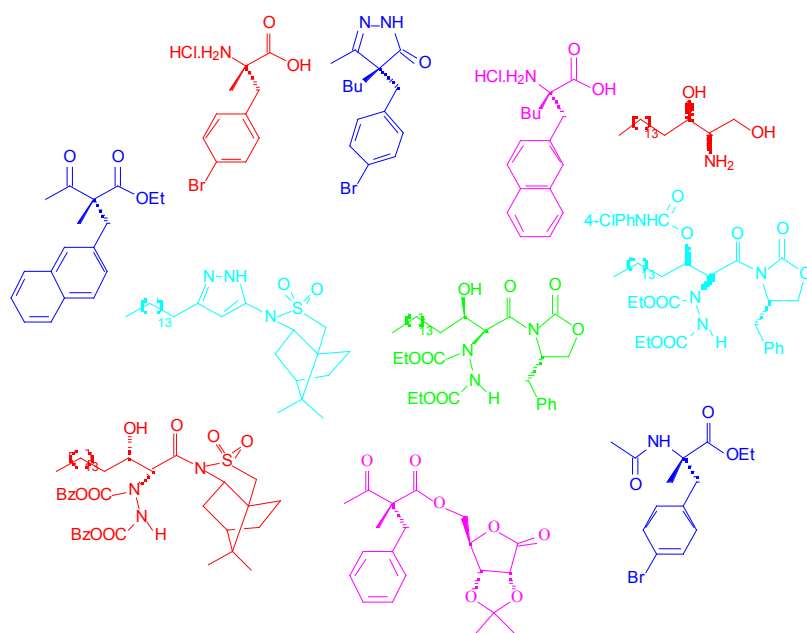




UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA  
Escola de Doctorat i formació Continuada  
Departament de Química

## APLICACIONS DE DERIVATS QUIRALS DE L'ÀCID ACETOACÈTIC



Elisenda Trepà i Guixer  
Desembre de 2001

# APLICACIONS DE DERIVATS QUIRALS DE L'ÀCID ACETOACÈTIC

Memòria presentada a l'Escola  
de Doctorat de la Universitat  
Autònoma de Barcelona per optar  
al grau de Doctora en Química  
per **Elisenda Trepal i Guixer**.

Revisat per la Directora,

Dra. Adelina Vallribera Massó

Cerdanyola del Vallès, octubre de 2001

**A la meva família per tot  
el que m'heu donat.**

**A tots aquells que dia rera dia  
em feu somriure.**

*La vida no es mereix  
que un es preocupi tant.*

*Marie Curie*

## AGRAÏMENTS

Els treballs que han permès la redacció d'aquesta Tesi han estat realitzats als laboratoris de la Unitat de Química Orgànica del Departament de Química de la Universitat Autònoma de Barcelona, sota la direcció de la Dra. Adelina Vallribera i el Prof. Marcial Moreno Mañas. A l'Adelina li vull agrair el seu ajut i la seva simpatia i sobretot el fet de no dir mai: ara no pu! quan he trucat a la seva porta carregada de problemes i al Marcial, la confiança que sempre m'ha donat, tant quan vaig arribar desde la central com quan vaig decidir quedar-me. També els vull agrair l'interès que m'han demostrat, no només quan es tractava de química.

Gràcies també a la Dra. Roser Pleixats i al Prof. Jordi Marquet, sempre disposats a ajudar i amb qui sempre pots xerrar si te'ls trobes pel passadís.

Vull agrair també la concessió d'una beca pre-doctoral per part del Ministerio de Educación y Ciencia, sense la qual no s'hauria pogut realitzar aquest treball.

Cal agrair a la Rosa Segura, del Servei de RMN de la U.A.B., la realització de molts espectres de RMN. D'igual manera agraeixo al Dr. Josep Maria Paulís, a la Carme Gàlvez i al José Manuel Rodríguez, del Servei d'Anàlisi de la UAB, la realització dels espectres de masses i les anàlisis elementals respectivament. Un gran agraïment també a la Isabel Filella del Servei de Documentació per la dedicació i la gran paciència que demostra per realitzar les recerques bibliogràfiques més pesades.

També voldria agrair a la Luna i a la Mercè el fet de fer molt bé la seva feina i la seva simpatia sempre que els hi demanes alguna cosa.

I ara ve la feina més difícil: la d'intentar resumir en poques ratlles tot el que vull agrair a tots els meus companys de laboratori. Jo, durant la meva tesi, he tingut molta sort: he conviscut al laboratori amb moltes generacions diferents, amb gent més gran, de la meva edat o més petita però haig de reconèixer que l'ambient de treball sempre ha sigut fantàstic. Al començament, quan jo era ben poruga, sempre vaig tenir algú que m'ajudava i que m'explicava les coses, i al final he estat jo la que m'he dedicat a ensenyar a la gent nova que ha anat arribant i això és molt gratificant. Puc dir, sense mentir, que amb tots vosaltres he passat els millors moments dels últims 5 anys tant a dintre com a fora del laboratori.

Voldria agrair especialment a l'Imma el fet de ser una amiga en qui he pogut comptar en tot moment tant pel què era química com per tantes altres coses no menys importants (visquis on visquis has de saber que aquí sempre hi tindràs una amiga), al Jordi per ser el millor company de "poiata" i de ferrocarril que hauria pogut tenir (realment m'has fet riure molt en moments que ho necessitava i al llarg dels 5 anys t'has convertit en un dels meus millors amics). Al Jaume li vull agrair totes les hores que s'ha passat escoltant-me i donant-me bons consells (que jo, desgraciadament, no sempre seguia) i totes aquelles bones estones que hem

compartit, xerrant i explicant històries i a la Sílvia Villy, li voldria dir que té un caràcter fantàstic i que continui sent així perquè calen persones com ella que vulguin trencar la rutina, organitzar coses i preocupar-se de que els altres siguin feliços.

Al Toni li vull agrair les bones estones que hem passat junts, el fet de ser una molt bona persona i sobretot la paciència que sempre té quan qualsevol altre ja l'hauria perduda.

No em podria pas oblidar dels altres companys de laboratori: l'Oriol, sempre disposat a xerrar una estona, a donar un cop de mà i perquè no! a ficar-se amb mi, això sí: sempre de molt bon rotllo!, la Lurdes, sempre molt sincera, directa i espontànea, disposada a donar un bon consell i a alegrar-nos amb els seus comentaris, la Chiara, una optimista, encantada de la vida i que sempre ho troba tot fantàstic, el Robert, que tot i que sempre està deslocalitzat, un cop el trobes sempre té ganes d'apuntar-se a tot, la Maria, companya de cursos i patiments amb la ribonolactona al començament o amb el ruteni i la tesi aquests últims temps, la Rosi, la meua "mare" química que em va ajudar força quan començava i amb la que sempre pots xerrar i la Míriam, una bona companya de laboratori.

I els "nous" no voldria que us penséssiu que m'he oblidat de vosaltres...Quan tots els "antics" van anar marxant jo tenia una mica de por de sentir-me una mica sola i us puc assegurar que això gràcies a vosaltres no ha passat mai. Aquest últim any també he trobat sempre tot el suport i simpatia que he necessitat,!. Vull agrair a la Belén la seva tendresa i simpatia, la seva ajuda a l'hora d'organitzar el que sigui i el fer moltes coses al laboratori que els altres no sempre pensem que s'han de fer; a l'Isma, la seva espontaneïtat i la seva alegria i totes les bones xerrades que hem tingut (això sí, sempre envoltats d'un bon Granini!), al Xavi A. la felicitat que irradia i el ser tan bona persona, al Pep (que tot i que no sempre es troba sobre la terra) la seguretat que inspira a l'hora de treballar al lab i aquells petits comentaris que sempre ens fan riure, al Raül perquè sempre té alguna cosa a dir-te, alguna broma, un somriure. I als més nous de tots, al Xavi E., la Mar, el Nacho, el Francesc, l'Úrsula, els desitjo que puguin passar uns anys tan bons com els meus al laboratori en un bon ambient de treball.

També he tingut la sort de conviure amb gent que ha vingut de fora i només per poc temps però amb qui també he passat molt bones estones: la Raquel, una magnífica persona que es mereix aconseguir tot el que vulgui a la vida, l'Imad i la Carol (quan van marxar del laboratori els vam trobar molt a faltar!), el Jan i molta altra gent.

També haig d'agrair als companys dels laboratoris veïns que m'hagin donat un cop de mà sempre que ho he necessitat o senzillament per haver xerrat una estona quan ens trobem pel passadís, dinem o prenem el cafè després d'una tesi.

I com em podria oblidar de la Laia, la Maria, l'Àlex, el Marc, el Toni, el Carles, l'Anna i la Marta, els meus amics de tota la vida que potser no han participat tant

directament a la meva feina al laboratori però que hi han col·laborat a la seva manera distraient-me i escoltant-me quan ho he necessitat.

Finalment agraeixo als meus pares i al meu germà tots aquells moments en què ens hem fet un tip de riure, tot el suport, ajuda i confiança que m'han donat, tant quan tot funcionava com en els moments d'histerisme total (en els quals realment es necessitava molta paciència) i el ser la millor família que he pogut tenir.





## ÍNDEX

ÍNDEX.....	i
<b>I.- SÍNTESI D'AMINOÀCIDS <math>\alpha,\alpha</math>-DISUBSTITUÏTS UTILITZANT DERIVATS DE CARBOHIDRATS COM A AUXILIARS QUIRALS</b>	
I.1.-INTRODUCCIÓ.....	1
I.2.-OBJECTIUS.....	19
I.3.-RESULTATS.....	23
I.3.1. Alquilació diastereoselectiva de compostos $\alpha$ -alquil- $\beta$ -dicarbonílics acíclics.....	25
I.3.1.1. Experiències prèvies del nostre grup i d'altres grups.....	25
I.3.1.2. Elecció de la 2,3-O-isopropiliden- -D-ribonolactona, <b>36</b> , com a auxiliar quiral.....	29
I.3.1.3. Intents d'optimització de la dialquilació dels 2-metilacetoacetats de la 2,3-O-isopropiliden- $\gamma$ -D-ribonolactona, <b>41</b> .....	32
I.3.1.4. Reaccions de diferents halurs d'alquil amb els acetoacetats monoalquilats de la 2,3-O-isopropiliden- $\gamma$ -D-ribonolactona.....	34
I.3.2. Transesterificació i reacció de Schmidt dels 2,2-dialquilacetoacetats majoritaris diastereomèricament purs de la 2,3-O-isopropiliden- $\gamma$ -D-ribonolactona.....	36
I.3.3. Obtenció dels clorhidrats de la (S)-2-benzilalanina, <b>61</b> , de la (S)-2-(4-bromobenzil)-alanina, <b>62</b> , de la (S)-2-(2-naftilmetil)-alanina, <b>63</b> , de la (S)-2-benzil-2-butilglicina, <b>64</b> i de la (S)-2-butil-2-(2-naftilmetil)glicina, <b>65</b> .....	39
I.3.4. Preparació de les 3-metil-2-pirazolin-5-ones 4,4-disubstituïdes enantiomèricament pures. Assignació configuracional dels aminoàcids $\alpha,\alpha$ -disubstituïts.....	40
I.4.-CONCLUSIONS.....	45
<b>II-PREPARACIÓ DE PRECURSORS SINTÈTICS DE L'ESFINGANINA.....</b>	
II.1.-INTRODUCCIÓ.....	51
II.1.1. Interès de l'esfingosina i de l'esfinganina. Mètodes de síntesi existents a la literatura.....	53
II.1.2. Precedents en el nostre grup de treball.....	60

II.2.-OBJECTIUS.....	69
II.3.-RESULTATS.....	73
II.3.1. Preparació de 3-oxoestearats derivats de diversos auxiliars quirals..	75
II.3.2. Reaccions de Michael dels 3-oxoestearats de diversos auxiliars quirals.....	80
II.3.3. Reducció dels adductes de Michael.....	85
II.3.3.1.- Elucidació de la configuració absoluta dels productes majoritaris obtinguts.....	88
II.3.4. Intents per arribar a l'esfinganina.....	93
II.3.5. Síntesi de pirazoles.....	106
II.4.-CONCLUSIONS.....	113
<b>III.- DESCRIPCIÓ EXPERIMENTAL DEL CAPÍTOL I.....</b>	<b>117</b>
III.1. Preparació de derivats protegits de la D-(+)-ribonolactona, <b>37</b> .....	121
III.1.1. Preparació de la 2,3-O-isopropiliden- $\gamma$ -D-ribonolactona, <b>36</b> .....	121
III.1.2. Preparació de la 2,3-O-ciclohexiliden- $\gamma$ -D-ribonolactona, <b>38</b> .....	122
III.2. Preparació dels acetoacetats de <b>36</b> i <b>37</b> .....	123
III.2.1. Preparació de l'acetoacetat de 2,3-O-isopropiliden- $\gamma$ -D- ribonolactona, <b>39</b> .....	123
III.2.2. Preparació de l'acetoacetat de 2,3-O-ciclohexiliden- $\gamma$ -D- ribonolactona, <b>40</b> .....	124
III.3. Preparació de productes monoalquilats derivats de la 2,3-O- isopropiliden- $\gamma$ -D-ribonolactona, <b>36</b> , i de la 2,3-O-ciclohexiliden- $\gamma$ -D- ribonolactona, <b>38</b> .....	125
III.3.1. Preparació dels 2-metilacetoacetats de 2,3-O-isopropiliden- $\gamma$ -D- ribonolactona, <b>41</b> .....	125
III.3.2. Preparació dels 2-metilacetoacetats de 2,3-O-ciclohexiliden- $\gamma$ -D- ribonolactona, <b>42</b> .....	126
III.3.3. Preparació dels 2-butilacetoacetats de 2,3-O-isopropiliden- $\gamma$ -D- ribonolactona, <b>48</b> .....	127
III.4. Preparació dels derivats dialquilats derivats de la 2,3-O-isopropiliden- $\gamma$ -D-ribonolactona, <b>36</b> , i de la 2,3-O-ciclohexiliden- $\gamma$ -D-ribonolactona, <b>38</b> .....	128
III.4.1. Preparació dels 2-benzil-2-metilacetoacetats de 2,3-O- isopropiliden- $\gamma$ -D-ribonolactona, <b>43</b> .....	128
III.4.2. Preparació dels 2-(4-bromobenzil)-2-metilacetoacetats de 2,3-O- isopropiliden- $\gamma$ -D-ribonolactona, <b>45</b> .....	130
III.4.3. Preparació dels 2-metil-2-(2-naftilmetil)-acetoacetats de 2,3-O- isopropiliden- $\gamma$ -D-ribonolactona, <b>47</b> .....	132
III.4.4. Preparació dels 2-cinamil-2-metilacetoacetats de 2,3-O- isopropiliden- $\gamma$ -D-ribonolactona, <b>46</b> .....	134

III.4.5. Preparació dels 2-(4-bromobenzil)-2-butilacetoacetats de 2,3-O-isopropiliden- $\gamma$ -D-ribonolactona, <b>49</b> .....	136
III.4.6. Preparació dels 2-butil-2-(2-naftilmetil)acetoacetats de 2,3-O-isopropiliden- $\gamma$ -D-ribonolactona, <b>50</b> .....	138
III.4.7. Preparació dels 2-benzil-2-metilacetoacetats de 2,3-O-ciclohexiliden- $\gamma$ -D-ribonolactona, <b>44</b> .....	140
III.5. Transesterificació dels diastereoisòmers majoritaris derivats de la 2,3-O-isopropiliden- $\gamma$ -D-ribonolactona .....	141
III.5.1. Preparació del (2 <i>R</i> )-2-benzil-2-metil-3-oxobutanoat d'etil, <b>51</b> .....	141
III.5.2. Preparació del (2 <i>R</i> )-2-(4-bromobenzil)-2-metil-3-oxobutanoat d'etil, <b>52</b> .....	143
III.5.5.3. Preparació del (2 <i>R</i> )-2-metil-2-(2-naftilmetil)-3-oxobutanoat d'etil, <b>53</b> .....	144
III.5.4. Preparació del (2 <i>R</i> )-2-(4-bromobenzil)-2-butil-3-oxobutanoat d'etil, <b>54</b> .....	145
III.5.5. Preparació del (2 <i>R</i> )-2-butil-2-(2-naftilmetil)-3-oxobutanoat d'etil, <b>55</b> .....	146
III.6. Transposició de Schmidt dels acetoacetats d'etil disubstituïts .....	147
III.6.1. Preparació del (2 <i>S</i> )-2-acetilamino-3-fenil-2-metilpropanoat d'etil, <b>56</b> .....	147
III.6.2. Preparació del (2 <i>S</i> )-2-acetilamino-3-(4-bromofenil)-2-metilpropanoat d'etil, <b>57</b> .....	148
III.6.3. Preparació del (2 <i>S</i> )-2-acetilamino-2-metil-3-naftilpropanoat d'etil, <b>58</b> .....	150
III.6.4. Preparació del (2 <i>S</i> )-2-acetilamino-2-(4-bromobenzil)-hexanoat d'etil, <b>59</b> .....	151
III.6.5. Preparació del (2 <i>S</i> )-2-acetilamino-2-(2-naftilmetil)-hexanoat d'etil, <b>60</b> .....	152
III.7. Hidròlisi dels $\alpha$ -cetoamidoésters per obtenir els clorhidrats .....	154
III.7.1. Preparació del clorhidrat de la (S)- $\alpha$ -fenilalanina, <b>61</b> .....	154
III.7.2. Preparació del clorhidrat de la (S)- $\alpha$ -(4-bromobenzil)-alanina, <b>62</b> .....	155
III.7.3. Preparació del clorhidrat de la (S)- $\alpha$ -(2-naftilmetil)-alanina, <b>63</b> .....	156
III.7.4. Preparació del clorhidrat de la (S)- $\alpha$ -(4-bromobenzil)-butilglicina, <b>64</b> .....	157
III.7.5. Preparació del clorhidrat de la (S)- $\alpha$ -(2-naftilmetil)-butilglicina, <b>65</b> .....	158
III.8. Preparació de 3-metil-2-pirazolin-5-ones 4,4-disubstituïdes .....	159
III.8.1. Preparació de la (4 <i>R</i> )-4-benzil-3,4-dimetil-2-pirazolin-5-ona, <b>21a</b> .....	159
III.8.2. Preparació de la (4 <i>R</i> )-4-(4-bromobenzil)-3,4-dimetil-2-pirazolin-5-ona, <b>21e</b> .....	160
III.8.3. Preparació de la (4 <i>R</i> )-3,4-dimetil-4-(2-naftilmetil)-2-pirazolin-5-ona, <b>21f</b> .....	161
III.8.4. Preparació de la (4 <i>R</i> )-4-(4-bromobenzil)-3-metil-4-butil-2-pirazolin-5-ona, <b>66</b> .....	162

III.8.5. Preparació de la (4 <i>R</i> )-4-(2-naftilmetil)-3-metil-4-butil-2-pirazolin-5-ona, <b>67</b> .....	163
--	-----

#### IV.-DESCRIPCIÓ EXPERIMENTAL DEL CAPÍTOL II.....165

IV.1. Preparació dels auxiliars quirals i dels catalitzadors emprats.....	167
IV.1.1. Preparació de la (+)-(1 <i>S</i> )-10-camforsulfonamida, <b>158</b> .....	167
IV.1.2. Preparació de la (-)-(camforsulfonil)imina, <b>159</b> .....	167
IV.1.3. Preparació de la (-)-D-camforsultama, <b>93</b> .....	168
IV.1.4. Preparació de l'acetat de l'oxazolidinona d'Evans, <b>160</b> .....	169
IV.1.5. Preparació de l'acetat de la sultama d'Oppolzer, <b>161</b> .....	170
IV.1.6. Preparació de la dissolució de tetrahidroborat de zinc.....	171
IV.1.7. Preparació del bis(salicilaldehiat) de níquel (II) dihidratat, <b>89</b> .....	172
IV.1.8. Preparació del <i>cis</i> -dihidrurotetraquis(trifenilfosfina)-ruteni (II), <b>162</b> .....	172
IV.2. Preparació dels 3-oxoestearats dels auxiliars quirals.....	173
IV.2.1. Preparació de la (4 <i>S</i> )- <i>N</i> -(3-oxooctadecanoïl)-4-benziloxazolidin-2-ona, <b>106</b> .....	173
IV.2.2. Preparació de la (2 <i>R</i> )- <i>N</i> -(3-oxooctadecanoïl)bornano-10,2-sultama, <b>107</b> .....	174
IV.2.3. Preparació del 3-oxoestearat de la 2,3- <i>O</i> -isopropiliden- -D-ribonolactona, <b>109</b> .....	176
IV.3. Preparació dels adductes de Michael derivats de <b>106</b> , <b>107</b> i <b>109</b> .....	178
IV.3.1. Preparació de la (4 <i>S</i> )- <i>N</i> -3-(2'-( <i>N,N'</i> -bis(etiloxicarbonil)hidrazinil)-3'-oxooctadecanoïl)-4-benziloxazolidin-2-ona, <b>112a+112b</b> .....	178
IV.3.2. Preparació de la (4 <i>S</i> )- <i>N</i> -3-(2'-( <i>N,N'</i> -bis( <i>tert</i> butoxicarbonil)hidrazinil)-3'-oxooctadecanoïl)-4-benziloxazolidin-2-ona, <b>113a+113b</b> .....	179
IV.3.3. Preparació de la(4 <i>S</i> )- <i>N</i> -3-(2'-( <i>N,N'</i> -bis(trifluoroetiloxicarbonil)hidrazinil)-3'-oxooctadecanoïl)-4-benziloxazolidin-2-ona, <b>114a+114b</b> .....	180
IV.3.4. Preparació de la (4 <i>S</i> )- <i>N</i> -3-(2'-( <i>N,N'</i> -bis(benziloxicarbonil)hidrazinil)-3'-oxooctadecanoïl)-4-benziloxazolidin-2-ona, <b>115a+115b</b> .....	182
IV.3.5. Preparació de la (4 <i>S</i> )- <i>N</i> -3-(2'-( <i>N,N'</i> -bis(benziloxicarbonil)hidrazinil)-3'-oxooctadecanoïl)bornanil-10,2,-sultama, <b>111a+111b</b> .....	183
IV.4. Preparació dels productes reduïts.....	184
IV.4.1. Preparació de la (4 <i>S</i> )- <i>N</i> -3-((2' <i>R</i> ,3' <i>S</i> )-2'-( <i>N,N'</i> -bis(etiloxicarbonil)hidrazinil)-3'-hidroxiocetadecanoïl)-4-benziloxazolidin-2-ona, <b>118a</b> .....	184

