



Universitat de Girona

APROXIMACIONES SÍNTÉTICAS PER A LA PREPARACIÓ ESTEROSELECTIVA DE NOVES QUINOLIL I PIRAZOLILGLICINES I PER A LA PREPARACIÓ EN FASE SÒLIDA DE LLIBRERIES DE BENZOTIAZOLES, 1,2,4-TRIAZINES I BENZIMIDAZOLES

Gemma CABARROCAS DURAN

ISBN: 978-84-693-6194-8

Dipòsit legal: GI-1056-2010

<http://www.tdx.cat/TDX-090110-113419>

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

UNIVERSITAT DE GIRONA

Facultat de Ciències

Àrea de Química Orgànica

TESI DOCTORAL

*Aproximacions sintètiques per a la preparació estereoselectiva
de noves quinolil i pirazolilglicines
i per a la preparació en fase sòlida
de llibreries de benzotiazoles, 1,2,4-triazines i benzimidazoles*

GEMMA CABARROCAS DURAN

Director:

Dr. José Manuel Villalgordo Soto

Professor titular (UdG)

GIRONA, 1999

**APROXIMACIONS SINTÈTIQUES PER A LA PREPARACIÓ
ESTEREOSELECTIVA DE NOVES QUINOLIL
I PIRAZOLILGLICINES I PER A LA PREPARACIÓ
EN FASE SÒLIDA DE LLIBRERIES DE BENZOTIAZOLES,
1,2,4-TRIAZINES I BENZIMIDAZOLES**

Memòria presentada per
Gemma Cabarrocas Duran
per optar al grau de
Doctor en Ciències Químiques



**UNIVERSITAT DE GIRONA
FACULTAT DE CIÈNCIES
DEPARTAMENT DE QUÍMICA**

Girona, 1999

Els sotasignants, **José Manuel Villalgordo Soto** i **Montserrat Ventura i Bargalló**, Professors Titulars dels Departament de Química de la Universitat de Girona

CERTIFIQUEM

Que **Gemma Cabarrocas Duran**, llicenciada en Ciències Químiques, ha realitzat sota la nostra direcció a l'Àrea de Química Orgànica del Departament de Química de la Universitat de Girona, el treball titulat "*Aproximacions sintètiques per a la preparació estereoselectiva de noves quinolil i pirazolilglicines i per a la preparació en fase sòlida de llibreries de benzotiazoles, 1,2,4-triazines i benzimidazoles*" que es troba recollit en aquesta memòria per optar al grau de Doctor en Ciències Químiques.

I per tal que consti a efectes legals, signem aquest certificat a Girona, 16 de novembre de 1999.

José Manuel Villalgordo Soto

Montserrat Ventura i Bargalló

Els experiments que han permès redactar la present memòria han estat realitzats en la seva totalitat en els laboratoris de Química Orgànica del Departament de Química de la Universitat de Girona, sota la direcció del Dr. José Manuel Villalgordo i la supervisió de la Dra. Montserrat Ventura. A tots dos vull agrair la seva col.laboració en el desenvolupament d'aquest treball. També el meu agraïment a la Dra. Sara Rafel pel seu suport i consells sobre Química Orgànica.

Tampoc podria deixar d'anomenar a totes les persones que, d'una manera desinteressada, han contribuït a fer possible aquest treball: la Dra. Dolors Pujol de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona pels espectres de masses, la Laura Llauger pels articles i llibres que alguna vegada he necessitat de la biblioteca de Farmàcia, el Dr. Jordi Bosch dels laboratoris Medichem S.A. per la realització de les polarimetries, la Dra. Lluïsa Matas de la UdG pels experiments de ressonància magnètica nuclear, el Dr. Teo Parella per la seva gran ajuda en l'execució d'espectres de ressonància especials i pels seus consells i orientacions en l'elucidació d'estructures més complexes. Finalment vull agrair a la Marta Pineda la seva total disposició a l'hora de portar-me bibliografia de la biblioteca de Física i Química, encara que la demanés a final de setmana.

També vull recordar especialment els companys de Química Orgànica, la Montse, en Jordi i en Xevi (els pioners i ja veterans de guerra del 209), en Juan Carlos, en Santi, en Font (el "trio meravelles") i a tota la gent que ha passat per la *cuina orgànica* al llarg d'aquests anys; a la Sònia, en Xicu, l'Alberto (gent amb la virtut de tenir, o almenys contagiar, un humor excel.lent) i també a tots els alumnes de treball experimental que cada any ens "colonitzen" abans de l'estiu, especialment en Quim i en Raúl, el "terror" del laboratori. A tots vull agrair sincerament el recolzament que m'han donat, la seva amistat i la seva contribució a fer més agradable una feina sovint tant absorbent.

Als companys de Química Inorgànica, tan del grup **A.Polo 13** com del **Gtoni**, sense excepció. A tots i cadascun haig d'agrair la seva ajuda en un moment o altre, per deixar-me productes i dissolvents en moments d'extrema urgència, per fer-me suggeriments, pels mails plens de "contingut", pel bon ambient dels cafès, pels sopars multidisciplinars, per ésser tant bons companys en la feina i fora d'ella i, en definitiva, per tots els moments (bons i dolents) que hem compartit i dels que sempre guardaré un bon record.

A la Montse, per ésser amiga meva i per estar disposada a ajudar i escoltar-me sempre (si les parets de la “llauna” parlessin...); a la Cristina, per demostrar-me que encara que no ens veiem massa, sempre és aquí.

El meu agraïment també per a la gent de pèptids, de Química Analítica, a les laborants Anna i Collell, a la nostra secretària, la Montserrat i a en Xevi i l’Albert, per orientar-me en el càdtic món de la informàtica i per suportar estoicament tots els problemes que ha portat el meu ordinador a última hora. Tampoc puc deixar d’anomenar a dues persones que contribueixen a fer més humana aquesta Universitat: la Teresa, una gran persona i una de les millors professionals de la casa, i en Nino, pel seu bon humor i les ganes de gresca que sempre té.

També el meu record per en Dani, un gran amic per sobre de tot.

Finalment, vull agrair a la meva família i a en Xevi tot el que han fet per mi al llarg d’aquests anys. Als meus pares, no faria justícia dir només que són els màxims responsables de que sigui on sóc. A la meva mare, per estimar-me fins al límit, i al meu, pare, per ésser tan objectiu i directe en veure i dir les coses. A les meves tres germanes, la Sílvia, l’Anna i la Nadina, per ésser com són (tant diferents i tant iguals...) i per estar disposades a donar-me sempre un cop de mà amb el que bonament sabessin fer. A la meva àvia per voler sempre el millor per a mi (encara que ho digui de maneres ben curioses!) i al meu avi, a qui tant trobaré a faltar, per la filosofia de vida que m’ha deixat i que de ben segur recordaré tota la vida. A tots us dec aquest treball, pel vostre suport incondicional i per fer-me oblidar les cabòries amb l’ambient que sempre es crea a casa. A en Xevi, pels consells (dels que encara que no ho sembli sempre faig cas), per venir a ajudar-me sempre que l’ordinador fa de les seves, però sobretot per tenir paciència i fer camí al meu costat.

Voldria dedicar aquesta Tesi Doctoral al meu avi que, malauradament, ja no és al meu costat i tant esperava ésser-hi, però que de ben segur, en aquests moments també comparteix la satisfacció, l'alegria i l'orgull que jo sento.

Perquè hom contempla passivament la injustícia
tot enarborant estendards que no es defensen amb força?

Perquè mai es parla a temps o es calla a deshora
i es mira amb recel el veí
sens veure el mal quan tanquem la porta?

Perquè es passen comptes per deutes petits
quan primer, de més grans, ens han alliberat la bossa?

Perquè, no obstant, cada cop que et miro
trobo aquests ulls amb tanta força...

Què és el que et fa parlar encara amb tendresa,
quan has vist matar-se germans, veïns i coneguts?

Què és el que et fa encara confiar en l'home,
en un món tan absurd?

Què et fa donar tant, sens fixar-te en qui tens davant
en l'univers de la intolerància i el rebuig?

Perquè, no obstant, cada cop que et recordo
crec que la vida té un sentit més pur...

Només al mirar-te comprenc
que la vida és dolor i moltes altres coses,
i en la teva senzillesa entenc
que **“són les petites gestes que ens fan grans”**.

La música em parla de tu,
en cada nota timbrada que surt del piano
però és sempre que el meu cor,
té per a tu un “t'estimo” i un “gràcies”.

ABREVIATURES

AcOEt:	acetat d'etil
AE:	anàlisi elemental
Ar:	aril
Bn :	benzil
BOC :	<i>tert</i> -butoxicarbonil
(BOC)₂O:	di- <i>tert</i> -butildicarbonat
BOP:	(benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)hexafluorofosfat de fosfoni
Bz:	benzè
Cbz :	benziloxicarbonil
DBAD:	di- <i>tert</i> -butilazodicarboxilat.
DCM:	diclorometà
DHP:	dihidropirà
DIBAL-H:	hidrur de diisobutilalumini
DIC :	<i>N,N'</i> - diisopropilcarbodiimida
DIPEA :	diisopropiletilamina
DME :	dimetoxietà
DMF :	<i>N,N'</i> -dimetilformamida
2,2-DMP :	2,2-dimetoxipropà
DMSO:	dimetilsulfòxid
DPPA:	difenilfosforilazida
ee :	excés enantiomèric
EM:	espectrometria de masses
EtOH:	etanol
eq:	equivalents
Eu(fod)₃:	europi tris (6,6,7,7,8,8,8-heptafluoro-2,2-dimetil-3,5-octadionat)
FAB:	Fast Atom Bombardment
FMOC:	(9-fluorenilmetoxi)carbonil
FT-IR:	espectroscopia d'infraroig amb transformada de Fourier
GC:	cromatografia en fase gasosa
h:	hores

IBX:	1-hidroxi-benziodoxol-3(1 <i>H</i>)-ona 1-òxid
LDA:	diisopropilamidur de liti
LIBTOC:	<i>terc</i> -butil- <i>N</i> -tosiloxicarbamat de liti
<i>m</i>-CPBA:	àcid <i>m</i> -cloroperbenzoic
MeOH:	metanol
MeONa:	metòxid sòdic
(-)-MTPCl:	(<i>R</i>)-(-)-clorur d' α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilacetil
MS:	espectrometria de masses
NBS :	<i>N</i> -bromosuccinimida
NEt₃:	trietilamina
<i>n</i>-BuLi:	<i>n</i> -butil liti
p.f.:	punt de fusió
Ph:	fenil
¹³C-RMN:	ressonància magnètica nuclear de carboni
¹H-RMN:	ressonància magnètica nuclear de protó
SiO₂:	diòxid de silici
t.a. :	temperatura ambient
TCAA:	anhídrid tricloroacètic
TEA:	trietilamina
TEMPO:	2,2,6,6-tetrametil-1-perperidiniloxi
TFA:	àcid trifluoroacètic
THF:	tetrahidrofurà
THP:	tetrahidropirani
TFA :	àcid trifluoroacètic
TLC:	cromatografia en capa prima
TriN₃:	2,4,6-triisopropilsulfonilazida (<i>trisilazida</i>)
TsCl:	clorur de tosil
TsOH:	àcid <i>p</i> -toluensulfònic
UV:	ultraviolat

