

## **CAPÍTOL 9**

## **1 PROCEDIMENTS, MATERIALS I MÈTODES.**

### **1.1 Detalls computacionals.**

Totes les geometries dels estudis que s'han presentat en aquesta Tesi Doctoral es van optimitzar sense cap tipus de restricció. Els punts estacionaris es van caracteritzar com a mínims o com estats de transició en base al càlcul de les freqüències vibracionals harmòniques, que pels mínims energètics resulten ser totes reals, i pels estats de transició n'hi ha una i només una d'imaginària.

#### ***Estudi de l'addició de diazometà a etilè i fotòlisi de la $\Delta^1$ -pirazolina formada.***

Els càlculs de l'addició de diazometà a etilè es van realitzar per tal d'avaluar el comportament dels diferents mètodes basats en la teoria del funcional de la densitat (DFT) en l'estudi d'aquest tipus de reaccions. Es van emprar distints funcionals amb correcció de gradients:

- BLYP: consisteix en el funcional de bescanvi de Becke<sup>1</sup> i el funcional de correlació de Lee, Yang i Parr<sup>2</sup>.
- B3LYP: consisteix en el funcional híbrid de bescanvi de Becke<sup>3</sup> i el funcional de correlació de LYP.
- BP86: consisteix en el funcional de bescanvi de Becke i el de correlació de Perdew de 1986<sup>4</sup>.
- BPW91: consisteix en el funcional de bescanvi de Becke i el de correlació de Perdew i Wang<sup>5</sup>.

---

<sup>1</sup> A. D. Becke, *Phys. Rev. A* **1988**, 38, 3098.

<sup>2</sup> C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. A* **1988**, 37, 785.

<sup>3</sup> A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 1372.

<sup>4</sup> J. P. Perdew, *Phys. Rev. B* **1986**, 33, 8822.

Els resultats obtinguts amb els mètodes DFT es van contrastar amb els que s'obtingueren amb la utilització de mètodes ab initio convencionals:

- QCISD<sup>6</sup>: Mètode de la interacció de configuracions quadràtica amb simples i dobles excitacions de la configuració de referència.
- MP2: Mètode pertorbacional segons la partició de Møller-Plesset (MP)<sup>7</sup> amb correccions a l'energia fins a ordre 2.
- CCSD(T)<sup>8</sup>: Mètode *Coupled Cluster* amb simples i dobles excitacions i estimació pertorbacional de les triples.

Les geometries es van optimitzar totalment amb la base 6-31G\*<sup>9</sup>. Per avaluar els efectes de la base, es realitzaren càlculs puntuals amb la base més gran 6-311G\*\*<sup>9</sup>. Tots aquests estudis es van realitzar amb els programes Gaussian 94<sup>10</sup> i Gaussian 98<sup>11</sup>.

---

<sup>5</sup> (a) Y. Wang, J. P. Perdew, *Phys. Rev. B* **1991**, *44*, 13298. (b) J. P. Perdew, J. A. Chevary, S. H. Vosko, K. A. Jackson, M. R. Pederson, D. J. Singh, C. Fiolhais, *Phys. Rev. B*, **1992**, *46*, 6671.

<sup>6</sup> J. A. Pople, M. Head-Gordon, K. Raghavachari, *J. Chem. Phys.* **1987**, *87*, 5968.

<sup>7</sup> C. Møller, M. S. Plesset, *Phys. Rev.* **1934**, *46*, 618.

<sup>8</sup> K. Raghavachari, G. W. Trucks, J. A. Pople, M. Head-Gordon, *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *157*, 479.

<sup>9</sup> W. J. Hehre, L. Radom, P. V. R. Schleyer, J. A. Pople, *Ab Initio Molecular Orbital Theory*, Wiley: New York: **1986**.

<sup>10</sup> M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, T. A. Keith, G. A. Petersson, J. A. Montgomery, K. Raghavachari, M. A. Al-Laham, V. G. Zakrzewski, J. V. Ortiz, J. B. Foresman, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, A. Nanayakkara, M. Challacombe, C. Y. Peng, P. Y. Ayala, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andrés, E. S. Replogle, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, J. S. Binkley, D. J. Defrees, J. Baker, J. J. P. Stewart, M. Head-Gordon, C. Gonzalez, J. A. Pople, *Gaussian 94*, Revisió B.3; Gaussian Inc.: Pittsburgh, PA, 1995.

<sup>11</sup> M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P.

El mètode DFT que va donar millors resultats va ser el funcional BPW91. Per tant, en tots els càlculs de selectivitat facial que es van realitzar posteriorment amb sistemes reals, es va utilitzar aquest mètode.

La fotòlisi de  $\Delta^1$ -pirazolines es va estudiar en el primer estat excitat triplet  $T_1$ . Les geometries de les espècies que intervien en aquesta reacció, es van optimitzar amb el funcional BPW91 i la base 6-31G\*. Pels càlculs dels estats triplet es va utilitzar el mètode no restringit UBWP91. També es van realitzar càlculs puntuals d'energia amb la base més gran 6-311G\*\*. Les interseccions còniques entre les superfícies de potencial del primer estat triplet ( $T_1$ ) i del singlet fonamental ( $S_0$ )<sup>12</sup> es van localitzar amb el mètode CASSCF<sup>13</sup> (*complete active space self-consistent field*) amb un espai actiu de 2 electrons en 2 orbitals amb la base 6-31G\*. Les energies es van recalculer amb el funcional BPW91 i la base 6-31G\*. Els programes que es van utilitzar van ser Gaussian 94 i Gaussian 98.

***Estudis de selectivitat facial amb sistemes reals. Fotòlisi de  $\Delta^1$ -pirazolines en sistemes reals.***

En els estudis de selectivitat facial amb sistemes reals, tant per les addicions de diazometà a olefines, com per les addicions de *N*-alquilhidroxilamines a pentenoats, donada la llibertat conformacional dels substrats, es va realitzar una primera recerca dels mínims rotacionals utilitzant el mètode semiempíric AM1<sup>14</sup> implementat en el

---

M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, *Gaussian 98*, Revisió A.5; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA, 1998.

<sup>12</sup> M. J. Bearpark, M. A. Robb, H. B. Schlegel, *Chem. Phys. Lett.* **1994**, 223, 269-274; F. Bernardi, M. Olivucci, M. A. Robb, *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 25, 321; M. A. Robb, M. Garavelli, M. Olivucci, F. Bernardi, *Rev. Comp. Chem.* **2000**, 15, 87-146.

<sup>13</sup> B. O. Roos, *Adv. Chem. Phys.* **1987**, 69, 63.

<sup>14</sup> M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3902.

programa AMPAC<sup>15</sup>. Aquests mínims es van optimitzar sense cap restricció a nivell BPW91/6-31G\* amb els programes Gaussian 94 i Gaussian 98. L'energia de tots els punts estacionaris localitzats es va recalculer amb el mateix funcional de la densitat, i utilitzant una base més gran d'orbitals d'Slater (STO) triple- amb funcions de polarització d pels àtoms de C, N i O i funcions p per l'àtom de H (TZP)<sup>16</sup>. Aquests càlculs es realitzaren amb el programa ADF<sup>17</sup>. Usant les energies calculades amb la base TZP i les freqüències vibracionals obtingudes amb la base 6-31G\* es van calcular les funcions termodinàmiques a 298 °K i 1 atm.

L'estudi de la fotòlisi de <sup>1</sup>-pirazolines es va realitzar en el primer estat triplet T<sub>1</sub>. El mètode de càlcul emprat va ser el mateix que s'ha descrit per la fotòlisi de la <sup>1</sup>-pirazolina derivada de l'addició de diazometà a etilè, però les interseccions còniques entre les superfícies de potencial del primer estat triplet (T<sub>1</sub>) i del singlet fonamental (S<sub>0</sub>) es van calcular també amb el mètode CASSCF(2,2), però amb una base més petita 4-31G<sup>18</sup>. Les energies es van recalculer amb el funcional BPW91 i la base 6-31G\*. També es van realitzar càlculs puntuals d'energia amb la base més gran d'orbitals d'Slater descrita anteriorment (TZP).

---

<sup>15</sup> M. J. S. Dewar, J. J. P. Stewart, *Quantum Chem. Prog. Exchange Bull.* **1986**, 6, 24.

<sup>16</sup> P. Vernooijs, G. J. Snijders, E. J. Baerends, *Slater Type Basis Functions for the whole Periodic System*; Internal Report, Freie Universiteit Amsterdam, The Netherlands, **1981**.

<sup>17</sup> (a) ADF 2.3, Theoretical Chemistry, Vrije Universiteit, Amsterdam. (b) E. J. Baerends, D. E. Ellis, P. Ros, *Chem. Phys.* **1973**, 2, 41. (c) G. Velde, E. J. Baerends, *J. Comput. Phys.* **1992**, 99, 84.

<sup>18</sup> R. Ditchfield, W. J. Hehre, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1971**, 54, 724.

## **1.2 Consideracions generals sobre els procediments experimentals.**

### ***Espectroscòpia i espectrometria:***

Els espectres de Ressonància Magnètica Nuclear (RMN) han estat enregistrats en el Servei de Ressonància Magnètica Nuclear de la Universitat Autònoma de Barcelona (U.A.B.). S'ha emprat un aparell Bruker, Model AC250 per enregistrar els espectres de  $^1\text{H}$  de 250 MHz, de  $^{13}\text{C}$  de 62.5 MHz i de  $^{31}\text{P}$  de 101.2 MHz. Els desplaçaments químics es donen en ppm. Pels espectres de  $^{31}\text{P}$ -RMN s'utilitza com a referència externa una solució 1M d'àcid fosfòric en aigua. Pels espectres de  $^1\text{H}$ -RMN i  $^{13}\text{C}$ -RMN s'utilitza el propi dissolvent com a referència interna:

$\text{CDCl}_3$	=7.24 i 77.00 per $^1\text{H}$ i $^{13}\text{C}$ respectivament
Acetona- $\text{d}_6$	=2.04 i 29.80 per $^1\text{H}$ i $^{13}\text{C}$ respectivament
Metanol	=3.39 i 48.90 per $^1\text{H}$ i $^{13}\text{C}$ respectivament
$\text{DMSO-d}_6$	=2.49 i 39.70 per $^1\text{H}$ i $^{13}\text{C}$ respectivament

Les abreviatures emprades per a designar la multiplicitat dels senyals han estat:

s	singulet
sa	singulet ample
d	doblet
dd	doble doblet
t	triplet
dt	doble triplet
m	multiplet
q	quadruplet
ac	absorció complexa

Les abreviatures emprades per a designar els carbonis i protons aromàtics han estat:

$\text{H}_o / \text{C}_o$	posició orto
---------------------------	--------------

$H_m / C_m$	posició meta
$H_p / C_p$	posició para
$H_{ipso} / C_{ipso}$	posició quaternària

Els espectres d'infraroig (IR), tant en KBr com en film, han estat enregistrats amb un espectrofotòmetre IR, model NICOLET 5ZDX, amb transformada de Fourier. S'ha utilitzat l'abreviatura *ba* per a designar una banda ampla de l'espectre. Les bandes observades es donen en unitats de  $\text{cm}^{-1}$ .

Els espectres d'ultraviolat-visible (UV) s'han enregistrat amb un espectrofotòmetre Hewlett-Packard 8452A amb detector de diodes, connectat a un ordinador Hewlett-Packard model Vectra.

Els espectres de masses (EM) han estat enregistrats al Servei d'Anàlisi Química d'aquesta Universitat. S'han efectuat amb la tècnica d'injecció directa en sonda (DIP) i fragmentació per impacte electrònic a 70 eV o ionització química ( $\text{NH}_3$ ).

Els espectres de masses d'alta resolució per impacte electrònic a 70 eV han estat realitzats a la Universidad de Córdoba.

Les anàlisis de difracció de Raigs X han estat realitzades als Serveis de Difracció de Raigs X de la U.A.B. (diffractòmetre Enraf Nonius CAD4) i de la U. Paul Sabatier (Brucker-AXS.CCD-1000, compostos **72-sin** i **72-anti**). En tots dos casos s'ha utilitzat la radiació MoK ( $\lambda = 0.71069$ ).

### **Cromatografia:**

Les cromatografies capa fina (CCF) s'han fet sobre cromatofolis Alugram Sil G/UV254 de 0.25 mm de gruix. Els reveladors emprats han estat:

- irradiació amb una làmpada d'UV a una longitud d'ona de 254 nm.
- pulveritzant el cromatofoli amb una solució aquosa bàsica de  $\text{KMnO}_4$ .

Les cromatografies en columna a pressió s'han realitzat emprant gel de sílice de 230-400 mesh com a fase estacionària, utilitzant nitrogen com a gas impel·lent i amb el dissolvent o barreja de dissolvents indicats per cada cas. En els casos on s'indica, s'ha utilitzat gel de sílice Baker de la casa J. T. Baker, amb una grandària de partícula de 40 µm. Alguns productes polars ha estat cromatografiats amb cartutxos amb 5 g de rebliment C-18, Mega Bond Elut de Varian.

Les cromatografies de gasos s'han realitzat en un aparell Hewlett-Packard, model 6890A, equipat amb una columna capil·lar entrecreuada de dimetil-silicona de 12m x 0.2 mm x 0.33 µm.

#### ***Anàlisis elementals:***

Les anàlisis elementals s'han realitzat a l'Institut de Química Bio-Orgànica de Barcelona (C.S.I.C.) o al Servei d'Anàlisi Química de la U.A.B.

#### ***Utilitatges generals de laboratori:***

Les mesures de la rotació òptica específica  $[\alpha]_D$  s'han realitzat en un polarímetre Propol Automatishes, model Dr. Kermchen, utilitzant-se una cubeta de 0.5 cm de longitud. Les mesures d'aquesta magnitud a altres longituds d'ona s'han realitzat en un espectropolarímetre marca Jasco, model J-715 amb el modus ORD termostatitzat a 20 °C.

Els punts de fusió han estat determinats en un bloc Kofler de la marca Reicher i no han estat corregits.

Les microdestil·lacions han estat realitzades en un microdestil·lador de boles giratòries Buchi, model KRV65/30.



Les hidrogenacions a escala mil·ligram han estat realitzades amb un hidrogenador de la casa Trallero&Schlee, model Chemipress 80, amb presa de mostres.

**Materials:**

Reactius comercials.

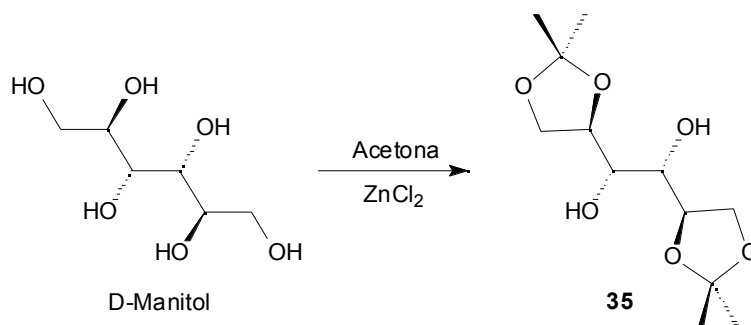
Dissolvents: utilitzats directament o purificats mitjançant metodologies standard.

**Reaccions fotoquímiques:**

Les reaccions fotoquímiques s'han dut a terme en un reactor fotoquímic amb camisa de refrigeració de vidre de Pyrex. La irradiació ha estat realitzada en tots els casos amb una làmpada de Hg de 125 W de mitja pressió de la marca Philips. Per la camisa de refrigeració s'ha fet circular un corrent de MeOH a  $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$  mitjançant un bany re circulant de la marca Haake, i s'ha refrigerat tot el sistema amb un bany extern a  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  mitjançant una sonda.

**1.3 Descripció dels procediments experimentals.**

**1.3.1 Obtenció de 1,2:5,6-bis-O-isopropiliden-D-manitol, 35.**



En un baló d'1 l, proveït d'agitació mecànica, s'hi dipositen 200 ml d'acetona. Seguidament s'hi afegeixen 45.5 g (0.3 mols, 2.7 eq) de  $\text{ZnCl}_2$  i es deixa agitant durant 45 minuts. Transcorregut aquest temps, s'hi afegeixen 22.7 g (0.1 mols, 1eq) de D-manitol i el sistema es deixa sota agitació a temperatura ambient durant 14 hores.

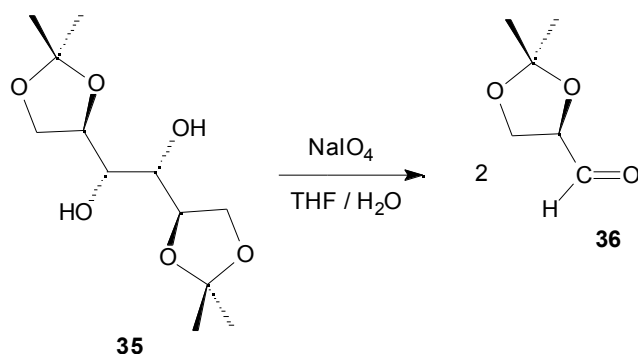
Transcorregut aquest temps s'hi afegeixen, a poc a poc, 115 g de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  i es deixa el sistema agitant durant 1 hora. Posteriorment s'hi addicionen 22 ml d'aigua en dues porcions separades per 15 minuts. Es deixa el sistema agitant a temperatura ambient durant 1 hora més.

Tot seguit es filtra el sòlid que s'ha format i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i s'obté un sòlid blanc que es recristal·litza en MeOH / toluè. Així s'obtenen 24.3 g (92.6 mmol, 74% de Rdt.) d'un sòlid blanc que s'identifica per les seves dades espectroscòpiques com 1,2:5,6-bis-O-isopropiliden-D-manitol, **35**.

***Dades físiques i espectroscòpiques del producte 35:***

- $[\alpha]_D = +2.2$  (c=2.0 en  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).
- **$^1\text{H-RMN}$**  ( $d_6$ -DMSO): 1.81 (s, 2x $\text{CH}_3$ ), 1.84 (s, 2x $\text{CH}_3$ ), 2.55 (dd, 2x $\text{H}_{1a}$ , J=13.9, J'= 7.3), 2.66 (dd, 2x $\text{H}_{1b}$ , J=7.2, J'=4.5), 3.08 (m, 2x $\text{H}_2$ ), 3.19(s ample, 2xO-H), 5.24 (d, 2x $\text{H}_3$ ,  $J_{3,2} = 9.5$ ).
- **$^{13}\text{C-RMN}$**  ( $d_6$ -DMSO): 25.44, 26.85, 66.61, 70.23, 74.79, 108.05.

### 1.3.2 Obtenció de 2,3-O-isopropiliden-D-gliceraldehid, **36**.



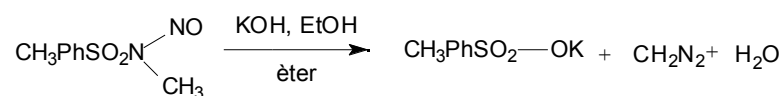
En un baló de reacció de 500 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, es dissolen 10 g (38 mmol, 1 eq) de 1,2:5,6-di-O-isopropiliden-D-manitol, **35**, en 100 ml de THF i s'hi va afegint lentament una emulsió de 13.5 g de NaIO<sub>4</sub> (40 mmol, 1 eq) en 14 ml de H<sub>2</sub>O i 21 ml de THF. Es deixa evolucionar la reacció durant 3 hores a temperatura ambient. Posteriorment s'addicionen 200 ml d'èter etílic i es deixa agitant durant uns 15 minuts més.

Transcorregut aquest temps, es filtra la solució resultant i el dissolvent orgànic s'evapora a pressió reduïda. Es fan extraccions del residu obtingut amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x20 ml), se separa la fase orgànica, s'asseca amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i el dissolvent s'evapora a pressió reduïda amb un rotavapor (amb precaució degut a l'alta volatilitat del producte resultant), i s'obtenen així 9.4 g (71 mmol, 93% de Rdt) d'un oli corresponent a 2,3-O-isopropiliden-D-gliceraldehid, **36**.

#### **Dades espectroscòpiques del producte **36** :**

- **<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 1.40 (s, CH<sub>3</sub>), 1.45 (s, CH<sub>3</sub>), 3.95-4.50 (a. c., H<sub>2</sub>, H<sub>3a</sub>, H<sub>3b</sub>), 9.75 (d, H<sub>1</sub>, J= 1.7).
- **IR** (film): 3400 (b.a., OH), 1740 (CO).

### 1.3.3 Preparació de diazometà ( $\text{CH}_2\text{N}_2$ ).

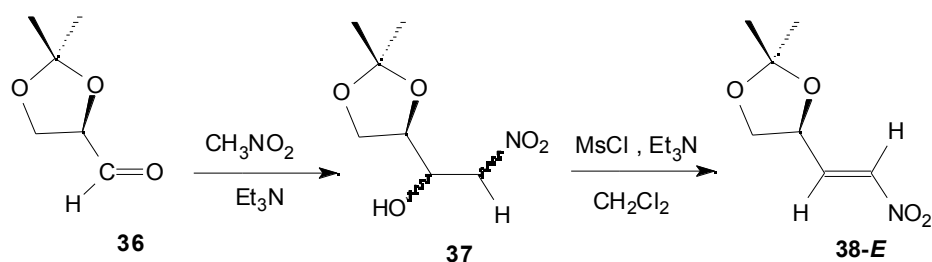


En el si d'un erlenmeyer de 100 ml de capacitat s'hi dissolen 2.14 g (10.0 mmol) de *N*-metil-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamida (nom comercial Diazald ) en 30 ml d'èter. Es refreda fins a 0 °C i s'hi afegeixen 0.4 g (7.13 mmol) de KOH dissolts en 10 ml d'etanol 96%. Es deixa el sistema reposant durant 5-10 minuts a 0 °C i tot seguit es destil·la la solució etèria de diazometà en un bany d'aigua a 60 °C, en absència d'esmerilats i de superfícies rugoses per a evitar la descomposició del diazometà.

Per valorar la concentració en diazometà de la solució resultant, es dissolen 200 mg (1.64 mmol) d'àcid benzoic en 10 ml d'èter anhidre i s'hi afegeixen 2 ml de la solució preparada de diazometà. La mescla resultant queda totalment incolora, fet que indica que s'ha destruït tot el diazometà. Tot seguit es valora l'excés d'àcid benzoic amb NaOH 0.1 N, utilitzant fenolftaleïna com a indicador.

### 1.3.4 Sèrie nitroolefines.

#### 1.3.4.1 Obtenció de (3*S*)-3,4-dihidroxí-3,4-*O*-isopropiliden-1-nitro-*(E)*-butè 38.



En un baló de 10 ml proveït d'agitació magnètica i corrent de N<sub>2</sub>, s'introdueixen 0.8 g (6.1 mmols, 1 eq) de 2,3-O-isopropiliden-D-gliceraldehid, **36** i tot seguit s'afegeixen 2.2 ml (40.6 mmols, 6.6 eq) de CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>. Aleshores s'addicionen 0.5 ml de Et<sub>3</sub>N (3.6 mmols, 0.6 eq) i es deixa evolucionar la reacció a temperatura ambient durant 2 hores.

Transcorregut aquest temps, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se un residu oliós grogós, que es dissol en 10 ml d'AcOEt i es renta amb H<sub>2</sub>O (3 x 5 ml), per tal d'eliminar la Et<sub>3</sub>N en excés. Tot seguit s'ajunten les fases aquoses i es fan extraccions amb AcOEt (2 x 30 ml) per tal de recuperar l'alcohol que hagi pogut passar a la fase aquosa. A continuació, es reuneixen les fases orgàniques, i s'assequen amb MgSO<sub>4</sub> anhidre. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se un residu oliós que es columna en sílica gel eluint amb una barreja de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / èter (2:1). Així s'obté un sòlid blanc que es recristalitza en AcOEt / pentà rendint 943 mg (5 mmols, 80% de Rdt.) del nitroalcohol **37**.