IV.4.2. Preparació de la (4 <i>S</i> )- <i>N</i> -3-((2' <i>R</i> ,3' <i>S</i> )-2'-( <i>N,N'</i> -bis(trifluoroetiloxycarbonil)hidrazinil)-3'-hidroxioctadecanoïl)-4-benziloxazolidin-2-ona, <b>121a</b> .....	186
IV.4.3. Preparació de la (4 <i>S</i> )- <i>N</i> -3-((2',3')-2'-( <i>N,N'</i> -bis(benziloxycarbonil)hidrazinil)-3'-hidroxioctadecanoïl)-4-benziloxazolidin-2-ona, <b>119a</b> .....	187
IV.4.4. Preparació de la (4 <i>S</i> )- <i>N</i> -3-((2',3')-2'-( <i>N,N'</i> -bis(benziloxycarbonil)hidrazinil)-3'-hidroxioctadecanoïl)bornanil-10,2,-sultama, <b>122a</b> .....	189
IV.5. Preparació dels carbamats dels productes reduïts.....	191
IV.5.1. Preparació del 4-clorofenilisocianat de la (4 <i>S</i> )- <i>N</i> -3-((2',3')-2'-( <i>N,N'</i> -bis(etiloxycarbonil)hidrazinil)-3'-hidroxioctadecanoïl)-4-benziloxazolidin-2-ona, <b>124</b> .....	191
IV.5.2. Preparació del 4-clorofenilisocianat de la (4 <i>S</i> )- <i>N</i> -3-((2',3')-2'-( <i>N,N'</i> -bis(benziloxycarbonil)hidrazinil)-3'-hidroxioctadecanoïl)bornanil-10,2,-sultama, <b>125</b> .....	192
IV.5.3. Preparació del 4-nitrofenilisocianat de la (4 <i>S</i> )- <i>N</i> -3-((2',3')-2'-( <i>N,N'</i> -bis(benziloxycarbonil)hidrazinil)-3'-hidroxioctadecanoïl)bornanil-10,2,-sultama, <b>126</b> .....	192
IV.6. Preparació dels pirazoles.....	193
IV.6.1. Preparació de la (4 <i>S</i> )-4-benzil-3-[3(5)-pentadecil-5(3)-pirazolil]-1,3-oxazolidin-2-ona, <b>156</b> .....	193.
IV.6.2. Preparació de la <i>N</i> -[3(5)-pentadecil-5(3)-pirazolil]-(2 <i>R</i> )-bornano-10,2-sultama, <b>157</b> .....	195
IV.7. Trencament d'enllaços N-N no hidrogenolític utilitzant catalitzadors de ruteni.....	196
IV.7.1. Trencament de l'enllaç N-N de la 1,2-difenilhidrazina, <b>140</b> .....	196
IV.7.2. Trencament de l'enllaç N-N de la fenilhidrazina, <b>141</b> .....	197
IV.7.3. Trencament de l'enllaç N-N de la <i>p</i> -metoxifenilhidrazina, <b>146</b> .....	199
IV.7.4. Trencament de l'enllaç N-N de la <i>p</i> -tolilhidrazina, <b>148</b> .....	200
IV.7.5. Trencament de l'enllaç N-N del 2-( <i>N,N'</i> -bis(etoxycarbonil)hidrazino)-3-oxobutanoat d'etil, <b>153</b> .....	201
IV.7.6. Trencament de l'enllaç N-N de la 3- <i>N,N'</i> -bis(etoxycarbonil)hidrazino-2,4-pentanodiona, <b>151</b> .....	202
<b>V.-ÍNDIX DE FÓRMULES</b> .....	<b>205</b>
<b>VI.-BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>221</b>

**. PART I: SÍNTESI D'AMINOÀCIDS  $\alpha,\alpha$ -DISUBSTITUÏTS  
UTILITZANT DERIVATS DE CARBOHIDRATS COM A  
AUXILIARS QUIRALS**



## **I.1.- INTRODUCCIÓ**





## I.1.- INTRODUCCIÓ

En els darrers anys, la síntesi dels  $\alpha$ -aminoàcids disubstituïts s'ha desenvolupat molt a causa de les importants i diverses funcions biològiques i a les propietats farmacològiques i conformacionals que aquests poden presentar com a aminoàcids lliures o bé com a components de pèptids biològicament actius. Tampoc podem oblidar que moltes molècules amb efectes terapèutics contenen aminoàcids no naturals. Concretament els  $\alpha$ -metil  $\alpha$ -aminoàcids són membres importants de la família dels aminoàcids modificats perquè poden provocar variacions en l'activitat fisiològica a través d'efectes conformacionals sobre els pèptids en els quals són incorporats o actuant com a inhibidors enzimàtics (93T3641).

Algunes de les raons que han provocat l'augment de l'interès en la síntesi d'  $\alpha$ -aminoàcids amb centres quaternaris queden resumides a continuació:

- Aquests aminoàcids no proteinogènics, o algun dels seus derivats, poden actuar com a inhibidors d'enzims que metabolitzarien el corresponent aminoàcid natural. Alguns exemples ben coneguts serien la (S)-  $\alpha$ -metil-DOPA (Aldomet) que presenta activitat antihipertensiva per inhibició de la dopa-descarboxilasa o bé l'àcid 2-metilaspàrtic que inhibeix la corresponent transaminasa (97AG(E)995, 91AG(E)243).

- Aquests aminoàcids exerceixen una gran influència sobre l'estructura del pèptid en el qual poden ser incorporats. Per exemple, l'àcid (R)-  $\alpha$ -metilaspàrtic, els àcids (R) o (S)-2-metilglutàmics i les (R) i (S)-  $\alpha$ -metilserines poden ser utilitzats per estabilitzar les conformacions d'hèlix i de plegament en pèptids curts (97AG(E)995). Se sap que els  $\alpha$ -aminoàcids  $\beta$ ,  $\gamma$ -disubstituïts amb un grup metil a la posició  $\beta$  indueixen les conformacions d'hèlix  $3_10$  o d'hèlix  $3_{10}$  quan són incorporats en pèptids i que les conseqüències conformacionals causades depenen fortament de la quiralitat d'aquests monòmers (94T9837). Això té una gran importància per al disseny de "peptidomimètics". Aquests compostos són pèptids sintètics que intenten imitar la conformació de pèptids fisiològicament actius però que presenten una major activitat, selectivitat o estabilitat. La introducció de variacions en la seva estructura provoca un augment de la rigidesa de la seva conformació respecte al pèptid natural i això permet l'estudi de l'estructura molecular dels receptors que reconeixen aquests pèptids i l'obtenció

d'informació sobre l'estructura del pèptid natural i sobre les interaccions pèptid-receptor. En ser aminoàcids tetrasubstituïts en el carboni asimètric presenten una gran estabilitat en el centre estereogènic i això fa que els pèptids en els quals són incorporats presentin una major estabilitat metabòlica i una major resistència a la degradació enzimàtica. Per exemple: de la substitució d'una de les tirosines per la (S)- $\alpha$ -metiltirosina en l'angiotensina II s'obté un pèptid resistent a la degradació quimotríptica (97AG995).

- Aquests aminoàcids poden ser reactius de partida interessants per una gran varietat d'aplicacions sintètiques com ara la síntesi d'anàlegs de productes naturals (97AG(E)225, 94JOC7671).

- Recentment l'aspartama, un dipèptid compost d'àcid L-aspàrtic i de l'èster metílic de la L-fenilalanina, ha estat comercialitzat com un edulcorant sintètic baix en calories. La substitució de la L-fenilalanina per l' $\alpha$ -metilfenilalanina en dues classes d'edulcorants va donar un anàleg de l'aspartama amb el mateix poder edulcorant però amb una estabilitat superior (94TA261, 97T5891).

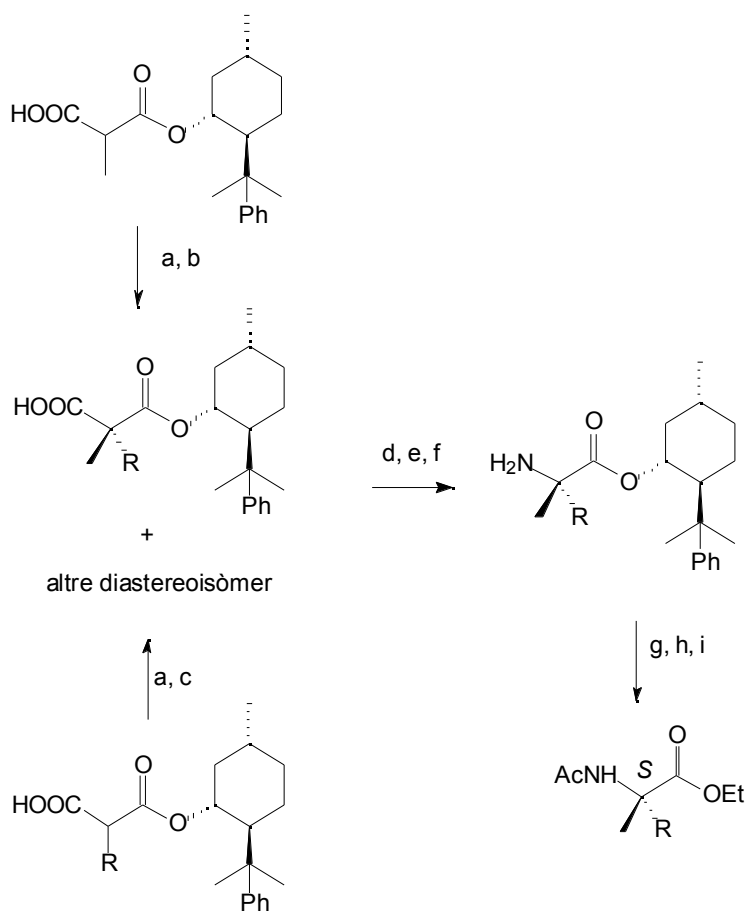
- Dos d'aquests aminoàcids, Aib (àcid  $\alpha$ -aminoisobutíric) i Iva (isovalina) caracteritzen una família important d'antibiòtics naturals, els peptaibols, que alteren la permeabilitat iònica de les membranes biològiques formant canals. Se sap que la presència d' $\alpha$ -aminoàcids  $\beta$ -,  $\gamma$ -disubstituïts en certs pèptids juga un paper crucial en la seva capacitat per formar aquests canals (93T3641, 94T9837).

- Alguns derivats o pèptids d' $\alpha$ -aminoàcids metilats en el carboni presenten una bona cristal·linitat. Això permet la realització d'estudis de difracció de raigs X per estudiar la conformació dels grups protectors o d'altres grups utilitzats habitualment en la síntesi peptídica (93T3641).

Així doncs, donada la importància d'aquests compostos i pel fet que és conegut que sovint els enantiòmers d'un mateix  $\alpha$ -aminoàcid exhibeixen diferents activitats biològiques, s'intenten desenvolupar metodologies pràctiques per a la síntesi asimètrica d' $\alpha$ -aminoàcids  $\beta$ -substituïts enantiopurs (94T1539, 89MI).

Recentment han aparegut dos magnífics articles de revisió del professor Carlos Cativiela sobre la síntesi estereoselectiva d'  $\alpha$ -aminoàcids amb centres quaternaris (98TA3517, 2000TA645). Donat el gran interès que hi ha en el món acadèmic per aquest tema, les aproximacions a la síntesi d'aminoàcids disubstituïts són moltes. A continuació resumirem aquelles que considerem més rellevants i properes al nostre treball. És a dir, aquelles **que utilitzen un inductor de quiralitat unit covalentment a un compost acíclic per governar l'estereoquímica.**

L'any 1989 Fukumoto i col. descriuen l'alquilació diastereoselectiva d'ésters  $\alpha$ -alquilmonomàlònics del (-)-8-fenilmentol (89JOC5413, 91JCS(P1)5259). La reacció es porta a terme utilitzant més de dos equivalents de LDA i neutralitzant el dianió amb un halur d'alquil. S'obté una bona diastereoselectivitat especialment quan s'utilitzen halurs d'al·lil o de benzil. La mescla de diastereoisòmers es sotmet a una transposició de Curtius i posteriorment s'hidrogena el carbamat format. Es fa una separació dels diastereoisòmers per HPLC i finalment, la hidròlisi de l'éster del 8-fenilmentol del producte majoritari dona lloc a un precursor enantiopur d'  $\alpha$ -alquilaminoàcids de configuració S (**esquema 1, taula 1**).



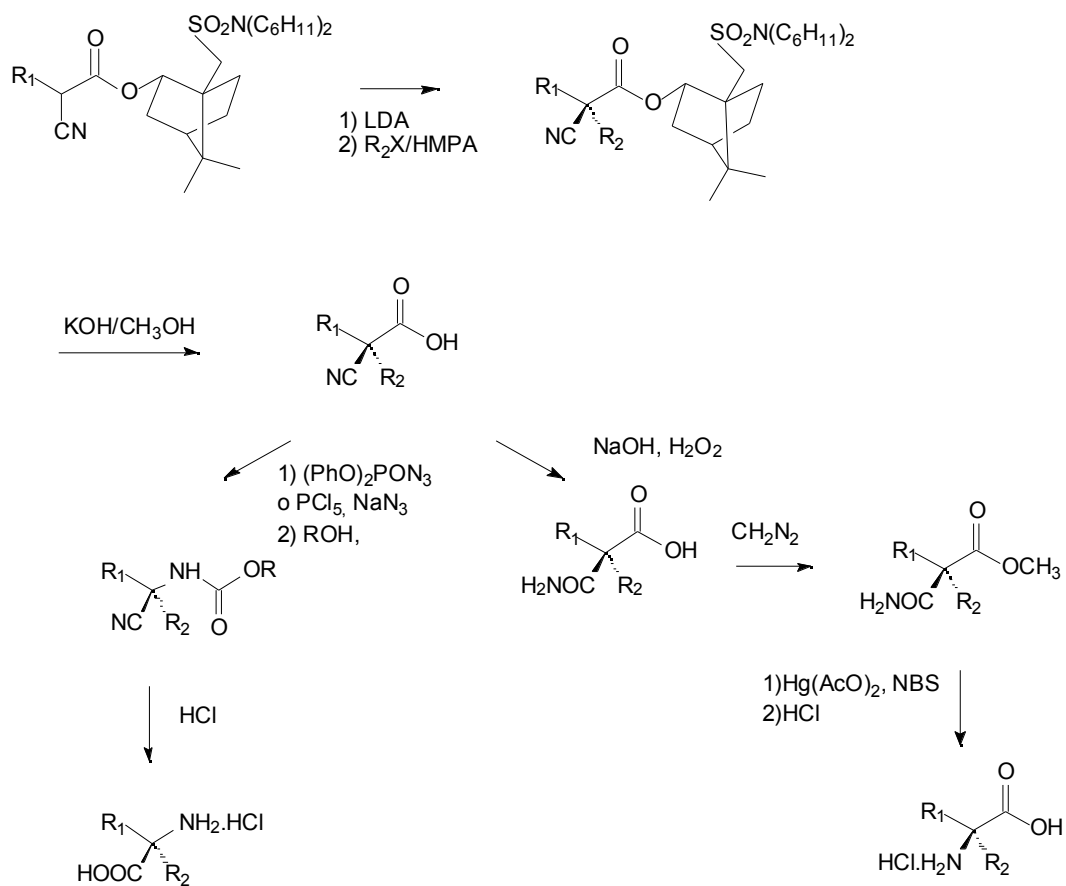
a) >2 eq. LDA; b) RX; c) CH<sub>3</sub>; d) (PhO)<sub>2</sub>PON<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, PhCH<sub>2</sub>OH; e) Pd-C, ciclohexè  
 f) separació per HPLC; g) KOH, 18-corona-6; h) HCl, EtOH; i) Ac<sub>2</sub>O, DMAP.

### Esquema 1

RX	R	r.d.(S:R)
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> I		80:20
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> I		80:20
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> Br		92:8
4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br		89:11
	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	83:17
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	94:6

**Taula 1:** resultats obtinguts per Fukumoto i col.

Un altre mètode, desenvolupat per Cativiela i col., consisteix en l'alquilació diastereoselectiva dels cianoèsters derivats del (1*S*,2*R*,4*R*)-10-diciclohexilsulfamoilisoborneol (**esquema 2**, **taula 2**) (98TA3517). Així s'obtenen els , -dialquilcianoacetats amb bons rendiments i bons excessos diastereomèrics. El diastereoisòmer majoritari es separa per cristal·lització selectiva. De la hidròlisi bàsica dels , -dialquilcianoacetats diastereomèricament purs s'obtenen els corresponents àcids , -dialquilcianoacètics enantiomèricament purs. Després d'una transposició de Curtius i d'una hidròlisi àcida s' arriba a un dels dos possibles enantiòmers dels -alquilaminoàcids. Per una altra banda, la hidròlisi bàsica del grup ciano fins a l'amida seguida d'una esterificació de l'àcid carboxílic porta fins als amidoèsters. Aquests, després d'una transposició de Hoffman i d'una posterior hidròlisi àcida, permeten la preparació de l'altre enantiòmer dels -alquilaminoàcids.

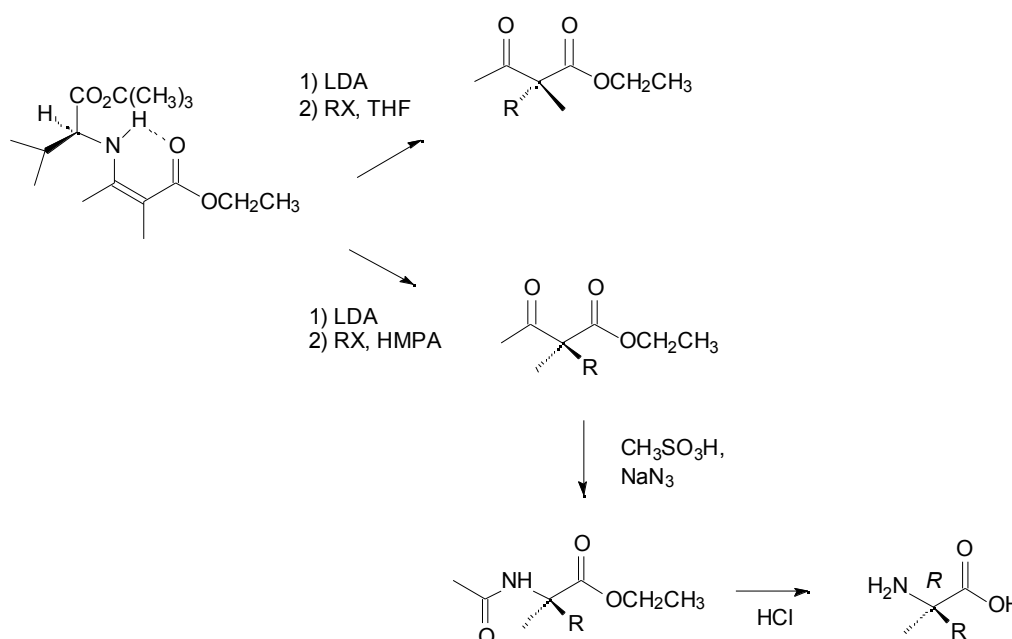


Esquema 2

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub> X	r.d.
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> I	80:20
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> I	80:20
CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> I	91:9
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	CH <sub>3</sub> I	82:18
(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH	CH <sub>3</sub> I	86:14
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> I	90:10
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> I	>98:2
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> I	93:7

Taula 2: resultats de Cativiela i col.

Una altra aproximació és la de Koga i col. (84JA2718, 84TL5677, 86TL715). Aquesta es basa en l'alquilació d'enamines quirals obtingudes a partir de  $\alpha$ -cetoésters i de l'éster *tert*-butílic de la L-valina (**esquema 3, taula 3**). Georg i col. sotmeten els  $\alpha$ -cetoésters  $\alpha,\beta$ -disubstituïts enantiomèricament purs obtinguts emprant el mètode de Koga, a una transposició de Schmidt i a una posterior hidròlisi àcida (88TL403). El procés permet l'obtenció de la (*R*)- $\alpha$ -metilfenilalanina, de la (*R*)- $\alpha$ -(2-naftilmetil)-alanina i de l'àcid (*R*)- $\alpha$ -metilaspàrtic. Aquest mètode té la limitació que el procés de dialquilació ha de ser completament diastereoselectiu perquè s'obtenen directament els  $\alpha$ -cetoésters dialquilats sense l'auxiliar quiral i, si hi ha mescles, no es podran separar amb els mètodes físics convencionals.