ÍNDEX

1	INTRODUCCIÓ	
1.1	ANTECEDENTS	1
1.2	ESTRUCTURES PEPTIDOMIMÈTIQUES	5
1.2.1	MODIFICACIONS ESTRUCTURALS	8
1.2.1.1	MODIFICACIÓ DE LES CADENES LATERALS DELS AMINOÀCIDS	9
1.2.1.2	MODIFICACIÓ DE L'ESQUELET PEPTÍDIC	10
1.2.1.3	INCORPORACIÓ D'ANELLS ESTABILITZANTS DE LA CONFORMACIÓ (<i>BRIDGING</i>)	12
1.2.1.4	IMITACIÓ I ESTABILITZACIÓ DE LES ESTRUCTURES SECUNDÀRIES: GIRS- β , GIRS- γ I α -HÈLIXS	12
1.2.1.5	SCAFFOLD PEPTIDOMIMETICS	13
1.2.1.6	MIMÈTICS NO-PEPTÍDICS	14
1.3	SÍNTESI D'HETEROARILGLICINES	17
1.3.1	RESOLUCIÓ QUÍMICA I ENZIMÀTICA D'HETEROARILGLICINES	20
1.3.2	SÍNTESI ASIMÈTRICA D'HETEROARILGLICINES	22
1.3.2.1	SÍNTESI D' <i>STRECKER</i> ASIMÈTRICA	22
1.3.2.2	ALQUILACIÓ DE GLICINATS NUCLEOFÍLICS	24
1.3.2.3	ALQUILACIÓ DE GLICINATS ELECTROFÍLICS	25
1.3.2.4	AMINACIÓ ELECTROFÍLICA ASIMÈTRICA D'ENOLATS	26
1.3.2.5	AMINACIÓ NUCLEOFÍLICA ASIMÈTRICA D'AMINOÀCIDS α -SUBSTITUÏTS	28
1.3.2.6	ALTRES MÈTODES DE SÍNTESI ENANTIOSELECTIVA D'ARILGLICINES	29
1.4	SÍNTESI D' α -AMINOÀCIDS MITJANÇANT L'ÚS DE SUBSTRATS QUIRALS	31
1.4.1	SÍNTESI D'HETEROARILGLICINES A PARTIR DE CETONES ACETILÈNIQUES	32
1.5	OBJECTIUS	37
2	RESULTATS I DISCUSSIÓ	39
2.1	SÍNTESI DE NOVES HETEROARILGLICINES ÒPTICAMENT PURES	41
2.1.1	ANTECEDENTS	41
2.1.2	SÍNTESI DE QUINOLILGLICINES ÒPTICAMENT PURES	46
2.1.2.1	SÍNTESI DE CETONES ACETILÈNIQUES (111)	46
2.1.2.2	SÍNTESI DE QUINOLINES (181)	58
2.1.2.3	SÍNTESI D'AMINOALCOHOLS (184)	69
2.1.3	SÍNTESI DE PIRAZOLILGLICINES ÒPTICAMENT PURES	74
2.1.3.1	ANTECEDENTS	74
2.1.3.2	SÍNTESI DE PIRAZOLES (212-215)	78
2.1.3.3	SÍNTESI D'AMINOALCOHOLS (225-228)	83
2.1.4	OXIDACIÓ D'AMINOALCOHOLS: SÍNTESI DE QUINOLIL I PIRAZOLILGLICINES	86
2.1.4.1	OXIDACIÓ DIRECTA	88
2.1.4.2	OXIDACIÓ PARCIAL	89
3	PART EXPERIMENTAL	95
3.1	CONSIDERACIONS GENERALS	97

3.2	PROCEDIMENTS I DADES ESPECTROSCÒPIQUES.....	101
3.2.1	<i>SÍNTESI D'ALDEHID DE GARNER (114)</i>	101
3.2.1.1	SÍNTESI DE (2S)-2-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]-3-HIDROXIPROPANOAT DE METIL (N-BOC SERINAT DE METIL) (137).....	101
3.2.1.2	SÍNTESI DE 3-(<i>terc</i> -BUTIL) 4-METIL (4S)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3,4-DICARBOXILAT (138).	102
3.2.1.3	SÍNTESI DE <i>terc</i> -BUTIL (4S)-4-FORMIL-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (114)..	103
3.2.1.4	SÍNTESI DE 4-METIL-1-BENZENOSULFONIL AZIDA (TOSILAZIDA) (140).....	103
3.2.1.5	SÍNTESI DE DIMETIL-1-DIAZO-2-OXOPROPILFOSFONAT (142).	104
3.2.2	<i>SÍNTESI DE terc-BUTIL (4R)-4-(1-ETINIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3- CARBOXILAT (113)</i>	105
3.2.3	<i>SÍNTESI GENERAL D'ALCOHOLS PROPARGÍLICS (112)</i>	105
3.2.3.1	SÍNTESI D' 1-FENIL-4-TETRAHIDRO-2H-2-PIRANILOXI-2-BUTIN-1-OL (433).....	106
3.2.3.2	SÍNTESI DE <i>terc</i> -BUTIL (4R)-4-(3-FENIL-3-HIDROXI-1-PROPINIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (112a).	106
3.2.3.3	SÍNTESI DE <i>terc</i> -BUTIL (4R)-4-[3-HIDROXI-3-(3,4,5-TRIMETOXIFENIL)-1-PROPINIL]-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (112b).....	107
3.2.3.4	SÍNTESI DE <i>terc</i> -BUTIL (4R)-4-(3-BENZO[d][1,3]DIOXOL-5-IL-3-HIDROXI-1-PROPINIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (112c).....	108
3.2.3.5	SÍNTESI DE <i>terc</i> -BUTIL (4R)-4-(3-HIDROXI-3-(2-TIENIL)-1-PROPINIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (112d).	108
3.2.3.6	SÍNTESI DE <i>terc</i> -BUTIL (4R)-4-[3-(2-FURIL)-3-HIDROXI-1-PROPINIL]-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (112e).	109
3.2.4	<i>SÍNTESI D'IBX (163)</i>	110
3.2.5	<i>SÍNTESI DE CETONES ACETILÈNIQUES (111)</i>	110
3.2.5.1	SÍNTESI D' 1-FENIL-4-TETRAHIDRO-2H-2-PIRANILOXI-2-BUTIN-1-ONA (430).....	111
3.2.5.2	SÍNTESI DE <i>terc</i> -BUTIL (4R)-2,2-DIMETIL-4-(3-FENIL-3-OXO-1-PROPINIL)-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (111a).	111
3.2.5.3	SÍNTESI DE <i>terc</i> -BUTIL (4R)-2,2-DIMETIL-4-[3-OXO-3-(3,4,5-TRIMETOXIFENIL)-1-PROPINIL]-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (111b).	112
3.2.5.4	SÍNTESI DE <i>terc</i> -BUTIL (4R)-4-(3-BENZO[d][1,3]DIOXOL-5-IL-3-OXO-1-PROPINIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (111c).....	113
3.2.5.5	SÍNTESI DE <i>terc</i> -BUTIL (4R)-2,2-DIMETIL-4-[3-OXO--3-(2-TIENIL) -1-PROPINIL]-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (111d).	114
3.2.5.6	SÍNTESI DE <i>terc</i> -BUTIL (4R)-2,2-DIMETIL-4-[3-(2-FURIL)-3-OXO-1-PROPINIL]-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (111e).	114
3.2.6	<i>SÍNTESI GENERAL DE BENZO[b][1,4]TIAZEPINES (180)</i>	115
3.2.6.1	SÍNTESI DE <i>terc</i> -BUTIL (4S)-4-(4-FENILBENZO[b][1,4]TIAZEPIN-2-IL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (180a).	116
3.2.6.2	SÍNTESI DE <i>terc</i> -BUTIL (4S)-2,2-DIMETIL-4-[4-(3,4,5-TRIMETOXIFENIL)BENZO[b] [1,4]TIAZEPIN-2-IL]-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (180b).....	116
3.2.6.3	SÍNTESI DE <i>terc</i> -BUTIL (4S)-4-(4-BENZO[d][1,3]DIOXOL-5-ILBENZO[b][1,4]TIAZEPIN-2-IL)- 2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (180c).....	117

3.2.6.4	SÍNTESE DE <i>terc</i> -BUTIL (4 <i>S</i>)-2,2-DIMETIL-4-[4-(2-TIENIL)BENZO[<i>b</i>][1,4]TIAZEPIN-2-IL]-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (180d).....	118
3.2.6.5	SÍNTESE DE <i>terc</i> -BUTIL (4 <i>S</i>)-4-[4-(2-FURIL)BENZO[<i>b</i>][1,4]TIAZEPIN-2-IL]-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (180e).....	119
3.2.6.6	SÍNTESE DE <i>terc</i> -BUTIL (4 <i>S</i>)-4-(4-HEXILBENZO[<i>b</i>][1,4]TIAZEPIN-2-IL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (180f).....	119
3.2.7	<i>SÍNTESE GENERAL DE QUINOLINES (181)</i>	120
3.2.7.1	SÍNTESE DE <i>terc</i> -BUTIL (4 <i>R</i>)-4-(2-FENIL-4-QUINOLIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (181a).....	120
3.2.7.2	SÍNTESE DE <i>terc</i> -BUTIL (4 <i>R</i>)-2,2-DIMETIL-4-[2-(3,4,5-TRIMETOXIFENIL)-4-QUINOLIL]-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (181b).....	121
3.2.7.3	SÍNTESE DE <i>terc</i> -BUTIL (4 <i>R</i>)-4-(2-BENZO[<i>d</i>][1,3]DIOXOL-5-IL-4-QUINOLIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (181c).....	122
3.2.7.4	SÍNTESE DE <i>terc</i> -BUTIL (4 <i>R</i>)-2,2-DIMETIL-4-[2-(2-TIENIL)-4-QUINOLIL]-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (181d).....	122
3.2.7.5	SÍNTESE DE <i>terc</i> -BUTIL (4 <i>R</i>)-4-[2-(2-FURIL)-4-QUINOLIL]-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (181e).....	123
3.2.7.6	SÍNTESE DE <i>terc</i> -BUTIL (4 <i>R</i>)-4-(2-HEXIL-4-QUINOLIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (181f).....	124
3.2.8	<i>SÍNTESE GENERAL D'AMINOALCOHOLS (184)</i>	124
3.2.8.1	SÍNTESE DE (2 <i>R</i>)-2-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]-2-(2-FENIL-4-QUINOLIL)ETAN-1-OL (184a).....	125
3.2.8.2	SÍNTESE DE (2 <i>R</i>)-2-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]-2-[2-(3,4,5-TRIMETOXIFENIL)-4-QUINOLIL]ETAN-1-OL (184b).....	125
3.2.8.3	SÍNTESE DE (2 <i>R</i>)-2-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]-2-(2-BENZO[<i>d</i>][1,3]DIOXOL-5-IL-4-QUINOLIL)ETAN-1-OL (184c).....	126
3.2.8.4	6.- SÍNTESE DE (2 <i>R</i>)-2-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]-2-[2-(2-TIENIL)-4-QUINOLIL]ETAN-1-OL (184d).....	127
3.2.8.5	SÍNTESE DE (2 <i>R</i>)-2-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]-2-[2-(2-FURIL)-4-QUINOLIL]ETAN-1-OL (184e).....	127
3.2.8.6	SÍNTESE DE (2 <i>R</i>)-2-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]-2-(2-HEXIL-4-QUINOLIL)ETAN-1-OL (184f).....	128
3.2.9	<i>SÍNTESE DE (2R)-2-FENIL-3,3,3-TRIFLUORO-2-METOXIPROPANOAT DE (2R)-2[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]-2-(2-BENZO[<i>d</i>][1,3]DIOXOL-5-IL-4-QUINOLIL)ETIL (ESTER DE MOSHER) (185c)</i>	129
3.2.10	<i>SÍNTESE DE PIRAZOLES (212-215)</i>	129
3.2.10.1	SÍNTESE DE <i>terc</i> -BUTIL (4 <i>R</i>)-4-(3-BENZO[<i>d</i>][1,3]DIOXOL-5-IL-1 <i>H</i> -5-PIRAZOLIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (212).....	130
3.2.10.2	SÍNTESE DE <i>terc</i> -BUTIL (4 <i>R</i>)-2,2-DIMETIL-4-[3-(2-TIENIL)-1 <i>H</i> -5-PIRAZOLIL]-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (213).....	130
3.2.10.3	SÍNTESE DE <i>terc</i> -BUTIL (4 <i>R</i>)-4-(5-BENZO[<i>d</i>][1,3]DIOXOL-5-IL-1-FENIL-1 <i>H</i> -3-PIRAZOLIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (214).....	132

