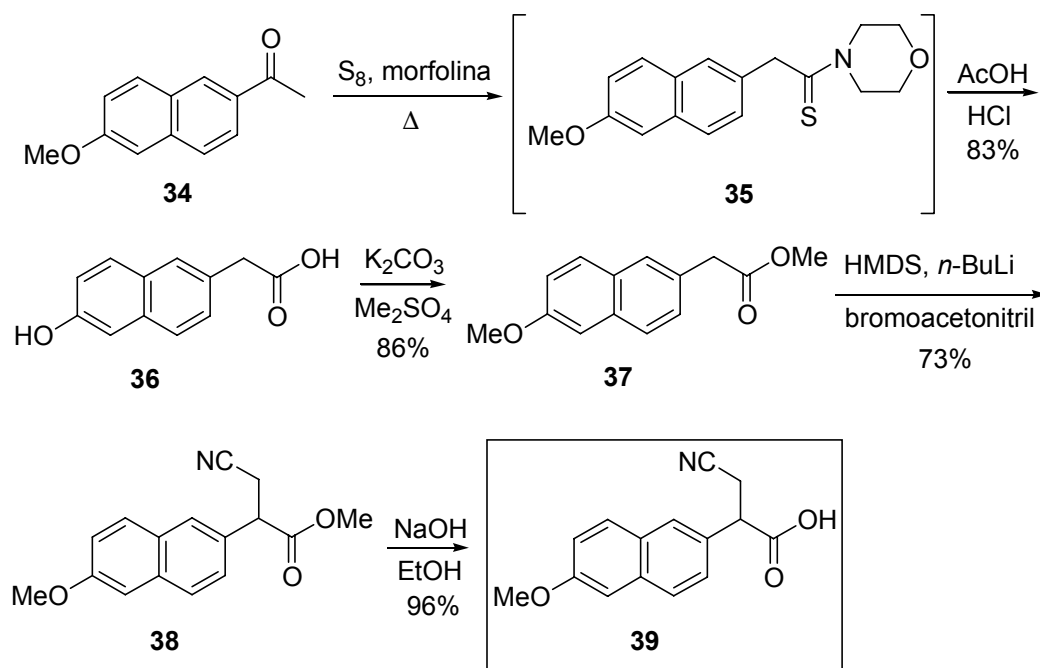
De cara a la preparació del primer d'aquests nous anàlegs del GABA, el 4-isobutilfenilacetat de metil **31** requerit no és comercial de manera que vam haver de preparar-ho a partir de la 4-isobutilacetofenona **28** utilitzant una reacció de Willgerodt tal i com estava descrit.⁶⁶ L'àcid **30** es va esterificar amb SOCl_2 en el si de MeOH per donar amb bon rendiment l'èster **31**. L'alquilació de **31** amb bromoacetnitril i la hidròlisi del corresponent β -cianoèster es van dur a terme tal i com estava descrit per al derivat no substituït a l'anell benzènic (Esquema 17).



Esquema 17

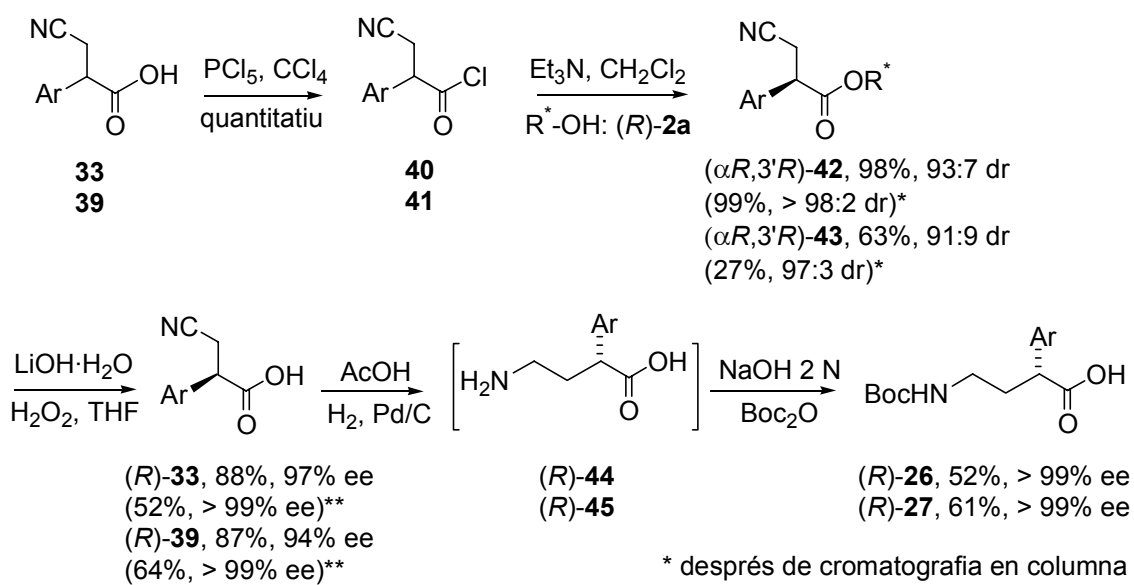
En el cas del derivat 6-metoxi-2-naftil, el producte obtingut en la reacció de Willgerodt va ser l'hidroxi-naftilderivat **36**, és a dir, que en les condicions d'hidròlisi de la tioamida corresponent es va hidrolitzar l'èter metílic. Així doncs, es va haver de dur a terme una doble alquilació de l'hidroxiàcid **36** amb sulfat de dimetil i carbonat potàssic en el si d'acetona per obtenir el metoxièster **37** amb bon rendiment tal i com estava descrit.⁶⁹ L'alquilació de **37** amb bromoacetnitril seguida d'hidròlisi del β -cianoèster resultant es van dur a terme sense problemes tal i com s'ha descrit per al fenilderivat (Esquema 18).

⁶⁹ Müller, P.; Seres, J.; Steiner, K.; Helali, S. E.; Hardegger, E. *Helvetica Chimica Acta* **1974**, *57*, 790-795.



Esquema 18

Una vegada obtinguts els cianoàcids racèmics corresponents, la formació del clorur d'àcid i l'esterificació amb l'(*R*)-*N*-fenilpantolactama **2a** es van realitzar seguint els mètodes que acabem de descriure per al derivat fenílic amb rendiments i diastereoselectivitats comparables (Esquema 19).



Per a **33**, **40**, **42**, **44** i **26** Ar = 4-isobutilfenil
 Per a **39**, **41**, **43**, **45** i **27** Ar = 6-metoxi-2-naftil

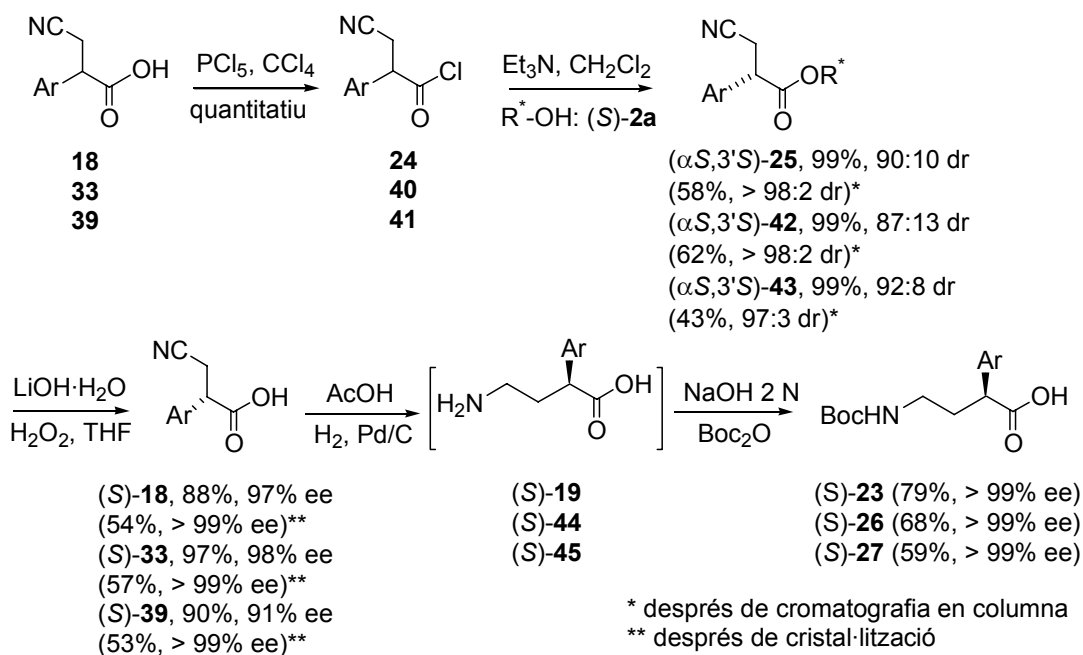
Esquema 19

Capítol 2

La hidròlisi dels èsters **42** i **43**, prèviament diastereo enriquits per cromatografia en columna, en les condicions que havien resultat òptimes per a l'èster no substituït **25**, va conduir als àcids (*R*)-**33** i (*R*)-**39** amb bon rendiment i essencialment enantiopurs després de cristal·litzar els productes enantioenriquits. (*R*)-**33** es va cristal·litzar tal i com s'ha descrit per al derivat fenílic i en canvi (*R*)-**39** es va cristal·litzar d'AcOEt sense necessitat de formar prèviament la sal de ciclohexilamina.

La transformació dels cianoàcids enantiopurs (*R*)-**33** i (*R*)-**39** en els derivats *N*-Boc corresponents (*R*)-**26** i (*R*)-**27** es va dur a terme sense racemització, obtenint finalment els productes desitjats en forma enantiopura i amb bons rendiments.

Així mateix, partint dels mateixos cianoàcids racèmics i utilitzant la mateixa metodologia però utilitzant l'enantiòmer (*S*) de la pantolactama, es van obtenir els èsters de configuració ($\alpha,S,3'S$) diastereopurs després de cromatografia en columna, la hidròlisi dels quals va permetre la obtenció dels cianoàcids de configuració (*S*), la reducció dels quals va conduir als derivats dels àcids γ -aminobutírics anàlegs del GABA (*S*)-**23**, (*S*)-**26** i (*S*)-**27**, essencialment enantiopurs (Esquema 20).



Per a **18**, **24**, **25**, **19** i **23** Ar = fenil
 Per a **33**, **40**, **42**, **44** i **26** Ar = 4-isobutilfenil
 Per a **39**, **41**, **43**, **45** i **27** Ar = 6-metoxi-2-naftil

Esquema 20

Així doncs, en la present Tesi Doctoral, en fort contrast amb els intents infructuosos de desracemització del cianoàcid **18** amb (*R*)-pantolactona descrits pel grup de la Prof. Calmès, hem posat a punt un mètode que permet obtenir el cianoàcid **18** i els seus anàlegs **33** i **39**

Capítol 2

enantiopurs per desracemització dels cianoàcids racèmics corresponents utilitzant l'(*R*)- i l'(*S*)-*N*-fenilpantolactama, (*R*)- i (*S*)-**2a**, com a auxiliars quirals amb excel·lents diastereoselectivitats.

L'etapa clau del procés implica la reacció dels clorurs d'àcid racèmics **24**, **40** i **41** amb l'(*R*)- o l'(*S*)-*N*-fenilpantolactama, (*R*)- o (*S*)-**2a**, que dóna majoritàriament els èsters de configuració ($\alpha R,3'R$) o ($\alpha S,3'S$), els quals, una vegada enriquits diastereomèricament per cromatografia en columna, per hidròlisi donen els àcids corresponents amb mínima racemització.

2.4. Preparació del levetiracetam.

El levetiracetam, (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butiramida, (S)-**46** (Figura 24), o la seva forma racèmica (etiracetam) s'han utilitzat per al tractament de diferents malalties des del 1980. L'etiracetam va ser utilitzat inicialment com a agent potenciador cognitiu semblant al piracetam per al tractament de trastorns de la memòria. Més endavant però, estudis realitzats sobre la utilització de l'etiracetam per al tractament de l'epilèpsia, iniciats al 1992, van posar de manifest l'excel·lent perfil farmacològic i farmacocinètic de l'enantiòmer (S), el levetiracetam, per a aquesta nova indicació terapèutica, que van portar a l'aprovació més ràpida d'un fàrmac antiepilèptic per part de la FDA a finals de l'any 1999.

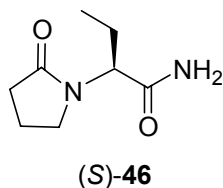


Figura 24. (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butiramida, (S)-**46**, Levetiracetam.

L'epilèpsia és un trastorn que afecta a un 1% de la població i requereix una medicació llarga i sovint per a tota la vida. En aquest context, l'eficiència, la bona tolerabilitat, la falta d'interaccions amb altres fàrmacs antiepilèptics i especialment la bona relació preu-eficiència de la teràpia amb levetiracetam poden proporcionar beneficis substancials tant per als pacients amb epilèpsia com per als pressupostos sanitaris. Des del seu llançament a EEUU a l'abril del 2000, el levetiracetam es va convertir en un dels fàrmacs antiepilèptics més prescrits en les clíniques de neurologia arreu del món. Les vendes i la creixent demanda de Keppra[®] (levetiracetam) d'UCB van créixer tant que han fet necessàries la construcció de noves instal·lacions i l'adaptació de les plantes de producció ja existents.

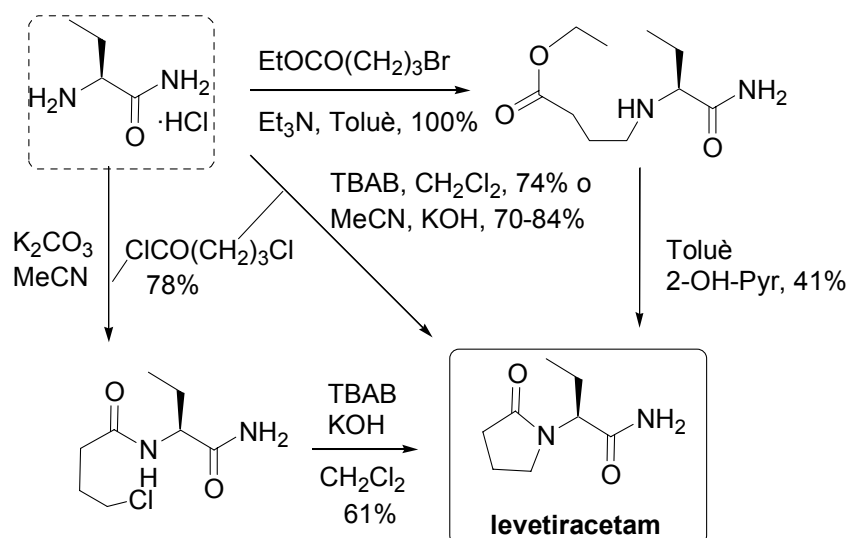
2.4.1. Mètodes de síntesi descrits per al levetiracetam.

S'han descrit diferents mètodes de preparació del levetiracetam. Alguns d'aquests mètodes parteixen d' α -aminoàcids enantiopurs assequibles i derivats:

(1) Partint d'(S)- α -aminobutiramida per reacció amb el γ -bromobutirat d'etil o amb el clorur de γ -clorobutiril, seguit de ciclació dels intermedis resultants (Esquema 21).^{70, 71}

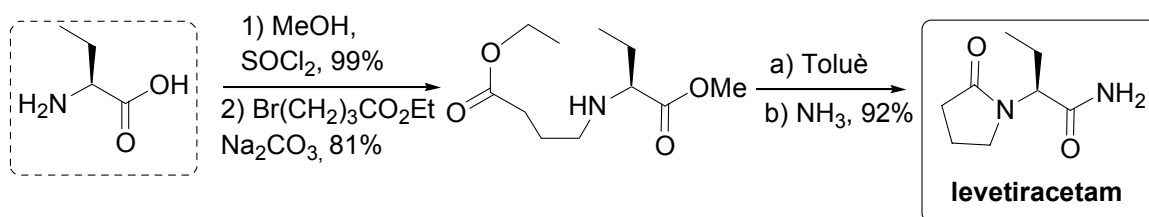
⁷⁰ Gobert, J.; Geerts, J. P.; Bodson, G. *Eur. Pat. Appl.* E0162036.

⁷¹ Dolitzky, B. Z. *PCT Int. Appl.* WO2004/069796.



Esquema 21

(2) Partint de l'àcid (S)- α -aminobutíric per esterificació, elaboració de l'anell de 2-pirrolidinona i conversió de l'èster a amida (Esquema 22).⁷²

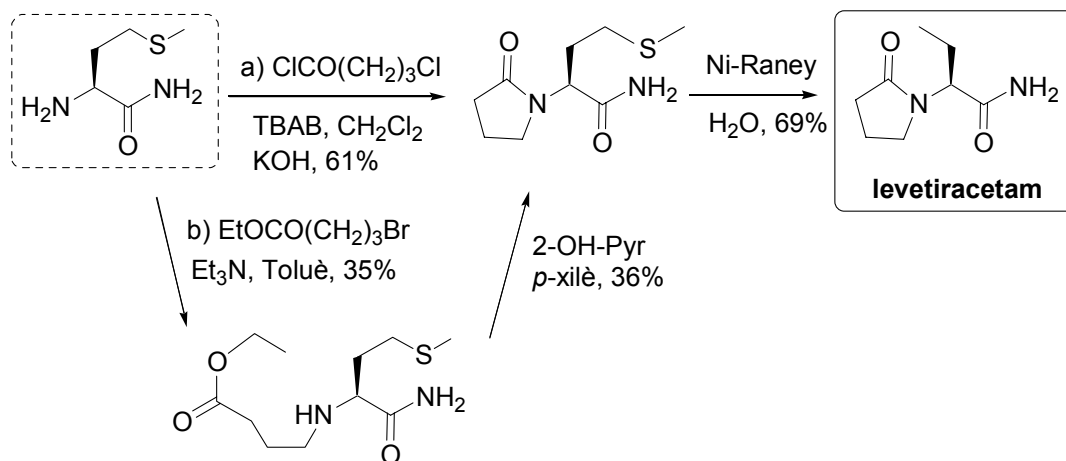


Esquema 22

(3) Partint d'(S)- α -amino- γ -metiltiobutiramida per reacció amb γ -bromobutirat d'etil o clorur de γ -clorobutiril seguit d'una desulfurització amb Ni-Raney (Esquema 23).⁷³

⁷² Ates, C.; Surtees, J.; Burteau, A. C.; Marmon, V.; Cavoy, E. PCT Int. Appl. WO 2003/014080.

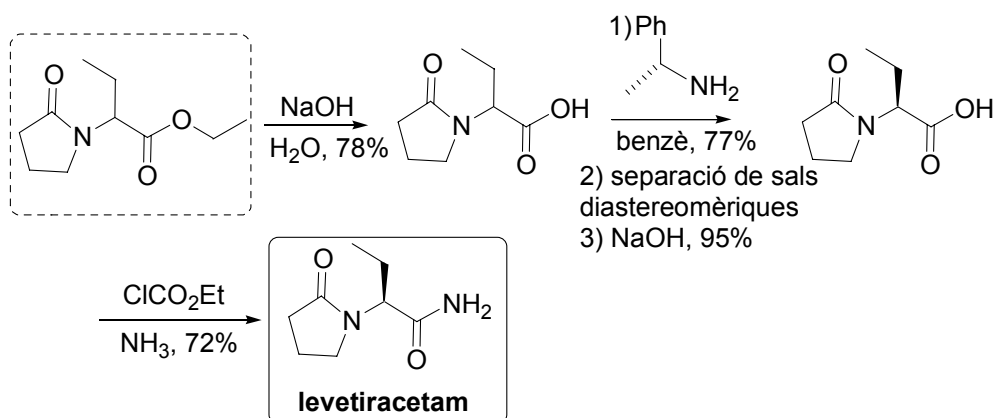
⁷³ Cossement, E.; Motte, G.; Geerts, J. P.; Gobert, J. UK Pat. Appl., GB 2225322.



Esquema 23

En altres mètodes es realitza la resolució de l'etiracetam o algun dels seus intermedis racèmics avançats, com per exemple:

(4) Resolució de l'àcid 2-(2-oxopirrolidin-1-il)butíric amb (*R*)- α -metilbenzilamina, seguida de reacció de l'àcid (*S*) amb cloroforniat d'etil i hidròxid amònic (Esquema 24).⁷⁰



Esquema 24

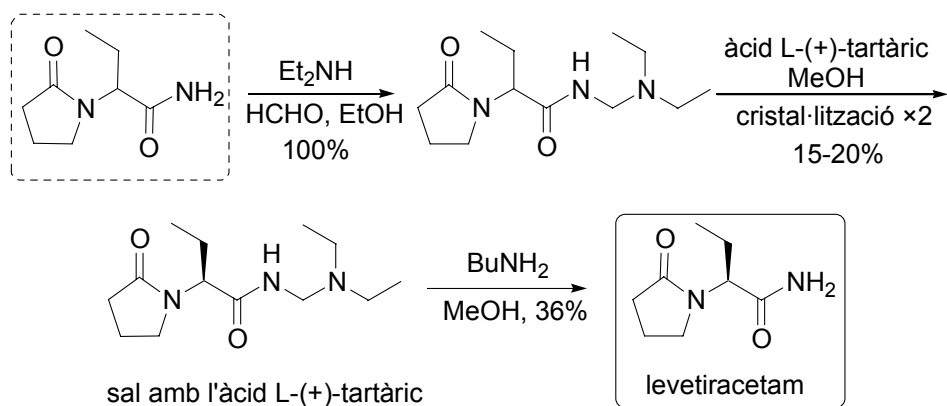
(5) Resolució de l'etiracetam per HPLC quiral preparatiu. Utilitzen fases estacionàries quirals basades en compostos polimèrics suportats en sílica com derivats polisacàrids, derivats poliacrílics i poliamides i eluïnt preferentment amb mesclades d'etanol-heptà o bé altres alcohols i alcans.^{74,75}

⁷⁴ Futagawa, T.; Canvat, J. P.; Cavoy, E.; Deleers, M.; Hamende, M.; Zimmermann, V. US patent 6107492.

⁷⁵ Cavoy, E.; Hamende, M.; Deleers, M.; Canvat, J. P.; Zimmermann, V. US patent 6124473.

Capítol 2

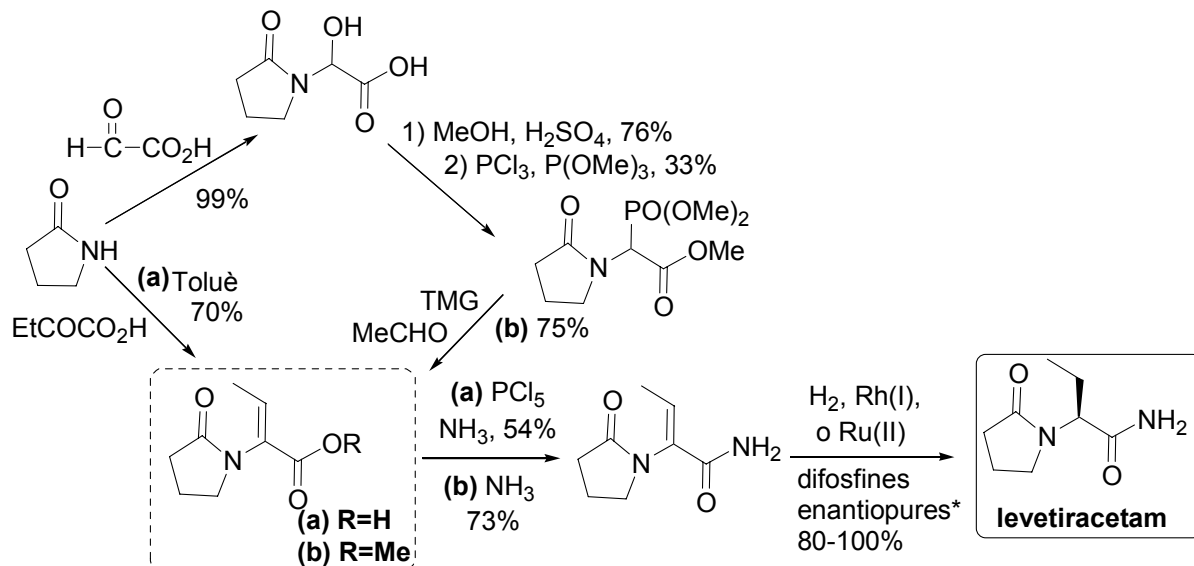
(6) *N*-dietilaminometilació de la funció amida de l'etiracetam seguida de resolució amb àcid L-(+)-tartàric, i hidròlisi de l'enantiòmer desitjat (Esquema 25).⁷⁶



Esquema 25

Finalment, s'ha descrit una síntesi catalítica enantioselectiva del levetiracetam:

(7) Per hidrogenació d'(*E*)- o (*Z*)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)-2-butenamida amb complexos de Rh(I) o Ru(II) amb difosfines enantiopures (Esquema 26).⁷⁷



* per exemple: (*R*)-BINAP

Esquema 26

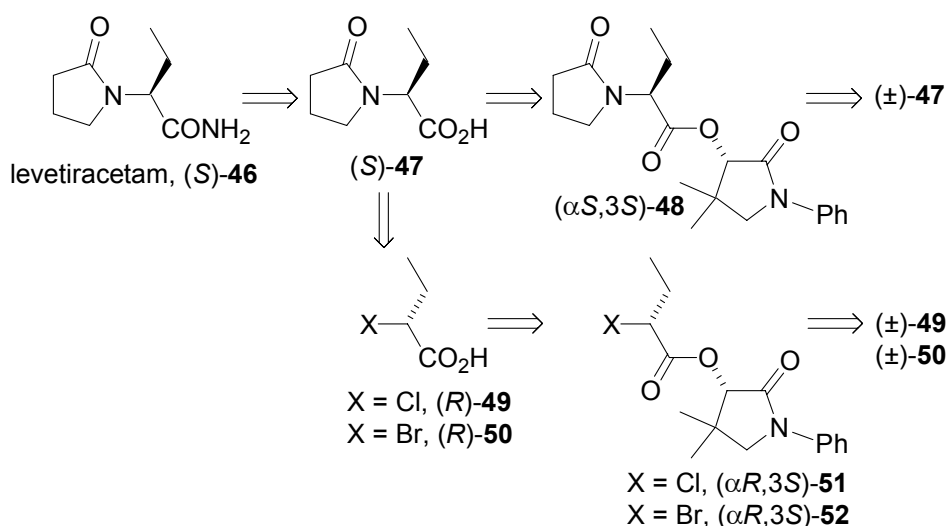
⁷⁶ Artús, J. J.; Rafecas, J.; Garriga, L.; Pericàs, M. A.; Solà, Ll., PCT Int. Appl. WO 2004/076416.

⁷⁷ (a) Surtees, J.; Marmon, V.; Differding, E.; Zimmermann, V. PCT Int. Appl. WO 2001/64367. (b) Boaz, N. W.; Debenham, S. D. WO 2002/26705.

2.4.2. Utilització de l'(*R*)- i (*S*)-*N*-fenilpantolactama, (*R*)- i (*S*)-**2a**, com a auxiliars quirals per a la síntesi del levetiracetam i del seu enantiòmer.

La importància d'aquest fàrmac, el levetiracetam, la necessitat creixent de mètodes d'obtenció de fàrmacs enantiopurs i l'experiència del nostre grup de recerca en la preparació en forma enantiopura de fàrmacs i altres compostos amb potencial interès terapèutic mitjançant reaccions de desracemització de precursors dels mateixos amb estructura d'àcid carboxílic α,α -disubstituint utilitzant (*R*)- i (*S*)-*N*-fenilpantolactama com a auxiliars quirals ens va fer plantejar com a un dels objectius d'aquesta Tesi Doctoral la utilització d'(*R*)- i (*S*)-**2a** com a auxiliars quirals per a la síntesi del levetiracetam.

A l'esquema 27 es mostren diferents vies possibles d'obtenció del levetiracetam utilitzant (*R*)- i (*S*)-**2a** com a auxiliars quirals en reaccions de desracemització d'àcids carboxílics α,α -disubstituits.



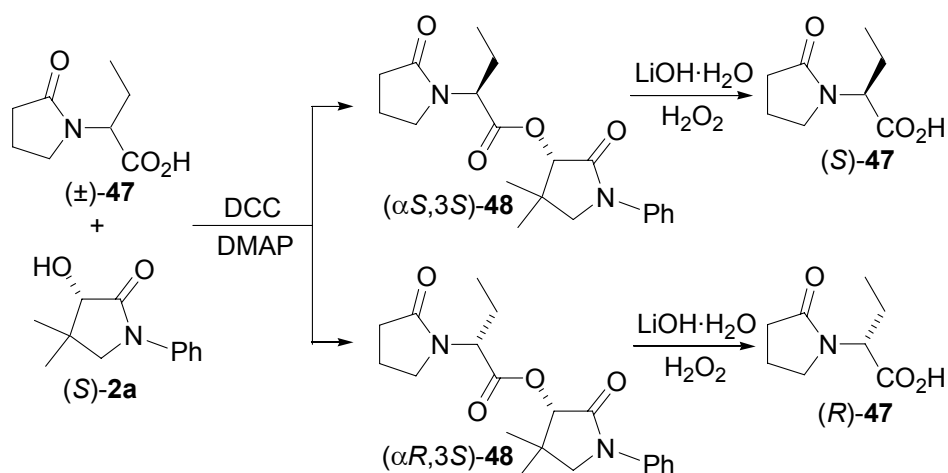
Esquema 27

La via sintètica més simple implicaria la desracemització de l'àcid 2-(2-oxopirrolidin-1-il)butíric fàcilment accessible, (\pm)-**47**. Alternativament, la desracemització dels àcids 2-cloro- o 2-bromobutírics (\pm)-**49** o (\pm)-**50** donaria (*R*)-**49** o (*R*)-**50**, els quals per substitució nucleòfila S_N2 amb 2-pirrolidinona podrien donar l'àcid (*S*)-**47**, la conversió del qual en levetiracetam, (*S*)-**46**, ja està descrita.⁷⁰

Com s'ha comentat anteriorment, el sentit d'inducció asimètrica en les desracemitzacions d'àcids α -halocarboxílics, com ara (\pm)-**49** i (\pm)-**50**, amb pantolactona o *N*-fenilpantolactama està força ben establert: s'obtenen àcids amb configuració (*R*) al centre estereogènic quan s'utilitzen (*S*)-pantolactona o (*S*)-*N*-fenilpantolactama com a auxiliars quirals

i Et₃N com a base. Tanmateix, no s'havia descrit cap exemple de desracemització d'un α -amidoàcid com (\pm)-**47**.

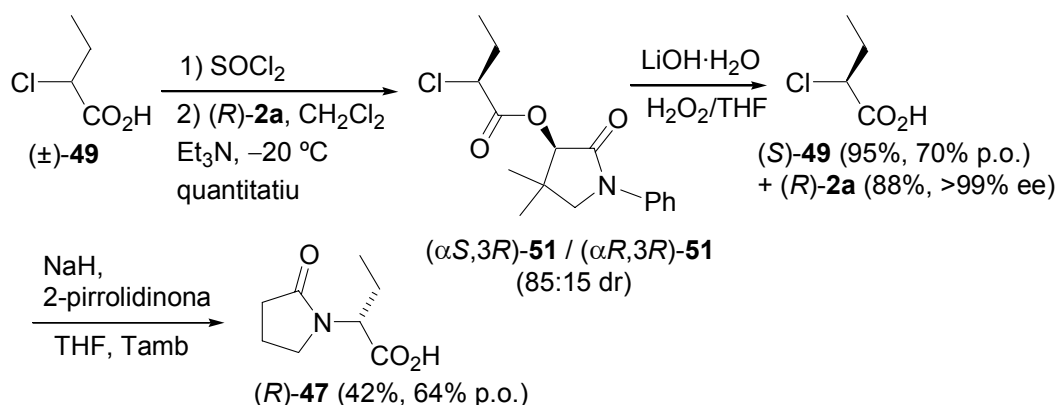
En contra de les nostres expectatives,³⁸ els intents de desracemització de l'àcid (\pm)-**47** per reacció del corresponent clorur d'àcid amb (*S*)-*N*-fenilpantolactama, (*S*)-**2a**, sota diferents condicions de reacció van donar, amb rendiment baix, una barreja diastereomèrica dels corresponents èsters (α *S*,3*S*)-**48** i (α *R*,3*S*)-**48** en relació 1:1 (determinat per ¹H-RMN). En canvi, la reacció de l'àcid (\pm)-**47** amb *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) i després amb (*S*)-**2a** en presència d'una quantitat catalítica de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) a -78 °C durant tota la nit, va donar amb rendiment quantitatiu una barreja diastereomèrica de (α *R*,3*S*)-**48** i (α *S*,3*S*)-**48** en relació 2:3, degut a una desracemització parcial durant l'esterificació. D'aquesta barreja, es van poder separar per cromatografia en columna a través de gel de sílice i caracteritzar completament els èsters (α *R*,3*S*)-**48** (> 98:2 dr) i (α *S*,3*S*)-**48** (> 98:2 dr). La hidròlisi de cadascun dels èsters (α *S*,3*S*)-**48** i (α *R*,3*S*)-**48** amb LiOH·H₂O/H₂O₂ va donar els corresponents àcids (*S*)- i (*R*)-**47** amb un 63% i 66% de rendiment, respectivament (Esquema 28).



Esquema 28

La puresa enantiomèrica d'aquests àcids no es va poder establir per HPLC quiral. La rotació específica per a (*S*)-**47** $\{[\alpha]_D^{20} = -28'0$ (acetona, $c = 1'03\}$ va ser semblant a la descrita $\{[\alpha]_D^{20} = -26'4$ (acetona, $c = 1'00\}$.⁷⁰

Com a mètode alternatiu, vam estudiar la desracemització de l'àcid α -clorobutíric racèmic (\pm)-**49**. Com era d'esperar,^{39,40} per reacció del corresponent clorur d'àcid amb l'(*R*)-*N*-fenilpantolactama, (*R*)-**2a**, es va obtenir una barreja diastereomèrica dels èsters (α *S*,3*R*)-**51** i (α *R*,3*R*)-**52** en una proporció aproximada de 85:15 (determinat per ¹H-RMN i HPLC) (Esquema 29).



Esquema 29

Desafortunadament, la purificació per cromatografia en columna a través de gel de sílice del diastereòmer majoritari no va ser possible. La hidròlisi de la mescla anterior amb $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ i H_2O_2 en THF a $0\text{ }^\circ\text{C}$ va donar el cloroàcid (S)-49 amb un 95% de rendiment i una puresa òptica del 70%. Assumint que la puresa òptica sigui similar a l'excés enantiomèric, aquest resultat mostra que la hidròlisi té lloc sense racemització. La reacció de (S)-49 amb la sal sòdica de la 2-pirrolidinona en THF a temperatura ambient va donar el producte desitjat (R)-47 però amb baix rendiment (42%) i una puresa òptica més baixa (64%) que la del producte de partida. Quan l'última reacció es va fer a reflux, el rendiment va augmentar fins a un 52% però la puresa òptica va disminuir fins a un 45%. Aquests resultats mostren que en aquestes transformacions té lloc una certa racemització, la qual cosa es podria explicar assumint un cert grau de participació del grup carboxilat en la reacció de substitució, disminuint així la puresa òptica del producte majoritari resultant de la reacció $\text{S}_{\text{N}}2$. En qualsevol cas, semblava clar que aquesta via de síntesi a partir de l'àcid (\pm) -2-clorobutíric no era la més adient per a la preparació del levetiracetam, amb la qual cosa es va discontinuar aquesta aproximació al levetiracetam.

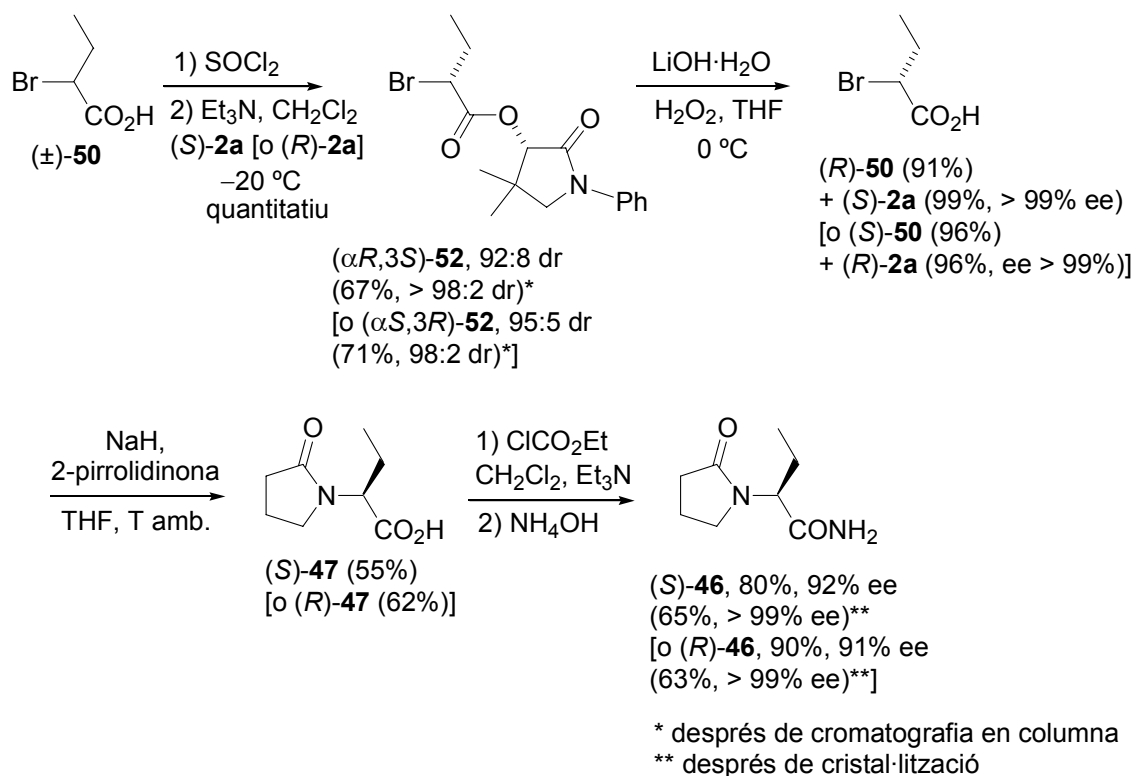
Finalment vam estudiar la desracemització de l'àcid (\pm) -2-bromobutíric, $(\pm)\text{-50}$ com a etapa clau per a una síntesi del levetiracetam. La reacció de $(\pm)\text{-50}$ amb SOCl_2 , seguida de reacció del clorur d'àcid resultant amb (S)-2a va donar amb rendiment quantitatiu una barreja diastereomèrica dels èsters $(\alpha R,3S)\text{-52}$ i $(\alpha S,3S)\text{-52}$ en una relació aproximada 9:1 ($^1\text{H-RMN}$). En aquest cas, el diastereòmer majoritari $(\alpha R,3S)\text{-52}$ es va poder aïllar amb un 67% de rendiment i $> 98:2$ dr, després de cromatografia en columna a través de gel de sílice de la mescla diastereomèrica. La hidròlisi de l'èster $(\alpha R,3S)\text{-52}$ utilitzant $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ i H_2O_2 en THF a $0\text{ }^\circ\text{C}$ va donar l'àcid (R)-bromobutíric, (R)-50, amb un 91% de rendiment i amb una rotació

específica $[\alpha]_D^{20} = +33'6$ (MeOH, $c = 2'74$) {descriu per a (S)-**50** $[\alpha]_D^{20} = -31'0$ (MeOH, $c = 2'50$)}.⁷⁸

La reacció d'(*R*)-**50** amb la sal sòdica de la 2-pirrolidinona en THF a temperatura ambient va donar el producte de substitució (S)-**47** amb un 55% de rendiment, i una rotació específica $[\alpha]_D^{20} = -27'3$ (acetona, $c = 1'01$) semblant al valor descrit $\{[\alpha]_D^{20} = -26'4$ (acetona, $c = 1'00$)}.⁷⁰ Aquest compost va ser transformat en la corresponent amida (S)-**46** per reacció amb cloroformat d'etil i hidròxid amònic consecutivament, tal i com estava descrit.⁷⁰ L'excés enantiomèric del producte cru resultant (80% de rendiment, 92% ee) es va determinar per HPLC quiral. Després de cristal·lització d'acetona, es va obtenir (S)-**46** (> 99% ee) amb un 65% de rendiment global. Aquest resultat mostra que durant l'etapa d'amidació d'(*S*)-**47** al levetiracetam, (S)-**46**, té lloc un cert grau de racemització degut probablement a un augment de l'acidesa de l'hidrogen α -carboxílic en l'anhídrid mixt intermedi format durant la reacció d'amidació i a les condicions bàsiques de reacció amb l'hidròxid amònic (Esquema 30).

De forma similar, partint de (\pm)-**50** i utilitzant l'(*R*)-*N*-fenilpantolactama, (*R*)-**2a**, com auxiliar quiral es va obtenir l'èster (α S,3R)-**52** amb un 71% de rendiment en forma diastereopura (> 98:2 dr) després de cromatografia en columna. La hidròlisi d'aquest èster en les condicions descrites anteriorment va donar l'àcid (S)-2-bromobutíric, (S)-**50**, amb un 96% de rendiment. La reacció de substitució amb la sal sòdica de la 2-pirrolidinona va donar l'àcid (*R*)-**47** amb un 62% de rendiment i l'amidació final va donar l'enantiòmer del levetiracetam, (*R*)-**46**, amb un 63% de rendiment i un > 99% ee després de cristal·litzar d'acetona el producte enantioenriquit obtingut inicialment (Esquema 30).

⁷⁸ Ferorelli, S.; Loiodice, F.; Tortorella, V.; Amoroso, R.; Bettoni, G.; Conte-Camerino, D.; De Luca, A. *Il Fàrmaco* **1997**, *52*, 367-374.



Esquema 30

Per tant, hem desenvolupat un mètode d'obtenció del levetiracetam i del seu enantiòmer per desracemització de l'àcid (\pm) -2-bromobutíric, utilitzant l' (R) - i (S) -*N*-fenilpantolactama, (R) - i (S) -**2a**, com a auxiliars quirals. Els èsters de pantolactama s'obtenen en forma diastereopura després de cromatografia en columna i la hidròlisi d'aquests èsters cursa sense racemització obtenint així els bromoàcids corresponents amb $> 99\%$ ee. La reacció S_N2 dels àcids (R) - i (S) -**50** amb la 2-pirrolidinona va donar els àcids (R) - i (S) -**47**, coneguts precursors del levetiracetam i del seu enantiòmer, en els quals van ser transformats.

3. Reaccions de Michael diastereoselectives: síntesi del baclofè.

3.1. Antecedents d'ús de l'(*R*)-pantolactona en reaccions d'addició de Michael.

La utilització d'(*R*)-pantolactona en reaccions d'addició de Michael diastereoselectives no constitueix una de les principals aplicacions d'aquest auxiliar quiral. Només s'han publicat tres articles contenint exemples d'aplicació d'(*R*)-1 en aquest tipus de transformació. En aquestes reaccions (*R*)-1 s'uneix a l'acceptor de Michael de tipus 3-piranona¹⁶, acrilat⁷⁹ o 1,4-naftoquinona⁸⁰ i proporciona diastereoselectivitats elevades en la majoria dels casos (Taula 7).

Ent	Electròfil	Nucleòfil	Cat.	Producte	Rdt (%)	de (%)	Ref
1			Et ₃ N		100	100	16
2			TBD		76	90	16
3			TBD		93	84	16
4			NaHCO ₃		90	80	16
5			TiCl ₄		76	84	79
6			Sn(OTf) ₂		53	60	80

Taula 7. Reaccions d'addició de Michael diastereoselectives utilitzant (*R*)-1 com a auxiliar quiral.

⁷⁹ Hervouet, K.; Guingant, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 425-426.

⁸⁰ Brimble, M. A.; McEwan, J. F.; Turner, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1239-1255.

3.2. Síntesi asimètrica del (-)-(R)-baclofè i el seu enantiòmer.

El baclofè, l'àcid γ -amino- β -(4-clorofenil)butíric, **53** (Figura 25), és un derivat de l'àcid γ -aminobutíric (GABA) que promou l'alliberació del neurotransmissor GABA acumulat en les vesícules d'emmagatzemament i s'utilitza com a relaxant muscular a nivell central.^{64,81}

Tot i que el baclofè es comercialitza en forma racèmica, la seva activitat biològica ve donada exclusivament per l'enantiòmer (-)-(R).⁸²

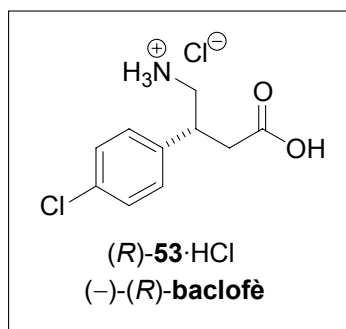


Figura 24. Àcid (R)- γ -amino- β -(4-clorofenil)butíric, (R)-**53**, (R)-baclofè.

3.2.1. Mètodes de síntesi descrits per a l'(R)-baclofè.

S'han descrit moltes síntesis del baclofè racèmic i dels seus enantiòmers.⁸³

Els diferents mètodes descrits per a la preparació de l'eutòmer del baclofè són:

(1) Resolució cinètica enzimàtica:

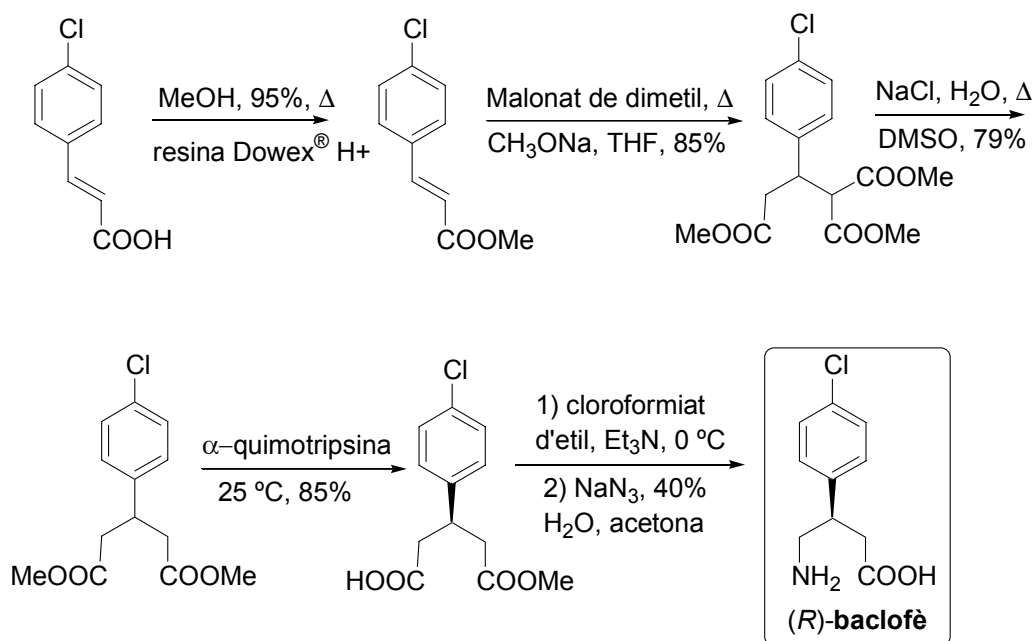
(a) S'ha descrit la síntesi dels dos enantiòmers del baclofè en 5 etapes a partir de l'àcid 4-clorocinnàmic. El pas clau implica una hidròlisi enzimàtica altament enantioselectiva del 3-(4-clorofenil)glutarat de dimetil per α -quimotripsina que va seguir d'una degradació de Curtius (Esquema 31).⁸⁴

⁸¹ Mann, A.; Boulanger, T.; Brandau, B.; Durant, F.; Evrard, G.; Haeulme, M.; Desaulles, E.; Wermuth, C. G. *J. Med. Chem.* **1991**, *4*, 1307-1313.

⁸² Olpe, H. P.; Demikeville, H.; Baltzer, W. L.; Koella, W. P.; Wolf, P.; Haas, H. L. *Eur. J. Pharmacol.* **1978**, *52*, 133-136.

⁸³ Chang, M. Y.; Sun, P. P.; Chen, S. T.; Chang, N. C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5271-5273, i la referència 11 citada allí.

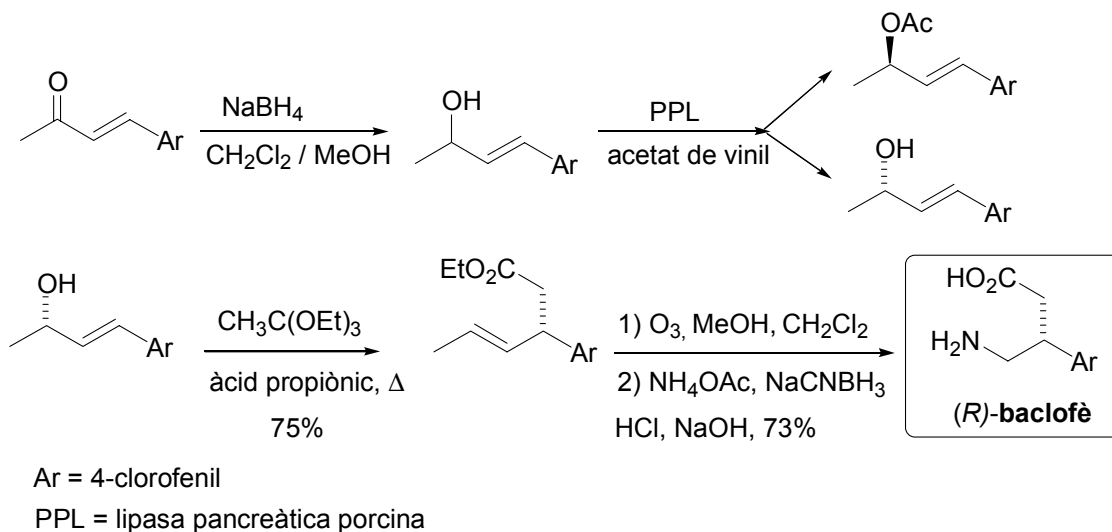
⁸⁴ Chenevert, R.; Desjardins, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4249-4250.



Esquema 31

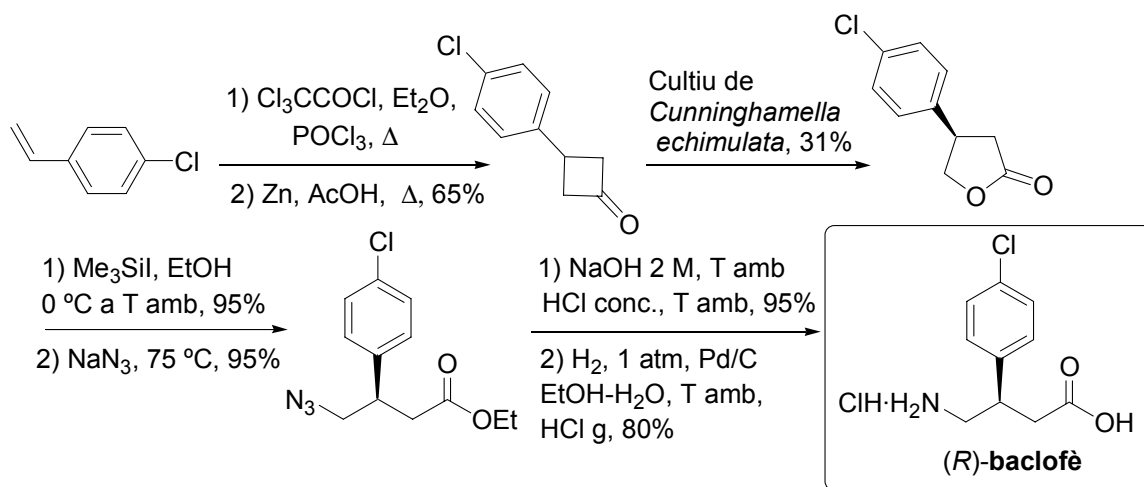
(b) L'alcohol al·lílic de configuració (S) indicat s'obté per resolució cinètica enzimàtica de l'alcohol racèmic. La reacció de l'alcohol racèmic amb acetat de vinil catalitzada per l'enzim lipasa pancreàtica porcina (PPL) dona l'acetat de l'alcohol (R) i deixa sense reaccionar l'alcohol de configuració (S), separant els productes per cromatografia en columna. L'alcohol (S) es sotmet a una reacció de Claisen amb ortoacetat de trietil, que dona un èster insaturat. La ozonització del doble enllaç d'aquest compost seguida d'aminació reductiva en una reacció *one-pot* dona l'(*R*)-baclofè amb elevat rendiment (Esquema 32).⁸⁵

⁸⁵ Brenna, E.; Caraccia, N.; Fuganti, Cl.; Fuganti, D.; Grasselli, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3801-3805.



Esquema 32

(2) S'ha descrit una síntesi en 7 passos a partir de 4-cloroestirè. L'etapa clau de la síntesi implica una oxidació de Baeyer Villiger de la 3-(4-clorofenil)ciclobutanona enantioselectiva utilitzant un enzim (Esquema 33).⁸⁶



Esquema 33

(3) Addicions de Michael enantioselectives o diastereoselectives.

(a) Addició conjugada de nitrometà a una α,β -enona com a etapa clau en la síntesi de l'(*R*)-baclofè utilitzant un catalitzador quiral derivat de la cinconidina (Figura 26). L'adducte de

⁸⁶ Mazzini, Cl.; Lebreton, J.; Alphanh, V.; Furstoss, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1195-1196.

Michael resultant s'obté amb un 95% d'excés enantiomèric després de cristal·litzar el producte enantioenriquit obtingut inicialment (Esquema 34).⁸⁷

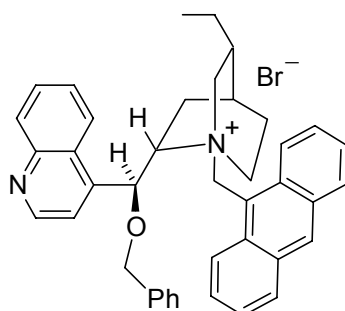
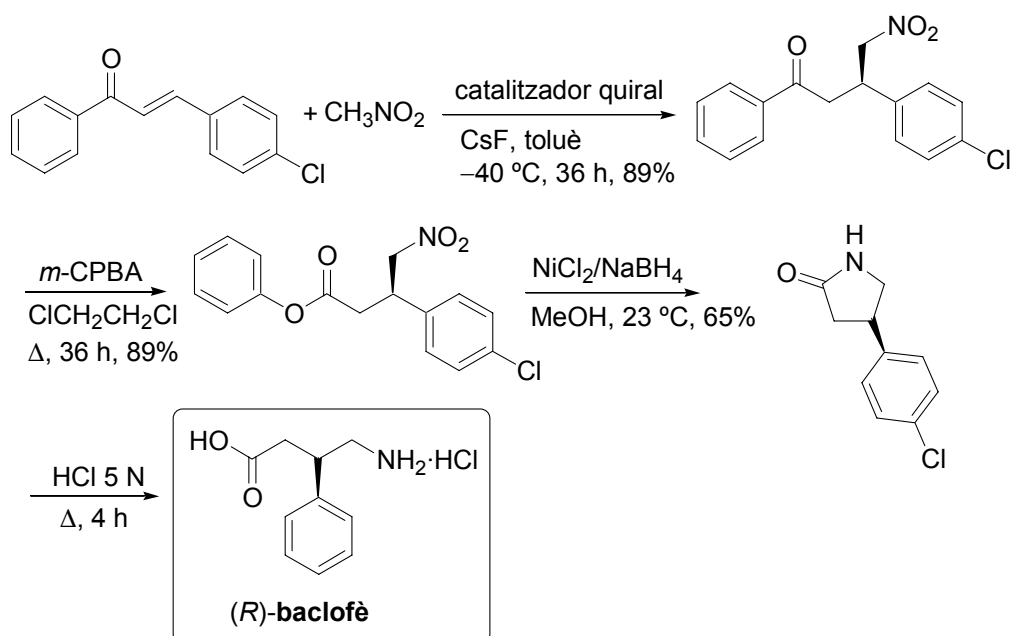


Figura 26. Estructura del catalitzador quiral derivat de la cinconidina.

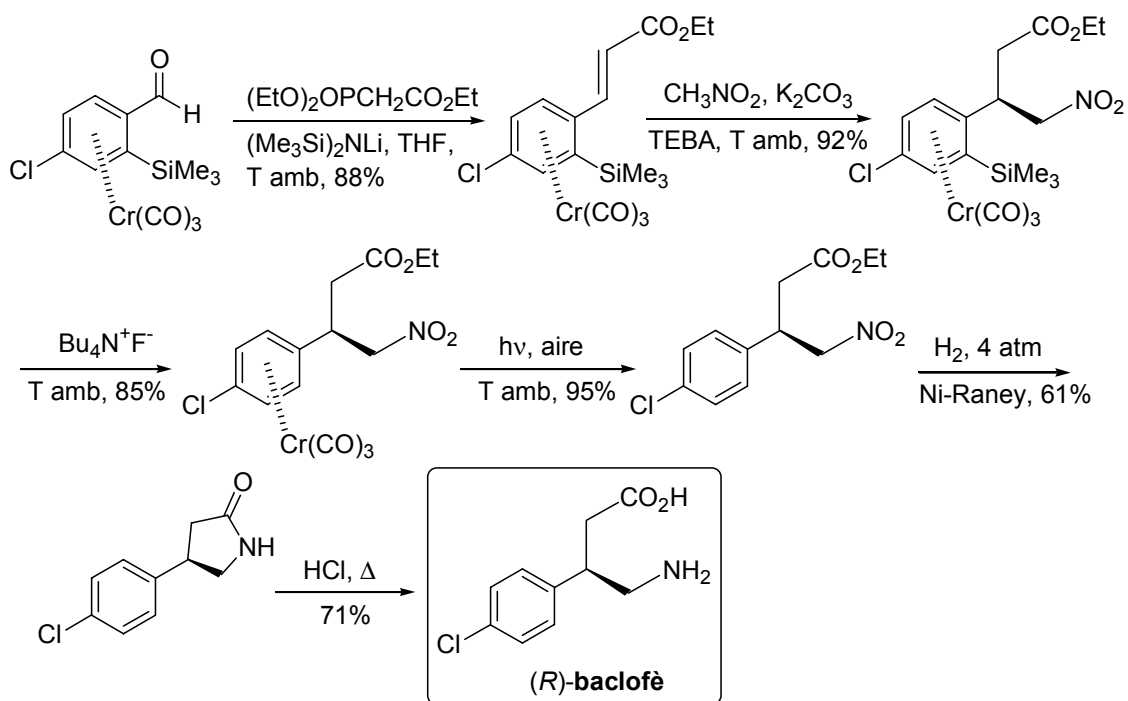


Esquema 34

(b) Addició diastereoselectiva de nitrometà al complex enantiopur de crom (0) tricarbonil i 3-(4-cloro-2-trimetilsililfenil)acrilat d'etil. El nitroèster corresponent s'obté amb una diastereoselectivitat quasi completa (Esquema 35).⁸⁸

⁸⁷ Corey, E. J.; Zhang, F-Y. *Org. Lett.* **2000**, 2, 4257-4259.

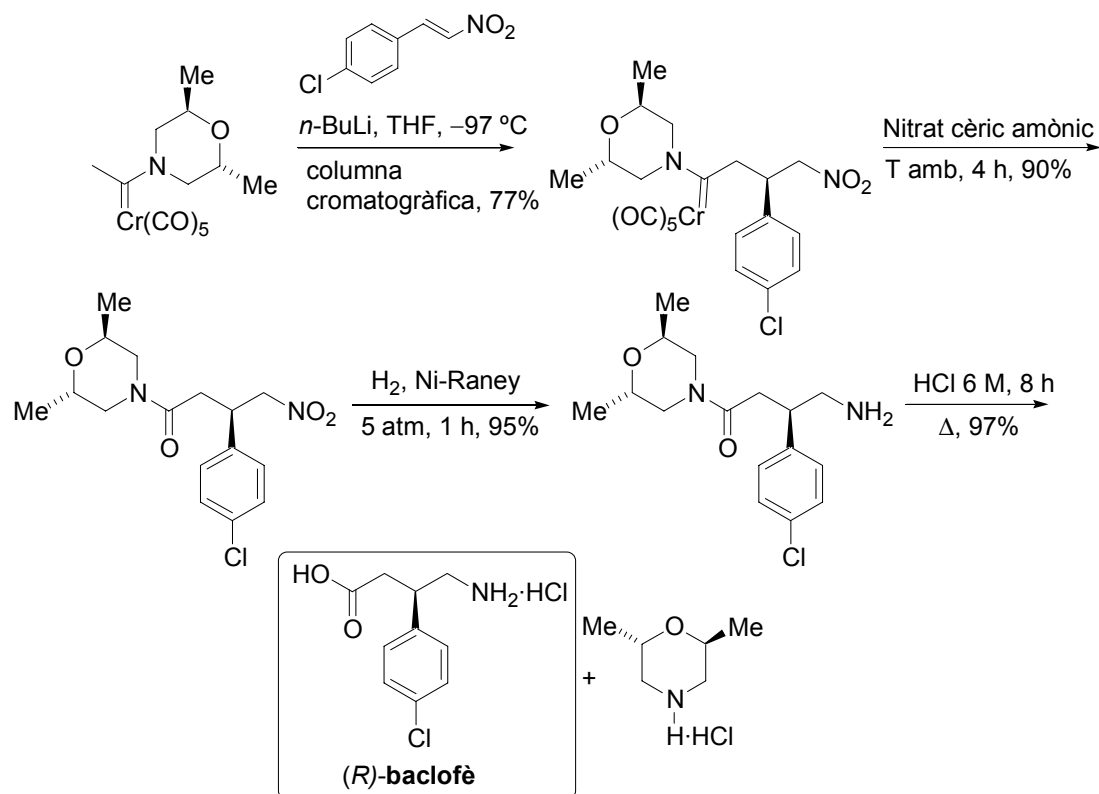
⁸⁸ Baldoli, Cl.; Maiorana, S.; Lisandro, E.; Perdicchia, D.; Vandoni, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 2007-2014.



Esquema 35

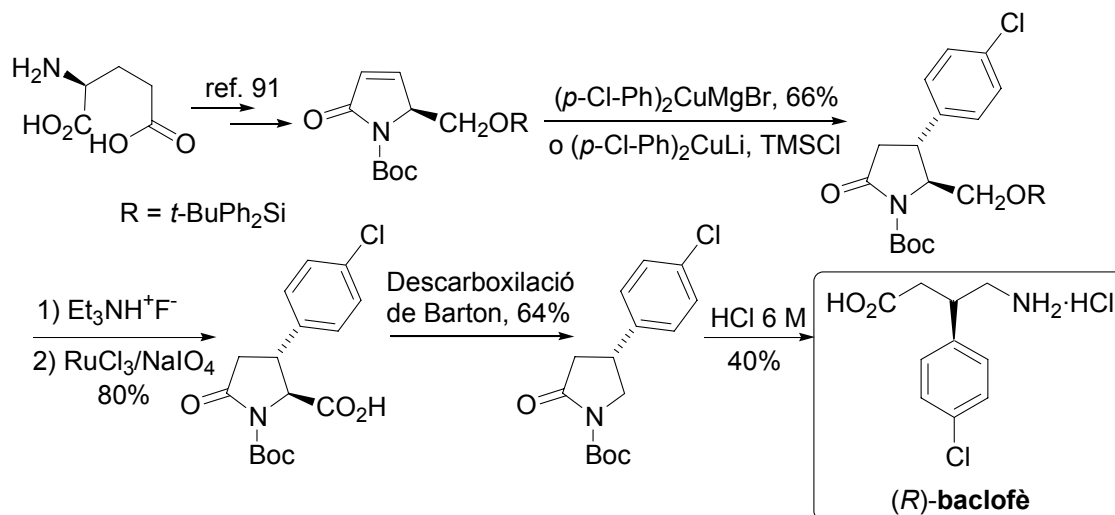
(c) Addició d'una base conjugada d'un aminocarbè de Fischer enantiopur al *p*-cloro- β -nitroestirè (Esquema 36).⁸⁹

⁸⁹ Licandro, E.; Maiorana, S.; Baldoli, Cl.; Capella, L.; Perdicchia, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 975-980.



Esquema 36

(d) A partir d'un derivat de l'àcid (S)-piroglutàmic. Els passos claus són l'addició conjugada d'un cuprat i la descarboxilació de Barton (Esquema 37).^{90,91}



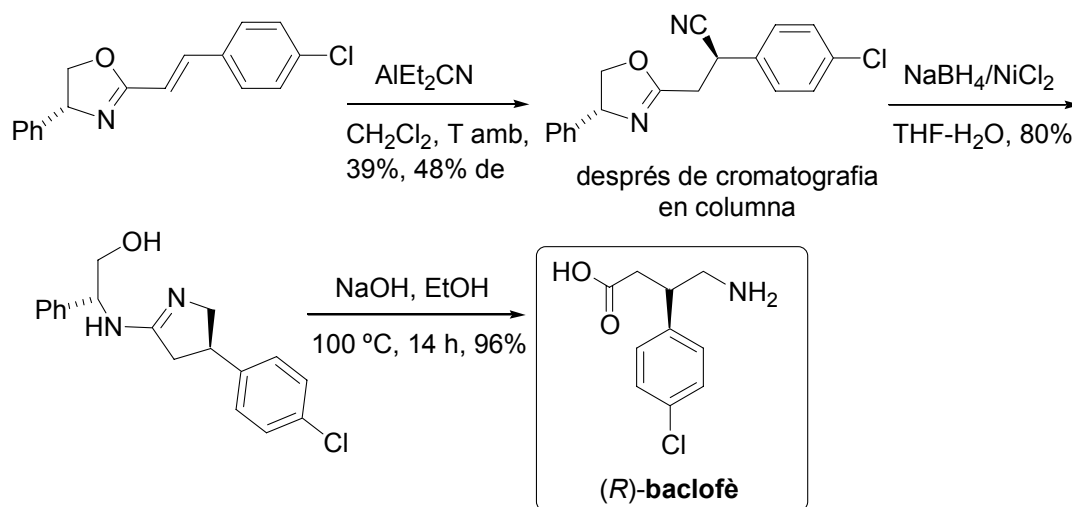
Esquema 37

⁹⁰ Herdeis, C.; Hubmann, H. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 1213-1221.

⁹¹ Jones, K.; Woo, K. C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6949-6952.

Capítol 3

(4) Per hidrociannació diastereoselectiva d'oxazolines α,β -insaturades derivades de l'(*R*)-fenilglicinol amb AlEt_2CN (Esquema 38).⁹²



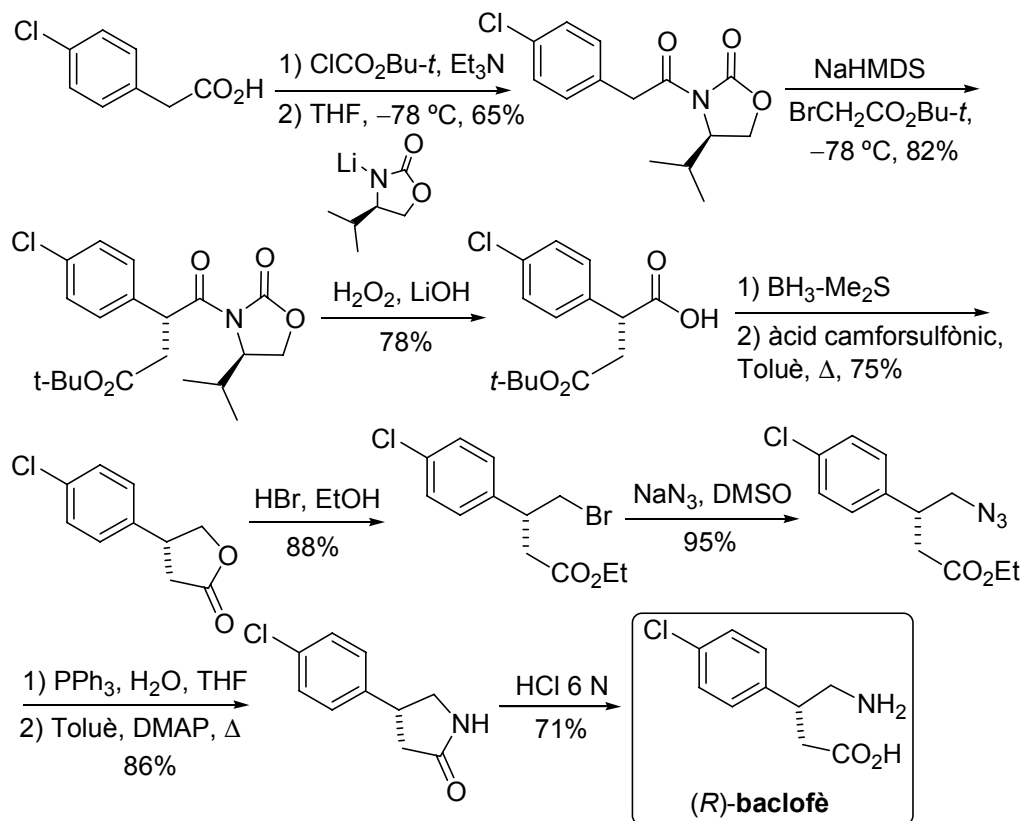
Esquema 38

(5) S'ha descrit una síntesi enantioselectiva de l'(*R*)-baclofè de 10 passos utilitzant una oxazolidinona d'Evans com a auxiliar quiral en una reacció d'alquilació diastereoselectiva d'una posició α -carbonílica (Esquema 39).⁹³

⁹² Langlois, N.; Dahuron, N.; Wang, H-S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 15117-15126.

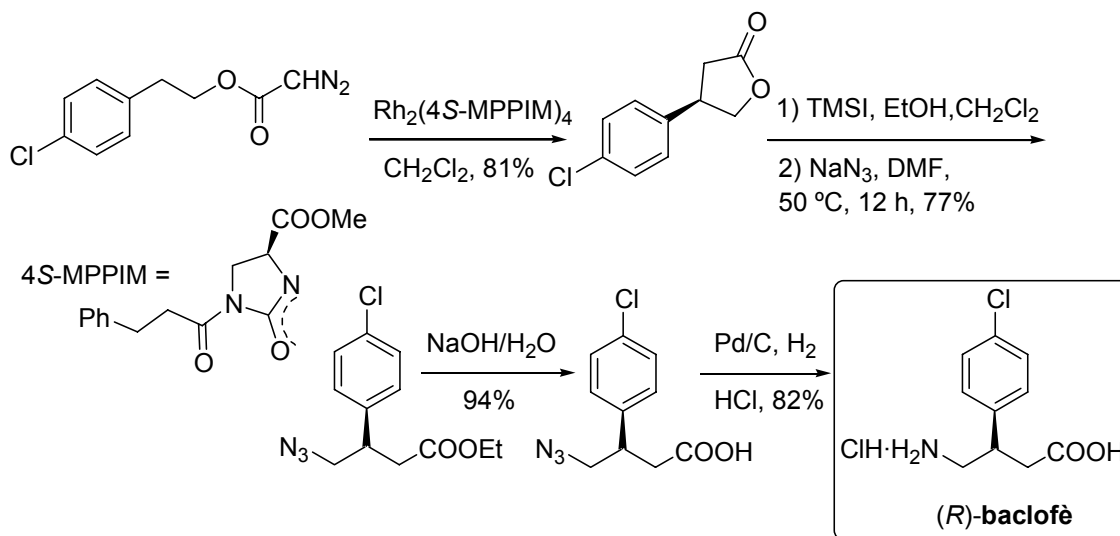
⁹³ Schoenfelder, A.; Mann, A.; Le Coz, S. *Synlett* **1993**, 63-65.

Capítol 3



Esquema 39

(6) S'ha descrit una síntesi enantioselectiva de l'(*R*)-baclofè que implica com a etapa clau una reacció d'inserció intramolecular enantioselectiva d'un carbenoid en un enllaç carboni-hidrogen. El carbenoid és generat a partir d'un α -diazòèster catalitzat per un complex enantiopur de dirodi (II) (Esquema 40).⁹⁴

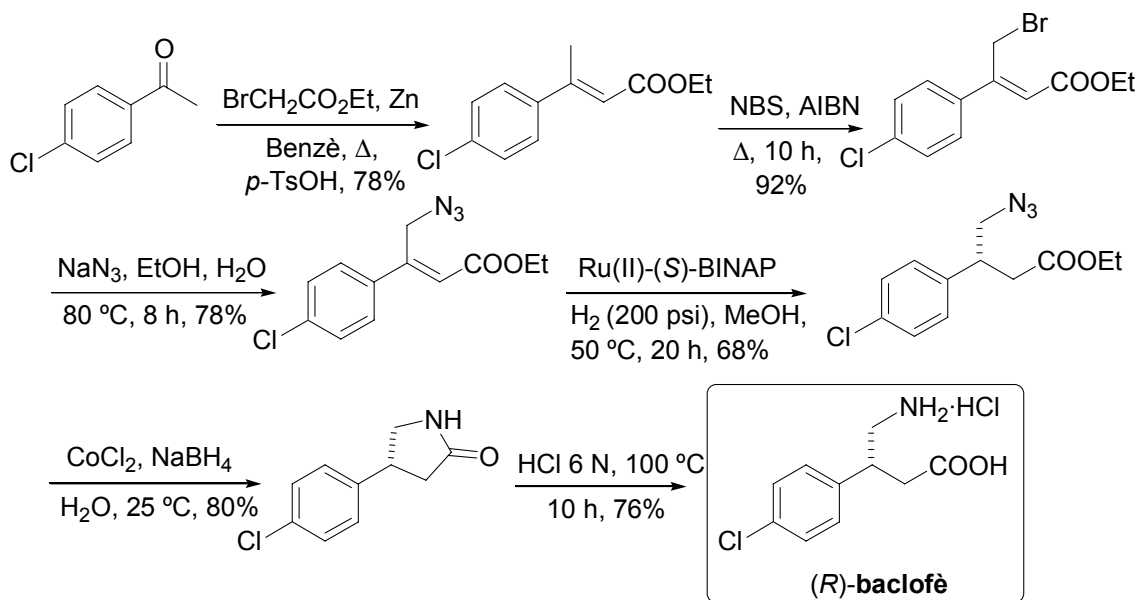


Esquema 40

⁹⁴ Doyle, M. P.; Hu, W. *Chirality* **2002**, *14*, 169-172.

Capítol 3

(7) Per hidrogenació catalítica enantioselectiva de 3-(azidometil)-3-(4-clorofenil)acrilat d'etil, preparat com s'indica a l'esquema 41, amb el catalitzador quiral Ru(II)-BINAP. Després d'hidròlisi de la lactama formada, s'obté l'(*R*)-baclofè amb un 26% de rendiment global i un 90% ee (Esquema 41).⁹⁵



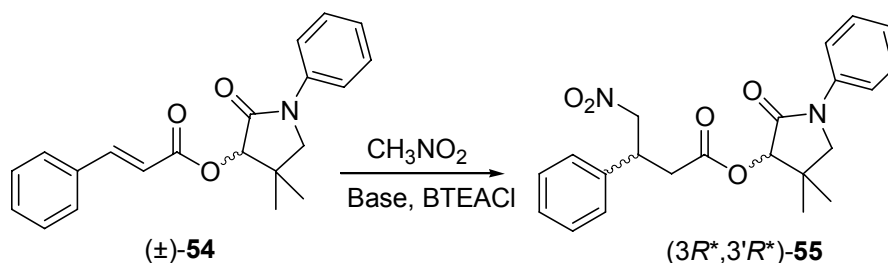
Esquema 41

⁹⁵ Thakur, V. V.; Nikalje, M. D.; Sudalai, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 581-586.

3.2.2. Addicions de Michael utilitzant l'(*R*)- o (*S*)-*N*-fenilpantolactama com a auxiliars quirals.

En el nostre grup de treball no s'havia utilitzat fins al moment la pantolactama **2a** com auxiliar quiral en reaccions d'addició de Michael diastereoselectives.

Seguint com a model el treball publicat per Corey *et al.*⁸⁷ (Esquema **34**) i utilitzant com a acceptor de Michael el cinnamat de la pantolactama racèmica preparat anteriorment pel nostre grup de recerca⁹⁶ es va estudiar l'addició conjugada de nitrometà en presència de CsF,⁸⁷ K₂CO₃,⁹⁷ o KOH⁹⁸ com a base i de clorur de benziltriètilamoní (BTEACl) com a catalitzador de transferència de fase. En general, es van obtenir els corresponents adductes amb rendiments moderats a alts, però amb baixes diastereoselectivitats (1:1'7 com a màxim) (Esquema **42**, Taula **8**).



Esquema 42

⁹⁶ N. Soldevilla, Tesina de Llicenciatura, Unitat de Química Farmacèutica, Departament de Farmacologia i Química Terapèutica, Universitat de Barcelona, 1996.

⁹⁷ Per a condicions de reacció similars: Baldoli, C.; Maiorana, S.; Licandro, E.; Perdicchia, D.; Vandoni, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2007-2014.