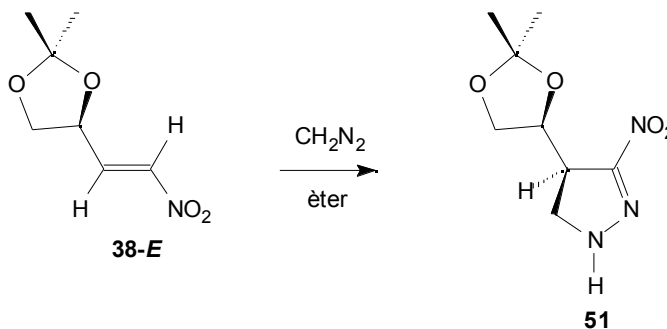
En un baló de 25 ml proveït d'agitació magnètica i de corrent de N<sub>2</sub> es dissol 1 g (5.2 mmols, 1 eq) de 1-[2',2'-dimetil-(4'R)-1',3'-dioxol-4'-il]-2-nitro etanol, **37** en 15 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> prèviament anhidritzat. Tot seguit se submergeix el sistema en un bany d'aigua i gel, per tal que la dissolució assoleixi la temperatura de 0 °C. Un cop assolida, s'afegeixen 1.5 ml (10.5 mmols, 2 eq) de Et<sub>3</sub>N i posteriorment, i a poc a poc, s'addicionen 469 µL (6.0 mmols, 1.15 eq) de clorur de mesil. La reacció és instantània, i un cop ha finalitzat l'addició dels reactius, es dissol el cru de la reacció, d'un color taronjós, en 5 ml més de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, i es renta amb una solució aquosa saturada de NaCl (2x10 ml). Es fan extraccions de la fase aquosa amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x15 ml). Es reuneixen les fases orgàniques i s'assequen amb MgSO<sub>4</sub> anhidre. A continuació, s'evapora el

dissolvent a pressió reduïda obtenint-se un residu oliós i groguenc que es columna a pressió eluint amb una barreja AcOEt / hexà 1 : 2 per obtenir 541 mg (3.1 mmols, 60% de Rdt) de la nitroolefina **38-E**. Aquesta reacció de deshidratació dóna de manera específica una sola olefina, concretament, la *trans*.

**Dades físiques i espectroscòpiques del producte 38-E:**

- **Punt d'ebullició** (0.2 mmHg): 72-74 °C.
- **<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 1.38 i 1.43 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>), 3.73 (dd, J<sub>5'a,5'b</sub>=8.8, J<sub>5'a,4'</sub>= 7.3, 1H, H<sub>5'a</sub>), 4.24 (dd, J<sub>5'b,5'a</sub>=8.8, J<sub>5'b,4'</sub>= 7.3, 1H, H<sub>5'b</sub>), 4.76 (t, J=7.3, 1H, H<sub>4</sub>), 7.17 (d, J=1.5, 2H, H<sub>1</sub>,H<sub>2</sub>).
- **<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 25.38 i 26.27 (2 CH<sub>3</sub>),68.32 (C<sub>5'</sub>),71.97 (C<sub>4'</sub>),110.50 (C<sub>2'</sub>), 138.88 i 140.26 (C<sub>1</sub>=C<sub>2</sub>).

**1.3.4.2 Reacció d'addició de diazometà a (3 S)-3,4-dihidroxi-3,4-O-isopropiliden-1-nitro-( E)-butè 38-E. Obtenció de (4 R)-4-(2',2'-dimetil-(4' S)-1',3'-dioxolan-4'-il)-3-nitro-4,5-dihidro-1 H-pirazolina 51.**



La reacció s'efectua a -78 °C. Per això no és possible generar el diazometà *in situ*. Així doncs, el procediment emprat serà el següent:

Es destil·la el diazometà sobre un erlenmeyer submergit en un bany d'aigua i gel on s'hi col·loquen 3 lleties de KOH . Les quantitats utilitzades de Diazald seran les descrites en l'apartat **1.3.3**. Un cop hagi acabat de destil·lar tot el diazometà es guarda la solució etèria en un erlenmeyer tapat a 0 °C.

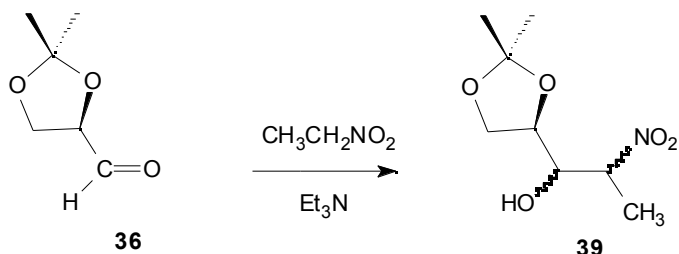
En un altre erlenmeyer es dissolen 113 mg (0.7 mmols, 1 eq) de (3S)-3,4-dihidroxí-3,4-O-isopropiliden-1-nitro butè **38-E**, en 10 ml d'èter , refredant la solució fins a -78 °C en un bany d'acetona i neu carbònica. Tot seguit es va afegint la solució etèria de diazometà sobre la solució etèria d'olefina. Es deixa evolucionar la reacció a -78 °C durant 1 hora.

Transcorregut aquest temps, es destapa la solució i es deixa amb agitació vigorosa per tal d'eliminar tot l'excés de diazometà. Seguidament, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i s'obté un sòlid grogós que s'identifica per <sup>1</sup>H-RMN com **51**. El producte va resultar ser molt inestable i va ser impossible de purificar i caracteritzar. Es va intentar columnar i recristal·litzar, però descomponia amb el temps. Tot i així, l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN del cru va revelar que hi havia una pirazolina majoritària.

***Dades espectroscòpiques del producte 51:***

- **<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 1.26 i 1.34 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 3.06-3.13 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 3.68 (dd, J<sub>5'a,5'b</sub>=8.8, J<sub>5'a,4'</sub>=6.0, 1H, H<sub>5'a</sub>), 4.10 (dd, J<sub>5'b,5'a</sub>=8.8, J<sub>5'b,4'</sub>=6.6, 1H, H<sub>5'b</sub>), 4.47 (dd, J<sub>5a,5b</sub>=19.0, J<sub>5a,4</sub>=8.0, 1H, H<sub>5a</sub>), 4.56-4.63 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 4.86 (dd, J<sub>5b,5a</sub>=19.0, J<sub>5b,4</sub>=3.0, 1H, H<sub>5b</sub>).

### 1.3.4.3 Obtenció de 1-[2,2'-dimetil-(4' S)-1',3'-dioxol-4'-il]-2-nitropropanol **39**.



En un baló de 25 ml proveït d'agitació magnètica i corrent de N<sub>2</sub>, s'introdueixen 2.5 g (19.2 mmols, 1eq) de 2,3-O-isopropiliden-D-gliceraldehid **36**, i es dissolen en 9 ml de EtNO<sub>2</sub> (127 mmols, 6.6 eq). Tot seguit s'afegeix 1 ml (7.2 mmols, 0.4 eq) de Et<sub>3</sub>N i es deixa evolucionar la reacció durant 4 hores.

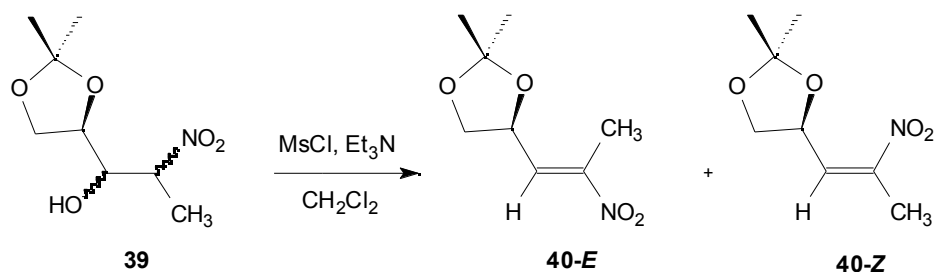
Transcorregut aquest temps s'evapora l'excés de EtNO<sub>2</sub> a pressió reduïda. El residu resultant es dissol en 10 ml d'AcOEt, i es renta amb H<sub>2</sub>O (3x5 ml). Tot seguit es fan extraccions de la fase aquosa amb AcOEt (2x5 ml). Es reuneixen les fases orgàniques i s'assequen amb MgSO<sub>4</sub> anhidre. El dissolvent s'evapora a pressió reduïda, obtenint-se 3.41 g (86% de Rdt) d'un sòlid blanc que correspon al nitroalcohol **39**, que es recristal·litza en AcOEt / pentà.

#### **Dades espectroscòpiques del producte 39:**

- **<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 1.31 i 1.40 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 1.59 (d, J<sub>3,2</sub>=7.3, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.66 (d, J=4.4, OH), 3.83-3.91 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 4.00 (dd, J<sub>5'a,5'b</sub>=8.8, J'=4.4, 1H, H<sub>5'a</sub>), 4.12 (dd, J<sub>5'b,5'a</sub>=8.8, J'=5.8, 1H, H<sub>5'b</sub>), 4.16-4.22 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 4.78 (ddd, J=13.9, J'<sub>3,2</sub>=7.3, J''=2.2, 1H, H<sub>2</sub>).
- **<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 11.80 (CH<sub>3</sub>), 25.03 i 26.86 (2xCH<sub>3</sub>), 67.41 (C<sub>5'</sub>), 72.85 (C<sub>1</sub>), 74.65 (C<sub>4'</sub>), 83.59 (C<sub>2</sub>), 110.12 (C<sub>2'</sub>).
- **IR** (KBr): 3600-3300 (banda ampla OH), 2995, 2903, 1553 i 1384 (NO<sub>2</sub>), 1258, 1222, 1152, 1068, 843.



#### 1.3.4.4 Reacció de deshidratació de 1-[2',2'-dimetil-(4'*S*)-1',3'-dioxol-4'-il]-2-nitro propanol **39**.



En un baló de 100 ml proveït d'agitació magnètica i corrent de N<sub>2</sub>, es dissolen 4.0 g (20.0 mmols, 1eq) de 1-[2',2'-dimetil-(4'*R*)-1',3'-dioxol-4'-il]-2-nitro propanol **39**, en 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> prèviament anhidritzat i es refreda el sistema a 0 °C submergint-lo en un bany d'aigua i gel. Un cop assolida la temperatura desitjada, s'addicionen 1.6 ml de clorur de mesil (20 mmols, 1 eq) i seguidament, i a poc a poc, s'afegeixen 5.5 ml de Et<sub>3</sub>N (40 mmols, 2 eq). Es deixa evolucionar la reacció en agitació i a 0 °C, durant 3 hores.

Transcorregut aquest temps, es renta el cru de la reacció amb una solució aquosa saturada de NaCl (2x20 ml) i a continuació, es fan extraccions de la fase aquosa amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x20 ml). Aleshores, es reuneixen les fases orgàniques i s'assequen amb MgSO<sub>4</sub> anhidre. Tot seguit, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se 2.5 g (13.3 mmols, 70% de Rdt) d'un residu groguenc que correspon a una barreja 90 : 10

dels isòmers *E* : *Z* de **40** respectivament. La proporció entre les olefines va determinar-se en base a la integració dels senyals dels protons olefinics en l'espectre RMN de protó realitzat a la barreja.

Una posterior separació per cromatografia en columna eluint amb una barreja hexà / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / éter (7 : 1 : 1) permet obtenir dues fraccions pures de cada una de les olefines, malgrat que sempre s'obté una fracció on hi ha barreja de les dues.

Per tal de poder fer l'addició de diazometà sobre l'olefina minoritària *Z*, es van assajar diferents condicions i diferents mètodes de deshidratació per veure si s'aconseguia una major proporció d'aquest isòmer. Però malauradament no va ser possible i, per tant, les reaccions posteriors en el cas de l'olefina *Z* es van haver de dur a terme amb quantitats d'olefina de partida bastant petites.

A la **Taula 1** es resumeixen les diferents condicions utilitzades així com el rendiment obtingut en cada cas i la relació d'olefines *Z* / *E*.

**Taula 1**

<b>Base</b>	<b>Dissolvent</b>	<b>T<sup>a</sup>(°C)</b>	<b><i>E</i> / <i>Z</i></b>	<b>Rdt. (%)</b>
Et <sub>3</sub> N	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C	90 / 10	60
Et <sub>3</sub> N	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78 °C	90 / 10	62

#### **1.3.4.5 Intent de deshidratació de 1-[2',2'-dimetil-(4' *S*)-1',3'-dioxol-4'-il]-2-nitro propanol **39** amb DCC.**

En un baló de 25 ml proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i corrent de N<sub>2</sub> dissolem 100 mg (0.5 mmols, 1eq) de 1-[2',2'-dimetil-(4' *S*)-1',3'-dioxol-4'-il]-2-nitro propanol **39**, en 10 ml d'èter anhidre. Tot seguit, afegim 121 mg (0.6 mmols, 1.2 eq) de *N-N'*-diciclohexilcarbodiïmida, DCC, i 1.0 mg (0.01 mmols, 0.02 eq) de CuCl.

La reacció es deixa evolucionar a temperatura ambient durant 24 hores, durant les quals es van fent controls per capa prima que revelen la presència únicament de producte de partida i gens de producte final.

Es van assajar diferents condicions de reacció, variant la temperatura i les quantitats emprades de CuCl, però en cap dels experiments es van obtenir quantitats apreciables de les olefines desitjades.

En els casos on es va detectar presència de producte final, el tractament que es va fer de la reacció va consistir en fer rentats primer amb una solució aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (2x5ml), i tot seguit amb H<sub>2</sub>O (2x5ml), i finalment, amb una solució aquosa saturada de NaCl (2x5ml). Un cop finalitzats els rentats, es reunien les fases orgàniques, i s'assecaven amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evaporava el dissolvent a pressió reduïda. La relació d'olefines aconseguida es va determinar mitjançant la integració dels protons olefínics en l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN.

La **Taula 2** presenta un resum dels resultats obtinguts amb les diferents condicions assajades.

**Taula 2**

DCC (eq)	CuCl (eq)	T <sup>a</sup> (°C)	Dvent	Temps(h)	Z / E	Rdt.
1.2	0.024	25	Èter	30	-	-
1.5	0.048	35	Èter	96	62 : 38	10%
1.5	0.1	100	Dioxà	72	-	-
1.5	0.2	35	Èter	48	-	-

***Dades espectroscòpiques del producte 40-E.***

- **<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 1.39 i 1.43 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.21 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.72 (dd, J<sub>5'a,5'b</sub>=9.0, J<sub>5'a,4'</sub>=8.0, 1H, H<sub>5'a</sub>), 4.19 (dd, J<sub>5'b,5'a</sub>=9.0, J<sub>5'b,4'</sub>=8.0, 1H, H<sub>5'b</sub>), 4.76 (ddd, J=8.0, 1H, H<sub>4'</sub>), 7.00 (d, J<sub>1,4'</sub>=8.0, 1H, H<sub>olef</sub>).



**40-E**, en 10 ml d'èter i tot seguit s'hi va addicionant una solució etèria de diazometà preparada a partir de 4.28 g de *N*-metil-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamida, destil·lada, *in situ*, mantenint la temperatura de la reacció a 0 °C durant el temps que dura l'addició i evitant l'existència de juntes rugoses i d'esmerilats, per tal que no es produeixi la descomposició del diazometà. Un cop ja s'ha afegit tot el CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, es deixa l'erlenmeyer tapat i protegit de la llum, amb agitació i a 0 °C durant 1h.

Transcorregut aquest temps, s'elimina l'excés de diazometà. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un sòlid grogós corresponent a una mescla de pirazolines 91 : 9, *sin* : *anti* (82% ed), la relació de les quals es determina mitjançant l'espectre de RMN de protó del cru de la reacció, en base a la integració dels protons H<sub>4</sub>.

La mescla de pirazolines (*sin,anti*) es separa mitjançant una cromatografia en columna de sílica gel, eluint amb una mescla AcOEt / hexà (1 : 3). D'aquesta manera obtenim dues fraccions pures. Una que correspon a la pirazolina majoritària *sin* que es recristal·litza en una mescla d' AcOEt / pentà i que rendeix 600 mg d'un sòlid blanc cristal·lí identificat com (3*S*,4*R*)-4-[2',2'-dimetil-(4'*S*)-1',3'-dioxol-4'-il]-3-metil-3-nitro-1,2-pirazolina **52-*sin***, i l'altra que rendeix 40 mg d'un sòlid blanc cristal·lí corresponent a - (3*R*,4*S*)-4-[2',2'-dimetil-(4'*S*)-1',3'-dioxol-4'-il]-3-metil-3-nitro-1,2-pirazolina **52-*anti***. El rendiment global de la reacció ha estat del 81%.

#### **Dades físiques i espectroscòpiques del producte 52-*sin*:**

- **Punt de fusió:** 50-53 °C.
- **<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 1.27 i 1.35 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 2.01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.64 (ddd, J<sub>4,5</sub>=6.8, J<sub>4,4'</sub>=3.5, 1H, H<sub>4</sub>), 3.52 (dd, J<sub>5'a,5'b</sub>=8.4, J<sub>5'a,4</sub>=6.6, 1H, H<sub>5'a</sub>), 4.10 (dd, J<sub>5'b,5'a</sub>=8.4, J<sub>5'b,4</sub>=6.6, 1H, H<sub>5'b</sub>), 4.22 (ddd, 2 J<sub>5',4</sub>=6.6, J<sub>4',4</sub>=3.5, 1H, H<sub>4'</sub>), 4.83 (m, J<sub>5,4</sub>=6.8, 2H, H<sub>5a</sub> i H<sub>5b</sub>).
- **<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 17.39 (CH<sub>3</sub>), 24.80 i 26.02 (2x CH<sub>3</sub>), 42.82 (C<sub>4</sub>), 68.10 (C<sub>5</sub>), 72.18 (C<sub>4'</sub>), 78.66 (C<sub>5'</sub>), 110.13 (C<sub>2'</sub>), 123.30 (C<sub>3</sub>).
- **IR** (KBr): 3002, 2988, 2945, 1539 i 1380 (NO<sub>2</sub>), 1264, 1215, 1061, 977, 850.

- $[\alpha]_D = -448.0$  ( $c=0.86$  en  $\text{CHCl}_3$ ).
- **Anàlisi elemental :**

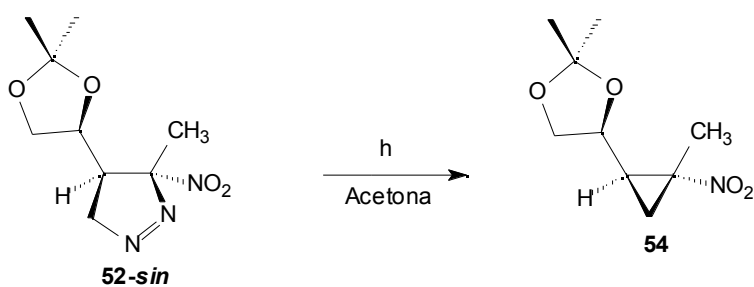
Calculada per $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ :	C:47.16%	H:6.59%	N:18.33%
Experimental:	C:46.83%	H:6.72%	N:18.18%

**Dades físiques i espectroscòpiques del producte 52-anti:**

- **Punt de fusió:** 94-95 °C.
- **$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.29 i 1.31 (s, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ), 1.85 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.92 (ddd,  $3J_{(4,5a,b),(4,4')}=8.8$ , 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.56 (dd,  $J_{5'a,5'b}=8.0$ ,  $J_{5'a,4}=5.1$ , 1H,  $\text{H}_{5'a}$ ), 3.92-4.14 (m, 3H,  $\text{H}_{5'b}$ ,  $\text{H}_{4'}$ ,  $\text{H}_{5a}$ ), 4.92 (dd,  $J_{\text{gem}}=17.6$ ,  $J_{5b,4}=8.8$ , 1H,  $\text{H}_{5b}$ ).
- **$^{13}\text{C-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ): 15.97 ( $\text{CH}_3$ ), 25.24 i 26.42 (2x  $\text{CH}_3$ ), 45.12 ( $\text{C}_4$ ), 68.15 ( $\text{C}_5$ ), 73.74 ( $\text{C}_{4'}$ ), 77.97 ( $\text{C}_5'$ ), 110.26 ( $\text{C}_2$ ), 124.03 ( $\text{C}_3$ ).
- **IR** (KBr): 2989, 2923, 1558 i 1378 ( $\text{NO}_2$ ), 1220, 1069, 851.
- $[\alpha]_D = +363.09$  ( $c=1.26$  en  $\text{CHCl}_3$ ).
- **Anàlisi elemental :**

Calculada per $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ :	C:47.16%	H:6.59%	N:18.33%
Experimental:	C:47.04%	H:6.64%	N:18.25%

**1.3.4.7 Obtenció de (1*R*,2*R*)-2-[2',2'-dimetil-(4'*S*)-1',3'-dioxol-4'-il]-1-metil-1-nitro-ciclopropà 54.**



En un reactor com el descrit anteriorment a l'apartat 1.2, s'introdueix una solució de 241 mg (1.0 mmols) de (3*S*,4*R*)-4-[2',2'-dimetil-(4'*S*)-1',3'-dioxol-4'-il]-3-metil-3-nitro-1,2-pirazolina **52-sin** en 53 ml d'acetona. Es desgasca la dissolució bombollejant un corrent d'argó durant aproximadament 20 minuts, i tot seguit s'introdueix el reactor en un bany d'acetona i neu carbònica (-78 °C). Aleshores, es deixa el sistema sota irradiació i agitant-se. El seguiment de la reacció es fa mitjançant espectres UV (el producte de partida absorbeix a 328 nm i es pot anar veient la seva desaparició al llarg del temps).

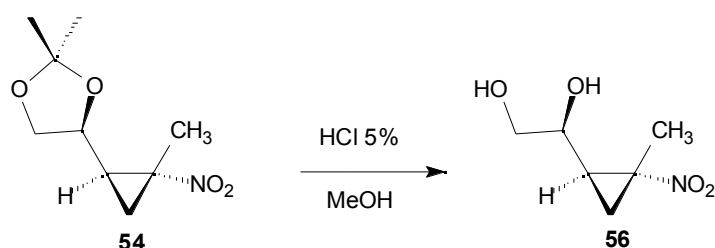
Al cap de 6 hores 30 minuts, ja ha desaparegut el senyal degut a l'absorció de la pirazolina. S'atura la irradiació i s'evapora l'acetona a pressió reduïda. Es columna a pressió l'oli resultant, eluint amb AcOEt / hexà 1 : 4. D'aquesta manera s'obtenen 97 mg (0.5 mmols, 46% de Rdt.) d'un producte que s'identifica com **54**.

**Dades físiques i espectroscòpiques del producte 54:**

- **Punt d'ebullició** (0.1 mmHg) = 60 °C.
- **<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 1.22 (dd, J<sub>3a,2</sub>=7.7, J<sub>3a,3b</sub>=5.5, 1H, H<sub>3a</sub>), 1.31 i 1.38 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 1.73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.00 (dd, J<sub>3b,2</sub>=7.7, J<sub>3b,3a</sub>=5.5, 1H, H<sub>3b</sub>), 2.13-2.22 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.70 (dd, J<sub>5'a,5'b</sub>=8.4, J<sub>5'a,4'</sub>=6.5, 1H, H<sub>5'a</sub>), 3.92 (ddd, J=6.5, 1H, H<sub>4'</sub>), 4.12 (dd, J<sub>5'b,5'a</sub>=8.4, J<sub>5'b,4'</sub>=6.5, 1H, H<sub>5'b</sub>).
- **<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 14.93 (CH<sub>3</sub>), 21.28 (C<sub>3</sub>), 25.68 i 26.35 (2 CH<sub>3</sub>), 31.76 (C<sub>2</sub>), 63.05 (C<sub>1</sub>), 69.29 (C<sub>5'</sub>), 73.47 (C<sub>4'</sub>), 109.74 (C<sub>2</sub>).
- **IR** (film) 2988, 2938, 2882, 1539 i 1356 (NO<sub>2</sub>), 1257, 1223, 1152, 1068, 864 (NO<sub>2</sub>).
- **[α]<sub>D</sub>** = -87.68 (c=1.75 en CHCl<sub>3</sub>).
- **Anàlisi elemental :**

Calculada per C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> :	C:53.72%	H:7.51%	N:6.96%
Experimental:	C:53.57%	H:7.44%	N:6.97%

### 1.3.4.8 Obtenció de (1*R*,2*R*,1'*S*)-2-(1',2'-dihidroxietil)-1-metil-1-nitro-ciclopropà, **56**.



En un baló de 10 ml proveït d'agitació magnètica es dissolen 100 mg (0.5 mmols, 1 eq) de (1*R*,2*R*)-2-[2',2'-dimetil-(4'*S*)-1',3'-dioxol-4'-il]-1-metil-1-nitro-ciclopropà **54** en 5 ml de MeOH. Tot seguit s'afegeixen 5 gotes d'una solució al 5% de HCl. Es deixa el sistema agitant a T<sup>a</sup> ambient durant 4 hores.

Transcorregut aquest temps, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se un sòlid grogós que es columna a pressió eluint amb una barreja AcOEt / hexà (4 : 1). D'aquesta manera s'obtenen 67 mg (0.4 mmols, 84% de Rdt.) d'un sòlid blanc que es recristal·litza en AcOEt / pentà per acabar donant uns cristalls que es caracteritzen mitjançant la tècnica de difracció de Raigs X, que ens revela d'una manera inequívoca l'estereoquímica del diol **56** que és la que es representa a la figura.