3.2.10.4	SÍNTESI DE <i>terc</i> -BUTIL (4 <i>R</i>)-4-[1-FENIL-5-(2-TIENIL)-1 <i>H</i> -3-PIRAZOLIL]-2,2-DIMETIL- 1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (215).....	132
3.2.11	SÍNTESI GENERAL D'AMINOALCOHOLS (225-228).....	133
3.2.11.1	SÍNTESI DE (2 <i>R</i>)-2-(3-BENZO[<i>d</i>][1,3]DIOXOL-5-IL-1 <i>H</i> -5-PIRAZOLIL)-2-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]ETAN-1-OL (225).....	133
3.2.11.2	SÍNTESI DE (2 <i>R</i>)-2-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]-2-[3-(2-TIENIL)-1 <i>H</i> -5-PIRAZOLIL]ETAN-1-OL (226).....	134
3.2.11.3	SÍNTESI DE (2 <i>R</i>)-2-(5-BENZO[<i>d</i>][1,3]DIOXOL-5-IL-1-FENIL-1 <i>H</i> -3-PIRAZOLIL)-2-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]ETAN-1-OL (227).....	135
3.2.11.4	SÍNTESI DE (2 <i>R</i>)-2-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]-2-[1-FENIL-5-(2-TIENIL)-1 <i>H</i> -3-PIRAZOLIL]ETAN-1-OL (228).....	136
3.2.12	SÍNTESI DE (2 <i>R</i>)-2-FENIL-3,3,3-TRIFLUORO-2-METOXIPROPANOAT DE (2 <i>R</i>)-2[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]-2-(5-BENZO[<i>d</i>][1,3]DIOXOL-5-IL-1-FENIL-1 <i>H</i> -3-PIRAZOLIL)ETIL (ESTER DE MOSHER) (229).....	136
3.2.13	OXIDACIÓ DE SUBSTRATS ORGÀNICS: SÍNTESI DE QUINOLINOCARBOXAMIDES (235).....	137
3.2.13.1	N4-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONIL]-2-FENIL-4-QUINOLINOCARBOXAMIDA (235a).....	138
3.2.13.2	N4-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONIL]-2-(3,4,5-TRIMETOXIFENIL)-4-QUINOLINO CARBOXAMIDA (235b).....	138
3.2.13.3	N4-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONIL]-2-(2-TIENIL)-4-QUINOLINO CARBOXAMIDA (235d).....	139
4	INTRODUCCIÓ	143
4.1	INTRODUCCIÓ.....	145
4.2	QUÍMICA COMBINATÒRIA.....	150
4.2.1	PRINCIPI DE LA QUÍMICA COMBINATÒRIA.....	151
4.2.2	AVANTATGES I INCONVENIENTS DE LA SÍNTESI EN DISSOLUCIÓ I EN FASE SÒLIDA ...	153
4.3	SÍNTESI ORGÀNICA SOBRE SUPORT SÒLID.....	155
4.3.1	TIPUS DE SUPORTS SÒLIDS.....	155
4.3.2	ESTRATÈGIES D'OBTENCIÓ DE LLIBRERIES DE COMPOSTOS SOBRE SUPORT SÒLID..	156
4.3.2.1	SÍNTESI LINEAL.....	157
4.3.2.2	SÍNTESI CONVERGENT	158
4.3.3	ESTRATÈGIES DE DESANCORATGE (LINKER CLEAVAGE).....	166
4.3.3.1	DESANCORATGE PER CICLACIÓ INTRAMOLECULAR (1)	166
4.3.3.2	DESANCORATGE MONOFUNCIONAL (2).....	167
4.3.3.3	DESANCORATGE MULTIDIRECCIONAL (3).....	168
4.4	OBJECTIUS.....	173
5	RESULTATS I DISCUSSIÓ.....	175
5.1	BENZOTIAZOLES	177
5.1.1	ANTECEDENTS.....	177
5.1.2	PROCEDIMENT I RESULTATS	180

5.1.2.1	OPTIMITZACIÓ DE METODOLOGIES EN DISSOLUCIÓ I EN FASE SÒLIDA A PARTIR DE 5-CLORO-2-MERCAPTOBENZOTIAZOLE I 2-MERCAPTOBENZOTIAZOLE.....	180
5.1.2.2	REACCIONS D'ACOBLEMENT DE <i>SUZUKI</i>	188
5.1.2.3	OPTIMITZACIÓ D'UNA METODOLOGIA EN DISSOLUCIÓ EXTRAPOLABLE A LA FASE SÒLIDA A PARTIR DE 2-MERCAPTO-6-NITRO-BENZOTIAZOLE (365).....	189
5.2	TRIAZINES	192
5.2.1	<i>ANTECEDENTS</i>	192
5.2.2	<i>SÍNTESI D'1,2,4-TRIAZINES</i>	194
5.2.2.1	PROCEDIMENTS I RESULTATS.	198
5.2.2.2	REACCIONS D' <i>IPSO</i> -SUBSTITUCIÓ NUCLEOFÍLICA.....	203
5.2.2.3	REACCIONS DE <i>DIELS-ALDER</i>	205
6	PART EXPERIMENTAL.....	219
6.1	CONSIDERACIONS GENERALS.....	221
6.1.1	<i>SÍNTESI GENERAL DE PRODUCTES EN FASE SÒLIDA</i>	225
6.1.1.1	SÍNTESI DE 2-BENZILSULFANIL-5-CLOROBENZO[<i>d</i>][1,3]TIAZOLE (335).....	225
6.1.1.2	SÍNTESI DE 2-BENZILSULFONIL-5-CLOROBENZO[<i>d</i>][1,3]TIAZOLE (336).....	225
6.1.1.3	SÍNTESI DE <i>N</i> 2-BENZIL-5-CLOROBENZO[<i>d</i>][1,3]TIAZOLE-2-AMINA (337).....	226
6.1.1.4	SÍNTESI DE 2-(1-AZOLANIL)- 5-CLOROBENZO[<i>d</i>][1,3]TIAZOLE (338).....	227
6.1.1.5	SÍNTESI DE 2-BENZILSULFANIL-5-FENILBENZO[<i>d</i>][1,3]TIAZOLE (361).....	227
6.1.1.6	SÍNTESI DE 2-BENZILSULFANIL-6-NITROBENZO[<i>d</i>][1,3]TIAZOLE (363).....	228
6.1.1.7	SÍNTESI DE 2-BENZILSULFANILBENZO[<i>d</i>][1,3]TIAZOLE-6-ILAMINA (364).....	228
6.1.1.8	SÍNTESI D' <i>N</i> 1-(2-BENZILSULFANILBENZO[<i>d</i>][1,3]TIAZOLE-6-IL)-2-FENILACETAMIDA (365).....	229
6.1.1.9	SÍNTESI D' <i>N</i> 1-(2-BENZILSULFONILBENZO[<i>d</i>][1,3]TIAZOLE-6-IL)-2-FENILACETAMIDA (366).....	230
6.1.1.10	SÍNTESI D' <i>N</i> 1-[2-BENZILAMINOBENZO[<i>d</i>][1,3]TIAZOLE-6-IL]-2-FENILACETAMIDA (367).....	231
6.1.1.11	SÍNTESI D' <i>N</i> 1-[2-(1-AZOLANIL)BENZO[<i>d</i>][1,3]TIAZOLE-6-IL]-2-FENILACETAMIDA (368).....	231
6.1.1.12	SÍNTESI DE <i>N</i> 2-BENZILBENZO[<i>d</i>][1,3]TIAZOLE-2-AMINA (344).....	233
6.1.1.13	SÍNTESI DE 2-(1-AZOLANIL)BENZO[<i>d</i>][1,3]TIAZOLE (345).....	234
6.1.1.14	SÍNTESI DE 2-PIPERIDINOBENZO[<i>d</i>][1,3]TIAZOLE (347).....	234
6.1.1.15	SÍNTESI DE 4-BENZO[<i>d</i>][1,3]TIAZOLE-2-ILMORFOLINA (349).....	235
6.1.1.16	SÍNTESI DE 11-(4-BENZO[<i>d</i>][1,3]TIAZOLE-2-ILPIPERAZINO)-2-CLORODIBENZO[<i>b,f</i>][1,4]OXAZEPINA (351).....	235
6.1.1.17	SÍNTESI DE 4-BENZO[<i>d</i>][1,3]TIAZOLE-2-ILPIPERAZINO-2,3-DIHIDROBENZO[<i>b</i>][1,4]DIOXIN-2-ILMETANONA (353).....	236
6.1.1.18	SÍNTESI DE 2-PIPERAZINOBENZO[<i>d</i>][1,3]TIAZOLE (355).....	236
6.1.1.19	SÍNTESI DE <i>N</i> 2-CICLOHEXILBENZO[<i>d</i>][1,3]TIAZOLE-2-AMINA (357).....	237
6.1.1.20	SÍNTESI DE <i>N</i> 2-BENZIL-5-CLOROBENZO[<i>d</i>][1,3]TIAZOLE-2-AMINA (337).....	239
6.1.1.21	SÍNTESI DE 2-(1-AZOLANIL)- 5-CLOROBENZO[<i>d</i>][1,3]TIAZOLE (338).....	239
6.1.1.22	SÍNTESI DE 5-CLORO-2-PIPERIDINOBENZO[<i>d</i>][1,3]TIAZOLE (346).....	239
6.1.1.23	SÍNTESI DE 4-(5-CLOROBENZO[<i>d</i>][1,3]TIAZOLE-2-IL)MORFOLINA (348).....	240