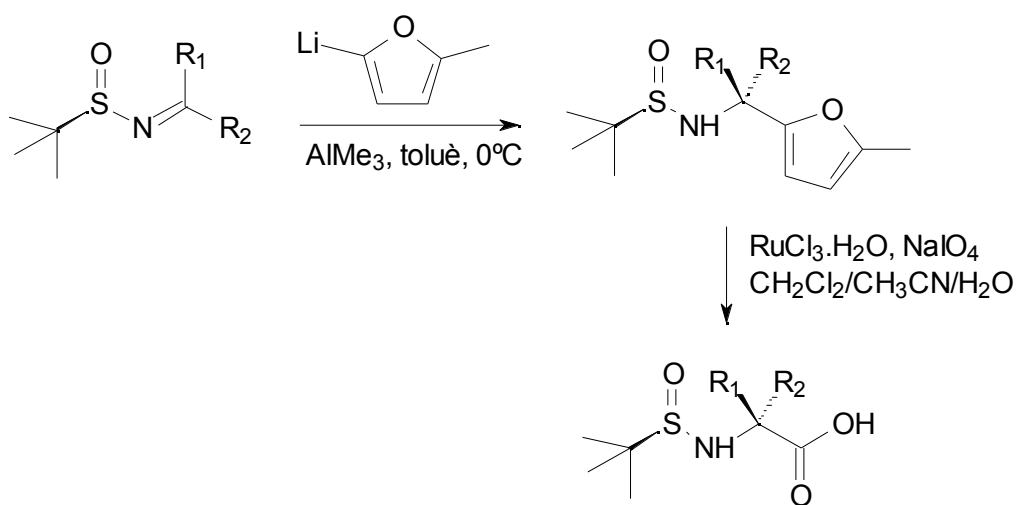
Esquema 3

RX	r.d.
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	96:4
2-NafCH <sub>2</sub> Br	>95:5
CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> Br	88:12

Taula 3: resultats obtinguts per Koga i col.



Una de les últimes aproximacions aparegudes a la bibliografia és la de Ellman i col. (01TL1433) (**esquema 4, taula 4**). Caldria remarcar que aquesta publicació és posterior al nostre treball. El producte de partida en aquest cas són diverses imines de sulfinil. Un cop feta l'addició de 2-litio-5-metilfurà a aquests compostos, seguida de l'oxidació utilitzant  $\text{RuCl}_3$  catalític/ $\text{NaIO}_4$ , s'obtenen els aminoàcids protegits amb bons rendiments i molt bones diastereoselectivitats. Els compostos diastereomèricament purs s'obtenen per recristal·lització.



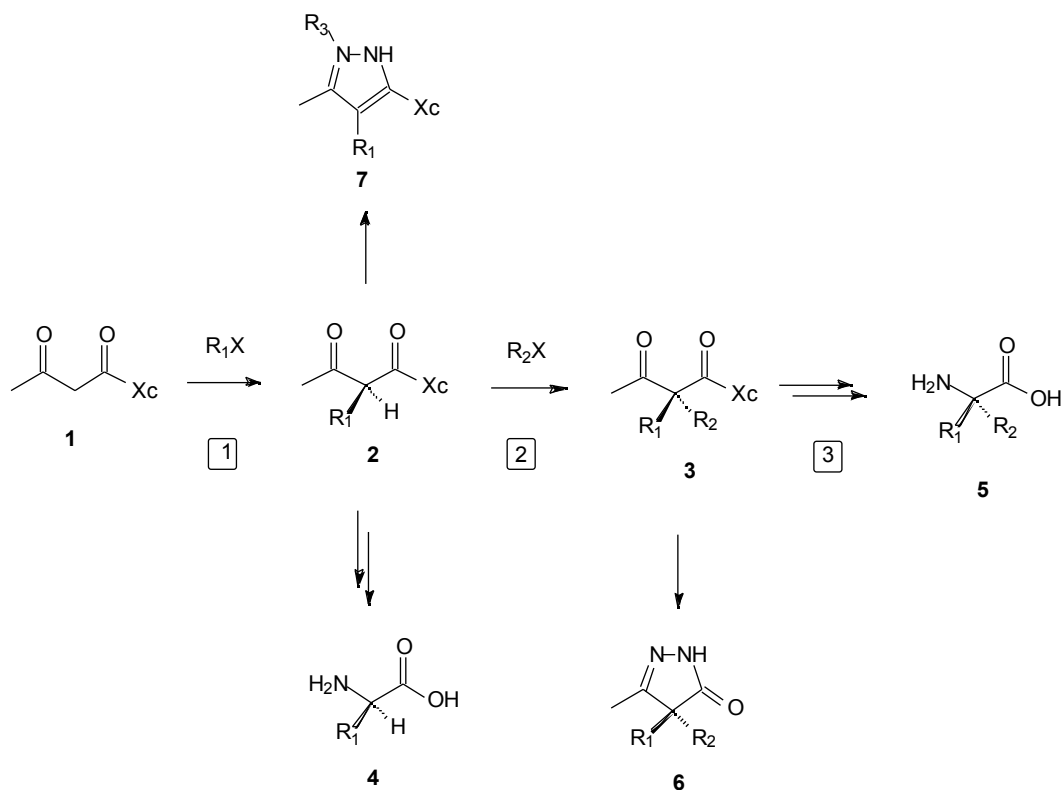
**Esquema 4**

$R_1$	$R_2$	Rdt. etapa 1 (%)	r.d.	Rdt. etapa 2 (%)
Me	Ph	80	99:1	62
Bu	Ph	87	97:3	67
Me	<i>i</i> -Pr	97	94:6	63
Bu	<i>i</i> -Pr	91	80:20	69
Me	<i>i</i> -Bu	75	75:25	69

**Taula 4:** resultats obtinguts per Ellman i col.

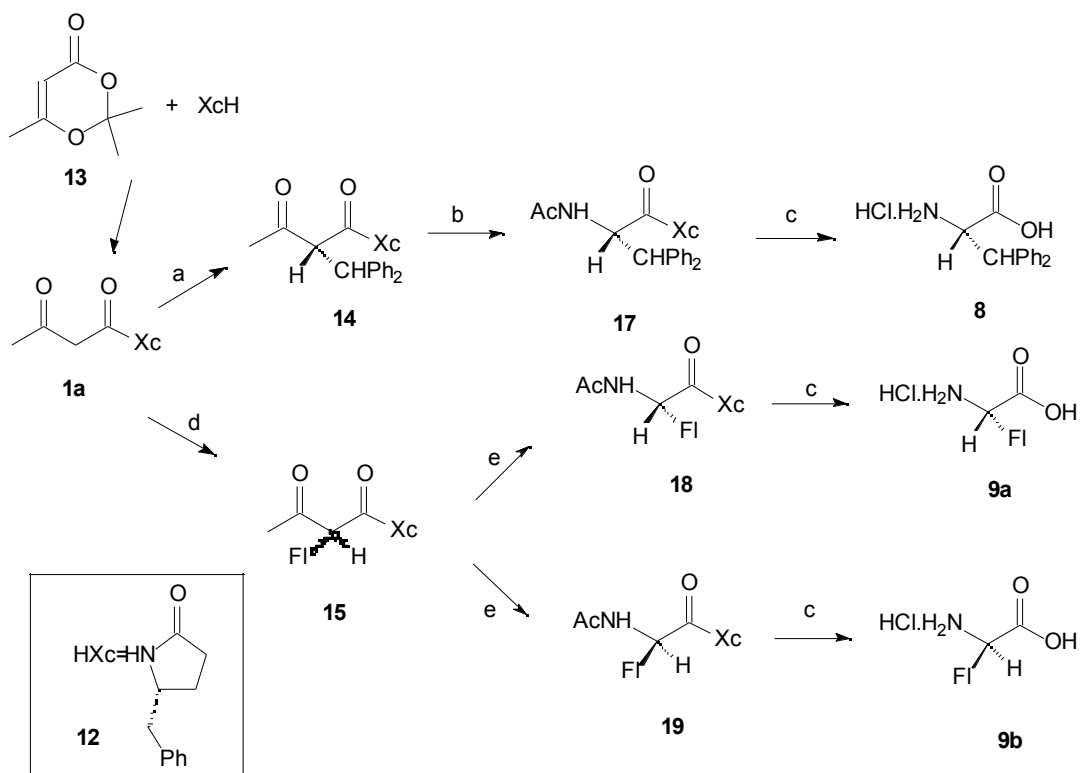
En el nostre grup de treball es va plantejar un esquema de treball general que partia de derivats enantiopurs de l'àcid acetoacètic que continguessin un inductor de quiralitat (veure **1, esquema 5**). L'estratègia es basa en l'obtenció de productes versàtils monoalquilats com **2** o bé dialquilats com **3** que

permetin transformacions químiques posteriors tot mantenint l'estereoquímica predefinida en el pas de l'alquilació (**esquema 5**). Les alquilacions dels compostos -dicarbonílics es podrien realitzar tant per mètodes convencionals com a través de la utilització dels seus complexos amb metalls de transició en el cas d'halurs d'alquil poc reactius en substitucions nucleòfiles. El nostre grup de treball té una gran experiència en aquest camp (96T3377, 97MI398).



**Esquema 5**

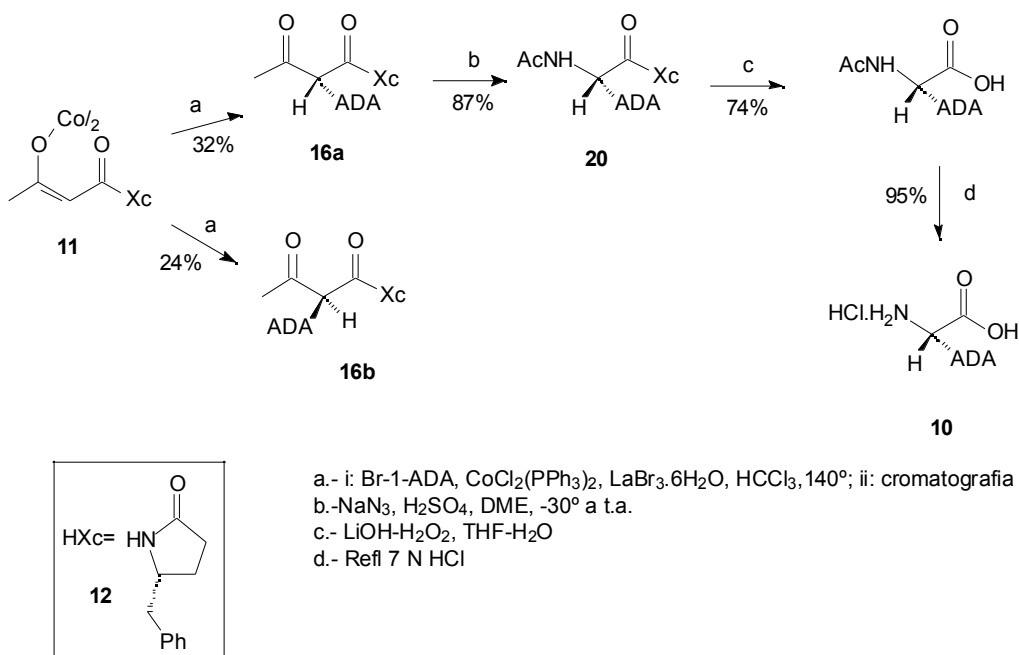
N. Gàlvez en la seva tesi doctoral va treballar en l'etapa 1 i en la transformació de **2** fins a **4** preparant derivats enantiopurs de la glicina com ara la difenilmetilglicina, **8**, la 9-fluorenilglicina, **9**, i la (1-adamantil)glicina, **10**, (**esquema 6 i 7**) a partir de l'alquilació diastereoselectiva de derivats quirals de l'àcid acetoacètic (96TL6197). El producte **1a** (**esquema 6**) obtingut fàcilment per la reacció de l'oxazolidinona d'Evans, **12**, amb la 2,2,6-trimetil-4*H*-1,3-dioxen-4-ona, **13**, (95POL1397), s'alquila de forma raonadament estereoselectiva (r.d. del 80:20). Els productes **14** i **15** s'obtenen utilitzant  $K_2CO_3$  com a base i tetraclorocobaltat de bis(benziltrimetilamoni) com a catalitzador. Aquest mètode millora els rendiments químics i els excessos diastereomèrics obtinguts en reaccions d'alquilació convencionals.



- a.-i:  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $[\text{CoCl}_4]^{2-} 2[\text{PhCH}_2\text{NMe}_3]^+$ ,  $\text{Ph}_2\text{CHBr}$ ,  $\text{HCCl}_3$ ,  $50^\circ$ ; ii: cromatografia  
 b.-  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , DME,  $-30^\circ$  a t.a.  
 c.-i:  $\text{LiOH}$ ,  $\text{THF-H}_2\text{O}$ ; ii: Refl 6-7 N HCl  
 d.-  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $[\text{CoCl}_4]^{2-} 2[\text{PhCH}_2\text{NMe}_3]^+$ , Br-9-Fl,  $\text{HCCl}_3$ ,  $50^\circ$   
 e.- i:  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , DME,  $-30^\circ$  a t.a., després  $60^\circ$ ; ii: cromatografia

### Esquema 6

En el cas del bromur d'adamantil, halur d'alquil molt inert en reaccions de substitució nucleòfila, es parteix del complex de cobalt **11**, per tal que l'alquilació es produeixi a través d'un mecanisme diferent (**esquema 7**). Aquest mecanisme ha estat estudiat en profunditat en el nostre grup i consisteix bàsicament en un mecanisme en cadena en el qual intervenen processos redox entre espècies de Co (I) i Co (III). La iniciació d'aquest procés passa per la generació prèvia del radical alquil corresponent promoguda pel metall (88TL1465, 93T6451, 93T6437, 97MI93). El complex **11** es prepara a partir de **1a** i el tetracobaltat de bis(benziltrimetilamoni) (95POL1397).



### Esquema 7

Les  $\alpha$ -alquil-  $\beta$ -cetoamides **14**, **15** i **16** tenen un protó en el carboni intercarbonílic. El fet que els grups alquilícs adamantil, fluorenil i benzidril són grups amb gran impediment estèric proporciona estabilitat configuracional i fa possible una transposició de Schmidt que respecti l'estereoquímica. Amb altres substituents, en les condicions de la transposició de Schmidt ( $\text{NaN}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  o bé  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ ), es produeix l'equilibració configuracional. Cal remarcar que es va fer un estudi paral·lel d'optimització de la transposició de Schmidt (96T1609) que ens va portar a utilitzar DME com a dissolvent en lloc dels clàssics dissolvents clorats (perill d'explosió).

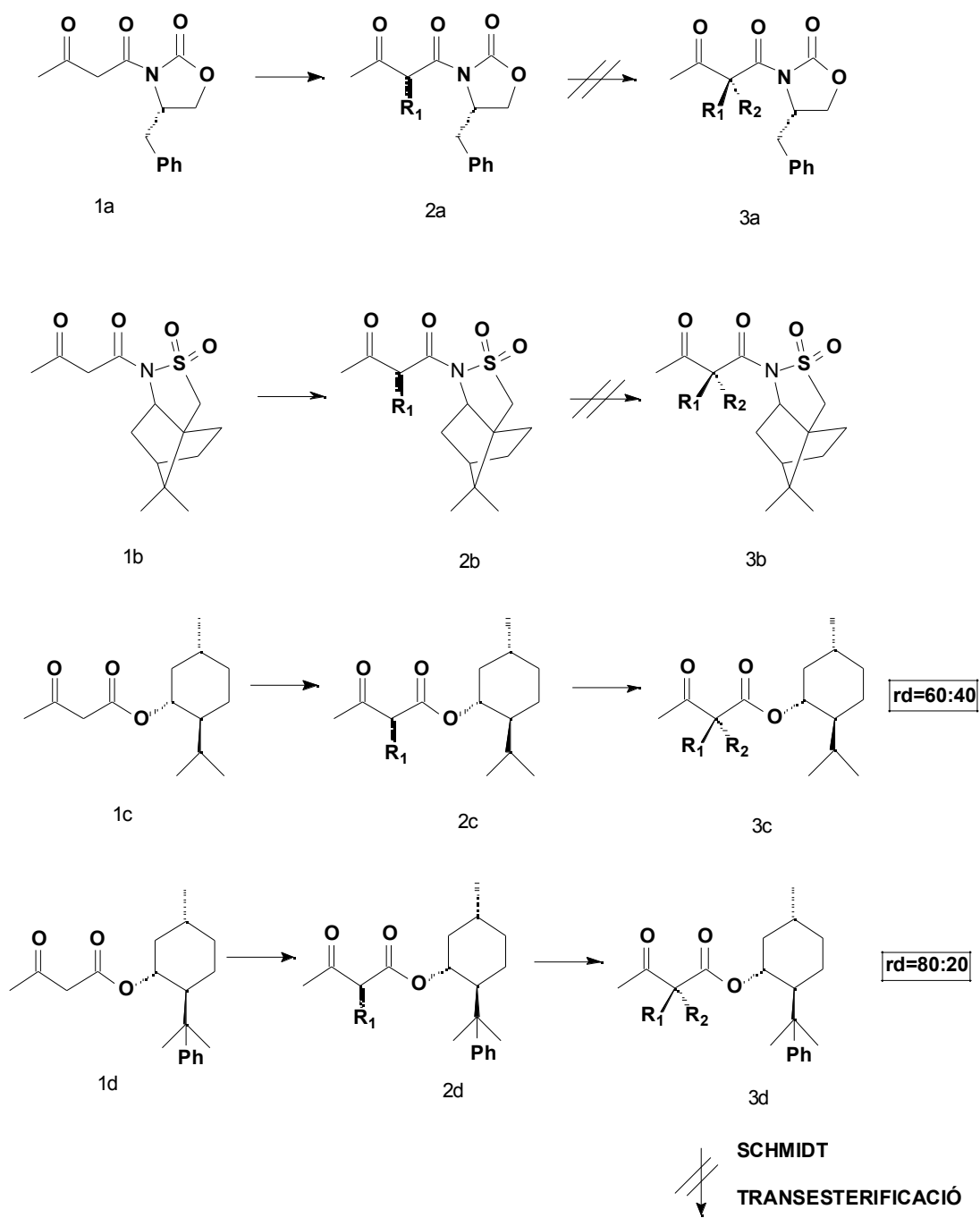
Per una altra banda R.M. Sebastián va preparar una sèrie de pirazoles del tipus **7** (esquema 5) a partir de **2** i de diferents hidrazines tot mantenint l'auxiliar quiral. En condicions molt àcides s'evita la formació de les correponents pirazolones (99S157).

Amb aquests precedents, en el nostre grup ens vam proposar de fer un pas més enllà i realitzar una segona alquilació sobre derivats monoalquilats de l'àcid acetoacètic per tal d'obtenir  $\alpha$ -aminoàcids amb centres quaternaris. A l'esquema 5 es pot veure l'estratègia que es va idear. L'etapa 1 consistiria en una alquilació dels compostos  $\alpha$ -dicarbonílics que posseeixen un auxiliar quiral Xc. L'etapa 2 hauria de ser una alquilació diastereoselectiva sobre els productes monoalquilats. Aquesta aproximació, en la qual s'utilitza un

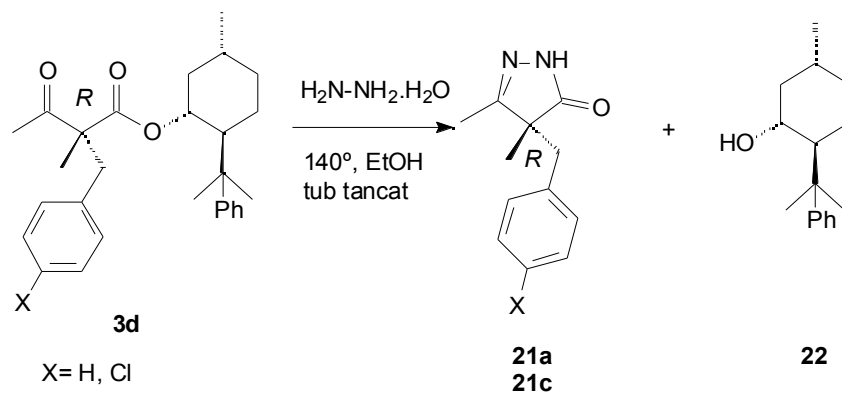
inductor de quiralitat, té l'avantatge que, encara que els excessos diastereomèrics no són gaire elevats, els diastereoisòmers es poden separar mitjançant tècniques físiques convencionals. A l'etapa 3 efectuariem una transposició de Schmidt sobre el diastereoisòmer majoritari pur (ara sense les dificultats derivades de la presència d'un protó làbil) i a continuació una hidròlisi àcida per obtenir els aminoàcids de forma enantiomèricament pura. Després de la recuperació de l'auxiliar quiral els excessos enantiomèrics del producte obtingut acostumen a ser del voltant del 100%.