#### **Dades físiques i espectroscòpiques del producte 56:**

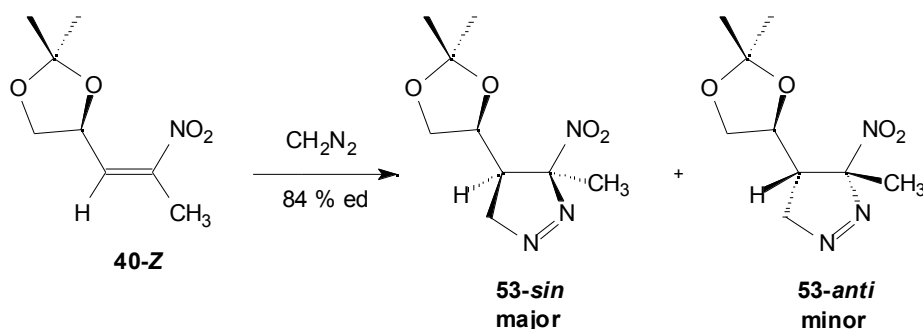
- **Punt de fusió** = 64-66 °C.



- $^1\text{H-RMN}$  (Metanol- $d_4$ ): 1.22 (dd,  $J_{3a,3b}=10.0$ ,  $J_{3a,2}=5.9$ , 1H,  $H_{3a}$ ), 1.77 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.93 (dd,  $J_{3b,3a}=10.0$ ,  $J_{3b,2}=5.1$ , 1H,  $H_{3b}$ ), 2.13-2.23 (m, 1H,  $H_2$ ), 3.41-3.48 (m, 1H,  $H_{1'}$ ), 3.57 (m, 2H,  $H_{2'a}$ ,  $H_{2'b}$ ).
- $^{13}\text{C-RMN}$  (Metanol- $d_4$ ): 16.33 ( $\text{C}_3$ ), 23.04 ( $\text{CH}_3$ ), 34.32 ( $\text{C}_2$ ), 65.79 ( $\text{C}_1$ ), 67.86 ( $\text{C}_2'$ ), 72.11 ( $\text{C}_1'$ ).
- IR (KBr): 3332 (OH), 2481, 1532 ( $\text{NO}_2$ ), 1455, 1363 ( $\text{NO}_2$ ), 1096, 1047, 906, 864 ( $\text{NO}_2$ ).
- $[\alpha]_D = -52.90$  (c=1.16 en MeOH).
- **Anàlisi elemental :**

Calculada per $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_4$ :	C:44.72%	H:6.83%	N:8.70%
Experimental:	C:44.60%	H:6.66%	N:8.47%

**1.3.4.9 Addició de diazometà a 1-[2',2'-dimetil-(4' S)-1',3'-dioxol-4'-il]-2-nitro-1-propè, 40- Z. Obtenció de (3 R,4R)-4-[2',2'-dimetil-(4' S)-1',3'-dioxol-4'-il]-3-metil-3-nitro-1,2-pirazolina, 53- sin.**



El procediment seguit en aquesta reacció és el mateix que es descriu a la pàgina 21 del present treball. Concretament les quantitats d'olefina **40-Z** de que es disposava eren petites donat que no s'havia aconseguit augmentar la relació de nitroolefines  $Z : E$  en la reacció de deshidratació del nitroalcohol **39**.

En aquest cas, es dissolen 307 mg (1.6 mmols, 1 eq) de 1-[2',2'-dimetil-(4'S)-1',3'-dioxol-4'-il]-2-nitro-(Z)-1-propè **40-Z**, en 10 ml d'èter dietílic i es va destil·lant la solució de diazometà mantenint la temperatura de la reacció a 0 °C. Es deixa evolucionar el sistema agitant a 0 °C durant 1 hora.

Transcorregut aquest temps, s'elimina l'excés de diazometà. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se un sòlid grogós corresponent a una mescla de pirazolines **53**, de 92 : 8, *sin* : *anti* (84% e.d.), la relació de les quals es determina mitjançant l'espectre de RMN de protó del cru de la reacció, en base a la integració dels protons H<sub>4</sub>.

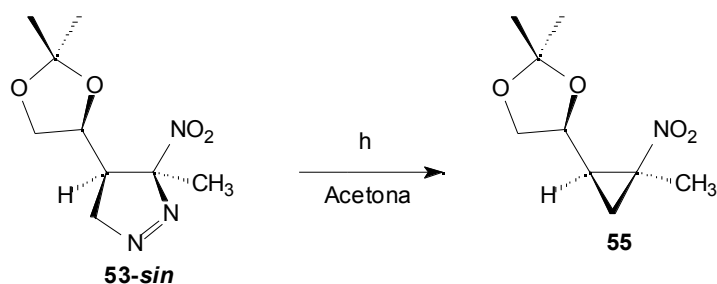
La mescla de pirazolines (*sin,anti*) es separa mitjançant una cromatografia en columna de sílica gel, eluint amb una mescla AcOEt / hexà (1 : 3). D'aquesta manera s'obtenen 280 mg (1.2 mmols, 75% de Rdt.) d'una fracció pura que correspon a la pirazolina majoritària **53-sin** que es recristalitza en AcOEt / pentà.

#### **Dades físiques i espectroscòpiques del producte 53-sin:**

- **Punt de fusió:** 93-95 °C.
- **<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 1.24 i 1.35 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 2.00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.14 (ddd, J=8.0, 1H, H<sub>4</sub>), 3.60 (dd, J<sub>5'a,5'b</sub>=8.0, J<sub>5'a,4</sub>=5.1, 1H, H<sub>5'a</sub>), 3.73-3.81 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 3.98 (dd, J<sub>5'b,5'a</sub>=8.0, J<sub>5'b,4</sub>=5.8, 1H, H<sub>5'b</sub>), 4.66 (dd, J<sub>gem</sub>=18.0, J<sub>5a,4</sub>=8.0, 1H, H<sub>5a</sub>), 4.97 (dd, J<sub>gem</sub>=18.0, J<sub>5b,4</sub>=8.0, 1H, H<sub>5b</sub>).
- **<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 22.63 i 24.92 i 26.57 (CH<sub>3</sub>), 46.06 (C<sub>4</sub>), 67.83 (C<sub>5</sub>), 74.00 (C<sub>4'</sub>), 80.79 (C<sub>5'</sub>), 109.41 (C<sub>2</sub>), 119.52 (C<sub>3</sub>).
- **IR** (KBr): 2991, 2941, 2884, 1557 i 1382 (NO<sub>2</sub>), 1288, 1163, 1122, 945, 826, 763.
- **[α]<sub>D</sub>** = +192.5 (c=0.80 en CHCl<sub>3</sub>).
- **Anàlisi elemental :**

Calculada per C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> :	C:47.16%	H:6.59%
Experimental:	C:47.49%	H:6.68%

### 1.3.4.10 Obtenció de (1*S*,2*R*)-2-[2',2'-dimetil-(4'*S*)-1',3'-dioxol-4'-il]-1-metil-1-nitro-ciclopropà **55**.



En un reactor fotoquímic com el descrit anteriorment a l'apartat 1.2, s'introdueix una solució de 232 mg (1.0 mmols, 0.015 M) de (3*R*,4*R*)-4-[2',2'-dimetil-(4'*S*)-1',3'-dioxol-4'-il]-3-metil-3-nitro-1,2-pirazolina **53-sin**, en 70 ml d'acetona. Tot seguit, i havent degasat la dissolució prèviament, s'introdueix el reactor en un bany d'acetona i neu carbònica (-78 °C) i es deixa el sistema sota irradiació i agitant-se. El seguiment de la reacció es fa mitjançant espectres UV (el producte de partida **53-sin**, absorbeix a 328 nm, i es pot anar veient la seva desaparició al llarg del temps).

Al cap de 4 hores de reacció, ja ha desaparegut el senyal degut a la pirazolina. S'evapora l'acetona a pressió reduïda i es columna l'oli resultant eluint amb AcOEt / hexà 1 : 4. D'aquesta manera s'obtenen 106 mg (0.5 mmols, 52% de Rdt.) d'un oli groc pàlid, que s'identifica com **55**.

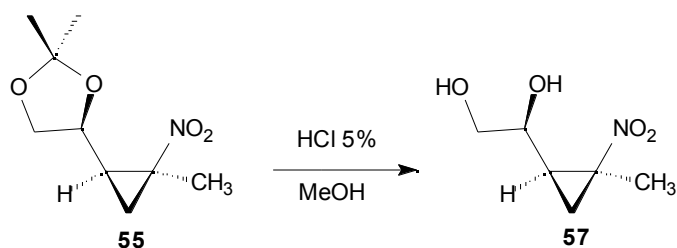
#### **Dades físiques i espectroscòpiques del producte 55:**

- $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.20-1.50 (m, 2H,  $\text{H}_{3a}$  i  $\text{H}_{3b}$ ), 1.30 i 1.42 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 1.73 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.12 (t,  $J=7.3$ , 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.57-3.65 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.91-4.00 (m, 2H,  $\text{H}_{5a}$ ,  $\text{H}_{5b}$ ).
- $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 21.14( $\text{C}_3$ ), 21.19 ( $\text{CH}_3$ ), 25.33 i 26.79 (2  $\text{CH}_3$ ), 32.61 ( $\text{C}_2$ ), 65.00 ( $\text{C}_1$ ), 68.82 ( $\text{C}_5$ ), 74.59 ( $\text{C}_4$ ), 109.24 ( $\text{C}_2$ ).
- **IR** (film) 2988, 2940, 2877, 1536 i 1362 ( $\text{NO}_2$ ), 1252, 1219, 1156, 1064, 861 ( $\text{NO}_2$ ).
- $[\alpha]_D = +20.1$  ( $c= 0.83$  en  $\text{CHCl}_3$ ).
- **Masses d'alta resolució:**

Calculada per  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}_4$  (M-15): 186.0766

Experimental (M-15): 186.0768

### 1.3.4.11 Obtenció de (1*S*,2*R*,1'*S*)-2-(1',2'-dihidroxiètil)-1-metil-1-nitro ciclopropà, **57**.



En un baló de 10 ml proveït d'agitació magnètica es dissolen 86 mg (0.4 mmols, 1 eq) de (1*S*,2*R*)-2-[2',2'-dimetil-(4'*S*)-1',3'-dioxol-4'-il]-1-metil-1-nitro-ciclopropà **55** en 5 ml de MeOH. Tot seguit s'afegeixen 5 gotes d'una solució al 5% de HCl. Es deixa el sistema agitant a  $T^a$  ambient durant 5 hores.

Transcorregut aquest temps s'evapora el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se un sòlid grogós que es columna a pressió eluint amb una barreja AcOEt / hexà (4 : 1). D'aquesta manera s'obtenen 70 mg (0.4 mmols, 95% de Rdt.) d'un oli grogós que es cristal·litza en AcOEt / pentà per acabar donant uns cristalls que es caracteritzen

mitjançant la tècnica de difracció de Raigs X, que ens revela d'una manera inequívoca l'estereoquímica del diol **57** que és la que es mostra a la figura.

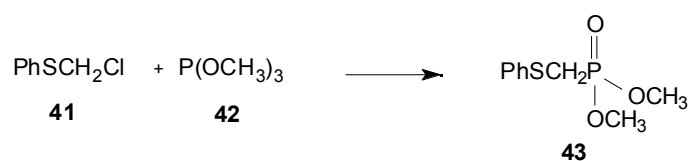
**Dades físiques i espectroscòpiques del producte 57:**

- **Punt de fusió** = 43-45 °C.
- **<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 1.29 (dd, J<sub>3a,3b</sub>=9.5, J<sub>3a,2</sub>=6.3, 1H, H<sub>3a</sub>), 1.49 (ddt, 2xJ=9.5, J'=1.5, 1H, H<sub>3b</sub>), 1.75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) 2.16 (t, J=6.3, 1H, H<sub>2</sub>), 3.45-3.67 (m, 3H, H<sub>1</sub>, H<sub>2a</sub>, H<sub>2b</sub>), 2.3 i 2.7 (bandes amples, OH).
- **<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 20.31(C<sub>3</sub>), 21.03 (CH<sub>3</sub>), 32.09 (C<sub>2</sub>), 65.74 (C<sub>1</sub>), 65.86 (C<sub>2'</sub>), 69.79 (C<sub>1'</sub>).
- **IR** (KBr): de 3700 a 3050(b.a. OH), 2936, 1533 (NO<sub>2</sub>),1452, 1391 (NO<sub>2</sub>), 1356, 1090, 1053, 912, 872 (NO<sub>2</sub>).
- **[α]<sub>D</sub>** = +19.1 (c= 0.32 en CHCl<sub>3</sub>).
- **Anàlisi elemental :**

Calculada per C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>4</sub> :	C:44.72%	H:6.83%	N:8.70%
Experimental:	C:44.73%	H:7.00%	N:8.65%

### 1.3.5 Sèrie sulfona.

#### 1.3.5.1 Obtenció del feniltiometil(dimetoxi)fosfonat de dimetil **43**.



En un baló de 25 ml proveït d'agitació magnètica i de refrigerant de reflux amb tub de CaCl<sub>2</sub> per evitar que entri humitat, es dissolen 4.30 ml (36.5 mmols, 1.2 eq) de

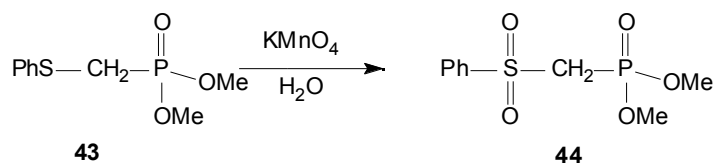
fosfit de trimetil **42**, i tot seguit s'afegeixen 4.1 ml (30.4 mmols, 1eq) de clorur de feniltiometil **41**. S'escalfa la solució fins a 140 °C i es manté a aquesta temperatura durant 8 hores.

Transcorregut aquest temps s'evapora l'excés de reactius al rotavapor. El cru de la reacció es columna a pressió eluint amb una mescla d'AcOEt / hexà (9 : 1) obtenint-se així 4.97 g (21.4 mmols, 71% de Rdt.) del fosfonat **43**.

**Dades espectroscòpiques del producte 43:**

- <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 3.14 i 3.20 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.70 i 3.74 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>O-), 7.19-7.30 (m, 3H, *m-,p*-aromàtics), 7.38-7.43 (m, 2H, *o*-aromàtics).
- <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 26.71 i 29.07 (2 CH<sub>3</sub>O), 53.24 (CH<sub>2</sub>), 126.96, 129.00, 129.84 (C<sub>arom.</sub>), 135.78 (C<sub>arom-S</sub>).

**1.3.5.2 Obtenció de (fenilsulfonil)metanofosfonat de dimetil 44.**



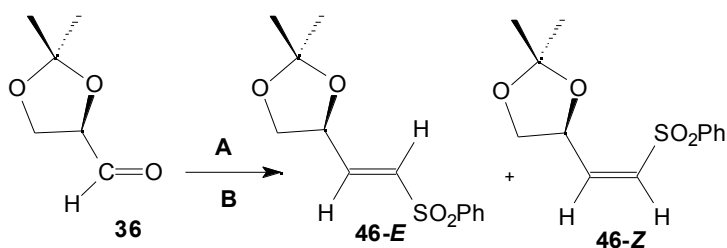
En un erlenmeyer de 250 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica es dissolen 5.9 g de MgSO<sub>4</sub> en 63 ml d'aigua i 42 g de gel. Tot seguit s'afegeixen 4.5 g (19.5 mmols, 1 eq) de feniltiometil(dimetoxi)fosfonat de dimetil **43**. A continuació, s'addicionen porcions de 1.54 g de KMnO<sub>4</sub>, fins que s'observa la persistència de la coloració violeta ( 4 x 1.54 g, 2 eq). Seguidament s'afegeixen 1.05 g de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, i aleshores es filtra amb Büchner el MnO<sub>2</sub> que s'ha format. Es renta el sòlid amb H<sub>2</sub>O (2x63 ml) i després amb AcOEt (2x60 ml). Es separen les fases, i l'aquosa s'extreu amb AcOEt (3x70 ml). Es reuneixen les fases orgàniques i s'assequen amb MgSO<sub>4</sub> anhidre. A continuació s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el cru de la reacció es

cromatografia eluint amb una mescla de AcOEt / hexà (9 : 1), obtenint-se 4.49 g (17.0 mmols, 87% de Rdt.) d'un oli groc pàl·lid que correspon al producte **44**.

**Dades espectroscòpiques del producte 44:**

- $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3.44-3.55 (m, 8H, 2  $\text{CH}_3\text{O}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 7.24-7.59 (m, 3H, *m*-,*p*-aromàtics), 7.86-7.90 (m, 2H, *o*-aromàtics).
- $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 51.66, 53.33, 53.85, 127.98, 128.98, 134.03, 139.54.

**1.3.5.3 Obtenció de (4' S)-2-[2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il]vinilfenil sulfones **46**.**



**A:** NaH, toluè,  $\text{PhSO}_2\text{CH}_2\text{PO}(\text{OCH}_3)_2$  (**44**).

**B:**  $\text{PhSO}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$  (**45**), DME, BuLi,  $-78^\circ\text{C}$

**Mètode A:**

En un baló de 50 ml proveït d'agitació magnètica i corrent de  $\text{N}_2$  es dissolen 190 mg (4.7 mmols, 1.25 eq) de NaH en 10 ml de toluè prèviament anhidritzat. Tot seguit s'afegeix a  $0^\circ\text{C}$ , i a poc a poc, una solució de 542 mg (4.2 mmols, 1.1 eq) de 2,3-O-isopropiliden-D-gliceraldehid **36** en 10 ml de toluè anhidre. Es deixa el sistema en agitació durant 5 minuts. Transcorregut aquest temps s'afegeix 1 g (3.8 mmols, 1 eq) del fosfonat **44** dissolt en 10 ml de toluè anhidre. Es deixa el sistema assolir la temperatura ambient i es deixa evolucionar durant 1 hora 30 minuts.

Transcorregut aquest temps s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. L'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN del cru de la reacció ens revela que la proporció d'olefines *E* : *Z* obtinguda emprant aquest mètode és de 92 : 8 respectivament. El cru de la reacció es columnna a pressió eluint amb hexà / AcOEt (3 : 1). D'aquesta manera s'obtenen 487 mg (1.8 mmols, 44% de Rdt.) de 2-[2',2'-dimetil-(4'S)-1',3'-dioxolan-4'-il]vinilfenil sulfona **46-E**.

### Mètode B:

En un baló de 100 ml proveït d'agitació magnètica i corrent de  $\text{N}_2$  s'afegeixen 1.6 ml (6.8 mmols, 1 eq) de feniltrimetilsililmetilsulfona **45**, i es dissolen en 40 ml de 1,2-dimetoxietà (DME) anhidre, ( $0.2 \text{ mmol}\cdot\text{ml}^{-1}$ ). Es submergeix el baló en un bany d'acetona i neu carbònica per tal que la dissolució assoleixi la temperatura de  $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ . Tot seguit s'addicionen 4.8 ml (7.7 mmols, 1 eq) d'una solució 1.6 M de BuLi en hexà. La solució, que esdevé d'un color groc pàl·lid, es deixa agitant a  $-78 \text{ }^\circ\text{C}$  durant uns 20 minuts per permetre la formació de l'aníon, i passat aquest temps, s'afegeix 1 g (7.7 mmols, 1eq) de 2,3-O-isopropiliden-D-gliceraldehid **36**, dissolt en 10 ml de DME anhidre. La reacció es deixa evolucionar fins que assoleix la temperatura ambient. Una vegada el sistema ha arribat a la temperatura ambient la reacció es dona per acabada i es procedeix a tractar-la.

Es renta el cru de la reacció amb 30 ml d'una solució saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Tot seguit es renta la fase aquosa amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x15 ml). Es reuneixen les fases orgàniques i s'assequen amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda, i el residu resultant es columnna a pressió eluint amb una mescla d' hexà /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / èter (7 : 1: 1), obtenint així dues fraccions pures d'olefina. La primera fracció de 442 mg d'olefina **46-E** i la segona fracció de 742 mg d'olefina **46-Z**. Això suposa un rendiment global de la reacció del 65%.



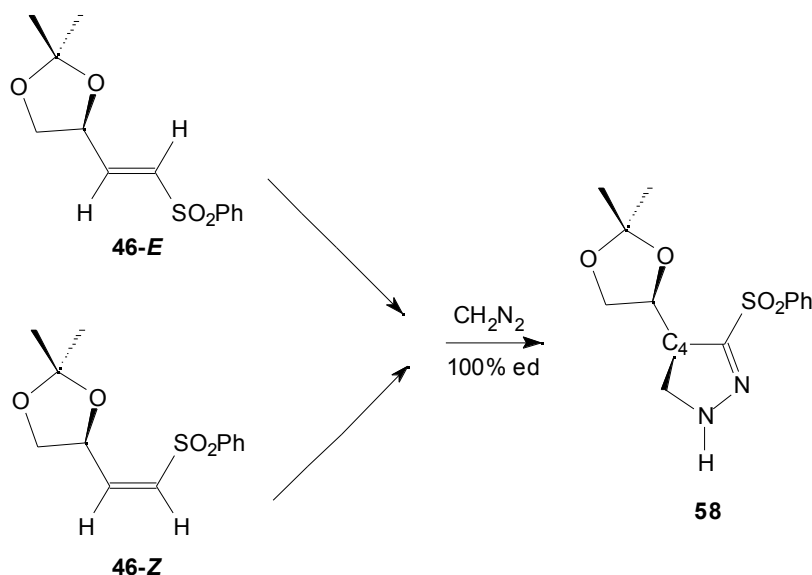
**Dades espectroscòpiques de 46-Z:**

- **$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.36 i 1.39 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 3.72 (dd,  $J_{5'a,5'b}=8.5$ ,  $J_{5'a,4'}=6.0$ , 1H,  $\text{H}_{5'a}$ ), 4.37 (dd,  $J_{5'b,5'a}=8.5$ ,  $J_{5'b,4'}=6.5$ , 1H,  $\text{H}_{5'b}$ ), 5.61 (dt,  $J_{4',5'b}=6.5$ ,  $J_{4',5'a}=6.0$ , 1H,  $\text{H}_{4'}$ ), 6.23-6.37 (m, 2H,  $\text{H}_1$ ,  $\text{H}_2$ ), 7.48-7.91 (m, 3H, *m*-,*p*-aromàtics), 7.83-7.91 (m, 2H, *o*-aromàtics).
- **$^{13}\text{C-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ): 25.32 i 26.46 (2  $\text{CH}_3$ ), 69.62 ( $\text{C}_5$ ), 71.46 ( $\text{C}_4'$ ), 110.27 ( $\text{C}_2'$ ), 127.29 i 129.37 ( $\text{C}=\text{C}$ ), 130.64 i 133.75 ( $\text{C}_{\text{arom.}}$ ), 140.32 ( $\text{C}_{\text{arom-S}}$ ), 145.34 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ).
- **IR** (film): 3058 ( $\text{sp}^2 \text{CH}$ ), 2988, 2937, 2876 ( $\text{sp}^3 \text{CH}$ ), 1627 ( $\text{CH}=\text{CHSO}_2\text{Ph}$ ), 1585 (arom  $\text{C}=\text{C}$ ), 1307 i 1150 ( $\text{SO}_2$ ).

**Dades espectroscòpiques de 46-E:**

- **$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.31 i 1.34 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 3.63 (dd,  $J_{5'a,5'b}=8.5$ ,  $J_{5'a,4'}=6.5$ , 1H,  $\text{H}_{5'a}$ ), 4.15 (dd,  $J_{5'b,5'a}=8.5$ ,  $J_{5'b,4'}=6.5$ , 1H,  $\text{H}_{5'b}$ ), 4.65 (m, 1H,  $\text{H}_{4'}$ ), 6.60 (dd,  $J_{1,2}=14.5$ ,  $J_{1,4'}=1.0$ , 1H,  $\text{H}_1$ ), 6.90 (dd,  $J_{2,1}=14.5$ ,  $J_{2,4'}=4.0$ , 1H,  $\text{H}_2$ ), 7.44-7.48 (m, 3H, *m*-, *p*-aromàtics), 7.80-7.92 (m, 2H, *o*-aromàtics).
- **$^{13}\text{C-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ): 25.41 i 26.18 (2  $\text{CH}_3$ ), 68.32 ( $\text{C}_5$ ), 73.76 ( $\text{C}_4'$ ), 110.35 ( $\text{C}_2'$ ), 127.54 i 129.34 ( $\text{C}=\text{C}$ ), 131.31 i 133.44 ( $\text{C}_{\text{arom.}}$ ), 139.82 ( $\text{C}_{\text{arom-S}}$ ), 142.67 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ).
- **IR** (film): 3062 ( $\text{sp}^2 \text{CH}$ ), 2988, 2937, 2881 ( $\text{sp}^3 \text{CH}$ ), 1630 ( $\text{CH}=\text{CHSO}_2\text{Ph}$ ), 1585 (arom  $\text{C}=\text{C}$ ), 1308 i 1148 ( $\text{SO}_2$ ).