6.1.1.24	SÍNTESI DE 2-CLORO-11-[4-(5-CLOROBENZO[<i>d</i>][1,3]TIAZOLE-2-IL) PIPERAZINO] DIBENZO [b,f][1,4]OXAZEPINA (350).	240
6.1.1.25	SÍNTESI DE 4-(5-CLOROBENZO[<i>d</i>][1,3]TIAZOLE-2-IL)PIPERAZINO-2,3-DIHDROBENZO[<i>b</i>][1,4]DIOXIN-2-ILMETANONA (352).	241
6.1.1.26	SÍNTESI DE 5-CLORO-2-PIPERAZINOBENZO[<i>d</i>][1,3]TIAZOLE (354).	242
6.1.1.27	SÍNTESI DE <i>N</i> 2-CICLOHEXIL-5-CLOROBENZO[<i>d</i>][1,3]TIAZOLE-2-AMINA (356).	242
6.1.2	<i>SÍNTESI DE PIRIDINES SUBSTITUÏDES</i>	243
6.1.2.1	SÍNTESI DE BENZILSULFANIL HIDRAZINOMETANIMINA HIDROBROMUR (407).	243
6.1.2.2	SÍNTESI DE 3-BENZILSULFANIL-1,2,4-TRIAZINA (413).	244
6.1.2.3	SÍNTESI DE 3-BENZILSULFANIL-5-FENIL-1,2,4-TRIAZINA (414) i 3-BENZILSULFANIL-6-FENIL-1,2,4-TRIAZINA (415).	245
6.1.2.4	SÍNTESI DE 5-BENZILSULFANIL-1,11,11-TRIMETIL-3,4,6-TRIAZATRICICLO [6.2.1.0 ^{2,7}] UNDECA-2(7),3,5-TRIÈ (416) I 5-BENZILSULFANIL-8,11,11-TRIMETIL-3,4,6-TRIAZATRICICLO [6.2.1.0 ^{2,7}] UNDECA-2(7),3,5-TRIÈ (417).	246
6.1.2.5	SÍNTESI DE 3-(1-AZOLANIL)-5-FENIL-1,2,4-TRIAZINA (422).	248
6.1.2.6	SÍNTESI DE BENZIL (5-FENIL-1,2,4-TRIAZIN-3-IL) AMINA (423).	248
6.1.2.7	SÍNTESI DE 5-FENIL-3,4-DIHDRO-1,2,4-TRIAZIN-3-ONA (421).	249
6.1.2.8	SÍNTESI DE 1-(1-CICLOHEXENIL)AZOLAN (432).	250
6.1.2.9	SÍNTESI DE 3-BENZILSULFINIL-5-FENIL-1,2,4-TRIAZINA (424).	251
7	CONCLUSIONS	253
8	CONCLUSIONES	259
9	SUMMARY	265
10	ANNEX I: DIFRACCIONS DE RAIGS X	271
10.1	CONSIDERACIONS GENERALS	273
10.2	DISCUSSIÓ DE L'ESTRUCTURA 111C	277
10.3	DISCUSSIÓ DE L'ESTRUCTURA 181C	285
10.4	DISCUSSIÓ DE L'ESTRUCTURA 181D	295
10.5	DISCUSSIÓ DE L'ESTRUCTURA 184F	303
10.6	DISCUSSIÓ DE L'ESTRUCTURA 227	311
10.7	DISCUSSIÓ DE L'ESTRUCTURA 350	319
11	ANNEX II: ESPECTRES	327
12	ÍNDEX DE MOLÈCULES	345
13	BIBLIOGRAFIA	353

Els treballs que han permès redactar la present Tesi Doctoral s'han dividit en dues parts

A la **Primera Part** es presenta la síntesi d'heterocicles dins el context de la síntesi asimètrica i de l'obtenció de productes enantiomèricament purs i es descriuen les aproximacions a la síntesi estereocontrolada d'aminoàcids no proteinogènics (**quinolil** i **pirazolilglicines** enantiomèricament pures).

A la **Segona Part** es descriuen les metodologies sintètiques en dissolució per accedir a diferents heterocicles de potencial activitat farmacològica amb un o dos heteroàtoms (**triazines, piridines, benzimidazoles** i **benzotiazoles**) i la seva extensió a la síntesi combinatòria en paral·lel sobre suport sòlid per tal de preparar petites llibreries d'aquests compostos.

PRIMERA PART

1 INTRODUCCIÓ

1.1 ANTECEDENTS	1
1.2 ESTRUCTURES PEPTIDOMIMÈTIQUES	5
1.2.1 <i>MODIFICACIONS ESTRUCTURALS</i>	<i>8</i>
1.3 SÍNTESI D'HETEROARILGLICINES	17
1.3.1 <i>RESOLUCIÓ QUÍMICA I ENZIMÀTICA D'HETEROARILGLICINES</i>	<i>20</i>
1.3.2 <i>SÍNTESI ASIMÈTRICA D'HETEROARILGLICINES</i>	<i>22</i>
1.4 SÍNTESI D'α-AMINOÀCIDS MITJANÇANT L'ÚS DE SUBSTRATS QUIRALS	31
1.4.1 <i>SÍNTESI D'HETEROARILGLICINES A PARTIR DE CETONES ACETILÈNIQUES</i>	<i>32</i>
1.5 OBJECTIUS	37

1.1 ANTECEDENTS

La quiralitat és un aspecte molt important de les molècules que està estretament relacionada amb les seves propietats biològiques. Molts productes naturals són quirals i la seva activitat fisiològica o farmacològica depèn, en gran part, del seu reconeixement per part de receptors quirals que només interaccionen amb molècules que tenen una configuració absoluta determinada. Un ampli rang de funcions biològiques es generen a través d'aquest reconeixement molecular.

La vida depèn del reconeixement quiral. Els sistemes vius interaccionen amb les diferents estructures moleculars de diverses formes. Les biomacromolècules (enzims, receptors, proteïnes, àcids nucleics) responsables de les funcions biològiques són quirals i reconeixen molècules amb una quiralitat específica i els compostos que han d'interaccionar amb aquestes biomacromolècules, per exemple els fàrmacs, han de tenir una estructura tridimensional precisa.

Un exemple molt il·lustratiu de la importància de la quiralitat en la interacció amb receptors biològics (olfacte, gust o altres respostes fisiològiques) es troba en el llimonè i l'aspartam (**Figura 1.1**). La configuració *S* ó *R* del centre estereogènic dóna lloc a una interacció i, consegüentment, una resposta diferent que es tradueix amb olor a llimona o a taronja en el cas del llimonè **1a** i **1b** respectivament. L'aspartam **2a**, utilitzat com a adolorant, també presenta un enantiòmer **2b** de propietats ben oposades.

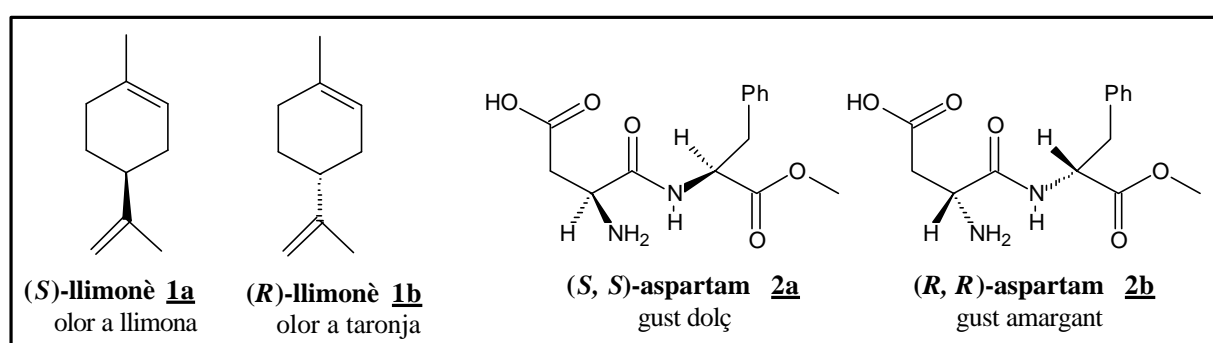


Figura 1.1- Enantiòmers del llimonè **1** i l'aspartam **2**.

Es podrien citar molts altres exemples de quiralitat relacionada amb les propietats olfactivas (en perfums, fragàncies, feromones que actuen com a atractants sexuals en els insectes), en química mèdica, farmacologia (activitat com a fàrmacs: atropina, epinefedrina). Els herbicides

quirals, pesticides, reguladors del creixement de plantes i productes químics usats en agricultura també estan subjectes a la biodiscriminació.¹

El descobriment de la quiralitat durant el segle XIX ha permès comprendre situacions com la del cas de la talidomida (**Figura 1.2**). L'any 1961 es va introduir a Europa la talidomida racèmica, un agent sedant i que ajudava a evitar la sensació de nàusea en dones embarassades en els primers mesos de gestació. Malauradament, aviat es va descobrir que la talidomida produïa anormalitats en el fetus, però les conseqüències foren fatals. Posteriorment, al 1980 *Blaschke i col·laboradors* van atribuir a l'enantiòmer *S* (**3b**) potents propietats teratogèniques responsables de les malformacions fetals o fins i tot la mort. L'enantiòmer *R* (**3a**), en canvi, presenta propietats analgèsiques.

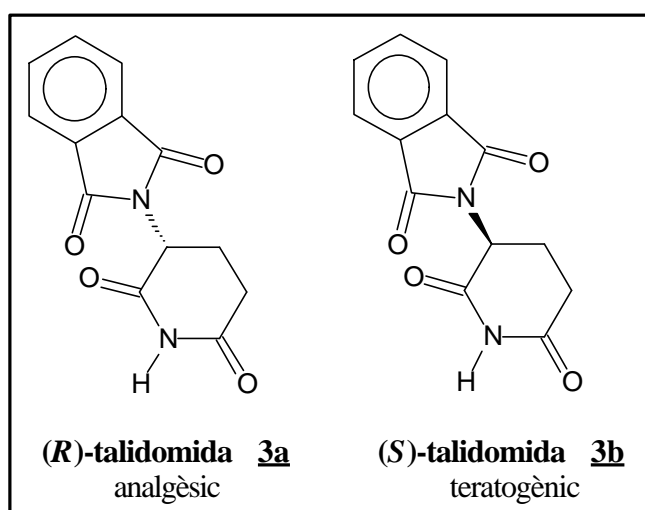


Figura 1.2- Enantiòmers de la talidomida.

Si s'haguessin avaluat les propietats fisiològiques de cada enantiòmer (i del racemat) per separat abans de comercialitzar el fàrmac, s'hagués pogut evitar la tragèdia. No fou fins el 1988 que la Food and Drug Administration (FDA) va reclamar explícitament informació sobre la composició enantiomèrica de les substàncies quirals d'aplicació farmacològica.

Després del cas de la talidomida els controls dels fàrmacs quirals sintètics s'han fet més estrictes i la preparació i comercialització d'un sol enantiòmer és cada vegada un fet més necessari. Un altre aspecte bàsic i interessant és l'estudi del comportament químic dels compostos quirals.

Per tots aquests motius, el descobriment de la quiralitat va provocar la necessitat de desenvolupar mètodes eficaços per tal d'accedir a substàncies enantioenriques o enantiomèricament pures.