R.M. Sebastián a la seva tesi doctoral va iniciar aquests treballs fent un estudi de les etapes 2 i 3 (**esquema 5**) amb diferents auxiliars quirals. Va demostrar que utilitzant la (4*S*)-4-benziloxazolidin-2-ona o la (2*R*)-bornano-10,2-sultama, la dialquilació sobre **2a** i **2b** no és possible (**esquema 8**). Utilitzant el (1*S*,3*S*,4*R*)-(+)-mentol, la dialquilació funciona amb bons rendiments químics però els excessos diastereomèrics són baixos i no es poden separar els diastereoisòmers mitjançant les tècniques habituals. Aquests problemes es resolen utilitzant el (1*R*,3*R*,4*S*)-(-)-8-fenilmentol amb el qual s'obtenen rendiments químics i excessos diastereomèrics força elevats. Els  $\alpha$ -cetoéstereos dialquilats en la posició intercarbonílica es poden separar com a diastereoisòmers purs. Ara bé, la transposició de Schmidt directa sobre **3d** no és possible. D'altres transformacions alternatives com ara la hidròlisi o bé la transesterificació tampoc són possibles (**esquema 8**).

A partir de **3d**, R.M. Sebastián va assolir la primera síntesi de 3-metil-2-pirazolin-5-ones 4,4-disubstituïdes enantiomèricament pures (99S157). Això va demostrar la versatilitat de **3**. Pels productes **3d** es va poder realitzar un estudi per difracció de raigs X que va permetre conèixer la configuració absoluta del nou centre estereogènic creat en la dialquilació (**esquema 9**). La configuració absoluta de les 3-metil-2-pirazolin-5-ones 4,4-disubstituïdes enantiomèricament pures va resultar ser *R*.



Esquema 8



### Esquema 9

Aquest és el marc que ens porta a definir els objectius que ens plantegem en la primera part d'aquesta tesi.

## **I.2.- OBJECTIUS**





## I.2.- OBJECTIUS

Les dificultats prèvies que s'havien tingut en el nostre grup amb el (-)-8-fenilmentol ens van fer pensar que la utilització d'un alcohol primari enlloc d'un de secundari permetria facilitar les transformacions posteriors sobre l'acetoacetat dialquilat de l'auxiliar triat. Vam elegir la 2,3-O-isopropiliden- -D-ribonolactona com a nou auxiliar quiral. Cal destacar la seva fàcil assequibilitat en comparació amb el (-)-8-fenilmentol que és el que fins el moment millors resultats ens havia donat en quant a diastereoselecció. Ens vam proposar doncs, fer un estudi de les alquilacions diastereoselectives sobre l'acetoacetat de la 2,3-O-isopropiliden- -D-ribonolactona.

En el cas que els excessos diastereomèrics i els rendiments químics siguin correctes, farem un estudi de la transposició de Schmidt sobre els substrats dialquilats i de la conversió final fins els aminoàcids disubstituïts enantiomèricament purs.

També ens vam proposar de realitzar la síntesi de noves 2-pirazol-5-ones 4,4-disubstituïdes a partir dels productes dialquilats. Aquest resultat a més a més ens permetria conèixer la configuració absoluta del nou centre estereogènic creat en la dialquilació.



### **I.3.-RESULTATS**

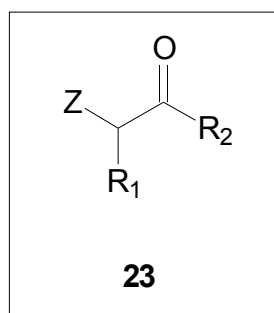


## I.3.- RESULTATS

### I.3.1. Alquilació diastereoselectiva de compostos $\alpha$ -alquil- $\beta$ -dicarbonílics acíclics

#### I.3.1.1. Experiències prèvies del nostre grup i d'altres grups

A la literatura trobem descrites diferents aproximacions a la dialquilació diastereoselectiva de metilens actius en compostos del tipus **23** (**figura 1**) de cadena oberta.

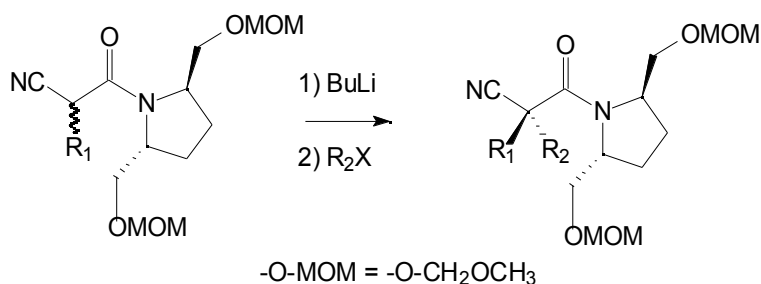


**Figura 1**

Aquest procés té dues dificultats intrínseques:

- la dialquilació és un procés molt sensible als impediments estèrics.
- la diastereoselecció és més difícil que en el cas d'utilitzar substrats cíclics perquè aquests són molt més rígids.

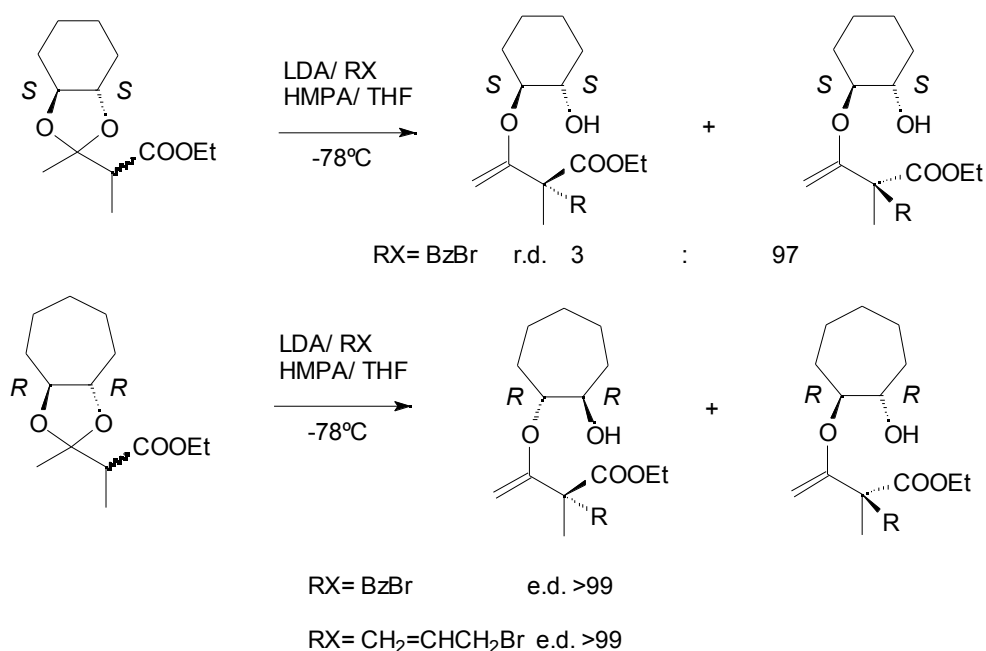
Katsuki i col. han demostrat que treballant amb un grup ciano a la posició  $\alpha$ , estèricament poc exigent (tipus **23** amb Z= CN i R<sub>2</sub> essent un auxiliar quiral), s'afavoreix la formació adequada de l'enolat i la segona alquilació (**esquema 10**). L'auxiliar quiral en aquest cas és una pirrolidina 2,5-disubstituïda amb simetria C<sub>2</sub>, pirrolidina no comercial i força difícil d'obtenir en forma enantiomèricament pura.



**Esquema 10**

Seguint una estratègia similar, Cativiela i col. han posat a punt la dialquilació diastereoselectiva com a pas clau per a la síntesi d'aminoàcids enantiomèricament purs (**esquema 2**, introducció).

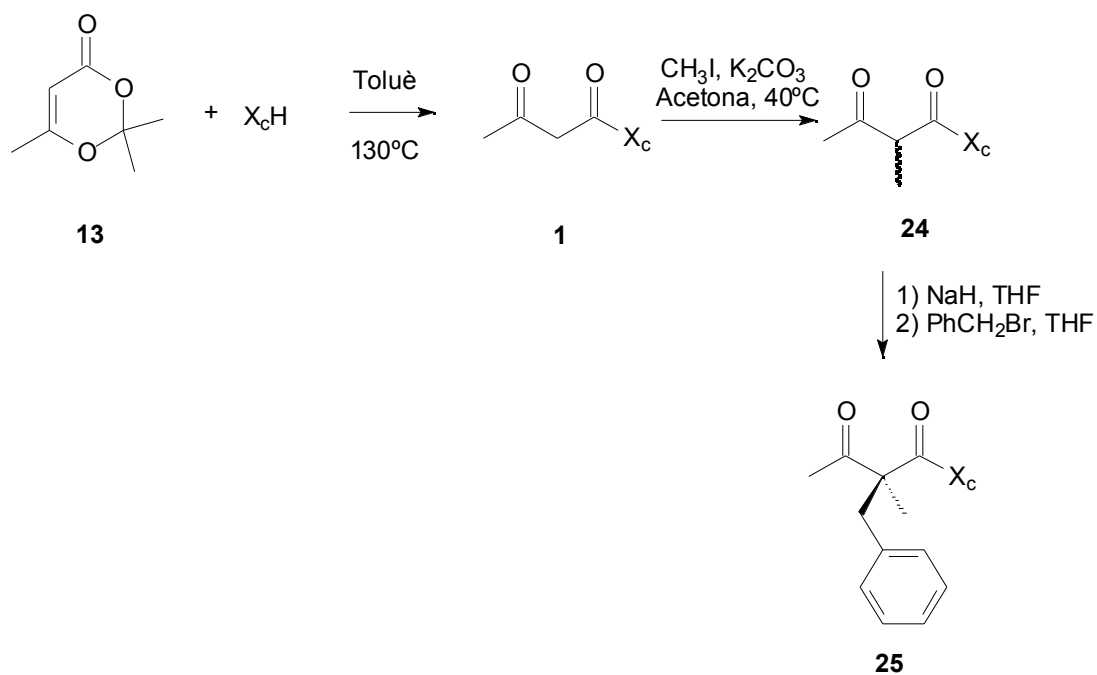
Una aproximació alternativa consisteix en la incorporació de l'auxiliar quiral en forma d'enamina (**esquema 3**, introducció) o a través de la formació d'un acetal. Al grup de Sakai i col. es deuen els treballs de dialquilació asimètrica de  $\alpha$ -cetoèsters utilitzant com a auxiliars quirals 1,2-cicloalcanodiols enantiomèricament purs (**esquema 11**).



**Esquema 11**

Els exemples d'alquilacions asimètriques de compostos tipus **23** amb  $Z = \text{R}_3\text{CO}-$  i  $\text{R}_2$  essent un auxiliar quiral, són escassos a la literatura. Recordem els treballs ja citats de Fukumoto, que utilitza derivats quirals de l'àcid malònic (**esquema 1**, introducció).

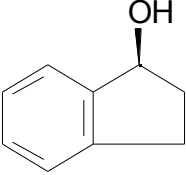
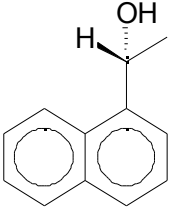
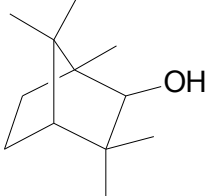
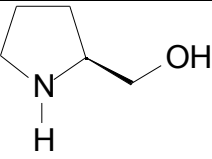
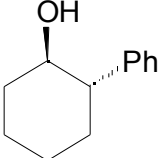
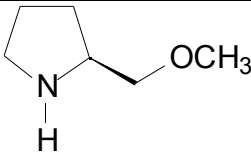
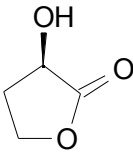
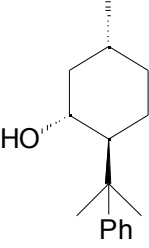
La nostra aproximació parteix de derivats quirals de l'àcid acetoacètic. R.M. Sebastián havia fet uns estudis previs d'optimització de l'inductor de quiralitat. La reacció que es va utilitzar com a referència és la dialquilació dels 2-metilacetoacetats dels auxiliars quirals, **24**, utilitzant el bromur de benzil com a electròfil (**esquema 12**).



Esquema 12

Nom comercial i número de Xc-H	Fórmula de Xc-H	<b>25</b> (e.d.%)
(1S,2S,3S,5R)-(+)- Isopinocanfeol <b>26</b>		<b>25a</b> (0)
[(1S)-endo]-(-)- Borneol <b>27</b>		<b>25b</b> (20-25)
(-)-Nopol <b>28</b>		<b>25c</b> (10)



(S)-(+)-Indanol <b>29</b>		<b>25d</b> (10)
(R)-(+)-1-(2-naftil)etanol <b>30</b>		<b>25e</b> (40)
(-)-fencol <b>31</b>		<b>25f</b> (10)
N-metil-L-prolinol <b>32</b>		<b>25g</b> (no obtingut)
(1R,2S)-trans-2-fenil-1-ciclohexanol <b>33</b>		<b>25h</b> (20-25)
(S)-2-metoximetil-pirrolidina <b>34</b>		<b>25i</b> (38)
(R)-(-)-pantolactona <b>35</b>		<b>25j</b> (no obtingut)
(1R,3R,4S)-(-)-(-)-fenilmentol <b>22</b>		<b>25k</b> (66)

**Taula 5:** excessos diastereomèrics obtinguts en la segona alquilació dels productes **24**.

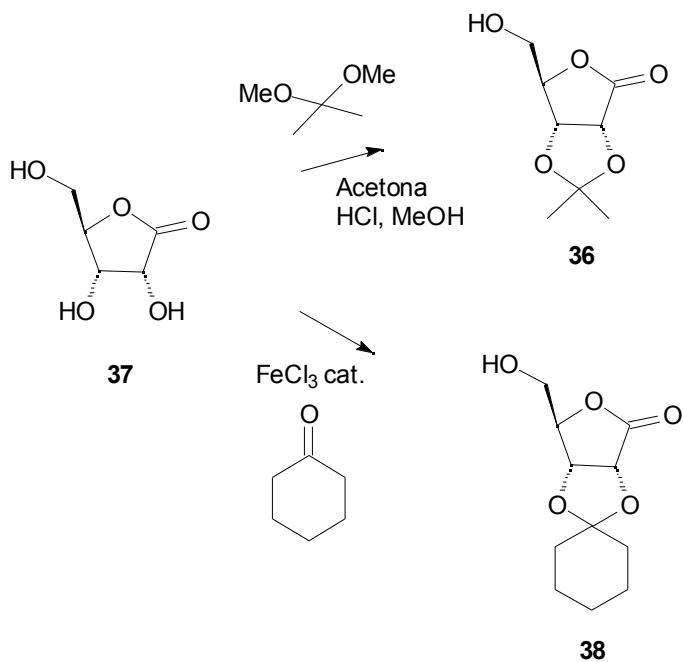
Dels resultats que es descriuen a la **taula 5** voldríem remarcar que el (-)-8-fenilmentol, **22**, és el que dona els millors excessos diastereomèrics. Dels alcohols primaris que es van provar el (-)-nopol, **28**, dona un excés diastereomèric molt pobre i l'*N*-metil-L-prolinol, **32**, no dona reacció química.

### **I.3.1.2. Elecció de la 2,3-O-isopropiliden- $\gamma$ -D-ribonolactona, **36**, com a auxiliar quiral**

Com figura en els objectius del present treball, el que ens vam plantejar va ser buscar un inductor de quiralitat del qual ens poguéssim deslliurar fàcilment un cop generat el centre estereogènic. Vam pensar en un alcohol primari per substituir el (-)-8-fenilmentol. Aquest era l'inductor que millors resultats havia donat quant a diastereoselectivitat, però els seus ésters no es van poder ni hidrolitzar ni transesterificar a causa del gran impediment estèric que presentaven. La utilització d'un alcohol primari podia, però, presentar un problema: en allunyar l'inductor de quiralitat del centre estereogènic podria ser que els excessos diastereomèrics no fossin bons.

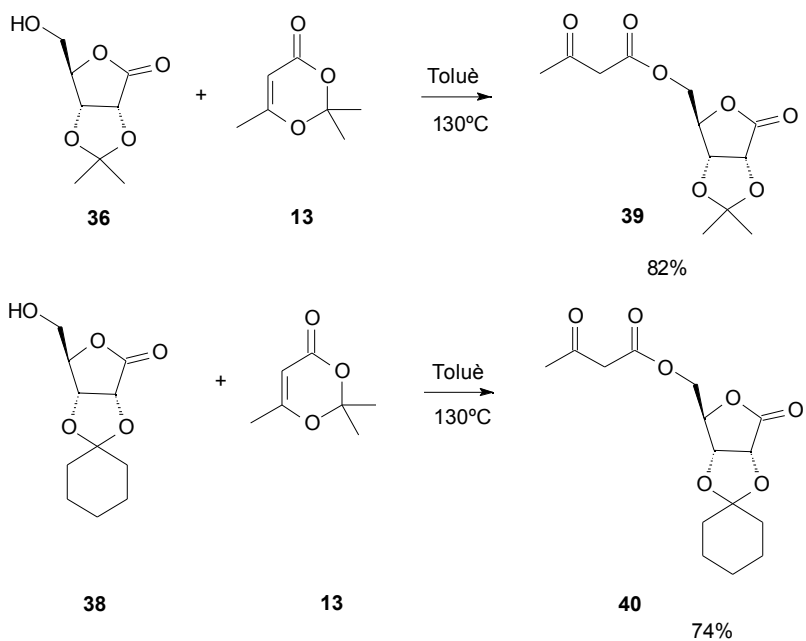
Els carbohidrats s'han utilitzat molt com a productes de partida d'origen natural per síntesi asimètrica ja que formen part de l'anomenat "chiral pool". Alguns d'ells també s'han utilitzat com a inductors de quiralitat (93AG(E)336).

Nosaltres vam escollir dos derivats de la D-(+)-ribonolactona, **37**, producte comercial. La 2,3-O-isopropiliden- $\gamma$ -D-ribonolactona, **36**, i la 2,3-O-ciclohexiliden- $\gamma$ -D-ribonolactona, **38** s'obtenen amb rendiments del 73% a partir de **37** (**esquema 13**).



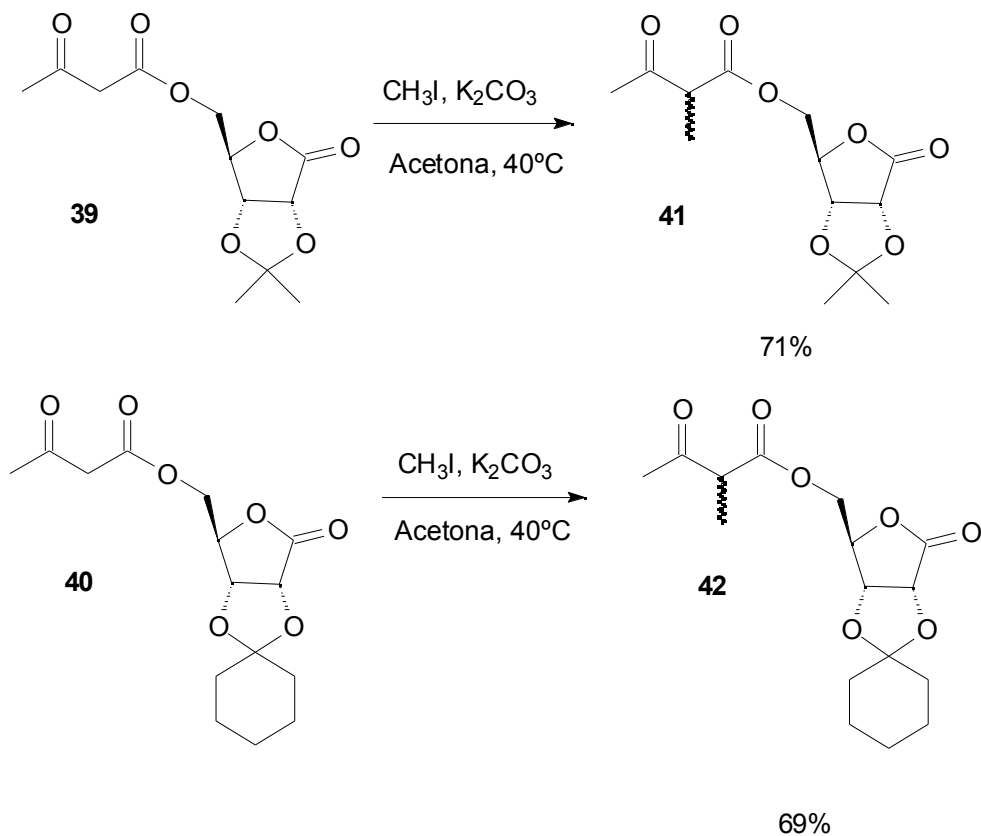
Esquema 13

Vam triar dues proteccions ben diferents de la D-(+)-ribonolactona, **37**, per tal d'estudiar com influeix aquesta zona de la molècula en la diastereoselecció del procés de dialquilació. La reacció de **36** i **38** amb la 2,2,6-trimetil-1,3-dioxen-4-ona en el si de toluè a reflux permet obtenir els corresponents acetoacetats amb bons rendiments químics (85JOC2431) (**esquema 14**).