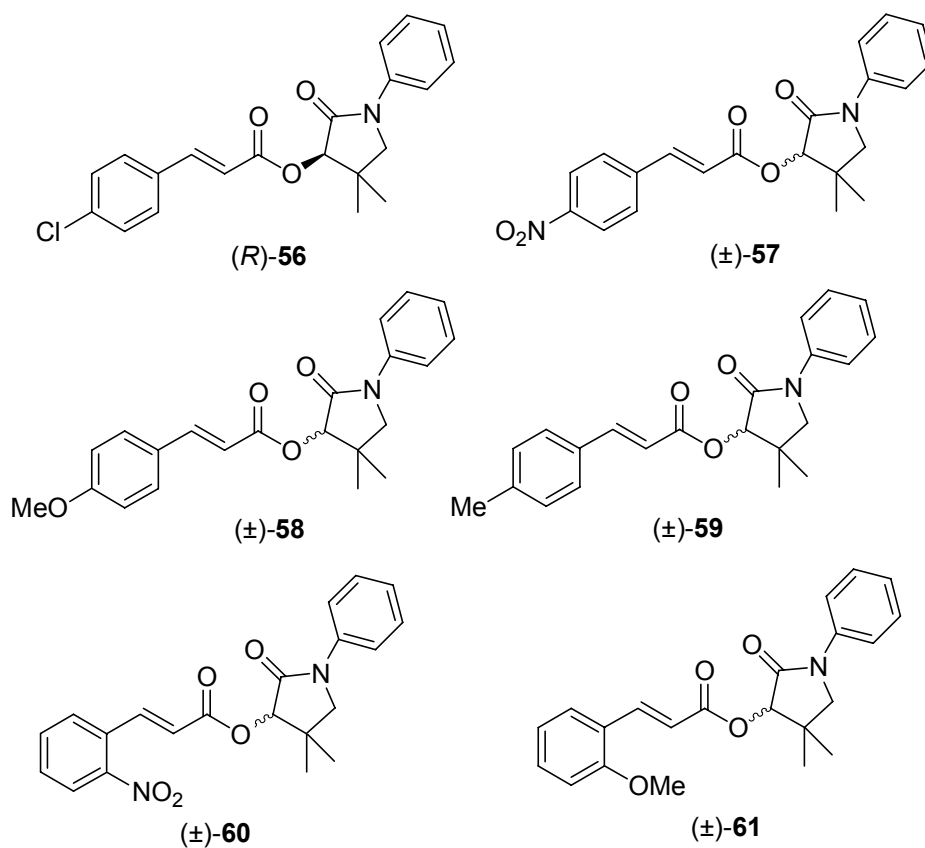
⁹⁸ Per a condicions de reacció similars: Li, J.; Cui, Y.; Chen, G.; Cheng, Z.; Li, T. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 353-359.

Ent	Divent	Base	Temperatura	t _{reacció}	Rdt	dr ^a
1	Toluè	CsF	T amb	1 h	45% ^b	1:1'7
2	Toluè	CsF	T amb	3 h	91%	1:1'7
3	Toluè	CsF	T amb	24 h	98%	1:1'6
4	Toluè	CsF	0 °C	2 h	58% ^b	1:1'7
5	Toluè	CsF	0 °C	1 h ^c	41% ^b	1:1'3
6	Toluè	CsF	-40 °C	2 h	^e	-
7	Toluè	CsF	-40 °C	36 h	32% ^b	1:1'5
8	CH ₂ Cl ₂	CsF	0 °C	5 h	49% ^b	1:1'1
9	CH ₂ Cl ₂	CsF ^c	0 °C	5 h	-	-
10	CH ₃ NO ₂	K ₂ CO ₃	T amb	16 h	98%	1:1'2
11	EtOH	KOH	T amb	5 h ^d	^e	-

^aDeterminat per ¹H-RMN. ^bQueda producte de partida sense reaccionar. ^cAmb TiCl₄ (1 equiv.).
^dAmb irradiació ultrasònica. ^eEs recupera producte de partida inalterat.

Taula 8. Addicions de Michael de nitrometà al cinnamat de pantolactama (±)-**54**.

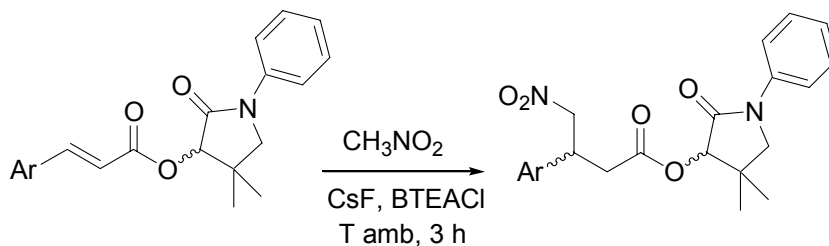
A continuació vam estudiar l'addició de Michael de nitrometà sobre cinnamats de pantolactama diferentment substituïts a l'anell benzènic per veure l'efecte d'aquests substituents sobre la diastereoselectivitat de la reacció. Així es van preparar seguint el procediment descrit per al cinnamat de pantolactama (±)-**54** (Esquema **42**) els cinnamats següents amb bons rendiments (Esquema **43**).



Esquema 43

L'addició de CH_3NO_2 a aquests cinnamats es va dur a terme utilitzant les condicions amb les quals s'havia observat una major diastereoselectivitat en la reacció amb el cinnamat no substituït a l'anell benzènic (±)-54 (entrada 2, Taula 8) (Esquema 44). En cap cas es va aconseguir millorar la baixa diastereoselectivitat de la reacció del nitrometà amb el cinnamat de pantolactama (±)-54 (Taula 9).

Cal indicar que pel cas del derivat 56 es va utilitzar l'(*R*)-*N*-fenilpantolactama, (*R*)-2a, per així poder continuar l'estudi cap a la síntesi del baclofè utilitzant aquest precursor.



Ar = 4-clorofenil, (*R*)-**56**

Ar = 4-nitrofenil, (\pm)-**57**

Ar = 4-metoxifenil, (\pm)-**58**

Ar = 4-metilfenil, (\pm)-**59**

Ar = 2-nitrofenil, (\pm)-**60**

Ar = 2-metoxifenil, (\pm)-**61**

Ar = 4-clorofenil, (*3R*,*3'R*)- i (*3S*,*3'R*)-**62**

Ar = 4-nitrofenil, (*3R*^{*},*3'R*^{*})- i (*3S*^{*},*3'R*^{*})-**63**

Ar = 4-metoxifenil, (*3R*^{*},*3'R*^{*})- i (*3S*^{*},*3'R*^{*})-**64**

Ar = 4-metilfenil, (*3R*^{*},*3'R*^{*})- i (*3S*^{*},*3'R*^{*})-**65**

Ar = 2-nitrofenil, (*3R*^{*},*3'R*^{*})- i (*3S*^{*},*3'R*^{*})-**66**

Ar = 2-metoxifenil, (*3R*^{*},*3'R*^{*})- i (*3S*^{*},*3'R*^{*})-**67**

Esquema 44

Entrada	Producte ^a	Rdt	dr ^b
1	(<i>3R</i> , <i>3'R</i>)- i (<i>3S</i> , <i>3'R</i>)- 62	87%	1:1'4
2	(<i>3R</i> [*] , <i>3'R</i> [*])- i (<i>3S</i> [*] , <i>3'R</i> [*])- 63	87%	1:1'6
3	(<i>3R</i> [*] , <i>3'R</i> [*])- i (<i>3S</i> [*] , <i>3'R</i> [*])- 64	79%	1:1'5
4	(<i>3R</i> [*] , <i>3'R</i> [*])- i (<i>3S</i> [*] , <i>3'R</i> [*])- 65	81%	1:1'5
5	(<i>3R</i> [*] , <i>3'R</i> [*])- i (<i>3S</i> [*] , <i>3'R</i> [*])- 66	86%	1:1'2
6	(<i>3R</i> [*] , <i>3'R</i> [*])- i (<i>3S</i> [*] , <i>3'R</i> [*])- 67	78%	1:1'2

^aLa configuració relativa dels compostos **63-67** es va assignar per comparació amb la de (*3R*,*3'R*)-**62**. La configuració de (*3R*,*3'R*)-**62** es va deduir perquè es va transformar en (-)-(*R*)-baclofè.

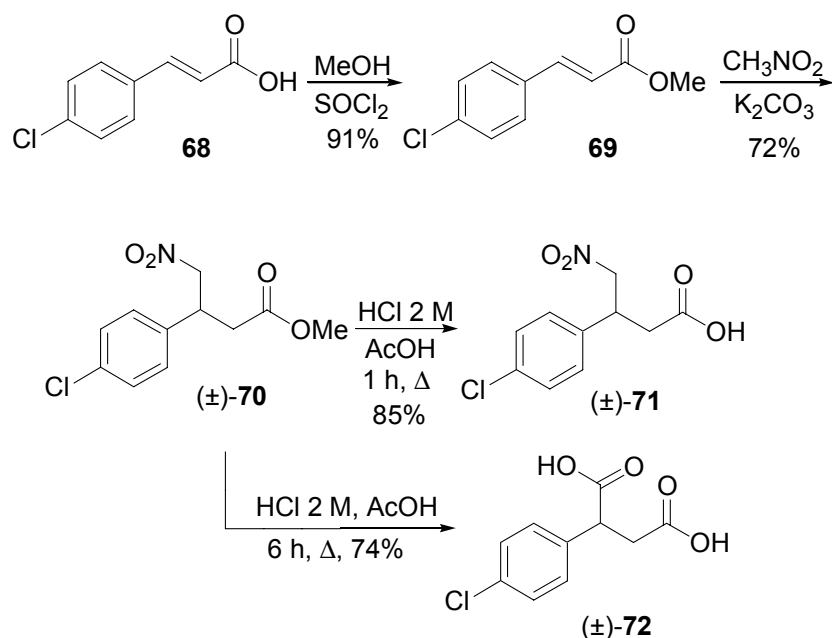
^bDeterminat per ¹H-RMN.

Taula 9. Rendiments i relacions diastereomèriques obtinguts en les reaccions d'addició de Michael de nitrometà amb diferents cinnamats de pantolactama.

3.2.3. Síntesi dels dos enantiòmers del baclofè utilitzant la (R)- i (S)-N-fenilpantolactama, (R)- i (S)-**2a** com a agent de resolució.

En vista de la baixa eficiència de l'*N*-fenilpantolactama com a auxiliar quiral en reaccions d'addició de Michael, ens vam proposar finalment dur a terme la síntesi dels dos enantiòmers del baclofè utilitzant l'(R)- i (S)-*N*-fenilpantolactama (R)- i (S)-**2a** com a agents de resolució.

El nitroàcid racèmic (±)-**71** es va preparar tal i com es mostra a l'esquema **45**, amb modificacions de l'únic mètode descrit.⁹⁹ El 4-clorocinnamat de metil **69**, obtingut amb un 91% de rendiment per reacció de l'àcid 4-clorocinnàmic, **68**, amb MeOH i SOCl₂, es va fer reaccionar amb 10 equivalents de nitrometà, en presència de K₂CO₃ i clorur de benziltriethylamoní en el si de toluè durant 24 h, en lloc d'1,1,3,3-tetrametilguanidina en THF durant 4 dies, obtenint el nitroèster (±)-**70** després de purificació del cru de reacció per destil·lació a 150–160 °C / 2'0 Torr amb un rendiment comparable al descrit (72% de producte destil·lat). La hidròlisi del nitroèster (±)-**70** amb MeOH, KOH aquós al 50% va donar el nitroàcid (±)-**71** impur, que es va purificar per cromatografia en columna, tal i com estava descrit.⁹⁹ Alternativament, la hidròlisi àcida del nitroèster amb AcOH i HCl 2 M durant 1 h va donar el nitroàcid (±)-**71** en forma pura, després d'una extracció sòlid-líquid selectiva utilitzant CH₂Cl₂ com a dissolvent, sense necessitat de purificar-lo per cromatografia en columna. Si s'augmentava el temps de reacció es formava l'àcid 2-(4-clorofenil)succínic (±)-**72**, format per una reacció de Victor Meyer (Esquema **45**).¹⁰⁰



Esquema 45

⁹⁹ Abbedante, G.; Hughes, R.; Prager, R. H. *Aust. J. Chem.* **1994**, *47*, 1441-1452.

¹⁰⁰ Kamlet, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4896-4898.

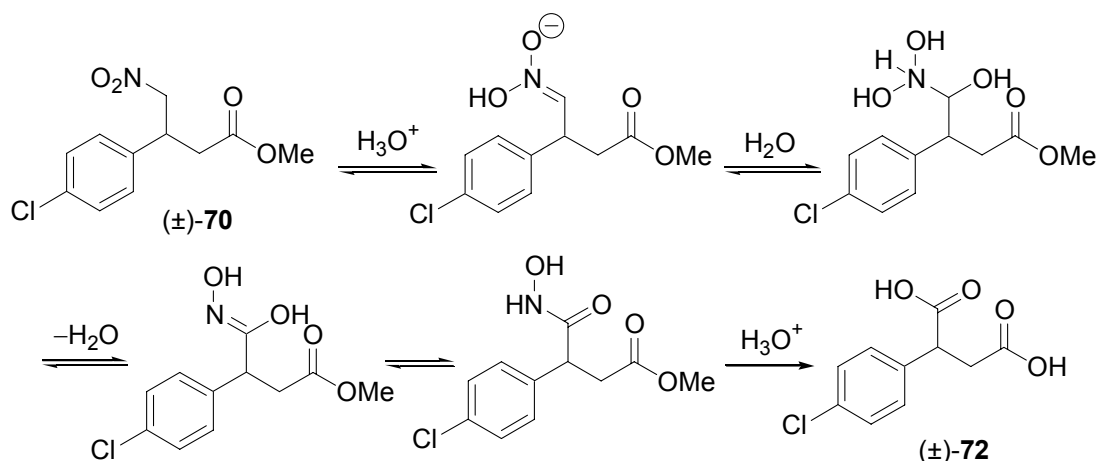


Figura 27. Mecanisme de la reacció de Victor-Meyer.

La conversió del grup $\text{CH}_2\text{-NO}_2$ en COOH implica una sèrie d'etapes de tautomerització, hidratació i deshidratació per donar un àcid hidroxàmic que és finalment hidrolitzat (Figura 27).¹⁰⁰

El nitroàcid (±)-**71** es va esterificar amb l'(*R*)-*N*-fenilpantolactama, (*R*)-**2a**, per donar amb bon rendiment una barreja diastereomèrica 1:1 dels corresponents èsters de pantolactama (*3R,3'R*)- i (*3S,3'R*)-**62**. Per cromatografia en columna es van poder aïllar l'èster (*3R,3'R*)-**62** [$> 98:2$ dr, determinat per $^1\text{H-RMN}$, 22'5% de rendiment a partir de (±)-**71**, 45% de rendiment teòric] i l'èster diastereo enriquert (*3S,3'R*)-**62** [92:8 dr, 27'5% de rendiment a partir de (±)-**71**] (Esquema 46). La hidròlisi de (*3R,3'R*)-**62** ($> 98:2$ dr) amb $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ en $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ va donar el nitroàcid (*R*)-**71** enantiopur amb un 84% de rendiment i un $> 99\%$ ee determinat per HPLC quiral. En aquesta reacció la pantolactama (*R*)-**2a** es va recuperar amb un 91% de rendiment i en forma essencialment enantiopura per una simple extracció líquid-líquid gràcies al seu caràcter neutre (Esquema 46). De manera similar, la hidròlisi de l'èster diastereo enriquert (*3S,3'R*)-**62** (92:8 dr) va donar el nitroàcid (*S*)-**71** amb un 80% de rendiment i 84% ee. Per cristal·litzacions repetides d'isopropanol de la sal de ciclohexilamina d'(*S*)-**71** es va poder augmentar l'excés enantiomèric fins a un 98%, però el rendiment d'aquest procés va ser baix.

Consegüentment, per obtenir (*S*)-**71** de manera més eficient, es va repetir la resolució anterior però utilitzant l'enantiòmer (*S*) de la pantolactama, (*S*)-**2a**. D'aquesta manera, es van obtenir l'èster (*3S,3'S*)-**62** [$> 98:2$ dr, determinat per $^1\text{H-RMN}$, 21% de rendiment a partir de (±)-**71**, 42% de rendiment teòric] i l'èster diastereo enriquert (*3R,3'S*)-**62** [84:16 dr, 16'5% de rendiment a partir de (±)-**71**]. La hidròlisi de (*3S,3'S*)-**62** ($> 98:2$ dr) amb $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ va proporcionar el nitroàcid (*S*)-**71** amb un 91% de rendiment en forma enantiopura (Esquema 46).

Alternativament, es va preparar una barreja diastereomèrica 1:1'4 dels èsters (*3R,3'R*)- i (*3S,3'R*)-**62** per addició de Michael de nitrometà a l'èster (*R*)-**56** preparat a partir d'àcid 4-

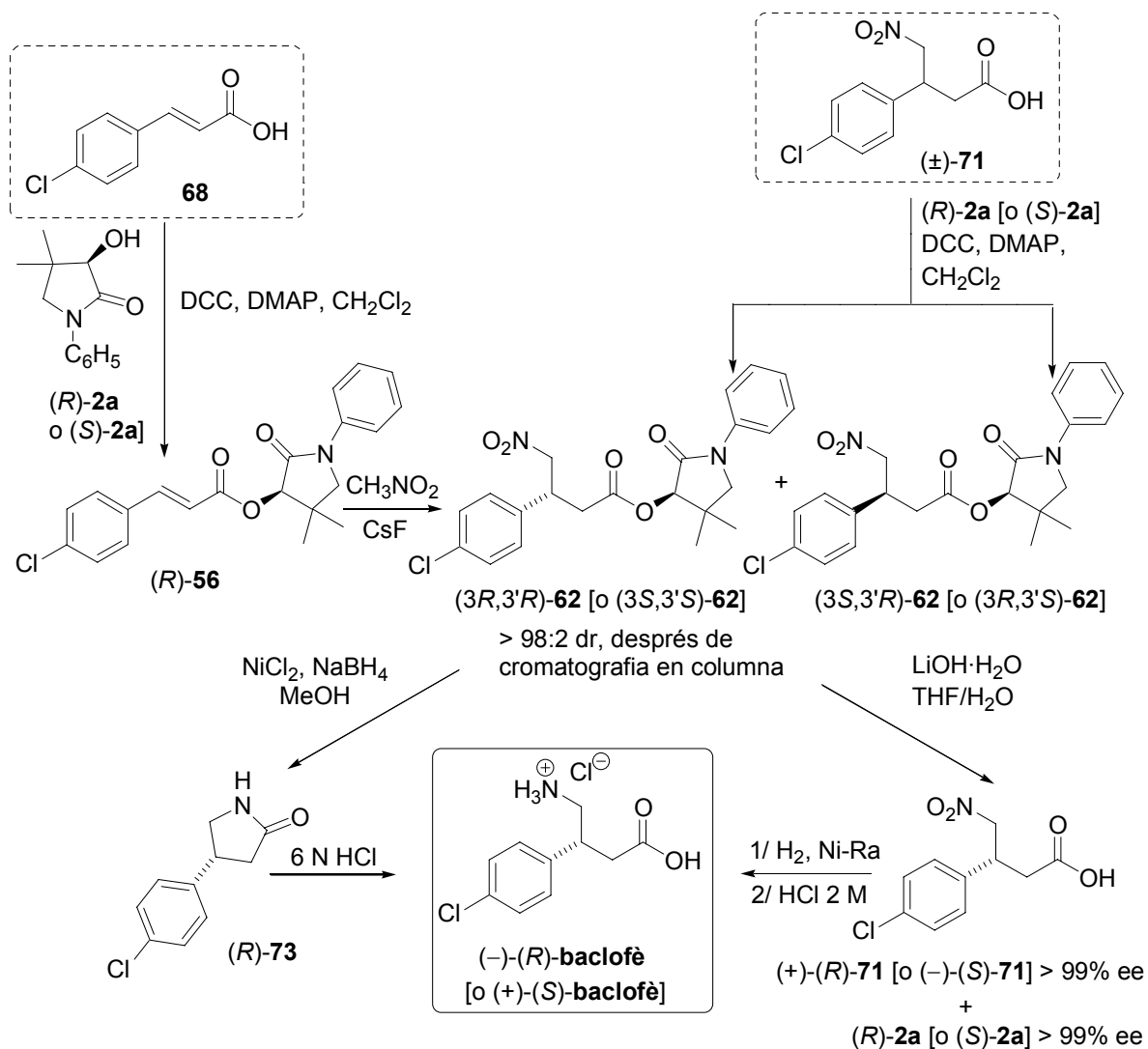
Capítol 3

clorocinnàmic i (*R*)-*N*-fenilpantolactama, (*R*)-**2a**, utilitzant CsF com a base. Tal i com esperàvem, el rendiment del primer èster eluït de la columna (3*R*,3'*R*)-**62** va ser baix [17% de rendiment a partir del nitroèster (*R*)-**56**, 96:4 dr].

La hidrogenació del nitroàcid enantiopur (*R*)-**71** amb Ni-Raney en MeOH a 5 atm de pressió a temperatura ambient va donar, després d'un tractament bàsic i posterior tractament amb HCl aquós, l'hidroclorur de l'(*R*)-baclofè amb un 91% de rendiment i amb una rotació específica igual a la descrita.¹⁰¹ Similarment, la hidrogenació del nitroàcid enantiopur (*S*)-**71** va proporcionar l'hidroclorur de l'(*S*)-baclofè (Esquema **46**).

Alternativament, es va reduir l'èster (3*R*,3'*R*)-**62** amb borur de níquel⁸⁷ per donar la lactama (*R*)-**73**, un conegut precursor de l'(*R*)-baclofè, i l'auxiliar quiral (*R*)-**2a** (Esquema **46**). La separació d'aquesta barreja es va fer per cromatografia en columna a través de gel de sílice. Per tant, la conversió d'(3*R*,3'*R*)-**62** en l'(*R*)-baclofè es realitza de manera més efectiva per hidròlisi seguida de reducció del grup nitro, que permet una recuperació més eficient i pràctica de l'auxiliar quiral.

¹⁰¹ Resende, P.; Almeida, W. P.; Coelho, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2113-2118.



Esquema 46

Per tant, s'han emprat l'(*R*)- i (*S*)-*N*-fenilpantolactama, (*R*)- i (*S*)-**2a**, com a auxiliars quirals en addicions de Michael observant baixes diastereoselectivitats, i com a agents de resolució per a l'obtenció dels dos enantiòmers del baclofè a partir del nitroàcid racèmic (\pm)-**71**, fàcilment accessible. Els èsters diastereomèrics **62** separats per cromatografia en columna, donen per hidròlisi els nitroàcids enantiopurs (*R*)- i (*S*)-**71**, precursors de l'(*R*)- i (*S*)-baclofè, recuperant l'agent de resolució (*R*)- o (*S*)-**2a**.

4. Reaccions de cicloaddició 1,3-dipolars: Síntesi d'*N,O*-psiconucleòsids.

4.1. Antecedents d'ús de la pantolactona i l'*N*-fenilpantolactama en reaccions de cicloaddició.

Com ja s'ha comentat a l'apartat d'*Introducció* anteriorment les reaccions de Diels-Alder asimètriques de dienòfils que continguin un auxiliar quiral amb diens proquirals han estat molt estudiades. En el cas particular de la pantolactona, la seva utilització en reaccions de Diels-Alder diastereoselectives constitueix una de les seves principals aplicacions com a auxiliar quiral. A la Taula 10 es recull una bona part dels nombrosos exemples d'ús de l'(*R*)-pantolactona en aquest tipus de reacció, en la majoria dels quals l'auxiliar quiral proporciona uns nivells de diastereoselectivitat molt elevats.

Nivells comparables de diastereoselectivitat s'han descrit en diferents exemples de reaccions de Diels-Alder asimètriques amb demanda electrònica inversa en la majoria de les quals l'(*R*)-pantolactona s'uneix al diè.^{102,103,104,105,106}

Ent.	Dienòfil	Diè o poliè	Producte	Cat.	Rdt (%)	endo / exo	de (%)	T (°C)	Rec. Aux.	Ref
1				TiCl ₄	81 ^a	20:1	94	-10	LiOH·H ₂ O, THF/H ₂ O ^b	37
2				TiCl ₄	81 ^a	35:1	96	-64	LiOH·H ₂ O, THF/H ₂ O ^b	6
3				TiCl ₄	83 ^c	97:3	94	de -78 a -20	-	107
4				SnCl ₄	97 ^c	97:3	94	de -78 a -20	-	107
5				TiCl ₄	79 (81) ^d		94	de -55 a -20	LiOH·H ₂ O, THF/H ₂ O ^b	108

¹⁰² Markó, I. E.; Evans, G. R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2767-2770.

¹⁰³ Dujardin, G.; Maudet, M.; Brown, E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1555-1558.

¹⁰⁴ Brown, E.; Dujardin, G.; Maudet, M. *Tetrahedron* **1997**, 53, 9679-9694.

¹⁰⁵ Gizecki, P.; Dhal, R.; Toupet, L.; Dujardin, G. *Org. Lett.* **2000**, 2, 585-588.

¹⁰⁶ Boccardo, G.; Capozzi, G.; Giuntini, M.; Menichetti, S.; Nativi, C. *Tetrahedron* **1997**, 53, 17383-17394.

¹⁰⁷ Maruoka, K.; Oishi, M.; Yamamoto, H. *Synlett* **1993**, 683-685.

¹⁰⁸ Miyaji, K.; Ohara, Y.; Takahashi, Y.; Tsuruda, T.; Arai, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4557-4560.

Capítol 4

6				TiCl ₄	82 ^f		93	25	LiOH·H ₂ O, THF/H ₂ O ^b	109
7				TiCl ₄	78 ^f	54:1	96	-24	LiOH·H ₂ O, THF/H ₂ O ^b	6, 110
8				-	98 (80) ^g		89	0	LiOH·H ₂ O, THF/H ₂ O ^b	111
9				EtAlCl ₂	90 (60) ^g		85	-30	LiOH·H ₂ O, THF/H ₂ O ^b	111
10				Et ₂ AlCl	50- 60	0:100	70	-78	LiOH·H ₂ O, THF/H ₂ O ^b	112
11				TiCl ₄	95	8:1	98	-23	LiOH·H ₂ O, THF/H ₂ O ^b	113
12				TiCl ₄	94	85:15	98	-40	KOH, EtOH	114
13				-	100	66:34	46	20	KOH, EtOH	114
14				TiCl ₄	95		96	0	KOH, EtOH	115
15				TiCl ₄	91		92	-40	KOH, EtOH	116

¹⁰⁹ Helmchen, G.; Ihrig, K.; Schindler, H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 183-186.

¹¹⁰ Linz, G.; Weetman, J.; Hady, A. F. A.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5599-5602.

¹¹¹ Helmchen, G.; Hady, A. F. A.; Hartmann, H.; Karge, R.; Krotz, A.; Sartor, K.; Urmann, M. *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 409-412.

¹¹² Hamley, P.; Helmchen, G.; Colmes, A. B.; Marshall, D. R.; MacKinnon, J. W. M.; Smith, D. F.; Ziller, J. W. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 786-788.

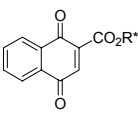

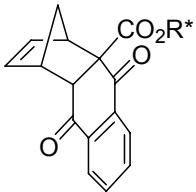
¹¹³ Hanzawa, Y.; Suzuki, M.; Kobayashi, Y.; Taguchi, T.; Itaka, Y. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1718-1725.

¹¹⁴ Cativiela, C.; Mayoral, J. A.; Avenoza, A.; Peregrina, J. M.; Lahoz, F. J.; Gimeno, S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4664-4669.

¹¹⁵ Cativiela, C.; Avenoza, A.; París, M.; Peregrina, J. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7774-7778.

¹¹⁶ Avenoza, A.; Cativiela, C.; Mayoral, J. A.; Peregrina, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 913-919.

Capítol 4

16				ZnCl ₂	64	100:0	96	-78	LiBH ₄	117
----	---	---	---	-------------------	----	-------	----	-----	-------------------	-----

^aRendiment de producte cristal·litzat amb un 99'8% de. ^bAquesta hidròlisi va donar l'àcid D-pantoic com a subproducte soluble en aigua. De la fase aquosa es va recuperar (-)-(R)-1. ^cRendiment de producte aïllat. ^dRendiment de producte cristal·litzat amb un 100% de. ^eRendiment de producte cristal·litzat amb un 99% de. ^fRendiment de producte cristal·litzat pur. ^gRendiment de producte cristal·litzat amb un > 98% de.

Taula 10. Reaccions de Diels-Alder asimètriques utilitzant l'(*R*)-pantolactona com a auxiliar quiral.

Com s'ha comentat a l'*Introducció* d'aquesta memòria, l'(*R*)- i (*S*)-*N*-fenilpantolactama també han estat utilitzades pel nostre grup de recerca com a auxiliars quirals en reaccions de Diels-Alder asimètriques, en les quals es van assolir diastereoselectivitats molt similars a les descrites per a l'(*R*)-pantolactona.

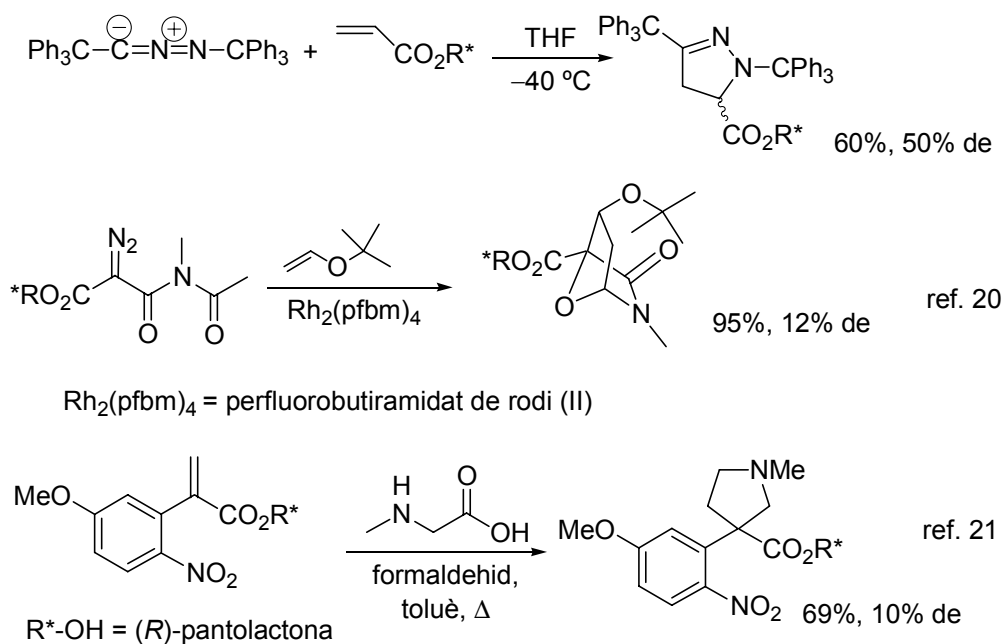
Tanmateix, s'han descrit molt pocs exemples d'utilització de la pantolactona com a auxiliar quiral i cap exemple amb l'*N*-fenilpantolactama en altres tipus de cicloaddicions, com ara les cicloaddicions 1,3-dipolars, i, a més a més, en aquestes altres cicloaddicions l'eficiència de l'auxiliar quiral ha resultat ser molt inferior a la mostrada en cicloaddicions de Diels-Alder.

S'han descrit només tres exemples d'utilització de l'(*R*)-pantolactona com a auxiliar quiral en cicloaddicions 1,3-dipolars. L'any 1997 es va descriure la cicloaddició 1,3-dipolar entre l'acrilat de l'(*R*)-pantolactona i una bis(trifenil)nitrilimina que va proporcionar una mescla diastereomèrica de pirazolines en proporció 3:1 (50% de) amb un 60% de rendiment total (Esquema 47).¹¹⁸

De la mateixa manera, (*R*)-1 també s'ha utilitzat recentment com a auxiliar quiral en cicloaddicions 1,3-dipolars d'isomünchones amb èters de vinil, i de ilurs d'azometí amb el 2-(2-nitrofenil)acrilat de pantolactona, però les diastereoselectivitats van ser encara més baixes (10% aprox.)^{20,21} (Esquema 47).

¹¹⁷ Brimble, M. A.; McEwan, J. F.; Turner, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1239-1255.

¹¹⁸ Fauré, J.-L.; Réau, R.; Wong, M. W.; Koch, R.; Wentrup, C.; Bertrand, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2819-2824.



Esquema 47

4.2. Aplicació de l'(*R*)- i (*S*)-*N*-fenilpantolactama com a auxiliars quirals en cicloaddicions 1,3-dipolars: Síntesi de *N,O*-psiconucleòsids enantiopurs.

En vista del reduït nombre d'exemples descrits d'aplicació de l'(*R*)-pantolactona com a auxiliar quiral en cicloaddicions 1,3-dipolars, i de l'experiència del grup del Prof. Alfredo Ricci del departament de Química Orgànica 'A. Mangini' de la Facultat de Química Industrial de la Universitat de Bologna, amb el qual mantenim una col·laboració des de l'any 2003, en cicloaddicions 1,3-dipolars sota irradiació de microones,¹¹⁹ ens vam plantejar estudiar la utilització de l'(*R*)- i (*S*)-*N*-fenilpantolactama com a auxiliars quirals en reaccions de cicloaddició 1,3-dipolar dirigides a la síntesi diastereoselectiva de compostos d'interès biològic enantiopurs. En aquest context, el grup dels Profs. Ugo Chiacchio i Giovanni Romeo ha desenvolupat recentment procediments generals de síntesi dels anomenats *N,O*-psiconucleòsids com a potencials agents antivírics, a través de metodologies que impliquen com a etapa clau una cicloaddició 1,3-dipolar entre una nitrona i un acetat d'enol per a l'elaboració de l'anell d'isoxazolidina característic d'aquests compostos.^{120,121,122,123,124}

¹¹⁹ Bernardi, L.; Bonini, B. F.; Comes-Franchini, M.; Fochi, M.; Folegatti, M.; Grillo, S.; Mazzanti, A.; Ricci, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 245-250.

¹²⁰ Chiacchio, U.; Corsaro, A.; Llanazo, D.; Piperno, A.; Rescifina, A.; Romeo, R.; Romeo, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1777-1780.

¹²¹ Chiacchio, U.; Corsaro, A.; Pistarà, A.; Rescifina, A.; Iannazzo, D.; Piperno, A.; Romeo, G.; Romeo, R.; Gras, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1206-1212.

¹²² Iannazzo, D.; Piperno, A.; Pistarà, V.; Rescifina, A.; Romeo, R. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 581-587.

La modificació química dels fragments dels àcids nucleics constitueix un repte continu per als químics orgànics en la cerca de nous compostos amb activitat antiviral o anticancerígena.¹²⁵ Així, el disseny i síntesi de nucleòsids modificats a la subunitat de sucre o a la base nitrogenada ha esdevingut un àrea de recerca molt activa. En aquest context, la síntesi de sistemes en els quals l'anell de furanosa s'hagi substituït per un anell carbocíclic o heterocíclic alternatiu ha suscitat molt interès. En particular, els nucleòsids *N,O*-modificats, com els exemples presentats a la Figura 28, en l'anell de furanosa dels quals s'ha introduït un àtom de nitrogen com a segon heteroàtom, semblen constituir prometedors agents antivirals i anti-SIDA.^{126,127}

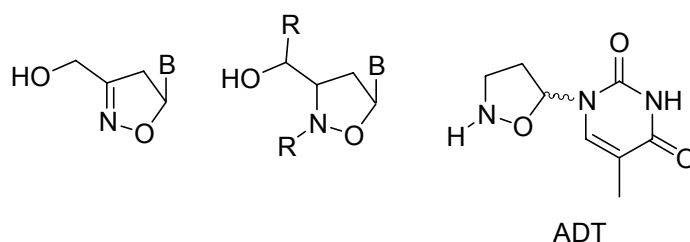


Figura 28. Nucleòsids *N,O*-modificats, prometedors agents antivirals i anti-SIDA.

D'altra banda, el creixent interès per compostos sense resistència creuada i amb baixa citotoxicitat ha conduït, en els últims anys, al desenvolupament de nucleòsids ramificats a la posició C₁, com és el cas dels anomenats psicofuranòsids, els quals presenten un grup hidroximetil sobre el carboni anomèric. Exemples típics de psicofuranòsids naturals són les angustimícines A i C (Figura 29), que presenten una interessant activitat antimicrobiana i antiviral.

¹²³ Chiacchio, U.; Borrello, L.; Llanazo, D.; Merino, P.; Piperno, A.; Rescifina, A.; Richichi, B.; Romeo, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2419-2425.

¹²⁴ Saita, M. G.; Chiacchio, U.; Iannazzo, D.; Corsaro, A.; Merino, P.; Piperno, A.; Previtiera, T.; Rescifina, A.; Romeo, G.; Romeo, R. *Nucleosides, nucleotides & nucleic acids* **2003**, *22*, 739-742.

¹²⁵ Kuritzes, D. *HIV Clinical Management*; Medscape, Inc.; **1999**, Vol. 13.

¹²⁶ (a) Huang, B.; Chen, B.; Hui, Y. *Synthesis* **1993**, 769-771. (b) De Clercq, E. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2491-2517. (c) Schinazi, R. F.; Mead, J. R.; Feorino, P. M. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* **1992**, *8*, 963-990. (d) Pan, S.; Amankulor, N. M.; Zhao, K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6587-6604.

¹²⁷ (a) Kim, H. O.; Schinazi, R. F.; Shanmuganathan, K.; Jeong, L. S.; Beach, J. W.; Nampalli, S.; Cannon, D. L.; Chu, C. K. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 519-528. (b) Weaver, R.; Gilbert, I. H. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5537-5562. (c) Talekar, R. R.; Wightman, R. H. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3831-3842. (d) Gi, H. J.; Xiang, Y.; Schinazi, R. F.; Zhao, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 88-92. (e) Adams, D. R.; Boyd, A. S. F.; Ferguson, R.; Grierson, D. S.; Monneret, C. *Nucleosides Nucleotides* **1998**, *17*, 1053-1075. (f) Merino, P.; Franco, S.; Garces, N.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 493-494.

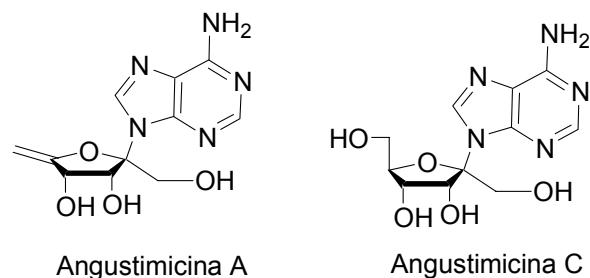
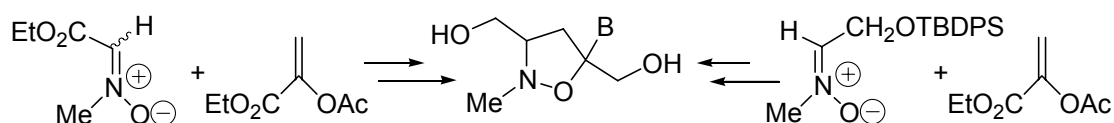


Figura 27. Exemples de psicofuranòsids naturals amb propietats antimicrobianes i antivirals.

Com s'ha comentat anteriorment, el grup dels Profs. Chiacchio i Romeo han desenvolupat en els últims cinc anys vies de síntesi d'uns nous nucleòsids modificats, els *N,O*-psiconucleòsids, que presenten alhora aquests dos tipus de modificació estructural a l'anell de furanosa. Aquestes vies de síntesi es basen en una cicloadició 1,3-dipolar entre un acetat d'enol i una nitrona substituïda amb un grup etoxicarbonil o un grup *t*-butildifenilsilioximetil com a precursors d'un segon grup hidroximetil, seguida d'una reacció de nucleosidació de Vörbruggen (Esquema 48).^{120,121,122}



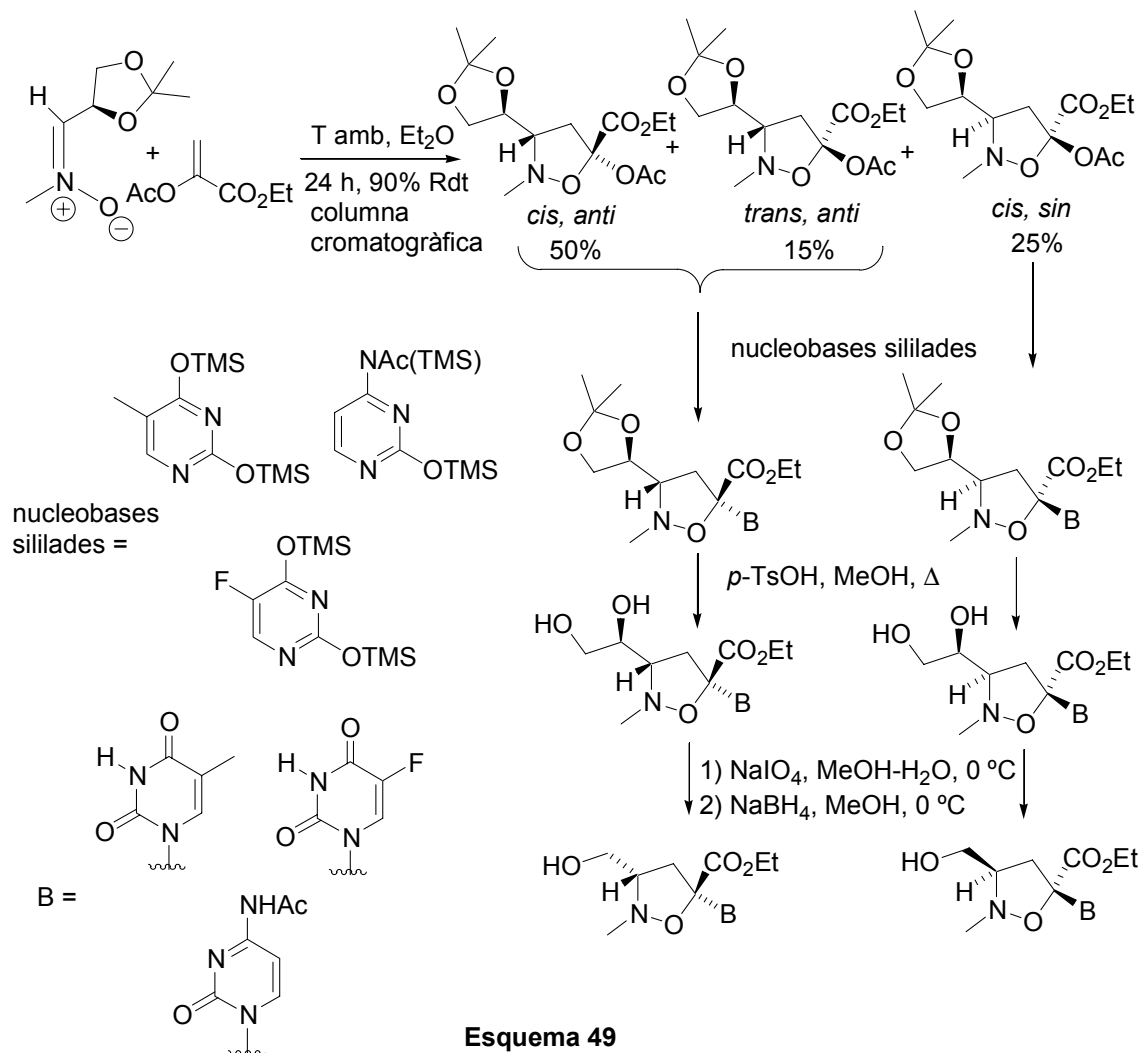
Esquema 48

L'any 2003 el mateix grup de recerca va desenvolupar l'única síntesi enantioselectiva d'*N,O*-psiconucleòsids descrita fins el moment, que es basa en la cicloadició 1,3-dipolar d'una nitrona que presenta un centre estereogènic al carboni α . La cicloadició d'aquesta nitrona, preparada a partir del 2,3-*O*-isopropiliden-*D*-gliceraldehid, amb 2-acetoxiacrilat d'etil en el sí d' Et_2O a temperatura ambient durant 24 h proporciona una barreja de tres isoxazolidines amb un 90% de rendiment total. La reacció procedeix amb un bon control de la diastereoselectivitat *cis* / *trans* (5:1) i amb moderada diastereoselectivitat facial *anti* / *sin* (2'6:1) (Esquema 49). Cal destacar que l'assignació de les configuracions *cis* / *trans* resultava molt problemàtica mitjançant tècniques espectroscòpiques degut a la complexitat dels corresponents espectres de ^1H -RMN, amb la qual cosa van assumir les configuracions indicades a l'esquema 49 a partir d'un estudi teòric DFT de la reacció de cicloadició.

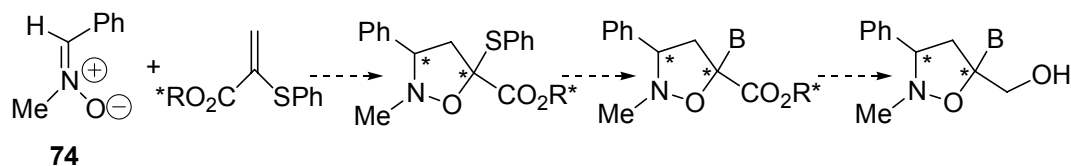
L'acoblament dels diferents cicloadductes, separats per cromatografia en columna, amb timina; *N*-acetilcitosina i 5-fluorouracil sililats en presència de TMSOTf com a catalitzador en

Capítol 4

acetonitril a 70 °C va proporcionar exclusivament els anòmers β dels corresponents nucleòsids, (nucleobase i grup substituent en 3 en *cis*) termodinàmicament més estables que els corresponents anòmers α . La desprotecció final es du a terme mitjançant hidròlisi de l'acetònid, seguida d'oxidació dels 1,2-diols resultants amb NaIO_4 i reducció amb NaBH_4 (Esquema 49).



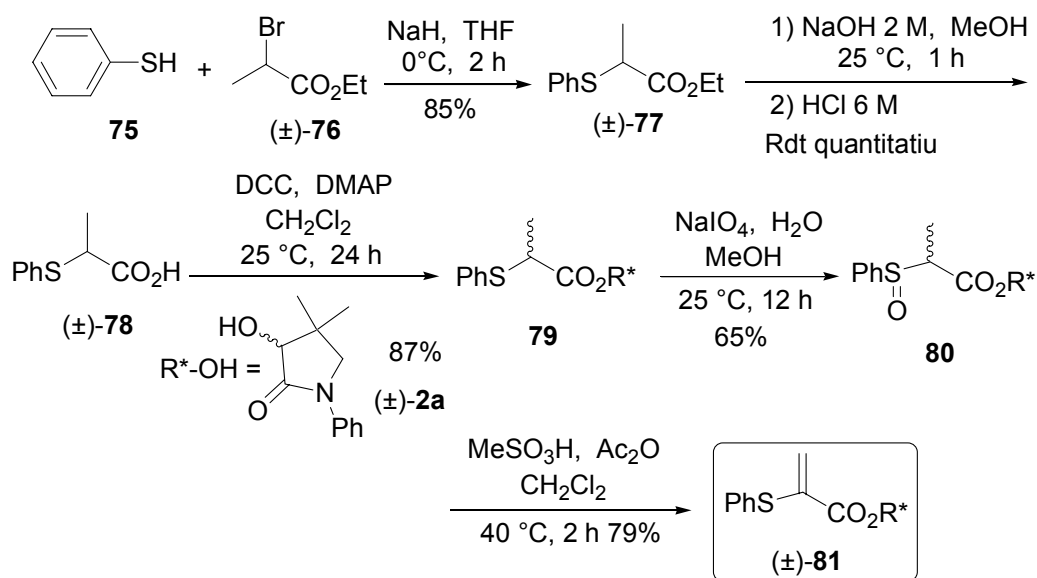
El nostre interès en les cicloaddicions 1,3-dipolars, per un costat, i en l'ús d'auxiliars quirals per a preparar compostos d'interès biològic en forma enantiopura, ens va fer plantejar en aquesta Tesi Doctoral, l'ús de l'(*R*)- i (*S*)-*N*-fenilpantolactama com a auxiliar quiral per a la preparació d'*N,O*-psiconucleòsids en forma enantiopura, d'acord amb les transformacions recollides en l'esquema 50. L'etapa clau d'aquesta seqüència sintètica és la cicloaddició 1,3-dipolar entre la *N*-metil fenil nitrona **74** i el 2-(feniltio)acrilat de l'(*R*)- i (*S*)-*N*-fenilpantolactama. En aquesta reacció es poden formar diferents regioisòmers i estereoisòmers *endo/exo*, podent l'auxiliar quiral afavorir la formació d'algun dels diastereòmers. Posteriorment, es portaria a terme la reacció de nucleosidació seguint procediments descrits, i es transformaria el grup èster en hidroximetil, recuperant l'auxiliar quiral en el moment oportú.



R*-OH = (*R*)- o (*S*)-*N*-fenilpantolactama
 B-H = timina o 5-fluorouracil

Esquema 50

Per tal d'estudiar la diastereoselectivitat de la cicloaddició 1,3-dipolar es va decidir utilitzar inicialment *N*-fenilpantolactama racèmica. La síntesi del dipolaròfil contenint la pantolactama es va dur a terme tal i com es detalla a l'esquema 51.



Esquema 51

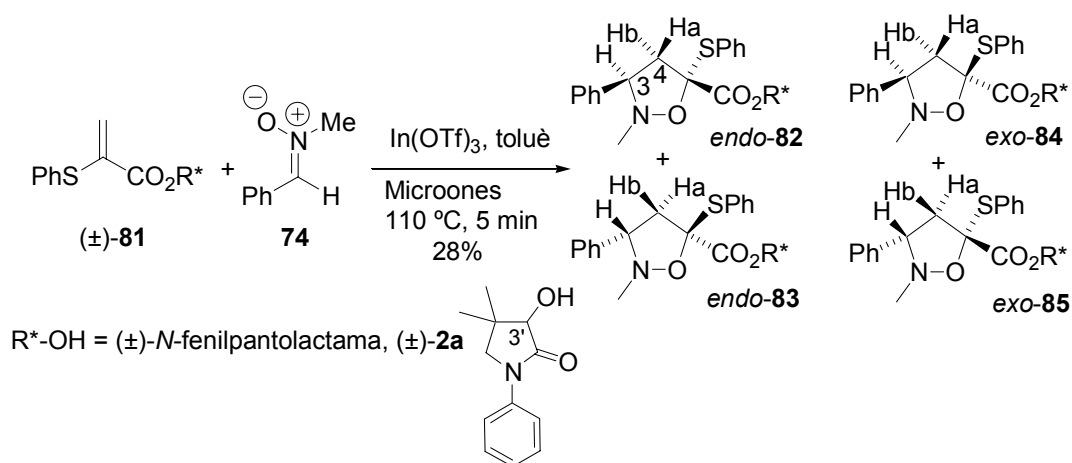
Es va fer reaccionar el 2-bromopropionat d'etil, **76**, amb tiofenol per obtenir l'èster **77**, que es va hidrolitzar en condicions bàsiques per obtenir l'àcid **78** amb excel·lent rendiment. Aquest àcid es va esterificar amb la pantolactama racèmica (**±-2a**) per donar els corresponents èsters de pantolactama **79** en forma de barreja diastereomèrica de (*2R*^{*},*3'R*^{*})-**79** i (*2R*^{*},*3'S*^{*})-**79** (7:3 dr, determinat per ¹H-RMN). La posterior oxidació amb NaIO₄ va permetre l'obtenció de la barreja diastereomèrica de sulfòxids **80** que es van tractar sota les condicions de la reacció de Pummerer¹²⁸ per donar el dipolaròfil (**±-81**) amb bon rendiment. Cal destacar que el nucli de sofre en el sulfòxid **80** és un centre estereogènic, de tal manera que **80** conté tres centres estereogènics, i, per tant, és una barreja de 4 parells racèmics, tots ells útils per a la seva

¹²⁸ Durman, J.; Grayson, J.I.; Hunt, P.G.; Warren, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1986**, 1939-1945.

transformació en (\pm)-**81**, per la qual cosa no és necessari separar la mescla estereoisomèrica **80**.

A continuació es va estudiar la cicloadició 1,3-dipolar entre el dipolaròfil sintetitzat (\pm)-**81** i la nitrona **74**. Aquesta nitrona es va preparar a partir de benzaldehyd i *N*-metilhidroxilamina, seguint el procediment descrit. La configuració d'aquesta nitrona és (*Z*) d'acord amb el que està descrit.¹²⁹ Quan la mescla de (\pm)-**81** i **74** es va sotmetre a irradiació amb microones a 110 °C durant 5 min, utilitzant toluè com a dissolvent i triflat d'indi (III) com a catalitzador es va obtenir una barreja de regioisòmers 5,5-disubstituïts amb només un 28% de rendiment. Els estereoisòmers 5,5-disubstituïts presenten un sistema de 3 protons (3-H, 4-Ha i 4-Hb) acoblats entre si, apareixent com a dobles dobles o multiplets. En canvi, en els regioisòmers 4,4-disubstituïts, el protó 3-H hauria de ser un singlet, ja que no acoplaria amb els protons 5-Ha i 5-Hb, els quals a la vegada constituïrien un sistema AB o apareixerien com a dobles per acoplament entre ells.

Es va observar també la presència de quantitats apreciables d'*N*-fenilpantolactama **2a** (40% molar respecte a l'èster de partida), el que pot justificar, almenys en part, el baix rendiment d'aquesta reacció, com a conseqüència de la hidròlisi de l'èster bé en el producte de partida o en els cicloadductes (Esquema **52**). Per ¹H-RMN va poder-se detectar la presència de 4 diastereòmers en proporció aproximada 2:2:1:1 (segons el singlet de 3'-H) a favor dels adductes *endo*. L'assignació de la proporció d'estereoisòmers en aquesta barreja, es va fer sobre la base de l'espectre de ¹H-RMN de la barreja, tenint en compte les dades de ¹H-RMN dels corresponents èsters metílics, que es descriuen més endavant, els quals van poder ser separats i la seva configuració relativa establerta en base a experiments NOESY i NOE diferència.



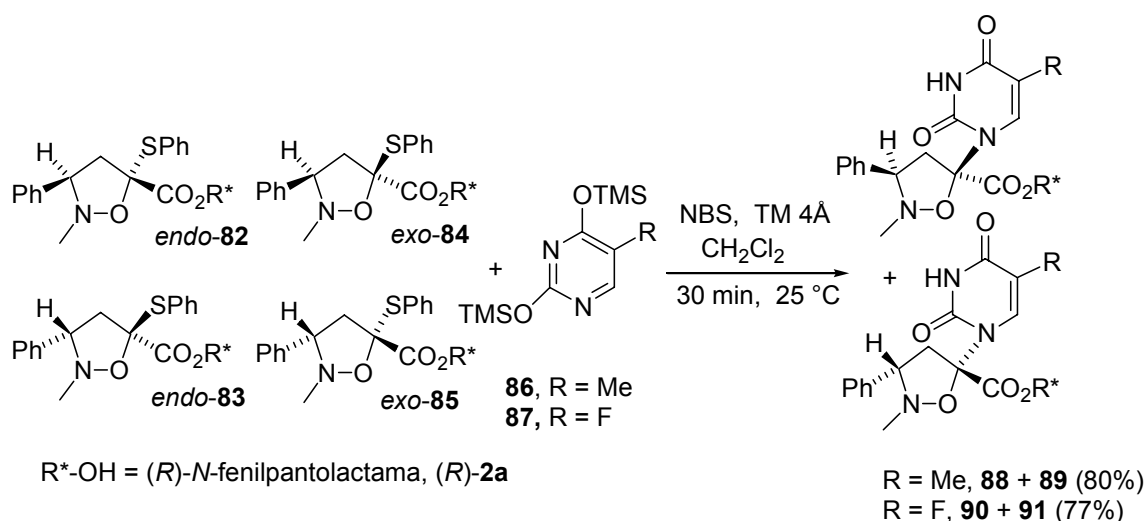
Esquema **52**

¹²⁹ Dicken, C. M.; De Shong, P. J. *Org. Chem.* **1982**, *47*, 2047-2051.

Capítol 4

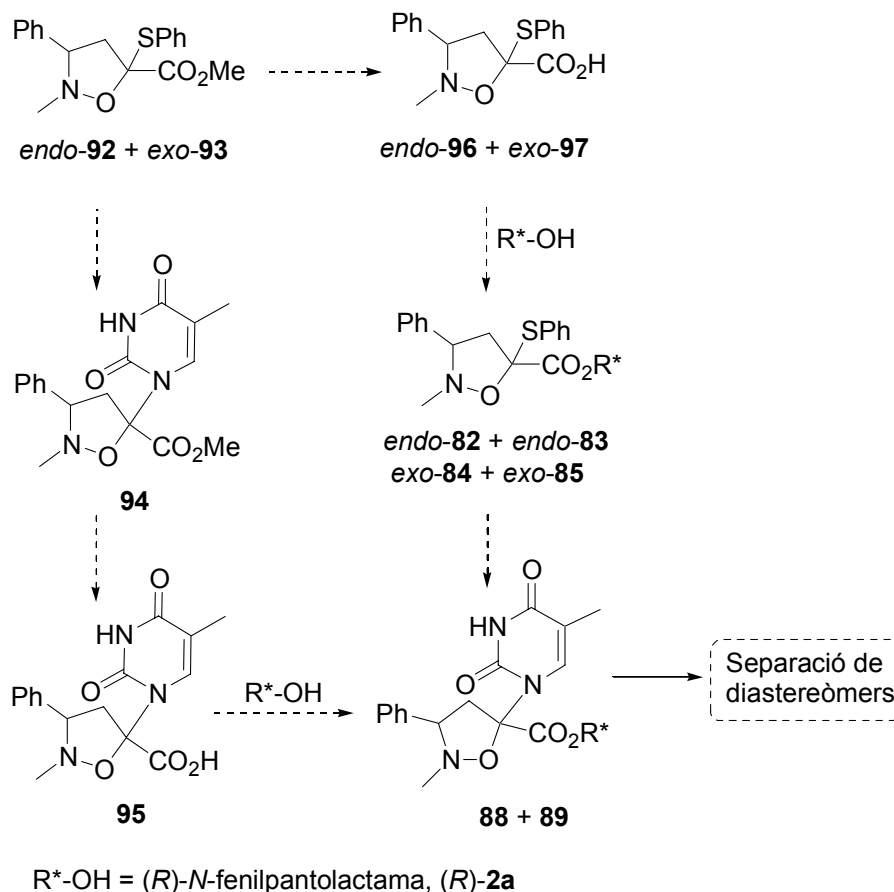
En realitat, a l'haver utilitzat *N*-fenilpantolactama racèmica, es tracta d'una barreja de quatre parells racèmics. Per tant, la reacció de cicloadició 1,3-dipolar entre el dipolaròfil (\pm)-**81** i la nitrona **74** és molt regioselectiva donant el tipus d'adducte esperat en base als treballs descrits prèviament en substractes relacionats.^{120,121,122} A més, la reacció és lleugerament estereoselectiva, formant-se amb certa preferència (2/1) els estereoisòmers *endo* davant dels *exo*. Per altra banda, la *N*-fenilpantolactama **2a** no sembla induir diastereoselectivitat a favor d'un dels dos diastereòmers majoritaris en particular.

El grup de recerca del Prof. Ricci de la Universitat de Bologna va treballar amb aquesta barreja de diastereòmers però amb l'(*R*)-*N*-fenilpantolactama i van estudiar la reacció de nucleosidació. Partint de la barreja dels 4 diastereòmers, es va fer reaccionar amb la nucleobase (timina o 5-fluoruracil sililats) en presència d'*N*-bromosuccinimida en el si de CH₂Cl₂ donant una barreja de dos diastereòmers de configuració β (fenil i nucleobase en *cis*, determinat per experiments NOE diferència i NOESY) (Esquema **53**). Aquesta barreja es va poder separar per cromatografia en columna.



Esquema 53

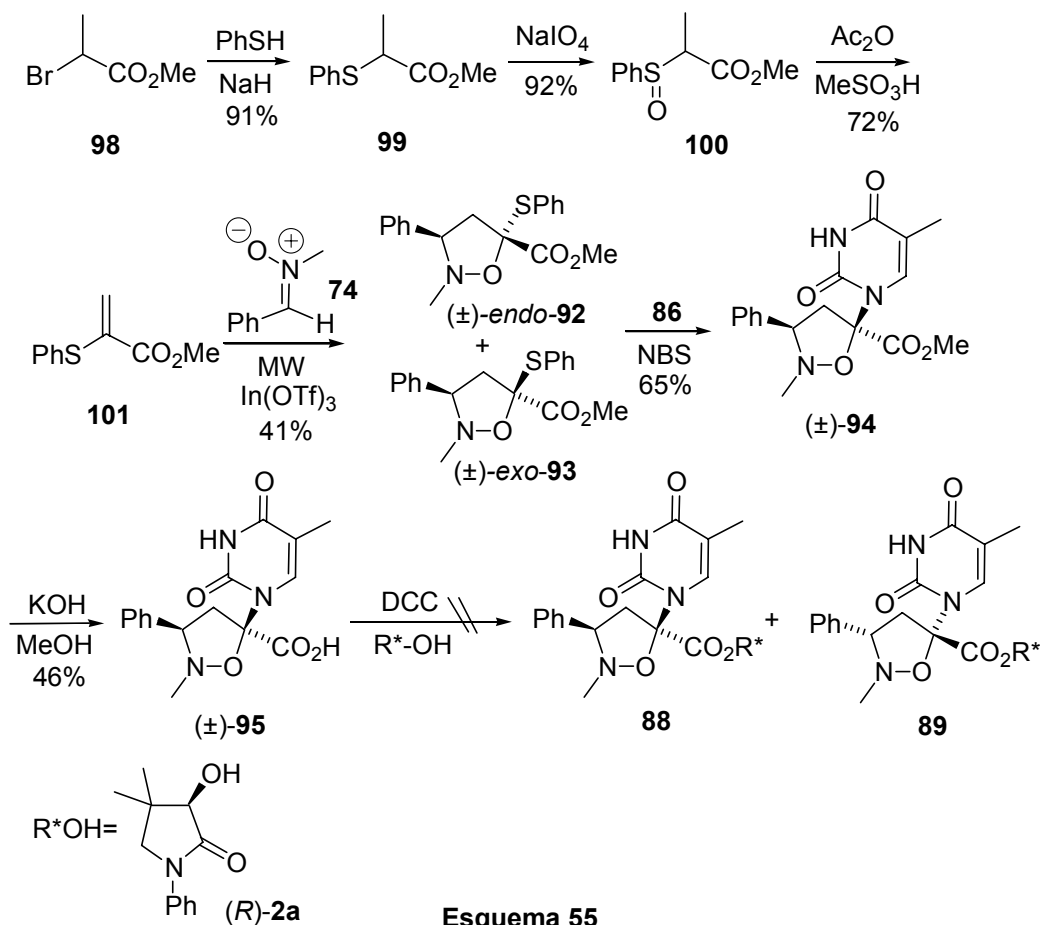
En vista d'aquests resultats ens vam plantejar utilitzar l'(*R*)-*N*-fenilpantolactama com a agent de resolució per obtenir els dos enantiòmers dels psiconucleòsids proposats. Donat que la conversió de (\pm)-**78** en (\pm)-**81** (Esquema **51**) transcorre amb rendiment moderat i amb la idea de recuperar l'auxiliar quiral de forma el més eficient possible, varem plantejar una seqüència en la que l'auxiliar quiral s'introduïa en un estadi avançat, concretament: a) després de la nucleosidació, o b) abans de la nucleosidació (Esquema **54**).



Esquema 54

En ambdues possibilitats, l'agent de resolució s'introduiria després de l'etapa de cicloaddició dipolar 1,3 que transcorre amb baix rendiment. En una possibilitat, la barreja de cicloadductes en forma d'èsters metílics es nucleosidaria i la nova mescla d'èsters s'hidrolitzaria i s'esterificaria amb l'agent de resolució. En l'altra possibilitat, la barreja de cicloadductes en forma d'èsters metílics s'hidrolitzaria, la barreja d'àcids obtinguda s'esterificaria amb l'agent de resolució i la nova barreja d'èsters es nucleosidaria.

Per estudiar aquestes possibilitats, vam portar a terme les transformacions que es recullen en l'esquema 55.



El 2-(feniltio)acrilat de metil, **101**, es va obtenir seguint un procediment similar al descrit en l'esquema **51**, partint de l' α -bromopropionat de metil.¹³⁰ La cicloadició 1,3-dipolar de **101** amb la nitrona **74** en condicions similars a les utilitzades en la reacció de (\pm)-**78** i **74** (Esquema **52**) va conduir a la barreja de cicloaductes *endo*-**92** i *exo*-**93** en una relació aproximada 7/3 amb un rendiment del 41%, superior al 28% obtingut en la corresponent cicloadició 1,3-dipolar de l'esquema **52**. Aquesta barreja es va poder separar per cromatografia en columna i ambdós estereoisòmers es van caracteritzar completament per mètodes espectroscòpics.

La reacció de nucleosidació de la barreja anterior amb la O,O-bis(trimetilsilil)timina, **86**, va donar un únic diastereòmer de configuració β , en forma racèmica, (\pm)-**94**, que es va hidrolitzar en medi bàsic donant l'àcid corresponent (\pm)-**95**. En intentar esterificar l'àcid (\pm)-**95** amb l'(*R*)-*N*-fenilpantolactama no es va obtenir la barreja desitjada d'estereoisòmers **88** i **89**, probablement per l'impediment estèric de l'àcid **95**.

¹³⁰ Leyendecker, F.; Comte, M.T. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 1413-1421.

Capítol 4

Els compostos (\pm)-*endo*-**92**, (\pm)-*exo*-**93** i (\pm)-**94** van ser plenament caracteritzats a través de les seves dades espectroscòpiques i espectre de masses d'alta resolució.

La determinació de les seves configuracions relatives es va realitzar a través d'experiments NOESY i NOE diferència.

El cicloadducte majoritari obtingut en la reacció de cicloaddició sembla ser (\pm)-*endo*-**92** d'acord amb les dades següents (Figura 30):

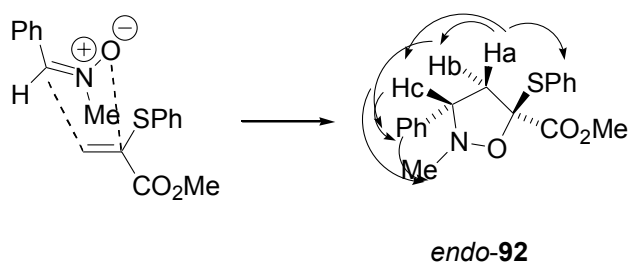


Figura 30. Formació de l'adducte (\pm)-*endo*-**92** i NOE's observats.

En l'espectre NOESY (Figura 31) s'observen senyals corresponents a efectes NOE entre els protons Hb/*Horto* fenil, entre Ha/Hc i Ha/*Horto* S-fenil, aquesta última de baixa intensitat, probablement degut a la distància elevada entre aquests protons. També s'observen interaccions entre els protons *N*-Me/Hc, *Horto* fenil/Hc, *Horto* fenil/*N*-Me i *Horto* S-fenil/*N*-Me.

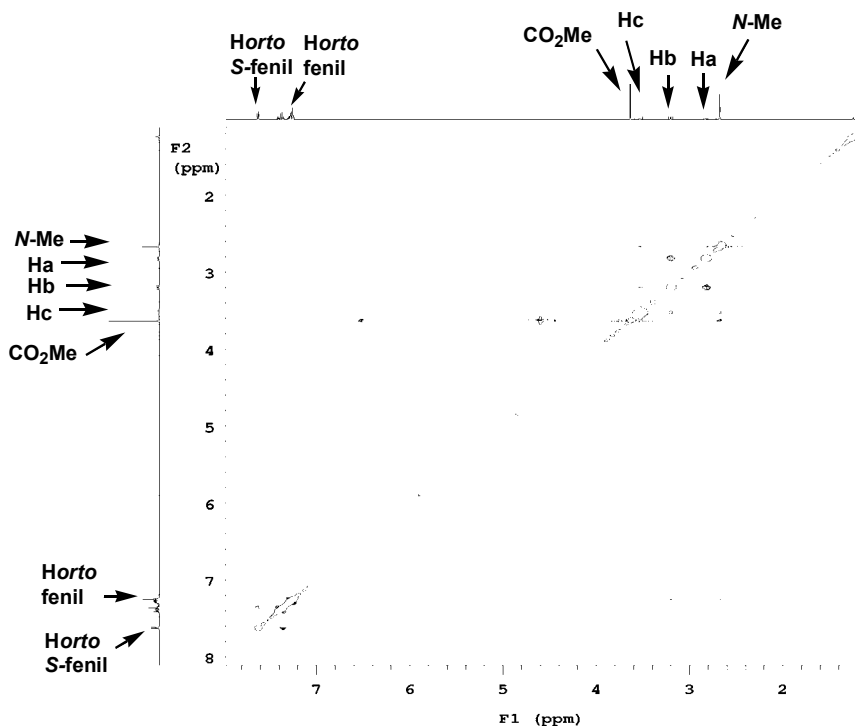


Figura 31. Espectre NOESY de (\pm)-*endo*-**92** (CDCl₃).

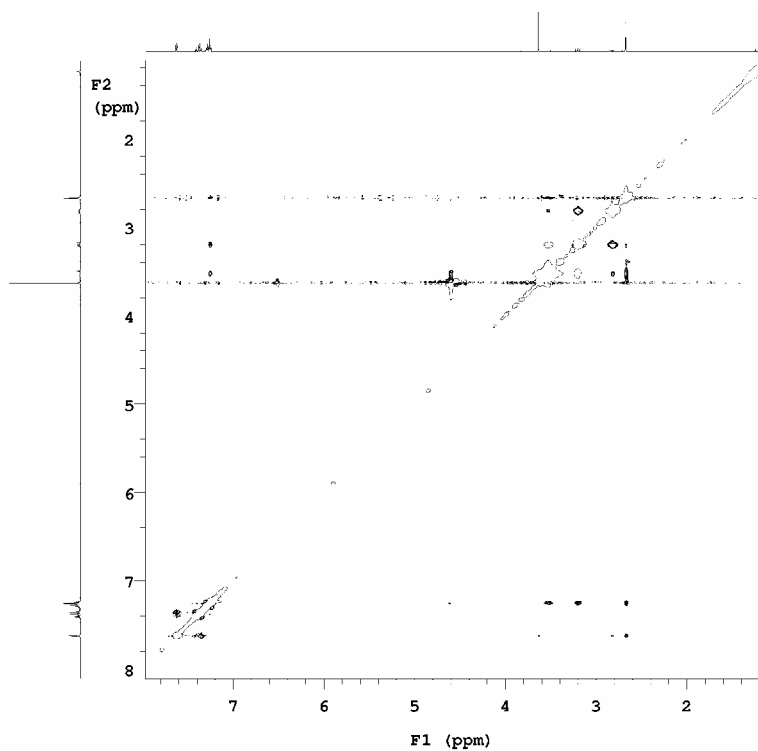


Figura 32. Espectre NOESY de (\pm)-*endo*-92 (CDCl_3), amb un tall més baix.

En l'espectre NOE diferència de (\pm)-*endo*-92 (Figura 33), en irradiar el protó a δ 2'83 ppm (Ha) es va observar efecte NOE positiu sobre el protó a δ 3'20 ppm (Hb) i els protons a δ 7'62-7'65 ppm (*Horto* S-fenil).

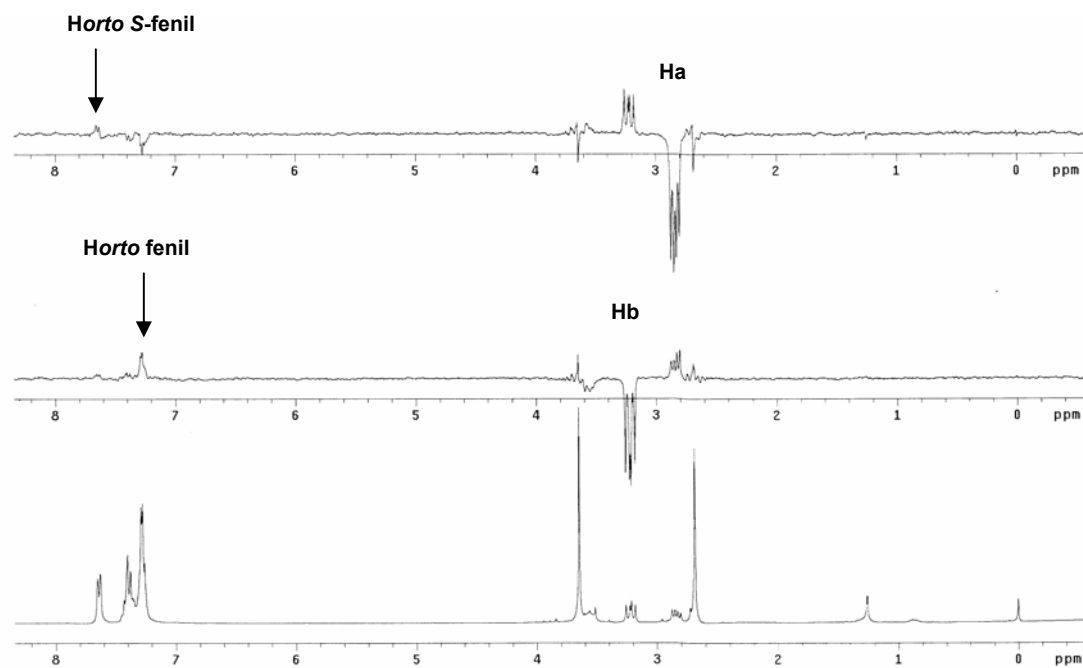


Figura 33. RMN-NOE-dif (300 MHz, CDCl_3).

En irradiar a δ 3'20 ppm (Hb) es va observar un efecte NOE positiu amb el protó a δ 2'83 ppm (Ha) i amb els potons a δ 7'24-7'32 ppm (Horto fenil).

Sembla doncs que Ha està en cis respecte del grup S-fenil i Hb està en cis respecte del grup fenil, sent la configuració relativa de l'adducte la indicada per a (\pm)-endo-92.

El cicloadducte minoritari sembla correspondre a (\pm)-exo-93 (Figura 34).

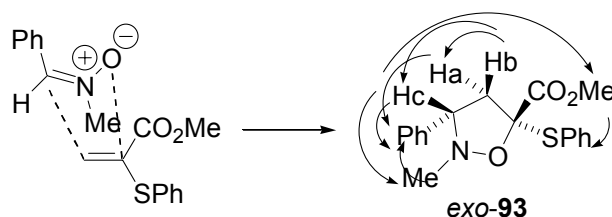


Figura 34. Formació de l'adducte (\pm)-exo-93 i NOE's observats.

En els experiments NOESY (Figura 35) es van observar interaccions entre els protons Ha/Horto fenil i Hb/Hc. També s'observen interaccions entre Ha/Hb, Hc/Horto fenil, Hc/N-Me, N-Me/Horto fenil. No es van observar interaccions entre Ha/Horto S-fenil i entre Hb/Horto S-fenil.

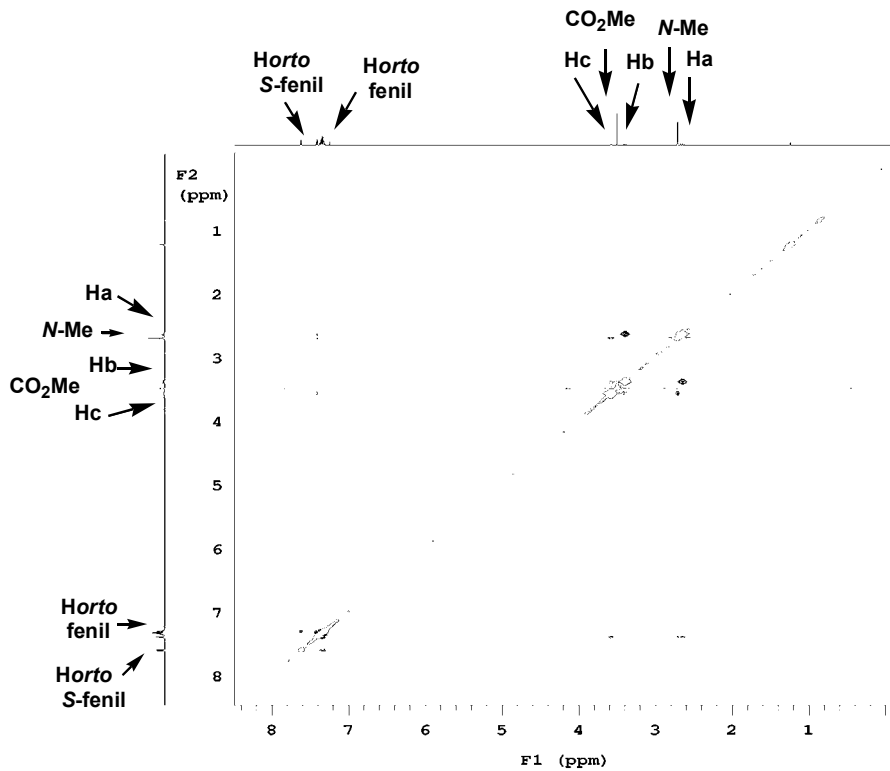


Figura 35. Espectre NOESY de (\pm)-exo-93 (CDCl_3).

Capítol 4

En els experiments NOE diferència (Figura 36), en irradiar a δ 2'65 ppm (Ha) es va observar efecte NOE positiu amb el protó a δ 3'41 ppm (Hb), amb els protons a δ 7'40-7'44 ppm (Horto fenil) i amb els protons a δ 7'61-7'65 ppm (Horto S-fenil).

En irradiar a δ 3'41 ppm (Hb) es va observar NOE positiu amb el protó a δ 2'65 ppm (Ha). Sembla doncs que Ha està en cis respecte del fenil i del S-fenil i que, per tant, els grups fenil i S-fenil están en cis, com correspon a l'adducte (\pm)-exo-93.