**1.3.5.4 Reacció d'addició de diazometà a 2-[2,2'-dimetil-(4' S)-1',3'-dioxolan-4'-il]vinilfenil sulfones **46-E** i **46-Z**. Obtenció de (4*R*)-4-(2,2'-dimetil-(4' S)-1',3'-dioxolan-4'-il)-3-(fenilsulfonyl)-4,5-dihidro-1 *H*-pirazolina **58**.**



En un erlenmeyer de 100 ml es dissolen 650 mg (2.4 mmols, 1 eq) de 2-[2,2'-dimetil-(4' S)-1',3'-dioxolan-4'-il]vinilfenil sulfona **46-E** en 15 ml d'èter i tot seguit, com s'ha descrit en reaccions anteriors, s'hi addiciona una solució etèria de  $\text{CH}_2\text{N}_2$  recentment destil·lada, mantenint la reacció a  $T^a$  ambient durant 1 hora 30 minuts.

Transcorregut aquest temps, i una vegada eliminat l'excés de  $\text{CH}_2\text{N}_2$ , s'evapora el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se 564 mg (1.8 mmols, 75% de Rdt.) d'un sòlid blanc que s'identifica com la pirazolina **58**. Aquest sòlid s'intenta recristal·litzar en AcOEt/pentà i en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /pentà, però s'observa que al cap d'una estona d'estar en contacte amb dissolvents la dissolució adquireix una coloració groga. D'això en deduïm que la pirazolina en dissolució descompon. Per tant, ens és impossible obtenir un cristall prou bo com per poder-li realitzar una anàlisi per difracció de Raigs X.

En el cas de l'olefina **46-Z** es procedirà exactament de la mateixa manera però s'efectuarà la reacció amb 600 mg (2.2 mmols, 1 eq) de 2-[2',2'-dimetil-(4'S)-1',3'-dioxolan-4'-il]vinilfenil sulfona en 15 ml d'èter.

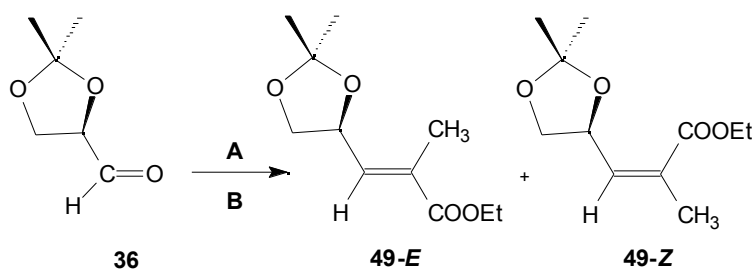
En aquest cas s'obtenen 486 mg (1.6 mmols, 70% de Rdt) de la pirazolina **58**.

**Dades físiques i espectroscòpiques del producte 58:**

- **Punt de fusió:** 150-152 °C.
- **<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 1.23 i 1.34 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 3.50-3.60 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 3.67-3.88 (m, 3H, H<sub>5a</sub>, H<sub>5b</sub>, H<sub>5'a</sub>), 4.14 (dd, J<sub>5'b,5'a</sub>=8.8, J<sub>5'b,4</sub>=6.5, 1H, H<sub>5'b</sub>), 4.46 (dt, J<sub>4',4</sub>=12.0, J<sub>4',5'</sub>=6.5, 1H, H<sub>4'</sub>), 7.49-7.66 (m, 3H, *m-,p*-arom.), 7.93-7.98 (m, 2H, *o*-arom.).
- **<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 24.94 i 26.39 (2 CH<sub>3</sub>), 48.18 (C<sub>4</sub>), 51.77 (C<sub>5</sub>), 68.41 (C<sub>5</sub>), 73.47 (C<sub>4'</sub>), 109.32 (C<sub>2</sub>), 128.29 i 129.03 i 133.70 (C<sub>arom.</sub>), 139.61 (C<sub>arom-S</sub>), 150.11 (C<sub>3</sub>).
- **IR** (KBr): 3360 (NH), 2994, 1532 (arom C=C), 1307 i 1145 (SO<sub>2</sub>), 1060.
- **[α]<sub>D</sub>** = +22.86 (c=0.88 en CHCl<sub>3</sub>).
- **Anàlisi elemental :**  
Calc.per C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S : C:54.18% H:5.84% N:9.03% S:10.33%  
Experimental: C:54.33% H:5.71% N:8.89% S:10.20%

### 1.3.6 Sèrie metilpentenoats.

#### 1.3.6.1 Obtenció de (4*S*)-4,5-*O*-isopropiliden-4,5-dihidroxi-2-metil-2-pentenoats d'etil 49-*E* i 49-*Z*.



**A** : (EtO)<sub>2</sub>P(O)CH(CH<sub>3</sub>)COOEt (**47**), THF, BuLi, -78 °C ➔ -42 °C, 1.5 h

**B** : (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>P=C(CH<sub>3</sub>)CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (**48**), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 4.5 h.

#### Mètode A:

En un baló de 100 ml proveït d'agitació magnètica i corrent de N<sub>2</sub> s'afegeixen a 20 ml de THF anhidre, 11.5 ml (18.4 mmols, 1.1 eq) d'una solució 1.6 M de BuLi en hexà. Tot seguit es submergeix el baló en un bany d'acetona i neu carbònica i una vegada assolida la temperatura de -78 °C s'addicionen 3.6 ml (17 mmols, 1eq) de trietil 2-fosfonopropionat **47**. Es deixa la dissolució a aquesta temperatura durant 10 minuts per permetre la formació de l'anió del fosfonat. Transcorregut aquest temps s'afegeixen 2.2 g (17 mmols, 1.02 eq) de 2,3-*O*-isopropiliden-D-gliceraldehid **36** dissolts en 40 ml de THF anhidre. Una vegada s'ha addicionat tot l'aldehid, es canvia el bany de -78 °C per un bany de CH<sub>3</sub>CN i neu carbònica que proporciona una temperatura de -42 °C. Es deixa evolucionar la reacció a aquesta temperatura durant 1 hora i 30 minuts.

Transcorregut aquest temps, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se un residu groc oliós format per una barreja d'olefines **49 Z** : **E** aproximadament 6 : 1.

Aquesta relació es coneix en base a la integració del protó olefínic  $H_3$  que s'observa a l'espectre  $^1H$ -RMN de la barreja. Primer es cromatografia el cru de reacció en  $CHCl_3$  i s'obtenen 2.8 g de mescla d'olefines **49** (75% de Rdt.), i tot seguit es procedeix a fer una separació de les mateixes mitjançant una cromatografia en columna. Eluint amb una mescla d' hexà / èter (20 : 1) s'obtenen fraccions pures dels corresponents isòmers, encara que sempre s'obté una fracció de barreja.

### **Mètode B:**

En un baló de 25 ml proveït d'agitació magnètica es dissol 1 g ( 7.7 mmols, 1 eq) de 2,3-*O*-isopropiliden-*D*-gliceraldehid **36** en 10 ml d'EtOH absolut a 0 °C. Tot seguit s'hi addicionen en petites porcions 2.8 g (8 mmols, 1.0 eq) de carbetoxietiliden(trifenil)fosforà **48**, i es deixa agitant durant 4.5 hores.

Transcorregut aquest temps, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i apareix un sòlid corresponent a l'òxid de trifenilfosfina. Aleshores s'afegeixen uns ml d'hexà i es filtra el sòlid rentant-lo amb més quantitat d'hexà. Un cop s'ha eliminat tot l'òxid de trifenilfosfina s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i es cromatografia l'oli resultant amb una mescla hexà / èter (20 : 1). Així s'aconsegueix separar dues fraccions pures d'olefina *Z* i d'olefina *E*. La relació obtinguda *Z* / *E* és de 1 : 6 en base a la integració dels protons olefínics en l'espectre de RMN de protó realitzat al cru de la reacció i el rendiment global de la mateixa és del 85%.

### ***Dades espectroscòpiques del producte 49-E:***

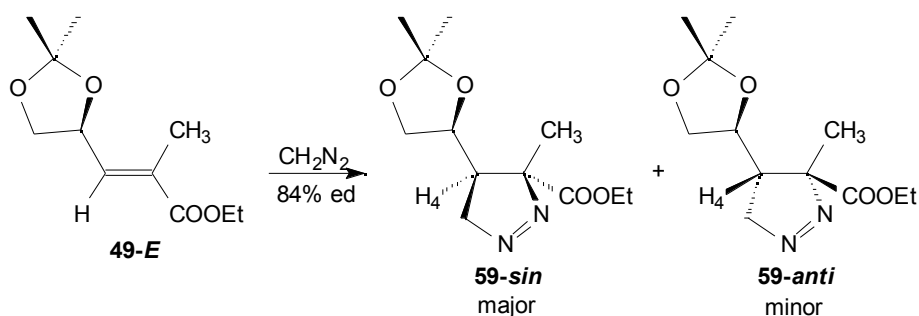
- $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ ): 1.27 (t,  $J=7$ , 3H,  $CH_2Me$ ), 1.38 i 1.42 (s, 6H, 2  $CH_3$ ), 1.87 (d,  $J=1.5$ , 3H,  $C=CMe$ ), 3.60 (dd, 2  $J=8.0$ , 1H,  $H_{5a}$ ), 4.10-4.22 (m, 3H,  $H_{5b}$ ,  $CH_2Me$ ), 4.83 (q,  $J=8.0$ , 1H,  $H_4$ ), 6.63-6.68 (m, 1H,  $CH=C$ ).
- $^{13}C$ -RMN ( $CDCl_3$ ): 12.92 i 14.15 ( $CH_3$ ), 25.74 i 26.56 ( $CH_3$ ), 60.79 ( $CH_2Me$ ), 68.65 ( $C_5$ ), 72.71 ( $C_4$ ), 109.70( $C(CH_3)_2$ ), 131.03 ( $C_2$ ), 138.03 ( $C_3$ ), 167.26( $C=O$ ).

- **IR** (film): 2987, 2938, 2875, 1716 (C=O), 1657, 1453, 1375, 1311, 1250, 1148, 1060, 983, 849.

**Dades espectroscòpiques del producte 49-Z:**

- **<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 1.25 (t, J=6.6, 3H, CH<sub>2</sub>Me), 1.35 i 1.42 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 1.89 (d, J=1.5, 3H, C=CMe), 3.57 (dd, J=8.0, J'=7.0, 1H, H<sub>5a</sub>), 4.17 (q, 2H, J=7, CH<sub>2</sub>Me), 4.27 (dd, J=8.0, J'=7.0, 1H, H<sub>5b</sub>), 5.23 (q, J=7.0, 1H, H<sub>4</sub>), 6.04 (dd, J=7.0, J'=1.5, 1H, CH=C).
- **<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 14.13 i 19.80 (CH<sub>3</sub>), 25.45 i 26.55 (CH<sub>3</sub>), 60.59 (CH<sub>2</sub>Me), 69.56 (C<sub>5</sub>), 73.93 (C<sub>4</sub>), 109.28(C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 129.30 (C<sub>2</sub>), 142.15 (C<sub>3</sub>), 166.87(C=O).

**1.3.6.2 Addició de diazometà sobre (4 S)-4,5-O-isopropiliden-4,5-dihidroxí-2-metil-2-pentenoat d'etil 49- E. Obtenció de (3R,4R)-4-[2',2'-dimetil -(4' S)-1',3'-dioxol-4'-il]-3-etoxicarbonil-3-metil-1,2-pirazolina, 59- sin.**



En un erlenmeyer de 100 ml es dissolen 400 mg (2 mmols, 1 eq) de (4S)-4,5-O-isopropiliden-4,5-dihidroxí-2-metil-2-pentenoat d'etil **49-E** en 10 ml d'èter i tot seguit s'addiciona una solució etèria de CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> recentment destil·lada, mantenint la reacció a 0 °C durant 2 hores.

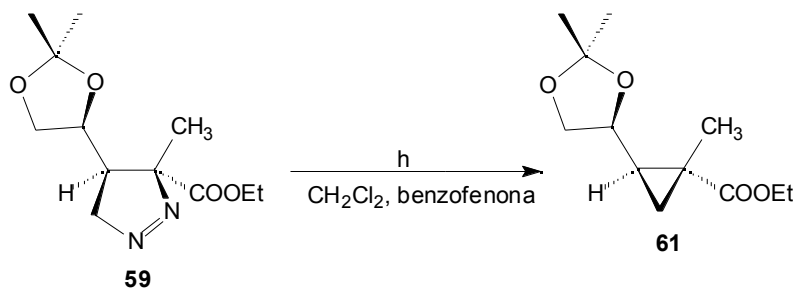
Transcorregut aquest temps, i una vegada s'ha eliminat tot l'excés de  $\text{CH}_2\text{N}_2$ , s'evapora el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un oli grogós que s'identifica com una barreja 12 : 1 (84% e.d.) de pirazolines *sin* i *anti*. La separació de les dues pirazolines diastereoisomèriques obtingudes, s'efectua mitjançant una cromatografia en columna, utilitzant com a eluent una mescla d'hexà / èter 3 : 1. D'aquesta manera s'aconsegueix aïllar una fracció de 340 mg (1.3 mmols, 71% de Rdt.) de la pirazolina **59** majoritària.

**Dades físiques i espectroscòpiques del producte 59-sin:**

- **$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.27 (t,  $J=7.3$ , 3H,  $\text{CH}_2\text{Me}$ ), 1.29 i 1.36 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 1.56 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.37-2.45 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.48-3.56 (m, 1H,  $\text{H}_{5a}$ ), 4.02-4.10 (m, 2H,  $\text{H}_{5b}$ ,  $\text{H}_4$ ), 4.21 (q, 2H,  $J=7.3$ ,  $\text{CH}_2\text{Me}$ ), 4.54-4.76 (m, 2H,  $\text{H}_{5a}$ ,  $\text{H}_{5b}$ ).
- **$^{13}\text{C-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ): 13.96 i 16.12 (2  $\text{CH}_3$ ), 25.15 i 26.33 ( $\text{C}(\text{Me})_2$ ), 41.24 ( $\text{C}_4$ ), 62.00 ( $\text{CH}_2\text{Me}$ ), 68.44 ( $\text{C}_5$ ), 73.74 ( $\text{C}_4$ ), 78.47 ( $\text{C}_5$ ), 93.94 ( $\text{C}_3$ ), 109.35 ( $\text{C}_2$ ), 170.88 ( $\text{C}=\text{O}$ ).
- **IR**(film): 2988, 2938, 1736 (CO), 1553, 1455, 1377, 1250, 1173, 1131, 1061, 857.
- **Anàlisi elemental :**

Calc. per $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ :	C:56.23%	H:7.87%	N:10.93%
Experimental:	C:56.18%	H:7.93%	N:11.25%

**1.3.6.3 Obtenció de (1*R*,2*R*)-1-metil-2-(2',2'-dimetil-(4'*S*)-1',3'-dioxolan-4'-il)-ciclopropancarboxilat d'etil 61.**



En un reactor com el descrit a l'apartat 1.2 s'introdueix una solució de 256 mg (1.0 mmols, 1 eq) de (3*R*,4*R*)-3-etoxicarbonil-3-metil-4-(2',2'-dimetil-(4'*S*)-1',3'-dioxolan-4'-il)-1,2-pirazolina **59-sin** en 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i s'afegeixen 18 mg de benzofenona (0.1 mmols, 0.1 eq). Es desgasa la dissolució bombollejant un corrent d'argó durant 20 minuts, i tot seguit s'introdueix el reactor en un bany d'acetona i neu carbònica (-78 °C). Aleshores, es deixa el sistema sota irradiació i agitant-se. El seguiment de la reacció es fa mitjançant espectres UV (el producte de partida absorbeix a 324 nm i es pot anar veient la seva desaparició al llarg del temps).

Al cap de 30 minuts, ja ha desaparegut el senyal degut a l'absorció de la pirazolina. S'evapora el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a pressió reduïda i es columna a pressió l'oli resultant eluint amb AcOEt / hexà, 1 : 10. D'aquesta manera s'obtenen 200 mg (0.9 mmols, 88% de Rdt.) d'un oli que s'identifica com **61**.

**Dades físiques i espectroscòpiques del producte 61:**

- **Punt d'ebullició** (0.01 mmHg) = 60 °C.
- **<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 0.78 (dd, J<sub>3a,3b</sub>=6.6, J<sub>3a,2</sub>=4.4, 1H, H<sub>3a</sub>), 1.19 (t, J=6.6, 3H, CH<sub>2</sub>Me), 1.26 i 1.32 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 1.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.40-1.47 (m, 1H, H<sub>3b</sub>),

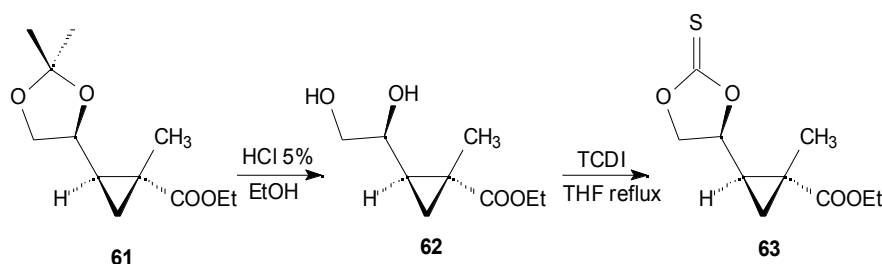


1.53-1.62 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.64 (t, J=7.3, 1H, H<sub>5a</sub>), 3.75 (q, J=7.3, 1H, H<sub>4'</sub>), 4.01-4.10 (m, 3H, CH<sub>2</sub>Me, H<sub>5b</sub>).

- <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 14.09 i 14.54 (2 CH<sub>3</sub>), 20.80 (C<sub>3</sub>), 21.97 (C<sub>1</sub>), 25.77 i 26.63 (C(Me)<sub>2</sub>), 28.37 (C<sub>2</sub>), 60.73 (CH<sub>2</sub>Me), 69.43 (C<sub>5</sub>), 76.25 (C<sub>4'</sub>), 109.02 (C<sub>2'</sub>), 174.95 (CO).
- IR (film): 2987, 2938, 2882, 1722 (CO), 1462, 1377, 1321, 1265, 1216, 1159, 1061, 941, 864.
- [α]<sub>D</sub> = -41.5 (c=2.15 en CHCl<sub>3</sub>).
- **Anàlisi elemental :**

Calculada per C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub> :	C:63.14%	H:8.83%
Experimental:	C:62.98%	H:8.93%

#### 1.3.6.4 Obtenció de (1*R*,2*R*,4'*S*)-1-metil-2-(1',3'-dioxolan-2'-tiocarbonil-4'-il) ciclopropancarboxilat d'etil **63**.



En un baló de 10 ml proveït d'agitació magnètica es dissolen 207 mg (0.9 mmols, 1 eq) de (1*R*,2*R*)-1-metil-2-(2',2'-dimetil-(4'*S*)-1',3'-dioxolan-4'-il)-ciclopropancarboxilat d'etil **61** en 10 ml d' EtOH absolut. Tot seguit s'afegeixen 10 gotes d'una solució al 5% de HCl. Es deixa el sistema agitant a T<sup>a</sup> ambient durant 6 hores.

Transcorregut aquest temps, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se un sòlid grogós que es columna a pressió, eluint amb una barreja AcOEt / hexà (4 :

1). D'aquesta manera s'obtenen 160 mg (0.9 mmols, 94% de Rdt.) d'un oli groc pàl·lid que s'identifica com **62**.

En un baló de 10 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, corrent de N<sub>2</sub> i refrigerant de reflux, es dissolen 160 mg (0.8 mmols, 1 eq) de (1*R*,2*R*,1'*S*)-2-(1',2'-dihidroxietil)-1-metil ciclopropancarboxilat d'etil **62** en 5 ml de THF anhidre, i s'afegeixen 336 mg (1.7 mmols, 2 eq) de 1-1'-tiocarbonildiimidazole (d'una puresa del 90%). Es deixa evolucionar la reacció a 60 °C durant 7 h 30 min.

Transcorregut aquest temps, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i s'obté un cru d'un color groc intens, que es columna sobre sílica gel eluint amb una mescla d'AcOEt / hexà, 2 : 1. D'aquesta manera s'obtenen 106 mg (0.5 mmols, 55% de Rdt.) d'un oli groc pàl·lid que s'identifica com **63**.

**Dades espectroscòpiques del producte 62:**

- **<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 0.72 (dd, J<sub>3a,2</sub>=6.6, J<sub>3a,3b</sub>= 3.7, 1H, H<sub>3a</sub>), 1.19 (t, J=7.0, 3H, CH<sub>2</sub>Me), 1.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.35 (dd, J<sub>3b,2</sub>=9.5, J<sub>3b,3a</sub>=3.7, 1H, H<sub>3b</sub>), 1.44-1.54 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.33-3.64 (m. ample, 5H, H<sub>1</sub>, H<sub>2a</sub>, H<sub>2b</sub>, OH), 4.04 (q, J=7.0, 2H, CH<sub>2</sub>Me).
- **<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 14.03 i 14.30 (2 CH<sub>3</sub>), 20.06(C<sub>3</sub>), 22.53 (C<sub>1</sub>), 27.94 (C<sub>2</sub>), 60.85 (CH<sub>2</sub>Me), 66.56 (C<sub>2'</sub>), 71.94 (C<sub>1'</sub>), 175.35 (CO).
- **IR** (KBr): 3395 (b.a. OH), 2973, 2938, 1715 (CO), 1461, 1370, 1314, 1258, 1181, 1096, 1033.
- **EM** m/e (%): 189 (M+1, 1), 157 (16), 143 (22), 111 (100), 83 (96), 55 (47).

**Dades físiques i espectroscòpiques del producte 63:**

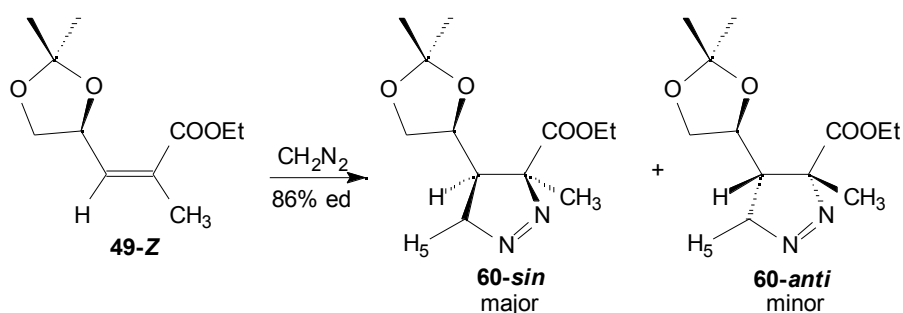
- **Punt d'ebullició** = 190 °C (0.01 mmHg).
- **<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 0.94 (dd, J=6.0, 1H, H<sub>3a</sub>), 1.22 (t, J=7.3, 3H, CH<sub>2</sub>Me), 1.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.58 (dd, J<sub>3b,2</sub>=8.8, J<sub>3b,3a</sub>=6.0, 1H, H<sub>3b</sub>), 1.77-1.87 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 4.10 (q,

J=7.3, 2H, CH<sub>2</sub>Me), 4.41 (t, J=8.0, 1H, H<sub>5a</sub>) 4.64 (q, J=8.0, 1H, H<sub>4</sub>), 4.75 (t, J=8.0, 1H, H<sub>5b</sub>).

- <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 14.06 i 14.51 (2 CH<sub>3</sub>), 20.62(C<sub>3</sub>), 22.83 (C<sub>1</sub>), 27.15 (C<sub>2</sub>), 61.32 (CH<sub>2</sub>Me), 73.56 (C<sub>5'</sub>), 82.38 (C<sub>4'</sub>), 173.55 (C=O), 191.31 (C=S).
- IR (film): 3431 (ba), 2973, 2924, 1715 (CO), 1469, 1342, 1286, 1159, 983, 927.
- [α]<sub>D</sub> = -70.6 (c = 1.18 en CHCl<sub>3</sub>).
- Anàlisi elemental :
 

Calculada per C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub> S:	C:52.16%	H:6.13%	S:13.92%
Experimental:	C:52.27%	H:6.11%	S:14.17%

### 1.3.6.5 Addició de diazometà sobre (S)-4,5-O-isopropiliden-4,5-dihidroxi-2-metil-2-pentenoat d'etil **49-Z**. Z. Obtenció de 4-[2',2'-dimetil-(4' S)-1',3'-dioxol-4'-il]-3-etoxicarbonil-3-metil-(3 S,4R)-1,2-pirazolina, **60-sin**.