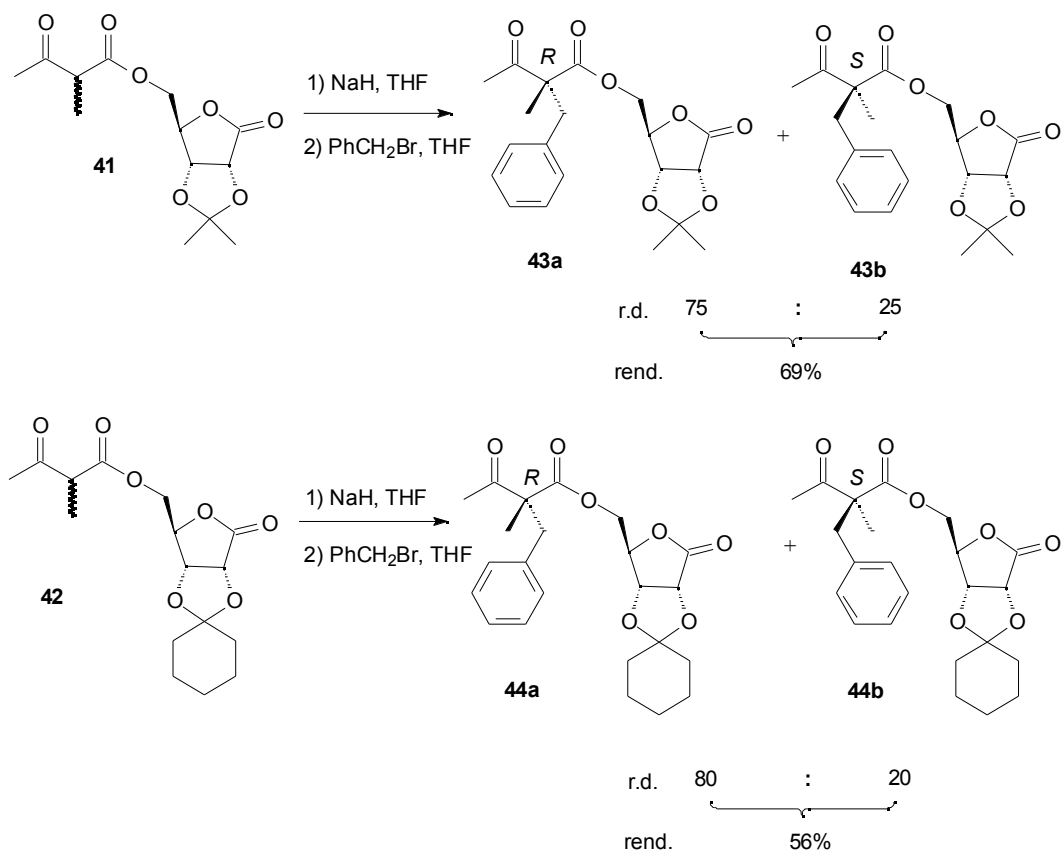


Esquema 14

La metilació de **39** i **40** es va fer amb iodur de metil i carbonat de potassi en el si d'acetona a 40°C (**esquema 15**). Els 2-metilacetoacetats **41** i **42** s'aïllen com una mescla diastereomèrica 1:1. Cal esmentar que utilitzant 1.3 equivalents de CH<sub>3</sub>I s'arriba a un compromís entre producte sense reaccionar i producte de dimetilació. Tot i això els rendiments són acceptables. La utilització de NaH com a base en THF no provoca una millora notable.

**Esquema 15**

Per poder comparar amb els resultats obtinguts per R.M. Sebastián, la dialquilació es va fer amb bromur de benzil en les mateixes condicions que les indicades a l'**esquema 12**. A l'**esquema 16** s'observa que els excessos diastereomèrics són de l'ordre dels que s'obtenen amb el (-)-8-fenilmentol.



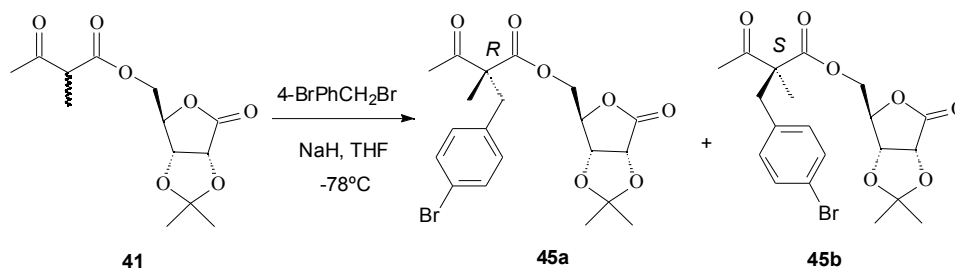
### Esquema 16

Podem observar que per **42** l'excés és una mica millor però el rendiment químic baixa i a més no es poden separar els dos diastereoisòmers **44a** i **44b** per les tècniques habituals. En canvi en el cas de **41** es poden separar parcialment els dos diastereoisòmers. Amb aquests resultats vam elegir la 2,3-O-isopropiliden- $\gamma$ -D-ribonolactona, **36**, com a inductor de quiralitat per al nostre treball.

#### I.3.1.3. Intents d'optimització de la dialquilació dels 2-metilacetoacetats de la 2,3-O-isopropiliden- $\gamma$ -D-ribonolactona, **41**.

Per tal d'intentar millorar l'eficiència del procés de dialquilació diastereoselectiva, es van realitzar una sèrie d'experiments modificant algunes variables.

Es va intentar realitzar l'optimització de la reacció indicada a l'**esquema 17** en la qual s'utilitza el bromur de 4-bromobenzil com a electròfil en lloc del bromur de benzil amb el qual havíem estat treballant fins al moment. Això és degut al fet que, a diferència del bromur de benzil, el bromur de 4-bromobenzil és sòlid i no lacrimogen.



Esquema 17

A la **taula 6** s'han resumit tots els experiments que es van realitzar. El canvi de la base utilitzada per formar l'enolat no ens va portar a cap millora (Exp. 1-4, **taula 6**). Destaquem que l'LDA, que és una base que s'utilitza freqüentment en processos d'aquest tipus i que dona bons resultats, en el nostre cas ens porta a una mescla diastereomèrica 1:1.

Seguidament, utilitzant NaH com a base, vam estudiar l'efecte del canvi de dissolvent per un de més polar sobre la diastereoselecció. L'addició de DMPU ( $E_T^N=0.352$ ) al THF (proporció THF:DMPU = 3:1) o el canvi del THF ( $E_T^N=0.207$ ) per DMPU no va millorar els excessos diastereomèrics (Exp. 5-6, **taula 6**).

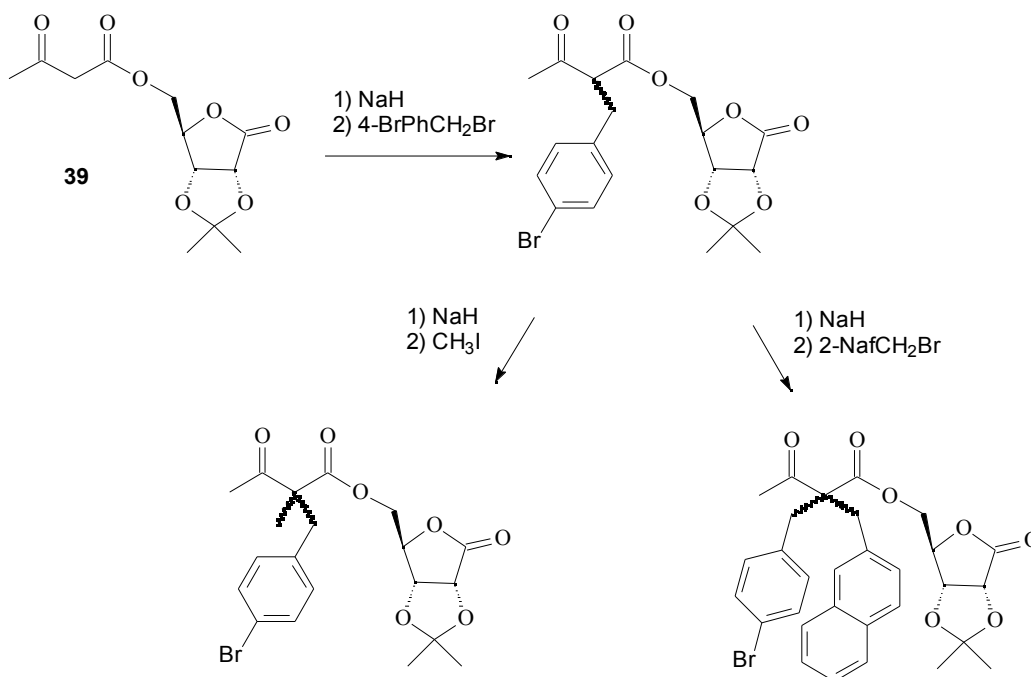
De la mateixa manera, variacions de la temperatura tampoc van millorar els excessos (Exp. 7, **taula 6**).

Experiment	Base	Dissolvent	Temperatura	r.d.
1	NaH	THF	-78°C a t.a.	78:22
2	$C_{22}H_{63}N_{13}P_4^*$	THF	-78°C a t.a.	75:25
3	$[(CH_3)_3Si]_2NNa$	THF	-78°C a t.a.	cru complex
4	LDA	THF	-78°C a t.a.	50:50
5	NaH	THF:DMPU (3:1)	-78°C a t.a.	70:30
6	NaH	DMPU	-78°C a t.a.	68:32
7	NaH	THF	-10°C constant	78:22

\* base de tipus "phosphazene" o de Schwesinger.

**Taula 6:** intents d'optimització de la reacció de l'**esquema 17**.

Vam pensar d'invertir el procés d'addició dels substituents. És a dir, monoalquilar amb bromur de 4-bromobenzil i dialquilar amb iodur de metil o un altre electròfil com ara el bromur de 2-naftilmetil (**esquema 18**). El rendiment de la primera alquilació va ser d'un 52%. La dialquilació va funcionar per als dos electròfils però els excessos diastereomèrics van ser nuls.

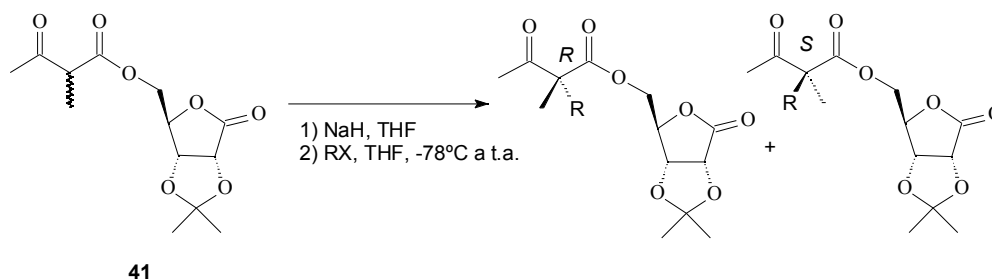


Esquema 18

Així doncs els millors resultats s'obtenen utilitzant NaH com a base, THF com a dissolvent i realitzant la dialquilació a  $-78^{\circ}\text{C}$ , deixant evolucionar el sistema fins a t.a.

#### I.3.1.4. Reaccions de diferents halurs d'alquil amb els acetoacetats monoalquilats de la 2,3-O-isopropiliden- $\gamma$ -D-ribonolactona.

Donat l'interès pels derivats de l'alanina, tal i com s'ha comentat a la introducció, vam fer una sèrie de reaccions de diferents halurs d'alquil amb les barreges 1:1 dels 2-metilacetoacetats de la 2,3-O-isopropiliden- $\gamma$ -D-ribonolactona, **41** (esquema 19). Resumim els resultats obtinguts a la taula 7. La relació diastereomèrica s'obté de l'estudi dels espectres de  $^1\text{H}$ -RMN del cru de reacció. En tots els casos s'han pogut integrar de forma diferenciada les absorcions dels senyals del CH<sub>3</sub>CO dels dos diastereoisòmers. Per exemple, en el cas concret de **43** (alquilat amb un grup metil i un grup benzil), el diastereoisòmer majoritari **43a** presenta una senyal a  $\delta = 2.19$  ppm i el minoritari **43b** a  $\delta = 2.10$  ppm.



Esquema 19

RX	r.d. R:S	Rendiment (Producte)
PhCH <sub>2</sub> Br	75:25	69% ( <b>43a+43b</b> )
4-BrPhCH <sub>2</sub> Br	78:22	64% ( <b>45a+45b</b> )
PhCH=CHCH <sub>2</sub> Br	80:20	71% ( <b>46a+46b</b> )
2-NafCH <sub>2</sub> Br	80:20	74% ( <b>47a+47b</b> )

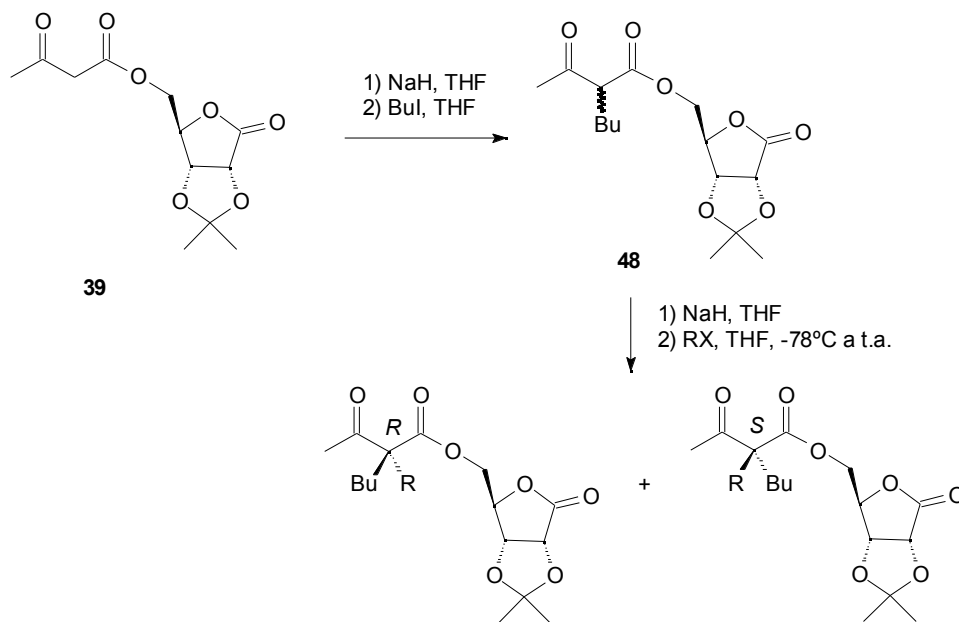
Taula 7: resultats obtinguts de la dialquilació de **41**.

En tots els casos, excepte per al bromur de cinamil, els diastereoisòmers es poden separar parcialment a través d'una cromatografia en columna amb gel de sílice. El diastereoisòmer majoritari s'ha dibuixat amb una configuració absoluta *R* en el nou centre estereogènic. Més endavant justificarem aquesta assignació.

Com s'ha pogut veure a la introducció, la majoria d'exemples existents a la literatura d'  $\alpha$ -aminoàcids  $\alpha$ ,  $\beta$ -disubstituïts corresponen a la síntesi d'  $\alpha$ -alquilalanines. És a dir a aminoàcids en els quals un dels dos substituents és un grup metil. Això és degut a les dificultats que apareixen en augmentar el volum dels substituents.

Per tal d'ampliar les possibilitats del nostre mètode, vam intentar canviar el metil per un altre grup alquílic, concretament el grup butil (**esquema 20**).





Esquema 20

RX	r.d. R:S	Rendiment (Producte)
4-BrPhCH <sub>2</sub> Br	80:20	75% ( <b>49a+49b</b> )
2-NafCH <sub>2</sub> Br	80:20	69% ( <b>50a+50b</b> )

Taula 8: resultats obtinguts de la dialquilació de **48**.

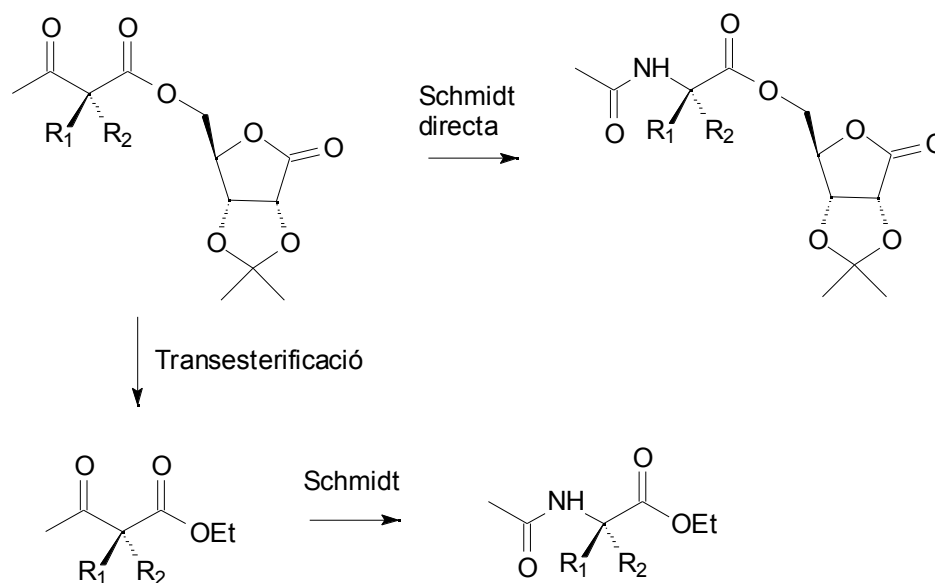
A la **taula 8** podem veure que els excessos en aquest cas són similars als obtinguts pels casos en els quals introduïem primer un grup metil i que els rendiments són correctes.

### I.3.2. Transesterificació i reacció de Schmidt dels 2,2-dialquilacetats majoritaris diastereomèricament purs de la 2,3-O-isopropiliden- $\gamma$ -D-ribonolactona

Com que disposàvem dels diastereoisòmers purs, **43a**, **45a**, **47a**, **49a** i **50a** ens vam proposar de portar a terme una reacció de Schmidt. En aquest punt teníem dues opcions clares:

- realitzar la transposició de Schmidt directament sobre els diastereoisòmers majoritaris.
- fer una transesterificació prèvia per tal de tenir els  $\alpha$ -cetoéstere d'etil o metil.

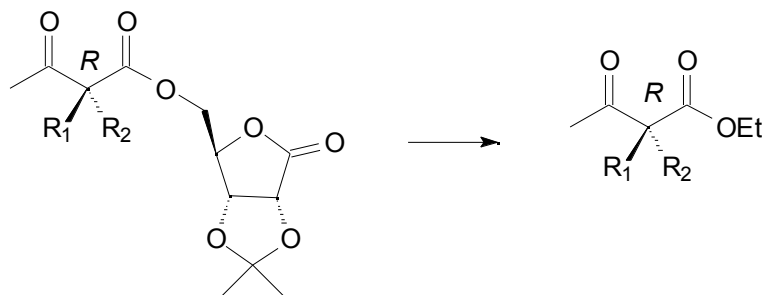
Recordem que a la introducció s'ha comentat que el grup de Georg i col. ha realitzat amb èxit la reacció de Schmidt sobre acetoacetats d'etil,  $\alpha$ -disubstituïts, observant retenció de la configuració del centre estereogènic (88TL403). Concretament la transposició de Schmidt amb azida sòdica, àcid metansulfònic i cloroform ha estat descrita pel (S)-2-benzil-2-metilacetoacetat d'etil amb un 95% de rendiment i retenció de la configuració. Per tant si trobàvem un bon mètode de transesterificació la segona opció seria la més directa (**esquema 21**).



**Esquema 21**

Tradicionalment les transposicions de Schmidt s'han realitzat utilitzant cloroform com a dissolvent (46OR307) i així s'havien efectuat en el nostre grup de recerca. L'any 1993 van aparèixer publicades dues cartes a l'editor de *Chem. Eng. News*. (93CEN1, 93CEN2) on s'alertava del perill que comporta l'ús d'azida sòdica en dissolvents halogenats. L'alternativa que el nostre grup ha trobat consisteix a utilitzar el DME com a dissolvent. Això no només millora la seguretat sinó que també millora els rendiments químics de les reaccions (96T1609).

La transposició de Schmidt directa amb azida sòdica, àcid metansulfònic i DME com a dissolvent sobre el compost **43a** no es produeix, i s'observa la separació de l'auxiliar quiral. Donat aquest resultat vam encarar els nostres esforços a aconseguir un bon mètode per obtenir els corresponents ésters d'etil. Els resultats els hem resumit a la **taula 8 (esquema 22)**.