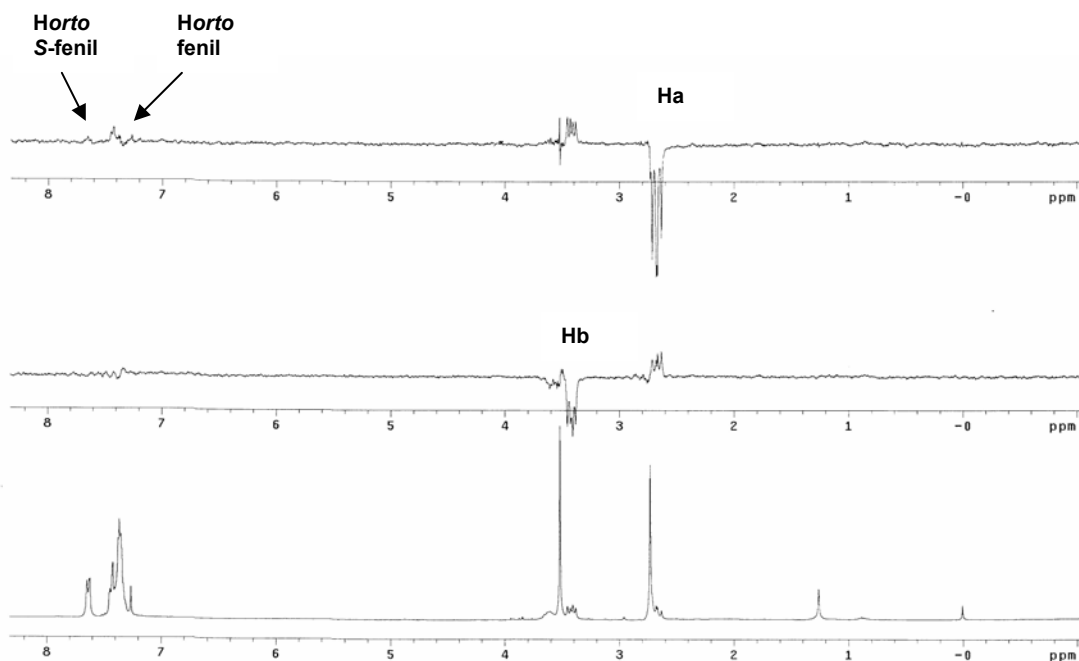


Figura 36. RMN-NOE-dif (300 MHz, CDCl₃).

Així doncs, l'estereoisòmer majoritari, **92**, correspon a l'adducte *endo* i el minoritari a l'*exo*.

El desplaçament químic del protó 4-Ha en l'adducte *endo*-**92**, 2'83 ppm, passa a ser de 2'65 ppm en l'adducte *exo*-**93**. El menor desplaçament químic de 4-Ha en *exo*-**93**, és probablement degut a l'efecte apantallant del grup fenil en cis sobre el carboni veí C3. L'efecte contrari i de la mateixa magnitud (\approx 0'20 ppm) s'observa per 4-Hb que passa de tenir un desplaçament químic de 3'20 ppm en *endo*-**92** a 3'41 ppm en *exo*-**93**.

Capítol 4

Per la determinació de la configuració relativa del nucleòsid (\pm)-**94** es va procedir de la mateixa manera.

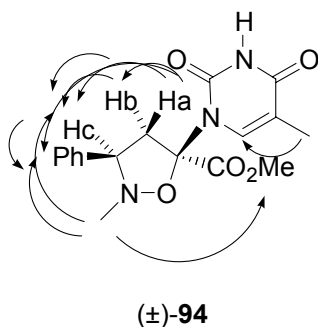


Figura 37. Interaccions observades per a (\pm)-**94**.

En el experiment NOESY es van observar senyals creuades per als protons següents: Ha/Horto fenil i Hc/Hb. També s'observen interaccions entre els protons Ha/Hb, Ha/Hc (de menor intensitat que Ha/Hb), CH₃ Timina/CH Timina, N-Me/CO₂Me, N-Me/Hc, N-Me/Horto fenil i Hc/Horto fenil. (Figura **38**).

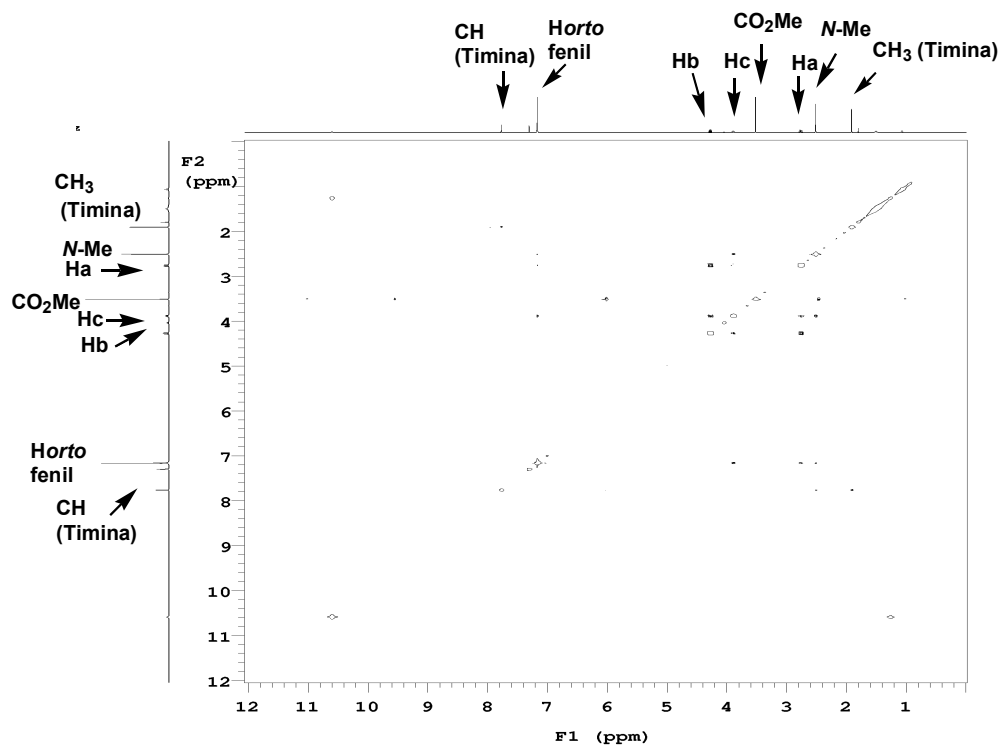


Figura 38. Espectre NOESY de (\pm)-**94** (C₆D₆).

En l'experiment NOE diferència, en irradiar la senyal a δ 2'62 ppm (Ha) es va observar efecte NOE positiu amb el protó a δ 4'13 ppm (Hb), amb els protons a δ 7'03 ppm (Horto fenil) i amb el protó a δ 7'63 ppm (pirimidindiona 6-H). Irradiant la senyal a δ 4'13 ppm (Hb) es va observar NOE positiu amb el protó a δ 2'62 ppm (Ha) (Figura 39).

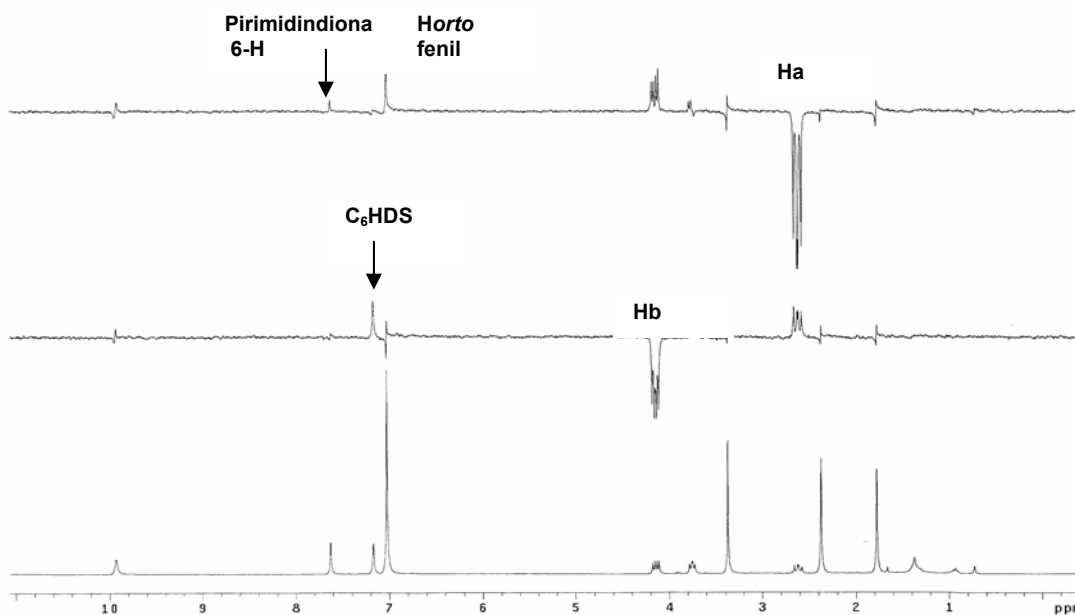


Figura 39. NOE-dif-RMN (300 MHz, C_6D_6).

Per tant, sembla que el protó Ha està en *cis* respecte del grup fenil i la timina. Es tracta doncs de l'estereoisòmer β utilitzant la terminologia dels nucleòsids, és a dir, el substituent fenil sobre C3 i la nucleobase estan en *cis*.

Cal destacar que en la reacció de nucleosidació s'obté únicament l'estereoisòmer β , (\pm)-**94**, tot i partir d'una barreja d'estereoisòmers (\pm)-*endo*-**92** i (\pm)-*exo*-**93**.

Capítol 4

En vista d'aquests resultats, ens vam plantejar la introducció de la pantolactama en l'etapa anterior, a nivell dels cicloadductes (\pm)-*endo*-**92** i (\pm)-*exo*-**93**. Per hidròlisi de la barreja (\pm)-*endo*-**92** i (\pm)-*exo*-**93** es va obtenir la barreja diastereomèrica d'àcids (\pm)-*endo*-**96** i (\pm)-*exo*-**97** amb bon rendiment. Aquesta barreja es va esterificar amb (*R*)-**2a** obtenint la barreja de diastereòmers corresponents *endo*-**82**, *endo*-**83**, *exo*-**84** i *exo*-**85**, que es va nucleosidar amb O,O'-bis(trimetilsilil)timina, **86**, tal i com s'ha descrit anteriorment, obtenint la barreja dels dos diastereòmers β , **88+89**, la qual es va separar eficientment per cromatografia en columna.

Un cop separats, es va provar la reducció de (*3R,5R,3'R*)-**88** amb NaBH₄ en MeOH a 0 °C durant 30 min.^{123,124} En aquestes condicions de reacció recuperàvem producte de partida inalterat, mentre que augmentant la temperatura a 50 °C durant 48 h es produïa una reacció de transesterificació que conduïa a l'èster metílic corresponent (*3R,5R*)-**94** i a la pantolactama (*R*)-**2a** amb bons rendiments.

L'èster metílic es va poder reduir amb Vitride[®] com a agent reductor.

Així doncs, els èsters nucleosidats (*3R,5R,3'R*)-**88** i (*3S,5S,3'R*)-**89**, es van sotmetre a una reacció de transesterificació amb MeOH en medi bàsic (K₂CO₃) obtenint així els corresponents èsters metílics (*3R,5R*)- i (*3S,5S*)-**94**, respectivament, en forma enantiopura, amb bons rendiments i recuperant eficientment l'agent de resolució (*R*)-**2a**.

A continuació els èsters metílics es van reduir amb bons rendiments als alcohols corresponents (*3R,5R*)- i (*3S,5S*)-**103**, respectivament, utilitzant Vitride[®] com a agent reductor en el si de toluè (Esquema **56**).

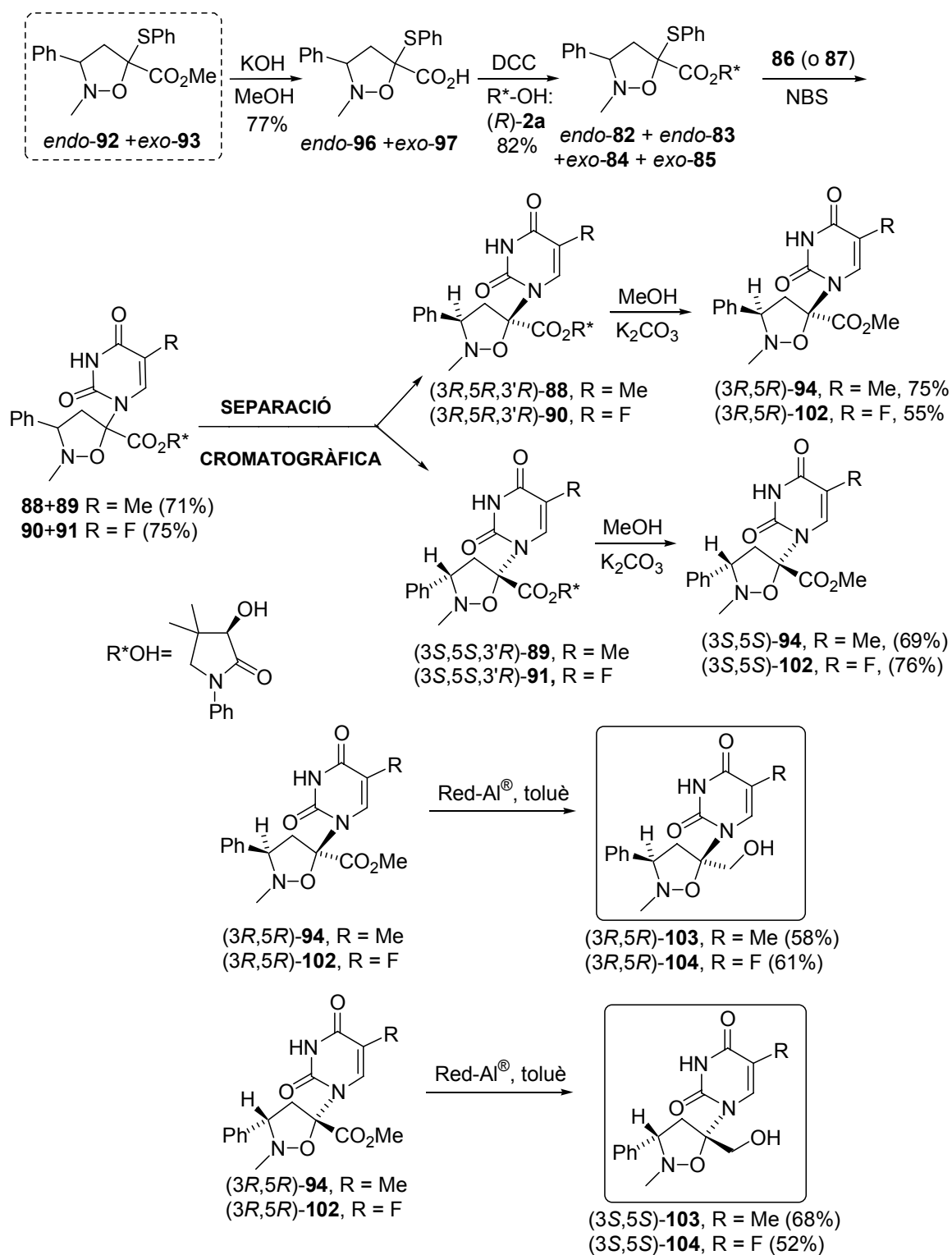
Aquesta seqüència sintètica es va repetir amb el 5-fluoro-2,4-bis(trimetilsililoxi)-uracil, **87**, que es va obtenir a partir del 5-fluorouracil i HMDS seguint el procediment descrit,¹³¹ com a nucleobase, obtenint resultats similars: la barreja *endo*-**82**, *endo*-**83**, *exo*-**84** i *exo*-**85** es va nucleosidar amb el 5-fluorouracil sililat **87** obtenint els èsters (*3R,5R,3'R*)-**90** i (*3S,5S,3'R*)-**91** amb bon rendiment. Aquests èsters es van separar per cromatografia en columna, es van sotmetre a una reacció de transesterificació utilitzant les mateixes condicions que pels èsters contenint la timina i es van obtenir els èsters metílics (*3R,5R*)- i (*3S,5S*)-**102**, respectivament, en forma enantiopura, amb bons rendiments i recuperant també eficientment l'agent de resolució (*R*)-**2a**. Aquests èsters metílics es van reduir als alcohols corresponents (*3R,5R*)- i (*3S,5S*)-**104**, respectivament, utilitzant Vitride[®] com a agent reductor en el si de toluè. (Esquema **56**).

En els espectres de ¹H-RMN dels compostos **102** i **104** s'observa el protó 6-H de la pirimidindiona acoplat amb el fluor de la posició 5, amb constants d'acoplament de 6'3 i 7'2 Hz, respectivament. De manera anàloga, en els espectres de ¹³C-RMN de **102** i **104** s'observa el carboni C5 de la pirimidindiona com a doblet amb constants d'acoplament de 235 i 230 Hz, respectivament. També els carbonis C6 i C4 d'aquests compostos apareixen com a doblets

¹³¹ Holshouser, M.H.; Shipp, A. M.; Ferguson, P.W. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 242-245.

Capítol 4

amb constants d'acoplament inferiors (al voltant de 30 Hz) com era d'esperar degut a la presència de l'àtom de fluor a la posició 5.



Esquema 56

Per conèixer la configuració absoluta d'aquests productes nous es van intentar cristal·litzar els èsters intermedis nucleosidats **88**, **89**, **90** i **91** que contenien la (*R*)-*N*-fenilpantolactama per tal de conseguir un monocristall per realitzar experiments de Difracció de Raig-X però en cap cas es va aconseguir un cristall. Es van provar dissolvents com AcOEt, MeOH, CH₂Cl₂, i barreges d'aquests amb hexà o Et₂O.

A continuació els èsters metílics enantiopurs **94** i **102** es van sotmetre a hidròlisi bàsica (KOH, MeOH) i els àcids enantiopurs corresponents **95** i **105** es van transformar en les sals de (+)-cinconidina, quinina, quinidina i (*R*)-(+)- α -metilbenzilamina i es van intentar cristal·litzar de MeOH, EtOH i barreges de MeOH-Et₂O, EtOH-AcOEt, EtOH-H₂O, EtOH-CH₂Cl₂, sense conseguir cap cristall, excepte pel cas de la sal de **95** i la (+)-cinconidina en EtOH-CH₂Cl₂ que es va obtenir un monocristall però per Difracció de Raig-X va resultar ser únicament la (+)-cinconidina (Figura 40).

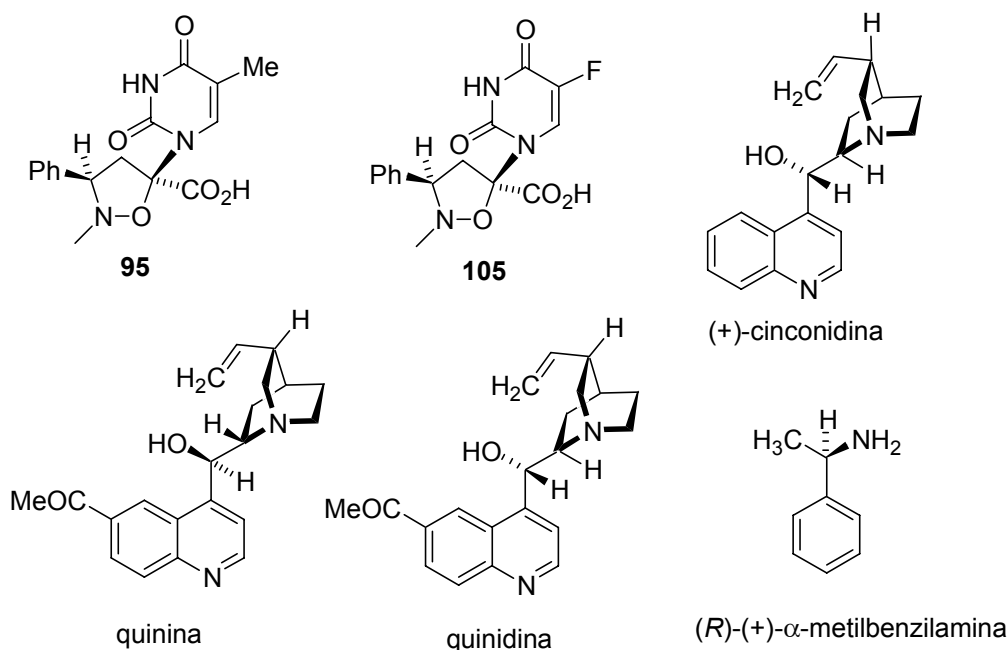


Figura 40. Estructura dels àcids i les amines quirals utilitzades per a l'obtenció d'un monocristall.

Com a conclusió, podem dir que els 2-(feniltio)acrilats de l'*N*-fenilpantolactama donen reaccions de cicloadició 1,3-dipolars amb la *N*-metil fenil nitrona **74**, amb baix rendiment, baixa diastereoselectivitat i alta regioselectivitat.

La nucleosidació de les feniltioisoxazolidines **82**, **83**, **84** i **85** amb O,O'-bis(trimetilsilil)timina i O,O'-bis(trimetilsilil)fluorouracil, dóna preferentment els diastereòmers de configuració β , que poden separar-se eficientment per cromatografia en columna, i per tant, l'(*R*)-*N*-fenilpantolactama està actuant com a agent de resolució.

Capítol 4

En vista d'aquests resultats s'ha desenvolupat una seqüència sintètica en la que l'(*R*)-*N*-fenilpantolactama s'introdueix en una etapa avançada el que permet una recuperació eficient de l'agent de resolució.

Tot plegat s'ha aconseguit l'objectiu de preparar els dos enantiòmers de dos *N,O*-psiconucleòsids, (*3R,5R*)-**103** i (*3S,5S*)-**103** i (*3R,5R*)-**104** i (*3S,5S*)-**104**, si bé queda pendent conèixer la configuració absoluta, ja que de moment, tots els intents d'obtenció d'un monocristall per fer l'estudi de difracció de raigs-X han resultat infructuosos.

CONCLUSIONS

Conclusions

1. Hem desenvolupat un procediment que permet obtenir pantolactames diferentment substituïdes en el nitrogen a partir de pantolactona i amines primàries sota catàlisi àcida en un reactor a pressió durant 4 h. Amb aquest procediment s'obtenen rendiments baixos a moderats de lactames excepte en casos concrets com l'*N*-fenilpantolactama **2a**, que s'obté amb rendiment elevat.

Aquest procediment s'ha complementat amb un altre desenvolupat en paral·lel pel grup del Prof. Ricci del Departament de Química Orgànica de la Universitat de Bologna, en el qual les reaccions es van dur a terme per irradiació amb microones, obtenint rendiments comparables de les pantolactames, encara que amb temps de reacció molt més curts (5-30 min).

Per tant, la pantolactama que es va obtenir més eficientment, i, per tant, resulta més adient per estudiar-ne les seves aplicacions com a auxiliar quiral és l'*N*-fenilpantolactama **2a** ja estudiada pel grup de treball anteriorment.

2.1. S'han sintetitzat en forma enantiopura els derivats de l'àcid γ -aminobutíric (GABA) (*R*)- i (*S*)-**23**, **-26** i **-27** amb potencial interès biològic a partir dels arilacetats de metil **16**, **31** i **37** fàcilment accessibles, a través d'una seqüència sintètica de 7 passos que implica com a etapa clau la desracemització dels cianoàcids (\pm)-**18**, (\pm)-**33** i (\pm)-**39** utilitzant l'(*R*)- o (*S*)-*N*-fenilpantolactama com a auxiliars quirals. A diferència de la falta d'eficiència descrita per l'(*R*)-pantolactona com a auxiliar quiral en la desracemització d'aquesta classe de cianoàcids, la utilització d'(*R*)- o (*S*)-**2a** va donar els corresponents èsters de pantolactama amb rendiments gairebé quantitius, amb elevada diastereoselectivitat (fins a > 93:7 dr), i amb un sentit d'inducció asimètrica previsible [a partir d'(*R*)-**2a** es formen èsters de configuració (α R), i a partir d'(*S*)-**2a** es formen els de configuració (α S)].

Els èsters diastereo enriquits obtinguts **25**, **42** i **43** es van obtenir en forma diastereopura després de purificació per cromatografia en columna. La hidròlisi d'aquests èsters, que va cursar essencialment sense racemització, va donar els cianoàcids corresponents, que es van purificar per cristallització com a tals o en forma de sal de ciclohexilamina i posterior alliberament de l'àcid, obtenint els enantiòmers dels àcids α -aril- β -cianopropanoics **18**, **33** i **39**.

Aquests cianoàcids enantiopurs es van transformar amb bons rendiments en els corresponents *N*-Boc- α -aril-derivats **23**, **26** i **27** anàlegs del GABA, seguint procediments estàndards.

Conclusions

2.2. Hem desenvolupat un procediment de síntesi del levetiracetam per desracemització de l'àcid (\pm)-2-bromobutíric, (\pm)-**50** amb l'(*S*)-*N*-fenilpantolactama, (*S*)-**2a**, com a auxiliar quiral per obtenir l'àcid (*R*)-2-bromobutíric. La substitució nucleòfila amb la sal de sodi de la 2-pirrolidinona va donar l'àcid (*S*)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butíric, (*S*)-**47**, un conegut precursor del levetiracetam.

Les etapes clau de la seqüència sintètica són:

- L'esterificació de (\pm)-**50** amb l'auxiliar quiral (*S*)-**2a** que transcorre amb elevada diastereoselectivitat ($dr = 9:1$) i la fàcil purificació del diastereòmer majoritari per cromatografia en columna,
- la hidròlisi amb $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}_2$ de l'èster diastereopur ($\alpha R,3S$)-**52** per donar l'àcid (*R*)-**50** sense epimerització,
- la transformació $\text{S}_{\text{N}}2$ d'(*R*)-**50** a l'àcid (*S*)-**47** precursor immediat del levetiracetam.

Aquesta seqüència també es va aplicar per obtenir l'enantiòmer del levetiracetam.

3. En el context de la síntesi dels dos enantiòmers del fàrmac baclofè hem estudiat per primera vegada la utilització d'(*R*)- i (*S*)-*N*-fenilpantolactama com a auxiliars quirals en addicions de Michael diastereoselectives. Si bé els adductes corresponents s'obtenen amb bons rendiments les diastereoselectivitats són molt baixes.

En vista d'aquests resultats, finalment vam utilitzar (*R*)- i (*S*)-**2a** com a agents de resolució per a la síntesi dels dos enantiòmers del baclofè. Així, els hidroclorets de l'(*R*)- i (*S*)-baclofè es van preparar en forma enantiopura a partir del nitroàcid racèmic fàcilment accessible (\pm)-**71**, a través d'una seqüència en tres etapes que implica la resolució del nitroàcid a través dels èsters diastereomèrics derivats d'(*R*)- i (*S*)-**2a**, seguida de la hidròlisi dels èsters diastereopurs aïllats després de cromatografia en columna i reducció del grup nitro dels nitroàcids resultants (*R*)- i (*S*)-**71**, per hidrogenació amb Ni-Raney.

Els agents de resolució, és a dir, (*R*)- i (*S*)-**2a**, es van recuperar eficientment i sense epimerització després de l'etapa d'hidròlisi.

4. En el context de la síntesi d'una petita sèrie d'*N,O*-psiconucleòsids enantiopurs com a potencials agents antivírics, hem estudiat per primera vegada la utilització de l'*N*-fenilpantolactama com a auxiliar quiral en cicloaddicions 1,3-dipolars. Per a la cicloaddició 1,3-dipolar s'ha utilitzat com a dipolaròfil un 2-(feniltio)acrilat de pantolactama racèmica, (\pm)-**81**, i com a dipol una coneguda nitrona, la *N*-metil fenilnitrona, **74**, fàcilment sintetitzable. La reacció de cicloaddició entre la nitrona **74** i el dipolaròfil (\pm)-**81** sota irradiació de microones va ser regioselectiva (només es van formar regioisòmers 5,5-disubstituïts) i lleugerament estereoselectiva (formació preferent dels dos diastereòmers *endo*), però la (\pm)-*N*-

Conclusions

fenilpantolactama, (\pm)-**2a**, no va induir diastereoselectivitat a favor d'un diastereòmer en particular.

En vista de la falta d'eficiència de l'*N*-fenilpantolactama com a auxiliar quiral en aquesta cicloaddició, finalment hem desenvolupat una via d'accès a *N,O*-psiconucleòsids enantiopurs en la qual l'(*R*)-*N*-fenilpantolactama s'utilitza com a agent de resolució en una etapa més avançada de la seqüència sintètica.

PART EXPERIMENTAL

Dades generals

Els espectres de ressonància magnètica nuclear (RMN) de protó han estat enregistrats en un espectròmetre Varian Gemini 200 (200 MHz) o en un Varian XL-300 (300 MHz). Els espectres de ressonància magnètica nuclear de carboni-13 han estat enregistrats en un espectròmetre Varian Gemini 200 (50'3 MHz) o en un Varian XL-300 (75'4 MHz). Els espectres de ressonància magnètica d'homocorrelació ^1H - ^1H (procediment estàndard), d'heterocorrelació ^1H - ^{13}C (seqüència HSQC), NOESY i NOE diferència han estat enregistrats en un espectròmetre Varian XL-300 o en un Varian VXR-500. Els desplaçaments químics s'expressen en valors de δ en parts per milió (ppm), utilitzant TMS com a patró intern. Les abreviatures emprades han estat: d, doblet; t, triplet; q, quadruplet; quint., quintuplet; m, multiplet; dd, doble doblet; dt, doble triplet; dq, doble quadruplet; ddd, doble doble doblet; ddq, doble doble quadruplet.

L'assignació de les parelles de protons $4\alpha\text{-CH}_3$ / $4\beta\text{-CH}_3$ i $5\alpha\text{-H}$ / $5\beta\text{-H}$ de les pantolactames **2** es va dur a terme per analogia a la pantolactama **2a**⁹⁶ tenint en compte l'existència d'acoplaments a llarga distància (W) entre 3-H i $4\alpha\text{-CH}_3$ i $5\beta\text{-H}$, que fa que els senyals d'aquests últims protons siguin més amples que els corresponents $4\beta\text{-CH}_3$ i $5\alpha\text{-H}$, respectivament. Aquests acoplaments s'observen també en els corresponents espectres d'homocorrelació ^1H - ^1H .

Els poders rotatoris han estat determinats en cel.les d'1 dm, utilitzant un polarímetre Perkin-Elmer model 241.

Els espectres d'infraroig han estat enregistrats en un espectrofotòmetre FTIR Perkin-Elmer model 1600. Les freqüències es donen en cm^{-1} .

Els punts de fusió s'han determinat en tubs capil·lars oberts en un aparell Gallenkamp model MFB.595.101M.

Les anàlisis elementals s'han efectuat amb un analitzador Carlo Erba 1106 en el servei de Microanàlisi del Centre d'Investigació i Desenvolupament (CID) de Barcelona.

Per a la cromatografia en columna s'ha utilitzat com a adsorbent gel de sílice SDS 60 (40-60 microns) o SDS 60 (60-200 microns).

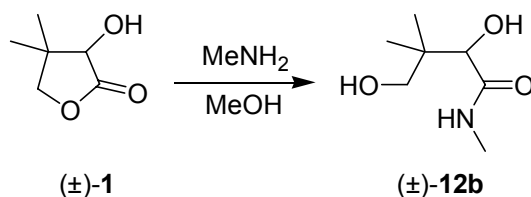
Les cromatografies en capa prima (CCP) s'han realitzat en cromatofolis de gel de sílice 60F₂₅₄ Macherey-Nagel, localitzant les taques mitjançant llum ultraviolada o revelant amb dissolució aquosa de KMnO_4 al 10%.

S'ha utilitzat un forn de boles rotatòries Buchi GKR-50 per a la destil·lació de mostres petites.

Els anàlisis d'HPLC s'han realitzat en un cromatògraf Waters model 600 amb un detector UV Waters de λ variable model 486, utilitzant la columna analítica quiral Chiralcel OD-H [tris(3,5-dimetilfenilcarbamat) de cel·lulosa, $25 \times 0,46$ cm, $5 \mu\text{m}$ de partícula, Daicel Chem Ind Ltd]. Com a eluents s'utilitzen les mescles indicades en cada cas, a un flux de $0,8$ ml / min i una $\lambda = 254$ nm.

Els espectres de masses d'alta resolució (massa exacta) s'han realitzat en el Laboratori d'Espectrometria de Masses de la Universitat de Santiago de Compostela, utilitzant un espectròmetre Micromass de Autospec.

Preparació de (±)-2,4-dihidroxi-3,3,N-trimetilbutiramida, (±)-12b.



En un matràs de 25 mL equipat amb agitació magnètica, es va preparar una dissolució de (±)-pantolactona, (±)-1, (1'00 g, 7'69 mmol) en MeOH (3 mL), que es va refredar amb un bany de gel i es va tractar amb una dissolució aquosa de MeNH₂ al 40% (0'80 mL, 0'32 g, 10'3 mmol, 1'3 equiv.). La mescla de reacció es va agitar a temperatura ambient durant 3 h i es va evaporar a pressió reduïda, obtenint-se la hidroxiamida (±)-12b (1'24 g, rendiment quantitatiu) en forma de sòlid blanc. La mostra analítica de (±)-12b es va obtenir per cristal·lització d'AcOEt.

$R_f = 0'40$ (gel de sílice, 8 cm, AcOEt / MeOH 9:1).

Punt de fusió: 81-82 °C (AcOEt).

IR (KBr) ν : 3494, 3334 i 3229 (OH i NH st), 2972, 2931, 2874, 1636 (C=O st), 1575, 1472, 1401, 1322, 1299, 1264, 1146, 1070, 1045, 1014, 916, 874, 764, 745, 660 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 0'91 (s, 3 H) i 1'03 (s, 3 H) [3-(CH₃)₂], 2'86 (d, $J = 5'1$ Hz, 3 H, NH-CH₃), 3'49 (d, $J = 11'4$ Hz, 1 H) i 3'55 (d, $J = 11'4$ Hz, 1 H) (4-H₂), 3'00-3'30 (senyal ample, 1 H) i 3'64 (s ample, 1 H) (2-OH i 4-OH), 4'05 (s, 1 H, 2-H), 6'77 (s ample, 1 H, NH-CH₃).

¹³C-RMN (75'4 MHz, CDCl₃) δ : 20'2 (CH₃) i 21'2 (CH₃) [3-(CH₃)₂], 25'7 (CH₃, NH-CH₃), 39'3 (C, C3), 71'1 (CH₂, C4), 77'3 (CH, C2), 174'2 (C, C1).

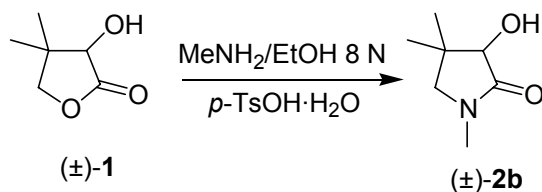
Anàlisi elemental:

Calculada per a C₇H₁₅NO₃: C 52'16% H 9'38% N 8'69%.

Trobada: C 52'25% H 9'43% N 8'73%.

Preparació de (±)-3-hidroxi-4,4,N-trimetilpirrolidin-2-ona, (±)-2b.

1) A partir de pantolactona.



En un reactor metàl·lic Parr de 250 mL es va col·locar (±)-pantolactona, (±)-1 (prèviament assecada a 25 °C / 30 Torr durant 12 h), (2'00 g, 15'4 mmol), una dissolució de MeNH₂ 8 N en EtOH (4 mL, 32'0 mmol, 2'1 equiv.), i *p*-TsOH·H₂O (0'29 g, 1'52 mmol, 0'1 equiv.). La mescla de reacció es va escalfar a 250 °C durant 4 h arribant a una pressió de 140 psi (9'5 atm), es va refredar a temperatura ambient i es va evaporar a pressió reduïda, obtenint-se un residu oliós marronós (2'29 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice, 35 g, 3'5 cm Ø; #1-30, 450 mL, AcOEt). Així es va separar la lactama (±)-2b (#12-25, 0'93 g, 42% de rendiment) en forma de sòlid groguenc. La mostra analítica de (±)-2b es va obtenir per cristal·lització d'AcOEt / pentà 1:1 com a sòlid incolor.

$R_f = 0'20$ (gel de sílice, 8 cm, AcOEt).

Punt de fusió: 86–87 °C (AcOEt / pentà 1:1).

IR (KBr) ν : 3318 (OH st), 2980, 2958, 2926, 2873, 1700 (C=O st), 1506, 1468, 1404, 1377, 1364, 1295, 1261, 1137, 1082, 1034, 997, 911, 729 cm^{-1} .

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 1'03 (s, 3 H, 4 α -CH₃), 1'22 (s, 3 H, 4 β -CH₃), 2'87 (s ample, 3 H, N-CH₃), 2'96 (d, $J = 9'9$ Hz, 1 H, 5 α -H), 3'12 (d, $J = 9'9$ Hz, 1 H, 5 β -H), 3'50–3'80 (senyal ample, 1 H, 3-OH), 3'96 (s ample, 1 H, 3-H).

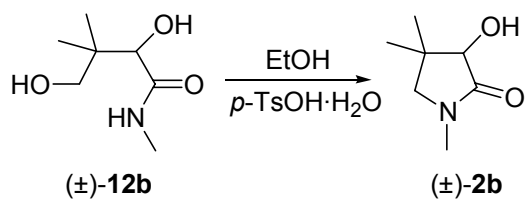
¹³C-RMN (75'4 MHz, CDCl₃) δ : 20'3 (CH₃, 4 α -CH₃), 24'9 (CH₃, 4 β -CH₃), 30'0 (CH₃, 1-CH₃), 38'4 (C, C4), 59'4 (CH₂, C5), 77'4 (CH, C3), 174'8 (C, C2).

Anàlisi elemental:

Calculada per a C₇H₁₃NO₂: C 58'72% H 9'15% N 9'78%.

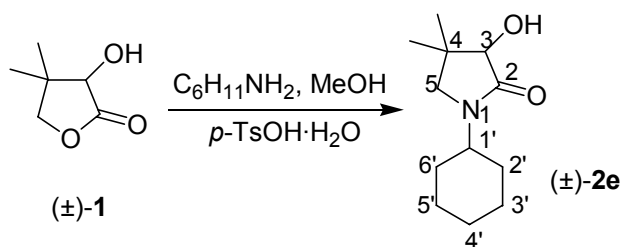
Trobada: C 58'68% H 9'28% N 9'76%.

2) A partir de la hidroxiamida (±)-12b.



En un reactor metàl·lic Parr de 250 mL es va col·locar (±)-**12b** (2'00 g, 12'4 mmol), EtOH (4 mL) i *p*-TsOH·H₂O (0'24 g, 1'26 mmol, 0'1 equiv.). La mescla de reacció es va escalfar a 250 °C durant 4 h arribant a una pressió de 140 psi (9'5 atm), es va refredar a temperatura ambient i es va evaporar a pressió reduïda, obtenint-se un residu oliós marronós (2'27 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice, 35 g, 3'5 cm Ø; #1-30, 550 mL, AcOEt). Així es va separar la lactama (±)-**2b** (#11-28, 0'70 g, 39% de rendiment) en forma de sòlid groguenc.

Preparació de (±)-1-ciclohexil-3-hidroxi-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona, (±)-2e.



En un reactor metàl·lic Parr de 250 mL es va col·locar (±)-pantolactona, (±)-**1** (prèviament assecada a 25 °C / 30 Torr durant 12 h), (2'00 g, 15'4 mmol), MeOH (4 mL), ciclohexilamina (3'73 mL, 3'23 g, 32'6 mmol, 2'1 equiv.) i *p*-TsOH·H₂O (0'29 g, 1'52 mmol, 0'1 equiv.). La mescla de reacció es va escalfar a 250 °C durant 4 h arribant a una pressió de 190 psi (12'9 atm), es va refredar a temperatura ambient i es va evaporar a pressió reduïda, obtenint-se un residu oliós marronós (4'43 g). En addicionar CH₂Cl₂ (10 mL) sobre aquest residu va precipitar la lactama (±)-**2e** (0'95 g, 29% de rendiment) en forma de sòlid beige, que es va separar per filtració al buit. El filtrat es va evaporar a pressió reduïda i el residu resultant es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice, 50 g, 3'5 cm Ø; #1-25, 400 mL, AcOEt). Així es va separar més lactama (±)-**2e** (#13-22, 0'76 g, 23% de rendiment; 52% de rendiment total) en forma de sòlid groguenc. La mostra analítica de (±)-**2c** es va obtenir per sublimació a 110 °C / 0'5 Torr. en forma de sòlid beige.

$R_f = 0'31$ (gel de sílice, 8 cm, AcOEt).

Punt de fusió: 174–175 °C (sublimat a 110 °C / 0'5 Torr).

IR (KBr) ν : 3267 (OH st), 2956, 2931, 2859, 1662 (C=O st), 1489, 1458, 1445, 1381, 1361, 1302, 1257, 1125, 984, 894, 734, 667 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ : 0'95 (s, 3 H, 4 α -CH₃), 1'15 (s, 3 H, 4 β -CH₃), 1'30-1'53 (senyal complex, 5 H), 1'58-1'72 (senyal complex, 3 H) i 1'75-1'86 (senyal complex, 2 H) (2'-H₂, 3'-H₂, 4'-H₂, 5'-H₂ i 6'-H₂), 3'03 (d, $J = 9'9$ Hz, 1 H, 5 α -H), 3'07 (d, $J = 9'9$ Hz, 1 H, 5 β -H), 3'82 (tt, $J = 11'1$ Hz, $J' = 3'9$ Hz, 1 H, 1'-H), 3'90 (s, 1 H, 3-H), 4'89 (s, OH).

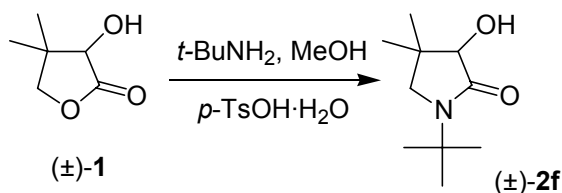
¹³C-RMN (75'4 MHz, CD₃OD) δ : 20'3 (CH₃, 4 α -CH₃), 24'7 (CH₃, 4 β -CH₃), 26'4 (2 CH₂) i 26'6 (CH₂) (C3', C4' i C5'), 30'5 (CH₂) i 31'1 (CH₂) (C2' i C6'), 39'7 (C, C4), 52'1 (CH, C1'), 53'6 (CH₂, C5), 79'5 (CH, C3), 175'2 (C, C2).

Anàlisi elemental:

Calculada per a $C_{12}H_{21}NO_2$: C 68'21% H 10'02% N 6'63%.

Trobada: C 68'08% H 10'08% N 6'63%.

Preparació de (±)-1-terc-butil-3-hidroxi-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona, (±)-2f.



En un reactor metàl·lic Parr de 250 mL es va col·locar (±)-pantolactona, (±)-1 (prèviament assecada a 25 °C / 30 Torr durant 12 h), (2'00 g, 15'4 mmol), MeOH (4 mL), *t*-BuNH₂ (3'46 mL, 2'41 g, 32'9 mmol, 2'1 equiv.) i *p*-TsOH·H₂O (0'29 g, 1'52 mmol, 0'1 equiv.). La mescla de reacció es va escalfar a 250 °C durant 8 h arribant a una pressió de 190 psi (12'9 atm), es va refredar a temperatura ambient i es va evaporar a pressió reduïda, obtenint-se un residu oliós marronós (2'81 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice, 94 g, 5 cm Ø; #1-40, 600 mL, AcOEt). Així es va separar la lactama (±)-2f (#16-22, 0'45 g, 16% de rendiment) en forma de sòlid groguenc. La mostra analítica de (±)-2f es va obtenir per sublimació a 80 °C / 0'5 Torr, seguit de cristal·lització d'AcOEt en forma de sòlid blanc.

$R_f = 0'47$ (gel de sílice, 8 cm, AcOEt).

Punt de fusió: 117–119 °C (AcOEt).

IR (KBr) ν : 3332 (OH st), 2976, 2960, 1674 (C=O st), 1467, 1456, 1436, 1368, 1303, 1273, 1250, 1221, 1126, 732 cm^{-1} .

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 0'96 (s, 3 H, 4 α -CH₃), 1'20 (s, 3 H, 4 β -CH₃), 1'38 [s, 9 H, N-C(CH₃)₃], 2'90 (s ample, 1 H, 3-OH), 3'05 (d, $J = 9'6$ Hz, 1 H, 5 α -H), 3'10 (d, $J \approx 9'6$ Hz, 1 H, 5 β -H), 3'83 (s, 1 H, 3-H).

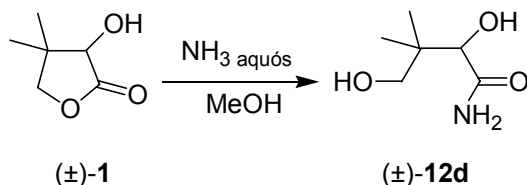
¹³C-RMN (75'4 MHz, CDCl₃) δ : 19'6 (CH₃, 4 α -CH₃), 24'6 (CH₃, 4 β -CH₃), 27'5 [CH₃, N-C(CH₃)₃], 38'2 (C, C4), 54'0 [C, N-C(CH₃)₃], 55'0 (CH₂, C5), 78'2 (CH, C3), 174'3 (C, C2).

Anàlisi elemental:

Calculada per a C₁₀H₁₉NO₂·0'1H₂O: C 64'21% H 10'35% N 7'49%.

Trobada: C 64'12% H 10'67% N 7'49%.

Preparació de (±)-2,4-dihidroxi-3,3-dimetilbutiramida, (±)-12d.



En un matràs de 50 mL equipat amb agitació magnètica, es va preparar una dissolució de (±)-pantolactona, (±)-1, (3'00 g, 23'1 mmol) en MeOH (9 mL), que es va refredar amb un bany de gel i es va tractar amb una dissolució aquosa d' NH_3 al 25% (4'2 mL, 61'8 mmol, 2'7 equiv.). La mescla de reacció es va agitar a temperatura ambient durant 14 h i es va evaporar a pressió reduïda, obtenint-se un oli transparent (3'00 g), a partir del qual va precipitar la hidroxiàmida (±)-12d (2'84 g, 84% de rendiment) en forma de sòlid blanc, en afegir CHCl_3 (5 mL). La mostra analítica de (±)-12d es va obtenir per sublimació a 140-150 °C / 0'5 Torr en forma de sòlid blanc.

$R_f = 0'14$ (gel de sílice, 8 cm, AcOEt).

Punt de fusió: 125–127 °C (sublimat a 140-150 °C / 0'5 Torr) (descriu 128–130 °C).⁴⁶

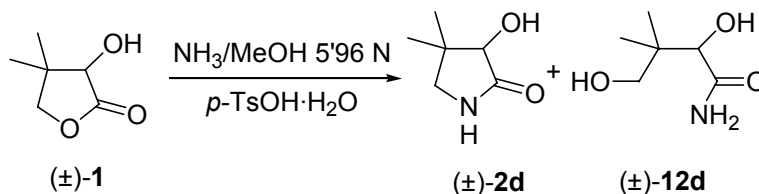
IR (KBr) ν : 3436, 3397, 3306 i 3179 (OH st i NH st), 2975, 2927, 2877, 1683 (C=O st), 1605, 1414, 1311, 1291, 1190, 1146, 1073, 1050, 1018, 979, 910, 876, 820, 792, 700, cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CD_3OD) δ : 0'94 [s, 6 H, 3-(CH_3)₂], 3'39 (d, $J = 11'1$ Hz, 1 H) i 3'48 (d, $J = 11'1$ Hz, 1 H) (4- H_2), 3'89 (s, 1 H, 2-H), 4'88 (s, 2-OH, 4-OH i CONH_2).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75'4 MHz, CD_3OD) δ : 20'8 (CH_3) i 21'3 (CH_3) [3-(CH_3)₂], 40'1 (C, C3), 70'3 (CH_2 , C4), 77'1 (CH, C2), 179'0 (C, C1).

Preparació de (±)-3-hidroxi-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona, (±)-2d.

1) A partir de pantolactona.



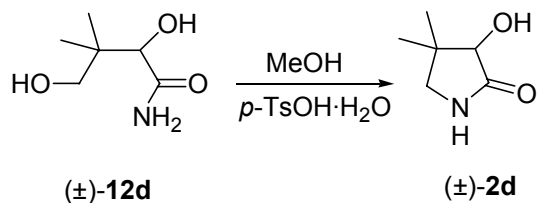
En un reactor metàl·lic Parr de 250 mL es va col·locar (±)-pantolactona, (±)-1 (prèviament assecada a 25 °C / 30 Torr durant 12 h), (2'00 g, 15'4 mmol), una dissolució de NH₃ 5'96 N en MeOH (5'4 mL, 32'2 mmol, 2'1 equiv.), i *p*-TsOH·H₂O (0'29 g, 1'52 mmol, 0'1 equiv.). La mescla de reacció es va escalfar a 250 °C durant 4 h arribant a una pressió de 190 psi (12'9 atm), es va refredar a temperatura ambient i es va evaporar a pressió reduïda, obtenint-se un residu oliós marronós (2'44 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice, 75 g, 3'5 cm Ø; #1-45, 775 mL AcOEt). Així es va separar una barreja de la lactama (±)-2d i hidroxiamida (±)-12d en una proporció aproximada de 1:1 (¹H-RMN) (#27-44, 0'80 g; 374 mg de lactama (±)-2d 19% de rendiment; 426 mg d'hidroxiamida (±)-12d, 19% de rendiment) en forma de sòlid groguenc.

Dades de ¹H- i ¹³C-RMN de la lactama (±)-2d deduïdes dels espectres de la barreja amb hidroxiamida (±)-12d.

¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 0'85 (s, 3 H, 4α-CH₃), 1'03 (s, 3 H, 4β-CH₃), 2'76-2'94 (senyal complex, 2 H, 5α-H i 5β-H), 3'63 (m, 1 H, 3-H), 5'30 (m, 1 H, 3-OH), 7'54 (s ample, 1 H, 1-H).

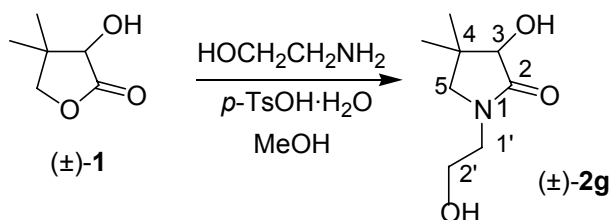
¹³C-RMN (50'3 MHz, DMSO-d₆) δ: 20'4 (CH₃, 4α-CH₃), 25'0 (CH₃, 4β-CH₃), 40'0 (C, C4), 51'0 (CH₂, C5), 76'8 (CH, C3), 175'8 (C, C2).

2) A partir de la hidroxiamida (±)-12d.



En un reactor metàl·lic Parr de 250 mL es va col·locar (±)-12d (2'00 g, 13'6 mmol), MeOH (4 mL) i *p*-TsOH·H₂O (0'27 g, 1'42 mmol, 0'1 equiv.). La mescla de reacció es va escalfar a 250 °C durant 4 h arribant a una pressió de 160 psi (10'9 atm), es va refredar a temperatura ambient i es va evaporar a pressió reduïda, obtenint-se un residu oliós marronós (2'15 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice, 60 g, 3'5 cm Ø; #1-60, 1'1 L, AcOEt). Així es va separar successivament pantolactona (±)-1, (#6-10, 0'71 g, 40% de rendiment) i una barreja de lactama (±)-2d i hidroxiamida de partida (±)-12d en proporció aproximada 1:1 (¹H-RMN) (#36-49, 0'34 g; 159 mg de lactama (±)-2d, 9% de rendiment) en forma de sòlid groguenc.

Preparació de (±)-3-hidroxi-1-(2-hidroxietil)-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona, (±)-2g.



En un reactor metàl·lic Parr de 250 mL es va col·locar (±)-pantolactona, (±)-1 (prèviament assecada a 25 °C / 30 Torr durant 12 h), (2'00 g, 15'4 mmol), MeOH (4 mL), etanolamina (1'98 mL, 2'00 g, 32'7 mmol, 2'1 equiv.) i *p*-TsOH·H₂O (0'29 g, 1'52 mmol, 0'1 equiv.). La mescla de reacció es va escalfar a 250 °C durant 4 h arribant a una pressió de 180 psi (12'2 atm), es va refredar a temperatura ambient i es va evaporar a pressió reduïda, obtenint-se un residu oliós marronós (3'38 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice, 30 g, 3'5 cm Ø; #1-32, 900 mL, AcOEt; #33-37, 100 mL, AcOEt / MeOH 98:2; #38-41, 100 mL, AcOEt / MeOH 96:4; #42-55, 250 mL, AcOEt / MeOH 90:10). Així es va separar la lactama (±)-2g (#36-54, 0'63 g, 24% de rendiment) en forma de sòlid groguenc. La mostra analítica de (±)-2g es va obtenir per sublimació a 125 °C / 0'5 Torr en forma de sòlid beige.

R_f = 0'15 (gel de sílice, 8 cm, AcOEt / MeOH 6:4).

Punt de fusió: 76–78 °C (sublimat a 125 °C / 0'5 Torr).

IR (KBr) ν : 3392 (OH st), 2963, 2937, 2860, 1684 (C=O st), 1496, 1464, 1368, 1327, 1264, 1126, 1064, 863, 732 cm^{-1} .

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 1'05 (s, 3 H, 4 α -CH₃), 1'23 (s, 3 H, 4 β -CH₃), 1'84 (senyal ample, 1 H, 2'-OH), 3'07 (d, $J \approx 9'9$ Hz, 1 H, 5 α -H), 3'23 (d, $J \approx 9'9$ Hz, 1 H, 5 β -H), 3'40 (dt, $J = 14'2$ Hz, $J' = 5'4$ Hz, 1 H) i 3'46 (dt, $J = 14'2$ Hz, $J' = 5'1$ Hz, 1 H) (1'-H₂), solapat 3'36-3'50 (1 H, 3-OH), 3'77 (t ample, $J \approx 5'2$ Hz, 2 H, 2'-H₂), 4'00 (s, 1 H, 3-H).

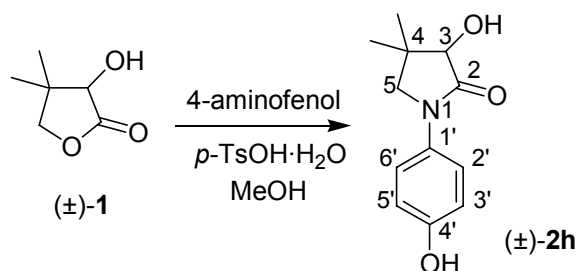
¹³C-RMN (75'4 MHz, CDCl₃) δ : 20'2 (CH₃, 4 α -CH₃), 24'8 (CH₃, 4 β -CH₃), 38'9 (C, C4), 46'2 (CH₂, C1'), 58'3 (CH₂) i 59'9 (CH₂) (C5 i C2'), 77'8 (CH, C3), 175'6 (C, C2).

Anàlisi elemental:

Calculada per a C₈H₁₅NO₃: C 55'47% H 8'73% N 8'09%.

Trobada: C 55'40% H 8'94% N 8'42%.

Preparació de (±)-3-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona, (±)-2h.



En un reactor metàl·lic Parr de 250 mL es va col·locar (±)-pantolactona, (±)-1 (prèviament assecada a 25 °C / 30 Torr durant 12 h), (2'00 g, 15'4 mmol), MeOH (4 mL), 4-aminofenol (3'60 g, 33'0 mmol, 2'1 equiv.) i *p*-TsOH·H₂O (0'29 g, 1'52 mmol, 0'1 equiv.). La mescla de reacció es va escalfar a 250 °C durant 4 h arribant a una pressió de 220 psi (15'0 atm), es va refredar a temperatura ambient i es va evaporar a pressió reduïda, obtenint-se un residu oliós marronós (6'15 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice, 120 g, 3'5 cm Ø; #1-40, 600 mL, AcOEt). Així es va separar una barreja de lactama (±)-2h i pantolactona de partida (#13-35, 2'40 g) en una proporció aproximada 3:1 (¹H-RMN), que es va redissoldre en MeOH (75 mL) i es va decolorar amb carbó actiu, filtrant sobre Celite[®] en calent. Per evaporació del filtrat a pressió reduïda es va obtenir un residu sòlid (1'67 g), que es va triturar amb CHCl₃ (9 mL) a temperatura ambient, obtenint-se la lactama (±)-2h pura (0'77 g, 23% de rendiment) en forma de sòlid beige. La mostra analítica de (±)-2h es va obtenir per cristal·lització d'isopropanol seguit de recristal·lització d'acetonitril en forma de sòlid blanc.

$R_f = 0'46$ (gel de sílice, 8 cm, AcOEt).

Punt de fusió: 185–186 °C (acetonitril).

IR (KBr) ν : 3308 i 3265 (OH st), 2983, 2966, 2929, 2874, 1666 (C=O st), 1616, 1599, 1519, 1481, 1437, 1384, 1366, 1322, 1272, 1255, 1182, 1150, 1124, 1096, 1019, 995, 926, 842, 819, 806, 734, 641 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ : 1'05 (s, 3 H, 4 α -CH₃), 1'24 (s, 3 H, 4 β -CH₃), 3'38 (d, $J \approx 9'9$ Hz, 1 H, 5 α -H), 3'55 (d, $J \approx 9'9$ Hz, 1 H, 5 β -H), 4'06 (s, 1 H, 3-H), 4'88 (s, 3-OH i 4'-OH), 6'78 [dm, $J \approx 9'0$ Hz, 2 H, 3'(5')-H], 7'35 [dm, $J \approx 9'0$ Hz, 2 H, 2'(6')-H].

¹³C-RMN (75'4 MHz, CD₃OD) δ : 20'3 (CH₃, 4 α -CH₃), 24'6 (CH₃, 4 β -CH₃), 39'5 (C, C4), 59'5 (CH₂, C5), 79'5 (CH, C3), 116'3 [CH, C3'(5')], 123'5 [CH, C2'(6')], 132'5 (C, C1'), 156'2 (C, C4'), 174'9 (C, C2).

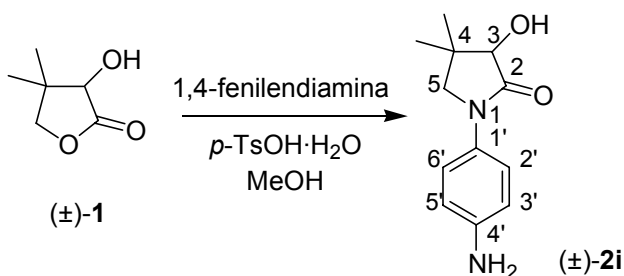
Part Experimental. Capítol 1

Anàlisi elemental:

Calculada per a $C_{12}H_{15}NO_3$: C 65'14% H 6'83% N 6'33%.

Trobada: C 65'31% H 7'00% N 6'47%.

Preparació de (±)-1-(4-aminofenil)-3-hidroxi-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona, (±)-2i.



En un reactor metàl·lic Parr de 250 mL es va col·locar (±)-pantolactona, (±)-1 (prèviament assecada a 25 °C / 30 Torr durant 12 h), (2'00 g, 15'4 mmol), MeOH (4 mL), 1,4-fenilendiamina (3'61 g, 33'4 mmol, 2'2 equiv.) i *p*-TsOH·H₂O (0'29 g, 1'52 mmol, 0'1 equiv.). La mescla de reacció es va escalfar a 250 °C durant 4 h arribant a una pressió de 190 psi (12'9 atm), es va refredar a temperatura ambient i es va evaporar a pressió reduïda, obtenint-se un residu oliós marronós (5'87 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice, 165 g, 3'5 cm Ø; #1-8, 200 mL, hexà / AcOEt 50:50; #9-16, 200 mL, hexà / AcOEt 40:60; #17-24, 200 mL, hexà / AcOEt 30:70; #25-28, 100 mL, hexà / AcOEt 20:80; #29-32, 100 mL, hexà / AcOEt 10:90; #33-110, 2 L, AcOEt). Així es va separar la lactama (±)-2i (#71-110, 1'25 g, 37% de rendiment) en forma de sòlid marronós. La mostra analítica de (±)-2i es va obtenir per sublimació a 185 °C / 1 Torr en forma de sòlid lil·lós.

$R_f = 0'45$ (gel de sílice, 8 cm, AcOEt).

Punt de fusió: 206–207 °C (sublimat a 185 °C / 1 Torr).

IR (KBr) ν : 3446 i 3360 (OH st i NH st), 2974, 2862, 1684 (C=O st), 1622, 1516, 1448, 1429, 1305, 1276, 1245, 1127, 1108, 996, 927, 833, 742 cm^{-1} .

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ : 1'05 (s, 3 H, 4 α -CH₃), 1'23 (s, 3 H, 4 β -CH₃), 3'35 (d, $J = 9'6$ Hz, 1 H, 5 α -H), 3'53 (d, $J \approx 9'6$ Hz, 1 H, 5 β -H), 4'05 (s, 1 H, 3-H), 4'89 (s, OH i NH₂), 6'72 [dm, $J \approx 9'0$ Hz, 2 H, 3'(5')-H], 7'25 [dm, $J \approx 9'0$ Hz, 2 H, 2'(6')-H].

¹³C-RMN (75'4 MHz, CD₃OD) δ : 20'4 (CH₃, 4 α -CH₃), 24'6 (CH₃, 4 β -CH₃), 39'5 (C, C4), 59'6 (CH₂, C5), 79'5 (CH, C3), 116'4 [CH, C3'(5')], 123'4 [CH, C2'(6')], 131'2 (C, C1'), 146'7 (C, C4'), 174'8 (C, C2).

Anàlisi elemental:

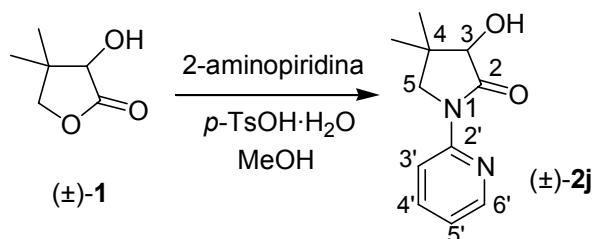
Calculada per a C₁₂H₁₆N₂O₂: C 65'43% H 7'32% N 12'72%.

Part Experimental. Capítol 1

Trobada:

C 65'28% H 7'44% N 12'91%.

Preparació de (±)-3-hidroxi-4,4-dimetil-1-(2-piridil)pirrolidin-2-ona, (±)-2j.



En un reactor metàl·lic Parr de 250 mL es va col·locar (±)-pantolactona, (±)-**1** (prèviament assecada a 25 °C / 30 Torr durant 12 h), (2'00 g, 15'4 mmol), MeOH (4 mL), 2-aminopiridina (3'04 g, 32'3 mmol, 2'1 equiv.) i *p*-TsOH·H₂O (0'29 g, 1'52 mmol, 0'1 equiv.). La mescla de reacció es va escalfar a 250 °C durant 4 h arribant a una pressió de 180 psi (12'2 atm), es va refredar a temperatura ambient i es va evaporar a pressió reduïda, obtenint-se un residu oliós marronós (5'01 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice, 150 g, 5 cm Ø; #1-45, 675 mL, AcOEt). Així es va separar una barreja de la lactama (±)-**2j**, pantolactona i 2-aminopiridina de partida en la relació molar 3:1:0'7 (¹H-RMN) (#16-25, 0'54 g). Per microdestil·lació d'aquesta barreja a 70–80 °C / 1 Torr es va separar pantolactona (0'11 g), quedant com a residu de destil·lació un sòlid constituït per lactama (±)-**2j** lleugerament impurificada per 2-aminopiridina (0'43 g, 14% de rendiment).

NOTA: En una altra operació, realitzada amb un temps de reacció de 8 h, es va obtenir després de purificació del cru de reacció per cromatografia en columna la lactama (±)-**2j** amb més baix rendiment, però impurificada només per pantolactona de partida, que es va poder separar per microdestil·lació al buit. Per cristallització d'isopropanol del residu d'aquesta destil·lació es va obtenir la mostra analítica de (±)-**2j** en forma de sòlid blanc.

R_f = 0'52 (gel de sílice, 8 cm, AcOEt).

Punt de fusió: 110–111 °C (isopropanol).

IR (KBr) ν : 3364 (OH st), 2970, 2892, 1690 (C=O st), 1587, 1570, 1481, 1469, 1436, 1406, 1392, 1369, 1329, 1306, 1278, 1209, 1134, 1108, 991, 786, 728, 620 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 1'07 (s, 3 H, 4 α -CH₃), 1'34 (s, 3 H, 4 β -CH₃), 2'83 (d ample, $J \approx 2'4$ Hz, 1 H, 3-OH), 3'56 (dd, $J = 11'1$ Hz, $J' \approx 0'5$ Hz, 1 H, 5 α -H), 4'00 (d, $J = 11'1$ Hz, 1 H, 5 β -H), 4'16 (d, $J = 2'4$ Hz, 1 H, 3-H), 7'07 (ddd, $J = 7'2$ Hz, $J' = 4'8$ Hz, $J'' = 0'9$ Hz, 5'-H), 7'72 (ddd, $J = 8'4$ Hz, $J' = 7'2$ Hz, $J'' = 2'0$ Hz, 1 H, 4'-H), parcialment solapat 8'36 (ddd, $J = 4'8$ Hz, $J' = 2'0$ Hz, $J'' = 0'9$ Hz, 1 H, 6'-H), 8'38 (ddd, $J = 8'4$ Hz, $J' = J'' = 0'9$ Hz, 1 H, 3'-H).

Part Experimental. Capítol 1

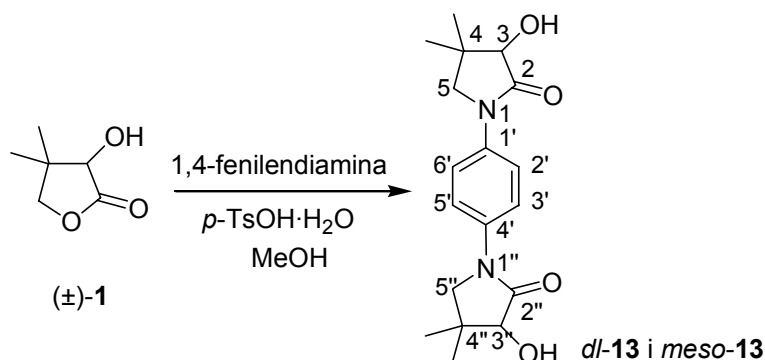
^{13}C -RMN (75'4 MHz, CDCl_3) δ : 19'9 (CH_3 , $4\alpha\text{-CH}_3$), 24'5 (CH_3 , $4\beta\text{-CH}_3$), 37'8 (C, C4), 55'7 (CH_2 , C5), 79'0 (CH, C3), 114'7 (CH, C3'), 119'8 (CH, C5'), 137'8 (CH, C4'), 147'5 (CH, C6'), 151'2 (C, C2'), 174'4 (C, C2).

Anàlisi elemental:

Calculada per a $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$: C 64'06% H 6'85% N 13'58%.

Trobada: C 63'83% H 7'03% N 13'26%.

Preparació de la mescla estereoisomèrica de 3-hidroxi-1-[4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona, *dl*-13 i *meso*-13.



En un reactor metàl·lic Parr de 250 mL es va col·locar (±)-pantolactona, (±)-1 (prèviament assecada a 25 °C / 30 Torr durant 12 h), (2'00 g, 15'4 mmol), MeOH (4 mL), 1,4-fenilendiamina (0'86 g, 7'95 mmol, 0'5 equiv.) i *p*-TsOH·H₂O (0'29 g, 1'52 mmol, 0'1 equiv.). La mescla de reacció es va escalfar a 250 °C durant 4 h arribant a una pressió de 170 psi (11'6 atm), es va refredar a temperatura ambient i es va evaporar a pressió reduïda, obtenint-se un residu oliós marronós (3'05 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice, 90 g, 3'5 cm & #1-48, 1150 mL, AcOEt). Així es va separar la lactama *dl*-13 + *meso*-13 (#20-44, 0'62 g, 24% de rendiment) en forma de sòlid de color beige. La mostra analítica de *dl*-13 + *meso*-13 es va obtenir per digestió amb acetonitril en forma de sòlid beige.

$R_f = 0'28$ (gel de sílice, 8 cm, AcOEt).

Punt de fusió: 253–254 °C (acetonitril).

IR (KBr) ν : 3457, 3384 i 3326 (OH st), 2970, 2957, 2920, 2865, 1712 (C=O st), 1689, 1666, 1505, 1480, 1442, 1377, 1328, 1303, 1273, 1209, 1129, 1112, 855, 840 cm^{-1} .

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 0'92 (s, 6 H, 4 α -CH₃ i 4'' α -CH₃), 1'16 (s, 6 H, 4 β -CH₃ i 4'' β -CH₃), 3'40 (d ample, $J = 9'3$ Hz, 2 H, 5 α -H i 5'' α -H), 3'51 (d ample, $J = 9'3$ Hz, 2 H, 5 β -H i 5'' β -H), 3'96 (d, $J = 5'7$ Hz, 2 H, 3-H i 3''-H), 5'71 (d, $J = 5'7$ Hz, 2 H, 3-OH i 3''-OH), 7'63 (s, 4 H, 2'-H, 3'-H, 5'-H i 6'-H).

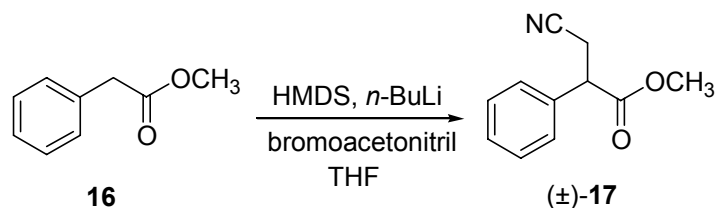
¹³C-RMN (75'4 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 20'3 (2 CH₃, 4 α -CH₃ i 4'' α -CH₃), 24'3 (2 CH₃, 4 β -CH₃ i 4'' β -CH₃), 37'6 (2 C, C4 i C4''), 56'6 (2 CH₂, C5 i C5''), 77'6 (2 CH, C3 i C3''), 119'4 (4 CH, C2', C3', C5' i C6'), 135'8 (2 C, C1' i C4'), 173'3 (2 C, C2 i C2'').

Part Experimental. Capítol 1

Anàlisi elemental:

Calculada per a $C_{18}H_{24}N_2O_4 \cdot 1/2H_2O$: C 63'33% H 7'38% N 8'21%.

Trobada: C 63'35% H 7'31% N 8'32 %.

Preparació del (±)-3-ciano-2-fenilpropanoat de metil, (±)-17.

En un matràs de 250 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va col·locar una dissolució de *n*-butilliti 2'5 M en hexà (14'5 mL, 36'2 mmol, 1'1 equiv.), es va refredar a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (bany acetona / neu carbònica) i es va tractar gota a gota durant 5 min amb una dissolució d'hexametildisilazan (HMDS) (8 mL, 6'12 g, 37'9 mmol, 1'1 equiv.) en THF anhidre (75 mL), i la barreja resultant es va agitar a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durant 1 h. Sobre la mescla resultant es va addicionar una dissolució del fenilacetat de metil, **16** (5'00 g, 33'3 mmol) en THF anhidre (45 mL) durant 10 min mantenint la temperatura a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, es va agitar la barreja a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durant 1 h i es va addicionar gota a gota una dissolució de bromoacetonitril (4 mL, 6'89 g, 57'4 mmol, 1'7 equiv.) en THF anhidre (45 mL). La mescla de reacció es va agitar a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durant 1 h, es va deixar atemperar lentament i es va agitar a temperatura ambient durant 16 h. Es va tractar amb HCl 1 N (170 mL) i es va evaporar el dissolvent orgànic a pressió reduïda.

La fase aquosa resultant es va extreure amb Et_2O (3×250 mL), i els extractes orgànics reunits es van rentar amb H_2O (150 mL), es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se un residu oliós marronós (7'45 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice, 168 g, 5 cm Ø; #1-3, 200 mL, hexà; #4-6, 200 mL, hexà / Et_2O 90:10; #7-9, 200 mL, hexà / Et_2O 80:20; #10-12, 200 mL, hexà / Et_2O 70:30; #13-16, 200 mL, hexà / Et_2O 60:40; #17-33, 1'2 L, hexà / Et_2O 50:50). Així es va separar el cianoèster (±)-**17** (#25-31, 5'02 g, 80% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

$R_f = 0'37$ (gel de sílice, 8 cm, hexà / Et_2O 1:1).

Punt de fusió: $54\text{--}55\text{ }^{\circ}\text{C}$ (hexà / Et_2O 1:1) (descrit: $53\text{--}54\text{ }^{\circ}\text{C}$, hexà / Et_2O 1:1).⁶⁵

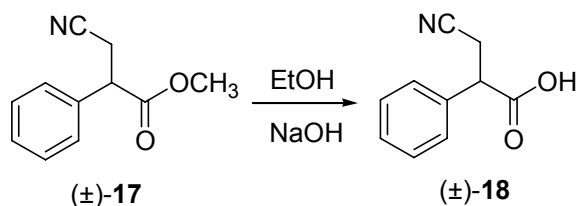
IR (KBr) ν : 3030, 2981, 2952, 2245 (CN), 1723 (C=O st), 1496, 1456, 1436, 1421, 1366, 1342, 1295, 1278, 1212, 1184, 1083, 1064, 985, 962, 734, 690 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 2'81 (dd, $J \approx 16'8\text{ Hz}$, $J' \approx 7'5\text{ Hz}$, 1 H) i 3'04 (dd, $J \approx 16'8\text{ Hz}$, $J' \approx 7'5\text{ Hz}$, 1 H) (3- H_2), 3'73 (s, 3 H, OCH_3), 3'95 (t, $J \approx 7'5\text{ Hz}$, 1 H, 2-H), 7'25-7'30 (m, 2 H, Ar-Horto), 7'30-7'42 (m, 3 H, Ar-Hmeta i Ar-Hpara).

Part Experimental. Capítol 2

¹³C-RMN (75'4 MHz, CDCl₃) δ: 21'7 (CH₂, C3), 47'5 (CH, C2), 52'8 (CH₃, OCH₃), 117'4 (C, CN), 127'4 (CH, Ar-Corto), 128'4 (CH, Ar-Cpara), 129'1 (CH, Ar-Cmeta), 135'6 (C, Ar-Cipso), 171'3 (C, C1).

Preparació de l'àcid (±)-3-ciano-2-fenilpropanoic, (±)-18.



En un matràs de 0'5 L equipat amb agitació magnètica, es va preparar una dissolució de cianoèster (±)-17 (5'00 g, 26'5 mmol) i NaOH 1 N (26'5 mL, 26'5 mmol, 1 equiv.) en EtOH absolut (183 mL) i es va agitar a temperatura ambient durant 3 h. Es va evaporar l'EtOH a pressió reduïda, es va addicionar H₂O (100 mL) i AcOEt (150 mL) i es van separar les fases. La fase aquosa es va acidificar amb HCl 1 N fins a pH 2-3 i es va extreure amb AcOEt (3×150 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se el cianoàcid (±)-18 (4'08 g, 88% de rendiment), en forma de sòlid blanc.

R_f = 0'09 (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 1:1).

Punt de fusió: 80–81 °C (AcOEt) (descrit: 87–88 °C, AcOEt).⁶⁵

IR (KBr) ν : 3450–2500 (màxim a 3033, O-H i C-H), 2242 (CN), 1716 (C=O st), 1600, 1489, 1454, 1420, 1331, 1313, 1264, 1208, 1184, 1160, 1064, 1028, 977, 901, 827, 780, 731, 700, 658 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 2'79 (dd, J = 16'8 Hz, J' = 7'5 Hz, 1 H) i 3'00 (dd, J = 16'8 Hz, J' = 7'5 Hz, 1 H) (3-H₂), 3'96 (dd, $J \approx J' = 7'5$ Hz, 1 H, 2-H), 7'26-7'30 (m, 2 H, Ar-Horto), 7'30-7'42 (m, 3 H, Ar-Hmeta i Ar-Hpara), 11'10 (s ample, 1 H, COOH).

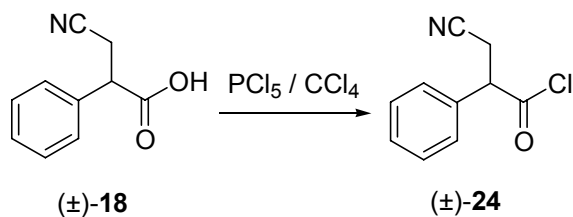
¹³C-RMN (75'4 MHz, CDCl₃) δ : 21'2 (CH₂, C3), 47'4 (CH, C2), 117'2 (C, CN), 127'5 (CH, Ar-Corto), 128'7 (CH, Ar-Cpara), 129'2 (CH, Ar-Cmeta), 134'8 (C, Cipso), 176'5 (C, C1).

Condicions d'HPLC:

- Columna: Chiralcel OD-H.
- Eluent: hexà / isopropanol / àcid trifluoroacètic 93 : 7 : 0'1.
- Flux: 0'8 mL / min.
- Temps de retenció d'(*R*)-18 i (*S*)-18: 20'61 min i 22'22 min, respectivament.
- Factors de capacitat: $k_1' = 4'06$ i $k_2' = 4'46$.

- Factor de selectivitat: $\alpha = 1'10$.
- Resolució: Res. = 3'58.

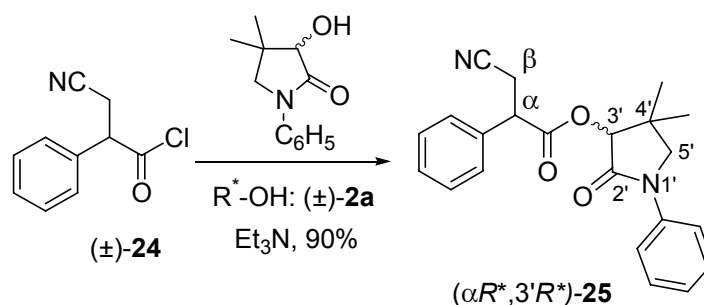
Preparació del clorur de (\pm)-3-ciano-2-fenilpropanoïl, (\pm)-24.



En un matràs de 25 mL equipat amb agitació magnètica, es va preparar una dissolució del cianoàcid (\pm)-**18** (529 mg, 3'02 mmol) i PCl_5 (702 mg, 3'37 mmol, 1'1 equiv.) en CCl_4 (4'5 mL). La mescla de reacció es va agitar a 40 °C durant 30 min. Per evaporació dels productes volàtils a pressió reduïda es va obtenir el clorur d'àcid (\pm)-**24** (580 mg, 99% de rendiment) en forma de sòlid marronós.

$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 2'86 (dd, $J = 16'8$ Hz, $J' = 7'8$ Hz, 1 H) i 3'09 (dd, $J = 16'8$ Hz, $J' = 7'0$ Hz, 1 H) (3- H_2), 4'33 (pseudo t, $J \approx 7'3$ Hz, 1 H, 2-H), 7'26-7'34 (m, 2 H, Ar-*Horto*), 7'42-7'50 (m, 3 H, Ar-*Hmeta* i Ar-*Hpara*).