La síntesi EPC (*Enantiomerically Pure Compound*) fa referència a l'aproximació que condueix a un compost enantiomèricament pur. En general, les estratègies sintètiques utilitzades per a obtenir compostos enantiopurs es poden classificar en:²

- A) RESOLUCIÓ DE RACEMATS:** les barreges 1:1 de dos enantiòmers es poden separar mitjançant la formació de diastereòmers o bé per resolució directa (cristal·lització, resolució cromatogràfica o resolució cinètica).
- B) ÚS DE SUBSTRATS PROQUIRALS (SÍNTESI ASIMÈTRICA):** la síntesi asimètrica és aquella transformació que es basa en l'obtenció de compostos enantio o diastereo enriquits a partir de molècules simètriques mitjançant reactius o auxiliars quirals estequiomètrics, catalitzadors quirals o bé biocatàlisi.
- C) ÚS DE SUBSTRATS QUIRALS (CHIRAL POOL):**³ el *chiral pool* fa referència a un seguit de productes naturals òpticament actius, fàcilment assequibles i de baix preu (sintons quirals o quirons).² Hi ha un gran nombre de compostos pertanyents a diferents famílies que es poden englobar en aquest apartat (**Figura 1.3**). Una classificació establerta els agrupa en:⁴
- Carbohidrats (monosacàrids. Ex: D-glucosa **4**)
 - AMINOÀCIDS (α -aminoàcids proteinogènics **5** i no proteinogènics)
 - Hidroxiàcids quirals (àcid làctic **6**, àcid tartàric **7**)
 - Terpens ((+)-càmfora **8**)
 - Alcaloides (quinina **9**)
 - Altres productes òpticament actius

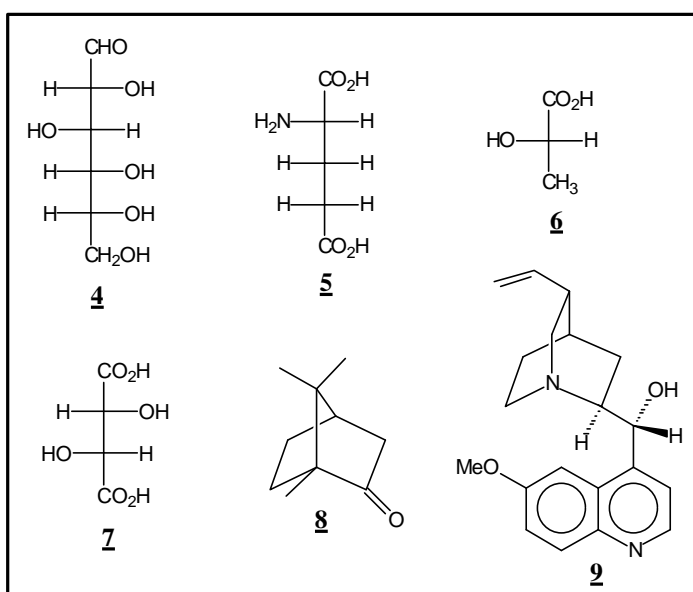


Figura 1.3-Molècules quirals en el medi natural.

Els aminoàcids han estat focus d'interès en diferents àrees de la ciència durant més de 150 anys; els α -aminoàcids són vitals per la mateixa vida perquè són els constituents dels pèptids, proteïnes i molts altres productes naturals i posseeixen importants i variades funcions biològiques.⁵

Històricament, els α -aminoàcids s'han dividit entre els 20 *proteinogènics* (exceptuant la glicina, són estructures quirals i pertanyen a la sèrie L) i els *no proteinogènics*. El nombre d'aminoàcids no proteinogènics s'incrementa constantment i ja a l'any 1985 eren uns 700. Molts són sintetitzats per microorganismes, però també són dissenyats i sintetitzats per l'home i alguns han trobat importants aplicacions farmacèutiques, agroquímiques i com a additius alimentaris.^{2b} També han estat objectius clau en síntesi orgànica i se'ls ha utilitzat com a productes quirals de partida en síntesi asimètrica.^{6,7} En aquest sentit, molts han estat els recursos destinats a la preparació d' α -aminoàcids enantiomèricament purs en cadascuna de les dues configuracions possibles.^{8,9}

1.2 ESTRUCTURES PEPTIDOMIMÈTIQUES

En els darrers 30 anys s'han descobert i sintetitzat un gran nombre de pèptids biològicament actius. Alguns exemples són l'endorfina, la colecistoquinina, l'encefalina o l'angiotensina II.¹⁰ Aquestes estructures actuen com a neurotransmissors, neuromoduladors o hormones i s'uneixen als receptors de membrana corresponents intervenint en la comunicació cèl·lula-cèl·lula i controlant una sèrie de funcions vitals com el metabolisme, la resposta immunològica, la digestió, la respiració, el comportament, la sensibilitat al dolor, els nivells d'electròlits o la pressió sanguínia. Per això, els pèptids són estructures de gran interès en medicina i el nombre de pèptids sintètics o nadius amb activitat farmacològica augmenta constantment.¹¹

El desenvolupament de neuropèptids, hormones peptídiques, antibiòtics peptídics o vacunes basades en esquelets peptídics^a es troba limitat per una sèrie de factors:

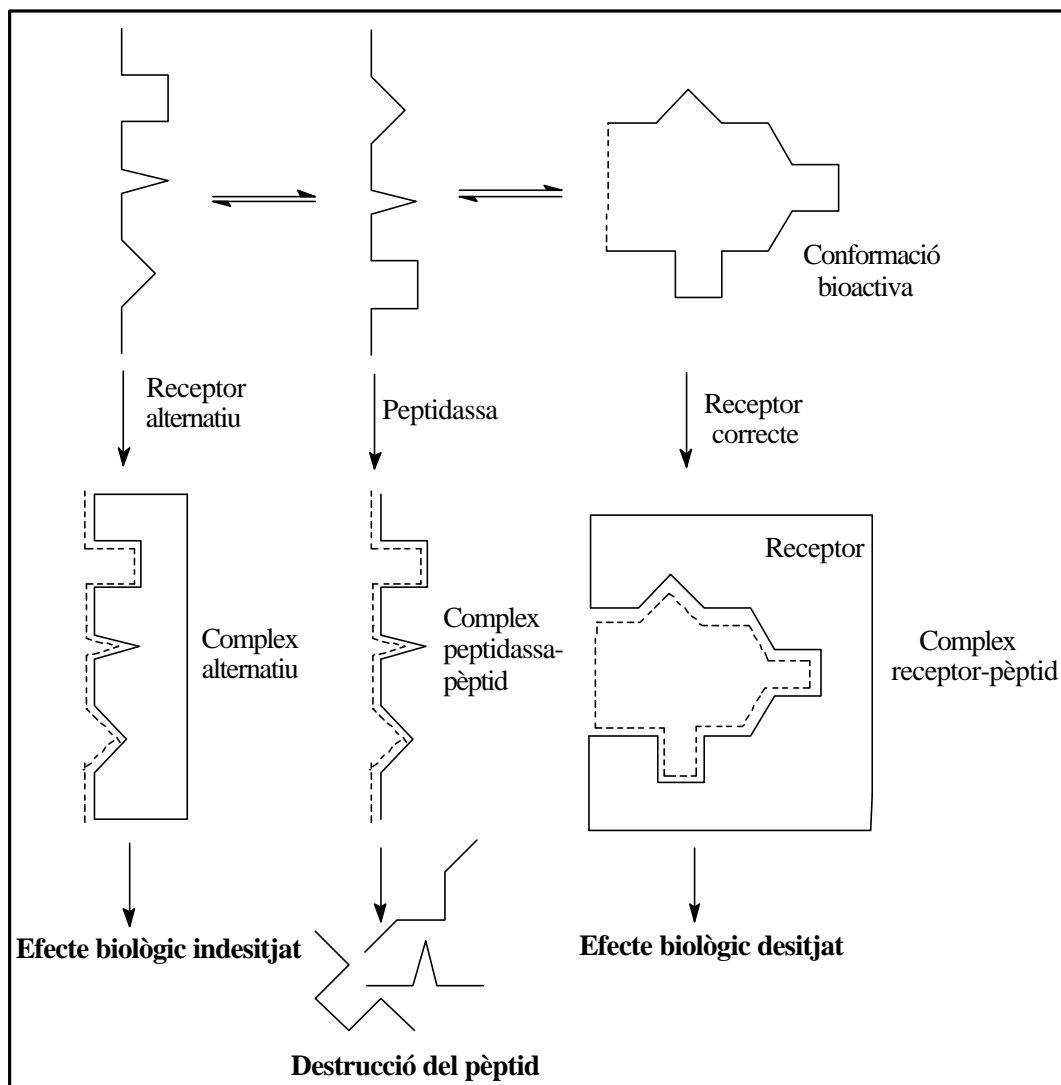
- a) L'elevada *susceptibilitat dels pèptids a la proteolisi* en el tracte intestinal i en el sèrum, fet que limita la seva administració oral i parenteral.
- b) La seva *pobra absorció* després de la ingestió oral, degut a la seva elevada massa molecular o a la manca d'un sistema de transport específic.
- c) La *ràpida excreció* a través del fetge i dels ronyons.
- d) Els *efectes secundaris* que poden provocar la interacció dels pèptids conformacionalment flexibles amb diferents receptors.
- e) Els *efectes en diferents tipus de cèl·lules i òrgans* que poden provocar els pèptids ja que els seus receptors poden estar àmpliament distribuïts en un organisme.

Durant molts anys, un intens treball s'ha centrat en la síntesi d'anàlegs peptídics en la recerca de mimètics amb una major activitat i una vida mitjana més elevada en els sistemes biològics. Resulta extremadament difícil establir una classificació de les possible estratègies o modificacions a realitzar sobre un pèptid per tal d'aconseguir aquests propòsits. Ja s'ha comentat anteriorment que els efectes que un pèptid pot provocar sobre receptors situats en

^a Un fragment d'un pèptid determinat podria ésser una possible vacuna. Cal només identificar el fragment i sintetitzar aquelles cadenes d'aminoàcids que generen resposta antigènica.

zones ben diferenciades del cos poden ésser molt diferents o fins i tot indesitjats. Contrastant amb la perfecció que regeix el funcionament dels sistemes biològics, els productes sintètics (com els peptidomimètics) estan subjectes a una sèrie de variacions que no es troben registrades en la regularitat funcional dels sistemes vius. Aquetes variacions poden modificar la topoquímica i la disposició espacial de grups (i conseqüentment les seves propietats electròniques, la polaritat, etc) i bloquejar enzims, inhibir funcions o afavorir altres processos no relacionats amb el propòsit inicial.

A l'**Esquema 1.1** es mostren diferents possibilitats d'interacció entre un pèptid amb flexibilitat conformacional i els receptors biològics d'un pèptid i alguns dels efectes que se'n poden derivar. La conformació bioactiva presenta una restricció conformacional (línia de punts) que evita els efectes indesitjats.



Esquema 1.1- Interaccions d'un pèptid en equilibri conformacional

Així doncs, si s'entén com a peptidomimètic aquell compost que és capaç de bloquejar o mimetitzar l'acció d'un pèptid a nivell de receptor, la seva síntesi es basaria fonamentalment en el coneixement de les propietats topoquímiques, conformacionals i electròniques del pèptid que es pretén mimetitzar i del centre actiu del receptor amb el que ha de tenir lloc la interacció.¹¹

El disseny i desenvolupament d'un producte peptidomimètic ha de tenir en consideració els següents factors:

- 1. Perfil farmacològic:** estabilitat metabòlica, biològicament disponible, afinitat molt elevada i selectiva vers el receptor corresponent, mínims efectes secundaris.
- 2. Conformació global favorable respecte la distribució espacial complementària amb el centre actiu.** Una metodologia interessant consisteix en la formació d'anàlegs conformacionalment restringits que permeti fixar els grups farmacòfors vers el centre actiu i que mimetizzi al màxim l'enllac dels lligands endògens amb el receptor. És important tenir informació referent a l'estructura tridimensional del complex pèptid-receptor (rigidesa, angles i llargada d'enllaços) i el mode d'acció del pèptid nadiu. En aquest sentit, els mètodes espectroscòpics (RMN), la modelització molecular o l'anàlisi estructural mitjançant raigs X són de gran utilitat.^{12,13}
- 3. Disposició** correcta dels elements estructurals implicats directament en la interacció amb el receptor: grups funcionals, regions amb càrrega, regions hidròfiles o hidrofobes. Aquestes modificacions poden influir en el caràcter àcid-base, la capacitat de formar enllaços per pont d'hidrogen, etc...