Esquema 22

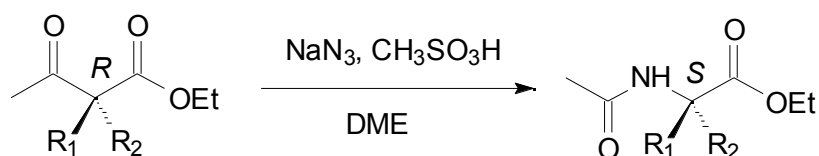
Experiment	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Condicions	Producte	Rend.
1	CH <sub>3</sub>	PhCH <sub>2</sub>	NaOEt, EtOH, t.a.	<b>51</b>	(a)
2	CH <sub>3</sub>	PhCH <sub>2</sub>	NaOEt, EtOH, -20°C.	<b>51</b>	81%
3	CH <sub>3</sub>	PhCH <sub>2</sub>	Ti(OEt) <sub>4</sub> EtOH, reflux	<b>51</b>	92%
4	CH <sub>3</sub>	4-BrPhCH <sub>2</sub>	Ti(OEt) <sub>4</sub> EtOH, reflux	<b>52</b>	90%
5	CH <sub>3</sub>	2-NafCH <sub>2</sub>	Ti(OEt) <sub>4</sub> EtOH, reflux	<b>53</b>	93%
6	Bu	4-BrPhCH <sub>2</sub>	Ti(OEt) <sub>4</sub> EtOH, reflux	<b>54</b>	37%
7	Bu	2-NafCH <sub>2</sub>	Ti(OEt) <sub>4</sub> EtOH, reflux	<b>55</b>	49%

(a) en aquestes condicions el producte desacetila.

**Taula 8:** resultats obtinguts de la transesterificació dels productes dialquilats.

El mètode de transesterificació que ens ha donat més bons resultats és el que utilitza un excés de tetraetàxid de titani en el si d'etanol. Aquest va ser descrit per D. Seebach l'any 1982 (82S138). En el cas dels productes **54** i **55** el rendiment no és tan bo a causa de l'augment de l'impediment estèric.

Un cop feta la transesterificació, vam realitzar la transposició de Schmidt utilitzant les condicions prèviament optimitzades pel nostre grup. Els resultats es presenten a la **taula 9**. Els rendiments són força bons en tots els casos a excepció dels experiments 4 i 5 (on R<sub>1</sub> és un grup butil) en els quals la transposició té lloc de manera menys eficient.



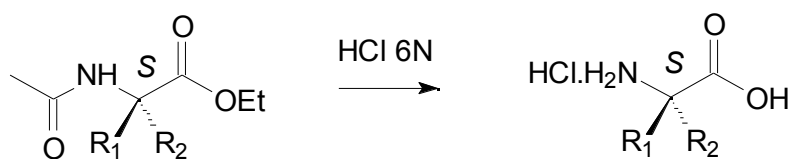
Esquema 23

Experiment	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Producte	Rend.
1	CH <sub>3</sub>	PhCH <sub>2</sub>	<b>56</b>	82%
2	CH <sub>3</sub>	4-BrPhCH <sub>2</sub>	<b>57</b>	63%
3	CH <sub>3</sub>	2-NafCH <sub>2</sub>	<b>58</b>	82%
4	Bu	4-BrPhCH <sub>2</sub>	<b>59</b>	43%
5	Bu	2-NafCH <sub>2</sub>	<b>60</b>	41%

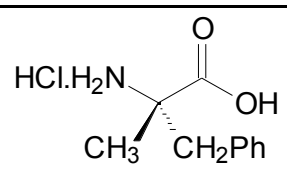
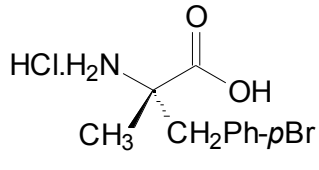
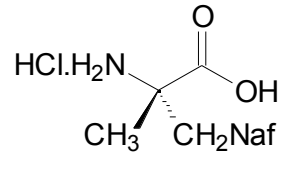
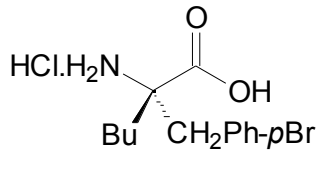
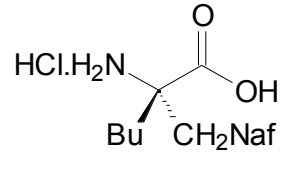
Taula 9. Resultats de la transposició de Schmidt sobre els ésters d'etil dialquilats.

I.3.3. Obtenció dels clorhidrats de la (S)-2-benzilalanina, **61**, de la (S)-2-(4-bromobenzil)-alanina, **62**, de la (S)-2-(2-naftilmetil)-alanina, **63**, de la (S)-2-(4-bromobenzil)-2-butilglicina, **64**, i de la (S)-2-butil-2-(2-naftilmetil)-glicina, **65**.

La hidròlisi dels  $\alpha$ -amidoésters enantiomèricament purs es duu a terme amb una solució de HCl 6N a reflux. Els clorhidrats dels aminoàcids precipiten en el si de la solució àcida (**esquema 24**, **taula 10**).



Esquema 24

Exp.	Clorhidrat sintetitzat	Producte	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub>	Rend.
1		<b>61</b>	-7 (c=1.22, H <sub>2</sub> O)	81%
2		<b>62</b>	-8 (c=1.05, H <sub>2</sub> O)	81%
3		<b>63</b>	5 (c=1.14, EtOH)	76%
4		<b>64</b>	7 (c=1.06, EtOH)	73%
5		<b>65</b>	-3 (c=0.90, EtOH)	65%

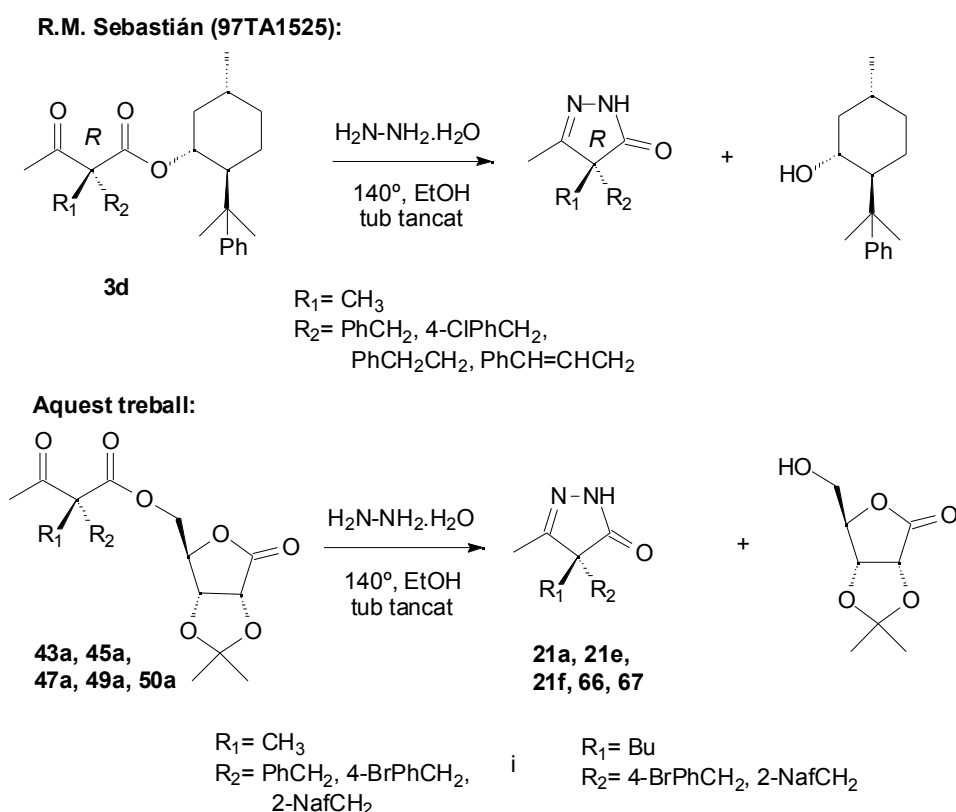
**Taula 10:** resultats obtinguts de la hidròlisi dels  $\alpha$ -amidoèsters.

Tots els clorhidrats dels aminoàcids que s'han preparat presenten una anàlisi elemental correcta. Les rotacions òptiques específiques, concretament dels clorhidrats, no estaven descrites a la literatura i no s'han pogut comparar.

#### I.3.4. Preparació de les 3-metil-2-pirazolin-5-ones 4,4-disubstituïdes enantiomèricament pures. Assignació configuracional dels aminoàcids $\alpha,\alpha$ -disubstituïts

En el nostre grup s'ha descrit la primera síntesi de 3-metil-2-pirazolin-5-ones 4,4-disubstituïdes enantiomèricament pures, **21** (**esquema 8**, introducció). R.M. Sebastián a la seva Tesi Doctoral en va sintetitzar diverses a partir dels diastereoisòmers majoritaris d'acetoacetats dialquilats del (-)-8-fenilmentol. Concretament, per als acetoacetats amb  $R_1 = \text{CH}_3$  i  $R_2 = \text{PhCH}_2$  o  $R_2 = 4\text{-ClPhCH}_2$  va poder realitzar estudis de Raigs X. Això li va permetre conèixer la configuració absoluta de les 3-metil-2-pirazolin-5-ones 4,4-disubstituïdes que en derivaven.

Aquí ens vam proposar d'ampliar el ventall de 3-metil-2-pirazolin-5-ones 4,4-disubstituídes enantiomèricament pures a partir dels 2,2-dialquilacetoacetats majoritaris de la 2,3-O-isopropiliden- -D-ribonolactona, **45a**, **47a**, **49a** i **50a**. Això, a més a més, ens permetria comprovar si en canviar el (-)-8-fenilmentol per la 2,3-O-isopropiliden- -D-ribonolactona s'obtenia el mateix enantiòmer de les 3-metil-2-pirazolin-5-ones 4,4-disubstituídes per comparació dels poders rotatoris. Aquesta dada ens permetrà saber la configuració absoluta dels nostres diastereoisòmers majoritaris (**esquema 25**).



Esquema 25

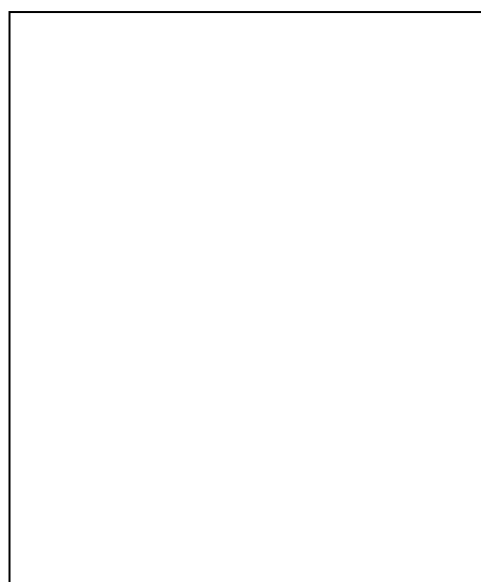
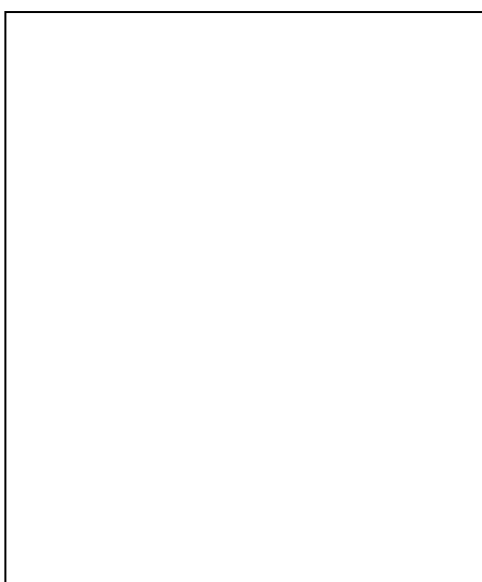
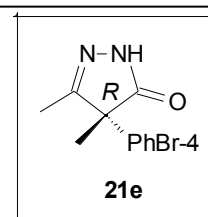
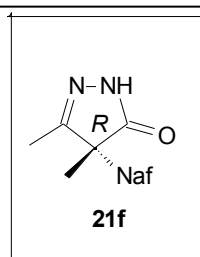
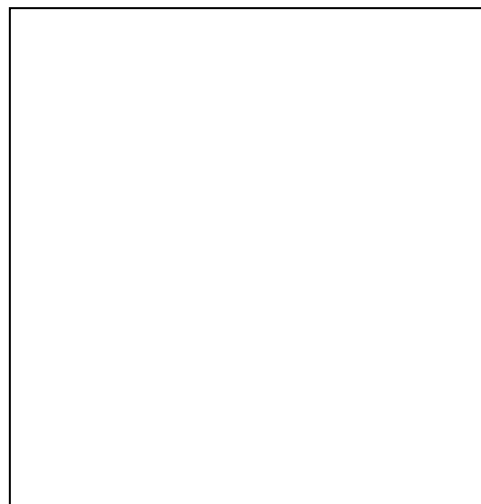
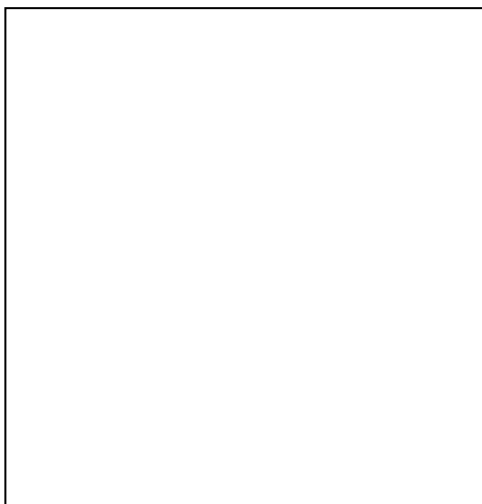
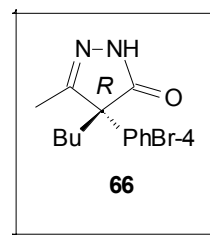
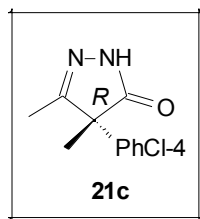
A la **taula 11** descrivim els resultats obtinguts en aquest treball i els que ja havia obtingut prèviament R.M. Sebastián.

Producte de partida	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Producte final	Rend.	[ ]
<b>3d</b>	CH <sub>3</sub>	PhCH <sub>2</sub>	<b>21a</b>	95%	-186 (c=1.24, CHCl <sub>3</sub> )
<b>3d</b>	CH <sub>3</sub>	PhCH=CHCH <sub>2</sub>	<b>21b</b>	70%	-201 (c=0.68, CHCl <sub>3</sub> )
<b>3d</b>	CH <sub>3</sub>	4-ClPhCH <sub>2</sub>	<b>21c</b>	88%	-87 (c=0.12, CHCl <sub>3</sub> )
<b>3d</b>	CH <sub>3</sub>	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	<b>21d</b>	80%	-95 (c=0.55, CHCl <sub>3</sub> )
<b>43a</b>	CH <sub>3</sub>	PhCH <sub>2</sub>	<b>21a</b>	92%	-180 (c=1.20, CHCl <sub>3</sub> )
<b>45a</b>	CH <sub>3</sub>	4-BrPhCH <sub>2</sub>	<b>21e</b>	86%	-144 (c=1.01, CHCl <sub>3</sub> )
<b>47a</b>	CH <sub>3</sub>	2-NafCH <sub>2</sub>	<b>21f</b>	75%	-211 (c=0.88, CHCl <sub>3</sub> )
<b>49a</b>	Bu	4-BrPhCH <sub>2</sub>	<b>66</b>	74%	-88 (c=1.04, CHCl <sub>3</sub> )
<b>50a</b>	Bu	2-NafCH <sub>2</sub>	<b>67</b>	70%	-127 (c=1.01, CHCl <sub>3</sub> )

**Taula 11:** preparació de pirazolones enantiomèricament pures.

El signe del poder rotatori en el cas del producte **21a** és el mateix tant si utilitzem (-)-8-fenilmentol, **22**, com si utilitzem la 2,3-O-isopropiliden- -D-ribonolactona, **36**. Per tant, per als dos inductors de quiralitat s'obté com a diastereoisòmer majoritari en la dialquilació el de configuració absoluta *R*. Per tal d'extrapolar el resultat a la resta de diastereoisòmers majoritaris s'ha fet un estudi de dicromisme circular de les 3-metil-2-pirazolin-5-ones 4,4-disubstituïdes obtingudes. R.M. Sebastián ja havia realitzat el dicromisme circular dels productes **21b**, **21c** i **21d** i tots els productes havien demostrat un efecte Cotton negatiu. La resta de pirazolones preparades en aquest treball també presenten un efecte Cotton negatiu. Aquests resultats permeten assignar una configuració absoluta *R* a tots els diastereoisòmers majoritaris (**43a**, **45a**, **47a**, **49a** i **50a**) i, per tant, una configuració *S* a tots els clorhidrats d'aminoàcids que en deriven (**61**, **62**, **63**, **64** i **65**).

Els resultats d'aquesta part de la tesi han estat recollits en dos articles: 99TA4211 i 2000JHC895.



Dicroïsme circulaire de les pirazolones enantiomèricament pures





## **I.4.- CONCLUSIONS**



## **I.4.-CONCLUSIONS**

**1.-** Els 2-metilacetoacetats de la 2,3-O-isopropiliden- -D-ribonolactona, **41**, s'alquilen eficientment amb diferents halurs d'alquil. La diastereoselecció és de l'ordre del 80:20 i s'obtenen com a diastereoisòmers majoritaris els que tenen una configuració absoluta *R* en el nou centre estereogènic.

**2.-** Els 2-butilacetoacetats de la 2,3-O-isopropiliden- -D-ribonolactona, **48**, s'alquilen amb bromur de 4-bromobenzil i amb bromur de 2-naftilmetil amb un rendiment raonable i una diastereoselecció de 80:20. Els diastereoisòmers majoritaris presenten una configuració absoluta *R* en el nou centre estereogènic.

**3.-** La transesterificació dels 2,2-dialquilacetoacetats de la 2,3-O-isopropiliden- -D-ribonolactona, **43a**, **45a** i **47a** té lloc amb tetraetòxid de titani amb excel·lents rendiments.

**4.-** La transposició de Schmidt sobre els acetoésters **51**, **52** i **53** enantiomèricament purs té lloc amb bons rendiments amb DME com a dissolvent.

**5.-** S'han preparat de forma enantiomèricament pura els clorhidrats dels següents aminoàcids: (*S*)- -benzilalanina **61**, (*S*)- -(4-bromobenzil)-alanina **62**, (*S*)- -(2-naftilmetil)-alanina **63**, (*S*)- -(4-bromobenzil)- -butilglicina **64** i (*S*)- -butil- -(2-naftilmetil)-glicina **65**.

**6.-** S'han preparat noves 3-metil-2-pirazolin-5-ones 4,4-disubstituïdes enantiomèricament pures, **21e**, **21f**, **66** i **67** que no havien estat descrites prèviament a la literatura.



**PART II: PREPARACIÓ DE PRECURSORS SINTÈTICS DE  
L'ESFINGANINA**



## **II.- INTRODUCCIÓ**





## II.1.-INTRODUCCIÓ

### II.1.1.-Interès de l'esfingosina i de l'esfinganina. Mètodes de síntesi existents a la literatura.

En els últims anys s'ha demostrat que els esfingolípid presenten activitats biològiques molt importants. Per exemple, Merrill i col. van publicar que l'esfingosina presentava, *in vitro*, una important activitat inhibidora contra la proteïna quinasa C (89BI3138). Els esfingolípid s'obtenen en general de fonts naturals però en petites quantitats i com a mescles difícils de separar a causa de la presència de les cadenes llargues. És per això que s'intenten desenvolupar síntesis versàtils d'aquests productes (92CPB1154).

Pel que fa a la història dels esfingolípid, al 1884, J.L.W. Thudichum va aïllar del cervell humà un lípid cerós i el va anomenar esfingosina. Els esfingolípid són components de les membranes de les cèl·lules eucariotes i estan formats per dues unitats: un àcid gras i un "cap" polar (98S1075).

Les funcions dels esfingolípid estan interrelacionades i cada esfingolípid no només presenta una funció. Per tant són difícils d'estudiar. Se sap que són molècules essencials per les cèl·lules, especialment per la comunicació inter i intracel·lular. Actuen també en la regulació del creixement i diferenciació de les cèl·lules. També es coneix que una distribució alterada dels esfingolípid a les membranes provoca l'aparició de cèl·lules malignes.

En el grup dels esfingolípid destaca l'esfingosina que podem trobar a la natura sota la forma de l'isòmer D-eritro-(2*S*, 3*R*, 4*E*)-2-amino-1,3-dihidroxi-4-octadecè **68** (Figura 3).

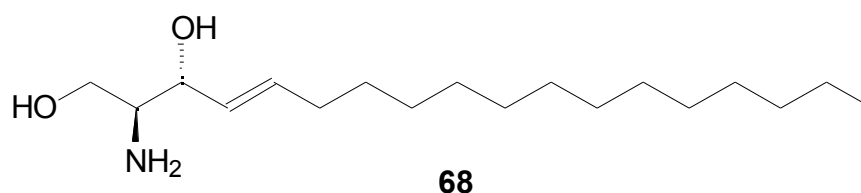
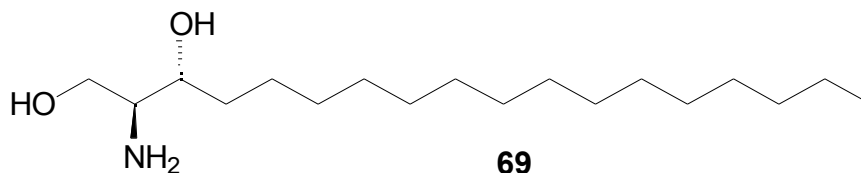


Figura 3

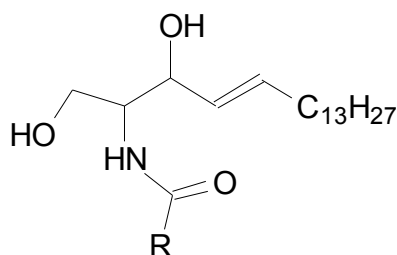
A començaments del segle XX es va reconèixer com a dihidroxiaminooctadecè. Al 1947 Carter va establir la posició relativa dels grups funcionals i cap els anys 50 es va establir la configuració dels carbonis 2 i 3. Al 1953 Mislow i Marinetti i Stotz li assignen la configuració *trans* al doble enllaç.