Preparació d'(αR^* , $3'R^*$)-3-ciano-2-fenilpropanoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (αR^* , $3'R^*$)-25**.**



En un matràs de 50 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució de (\pm)-**2a** (420 mg, 2'05 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (6 mL), que es va assecar per agitació a 0 °C durant 45 min amb tamissos moleculars de 3 Å (2 g). Sobre la mescla resultant es va afegir successivament una dissolució del clorur d'àcid (\pm)-**24** (580 mg, 3'00 mmol, 1'5 equiv.) en CH_2Cl_2 anhidre (9 mL) prèviament assecat amb tamissos moleculars de 3 Å (3 g) i una dissolució de Et_3N anhidra (0'92 mL, 0'67 g, 6'62 mmol, 3'2 equiv.) en CH_2Cl_2 anhidre (12 mL) prèviament assecat amb tamissos moleculars de 3 Å (6 g). La mescla de reacció es va agitar a 0 °C durant 3 h i es va rentar successivament amb HCl 1 N (2×15 mL) i amb dissolució aquosa saturada de NaHCO_3 (2×15 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es va filtrar i es va evaporar a pressió reduïda, obtenint-se la barreja racèmica (αR^* , $3'R^*$)-**25** i el seu corresponent enantiòmer (655 mg, 88% de rendiment, 93:7 dr, determinat per $^1\text{H-RMN}$) en forma d'oli marró.

Per cromatografia en columna del cru de reacció (gel de sílice, 15 g, 2'5 cm Ø; #1-3, 100 mL, hexà; #4-11, 200 mL, hexà / AcOEt 90:10; #12-48, 700 mL, hexà / AcOEt 80:20) es va obtenir la mostra analítica d'(αR^* , $3'R^*$)-**25** (#19-31, 414 mg, 56% de rendiment) en forma de sòlid marró oliós.

$R_f = 0'54$ (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 1:1).

IR (KBr) ν : 3065, 2965, 2928, 2890, 2250 (CN), 1746 (C=O st èster), 1714 (C=O st lactama), 1597, 1499, 1410, 1385, 1325, 1266, 1166, 1073, 761, 729, 692 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1'11 (s, 3 H, 4' α - CH_3), 1'30 (s, 3 H, 4' β - CH_3), 2'90 (dd, $J = 17'0$ Hz, $J' = 7'4$ Hz, 1 H) i 3'12 (dd, $J = 17'0$ Hz, $J' = 7'7$ Hz, 1 H) ($\beta\text{-H}_2$), 3'50 (d, $J = 9'8$ Hz, 1 H, 5' α -H), 3'60 (d, $J = 9'8$ Hz, 1 H, 5' β -H), 4'12 (pseudo t, $J \approx 7'4$ Hz, 1 H, α -H), 5'42 (s, 1 H, 3'-H), 7'16

Part Experimental. Capítol 2

(tm, $J = 7.4$ Hz, $J' = 1.3$ Hz, 1 H, Ar-Hpara N-fenil), 7.30-7.43 (senyal complex, 7 H, Ar-H C-fenil i Ar-Hmeta N-fenil), 7.54-7.60 (m, 2 H, Horto N-fenil).

^{13}C -RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 21.1 (CH_3 , 4' α - CH_3), 22.0 (CH_2 , C β), 24.8 (CH_3 , 4' β - CH_3), 37.3 (C, C4'), 47.8 (CH, C α), 57.7 (CH_2 , C5'), 79.4 (CH, C3'), 117.4 (C, CN), 119.4 (CH, Ar-Corto N-fenil), 124.9 (CH, Ar-Cpara N-fenil), 127.7 (CH, Ar-Corto C-fenil), 128.5 (CH, Ar-Cpara C-fenil), 128.9 (CH, Ar-Cmeta N-fenil), 129.1 (CH, Ar-Cmeta C-fenil), 135.0 (C, Ar-Cipso C-fenil), 138.8 (C, Ar-Cipso N-fenil), 167.8 (C, C2'), 170.3 (C, COO).

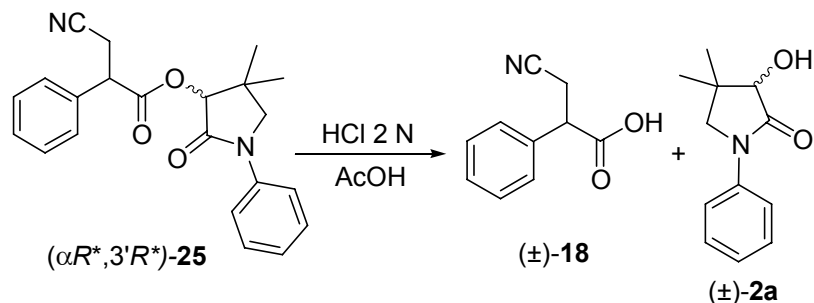
Anàlisi elemental:

Calculada per a $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: C 71.14% H 6.24% N 7.54%.

Trobada: C 71.10% H 6.13% N 7.38%.

Preparació de l'àcid (±)-3-ciano-2-fenilpropanoic, (±)-18, per hidròlisi d'(αR^* ,3'R*)-25.

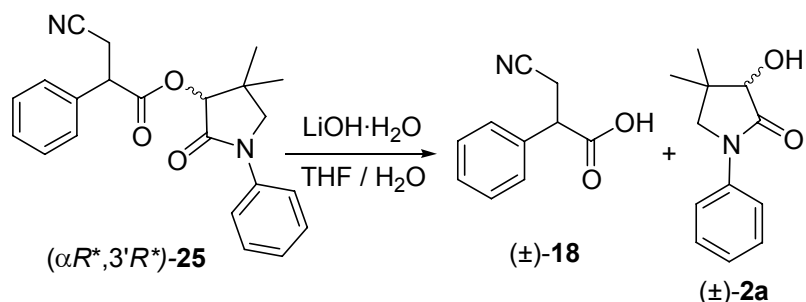
A/ Hidròlisi amb HCl i AcOH:



En un matràs de 25 mL equipat amb agitació magnètica, es va preparar una suspensió d'(αR^* ,3'R*)-25 (362 mg, 1'00 mmol, 93/7 dr) en una barreja d'AcOH / HCl 2 N 2'5:1 (11'2 mL), i la mescla de reacció es va escalfar a 120 °C durant 5 h i es va concentrar a pressió reduïda. El residu resultant es va diluir amb H₂O (8 mL) i es va extreure amb CH₂Cl₂ (3×8 mL). Els extractes orgànics reunits es van tractar amb ciclohexilamina (0'1 mL, 87 mg, 0'87 mmol), i la sal precipitada es va separar per filtració al buit i es va redissoldre en HCl 1 N. La fase aquosa resultant es va extreure amb AcOEt (3×10 mL) i els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint l'àcid (±)-18 (90'0 mg, 51% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

Les dades d'RMN coincideixen amb les del compost (±)-18 anteriorment descrit. No es va observar hidròlisi del nitril a amida.

B/ Hidròlisi amb LiOH·H₂O:

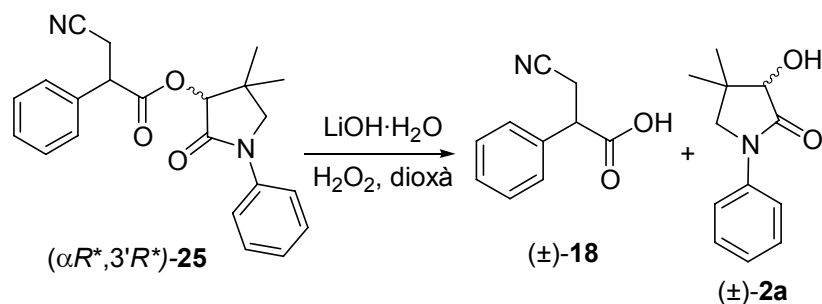


En un matràs de 25 mL equipat amb agitació magnètica, es va preparar una dissolució d'($\alpha R^*, 3'R^*$)-**25** (363 mg, 1'00 mmol, 93:7 dr) en una barreja THF / H₂O 2:1 (6 mL), es va refredar fins a 0 °C (bany de gel) i es va addicionar LiOH·H₂O (46 mg, 1'1 mmol, 1'1 equiv.). La mescla de reacció es va agitar a una temperatura desde 0 °C a temperatura ambient durant 4 h. Es va evaporar el THF a pressió reduïda i la fase aquosa es va extreure amb AcOEt (3×10 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, recuperant la pantolactama (\pm)-**2a** (199 mg, 97% de recuperació).

La fase aquosa es va acidificar amb HCl 1 N fins a pH 2–3 i es va extreure amb AcOEt (3×10 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se l'àcid (\pm)-**18** (116 mg, 66% de rendiment) en forma d'oli groguenc que va solidificar amb el temps.

Les dades d'RMN coincideixen amb les del compost (\pm)-**18** anteriorment descrit. Es va observar una mínima hidròlisi del nitril a amida.

C/ Hidròlisi amb LiOH·H₂O i H₂O₂:



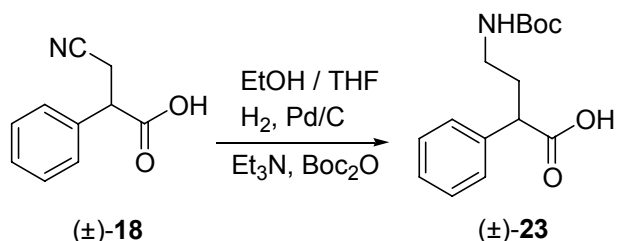
En un matràs de 50 mL equipat amb agitació magnètica, es va preparar una dissolució d'(αR^* , $3' R^*$)-**25** (265 mg, 0'73 mmol, 93:7 dr) en dioxà (15 mL), es va refredar fins a 0 °C (bany de gel) i es va addicionar H₂O₂ al 30% p/v (0'18 mL, 1'59 mmol, 2'2 equiv.) i LiOH·H₂O (63 mg, 1'5 mmol, 2'0 equiv.). La mescla de reacció es va agitar a temperatura ambient durant 24 h i es va tractar amb dissolució aquosa de Na₂SO₃ 1'5 N (10'5 mL, pH 9) a 0 °C per destruir l'excés d'H₂O₂. La mescla resultant es va extreure amb CH₂Cl₂ (3×20 mL), els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, recuperant la pantolactama (\pm)-**2a** (149 mg, 99% de recuperació).

La fase aquosa es va acidificar amb HCl 1 N fins a pH 2–3 i es va extreure amb AcOEt (3×20 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se l'àcid (\pm)-**18** (97 mg, 76% de rendiment) en forma d'oli groguenc que va solidificar amb el temps.

Les dades d'RMN coincideixen amb les del compost (\pm)-**18** anteriorment descrit. No es va observar hidròlisi del nitril a amida.

Preparació de l'àcid (±)-4-(terc-butoxicarbonilamino)-2-fenilbutanoic, (±)-23.

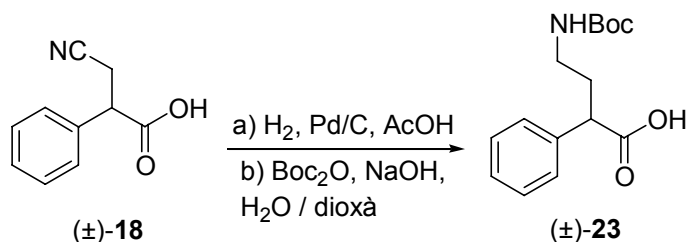
1) Per hidrogenació de (±)-18 en presència de Boc₂O:



En un matràs d'hidrogenació de 250 mL es va col·locar el cianoàcid (±)-**18** (100 mg, 0'57 mmol), una barreja EtOH / THF 5:3 (8 mL), Et₃N (0'8 mL, 5'75 mmol, 10'1 equiv.), Boc₂O (0'38 g, 1'74 mmol, 3 equiv.) i Pd/C al 5% (204 mg) i el sistema es va omplir d'hidrogen. La mescla de reacció es va agitar a temperatura ambient i a pressió atmosfèrica durant 3 dies. Es va filtrar el catalitzador i es va evaporar el dissolvent a pressió reduïda. El residu es va redissoldre en CH₂Cl₂ (10 mL) i es va rentar amb una dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ (3×10 mL) i amb una dissolució aquosa saturada de NaCl (3×10 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i es va evaporar a pressió reduïda, obtenint-se un residu (165 mg) constituït majoritàriament per producte de partida sense reaccionar, contenint només una petita quantitat d'àcid (±)-**23** (34 mg calculat per ¹H-RMN, 21% de rendiment).

NOTA: En una altra operació, realitzada a pressió (5'7 atm) durant 12 h només es va obtenir producte sense reaccionar. Augmentant la pressió a 27 atm i el temps de reacció a 24 h tampoc no es va obtenir el producte desitjat.

2) Per hidrogenació de (±)-**18** seguit de reacció amb Boc₂O:



a) Preparació de l'àcid (±)-4-amino-2-fenilbutanoic, (±)-**19**:

En un reactor metàl·lic Parr de 250 mL es va col·locar el cianoàcid (±)-**18** (356 mg, 2'03 mmol), AcOH glacial (18'5 mL) i Pd/C al 10% anhidre (288 mg). La mescla es va hidrogenar a 60 psi (\approx 4 atm) agitant a temperatura ambient durant 24 h. Es va filtrar el catalitzador i es va evaporar l'AcOH a pressió reduïda, obtenint-se el compost (±)-**19** (483 mg) en forma d'oli incolor que contenia restes d'AcOH (¹H-RMN) i que es va utilitzar directament per a la reacció següent.

b) Preparació de l'àcid (±)-**23**.⁶⁸

En un matràs de 100 mL equipat amb agitació magnètica, es va preparar una dissolució de l'aminoàcid cru (±)-**19** (483 mg) en H₂O (10 mL), es va refredar a 0 °C (bany de gel) i es va alcalinitzar amb NaOH 2 N (8 mL) fins a pH 12–13. Es va addicionar dioxà (20 mL) i Boc₂O (1'16 g, 5'32 mmol, 2'6 equiv.) i la mescla de reacció es va agitar a temperatura ambient durant 12 h. El dissolvent orgànic es va evaporar a pressió reduïda i la mescla resultant es va diluir amb H₂O (55 mL), es va rentar amb AcOEt (3×75 mL), es va acidificar amb HCl 1 N (20 mL) fins a pH 2–3 i es va extreure amb CH₂Cl₂ (3×75 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se el compost (±)-**23** (372 mg, 66% de rendiment global) en forma d'oli groc pàl·lid.

Per a l'obtenció de la mostra analítica, l'àcid (±)-**23** (372 mg, 1'33 mmol) es va dissoldre en Et₂O (10 mL) i es va tractar amb ciclohexilamina (0'22 mL, 191 mg, 1'93 mmol, 1'45 equiv.). La sal precipitada es va filtrar al buit i es va tractar amb HCl 1 N fins a pH 2–3 i la fase aquosa es va extreure amb CH₂Cl₂ (3×15 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se l'àcid (±)-**23** (242 mg) en forma d'oli incolor que va cristal·litzar amb el temps en forma de sòlid blanc.

R_f = 0'18 (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 1:1).

Part Experimental. Capítol 2

Punt de fusió: 93–95 °C (CH₂Cl₂) [descriu: 98–99 °C per a (*R*)-**23**, CH₂Cl₂]⁶⁵, [descriu: 106–108 °C per a (*S*)-**23**, CH₂Cl₂].⁶⁸

IR (KBr) ν : 3400–2850 (màxims a 3342, 2977, 2939, O-H, N-H i C-H), 1696 (C=O st), 1534, 1451, 1406, 1365, 1278, 1254, 1166, 933, 726, 698 cm⁻¹.

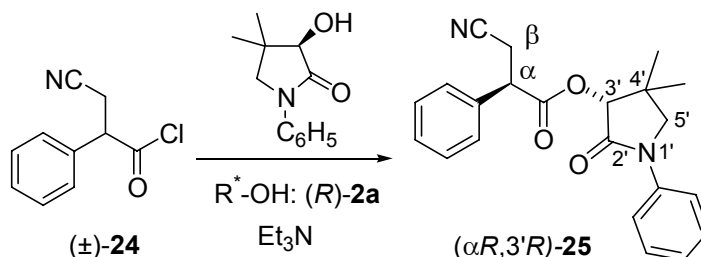
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 1'42 [s, 9 H, C(CH₃)₃], 1'92–1'99 (m, 1 H) i 2'26–2'32 (m, 1 H) (3-H₂), 3'12–3'16 (m, 2 H, 4-H₂), 3'62 (dd, $J = 8'4$ Hz, $J' = 6'9$ Hz, 1 H, 2-H), 4'60 (senyal ample, 0'6 H, NH, rotàmer majoritari), 6'06 (senyal ample, 0'4 H, NH, rotàmer minoritari), 7'24–7'36 (m, 5 H, Ar-H). No s'observa el senyal corresponent al grup COOH.

¹³C-RMN (75'4 MHz, CDCl₃), senyals del rotàmer majoritari: δ : 28'4 [CH₃, C(CH₃)₃], 33'2 (CH₂, C3), 38'7 (CH₂, C4), 49'0 (CH, C2), 79'4 [C, C(CH₃)₃], 127'5 (CH, Ar-*Cpara*), 127'9 (CH, Ar-*Corto*), 128'7 (CH, Ar-*Cmeta*), 138'0 (C, Ar-*Cipso*), 155'9 (C, OCONH), 178'4 (C, C1).

¹³C-RMN (75'4 MHz, CDCl₃), senyals significatius del rotàmer minoritari: δ : 81'0 [C, C(CH₃)₃], 158'0 (C, OCONH).

Condicions d'HPLC:

- Columna: Chiralcel OD-H.
- Eluent: hexà / EtOH / àcid trifluoroacètic 98 : 2 : 0'1.
- Flux: 0'8 mL / min.
- Temps de retenció d'(*R*)-**23** i (*S*)-**23**: 21'86 min i 23'21 min, respectivament.
- Factors de capacitat: $k_1' = 3'89$ i $k_2' = 4'19$.
- Factor de selectivitat: $\alpha = 1'08$.
- Resolució: Res. = 1'59.

Preparació d'($\alpha R,3'R$)-3-ciano-2-fenilpropanoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, ($\alpha R,3'R$)-25**.**

En un matràs de 50 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució d'(*R*)-**2a** (820 mg, 4'00 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (12 mL) i es va assecar per agitació a 0 °C durant 45 min amb tamissos moleculars de 3 Å (4 g). Sobre la mescla resultant es va afegir successivament una dissolució del clorur d'àcid (±)-**24** (1'10 g, 5'68 mmol, 1'4 equiv.) en CH₂Cl₂ anhidre (18 mL) prèviament assecada amb tamissos moleculars de 3 Å (6 g) i una dissolució de Et₃N anhidra (1'84 mL, 1'34 g, 13'2 mmol, 3'3 equiv.) en CH₂Cl₂ anhidre (24 mL) prèviament assecada amb tamissos moleculars de 3 Å (12 g). La mescla de reacció es va agitar a 0 °C durant 3 h i es va rentar succesivament amb HCl 1 N (2×30 mL) i amb dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ (2×30 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i es va evaporar a pressió reduïda, obtenint-se majoritàriament el diastereòmer ($\alpha R,3'R$)-**25** (1'43 g, 99% de rendiment total d'èster **25**, 91:9 dr, determinat per ¹H-RMN) en forma d'oli marró. Una alíquota d'aquest cru de reacció (0'94 g) es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice, 50 g, 3'5 cm Ø; #1-5, 200 mL, hexà; #6-10, 200 mL, hexà / AcOEt 95:5; #11-16, 200 mL, hexà / AcOEt 90:10; #17-23, 200 mL, hexà / AcOEt 85:15; #24-40, 400 mL, hexà / AcOEt 80:20; #41-60, 600 mL, hexà / AcOEt 75:25), per donar el diastereòmer ($\alpha R,3'R$)-**25** essencialment pur (#43-51, 570 mg, 60% de rendiment, > 98:2 dr, determinat per ¹H-RMN) en forma d'oli marronós i una mescla dels diastereòmers ($\alpha R,3'R$)-**25** i ($\alpha S,3'R$)-**25** (#52-58, 76'0 mg, 70:30 dr, determinat per ¹H-RMN) en forma de sòlid marró oliós.

R_f = 0'29 (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 75:25).

IR (NaCl) ν : 2964, 2214 (CN), 1746 (C=O st èster), 1714 (C=O st lactama), 1597, 1499, 1410, 1385, 1325, 1266, 1166, 1073, 761, 692 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 1'11 (s, 3 H, 4' α -CH₃), 1'30 (s, 3 H, 4' β -CH₃), 2'90 (dd, J = 17'0 Hz, J' = 7'4 Hz, 1 H) i 3'12 (dd, J = 17'0 Hz, J' = 7'7 Hz, 1 H) (β -H₂), 3'50 (d, J = 9'8 Hz, 1 H, 5' α -H), 3'60 (d, J = 9'8 Hz, 1 H, 5' β -H), 4'12 (pseudo t, J \approx 7'4 Hz, 1 H, α -H), 5'43 (s, 1 H, 3'-H), 7'16

Part Experimental. Capítol 2

(tt, $J = 7.4$ Hz, $J' = 1.3$ Hz, 1 H, Ar-Hpara N-fenil), 7'30-7'43 (senyal complex, 7 H, Ar-H C-fenil i Ar-Hmeta N-fenil), 7'54-7'60 (m, 2 H, Horto N-fenil).

^{13}C -RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 21.1 (CH_3 , 4' α - CH_3), 22.0 (CH_2 , C β), 24.8 (CH_3 , 4' β - CH_3), 37.3 (C, C4'), 47.8 (CH, C α), 57.7 (CH_2 , C5'), 79.4 (CH, C3'), 117.4 (C, CN), 119.4 (CH, Ar-Corto N-fenil), 124.9 (CH, Ar-Cpara N-fenil), 127.7 (CH, Ar-Corto C-fenil), 128.5 (CH, Ar-Cpara C-fenil), 128.9 (CH, Ar-Cmeta N-fenil), 129.1 (CH, Ar-Cmeta C-fenil), 135.0 (C, Ar-Cipso C-fenil), 138.8 (C, Ar-Cipso N-fenil), 167.8 (C, C2'), 170.3 (C, COO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14.2$ (CH_2Cl_2 , $c = 0.66$).

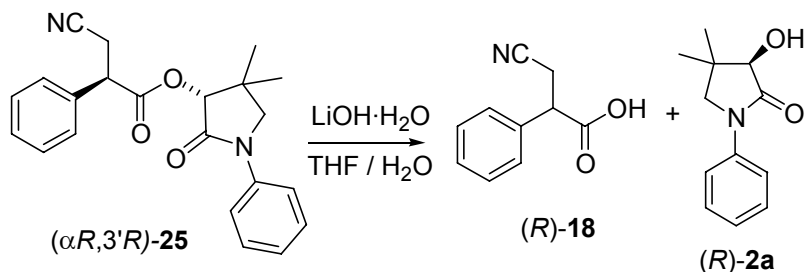
Anàlisi elemental:

Calculada per a $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 4/5\text{H}_2\text{O}$:

C 70.12% H 6.32% N 7.43%.

Trobada:

C 70.33% H 6.40% N 7.13%.

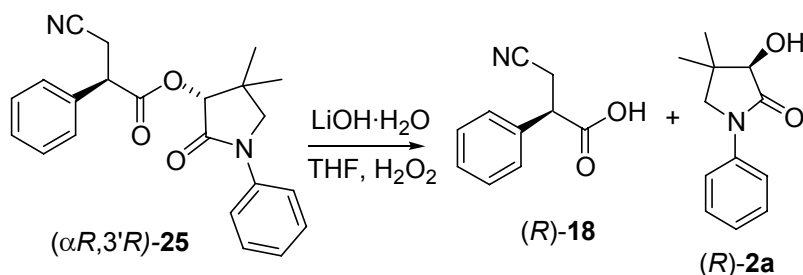
Preparació de l'àcid (*R*)-3-ciano-2-fenilpropanoic, (*R*)-18, per hidròlisi d'(α *R*,3'*R*)-25.**A/** Hidròlisi amb LiOH·H₂O:

En un matràs de 25 mL equipat amb agitació magnètica, es va preparar una dissolució d'(α *R*,3'*R*)-**25** (358 mg, 0'99 mmol, 91:9 dr) en una barreja THF / H₂O 2:1 (6 mL). Es va refredar fins a 0 °C (bany de gel) i es va addicionar LiOH·H₂O (45 mg, 1'08 mmol, 1'1 equiv.). La mescla de reacció es va agitar a una temperatura des de 0 °C a temperatura ambient durant 4 h i es va concentrar a pressió reduïda. La fase aquosa resultant es va extreure amb AcOEt (3×10 mL) i els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, recuperant la pantolactama (*R*)-**2a** (150 mg, 74% de recuperació).

La fase aquosa es va acidificar amb HCl 1 N fins a pH 2–3 i es va extreure amb AcOEt (3×10 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se l'àcid racèmic (\pm)-**18** (111 mg, 64% de rendiment) en forma d'oli groguenc.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 0$ (CH₂Cl₂, c = 0'6). [Descrit $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +154$ (CH₂Cl₂, c = 1'04) per a (*S*)-**18**].⁶⁵

B/ Hidròlisi amb LiOH·H₂O, H₂O₂:



En un matràs de 50 mL equipat amb agitació magnètica, es va preparar una dissolució d'($\alpha R,3'R$)-**25** (469 mg, 1'30 mmol, > 98:2 dr) en THF (21 mL). Es va refredar fins a 0 °C (bany de gel) i es va addicionar H₂O₂ al 30% p/v (0'3 mL, 2'65 mmol, 2'0 equiv.) i LiOH·H₂O (71 mg, 1'68 mmol, 1'3 equiv.). La mescla de reacció es va agitar a 0 °C durant 5 h i es va tractar amb una dissolució aquosa de Na₂SO₃ 1'5 N (11'6 mL, pH 9) a 0 °C per destruir l'excés d'H₂O₂. La mescla resultant es va extreure amb CH₂Cl₂ (3×25 mL) i els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda recuperant la pantolactama (*R*)-**2a** (202 mg, 76% de recuperació, > 99% ee, determinat per HPLC quiral).

La fase aquosa es va acidificar amb HCl 1 N fins a pH 2–3 i es va extreure amb AcOEt (3×25 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se l'àcid (*R*)-**18** (216 mg, 95% de rendiment, 90% ee) en forma de sòlid blanc.

NOTA: En dues reaccions prèvies realitzades a temperatura ambient durant 24 h en dioxà (92% de rendiment) i a 0 °C en THF durant 8 h i a temperatura ambient durant 16 h més (89% de rendiment), es va obtenir el cianoàcid (*R*)-**18** amb pureses òptiques de 40% i 65%, respectivament.

Una alíquota de l'àcid (*R*)-**18** (199 mg, 1'14 mmol, 90% ee) es va dissoldre en Et₂O (5 mL) i es va tractar amb ciclohexilamina (0'13 mL, 0'11 g, 1'14 mmol, 1 equiv.). La sal precipitada es va filtrar al buit i es va cristal·litzar d'isopropanol (8 mL). El sòlid cristal·litzat es va tractar amb HCl 1 N fins a pH 2–3 i la fase aquosa es va extreure amb AcOEt (3×6 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se l'àcid (*R*)-**18** enantiopur (139 mg, 66% de rendiment, > 99% ee, determinat per HPLC quiral) en forma de sòlid blanc.

R_f = 0'09 (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 1:1).

Punt de fusió: 84–85 °C (isopropanol).

Part Experimental. Capítol 2

IR (KBr) ν : 3600–2500 (màxims a 3431, 3199 i 2909, O-H i C-H), 2261 (CN), 1737 (C=O st), 1700, 1654, 1600, 1490, 1454, 1410, 1331, 1306, 1280, 1252, 1196, 1180, 980, 831, 776, 710, 626 cm^{-1} .

Les dades d'RMN coincideixen amb les del compost (\pm)-**18** anteriorment descrit.

Anàlisi elemental:

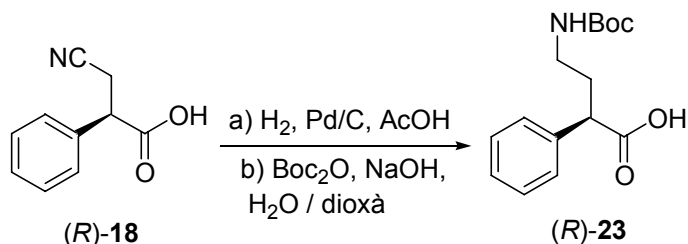
Calculada per a $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2 \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$: C 63.35% H 5.64% N 7.39%.

Trobada: C 63.36% H 5.75% N 7.36%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -155$ (CH_2Cl_2 , $c = 0.94$). [Descrit $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +154$ (CH_2Cl_2 , $c = 1.04$) per a (S)-**18**].⁶⁵

Condicions d'HPLC:

- Columna: Chiralcel OD-H.
- Eluent: hexà / isopropanol / àcid trifluoroacètic 93 : 7 : 0.1.
- Flux: 0.8 mL / min.
- Temps de retenció d'(*R*)-**18**: 20.73 min.
- > 99% ee.

Preparació de l'àcid (*R*)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-fenilbutanoic, (*R*)-23.**a) Obtenció de l'àcid (*R*)-4-amino-2-fenilbutanoic, (*R*)-19.**

En un reactor metàl·lic Parr de 250 mL es va col·locar el cianoàcid (*R*)-18 (100 mg, 0'57 mmol), AcOH glacial (15 mL) i Pd/C al 10% anhidre (86 mg). La mescla es va hidrogenar a 60 psi (\approx 4 atm) agitant a temperatura ambient durant 24 h. Es va filtrar el catalitzador i es va evaporar l'AcOH a pressió reduïda, obtenint-se el compost (*R*)-19 (135 mg) en forma d'oli incolor que contenia restes d'AcOH ($^1\text{H-RMN}$) i que es va utilitzar directament per a la reacció següent.

b) Preparació d'(*R*)-23.⁶⁸

En un matràs de 25 mL equipat amb agitació magnètica, es va preparar una dissolució de l'aminoàcid cru (*R*)-19 (135 mg) en H₂O (3 mL), es va refredar a 0 °C (bany de gel) i es va alcalinitzar amb NaOH 2 N (0'5 mL) fins a pH 12–13. Es va addicionar dioxà (6 mL) i Boc₂O (245 mg, 1'12 mmol, 2 equiv.) i la mescla de reacció es va agitar a temperatura ambient durant 12 h. El dissolvent orgànic es va evaporar a pressió reduïda i la mescla resultant es va diluir amb H₂O (15 mL), es va rentar amb AcOEt (3×20 mL), es va acidificar amb HCl 1 N (4 mL) fins a pH 2–3 i es va extreure amb CH₂Cl₂ (3×20 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se el compost (*R*)-23 enantiopur (112 mg, 70% de rendiment global, > 99% ee, determinat per HPLC quiral) en forma d'oli groc pàl·lid.

Per la obtenció de la mostra analítica de l'àcid (*R*)-23, una alíquota de l'àcid (*R*)-23 (100 mg, 0'36 mmol, > 99% ee) es va dissoldre en Et₂O (5 mL) i es va tractar amb ciclohexilamina (0'04 mL, 34'7 mg, 0'35 mmol, 1 equiv.). La sal precipitada es va filtrar al buit i es va tractar amb HCl 1 N fins a pH 2–3 i la fase aquosa es va extreure amb CH₂Cl₂ (3×5 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se l'àcid (*R*)-23 enantiopur (60 mg) en forma d'oli incolor que va cristal·litzar amb el temps en forma de sòlid blanc.

R_f = 0'18 (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 1:1).

Punt de fusió: 97–98 °C (CH₂Cl₂) [descriu: 98–99 °C, CH₂Cl₂].⁶⁵

IR (KBr) ν : 3600–2800 (màxims a 3302, 3214, 2952, 2905, O-H i C-H), 1706 (C=O st), 1644, 1464, 1440, 1417, 1412, 1369, 1342, 1202, 1163, 1139, 1071, 1000, 734, 698 cm⁻¹.

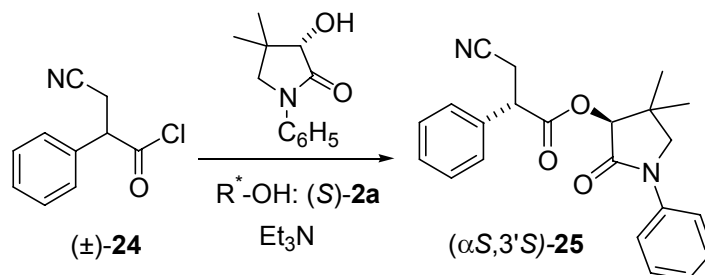
Les dades d'RMN coincideixen amb les del compost (\pm)-**23** anteriorment descrit.

$[\alpha]_D^{20} = -61$ (CH₂Cl₂, c = 0'93). [Descriu $[\alpha]_D^{20} = -67$ (CH₂Cl₂, c = 0'6)].⁶⁸

Condicions d'HPLC:

- Columna: Chiralcel OD-H.
- Eluent: hexà / EtOH / àcid trifluoroacètic 98 : 2 : 0'1.
- Flux: 0'8 mL / min.
- Temps de retenció d'(*R*)-**23**: 21'86 min.
- > 99% ee.

Preparació d'(α S,3'S)-3-ciano-2-fenilpropanoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (α S,3'S)-25**.**



En un matràs de 50 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució d'(*S*)-**2a** (820 mg, 4'00 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (12 mL) i es va assecar per agitació a 0 °C durant 45 min amb tamissos moleculars de 3 Å (4 g). Sobre la mescla resultant es va afegir successivament una dissolució del clorur d'àcid (\pm)-**24** (1'10 g, 5'68 mmol, 1'4 equiv.) en CH₂Cl₂ anhidre (18 mL) prèviament assecat amb tamissos moleculars de 3 Å (6 g) i una dissolució de Et₃N anhidra (1'84 mL, 1'34 g, 13'2 mmol, 3'3 equiv.) en CH₂Cl₂ anhidre (24 mL) prèviament assecat amb tamissos moleculars de 3 Å (12 g). La mescla de reacció es va agitar a 0 °C durant 3 h i es va rentar succesivament amb HCl 1 N (2×30 mL) i amb dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ (2×30 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i es va evaporar a pressió reduïda, obtenint-se majoritàriament el diastereòmer (α S,3'S)-**25** (1'43 g, 99% de rendiment total d'èster **25**, 90:10 dr, determinat per ¹H-RMN) en forma d'oli marró. Una alíquota d'aquest cru de reacció (1'22 g) es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice, 75 g, 3'5 cm Ø; #1-4, 200 mL, hexà; #5-8, 200 mL, hexà / AcOEt 95:5; #9-12, 200 mL, hexà / AcOEt 90:10; #13-16, 200 mL, hexà / AcOEt 85:15; #17-21, 200 mL, hexà / AcOEt 80:20; #22-65, 1'6 L, hexà / AcOEt 75:25), per donar el diastereòmer (α S,3'S)-**25** essencialment pur (#34-40, 715 mg, 58% de rendiment, > 98:2 dr, determinat per ¹H-RMN) en forma d'oli marronós i una mescla dels diastereòmers (α S,3'S)-**25** i (α R,3'S)-**25** (#41-62, 470 mg, 77:23 dr, determinat per ¹H-RMN) en forma de sòlid marró oliós.

R_f = 0'30 (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 75:25).

IR (NaCl) ν : 2967, 2891, 2848, 2249 (CN st), 1744 (C=O st èster), 1712 (C=O st lactama), 1597, 1499, 1410, 1386, 1374, 1325, 1267, 1211, 1166, 1074, 761, 693 cm⁻¹.

Les dades d'RMN coincideixen amb les del compost (α R,3'R)-**25** anteriorment descrit.

$[\alpha]_D^{20}$ = +17'5 (CH₂Cl₂, c = 0'71).

Part Experimental. Capítol 2

Anàlisi elemental:

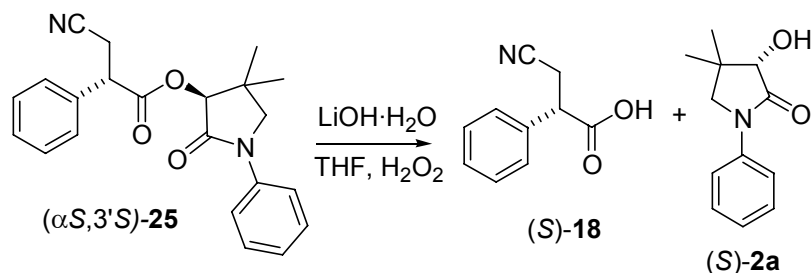
Calculada per a $C_{22}H_{22}N_2O_3$:

C 72'91% H 6'12% N 7'73%.

Trobada:

C 72'97% H 6'12% N 7'69%.

Preparació de l'àcid (S)-3-ciano-2-fenilpropanoic, (S)-18, per hidròlisi d'(α S,3'S)-25.



En un matràs de 100 mL equipat amb agitació magnètica, es va preparar una dissolució d'(α S,3'S)-**25** (596 mg, 1'65 mmol, > 98:2 dr) en THF (31 mL). Es va refredar fins a 0 °C (bany de gel) i es va addicionar H₂O₂ al 30% p/v (0'38 mL, 3'35 mmol, 2'0 equiv.) i LiOH·H₂O (90 mg, 2'15 mmol, 1'3 equiv.). La mescla de reacció es va agitar a 0 °C durant 5 h i es va tractar amb una dissolució aquosa de Na₂SO₃ 1'5 N (14'8 mL, pH 9) a 0 °C per destruir l'excés d'H₂O₂. La mescla resultant es va extreure amb CH₂Cl₂ (3×30 mL) i els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda recuperant la pantolactama (S)-**2a** (256 mg, 76% de recuperació, > 99% ee, determinat per HPLC quiral).

La fase aquosa es va acidificar amb HCl 1 N fins a pH 2–3 i es va extreure amb AcOEt (3×30 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se l'àcid (S)-**18** (255 mg, 88% de rendiment, 97% ee) en forma de sòlid blanc.

Una alíquota de l'àcid (S)-**18** (208 mg, 1'19 mmol, 97% ee) es va dissoldre en Et₂O (5 mL) i es va tractar amb ciclohexilamina (0'14 mL, 0'12 g, 1'21 mmol, 1'0 equiv.). La sal precipitada es va filtrar al buit i es va cristal·litzar d'isopropanol (7 mL). El sòlid cristal·litzat es va tractar amb HCl 1 N fins a pH 2–3 i la fase aquosa es va extreure amb AcOEt (3×10 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se l'àcid (S)-**18** enantiopur (127 mg, 54% de rendiment, > 99% ee, determinat per HPLC quiral) en forma de sòlid blanc.

R_f = 0'09 (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 1:1).

Punt de fusió: 87–88 °C (isopropanol) (descriu: 87–88 °C, AcOEt).⁶⁵

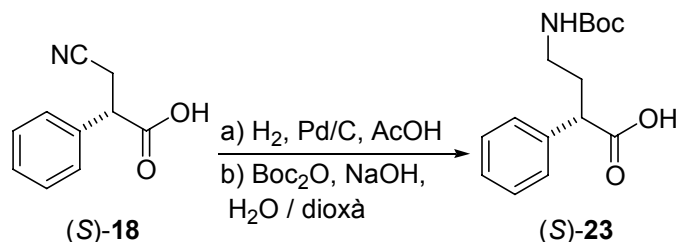
IR (KBr) ν : 3600–2500 (màxims a 3435, 3165, 3107 i 2905, O-H i C-H), 2261 (CN st), 1735 (C=O st), 1654, 1600, 1490, 1455, 1410, 1331, 1298, 1280, 1252, 1196, 1155, 980, 831, 776, 710, 626 cm⁻¹.

Les dades d'RMN coincideixen amb les del compost (\pm)-**18** anteriorment descrit.

$[\alpha]_D^{20} = +153$ (CH₂Cl₂, c = 0'72). [Descrit $[\alpha]_D^{20} = +154$ (CH₂Cl₂, c = 1'04)].⁶⁵

Condicions d'HPLC:

- Columna: Chiralcel OD-H.
- Eluent: hexà / isopropanol / àcid trifluoroacètic 93 : 7 : 0'1.
- Flux: 0'8 mL / min.
- Temps de retenció d'(S)-**18**: 22'22 min.
- > 99% ee.

Preparació de l'àcid (S)-4-(terc-butoxicarbonilamino)-2-fenilbutanoic, (S)-23.**a) Obtenció de l'àcid (S)-4-amino-2-fenilbutanoic, (S)-19.**

En un reactor metàl·lic Parr de 250 mL es va col·locar el cianoàcid (S)-18 (100 mg, 0'57 mmol), AcOH glacial (15 mL) i Pd/C al 10% anhidre (86 mg). La mescla es va hidrogenar a 60 psi (\approx 4 atm) agitant a temperatura ambient durant 24 h. Es va filtrar el catalitzador i es va evaporar l'AcOH a pressió reduïda, obtenint-se el compost (S)-19 (135 mg) en forma d'oli incolor que contenia restes d'AcOH ($^1\text{H-RMN}$) i que es va utilitzar directament per a la reacció següent.

b) Preparació d'(S)-23.⁶⁸

En un matràs de 25 mL equipat amb agitació magnètica, es va preparar una dissolució de l'aminoàcid cru (S)-19 (135 mg) en H_2O (3 mL), es va refredar a 0 °C (bany de gel) i es va alcalinitzar amb NaOH 2 N (2 mL) fins a pH 12–13. Es va addicionar dioxà (6 mL) i Boc_2O (245 mg, 1'12 mmol, 2 equiv.) i la mescla de reacció es va agitar a temperatura ambient durant 12 h. El dissolvent orgànic es va evaporar a pressió reduïda i la mescla resultant es va diluir amb H_2O (15 mL), es va rentar amb AcOEt (3×20 mL), es va acidificar amb HCl 1 N (4 mL) fins a pH 2–3 i es va extreure amb CH_2Cl_2 (3×20 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se el compost (S)-23 enantiopur (125 mg, 79% de rendiment global, > 99% ee, determinat per HPLC quiral) en forma d'oli groc pàl·lid.

Per a l'obtenció de la mostra analítica de l'àcid (S)-23, una al·lquota de l'àcid (S)-23 (100 mg, 0'36 mmol, > 99% ee) es va dissoldre en Et_2O (5 mL) i es va tractar amb ciclohexilamina (0'04 mL, 35 mg, 0'35 mmol, 1 equiv.). La sal precipitada es va filtrar al buit i es va tractar amb HCl 1 N fins a pH 2–3 i la fase aquosa es va extreure amb CH_2Cl_2 (3×5 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se l'àcid (S)-23 enantiopur (65 mg) en forma d'oli incolor que va cristal·litzar amb el temps en forma de sòlid blanc.

R_f = 0'16 (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 1:1).

Part Experimental. Capítol 2

Punt de fusió: 108–109 °C (CH₂Cl₂) [descriu: 106–108 °C, CH₂Cl₂].⁶⁵

IR (KBr) ν : 3500–2800 (màxims a 3295, 3241, 3108, 3036, 2978, 2909, 2895, O-H i C-H), 1706 (C=O st), 1643, 1475, 1432, 1412, 1369, 1342, 1254, 1215, 1163, 1139, 1023, 947, 734, 699 cm⁻¹.

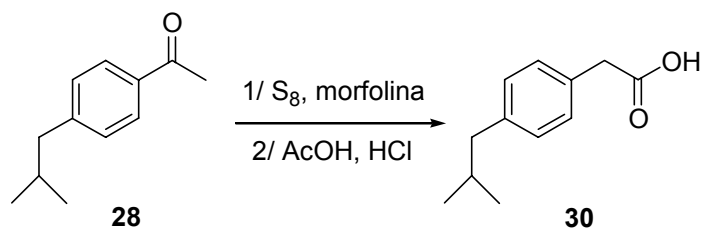
Les dades d'RMN coincideixen amb les del compost (\pm)-**23** anteriorment descrit.

$[\alpha]_D^{20} = +68$ (CH₂Cl₂, c = 0'92). [Descriu $[\alpha]_D^{20} = +62$ (CH₂Cl₂, c = 0'7)].⁶⁸

Condicions d'HPLC:

- Columna: Chiralcel OD-H.
- Eluent: hexà / EtOH / àcid trifluoroacètic 98 : 2 : 0'1.
- Flux: 0'8 mL / min.
- Temps de retenció d'(S)-**23**: 23'21 min.
- > 99% ee.

Preparació de l'àcid (4-isobutilfenil)acètic, 30.



En un matràs de 50 mL equipat amb agitació magnètica, es va col·locar 4-isobutilacetofenona **28** (5'00 g, 28'4 mmol), sofre (1'74 g, 54'4 mmol, 1'9 equiv.) i morfolina (7 mL, 6'99 g, 80'2 mmol, 2'8 equiv.). La mescla de reacció es va escalfar a reflux durant 18 h, es va concentrar a pressió reduïda i sobre el residu resultant es va afegir AcOH (9 mL) i HCl concentrat (9 mL). La barreja es va escalfar a reflux durant 24 h i es va evaporar a pressió reduïda. El residu resultant es va redissoldre en acetona (10 mL), la dissolució es va escalfar fins a reflux i es va afegir carbó actiu en calent. Es va mantenir a reflux durant 30 min i es va filtrar el carbó actiu en calent sobre Celite[®]. Per evaporació del filtrat a pressió reduïda es va obtenir un oli groc (7'63 g), que es va purificar per microdestil·lació (120–130 °C / 2'5 Torr), obtenint-se l'àcid **30** (4'02 g, 74% de rendiment) en forma de sòlid groc.

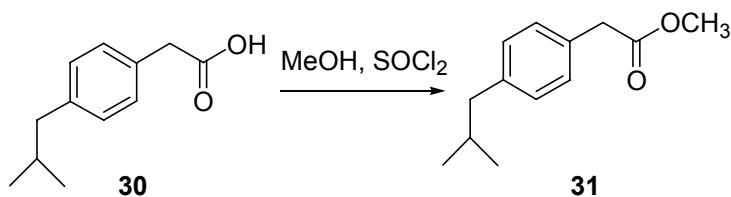
$R_f = 0'49$ (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 6:4).

Punt de fusió: 75–76 °C (microdestil·lat a 120–130 °C / 2'5 Torr) (descriu: 78 °C, microdestil·lat a 127–130 °C / 0'7 Torr).⁶⁶

IR (KBr) ν : 3350–2400 (màxims a 3020, 2948, 2865), 1699 (C=O st), 1517, 1466, 1405, 1380, 1369, 1331, 1285, 1229, 1206, 1196, 1115, 1101, 926, 905, 860, 837, 815, 768, 737, 674 cm^{-1} .

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 0'89 [d, $J = 6'6$ Hz, 6 H, CH(CH₃)₂], 1'84 [m, 1 H, CH(CH₃)₂], 2'45 (d, $J = 7'2$ Hz, 2 H, Ar-CH₂CH), 3'60 (s, 2 H, 2-H₂), 7'09 [d, $J = 8'1$ Hz, 2 H, Ar-3'(5')-H], 7'18 [d, $J = 8'4$ Hz, 2 H, Ar-2'(6')-H], 10'43 (senyal ample, 1 H, COOH).

¹³C-RMN (75'4 MHz, CDCl₃) δ : 22'4 [CH₃, CH(CH₃)₂], 30'2 [CH, CH(CH₃)₂], 40'8 (CH₂, C2), 45'1 (CH₂, Ar-CH₂CH), 129'0 (CH) i 129'3 (CH) [Ar-C2'(6') i Ar-C3'(5')], 130'5 (C, Ar-C1'), 140'7 (C, Ar-C4'), 178'0 (C, C1).

Preparació del (4-isobutilfenil)acetat de metil, 31.

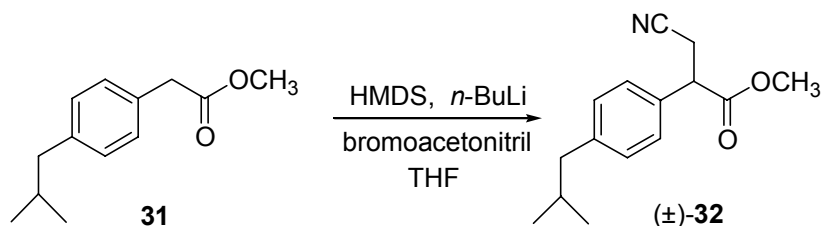
En un matràs de 25 mL equipat amb agitació magnètica, es va col·locar MeOH (5 mL, 3'95 g, 123 mmol, 7'8 equiv.). Es va refredar a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (bany de gel-sal) i es va addicionar gota a gota SOCl_2 (1'3 mL, 2'12 g, 17'8 mmol, 1'1 equiv.) sense que la temperatura superés els $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$. A continuació, es va addicionar l'àcid **30** (3'02 g, 15'7 mmol) en porcions mantenint la temperatura a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mescla de reacció es va escalfar lentament fins a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ i es va agitar durant 2 h a aquesta temperatura. Els compostos volàtils es van evaporar a pressió reduïda i el cru de reacció es va assecar durant 1 h a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ / 2 Torr. Es va addicionar H_2O (15 mL) i es va extreure amb Et_2O (3×15 mL). Els extractes orgànics reunits es van rentar amb dissolució aquosa saturada de NaHCO_3 (3×10 mL), es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se l'èster **31** (2'49 g, 77% de rendiment) en forma de líquid groc.

$R_f = 0'62$ (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 3:2).

IR (NaCl) ν : 2953, 2941, 2868, 1741 (C=O st), 1610, 1514, 1466, 1436, 1383, 1366, 1340, 1257, 1157, 1016, 835, 795, 770 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 0'89 [d, $J = 6'6$ Hz, 6 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1'84 [m, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2'45 (d, $J = 7'2$ Hz, 2 H, Ar- CH_2CH), 3'59 (s, 2 H, 2- H_2), 3'68 (s, 3 H, OCH_3), 7'09 [d, $J = 8'1$ Hz, 2 H, Ar-3'(5')-H], 7'18 [d, $J = 8'4$ Hz, 2 H, Ar-2'(6')-H].

^{13}C -RMN (75'4 MHz, CDCl_3) δ : 22'4 [CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 30'2 [CH , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 40'8 (CH_2 , C2), 45'0 (CH_2 , Ar- CH_2CH), 52'0 (CH_3 , OCH_3), 128'8 (CH) i 129'2 (CH) [Ar-C2'(6') i Ar-C3'(5')], 131'1 (C, Ar-C1'), 140'4 (C, Ar-C4'), 172'1 (C, C1).

Preparació del (±)-3-ciano-2-(4-isobutilfenil)propanoat de metil, (±)-32.

En un matràs de 250 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va col·locar una dissolució de *n*-butilliti 2'5 M en hexà (5'2 mL, 13'0 mmol, 1'1 equiv.), es va refredar a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (bany acetona / neu carbònica) i es va tractar gota a gota durant 5 min amb una dissolució d'hexametildisilazan (HMDS) (2'85 mL, 2'18 g, 13'5 mmol, 1'1 equiv.) en THF anhidre (27 mL), i la barreja resultant es va agitar a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durant 1 h. Sobre la mescla resultant es va addicionar una dissolució d'èster **31** (2'45 g, 11'9 mmol) en THF anhidre (22 mL) durant 10 min mantenint la temperatura a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, es va agitar la barreja a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durant 1 h i es va addicionar gota a gota una dissolució de bromoacetone nitril (1'45 mL, 2'50 g, 20'8 mmol, 1'7 equiv.) en THF anhidre (16 mL). La mescla de reacció es va agitar a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durant 1 h, es va deixar atemperar lentament, i es va agitar a temperatura ambient durant 16 h, es va tractar amb HCl 1 N (60'5 mL) i es va evaporar el dissolvent orgànic a pressió reduïda.

La fase aquosa resultant es va extreure amb Et_2O (3×125 mL), els extractes orgànics units es van rentar amb H_2O (75 mL), es van assecat amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se un residu oliós marronós (3'02 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice, 150 g, 5 cm Ø; #1-5, 300 mL, hexà; #6-8, 200 mL, hexà / Et_2O 90:10; #9-11, 200 mL, hexà / Et_2O 80:20; #12-19, 400 mL, hexà / Et_2O 70:30; #20-22, 200 mL, hexà / Et_2O 60:40; #23-26, 200 mL, hexà / Et_2O 55:45; #27-35, 440 mL, hexà / Et_2O 50:50). Així es va separar el cianoèster (±)-**32** (#24-27, 2'22 g, 76% de rendiment) en forma d'oli incolor.

$R_f = 0'37$ (gel de sílice, 8 cm, hexà / Et_2O 1:1).

IR (NaCl) ν : 2955, 2933, 2868, 2250 (CN st), 1737 (C=O st), 1512, 1466, 1437, 1351, 1272, 1232, 1204, 1170, 846 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0'90 [d, $J = 6'6$ Hz, 6 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1'85 [m, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2'46 (d, $J = 7'2$ Hz, 2 H, Ar- CH_2CH), 2'78 (dd, $J \approx 16'8$ Hz, $J' \approx 7'5$ Hz, 1 H) i 3'02 (dd, $J \approx 16'8$ Hz, $J' \approx 7'7$ Hz, 1 H) (3- H_2), 3'72 (s, 3 H, OCH_3), 3'92 (t, $J = 7'5$ Hz, 1 H, 2-H), 7'12-7'19 (senyal complex, 4 H, Ar-H).

Part Experimental. Capítol 2

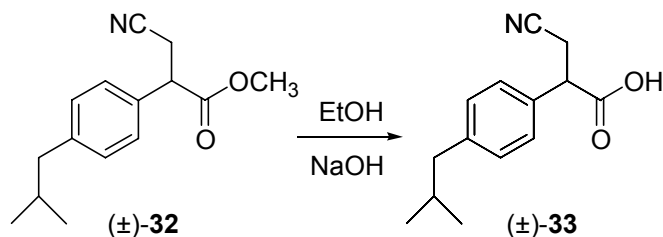
^{13}C -RMN (75'4 MHz, CDCl_3) δ : 21'8 (CH_2 , C3), 22'3 [CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 30'1 [CH , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 45'0 (CH_2 , Ar- CH_2CH), 47'2 (CH , C2), 52'7 (CH_3 , OCH_3), 117'6 (C, CN), 127'1 (CH) i 129'8 (CH) [Ar-C2'(6') i Ar-C3'(5')], 132'9 (C, Ar-C1'), 142'0 (C, Ar-C4'), 171'5 (C, C1).

Anàlisi elemental:

Calculada per a $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: C 73'44% H 7'81% N 5'71%.

Trobada: C 73'56% H 7'80% N 5'72%.

Preparació de l'àcid (±)-3-ciano-2-(4-isobutilfenil)propanoic, (±)-33.



En un matràs de 100 mL equipat amb agitació magnètica, es va preparar una dissolució del cianoèster (±)-**32** (1'51 g, 6'16 mmol) i NaOH 1 N (7'3 mL, 7'3 mmol, 1'2 equiv.) en EtOH absolut (50 mL) i es va agitar a temperatura ambient durant 3 h. Es va evaporar l'EtOH a pressió reduïda, es va addicionar H₂O (35 mL) i AcOEt (60 mL) i es van separar les fases. La fase aquosa es va acidificar amb HCl 1 N fins a pH 2–3 i es va extreure amb AcOEt (3×60 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se el cianoàcid (±)-**33** (1'36 g, 96% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

$R_f = 0'14$ (gel de sílice, 8 cm, hexà / Et₂O 1:1).

Punt de fusió: 122–123 °C (AcOEt).

IR (KBr) ν : 3300–2500 (màxims a 2962 i 2919, O-H i C-H), 2251 (CN st), 1705 (C=O st), 1510, 1460, 1419, 1381, 1326, 1301, 1255, 1201, 1119, 923, 845, 796, 727, 719 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 0'89 [d, $J = 6'6$ Hz, 6 H, CH(CH₃)₂], 1'85 [m, 1 H, CH(CH₃)₂], 2'46 (d, $J = 6'9$ Hz, 2 H, Ar-CH₂CH), 2'78 (dd, $J \approx 16'8$ Hz, $J' \approx 7'4$ Hz, 1 H) i 3'00 (dd, $J = 16'8$ Hz, $J' = 7'5$ Hz, 1 H) (3-H₂), 3'94 (t, $J = 7'5$ Hz, 1 H, 2-H), 7'13-7'21 (senyal ample, 4 H, Ar-H), 10'48 (senyal ample, 1 H, COOH).

¹³C-RMN (75'4 MHz, CDCl₃) δ : 21'3 (CH₂, C3), 22'4 [CH₃, CH(CH₃)₂], 30'1 [CH, CH(CH₃)₂], 45'0 (CH₂, Ar-CH₂CH), 47'2 (CH, C2), 117'3 (C, CN), 127'2 (CH) i 129'9 (CH) [Ar-C2'(6') i Ar-C3'(5')], 132'1 (C, Ar-C1'), 142'4 (C, Ar-C4'), 176'7 (C, C1).

Anàlisi elemental:

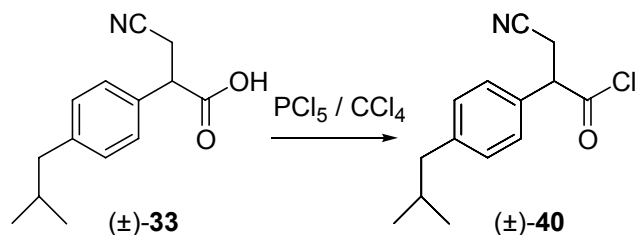
Calculada per a C₁₄H₁₇NO₂: C 72'70% H 7'41% N 6'06%.

Trobada: C 72'60% H 7'66% N 5'97%.

Condicions d'HPLC:

- Columna: Chiralcel OD-H.
- Eluent: hexà / isopropanol / àcid trifluoroacètic 95 : 5 : 0'1.
- Flux: 0'8 mL / min.
- Temps de retenció d'(S)-**33** i (R)-**33**: 16'10 min i 19'64 min, respectivament.
- Factors de capacitat: $k_1' = 3'36$ i $k_2' = 4'32$.
- Factor de selectivitat: $\alpha = 1'29$.
- Resolució: Res. = 7'87.

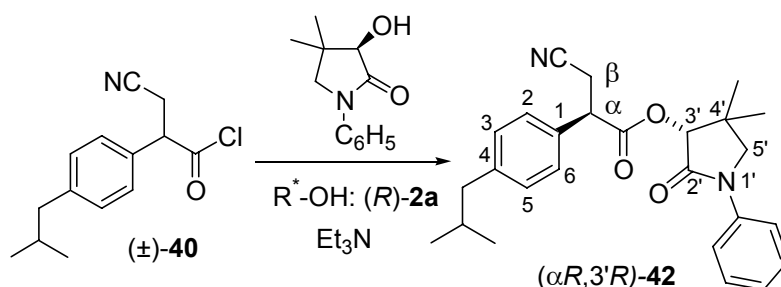
Preparació del clorur de (±)-3-ciano-2-(4-isobutilfenil)propanoïl, (±)-40.



En un matràs de 25 mL equipat amb agitació magnètica, es va preparar una dissolució del cianoàcid (±)-**33** (695 mg, 3'01 mmol) i PCl₅ (702 mg, 3'37 mmol, 1'1 equiv.) en CCl₄ (4'5 mL). La mescla de reacció es va agitar a 40 °C durant 30 min. Per evaporació dels productes volàtils a pressió reduïda es va obtenir el clorur d'àcid (±)-**40** (748 mg, rendiment quantitatiu) en forma de sòlid marronós.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ: 0'91 [d, *J* = 6'6 Hz, 6 H, CH(CH₃)₂], 1'88 [m, 1 H, CH(CH₃)₂], 2'50 (d, *J* = 7'0 Hz, 2 H, Ar-CH₂CH), 2'84 (dd, *J* ≈ 16'8 Hz, *J'* ≈ 7'6 Hz, 1 H) i 3'07 (dd, *J* = 16'8 Hz, *J'* = 7'6 Hz, 1 H) (3-H₂), 4'30 (t, *J* = 7'6 Hz, 1 H, 2-H), 7'16-7'27 (senyal ample, 4 H, Ar-H).

Preparació d'($\alpha R,3'R$)-3-ciano-2-(4-isobutilfenil)propanoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, ($\alpha R,3'R$)-42**.**



En un matràs de 50 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució d'(*R*)-**2a** (609 mg, 2'97 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (8'8 mL) i es va assecar per agitació a 0 °C durant 45 min amb tamissos moleculars de 3 Å (3 g). Sobre la mescla resultant es va afegir successivament una dissolució del clorur d'àcid (\pm)-**40** (1'07 g, 4'29 mmol, 1'4 equiv.) en CH₂Cl₂ anhidre (13 mL) prèviament assecada amb tamissos moleculars de 3 Å (4 g) i una dissolució de Et₃N anhidra (1'33 mL, 0'97 g, 9'54 mmol, 3'2 equiv.) en CH₂Cl₂ anhidre (17 mL) prèviament assecada amb tamissos moleculars de 3 Å (8 g). La mescla de reacció es va agitar a 0 °C durant 3 h i es va rentar successivament amb HCl 1 N (2×25 mL) i amb dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ (2×25 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i es va evaporar a pressió reduïda, obtenint-se un cru de reacció constituït majoritàriament pel diastereòmer ($\alpha R,3'R$)-**42** (1'22 g, 98% de rendiment total d'èster **42**, 93:7 dr, determinat per ¹H-RMN) en forma d'oli marró. Per cromatografia en columna del cru de reacció (gel de sílice, 65 g, 3'5 cm Ø; #1-5, 250 mL, hexà; #6-10, 200 mL, hexà / AcOEt 95:5; #11-20, 400 mL, hexà / AcOEt 90:10; #21-30, 400 mL, hexà / AcOEt 85:15; #31-36, 200 mL, hexà / AcOEt 80:20; #37-56, 600 mL, hexà / AcOEt 75:25) es va obtenir el diastereòmer ($\alpha R,3'R$)-**42** essencialment pur (#37-42, 784 mg, 63% de rendiment, > 98:2 dr, determinat per ¹H-RMN) en forma d'oli marronós i una mescla dels diastereòmers ($\alpha R,3'R$)-**42** i ($\alpha S,3'R$)-**42** (#43-48, 148 mg, 76:24 dr, determinat per ¹H-RMN) en forma d'oli marró.

R_f = 0'38 (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 75:25).

IR (NaCl) ν : 3037, 2957, 2932, 2882, 2250 (CN st), 1747 (CO èster), 1716 (CO amida), 1598, 1500, 1466, 1409, 1385, 1325, 1266, 1225, 1212, 1162, 1120, 1074, 847, 797, 760, 691 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 0'89 [d, J = 6'6 Hz, 6 H, CH(CH₃)₂], 1'11 (s, 3 H, 4' α -CH₃), 1'31 (s, 3 H, 4' β -CH₃), 1'85 [m, 1 H, CH(CH₃)₂], 2'45 (d, J = 6'9 Hz, 2 H, Ar-CH₂CH), 2'89 (dd, J = 16'8 Hz, J' = 7'2 Hz, 1 H) i 3'11 (dd, J = 16'8 Hz, J' = 7'8 Hz, 1 H) (β -H₂), 3'50 (d, J = 9'9 Hz, 1 H, 5' α -

Part Experimental. Capítol 2

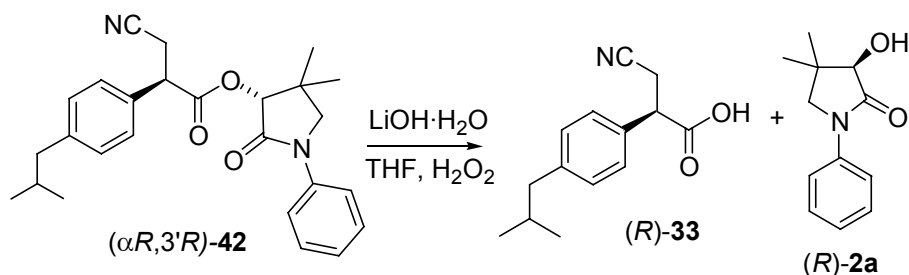
H), 3'60 (d, $J = 9'9$ Hz, 1 H, 5' β -H), 4'10 (pseudo t, $J = 7'5$ Hz, 1 H, α -H), 5'42 (s, 1 H, 3'-H), 7'14-7'38 (senyal complex, 7 H, Ar-H C-fenil i Ar-Hpara i Ar-Hmeta N-fenil), 7'55-7'59 (m, 2 H, Ar-Horto N-fenil).

^{13}C -RMN (75'4 MHz, CDCl_3) δ : 21'1 (CH_3 , 4' α - CH_3), 22'0 (CH_2 , C β), 22'4 [CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 24'8 (CH_3 , 4' β - CH_3), 30'1 [CH , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 37'3 (C, C4'), 45'0 (CH_2 , Ar- CH_2CH), 47'5 (CH , C α), 57'7 (CH_2 , C5'), 79'3 (CH , C3'), 117'5 (C, CN), 119'4 (CH , Ar-Corto N-fenil), 124'9 (CH , Ar-Cpara N-fenil), 127'3 (CH , Ar-Corto C-fenil), 128'9 (CH , Ar-Cmeta N-fenil), 129'8 (CH , Ar-Cmeta C-fenil), 132'2 (C, Ar-Cipso C-fenil), 138'8 (C, Ar-Cipso N-fenil), 140'0 (C, Ar-Cpara C-fenil), 167'8 (C, C2'), 170'4 (C, COO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -29'4$ (CH_2Cl_2 , $c = 0'36$).

Anàlisi elemental:

Calculada per a $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$:	C 74'61%	H 7'23%	N 6'69%.
Trobada:	C 74'37%	H 7'46%	N 6'55%.

Preparació de l'àcid (*R*)-3-ciano-2-(4-isobutilfenil)propanoic, (*R*)-33, per hidròlisi d'(α *R*,3'*R*)-42.

En un matràs de 100 mL equipat amb agitació magnètica, es va preparar una dissolució d'(α *R*,3'*R*)-42 (719 mg, 1'72 mmol, > 98:2 dr) en THF (30 mL). Es va refredar fins a 0 °C (bany de gel) i es va addicionar H₂O₂ al 30% p/v (0'43 mL, 3'79 mmol, 2'2 equiv.) i LiOH·H₂O (94 mg, 2'24 mmol, 1'3 equiv.). La mescla de reacció es va agitar a 0 °C durant 5 h i es va tractar amb una dissolució de Na₂SO₃ 1'5 N (16 mL, pH 9) a 0 °C per destruir l'excés d'H₂O₂. La mescla resultant es va extreure amb CH₂Cl₂ (3×45 mL), els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, recuperant la pantolactama (*R*)-2a (337 mg, 96% de recuperació, > 99% ee, determinat per HPLC quiral).

La fase aquosa es va acidificar amb HCl 1 N fins a pH 2–3 i es va extreure amb AcOEt (3×45 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se l'àcid (*R*)-33 (351 mg, 88% de rendiment, 97% ee) en forma de sòlid blanc.

L'àcid (*R*)-33 (351 mg, 1'52 mmol, 97% ee) es va dissoldre en Et₂O (6 mL) i es va tractar amb ciclohexilamina (0'18 mL, 156 mg, 1'57 mmol, 1 equiv.). La sal precipitada es va filtrar al buit i es va cristal·litzar d'isopropanol (7 mL). El sòlid cristal·litzat es va filtrar i es va tractar amb HCl 1 N fins a pH 2–3 i la fase aquosa es va extreure amb AcOEt (3×10 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se l'àcid (*R*)-33 en forma enantiopura (207 mg, 52% de rendiment, > 99% ee, determinat per HPLC quiral) en forma de sòlid blanc.

R_f = 0'14 (gel de sílice, 8 cm, hexà / Et₂O 1:1).

Punt de fusió: 100–101 °C (isopropanol).

IR (KBr) ν : 3500–2800 (màxims a 3196, 2961 i 2905, O-H i C-H), 2238 (CN st), 1728 (C=O st), 1683, 1513, 1456, 1418, 1381, 1337, 1227, 1170, 844, 714, 588 cm⁻¹.

Les dades d'RMN coincideixen amb les del compost (\pm)-33 anteriorment descrit.

$[\alpha]_D^{20} = -131$ (CH₂Cl₂, c = 0'83).

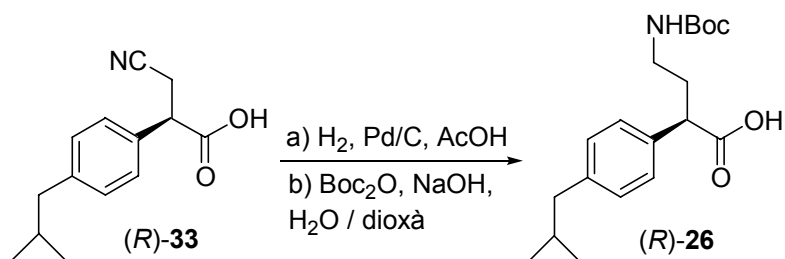
Anàlisi elemental:

Calculada per a C₁₄H₁₇NO₂·0'1H₂O: C 72'14% H 7'44% N 6'01%.

Trobada: C 71'94% H 7'65% N 5'93%.

Condicions d'HPLC:

- Columna: Chiralcel OD-H.
- Eluent: hexà / isopropanol / àcid trifluoroacètic 95 : 5 : 0'1.
- Flux: 0'8 mL / min.
- Temps de retenció d'(R)-**33**: 19'27 min.
- > 99% ee.

Preparació de l'àcid (R)-4-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-isobutilfenil)butanoic, (R)-26.**a) Preparació de l'àcid (R)-4-amino-2-(4-isobutilfenil)butanoic, (R)-44:**

En un reactor metàl·lic Parr de 250 mL es va col·locar el cianoàcid (R)-33 (136 mg, 0'59 mmol), AcOH glacial (15 mL) i Pd/C al 10% anhidre (90 mg). La mescla es va hidrogenar a 60 psi (\approx 4 atm), agitant a temperatura ambient durant 24 h. Es va filtrar el catalitzador i es va evaporar l'AcOH a pressió reduïda, obtenint-se el compost (R)-44 (211 mg) en forma d'oli incolor que contenia restes d'AcOH ($^1\text{H-RMN}$) i que es va utilitzar directament per a la reacció següent.

b) Preparació de l'àcid (R)-26.

En un matràs de 25 mL equipat amb agitació magnètica, es va preparar una dissolució de l'aminoàcid (R)-44 cru (211 mg) en H_2O (3 mL), es va refredar a 0 °C (bany de gel) i es va alcalinitzar amb NaOH 2 N (2'4 mL) fins a pH 12–13. Es va addicionar dioxà (6 mL) i Boc_2O (258 mg, 1'17 mmol, 2 equiv.) i la mescla de reacció es va agitar a temperatura ambient durant 12 h. El dissolvent orgànic es va evaporar a pressió reduïda i la mescla resultant es va diluir amb H_2O (16 mL), es va rentar amb AcOEt (3 \times 20 mL), es va acidificar amb HCl 1 N (6 mL) fins a pH 2–3 i es va extreure amb CH_2Cl_2 (3 \times 20 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se el compost (R)-26 (103 mg, 52% de rendiment global, > 99% ee, determinat per HPLC quiral) en forma d'oli groc pàlid.

Per a l'obtenció de la mostra analítica de l'àcid (R)-26 es va dissoldre una alíquota d'àcid (R)-26 (100 mg, 0'30 mmol, > 99% ee) en Et_2O (5 mL) i es va tractar amb ciclohexilamina (0'05 mL, 43'3 mg, 0'43 mmol, 1'4 equiv.). La sal precipitada es va filtrar al buit i es va tractar amb HCl 1 N fins a pH 2–3 i la fase aquosa es va extreure amb CH_2Cl_2 (3 \times 5 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se l'àcid (R)-26 enantiopur (65 mg) en forma d'oli incolor que va cristal·litzar amb el temps en forma de sòlid blanc.

Part Experimental. Capítol 2

$R_f = 0'21$ (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 1:1).

IR (NaCl) ν : 3500–2750 (màxims a 3324, 3091, 2955, 2921, 2859, O-H, N-H i C-H), 1707 (C=O st), 1652, 1512, 1466, 1457, 1406, 1367, 1275, 1251, 1168, 1091, 1071, 845, 757 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0'89 [d, $J = 6'6$ Hz, 6 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1'41 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1'83 [m, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1'92 (m, 1 H) i 2'27 (m, 1 H) (3-H₂), 2'43 (d, $J = 7'2$ Hz, 2 H, Ar-CH₂CH), 3'11 (m, 2 H, 4-H₂), 3'58 (dd, $J = J' = 7'5$ Hz, 1 H, 2-H), 4'60 (s ample, 0'6 H, NH, rotàmer majoritari), 6'10 (senyal ample, 0'4 H, NH, rotàmer minoritari), 7'08 (d, $J = 8'1$ Hz, 2 H) i 7'20 (d, $J = 8'1$ Hz, 2 H) (H aromàtics). No s'observa el senyal corresponent al grup COOH.

$^{13}\text{C-RMN}$ (75'4 MHz, CDCl_3), senyals del rotàmer majoritari: δ : 22'4 [CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 28'4 [CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 30'2 [CH, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 33'2 (CH_2 , C3), 38'8 (CH_2 , Ar-CH₂CH), 45'0 (CH_2 , C4), 48'7 (CH, C2), 79'4 [C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 127'6 (CH) i 129'4 (CH) (CH aromàtics), 135'2 (C, C1'), 141'0 (C, C4'), 155'9 (C, OCONH), 178'6 (C, C1).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75'4 MHz, CDCl_3), senyals significatius del rotàmer minoritari: δ : 40'0 (CH_2 , C4), 81'0 [C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 158'0 (C, OCONH).

$[\alpha]_D^{20} = -63$ (CH_2Cl_2 , $c = 1'19$).

Anàlisi elemental:

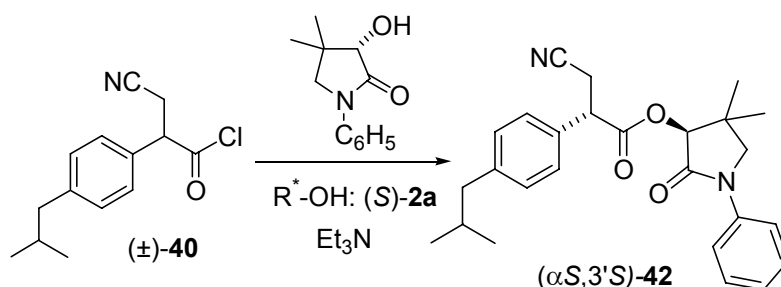
Calculada per a $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_4 \cdot 0'1\text{H}_2\text{O}$: C 67'67% H 8'73% N 4'15%.

Trobada: C 67'50% H 8'80% N 4'10%.

Condicions d'HPLC:

- Columna: Chiralcel OD-H.
- Eluent: hexà / EtOH / àcid trifluoroacètic 99 : 1 : 0'1.
- Flux: 0'8 mL / min.
- Temps de retenció d'(*R*)-**26**: 18'09 min.
- > 99% ee.

Preparació d'(α S,3'S)-3-ciano-2-(4-isobutilfenil)propanoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (α S,3'S)-42.



En un matràs de 50 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució d'(*S*)-2a (900 mg, 4'39 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (13 mL) i es va assecar per agitació a 0 °C durant 45 min amb tamissos moleculars de 3 Å (3 g). Sobre la mescla resultant es va afegir successivament una dissolució del clorur d'àcid (\pm)-40 (1'61 g, 6'45 mmol, 1'5 equiv.) en CH_2Cl_2 anhidre (19'5 mL) prèviament assecada amb tamissos moleculars de 3 Å (4 g) i una dissolució de Et_3N anhidra (1'99 mL, 1'44 g, 14'3 mmol, 3'3 equiv.) en CH_2Cl_2 anhidre (26 mL) prèviament assecada amb tamissos moleculars de 3 Å (8 g). La mescla de reacció es va agitar a 0 °C durant 3 h i es va rentar successivament amb HCl 1 N (2×35 mL) i amb dissolució aquosa saturada de NaHCO_3 (2×35 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es va filtrar i es va evaporar a pressió reduïda, obtenint-se un cru de reacció constituït majoritàriament pel diastereòmer (α S,3'S)-42 (1'82 g, 99% de rendiment total d'èster 42, 87:13 dr, determinat per ^1H -RMN) en forma d'oli marró. Per cromatografia en columna del cru de reacció (gel de sílice, 100 g, 3'5 cm Ø; #1-7, 175 mL, hexà; #8-14, 200 mL, hexà / AcOEt 95:5; #15-21, 200 mL, hexà / AcOEt 90:10; #22-28, 200 mL, hexà / AcOEt 85:15; #29-51, 600 mL, hexà / AcOEt 80:20; #52-81, 1 L, hexà / AcOEt 75:25) es va obtenir el diastereòmer (α S,3'S)-42 pur (#53-63, 1'14 g, 62% de rendiment, > 98:2, determinat per ^1H -RMN) en forma d'oli marronós i una mescla dels diastereòmers (α S,3'S)-42 i (α R,3'S)-42 (#64-75, 240 mg, 76:24 dr, determinat per ^1H -RMN) en forma d'oli marró.

$R_f = 0'38$ (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 75:25).

IR (NaCl) ν : 2958, 2922, 2869, 2242 (CN st), 1745 (CO èster), 1716 (CO amida), 1598, 1500, 1478, 1466, 1409, 1385, 1325, 1266, 1218, 1207, 1161, 1120, 1075, 760, 691 cm^{-1} .

Les dades d'RMN coincideixen amb les del compost (α R,3'R)-42 anteriorment descrit.

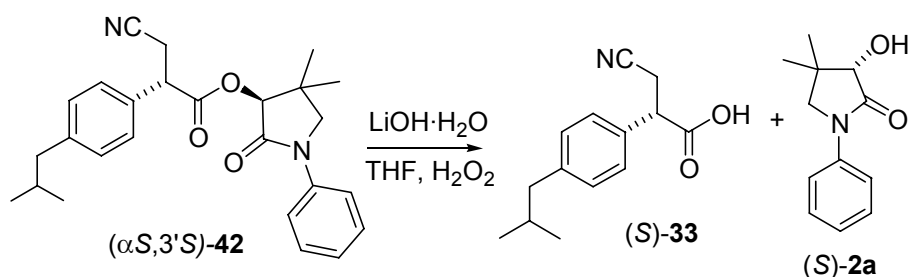
$[\alpha]_D^{20} = +25'6$ (CH_2Cl_2 , $c = 0'39$).