Si bé és cert que el disseny de lligands no peptídics (molècules discretes, productes naturals, llibreries de compostos) es troba encara en els seus inicis, el descobriment d'estructures d'interès mitjançant els sistemes d'avaluació biològica (*screening*) és essencial. Aquests compostos poden ésser anàlegs conformacionalment restringits de pèptids que mostren les característiques necessàries de complementarietat per ésser reconeguts per receptors. Els alcaloides opioides són exemples clàssics de lligands no-peptídics que mimetitzen els pèptids endògens. La morfina **10**, per exemple, pot mimetitzar l'acció de la β -endorfina **11** (**Figura 1.4**).^{11,14}

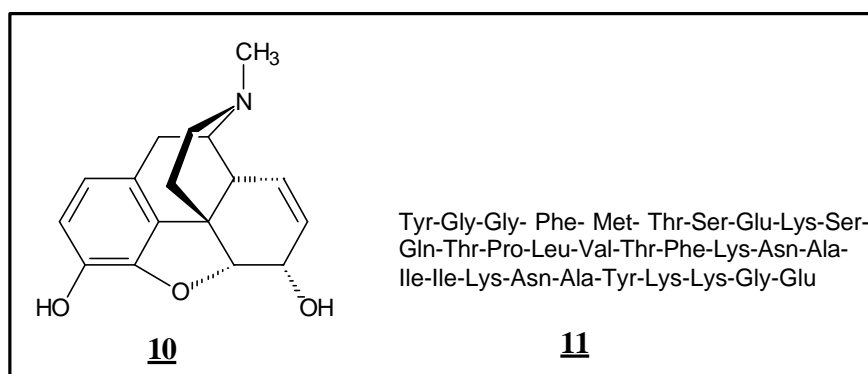


Figura 1.4- Estructura de la morfina i la β -endorfina

En definitiva, les estructures peptidomimètiques ofereixen importants avantatges respecte els pèptids fisiològicament actius: major facilitat d'absorció després de la seva ingestió oral, major estabilitat metabòlica ja que dificulten la seva degradació enzimàtica, major selectivitat i menors efectes secundaris.

Després de l'anterior visió general sobre què és i com actua un peptidomimètic, s'ha de remarcar el fet de que no hi ha una metodologia fixa a l'hora de dissenyar una estructura d'aquest tipus i que les tècniques de modelització molecular assistides per ordinador juguen un paper essencial en aquests estudis.

1.2.1 MODIFICACIONS ESTRUCTURALS

Degut al gran interès que han despertat els peptidomimètics en diferents àrees de recerca (biològica, química, farmacèutica o mèdica) hi ha un gran nombre de publicacions referents al seu disseny i síntesi.

Reemplaçament de l'enllaç amida (CO-NH) per un doble enllaç,¹⁵ control de l'estereoquímica del carboni α ,¹⁶ reemplaçament de l'enllaç amida per sulfonamida (RSO₂NHR'),¹⁷ síntesi de pèptids amb residus d' α,α -dicloroglicina,¹⁸ substitucions per residus no naturals i la modificació dels enllaços peptídics en són alguns exemples.

Com ja s'ha comentat anteriorment, no té massa sentit establir una metodologia de modificació dels pèptids quan el que s'estudia és una interacció pèptid-receptor on l'afinitat i selectivitat és tan elevada que converteix cada cas en únic. No obstant, es poden descriure algunes de les modificacions més comunes recollides en revisions publicades sobre el tema.

Des d'un punt de vista estructural, els peptidomimètics es poden preparar segons diferents estratègies que van des de la lleugera modificació de l'estructura inicial fins a la generació d'un autèntic no-peptid.

1.2.1.1 MODIFICACIÓ DE LES CADENES LATERALS DELS AMINOÀCIDS.

Una possible estratègia que permet sintetitzar estructures peptidomimètiques metabòlicament estables és la ja coneguda substitució d'L-aminoàcids per D-aminoàcids¹⁹ i el reemplaçament de cadenes laterals naturals per no-naturals. També es troba àmpliament descrita la substitució d'aminoàcids naturals per altres α -C-alquilats i α -N-alquilats, així com aminoàcids cíclics, α,β -insaturats, β -aminoàcids²⁰ i aminoàcids amb cadenes laterals amb gran demanda estèrica, introduint una major restricció conformacional.

Alguns exemples clàssics són els anàlegs conformacionalment restringits (mitjançant grups amb elevada demanda estèrica o ponts que confereixin rigidesa) de fenilalanina (**12**, **13** i **14**), leucina (**15**) i triptòfan (**16**) (**Figura 1.5**):

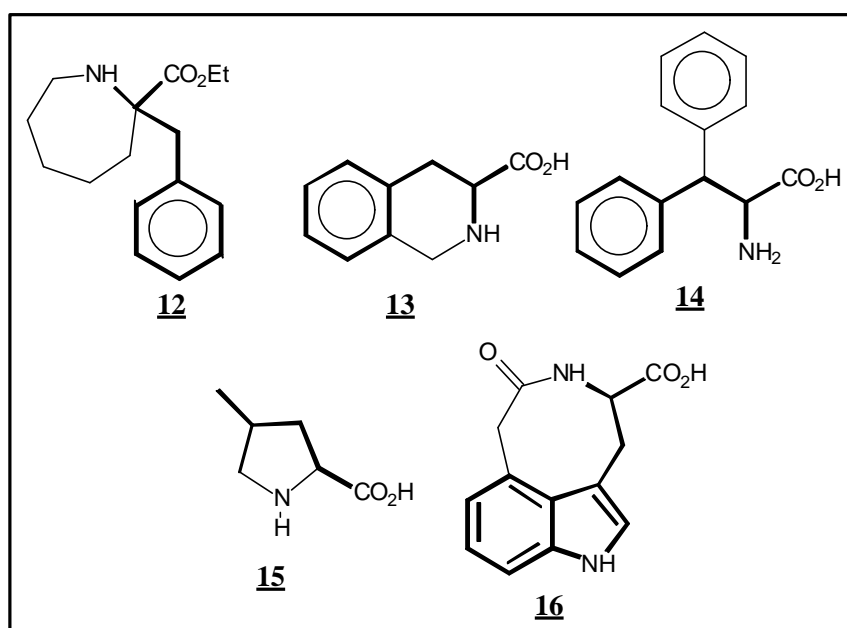


Figura 1.5-Anàlegs conformacionalment restringits de fenilalanina, leucina i triptòfan.

En el cas de tirosina, per tal d'afavorir la formació de la conformació bioactiva i evitar la lliure rotació al voltant de l'enllaç $C^{\beta}-C^{\gamma}$ es van introduir grups metil en la cadena lateral (**17**) (**Figura 1.6**).

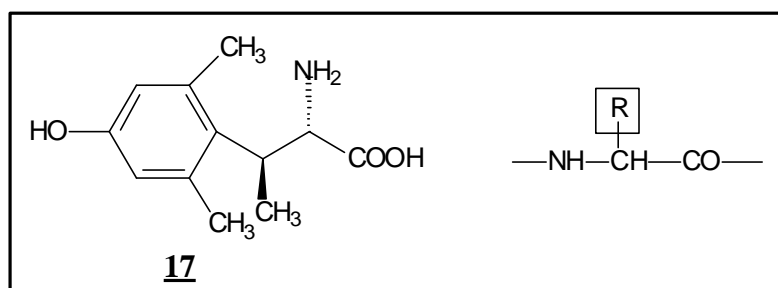


Figura 1.6- Modificació de la cadena lateral de tirosina.

1.2.1.2 MODIFICACIÓ DE L'ESQUELET PEPTÍDIC.

La modificació de l'esquelet peptídic fa referència a l'intercanvi isostèric o isoelectrònic d'unitats de la cadena i a la introducció de fragments addicionals en la mateixa. Aquestes modificacions donen lloc a estructures amb un temps de vida mitjana més elevat (en comparació amb la del pèptid original) i, algunes vegades, amb restriccions en la conformació.¹¹

En la **Taula 1.1** es mostren algunes de les modificacions més usuals.¹² Possiblement, la més extensament estudiada és el *reemplaçament isostèric de l'enllaç amida*, de gran importància en el disseny d'inhibidors d'enzims.²¹

Els estudis demostren que, tot i l'acurada imitació de l'enllaç amida quan a geometria, lipofilitat, propietats donadores o acceptores i enllaços d'hidrogen hi ha altres paràmetres (possiblement també efectes conformacionals) que poden intervenir i, consegüentment, no s'ha pogut aconseguir encara un mimètic prou efectiu.

En les modificacions *retro-inverso*²² els L-aminoàcids són reemplaçats per D-aminoàcids, canviant simultàniament la direcció del pèptid. La topologia de les cadenes (exceptuant la prolina) es manté i deixen d'ésser substrats per proteasses. El problema és que s'han d'introduir falsos finals de cadena per tal de mantenir complementarietat de càrregues amb el pèptid original.

El baix nombre de derivats *retro-inverso* amb activitat indica que l'esquelet peptídic en sí mateix és molt important en el reconeixement lligand-receptor i que hi ha realment diferències entre el pèptid original i el mimètic *retro-inverso*.

Finalment, hi ha estudis que mostren com pèptids on s'han substituït els aminoàcids originals per aminoàcids vinílics són molt abundants en les estructures secundàries de molts elements.²³

Taula 1.1- Modificacions més usals de l'esquelet peptídic.

Intercanvi d'unitats individuals	
$\text{---} \boxed{\text{NH}} \text{---} \overset{\text{R}}{\underset{ }{\boxed{\text{CH}}}} \text{---} \boxed{\text{CO}} \text{---}$	
$\boxed{\text{O}}$	$\boxed{\text{N}}$
depsi	aza
$\boxed{\text{CS}}$	$\boxed{\text{S}}$
tio	$\boxed{\text{C alquil}}$
$\boxed{\text{CH}_2}$	$\text{---}(\text{CO})\text{---}\boxed{\text{CH}_2}\text{---}$
reduit	$\boxed{\text{BH}}$
$\boxed{\text{SOn}}$	$\boxed{\text{P=O(OH)}}$
n=1, 2	$\boxed{\text{B(OH)}}$
Extensió de la cadena peptídica	Reemplaçament de l'enllaç amida
$\text{---NH---}\boxed{\text{X}}\text{---}\overset{\text{R}}{\underset{ }{\text{CH}}}\text{---CO---}$	$\boxed{\text{CO---NH}}$
$\boxed{\text{O}}$	$\boxed{\text{NH---CO}}$
$\boxed{\text{NH}}$	retro-inverso
$\boxed{\text{CH}_2}$	$\boxed{\text{CH(OH)---CH}_2}$
	hidroxietilen
	$\boxed{\text{CH=CH}}$
	(E)-alquè
	$\boxed{\text{CH}_2\text{---CH}_2}$
	carba
	$\boxed{\text{P=O(OH)---CH}_2}$

1.2.1.3 INCORPORACIÓ D'ANELLS ESTABILITZANTS DE LA CONFORMACIÓ (*BRIDGING*).

La conformació d'un pèptid es pot fixar limitant la flexibilitat de les cadenes mitjançant la formació d'anells intramoleculars entre diferents parts de l'estructura; aquests elements donen lloc a un augment de la rigidesa de la molècula (**Figura 1.7**).²⁴