Existeixen a la natura molts anàlegs de l'esfingosina com per exemple l'esfinganina **69** que a diferència de l'esfingosina presenta la cadena llarga totalment saturada (**Figura 4**). D'altres anàlegs serien productes que contenen cadenes carbonades més llargues (20 àtoms de carboni) o el doble enllaç hidroxilat (fitoesfingosina).



**Figura 4**

A més a més molts productes deriven de l'esfingosina o de l'esfinganina. En general els esfingolípids presenten el grup amino de l'esfingosina unit a un àcid gras i s'anomenen aleshores ceramides (**Figura 5**).



**Figura 5**

A més les ceramides poden presentar diversos derivats:

- Les esfingomielines: contenen una funció fosfocolina o fosfoetanolamina. La membrana que envolta i aïlla moltes cèl·lules nervioses és especialment rica en esfingomielina.
- Els glicoesfingolípids o cerebròsids: són importants constituents de les membranes cel·lulars i estan formats per una part hidrofílica, un carbohidrat ( -D-galactosa (**Figura 6**), -D-glucosa...) i una part lipofílica derivada de l'esfingosina. La part hidrofílica es situa a l'exterior de la membrana i determina l'especificitat de les interaccions. La part lipofílica, en canvi, contribueix a la rigidesa de les membranes.

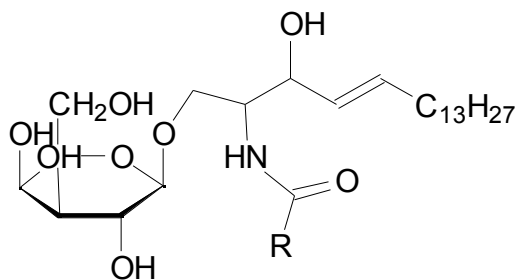


Figura 6

- Els gangliòsids: constitueixen el grup més complex dels esfingolípid. Són ceramides unides a oligosacàrids (diversos carbohidrats) a diferència dels cerebròsids que només estan units a un carbohidrat. Són components de les membranes de la superfície cel·lular i constitueixen una fracció significativa dels lípids cerebrals.

Per estudiar l'activitat biològica d'aquests compostos es necessita una síntesi eficaç d'aquests i per tant una síntesi eficaç de l'esfingosina i de l'esfingonina, que són els seus precursors.

Al 1998 existien descrites unes 50 síntesis de l'esfingosina i els seus isòmers.

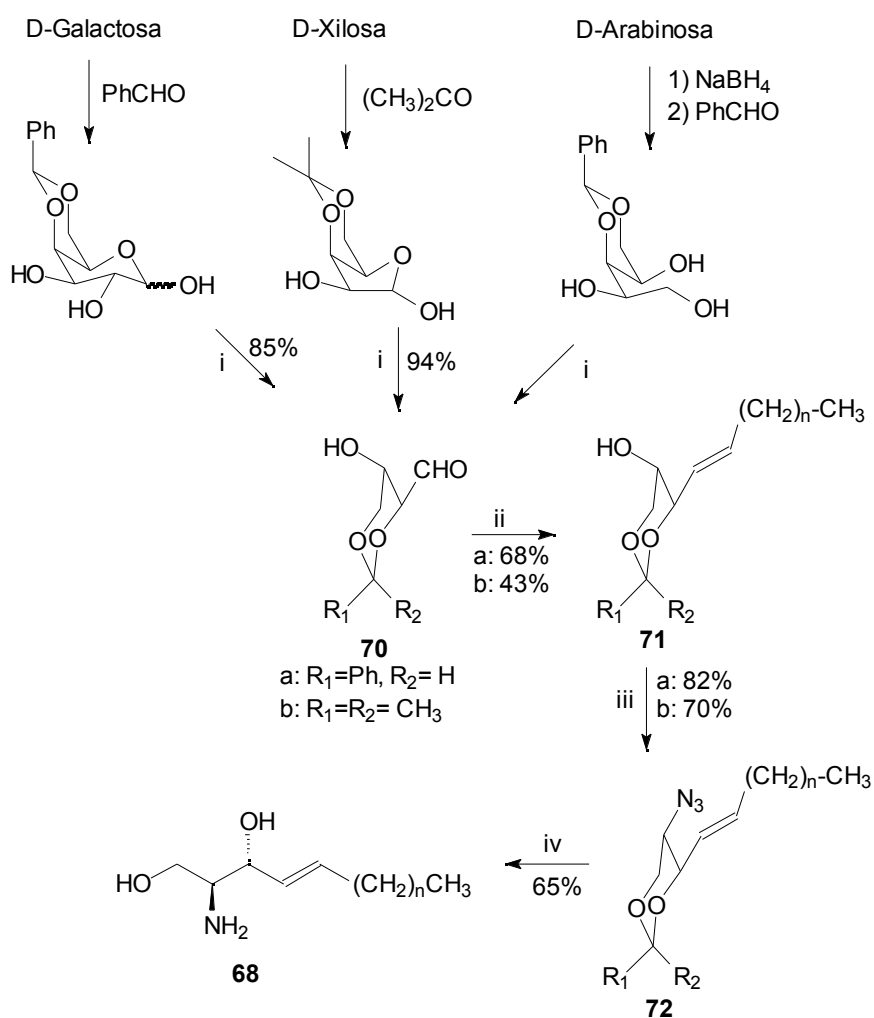
Koskinen en un review del 1998 (98S1075) repassa les síntesis més importants de l'esfingosina i d'alguns derivats. Aquestes síntesis les classifica en 4 grups, segons l'estratègia utilitzada i dóna uns quants exemples de cadascuna:

- Ús de carbohidrats com a font de quiralitat
- Epoxidació de Sharpless com a pas clau
- Reacció aldòlica com a pas clau
- Ús de l'aminoàcid serina com a font de quiralitat

En aquesta introducció ens limitarem a donar un exemple corresponent a cada estratègia sintètica. Les dues estratègies més utilitzades són les que utilitzen carbohidrats o l'aminoàcid serina com a font de quiralitat.

• Ús de carbohidrats com a font de quiralitat

Un exemple característic d'aquesta estratègia és la síntesi desenvolupada per Zimmermann *et al.* (**Esquema 27**) (88LA663). Les D-treoses **70** protegides en les posicions 2 i 4 obtingudes a partir de la D-galactosa, la D-xilosa i la D-arabinosa reaccionen en una reacció de Wittig amb un il·lur de trifenilfosfoni derivat del bromur de tetra o d'hexadecà. Després de convertir el grup hidroxil en un bon grup sortint, s'introdueix el grup azida i s'obtenen les azidoesfingosines protegides **72**. Aquestes es desprotegeixen i es redueixen amb NaBH<sub>4</sub> i s'obté el producte **68** amb la configuració eritro desitjada. Els autors no donen detalls exactes sobre la configuració *cis/trans* però la qualifiquen de satisfactòria. La característica més atractiva d'aquesta síntesi és que es poden utilitzar diversos sucres com a productes de partida.

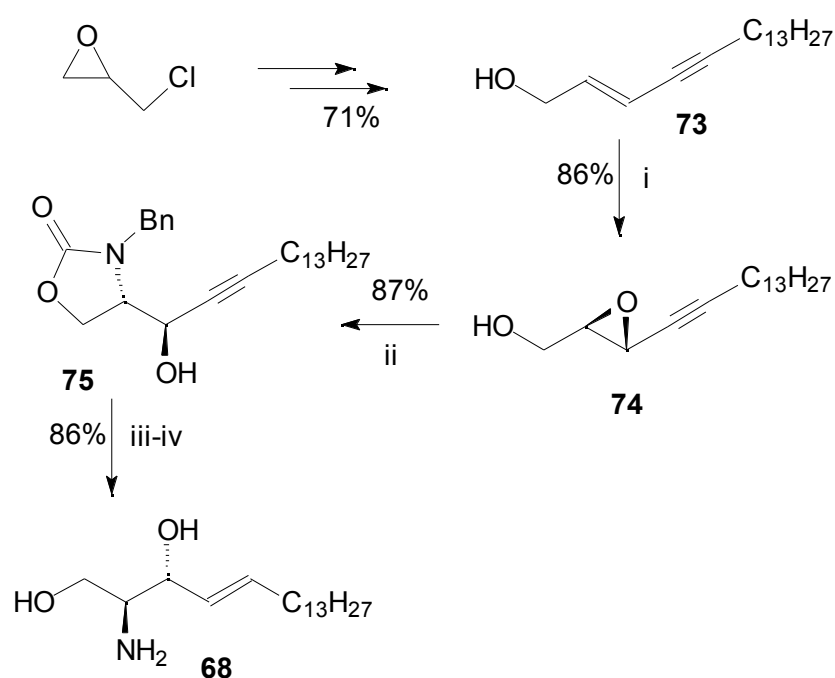


(i) NaIO<sub>4</sub>; (ii) Ph<sub>3</sub>=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, n=12, 14; (iii) MsCl o Tf<sub>2</sub>O/NaN<sub>3</sub>;  
 (iv) H<sub>2</sub>S/piridina o NaBH<sub>4</sub>/2-propanol, H<sup>+</sup>

**Esquema 27**

- **Epoxidació de Sharpless com a pas clau**

Les reaccions catalítiques que utilitzen complexos metàl·lics amb lligands quirals s'utilitzen cada cop més en síntesi orgànica. Un dels exemples més coneguts és l'epoxidació de Sharpless. En l'exemple següent presentem una síntesi desenvolupada per Julina et al. en la que s'utilitza aquesta reacció (86HCA368) (**esquema 28**). El derivat de l'epiclorhidrina **73** es fa reaccionar en una epoxidació asimètrica de Sharpless per donar l'oxirà **74**. A través de la formació de l'*N*-benziluretà es produeix una obertura intramolecular de l'oxirà per donar el producte **75**. Amb una reducció del triple enllaç i una hidròlisi alcalina de l'oxazolidinona es completa la síntesi.

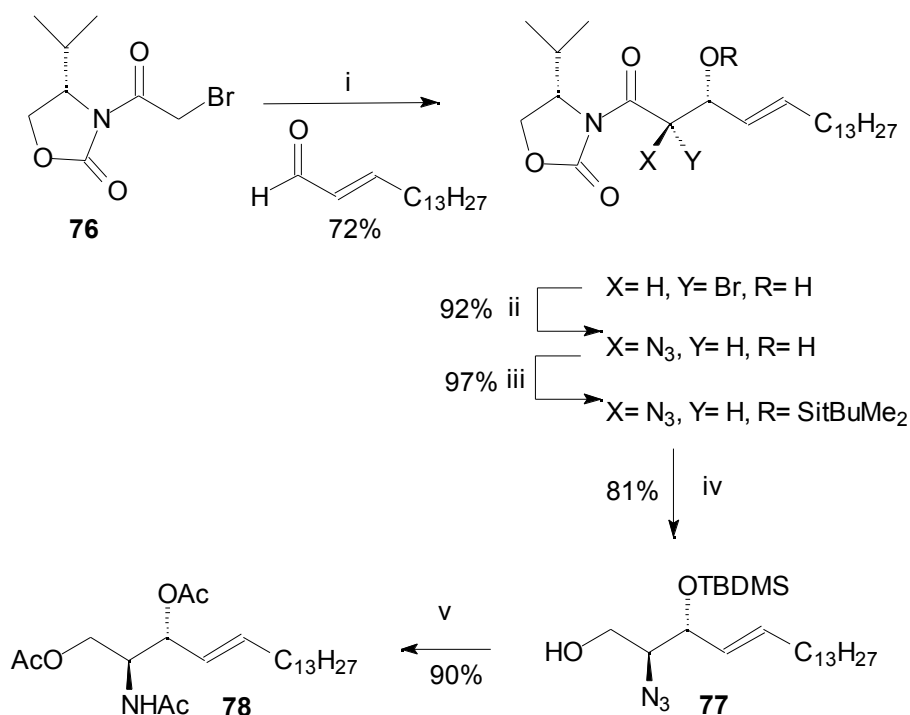


(i) (-)-diètil tartrat/Ti(O*Bu-t*)<sub>4</sub>/*t*-BuOOH; (ii) BnNCO/NaH/THF;  
 (iii) Li/H<sub>2</sub>NC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>/*t*-BuOH; (iv) NaOH/EtOH (1:1)

**Esquema 28**

- **Reacció aldòlica com a pas clau**

Nicolaou *et al.* utilitzen l'enolat de bor de la *N*-aciloxazolidinona **76** en una reacció aldòlica amb 2-hexadecenal per construir l'esquelet de l'esfingosina (88JA7910) (**Esquema 29**). Posteriorment el grup bromur és substituït per un grup azida i es protegeix el grup hidroxil formant un sil·lilat. Després de treure l'auxiliar quiral utilitzant  $\text{LiBH}_4$ , s'obté el producte **77**, un precursor de l'esfingosina molt adequat per sintetitzar glicoesfingolípids. Tot seguit es desprotegeix el grup hidroxil, es redueix el grup azida a amina i s'acetila el producte obtenint-se la triacetil D-eritro-esfingosina **78** amb un bon excés enantiomèric i en 8 passos. Tot i això els autors no comenten les síntesis i rendiments per obtenir els seus productes de partida.



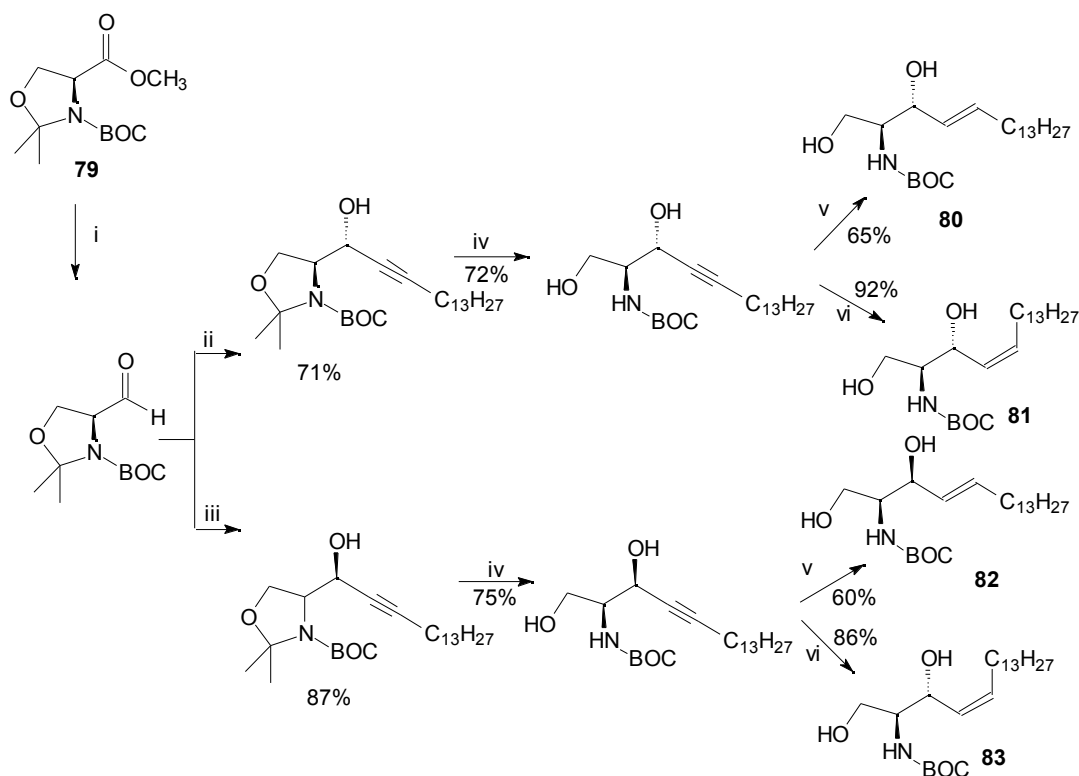
- (i)  $(\text{Bu})_2\text{BOTf}$  (1.2 equiv.)/ $\text{Et}_3\text{N}$  (1.4 equiv.)/2-hexadecenal (0.75 equiv.)/ $\text{H}_2\text{O}_2$ /MeOH/ $\text{Et}_2\text{O}$   
(ii)  $\text{NaN}_3$  (2 equiv.)/DMSO; (iii) *t*-BuMe<sub>2</sub>SiOTf (1.5 equiv.)/2,6-lutidina (2 equiv.)/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;  
(iv)  $\text{LiBH}_4$  (3 equiv.)/THF; (v) a)  $\text{Bu}_4\text{NF}$  (1.5 equiv.)/THF, b)  $\text{HS}(\text{CH}_2)\text{SH}$  (10 equiv.)/MeOH,  
c)  $\text{Ac}_2\text{O}$  (4 equiv.)/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

### Esquema 29

- **Ús de l'aminoàcid serina com a font de quiralitat**

Els aminoàcids en general són precursors importants en moltes síntesis d'esfingosina. En concret la serina s'utilitza sovint perquè ja presenta la configuració *S* en el C-2 i un grup hidroxil en la posició adequada. Presentarem

la síntesi posada a punt per Herold *et al.* (88HCA354) que permet arribar a tots els possibles isòmers incloent els isòmers *Z* (**Esquema 30**). Es parteix de la serina degudament protegida **79** i es redueix l'èster metílic a aldehyd. Una posterior addició d'un acetilur al carbonil, una desprotecció i una reducció del triple enllaç donen lloc als isòmers *Z* o *E* (protegits amb un grup Boc), **80**, **81**, **82** o **83**, depenent del mètode de reducció emprat.



(i) DIBALH/Toluè; (ii) pentadec-1-inilliti/THF, (iii) ZnBr<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O; (iv) Amberlite 15/MeOH; (v) Red-Al/Et<sub>2</sub>O; (vi) H<sub>2</sub>/cat de Lindlar/AcOEt.

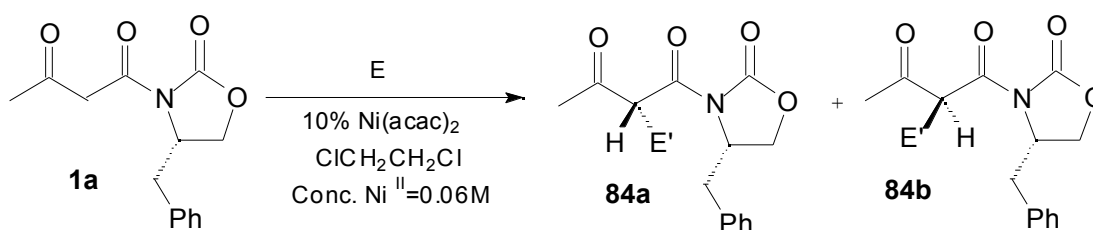
### Esquema 30

Després de repassar moltes de les síntesis de l'esfingosina que existeixen a la literatura es pot arribar a la conclusió que com en molts altres casos quan existeixen tantes aproximacions és que no n'hi ha cap de realment bona i que és un tema no resolt. Per exemple és difícil mantenir l'estereoquímica en els centres quirals al llarg de la síntesi. A més a més les síntesis que impliquen inducció asimètrica externa són difícils d'escalar. Apart d'això, moltes de les síntesis només poden ser aplicables a l'esfingosina en concret.



## II.1.2.- Precedents en el nostre grup de treball.

En el nostre grup de treball, N. Gálvez en el curs de la seva tesi doctoral va estudiar les addicions de Michael diastereoselectives de compostos -dicarbonílics quirals catalitzades per metalls de transició. Concretament va treballar amb l'acetoacetat **1a** com a donador de Michael i diversos acceptors com són la metilvinilcetona, l'azodicarboxilat de dietil i el de dibenzil emprant el bis(acetilacetonat) de níquel (II) com a catalitzador. En tots els casos va obtenir els productes desitjats amb bon rendiment i amb relacions diastereomèriques moderades (**Esquema 31** i **taula 12**) (98EJOC1259).