Part Experimental. Capítol 2

Anàlisi elemental:

Calculada per a $C_{26}H_{30}N_2O_3$:	C 74'61%	H 7'23%	N 6'69%.
Trobada:	C 74'44%	H 7'25%	N 6'60%.

Preparació de l'àcid (S)-3-ciano-2-(4-isobutilfenil)propanoic, (S)-33, per hidròlisi d'(α S,3'S)-42.



En un matràs de 100 mL equipat amb agitació magnètica, es va preparar una dissolució d'(α S,3'S)-**42** (979 mg, 2'34 mmol, dr > 98/2) en THF (42 mL). Es va refredar fins a 0 °C (bany de gel) i es va addicionar H₂O₂ al 30% p/v (0'60 mL, 5'29 mmol, 2'3 equiv.) i LiOH·H₂O (131 mg, 3'12 mmol, 1'3 equiv.). La mescla de reacció es va agitar a 0 °C durant 5 h i es va tractar amb una dissolució de Na₂SO₃ 1'5 N (22'5 mL, pH 9) a 0 °C per destruir l'excés d'H₂O₂. La mescla resultant es va extreure amb CH₂Cl₂ (3×60 mL), els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, recuperant la pantolactama (S)-**2a** (459 mg, 96% de recuperació, > 99% ee, determinat per HPLC quiral).

La fase aquosa es va acidificar amb HCl 1 N fins a pH 2–3 i es va extreure amb AcOEt (3×60 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se l'àcid (S)-**33** (525 mg, 97% de rendiment, 98% ee) en forma de sòlid blanc.

L'àcid (S)-**33** (525 mg, 2'27 mmol, 98% ee) es va dissoldre en Et₂O (6 mL) i es va tractar amb ciclohexilamina (0'29 mL, 251 mg, 2'53 mmol, 1'1 equiv.). La sal precipitada es va filtrar al buit i es va cristal·litzar d'isopropanol (10 mL). El sòlid cristal·litzat es va filtrar i es va tractar amb HCl 1 N fins a pH 2–3 i la fase aquosa es va extreure amb AcOEt (3×15 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se l'àcid (S)-**33** en forma enantiopura (310 mg, 57% de rendiment, > 99% ee, determinat per HPLC quiral) en forma de sòlid blanc.

R_f = 0'14 (gel de sílice, 8 cm, hexà / Et₂O 1:1).

Punt de fusió: 98–99 °C (isopropanol).

IR (KBr) ν : 3500–2800 (màxims a 3435, 3199, 2961, 2913, 2869 i 2821, O-H i C-H), 2248 (CN st), 1727 (C=O st), 1683, 1644, 1513, 1462, 1417, 1393, 1368, 1338, 1300, 1226, 1170, 1127, 1021, 988, 844, 821, 795, 714 cm⁻¹.

Les dades d'RMN coincideixen amb les del compost (\pm)-**33** anteriorment descrit.

$[\alpha]_D^{20} = +125$ (CH₂Cl₂, c = 0'89).

Anàlisi elemental:

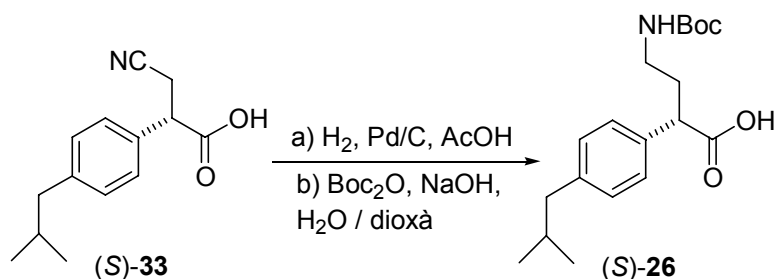
Calculada per a C₁₄H₁₇NO₂·0'1H₂O: C 72'14% H 7'44% N 6'01%.

Trobada: C 72'19% H 7'49% N 6'01%.

Condicions d'HPLC:

- Columna: Chiralcel OD-H.
- Eluent: hexà / isopropanol / àcid trifluoroacètic 95 : 5 : 0'1.
- Flux: 0'8 mL / min.
- Temps de retenció d'(S)-**33**: 16'4 min.
- > 99% ee.

Preparació de l'àcid (S)-4-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-isobutilfenil)butanoic, (S)-26.



a) Obtenció de l'àcid (S)-4-amino-2-(4-isobutilfenil)butanoic, (S)-44:

En un reactor metàl·lic Parr de 250 mL es va col·locar el cianoàcid (S)-33 (428 mg, 1'85 mmol), AcOH glacial (50 mL) i Pd/C al 10% anhidre (268 mg). La mescla es va hidrogenar a 60 psi (\approx 4 atm), agitant a temperatura ambient durant 24 h. Es va filtrar el catalitzador i es va evaporar l'AcOH a pressió reduïda, obtenint-se el compost (S)-44 (664 mg) en forma d'oli incolor que contenia restes d'AcOH ($^1\text{H-RMN}$) i que es va utilitzar directament per a la reacció següent.

b) Preparació de l'àcid (S)-26.

En un matràs de 25 mL equipat amb agitació magnètica, es va preparar una dissolució de l'aminoàcid (S)-44 cru (644 mg) en H_2O (10 mL), es va refredar a 0 °C (bany de gel) i es va alcalinitzar amb NaOH 2 N (5 mL) fins a pH 12–13. Es va addicionar dioxà (19 mL) i Boc_2O (795 mg, 3'64 mmol, 2 equiv.) i la mescla de reacció es va agitar a temperatura ambient durant 12 h. El dissolvent orgànic es va evaporar a pressió reduïda i la mescla resultant es va diluir amb H_2O (50 mL), es va rentar amb AcOEt (3×50 mL), es va acidificar amb HCl 1 N (18 mL) fins a pH 2–3 i es va extreure amb CH_2Cl_2 (3×50 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se el compost (S)-26 (423 mg, 68% de rendiment global, > 99% ee, determinat per HPLC quiral) en forma d'oli groc pàl·lid.

Per a l'obtenció de la mostra analítica de l'àcid (S)-26 es va dissoldre una alíquota d'(S)-26 (423 mg, 1'26 mmol, > 99% ee) en Et_2O (10 mL) i es va tractar amb ciclohexilamina (0'15 mL, 131 mg, 1'31 mmol, 1'0 equiv.). La sal precipitada es va filtrar al buit i es va tractar amb HCl 1 N fins a pH 2–3 i la fase aquosa es va extreure amb CH_2Cl_2 (3×5 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se l'àcid (S)-26 enantiopur (62 mg) en forma d'oli incolor que va cristal·litzar amb el temps en forma de sòlid blanc.

$R_f = 0'23$ (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 1:1).

IR (NaCl) ν : 3500–2750 (màxims a 3328, 2954, 2927, 2873, O-H, N-H i C-H), 1708 (C=O st), 1656, 1512, 1466, 1450, 1409, 1367, 1276, 1251, 1169, 1070, 845, 778 cm^{-1} .

Les dades d'RMN coincideixen amb les del compost (*R*)-**26** anteriorment descrit.

$[\alpha]_D^{20} = +61$ (CH_2Cl_2 , $c = 0'65$).

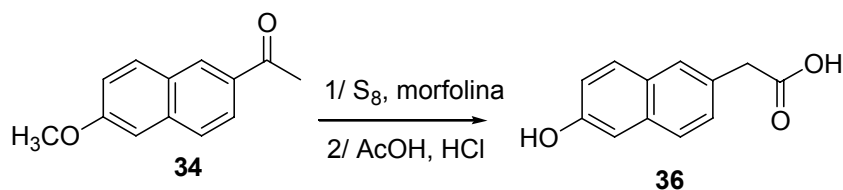
Anàlisi elemental:

Calculada per a $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_4$: C 68'03% H 8'71% N 4'18%.

Trobada: C 68'14% H 8'72% N 4'09%.

Condicions d'HPLC:

- Columna: Chiralcel OD-H.
- Eluent: hexà / EtOH / àcid trifluoroacètic 99 : 1 : 0'1.
- Flux: 0'8 mL / min.
- Temps de retenció d'(*S*)-**26**: 16'07 min.
- > 99% ee.

Preparació de l'àcid 6-hidroxi-2-naftilacètic, 36.

En un matràs de 10 mL equipat amb agitació magnètica, es va col·locar 2-acetil-6-metoxinaftalè, **34** (1'00 g, 5'00 mmol), sofre (264 mg, 8'23 mmol, 1'6 equiv.) i morfolina (1'1 mL, 1'10 g, 12'6 mmol, 2'5 equiv.). La mescla de reacció es va escalfar a reflux durant 18 h, es va concentrar a pressió reduïda i sobre el residu resultant es va addicionar AcOH (2'1 mL) i HCl concentrat (3'2 mL). La barreja es va escalfar a reflux durant 24 h i es va evaporar a pressió reduïda. El residu es va diluir amb H₂O (10 mL) i el precipitat format es va filtrar al buit, obtenint-se així l'hidroxiàcid **36** (834 mg, 83% de rendiment) en forma de sòlid lilós. La mostra analítica de **36** es va obtenir per cristal·lització de MeOH / H₂O 1:1 com a sòlid lilós.

$R_f = 0'09$ (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 1:1).

Punt de fusió: 197–198 °C (MeOH / H₂O 1:1) (descriu: 210 °C, MeOH / H₂O 1:1).¹³²

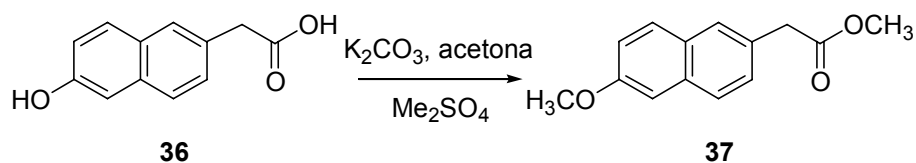
IR (KBr) ν : 3500–2750 (màxims a 3183, O-H i C-H), 1700 (C=O st), 1636, 1606, 1508, 1484, 1443, 1390, 1365, 1277, 1261, 1216, 1168, 1146, 1121, 964, 926, 866, 822, 744, 673, 654, 622 cm^{-1} .

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ : 3'69 (s, 2 H, 2-H₂), 4'87 (s, COOH i 6'-OH), 7'04 (dd, $J = 8'7$ Hz, $J' = 2'4$ Hz, 1 H, 7'-H), 7'08 (d, $J = 2'4$ Hz, 1 H, 5'-H), 7'31 (dd, $J = 8'7$ Hz, $J' = 1'8$ Hz, 1 H, 3'-H), 7'59 (d, $J \approx 8'7$ Hz, 1 H, 4'-H), superposat 7'61 (s ample, 1 H, 1'-H), 7'66 (d, $J \approx 8'7$ Hz, 1 H, 8'-H).

¹³C-RMN (75'4 MHz, CD₃OD) δ : 41'9 (CH₂, C2), 109'7 (CH, C5'), 119'4 (CH, C7'), 127'3 (CH, C4'), 128'68 (CH) i 128'74 (CH) (C1' i C3'), 129'7 (C) i 130'3 (C) (C2' i C8a'), 130'1 (CH, C8'), 135'2 (C, C4a'), 156'2 (C, C6'), 175'8 (C, C1).

¹³² Ormancey, A.; Horeau, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1955**, 962-969.

Preparació del 6-metoxi-2-naftilacetat de metil, 37.



En un matràs de 500 mL equipat amb agitació magnètica, es va preparar una suspensió d'hidroxiàcid **36** (4'00 g, 19'8 mmol), K_2CO_3 (20'2 g, 146 mmol, 7'4 equiv.) i Me_2SO_4 (18'3 g, 145 mmol, 7'3 equiv.) en acetona (176 mL). La mescla de reacció es va escalfar a reflux amb agitació enèrgica durant 16 h, es va evaporar a pressió reduïda, es va tractar amb HCl 1 N (130 mL) i es va extreure amb Et_2O (3×100 mL). Els extractes orgànics reunits es van rentar successivament amb dissolució aquosa saturada de NaHCO_3 (3×130 mL) i amb H_2O (3×100 mL), es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se el metoxièster **37** (4'20 g, 92% de rendiment) en forma de sòlid marronós.

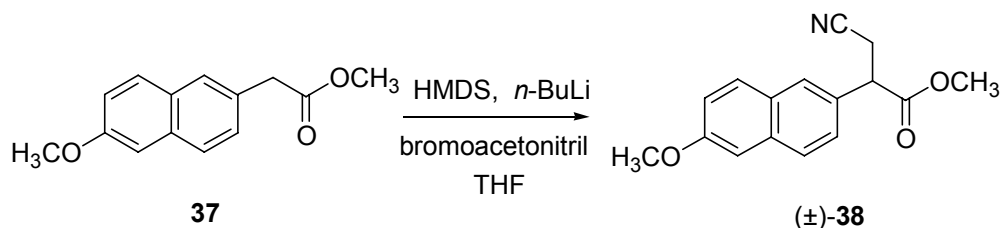
$R_f = 0'58$ (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 1:1).

Punt de fusió: 76–77 °C (MeOH) [descrit: 73-74 °C (MeOH)].¹³²

IR (KBr) ν : 3058, 3028, 2992, 2963, 2832, 1733 (C=O st), 1633, 1606, 1505, 1482, 1465, 1453, 1439, 1428, 1410, 1391, 1336, 1316, 1267, 1252, 1228, 1205, 1183, 1171, 1159, 1133, 1118, 1030, 1011, 999, 964, 951, 918, 895, 850, 820, 786, 768, 722, 657 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 3'70 (s, 3 H, COOCH_3), 3'76 (s, 2 H, 2- H_2), 3'92 (s, 3 H, 6'- OCH_3), superposat 7'11 (s ample, 1 H, 5'-H), 7'13 (dd, $J \approx 8'7$ Hz, $J' = 2'1$ Hz, 1 H, 7'-H), 7'37 (dd, $J = 8'4$ Hz, $J' = 1'8$ Hz, 1 H, 3'-H), 7'65 (s ample, 1 H, 1'-H), 7'69 (d, $J = 8'7$ Hz, 1 H, 8'-H), 7'70 (d, $J \approx 8'4$ Hz, 1 H, 4'-H).

^{13}C -RMN (75'4 MHz, CDCl_3) δ : 41'2 (CH_2 , C2), 52'1 (CH_3 , COOCH_3), 55'3 (CH_3 , 6'- OCH_3), 105'5 (CH, C5'), 118'9 (CH, C7'), 127'0 (CH, C4'), 127'7 (CH, C1'), 127'8 (CH, C3'), 128'8 (C) i 129'0 (C) (C2' i C8a'), 129'1 (CH, C8'), 133'5 (C, Ar-C4a'), 157'5 (C, C6'), 172'1 (C, C1).

Preparació de (±)-3-ciano-2-(6-metoxi-2-naftil)propanoat de metil, (±)-38.

En un matràs de 100 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va col·locar una dissolució de *n*-butilliti 2'5 M en hexà (3'5 mL, 8'75 mmol, 1'1 equiv.), es va refredar a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (bany acetona / neu carbònica) i es va tractar gota a gota durant 5 min amb una dissolució d'hexametildisilazan (HMDs) (1'92 mL, 1'47 g, 9'10 mmol, 1'1 equiv.) en THF anhidre (18 mL), i la barreja resultant es va agitar a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durant 1 h. Sobre la mescla resultant es va addicionar una dissolució del metoxièster **37** (1'84 g, 8'00 mmol) en THF anhidre (11 mL) durant 10 min mantenint la temperatura a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, es va agitar la barreja a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durant 1 h i es va addicionar gota a gota una dissolució de bromoacetonitril (0'98 mL, 1'69 g, 14'1 mmol, 1'8 equiv.) en THF anhidre (11 mL). La mescla de reacció es va agitar a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durant 1 h, es va deixar atemperar lentament, es va agitar a temperatura ambient durant 16 h, es va tractar amb HCl 1 N (40 mL) i es va evaporar el dissolvent orgànic a pressió reduïda. La fase aquosa es va extreure amb AcOEt (3×60 mL), els extractes orgànics reunits es van rentar amb H_2O (35 mL), es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se un residu sòlid marronós (1'94 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice, 65 g, 2'5 cm Ø; #1-4, 150 mL, hexà; #5-8, 200 mL, hexà / AcOEt 95:5; #9-13, 200 mL, hexà / AcOEt 90:10; #14-22, 400 mL, hexà / AcOEt 85:15; #23-26, 200 mL, hexà / AcOEt 80:20; #27-92, 2'4 L, hexà / AcOEt 75:25). Així es va separar el cianoèster (±)-**38** (#28-90, 1'58 g, 73% de rendiment) en forma de sòlid beige. La mostra analítica de (±)-**38** es va obtenir per sublimació a $160\text{ }^{\circ}\text{C}$ / 0'5 Torr en forma de sòlid blanc.

$R_f = 0'51$ (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 1:1).

Punt de fusió: $150\text{--}151\text{ }^{\circ}\text{C}$ (sublimat a $160\text{ }^{\circ}\text{C}$ / 0'5 Torr).

IR (KBr) ν : 3041, 2963, 2940, 2847, 2244 (CN st), 1734 (C=O st), 1632, 1606, 1485, 1430, 1352, 1286, 1269, 1231, 1198, 1171, 1151, 1025, 964, 904, 856, 821 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 2'89 (dd, $J = 16'8\text{ Hz}$, $J' \approx 7'5\text{ Hz}$, 1 H) i 3'12 (dd, $J \approx 16'8\text{ Hz}$, $J' = 7'5\text{ Hz}$, 1 H) (3- H_2), 3'73 (s, 3 H, COOCH_3), 3'92 (s, 3 H, 6'- OCH_3), 4'08 (dd, $J = J' = 7'5\text{ Hz}$, 1 H, 2-H), 7'12 (d, $J = 2'7\text{ Hz}$, 1 H, 5'-H), 7'18 (dd, $J = 9'0\text{ Hz}$, $J' = 2'7\text{ Hz}$, 1 H, 7'-H), 7'33 (dd, $J = 8'4$

Part Experimental. Capítol 2

Hz, $J' = 1'8$ Hz, 1 H, 3'-H), 7'67 (d, $J \approx 1'8$ Hz, 1 H, 1'-H), 7'72 (d, $J \approx 9'0$ Hz, 1 H, 8'-H),
parcialment superposat 7'75 (d, $J \approx 8'4$ Hz, 1 H, 4'-H).

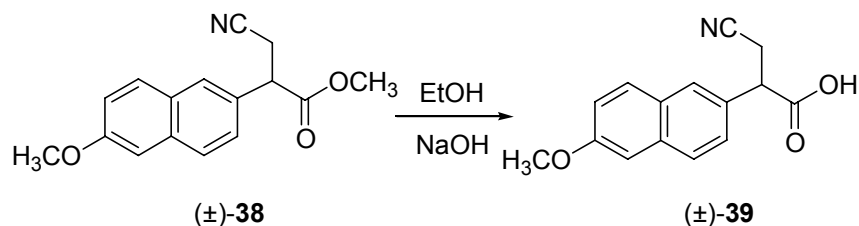
^{13}C -RMN (75'4 MHz, CDCl_3) δ : 21'8 (CH_2 , C3), 47'6 (CH, C2), 52'8 (CH_3 , COOCH_3), 55'3 (CH_3 ,
6'- OCH_3), 105'5 (CH, C5'), 117'6 (C, CN), 119'5 (CH, C7'), 125'1 (CH, C3'), 126'7 (CH, C1'),
127'9 (CH, C4'), 128'7 (C, C8a'), 129'3 (CH, C8'), 130'6 (C) i 134'2 (C) (C2' i C4a'), 158'1 (C,
C6'), 171'5 (C, C1).

Anàlisi elemental:

Calculada per a $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3$: C 71'36% H 5'61% N 5'20%.

Trobada: C 71'50% H 5'66% N 5'31%.

Preparació de l'àcid (±)-3-ciano-2-(6-metoxi-2-naftil)propanoic, (±)-39.



En un matràs de 100 mL equipat amb agitació magnètica, es va preparar una dissolució del cianoèster (±)-38 (1'10 g, 4'09 mmol) i NaOH 1 N (4'3 mL, 4'30 mmol, 1'1 equiv.) en EtOH absolut (28 mL) i es va agitar a temperatura ambient durant 4 h. Es va evaporar l'EtOH a pressió reduïda, es va addicionar H₂O (20 mL) i AcOEt (35 mL) i es van separar les fases. La fase aquosa es va acidificar amb HCl 1 N fins a pH 2–3 i es va extreure amb AcOEt (3×35 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se el cianoàcid (±)-39 (0'93 g, 89% de rendiment) en forma de sòlid beige. La mostra analítica de (±)-39 es va obtenir per cristal·lització d'AcOEt, en forma de sòlid blanc.

R_f = 0'12 (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 1:1).

Punt de fusió: 160–161 °C (AcOEt).

IR (KBr) ν : 3500–2700 (màxims a 3157, 3001, 2977 i 2935, O-H i C-H), 2268 (CN st), 1732 (C=O st), 1631, 1606, 1503, 1486, 1418, 1389, 1259, 1229, 1193, 1178, 1168, 1151, 1031, 890, 858, 826, 780, 739, 682, 651 cm^{-1} .

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ : 2'97 (dd, J = 16'8 Hz, J' = 7'5 Hz, 1 H) i 3'12 (dd, J = 16'8 Hz, J' = 7'5 Hz, 1 H) (3-H₂), 3'88 (s, 3 H, OCH₃), 4'11 (dd, J = J' = 7'5 Hz, 1 H, 2-H), 4'89 (s, COOH), 7'13 (dd, J = 8'7 Hz, J' = 2'7 Hz, 1 H, 7'-H), 7'21 (d, J \approx 2'7 Hz, 1 H, 5'-H), 7'39 (dd, J = 8'4 Hz, J' = 1'8 Hz, 1 H, 3'-H), 7'728 (d, J \approx 8'7 Hz, 1 H, 8'-H), 7'732 (s ample, 1 H, 1'-H), 7'76 (d, J \approx 8'4 Hz, 1 H, 4'-H).

¹³C-RMN (75'4 MHz, CD₃OD) δ : 22'0 (CH₂, C3), 48'7 (CH, C2), 55'7 (CH₃, OCH₃), 106'6 (CH, C5'), 119'5 (C, CN), 120'3 (CH, C7'), 126'7 (CH, C3'), 127'8 (CH, C1'), 128'6 (CH, C4'), 130'2 (C, C8a'), 130'3 (CH, C8'), 133'2 (C) i 135'6 (C) (C2' i C4a'), 159'4 (C, C6'), 174'5 (C, C1).

Anàlisi elemental:

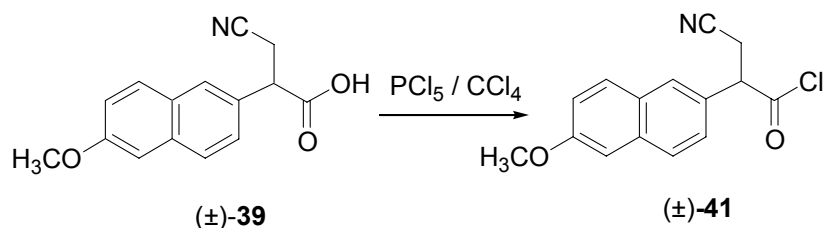
Calculada per a C₁₅H₁₃NO₃: C 70'58% H 5'13% N 5'49%.

Trobada: C 70'43% H 5'25% N 5'44%.

Condicions d'HPLC:

- Columna: Chiralcel OD-H.
- Eluent: hexà / etanol / àcid trifluoroacètic 90 : 10 : 0'1.
- Flux: 0'8 mL / min.
- Temps de retenció d'(S)-**39** i (R)-**39**: 21'51 min i 24'42 min, respectivament.
- Factors de capacitat: $k_1' = 4'52$ i $k_2' = 5'26$.
- Factor de selectivitat: $\alpha = 1'16$.
- Resolució: Res. = 6'47.

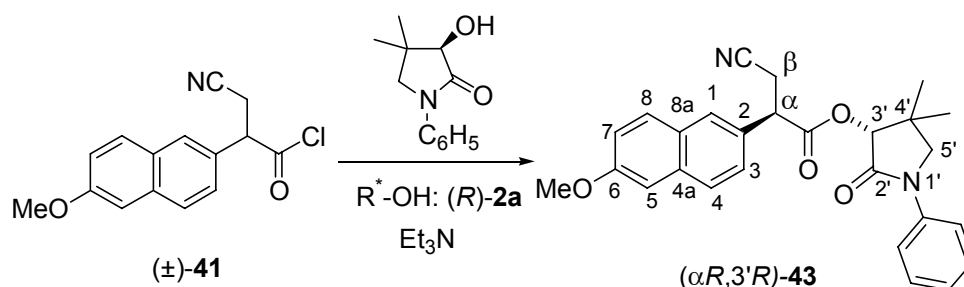
Preparació del clorur de (±)-3-ciano-2-(6-metoxi-2-naftil)propanoïl, (±)-41.



En un matràs de 25 mL equipat amb agitació magnètica, es va preparar una dissolució del cianoàcid (±)-**39** (707 mg, 2'77 mmol) i PCl_5 (686 mg, 3'29 mmol, 1'2 equiv.) en CCl_4 (4'5 mL). La mescla de reacció es va agitar a 40 °C durant 30 min. Per evaporació dels productes volàtils a pressió reduïda es va obtenir el clorur d'àcid (±)-**41** (762 mg, rendiment quantitatiu) en forma de sòlid marronós.

$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 2'94 (dd, $J = 17'0$ Hz, $J' = 7'8$ Hz, 1 H) i 3'16 (dd, $J = 17'0$ Hz, $J' = 6'8$ Hz, 1 H) (3-H₂), 3'94 (s, 3 H, OCH_3), 4'46 (dd, $J \approx J' \approx 7'4$ Hz, 1 H, 2-H), 7'15 (d, $J = 2'6$ Hz, 1 H, 5'-H), 7'22 (dd, $J = 8'8$ Hz, $J' = 2'6$ Hz, 1 H, 7'-H), 7'30 (dd, $J \approx 8'4$ Hz, $J' = 1'8$ Hz, 1 H, 3'-H), 7'71 (d, $J = 1'8$ Hz, 1 H, 1'-H), 7'76 (d, $J \approx 8'8$ Hz, 1 H, 8'-H), 7'82 (d, $J = 8'4$ Hz, 1 H, 4'-H).

Preparació d'($\alpha R,3'R$)-3-ciano-2-(6-metoxi-2-naftil)propanoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, ($\alpha R,3'R$)-43.



En un matràs de 50 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució d'(*R*)-**2a** (402 mg, 1'96 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (6 mL) i es va assecat per agitació a 0 °C durant 45 min amb tamissos moleculars de 3 Å (1 g). Sobre la mescla resultant es va afegir successivament una dissolució del clorur d'àcid (\pm)-**41** (762 mg, 2'79 mmol, 1'4 equiv.) en CH₂Cl₂ anhidre (9 mL) prèviament assecada amb tamissos moleculars de 3 Å (2 g) i una dissolució de Et₃N anhidra (0'90 mL, 654 mg, 6'50 mmol, 3'3 equiv.) en CH₂Cl₂ anhidre (12 mL) prèviament assecada amb tamissos moleculars de 3 Å (4 g). La mescla de reacció es va agitar a 0 °C durant 3 h i es va rentar successivament amb HCl 1 N (2×20 mL) i amb dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ (2×20 mL). La fase orgànica es va assecat amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i es va evaporar a pressió reduïda, obtenint-se majoritàriament el diastereòmer ($\alpha R,3'R$)-**43** (860 mg, 99% de rendiment total d'èster, 91:9 dr determinat per ¹H-RMN) en forma de sòlid marró. Per cromatografia en columna del cru de reacció (gel de sílice, 45 g, 3'5 cm Ø; #1-8, 250 mL, hexà; #9-15, 200 mL, hexà / AcOEt 95:5; #16-23, 200 mL, hexà / AcOEt 90:10; #24-30, 200 mL, hexà / AcOEt 85:15; #31-38, 200 mL, hexà / AcOEt 80:20; #39-110, 1400 mL, hexà / AcOEt 75:25; #111-125, 400 mL, hexà / AcOEt 70:30) es va obtenir el diastereòmer ($\alpha R,3'R$)-**43** en forma diastereopura (#57-59, 88 mg, 10% de rendiment, > 98:2 dr, determinat per ¹H-RMN) en forma de sòlid marró, ($\alpha R,3'R$)-**43** en forma molt diastereo enriquida (#60-73, 232 mg, 27% de rendiment, 97:3 dr) en forma de sòlid marronós i una mescla dels diastereòmers ($\alpha R,3'R$)-**43** i ($\alpha S,3'R$)-**43** (#74-124, 400 mg, 90:10 dr) en forma de sòlid marró.

R_f = 0'20 (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 75:25).

Punt de fusió: 60–61 °C (hexà / AcOEt 75:25).

IR (KBr) ν : 3466, 2963, 2931, 2249 (CN st), 1745 (CO èster), 1712 (CO amida), 1633, 1606, 1500, 1484, 1465, 1409, 1386, 1324, 1268, 1228, 1173, 1120, 1073, 1028, 854, 760, 691 cm⁻¹.

Part Experimental. Capítol 2

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1'11 (s, 3 H, 4' α - CH_3), 1'30 (s, 3 H, 4' β - CH_3), 2'97 (dd, $J = 16'8$ Hz, $J' \approx 7'5$ Hz, 1 H) i 3'20 (dd, $J = 16'8$ Hz, $J' = 7'5$ Hz, 1 H) (β - H_2), 3'49 (d, $J = 9'6$ Hz, 1 H, 5' α -H), 3'58 (d, $J = 9'6$ Hz, 1 H, 5' β -H), 3'91 (s, 3 H, 6- OCH_3), 4'25 (dd, $J \approx J' \approx 7'5$ Hz, 1 H, α -H), 5'44 (s, 1 H, 3'-H), 7'11-7'18 [senyal complex, 3 H, 5-H, 7-H i Ar-Hpara N-fenil], 7'34 (m, 2 H, Ar-Hmeta N-fenil), 7'44 (dd, $J = 8'7$ Hz, $J' = 1'8$ Hz, 1 H, 3-H), 7'55 (m, 2 H, Ar-Horto N-fenil), 7'74 (d, $J = 8'7$ Hz, 1 H, 8-H), 7'76 (d, $J \approx 8'7$ Hz, 1 H, 4-H), 7'77 (s ample, 1 H, 1-H).

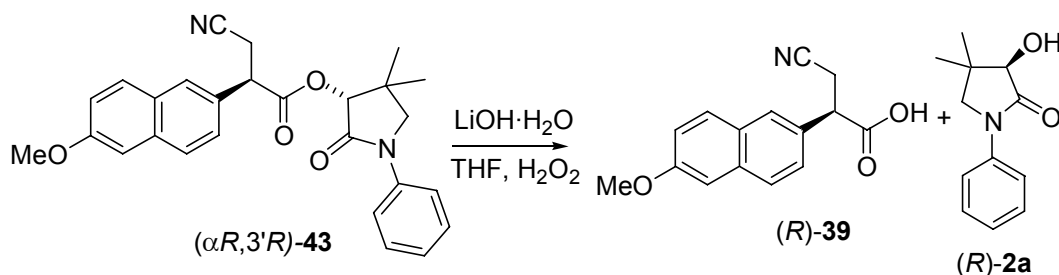
^{13}C -RMN (75'4 MHz, CDCl_3) δ : 21'2 (CH_3 , 4' α - CH_3), 22'1 (CH_2 , C β), 24'8 (CH_3 , 4' β - CH_3), 37'3 (C, C4'), 47'8 (CH, C α), 55'3 (CH_3 , 6- OCH_3), 57'7 (CH_2 , C5'), 79'4 (CH, C3'), 105'6 (CH, C5), 117'5 (C, CN), 119'4 (3 CH, C7 i Ar-Corto N-fenil), 124'9 (CH, Ar-Cpara N-fenil), 125'4 (CH, C3), 127'0 (CH, C1), 127'9 (CH, C4), 128'7 (C, C8a), 128'9 (CH, Ar-Cmeta N-fenil), 129'5 (CH, C8), 130'0 (C) i 134'3 (C) (C2 i C4a), 138'8 (C, Ar-Cipso N-fenil), 158'0 (C, C6), 167'8 (C, C2'), 170'4 (C, COO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14'3$ (CH_2Cl_2 , $c = 1'02$).

Anàlisi elemental:

Calculada per a $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0'6\text{H}_2\text{O}$:	C 71'54%	H 6'05%	N 6'18%.
Trobada:	C 71'45%	H 5'75%	N 5'96%.

Preparació de l'àcid (*R*)-3-ciano-2-(6-metoxi-2-naftil)propanoic, (*R*)-39, per hidròlisi d'(α *R*,3'*R*)-43.



En un matràs de 50 mL equipat amb agitació magnètica, es va preparar una dissolució d'(α *R*,3'*R*)-43 (200 mg, 0'45 mmol, 97:3 dr) en THF (8 mL). Es va refredar fins a 0 °C (bany de gel), es va addicionar H₂O₂ al 30% p/v (0'11 mL, 0'97 mmol, 2'2 equiv.) i LiOH·H₂O (25 mg, 0'59 mmol, 1'3 equiv.) i la mescla de reacció es va agitar a 0 °C durant 6 h. Es va tractar amb dissolució aquosa de Na₂SO₃ 1'5 N (4'5 mL, pH 9) a 0 °C per destruir l'excés d'H₂O₂, la mescla resultant es va extreure amb CH₂Cl₂ (3×10 mL) i els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, recuperant la pantolactama (*R*)-2a (88 mg, 95% de recuperació, > 99% ee, determinat per HPLC quiral).

La fase aquosa es va acidificar amb HCl 1 N fins a pH 2–3 i es va extreure amb AcOEt (3×10 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se l'àcid (*R*)-39 (100 mg, 87% de rendiment, 94% ee) en forma de sòlid blanc. Per cristal·lització d'AcOEt (1'5 mL) es va obtenir l'àcid (*R*)-39 en forma enantiopura (73 mg, 64% de rendiment, > 99% ee) en forma de sòlid blanc.

R_f = 0'12 (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 1:1).

Punt de fusió: 161–162 °C (AcOEt).

IR (KBr) ν : 3400–2700 (màxims a 3156, 2998, 2972 i 2936, O-H i C-H), 2269 (CN st), 1733 (C=O st), 1630, 1606, 1504, 1486, 1418, 1390, 1271, 1260, 1229, 1193, 1178, 1168, 1151, 1031, 890, 858, 826, 781, 740, 682, 652 cm⁻¹.

Les dades d'RMN coincideixen amb les del compost (\pm)-39 anteriorment descrit.

$[\alpha]_D^{20} = -124$ (THF, $c = 0'20$).

Anàlisi elemental:

Calculada per a C₁₅H₁₃NO₃: C 70'58% H 5'13% N 5'49%.

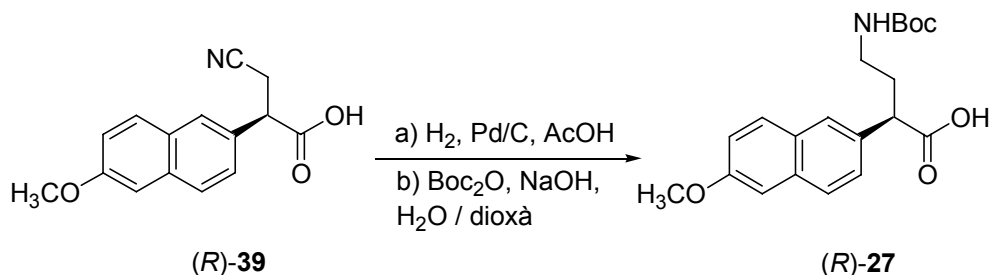
Part Experimental. Capítol 2

Trobada: C 70'43% H 5'09% N 5'38%.

Condicions d'HPLC:

- Columna: Chiralcel OD-H.
- Eluent: hexà / isopropanol / àcid trifluoroacètic 90 : 10 : 0'1.
- Flux: 0'8 mL / min.
- Temps de retenció d'(R)-**39**: 21'51 min.
- > 99% ee.

Preparació de l'àcid (*R*)-4-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(6-metoxi-2-naftil)butanoic, (*R*)-27.



a) Obtenció de l'àcid (*R*)-4-amino-2-(6-metoxi-2-naftil)butanoic, (*R*)-45:

En un reactor metàl·lic Parr de 250 mL es va col·locar el cianoàcid (*R*)-39 (105 mg, 0'41 mmol), AcOH glacial (15 mL) i Pd/C al 10% anhidre (68 mg). La mescla es va hidrogenar a 60 psi (\approx 4 atm), agitant a temperatura ambient durant 24 h. Es va filtrar el catalitzador i es va evaporar l'AcOH a pressió reduïda, obtenint-se el compost (*R*)-45 (124 mg) en forma d'oli incolor que contenia restes d'AcOH ($^1\text{H-RMN}$) i que es va utilitzar directament per a la reacció següent.

b) Preparació de l'àcid (*R*)-27.

En un matràs de 25 mL equipat amb agitació magnètica, es va preparar una dissolució de l'aminoàcid (*R*)-45 cru (124 mg) en H_2O (2 mL), es va refredar a 0 °C (bany de gel) i es va alcalinitzar amb NaOH 2 N (1'7 mL) fins a pH 12–13. Es va addicionar dioxà (4 mL) i Boc_2O (168 mg, 0'77 mmol, 1'9 equiv.) i la mescla de reacció es va agitar a temperatura ambient durant 12 h. El dissolvent orgànic es va evaporar a pressió reduïda i la mescla resultant es va diluir amb H_2O (11 mL), es va rentar amb AcOEt (3×15 mL), es va acidificar amb HCl 1 N (4 mL) fins a pH 2–3 i es va extreure amb CH_2Cl_2 (3×15 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se el compost (*R*)-27 (91 mg, 62% de rendiment global, > 99% ee, determinat per HPLC quiral) en forma d'oli groc pàl·lid.

Per a l'obtenció de la mostra analítica, l'àcid (*R*)-27 (91 mg, 0'25 mmol) es va dissoldre en CH_2Cl_2 (5 mL) i es va tractar amb ciclohexilamina (0'03 mL, 26 mg, 0'26 mmol, 1'0 equiv.). El dissolvent es va evaporar a pressió reduïda i es va addicionar Et_2O (5 mL). La sal precipitada es va filtrar al buit i es va tractar amb HCl 1 N fins a pH 2–3 i la fase aquosa es va extreure amb CH_2Cl_2 (3×10 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se l'àcid (*R*)-27 enantiopur (65 mg) en forma d'oli incolor.

Part Experimental. Capítol 2

$R_f = 0'15$ (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 1:1).

IR (NaCl) ν : 3600–2600 (màxims a 3356, 2955, 2930, O-H, N-H i C-H), 1705 (C=O st), 1606, 1508, 1467, 1378, 1344, 1265, 1167, 1031, 854 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1'40 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1'92–2'08 (m, 1 H) i 2'24–2'44 (m, 1 H) (3- H_2), 2'97–3'19 (m, 2 H, 4- H_2), 3'74 (dd, $J \approx J' \approx 7'6$ Hz, 1 H, 2-H), 3'90 (s, 3 H, OCH_3), 4'63 (senyal ample, 0'6 H, NH, rotàmer majoritari), 6'12 (senyal ample, 0'4 H, NH, rotàmer minoritari), 7'08 (d, $J \approx 2'4$ Hz, 1 H, 5'-H), 7'12 (dd, $J = 8'7$ Hz, $J' = 2'4$ Hz, 1 H, 7'-H), 7'38 (d, $J = 8'4$ Hz, 1 H, 3'-H), solapat 7'659 (s ample, 1 H, 1'-H), 7'665 (d, $J = 8'7$ Hz, 1 H, 8'-H), 7'672 (d, $J \approx 8'4$ Hz, 1 H, 4'-H). No s'observa el senyal corresponent al grup COOH.

^{13}C -RMN (75'4 MHz, CDCl_3), senyals del rotàmer majoritari: δ : 28'4 [CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 33'2 (CH_2 , C3), 38'8 (CH_2 , C4), 48'9 (CH, C2), 55'3 (CH_3 , OCH_3), 79'5 [C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 105'5 (CH, C5'), 119'0 (CH, C7'), 126'2 (CH, C3'), 126'7 (CH, C1'), 127'3 (CH, C4'), 128'8 (C, C8a'), 129'2 (CH, C8'), 133'1 (C, C2'), 133'8 (C, C4a'), 157'6 (2C, C6' i OCONH), 178'3 (C, C1).

^{13}C -RMN (75'4 MHz, CDCl_3), senyals significatius del rotàmer minoritari: δ : 39'8 (CH_2 , C4), 80'8 [C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 155'9 (C, OCONH).

$[\alpha]_D^{20} = -57$ (CH_2Cl_2 , $c = 0'70$).

Anàlisi elemental:

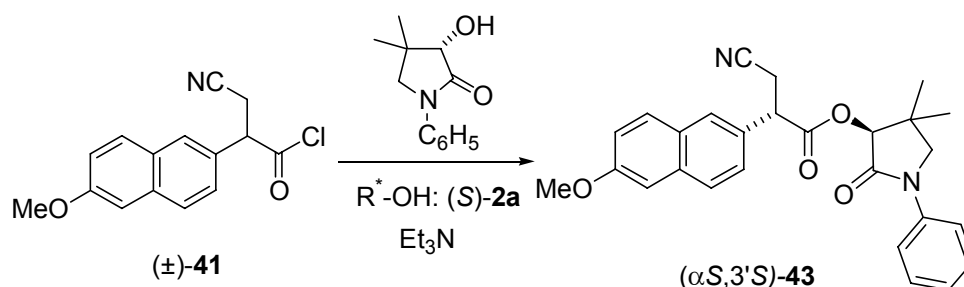
Calculada per a $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_5 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$: C 66'17% H 7'05% N 3'86%.

Trobada: C 66'27% H 7'38% N 3'53%.

Condicions d'HPLC:

- Columna: Chiralcel OD-H.
- Eluent: hexà / EtOH / àcid trifluoroacètic 95 : 5 : 0'1.
- Flux: 0'8 mL / min.
- Temps de retenció d'(*R*)-**27**: 16'87 min.
- > 99% ee.

Preparació d'(α S,3'S)-3-ciano-2-(6-metoxi-2-naftil)propanoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (α S,3'S)-43.



En un matràs de 100 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució d'(*S*)-**2a** (631 mg, 3'08 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (9'5 mL) i es va assecar per agitació a 0 °C durant 45 min amb tamissos moleculars de 3 Å (3 g). Sobre la mescla resultant es va afegir successivament una dissolució del clorur d'àcid (\pm)-**41** (1'16 g, 4'24 mmol, 1'4 equiv.) en CH₂Cl₂ anhidre (14 mL) prèviament assecada amb tamissos moleculars de 3 Å (4 g) i una dissolució de Et₃N anhidra (1'4 mL, 1'02 g, 10'1 mmol, 3'3 equiv.) en CH₂Cl₂ anhidre (19 mL) prèviament assecada amb tamissos moleculars de 3 Å (10 g). La mescla de reacció es va agitar a 0 °C durant 3 h i es va rentar successivament amb HCl 1 N (2×30 mL) i amb dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ (2×30 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i es va evaporar a pressió reduïda, obtenint-se majoritàriament el diastereòmer (α S,3'S)-**43** (1'35 g, 99% de rendiment total d'èster, 92:8 dr determinat per ¹H-RMN) en forma de sòlid marró. Per cromatografia en columna del cru de reacció (gel de sílice, 90 g, 3'5 cm Ø; #1-5, 150 mL, hexà; #6-13, 200 mL, hexà / AcOEt 95:5; #14-20, 200 mL, hexà / AcOEt 90:10; #21-27, 200 mL, hexà / AcOEt 85:15; #28-34, 200 mL, hexà / AcOEt 80:20; #35-135, 2 L, hexà / AcOEt 75:25) es va obtenir el diastereòmer (α S,3'S)-**43** en forma diastereopura (#72-77, 36 mg, 3% de rendiment, > 98:2 dr, determinat per ¹H-RMN) en forma de sòlid marró, (α S,3'S)-**43** en forma molt diastereo enriquida (#78-101, 592 mg, 43% de rendiment, 97:3 dr) en forma de sòlid marronós i una mescla dels diastereòmers (α S,3'S)-**43** i (α R,3'S)-**43** (#102-130, 282 mg, 90:10 dr) en forma de sòlid marró.

R_f = 0'18 (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 3:1).

Punt de fusió: 58–59 °C (hexà / AcOEt 3:1).

IR (KBr) ν : 2964, 2934, 2249 (CN st), 1745 (CO èster), 1714 (CO lactama), 1633, 1606, 1500, 1484, 1446, 1410, 1386, 1325, 1268, 1228, 1196, 1174, 1120, 1074, 1029, 854, 810, 761, 692 cm⁻¹.

Les dades d'RMN coincideixen amb les del compost ($\alpha R,3'R$)-**43** anteriorment descrit.

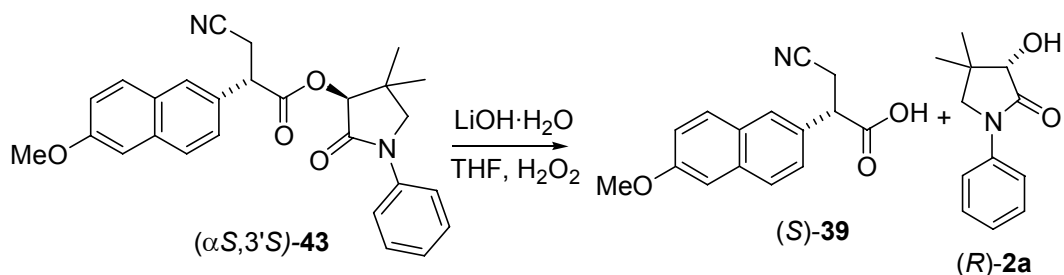
$[\alpha]_D^{20} = +16'5$ (CH_2Cl_2 , $c = 1'01$).

Anàlisi elemental:

Calculada per a $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$: C 73'28% H 5'93% N 6'33%.

Trobada: C 73'23% H 6'02% N 6'15%.

Preparació de l'àcid (S)-3-ciano-2-(6-metoxi-2-naftil)propanoic, (S)-39, per hidròlisi d'(α S,3'S)-43.



En un matràs de 100 mL equipat amb agitació magnètica, es va preparar una dissolució d'(α S,3'S)-43 (550 mg, 1'24 mmol, 97:3 dr) en THF (22 mL). Es va refredar fins a 0 °C (bany de gel), es va addicionar H₂O₂ al 30% p/v (0'30 mL, 2'65 mmol, 2'1 equiv.) i LiOH·H₂O (68 mg, 1'61 mmol, 1'3 equiv.) i la mescla de reacció es va agitar a 0 °C durant 6 h. Es va tractar amb dissolució aquosa de Na₂SO₃ 1'5 N (7 mL, pH 9) a 0 °C per destruir l'excés d'H₂O₂, la mescla resultant es va extreure amb CH₂Cl₂ (3×25 mL) i els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, recuperant la pantolactama (S)-2a (240 mg, 94% de recuperació, > 99% ee determinat per HPLC quiral).

La fase aquosa es va acidificar amb HCl 1 N fins a pH 2–3 i es va extreure amb AcOEt (3×25 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se l'àcid (S)-39 (285 mg, 90% de rendiment, 91% ee) en forma de sòlid blanc. Per cristal·lització d'AcOEt (5 mL) es va obtenir l'àcid (S)-39 en forma enantiopura (169 mg, 53% de rendiment, > 99% ee) en forma de sòlid blanc.

$R_f = 0'12$ (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 1:1).

Punt de fusió: 154–155 °C (AcOEt).

IR (KBr) ν : 3400–2700 (màxims a 3151, 2957, 2953 i 2936, O-H i C-H), 2270 (CN st), 1732 (C=O st), 1631, 1606, 1504, 1486, 1418, 1390, 1273, 1261, 1229, 1193, 1178, 1168, 1151, 1031, 890, 858, 826, 781, 740, 682, 652 cm⁻¹.

Les dades d'RMN coincideixen amb les del compost (\pm)-39 anteriorment descrit.

$[\alpha]_D^{20} = +129$ (THF, c = 0'62).

Anàlisi elemental:

Calculada per a C₁₅H₁₃NO₃·0'1H₂O: C 70'08% H 5'18% N 5'45%.

Part Experimental. Capítol 2

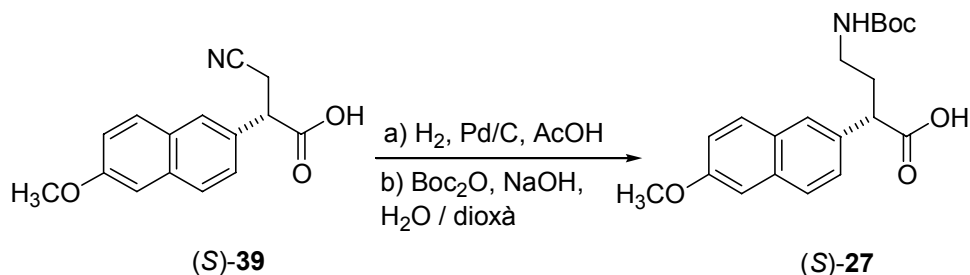
Trobada:

C 70'04% H 5'08% N 5'40%.

Condicions d'HPLC:

- Columna: Chiralcel OD-H.
- Eluent: hexà / isopropanol / àcid trifluoroacètic 90 : 10 : 0'1.
- Flux: 0'8 mL / min.
- Temps de retenció d'(S)-**39**: 24'42 min.
- > 99% ee.

Preparació de l'àcid (S)-4-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(6-metoxi-2-naftil)butanoic, (S)-27.



a) Obtenció de l'àcid (S)-4-amino-2-(6-metoxi-2-naftil)butanoic, (S)-45:

En un reactor metàl·lic Parr de 250 mL es va col·locar el cianoàcid (S)-39 (126 mg, 0'49 mmol), AcOH glacial (15 mL) i Pd/C al 10% anhidre (83 mg). La mescla es va hidrogenar a 60 psi (\approx 4 atm), agitant a temperatura ambient durant 24 h. Es va filtrar el catalitzador i es va evaporar l'AcOH a pressió reduïda, obtenint-se el compost (S)-45 (150 mg) en forma d'oli incolor que contenia restes d'AcOH ($^1\text{H-RMN}$) i que es va utilitzar directament per a la reacció següent.

b) Preparació de l'àcid (S)-27.

En un matràs de 25 mL equipat amb agitació magnètica, es va preparar una dissolució de l'aminoàcid (S)-45 cru (150 mg) en H_2O (3 mL), es va refredar a 0 °C (bany de gel) i es va alcalinitzar amb NaOH 2 N (2 mL) fins a pH 12–13. Es va addicionar dioxà (5 mL) i Boc_2O (212 mg, 0'97 mmol, 2 equiv.) i la mescla de reacció es va agitar a temperatura ambient durant 12 h. El dissolvent orgànic es va evaporar a pressió reduïda i la mescla resultant es va diluir amb H_2O (15 mL), es va rentar amb AcOEt (3×15 mL), es va acidificar amb HCl 1 N (5 mL) fins a pH 2–3 i es va extreure amb CH_2Cl_2 (3×15 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se el compost (S)-27 (104 mg, 59% de rendiment global, > 99% ee, determinat per HPLC quiral) en forma d'oli groc pàlid.

Per a l'obtenció de la mostra analítica, l'àcid (S)-27 (104 mg, 0'29 mmol) es va dissoldre en CH_2Cl_2 (5 mL) i es va tractar amb ciclohexilamina (0'03 mL, 26 mg, 0'26 mmol, 0'9 equiv.). El dissolvent es va evaporar a pressió reduïda i es va addicionar Et_2O (5 mL). La sal precipitada es va filtrar al buit i es va tractar amb HCl 1 N fins a pH 2–3 i la fase aquosa es va extreure amb CH_2Cl_2 (3×10 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se l'àcid (S)-27 (63 mg) enantiopur en forma d'oli incolor.

Part Experimental. Capítol 2

$R_f = 0'15$ (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 1:1).

IR (NaCl) ν : 3500–2700 (màxims a 3350, 2965, 2932, O-H, N-H i C-H), 1707 (C=O st), 1633, 1606, 1507, 1483, 1392, 1367, 1267, 1227, 1164, 1031, 910, 852, 812, 733 cm^{-1} .

Les dades d'RMN coincideixen amb les del compost (*R*)-**27** anteriorment descrit.

$[\alpha]_D^{20} = +61$ (CH_2Cl_2 , $c = 0'99$).

Anàlisi elemental:

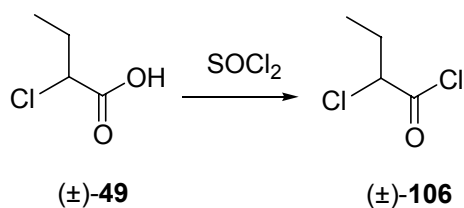
Calculada per a $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_5 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$: C 66'17% H 7'05% N 3'86%.

Trobada: C 66'19% H 6'82% N 3'64%.

Condicions d'HPLC:

- Columna: Chiralcel OD-H.
- Eluent: hexà / EtOH / àcid trifluoroacètic 95 : 5 : 0'1.
- Flux: 0'8 mL / min.
- Temps de retenció d'(*S*)-**27**: 20'40 min.
- > 99% ee.

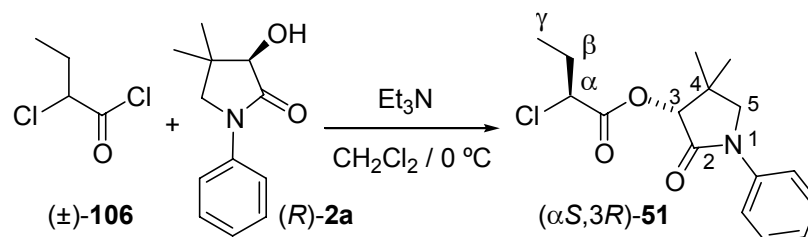
Preparació del clorur de (\pm)-2-clorobutanoïl, (\pm)-106.¹³³



En un matràs de 50 mL equipat amb agitació magnètica, es va col·locar SOCl_2 (7'25 mL, 11'9 g, 0'10 mol, 1'5 equiv.), es va refredar a 0 °C, es va addicionar gota a gota l'àcid 2-clorobutíric, (\pm)-49 (7'0 mL, 8'33 g, 68'0 mmol) i la mescla de reacció es va escalfar a reflux durant 2 h. Es van destil·lar a pressió atmosfèrica l'excés de SOCl_2 (74–76 °C) i el clorur d'àcid (\pm)-106 (100–120 °C), aquest últim (6'40 g, 67% de rendiment) en forma de líquid incolor.

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ : 1'11 (dd, $J = J' = 7'4$ Hz, 3 H, 4- H_3), 1'98-2'32 (senyal complexa 2 H, 3- H_2), 4'53 (dd, $J \approx 7'0$ Hz, $J' \approx 5'4$ Hz, 1 H, 2-H).

¹³³ Porter, N. A.; Rosenstein, I. J.; Breyer, R. A.; Bruhnke, J. D.; Wu, W. X.; McPhail, A.T. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7664–7676.

Preparació d'(α S,3R)-2-clorobutanoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (α S,3R)-51.

En un matràs de 0'5 L equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució d'(*R*)-**2a** (3'47 g, 16'9 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (50 mL), que es va assecar per agitació a 0 °C durant 45 min amb tamissos moleculars de 3 Å (16 g). Sobre la mescla resultant es va afegir successivament una dissolució del clorur d'àcid (\pm)-**106** (3'39 g, 24'1 mmol, 1'4 equiv.) en CH₂Cl₂ anhidre (77 mL) prèviament assecada amb tamissos moleculars de 3 Å (25 g) i una dissolució de Et₃N anhidra (7'8 mL, 5'66 g, 55'9 mmol, 3'3 equiv.) en CH₂Cl₂ anhidre (100 mL) prèviament assecada amb tamissos moleculars de 3 Å (50 g). La mescla de reacció es va agitar a -20 °C durant 2 h i es va rentar successivament amb HCl 1 N (2×120 mL) i amb dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ (2×120 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i es va evaporar a pressió reduïda, obtenint-se l'èster (α S,3'*R*)-**51** (5'24 g, rendiment quantitatiu, 85:15 dr, determinat per ¹H-RMN i per HPLC) en forma d'oli incolor.

El cru de reacció (5'24 g) es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice, 225 g, 5 cm Ø; #1, 3 L, hexà / Et₂O 90:10; #2-82, 4'5 L, hexà / Et₂O 85:15; #83-106, 1'5 L, hexà / Et₂O 80:20; #107-121, 1 L, hexà / Et₂O 75:25; #122-161, 2'5 L, hexà / Et₂O 50:50) aïllant-se successivament l'èster (α S,3'*R*)-**51** essencialment pur (#14-56, 4'49 g, 86:14 dr, determinat per ¹H-RMN) en forma d'oli incolor i mesclades d'(α S,3'*R*)-**51** i (α R,3'*R*)-**51** (#57-158, 254 mg, 22:78 dr, determinat per ¹H-RMN) en forma d'oli incolor.

R_f = 0'63 (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 2:1).

IR (NaCl) ν : 3066, 3046, 2972, 2937, 2880, 1753 (C=O st èster), 1717 (C=O st lactama), 1599, 1500, 1483, 1461, 1410, 1386, 1374, 1326, 1268, 1233, 1209, 1167, 1121, 1090, 1063, 761, 692 cm⁻¹.

Dades espectroscòpiques del diastereòmer majoritari, (α S,3R)-51.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1'12 (dd, $J = J' = 7'5$ Hz, 3 H, γ -H₃), 1'17 (s, 3 H, 4 α -CH₃), 1'31 (s, 3 H, 4 β -CH₃), 1'96-2'25 (senyal complexa, 2 H, β -H₂), 3'53 (d, $J = 9'9$ Hz, 1 H, 5 α -H), 3'63 (d, $J = 9'9$ Hz, 1 H, 5 β -H), 4'42 (dd, $J \approx 7'5$ Hz, $J' \approx 6'0$ Hz, 1 H, α -H), 5'43 (s, 1 H, 3-H), 7'17 (t, $J \approx 7'5$ Hz, $J' \approx 1'2$ Hz, 1 H, Ar-Hpara N-fenil), 7'37 (m, 2 H, Ar-Hmeta N-fenil), 7'62 (m, 2 H, Horto N-fenil).

^{13}C -RMN (75'4 MHz, CDCl_3) δ : 10'5 (CH₃, C γ), 21'1 (CH₃, 4 α -CH₃), 24'8 (CH₃, 4 β -CH₃), 28'6 (CH₂, C β), 37'5 (C, C4), 57'6 (CH₂, C5), 59'0 (CH, C α), 79'1 (CH, C3), 119'4 (CH, Ar-Corto N-fenil), 125'0 (CH, Ar-Cpara N-fenil), 128'9 (CH, Ar-Cmeta N-fenil), 138'8 (C, Ar-Cipso N-fenil), 168'0 (C, C2), 168'7 (C, COO).

Senyals significatives del diastereòmer minoritari, (α R,3R)-51.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1'32 (s, 3 H, 4 β -CH₃), 5'44 (s, 1 H, 3-H).

^{13}C -RMN (75'4 MHz, CDCl_3) δ : 21'0 (CH₃, 4 α -CH₃), 28'2 (CH₂, C β), 57'7 (CH₂, C5), 58'3 (CH, C α), 168'1 (C, C2), 169'1 (C, COO).

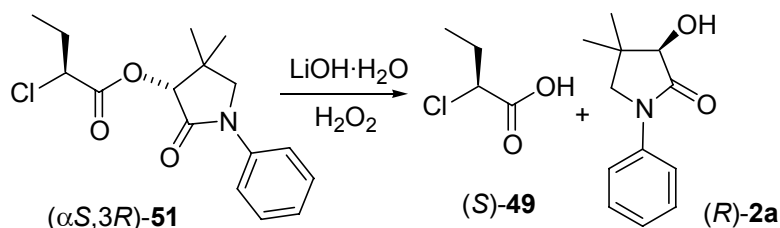
Condicions d'HPLC:

- Columna: Chiralcel OD-H.
- Eluent: hexà / isopropanol 93 : 7.
- Flux: 0'8 mL / min.
- Temps de retenció d'(α S,3R)-51 i (α R,3R)-51: 17'34 min i 19'43 min, respectivament.
- Factors de capacitat: $k_1' = 3'35$ i $k_2' = 3'87$.
- Factor de selectivitat: $\alpha = 1'16$.
- Resolució: Res. = 1'75.

Anàlisi elemental:

Calculada per a $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3$: C 62'03% H 6'51% N 4'52% Cl 11'44%.

Trobada: C 61'73% H 6'64% N 4'40% Cl 11'78%.

Preparació de l'àcid (S)-2-clorobutíric, (S)-49.

En un matràs de 0'5 L equipat amb agitació magnètica, es va preparar una dissolució d'(α S,3R)-**51** (4'26 g, 13'8 mmol, 85:15 dr) en THF (240 mL). Es va refredar fins a 0 °C (bany de gel) i es va addicionar H₂O₂ al 30% p/v (7'20 mL, 63'7 mmol, 4'7 equiv.) i LiOH·H₂O (1'75 g, 41'1 mmol, 3'0 equiv.). La mescla de reacció es va agitar a 0 °C durant 5 h i es va tractar amb una dissolució de Na₂SO₃ 1'5 N (70 mL, pH 9) a 0 °C per destruir l'H₂O₂. La mescla resultant es va extreure amb CH₂Cl₂ (3×150 mL) i els extractes orgànics units es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, recuperant la pantolactama (*R*)-**2a** (2'50 g, 88% de recuperació, > 99% ee, determinat per HPLC quiral).

La fase aquosa es va acidificar amb HCl 1 N fins a pH 2–3 i es va extreure amb AcOEt (3×150 mL). Els extractes orgànics units es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se l'àcid (*S*)-**49** (1'60 g, 95% de rendiment, 70% de p.o.) en forma de líquid incolor.

IR (NaCl) ν : 3500–2500 (màxims a 3109, 2978, 2942, 2883, 2691 i 2592, O-H i C-H), 1726 (C=O st), 1461, 1422, 1386, 1288, 1268, 1206, 1084, 928, 900, 882, 827, 799, 689, 668 cm⁻¹.

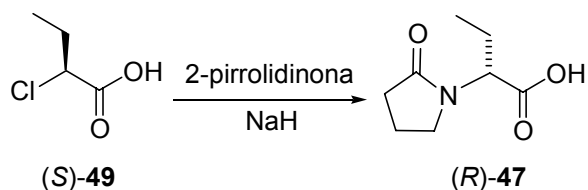
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 1'09 (dd, $J = J' = 7'4$ Hz, 3 H, 4-H₃), 2'00 (ddq, $J \approx 14'4$ Hz, $J' = J'' \approx 7'2$ Hz, 1 H) i 2'12 (ddq, $J \approx 14'4$ Hz, $J' \approx 7'2$ Hz, $J'' \approx 6'0$ Hz, 1 H) (3-H₂), 4'29 (dd, $J \approx 7'5$ Hz, $J' \approx 6'0$ Hz, 1 H, 2-H), 10'18 (senyal ample, 1 H, OH).

¹³C-RMN (75'4 MHz, CDCl₃) δ : 10'5 (CH₃, C4), 28'3 (CH₂, C3), 58'5 (CH, C2), 175'6 (C, C1).

$[\alpha]_D^{20} = -8'9$ (MeOH, $c = 2'50$). [Descrit per a (*R*)-**49** $[\alpha]_D^{20} = +12'7$ (MeOH, $c = 0'4$)].¹³⁴

¹³⁴ Shibata, S. ; Matsuchita, H. ; Kaneko, H.; Naguchi, M.; Saburi, M.; Yoshikawa, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1982**, *55*, 3546–3551.

Preparació de l'àcid (R)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butíric, (R)-47.



En un matràs de 50 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una suspensió de la 2-pirrolidinona (1'52 mL, 1'70 g, 20'0 mmol, 3 equiv.) en THF anhidre (15 mL), es va afegir NaH (55%, 872 mg, 20'0 mmol, 3 equiv.) que es va rentar amb hexà (3×10 mL) abans de fer-lo servir, la barreja es va agitar a temperatura ambient durant 45 min. Es va addicionar el cloroàcid (S)-49 (815 mg, 6'67 mmol, 70% de p.o.) dissolt en THF anhidre (4 mL) i la mescla de reacció es va agitar a temperatura ambient durant 48 h. Es va acidificar amb HCl 10% (6 mL) i es va extreure amb Et₂O (4×25 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i es va evaporar a pressió reduïda obtenint un cru de reacció (0'99 g) que es va triturar amb Et₂O (5 mL) obtenint l'àcid (R)-47 (474 mg, 42% de rendiment, 64% de p.o.) en forma de sòlid blanc.

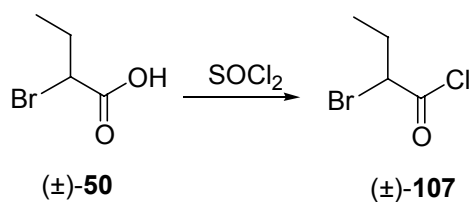
Les dades d'RMN coincideixen amb les del compost (S)-47 que es descriu a la pàgina 209.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +17'5$ (acetona, c = 1'03). [Descrit $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +27'3$ (acetona, c = 1'00)].¹³⁵

NOTA: En una altra operació realitzada a reflux durant 16 h, el rendiment va ser del 52% i la p.o. del 45%.

¹³⁵ Gobert, J.; Giurgea, C.; Geerts, J-P.; Bodson, G. *Eur. Pat. Appl.* E0165919.

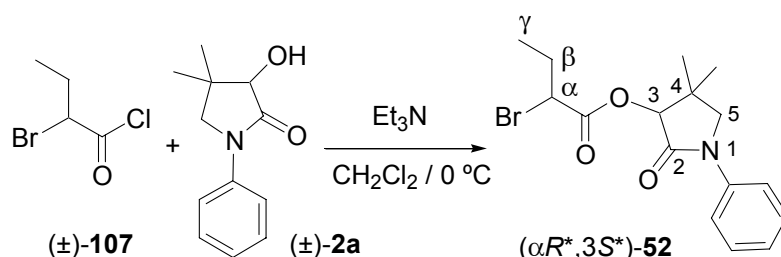
Preparació del clorur de (±)-2-bromobutanoïl, (±)-107.¹³³



En un matràs de 100 mL equipat amb agitació magnètica, es va col·locar SOCl₂ (20'0 mL, 32'6 g, 274 mmol, 1'5 equiv.), es va refredar a 0 °C i es va addicionar gota a gota l'àcid 2-bromobutíric, (±)-50 (20'0 mL, 31'3 g, 187 mmol). La mescla de reacció es va escalfar a reflux durant 2 h. Es va destil·lar l'excés de SOCl₂ (74–76 °C) i a continuació es va destil·lar el clorur d'àcid (±)-107 (28'1 g, 81% de rendiment) a pressió reduïda (55–65 °C / 40 Torr), en forma de líquid incolor.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1'10 (dd, $J \approx J' = 7'2$ Hz, 3 H, 4-H₃), 2'10 (ddq, $J \approx 14'7$ Hz, $J' = J'' \approx 7'2$ Hz, 1 H) i 2'22 (ddq, $J \approx 14'7$ Hz, $J' \approx 6'3$ Hz, $J'' \approx 7'2$ Hz, 1 H) (3-H₂), 4'48 (dd, $J = 7'2$ Hz, $J' = 6'3$ Hz, 1 H, 2-H).

Preparació d'(αR^* , $3S^*$)-2-bromobutanoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (αR^* , $3S^*$)-52.



En un matràs de 0'5 L equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució de (\pm)-**2a** (2'82 g, 13'7 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (40 mL), que es va assecat per agitació a 0 °C durant 45 min amb tamissos moleculars de 3 Å (13 g). Sobre la mescla resultant es va afegir successivament una dissolució del clorur d'àcid (\pm)-**107** (3'65 g, 19'7 mmol, 1'44 equiv.) en CH_2Cl_2 anhidre (62 mL) prèviament assecat amb tamissos moleculars de 3 Å (20 g) i una dissolució de Et_3N anhidra (6'35 mL, 4'61 g, 45'7 mmol, 3'3 equiv.) en CH_2Cl_2 anhidre (80 mL) prèviament assecat amb tamissos moleculars de 3 Å (40 g). La mescla de reacció es va agitar a 0 °C durant 1 h i es va rentar successivament amb HCl 1 N (2×80 mL) i amb dissolució aquosa saturada de NaHCO_3 (2×80 mL). La fase orgànica es va assecat amb Na_2SO_4 anhidre, es va filtrar i es va evaporar a pressió reduïda, obtenint-se una barreja d'(αR^* , $3S^*$)-**52** i (αR^* , $3R^*$)-**52** (4'86 g, rendiment quantitatiu, 83:17 dr, determinat per ^1H -RMN) en forma d'oli incolor.

Per cromatografia en columna del cru de reacció (gel de sílice, 100 g, 5 cm Ø; #1, 100 mL, hexà; #2-19, 800 mL, hexà / Et_2O 90:10; #20-40, 800 mL, hexà / Et_2O 80:20) es va obtenir la mostra analítica d'(αR^* , $3S^*$)-**52** (#23-37, 4'15 g, 85% de rendiment, 83:17 dr, determinat per ^1H -RMN) en forma d'oli incolor.

$R_f = 0'91$ (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 1:1).

IR (NaCl) ν : 2970, 2936, 2877, 1746 (C=O st èster), 1716 (C=O st lactama), 1598, 1500, 1480, 1459, 1409, 1385, 1325, 1263, 1205, 1150, 1121, 1090, 759, 691 cm^{-1} .

Dades espectroscòpiques del diastereòmer majoritari, (αR^* , $3S^*$)-52.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1'11 (dd, $J = J' = 7'5$ Hz, 3 H, $\gamma\text{-H}_3$), 1'20 (s, 3 H, $4\alpha\text{-CH}_3$), 1'32 (s, 3 H, $4\beta\text{-CH}_3$), 2'10 (ddq, $J \approx 14'4$ Hz, $J' \approx J'' \approx 7'2$ Hz, 1 H) i 2'24 (ddq, $J \approx 14'4$ Hz, $J' \approx J'' \approx 7'2$ Hz, 1 H) ($\beta\text{-H}_2$), 3'54 (d, $J = 9'6$ Hz, 1 H, $5\alpha\text{-H}$), 3'63 (d, $J = 9'6$ Hz, 1 H, $5\beta\text{-H}$), 4'31 (dd, $J = J' =$

7'2 Hz, 1 H, α -H), 5'42 (s, 1 H, 3-H), 7'17 (tt, $J \approx 7'2$ Hz, $J' \approx 1'2$ Hz, 1 H, Ar-Hpara N-fenil), 7'37 (m, 2 H, Ar-Hmeta N-fenil), 7'62 (m, 2 H, Horto N-fenil).

^{13}C -RMN (75'4 MHz, CDCl_3) δ : 11'9 (CH_3 , $\text{C}\gamma$), 21'1 (CH_3 , $4\alpha\text{-CH}_3$), 24'8 (CH_3 , $4\beta\text{-CH}_3$), 28'6 (CH_2 , $\text{C}\beta$), 37'5 (C, C4), 47'7 (CH, $\text{C}\alpha$), 57'7 (CH_2 , C5), 79'0 (CH, C3), 119'4 (CH, Ar-Corto N-fenil), 124'9 (CH, Ar-Cpara N-fenil), 128'9 (CH, Ar-Cmeta N-fenil), 138'8 (C, Ar-Cipso N-fenil), 168'0 (C, C2), 168'8 (C, COO).

Senyals significatives del diastereòmer minoritari, (αS^* , 3S^*)-52.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1'10 (dd, $J \approx J' \approx 7'2$ Hz, 3 H, $\gamma\text{-H}_3$), 1'21 (s, 3 H, $4\alpha\text{-CH}_3$), 1'33 (s, 3 H, $4\beta\text{-CH}_3$), 3'53 (d, $J = 9'6$ Hz, 1 H, $5\alpha\text{-H}$), 3'63 (d, $J = 9'6$ Hz, 1 H, $5\beta\text{-H}$), 4'36 (dd, $J = 8'1$ Hz, $J' = 6'6$ Hz, 1 H, $\alpha\text{-H}$), 5'44 (s, 1 H, 3-H).

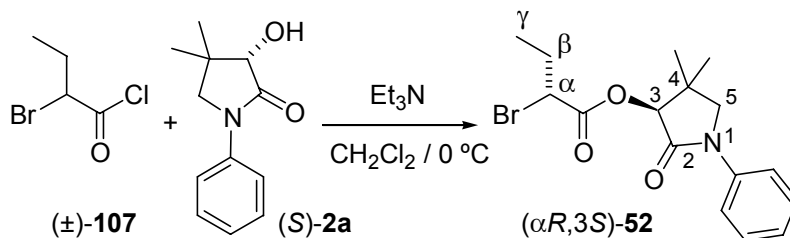
^{13}C -RMN (75'4 MHz, CDCl_3) δ : 11'8 (CH_3 , $\text{C}\gamma$), 21'0 (CH_3 , $4\alpha\text{-CH}_3$), 24'8 (CH_3 , $4\beta\text{-CH}_3$), 28'1 (CH_2 , $\text{C}\beta$), 37'8 (C, C4), 46'9 (CH, $\text{C}\alpha$), 57'8 (CH_2 , C5), 79'0 (CH, C3), 119'4 (CH, Ar-Corto N-fenil), 124'9 (CH, Ar-Cpara N-fenil), 128'9 (CH, Ar-Cmeta N-fenil), 138'8 (CH, Ar-Cipso N-fenil), 168'2 (C, C2), 169'4 (C, COO).

Anàlisi elemental:

Calculada per a $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrNO}_3$: C 54'25% H 5'69% N 3'95% Br 22'56%.

Trobada: C 53'96% H 5'70% N 3'81% Br 22'84%.

Preparació d'(α R,3S)-2-bromobutanoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (α R,3S)-52.



En un matràs de 0'5 L equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució d'(*S*)-**2a** (4'84 g, 23'6 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (70 mL), que es va assecar per agitació a 0 °C durant 45 min amb tamissos moleculars de 3 Å (22 g). Sobre la mescla resultant es va afegir successivament una dissolució del clorur d'àcid (\pm)-**107** (6'22 g, 33'5 mmol, 1'42 equiv.) en CH₂Cl₂ anhidre (107 mL) prèviament assecat amb tamissos moleculars de 3 Å (34 g) i una dissolució de Et₃N anhidra (10'8 mL, 7'84 g, 77'9 mmol, 3'3 equiv.) en CH₂Cl₂ anhidre (140 mL) prèviament assecat amb tamissos moleculars de 3 Å (70 g). La mescla de reacció es va agitar a -20 °C durant 4 h i es va rentar successivament amb HCl 1 N (2×120 mL) i amb dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ (2×120 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i es va evaporar a pressió reduïda, obtenint-se l'èster (α R,3S)-**52** (8'35 g, rendiment quantitatiu, 92:8 dr, determinat per ¹H-RMN) en forma d'oli incolor.

Una alíquota del cru de reacció (4'60 g) es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice, 200 g, 5 cm Ø; #1, 200 mL, hexà; #2-34, 2 L, hexà / Et₂O 90:10; #35-106, 4'6 L, hexà / Et₂O 85:15) aïllant-se successivament l'èster (α R,3S)-**52** essencialment pur (#50-65, 2'69 g, > 98:2 dr, determinat per ¹H-RMN) en forma de sòlid blanc i mescles d'(α R,3S)-**52** i (α S,3S)-**52** (#66-91, 1'22 g) en forma d'oli incolor.

L'alíquota del cru de reacció restant (4'00 g) es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice, 190 g, 5 cm Ø; #1, 200 mL, hexà; #2, 2'6 L, hexà / Et₂O 90:10; #3-71, 3'7 L, hexà / Et₂O 85:15) aïllant-se successivament l'èster (α R,3S)-**52** essencialment pur (#13-31, 2'53 g, > 98:2 dr, determinat per ¹H-RMN) en forma de sòlid blanc i mescles d'(α R,3S)-**52** i (α S,3S)-**52** (#32-69, 1'11 g) en forma d'oli incolor.

Les mescles de (α R,3S)-**52** i (α S,3S)-**52** obtingudes (2'33 g) es van sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice, 120 g, 5 cm Ø; #1, 200 mL, hexà; #2, 1'8 L, hexà / Et₂O 90:10; #3-56, 3'2 L, hexà / Et₂O 85:15) aïllant-se successivament l'èster (α R,3S)-**52** essencialment pur (#11-16, 0'38 g, > 98:2 dr, determinat per ¹H-RMN) en forma de sòlid blanc i mescles d'(α R,3S)-**52** i (α S,3S)-**52** (#17-52, 1'67 g) en forma d'oli incolor.

Part Experimental. Capítol 2

Rendiment global de l'èster ($\alpha R,3S$)-**52** (5'60 g, 67%, > 98:2 dr, determinat per $^1\text{H-RMN}$ de 300 MHz i HPLC quiral).

$R_f = 0'21$ (gel de sílice, 8 cm, hexà / Et₂O 3:1).

Punt de fusió: 64–65 °C (hexà / Et₂O 85:15).