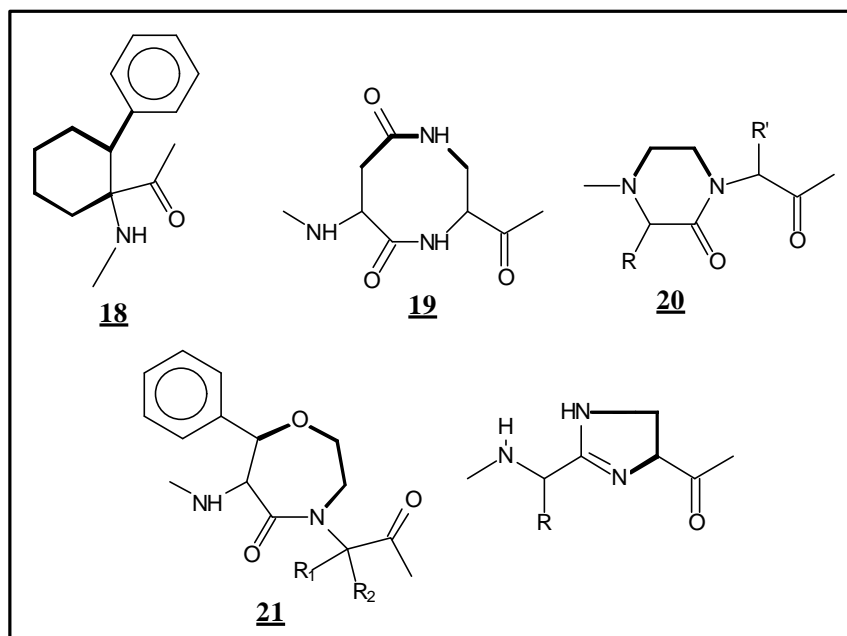


Figura 1.7- *Bridging* en peptidomimètics

El *bridging* pot tenir lloc dins un mateix aminoàcid (**18**) o bé pot implicar diversos residus, tot i que generalment són dos (**19-22**). Els ponts es poden introduir en diferents punts i implicar diverses regions de l'esquelet: dues cadenes (**19**), dues regions de l'esquelet (**20**) o una cadena i una regió de l'esquelet (**21**). Addicionalment, es pot incorporar l'enllaç peptídic de forma parcial o completa en un anell (**22**).²⁵

1.2.1.4 IMITACIÓ I ESTABILITZACIÓ DE LES ESTRUCTURES SECUNDÀRIES: GIRS-**b**, GIRS-**g** I **a**-HÈLIXS.

La retenció de l'estructura secundària dels pèptids per mimetisme constitueix una eina molt important en la recerca de nous fàrmacs i s'aplica amb la finalitat de fixar les conformacions bioactives que vénen determinades en gran part per aquests elements. A part de les estructures

en α -hèlix i fulles- β , els girs i *loops* són components estructurals fonamentals de pèptids i proteïnes.²⁶

El gir- β és l'estructura secundària més imitada ja que es troba en pèptids cíclics i lineals biològicament actius (el gir- γ , en canvi, està constituït per 3 aminoàcids i no es troba tan extès en els pèptids). Constituït per quatre aminoàcids, el gir- β té lloc quan una cadena peptídica canvia de direcció i s'estabilitza per un pont d'hidrogen entre el grup carbonil del primer aminoàcid i el grup NH del quart; un segon pont d'hidrogen pot estabilitzar més encara aquest gir.

Es troben descrites a la bibliografia un gran nombre d'estructures i molècules que poden mimetitzar el gir- β i que mostren una varietat estructural que oscil·la des de les cadenes peptídiques fàcilment reconeixibles fins a compostos completament no-peptídics.^{11,12,27}

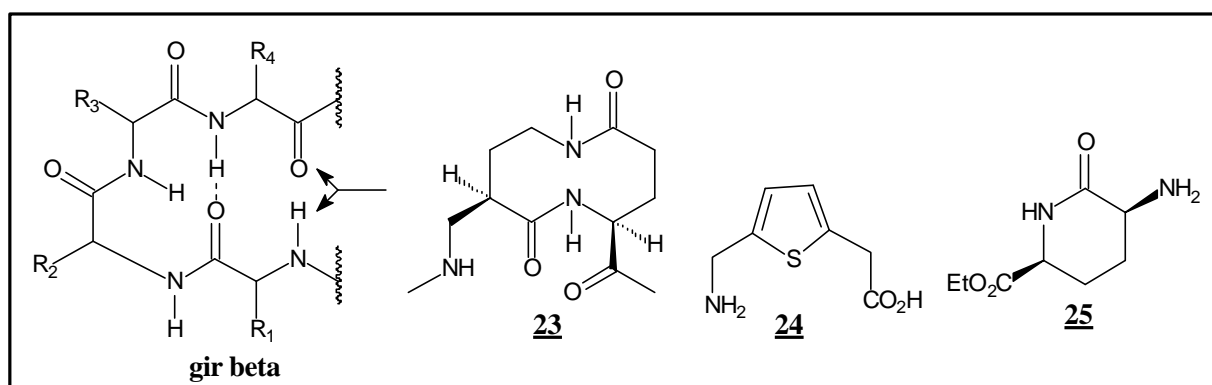


Figura 1.8- Estructura del gir- β i tres mimètics **23**, **24** i **25**.

També s'ha descrit el *loop-W* que, conformacionalment parlant, són corbes estabilitzades que impliquen de 6 a 16 aminoàcids i s'han trobat en moltes proteïnes.²⁸

1.2.1.5 SCAFFOLD PEPTIDOMIMETICS.

En els *scaffold peptidomimetics* una estructura completament no natural s'utilitza com a suport dels elements de les cadenes laterals del pèptid original que són responsables de la seva efectivitat. Aquest tipus de compostos són interessants pel que fa a la seva potencial biodisponibilitat oral, un problema important i general en els pèptids. També és important la rigidesa conformacional del sistema per tal de prevenir el col·lapse hidrofòbic d'una part de l'estructura per donar lloc a una conformació inactiva.¹²

A la **Figura 1.9** es mostren alguns *scaffold mimetics* i els corresponents pèptids originals. Mentre que el compost **28** encara presenta característiques peptídiques i és un anàleg efectiu de l'hormona tripeptídica TRH **29**, el compost **26** és un *scaffold mimètic* típic on l'esquelet d'esteroides incorpora els grups funcionals responsables de la seva activitat biològica.²⁹ Aquest compost és capaç d'imitar el gir- β a l'àrea de la seqüència RGD de **27** responsable de la seva activitat.

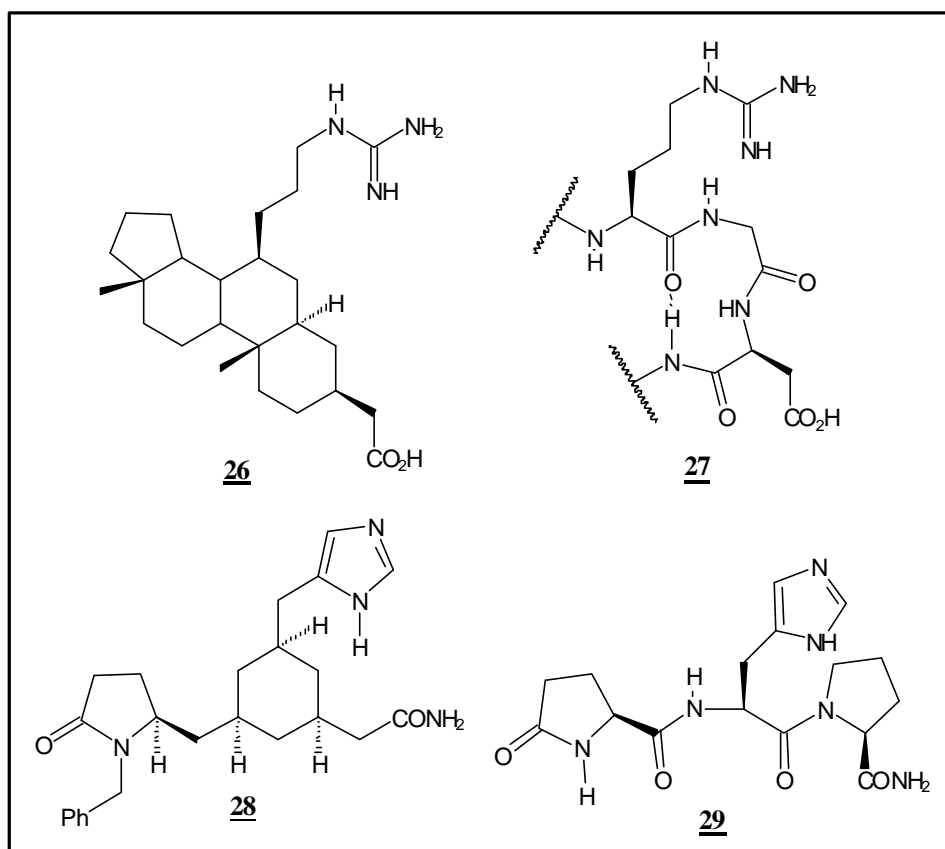


Figura 1.9- Estructura d'alguns *scaffold mimetics* (**26** i **28**) i dels pèptids originals (**27** i **29**).

1.2.1.6 MIMÈTICS NO-PEPTÍDICS.

Els mimètics no-peptídics generalment s'han descobert en els sistemes aleatoris d'avaluació biològica d'elevats nombres de substàncies, entre les que s'hi inclouen metabolits de fongs i cultius de microorganismes.¹² Aquests mimètics pertanyen a diferents classes de compostos orgànics i no tenen, aparentment, cap relació estructural amb els lligands naturals peptídics. Per a aquest grup de peptidomimètics s'ha definit el terme *limètic* (de lligand-mimètic).

Amb l'ajuda de la modelització molecular per ordinador fou possible dissenyar estructures amb activitat molt elevada. Un exemple és el de les sèries dels antagonistes de l'angiotensina II (octapeptid de seqüència Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe) **30**.³⁰ Mitjançant l'optimització sistemàtica d'una sèrie de diferents compostos per superposició amb la conformació bioactiva de l'angiotensina II es va poder sintetitzar el compost **31**, que presenta una geometria pràcticament exacta a la de l'angiotensina II original (**Figura 1.10**).

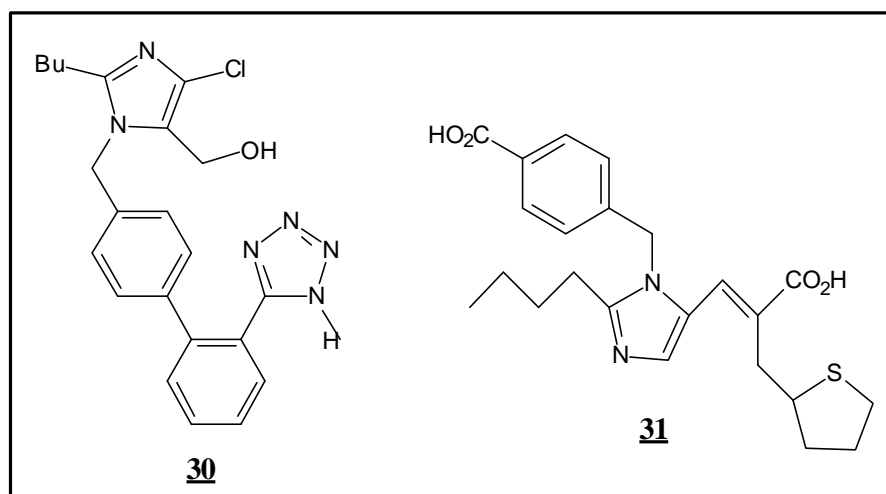


Figura 1.10- Peptidomimètics amb estructures completament no-peptídiques.