En un erlenmeyer de 100 ml es dissolen 250 mg (1.2 mmols, 1 eq) de (S)-4,5-O-isopropiliden-4,5-dihidroxi-2-metil-2-pentenoat **49-Z** en 10 ml d'èter i tot seguit s'addiciona una solució etèria de CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> recentment destil·lada, mantenint la reacció a 0 °C durant 3 hores, i posteriorment es deixa evolucionar a T<sup>a</sup> ambient durant 3 hores més.

Transcorregut aquest temps, i una vegada s'ha eliminat l'excés de  $\text{CH}_2\text{N}_2$  s'evapora el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se 266 mg (1.0 mmols, 90% de Rdt.) d'un sòlid blanc que s'identifica com una barreja 13 : 1 (93% e.d.) de pirazolines, en base a la integració dels protons  $\text{H}_5$  en l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN realitzat al cru de la reacció. La separació de les dues pirazolines diastereoisomèriques obtingudes, s'efectua mitjançant una cromatografia en columna, utilitzant com a eluent una mescla d'hexà / èter 3 : 1. D'aquesta manera s'aconsegueix aïllar una fracció de pirazolina **60-sin** majoritària pura.

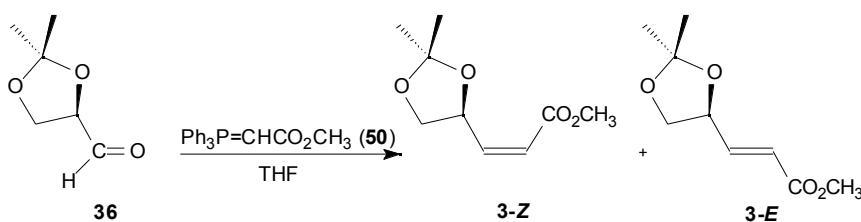
**Dades físiques i espectroscòpiques del producte 60-sin:**

- **Punt de fusió:** 49-51 °C.
- **$^1\text{H}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.23 (t,  $J=7.3$ , 3H,  $\text{CH}_2\text{Me}$ ), 1.24 i 1.32 (s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 1.61 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.90 (q,  $J=8.4$ , 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.49-3.55 (m, 1H,  $\text{H}_{5a}$ ), 3.87-4.00 (m, 2H,  $\text{H}_{5b}$ ,  $\text{H}_4'$ ), 4.10-4.19 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Me}$ ), 4.44 (dd,  $J_{5a,5b}=18.0$ ,  $J_{5a,4}=8.4$ , 1H,  $\text{H}_{5a}$ ), 4.81 (dd, 2H,  $J_{5b,5a}=18.0$ ,  $J_{5b,4}=8.4$ , 1H,  $\text{H}_{5b}$ ).
- **$^{13}\text{C}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ ): 13.94 i 22.53 (2  $\text{CH}_3$ ), 25.18 i 26.53 ( $\text{C}(\text{Me})_2$ ), 47.03 ( $\text{C}_4$ ), 61.79 ( $\text{CH}_2\text{Me}$ ), 68.27 ( $\text{C}_5$ ), 74.50 ( $\text{C}_4'$ ), 79.18 ( $\text{C}_5'$ ), 92.53 ( $\text{C}_3$ ), 109.03 ( $\text{C}_2$ ), 169.00 ( $\text{C}=\text{O}$ ).
- **IR**(film): 2988, 2931, 1722 (CO), 1553, 1476, 1377, 1279, 1159, 1061, 1033, 857.
- **$[\alpha]_D$** = +132.3 (c=0.95 en  $\text{CHCl}_3$ ).
- **Anàlisi elemental :**

Calc. per $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ :	C:56.23%	H:7.87%	N:10.93%
Experimental:	C:56.36%	H:7.67%	N:11.06%

### 1.3.7 Sèrie pentenoats.

#### 1.3.7.1 Preparació de (S)-(Z) i (S)-(E)-3-(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4-il)-2-propenoat de metil 3.



En un baló de 100 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica es dissolen 7.5 g (57 mmols, 1 eq) de 2,3-O-isopropiliden-D-glicer aldehid **36**, en 120 ml de THF anhidre a temperatura ambient. Tot seguit s'addicionen en petites porcions 19.4 g (58 mmols, 1.02 eq) de metoxicarbonilmetil(trifenil)fosforà i es deixa la reacció agitant a temperatura ambient durant 2 hores.

Transcorregut aquest temps, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i del residu sòlid se'n fan extraccions amb hexà calent. Seguidament es deixa refredar i es filtra el sòlid obtingut corresponent als òxids de trifenilfosfina. S'evapora el dissolvent orgànic del filtrat i s'obté un oli dens corresponent a una mescla d'olefines Z:E de 1.0:1.1 en base a la integració dels protons olefínics en l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN realitzat al cru de la reacció, que es cromatografia en gel de sílice i utilitzant com a eluents èter:hexà (3:7) per acabar obtenint per ordre d'elució:

- 2.43 g ( 13.1 mmols, 23% de Rdt) de (S)-3-(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4-il)-2-propenoat de metil **3-Z**.
- 2.85 g (15.3 mmols, 26.6% de Rdt) de (S)-3-(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4-il)-2-propenoat de metil **3-E**.

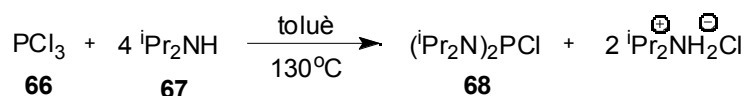
**Dades espectroscòpiques de 3-Z:**

- **<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 1.39 i 1.44 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 3.50 (dd, J<sub>5'a,5'b</sub>=8.2, J<sub>5'a,4'</sub>=7.1, 1H, H<sub>5'a</sub>), 3.7 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.3 (dd, J<sub>5'b,5'a</sub>=8.2, J<sub>5'b,4'</sub>=6.9, 1H, H<sub>5'b</sub>), 5.4 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 5.75 (dd, J<sub>2,3</sub>=10.6, J<sub>2,4'</sub>=1.8, 1H, H<sub>2</sub>), 6.3 (dd, J<sub>3,2</sub>=10.6, J<sub>3,4'</sub>=7.1, 1H, H<sub>3</sub>).
- **<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 25.21, 26.44, 51.25, 69.23, 73.39, 109.55, 120.16, 149.40, 165.82.

**Dades espectroscòpiques de 3-E:**

- **<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 1.40 i 1.45 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 3.7 (dd, J<sub>5'a,5'b</sub>=8.2, J<sub>5'a,4'</sub>=1.8, 1H, H<sub>5'a</sub>), 3.8 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.2 (dd, J<sub>5'b,5'a</sub>=8.2, J<sub>5'b,4'</sub>=6.7, 1H, H<sub>5'b</sub>), 4.8 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 6.2 (dd, J<sub>2,3</sub>=16.0, J<sub>2,4'</sub>=1.8, 1H, H<sub>2</sub>), 6.9 (dd, J<sub>3,2</sub>=16.0, J<sub>3,4'</sub>=5.3, 1H, H<sub>3</sub>).
- **<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 25.21, 26.44, 51.25, 69.23, 73.39, 109.55, 120.16, 149.40, 165.82.

**1.3.7.2 Síntesi de bis(diisopropilamino)clorofosfina 68.**



Per la realització d'aquesta reacció disposarem d'un baló de tres boques d'1 l de capacitat, proveït d'agitació magnètica. En una de les tres boques hi col·locarem un refrigerant de reflux, en una altra un embut d'addició i la tercera d'elles ens servirà per connectar el sistema a una línia de buit on disposarem de corrent de N<sub>2</sub>.

Es purga el sistema d'aire mitjançant la línia de buit, és a dir, fent el buit i omplint altra vegada el sistema amb N<sub>2</sub>, repetides vegades. A continuació s'afegeixen 30 ml (0.30 mols, 1 eq) de PCl<sub>3</sub> dissolts en 50 ml de toluè. Es disposa el sistema en un bany d'aigua i gel i tot seguit s'afegeixen gota a gota, 275 ml (2.01 mols, 1.7 eq) d' <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NH

dissolts en 200 ml de toluè, mitjançant l'embut d'addició. S'ha d'anar amb compte ja que la reacció és molt exotèrmica. S'observa la formació de sals d'amoni que es dipositen en el fons del baló.

Un cop s'ha finalitzat l'addició de reactius el sistema s'escalfa a reflux de toluè durant tota la nit ( 15 h), mantenint l'atmosfera inert.

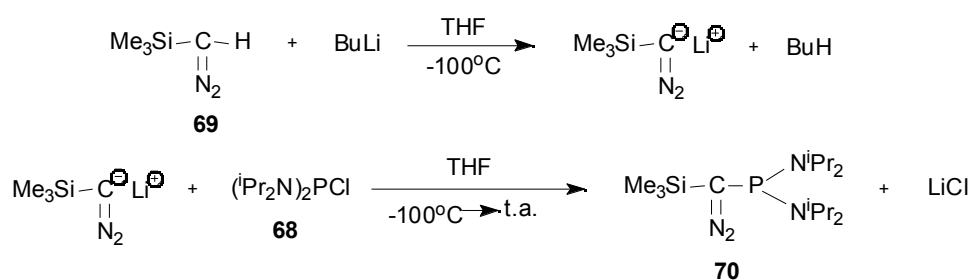
Transcorregut aquest temps es deixa refredar el cru de la reacció i s'observa la formació d'un precipitat (sals d'amoni). Les sals són blanquinoses mentre que la solució és marró. Es filtra a través d'una cànula a la que s'incorpora un filtre de paper, i es transvasa la solució a un altre baló utilitzant la bomba de buit com a mitjà de succió. Es renten les sals amb pentà i aquest s'ajunta amb el filtrat.

A continuació, s'evapora a pressió reduïda tot el dissolvent orgànic procedent de la filtració i del rentat. Per aconseguir l'evaporació del toluè es va afegint pentà que al ser més volàtil arrossega el toluè. A mesura que es va afegint pentà es va observant que el cru de la reacció va passant de tenir un aspecte d'oli marronós a formar un precipitat blanquinós corresponent a la bis(diisopropilamino)clorofosfina **68**, que finalment es renta amb més pentà i s'asseca a pressió reduïda. Així s'obtenen 69 g (0.29 mols, 86% de Rdt) del producte desitjat.

### 1.3.7.3 Síntesi

de

#### (trimetilsilil)[bis(diisopropilamino)fosfino]diazometà **70**.



Per la realització d'aquesta reacció es necessita una línia de buit, proveïda de corrent de nitrogen. Disposem d'un schlenck prèviament assecat a l'estufa durant una nit i proveït d'agitació magnètica, que connectarem a la línia de buit. Es fa el buit i s'omple de nitrogen unes tres vegades per assegurar l'atmosfera inert. A continuació es dissolen 12.5 ml (25 mmols, 1 eq) de (trimetilsilil)diazometà **69** en 20 ml de THF prèviament anhidritzat. Seguidament disposem el sistema en un bany de MeOH/N<sub>2</sub> liq (-98 °C) i afegim gota a gota mitjançant una xeringa 17.5 ml (28 mmols, 1.2 eq) d'una solució 2M de BuLi en hexà. Es deixa agitant durant uns 30 minuts. S'observa com la solució passa d'un color groc a taronja.

En un altre schlenck preparem una solució amb 6.7 g (25 mmols, 1 eq) de (iPr<sub>2</sub>N)<sub>2</sub>PCl **68**, dissolts en 10 ml de THF anhidre. S'addiciona mitjançant una cànula la solució de la bis(diisopropilamino)clorofosfina sobre la solució on tenim l'anió del trimetilsilildiazometà. Finalitzada l'addició es deixa el sistema assolir la temperatura ambient i agitant durant 1.5 h. S'observa com la solució passa d'un color taronja a un color més vermellós.

Transcorregut aquest temps s'evapora el THF i s'afegeixen 15ml de pentà per tal de fer precipitar les sals de LiCl. Seguidament es filtra la solució amb cànula. Aquesta operació es repeteix fins que ja no apareixen sals en afegir el pentà (unes dues o tres vegades).

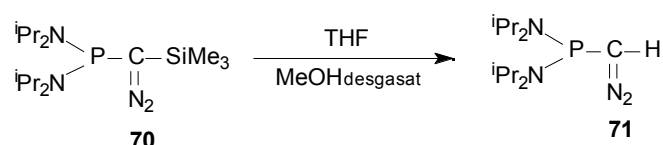
Finalment s'evapora el pentà i queden 8.47 g (24.6 mmols, 98% de Rdt) d'un oli de color taronja que s'identifica com al producte **70** pels seus espectres de <sup>31</sup>P-RMN i IR (<sup>31</sup>P-RMN: =56 ppm, IR: =2022 cm<sup>-1</sup>).



### 1.3.7.4 Metanòlisi

de

#### (trimetilsilil)[bis(diisopropilamino)fosfino]diazometà **70**.



En l'schlenck que conté 8.47 g (24.6 mmols, 1 eq) de (trimetilsilil)[bis(diisopropilamino)fosfino]diazometà **70** sintetitzat a la reacció anterior, i connectat com sempre a la línia de buit, hi afegim 25 ml de THF anhidre i 3 ml de MeOH, prèviament desgasat amb corrent de N<sub>2</sub> durant 1h. S'observa com la solució passa de tenir un color taronja a un color vermell. Es deixa en agitació durant 30 minuts a temperatura ambient.

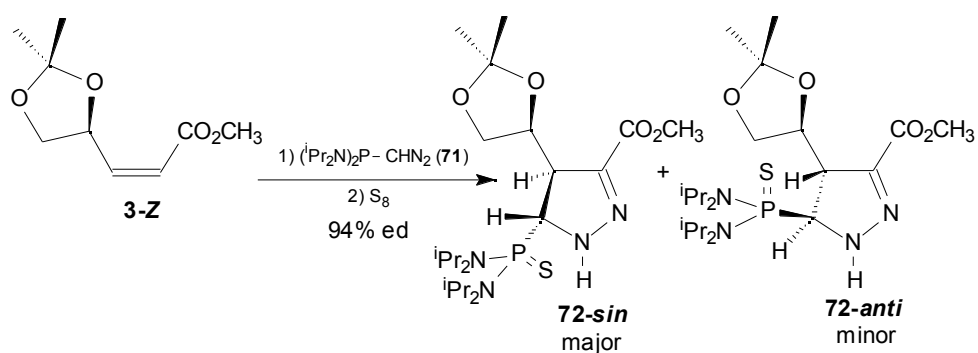
La reacció es pot controlar per espectroscòpia d' IR, ja que el producte de partida té una absorció a 2022 cm<sup>-1</sup> i el producte final en té una a 2049 cm<sup>-1</sup>.

Quan la reacció ha finalitzat s'evapora el THF a la bomba de buit, i s'afegeix pentà, observant-se la formació d'un precipitat taronjós que es filtra. S'evapora altre cop el pentà i es repeteix l'operació fins que en afegir pentà no apareix més precipitat. El producte que s'obté és un oli taronja que pesa 5.06 g (18.6 mmols, 76% de Rdt) i que s'identifica com el producte **71** en base als seus espectres de <sup>31</sup>P-RMN i IR (<sup>31</sup>P-RMN: =48 ppm, IR: =2049 cm<sup>-1</sup>)

#### **Dades espectroscòpiques del producte 71:**

- **IR**(film): 2967, 2932, 2872, 2049 (C<sub>sp2</sub>-H), 1456, 1390, 1365, 1196, 1182, 1157, 1117, 1020, 955, 867, 846, 729.

**1.3.7.5 Reacció d'addició de [bis(diisopropilamino)fosfino]diazometà a (S)-3-(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il)-2-propenoat de metil 3-Z. Obtenció de (4R, 5R)-5-[bis(diisopropilamino)tioxofosforanil]-4-[2',2'-dimetil-4' S)-1',3'-dioxol-4'-il]-3-metoxicarbonil-1 H-pirazolina 72- sin.**



Per a tenir una correcta atmosfera inert es treballa amb material schlenck i línia de buit, i es procedeix a ambientar el sistema com ha estat descrit en les reaccions anteriors.

En un schlenck de 100 ml de capacitat prèviament tarat es pesen 570 mg (2.1 mmols, 1eq) de fosfinodiazometà. En un altre schlenck de 25 ml de capacitat es dissolen 400 mg (2.2 mmols, 1 eq) de a (S)-3-(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il)-2-propenoat de metil **3-Z** en 5 ml de THF prèviament anhidritzat. Tot seguit i mitjançant cànula es transfereix la solució d'olefina sobre el fosfinodiazometà, es col·loca un globus ple de N<sub>2</sub> que permet mantenir l'atmosfera inert i evitar sobrepessions, i es deixa evolucionar la reacció a 60 °C durant dues hores.

La reacció es pot controlar mitjançant espectres de <sup>31</sup>P-RMN on s'observa l'aparició d'un pic molt majoritari a 44.9 ppm i un altre a 45.98 ppm en relació 33:1 (94%

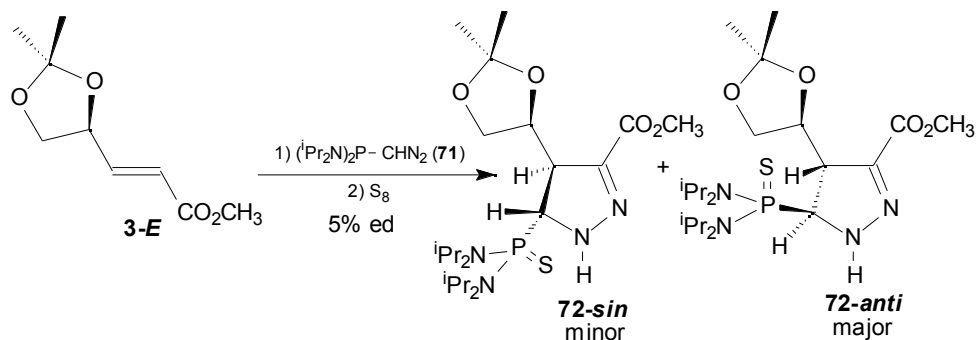
ed), en base a la integració dels senyals de fòsfor en l'espectre de  $^{31}\text{P}$ -RMN realitzat al cru de la reacció, corresponents a dues  $^2$  pirazolines diastereoisomèriques. Aquests productes són sensibles a l'aire. Per tal de caracteritzar la pirazolina majoritària resultant, s'efectua una oxidació sobre el P afegint al cru de la reacció uns 100 mg (excés) de  $\text{S}_8$  i es deixa agitant durant unes hores (2-3 h) a temperatura ambient.

Així s'obté la pirazolina **72-sin** que es purifica mitjançant una cromatografia en columna amb Sílica gel utilitzant una mescla d'eluent hexà/èter (1:1), per acabar obtenint 791 mg (1.6 mmols, 75% de Rdt.) d'una espuma que després esdevé un sòlid groc pàl·lid i que es caracteritza totalment.

**Dades físiques i espectroscòpiques del producte 72-sin:**

- **Punt de fusió:** 54-57 °C.
- $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.24-1.37 (ac, 30 H, 8  $\text{CH}_3$ -isopropils, 2  $\text{CH}_3$ -acetònid), 3.50-3.70 (ac, 4H, 4  $\text{Me}_2\text{CHN}$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.91 (dd,  $J_{5'a-5'b}=8.7$ ,  $J_{5'a-4'}=6.4$ , 1H,  $\text{H}_{5'a}$ ), 4.07 (dt,  $^3J_{\text{P-H}}=27.4$ ,  $J=4.9$ , 1H,  $\text{H}_4$ ), 4.30 (dd,  $J_{5'b-5'a}=8.7$ ,  $J_{5'b-4'}=6.7$ , 1H,  $\text{H}_{5'b}$ ), 4.39 (m, 2H,  $\text{H}_{4'}$ ,  $\text{H}_5$ ).
- $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 23.20-26.45 (metils dels  $^i\text{Pr}$  i del dioxolà), 47.33-47.67 (CH dels  $^i\text{Pr}$ ), 51.46-51.99 ( $\text{C}_4$  i MeO), 66.58 (d,  $J_{\text{C-P}}=52.4$ ,  $\text{C}_5$ ), 67.07 ( $\text{C}_{5'}$ ), 74.53 (d,  $J_{\text{C-P}}=16.21$ ,  $\text{C}_{4'}$ ), 108.54 ( $\text{C}_2$ ), 141.33 ( $\text{C}_3$ ), 162.31 ( $\text{C=O}$ ).
- $^{31}\text{P}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 76.00 (P=S).
- **IR**(KBr): 3377, 2976, 2934, 2878, 1701 (C=O), 1562, 1448, 1416, 1370, 1263, 1226, 1195, 1176, 1150, 1116, 1059, 1001, 979, 874, 847, 828, 803, 768, 682, 655, 628.
- $[\alpha]_{\text{D}} = +313.73$  (c=0.77 en èter).
- **Anàlisi elemental :**  
Calculada per  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4\text{PS}$ : C:53.86% H:8.83% N:11.42% S:6.53%  
Experimental: C:53.94% H:8.93% N:10.95% S:6.04%

**1.3.7.6 Reacció d'addició de fosfinodiazometà a (S)-3-(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4-il)-2-propenoat de metil 3- E. Obtenció de 5-[bis(diisopropilamino)tioxofosforanil]-4-[2',2'-dimetil-1',3'-dioxol-4'-il]-3-metoxicarbonil-1 H-pirazolines 72.**



El procediment seguit en aquesta reacció és el mateix que a la reacció anterior, però amb diferents quantitats i temps de reacció diferents.

- 700 mg (2.5 mmols, 3 eq) de fosfinodiazometà.
- 160 mg (0.8 mmols, 1 eq) de (S)-E-3-(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4-il)-2-propenoat de metil **3-E** en 5 ml de THF prèviament anhidritzat.

Es deixa evolucionar la reacció sota atmosfera inert i a 70 °C durant 20 hores.

La reacció es pot controlar mitjançant espectres de  $^{31}P$ -RMN on s'observa l'aparició de dos pics, un a 45.94 i un altre a 44.57 ppm en relació (1:1), corresponents a dues  $^2$  pirazolines. Per tant aquesta reacció no és gens diastereoselectiva.

Aquests productes són sensibles a l'aire i per tant cal transformar-los per poder-los caracteritzar totalment. Això s'aconsegueix efectuant una oxidació sobre el P amb S<sub>8</sub> en excés, 100 mg, i es deixa agitant durant unes hores (2-3 h) a temperatura ambient.

El cru de la reacció es purifica mitjançant una cromatografia en columna en Sílica gel utilitzant una mescla d'eluent hexà/èter (1:1), per acabar obtenint dues fraccions.

- 1<sup>a</sup> fracció: ( ${}_{31}\text{P} = 72.35$  ppm) 120 mg (28% de Rdt.) d'una espuma que després esdevé sòlid, corresponent a un diastereoisòmer diferent de la 2-pirazolina obtinguda a partir del pentenoat Z, l'estructura del qual ha estat resolta mitjançant difracció de Raigs X i correspon a l'isòmer **72-anti**.
- 2<sup>a</sup> fracció: ( ${}_{31}\text{P} = 76.00$  ppm) 112.3 mg (27% de Rdt.) d'una espuma que després esdevé sòlid, corresponent per les seves dades espectroscòpiques i físiques a la pirazolina majoritària **72-sin** obtinguda a partir del pentenoat Z, i que ha estat descrita anteriorment.