IR (KBr) ν : 2971, 2941, 2879, 1742 (C=O st èster), 1712 (C=O st lactama), 1596, 1491, 1466, 1409, 1385, 1375, 1325, 1298, 1272, 1227, 1206, 1151, 1117, 1053, 1029, 771, 716, 695, 606 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl₃) δ : 1'11 (dd, $J = J' = 7'2$ Hz, 3 H, $\gamma\text{-H}_3$), 1'20 (s, 3 H, 4 α -CH₃), 1'32 (s, 3 H, 4 β -CH₃), 2'10 (ddq, $J \approx 14'4$ Hz, $J' \approx J'' \approx 7'2$ Hz, 1 H) i 2'24 (ddq, $J \approx 14'4$ Hz, $J' \approx J'' \approx 7'2$ Hz, 1 H) ($\beta\text{-H}_2$), 3'54 (d, $J = 9'6$ Hz, 1 H, 5 α -H), 3'63 (d, $J = 9'6$ Hz, 1 H, 5 β -H), 4'31 (dd, $J = J' = 7'2$ Hz, 1 H, $\alpha\text{-H}$), 5'42 (s, 1 H, 3-H), 7'17 (tt, $J \approx 7'2$ Hz, $J' \approx 1'2$ Hz, 1 H, Ar-H \textit{para} N-fenil), 7'37 (m, 2 H, Ar-H \textit{meta} N-fenil), 7'62 (m, 2 H, H \textit{orto} N-fenil).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75'4 MHz, CDCl₃) δ : 11'9 (CH₃, C γ), 21'1 (CH₃, 4 α -CH₃), 24'8 (CH₃, 4 β -CH₃), 28'6 (CH₂, C β), 37'5 (C, C4), 47'7 (CH, C α), 57'7 (CH₂, C5), 79'0 (CH, C3), 119'4 (CH, Ar-C \textit{orto} N-fenil), 124'9 (CH, Ar-C \textit{para} N-fenil), 128'9 (CH, Ar-C \textit{meta} N-fenil), 138'8 (C, Ar-C \textit{ipso} N-fenil), 168'0 (C, C2), 168'8 (C, COO).

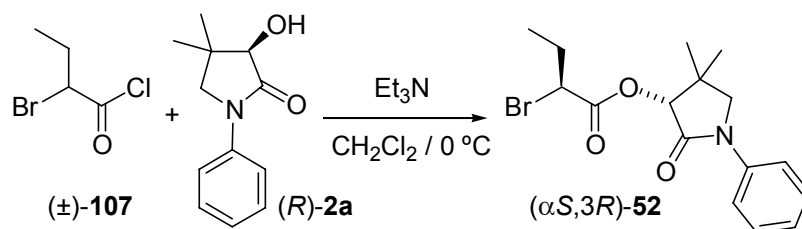
$[\alpha]_D^{20} = -36'6$ (CHCl₃, c = 1'19).

Anàlisi elemental:

Calculada per a C₁₆H₂₀BrNO₃: C 54'25% H 5'69% N 3'95% Br 22'56%.

Trobada: C 54'46% H 5'71% N 3'91% Br 22'48%.

Preparació d'(α S,3R)-2-bromobutanoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (α S,3'R)-52.



En un matràs de 0'5 L equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució d'(*R*)-**2a** (4'84 g, 23'6 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (70 mL), que es va assecar per agitació a 0 °C durant 45 min amb tamissos moleculars de 3 Å (22 g). Sobre la mescla resultant es va afegir successivament una dissolució del clorur d'àcid (\pm)-**107** (6'22 g, 33'5 mmol, 1'42 equiv.) en CH₂Cl₂ anhidre (107 mL) prèviament assecada amb tamissos moleculars de 3 Å (34 g) i una dissolució de Et₃N anhidra (10'8 mL, 7'84 g, 77'9 mmol, 3'3 equiv.) en CH₂Cl₂ anhidre (140 mL) prèviament assecada amb tamissos moleculars de 3 Å (70 g). La mescla de reacció es va agitar a -20 °C durant 4 h i es va rentar successivament amb HCl 1 N (2×120 mL) i amb dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ (2×120 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i es va evaporar a pressió reduïda, obtenint-se l'èster (α S,3R)-**52** (8'36 g, rendiment quantitatiu, 95:5 dr, determinat per ¹H-RMN) en forma d'oli incolor.

Una alíquota del cru de reacció (3'80 g) es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice, 200 g, 5 cm Ø; #1, 400 mL, hexà; #2-34, 2 L, hexà / Et₂O 90:10; #35-100, 4'5 L, hexà / Et₂O 85:15) aïllant-se successivament l'èster (α S,3R)-**52** essencialment pur (#49-61, 1'96 g, > 98:2 dr, determinat per ¹H-RMN) en forma de sòlid blanc i mescles d'(α S,3R)-**52** i (α R,3R)-**52** (#62-95, 1'49 g) en forma d'oli incolor.

L'alíquota del cru de reacció restant (4'96 g) es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice, 225 g, 5 cm Ø; #1, 200 mL, hexà; #2, 2'4 L, hexà / Et₂O 90:10; #3-72, 4'0 L, hexà / Et₂O 85:15) aïllant-se successivament l'èster (α S,3R)-**52** essencialment pur (#16-34, 2'89 g, > 98:2 dr, determinat per ¹H-RMN) en forma de sòlid blanc i mescles d'(α S,3R)-**52** i (α R,3R)-**52** (#35-70, 1'23 g) en forma d'oli incolor.

Les mescles d'(α S,3R)-**52** i (α R,3R)-**52** obtingudes (2'72 g) es van sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice, 200 g, 5 cm Ø; #1, 1'2 L, hexà / Et₂O 90:10; #2-71, 4'0 L, hexà / Et₂O 85:15) aïllant-se successivament l'èster (α S,3R)-**52** essencialment pur (#16-28,

Part Experimental. Capítol 2

1'13 g, > 98:2 dr, determinat per ^1H -RMN de 300 MHz) en forma de sòlid blanc i mescles d' $(\alpha\text{S},3\text{R})$ -**52** i $(\alpha\text{R},3\text{R})$ -**52** (#29-67, 1'27 g) en forma d'oli incolor.

Rendiment global de l'èster $(\alpha\text{S},3\text{R})$ -**52** (5'98 g, 71%, > 98:2 dr, determinat per ^1H -RMN).

$R_f = 0'21$ (gel de sílice, 8 cm, hexà / Et₂O 3:1).

Punt de fusió: 65–66 °C (hexà / Et₂O 85:15).

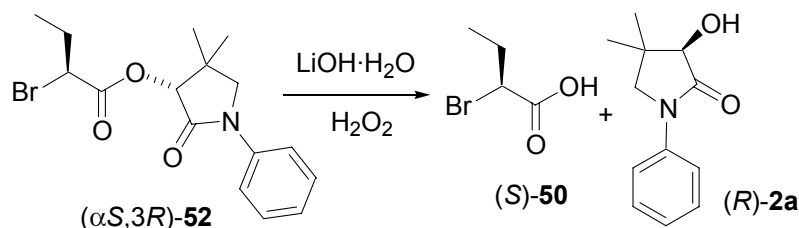
Les dades d'RMN i IR coincideixen amb les del compost $(\alpha\text{R},3\text{S})$ -**52** anteriorment descrit.

$[\alpha]_D^{20} = +38'2$ (CHCl₃, c = 1'15).

Anàlisi elemental:

Calculada per a C₁₆H₂₀BrNO₃: C 54'25% H 5'69% N 3'95% Br 22'56%.

Trobada: C 53'76% H 5'69% N 3'78% Br 22'44%.

Preparació de l'àcid (S)-2-bromobutíric, (S)-50.

En un matràs de 250 mL equipat amb agitació magnètica, es va preparar una dissolució d'(α S,3R)-**52** (2'75 g, 7'77 mmol, > 98:2 dr) en THF (132 mL). Es va refredar fins a 0 °C (bany de gel) i es va addicionar H₂O₂ al 30% p/v (4'07 mL, 35'9 mmol, 4'6 equiv.) i LiOH·H₂O (0'99 g, 23'6 mmol, 3'0 equiv.). La mescla de reacció es va agitar a 0 °C durant 7 h i es va tractar amb una dissolució de Na₂SO₃ 1'5 N (45'0 mL, pH 9) a 0 °C per destruir l'H₂O₂. La mescla resultant es va extreure amb CH₂Cl₂ (3×100 mL), els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, recuperant la pantolactama (*R*)-**2a** (1'57 g, 99% de recuperació, > 99% ee, determinat per HPLC quiral).

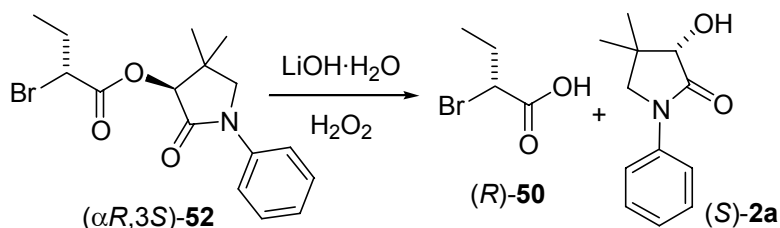
La fase aquosa es va acidificar amb HCl 1 N fins a pH 2–3 i es va extreure amb AcOEt (3×100 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se l'àcid (*S*)-**50** (1'24 g, 96% de rendiment, > 99% de p.o.) en forma de líquid incolor.

IR (NaCl) ν : 3500–2500 (màxims a 2976, 2939, 2881, 2690, 2634 i 2578, O-H i C-H), 1720 (C=O st), 1459, 1423, 1384, 1281, 1224, 1174, 931, 889, 813, 788, 665 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 1'08 (t, $J = J' = 7'2$ Hz, 3 H, 4-H₃), 2'03 (ddq, $J = 14'4$ Hz, $J' = J'' \approx 7'2$ Hz, 1 H) i 2'14 (ddq, $J = 14'4$ Hz, $J' \approx 6'6$ Hz, $J'' \approx 7'2$ Hz, 1 H) (3-H₂), 4'21 (dd, $J = J' = 7'2$ Hz, 1 H, 2-H), 10'77 (senyal ample, 1 H, OH).

¹³C-RMN (75'4 MHz, CDCl₃) δ : 11'8 (CH₃, C4), 28'1 (CH₂, C3), 47'0 (CH, C2), 175'9 (C, C1).

$[\alpha]_D^{20} = -32'9$ (MeOH, c = 2'50). [Descrit $[\alpha]_D^{28} = -31'0$ (MeOH, c = 2'50)].⁷⁸

Preparació de l'àcid (*R*)-2-bromobutíric, (*R*)-50.

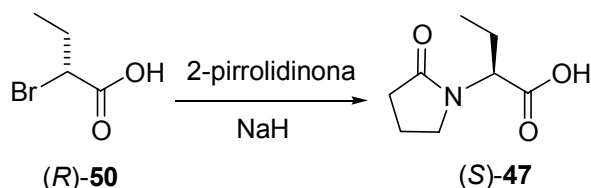
En un matràs de 250 mL equipat amb agitació magnètica, es va preparar una dissolució d'($\alpha R,3S$)-**52** (2'75 g, 7'77 mmol, dr > 98/2) en THF (132 mL). Es va refredar fins a 0 °C (bany de gel) i es va addicionar H₂O₂ al 30% p/v (4'07 mL, 35'9 mmol, 4'6 equiv.) i LiOH·H₂O (0'99 g, 23'6 mmol, 3'0 equiv.). La mescla de reacció es va agitar a 0 °C durant 7 h i es va tractar amb una dissolució de Na₂SO₃ 1'5 N (45'0 mL, pH 9) a 0 °C per destruir l'excés d'H₂O₂. La mescla resultant es va extreure amb CH₂Cl₂ (3×100 mL), els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, recuperant la pantolactama (*S*)-**2a** (1'53 g, 96% de recuperació, > 99% ee, determinat per HPLC quiral).

La fase aquosa es va acidificar amb HCl 1 N fins a pH 2–3 i es va extreure amb AcOEt (3×100 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se l'àcid (*R*)-**50** (1'18 g, 91% de rendiment, > 99% de p.o.) en forma de líquid incolor.

Les dades d'RMN i IR coincideixen amb les del compost (*S*)-**50** anteriorment descrit.

$[\alpha]_D^{20} = +33'6$ (MeOH, c = 2'74). [Descrit per a (*S*)-**50** $[\alpha]_D^{28} = -31'0$ (MeOH, c = 2'50)].⁷⁸

Preparació de l'àcid (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butíric, (S)-47.



En un matràs de 50 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una suspensió de la 2-pirrolidinona (1'62 mL, 1'81 g, 21'3 mmol, 3 equiv.) en THF anhidre (16 mL), es va afegir NaH (55%, 928 mg, 21'3 mmol, 3 equiv.) que es va rentar amb hexà (3×10 mL) abans de fer-lo servir. La barreja es va agitar a temperatura ambient durant 45 min, es va addicionar el bromoàcid (R)-50 (1'18 g, 7'07 mmol) dissolt en THF anhidre (4 mL) i la mescla de reacció es va agitar a temperatura ambient durant 16 h. Es va addicionar HCl 10% (6 mL), es van separar les fases i la fase aquosa es va extreure amb Et₂O (3×25 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda obtenint un cru de reacció (1'54 g) que es va triturar amb Et₂O (6 mL) obtenint l'àcid (S)-47 pur (660 mg, 54% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

Punt de fusió: 124–126 °C (Et₂O) [descriu: 125'9 °C (toluè)].⁷⁰

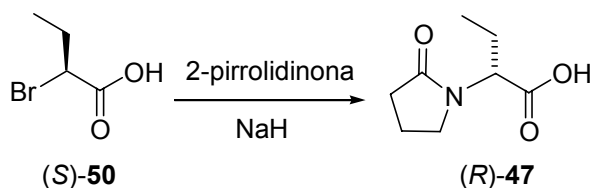
IR (KBr) ν: 3600–2500 (màxims a 2970, 2882, 2794, 2753, 2570 i 2530, O-H i C-H), 1720 i 1637 (C=O st), 1491, 1467, 1458, 1421, 1350, 1312, 1294, 1258, 1228, 1205, 1166, 1134, 952, 820, 742, 669, 641 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 0'94 (t, $J \approx J' \approx 7'2$ Hz, 3 H, 4-H₃), 1'73 (ddq, $J = 14'4$ Hz, $J' = 10'8$ Hz, $J'' = 7'2$ Hz, 1 H, 3-H_a) i 2'07 (senyal complexa, 3 H, 4'-H₂ i 3-H_b), 2'49 (m, 2 H, 3'-H₂), 3'37 (m, 1 H) i 3'57 (m, 1 H) (5'-H₂), 4'65 (dd, $J = 10'8$ Hz, $J' = 5'1$ Hz, 1 H, 2-H), 9'54 (senyal ample, 1 H, OH).

¹³C-RMN (75'4 MHz, CDCl₃) δ: 10'8 (CH₃, C4), 18'2 (CH₂, C3), 21'9 (CH₂, C4'), 30'8 (CH₂, C3'), 43'9 (CH₂, C5'), 55'4 (CH, C2), 173'7 (C, C2'), 177'1 (C, C1).

$[\alpha]_D^{20} = -27'3$ (acetona, c = 1'01). [Descriu $[\alpha]_D^{20} = -26'4$ (acetona, c = 1'00)].⁷⁰

Preparació de l'àcid (*R*)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butíric, (*R*)-47.



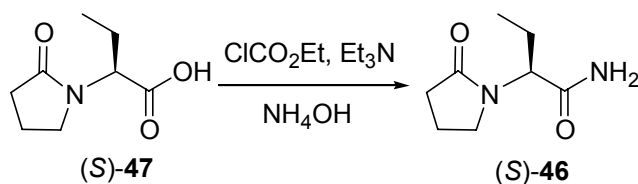
En un matràs de 50 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una suspensió de la 2-pirrolidinona (1'77 mL, 1'98 g, 23'4 mmol, 3 equiv.) en THF anhidre (18 mL), es va afegir NaH (55%, 1'02 g, 23'4 mmol, 3 equiv.) que es va rentar amb hexà (3×10 mL) abans de fer-lo servir, i es va agitar a temperatura ambient durant 45 min. Es va addicionar el bromoàcid (*S*)-**50** (1'30 g, 7'80 mmol) dissolt en THF anhidre (4 mL) i la mescla de reacció es va agitar a temperatura ambient durant 16 h. Es va addicionar H₂O (1 mL) i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda. El sòlid resultant es va rentar amb Et₂O (5×5 mL), es va acidificar amb HCl 10% (12 mL) i es va extreure amb Et₂O (4×50 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i es va evaporar a pressió reduïda obtenint l'àcid (*R*)-**47** pur (830 mg, 62% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

Punt de fusió: 124–126 °C (Et₂O) [descriu: 126 °C].¹³⁵

Les dades d'RMN i IR coincideixen amb les del compost (*S*)-**47** anteriorment descriu.

$[\alpha]_D^{20} = +26'5$ (acetona, $c = 1'02$). [Descriu $[\alpha]_D^{20} = +27'3$ (acetona, $c = 1'00$)].¹³⁵

Preparació d'(*S*)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butiramida, (*S*)-46.



En un matràs de 50 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució de l'àcid (*S*)-47 (454 mg, 2'65 mmol) en THF anhidre (4 mL) i Et₃N anhidra (0'39 mL, 0'28 g, 2'78 mmol, 1'05 equiv.). Es va refredar a 0 °C, es va addicionar cloroformat d'etil (0'27 mL, 0'31 g, 2'78 mmol, 1'05 equiv.) i la mescla de reacció es va agitar a 0 °C durant 30 min. Es va addicionar NH₄OH (25%, 1'75 mL, 13'3 mmol, 4'2 equiv.) a 0 °C i es va agitar a temperatura ambient durant 16 h. Es va addicionar K₂CO₃ (384 mg, 2'78 mmol, 1'05 equiv.) i es va eliminar el dissolvent i l'excés de Et₃N a pressió reduïda. El sòlid resultant es va extreure amb CH₂Cl₂ (3×8 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda obtenint (*S*)-46 (361 mg, 80% de rendiment, 90% ee, determinat per HPLC quiral) en forma de sòlid groguenc. L'amida (*S*)-46 es va cristal·litzar d'acetona (10 mL) i es va obtenir (*S*)-46 pur (293 mg, 65% de rendiment, 99'2% ee, determinat per HPLC quiral) en forma de sòlid blanc.

Punt de fusió: 115–117 °C (acetona) [descrit: 117 °C (AcOEt)].⁷⁰

IR (KBr) ν : 3362, 3192, 2991, 2940, 2912, 2760, 1670 (C=O st), 1491, 1458, 1431, 1382, 1341, 1317, 1296, 1280, 1214, 1168, 1122, 1083, 1012, 813, 789, 704, 671, 637, cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 0'90 (dd, $J = J' = 7'5$ Hz, 3 H, 4-H₃), 1'69 (ddq, $J \approx 14'4$ Hz, $J' = 9'3$ Hz, $J'' \approx 7'5$ Hz, 1 H) i 1'97 (ddq, $J \approx 14'1$ Hz, $J' \approx J'' \approx 7'2$ Hz, 1 H) (3-H₂), 1'98-2'15 (senyal complexa, 2 H, 4'-H₂), 2'43 (m, 2 H, 3'-H₂), 3'40 (m, 1 H) i 3'50 (m, 1 H) (5'-H₂), 4'51 (dd, $J = 9'0$ Hz, $J' = 6'6$ Hz, 1 H, 2-H), 6'13 (senyal ample, 1 H) i 6'68 (senyal ample, 1 H) (NH₂).

¹³C-RMN (75'4 MHz, CDCl₃) δ : 10'5 (CH₃, C4), 18'1 (CH₂, C3), 21'1 (CH₂, C4'), 31'0 (CH₂, C3'), 43'7 (CH₂, C5'), 55'9 (CH, C2), 172'4 (C, C1), 175'8 (C, C2').

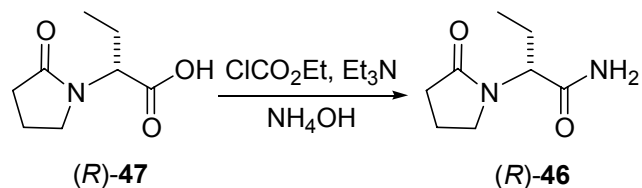
$[\alpha]_D^{20} = -90'5$ (acetona, $c = 0'99$). [Descrit $[\alpha]_D^{25} = -90'0$ (acetona, $c = 1'00$)].⁷⁰

Condicions d'HPLC:

- Columna: Chiralcel OD-H.
- Eluent: hexà / EtOH 95 : 5.

- Flux: 0'8 mL / min.
- Temps de retenció d'(S)-**46**: 25'89 min.
- 99'2% ee.

Preparació d'(*R*)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butiramida, (*R*)-46.



En un matràs de 50 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució de l'àcid (*R*)-47 (960 mg, 5'61 mmol) en THF anhidre (8 mL) i Et₃N anhidra (0'82 mL, 0'60 g, 5'89 mmol, 1'05 equiv.). Es va refredar a 0 °C, es va addicionar cloroformat d'etil (0'56 mL, 0'64 g, 5'89 mmol, 1'05 equiv.) i la mescla de reacció es va agitar a 0 °C durant 30 min. Es va addicionar NH₄OH (25%, 3'70 mL, 28'0 mmol, 5 equiv.) a 0 °C i es va agitar a temperatura ambient durant 16 h. Es va addicionar K₂CO₃ (814 mg, 5'89 mmol, 1'05 equiv.) i es va eliminar el dissolvent i l'excés de Et₃N a pressió reduïda. El sòlid resultant es va extreure amb CH₂Cl₂ (3×10 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda obtenint (*R*)-46 (859 mg, 90% de rendiment, 91% ee, determinat per HPLC quiral) en forma de sòlid groguenc. L'amida (*R*)-46 es va cristal·litzar d'acetona (3 mL) i es va obtenir (*R*)-46 pur (605 mg, 63% de rendiment, > 99% ee, determinat per HPLC quiral) en forma de sòlid blanc.

Punt de fusió: 114–116 °C (acetona) [descriu: 115–117 °C (AcOEt)].¹³⁵

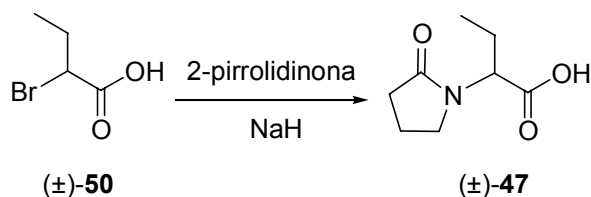
Les dades d'RMN i IR coincideixen amb les del compost (*S*)-46 anteriorment descrit.

$[\alpha]_D^{20} = +89'8$ (acetona, c = 1'00). [Descriu $[\alpha]_D^{25} = +90'7$ (acetona, c = 1'00)].¹³⁵

Condicions d'HPLC:

- Columna: Chiralcel OD-H.
- Eluent: hexà / EtOH 95 : 5.
- Flux: 0'8 mL / min.
- Temps de retenció d'(*R*)-46: 21'54 min.
- > 99% ee.

Preparació de l'àcid (±)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butíric, (±)-47.



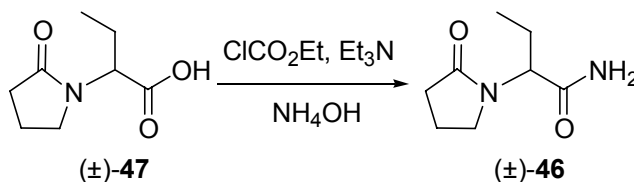
En un matràs de 50 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una suspensió de la 2-pirrolidinona (1'57 mL, 1'76 g, 20'7 mmol, 3 equiv.) en THF anhidre (20 mL) i NaH (55%, 903 mg, 20'7 mmol, 3 equiv.) prèviament rentat amb hexà (3×10 mL) i es va agitar a temperatura ambient durant 45 min. Es va addicionar el bromoàcid (±)-50 (0'74 mL, 1'16 g, 6'90 mmol) i la mescla de reacció es va escalfar a reflux durant 16 h. Es va addicionar HCl 10% (6 mL), es van separar les fases i la fase aquosa es va extreure amb Et₂O (3×25 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda obtenint un cru de reacció (1'25 g) que es va triturar amb Et₂O (6 mL) obtenint l'àcid (±)-47 pur (943 mg, 80% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

Punt de fusió: 155–157 °C (Et₂O) [descriu: 155–156 °C (iPrOH)].⁷⁰

IR (KBr) ν: 3600–2500 (màxims a 2976, 2879, 2561 i 2530, O-H i C-H), 1721 (C=O st), 1636 (C=O st lactama), 1466, 1450, 1420, 1293, 1276, 1238, 1199, 950, 738, 640 cm⁻¹.

Les dades d'RMN coincideixen amb les del compost (S)-47 anteriorment descrit.

Preparació de (±)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butiramida, (±)-46.



En un matràs de 50 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució de l'àcid (±)-47 (500 mg, 2'92 mmol) en THF anhidre (2 mL) i Et₃N anhidra (0'43 mL, 0'31 g, 3'07 mmol, 1'05 equiv.). Es va refredar a 0 °C, es va addicionar cloroformat d'etil (0'29 mL, 0'33 g, 3'04 mmol, 1'04 equiv.) i la mescla de reacció es va agitar a 0 °C durant 30 min. Es va addicionar NH₄OH (25%, 1'90 mL, 13'6 mmol, 4'6 equiv.) a 0 °C i es va agitar a temperatura ambient durant 16 h. Es va addicionar K₂CO₃ (414 mg, 3'00 mmol, 1'03 equiv.) i es va eliminar el dissolvent i la Et₃N a pressió reduïda. El sòlid resultant es va extreure amb CH₂Cl₂ (3×8 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda obtenint (±)-46 (429 mg, 86% de rendiment) en forma de sòlid groguenc. L'amida (±)-46 es va cristal·litzar d'acetona (10 mL) i es va obtenir (±)-46 pur (328 mg, 66% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

Punt de fusió: 113–114 °C (acetona) [descrit: 122 °C (AcOEt)].⁷⁰

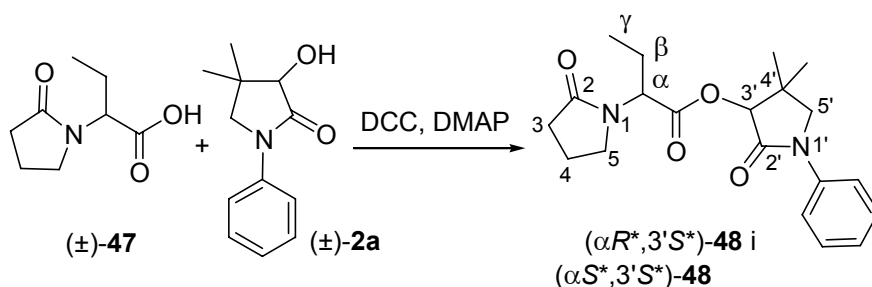
IR (KBr) ν: 3387, 3314, 3258, 3202, 2966, 2952, 2923, 2872, 1674 (C=O st), 1616 (C=O st lactama), 1492, 1460, 1142, 1423, 1386, 1308, 1271, 1247, 1212, 1176, 1133, 691, 657, 627 cm⁻¹.

Les dades d'RMN coincideixen amb les del compost (S)-46 anteriorment descrit.

Condicions d'HPLC:

- Columna: Chiralcel OD-H.
- Eluent: hexà / EtOH 95 : 5.
- Flux: 0'8 mL / min.
- Temps de retenció d'(R)-46 i (S)-46: 21'13 min i 27'31 min, respectivament.
- Factors de capacitat: $k_1' = 3'70$ i $k_2' = 5'07$.
- Factor de selectivitat: $\alpha = 1'37$.
- Resolució: Res. = 3'38.

Preparació d'(αR^* , $3'S^*$)- i (αS^* , $3'S^*$)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (αR^* , $3'S^*$)- i (αS^* , $3'S^*$)-48.



En un matràs de 25 mL equipat amb agitació magnètica, es va preparar una dissolució de l'àcid (\pm)-**47** (250 mg, 1'46 mmol, 1'1 equiv.) en CH_2Cl_2 anhidre (4'5 mL). Es va refredar a 0 °C, es va addicionar la DCC en porcions (302 mg, 1'46 mmol, 1'1 equiv.) i es va agitar a aquesta temperatura durant 20 min. Es va addicionar (\pm)-**2a** (272 mg, 1'33 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (3'5 mL) i la DMAP (8 mg, 0'07 mmol, 0'05 equiv.) i es va agitar a temperatura ambient durant 2 h. Es va filtrar la DCU precipitada a través de Celite® i el filtrat es va concentrar a pressió reduïda. Es va addicionar H_2O (15 mL) i dissolució saturada de NaCl (3 mL) i es va extreure amb AcOEt (3×15 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es va filtrar i es va evaporar a pressió reduïda, obtenint-se la barreja d'(αS^* , $3'S^*$)-**48** i (αR^* , $3'S^*$)-**48** (476 mg, rendiment quantitatiu, 45:55 dr, determinat per $^1\text{H-RMN}$) en forma d'oli groguenc.

El cru de reacció (476 mg) es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice, 15 g, 2'5 cm Ø; #1, 100 mL, hexà; #2-6, 100 mL, hexà / AcOEt 90:10; #7-10, 100 mL, hexà / AcOEt 80:20; #11-14, 100 mL, hexà / AcOEt 70:30; #15-18, 100 mL, hexà / AcOEt 60:40; #19-41, 550 mL, hexà / AcOEt 50:50) aïllant-se successivament (αR^* , $3'S^*$)-**48** essencialment pur (#20-23, 39 mg, 8% de rendiment, > 98:2 dr, determinat per $^1\text{H-RMN}$), una mescla d'(αR^* , $3'S^*$)-**48** i (αS^* , $3'S^*$)-**48** (#24-30, 249 mg, 36:64 dr) i l'èster (αS^* , $3'S^*$)-**48** essencialment pur (#31-41, 47 mg, 10% de rendiment, > 98:2 dr, determinat per $^1\text{H-RMN}$) en forma d'olis groguencs.

Dades espectroscòpiques i analítiques de l'estereoisòmer minoritari (αR^* , $3'S^*$)-48**, > 98:2 dr.**

$R_f = 0'21$ (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 2:1).

IR (NaCl) ν : 2968, 2930, 2878, 1751 (C=O st èster), 1706 (C=O st lactama), 1686 (C=O st lactama), 1598, 1500, 1460, 1408, 1385, 1325, 1284, 1206, 1176, 1164, 1120, 1083, 1070, 758, 691, 666 cm^{-1} .

Part Experimental. Capítol 2

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 0'96 (dd, $J \approx J' \approx 7'4$ Hz, 3 H, $\gamma\text{-H}_3$), 1'10 (s, 3 H, $4'\alpha\text{-CH}_3$), 1'29 (s, 3 H, $4'\beta\text{-CH}_3$), 1'80 (ddq, $J = 14'4$ Hz, $J' = 10'5$ Hz, $J'' \approx 7'2$ Hz, 1 H, $\beta\text{-H}_a$), 1'95-2'20 (senyal complexa, 3H, 4-H₂ i $\beta\text{-H}_b$), 2'33-2'51 (senyal complexa, 2 H, 3-H₂), 3'36 (m, 1 H) i 3'62 (m, 1 H) (5-H₂), 3'52 (d, $J = 9'6$ Hz, 1 H, $5'\alpha\text{-H}$), 3'61 (d, $J \approx 9'6$ Hz, 1 H, $5'\beta\text{-H}$), 4'86 (dd, $J \approx 10'5$ Hz, $J' \approx 4'8$ Hz, 1 H, $\alpha\text{-H}$), 5'40 (s, 1 H, 3'-H), 7'17 (t, $J \approx 7'5$ Hz, $J' \approx 1'2$ Hz, 1 H, Ar-Hpara N-fenil), 7'38 (m, 2 H, Ar-Hmeta N-fenil), 7'59 (m, 2 H, Horto N-fenil).

^{13}C -RMN (75'4 MHz, CDCl_3) δ : 10'7 (CH_3 , C γ), 18'4 (CH_2 , C β), 21'1 (CH_3 , $4'\alpha\text{-CH}_3$), 21'9 (CH_2 , C4), 24'6 (CH_3 , $4'\beta\text{-CH}_3$), 30'9 (CH_2 , C3), 37'3 (C, C4'), 43'6 (CH_2 , C5), 55'2 (CH, C α), 57'7 (CH_2 , C5'), 78'7 (CH, C3'), 119'4 (CH, Ar-Corto N-fenil), 125'0 (CH, Ar-Cpara N-fenil), 128'9 (CH, Ar-Cmeta N-fenil), 138'8 (C, Ar-Cipso N-fenil), 168'4 (C, C2'), 170'1 (C, C2), 176'0 (C, COO).

Anàlisi elemental:

Calculada per a $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$:

C 67'02% H 7'31% N 7'82%.

Trobada:

C 67'27% H 7'63% N 7'45%.

Dades espectroscòpiques i analítiques de l'estereoisòmer majoritari (αS^* , $3'\text{S}^*$)-48, > 98:2 dr.

$R_f = 0'17$ (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 2:1).

IR (NaCl) ν : 2969, 2934, 2879, 1751 (C=O st èster), 1714 (C=O st lactama), 1690 (C=O st lactama), 1598, 1500, 1461, 1411, 1386, 1326, 1285, 1179, 1084, 1070, 762, 729, 692 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 0'99 (dd, $J = J' = 7'4$ Hz, 3 H, $\gamma\text{-H}_3$), 1'16 (s, 3 H, $4'\alpha\text{-CH}_3$), 1'30 (s, 3 H, $4'\beta\text{-CH}_3$), 1'86 (ddq, $J \approx 14'4$ Hz, $J' = 10'8$ Hz, $J'' \approx 7'2$ Hz, 1 H, $\beta\text{-H}_a$), 1'97-2'22 (senyal complexa, 3H, 4-H₂ i $\beta\text{-H}_b$), 2'45 (m, 2 H, 3-H₂), 3'40 (m, 1 H) i 3'70 (m, 1 H) (5-H₂), 3'54 (d, $J = 9'6$ Hz, 1 H, $5'\alpha\text{-H}$), 3'62 (d, $J = 9'6$ Hz, 1 H, $5'\beta\text{-H}$), 4'81 (dd, $J \approx 10'5$ Hz, $J' \approx 4'8$ Hz, 1 H, $\alpha\text{-H}$), 5'39 (s, 1 H, 3'-H), 7'17 (t, $J \approx 7'5$ Hz, $J' \approx 1'2$ Hz, 1 H, Ar-Hpara N-fenil), 7'38 (m, 2 H, Ar-Hmeta N-fenil), 7'61 (m, 2 H, Horto N-fenil).

^{13}C -RMN (75'4 MHz, CDCl_3) δ : 10'9 (CH_3 , C γ), 18'4 (CH_2 , C β), 21'1 (CH_3 , $4'\alpha\text{-CH}_3$), 22'5 (CH_2 , C4), 24'7 (CH_3 , $4'\beta\text{-CH}_3$), 30'9 (CH_2 , C3), 37'2 (C, C4'), 43'7 (CH_2 , C5), 55'3 (CH, C α), 57'7 (CH_2 , C5'), 78'7 (CH, C3'), 119'4 (CH, Ar-Corto N-fenil), 124'9 (CH, Ar-Cpara N-fenil), 128'9 (CH, Ar-Cmeta N-fenil), 138'9 (C, Ar-Cipso N-fenil), 168'4 (C, C2'), 170'5 (C, C2), 175'9 (C, COO).

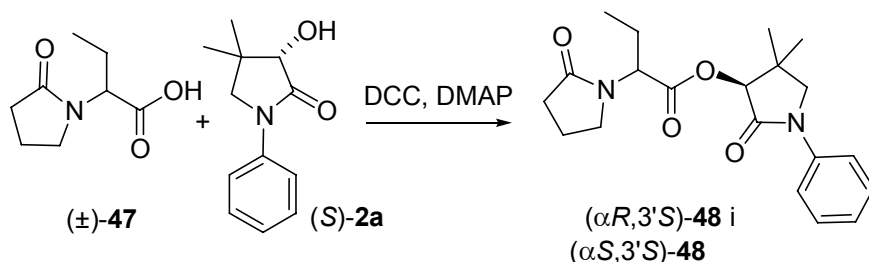
Part Experimental. Capítol 2

Anàlisi elemental:

Calculada per a $C_{20}H_{26}N_2O_4 \cdot 1/4H_2O$: C 66'19% H 7'36% N 7'72%.

Trobada: C 66'42% H 7'67% N 7'60%.

Preparació d'(α R,3'S)- i (α S,3'S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (α R,3'S)- i (α S,3'S)-48.



En un matràs de 100 mL equipat amb agitació magnètica, es va preparar una dissolució de l'àcid (\pm)-**47** (1'40 g, 8'19 mmol, 1'1 equiv.) en CH_2Cl_2 anhidre (20 mL). Es va refredar a 0 °C, es va addicionar la DCC en porcions (1'69 g, 8'19 mmol, 1'1 equiv.) i es va agitar a aquesta temperatura durant 20 min. Es va addicionar (S)-**2a** (1'53 g, 7'46 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (18 mL) i la DMAP (46 mg, 0'38 mmol, 0'05 equiv.) i es va agitar a -78 °C durant 16 h. Es va filtrar la DCU precipitada a través de Celite® i el filtrat es va concentrar a pressió reduïda. Es va addicionar H_2O (30 mL) i dissolució saturada de NaCl (5 mL) i es va extreure amb AcOEt (3×60 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es va filtrar i es va evaporar a pressió reduïda, obtenint-se una barreja d'(α R,3'S)-**48** i (α S,3'S)-**48** (2'67 g, rendiment quantitatiu, 40:60 dr, determinat per $^1\text{H-RMN}$) en forma d'oli groguenc.

El cru de reacció (2'67 g) es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice, 145 g, 5 cm Ø; #1, 200 mL, hexà; #2, 300 mL, hexà / Et_2O 90:10; #3, 400 mL, hexà / Et_2O 80:20; #4, 800 mL, hexà / Et_2O 70:30; #5-23, 1'2 L, hexà / Et_2O 60:40; #24-46, 2'4 L, hexà / Et_2O 50:50; #47, 800 mL, hexà / Et_2O 45:55; #48, 400 mL, hexà / Et_2O 40:60; #49, 800 mL, hexà / Et_2O 35:65; #50-170, 6'4 L, hexà / Et_2O 30:70; #171-230, 3'2 L, hexà / Et_2O 25:75) aïllant-se successivament (α R,3'S)-**48** essencialment pur (#69-100, 669 mg, 25% de rendiment, > 98:2 dr, determinat per $^1\text{H-RMN}$), una mescla d'(α R,3'S)-**48** i (α S,3'S)-**48** (#101-145, 1'02 g, 35:65 dr) i l'èster (α S,3'S)-**48** essencialment pur (#146-226, 630 mg, 24% de rendiment, > 98:2 dr, determinat per $^1\text{H-RMN}$) en forma d'olis groguencs.

Dades espectroscòpiques i analítiques de l'estereoisòmer minoritari (α R,3'S)-48, > 98:2 dr.

$R_f = 0'38$ (gel de sílice, 8 cm, AcOEt / hexà 2:1).

IR (NaCl) v: 2969, 2934, 2880, 1748 (C=O st èster), 1712 (C=O st lactama), 1692 (C=O st lactama), 1598, 1499, 1462, 1412, 1386, 1325, 1284, 1207, 1184, 1082, 762, 732 cm^{-1} .

Les dades d'RMN coincideixen amb les del compost ($\alpha R^*, 3'S^*$)-**48** anteriorment descrit.

$$[\alpha]_D^{20} = +50.3 \text{ (CHCl}_3, c = 1.03).$$

Anàlisi elemental:

Calculada per a $C_{20}H_{26}N_2O_4$: C 67.02% H 7.31% N 7.82%.

Trobada: C 66.66% H 7.45% N 7.45%.

Dades espectroscòpiques i analítiques de l'estereoisòmer majoritari ($\alpha S, 3''S$)-58**, > 98:2 dr.**

$R_f = 0.30$ (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 2:1).

IR (NaCl) ν : 2968, 2933, 2878, 1751 (C=O st èster), 1714 (C=O st lactama), 1692 (C=O st lactama), 1598, 1500, 1461, 1410, 1385, 1325, 1284, 1178, 1122, 1084, 1070, 761, 692 cm^{-1} .

Les dades d'RMN coincideixen amb les del compost ($\alpha S^*, 3'S^*$)-**48** anteriorment descrit.

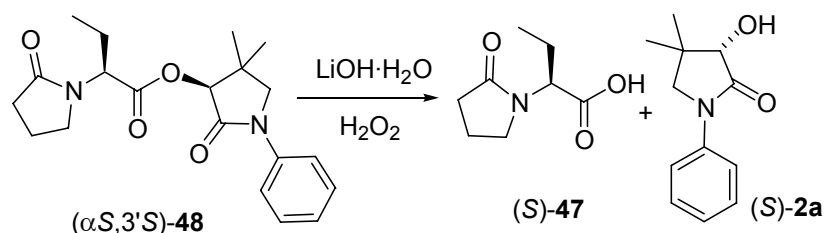
$$[\alpha]_D^{20} = -42.3 \text{ (CHCl}_3, c = 0.96).$$

Anàlisi elemental:

Calculada per a $C_{20}H_{26}N_2O_4 \cdot 2/5H_2O$: C 65.70% H 7.39% N 7.66%.

Trobada: C 65.94% H 7.76% N 7.24%.

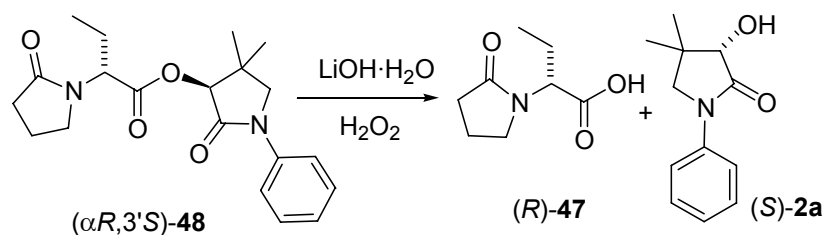
Preparació de l'àcid (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butíric, (S)-47 a partir d'(α S,3'S)-48.



En un matràs de 100 mL equipat amb agitació magnètica, es va preparar una dissolució d'(α S,3'S)-48 (466 mg, 1'30 mmol, dr > 98/2) en THF (23 mL). Es va refredar fins a 0 °C (bany de gel) i es va addicionar H_2O_2 al 30% p/v (0'70 mL, 6'18 mmol, 4'7 equiv.) i $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (165 mg, 3'93 mmol, 3 equiv.). La mescla de reacció es va agitar a 0 °C durant 7 h i es va tractar amb una dissolució de Na_2SO_3 1'5 N (7'5 mL, pH 9) a 0 °C per destruir l'excés d' H_2O_2 . La mescla resultant es va extreure amb CH_2Cl_2 (3×15 mL), els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, recuperant la pantolactama (S)-2a (250 mg, 94% de recuperació, > 99% ee, determinat per HPLC quiral).

La fase aquosa es va acidificar amb HCl 1 N fins a pH 2–3 i es va extreure amb AcOEt (3×15 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se l'àcid (S)-47 (140 mg, 63% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

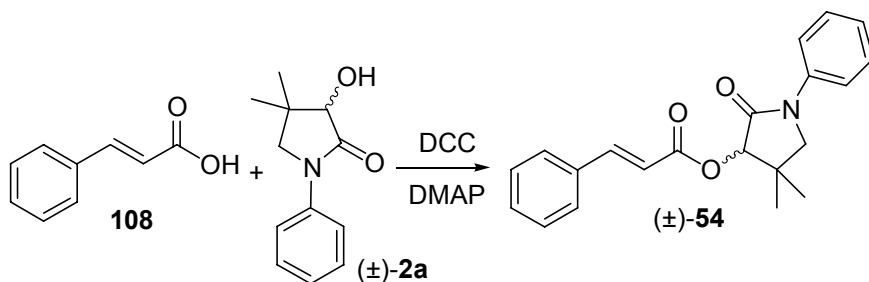
Les dades espectroscòpiques i analítiques coincideixen amb les del compost (S)-47 anteriorment descrit.

Preparació de l'àcid (*R*)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butíric, (*R*)-47 a partir d'(α *R*,3'*S*)-48.

En un matràs de 100 mL equipat amb agitació magnètica, es va preparar una dissolució d'(α *R*,3'*S*)-**48** (445 mg, 1'24 mmol, > 98:2 dr) en THF (22 mL). Es va refredar fins a 0 °C (bany de gel) i es va addicionar H₂O₂ al 30% p/v (0'67 mL, 5'80 mmol, 4'7 equiv.) i LiOH·H₂O (159 mg, 3'77 mmol, 3 equiv.). La mescla de reacció es va agitar a 0 °C durant 7 h i es va tractar amb una dissolució de Na₂SO₃ 1'5 N (7'5 mL, pH 9) a 0 °C per destruir l'excés d'H₂O₂. La mescla resultant es va extreure amb CH₂Cl₂ (3×15 mL), els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, recuperant la pantolactama (*S*)-**2a** (244 mg, 96% de recuperació, ee > 99%, determinat per HPLC quiral).

La fase aquosa es va acidificar amb HCl 1 N fins a pH 2–3 i es va extreure amb AcOEt (3×15 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se l'àcid (*R*)-**47** (141 mg, 66% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

Les dades espectroscòpiques i analítiques coincideixen amb les del compost (*R*)-**47** anteriorment descrit.

Preparació de (±)-3-fenil-2-propenoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (±)-54.⁹⁶

En un matràs de 100 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una suspensió d'àcid cinnàmic, **108** (1'00 g, 6'75 mmol), DCC (1'41 g, 6'83 mmol, 1 equiv.), DMAP (41 mg, 0'34 mmol, 0'05 equiv.) i (±)-**2a** (1'38 g, 6'73 mmol, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ anhidre (37 mL), i es va agitar a temperatura ambient durant 3 dies. Es va filtrar la DCU precipitada i el filtrat es va rentar successivament amb HCl 2 N (3×40 mL) i amb dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ (3×40 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i es va evaporar a pressió reduïda, obtenint-se un residu oliós (1'82 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice, 90 g, 3'5 cm Ø; #1-5, 150 mL, hexà; #6-12, 200 mL, hexà / Et₂O 95:5; #13-19, 200 mL, hexà / Et₂O 90:10; #20-27, 200 mL, hexà / Et₂O 85:15; #28-35, 200 mL, hexà / Et₂O 80:20; #36-43, 200 mL, hexà / Et₂O 75:25; #44-51, 200 mL, hexà / Et₂O 70:30; #52-81, 1 L, hexà / Et₂O 65:35; #82-91, 400 mL, hexà / Et₂O 50:50). Així es va separar l'èster (±)-**54** (#56-67, 1'48 g, 65% de rendiment) en forma de sòlid blanc, que coincideix amb el producte descrit.⁹⁶

R_f = 0'48 (gel de sílice, 8 cm, hexà / Et₂O 1:1).

Punt de fusió: 103–105 °C (hexà / Et₂O 65:35).

IR (KBr) ν : 2978, 2922, 2866, 1729 (C=O st èster), 1714 (C=O st lactama), 1635, 1597, 1500, 1403, 1382, 1326, 1307, 1282, 1203, 1169, 1077, 972, 764, 693 cm⁻¹.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 1'18 (s, 3 H, 4' α -CH₃), 1'33 (s, 3 H, 4' β -CH₃), 3'54 (d, J = 9'5 Hz, 1 H, 5' α -H), 3'64 (d, J = 9'5 Hz, 1 H, 5' β -H), 5'53 (s, 1 H, 3'-H), 6'57 (d, J = 16'0 Hz, 1 H, 2-H), 7'16 (tm, J = 7'5 Hz, 1 H, Ar-H_{para} N-fenil), 7'38-7'54 (senyal complex, 7 H, Ar-H C-fenil i Ar-H_{meta} N-fenil), 7'64 (d, J = 8'0 Hz, 2 H, Ar-H_{orto} N-fenil), 7'79 (d, J = 16'0 Hz, 1 H, 3-H).

¹³C-RMN (75'4 MHz, CDCl₃) δ : 21'1 (CH₃, 4' α -CH₃), 24'8 (CH₃, 4' β -CH₃), 37'5 (C, C4'), 57'6 (CH₂, C5'), 78'2 (CH, C3'), 116'9 (CH, C2), 119'3 (CH, Ar-C_{orto} N-fenil), 124'8 (CH, Ar-C_{para} N-fenil), 128'1 (CH), 128'8 (CH) i 130'5 (CH) (Ar-C_{meta} C-fenil, Ar-C_{meta} N-fenil, Ar-C_{orto} C-fenil).

Part Experimental. Capítol 3

i Ar-Cpara C-fenil), 134'1 (C, Ar-Cipso C-fenil), 139'0 (C, Ar-Cipso N-fenil), 146'1 (CH, C3), 166'0 (C, C1), 169'0 (C, C2').

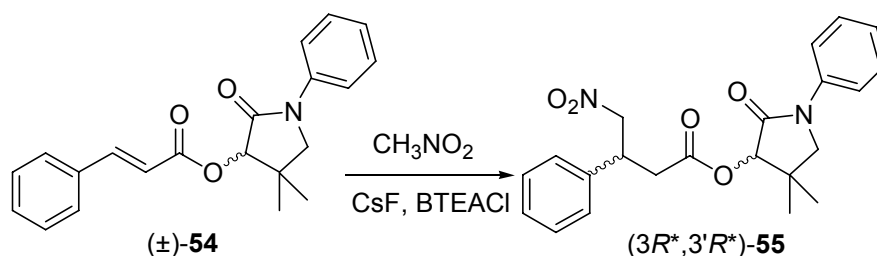
Anàlisi elemental:

Calculada per a $C_{21}H_{21}NO_3$: C 75'20% H 6'32% N 4'18%.

Trobada: C 74'94% H 6'31% N 4'09%.

Preparació de (3*R,3'*R**)-3-fenil-4-nitrobutanoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (±)-55.**

1) Per addició de Michael de CH₃NO₂ sobre el cinnamat (±)-54 utilitzant CsF com a base.



En un matràs de 10 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una suspensió de l'èster (±)-54 (100 mg, 0'30 mmol), CsF (0'43 g, 2'83 mmol, 9'4 equiv.) i clorur de benziltriethylamoní (BTEACl, 6 mg, 0'03 mmol, 0'1 equiv.) en el dissolvent anhidre corresponent (1'0 mL). Es va refredar a -40 °C i es va addicionar gota a gota CH₃NO₂ (0'15 mL, 0'17 g, 2'79 mmol, 9'3 equiv.). La mescla de reacció es va agitar a una temperatura T durant un temps t_R, es va diluir amb H₂O (5 mL) i Et₂O (5 mL) i es van separar les fases. La fase orgànica es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i es va evaporar a pressió reduïda, obtenint-se la barreja (3*RS*,3'*RS*)-55 en forma d'oli marronós. Els resultats obtinguts es mostren a la taula següent:

operació	dissolvent	T (°C)	t _R (h)	Rdt	dr ^a
1	toluè	T ambient	1 h	45% ^b	1:1'7
2	toluè	T ambient	3 h	91%	1:1'7
3	toluè	T ambient	24 h	98%	1:1'6
4	toluè	0 °C	2 h	58% ^b	1:1'7
5	toluè	0 °C	1 h ^c	41% ^b	1:1'3
6	toluè	-40 °C	2 h	- PP recuperat	-
7	toluè	-40 °C	36 h	32% ^b	1:1'5
8	CH ₂ Cl ₂	0 °C	5 h	49% ^b	1:1'1
9	CH ₂ Cl ₂ ^d	0 °C	5 h	-	-

^a Determinat per ¹H-RMN.

^b Queda producte de partida sense reaccionar.

^c Amb irradiació ultrasònica.

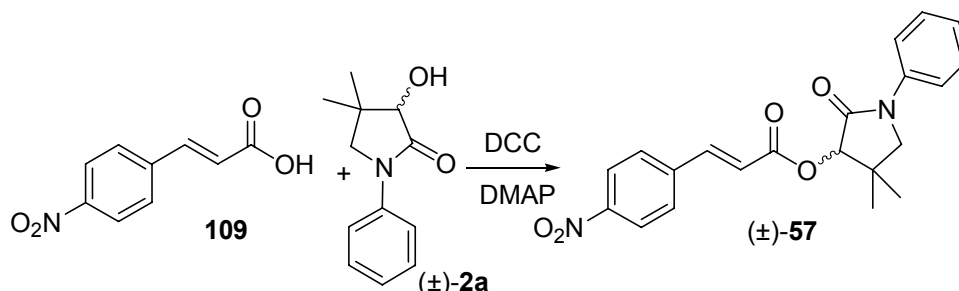
^d Amb TiCl₄ (1 equiv.).

2) Per addició de Michael de CH₃NO₂ sobre el cinnamat (±)-54 utilitzant K₂CO₃ com a base.

En un matràs de 25 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una suspensió de l'èster (±)-54 (100 mg, 0'30 mmol), K₂CO₃ (87 mg, 0'63 mmol, 2'1 equiv.) i clorur de benziltriethylamoní (BTEACl, 7'7 mg, 0'03 mmol, 0'1 equiv.) en CH₃NO₂ (6'2 mL, 6'99 g, 114 mmol, 380 equiv.) i es va agitar a temperatura ambient durant 16 h. Es va addicionar una dissolució aquosa saturada de NaCl (15 mL) i la mescla resultant es va extreure amb Et₂O (4×10 mL). Els extractes orgànics reunits es van rentar amb H₂O (15 mL), es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se (3*RS*,3'*RS*)-55 (117 mg, 98% de rendiment, 1:1'2 dr, determinat per ¹H-RMN) en forma d'oli marronós.

3) Per addició de Michael de CH₃NO₂ sobre el cinnamat (±)-54 utilitzant KOH com a base i en absència de catalitzador de transferència de fase.

En un matràs de 5 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una suspensió de l'èster (±)-54 (100 mg, 0'30 mmol), KOH (3 mg, 0'05 mmol, 0'2 equiv.) i CH₃NO₂ (19 µL, 21 mg, 0'34 mmol, 1'1 equiv.) en EtOH (0'3 mL) i es va agitar a temperatura ambient sota irradiació ultrasònica durant 5 h. La mescla resultant es va diluir amb H₂O (5 mL) i Et₂O (5 mL) i es van separar les fases. La fase orgànica es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i es va evaporar a pressió reduïda, obtenint-se un cru de reacció (85 mg) en forma d'oli marronós constituït únicament per èster (±)-54 de partida.

Preparació de (±)-3-(4-nitrofenil)-2-propenoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (±)-57.

En un matràs de 250 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una suspensió de l'àcid 4-nitrocinnàmic, **109** (5'00 g, 25'9 mmol), DCC (5'38 g, 26'1 mmol, 1 equiv.), DMAP (156 mg, 1'28 mmol, 0'05 equiv.) i (±)-**2a** (5'31 g, 25'9 mmol, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ anhidre (140 mL), i es va agitar a temperatura ambient durant 3 dies. Es va filtrar la DCU precipitada i el filtrat es va rentar successivament amb HCl 2 N (3×200 mL) i amb dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ (3×200 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i es va evaporar a pressió reduïda, obtenint-se un residu oliós (8'29 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice, 400 g, 8 cm Ø; #1-3, 200 mL, hexà; #4-7, 200 mL, hexà / AcOEt 95:5; #8-10, 200 mL, hexà / AcOEt 90:10; #11-13, 200 mL, hexà / AcOEt 85:15; #14-19, 400 mL, hexà / AcOEt 80:20; #20-26, 400 mL, hexà / AcOEt 75:25; #27-32, 400 mL, hexà / AcOEt 70:30; #33-45, 1'2 L, hexà / AcOEt 65:35; #46-100, 2'8 L, hexà / AcOEt 60:40). Així es va separar l'èster (±)-**57** (#47-66, 5'41 g, 55% de rendiment) en forma de sòlid groguenc.

La mostra analítica de (±)-**57** (168 mg) es va obtenir en forma de cristalls groguencs per cristal·lització d'isopropanol (4 mL) del producte cru (189 mg).

$R_f = 0'26$ (gel de sílice, 8 cm, hexà / Et₂O 9:11).

Punt de fusió: 153–154 °C (isopropanol).

IR (KBr) ν : 3108, 3076, 2977, 2922, 1714 (C=O st èster), 1703 (C=O st lactama), 1641, 1597, 1519, 1500, 1408, 1387, 1341, 1324, 1278, 1251, 1174, 1076, 987, 845, 761, 693 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 1'21 (s, 3 H, 4' α -CH₃), 1'36 (s, 3 H, 4' β -CH₃), 3'57 (d, $J = 9'6$ Hz, 1 H, 5' α -H), 3'68 (d, $J = 9'6$ Hz, 1 H, 5' β -H), 5'56 (s, 1 H, 3'-H), 6'71 (d, $J = 15'9$ Hz, 1 H, 2-H), 7'19 (tm, $J \approx 7'5$ Hz, 1 H, Ar-H_{para} N-fenil), 7'39 (tm, $J \approx 7'5$ Hz, 2 H, Ar-H_{meta} N-fenil), 7'65 (dm, $J = 7'5$ Hz, 2 H, Ar-H_{orto} N-fenil), 7'71 [d, $J = 8'7$ Hz, 2 H, Ar-2(6)-H nitrofenil], 7'83 (d, $J = 15'9$ Hz, 1 H, 3-H), 8'26 [d, $J = 8'7$ Hz, 2 H, Ar-3(5)-H nitrofenil].

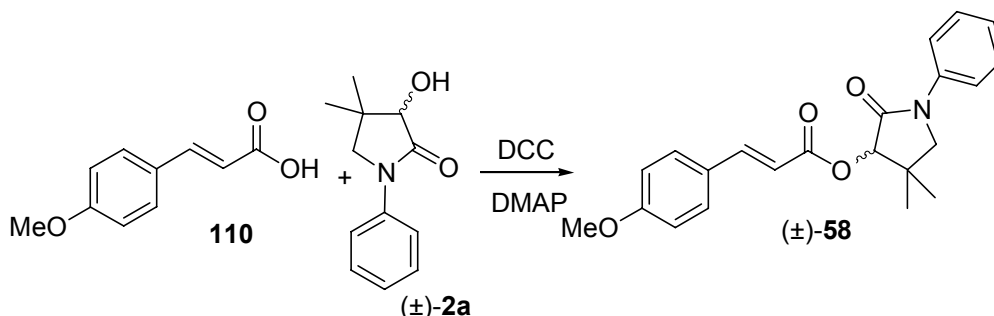
Part Experimental. Capítol 3

¹³C-RMN (75'4 MHz, CDCl₃) δ: 21'3 (CH₃, 4'α-CH₃), 24'9 (CH₃, 4'β-CH₃), 37'6 (C, C4'), 57'7 (CH₂, C5'), 78'7 (CH, C3'), 119'4 (CH, Ar-Corto N-fenil), 121'3 (CH, C2), 124'1 [CH, Ar-C3(5) nitrofenil], 124'9 (CH, Ar-Cpara N-fenil), 128'7 (CH) i 128'9 (CH) [Ar-Cmeta N-fenil i Ar-C2(6) nitrofenil], 138'9 (C, Ar-Cipso N-fenil), 140'1 (C, Ar-C1 nitrofenil), 143'0 (CH, C3), 148'5 (C, Ar-C4 nitrofenil), 165'1 (C, C1), 168'6 (C, C2').

Anàlisi elemental:

Calculada per a C₂₁H₂₀N₂O₅·0'05H₂O: C 66'15% H 5'31% N 7'35%.

Trobada: C 65'84% H 5'32% N 7'21%.

Preparació de (±)-3-(4-metoxifenil)-2-propenoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (±)-58.

En un matràs de 250 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una suspensió de l'àcid 4-metoxicinnàmic, **110** (2'00 g, 11'2 mmol), DCC (2'32 g, 11'2 mmol, 1 equiv.), DMAP (69 mg, 0'56 mmol, 0'05 equiv.) i (±)-**2a** (2'30 g, 11'2 mmol, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ anhidre (60 mL), i es va agitar a temperatura ambient durant 3 dies. Es va filtrar la DCU precipitada i el filtrat es va rentar successivament amb HCl 2 N (3×80 mL) i amb dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ (3×80 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i es va evaporar a pressió reduïda, obtenint-se un residu oliós (3'49 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice, 245 g, 5 cm Ø; #1-3, 200 mL, hexà; #4-6, 200 mL, hexà / Et₂O 95:5; #7-9, 200 mL, hexà / Et₂O 90:10; #10-12, 200 mL, hexà / Et₂O 85:15; #13-16, 200 mL, hexà / Et₂O 80:20; #17-23, 400 mL, hexà / Et₂O 75:25; #24-26, 200 mL, hexà / Et₂O 70:30; #27-32, 400 mL, hexà / Et₂O 65:35; #33-39, 400 mL, hexà / Et₂O 60:40; #40-42, 200 mL, hexà / Et₂O 55:45; #43-48, 400 mL, hexà / Et₂O 50:50; #49-90, 1'6 L, hexà / Et₂O 45:55). Així es va separar l'èster (±)-**58** (#51-66, 2'45 g, 60% de rendiment) en forma de sòlid beige.

La mostra analítica es va obtenir per cristal·lització d'hexà / Et₂O 45:55 obtenint l'èster (±)-**58** en forma de cristalls incoloros.

R_f = 0'26 (gel de sílice, 8 cm, hexà / Et₂O 9:11).

Punt de fusió: 89–90 °C (hexà / Et₂O 1:1).

IR (KBr) ν : 2971, 2918, 2875, 2822, 1716 (C=O st èster), 1706 (C=O st lactama), 1603, 1574, 1513, 1500, 1484, 1461, 1424, 1406, 1385, 1324, 1280, 1242, 1202, 1177, 1121, 1089, 1022, 979, 832, 756, 693 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 1'18 (s, 3 H, 4' α -CH₃), 1'34 (s, 3 H, 4' β -CH₃), 3'54 (d, $J \approx 9'6$ Hz, 1 H, 5' α -H), 3'64 (d, $J \approx 9'6$ Hz, 1 H, 5' β -H), 3'83 (s, 3 H, OCH₃), 5'54 (s, 1 H, 3'-H), 6'45 (d, $J = 15'9$ Hz, 1 H, 2-H), 6'91 [d, $J = 9'0$ Hz, 2 H, Ar-3(5)-H metoxifenil], 7'17 (tm, $J = 7'5$ Hz, 1 H, Ar-

Part Experimental. Capítol 3

Hpara N-fenil), 7'38 (t, $J \approx 7'5$ Hz, 2 H, Ar-Hmeta N-fenil), 7'50 [d, $J \approx 9'0$ Hz, 2 H, Ar-2(6)-H metoxifenil], 7'65 (dd, $J = 8'7$ Hz, $J' = 1'2$ Hz, 2 H, Ar-Horto N-fenil), 7'76 (d, $J \approx 15'9$ Hz, 1 H, 3-H).

^{13}C -RMN (75'4 MHz, CDCl_3) δ : 21'2 (CH_3 , 4' α - CH_3), 24'9 (CH_3 , 4' β - CH_3), 37'6 (C, C4'), 55'3 (CH_3 , OCH_3), 57'8 (CH_2 , C5'), 78'1 (CH, C3'), 114'3 [CH, Ar-3(5) metoxifenil], 114'4 (CH, C2), 119'4 (CH, Ar-Corto N-fenil), 124'8 (CH, Ar-Cpara N-fenil), 126'9 (C, Ar-C1 metoxifenil), 128'8 (CH) i 129'8 (CH) [Ar-Cmeta N-fenil i Ar-C2(6) metoxifenil], 139'1 (C, Ar-Cipso N-fenil), 145'7 (CH, C3), 161'5 (C, Ar-C4 metoxifenil), 166'3 (C, C1), 169'1 (C, C2').

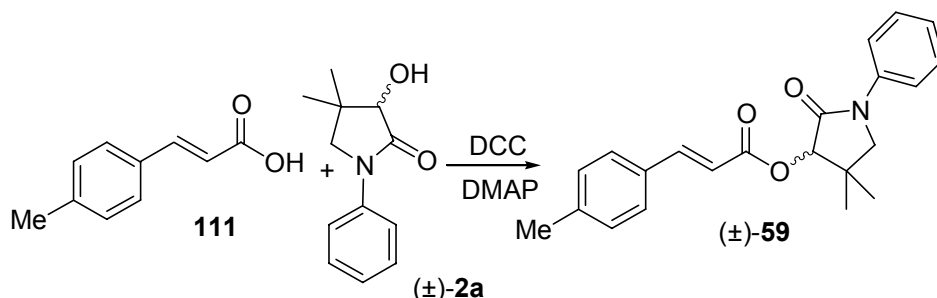
Anàlisi elemental:

Calculada per a $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_4$:

C 72'31% H 6'34% N 3'83%.

Trobada:

C 72'36% H 6'36% N 3'76%.

Preparació de (±)-3-(4-metilfenil)-2-propenoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (±)-59.

En un matràs de 250 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una suspensió de l'àcid 4-metilcinnàmic, **111** (2'00 g, 12'3 mmol), DCC (2'55 g, 12'4 mmol, 1 equiv.), DMAP (75 mg, 0'61 mmol, 0'05 equiv.) i (±)-**2a** (2'53 g, 12'3 mmol, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ anhidre (66 mL), i es va agitar a temperatura ambient durant 3 dies. Es va filtrar la DCU precipitada i el filtrat es va rentar successivament amb HCl 2 N (3×80 mL) i amb dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ (3×80 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i es va evaporar a pressió reduïda, obtenint-se un residu oliós (4'61 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice, 250 g, 5 cm Ø; #1-3, 200 mL, hexà; #4-6, 200 mL, hexà / Et₂O 95:5; #7-9, 200 mL, hexà / Et₂O 90:10; #10-12, 200 mL, hexà / Et₂O 85:15; #13-15, 200 mL, hexà / Et₂O 80:20; #16-22, 400 mL, hexà / Et₂O 75:25; #23-25, 200 mL, hexà / Et₂O 70:30; #26-31, 400 mL, hexà / Et₂O 65:35; #32-85, 2'8 L, hexà / Et₂O 60:40). Així es va separar l'èster (±)-**59** (#40-65, 2'62 g, 61% de rendiment) en forma de sòlid beige.

La mostra analítica es va obtenir per cristal·lització d'hexà / Et₂O 3:2 obtenint l'èster (±)-**59** en forma d'agulles incolores.

R_f = 0'21 (gel de sílice, 8 cm, hexà / Et₂O 3:2).

Punt de fusió: 114–115 °C (hexà / Et₂O 3:2).

IR (KBr) ν : 2966, 2905, 2869, 1716 (C=O st èster), 1705 (C=O st lactama), 1632, 1598, 1499, 1483, 1465, 1409, 1385, 1324, 1309, 1280, 1206, 1157, 1121, 1078, 984, 816, 755, 690 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 1'18 (s, 3 H, 4' α -CH₃), 1'33 (s, 3 H, 4' β -CH₃), 2'37 (s, 3 H, Ar-4-CH₃), 3'53 (d, J = 9'6 Hz, 1 H, 5' α -H), 3'64 (d, J = 9'6 Hz, 1 H, 5' β -H), 5'54 (s, 1 H, 3'-H), 6'54 (d, J = 16'2 Hz, 1 H, 2-H), 7'17 (tm, J = 7'5 Hz, 1 H, Ar-Hpara N-fenil), 7'20 [d, J \approx 8'1 Hz, 2 H, Ar-3(5)-H metilfenil], 7'38 (tm, J \approx 8'0 Hz, 2 H, Ar-Hmeta N-fenil), 7'44 [d, J \approx 8'1 Hz, 2 H, Ar-2(6)-H metilfenil], 7'65 (dm, J = 8'4 Hz, 2 H, Ar-Horto N-fenil), 7'78 (d, J \approx 16'2 Hz, 1 H, 3-H).

Part Experimental. Capítol 3

^{13}C -RMN (75'4 MHz, CDCl_3) δ : 21'2 (CH_3 , 4' α - CH_3), 21'5 (CH_3 , Ar-4- CH_3), 24'9 (CH_3 , 4' β - CH_3), 37'6 (C, C4'), 57'7 (CH_2 , C5'), 78'2 (CH, C3'), 115'8 (CH, C2), 119'3 (CH, Ar- *Corto N*-fenil), 124'7 (CH, Ar-*Cpara N*-fenil), 128'1 (CH), 128'8 (CH) i 129'5 (CH) [Ar-*Cmeta N*-fenil, Ar-C2(6) metilfenil i Ar-3(5) metilfenil], 131'4 (C, Ar-C1 metilfenil), 139'0 (C, Ar-*Cipso N*-fenil), 140'9 (C, Ar-C4 metilfenil), 146'1 (CH, C3), 166'2 (C, C1), 169'0 (C, C2').

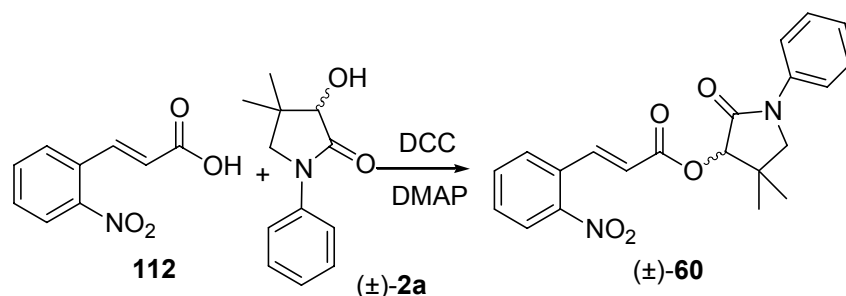
Anàlisi elemental:

Calculada per a $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_3$:

C 75'62% H 6'63% N 4'01%.

Trobada:

C 75'38% H 6'78% N 3'99%.

Preparació de (±)-3-(2-nitrofenil)-2-propenoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (±)-60.

En un matràs de 250 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una suspensió de l'àcid 2-nitrocinnàmic, **112** (2'00 g, 10'4 mmol), DCC (2'15 g, 10'4 mmol, 1 equiv.), DMAP (62 mg, 0'51 mmol, 0'05 equiv.) i (±)-**2a** (2'12 g, 10'3 mmol, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ anhidre (56 mL), i es va agitar a temperatura ambient durant 3 dies. Es va filtrar la DCU precipitada i el filtrat es va rentar successivament amb HCl 2 N (3×80 mL) i amb dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ (3×80 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i es va evaporar a pressió reduïda, obtenint-se un residu oliós (3'86 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice, 270 g, 5 cm Ø; #1-3, 200 mL, hexà; #4-6, 200 mL, hexà / Et₂O 95:5; #7-9, 200 mL, hexà / Et₂O 90:10; #10-12, 200 mL, hexà / Et₂O 85:15; #13-15, 200 mL, hexà / Et₂O 80:20; #16-21, 400 mL, hexà / Et₂O 75:25; #22-24, 200 mL, hexà / Et₂O 70:30; #25-30, 400 mL, hexà / Et₂O 65:35; #31-46, 1 L, hexà / Et₂O 60:40; #47-52, 400 mL, hexà / Et₂O 55:45; #53-58, 400 mL, hexà / Et₂O 50:50; #59-64, 400 mL, hexà / Et₂O 45:55; #65-104, 1'6 L, hexà / Et₂O 40:60). Així es va obtenir l'èster (±)-**60** impurificat (#72-100, 2'26 g) en forma de sòlid de color groguenc. Per trituració d'aquest producte cru amb Et₂O (10 mL), seguit de filtració i rentat del sòlid separat amb Et₂O (2×6 mL) es va obtenir l'èster (±)-**60** pur (1'60 g, 41% de rendiment) en forma de sòlid beige.

$R_f = 0'4$ (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 1:1).

Punt de fusió: 129–130 °C (Et₂O).

IR (KBr) ν : 2973, 2916, 2869, 1735 (C=O st èster), 1712 (C=O st lactama), 1638, 1597, 1570, 1528, 1500, 1409, 1384, 1353, 1326, 1291, 1276, 1201, 1175, 1073, 973, 769, 756, 693 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 1'21 (s, 3 H, 4' α -CH₃), 1'35 (s, 3 H, 4' β -CH₃), 3'55 (d, $J = 9'6$ Hz, 1 H, 5' α -H), 3'67 (d, $J = 9'6$ Hz, 1 H, 5' β -H), 5'55 (s, 1 H, 3'-H), 6'50 (d, $J = 15'9$ Hz, 1 H, 2-H), 7'17 (tt, $J = 7'5$ Hz, $J' = 1'2$ Hz, 1 H, Ar-H $_{para}$ N-fenil), 7'38 (tm, $J \approx 7'5$ Hz, 2 H, Ar-H $_{meta}$ N-fenil),

Part Experimental. Capítol 3

7'51-7'70 (senyal complex, 5 H, Ar-*Horto N*-fenil, Ar-4-H, Ar-5-H i Ar-6-H nitrofenil), 8'05 (dt, $J = 7'8$ Hz, $J' = 0'9$ Hz, 1 H, Ar-3-H nitrofenil), 8'25 (d, $J = 15'9$ Hz, 1 H, 3-H).

^{13}C -RMN (75'4 MHz, CDCl_3) δ : 21'2 (CH_3 , 4' α - CH_3), 24'9 (CH_3 , 4' β - CH_3), 37'6 (C, C4'), 57'8 (CH_2 , C5'), 78'6 (CH, C3'), 119'4 (CH, Ar-*Corto N*-fenil), 122'0 (CH, C2), 124'9 (CH, Ar-*Cpara N*-fenil i Ar-C3), 128'9 (CH, Ar-*Cmeta N*-fenil), 129'1 (CH, Ar-C6 nitrofenil), 130'3 (C, Ar-C1 nitrofenil), 130'4 (CH, Ar-C4 nitrofenil), 133'5 (CH, Ar-C5 nitrofenil), 138'9 (C, Ar-*Cipso N*-fenil), 141'4 (CH, C3), 148'1 (C, Ar-C2), 164'8 (C, C1), 168'6 (C, C2').

Anàlisi elemental:

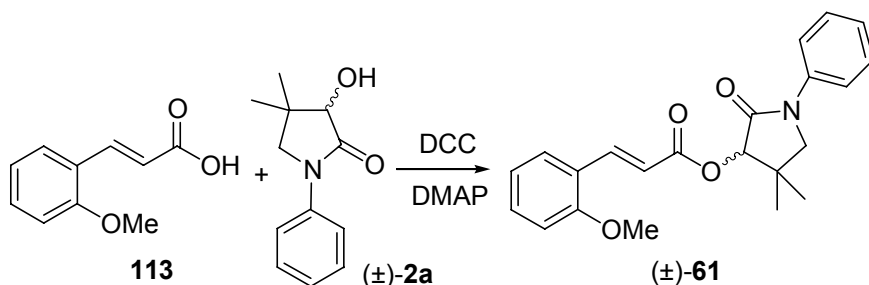
Calculada per a $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$:

C 66'31% H 5'30% N 7'36%.

Trobada:

C 66'33% H 5'32% N 7'30%.

Preparació de (±)-3-(2-metoxifenil)-2-propenoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (±)-61.



En un matràs de 250 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una suspensió de l'àcid 2-metoxicinnàmic, **113** (2'00 g, 11'2 mmol), DCC (2'32 g, 11'2 mmol, 1 equiv.), DMAP (69 mg, 0'56 mmol, 0'05 equiv.) i (±)-**2a** (2'30 g, 11'2 mmol, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ anhidre (60 mL), i es va agitar a temperatura ambient durant 3 dies. Es va filtrar la DCU precipitada i el filtrat es va rentar successivament amb HCl 2 N (3×80 mL) i amb dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ (3×80 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i es va evaporar a pressió reduïda, obtenint-se un residu oliós (4'41 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice, 225 g, 5 cm Ø; #1-3, 200 mL, hexà / Et₂O 95:5; #4-6, 200 mL, hexà / Et₂O 90:10; #7-9, 200 mL, hexà / Et₂O 85:15; #10-12, 200 mL, hexà / Et₂O 80:20; #13-15, 200 mL, hexà / Et₂O 75:25; #16-18, 200 mL, hexà / Et₂O 70:30; #19-24, 400 mL, hexà / Et₂O 65:35; #25-92, 4 L, hexà / Et₂O 60:40). Així es va separar l'èster (±)-**61** (#43-75, 2'90 g, 71% de rendiment) en forma de sòlid beige.

La mostra analítica es va obtenir per cristal·lització d'hexà / Et₂O 3:2 obtenint l'èster (±)-**61** en forma de cristalls blancs.

R_f = 0'2 (gel de sílice, 8 cm, hexà / Et₂O 3:2).

Punt de fusió: 109–110 °C (hexà / Et₂O 3:2).

IR (KBr) ν : 2964, 2908, 2866, 2823, 1716 (C=O st èster), 1708 (C=O st lactama), 1627, 1598, 1575, 1497, 1462, 1407, 1385, 1324, 1266, 1248, 1201, 1152, 1123, 1075, 1024, 997, 761 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 1'18 (s, 3 H, 4' α -CH₃), 1'33 (s, 3 H, 4' β -CH₃), 3'54 (d, $J \approx 9'6$ Hz, 1 H, 5' α -H), 3'63 (d, $J = 9'6$ Hz, 1 H, 5' β -H), 3'88 (s, 3 H, OCH₃), 5'55 (s, 1 H, 3'-H), 6'69 (d, $J = 16'2$ Hz, 1 H, 2-H), 6'92 (d, $J = 8'7$ Hz, 1 H, Ar-3-H metoxifenil), 6'96 (ddd, $J = J' = 7'8$ Hz, $J'' \approx 1'5$ Hz, 1 H, Ar-5-H metoxifenil), 7'17 (tt, $J = 7'5$ Hz, $J' = 1'2$ Hz, 1 H, Ar-Hpara N-fenil), parcialment solapat 7'36 (m, 1 H, Ar-4-H metoxifenil), 7'38 (tm, $J \approx 7'5$ Hz, 2 H, Ar-Hmeta N-fenil), 7'52 (dd, $J = 7'8$ Hz, $J' = 1'5$ Hz, 1 H, Ar-6-H metoxifenil), 7'65 (dm, $J = 8'7$ Hz, 2 H, Ar-Horto N-fenil), 8'10 (d, $J = 16'2$ Hz, 1 H, 3-H).

Part Experimental. Capítol 3

^{13}C -RMN (75'4 MHz, CDCl_3) δ : 21'2 (CH_3 , 4' α - CH_3), 25'0 (CH_3 , 4' β - CH_3), 37'6 (C, C4'), 55'4 (CH_3 , OCH_3), 57'8 (CH_2 , C5'), 78'1 (CH, C3'), 111'1 (CH, Ar-C3 metoxifenil), 117'4 (CH, C2), 119'4 (CH, Ar-Corto N-fenil), 120'6 (CH, Ar-C5 metoxifenil), 123'1 (C, Ar-C1 metoxifenil), 124'7 (CH, Ar-Cpara N-fenil), 128'8 (CH, Ar-Cmeta N-fenil), 129'2 (CH, Ar-C6 metoxifenil), 131'6 (CH, Ar-C4), 139'1 (C, Ar-Cipso N-fenil), 141'6 (CH, C3), 158'4 (C, Ar-C2 metoxifenil), 166'6 (C, C1), 169'1 (C, C2').