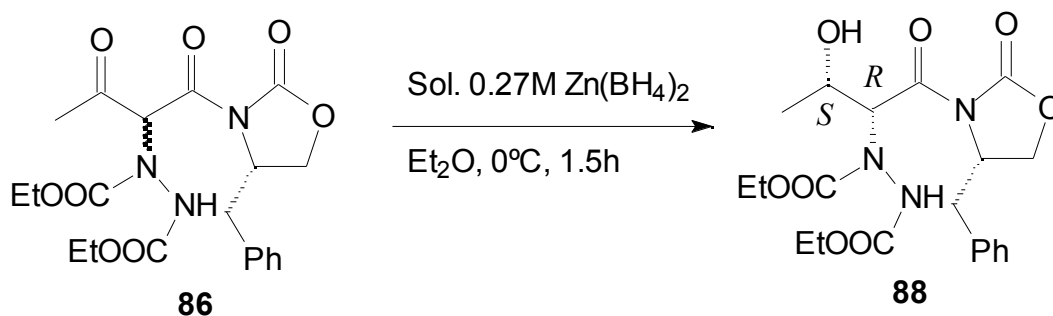


Esquema 31

Nº prod	E/E'	T(°C)	t (d/h)	e.d. (%)
<b>85a+85b</b>	CH <sub>2</sub> =CHCOCH <sub>3</sub> /- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>	0	10d	40
<b>86a+86b</b>	(EtOCON) <sub>2</sub> =/ -N(COOEt)NHCOOEt	23	18h	46
<b>87a+87b</b>	(BzOCON) <sub>2</sub> =/ -N(COOBz)NHCOOBn	0	4d	78

Taula 12: resultats obtinguts per N. Gálvez

Com que en els casos on treballava amb els azodicarboxilats no va poder resoldre les mesclades obtingudes amb els mètodes convencionals, va reduir-les amb tetrahidroborat de zinc per obtenir els alcohols corresponents i pel cas del producte amb l'azodicarboxilat de dietil, **86a**, pogué aïllar l'alcohol majoritari **88** amb un rendiment del 57%. Pel cas del producte amb l'azodicarboxilat de dibenzil va obtenir una mescla complexa que no va poder separar. La difracció de raigs X del producte **88** demostrà la configuració dels carbonis C- (*R*) i C- (*S*) indicada a l'**esquema 32**.



Esquema 32

El catalitzador utilitzat,  $\text{Ni(acac)}_2$  presentava, però un inconvenient: a les reaccions sempre apareixia com a producte secundari l'adducte de Michael entre l'electròfil i l'acetilacetona. Per intentar evitar aquest problema N. Gàlvez va fer uns assajos utilitzant el complex de níquel (II) del salicilaldehid,  $\text{Ni(sal)}_2$ , **89**, que no pot reaccionar amb l'electròfil (**Figura 7**). Els excessos i rendiments obtinguts amb aquest catalitzador foren similars als obtinguts prèviament. Aquest catalitzador, però, presenta l'inconvenient de no ser soluble en 1,2-dicloroetà a  $0^\circ\text{C}$ .

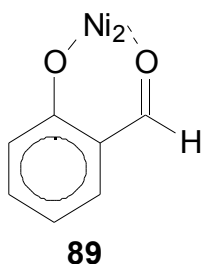
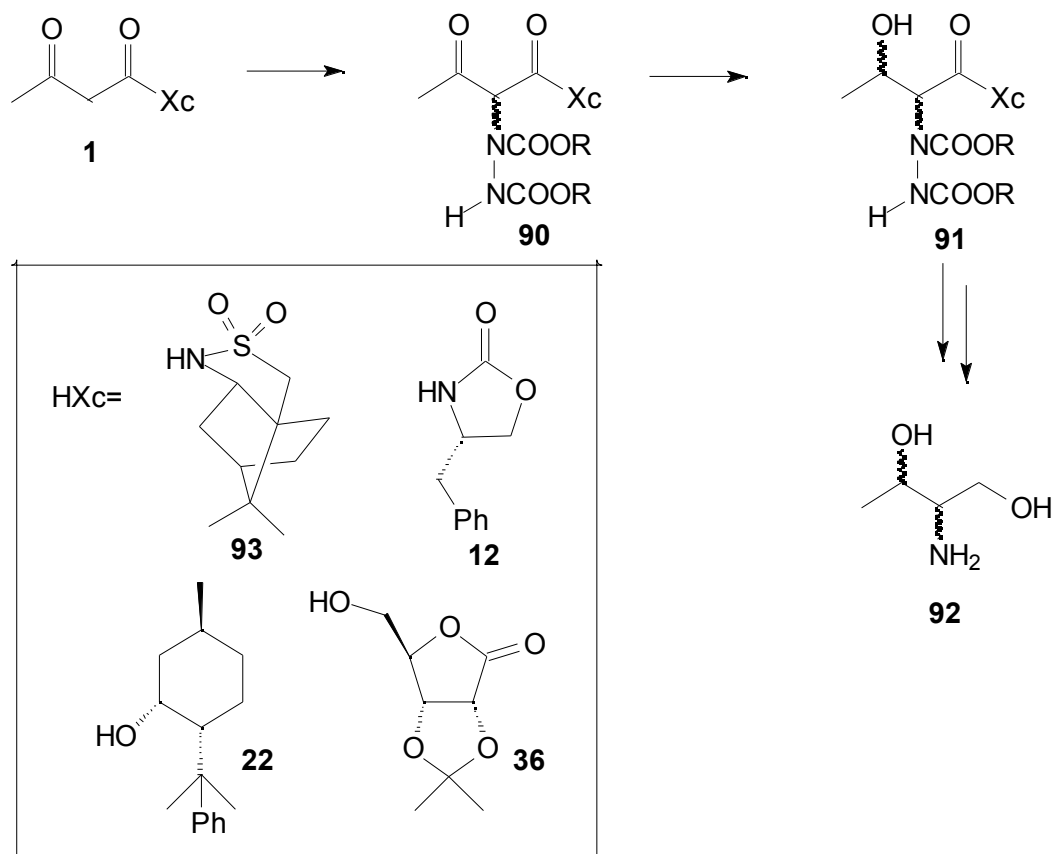


Figura 7

Posteriorment en el nostre grup de treball C. Marchi va portar a terme un treball amb l'objectiu d'establir una síntesi d'1,2-aminoalcohols. Aquests són compostos importants perquè tenen diverses aplicacions en química farmacèutica i perquè són precursors d'inductors de quiralitat. El seu objectiu era posar a punt una síntesi versàtil que permetés l'accés a tots els estereoisòmers de constitució 2-amino-1,3-diol. A l'**esquema 33** presentem l'estratègia que va seguir.

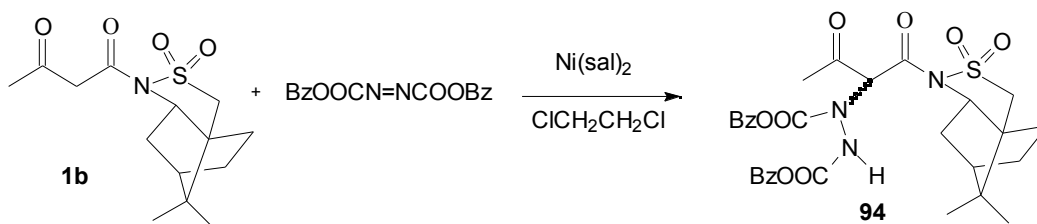


Esquema 33

La primera etapa fa intervenir una addició de Michael sobre compostos -dicarbònics units a un auxiliar quiral del tipus **1**. El complex triat com a catalitzador va ser el salicilaldehiat de níquel (II) i el dissolvent triat va ser l'1,2-dicloroetà perquè eren les condicions que fins al moment millors resultats ens havien donat. Per introduir el grup amino es van triar com a acceptors de Michael diversos azodicarboxilats comercials (azodicarboxilat de dibenzil, de dietil, de di-*tert*-butil i de diisopropil). La segona etapa consisteix en una reducció selectiva de la cetona per obtenir un alcohol. Aquests són els mateixos passos en què havia treballat N. Gàlvez però C. Marchi va optimitzar les condicions provant diversos auxiliars quirals.

Pel que fa a la primera etapa va provar l'oxazolidinona d'Evans **12**, el 8-fenilmentol **22**, la 2,3-O-isopropiliden-*D*-ribonolactona **36** i la sultama d'Oppolzer **93** com a auxiliars quirals. Utilitzant les condicions esmentades anteriorment els millors resultats en quant a excessos diastereomèrics i rendiment van ser utilitzant la sultama d'Oppolzer i l'oxazolidinona d'Evans. Es va triar la sultama per optimitzar aquesta etapa i continuar el procés. Utilitzant

aquest auxiliar s'observa que en portar a terme l'addició de Michael es produeix una equilibració fins a arribar a un excés diastereomèric màxim que correspon a un control termodinàmic del procés. Per exemple en el cas de l'azodicarboxilat de dibenzil s'observa que a les 8 hores de reacció i per una conversió del 100%, l'excés diastereomèric és del 18% i augmenta fins a un màxim del 80% quan s'arriba a l'equilibri termodinàmic al cap de 6 dies (**esquema 34**) (**taula 13**).

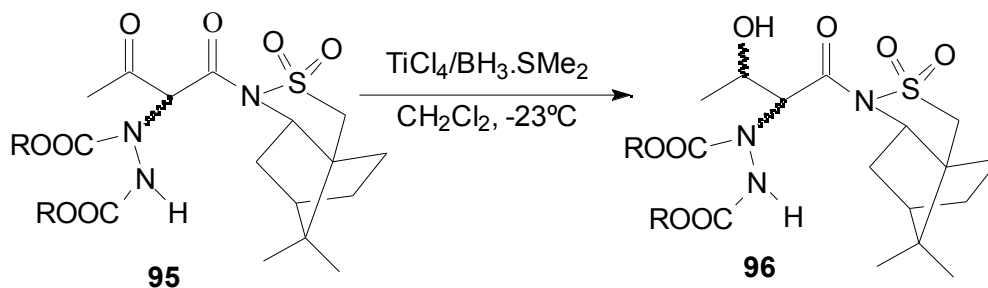


**Esquema 34**

Exp.	Temps (h)	E.d. (%)
1	8	18
2	24	46
3	48	58
4	72	68
5	144	77
6	432	80

**Taula 13:** e.d. obtinguts de la reacció de Michael representada a l'**esquema 34** a t.a. per una conversió del 100%.

Pel que fa a la segona etapa, l'etapa de reducció de la cetona, es van provar diversos reductors:  $Zn(BH_4)_2$ ,  $CeCl_3/LiBH_4$ ,  $TiCl_4/LiBH_4$ ,  $TiCl_4/DiBAL$ ,  $TiCl_4/BH_3 \cdot DMS$ , L-selectride i  $H_2/Pd/C$  a diferents temperatures i concentracions. Com que el producte de partida és una barreja de dos diastereòmers, la reducció podria conduir-nos a una barreja de 4 productes diferents. S'havia doncs de trobar un reductor selectiu. El millor mètode consisteix en la utilització de  $TiCl_4/BH_3 \cdot DMS$  a  $-23^\circ C$ . Aquest mètode permet obtenir un sol alcohol amb un excés diastereomèric elevat tal i com s'observa a la **taula 14**. Aquest excés s'obté sempre independentment de l'excés de partida de la mescla abans de reduir. Només s'explica si suposem que hi ha hagut una resolució cinètica en favor d'un dels alcohols. Aquesta resolució depèn molt de la temperatura. En el cas del benzil es produeix a  $-23^\circ C$  i en canvi en els casos de l'isopropil o de l'etil té lloc a  $0^\circ C$ .



Esquema 35

Exp.	R	Temps (mn)	T (°C)	e.d. cetones de partida	e.d. producte reduït
1	Bz	10	-23	56%	95%
2	iPr	10	-23	52%	70%
3	iPr	10	0	52%	94%
4	Et	10	-23	56%	78%
5	Et	10	0	56%	97%

**Taula 14:** e.d. obtinguts a l'etapa de reducció per diferents R i diferents temperatures.

Es van poder obtenir estructures per difracció de raigs X dels alcohols majoritaris **97** i **98** presentats a la **figura 8** i se'ls hi van atribuir les configuracions indicades.

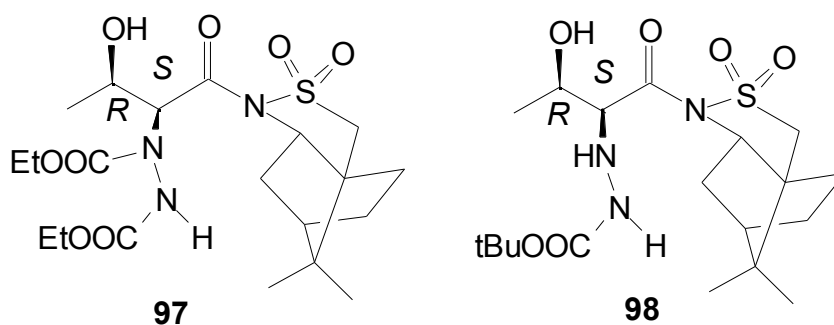
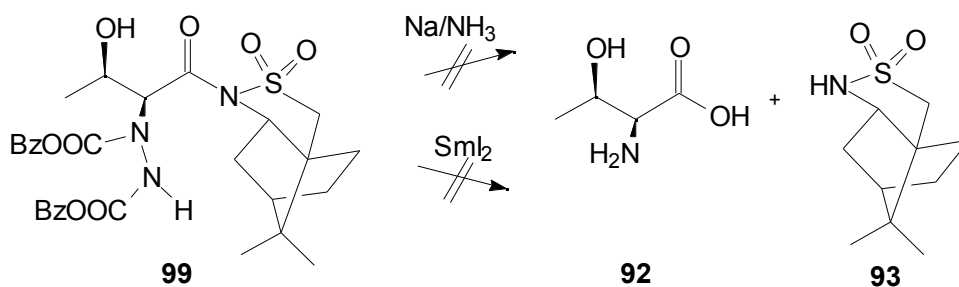


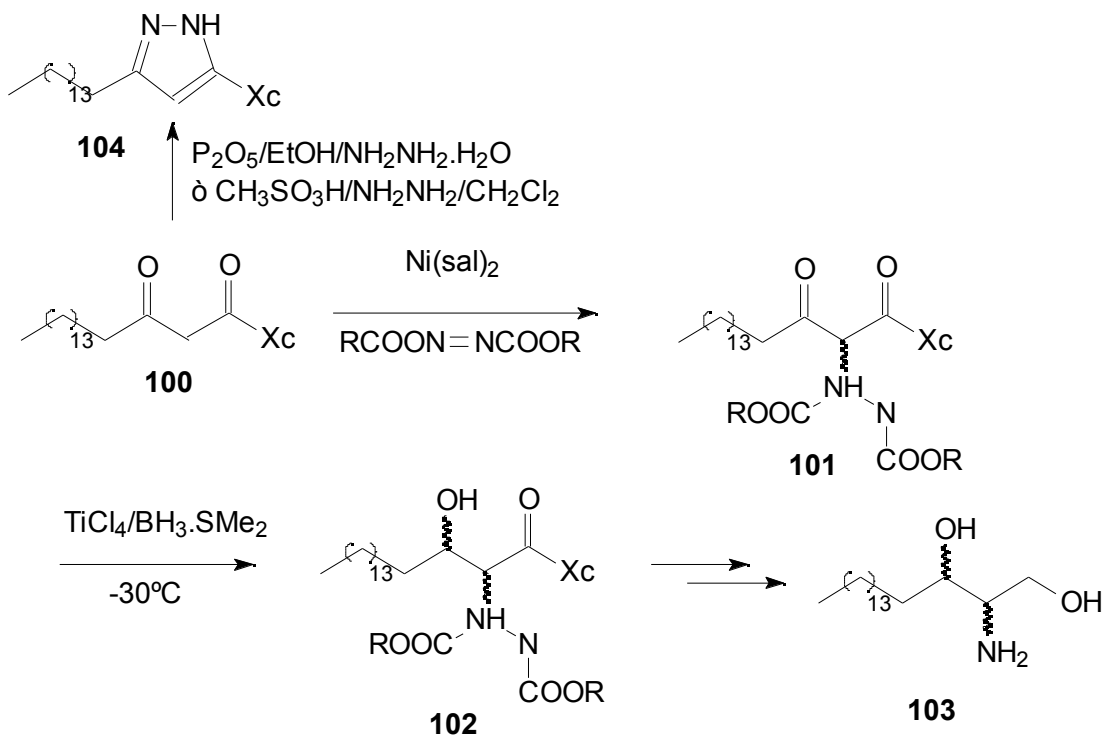
Figura 8

A partir dels alcohols calia arribar a la treonina separant l'auxiliar quiral, desprotegint els grups amino dels azodicarboxilats i trencant el grup hidrazino obtingut. C. Marchi va provar dos mètodes ( $\text{Na}_m/\text{NH}_{3\text{liq}}$  i  $\text{Sml}_2$ ) però amb cap dels dos mètodes va poder aïllar el producte desitjat.



Esquema 36

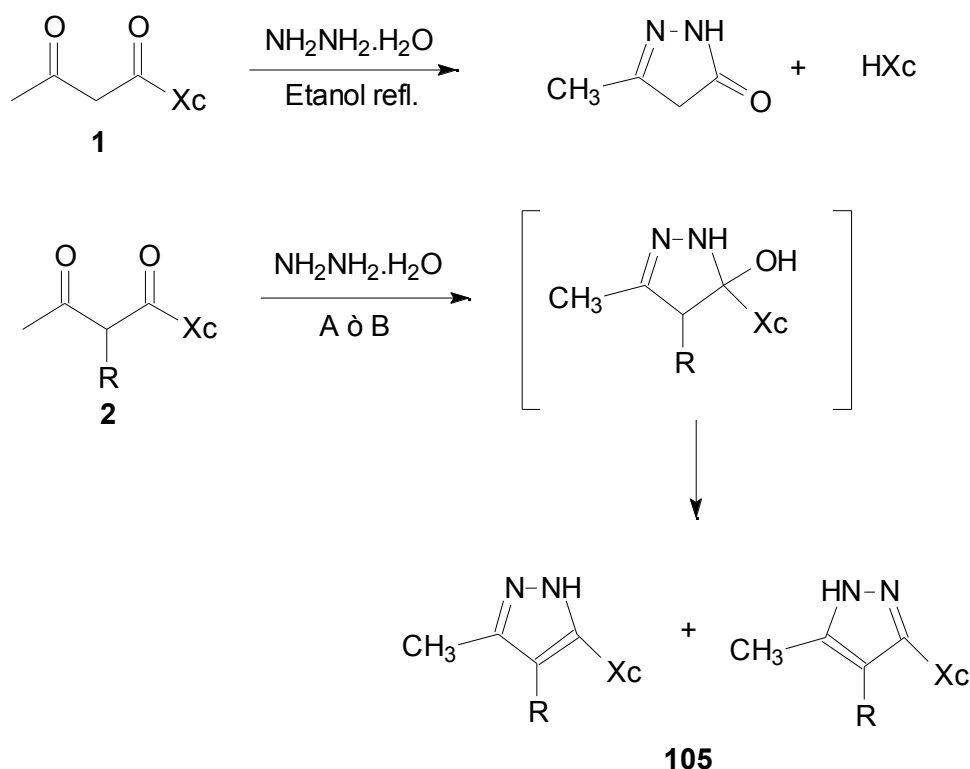
Vam creure que el problema principal era l'aïllament d'un producte amb tres grups funcionals polars i només 4 àtoms de carboni. D'altra banda com hem vist a l'apartat 1 de la introducció l'esfinganina presenta l'estructura de 2-amino-1,3-diol amb la qual havíem estat treballant amb una cadena de 15 carbonis enlloc del metil. En aquest context, vam, doncs, decidir de plantejar la síntesi d'aquest producte utilitzant l'estratègia sintètica indicada a l'**esquema 37**. En principi, el fet de treballar amb cadenes més llargues enlloc del metil ens hauria de facilitar l'aïllament i purificació del producte.



Esquema 37

A l'**esquema 37** també hem indicat la possible formació de pirazoles del tipus **104** a partir dels acetoacetats de partida que volem sintetitzar. En efecte en el nostre grup de treball s'ha posat a punt una nova metodologia per la síntesi de pirazoles que retinguin un auxiliar quiral (oxazolidinona d'Evans o sultama d'Oppolzer) (99S157 i 96T1609). En general el tractament d'acetoacetats del tipus **100** amb hidrazina en etanol a reflux dóna productes del tipus pirazolinona i es recupera l'auxiliar quiral com hem vist a l'apartat I.3.4 d'aquesta tesi. Aquesta és una reacció clàssica però quan la reacció es fa en 1,2-dimetoxietà en un medi fortament àcid (presència d'àcid metansulfònic) (Mètode A) o bé en etanol en presència de pentòxid de fòsfor (Mètode B) s'obtenen en general els pirazoles del tipus **105** (**esquema 38**) (**taula 15**). Les hidrazines monosubstituïdes reaccionen de manera similar en les condicions del mètode A.

Probablement la protonació del grup hidroxil de l'intermedi de reacció en un medi fortament àcid fa que l'aigua actuï com a grup sortint enlloc de l'auxiliar quiral HXc.



**Esquema 38**

<b>R</b>	<b>HXc</b>	<b>Mètode</b>	<b>Rdt (%)</b>
H	<b>12</b>	A	39
H	<b>12</b>	B	46
Me	<b>12</b>	A	46
Me	<b>12</b>	B	30
CH <sub>2</sub> Ph	<b>12</b>	A	0
CH <sub>2</sub> Ph	<b>12</b>	B	61
CH <sub>2</sub> CH=CHPh	<b>12</b>	A	0
CH <sub>2</sub> CH=CHPh	<b>12</b>	B	66
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	<b>12</b>	B	82
H	<b>93</b>	A	62

**Taula 15:** resultats obtinguts per R.M. Sebastián

Aquest és el marc que ens porta a definir els objectius del segon capítol d'aquesta tesi doctoral.