#### **Dades físiques i espectroscòpiques del producte 72-anti.**

- **Punt de fusió:** 110-114 °C.
- **<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 1.30-1.38 (ac, 30 H, 8 CH<sub>3</sub>-isopropils, 2 CH<sub>3</sub>-acetònid), 3.70-3.95 (ac, 6H, 4 Me<sub>2</sub>CHN, H<sub>5a</sub>, H<sub>5b</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.07 (dt,  ${}^3\text{J}_{\text{P-H}}=26.4$ , J=4.2, 1H, H<sub>4</sub>), 4.43 (dd, J=4.2,  ${}^2\text{J}_{\text{P-H}}=1.5$ , 1H, H<sub>5</sub>), 4.63 (ddt, J=6.8, J'=4.2,  ${}^4\text{J}_{\text{P-H}}=0.9$ , 1H, H<sub>4'</sub>), 6.60 (d,  ${}^3\text{J}_{\text{P-H}}=7.3$ , 1H, NH).
- **<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 23.70-26.30 (metils dels propils i del dioxolà), 47.63-47.93 (CH dels propils), 49.09-52.19 (C<sub>4</sub> i MeO), 64.02 (d,  $\text{J}_{\text{C-P}}=87.7$ , C<sub>5</sub>), 66.27 (C<sub>5'</sub>), 75.11 (d,  $\text{J}_{\text{C-P}}=16.2$ , C<sub>4</sub>), 109.41(C<sub>2'</sub>), 143.19 (C<sub>3</sub>), 162.45 (C=O).
- **<sup>31</sup>P-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 72.35 (P=S).
- **IR**(KBr): 3376, 2988, 2934, 2878, 1703 (C=O), 1579, 1443, 1382, 1229, 1195, 1181, 1145, 1122, 1067, 1008, 972, 877, 848, 859, 803, 763, 663, 632.
- **$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{c}}$**  = -419.05 (c=0.84 en èter)

• **Anàlisi elemental :**

Calculada per C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>PS: C:53.86% H:8.83% N:11.42% S:6.53%

Experimental: C:53.82% H:8.96% N:10.93% S:6.31%

**1.3.8 Proves per a la detecció experimental del diradical triplet en les reaccions de fotòlisi de les  $\Delta^1$ -pirazolines.**

**1.3.8.1 Fotòlisi de (3*R*, 4*R*)-3-etoxicarbonil-3metil-4-(2',2'-dimetil-(4'*S*)-1',3'-dioxolan-4'-il)-1,2-pirazolina 59 en presència de diferents captadors radicalaris.**

S'han realitzat diferents experiments per intentar capturar el diradical triplet intermedi de la reacció de fotòlisi de les pirazolines. S'han provat diferents captadors radicalaris tal com l'acetilendicarboxilat de metil i el 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO). Els experiments consistien en fotolitzar les pirazolines en les mateixes condicions descrites en els apartats corresponents, però afegint a les dissolucions, prèviament desgasades amb corrent d'Ar durant 45'-60', diferents proporcions de captador radicalari. Tots els experiments es van realitzar sobre la pirazolina **59**. A la **Taula 3** es mostren els resultats obtinguts. En cap cas s'ha aconseguit aïllar el producte derivat de la captura del radical.

**Taula 3**

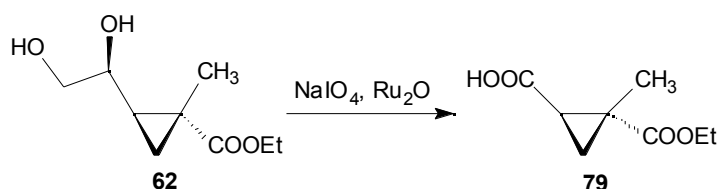
<b>Pirazolina 59 (mmols/eq)</b>	<b>Sensibilitzador triplet (mmols/eq)</b>	<b>Dissolvent (ml)</b>	<b>Captador rad. (mmols/eq)</b>	<b>Temps de reacció (min)</b>
0.59/1	Benzofenona (0.059/0.1)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (50)	Acetilendicarboxilat de metil (0.88/1.5)	30
0.62/1	Benzofenona (0.062/0.1)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (50)	Acetilendicarboxilat de metil (3.11/5)	30
0.59/1	Benzofenona (0.059/0.1)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (50)	TEMPO (2.34/4)	25

0.59/1	Benzofenona (0.059/0.1)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (50)	TEMPO (4.13/7)	25
0.78/1	Benzofenona (0.078/0.1)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (50)	TEMPO (6.41/8.2)	25

### 1.3.9 Aplicacions sintètiques.

#### 1.3.9.1 Síntesi de β-aminoàcids.

##### 1.3.9.1.1. Síntesi de (1*R*, 2*R*)-2-metil-2-carboxi ciclopropancarboxilat d'etil **79**



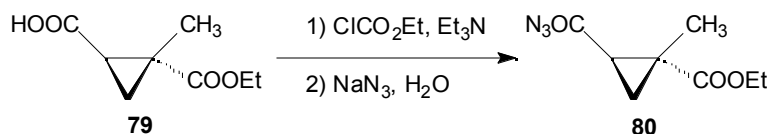
En un baló de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, es dissolen 0.300 g ( 1.6 mmols, 1 eq) de (1*R*, 2*R*, 1'*S*)-1-metil-2-(1',2'-dihidroxietil)-ciclopropancarboxilat d'etil **62**, en el següent sistema de dissolvents: 4 ml de CCl<sub>4</sub>, 4 ml de CH<sub>3</sub>CN i 6 ml de H<sub>2</sub>O. Posteriorment s'afegeixen 1.7 g (8.0 mmols, 5 eq) de NaIO<sub>4</sub> i 80 mg de RuO<sub>2</sub>xH<sub>2</sub>O, i es deixa el sistema agitant a temperatura ambient durant una hora.

Transcorregut aquest temps s'afegeixen 2 ml d'èter i es separen les fases. L'aquosa s'extreu amb èter (5x10 ml). S'assequen els extractes orgànics amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora el dissolvent. El cru obtingut es filtra amb placa filtrant i celite, per obtenir un oli marronós (220 mg, 80% de Rdt.) que és difícil de purificar mitjançant les tècniques cromatogràfiques convencionals i que correspon al (1*R*, 2*R*)-2-metil-2-carboxi ciclopropancarboxilat d'etil **79**.

**Dades espectroscòpiques del producte 79:**

- $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.22 (t,  $J=7.3$ , 3H,  $\text{CH}_2\text{Me}$ ), 1.30 (dd,  $J_{3a,2}=6.6$ ,  $J_{3a,3b}=4.4$ , 1H,  $\text{H}_{3a}$ ), 1.41 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.59 (dd,  $J_{3b,2}=8.8$ ,  $J_{3b,3a}=4.4$ , 1H,  $\text{H}_{3b}$ ), 2.30 (dd,  $J_{2,3b}=8.8$ ,  $J_{2,3a}=6.6$ , 1H,  $\text{H}_2$ ), 4.11 (q,  $J=7.3$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{Me}$ ).
- $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 13.00 ( $\text{CH}_3$ ), 14.06 ( $\text{CH}_3$ ), 21.47 ( $\text{C}_3$ ), 27.42 ( $\text{C}_2$ ), 28.12 ( $\text{C}_1$ ), 61.41 ( $\text{CH}_2\text{Me}$ ), 173.17 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 176.70 ( $\text{C}=\text{O}$ ).
- **IR** (film) 3600-2600 (2981), 1729, 1708, 1448, 1300, 1285, 1180.

**1.3.9.1.2. Síntesi de (1*R*,2*R*)-2-azidocarbonil-1-metil-ciclopropancarboxilat d'etil 80.**



En un baló de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i corrent de nitrogen es dissolen 210 mg (1.2 mmols, 1eq) (1*R*,2*R*)-2-metil-2-carboxi-ciclopropancarboxilat d'etil **79** en 8 ml d'acetona prèviament anhidritzada. Tot seguit s'afegeixen 0.22 ml (1.6 mmols, 1.3 eq) de trietilamina i se submergeix el baló en un bany d'aigua i gel (0 °C). A continuació s'afegeixen 0.17 ml (1.8 mmols, 1.46 eq) de cloroformiat d'etil i es deixa el sistema agitant-se a 0 °C durant 1 hora, permetent així la formació de l'anió.



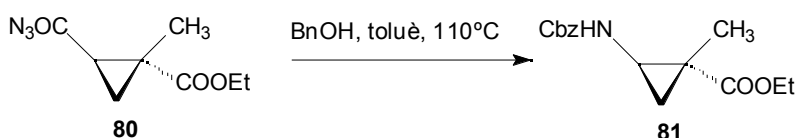
Transcorregut aquest temps s'afegeix una solució de 133 mg (2.0 mmols, 1.67 eq) d'azida sòdica en 3 ml d'aigua i es deixa evolucionar la reacció a temperatura ambient durant 2 hores.

Al cap de dues hores, es dilueix el cru de reacció en 7 ml més d'aigua i es procedeix a fer extraccions amb èter dietílic (4x15 ml). Es reuneixen les fases orgàniques, s'assequen amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora el dissolvent per acabar obtenint un residu oliós corresponent a l'azida **80**. El rendiment no s'ha pogut determinar perquè les azides portades a sequedat poden resultar explosives.

**Dades espectroscòpiques del producte 80:**

- <sup>1</sup>H-RMN (acetona-d<sub>6</sub>): 1.22 (t, J=7.3, 3H, CH<sub>2</sub>Me), 1.35 (m solapat amb s, 1H, H<sub>3a</sub>), 1.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.61 (dd, J<sub>3b,2</sub>=8.8, J<sub>3b,3a</sub>=4.4, 1H, H<sub>3b</sub>), 2.28 (dd, J<sub>2,3b</sub>=8.8, J<sub>2,3a</sub>=6.6, 1H, H<sub>2</sub>), 4.12 (q, J=7.3, 2H, CH<sub>2</sub>Me).
- <sup>13</sup>C-RMN (acetona-d<sub>6</sub>): 15.49 (CH<sub>3</sub>), 14.09 (CH<sub>3</sub>), 24.58 (C<sub>3</sub>), 32.54 (C<sub>2</sub>), 32.73 (C<sub>1</sub>), 64.31 (CH<sub>2</sub>Me), 175.26 (C=O), 179.75 (C=O).
- IR (film): 2981, 2938, 2137, 1729, 1708, 1391, 1279, 1173, 1110, 1061, 1026, 977.

**1.3.9.1.3. Síntesi de (1 R,2R)-1-[N-(benziloxicarbonil)-amino]-2-metil-2-ciclopropancarboxilat d'etil 81.**



En un baló de 25 ml de capacitat i de refrigerant de reflux, es dissolen 500 mg (2.5 mmols, 1eq) de (1R,2R)-2-azidocarbonil-1-metil-ciclopropancarboxilat d'etil **80** en 10 ml de toluè. Tot seguit s'afegeixen 577 µL (5.6 mmols, 2.2 eq) d'alcohol benzílic i es

deixa evolucionar la reacció a reflux de toluè durant 1.5 hores. El seguiment de la reacció s'efectua mitjançant espectroscòpia d'IR seguint la desaparició de l'absorció a  $2137\text{ cm}^{-1}$  característica de l'azida.

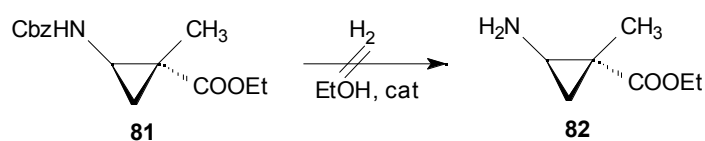
Transcorregut aquest temps s'atura la reacció i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El cru de reacció es cromatografia en sílica gel eluint amb una mescla de dissolvents Hexà:AcOEt (5:1), per acabar obtenint un sòlid blanc corresponent al (1*R*,2*R*)-1-[*N*-(benziloxicarbonil)-amino]-2-metil-2-ciclopropancarboxilat d'etil **81**. Per tal de purificar totalment el producte de restes d'alcohol benzílic, aquest es recristalitza en AcOEt/pentà per obtenir finalment 486 mg (70% de Rdt.) d'un sòlid cristal·lí blanc caracteritzat com a (1*R*,2*R*)-1-[*N*-(benziloxicarbonil)-amino]-2-metil-2-ciclopropan carboxilat d'etil **81**.

**Dades físiques i espectroscòpiques del producte 81:**

- **Punt de fusió:** 101-103 °C (AcOEt/pentà).
- **$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.70 (m, 1H,  $\text{H}_{3a}$ ), 1.21 (t,  $J=6.6$ , 3H,  $\text{CH}_2\text{Me}$ ), 1.25 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.59 (dd,  $J=8.1$ ,  $J'=5.9$ , 1H,  $\text{H}_{3b}$ ), 3.18 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ), 4.09 (q,  $J=6.6$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{Me}$ ), 5.03 (s, NH), 5.10 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.32 (s, 5H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ).
- **$^{13}\text{C-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ): 13.06 ( $\text{CH}_3$ ), 14.09 ( $\text{CH}_3$ ), 21.65 ( $\text{C}_3$ ), 29.65 ( $\text{C}_2$ ), 36.24 ( $\text{C}_1$ ), 60.76 ( $\text{CH}_2\text{Me}$ ), 66.94 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 128.14( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.47 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 136.17 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 156.73(NC=O), 173.88 (C=O).
- **IR** (KBr): 3325, 1715, 1687, 1532, 1272, 1216, 1173, 1068, 1040.
- $[\alpha]_D^{25} = +27.9$  ( $c=0.70$  en  $\text{CHCl}_3$ ).
- **Anàlisi elemental:**

Calculada per $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ :	C: 64.97%	H: 6.91%	N: 5.05%.
Experimental:	C: 65.03%	H: 6.82%	N: 4.86%.

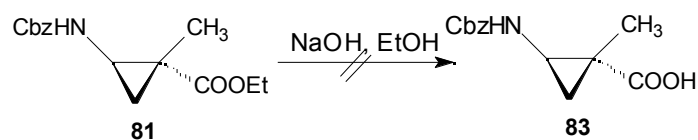
**1.3.9.1.4. Intentos de desprotecció de (1 *R*,2*R*)-1-[*N*-(benziloxicarbonil)-amino]-2-metil-2-ciclopropancarboxilat d'etil **81**.**



Es va intentar la hidrogenació del carbamat de benzil per obtenir el grup amino lliure. Les proves realitzades van ser les següents:

Catalitzador	Pressió	Temps
Pd(OH) <sub>2</sub> /C	4 atm	3 dies
Pd/C	2 atm	15 h

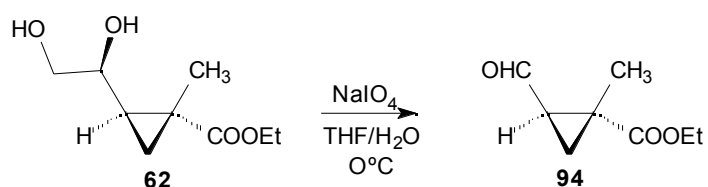
En cap dels casos es va aconseguir aïllar el producte amb el grup amino lliure.



També es va intentar la saponificació de l'èster etílic del producte **81**, amb NaOH/EtOH (1 M) durant 7 hores, i no es va poder recuperar l'àcid ciclopropànic **83** corresponent.

### 1.3.9.2 Síntesi de nucleòsids carbocíclics ciclopropànics.

#### 1.3.9.2.1. Obtenció de (1*R*,2*R*)-2-formil-1-metil-ciclopropancarboxilat d'etil **94**.



En un baló de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 600 mg (3.2 mmols, 1 eq) de (1*R*,2*R*,1'*S*)-2-(1',2'-dihidroxiètil)-1-metil-ciclopropancarboxilat d'etil **62** en una mescla de 10 ml de THF i 3 ml de H<sub>2</sub>O, i es disposa en un bany d'aigua i gel (0 °C). Tot seguit s'hi afegeixen 884 mg (4.2 mmols, 1.3 eq) de NaIO<sub>4</sub>, i es deixa agitant la suspensió durant 10 minuts.

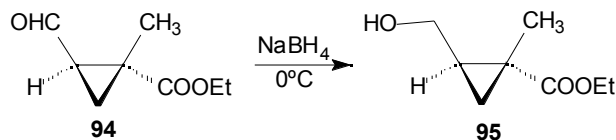
Transcorregut aquest temps s'observa l'aparició d'un precipitat gelatinós. Es filtra el precipitat en una placa filtrant i s'evapora el THF restant al rotavapor. Un cop eliminat el THF, s'afegeix una mica més d'aigua i es fan extraccions amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x10 ml). Es separa la fase orgànica, s'asseca amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i el dissolvent orgànic s'evapora al rotavapor amb precaució, donada l'alta volatilitat del producte resultant, per donar 456 mg (2.9 mmols, 91% de Rdt.) d'un oli groc pàl·lid corresponent a l'aldehid desitjat **94**.

Aquest producte es pot purificar columnant en AcOEt, però donada la seva alta volatilitat no ha estat possible caracteritzar-lo totalment.

**Dades físiques i espectroscòpiques del producte 94:**

- **<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 1.21 (t, J=7.3, 3H, CH<sub>2</sub>Me), 1.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.46 (dd, J<sub>3a,2</sub>=6.6, J<sub>3a,3b</sub>=4.4, 1H, H<sub>3a</sub>), 1.67 (dd, J<sub>3b,2</sub>=8.8, J<sub>3b,3a</sub>=4.4, 1H, H<sub>3b</sub>), 2.47 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 4.10 (q, J=7.3, 2H, CH<sub>2</sub>Me), 9.45 (d, J<sub>ald,2</sub>=4.4, 1H, H<sub>ald</sub>).
- **<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 13.71 i 14.00 (2 CH<sub>3</sub>), 21.39 (C<sub>3</sub>), 29.45 (C<sub>1</sub>), 35.21 (C<sub>2</sub>), 61.32 (CH<sub>2</sub>Me), 172.70 (C=O ester), 198.75 (C=O ald.).
- **IR**(film): 2980, 2938, 1729 (CO), 1708 (CO), 1314, 1300, 1258, 1180, 1159.
- **EM**, m/e(%): 157(M+1,1), 110(52), 83(100), 55(58).
- **[α]<sub>D</sub>**= -231.2 (c=1.47 en CHCl<sub>3</sub>).

**1.3.9.2.2. Obtenció de (1*R*,2*R*)-2-hidroximetil-1-metil-ciclopropancarboxilat d'etil 95.**



En un baló de 10 ml de capacitat es dissolen 900 mg (5.8 mmols, 1eq) de (1*R*,2*R*)-2-formil-1-metil-ciclopropancarboxilat d'etil **94**, en 10 ml d'etanol absolut. A 0 °C, es van addicionant 284 mg (7.5 mmols, 1.3 eq) de NaBH<sub>4</sub>. Acabada l'addició es deixa evolucionar la reacció a 0 °C durant 20 minuts.

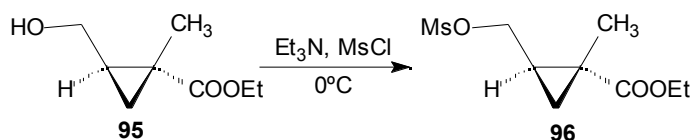
Transcorregut aquest temps s'evapora el dissolvent a sequedat i s'afegeix lentament al cru de reacció 4 ml de solució aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , amb compte ja que es produeix efervescència. Tot seguit, es fan extraccions (4x20 ml) amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , i els extractes orgànics s'assequen amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre. S'evapora el dissolvent orgànic a pressió reduïda i el residu resultat es cromatografia a pressió en sílica gel, eluint amb  $\text{AcOEt/Hexà}$  (4:1). Així s'obtenen 860 mg ( 5.4 mmols, 94% de Rdt) d'un oli groc pàl·lid corresponent a (1*R*, 2*R*)-2-hidroximetil-1-metil-ciclopropancarboxilat d'etil **95**.

**Dades físiques i espectroscòpiques del producte 95:**

- **Punt d'ebullició** (0.1 mmHg)= 65-70 °C.
- **$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.50 (dd,  $J_{3a,2}=6.6$ ,  $J_{3a,3b}=4.4$ , 1H,  $\text{H}_{3a}$ ), 1.18 (t,  $J=7.3$ , 3H,  $\text{CH}_2\text{Me}$ ), 1.29 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.35 (dd,  $J_{3b,2}=8.0$ ,  $J_{3b,3a}=4.4$ , 1H,  $\text{H}_{3b}$ ), 1.74 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.46 (dd,  $J_{2a,2a'}=11.7$ ,  $J_{2a,2}=8.0$ , 1H,  $\text{H}_{2a}$ ), 3.76 (dd,  $J_{2a',2a}=11.7$ ,  $J_{2a',2}=5.8$ , 1H,  $\text{H}_{2a'}$ ), 4.05 (q,  $J=7.3$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{Me}$ ).
- **$^{13}\text{C-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ): 13.65 i 14.06 (2  $\text{CH}_3$ ), 20.21 ( $\text{C}_3$ ) 22.65 ( $\text{C}_1$ ), 28.33 ( $\text{C}_2$ ), 60.62 ( $\text{CH}_2\text{Me}$ ), 62.03 ( $\text{C}_{2a}$ ), 175.61 ( $\text{C}=\text{O}$ ).
- **IR**(film): 3718-3064 (b.a. OH), 2981, 2938, 1722 (CO), 1469, 1455, 1370, 1307, 1279, 1237, 1181, 1159, 1096, 1033.
- **$[\alpha]_D$** = -40.55 (c=1.085 en  $\text{CHCl}_3$ ).
- **Anàlisi elemental :**

Calculada per $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$ :	C:60.74%	H:8.92%
Experimental:	C:60.78%	H:8.87%

**1.3.9.2.3. Obtenció de (1*R*,2*R*)-2-metansulfoniloxi-1-metil-ciclopropan carboxilat d'etil 96.**



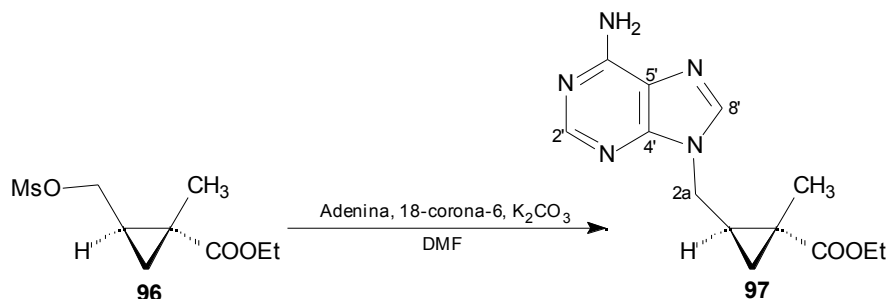
En un baló de 10ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica i corrent de N<sub>2</sub> introduïm 300 mg (1.9 mmols, 1eq) de (1*R*,2*R*)-2-hidroximetil-1-metil ciclopropan carboxilat d'etil **95** dissolts en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre. A continuació, a 0 °C afegim 526 µL (3.8 mmols, 2eq) de trietilamina destil·lada i 296 µL (3.8 mmols, 2 eq) de clorur de mesil, també destil·lat prèviament. Es deixa el sistema en agitació durant 10 minuts, al cap dels quals s'observa l'aparició d'un precipitat blanc.

Tot seguit es renta el cru de reacció amb 10 ml d'aigua, i aquesta s'extreu amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x10ml). Es reuneixen les fases orgàniques, s'assequen amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora el solvent a pressió reduïda per a obtenir 460 mg (1.9 mmols) d'un oli groc, que s'identifica com a **96**. Si bé aquest mesilat s'ha intentat purificar mitjançant cromatografia a pressió en sílica Baker amb AcOEt / Hexà (1:2), no ha pogut ser caracteritzat totalment a causa de la seva poca estabilitat. El rendiment resulta doncs quantitatiu sobre el cru de la reacció.

**Dades físiques i espectroscòpiques del producte 96:**

- **<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 0.64 (dd, J<sub>3a,2</sub>=5.9, J<sub>3a,3b</sub>=4.4, 1H, H<sub>3a</sub>), 1.22 (t, J=7.3, 3H, CH<sub>2</sub>Me), 1.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.46 (dd, J<sub>3b,2</sub>=9.5, J<sub>3b,3a</sub>=4.4, 1H, H<sub>3b</sub>), 1.91 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.00 (s, 3H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.00-4.13 (ac, 3H, H<sub>2a</sub>, CH<sub>2</sub>Me), 4.44 (dd, J<sub>2a',2a</sub>=10.9, J<sub>2a',2</sub>=6.6, 1H, H<sub>2a'</sub>).
- **<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 13.84 i 14.09 (2 CH<sub>3</sub>), 20.50 (C<sub>3</sub>) 23.35 (C<sub>1</sub>), 24.02 (C<sub>2</sub>), 37.72 (CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>-), 61.00 (CH<sub>2</sub>Me), 69.54 (C<sub>2a</sub>), 174.37 (C=O).
- **IR**(film): 2988, 2938, 1722 (CO), 1483, 1455, 1356, 1173, 941, 815.
- **[α]<sub>D</sub>**= -41.47 (c=1.50 en CHCl<sub>3</sub>).

#### 1.3.9.2.4. Obtenció de (1*R*,2*R*)-2-(6-amino-9*H*-purinilmetil)-1-metil-ciclopropancarboxilat d'etil **97**.



En un baló de 50 ml proveït d'agitació magnètica, corrent de nitrogen i refrigerant de reflux es prepara una emulsió amb 256 mg (1.9 mmols, 1 eq) d'adenina, 501 mg (1.9 mmols, 1 eq) d'èter 18-corona-6 i 289 mg (2.1 mmols, 1.1 eq) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en 18 ml de DMF anhidre. A continuació s'afegeixen 448 mg (1.9 mmols, 1 eq) de (1*R*, 2*R*)-2-metansulfoniloxi-1-metil-ciclopropancarboxilat d'etil **97** dissolts en 10 ml de DMF anhidre, i es deixa evolucionar la reacció a 80 °C durant 15 hores.