Anàlisi elemental:

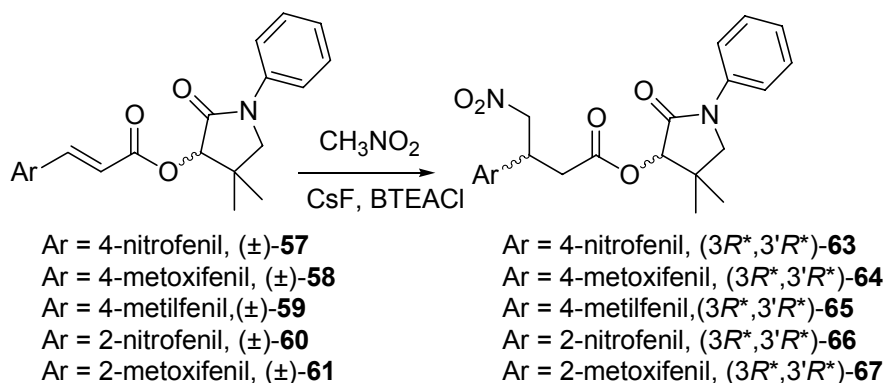
Calculada per a $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_4$:

C 72'31% H 6'34% N 3'83%.

Trobada:

C 72'10% H 6'33% N 3'83%.

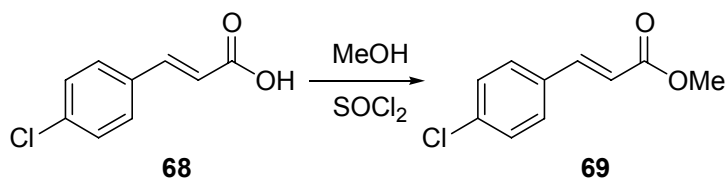
Preparació de (3*R,3'*R**)-3-aryl-4-nitrobutanoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (±)-
(3*R**,3'*R**)-63, (3*R**,3'*R**)-64, (3*R**,3'*R**)-65, (3*R**,3'*R**)-66, (3*R**,3'*R**)-67.**



En un matràs de 10 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una suspensió del cinnamat corresponent (100 mg), CsF (10 equiv.) i clorur de benziltriethylamoni (BTEACI, 0'1 equiv.) en toluè anhidre (0'7 mL). Es va refredar a -40 °C i es va addicionar gota a gota CH₃NO₂ (10 equiv.). La mescla de reacció es va agitar a temperatura ambient durant 3 h, es va diluir amb H₂O (3 mL) i Et₂O (3 mL) i es van separar les fases. La fase orgànica es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i es va evaporar a pressió reduïda, obtenint-se els corresponents nitroèsters en forma d'oli. Els resultats obtinguts es mostren a la taula següent:

Aril	Rdt	dr*
4-nitrofenil	87%	1:1'6
4-metoxifenil	79%	1:1'5
4-metilfenil	81%	1:1'5
2-nitrofenil	86%	1:1'2
2-metoxifenil	78%	1:1'2

*Determinat per ¹H-RMN. La configuració relativa del diastereòmer majoritari es va assignar per comparació amb la de (3*R*,3'*R*)-**62**, el qual va ser transformat en (-)-(R)-baclofè (veure més endavant).

Preparació del 4-clorocinnamat de metil, 69.

En un matràs de 100 mL equipat amb agitació magnètica, es va col·locar MeOH (17'3 mL, 13'7 g, 427 mmol, 7'8 equiv.), es va refredar a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (bany acetona / neu carbònica), es va tractar gota a gota amb SOCl_2 (4'4 mL, 7'22 g, 60'7 mmol, 1'1 equiv.) mantenint la temperatura per sota de $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ i sobre la mescla resultant es va addicionar en porcions àcid 4-clorocinnàmic, **68** (10'0 g, 54'8 mmol). La mescla de reacció es va deixar atemperar lentament i es va agitar a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durant 5 h. Es va evaporar el MeOH i el SOCl_2 i el residu sòlid obtingut es va assecar a 2'0 Torr durant 1 h, es va diluir amb H_2O (50 mL) i es va extreure amb Et_2O (3×50 mL). Els extractes orgànics reunits es van rentar amb dissolució aquosa saturada de NaHCO_3 (3×30 mL), es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se l'èster **69** (9'88 g, 91% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

Per cristal·lització d'isopropanol (2 mL) d'una al·lquota d'aquest sòlid blanc (195 mg) es va obtenir la mostra analítica de l'èster **69** (127 mg) en forma de cristalls blancs.

$R_f = 0'58$ (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 1:1).

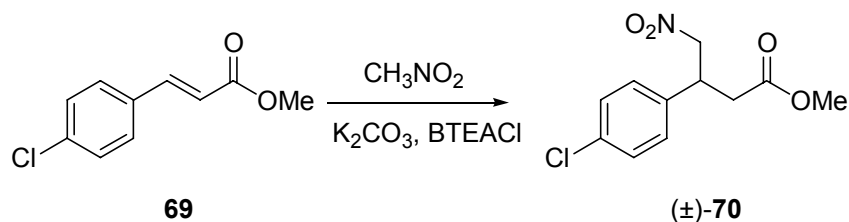
Punt de fusió: $75\text{--}76\text{ }^{\circ}\text{C}$ (isopropanol) (descrit: $75\text{--}76\text{ }^{\circ}\text{C}$).¹³⁶

IR (KBr) ν : 3027, 2938, 1707 (C=O st), 1634, 1590, 1490, 1432, 1406, 1315, 1206, 1193, 1169, 1099, 1080, 1001, 938, 874, 831, 820, 731 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 3'79 (s, 3 H, OCH_3), 6'39 (d, $J = 15'9$ Hz, 1 H, 2-H), 7'33 [m, 2 H, Ar-3(5)-H], 7'43 [m, 2 H, Ar-2(6)-H], 7'62 (d, $J = 15'9$ Hz, 1 H, 3-H).

^{13}C -RMN (75'4 MHz, CDCl_3) δ : 51'7 (CH_3 , OCH_3), 118'3 (CH, C2), 129'05 (CH) i 129'10 (CH) [Ar-C2(6) i Ar-C3(5)], 132'8 (C, Ar-C4), 136'1 (C, Ar-C1), 143'2 (CH, C3), 167'0 (C, C1).

¹³⁶ Scott, G. P. *J. Org. Chem.* **1955**, 20, 736-746.

Preparació del (±)-3-(4-clorofenil)-4-nitrobutanoat de metil, (±)-70.

En un matràs de 250 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una suspensió de l'èster **69** (7'50 g, 38'2 mmol), K_2CO_3 (10'5 g, 76'0 mmol, 2 equiv.) i clorur de benziltriètilamoni (BTEACl, 0'87 g, 3'82 mmol, 0'1 equiv.) en toluè anhidre (100 mL). Es va refredar a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ i es va addicionar gota a gota CH_3NO_2 (20'4 mL, 23'0 g, 377 mmol, ≈ 10 equiv.). La mescla de reacció es va agitar a temperatura ambient durant 24 h, es va diluir amb H_2O (300 mL) i Et_2O (300 mL) i es van separar les fases. La fase orgànica es va assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es va filtrar i es va evaporar a pressió reduïda, obtenint-se el nitroèster (**(±)-70** (9'37 g, 95% de rendiment), en forma d'oli marró.

Per microdestil·lació d'aquest oli marró (157 mg) a $150\text{--}160\text{ }^\circ\text{C}$ / 2'0 Torr,⁹⁹ es va obtenir la mostra analítica del nitroèster (**(±)-70** (119 mg) en forma d'oli incolor.

NOTA: A la taula següent es mostren els resultats obtinguts utilitzant altres quantitats de K_2CO_3 o altres bases.

operació	BASE	Equiv.	Rdt
1	K_2CO_3	10	81%
2	K_2CO_3	1	81%
3	CsF	1	(82%+18% PP) [*]
4	MeONa	0'2	(49%+51% PP) [*]
5	MeONa	1	(79%+18% PP) [*]

^{*}Percentatge de producte i de producte de partida (PP) determinat per ^1H -RMN.

$R_f = 0'47$ (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 1:1).

IR (NaCl) v: 3016, 2954, 2904, 1735 (C=O st), 1553 (N=O st), 1494, 1437, 1378, 1325, 1263, 1219, 1200, 1171, 1095, 1014, 829, 732 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 2'72 (dd, $J \approx 16'5$ Hz, $J' \approx 7'5$ Hz, 1 H) i 2'78 (dd, $J \approx 16'5$ Hz, $J' \approx 7'2$ Hz, 1 H) (2-H₂), 3'64 (s, 3 H, OCH₃), 3'97 (q, $J = 7'5$ Hz, 1 H, 3-H), 4'61 (dd, $J \approx 12'6$ Hz, $J' \approx$

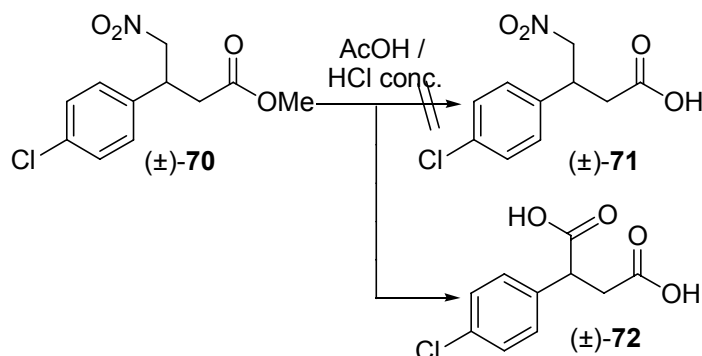
Part Experimental. Capítol 3

8'1 Hz, 1 H) i 4'72 (dd, $J \approx 12'6$ Hz, $J' \approx 6'9$ Hz, 1 H) (4-H₂), 7'17 [m, 2 H, Ar-2(6)-H], 7'31 [m, 2 H, Ar-3(5)-H].

¹³C-RMN (75'4 MHz, CDCl₃) δ : 37'4 (CH₂, C2), 39'6 (CH, C3), 52'0 (CH₃, OCH₃), 79'1 (CH₂, C4), 128'6 (CH) i 129'2 (CH) [Ar-C2(6) i Ar-C3(5)], 133'9 (C, Ar-C4), 136'7 (C, Ar-C1), 170'7 (C, C1).

Preparació de l'àcid (±)-3-(4-clorofenil)-4-nitrobutanoic, (±)-71.

1) Per tractament del nitroèster **70** amb AcOH glacial / HCl concentrat 1:1: Obtenció de l'àcid 2-(4-clorofenil)butandioic (±)-**72**.



En un matràs de 10 mL equipat amb agitació magnètica, es va preparar una suspensió del nitroèster (±)-**70** (260 mg, 1'01 mmol) en una mescla d'AcOH glacial (2 mL) i HCl concentrat (2 mL). La mescla de reacció es va escalfar a reflux durant 6 h i es va evaporar a sequedat. El sòlid obtingut es va triturar amb Et₂O (5 mL) i es va filtrar obtenint-se el diàcid (±)-**72** (170 mg, 74% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

$R_f = 0'12$ (gel de sílice, 8 cm, hexà / Et₂O 1:1).

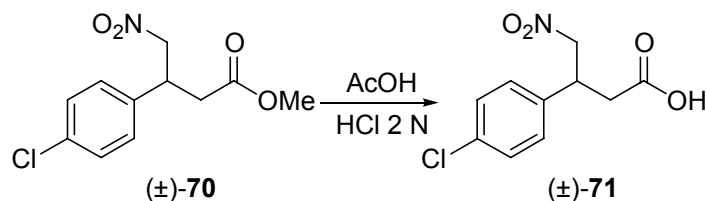
Punt de fusió: 198–200 °C (Et₂O) [descriu: 198–200 °C (EtOH / H₂O)].¹⁰⁰

IR (KBr) ν : 3500–2500 (màxims a 3020, 2922 i 2664, O-H i C-H), 1714 (C=O st), 1701 (C=O st), 1492, 1437, 1408, 1333, 1289, 1250, 1198, 1094, 931, 856, 820, 758 cm⁻¹.

¹H-RMN (200 MHz, CD₃OD) δ : 2'62 (dd, $J = 17'2$ Hz, $J' = 5'6$ Hz, 1 H) i 3'08 (dd, $J = 17'2$ Hz, $J' = 10'0$ Hz, 1 H) (3-H₂), 4'01 (dd, $J = 10'0$ Hz, $J' = 5'6$ Hz, 1 H, 2-H), 4'91 (s, OH), 7'32 (s, 4 H, Ar-H).

¹³C-RMN (50'3 MHz, CD₃OD) δ : 38'5 (CH₂, C3), 47'9 (CH, C2), 129'7 (CH) i 130'5 (CH) [Ar-C2(6) i Ar-C3(5)], 134'2 (C, Ar-C4), 138'5 (C, Ar-C1), 174'8 (C) i 175'9 (C) (C1 i C4).

2) Per tractament del nitroèster (\pm)-70 amb AcOH glacial / HCl 2N 1:1.



En un matràs de 10 mL equipat amb agitació magnètica, es va preparar una suspensió del nitroèster (\pm)-70 (250 mg, 0'97 mmol) en una mescla d'AcOH glacial (2 mL) i HCl 2 N (2 mL). La mescla de reacció es va escalfar a reflux durant 1 h i es va evaporar a sequedat. El residu resultant es va diluir amb CH₂Cl₂ (10 mL), i la suspensió resultant es va filtrar al buit. Per evaporació del filtrat a pressió reduïda es va obtenir el nitroàcid (\pm)-71 (0'20 g, 85% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

R_f = 0'17 (gel de sílice, 8 cm, hexà / Et₂O 1:1).

Punt de fusió: 110–111 °C (CH₂Cl₂) [descrit: 116–120 °C (AcOEt / CH₂Cl₂ 4:1)].⁹⁹

IR (KBr) ν : 3500–2500 (màxims a 3050 i 2925, O-H i C-H), 1710 (C=O st), 1556 (N=O st), 1490, 1430, 1377, 1341, 1322, 1289, 1252, 1109, 1098, 968, 910, 834, 742, 639 cm⁻¹.

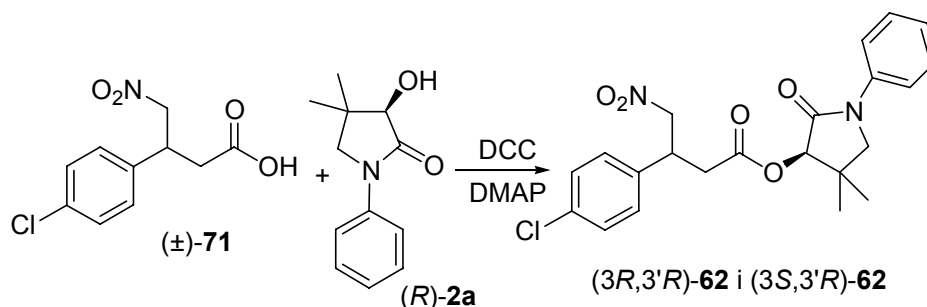
¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ : 2'86 (dd, J = 16'5 Hz, J' = 8'4 Hz, 1 H) i 2'96 (dd, J \approx 16'5 Hz, J' = 6'8 Hz, 1 H) (2-H₂), 4'09 (m, 1 H, 3-H), 4'90 (dd, J = 12'9 Hz, J' = 9'3 Hz, 1 H) i 5'03 (dd, J = 12'9 Hz, J' = 6'0 Hz, 1 H) (4-H₂), 5'10 (s, OH), 7'48 (s, 4 H, Ar-H).

¹³C-RMN (75'4 MHz, CD₃OD) δ : 38'3 (CH₂, C2), 41'2 (CH, C3), 80'2 (CH₂, C4), 129'8 (CH) i 130'4 (CH) [Ar-C2(6) i Ar-C3(5)], 134'4 (C, Ar-C4), 139'4 (C, Ar-C1), 174'1 (C, C1).

Condicions d'HPLC:

- Columna: Chiralcel OD-H.
- Eluent: hexà / isopropanol /AcOH 95 : 5 : 0'1.
- Flux: 0'8 mL / min.
- Temps de retenció d'(*R*)-71 i (*S*)-71: 28'77 min i 32'84 min, respectivament.
- Factors de capacitat: k_1' = 5'15 i k_2' = 6'02.
- Factor de selectivitat: α = 1'17.
- Resolució: Res. = 2'90.

Preparació d'una barreja de (3R)- i (3S)-3-(4-clorofenil)-4-nitrobutanoat d'(*R*)-1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (3R,3'R)-53 i (3S,3'R)-62.



En un matràs de 250 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una suspensió del nitroàcid (±)-**71** (2'40 g, 9'86 mmol, 1'4 equiv.), DCC (2'06 g, 9'98 mmol, 1'4 equiv.), DMAP (62'5 mg, 0'51 mmol, 0'07 equiv.) i (*R*)-**2a** (1'42 g, 6'93 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (56 mL), i es va agitar a temperatura ambient durant 1 h. Es va filtrar la DCU precipitada i el filtrat es va rentar successivament amb HCl 2 N (3×100 mL) i amb dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ (3×100 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i es va evaporar a pressió reduïda, obtenint-se la barreja de (3R,3'R)-**62** i (3S,3'R)-**62** (3'11 g) en proporció relativa 1:1 en forma d'oli blanquinós.

El cru de reacció (3'11 g) es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice, 300 g, 5 cm Ø; #1, 200 mL, hexà; #2, 200 mL, hexà / Et₂O 95:5; #3, 200 mL, hexà / Et₂O 90:10; #4, 200 mL, hexà / Et₂O 85:15; #5, 200 mL, hexà / Et₂O 80:20; #6, 200 mL, hexà / Et₂O 75:25; #7, 200 mL, hexà / Et₂O 70:30; #8, 200 mL, hexà / Et₂O 65:35; #9-11, 200 mL, hexà / Et₂O 60:40; #12-14, 200 mL, hexà / Et₂O 55:45; #15-41, 1'6 L, hexà / Et₂O 50:50; #42-108, 1'8 L, hexà / Et₂O 45:55), aïllant-se successivament (3R,3'R)-**62** essencialment pur [#54-62, 702 mg, 24% de rendiment a partir d'(*R*)-**2a**, 48% de rendiment teòric, > 98:2 dr, determinat per ¹H-RMN] en forma d'oli incolor i mesclades de (3R,3'R)-**62** i (3S,3'R)-**62** [#63-68, 412 mg, 80:20 dr; #69-73, 473 mg, 30:70 dr; #74-88, 860 mg, 29% de rendiment a partir d'(*R*)-**2a**, 8:92 dr] en forma d'olis incolors.

Dades espectroscòpiques i analítiques de (3R,3'R)-62**, > 98:2 dr.**

R_f = 0'60 (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 2:3).

IR (NaCl) v: 2965, 2919, 2875, 1745 (C=O st èster), 1710 (C=O st lactama), 1598, 1553 (N=O st), 1498, 1411, 1384, 1325, 1245, 1207, 1161, 1092, 1014, 831, 760, 691 cm⁻¹.

Part Experimental. Capítol 3

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1'06 (s, 3 H, 4' α - CH_3), 1'22 (s, 3 H, 4' β - CH_3), 2'91 (dd, $J \approx 16$ '2 Hz, $J' \approx 7$ '5 Hz, 1 H) i 2'99 (dd, $J = 16$ '2 Hz, $J' = 6$ '9 Hz, 1 H) (2- H_2), 3'47 (d, $J = 9$ '6 Hz, 1 H, 5' α -H), 3'59 (d, $J = 9$ '6 Hz, 1 H, 5' β -H), 4'02 (m, 1 H, 3-H), 4'69 (dd, $J = 12$ '9 Hz, $J' = 8$ '1 Hz, 1 H) i 4'87 (dd, $J \approx 12$ '9 Hz, $J' \approx 6$ '5 Hz, 1 H) (4- H_2), 5'36 (s, 1 H, 3'-H), 7'14-7'40 (senyal complex, 7 H, Ar-H clorofenil i Ar-H \textit{para} i Ar-H \textit{meta} N-fenil), 7'56-7'60 (m, 2 H, H \textit{orto} N-fenil).

^{13}C -RMN (75'4 MHz, CDCl_3) δ : 21'0 (CH_3 , 4' α - CH_3), 24'6 (CH_3 , 4' β - CH_3), 37'3 (CH_2 +C, C2+C4'), 39'4 (CH, C3), 57'6 (CH_2 , C5'), 78'8 (CH, C3'), 78'9 (CH_2 , C4), 119'4 (CH, Ar-C \textit{orto} N-fenil), 125'0 (CH, Ar-C \textit{para} N-fenil), 128'7 (CH), 128'9 (CH) i 129'2 (CH) [Ar-C2(6) i Ar-C3(5) clorofenil i Ar-C \textit{meta} N-fenil], 133'9 (C, Ar-C4 clorofenil), 136'6 (C, Ar-C1 clorofenil), 138'7 (C, Ar-C \textit{ipso} N-fenil), 168'3 (C, C2'), 169'5 (C, C1).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +40$ '1 (CH_2Cl_2 , c = 1'00).

Anàlisi elemental:

Calculada per a $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_5$: C 61'33% H 5'38% N 6'50% Cl 8'23%.

Trobada: C 61'39% H 5'66% N 6'42% Cl 8'09%.

Dades espectroscòpiques i analítiques de (3S,3'R)-62, 92:8 dr.

$R_f = 0'60$ (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 2:3).

IR (NaCl) ν : 2965, 2929, 2878, 1744 (C=O st èster), 1711 (C=O st lactama), 1598, 1553 (N=O st), 1498, 1410, 1384, 1325, 1208, 1157, 1092, 1014, 831, 761, 691 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 0'97 (s, 3 H, 4' α - CH_3), 1'15 (s, 3 H, 4' β - CH_3), 2'85 (dd, $J = 15'9$ Hz, $J' = 8'1$ Hz, 1 H) i 2'96 (dd, $J = 15'9$ Hz, $J' = 7'5$ Hz, 1 H) (2- H_2), 3'46 (d, $J = 9'6$ Hz, 1 H, 5' α -H), 3'58 (d, $J = 9'6$ Hz, 1 H, 5' β -H), 4'04 (m, 1 H, 3-H), 4'64 (dd, $J = 12'6$ Hz, $J' = 8'7$ Hz, 1 H) i 4'84 (dd, $J = 12'6$ Hz, $J' = 6'3$ Hz, 1 H) (4- H_2), 5'34 (s, 1 H, 3'-H), 7'15-7'40 (senyal complex, 7 H, Ar-H clorofenil i Ar-Hpara i Ar-Hmeta N-fenil), 7'56-7'60 (m, 2 H, Horto N-fenil).

^{13}C -RMN (75'4 MHz, CDCl_3) δ : 21'0 (CH_3 , 4' α - CH_3), 24'6 (CH_3 , 4' β - CH_3), 37'3 (C, C4'), 37'7 (CH_2 , C2), 40'0 (CH, C3), 57'7 (CH_2 , C5'), 78'8 (CH, C3'), 79'0 (CH_2 , C4), 119'5 (CH, Ar-Corto N-fenil), 125'1 (CH, Ar-Cpara N-fenil), 128'8 (CH), 129'0 (CH) i 129'2 (CH) [Ar-C2(6) i Ar-C3(5) clorofenil i Ar-Cmeta N-fenil], 134'0 (C, Ar-C4 clorofenil), 136'5 (C, Ar-C1 clorofenil), 138'8 (C, Ar-Cipso N-fenil), 168'3 (C, C2'), 169'8 (C, C1).

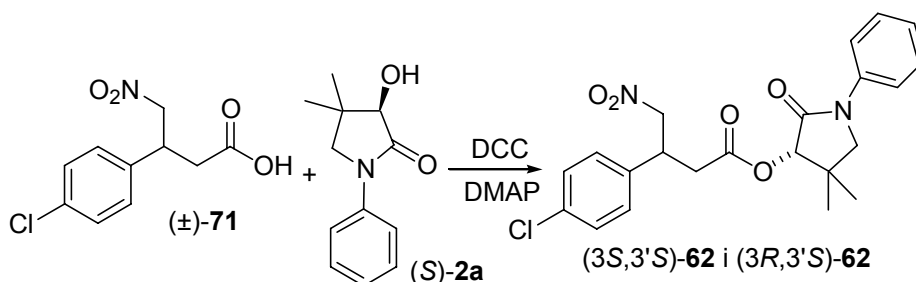
$[\alpha]_D^{20} = +24'3$ (CH_2Cl_2 , $c = 1'04$).

Anàlisi elemental:

Calculada per a $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_5$: C 61'33% H 5'38% N 6'50% Cl 8'23%.

Trobada: C 61'55% H 5'61% N 6'51% Cl 8'27%.

Preparació d'una barreja de (3S)- i (3R)-3-(4-clorofenil)-4-nitrobutanoat d'(S)-1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (3S,3'S)-53 i (3R,3'S)-62.



En un matràs de 250 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una suspensió del nitroàcid (±)-71 (3'50 g, 14'4 mmol, 1'4 equiv.), DCC (3'00 g, 14'5 mmol, 1'4 equiv.), DMAP (91 mg, 0'74 mmol, 0'07 equiv.) i (S)-2a (2'07 g, 10'1 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (82 mL), i es va agitar a temperatura ambient durant 1 h. Es va filtrar la DCU precipitada i el filtrat es va rentar amb HCl 2 N (3×150 mL) i amb dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ (3×150 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i es va evaporar a pressió reduïda, obtenint-se la barreja de (3S,3'S)-62 i (3R,3'S)-62 (4'33 g) en proporció relativa 1:1 en forma d'oli blanquinós.

Una alíquota del cru de reacció (3'84 g) es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice, 300 g, 5 cm Ø; #1, 200 mL, hexà; #2, 200 mL, hexà / Et₂O 95:5; #3, 200 mL, hexà / Et₂O 90:10; #4, 200 mL, hexà / Et₂O 85:15; #5, 200 mL, hexà / Et₂O 80:20; #6, 200 mL, hexà / Et₂O 75:25; #7, 200 mL, hexà / Et₂O 70:30; #8, 200 mL, hexà / Et₂O 65:35; #9, 200 mL, hexà / Et₂O 60:40; #10-28, 1'2 L, hexà / Et₂O 55:45; #29-62, 1'8 L, hexà / Et₂O 50:50; #63-156, 2'2 L, hexà / Et₂O 45:55), aïllant-se successivament (3S,3'S)-62 essencialment pur [#67-90, 805 mg, 21% de rendiment a partir d'(S)-2a, 42% de rendiment teòric, > 98:2 dr, determinat per ¹H-RMN] en forma d'oli incolor i mesclades de (3S,3'S)-62 i (3R,3'S)-62 [#91-106, 740 mg, 80:20 dr; #107-141, 680 mg, 33:67 dr; #142-156, 642 mg, 17% de rendiment a partir d'(S)-2a, 16:84 dr] en forma d'olis incolor.

Dades espectroscòpiques i analítiques de (3S,3'S)-62, > 98:2 dr.

R_f = 0'60 (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 2:3).

IR (NaCl) v: 2966, 2930, 2878, 1745 (C=O st èster), 1711 (C=O st lactama), 1598, 1553 (N=O st), 1499, 1411, 1384, 1325, 1245, 1207, 1162, 1092, 1014, 910, 832, 761, 732, 691 cm⁻¹.

Les dades d'RMN coincideixen amb les del compost (3R,3'R)-62 anteriorment descrit.

$[\alpha]_D^{20} = -41'0$ (CH_2Cl_2 , $c = 1'80$).

Anàlisi elemental:

Calculada per a $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_5$: C 61'33% H 5'38% N 6'50% Cl 8'23%.

Trobada: C 61'22% H 5'58% N 6'35% Cl 8'36%.

Dades espectroscòpiques i analítiques de (3*R*,3'*S*)-62, 84:16 dr.

$R_f = 0'60$ (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 2:3).

IR (NaCl) ν : 2965, 2932, 2878, 1744 (C=O st èster), 1710 (C=O st lactama), 1597, 1553 (N=O st), 1498, 1410, 1384, 1325, 1208, 1157, 1092, 1014, 832, 760, 691 cm^{-1} .

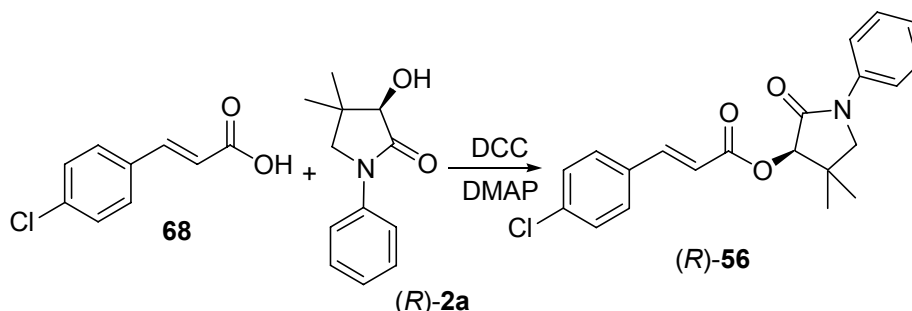
Les dades d'RMN coincideixen amb les del compost (3*S*,3'*R*)-62 anteriorment descrit.

$[\alpha]_D^{20} = -26'4$ (CH_2Cl_2 , $c = 0'98$).

Anàlisi elemental:

Calculada per a $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_5$: C 61'33% H 5'38% N 6'50% Cl 8'23%.

Trobada: C 61'53% H 5'52% N 6'41% Cl 8'36%.

Preparació d'(*R*)-3-(4-clorofenil)-2-propenoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (*R*)-56.

En un matràs de 100 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una suspensió de l'àcid 4-clorocinnàmic, **68** (681 mg, 3'73 mmol), DCC (776 mg, 3'76 mmol, 1 equiv.), DMAP (22'7 mg, 0'19 mmol, 0'05 equiv.) i (*R*)-**2a** (765 mg, 3'73 mmol, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ anhidre (20 mL) i es va agitar a temperatura ambient durant 3 dies. Es va filtrar la DCU precipitada i el filtrat es va rentar successivament amb HCl 2 N (3×40 mL) i amb dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ (3×40 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i es va evaporar a pressió reduïda, obtenint-se un residu oliós (1'09 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice, 75 g, 3'5 cm Ø; #1-3, 100 mL, hexà; #4-11, 200 mL, hexà / Et₂O 90:10; #12-18, 200 mL, hexà / Et₂O 80:20; #19-25, 200 mL, hexà / Et₂O 75:25; #26-33, 200 mL, hexà / Et₂O 70:30; #34-60, 600 mL, hexà / Et₂O 65:35). Així es va separar l'èster (*R*)-**56** (#39-46, 701 mg, 51% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

R_f = 0'38 (gel de sílice, 8 cm, hexà / Et₂O 1:1).

Punt de fusió: 130–131 °C (hexà / Et₂O 65:35).

IR (KBr) ν : 2964, 2922, 2879, 1730 (C=O st èster), 1701 (C=O st lactama), 1642, 1593, 1489, 1408, 1384, 1322, 1272, 1205, 1168, 1090, 1072, 994, 828, 759, 690, 606 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 1'19 (s, 3 H, 4' α -CH₃), 1'35 (s, 3 H, 4' β -CH₃), 3'55 (d, J = 9'5 Hz, 1 H, 5' α -H), 3'66 (d, J = 9'5 Hz, 1 H, 5' β -H), 5'54 (s, 1 H, 3'-H), 6'55 (d, J = 16'1 Hz, 1 H, 2-H), 7'18 (tt, J = 7'4 Hz, J' = 1'2 Hz, 1 H, Ar-H $para$ N-fenil), 7'35-7'51 (senyal complex, 6 H, Ar-H C-fenil i Ar-H $meta$ N-fenil), 7'62-7'66 (m, 2 H, H $orto$ N-fenil), 7'75 (d, J = 16'1 Hz, 1 H, 3-H).

¹³C-RMN (75'4 MHz, CDCl₃) δ : 21'3 (CH₃, 4' α -CH₃), 25'0 (CH₃, 4' β -CH₃), 37'6 (C, C4'), 57'8 (CH₂, C5'), 78'4 (CH, C3'), 117'6 (CH, C2), 119'4 (CH, Ar-C $orto$ N-fenil), 124'9 (CH, Ar-C $para$ N-fenil), 128'9 (CH), 129'1 (CH) i 129'3 (CH) [Ar-C2(6), Ar-C3(5) i Ar-C $meta$ N-fenil], 132'7 (C, Ar-C4), 136'4 (C, Ar-C1), 139'0 (C, Ar-C $ipso$ N-fenil), 144'6 (CH, C3), 165'8 (C, C1), 168'9 (C, C2').

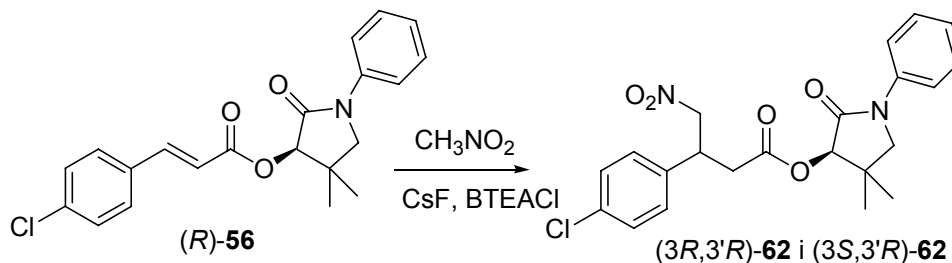
$[\alpha]_D^{20} = -40'6$ (CHCl₃, c = 1'04).

Anàlisi elemental:

Calculada per a C₂₁H₂₀ClNO₃: C 68'20% H 5'45% N 3'79% Cl 9'59%.

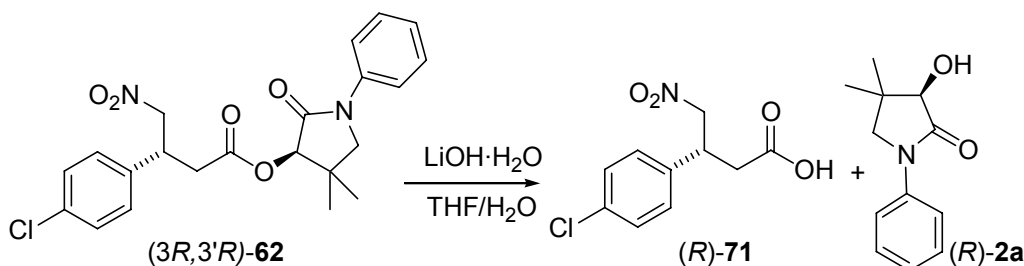
Trobada: C 68'41% H 5'58% N 3'80% Cl 9'75%.

Preparació d'una barreja de (3R)- i (3S)-3-(4-clorofenil)-4-nitrobutanoat d'(R)-1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (3R,3'R)-62 i (3S,3'R)-62 per addició de Michael de CH₃NO₂ a (R)-56.



En un matràs de 25 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una suspensió de l'èster (R)-56 (500 mg, 1'35 mmol), CsF (2'05 g, 13'5 mmol, 10 equiv.) i clorur de benziltriètilamoni (BTEACl, 30'7 mg, 0'13 mmol, 0'1 equiv.) en toluè anhidre (3'25 mL). Es va refredar a -40 °C i es va addicionar gota a gota CH₃NO₂ (0'73 mL, 0'82 g, 13'5 mmol, 10 equiv.). La mescla de reacció es va agitar a temperatura ambient durant 4 h, es va diluir amb H₂O (20 mL) i Et₂O (20 mL) i es van separar les fases. La fase orgànica es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i es va evaporar a pressió reduïda, obtenint-se la barreja de (3R,3'R)-62 i (3S,3'R)-62 (516 mg, 89% de rendiment total) en proporció relativa 1:1'4 (determinat per ¹H-RMN) en forma d'oli marronós.

El cru de reacció es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice, 52 g, 2 cm Ø; #1-6, 150 mL, hexà; #7-12, 200 mL, hexà / Et₂O 95:5; #13-18, 200 mL, hexà / Et₂O 90:10; #19-25, 200 mL, hexà / Et₂O 85:15; #26-32, 200 mL, hexà / Et₂O 80:20; #33-40, 200 mL, hexà / Et₂O 75:25; #41-48, 200 mL, hexà / Et₂O 70:30; #49-55, 200 mL, hexà / Et₂O 65:35; #56-64, 200 mL, hexà / Et₂O 60:40; #65-140, 1'8 L, hexà / Et₂O 55:45), aïllant-se successivament (3R,3'R)-62 [#80-90, 99 mg, 17% de rendiment, 96:4 dr, determinat per ¹H-RMN] en forma d'oli incolor i mesclades de (3R,3'R)-62 i (3S,3'R)-62 [#91-100, 85 mg, 56:44 dr; #101-110, 94 mg, 10:90 dr; #111-120, 51 mg, 9:91 dr] en forma d'olis incolors.

Preparació de l'àcid (R)-3-(4-clorofenil)-4-nitrobutanoic, (R)-71, per hidròlisi de (3R,3'R)-62.

En un matràs de 25 mL equipat amb agitació magnètica, es va preparar una suspensió de (3R,3'R)-62 (650 mg, 1'51 mmol) en una barreja THF / H₂O 2:1 (9 mL), es va refredar fins a 0 °C (bany de gel) i es va addicionar LiOH·H₂O (69 mg, 1'64 mmol, 1'1 equiv.). La mescla de reacció es va agitar des de 0 °C a temperatura ambient durant 4 h. Es va addicionar LiOH·H₂O (25 mg, 0'60 mmol, 0'4 equiv.) i es va agitar a temperatura ambient durant 16 h. Es va tornar a addicionar LiOH·H₂O (31 mg, 0'74 mmol, 0'5 equiv.), es va agitar a temperatura ambient durant 5 h i la mescla es va concentrar a pressió reduïda. La fase aquosa resultant es va extreure amb CH₂Cl₂ (3×15 mL) i els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, recuperant-se la pantolactama (R)-2a (282 mg, 91% de rendiment, > 99% ee, determinat per HPLC quiral).

La fase aquosa es va acidificar amb HCl 2 N (2 mL) fins a pH 2–3 i es va extreure amb AcOEt (3×15 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se el nitroàcid (R)-71 (309 mg, 84% de rendiment, > 99% ee, determinat per HPLC quiral) en forma de sòlid beige.

$R_f = 0'17$ (gel de sílice, 8 cm, hexà / Et₂O 1:1).

Punt de fusió: 79–81 °C (AcOEt)

IR (KBr) ν : 3500–2500 (màxims a 3036, 2961 i 2921, O-H i C-H), 1699 (C=O st), 1557 (N=O st), 1492, 1436, 1412, 1380, 1342, 1274, 1242, 1166, 1107, 1095, 1014, 942, 827, 718, 601 cm⁻¹.

Les dades d'RMN coincideixen amb les del compost (±)-71 anteriorment descrit.

$[\alpha]_D^{20} = +10'5$ (MeOH, c = 2'04).

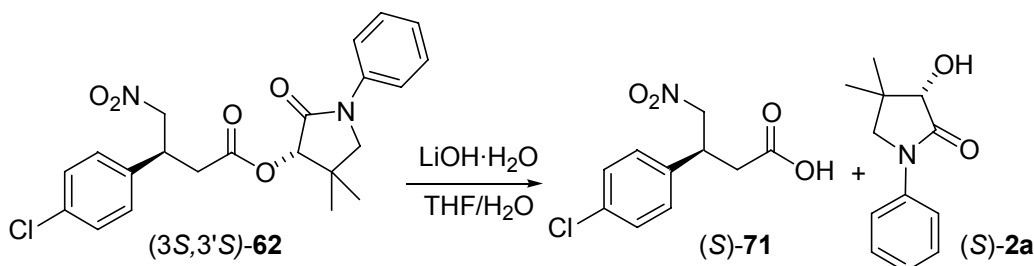
Massa exacta:

Calculada per a C₁₀H₁₀ClNO₄: 243.0298.

Trobada: 243.0296.

Condicions d'HPLC:

- Columna: Chiralcel OD-H.
- Eluent: hexà / isopropanol / AcOH 95 : 5 : 0'1.
- Flux: 0'8 mL / min.
- Temps de retenció d'(R)-71: 28'77 min.
- > 99% ee.

Preparació de l'àcid (S)-3-(4-clorofenil)-4-nitrobutanoic, (S)-71, per hidròlisi de (3S,3'S)-62.

En un matràs de 25 mL equipat amb agitació magnètica, es va preparar una suspensió de (3S,3'S)-**62** (588 mg, 1'37 mmol) en una barreja THF / H₂O 2:1 (8'2 mL), es va refredar fins a 0 °C (bany de gel) i es va addicionar LiOH·H₂O (63 mg, 1'50 mmol, 1'1 equiv.). La mescla de reacció es va agitar des de 0 °C a temperatura ambient durant 4 h. Es va addicionar LiOH·H₂O (23 mg, 0'55 mmol, 0'4 equiv.) i es va agitar a temperatura ambient durant 16 h. Es va tornar a addicionar LiOH·H₂O (28 mg, 0'67 mmol, 0'5 equiv.), es va agitar a temperatura ambient durant 5 h i la mescla es va concentrar a pressió reduïda. La fase aquosa resultant es va extreure amb CH₂Cl₂ (3×10 mL) i els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, recuperant-se la pantolactama (S)-**2a** (254 mg, 90% de rendiment, > 99% ee, determinat per HPLC quiral).

La fase aquosa es va acidificar amb HCl 2 N (1'7 mL) fins a pH 2–3 i es va extreure amb AcOEt (3×10 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se el nitroàcid (S)-**71** (309 mg, 93% de rendiment, > 99% ee, determinat per HPLC quiral) en forma de sòlid beige.

$R_f = 0'17$ (gel de sílice, 8 cm, hexà / Et₂O 1:1).

Punt de fusió: 78–79 °C (AcOEt)

IR (KBr) ν : 3500–2500 (màxims a 3038, 2959 i 2916, O-H i C-H), 1698 (C=O st), 1556 (N=O st), 1493, 1434, 1411, 1380, 1341, 1274, 1242, 1173, 1109, 1094, 1014, 938, 827, 718, 601 cm⁻¹.

Les dades d'RMN coincideixen amb les del compost (±)-**71** anteriorment descrit.

$[\alpha]_D^{20} = -10'1$ (MeOH, c = 2'00).

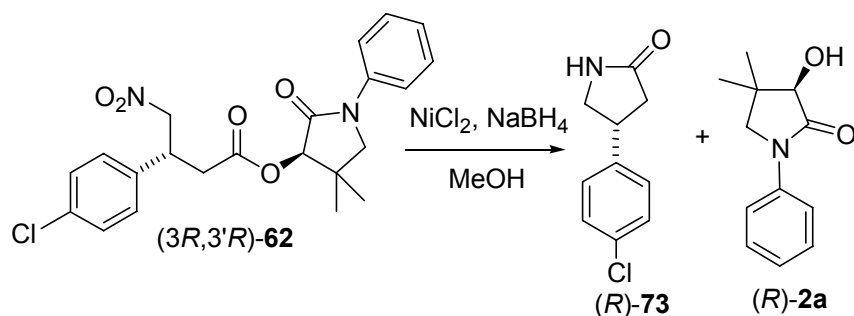
Massa exacta:

Calculada per a C₁₀H₁₀ClNO₄: 243.0298.

Trobada: 243.0295.

Condicions d'HPLC:

- Columna: Chiralcel OD-H.
- Eluent: hexà / isopropanol / AcOH 95 : 5 : 0'1.
- Flux: 0'8 mL / min.
- Temps de retenció d'(S)-71: 32'84 min.
- > 99% ee.

Preparació d'(*R*)-4-(4-clorofenil)pirrolidin-2-ona, (*R*)-73.

En un matràs de 50 mL equipat amb agitació magnètica, es va preparar una dissolució de (*3R,3'R*)-62 (485 mg, 1'13 mmol) i $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (536 mg, 2'25 mmol, 2 equiv.) en MeOH (8 mL) i es va addicionar NaBH_4 (461 mg, 12'1 mmol, 10'7 equiv.) en porcions. La mescla de reacció es va agitar a temperatura ambient durant 30 min, es va filtrar a través de Celite® i el filtrat es va evaporar a pressió reduïda obtenint-se un cru de reacció (1'05 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice, 25 g, 3'5 cm Ø; #1-8, 150 mL, Et_2O ; #9-16, 200 mL, Et_2O / AcOEt 80:20; #17-19, 100 mL, Et_2O / AcOEt 60:40; #20-25, 200 mL, Et_2O / AcOEt 40:60; #26-30, 200 mL, Et_2O / AcOEt 20:80; #31-45, 600 mL, AcOEt). Així es va recuperar la pantolactama (*R*)-2a (#2-15, 200 mg, 86% de recuperació, > 99% ee, determinat per HPLC quiral) en forma de sòlid blanc i es va obtenir la lactama (*R*)-73 (#20-40, 97 mg, 44% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

La mostra analítica de la lactama (*R*)-73 es va obtenir per cristal·lització d'EtOH.

$R_f = 0'17$ (gel de sílice, 8 cm, Et_2O / AcOEt 1:1).

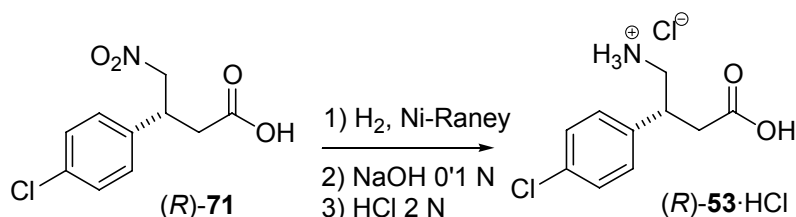
Punt de fusió: 105–107 °C (EtOH) [descrit: 112 °C (CH_2Cl_2 / MeOH)].⁹³

IR (KBr) ν : 3436 (N-H st), 3196, 3105, 1665 (C=O st), 1484, 1462, 1410, 1298, 1106, 1091, 1080, 1016, 830, 786, 763, 723, 676 cm^{-1} .

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ : 2'45 (dd, $J = 17'0$ Hz, $J' = 8'4$ Hz, 1 H) i 2'75 (dd, $J = 17'0$ Hz, $J' = 8'8$ Hz, 1 H) (3- H_2), 3'38 (dd, $J = 8'4$ Hz, $J' = 6'6$ Hz, 1 H, 5- H_A), 3'58-3'86 (senyal complex, 2 H, 4-H i 5- H_B), 5'87 (senyal ample, 1 H, NH), 7'19 (dm, $J = 8'4$ Hz, 2 H) i 7'32 (dm, $J = 8'4$ Hz, 2 H) (Ar-H).

$[\alpha]_D^{20} = -38'0$ (EtOH, $c = 1'02$). [Descrit $[\alpha]_D^{28} = -39$ (EtOH, $c = 1'0$)].⁹³

Preparació de l'hidroclorur de l'àcid (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoic, (R)-BACLOFÈ, (R)-53·HCl.



En un reactor metàl·lic Parr de 250 mL es va col·locar el nitroàcid (R)-71 (88 mg, 0'36 mmol), MeOH (15 mL) i Ni-Raney [200 mg, contenint un 50% d'aigua, rentat prèviament amb MeOH (3×1 mL)]. La mescla es va hidrogenar a 80 psi (≈ 5.3 atm), agitant a temperatura ambient durant 24 h. Es va addicionar NaOH 0'1 N (3'63 mL, 0'36 mmol, 1 equiv.), es va filtrar el catalitzador i es va evaporar el MeOH a pressió reduïda. Es va addicionar HCl 2 N (0'5 mL) fins pH 2–3 i la fase aquosa resultant es va rentar amb AcOEt (2×10 mL). La fase aquosa es va evaporar a sequedat, sobre el residu obtingut es va addicionar MeOH (3 mL), i la suspensió resultant es va filtrar al buit. Per evaporació del filtrat a pressió reduïda es va obtenir l'hidroclorur de l'aminoàcid (R)-53·HCl (83 mg, 92% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

$R_f = 0.12$ (gel de sílice, 8 cm, hexà / Et₂O 1:1).

Punt de fusió: 194–195 °C (MeOH) [descrit: 195–197 °C (isopropanol)].¹⁰¹

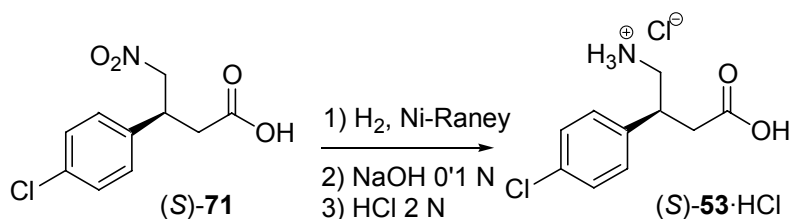
IR (KBr) ν : 3600–2500 (màxims a 3415, 3084 i 2949, O-H, N-H i C-H), 1722 (C=O st), 1597, 1494, 1414, 1405, 1204, 1180, 1126, 1088, 1014, 948, 827, 654 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, D₂O) δ : 2'79 (dd, $J = 16.2$ Hz, $J' = 8.7$ Hz, 1 H) i 2'91 (dd, $J \approx 16.2$ Hz, $J' \approx 6.0$ Hz, 1 H) (2-H₂), 3'25-3'53 (senyal complex, 3 H, 3-H i 4-H₂), 7'39 [m, 2 H, Ar-2(6)-H], 7'49 [m, 2 H, Ar-3(5)-H].

¹³C-RMN (75.4 MHz, D₂O) δ : 38'1 (CH₂, C2), 39'2 (CH, C3), 43'5 (CH₂, C4), 129'0 (CH) i 129'2 (CH) [Ar-C2(6) i Ar-C3(5)], 133'1 (C, Ar-C4), 136'8 (C, Ar-C1), 174'9 (C, C1).

$[\alpha]_D^{20} = -2.0$ (H₂O, c = 0'60) [descrit $[\alpha]_D^{25} = -2$ (H₂O, c = 0'6)].¹⁰¹

Preparació de l'hidroclorur de l'àcid (S)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoic, (S)-BACLOFÈ, (S)-53·HCl.



En un reactor metàl·lic Parr de 250 mL es va col·locar el nitroàcid (S)-71 (101 mg, 0'41 mmol), MeOH (15 mL) i Ni-Raney [200 mg, contenint un 50% d'aigua, rentat prèviament amb MeOH (3×1 mL)]. La mescla es va hidrogenar a 80 psi (≈ 5.3 atm), agitant a temperatura ambient durant 24 h. Es va addicionar NaOH 0'1 N (4'2 mL, 0'42 mmol, 1 equiv.), es va filtrar el catalitzador i es va evaporar el MeOH a pressió reduïda. Es va addicionar HCl 2 N (0'5 mL) fins pH 2–3 i la fase aquosa resultant es va rentar amb AcOEt (2×10 mL). La fase aquosa es va evaporar a sequedat, sobre el residu obtingut es va addicionar MeOH (3 mL), i la suspensió resultant es va filtrar al buit. Per evaporació del filtrat a pressió reduïda es va obtenir l'hidroclorur de l'aminoàcid (S)-53·HCl (83 mg, 92% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

$R_f = 0.12$ (gel de sílice, 8 cm, hexà / Et₂O 1:1).

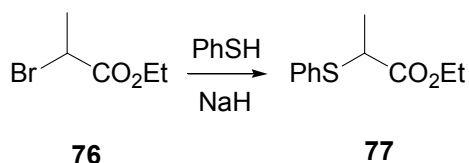
Punt de fusió: 194–195 °C (MeOH) [descrit: 215 °C (EtOH / Et₂O)].¹³⁷

IR (KBr) ν : 3600–2500 (màxims a 3415, 3030 i 2960, O-H, N-H i C-H), 1722 (C=O st), 1594, 1494, 1414, 1405, 1204, 1181, 1126, 1088, 1014, 948, 826, 654 cm⁻¹.

Les dades d'RMN coincideixen amb les del compost (R)-53 anteriorment descrit.

$[\alpha]_D^{20} = +2.0$ (H₂O, c = 0.60) [descrit $[\alpha]_D^{25} = +1.4$ (H₂O, c = 1)].⁸⁴

¹³⁷ Shigeyuki, Y.; Mamoru, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1302-1306.

Preparació de 2-(feniltio)propanoat d'etil, 77.¹³⁸

En un matràs de 250 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució de tiofenol destil·lat (15 mL, 16'1 g, 146 mmol, 1'1 equiv.) en THF anhidre (50 mL). Es va refredar a 0 °C i es va addicionar en porcions una suspensió de NaH (55%, 6'35 g, 146 mmol, 1'1 equiv.) prèviament rentat amb hexà (3×15 mL) en THF anhidre (25 mL). Es va addicionar gota a gota el bromoèster **76** (17 mL, 23'7 g, 131 mmol) i la mescla de reacció es va agitar a 0 °C durant 3'5 h. Es va addicionar H₂O (100 mL), es va evaporar el THF i la fase aquosa resultant es va extreure amb Et₂O (3×200 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda obtenint un cru de reacció (27'8 g) que es va purificar per cromatografia en columna (gel de sílice, 170 g, 5 cm Ø; #1-28, 1'2 L, hexà / Et₂O 9:1) aïllant-se l'èster **77** essencialment pur (24'2 g, #12-28, 90% de rendiment) en forma d'oli incolor.

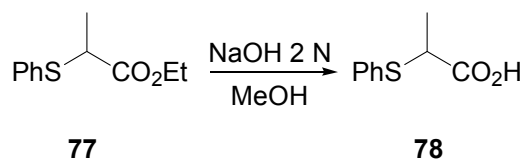
$R_f = 0'62$ (gel de sílice, 8 cm, hexà / Et₂O 4:1).

IR (NaCl) ν : 3060, 2981, 2933, 1732 (C=O st), 1584, 1476, 1440, 1374, 1323, 1256, 1225, 1171, 1159, 1091, 1063, 1024, 859, 748, 692 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 1'17 (part X d'un sistema ABX₃, $J_{AX} = J_{BX} = 7'2$ Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1'48 (d, $J \approx 7'2$ Hz, 3 H, 3-H₃), 3'79 (q, $J = 7'2$ Hz, 1 H, 2-H), 4'11 (part AB d'un sistema ABX₃, $J_{AX} = J_{BX} = 7'2$ Hz, 2 H, CH₂CH₃), 7'27-7'34 (senyal complexa, 3 H, Ar-H_{meta} i Ar-H_{para} S-fenil), 7'44-7'48 (m, 2 H, Ar-H_{orto} S-fenil).

¹³C-RMN (75'4 MHz, CDCl₃) δ : 13'9 (CH₃, CH₂CH₃), 17'3 (CH₃, C3), 45'1 (CH, C2), 61'0 (CH₂, CH₂CH₃), 127'8 (CH, Ar-C_{para} S-fenil), 128'7 (CH, Ar-C_{meta} S-fenil), 132'9 (CH, Ar-C_{orto} S-fenil), 133'2 (C, Ar-C_{ipso} S-fenil), 172'4 (C, C1).

¹³⁸ Minami, T.; Ishida, M.; Agawa, T. *J. Chem. Soc. Chem. Com.* **1978**, 1, 12–13.

Preparació de l'àcid 2-(feniltio)propanoic, 78.¹³⁹

En un matràs de 250 mL equipat amb agitació magnètica, es va preparar una dissolució de l'èster **77** (6'95 g, 33'1 mmol) en MeOH (43 mL), es va addicionar NaOH 2N (20 mL) i la mescla de reacció es va agitar a temperatura ambient durant 1 h. Es va evaporar el MeOH i la fase aquosa resultant es va rentar amb AcOEt (1×150 mL), es va acidificar amb HCl 5N i es va extreure amb AcOEt (3×50 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda obtenint l'àcid **78** essencialment pur (5'33 g, 89% de rendiment) en forma d'oli incolor.

$R_f = 0'15$ (gel de sílice, 8 cm, hexà / Et₂O 1:1).

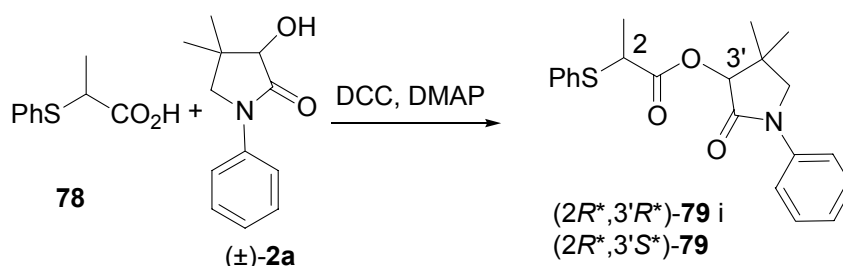
IR (NaCl) ν : 3700–2500 (màxims a 3060, 2981, 2933, 2718, 2627 i 2550, O-H i C-H), 1710 (C=O st), 1584, 1480, 1452, 1440, 1410, 1377, 1323, 1286, 1240, 1194, 1068, 747, 691 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 1'49 (d, $J = 7'2$ Hz, 3 H, 3-H₃), 3'77 (q, $J = 7'2$ Hz, 1 H, 2-H), 7'28–7'35 (senyal complexa, 3 H, Ar-H_{meta} i Ar-H_{para} S-fenil), 7'45–7'49 (m, 2 H, Ar-H_{orto} S-fenil), 10'8–11'5 (senyal ampla, 1 H, COOH).

¹³C-RMN (75'4 MHz, CDCl₃) δ : 17'1 (CH₃, C3), 45'0 (CH, C2), 128'0 (CH, Ar-C_{para} S-fenil), 128'9 (CH, Ar-C_{meta} S-fenil), 132'6 (C, Ar-C_{ipso} S-fenil), 132'8 (CH, Ar-C_{orto} S-fenil), 179'1 (C, C1).

¹³⁹ Kato, D.; Mitsuda, S.; Ohta, H. *J.Org.Chem.* **2003**, *68*, 7234-7242.

Preparació de (2*R,3*R**)- i (2*R**,3*S**)-2-(feniltio)propanoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (2*R**,3*R**)- i (2*R**,3*S**)-79.**



En un matràs de 250 mL equipat amb agitació magnètica, es va preparar una dissolució de l'àcid **78** (5'00 g, 27'5 mmol, 1'1 equiv.) en CH₂Cl₂ anhidre (60 mL). Es va refredar a 0 °C, es va addicionar la diciclohexilcarbodiimida (DCC) en porcions (5'67 g, 27'5 mmol, 1'1 equiv.) i es va agitar a aquesta temperatura durant 20 min. Es va addicionar (±)-**2a** (5'14 g, 25'1 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (60 mL) i la 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (172 mg, 1'36 mmol, 0'05 equiv.) i es va agitar a temperatura ambient durant 16 h. Es va filtrar la diciclohexilurea (DCU) precipitada a través de Celite® i el filtrat es va concentrar a pressió reduïda. Es va addicionar H₂O (100 mL) i salmorra (50 mL) i es va extreure amb AcOEt (3×100 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se un cru de reacció (12'2 g) que es va purificar per cromatografia en columna (gel de sílice, 250 g, 5 cm Ø; #1-20, 1'2 L, hexà / Et₂O 4:1; #21-50, 2 L, hexà / Et₂O 3:2) aïllant-se una barreja diastereomèrica de (2*R**,3*R**)-**79** i (2*R**,3*S**)-**79** essencialment pura (8'02 g, #30-48, 87% de rendiment, 70:30 dr, determinat per ¹H-RMN) en forma d'oli groguenc.

$R_f = 0'45$ (gel de sílice, 8 cm, hexà / Et₂O 1:1).

IR (NaCl) ν : 3061, 2967, 2932, 2875, 1742 (C=O st èster), 1715 (C=O st lactama), 1598, 1500, 1482, 1440, 1409, 1385, 1374, 1325, 1248, 1209, 1155, 1122, 1089, 759, 691 cm⁻¹.

Dades espectroscòpiques del diastereòmer majoritari:

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 0'97 (s, 3 H, 4' α -CH₃), 1'19 (s, 3 H, 4' β -CH₃), 1'57 (d, $J = 6'9$ Hz, 3 H, 3-H₃), 3'44 (d, $J = 9'6$ Hz, 1 H, 5' α -H), 3'57 (d, $J = 9'6$ Hz, 1 H, 5' β -H), 4'01 (q, $J = 6'9$ Hz, 1 H, 2-H), 5'38 (s, 1 H, 3'-H), 7'17 (tm, $J = 7'5$ Hz, 1 H, Ar-Hpara N-fenil), 7'26-7'41 (senyal complexa, 5 H, Ar-Hmeta, Ar-Hpara S-fenil i Ar-Hmeta N-fenil), 7'48-7'53 (m, 2 H, Ar-Horto S-fenil), 7'57-7'64 (m, 2 H, Horto N-fenil).

^{13}C -RMN (75'4 MHz, CDCl_3) δ : 17'3 (CH_3 , C3), 20'8 (CH_3 , 4' α - CH_3), 24'6 (CH_3 , 4' β - CH_3), 37'4 (C, C4'), 44'6 (CH, C2), 57'6 (CH_2 , C5'), 78'7 (CH, C3'), 119'4 (CH, Ar-Corto N-fenil), 124'8 (CH, Ar-Cpara N-fenil), 127'9 (CH, Ar-Cpara S-fenil), 128'9 (CH, Ar-Cmeta S-fenil i Ar-Cmeta N-fenil), 132'7 (CH, Ar-Corto S-fenil), 133'1 (C, Ar-Cipso S-fenil), 138'9 (C, Ar-Cipso N-fenil), 168'5 (C, C2'), 172'2 (C, C1).

Dades espectroscòpiques del diastereòmer minoritari:

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1'09 (s, 3 H, 4' α - CH_3), 1'22 (s, 3 H, 4' β - CH_3), 1'60 (d, $J \approx 7'2$ Hz, 3 H, 3- H_3), 3'49 (d, $J = 9'6$ Hz, 1 H, 5' α -H), 3'59 (d, $J = 9'6$ Hz, 1 H, 5' β -H), 3'96 (q, $J = 7'2$ Hz, 1 H, 2-H), 5'37 (s, 1 H, 3'-H), 7'17 (tm, $J = 7'5$ Hz, 1 H, Ar-Hpara N-fenil), 7'26-7'41 (senyal complexa, 5 H, Ar-Hmeta, Ar-Hpara S-fenil i Ar-Hmeta N-fenil), 7'48-7'53 (m, 2 H, Ar-Horto S-fenil), 7'57-7'64 (m, 2 H, Horto N-fenil).

^{13}C -RMN (75'4 MHz, CDCl_3) δ : 17'7 (CH_3 , C3), 21'0 (CH_3 , 4' α - CH_3), 24'7 (CH_3 , 4' β - CH_3), 37'3 (C, C4'), 45'3 (CH, C2), 57'6 (CH_2 , C5'), 78'5 (CH, C3'), 119'4 (CH, Ar-Corto N-fenil), 124'8 (CH, Ar-Cpara N-fenil), 127'7 (CH, Ar-Cpara S-fenil), 128'9 (CH, Ar-Cmeta S-fenil i Ar-Cmeta N-fenil), 132'5 (CH, Ar-Corto S-fenil), 133'2 (C, Ar-Cipso S-fenil), 138'9 (C, Ar-Cipso N-fenil), 168'3 (C, C2'), 171'6 (C, C1).

Anàlisi elemental:

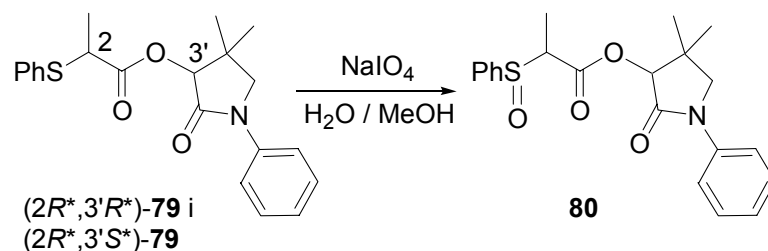
Calculada per a $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$:

C 67'44% H 6'33% N 3'75% S 8'57%.

Trobada:

C 67'51% H 6'39% N 3'83% S 8'47%.

Preparació de la barreja diastereoisomèrica de 2-(fenilsulfinil)propanoat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, 80.



En un matràs de 250 mL equipat amb agitació magnètica, es va preparar una dissolució de l'èster **79** (5'00 g, 13'5 mmol) en MeOH (100 mL), es va refredar a 0 °C i es va addicionar una dissolució de NaIO₄ (3'48 g, 16'3 mmol, 1'2 equiv.) en H₂O (28 mL). La mescla de reacció es va agitar a temperatura ambient durant 16 h. El precipitat obtingut es va filtrar, es va rentar amb MeOH i el filtrat es va concentrar a pressió reduïda. Es va addicionar H₂O (100 mL) al residu obtingut, i la mescla es va extreure amb AcOEt (3×125 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda obtenint un cru de reacció (4'52 g) que es va purificar per cromatografia en columna (gel de sílice, 100 g, 3'5 cm Ø; #1-14, 800 mL, hexà / Et₂O 1:1; #15-62, 3 L, hexà / Et₂O 1:2). Es va recuperar producte de partida **79** (0'72 g, #5-12) i es va aïllar la barreja diastereoisomèrica de sulfòxids **80** en proporció aprox. 1:2:2:4 essencialment pura (3'35 g, #31-61, 65% de rendiment) en forma d'oli marronós.

$R_f = 0'08$ (gel de sílice, 8 cm, hexà / Et₂O 1:1).

IR (NaCl) ν : 3062, 2966, 2932, 2876, 1739 (C=O st èster), 1713 (C=O st lactama), 1598, 1500, 1480, 1410, 1386, 1373, 1325, 1190, 1085, 1050, 759, 691 cm⁻¹.

Dades espectroscòpiques del diastereòmer majoritari:

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 1'12 (s, 3 H, 4' α -CH₃), 1'24 (s, 3 H, 4' β -CH₃), 1'50 (d, $J = 7'2$ Hz, 3 H, 3-H₃), 3'51 (d, $J = 9'6$ Hz, 1 H, 5' α -H), 3'62 (d, $J = 9'6$ Hz, 1 H, 5' β -H), 3'71 (q, $J \approx 7'2$ Hz, 1 H, 2-H), 5'42 (s, 1 H, 3'-H), 7'18 (tm, $J = 7'5$ Hz, 1 H, Ar-H_{para} N-fenil), 7'34-7'42 (senyal complexa, 2 H, Ar-H_{meta} N-fenil), 7'51-7'73 (senyal complexa, 7 H, Ar-H S-fenil i Ar-H_{orto} N-fenil).

¹³C-RMN (75'4 MHz, CDCl₃) δ : 9'1 (CH₃, C3), 21'0 (CH₃, 4' α -CH₃), 24'6 (CH₃, 4' β -CH₃), 37'5 (C, C4'), 57'6 (CH₂, C5'), 65'1 (CH, C2), 79'2 (CH, C3'), 119'5 (CH, Ar-C_{orto} N-fenil), 124'7 (CH, Ar-C_{orto} S-fenil), 125'1 (CH, Ar-C_{para} N-fenil), 128'9 (CH, Ar-C_{meta} N-fenil), 129'2 (CH, Ar-C_{meta} S-fenil).

Part Experimental. Capítol 4

S-fenil), 131'6 (CH, Ar-Cpara S-fenil), 138'8 (C, Ar-Cipso N-fenil), 141'7 (C, Ar-Cipso S-fenil), 167'8 (C, C1), 168'1 (C, C2').

Anàlisi elemental:

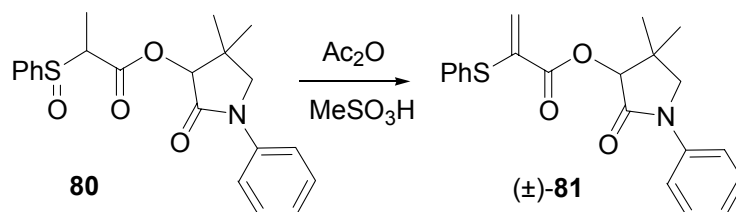
Calculada per a $C_{21}H_{23}NO_4S$: C 65'43% H 6'01% N 3'63% S 8'32%.

Trobada: C 65'30% H 6'03% N 3'71% S 7'51%.

Massa exacta:

Calculada per a $C_{21}H_{23}NO_4S$: 385'1348.

Trobada: 385'1339.

Preparació d'(\pm)-2-(feniltio)acrilat d'1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (\pm)-81.

En un matràs de 250 mL equipat amb agitació magnètica i refrigerant, es va preparar una dissolució del sulfòxid **80** (3'31 g, 8'60 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (100 mL), es va addicionar Ac₂O (1'3 mL, 1'4 g, 13'6 mmol, 1'6 equiv.) i MeSO₃H (0'9 mL, 1'3 g, 13'8 mmol, 1'6 equiv.). La barreja de reacció es va agitar a reflux durant 3 h. Es va addicionar H₂O (100 mL) i es van separar les fases i la fase aquosa es va extreure amb AcOEt (2×100 mL). Les fases orgàniques reunides es van rentar amb una dissolució saturada de NaHCO₃ (2×100 mL), es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda obtenint un cru de reacció (3'3 g) en forma de sòlid marronós. Aquest sòlid es va rentar amb Et₂O (1×10 mL) i es va obtenir l'acrilat **81** (2'5 g, 79% de rendiment) en forma de sòlid beige.

R_f = 0'57 (gel de sílice, 8 cm, hexà / Et₂O 1:1).

Punt de fusió: 88–90 °C (Et₂O).

IR (KBr) ν : 3070, 2965, 2924, 2878, 1727 (C=O st èster), 1707 (C=O st lactama), 1598, 1586, 1500, 1482, 1408, 1381, 1324, 1262, 1124, 1110, 754, 689 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 1'12 (s, 3 H, 4' α -CH₃), 1'26 (s, 3 H, 4' β -CH₃), 3'51 (d, J = 9'6 Hz, 1 H, 5' α -H), 3'62 (d, J \approx 9'6 Hz, 1 H, 5' β -H), 5'43 (s, 1 H, 3-H_c), 5'46 (s, 1 H, 3'-H), 6'50 (s, 1 H, 3-H_t), 7'17 (tm, J = 7'5 Hz, 1 H, Ar-H_{para} N-fenil), 7'32-7'42 (senyal complexa, 5 H, Ar-H_{meta} i Ar-H_{para} S-fenil i Ar-H_{meta} N-fenil), 7'47-7'51 (m, 2 H, Ar-H_{orto} S-fenil), 7'60-7'65 (m, 2 H, H_{orto} N-fenil).

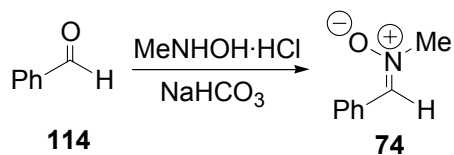
¹³C-RMN (75'4 MHz, CDCl₃) δ : 21'1 (CH₃, 4' α -CH₃), 24'7 (CH₃, 4' β -CH₃), 37'5 (C, C4'), 57'6 (CH₂, C5'), 79'3 (CH, C3'), 119'4 (CH, Ar-C_{orto} N-fenil), 124'7 (CH₂, C3), 124'9 (CH, Ar-C_{para} N-fenil), 128'7 (CH, Ar-C_{para} S-fenil), 128'9 (CH, Ar-C_{meta} N-fenil), 129'5 (CH, Ar-C_{meta} S-fenil), 131'4 (C, C2), 133'7 (CH, Ar-C_{orto} S-fenil), 137'7 (C, Ar-C_{ipso} S-fenil), 139'0 (C, Ar-C_{ipso} N-fenil), 163'6 (C, C1), 168'2 (C, C2').

Anàlisi elemental:

Part Experimental. Capítol 4

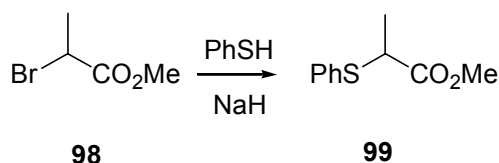
Calculada per a $C_{21}H_{21}NO_3S \cdot 2/3H_2O$:	C 66'47%	H 5'93%	N 3'69%	S 8'45%.
Trobada:	C 66'43%	H 5'73%	N 3'69%	S 8'53%.

Preparació de la (Z)-N-metilfenilnitrona, 74.¹³⁰



En un matràs de 250 mL equipat amb agitació magnètica i refrigerant de reflux, es va preparar una suspensió de MeNHOH·HCl (5'00 g, 60 mmol, 1'2 equiv.) en CH₂Cl₂ (80 mL), es va addicionar el benzaldehid destil·lat **114** (5'1 mL, 5'32 g, 50 mmol) i el NaHCO₃ (13'0 g, 155 mmol, 3'1 equiv.) i la mescla de reacció es va agitar a reflux durant 12 h. El sòlid format es va filtrar i el filtrat es va evaporar fins a sequetat obtenint la nitrona **74** (6'58 g, 97% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 3'88 (s, 3 H, N-CH₃), 7'37-7'45 (senyal complexa, 3 H, Ar-H_{meta} i Ar-H_{para} fenil), 8'22 (m, 2 H, Ar-H_{orto} fenil).

Preparació de 2-(feniltio)propanoat de metil, 99.¹⁴⁰

En un matràs de 500 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució de tiofenol destil·lat (25'4 mL, 27'2 g, 246 mmol, 1'1 equiv.) en THF anhidre (80 mL). Es va refredar a 0 °C i es va addicionar en porcions una suspensió de NaH (55%, 10'7 g, 246 mmol, 1'1 equiv.) prèviament rentat amb hexà (3×20 mL) en THF anhidre (40 mL). Es va addicionar gota a gota el bromoèster **98** (25 mL, 37'4 g, 224 mmol) i la mescla de reacció es va agitar a 0 °C durant 3 h. Es va addicionar H₂O (150 mL), es va evaporar el THF i la fase aquosa resultant es va extreure amb Et₂O (3×200 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda obtenint un cru de reacció (44'7 g) que es va purificar per cromatografia en columna (gel de sílice, 220 g, 5 cm Ø; #1-25, 1'2 L, hexà / Et₂O 4:1) aïllant-se l'èster **99** essencialment pur (40 g, #12-24, 91% de rendiment) en forma d'oli incolor.

$R_f = 0'54$ (gel de sílice, 8 cm, hexà / Et₂O 4:1).

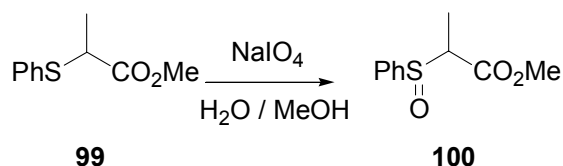
IR (NaCl) ν : 3059, 2989, 2951, 1736 (C=O st), 1583, 1474, 1448, 1438, 1376, 1329, 1260, 1225, 1194, 1163, 1066, 855, 748, 692 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 1'65 (d, $J = 7'2$ Hz, 3 H, 3-H₃), 3'84 (s, 3 H, OCH₃), 3'97 (q, $J = 7'2$ Hz, 1 H, 2-H), 7'43-7'52 (senyal complexa, 3 H, Ar-H_{meta} i Ar-H_{para} S-fenil), 7'60-7'64 (m, 2 H, Ar-H_{orto} S-fenil).

¹³C-RMN (75'4 MHz, CDCl₃) δ : 17'4 (CH₃, C3), 45'2 (CH, C2), 52'2 (CH₃, OCH₃), 128'0 (CH, Ar-C_{para} S-fenil), 128'9 (CH, Ar-C_{meta} S-fenil), 133'0 (CH, Ar-C_{orto} S-fenil i C, Ar-C_{ipso} S-fenil), 173'0 (C, C1).

¹⁴⁰ Leyendecker, F.; Comte, M.T. *Tetrahedron* **1986**, 42, 1413-1421.

Preparació de 2-(fenilsulfinil)propanoat de metil, 100.¹⁴¹



En un matràs de 2 L equipat amb agitació magnètica, es va preparar una dissolució de l'èster **99** (40 g, 204 mmol) en MeOH (1 L), es va refredar a 0 °C i es va addicionar una dissolució de NaIO₄ (52'4 g, 245 mmol, 1'2 equiv.) en H₂O (200 mL). La mescla de reacció es va agitar a temperatura ambient durant 16 h. El precipitat obtingut es va filtrar, es va rentar amb MeOH i el filtrat es va concentrar a pressió reduïda. Es va addicionar H₂O (150 mL) i la fase aquosa es va extreure amb AcOEt (3×200 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda obtenint un cru de reacció (52'8 g) que es va purificar per cromatografia en columna (gel de sílice, 250 g, 5 cm Ø; #1-55, 2'7 L, hexà / Et₂O 1:2) aïllant-se la barreja diastereomèrica de sulfòxids **100** en proporció aprox. 3:4 essencialment pura (40 g, #12-54, 92% de rendiment) en forma d'oli marronós.

$R_f = 0'31$ (gel de sílice, 8 cm, hexà / Et₂O 1:2).

IR (NaCl) ν : 3059, 2998, 2952, 1738 (C=O st), 1580, 1477, 1444, 1326, 1214, 1196, 1146, 1087, 1077, 1050, 1023, 998, 856, 749, 690 cm⁻¹.

Dades espectroscòpiques de l'isòmer majoritari:

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 1'47 (d, $J = 7'5$ Hz, 3 H, 3-H₃), 3'51 (q, $J = 7'5$ Hz, 1 H, 2-H), 3'66 (s, 3 H, OCH₃), 7'50-7'64 (senyal complexa, 5 H, Ar-H S-fenil).

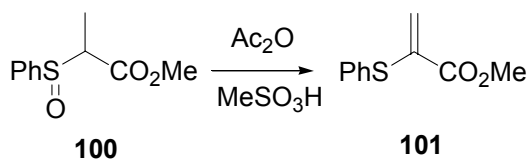
¹³C-RMN (75'4 MHz, CDCl₃) δ : 9'3 (CH₃, C3), 52'5 (CH₃, OCH₃), 65'4 (CH, C2), 124'4 (CH, Ar-Corto S-fenil), 129'1 (CH, Ar-Cmeta S-fenil), 131'5 (CH, Ar-Cpara S-fenil), 141'9 (C, Ar-Cipso S-fenil), 168'9 (C, C1).

¹⁴¹ Breitschuh, R.; Seebach, D. *Synthesis* **1992**, 1170-1178.

Dades espectroscòpiques de l'isòmer minoritari:

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1'32 (d, $J = 6'9$ Hz, 3 H, 3- H_3), 3'67 (s, 3 H, OCH_3), 3'84 (q, $J = 6'9$ Hz, 1 H, 2-H), 7'50-7'64 (senyal complexa, 5 H, Ar-H S-fenil).

^{13}C -RMN (75'4 MHz, CDCl_3) δ : 8'6 (CH_3 , C3), 52'4 (CH_3 , OCH_3), 63'6 (CH, C2), 125'0 (CH, Ar-Corto S-fenil), 128'9 (CH, Ar-Cmeta S-fenil), 131'7 (CH, Ar-Cpara S-fenil), 140'3 (C, Ar-Cipso S-fenil), 168'1 (C, C1).

Preparació de 2-(feniltio)acrilat de metil, 103.¹⁴²

En un matràs de 1 L equipat amb agitació magnètica i refrigerant, es va preparar una dissolució del sulfòxid **100** (10 g, 47'2 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (0'5 L), es va addicionar Ac_2O (8'7 mL, 9'4 g, 90'6 mmol, 1'9 equiv.) i MeSO_3H (5'9 mL, 8'7 g, 90'6 mmol, 1'9 equiv.). La barreja de reacció es va agitar a reflux durant 3 h. Es va addicionar H_2O (150 mL) i es van separar les fases. La fase aquosa es va extreure amb AcOEt (2×150 mL). Les fases orgàniques reunides es van rentar amb dissolució saturada de NaHCO_3 (2×150 mL), es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda obtenint un cru de reacció (12 g) que es va purificar per cromatografia en columna (gel de sílice, 240 g, 5 cm Ø; #1-16, 2 L, hexà / Et_2O 7:3) aïllant l'acrilat **101** (6'6 g, #10-12, 72% de rendiment) en forma d'oli groc.

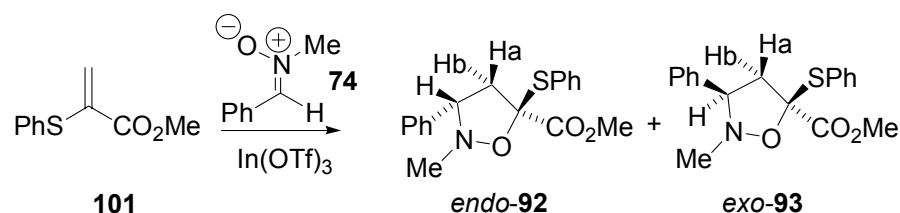
NOTA: el producte és inestable, polimeritza, cal realitzar la reacció de cicloaddició immediatament després d'aïllar el producte.

$R_f = 0'83$ (gel de sílice, 8 cm, hexà / Et_2O 1:1).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 3'81 (s, 3 H, OCH_3), 5'23 (s, 1 H, 3- H_c), 6'33 (s, 1 H, 3- H_t), 7'37-7'43 (senyal complexa, 3 H, Ar-*Hmeta* i Ar-*Hpara* S-fenil), 7'46-7'51 (m, 2 H, Ar-*Horto* S-fenil).

¹⁴² Leyendecker, F.; Comte, M.T. *Tetrahedron* **1986**, 42, 1413-1421.

Preparació de la barreja endo/exo de 2-metil-3-fenil-5-(feniltio)-isoxazolidina-5-carboxilat de metil, endo-92 i exo-93.



En un tub tancat de microones es va col·locar l'acrilat **101** (6 g, 30'9 mmol), es va dissoldre en toluè anhidre (24 mL), es va addicionar la nitrona **74**,¹³⁰ (4'60 g, 34'0 mmol, 1'1 equiv.) i $\text{In}(\text{OTf})_3$ (1'73 g, 3'12 mmol, 0'1 equiv.). Es va agitar la barreja de reacció sota irradiació de microones a 110 °C durant 5 min. Es va evaporar el toluè, es va addicionar H_2O (200 mL), es van separar les fases i la fase aquosa es va extreure amb AcOEt (3×200 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda obtenint un cru de reacció (9'1 g) que es va purificar per cromatografia en columna (gel de sílice, 230 g, 5 cm Ø; #1-16, 1 L, hexà / AcOEt 90:10; #7-41, 3 L, hexà / AcOEt 85:15) obtenint la barreja dels cicloadductes *endo*-**92** i *exo*-**93** en proporció 2:1 (4'12 g, #30-42, 41% de rendiment) en forma d'oli groc.

Una al·lquota del cru de reacció (220 mg) es va sotmetre a cromatografia en columna per tal de separar els dos diastereòmers (gel de sílice, 10 g, 1'8 cm Ø; #1-2, 50 mL, hexà / AcOEt 98:2; #2-4, 50 mL, hexà / AcOEt 96:4; #4-6, 50 mL, hexà / AcOEt 94:6; #6-24, 250 mL, hexà / AcOEt 92:8) obtenint el cicloadducte minoritari *exo* (21 mg, #8, 29% de rendiment) en forma d'oli groguenc i una barreja de cicloadductes (156 mg, #9-15). Aquesta barreja es va tornar a purificar per cromatografia en columna (gel de sílice, 10 g, 1'8 cm Ø; #1, 100 mL, hexà / AcOEt 98:2; #2-3, 100 mL, hexà / AcOEt 96:4; #4-26, 300 mL, hexà / AcOEt 95:5) obtenint el cicloadducte majoritari *endo* (#10-20, 106 mg, 72% de rendiment) en forma d'oli groguenc.

Dades analítiques i espectroscòpiques de l'isòmer majoritari endo-92:

R_f = 0'33 (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 4:1).

IR (NaCl) ν : 3061, 3031, 2996, 2952, 2920, 2850, 1734 (C=O st), 1603, 1584, 1495, 1474, 1439, 1276, 1257, 1199, 1137, 1113, 1089, 1050, 1016, 961, 918, 864, 829, 753, 700 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 2'68 (s, 3 H, *N*- CH_3), 2'83 (dd, J = 13'8 Hz, J' = 7'5 Hz, 1 H, 4- H_a), 3'20 (dd, J = 13'8 Hz, J' = 9'6 Hz, 1 H, 4- H_b), 3'54 (senyal ampla, 1 H, 3-H), 3'64 (s, 3 H, OCH_3),

Part Experimental. Capítol 4

7'24–7'32 (senyal complexa, 5 H, Ar-H fenil), 7'32–7'43 (senyal complexa, 3 H, Ar-Hmeta i Ar-Hpara S-fenil), 7'62–7'65 (m, 2 H, Ar-Horto S-fenil).

¹³C-RMN (75'4 MHz, CDCl₃) δ: 43'6 (CH₃, N-CH₃), 49'1 (CH₂, C4), 52'8 (CH₃, OCH₃), 73'0 (CH, C3), 90'3 (C, C5), 127'8 (CH, Ar-Corto fenil), 128'2 (CH, Ar-Cpara fenil), 128'6 (CH) i 128'8 (CH) (Ar-Cmeta fenil i Ar-Hmeta S-fenil), 129'7 (CH, Ar-Cpara S-fenil), 129'9 (C, Ar-Cipso fenil), 136'3 (CH, Ar-Corto S-fenil), 137'1 (C, Ar-Cipso S-fenil), 170'3 (C, C1').

Massa exacta:

Calculada per a C₁₈H₁₉NO₃S+H⁺: 330.1164.

Trobada: 330.1151.

Dades analítiques i espectroscòpiques de l'isòmer minoritari *exo-93*:

R_f = 0'37 (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 4:1).

IR (NaCl) ν: 3061, 3036, 2999, 2953, 2918, 2875, 2850, 1738 (C=O st), 1476, 1455, 1439, 1289, 1265, 1198, 1178, 1137, 1116, 1079, 1063, 1026, 986, 956, 854, 751, 700 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 2'65 (dd, J = 13'8 Hz, J' = 9'9 Hz, 1 H, 4-H_a), 2'72 (s, 3 H, N-CH₃), 3'41 (dd, J = 13'8 Hz, J' = 7'5 Hz, 1 H, 4-H_b), 3'51 (s, 3 H, OCH₃), 3'59 (dd, J = 9'9 Hz, J' = 7'5 Hz, 1 H, 3-H), 7'31–7'40 (senyal complexa, 6 H, Ar-Hmeta i Ar-Hpara S-fenil, Ar-Hmeta i Ar-Hpara fenil), 7'40–7'44 (m, 2 H, Ar-Horto fenil), 7'61–7'65 (m, 2 H, Ar-Horto S-fenil).

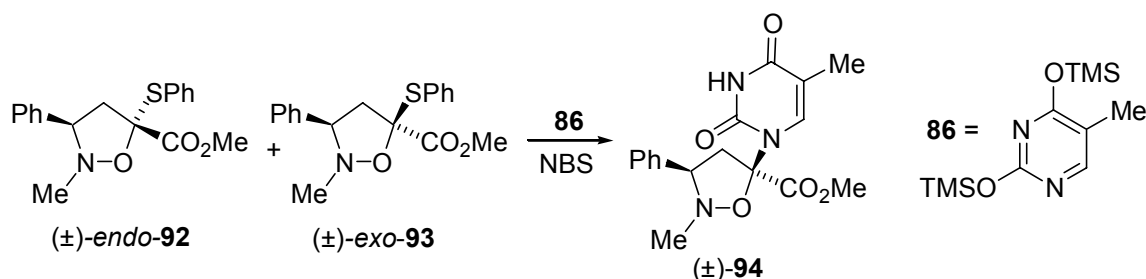
¹³C-RMN (75'4 MHz, CDCl₃) δ: 43'0 (CH₃, N-CH₃), 50'5 (CH₂, C4), 52'6 (CH₃, OCH₃), 72'9 (CH, C3), 92'0 (C, C5), 128'0 (CH, Ar-Corto fenil), 128'4 (CH, Ar-Cpara fenil), 128'7 (CH) i 128'8 (CH) (Ar-Cmeta S-fenil i Ar-Hmeta fenil), 129'3 (CH, Ar-Cpara S-fenil), 131'5 (C, Ar-Cipso fenil), 135'7 (CH, Ar-Corto fenil), 136'8 (C, Ar-Cipso S-fenil), 168'5 (C, C1').

Massa exacta:

Calculada per a C₁₈H₁₉NO₃S+H⁺: 330.1164.

Trobada: 330.1169.

Preparació de (\pm)-2-metil-3-fenil-5-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-pirimidinil)-isoxazolidina-5-carboxilat de metil, (\pm)-94.



En un matràs de 25 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució de la barreja d'èsters *endo-92* i *exo-93* (300 mg, 0'90 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (10 mL) es va addicionar la timina protegida **86** (487 mg, 1'80 mmol, 2 equiv.) i tamissos moleculars de 4 Å (0'4 g). La barreja es va agitar a temperatura ambient durant 20 min, es va addicionar *N*-bromosuccinimida (NBS) (176 mg, 0'99 mmol, 1'1 equiv.) i es va agitar a temperatura ambient durant 1 h. La mescla de reacció es va tractar amb dissolució aquosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10% (15 mL) i es va extreure amb CH_2Cl_2 (3×20 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda obtenint un cru de reacció (448 mg) que es va purificar per cromatografia en columna (gel de sílice, 22 g, 2 cm Ø; #1-55, 650 mL, hexà / AcOEt 7:3) aïllant (\pm)-**94** (202 mg, #10-21, 65% de rendiment) en forma d'escuma blanca.

$R_f = 0'48$ (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 1:1).

IR (NaCl) ν : 3178, 3035, 2962, 2927, 2854, 1758 (C=O st èster), 1690 (C=O st), 1457, 1437, 1365, 1320, 1283, 1201, 1121, 1085, 1068, 996, 850, 790, 767, 700, 604 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, C_6D_6) δ : 1'77 (d, $J = 1'2$ Hz, 3 H, pirimidindiona 5- CH_3), 2'38 (s, 3 H, *N*- CH_3), 2'62 (dd, $J = 13'8$ Hz, $J' = 10'2$ Hz, 1 H, 4- H_a), 3'38 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3'75 (dd, $J = 10'2$ Hz, $J' = 7'2$ Hz, 1 H, 3-H), 4'13 (dd, $J = 13'8$ Hz, $J' = 7'2$ Hz, 1 H, 4- H_b), 7'03 (s, 5 H, Ar-CH), 7'63 (q, $J \approx 1'2$ Hz, 1 H, pirimidindiona 5-H), 10'7 (senyal ampla, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75'4 MHz, C_6D_6) δ : 12'8 (CH_3 , pirimidindiona 5- CH_3), 42'9 (CH_3 , *N*- CH_3), 52'1 (CH_2 , C4), 53'3 (CH_3 , CO_2CH_3), 74'3 (CH, C3), 93'2 (C, C5), 109'7 (C, pirimidindiona C5), 127'8 (CH, Ar-*Cmeta* fenil), 128'5 (CH, Ar-*Cpara* fenil), 128'9 (CH, Ar-*Horto* fenil), 134'2 (CH, pirimidindiona C6), 136'3 (C, Ar-*Cipso* fenil), 151'2 (C, pirimidindiona C2), 164'7 (C, pirimidindiona C4), 166'3 (C, COO).

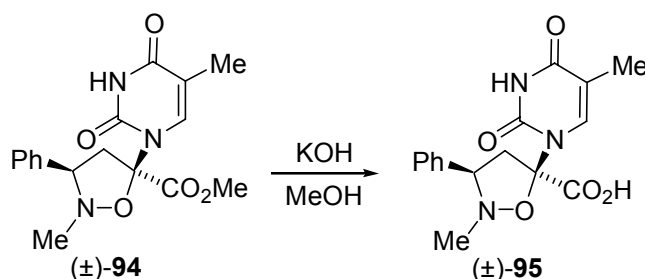
Part Experimental. Capítol 4

Massa exacta:

Calculada per a $C_{17}H_{19}N_3O_5$: 345.1325.

Trobada: 345.1336.

Preparació de l'àcid (±)-2-metil-3-fenil-5-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-pirimidinil)-isoxazolidina-5-carboxílic, (±)-95.



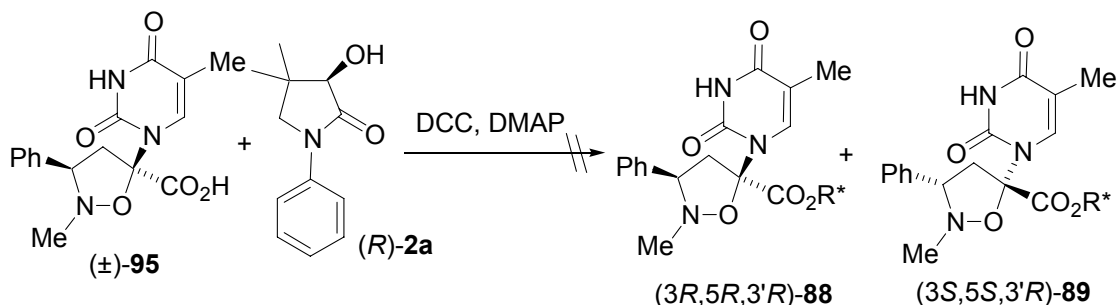
En un matràs de 10 mL equipat amb agitació magnètica, es va preparar una dissolució de (±)-**94** (110 mg, 0'32 mmol) en MeOH (3 mL), es va addicionar KOH 85% (40 mg, 0'70 mmol, 2'2 equiv.) i la barreja de reacció es va agitar a temperatura ambient durant 16 h. Es va evaporar el MeOH, es va addicionar H₂O (10 mL), es va acidificar amb HCl 1 N fins pH 5 (18 mL) i es va extreure amb AcOEt (3×15 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda obtenint l'àcid (±)-**95** (55 mg, 46% de rendiment) en forma d'oli groc.

$R_f = 0'05$ (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 1:4).

¹H-RMN (200 MHz, CD₃OD) δ: 1'67 (d, $J = 1'2$ Hz, 3 H, pirimidindiona 5-CH₃), 2'53 (dd, $J = 13'8$ Hz, $J' = 10'2$ Hz, 1 H, 4-H_a), 2'54 (s, 3 H, N-CH₃), 3'64 (dd, $J = 13'8$ Hz, $J' = 7'2$ Hz, 1 H, 4-H_b), 3'88 (dd, $J \approx 10'2$ Hz, $J' \approx 7'2$ Hz, 1 H, 3-H), 7'18–7'41 (senyal complexa, 5 H, Ar-CH), 7'61 (d, $J = 1'2$ Hz, 1 H, pirimidindiona 5-H).

¹³C-RMN (75'4 MHz, CDCl₃) δ: 13'3 (CH₃, pirimidindiona 5-CH₃), 43'7 (CH₃, N-CH₃), 51'9 (CH₂, C4), 74'5 (CH, C3), 94'5 (C, C5), 109'7 (C, pirimidindiona C5), 128'2 (CH, Ar-C_{meta} fenil), 128'9 (CH, Ar-C_{para} fenil), 129'3 (CH, Ar-H_{orto} fenil), 136'3 (CH, pirimidindiona C6), 137'0 (C, Ar-C_{ipso} fenil), 152'0 (C, pirimidindiona C2), 164'2 (C, pirimidindiona C4), 178'3 (C, COOH).

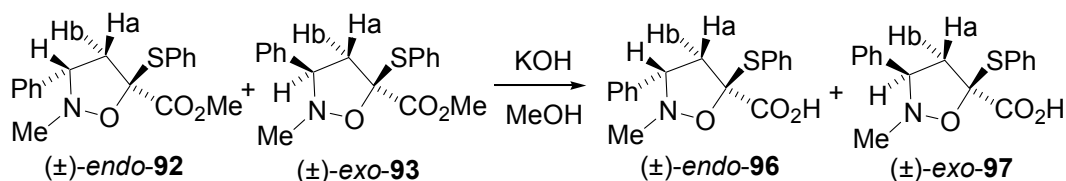
Intent de preparació de (3*R*,5*R*)- i (3*S*,5*S*)-2-metil-3-fenil-5-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-pirimidinil)-isoxazolidina-5-carboxilat d'(*R*)-1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (3*R*,5*R*,3'*R*)-88 i (3*S*,5*S*,3'*R*)-89.



R*-OH = (*R*)-2a

En un matràs de 10 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució de l'àcid (±)-**95** (40 mg, 0'12 mmol, 1'1 equiv.) en CH₂Cl₂ anhidre (1 mL). Es va refredar a 0 °C, es va addicionar la DCC en porcions (24 mg, 0'12 mmol, 1'1 equiv.) i es va agitar a aquesta temperatura durant 20 min. Es va addicionar (*R*)-**2a** (22 mg, 0'11 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (1 mL) i DMAP (1 mg, 0'0055 mmol, 0'05 equiv.) i es va agitar a temperatura ambient durant 72 h. Es va filtrar la DCU precipitada a través de Celite® i el filtrat es va concentrar a pressió reduïda obtenint un cru de reacció (85 mg) que corresponia als productes de partida.

Preparació de la barreja (±)-endo/(±)-exo de l'àcid 2-metil-3-fenil-5-(feniltio)-isoxazolidina-5-carboxílic, (±)-endo-96 i (±)-exo-97.



En un matràs de 250 mL equipat amb agitació magnètica i refrigerant de reflux, es va preparar una dissolució de la mescla de cicloadductes (±)-endo-92 i (±)-exo-93 (3'7 g, 11'3 mmol) en MeOH (50 mL), es va addicionar KOH 85% (1'49 g, 22'6 mmol, 2 equiv.) i la barreja de reacció es va agitar a reflux durant 3 h. Es va evaporar el MeOH, es va addicionar H₂O (100 mL) i es va extreure amb AcOEt (1×100 mL). La fase aquosa es va acidificar amb HCl 1 N fins pH 4 (20 mL) i es va extreure amb AcOEt (3×100 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda obtenint la mescla de cicloadductes (±)-endo-96 i (±)-exo-97 (3'1 g, 88% de rendiment) en forma d'oli groc.

R_f = 0'08 (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 1:2).

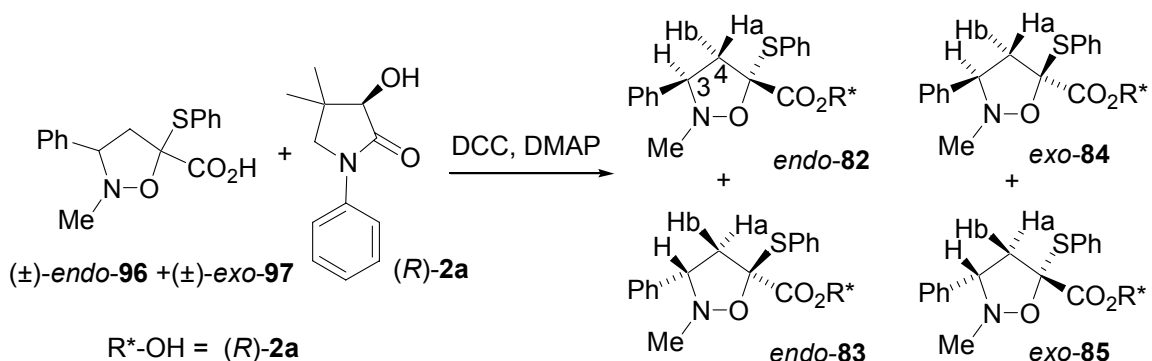
IR (NaCl) v: 3700–2100 (màxims a 3288, 3060, 3031, 2958, 2850), 1651, 1614 (C=O st), 1581, 1495, 1478, 1455, 1439, 1407, 1374, 1306, 1194, 1158, 1024, 979, 746, 700 cm⁻¹.

Dades espectroscòpiques de l'isòmer majoritari (±)-endo-96:

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 2'69 (s, 3 H, N-CH₃), 2'89 (dd, $J = 14'1$ Hz, $J' = 8'1$ Hz, 1 H, 4-H_a), 3'05 (dd, $J = 14'1$ Hz, $J' = 9'6$ Hz, 1 H, 4-H_b), 3'46 (m, 1 H, 3-H), 7'21-7'45 (senyal complexa, 8 H, Ar-H_{meta} i Ar-H_{para} S-fenil i Ar-H fenil), 7'66-7'70 (m, 2 H, Ar-H_{orto} S-fenil), 8'1–8'6 (senyal ampla, 1 H, COOH).

¹³C-RMN (75'4 MHz, CDCl₃) δ: 42'7 (CH₃, N-CH₃), 48'8 (CH₂, C4), 73'3 (CH, C3), 90'5 (C, C5), 127'7 (CH, Ar-C_{meta} fenil), 128'7 (CH, Ar-C_{meta} S-fenil), 128'8 (CH, Ar-C_{para} fenil), 128'9 (CH, Ar-H_{orto} fenil), 129'8 (CH, Ar-C_{para} S-fenil), 135'4 (C, Ar-C_{ipso} fenil), 135'5 (C, Ar-C_{ipso} S-fenil), 136'2 (CH, Ar-C_{orto} S-fenil), 171'6 (C, COOH).

Preparació de la barreja de 2-metil-3-fenil-5-(feniltio)-isoxazolidina-5-carboxilat d'(*R*)-1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, *endo*-82 i *endo*-83 i *exo*-84 i *exo*-85.



En un matràs de 250 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució de la barreja d'àcids (*±*)-*endo*-96 i (*±*)-*exo*-97 (3'00 g, 9'5 mmol, 1'05 equiv.) en CH₂Cl₂ anhidre (15 mL). Es va refredar a 0 °C, es va addicionar la DCC en porcions (3'75 g, 18 mmol, 2 equiv.) i es va agitar a aquesta temperatura durant 20 min. Es va addicionar (*R*)-2a (1'85 g, 9'0 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (25 mL) i DMAP (148 mg, 1'2 mmol, 0'13 equiv.) i es va agitar a temperatura ambient durant 16 h. Es va filtrar la DCU precipitada a través de Celite® i el filtrat es va concentrar a pressió reduïda obtenint un cru de reacció (7'5 g) que es va purificar per cromatografia en columna (gel de sílice, 220 g, 5 cm Ø; #1-6, 1 L, hexà / Et₂O 4:1; #7-55, 3'5 L, hexà / Et₂O 3:2) aïllant-se la barreja diastereomèrica d'èsters *endo*-82 i *endo*-83 i *exo*-84 i *exo*-85 en proporció aprox. 3:3:1:1 essencialment pura (4'43 g, #23-50, 94% de rendiment) en forma d'oli groc i un sol diastereòmer, que correspon a un dels minoritaris (#25, 54 mg, > 98:2 dr) en forma de sòlid blanc.

Dades espectroscòpiques i analítiques de *exo*-84 o *exo*-85, > 98:2 dr.

R_f = 0'77 (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 1:1).

Punt de fusió: 172–174 °C (hexà / Et₂O 3:2).

IR (KBr) ν: 3064, 3031, 2970, 2942, 2872, 1742 (C=O st èster), 1704 (C=O st lactama), 1598, 1499, 1475, 1412, 1387, 1324, 1264, 1211, 1178, 1140, 1104, 1058, 966, 758, 693 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 0'98 (s, 3 H, 4'α-CH₃), 1'07 (s, 3 H, 4'β-CH₃), 2'75 (s, 3 H, N-CH₃), 2'76 (dd, *J* ≈ 13'5 Hz, *J'* = 10'2 Hz, 1 H, 4-H_a), 3'42 (dd, *J* = 13'5 Hz, *J'* ≈ 7'5 Hz, 1 H, 4-H_b), 3'45 (d, *J* = 9'6 Hz, 1 H, 5'α-H), 3'54 (d, *J* = 9'6 Hz, 1 H, 5'β-H), 3'77 (dd, *J* = 10'2 Hz, *J'* = 7'5 Hz, 1 H, 3-H), 5'28 (s, 1 H, 3'-H), 7'17 (tm, *J* ≈ 7'2 Hz, *J'* = 1'2 Hz, 1 H, Ar-Hpara N-fenil), 7'28-7'46

Part Experimental. Capítol 4

(senyal complexa, 10 H, Ar-Hmeta N-fenil, Ar-Hmeta S-fenil, Ar-Hpara S-fenil i Ar-H fenil), 7'61 (m, 2 H, Ar-Horto N-fenil), 7'78 (m, 2 H, Ar-Horto S-fenil).

^{13}C -RMN (75'4 MHz, CDCl_3) δ : 21'0 (CH_3 , 4' α - CH_3), 24'5 (CH_3 , 4' β - CH_3), 37'3 (C, C4'), 43'2 (CH_3 , N- CH_3), 51'1 (CH_2 , C4), 57'7 (CH_2 , C5'), 72'5 (CH, C3), 79'4 (CH, C3'), 91'5 (C, C5), 119'5 (CH, Ar-Corto N-fenil), 124'9 (CH, Ar-Cpara N-fenil), 128'0 (CH, Ar-Cmeta fenil), 128'3 (CH, Ar-Cpara fenil), 128'6 (CH), 128'7 (CH) i 128'9 (CH) (Ar-Cmeta N-fenil, Ar-Cmeta S-fenil i Ar-Corto fenil), 129'0 (CH, Ar-Cpara S-fenil), 131'5 (C, Ar-Cipso S-fenil), 135'6 (CH, Ar-Corto S-fenil), 136'8 (C, Ar-Cipso fenil), 138'9 (C, Ar-Cipso N-fenil), 167'9 (C) i 168'0 (C) (COO i C1').

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -129'7$ (AcOEt, c = 0'13).

Anàlisi elemental:

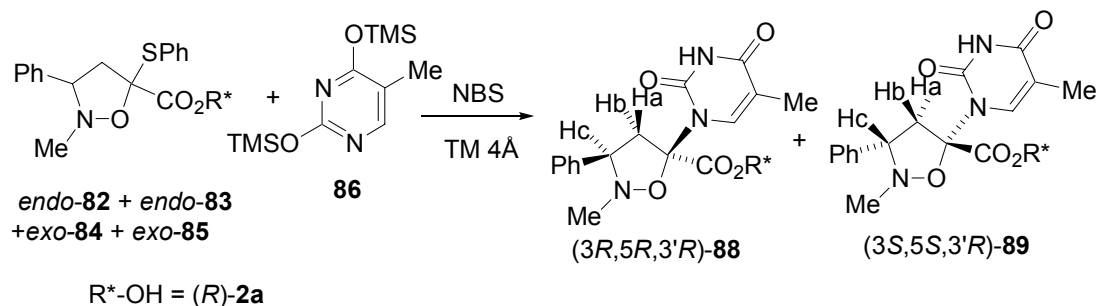
Calculada per a $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$:

C 69'30% H 6'02% N 5'57% S 6'38%.

Trobada:

C 69'14% H 6'07% N 5'55% S 6'11%.

Preparació de (3*R*,5*R*)- i (3*S*,5*S*)-2-metil-3-fenil-5-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-pirimidinil)-isoxazolidina-5-carboxilat d'(*R*)-1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (3*R*,5*R*,3'*R*)-88** i (3*S*,5*S*,3'*R*)-**89**.**



En un matràs de 250 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució de la barreja d'èsters *endo*-**82** i *endo*-**83** i *exo*-**84** i *exo*-**85** (6'00 g, 11'9 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (110 mL) es va addicionar la timina protegida **86** (6'50 g, 23'9 mmol, 2 equiv.) i tamissos moleculars de 4 Å (5 g). La barreja es va agitar a temperatura ambient durant 20 min, es va addicionar *N*-bromosuccinimida (NBS) (2'32 g, 13'1 mmol, 1'1 equiv.) i es va agitar a temperatura ambient durant 1 h. La mescla de reacció es va tractar amb dissolució aquosa de Na₂S₂O₃ al 10% (250 mL) i es va extreure amb CH₂Cl₂ (3×200 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda obtenint un cru de reacció (8'2 g) que es va purificar per cromatografia en columna (gel de sílice, 250 g, 5 cm Ø; #1-61, 3 L, hexà / AcOEt 2:1; #62-110, 3 L, hexà / AcOEt 1:1) aïllant la barreja dels dos diastereòmers (3*R*,5*R*,3'*R*)-**88** i (3*S*,5*S*,3'*R*)-**89** en proporció 1:1 (4'50 g, #78-91, 73% de rendiment) en forma d'escuma blanca.

Aquesta barreja de diastereòmers es va separar per cromatografia en columna (gel de sílice, 250 g, 5 cm Ø; #1-26, 1'5 L, CH₂Cl₂ / AcOEt 65:5; #27-128, 5 L, CH₂Cl₂ / AcOEt 6:1) obtenint (3*R*,5*R*,3'*R*)-**88** (#42-58, 0'32 g, > 98:2 dr, determinat per ¹H-RMN), una fracció mescla (#59-101, 2'68 g) i (3*S*,5*S*,3'*R*)-**89** (#102-128, 0'64 g, > 98:2 dr, determinat per ¹H-RMN). La fracció mescla es va recolumnar (gel de sílice, 250 g, 5 cm Ø; #1-105, 5 L, CH₂Cl₂ / AcOEt 6:1) obtenint (3*R*,5*R*,3'*R*)-**88** (#38-60, 1'52 g, > 98:2 dr, determinat per ¹H-RMN), una fracció mescla (#61-76, 0'61 g) i (3*S*,5*S*,3'*R*)-**89** (#77-103, 0'40 g, > 98:2 dr, determinat per ¹H-RMN).

Es va obtenir doncs (3*R*,5*R*,3'*R*)-**88** (1'84 g, 30% de rendiment global, > 98:2 dr) i (3*S*,5*S*,3'*R*)-**89** (1'04 g, 17% de rendiment global, > 98:2 dr) en forma d'escuma blanca.

Dades espectroscòpiques i analítiques de (3*R*,5*R*,3'*R*)-88, > 98:2 dr.

$R_f = 0'18$ (gel de sílice, 8 cm, CH_2Cl_2 / AcOEt 6:1).

Punt de fusió: 121–123 °C (CH_2Cl_2 / AcOEt 6:1).

IR (KBr) ν : 3184 (N-H st), 3063, 2966, 2929 i 2876 (C-H st), 1767 (C=O st èster), 1706 (C=O st lactama), 1690 (C=O st), 1598, 1500, 1458, 1410, 1386, 1372, 1325, 1270, 1188, 1122, 1087, 1071, 991, 762, 693 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1'00 (s, 3 H, 4' α - CH_3), 1'28 (s, 3 H, 4' β - CH_3), 2'02 (d, $J = 1'2$ Hz, 3 H, pirimidindiona 5- CH_3), 2'65 (dd, $J = 12'6$ Hz, $J' = 9'0$ Hz, 1 H, 4- H_a), 2'79 (s, 3 H, *N*- CH_3), 3'47 (d, $J = 9'6$ Hz, 1 H, 5' α -H), 3'61 (d, $J = 9'6$ Hz, 1 H, 5' β -H), 3'96 (dd, $J = 9'0$ Hz, $J' = 7'2$ Hz, 1 H, 3-H), 4'03 (dd, $J = 12'6$ Hz, $J' = 7'2$ Hz, 1 H, 4- H_b), 5'45 (s, 1 H, 3'-H), 7'17 (tm, $J \approx 7'2$ Hz, 1 H, Ar-*Hpara N*-fenil), 7'28-7'40 (senyal complexa, 7 H, Ar-*Hmeta N*-fenil i Ar-H fenil), 7'62 (m, 2 H, Ar-*Horto N*-fenil), 7'79 (q, $J = 1'2$ Hz, 1 H, pirimidindiona 6-H), 8'3–8'4 (senyal ampla, 1 H, NH).

^{13}C -RMN (75'4 MHz, CDCl_3) δ : 12'8 (CH_3 , pirimidindiona 5- CH_3), 20'9 (CH_3 , 4' α - CH_3), 24'4 (CH_3 , 4' β - CH_3), 37'5 (C, C4'), 43'4 (CH_3 , *N*- CH_3), 51'9 (CH_2 , C4), 57'4 (CH_2 , C5'), 73'9 (CH, C3), 79'8 (CH, C3'), 92'9 (C, C5), 109'5 (C, pirimidindiona C5), 119'3 (CH, Ar-*Corto N*-fenil), 124'9 (CH, Ar-*Cpara N*-fenil), 127'6 (CH, Ar-*Cmeta* fenil), 128'6 (CH, Ar-*Cpara* fenil), 128'8 (CH, Ar-*Cmeta N*-fenil i Ar-*Horto* fenil), 134'8 (CH, pirimidindiona C6), 135'7 (C, Ar-*Cipso* fenil), 138'8 (C, Ar-*Cipso N*-fenil), 150'4 (C, pirimidindiona C2), 164'1 (C, pirimidindiona C4), 164'8 (C, COO), 167'6 (C, C1').

$[\alpha]_D^{20} = -67'0$ (AcOEt, $c = 0'25$).

Anàlisi elemental:

Calculada per a $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_6 \cdot 0'3\text{H}_2\text{O}$: C 64'18% H 5'89% N 10'69%.

Trobada: C 64'17% H 5'72% N 10'63%.

Dades espectroscòpiques i analítiques de (3S,5S,3'R)-89, > 98:2 dr.

$R_f = 0'12$ (gel de sílice, 8 cm, CH_2Cl_2 / AcOEt 6:1).

Punt de fusió: 121–123 °C (CH_2Cl_2 / AcOEt 6:1).

IR (KBr) ν : 3185 (N-H st), 3064, 2966, 2929 i 2877 (C-H st), 1764 (C=O st èster), 1702 (C=O st lactama), 1686 (C=O st), 1598, 1500, 1458, 1411, 1386, 1373, 1325, 1279, 1190, 1143, 1120, 1087, 1070, 991, 788, 761, 693 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1'22 (s, 3 H, 4' α - CH_3), 1'35 (s, 3 H, 4' β - CH_3), 2'02 (d, $J = 1'2$ Hz, 3 H, pirimidindiona 5- CH_3), 2'69 (dd, $J = 13'8$ Hz, $J' = 10'2$ Hz, 1 H, 4- H_a), 2'79 (s, 3 H, N- CH_3), 3'56 (d, $J = 9'9$ Hz, 1 H, 5' α -H), 3'64 (d, $J = 9'9$ Hz, 1 H, 5' β -H), 3'93 (dd, $J = 13'8$ Hz, $J' = 6'9$ Hz, 1 H, 4- H_b), 4'04 (dd, $J = 10'2$ Hz, $J' = 6'9$ Hz, 1 H, 3-H), 5'42 (s, 1 H, 3'-H), 7'19 (tm, $J \approx 7'2$ Hz, 1 H, Ar-H \textit{para} N-fenil), 7'26-7'43 (senyal complexa, 7 H, Ar-H \textit{meta} N-fenil i Ar-H fenil), 7'64 (m, 2 H, Ar-H \textit{orto} N-fenil), 7'71 (q, $J = 1'2$ Hz, 1 H, pirimidindiona 6-H), 8'46 (senyal ampla, 1 H, NH).

^{13}C -RMN (75'4 MHz, CDCl_3) δ : 12'8 (CH_3 , $\text{CH}=\text{CH}_3$), 21'1 (CH_3 , 4' α - CH_3), 24'8 (CH_3 , 4' β - CH_3), 37'9 (C, C4'), 43'4 (CH_3 , N- CH_3), 51'3 (CH_2 , C4), 57'7 (CH_2 , C5'), 73'9 (CH, C3), 80'2 (CH, C3'), 92'8 (C, C5), 109'5 (C, pirimidindiona C5), 119'5 (CH, Ar-C \textit{orto} N-fenil), 125'0 (CH, Ar-C \textit{para} N-fenil), 127'7 (CH, Ar-C \textit{meta} fenil), 128'6 (CH, Ar-C \textit{para} fenil), 128'8 (CH) i 128'9 (CH) (Ar-C \textit{meta} N-fenil i Ar-H \textit{orto} fenil), 134'4 (CH, pirimidindiona C6), 135'5 (C, Ar-C \textit{ipso} fenil), 138'8 (C, Ar-C \textit{ipso} N-fenil), 150'5 (C, pirimidindiona C2), 164'0 (C, pirimidindiona C4), 164'9 (C, COO), 167'6 (C, C1').

$[\alpha]_D^{20} = +1'1$ (AcOEt, c = 0'19).

Anàlisi elemental:

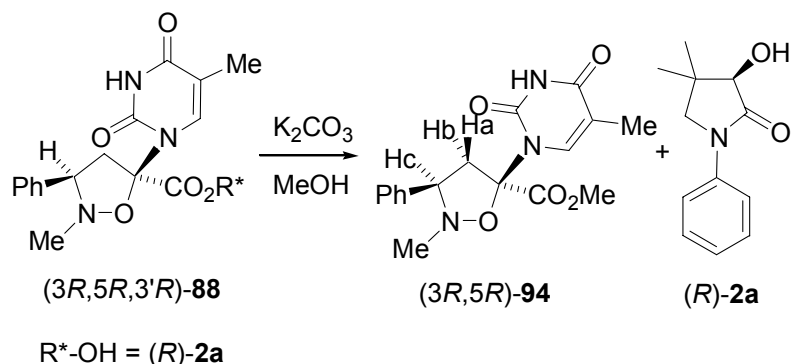
Calculada per a $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_6 \cdot 0'2\text{H}_2\text{O}$:

C 64'41% H 5'87% N 10'73%.

Trobada:

C 64'41% H 5'96% N 10'64%.

Preparació de (3*R*,5*R*)-2-metil-3-fenil-5-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-pirimidinil)-isoxazolidina-5-carboxilat de metil, (3*R*,5*R*)-94.



En un matràs de 10 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució de l'èster (3*R*,5*R*,3'*R*)-**88** (125 mg, 0'24 mmol, > 98:2 dr) en MeOH (3 mL). Es va addicionar K₂CO₃ (66 mg, 0'47 mmol, 2 equiv.) i es va agitar a temperatura ambient durant 3 h. El MeOH es va evaporar a pressió reduïda obtenint un cru de reacció (196 mg) que es va purificar per cromatografia en columna (gel de sílice, 10 g, 1'8 cm Ø; #1-20, 400 mL, hexà / AcOEt 7:3). Es va recuperar l'(*R*)-*N*-fenilpantolactama, (*R*)-**2a** (49 mg, #5-8, rendiment quantitatiu, > 99% ee, determinat per HPLC quiral) i es va obtenir l'èster metílic (3*R*,5*R*)-**94** (62 mg, #10-19, 75% de rendiment, 98'6% ee, determinat per HPLC quiral) en forma d'escuma blanca.

$R_f = 0'48$ (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 1:1).

Les dades d'RMN i IR coincideixen amb les del compost (±)-**94** anteriorment descrit.

MS (IQ, CH₄), m/z (%): 347 (43), 346 [(M+H)⁺, 86], 345 (48), 221 (32), 220 [(M-C₅H₅N₂O₂)⁺, 100], 161 (16), 160 [(M-C₅H₅N₂O₂-HCOOMe)⁺, 92], 155 (28), 134 (20), 127 (27), 120 (47).

Condicions d'HPLC:

- Columna: Chiralcel OD-H.
- Eluent: hexà / EtOH 90 : 10.
- Flux: 0'8 mL / min.
- Temps de retenció d'(3*R*,5*R*)-**94**: 16'99 min.
- 98'6% ee.

$[\alpha]_D^{20} = -43'1$ (AcOEt, c = 0'26).

Part Experimental. Capítol 4

Anàlisi elemental:

Calculada per a $C_{17}H_{19}N_3O_5 \cdot 0.6H_2O$: C 57.33% H 5.72% N 11.80%.

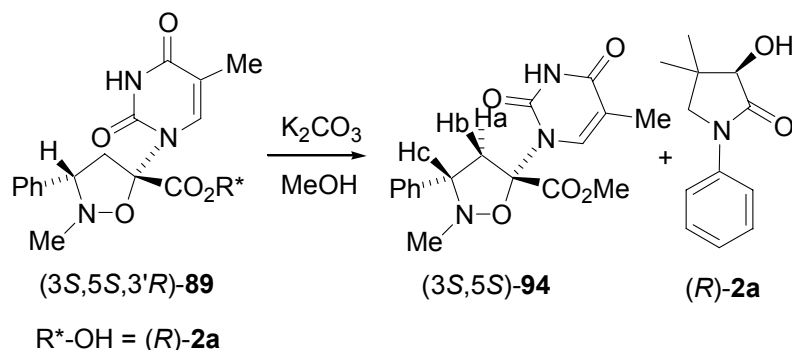
Trobada: C 57.59% H 5.68% N 11.31%.

Massa exacta:

Calculada per a $C_{17}H_{19}N_3O_5$: 345.1325.

Trobada: 345.1337.

Preparació de (3S,5S)-2-metil-3-fenil-5-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-pirimidinil)-isoxazolidina-5-carboxilat de metil, (3S,5S)-94.



En un matràs de 10 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució de l'èster (3S,5S,3'R)-**89** (820 mg, 1'55 mmol, > 98:2 dr) en MeOH (16'5 mL). Es va addicionar K₂CO₃ (433 mg, 3'12 mmol, 2 equiv.) i es va agitar a temperatura ambient durant 3 h. El MeOH es va evaporar a pressió reduïda obtenint un cru de reacció (1'3 g) que es va purificar per cromatografia en columna (gel de sílice, 65 g, 3'5 cm Ø; #1-50, 700 mL, hexà / AcOEt 7:3). Es va recuperar l'(*R*)-*N*-fenilpantolactama, (*R*)-**2a** (320 mg, #14-20, rendiment quantitatiu, > 99% ee, determinat per HPLC quiral) i es va obtenir l'èster metílic (3S,5S)-**94** (370 mg, #25-45, 69% de rendiment, 96% ee, determinat per HPLC quiral) en forma d'escuma blanca.

$R_f = 0'48$ (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 1:1).

Les dades d'RMN i IR coincideixen amb les del compost (±)-**94** anteriorment descrit.

MS (IQ, CH₄), m/z (%): 347 (21), 346 [(M+H)⁺, 74], 221 (20), 220 [(M-C₅H₅N₂O₂)⁺, 94], 160 [(M-C₅H₅N₂O₂-HCOOMe)⁺, 76], 155 (38), 136 (18), 127 (100), 120 (61).

Condicions d'HPLC:

- Columna: Chiralcel OD-H.
- Eluent: hexà / EtOH 90 : 10.
- Flux: 0'8 mL / min.
- Temps de retenció d'(3S,5S)-**94**: 15'36 min.
- 96% ee.

$[\alpha]_D^{20} = +44'3$ (AcOEt, c = 0'30).

Part Experimental. Capítol 4

Anàlisi elemental:

Calculada per a $C_{17}H_{19}N_3O_5 \cdot 0'15H_2O$: C 58'67% H 5'59% N 12'07%.

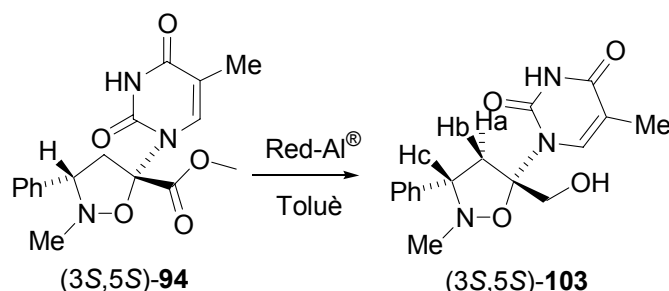
Trobada: C 58'90% H 5'75% N 11'71%.

Massa exacta:

Calculada per a $C_{17}H_{19}N_3O_5$: 345.1325.

Trobada: 345.1334.

Preparació de (3S,5S)-2-metil-3-fenil-5-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-pirimidinil)-isoxazolidina-5-metanol, (3S,5S)-103.



En un matràs de 50 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució de l'èster metílic (3S,5S)-**94** (292 mg, 0'85 mmol) en toluè anhidre (10 mL), es va refredar a 0 °C i es va addicionar gota a gota dissolució toluènica d'hidrur de bis(2-metoxietoxi)alumini i sodi al 65% (Red-Al[®]) (0'8 mL, 0'77 g, 2'55 mmol, 3 equiv.). La mescla de reacció es va agitar a temperatura ambient durant 1 h. Es va refredar a 0 °C i es va addicionar gota a gota H₂O (5 mL) i es va acidificar amb HCl 1N (5 mL) fins a pH = 6. Es va filtrar el sòlid obtingut, es va rentar amb CH₂Cl₂ (3×15 mL) i el filtrat es va evaporar a pressió reduïda obtenint l'alcohol (3S,5S)-**103** (184 mg, 68% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

Per cristal·lització d'AcOEt (5 mL) d'una alíquota d'aquest sòlid blanc (165 mg) es va obtenir la mostra analítica de l'alcohol (3S,5S)-**103** (96 mg) en forma de sòlid blanc.

$R_f = 0'53$ (gel de sílice, 8 cm, AcOEt / MeOH 10:1).

Punt de fusió: 194–195 °C (AcOEt).

IR (KBr) ν : 3700–2800 (màxims a 3523, 3312, 3182, 3085, 3060, 3039, 2961, 2925 i 2877), 1706 (C=O st), 1685 (C=O st), 1670 (C=O st), 1647 (C=O st), 1467, 1455, 1306, 1293, 1276, 1124, 1114, 1084, 1058, 766, 703 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 1'86 (d, $J \approx 1'2$ Hz, 3 H, pirimidindiona 5-CH₃), 2'69 (s, 3 H, N-CH₃), 2'89 (dd, $J = 14'4$ Hz, $J' = 9'9$ Hz, 1 H, 4-H_a), 3'05 (dd, $J = 14'4$ Hz, $J' = 7'5$ Hz, 1 H, 4-H_b), 3'67 (dd, $J = 9'9$ Hz, $J' = 7'5$ Hz, 1 H, 3-H), 3'84 (dd, 1 H, $J = 12'3$ Hz, $J' = 7'8$ Hz, CH_a-OH), 4'37 (senyal ampla, 1 H, OH), 4'49 (dd, 1 H, $J = 12'3$ Hz, $J' = 5'4$ Hz, CH_b-OH), 7'21–7'30 (senyal complexa, 5 H, Ar-CH), 7'78 (q, $J = 1'2$ Hz, 1 H, pirimidindiona 6-H), 10'37 (senyal ampla, 1 H, NH).

¹³C-RMN (75'4 MHz, CDCl₃) δ : 12'8 (CH₃, pirimidindiona 5-CH₃), 43'1 (CH₃, N-CH₃), 49'0 (CH₂, C4), 64'6 (CH₂, CH₂OH), 73'8 (CH, C3), 97'0 (C, C5), 107'8 (C, pirimidindiona C5), 127'6 (CH,

Part Experimental. Capítol 4

Ar-Cmeta fenil), 128'3 (CH, Ar-Cpara fenil), 128'7 (CH, Ar-Horto fenil), 136'7 (C, Ar-Cipso fenil), 138'2 (CH, pirimidindiona C6), 150'8 (C, pirimidindiona C2), 165'9 (C, pirimidindiona C4).

Condicions d'HPLC:

- Columna: Chiralcel OD-H.
- Eluent: hexà / EtOH 90 : 10.
- Flux: 0'8 mL / min.
- Temps de retenció d'(3S,5S)-**103**: 21'47 min.
- > 99% ee.

$[\alpha]_D^{20} = +131'1$ (CH₂Cl₂, c = 0'64).

Anàlisi elemental:

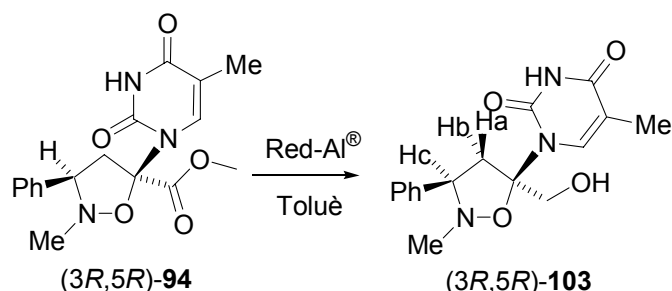
Calculada per a C₁₆H₁₉N₃O₄:

C 60'56% H 6'03% N 13'24%.

Trobada:

C 60'72% H 6'09% N 13'30%.

Preparació de (3*R*,5*R*)-2-metil-3-fenil-5-(5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-pirimidinil)-isoxazolidina-5-metanol, (3*R*,5*R*)-103.



En un matràs de 50 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució de l'èster metílic (3*R*,5*R*)-**94** (377 mg, 1'09 mmol) en toluè anhidre (12 mL), es va refredar a 0 °C i es va addicionar gota a gota dissolució toluènica d'hidrur de bis(2-metoxietoxi)alumini i sodi al 65% (Red-Al[®]) (1'1 mL, 1'06 g, 3'27 mmol, 3 equiv.). La mescla de reacció es va agitar a temperatura ambient durant 1 h. Es va refredar a 0 °C i es va addicionar gota a gota H₂O (5 mL) i es va acidificar amb HCl 1N (10 mL) fins a pH = 6. Es va filtrar el sòlid obtingut, es va rentar amb CH₂Cl₂ (3×15 mL) i el filtrat es va evaporar a pressió reduïda obtenint l'alcohol (3*R*,5*R*)-**103** (201 mg, 58% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

Per cristal·lització d'AcOEt (5 mL) d'una alíquota d'aquest sòlid blanc (168 mg) es va obtenir la mostra analítica de l'alcohol (3*R*,5*R*)-**103** (94 mg) en forma de sòlid blanc.

$R_f = 0'53$ (gel de sílice, 8 cm, AcOEt / MeOH 10:1).

Les dades d'RMN i IR coincideixen amb les del compost (3*S*,5*S*)-**103** anteriorment descrit.

Condicions d'HPLC:

- Columna: Chiralcel OD-H.
- Eluent: hexà / EtOH 90 : 10.
- Flux: 0'8 mL / min.
- Temps de retenció d'(3*R*,5*R*)-**103**: 18'97 min.
- > 99% ee.

$[\alpha]_D^{20} = -132'6$ (CH₂Cl₂, c = 0'94).

Anàlisi elemental:

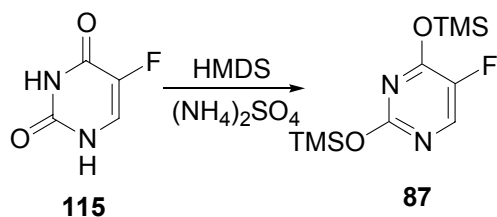
Calculada per a C₁₆H₁₉N₃O₄·0'1H₂O:

C 60'22% H 6'06% N 13'17%.

Trobada:

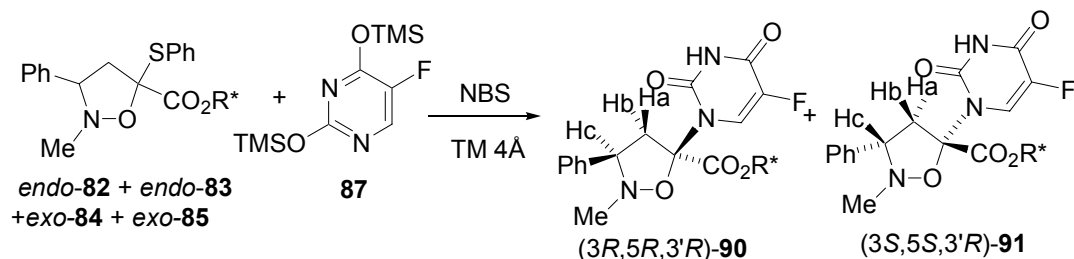
C 60'07% H 6'14% N 13'04%.

Preparació del O,O'-bis(trimetilsilil)-5-fluoruracil, **87.**¹⁴³



En un matràs de 5 mL equipat amb agitació magnètica, atmosfera inerta i refrigerant de reflux, es va preparar una suspensió de 5-fluoruracil **115** (500 mg, 3'84 mmol), hexametildisilazan (HMDS) (1 mL, 4'76 mmol, 1'24 equiv.) i sulfat d'amoní (2 mg, 0'015 mmol, 0'004 equiv.) i es va escalfar a reflux durant 4 h. La barreja de reacció es va refredar fins a 100 °C, es va addicionar toluè anhidre (2'5 mL) i els productes volàtils es van destil·lar a pressió atmosfèrica obtenint **87** (1'00 g, rendiment quantitatiu) com a residu de la destil·lació en forma de sòlid blanc.

Preparació de (3*R*,5*R*)- i (3*S*,5*S*)-2-metil-3-fenil-5-(5-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-pirimidinil)-isoxazolidina-5-carboxilat d'(*R*)-1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il, (3*R*,5*R*,3'*R*)-90** i (3*S*,5*S*,3'*R*)-**91**.**



En un matràs de 250 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució de la barreja d'èsters *endo*-**82** i *endo*-**83** i *exo*-**84** i *exo*-**85** (4'40 g, 8'8 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (80 mL) es va addicionar el 5-fluorouracil protegit,¹⁴³ **87** (4'80 g, 17'6 mmol, 2 equiv.) i tamissos moleculars de 4 Å (4 g). La barreja es va agitar a temperatura ambient durant 20 min. Es va addicionar NBS (1'72 g, 9'7 mmol, 1'1 equiv.) i es va agitar a temperatura ambient durant 1 h. La mescla de reacció es va tractar amb dissolució aquosa de Na₂S₂O₃ al 10% (100 mL) i es va extreure amb CH₂Cl₂ (3×150 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda obtenint un cru de reacció (6'2 g) que es va purificar per cromatografia en columna (gel de sílice, 250 g, 5 cm Ø; #1-65, 3'5 L, CH₂Cl₂ / AcOEt 6:1) obtenint (3*R*,5*R*,3'*R*)-**90** (#23-29, 0'80 g, > 98:2 dr, determinat per ¹H-RMN), una fracció mescla (#30-50, 2'27 g) i (3*S*,5*S*,3'*R*)-**91** (#51-62, 0'44 g, > 98:2 dr, determinat per ¹H-RMN). La fracció mescla es va recolumnar (gel de sílice, 250 g, 5 cm Ø; #1-65, 5 L, CH₂Cl₂ / AcOEt 6:1) obtenint (3*R*,5*R*,3'*R*)-**90** (#27-35, 0'74 g, > 98:2 dr, determinat per ¹H-RMN), una fracció mescla (#36-44, 0'51 g) i (3*S*,5*S*,3'*R*)-**91** (#45-63, 0'78 g, > 98:2 dr, determinat per ¹H-RMN).

Es va obtenir doncs (3*R*,5*R*,3'*R*)-**90** (1'54 g, 34% de rendiment, > 98:2 dr) i (3*S*,5*S*,3'*R*)-**91** (1'22 g, 27% de rendiment, > 98:2 dr) en forma d'escuma blanca.

¹⁴³ Holshouser, M.H.; Shipp, A. M.; Ferguson, P.W. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 242-245.

Dades espectroscòpiques i analítiques de (3*R*,5*R*,3'*R*)-90, > 98:2 dr.

$R_f = 0'31$ (gel de sílice, 8 cm, CH_2Cl_2 / AcOEt 6:1).

Punt de fusió: 118–119 °C (CH_2Cl_2 / AcOEt 6:1).

IR (KBr) ν : 3186, 3065, 2968, 2877, 1769 (C=O st), 1719 (C=O st), 1707 (C=O st), 1660, 1598, 1500, 1458, 1411, 1387, 1366, 1326, 1273, 1189, 1122, 1090, 1075, 996, 761, 693 cm^{-1} .

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1'01 (s, 3 H, 4' α - CH_3), 1'24 (s, 3 H, 4' β - CH_3), 2'67 (dd, $J = 13'2$ Hz, $J' = 9'6$ Hz, 1 H, 4- H_a), 2'78 (s, 3 H, N - CH_3), 3'46 (d, $J = 9'6$ Hz, 1 H, 5' α -H), 3'60 (d, $J = 9'6$ Hz, 1 H, 5' β -H), 3'95 (dd, $J = 9'6$ Hz, $J' = 7'2$ Hz, 1 H, 3-H), 4'02 (dd, $J \approx 13'2$ Hz, $J' = 7'2$ Hz, 1 H, 4- H_b), 5'43 (s, 1 H, 3'-H), 7'17 (tm, $J = 7'2$ Hz, 1 H, Ar-*Hpara N*-fenil), 7'29-7'39 (senyal complexa, 7 H, Ar-*Hmeta N*-fenil i Ar-H fenil), 7'61 (m, 2 H, Ar-*Horto N*-fenil), 8'02 (d, $J = 6'4$ Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{CF}$), 8'7–10'0 (senyal ampla, 1 H, NH).

^{13}C -RMN (100'5 MHz, CDCl_3) δ : 21'0 (CH_3 , 4' α - CH_3), 24'4 (CH_3 , 4' β - CH_3), 37'5 (C, C4'), 43'3 (CH_3 , N - CH_3), 51'7 (CH_2 , C4), 57'4 (CH_2 , C5'), 73'9 (CH, C3), 80'1 (CH, C3'), 93'0 (C, C5), 119'4 (CH, Ar-*Corto N*-fenil), 123'9 (CH, $J_{\text{C-F}} = 35'3$ Hz, $\text{CH}=\text{CF}$), 125'1 (CH, Ar-*Cpara N*-fenil), 127'6 (CH, Ar-*Cmeta* fenil), 128'7 (CH, Ar-*Cpara* fenil), 128'9 i 129'0 (CH, Ar-*Cmeta N*-fenil i Ar-*Horto* fenil), 135'5 (C, Ar-*Cipso* fenil), 138'8 (C, Ar-*Cipso N*-fenil), 140'0 (C, $J_{\text{C-F}} = 236$ Hz, $\text{CH}=\text{CF}$), 148'9 (C, pirimidindiona C2), 157'1 (C, d, $J_{\text{C-F}} = 26'8$ Hz, pirimidindiona C4), 164'3 (C, COO), 167'4 (C, C1').

^{19}F -RMN (379 MHz, CDCl_3) δ : -166'4 (d, $J = 5'3$ Hz).

$[\alpha]_D^{20} = -48'0$ (AcOEt, $c = 0'39$).

Anàlisi elemental:

Calculada per a $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_6$:

C 62'06% H 5'21% N 10'72% F 3'64%.

Trobada:

C 61'86% H 5'22% N 10'61% F 3'82%.

Dades espectroscòpiques i analítiques de (3S,5S,3'R)-91, > 98:2 dr.

$R_f = 0'21$ (gel de sílice, 8 cm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{AcOEt}$ 6:1).

Punt de fusió: 118–119 °C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{AcOEt}$ 6:1).

IR (KBr) ν : 3188, 3065, 2968, 2932, 2877, 1767 (C=O st), 1718 (C=O st), 1705 (C=O st), 1659, 1598, 1500, 1458, 1412, 1387, 1366, 1325, 1276, 1190, 1119, 1090, 1075, 996, 761, 693 cm^{-1} .

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1'20 (s, 3 H, 4' α - CH_3), 1'35 (s, 3 H, 4' β - CH_3), 2'68 (dd, $J = 13'6$ Hz, $J' \approx 9'6$ Hz, 1 H, 4- H_a), 2'78 (s, 3 H, N - CH_3), 3'55 (d, $J = 9'6$ Hz, 1 H, 5' α -H), 3'64 (d, $J = 9'6$ Hz, 1 H, 5' β -H), 3'93 (dd, $J = 13'6$ Hz, $J' = 7'2$ Hz, 1 H, 4- H_b), 4'01 (dd, $J = 9'6$ Hz, $J' = 7'2$ Hz, 1 H, 3-H), 5'41 (s, 1 H, 3'-H), 7'17 (tm, $J = 7'2$ Hz, 1 H, Ar-H $_{para}$ N-fenil), 7'29-7'40 (senyal complexa, 7 H, Ar-H $_{meta}$ N-fenil i Ar-H fenil), 7'62 (m, 2 H, Ar-H $_{orto}$ N-fenil), 7'94 (d, $J = 6'0$ Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{CF}$), 9'2–9'7 (senyal ampla, 1 H, NH).

^{13}C -RMN (100'5 MHz, CDCl_3) δ : 21'0 (CH_3 , 4' α - CH_3), 24'8 (CH_3 , 4' β - CH_3), 37'9 (C, C4'), 43'2 (CH_3 , N - CH_3), 51'2 (CH_2 , C4), 57'7 (CH_2 , C5'), 73'8 (CH, C3), 80'6 (CH, C3'), 93'0 (C, C5), 119'6 (CH, Ar-C $_{orto}$ N-fenil), 123'3 (CH, $J_{\text{C-F}} = 35'5$ Hz, $\text{CH}=\text{CF}$), 125'1 (CH, Ar-C $_{para}$ N-fenil), 127'6 (CH, Ar-C $_{meta}$ fenil), 128'7 (CH, Ar-C $_{para}$ fenil), 128'9 i 129'0 (CH, Ar-C $_{meta}$ N-fenil i Ar-H $_{orto}$ fenil), 135'4 (C, Ar-C $_{ipso}$ fenil), 138'8 (C, Ar-C $_{ipso}$ N-fenil), 140'2 (C, $J_{\text{C-F}} = 236$ Hz, $\text{CH}=\text{CF}$), 149'2 (C, pirimidindiona C2), 157'0 (C, d, $J_{\text{C-F}} = 27'1$ Hz, pirimidindiona C4), 164'4 (C, COO), 167'7 (C, C1').

^{19}F -RMN (379 MHz, CDCl_3) δ : -166'6 (d, $J = 5'3$ Hz).

$[\alpha]_D^{20} = -18'1$ (AcOEt, $c = 0'22$).

Anàlisi elemental:

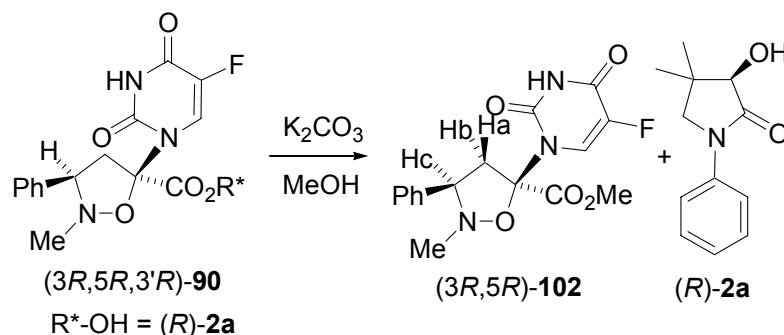
Calculada per a $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_6$:

C 62'06% H 5'21% N 10'72% F 3'64%.

Trobada:

C 62'16% H 5'25% N 10'63% F 3'84%.

Preparació de (3*R*,5*R*)-2-metil-3-fenil-5-(5-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-pirimidinil)-isoxazolidina-5-carboxilat de metil, (3*R*,5*R*)-102.



En un matràs de 100 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució de l'èster (*3R,5R,3'R*)-**90** (1'35 g, 2'54 mmol, > 98:2 dr) en MeOH (20 mL). Es va addicionar K_2CO_3 (705 mg, 5'08 mmol, 2 equiv.) i es va agitar a temperatura ambient durant 3 h. El MeOH es va evaporar a pressió reduïda obtenint un cru de reacció (1'45 g) que es va purificar per cromatografia en columna (gel de sílice, 100 g, 3'5 cm Ø; #1-35, 2 L, hexà / AcOEt 7:3; #36-55, 1 L, hexà / AcOEt 1:1; #56-71, 1 L, AcOEt / MeOH 99:1) es va recuperar la (*R*)-*N*-fenilpantolactama, (*R*)-**2a** (0'42 g, #19-23, 81% de rendiment, > 99% ee, determinat per HPLC quiral) i es va obtenir l'èster metílic (*3R,5R*)-**102** (425 mg, #63-71, 55% de rendiment, 96% ee, determinat per HPLC quiral) en forma d'escuma blanca.

$R_f = 0'53$ (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 1:1).

IR (NaCl) ν : 3440 (O-H st), 3195 (N-H st), 3088, 3031, 2962, 2927 i 2843 (C-H st), 1759 (C=O st), 1707 (C=O st), 1659 (C=O st), 1458, 1437, 1366, 1311, 1276, 1202, 1119, 1077, 789, 766, 700 cm^{-1} .

1H -RMN (300 MHz, C_6D_6) δ : 2'26 (s, 3 H, *N*-CH₃), 2'57 (dd, $J = 13'8$ Hz, $J' = 10'2$ Hz, 1 H, 4-*H_a*), 3'37 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3'67 (dd, $J = 10'2$ Hz, $J' = 6'9$ Hz, 1 H, 3-*H*), 4'02 (dd, $J = 13'8$ Hz, $J' = 6'9$ Hz, 1 H, 4-*H_b*), 6'99-7'07 (senyal complexa, 5 H, Ar-CH), 7'78 (d, $J \approx 6'3$ Hz, 1 H, CH=CF), 9'4-10'6 (senyal ampla, 1 H, NH).

^{13}C -RMN (75'4 MHz, C_6D_6) δ : 42'7 (CH₃, *N*-CH₃), 51'7 (CH₂, C4), 53'5 (CH₃, CO₂CH₃), 74'1 (CH, C3), 93'1 (C, C5), 123'1 (CH, $J_{C-F} = 35'1$ Hz, CH=CF), 127'7 (CH, Ar-*Cmeta* fenil), 128'2 (CH, Ar-*Cpara* fenil), 129'0 (CH, Ar-*Horto* fenil), 136'0 (C, Ar-*Cipso* fenil), 140'6 (C, $J_{C-F} = 235$ Hz, CH=CF), 149'6 (C, pirimidindiona C2), 157'3 (C, d, $J_{C-F} = 26'8$ Hz, pirimidindiona C4), 165'6 (C, COO).

^{19}F -RMN (379 MHz) δ : -166'5.

Condicions d'HPLC:

- Columna: Chiralcel OD-H.
- Eluent: hexà / EtOH 90 : 10.
- Flux: 0'8 mL / min.
- Temps de retenció d'(3*R*,5*R*)-**102**: 34'86 min.
- 96% ee.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1'9$ (AcOEt, $c = 0'70$).

Anàlisi elemental:

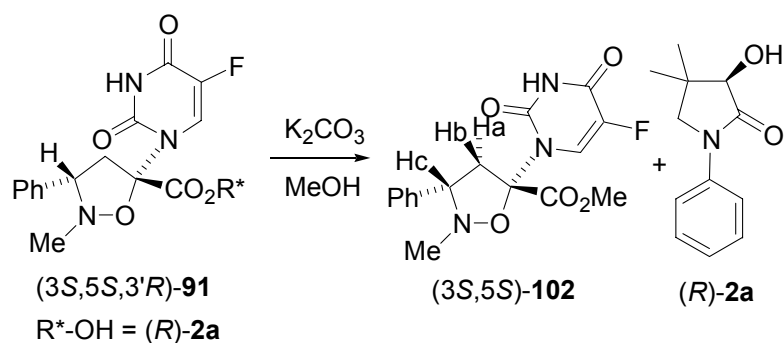
Calculada per a $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_5$:

C 55'01% H 4'62% N 12'03% F 5'44%.

Trobada:

C 55'10% H 4'73% N 12'03% F 5'83%.

Preparació de (3S,5S)-2-metil-3-fenil-5-(5-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-pirimidinil)-isoxazolidina-5-carboxilat de metil, (3S,5S)-102.



En un matràs de 100 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució de l'èster (3S,5S,3'R)-**91** (792 mg, 1'49 mmol, > 98:2 dr) en MeOH (15 mL). Es va addicionar K₂CO₃ (413 mg, 3'00 mmol, 2 equiv.) i es va agitar a temperatura ambient durant 3 h. El MeOH es va evaporar a pressió reduïda obtenint un cru de reacció (1'22 g) que es va purificar per cromatografia en columna (gel de sílice, 70 g, 3'5 cm Ø; #1-27, 1 L, CH₂Cl₂; #28-50, 1 L, CH₂Cl₂ / AcOEt 9:1; #51-66, 0'5 L, CH₂Cl₂ / MeOH 9:1). Es va recuperar la (R)-N-fenilpantolactama, (R)-**2a** (270 mg, #37-47, 89% de rendiment, > 99% ee, determinat per HPLC quiral) i es va obtenir l'èster metílic (3S,5S)-**102** (393 mg, #61-65, 76% de rendiment, > 99% ee, determinat per HPLC quiral) en forma d'escuma blanca.

$R_f = 0'53$ (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 1:1).

Les dades d'RMN i IR coincideixen amb les del compost (3R,5R)-**102** anteriorment descrit.

Condicions d'HPLC:

- Columna: Chiralcel OD-H.
- Eluent: hexà / EtOH 90 : 10.
- Flux: 0'8 mL / min.
- Temps de retenció d'(3S,5S)-**102**: 19'36 min.
- > 99% ee.

$[\alpha]_D^{20} = +2'1$ (AcOEt, c = 0'71).

Anàlisi elemental:

Calculada per a C₁₆H₁₆FN₃O₅:

C 55'01% H 4'62% N 12'03%.

Trobada:

C 55'35% H 4'64% N 11'81%.

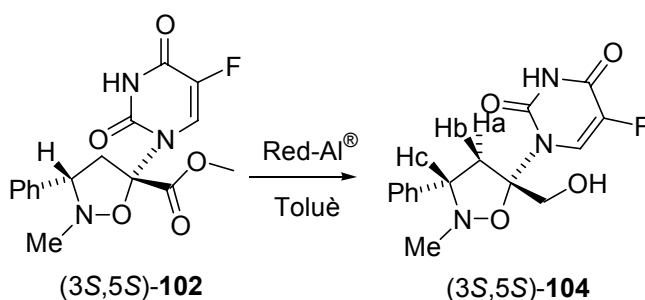
Part Experimental. Capítol 4

Massa exacta:

Calculada per a $C_{16}H_{16}FN_3O_5 + H^+$: 350'1152.

Trobada: 350'1150.

Preparació de (3S,5S)-2-metil-3-fenil-5-(5-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-pirimidinil)-isoxazolidina-5-metanol, (3S,5S)-104.



En un matràs de 50 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució de l'èster metílic (3S,5S)-**102** (247 mg, 0,71 mmol) en toluè anhidre (9 mL), es va refredar a 0 °C i es va addicionar gota a gota Red-Al[®] (65% en toluè, 0,7 mL, 0,67 g, 2,13 mmol, 3 equiv.). La mescla de reacció es va agitar a temperatura ambient durant 1 h. Es va refredar a 0 °C i es va addicionar gota a gota H₂O (4 mL) i es va acidificar amb HCl 1N (5 mL) fins a pH = 6. El sòlid obtingut es va filtrar i es va rentar amb AcOEt (3×15 mL). El filtrat es va evaporar a pressió reduïda obtenint l'alcohol (3S,5S)-**104** (115 mg, 52% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

Per cristal·lització d'*i*-PrOH (3 mL) d'una alíquota d'aquest sòlid blanc (105 mg) es va obtenir la mostra analítica de l'alcohol (3S,5S)-**104** (75 mg) en forma de sòlid blanc.

$R_f = 0,43$ (gel de sílice, 8 cm, AcOEt / MeOH 10:1).

Punt de fusió: 179–180 °C (*i*-PrOH).

IR (KBr) ν : 3339 (OH st), 3162 (N-H st), 3004, 2871 i 2830 (C-H st), 1708 (C=O st), 1686 (C=O st), 1475, 1458, 1359, 1290, 1272, 1127, 1059, 954, 891, 864, 766, 704 cm^{-1} .

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ : 2'69 (s, 3 H, *N*-CH₃), 2'80 (dd, $J = 14,4$ Hz, $J' \approx 9,2$ Hz, 1 H, 4-H_a), 3'06 (dd, $J = 14,4$ Hz, $J' = 8,0$ Hz, 1 H, 4-H_b), 3'74 (dd, $J = 9,2$ Hz, $J' = 8,0$ Hz, 1 H, 3-H), 3'85 (d, 1 H, $J = 12,0$ Hz) i 4'03 (d, 1 H, $J = 12,0$ Hz) (CH₂OH), 7'28–7'35 (senyal complexa, 5 H, Ar-CH), 8'05 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H, CH=CF).

¹³C-RMN (100,5 MHz, CD₃OD) δ : 41'9 (CH₃, *N*-CH₃), 48'6 (CH₂, C₄), 62'9 (CH₂, CH₂OH), 73'8 (CH, C₃), 97'0 (C, C₅), 125'8 (CH, $J_{\text{C-F}} = 35,3$ Hz, CH=CF), 127'6 (CH, Ar-*Cmeta* fenil), 128'3 (CH, Ar-*Cpara* fenil), 128'7 (CH, Ar-*Horto* fenil), 137'4 (C, Ar-*Cipso* fenil), 141'3 (CH, $J_{\text{C-F}} = 230$ Hz, CH=CF), 150'8 (C, pirimidindiona C₂), 160'0 (C, d, $J_{\text{C-F}} = 26,4$ Hz, pirimidindiona C₄).

^{19}F -RMN (379 MHz, CDCl_3) δ : -172'2 (d, $J = 8'3$ Hz).

Condicions d'HPLC:

- Columna: Chiralcel OD-H.
- Eluent: hexà / EtOH 90 : 10.
- Flux: 0'8 mL / min.
- Temps de retenció d'(3S,5S)-**104**: 38'87 min.
- > 99% ee.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +79'5$ (MeOH, $c = 0'42$).

Anàlisi elemental:

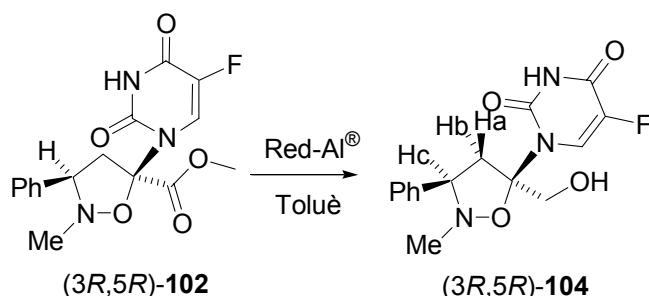
Calculada per a $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_4$:

C 56'07% H 5'02% N 13'08% F 5'91%.

Trobada:

C 56'02% H 5'18% N 12'88% F 6'16%.

Preparació de (3*R*,5*R*)-2-metil-3-fenil-5-(5-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-pirimidinil)-isoxazolidina-5-metanol, (3*R*,5*R*)-104.



En un matràs de 10 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució de l'èster metílic (3*R*,5*R*)-**102** (85 mg, 0'24 mmol) en toluè anhidre (3 mL), es va refredar a 0 °C i es va addicionar gota a gota Red-Al[®] (65% en toluè, 0'24 mL, 0'22 g, 0'72 mmol, 3 equiv.). La mescla de reacció es va agitar a temperatura ambient durant 1 h. Es va refredar a 0 °C i es va addicionar gota a gota H₂O (1'5 mL). Es va acidificar amb HCl 1 N (2 mL) fins a pH = 6. El sòlid obtingut es va filtrar, es va rentar amb AcOEt (3×5 mL) i el filtrat es va evaporar a pressió reduïda obtenint l'alcohol (3*R*,5*R*)-**104** (48 mg, 61% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

Per cristal·lització d'*i*-PrOH (1 mL) d'una alíquota d'aquest sòlid blanc (42 mg) es va obtenir la mostra analítica de l'alcohol (3*R*,5*R*)-**104** (32 mg) en forma de sòlid blanc.

$R_f = 0'43$ (gel de sílice, 8 cm, AcOEt / MeOH 10:1).

Punt de fusió: 178–179 °C (*i*-PrOH).

Les dades d'RMN i IR coincideixen amb les del compost (3*S*,5*S*)-**104** anteriorment descrit.

Condicions d'HPLC:

- Columna: Chiralcel OD-H.
- Eluent: hexà / EtOH 90 : 10.
- Flux: 0'8 mL / min.
- Temps de retenció d'(3*R*,5*R*)-**104**: 23'25 min.
- > 99% ee.

$[\alpha]_D^{20} = -80'7$ (MeOH, $c = 0'53$).

Anàlisi elemental:

Calculada per a C₁₅H₁₆FN₃O₄: C 56'07% H 5'02% N 13'08% F 5'91%.

Part Experimental. Capítol 4

Trobada: C 56'08% H 5'14% N 13'02% F 6'56%.

Massa exacta:

Calculada per a $C_{15}H_{16}FN_3O_4 + H^+$: 322'1203.

Trobada: 322'1192.