Transcorregut aquest temps es deixa que la solució assoleixi la temperatura ambient i s'afegeixen 30 ml de solució aquosa saturada de NaCl i es fan extraccions amb AcOEt (5x30 ml). Es reuneixen les fases orgàniques, s'assequen amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. Per acabar de treure les restes de DMF es deixa el cru de la reacció en un dessecador a una pressió de 0.2 mmHg i una T<sup>a</sup> de 40 °C durant una nit (15 h).

El cru resultant té un aspecte de sòlid marronós. Aquest es cromatografia en sílica Baker utilitzant inicialment CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com a eluent, i augmentant la polaritat de

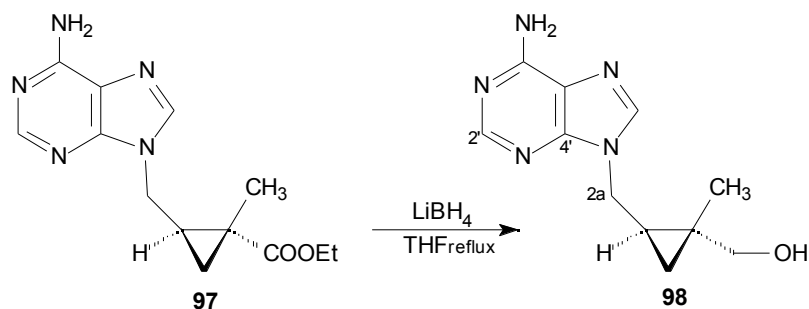


l'eluent poc a poc afegint MeOH, fins arribar a una relació CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9:1). Així s'obtenen 287 mg (1.0 mmols, 55% de Rdt) d'un sòlid blanc identificat com a (1*R*,2*R*)-2-(6-amino-9*H*-purinilmetil)-1-metil-ciclopropanocarboxilat d'etil **97**.

**Dades físiques i espectroscòpiques del producte 97:**

- **Punt de fusió:** 139-141 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/pentà).
- **<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 0.73 (dd, J<sub>3a,2</sub>=5.9, J<sub>3a,3b</sub>=4.4, 1H, H<sub>3a</sub>), 1.20 (t, J=7.3, 3H, CH<sub>2</sub>Me), 1.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.48 (dd, J<sub>3b,2</sub>=9.5, J<sub>3b,3a</sub>=4.4, 1H, H<sub>3b</sub>), 2.02 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 4.08 (q, J=7.3, 2H, CH<sub>2</sub>Me), 4.23 (ac, 2H, H<sub>2a</sub>, H<sub>2a'</sub>), 5.90 (s.a., NH<sub>2</sub>), 7.84 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 8.33 (s, 1H, H<sub>8</sub>).
- **<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 14.09 i 14.15 (2 CH<sub>3</sub>), 21.15 (C<sub>3</sub>) 23.36 (C<sub>1</sub>), 25.15 (C<sub>2</sub>), 43.18 (C<sub>2a</sub>), 61.03 (CH<sub>2</sub>Me), 119.53 (C<sub>5</sub>), 139.67 (C<sub>8</sub>), 150.06 (C<sub>4</sub>), 153.06 (C<sub>2</sub>), 155.53 (C<sub>6</sub>).
- **IR**(KBr): 3276, 3121, 1715 (CO), 1680, 1609, 1476, 1321, 1180.
- **[α]<sub>D</sub>**= -29.20 (c=0.69 en CHCl<sub>3</sub>).
- **Anàlisi elemental :**  
Calculada per 2(C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>)H<sub>2</sub>O: C:54.92%    H:6.38%    N:24.63%  
Experimental:                            C:55.00%    H:6.11%    N:24.48%

**1.3.9.2.5. Obtenció de (1*R*, 2*R*)-2-(6-amino-9*H*-purinilmetil)-1-hidroximetil-1-metilciclopropà 98.**



En un baló de 50 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i corrent de nitrogen es dissolen 200 mg (0.7 mmols, 1 eq) de (1*R*, 2*R*)-2-(6-amino-9*H*-purinilmetil)-1-metil-ciclopropancarboxilat d'etil **97** en 20 ml de THF anhidre. Tot seguit se submergeix el baló en un bany a  $-84\text{ }^{\circ}\text{C}$  (AcOEt+N<sub>2</sub> liq) i s'afegeixen 1.46 ml de solució 2M de LiBH<sub>4</sub> en THF (2.9 mmols, 4 eq). Es deixa que el sistema assoleixi la temperatura ambient, s'hi incorpora un refrigerant de reflux i es deixa evolucionar la reacció a  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  durant 24 hores.

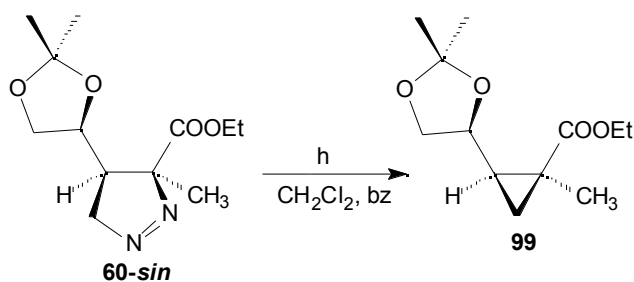
Transcorregut aquest temps, es deixa refredar el baló de la reacció i seguidament s'addiciona lentament MeOH fins que no es produeix efervescència. S'evaporen els dissolvents a pressió reduïda i es dissol el cru obtingut en 10 ml de H<sub>2</sub>O i 10 ml d'AcOEt, procedint a fer extraccions amb aquest darrer (6x10ml). Es reuneixen les fases orgàniques, s'assequen amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda per obtenir 136 mg (0.6 mmols, 80% de Rdt) d'un sòlid blanc que s'identifica com el producte **98**. Es tracta d'un producte molt poc soluble en els dissolvents orgànics. És soluble en una mescla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH. Aquest producte es purifica per cromatografia a pressió en sílica Baker amb una barreja d'eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9:1). Donats els problemes de solubilitat una alternativa a la cromatografia a pressió és la cromatografia en capa fina preparativa, amb la que s'obté una millor purificació del producte.

**Dades físiques i espectroscòpiques del producte 98:**

- **Punt de fusió:** 145-150 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/pentà).
- **<sup>1</sup>H-RMN** (MeOH-d<sub>4</sub>): 0.51 (t, J=5.0, 1H, H<sub>3a</sub>), 0.83 (dd, J<sub>3b,2</sub>=8.8, J<sub>3b,3a</sub>=5.0, 1H, H<sub>3b</sub>), 1.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.42 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.29 (d, J<sub>1a,1a'</sub>=11.1, 1H, H<sub>1a</sub>), 3.52 (d, J<sub>1a',1a</sub>=11.1, 1H, H<sub>1a'</sub>), 4.35-4.38 (m, 2H, H<sub>2a</sub>, H<sub>2a'</sub>), 8.42 (s, 1H, H<sub>8</sub>), 8.57 (s, 1H, H<sub>2'</sub>).
- **<sup>13</sup>C-RMN** (MeOH-d<sub>4</sub>): 13.99 (CH<sub>3</sub>), 14.74 (C<sub>3</sub>), 20.21 (C<sub>2</sub>), 22.40 (C<sub>1</sub>), 43.62 (C<sub>2a</sub>), 69.47 (C<sub>1a</sub>), 118.36 (C<sub>5</sub>), 140.60 (C<sub>8</sub>), 150.75 (C<sub>4</sub>), 151.93 (C<sub>2</sub>), 155.60 (C<sub>6</sub>).
- **IR**(KBr): 3349 (b.a.), 3156, 3091, 2383, 2383, 2306, 2258, 1667, 1614, 1571, 1509, 1419, 1390, 1342, 1323, 1214, 1157, 1062, 1028, 947, 924, 871, 781.
- **[α]<sub>280</sub>** = +2217.9 (c=1.32 en MeOH).
- **Masses d'alta resolució:**

Massa calculada per C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O :	233.1277
Experimental:	233.1287
Fragment [M-OH] <sup>+</sup> calculat per C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>5</sub> :	216.1249
Experimental:	216.1233
- **UV:**  $\epsilon_{256} = 5541$  (c=5.2·10<sup>-4</sup> M).

### 1.3.9.2.6. Obtenció de (1*S*,2*R*,4'*S*)-1-metil-2-(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il)-ciclopropanocarboxilat d'etil 99.



En un reactor com el descrit a la pàgina 23, s'introdueix una solució de 220 mg (0.86 mmols, 1 eq) de (3*S*,4*R*,4'*S*)-3-metil-4-(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il)-3-

etoxicarbonil-1,2-pirazolina **60-sin** en 50 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i s'afegeixen 15.6 mg de benzofenona (0.09 mmols, 0.1 eq). Es desgasa la dissolució bombollejant argó durant 20 minuts, i tot seguit s'introdueix el reactor en un bany a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , mentre per la camisa refrigerant s'hi fa passar un corrent recirculador a una temperatura de  $-35\text{ }^\circ\text{C}$  mitjançant un Haake. Aleshores, es deixa el sistema sota irradiació i agitant-se. El seguiment de la reacció es fa mitjançant espectres d'UV (el producte de partida absorbeix a 324 nm i es pot anar veient la seva desaparició al llarg del temps).

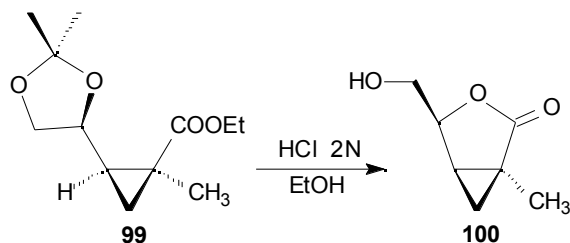
Al cap de 20 minuts, el senyal degut a l'absorció de la pirazolina ja ha desaparegut. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i es columna l'oli resultant a pressió sobre sílica gel, eluint amb AcOEt / hexà, (1:10). D'aquesta manera s'obtenen 161 mg (0.7 mmols, 82% de Rdt.) d'un producte que s'identifica com el ciclopropà **99**.

**Dades físiques i espectroscòpiques del producte 99:**

- **Punt d'ebullició** (0.01 mmHg) = 50-55  $^\circ\text{C}$ .
- **$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.96 (dd,  $J_{3a,3b}=8.6$ ,  $J_{3a,2}=4.5$ , 1H,  $\text{H}_{3a}$ ), 1.11 (dd,  $J_{3b,3a}=8.6$ ,  $J_{3b,2}=6.5$ , 1H,  $\text{H}_{3b}$ ), 1.22 (t,  $J=7.2$ , 3H,  $\text{CH}_2\text{Me}$ ), 1.26 i 1.30 (2 s, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ), 1.40-1.46 (a.c., 4H,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{H}_2$ ), 3.59 (dd,  $J_{5'a-5'b}=7.9$ ,  $J_{5'a-4'}=6.9$ , 1H,  $\text{H}_{5'a}$ ), 3.89 (dd,  $J_{5'b-5'a}=7.9$ ,  $J_{5'a-4'}=6.0$ , 1H,  $\text{H}_{5'b}$ ), 3.98 (m, 1H,  $\text{H}_{4'}$ ), 4.09 (q,  $J=7.2$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{Me}$ ).
- **$^{13}\text{C-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ): 14.21 ( $\text{CH}_3$ ), 20.72 ( $\text{C}_3$ ), 21.21 ( $\text{CH}_3$ ), 23.21 ( $\text{C}_1$ ), 25.56 i 26.89 ( $\text{C}(\text{Me})_2$ ), 31.65 ( $\text{C}_2$ ), 60.81 ( $\text{CH}_2\text{Me}$ ), 69.25 ( $\text{C}_5$ ), 76.04 ( $\text{C}_4$ ), 108.89 ( $\text{C}_2'$ ), 173.6 (CO).
- **IR** (film) 2988, 2938, 2875, 1722 (CO), 1462, 1370, 1321, 1251, 1215, 1173, 1159, 1068.
- **$[\alpha]_D$**  = +19.6 ( $c=1.28$  en  $\text{CHCl}_3$ ).
- **Anàlisi elemental :**

Calculada per $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4$ :	C:63.14%	H:8.83%
Experimental:	C:63.21%	H:8.95%

### 1.3.9.2.7. Obtenció de (1*S*,5*R*,4*S*)-4-hidroximetil-1-metil-3-oxabicycle[3,1,0]hexan-2-ona **100**.



En un baló de 10 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica es dissolen 94 mg ( 0.41 mmols, 1 eq) de (1*S*,2*R*,4'*S*)-1-metil-2-(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il)-ciclopropancarboxilat d'etil **99** en 4 gotes de HCl 2N. Es deixa evolucionar la reacció a temperatura ambient durant 1.5 hores.

Transcorregut aquest temps s'elimina el HCl al rotavapor, escalfant el bany a 30-40 °C i afegint EtOH diverses vegades per afavorir l'eliminació del HCl.

La purificació del producte es duu a terme mitjançant cromatografia a pressió en sílica gel i utilitzant una mescla d'eluent AcOEt/Hexà (4:1), per obtenir 45.5 mg (0.32 mmols, 78% de Rdt.) d'un sòlid blanc que no correspon al diol desitjat, sinó que s'identifica com a producte de ciclització entre el diol i l'èster, és a dir, la lactona **100**. Aquesta es recristal·litza en una mescla d'AcOEt/pentà.

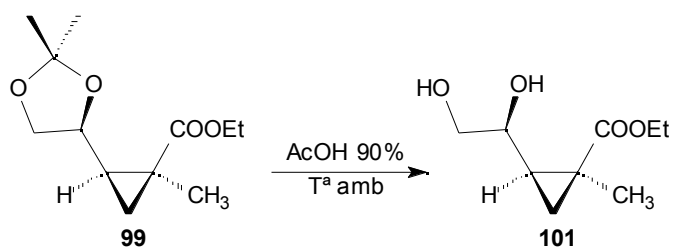
#### **Dades físiques i espectroscòpiques del producte 100:**

- **Punt de fusió** = 67-70 °C (AcOEt/pentà).
- **<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 0.93 (dd, J=7.5, J'=5.0, 1H, H<sub>6a</sub>), 1.09 (t, J=4.7, 1H, H<sub>6b</sub>), 1.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.01 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 2.09 (s.a., OH), 3.71 (m, 2H, H<sub>4a</sub>, H<sub>4b</sub>), 4.64 (m, 1H, H<sub>4</sub>).

- $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 14.03 ( $\text{CH}_3$ ), 15.49 ( $\text{C}_6$ ), 23.70 ( $\text{C}_1$ ), 24.50 ( $\text{C}_5$ ), 63.06 ( $\text{C}_4$ ), 78.35 ( $\text{C}_4$ ), 177.89 (CO).
- **IR** (film) 3494, 3276 (b.a. OH), 2966, 1778 (CO), 1764, 1750, 1455, 1370, 1349, 1307, 1145, 1124, 1096, 1033, 913, 688.
- $[\alpha]_D = -79.4$  ( $c=0.71$  en  $\text{CHCl}_3$ ).
- **Anàlisi elemental :**

Calculada per $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_3$ :	C:59.14%	H:7.09%
Experimental:	C:58.76%	H:7.14%

### 1.3.9.2.8. Intent de desprotecció de (1*S*,2*R*,4'*S*)-1-metil-2-(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il)-ciclopropancarboxilat d'etil **99**.



En un baló de 25 ml es dissolen 320 mg ( 1.4 mmols, 1 eq) de (1*S*,2*R*,4'*S*)-1-metil-2-(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il)-ciclopropancarboxilat d'etil **99** en 12 ml d'àcid acètic 90%, i es deixa evolucionar la reacció a temperatura ambient durant 4 hores.

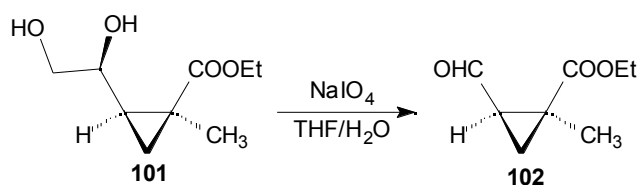
Transcorregut aquest temps s'evapora l'àcid acètic al rotavapor. Per tal de facilitar l'eliminació de l'àcid acètic es fan evaporacions successives al rotavapor afegint uns ml d'EtOH.

Un cop eliminat l'excés d'àcid acètic es procedeix a la purificació del producte mitjançant una cromatografia en columna amb sílica gel i utilitzant com a eluent una mescla d' AcOEt/Hexà (4:1). D'aquesta manera s'obté una fracció de 201 mg (1.1 mmols, 76% de Rdt) d'un oli de color groguenc identificat com el producte **101**.

**Dades espectroscòpiques del producte 101:**

- **<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 0.87 (dd,  $J_{3a,2}=8.6$ ,  $J_{3a,3b}=4.5$ , 1H, H<sub>3a</sub>), 1.09 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 1.19-1.24 (a.c., 6H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Me), 1.43 (dd,  $J_{3b,2}=6.8$ ,  $J_{3b,3a}=4.5$ , 1H, H<sub>3b</sub>), 3.49 (m, 2H, H<sub>2'a</sub>, H<sub>2'b</sub>), 3.66 (dt,  $J=7.2$ ,  $J'=3.2$ , 1H, H<sub>1'</sub>), 4.09 (q,  $J=7.2$ , 2H, CH<sub>2</sub>Me).
- **<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 14.13 (CH<sub>3</sub>), 19.57 (C<sub>3</sub>), 21.02 (CH<sub>3</sub>), 23.74 (C<sub>1</sub>), 31.82 (C<sub>2</sub>), 61.00 (CH<sub>2</sub>Me), 66.40 (C<sub>2</sub>), 70.35 (C<sub>1'</sub>), 174.7 (CO).
- **IR** (film) 3044-3711 (b.a. OH), 2981, 2938, 2875, 1722 (CO), 1462, 1398, 1370, 1328, 1244, 1181, 1159, 1089, 1054, 1026, 948, 864, 780.

**1.3.9.2.9. Obtenció de (1*S*,2*R*)-2-formil-1-metil-ciclopropancarboxilat d'etil 102.**



En un baló de 25 ml proveït d'agitació magnètica es dissolen 221 mg (1.2 mmols, 1 eq) de (1*S*,2*R*,1'*S*)-2-(1',2'-dihidroxietil)-1-metil-ciclopropancarboxilat d'etil **101** en una mescla de 4 ml de THF i 1 ml de H<sub>2</sub>O, i es disposa en un bany d'aigua i gel (0 °C). Tot seguit s'hi afegeixen 327 mg (1.5 mmols, 1.3 eq) de NaIO<sub>4</sub>, i es deixa agitant la suspensió durant 10 minuts.

Transcorregut aquest temps s'observa l'aparició d'un precipitat gelatinós. Es filtra el precipitat en una placa filtrant i s'evapora el THF restant al rotavapor. Un cop eliminat el THF, s'afegeix una mica més d'aigua i es fan extraccions amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x6 ml). Es separa la fase orgànica, s'asseca amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i el dissolvent orgànic s'evapora al rotavapor amb precaució, ja que el producte obtingut és volàtil. Així

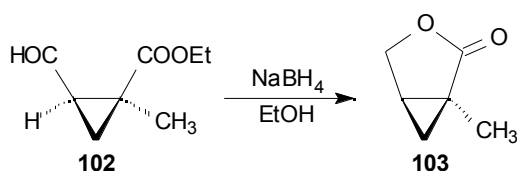
s'obtenen 153 mg (1.0 mmols, 84% de Rdt.) d'un oli groc pàl·lid corresponent a l'aldehid desitjat **102**.

Aquest producte es pot purificar columnant amb sílica gel utilitzant AcOEt com eluent, però donada la seva alta volatilitat no és possible caracteritzar-lo totalment.

**Dades físiques i espectroscòpiques del producte 102:**

- <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1.25 (t, J=7.2, 3H, CH<sub>2</sub>Me), 1.31 (dd, J<sub>3a,2</sub>=8.3, J<sub>3a,3b</sub>=5.0, 1H, H<sub>3a</sub>), 1.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.84 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 2.10 (dd, J<sub>3b,2</sub>=6.6, J<sub>3b,3a</sub>=5.0, 1H, H<sub>3b</sub>), 4.15 (q, J=7.2, 2H, CH<sub>2</sub>Me), 9.26 (d, J<sub>ald,2</sub>=6.3, 1H, H<sub>ald</sub>).
- <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 14.05 i 20.59 (2 CH<sub>3</sub>), 21.28 (C<sub>3</sub>), 29.60 (C<sub>1</sub>), 38.27 (C<sub>2</sub>), 61.51 (CH<sub>2</sub>Me), 171.84 (C=O èster), 199.85 (C=O ald.).
- IR(film): 2980, 2938, 2868, 1722 (CO), 1708 (CO), 1462, 1370, 1321, 1237, 1188, 1159, 1026, 998, 864.
- [α]<sub>D</sub> = +67.6 (c=1.45 en CHCl<sub>3</sub>).

**1.3.9.2.10. Intent de reducció de (1 S,2R)-2-formil-1-metil ciclopropan carboxilat d'etil 102**



En un baló de 10 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica es dissolen 50 mg (0.3 mmols, 1 eq) de (1S, 2R)-2-formil-1-metil-ciclopropancarboxilat d'etil **102** en 2 ml d'EtOH. A 0 °C s'addicionen 16 mg (0.4 mmols, 1.3 eq) de NaBH<sub>4</sub>. La reacció es segueix



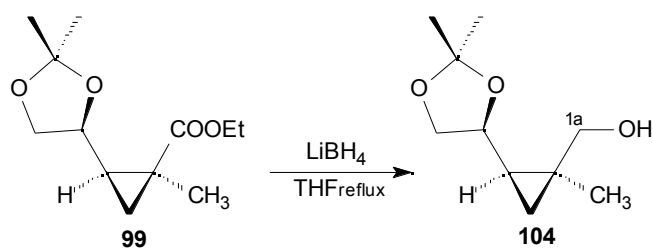
per cromatografia en capa fina, i es deixa evolucionar a aquesta temperatura durant 20 minuts.

Transcorregut aquest temps s'evapora tot el dissolvent a pressió reduïda. Tot seguit s'afegeixen 4 ml de solució saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  i es procedeix a fer extraccions amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5x10 ml). Es reuneixen les fases orgàniques, s'assequen amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda per acabar obtenint 27 mg (0.2 mmols, 75% de Rdt) d'un oli groguenc que s'identifica, no com l'alcohol esperat, sinó com el producte resultant de la ciclització entre l'alcohol i l'èster, és a dir la lactona **103**. Es van canviar algunes de les condicions de la reacció, com els rentats amb  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , que pel seu caràcter àcid podia afavorir la lactonització, i en el seu lloc es van efectuar rentats amb  $\text{H}_2\text{O}$ , però es va continuar obtenint la lactona.

**Dades espectroscòpiques del producte 103:**

- $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.91 (t,  $J=4.7$ , 1H,  $\text{H}_{6a}$ ), 1.06 (dd,  $J_{6b,5}=7.4$ ,  $J_{6b,6a}=4.7$ , 1H,  $\text{H}_{6b}$ ), 1.38 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.03 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ), 4.10 (d,  $J_{4a,4b}=9.2$ , 1H,  $\text{H}_{4a}$ ), 4.26 (dd,  $J_{4b,4a}=9.2$ ,  $J_{4b,5}=4.7$ , 1H,  $\text{H}_{4b}$ ).
- $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 16.78 ( $\text{C}_6$ ), 22.42 ( $\text{C}_1$ ), 22.77 ( $\text{CH}_3$ ), 25.76 ( $\text{C}_5$ ), 64.42 ( $\text{C}_4$ ), 177.61 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**1.3.9.2.11. Obtenció de (1*S*,2*R*,4'*S*)-1-metil-2-(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il)hidroximetilciclopropà 104.**



En un baló de 250 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i corrent de nitrogen es dissolen 900 mg (3.9 mmols, 1 eq) de (1*S*,2*R*,4'*S*)-1-metil-2-(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il)-ciclopropancarboxilat d'etil **99** en 100 ml de THF anhidre. Tot seguit se submergeix el baló en un bany a  $-84\text{ }^{\circ}\text{C}$  (AcOEt+N<sub>2</sub> liq) i s'afegeixen a poc a poc 8.0 ml de solució 2M de LiBH<sub>4</sub> en THF (15.8 mmols, 4 eq). Es deixa que el sistema assoleixi la temperatura ambient, s'incorpora un refrigerant de reflux i es deixa evolucionar la reacció a reflux durant 16 hores.

Transcorregut aquest temps, es deixa refredar el baló de la reacció fins a temperatura ambient i seguidament s'addiciona lentament MeOH fins que no es produeix efervescència. S'evaporen els dissolvents a pressió reduïda i es dissol el cru obtingut en 20 ml de H<sub>2</sub>O i 20 ml d'AcOEt, procedint a fer extraccions amb aquest darrer (5x20ml). Es reuneixen les fases orgàniques, s'assequen amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda per obtenir un oli groguenc que s'identifica com el producte **104**.

Aquest es purifica mitjançant cromatografia a pressió en sílica gel utilitzant com a eluent una mescla AcOEt/Hexà (5:1) per obtenir 686 mg (3.7 mmols, 93% de Rdt) del producte desitjat **104**.

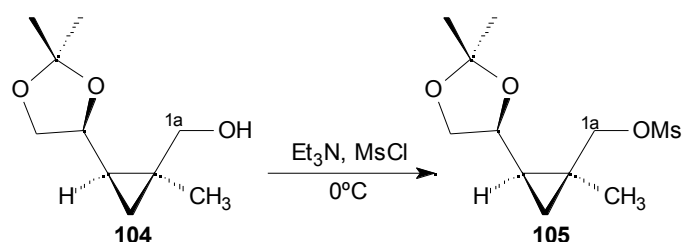
***Dades físiques i espectroscòpiques del producte 104:***

- **Punt d'ebullició** (0.01 mmHg) = 60-70 °C.
- **<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 0.57 (t, J=5.2, 1H, H<sub>3a</sub>), 0.66 (dd, J=8.1, J'=4.8, 1H, H<sub>3b</sub>), 0.82 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 1.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.32 i 1.41 (2 s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 3.39 (d, J<sub>1a-1a'</sub>=11.3, 1H, H<sub>1a</sub>), 3.62-3.73 (ac, 2H, H<sub>1a'</sub>, H<sub>5a</sub>), 3.84 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 4.12 (dd, J=7.9, J'=5.7, 1H, H<sub>5b</sub>).
- **<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 16.35 (C<sub>3</sub>), 22.18 (C<sub>1</sub>), 22.63 (CH<sub>3</sub>), 25.75 (C<sub>2</sub>), 26.46 i 26.77 (C(Me)<sub>2</sub>), 66.91 (C<sub>1a</sub>), 70.04 (C<sub>5</sub>), 77.18 (C<sub>4'</sub>), 108.61 (C<sub>2'</sub>).
- **IR** (film) 3113-3716 (b.a. OH), 2986, 2936, 2872, 1455, 1377, 1249, 1214, 1157, 1058, 931, 846.
- **[α]<sub>D</sub>** = -29.4 (c=1.23 en CHCl<sub>3</sub>).

• **Anàlisi elemental :**

Calculada per C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> :	C:64.49%	H:9.74%
Experimental:	C:64.29%	H:9.74%

**1.3.9.2.12. Obtenció de (1*S*, 2*R*, 4'*S*)-1-metil-2-(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il) metansulfoniloxiciclopropà. 105.**



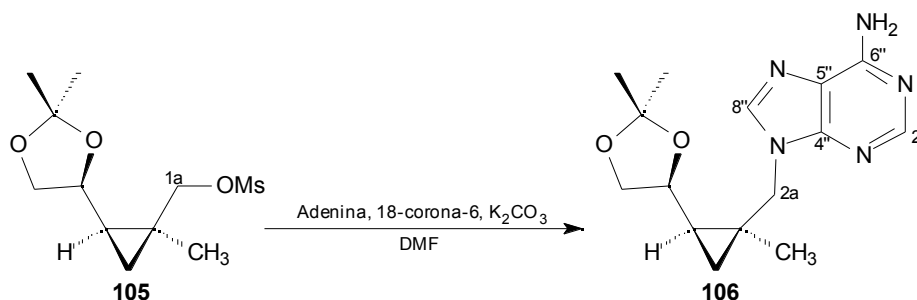
En un baló de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i corrent de N<sub>2</sub> s'introdueixen 380 mg (2.04 mmols, 1eq) de (1*S*,2*R*,4'*S*)-1-metil-2-(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il) hidroximetilciclopropà **104** dissolts en 12 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre. A continuació s'afegeixen, a 0 °C, 566 µL (4.08 mmols, 2eq) de trietilamina destil·lada i 318 µL (4.08 mmols, 2 eq) de clorur de mesil. Es deixa el sistema en agitació durant 10 minuts.

A continuació el cru de reacció es renta amb 10 ml d'aigua, i aquesta s'extreu amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x10ml). Els extractes orgànics, s'assequen amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora el solvent al rotavapor per a obtenir 600 mg (2.27 mmols) d'un oli groc, que s'identifica com al producte **105**. Degut a la seva poca estabilitat, aquest producte no es purifica, i s'utilitza directament per a la realització de la reacció següent. El rendiment resulta doncs quantitatiu pel cru de la reacció.

***Dades físiques i espectroscòpiques del producte 105:***

- $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.76 (ac, 2H,  $\text{H}_{3a}$ ,  $\text{H}_{3b}$ ), 0.94 (q,  $J=7.2$ , 1H,  $\text{H}_2$ ), 1.18 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.31 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.99 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{SO}_2$ ), 3.67 (dd,  $J_{5'a,5'b}=8.0$ ,  $J_{5'a,4'}=7.35$ , 1H,  $\text{H}_{5'a}$ ), 3.88 (m, 1H,  $\text{H}_{4'}$ ), 4.02 (d,  $J_{1a,1a'}=10.2$ , 1H,  $\text{H}_{1a}$ ), 4.13 (dd,  $J_{5'b,5'a}=8.0$ ,  $J_{5'b,4'}=6.03$ , 1H,  $\text{H}_{5'b}$ ), 4.37 (d,  $J_{1a',1a}=10.2$ , 1H,  $\text{H}_{1a'}$ ).
- $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 16.12 ( $\text{C}_3$ ), 19.35 ( $\text{C}_1$ ), 22.34 ( $\text{CH}_3$ ), 25.61 ( $\text{CH}_3$ ), 26.62 ( $\text{CH}_3$ ), 27.05 ( $\text{C}_2$ ), 37.13 ( $\text{CH}_3\text{SO}_2$ ), 69.97 ( $\text{C}_{1a}$ ), 74.93 ( $\text{C}_5$ ), 75.67 ( $\text{C}_4$ ), 108.96 ( $\text{C}_2'$ ).
- **IR**(film): 2986, 2937, 2359, 1631, 1458, 1353, 1214, 1175, 1059, 974, 931, 851, 795, 768, 733.
- $[\alpha]_D^{20} = -21.30$  ( $c=1.88$  en  $\text{CHCl}_3$ ).

### 1.3.9.2.13. Obtenció de (1*S*,2*R*,4'*S*)-2-(6-amino-9*H*-purinilmetil)-1-(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il)-2-metilciclopropà **106**.



En un baló de 50 ml proveït d'agitació magnètica, corrent de nitrogen i refrigerant de reflux es prepara una emulsió amb 276 mg (2.05 mmols, 1 eq) d'adenina, 541 mg (2.05 mmols, 1 eq) d'èter 18-corona-6 i 311 mg (2.3 mmols, 1.1 eq) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en 20 ml de DMF anhidre. A continuació s'afegeixen 540 mg (2.05 mmols, 1 eq) de (1*S*,2*R*,4'*S*)-1-metil-2-(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il) metansulfoniloxiclopropà **105** dissolts en 10 ml de DMF anhidre, i es deixa evolucionar la reacció a 80 °C durant 15 hores.

Al cap d'aquest temps es deixa que la solució assoleixi la temperatura ambient i s'afegeixen 30 ml d'una solució aquosa saturada de NaCl i es procedeix a fer

extraccions amb AcOEt (5x30 ml). S'ajunten les fases orgàniques, s'assequen amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda, afegint EtOH que ajuda a que la DMF s'evapori. Per acabar de treure les restes de DMF es deixa el cru de la reacció en un dessecador a una pressió de 0.2 mmHg i una temperatura de 40 °C durant una nit (15 h).

El cru resultant és un sòlid marronós que es cromatografia en sílica Baker amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9:1) com eluent, per obtenir 272 mg (0.90 mmols, 44% de Rdt) d'un sòlid blanc identificat com a (1*S*,2*R*,4'*S*)-2-(6-amino-9*H*-purinilmetil)-1-(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il)-2-metil ciclopropà **106**. Aquest producte es recristal·litza en AcOEt amb unes gotes de MeOH i pentà.

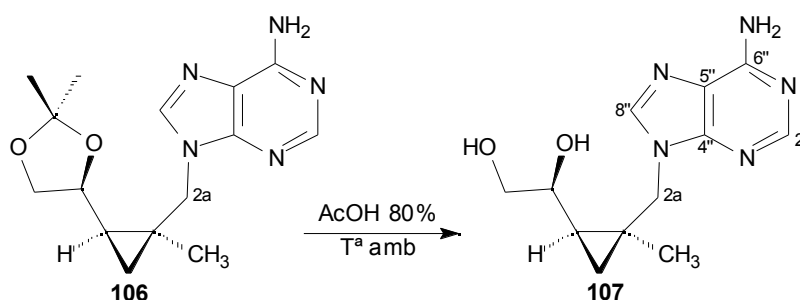
**Dades físiques i espectroscòpiques del producte 106:**

- **Punt de fusió**= 153-155 °C (AcOEt/MeOH/pentà).
- **<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 0.74 (dd, J=7.5, J'=3.8, 1H, H<sub>3a</sub>), 0.91-1.03 (ac, 2H, H<sub>3b</sub>, H<sub>1</sub>), 1.01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.65 (t, J=7.7, 1H, H<sub>5a</sub>), 4.06-4.25 (ac, 3H, H<sub>5b</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>2a</sub>), 4.38 (d, J<sub>2a-2a'</sub>=14.3, 1H, H<sub>2a'</sub>), 5.84 (s.a., NH<sub>2</sub>), 7.89 (s, 1H, H<sub>8''</sub>), 8.34 (s, 1H, H<sub>2''</sub>).
- **<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 16.20 (C<sub>3</sub>), 20.86 (C<sub>2</sub>), 23.25 (CH<sub>3</sub>), 25.82 (CH<sub>3</sub>), 26.66 (CH<sub>3</sub>), 27.23 (C<sub>1</sub>), 47.72 (C<sub>2a</sub>), 70.14 (C<sub>5'</sub>), 74.95 (C<sub>4'</sub>), 109.28 (C<sub>2'</sub>), 119.29 (C<sub>5''</sub>), 140.40 (C<sub>8''</sub>), 150.52 (C<sub>4''</sub>), 152.96 (C<sub>2''</sub>), 155.52(C<sub>6''</sub>).
- **IR**(KBr): 3301, 3129, 2954, 1667, 1595, 1579, 1476, 1409, 1367, 1309, 1229, 1148, 1057, 1014, 838.
- **[α]<sub>D</sub>**= -13.3 (c=0.75 en CHCl<sub>3</sub>).
- **Anàlisi elemental** :

Calculada per C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> :	C:59.39%	H:6.98%	N:23.09%
Experimental:	C:59.44%	H:7.23%	N:23.28%

- 
- 
-

**1.3.9.2.14. Desprotecció de (1*S*,2*R*,4'*S*)-2-(6-amino-9*H*-purinilmetil)-1-(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il)-2-metilciclopropà **106**.**



En un baló de 25 ml es dissolen 181 mg ( 0.60 mmols, 1 eq) de (1*S*,2*R*,4'*S*)-2-(6-amino-9*H*-purinilmetil)-1-(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolan-4'-il)-2-metilciclopropà **106** en 10 ml d'àcid acètic 80%, i es deixa evolucionar la reacció a temperatura ambient durant 24 hores.

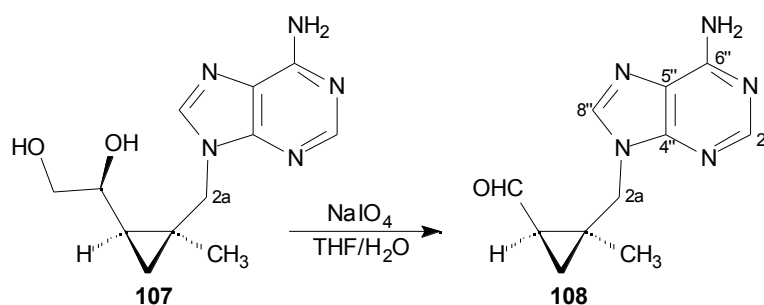
Transcorregut aquest temps s'evapora l'àcid acètic al rotavapor. Per a facilitar l'eliminació d'aquest, es fan successives evaporacions al rotavapor, afegint uns ml d'EtOH, i seguidament es deixa durant una nit (15 h) al dessecador.

Aquest producte es purifica mitjançant una cromatografia de fase reversa (cartutx C-18), utilitzant com eluent MeOH, per acabar obtenint 146 mg (0.55 mmols, 94% de Rdt) d'una escuma blanquinosa que s'identifica com el diol (1*S*,2*R*,1'*S*)-2-(6-amino-9*H*-purinilmetil)-1-(1',2'-dihidroxietil)-2-metil ciclopropà **107**.

***Dades físiques i espectroscòpiques del producte 107:***

- $^1\text{H-RMN}$  (MeOH- $d_4$ ): 0.72 (dd,  $J=8.4$ ,  $J=4.7$ , 1H,  $H_{3a}$ ), 0.97-1.14 (ac, 2H,  $H_1$ ,  $H_{3b}$ ), 1.06 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.64-3.76 (ac, 3H,  $H_{1'}$ ,  $H_{2'a}$ ,  $H_{2'b}$ ), 4.19 (d,  $J_{2a-2a'}=14.3$ , 1H,  $H_{2a}$ ), 4.61 (d,  $J_{2a'-2a}=14.3$ , 1H,  $H_{2a'}$ ), 8.289 i 8.293 (2 s superposats, 2H,  $H_{8''}$ ,  $H_{2''}$ ).
- $^{13}\text{C-RMN}$  (MeOH- $d_4$ ): 16.14 ( $C_3$ ), 21.28 ( $C_2$ ), 22.50 ( $\text{CH}_3$ ), 28.70 ( $C_1$ ), 48.25 ( $C_{2a}$ ), 66.92 ( $C_{2'}$ ), 71.61 ( $C_{1'}$ ), 118.70 ( $C_{5''}$ ), 141.85 ( $C_{8''}$ ), 150.14 ( $C_{4''}$ ), 152.67 ( $C_{2''}$ ), 156.27 ( $C_{6''}$ ).
- **IR**(film): 3320 i 3177 (b.a. OH), 2919, 1647, 1600, 1476, 1452, 1409, 1347, 1328, 1300, 1242, 1104, 1052, 957.
- $[\alpha]_D^{25} = +4.26$  ( $c=2.35$  en  $\text{CHCl}_3$ ).
- **EM**,  $m/e$  (%): 263 (M, 2), 246 (M-OH, 4), 232 (M- $\text{CH}_2\text{OH}$ , 30), 202 (M- $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2$ , 10), 190 (10), 177 (17), 148 (15), 136 (100), 119 (7), 108 (27).

### 1.3.9.2.15. Obtenció de (1*R*,2*S*)-2-(6-amino-9*H*-purinilmetil)-2-metilformilciclopropà **108**.



En un baló de 10 ml proveït d'agitació magnètica es dissolen 100 mg (0.4 mmols, 1 eq) de (1*S*,2*R*,1'*S*)-2-(6-amino-9*H*-purinilmetil)-1-(1',2'-dihidroxiètil)-2-metilciclopropà **107** en una mescla de 3 ml de THF i 1 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ . El baló de reacció es submergeix en un bany d'aigua i gel (0 °C). A continuació, s'hi afegeixen 106 mg (0.5 mmols, 1.3 eq) de  $\text{NaIO}_4$ , i es deixa agitant durant 10 minuts.

Transcorregut aquest temps s'observa l'aparició d'un precipitat gelatinós. Es filtra el precipitat en una placa filtrant i es renta amb uns ml d'èter. S'elimina el dissolvent a pressió reduïda, i tot seguit, s'afegeix una mica més d'aigua i es fan extraccions amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4x5 ml). Es reuneixen les fases orgàniques, i s'assequen amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre. El diclorometà s'evapora al rotavapor, i s'obtenen 68.6 mg ( 0.30 mmols, 87% de Rdt) d'un sòlid blanc que s'identifica com al producte **108**. Aquest compost es recristal·litza en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{pentà}$ .

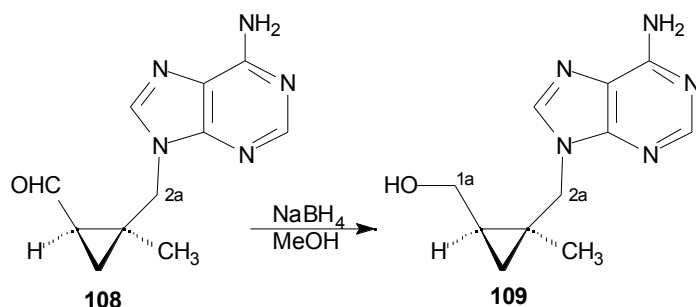
**Dades físiques i espectroscòpiques del producte 108:**

- **Punt de fusió**= 145-148 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{pentà}$ ).
- **$^1\text{H}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.11 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.18 (dd,  $J_{3a,1}=7.9$ ,  $J_{3a,3b}=5.0$ , 1H,  $\text{H}_{3a}$ ), 1.73 (t,  $J=5.0$ , 1H,  $\text{H}_{3b}$ ), 2.07 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ), 4.32 (d,  $J_{2a-2a'}=14.7$ , 1H,  $\text{H}_{2a}$ ), 4.45 (d,  $J_{2a'-2a}=14.7$ , 1H,  $\text{H}_{2a'}$ ), 5.99 (sa,  $\text{NH}_2$ ), 7.70 (s, 1H,  $\text{H}_{8''}$ ), 8.32 (s, 1H,  $\text{H}_{2''}$ ), 9.97 (d,  $J_{\text{ald},1}=3.0$ , 1H,  $\text{H}_{\text{ald}}$ ).
- **$^{13}\text{C}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ ): 22.57 ( $\text{C}_3$ ), 22.60 ( $\text{CH}_3$ ), 31.34 ( $\text{C}_2$ ), 35.26 ( $\text{C}_1$ ), 45.34 ( $\text{C}_{2a}$ ), 119.17 ( $\text{C}_{5''}$ ), 140.25 ( $\text{C}_{8''}$ ), 150.39 ( $\text{C}_{4''}$ ), 152.92 ( $\text{C}_{2''}$ ), 155.68 ( $\text{C}_{6''}$ ), 200.66 ( $\text{C}_{\text{ald}}$ ).
- **IR**(KBr): 3349, 3139, 1695 (CO), 1647 (CO), 1600, 1485, 1414, 1324, 1310, 1238, 1176, 1076, 1005, 981, 895, 857, 795, 724.
- **$[\alpha]_D$** = -128.0 (c=0.93 en  $\text{CHCl}_3$ ).
- **Masses d'alta resolució:**

Massa calculada per $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$ :	231.1120
Experimental:	231.1116
Fragment $[\text{M}-\text{N}_2]$ calculat per $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ :	203.1059
Experimental:	203.1085



### 1.3.9.2.16. Obtenció de (1*R*,2*S*)-2-(6-amino-9*H*-purinilmetil)-2-metil hidroximetilciclopropà **109**.



En un baló de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 46 mg (0.20 mmols, 1eq) de (1*R*,2*S*)-2-(6-amino-9*H*-purinilmetil)-2-metil formilciclopropà **108**, en 2 ml de MeOH. Es submergeix el sistema en un bany a 0 °C, i s'addicionen 9.7 mg (0.26 mmols, 1.3 eq) de NaBH<sub>4</sub>. Es deixa evolucionar la reacció a 0 °C durant 10 minuts. La reacció es segueix per CCF.

Transcorregut aquest temps, s'evapora el dissolvent i s'afegeix al cru de reacció 2 ml de solució aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Tot seguit, es fan extraccions (5x5 ml) amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Els extractes orgànics s'assequen amb MgSO<sub>4</sub> anhidre. En evaporar el dissolvent orgànic a pressió reduïda s'obtenen 33 mg (0.14 mmols, 71% de Rdt.) d'un sòlid blanc que s'identifica com el producte **109**. Aquest es recristal·litza en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/pentà.

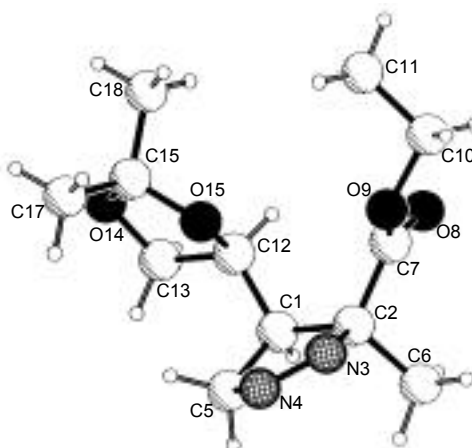
#### ***Dades físiques i espectroscòpiques del producte 109:***

- **Punt de fusió**= 200 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/pentà).

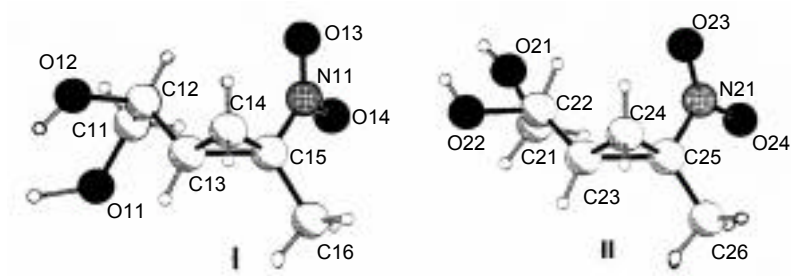
- **<sup>1</sup>H-RMN** (MeOH-d<sub>4</sub>): 0.72 (m, 2H, H<sub>3a</sub>, H<sub>3b</sub>), 1.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.27 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 3.67 (dd, J<sub>1a,1a'</sub>=12.0, J<sub>1a,1</sub>=9.7, 1H, H<sub>1a</sub>), 4.08 (dd, J<sub>1a',1a</sub>=12.0, J<sub>1a',1</sub>=5.2, 1H, H<sub>1a'</sub>), 4.39 (m, 2H, H<sub>2a</sub>, H<sub>2a'</sub>), 8.28 (s, 1H, H<sub>8''</sub>), 8.42 (s, 1H, H<sub>2''</sub>).
- **<sup>13</sup>C-RMN** (MeOH-d<sub>4</sub>): 15.20 (C<sub>3</sub>), 20.76 (C<sub>2</sub>), 21.92 (CH<sub>3</sub>), 27.81 (C<sub>1</sub>), 46.97 (C<sub>2a</sub>), 61.67 (C<sub>1a</sub>), 118.77 (C<sub>5''</sub>), 142.48 (C<sub>8''</sub>), 149.87 (C<sub>4''</sub>), 152.55 (C<sub>2''</sub>), 156.35 (C<sub>6''</sub>).
- **IR**(KBr): 3090 ( 2727-3502, ba OH), 2354, 1681, 1614, 1571, 1480, 1414, 1338, 1305, 1248, 1229, 1076, 1038, 1014, 938, 862, 795, 719, 690, 638.
- **[α]<sub>300</sub>** = -117.81 (c=0.14 en MeOH).
- **Masses d'alta resolució:**

Massa calculada per C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O :	233.1277
Experimental:	233.1282
Fragment [M-CH <sub>2</sub> OH] calculat per C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>5</sub> :	202.1093
Experimental:	202.1097

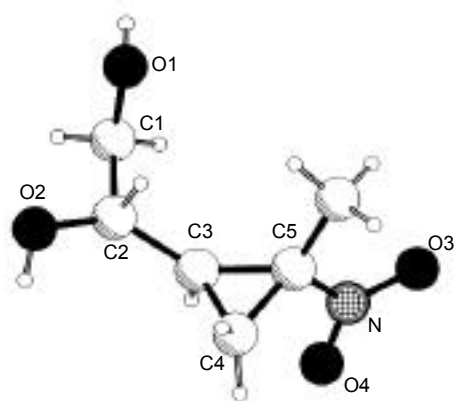
**ANNEX**

**DADES CRISTAL·LOGRÀFIQUES**

**Figura 1-A.** Estructura de la pirazolina **60** determinada mitjançant difracció de Raigs X.



**Figura 2-A.** Estructura del diol **57** determinada mitjançant difracció de Raigs X.



**Figura 3-A.** Estructura del diol **56** determinada mitjançant difracció de Raigs X.