Altres exemples de mimètics amb estructures completament no peptídiques són la morfina **10** (ja descrita anteriorment) o l'antimicòtic cetoconazol **32** (**Figura 1.11**).

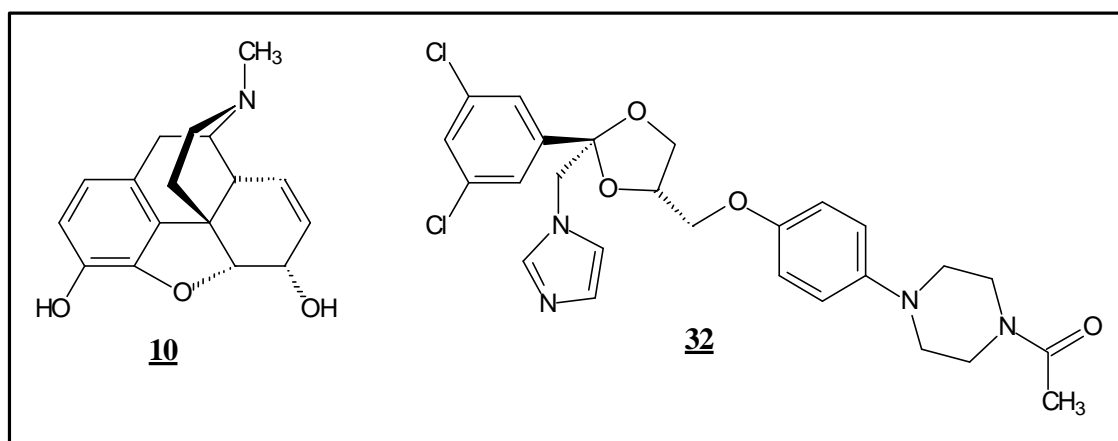


Figura 1.11- Peptidomimètics amb estructures completament no-peptídiques.

Hi ha molts altres compostos coneguts que recentment s'ha descobert que són peptidomimètics:^{12,11}

1- Peptidomimètics que inhibeixen l'acció d'enzims.³¹

El disseny d'inhibidors d'enzims, com les proteasses, que són essencials en molts processos biològics i que tenen múltiples funcions es basa en el fet que els peptidomimètics obtinguts s'enllacen a l'enzim (reversible o irreversiblement) i competeixen amb el substrat natural. Alguns exemples són els inhibidors de la trombina, l'enzim implicat en la coagulació sanguínia, els inhibidors de la HIV-1 proteassa (enzim implicat en la replicació del virus de la SIDA) i els inhibidors del creixement de cèl·lules tumorals.¹²

2- Lligands dels receptors opioides.¹¹

Productes com la buprenorfina, agonista del receptor μ , o el tifluadom, un derivat de benzodiazepina (agonista del receptor κ) són possibilitats molt interessants en la farmacoteràpia del dolor que eviten els efectes secundaris.

3- Productes coneguts que actuen com a mimètics de lligands peptídics endògens

L'antibiòtic eritromicina s'ha mostrat com un agonista del polipèptid motilina, responsable de la coordinació de la contracció en el tracte gastrointestinal.

Algunes drogues basades en el motiu estructural de sulfonilurea, utilitzades durant molt de temps pel tractament d'un tipus de diabetes, han demostrat ésser mimètics de les endosulfines, els lligands peptídics endògens del receptor sulfonilurea.

1.3 SÍNTESI D'HETEROARILGLICINES

A l'apartat 1.1 s'ha fet especial incidència en la importància de la síntesi de compostos enantiopurs i s'han anomenat algunes metodologies per tal obtenir-los.

Una d'aquestes metodologies es basava en el *chiral pool*, en la utilització de productes naturals, barats i assequibles com a substrats per a la síntesi d'altres compostos enantiomèricament purs. Una de les famílies de productes que s'inclouen en aquest *chiral pool* és la dels aminoàcids. Els β -aminoàcids, tot i ésser menys abundants que els α -aminoàcids, també són presents en els pèptids, mostren efectes farmacològics interessants i la seva obtenció com a productes enantiomèricament purs ha estat objecte de nombrosos treballs recollits en la literatura.³²

Donada la gran importància i l'ampli ventall d'aplicacions dels α -aminoàcids naturals i no naturals, molts esforços s'han centrat en el desenvolupament de metodologies per obtenir-los de forma òpticament pura.

Un tipus molt interessant d' α -aminoàcids no proteínogènics el constitueixen les arilglícines.³³

La seva obtenció a partir de fonts naturals és poc freqüent, però s'ha fet més habitual durant els darrers 25 anys. Una de les fonts més importants i més estudiades d'arilglícines són els **antibiòtics glicopeptídics**. Aquest tipus d'antibiòtics són bactericides i actuen interferint la formació de la paret bacteriana per impediment estèric, és a dir, des de l'exterior de la bactèria, impeding la formació de les cadenes de peptidoglicans que constitueixen l'estructura bàsica de la paret de les bactèries Gram positives.

L'any 1956 es va descobrir el primer antibiòtic glicopeptídic, la vancomicina.³⁴ La seva estructura, no elucidada completament fins a principis dels anys 80, consisteix en un heptapèptid on tres dels residus d'aminoàcid són arilglícines. S'aïlla de l'*Amycolatopsis orientalis* i s'utilitza clínicament en el tractament d'infeccions severes per estafilococ com l'erisipela, l'endocarditis, la meningitis i la colitis pseudomembranosa (infecció potencialment letal associada al tractament amb antibiòtics després de cirurgia gastrointestinal).

Molts altres antibiòtics s'han aïllat i caracteritzat després de la vancomicina: la ristocetina,³⁵ l'avoparcina,³⁶ la ristomicina,³⁷ l'actaplanina³⁸ i la teicoplanina.³⁹

La teicoplanina **33** és un medicament molt més recent que la vancomicina. El seu espectre antibacterià és pràcticament igual, però millora notablement els seus aspectes farmacocinètics i toxicològics. S'aïlla de l'*Actinoplanes teichomyceticus* i s'utilitza en el tractament d'infeccions de la pell, de teixits tous, genitourinàries i infeccions per cremades, entre altres. A

la **Figura 1.12** s'han indicat els residus d'arilglicina amb les lletres A,B,C i D sobre els anells corresponents.

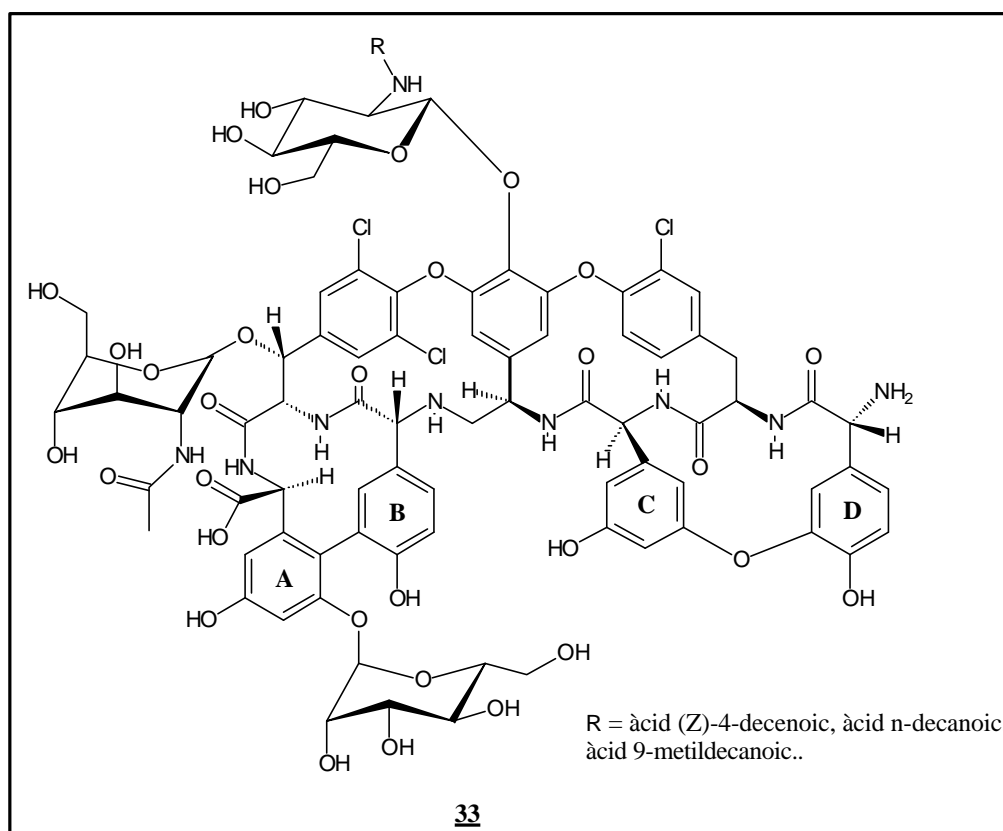


Figura 1.12- Estructura de l'antibiòtic teicoplanina.

L'aïllament i caracterització de nous antibiòtics glicopeptídics continua essent una àrea de recerca molt activa com ho testimonia la gran quantitat de literatura existent sobre el tema.⁴⁰

Una altra font natural d'arilglicines la constitueix la família dels antibiòtics β -lactàmics monocíclics coneguts com nocardines tipus **34** (nocardines A-G),⁴¹ per exemple la nocardina A (**34a**), el membre més conegut i actiu, i la nocardina G (**34b**). Aquests compostos integren dos derivats de *p*-hidroxifenilglicina en la seva inusual estructura (**Figura 1.13**).

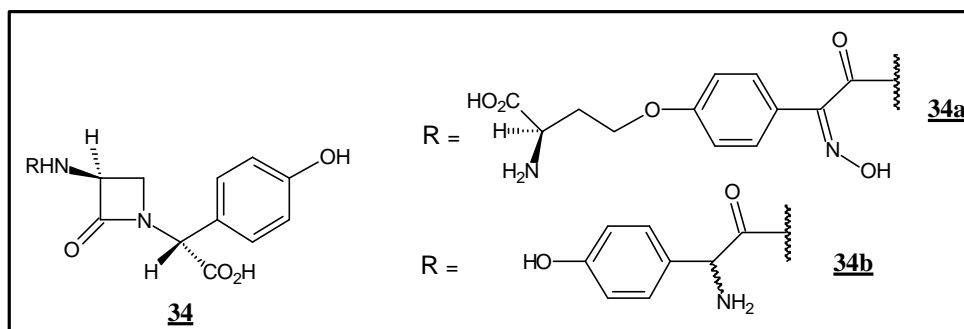


Figura 1.13- Estructura general de les nocardines **34**.

No només cal fer esment de les arilglicines naturals, també s'han descrit a la bibliografia un nombre determinat d'arilglicines sintètiques.⁴² Les D-arilglicines, per exemple, es troben formant part de les cadenes laterals de penicil·lines i cefalosporines semisintètiques.⁴³ Aquestes cadenes faciliten l'absorció oral d'aquests antibiòtics β -lactàmics. Per exemple, la *p*-hidroxifenilglicina es troba en la del cefadroxil **35**; la cefalexina **36** conté fenilglicina com a constituent de la cadena lateral; la *p*-hidroxifenilglicina es troba també en l'amoxicil·lina **37** i el cefzil **38** representades en la **Figura 1.14**.

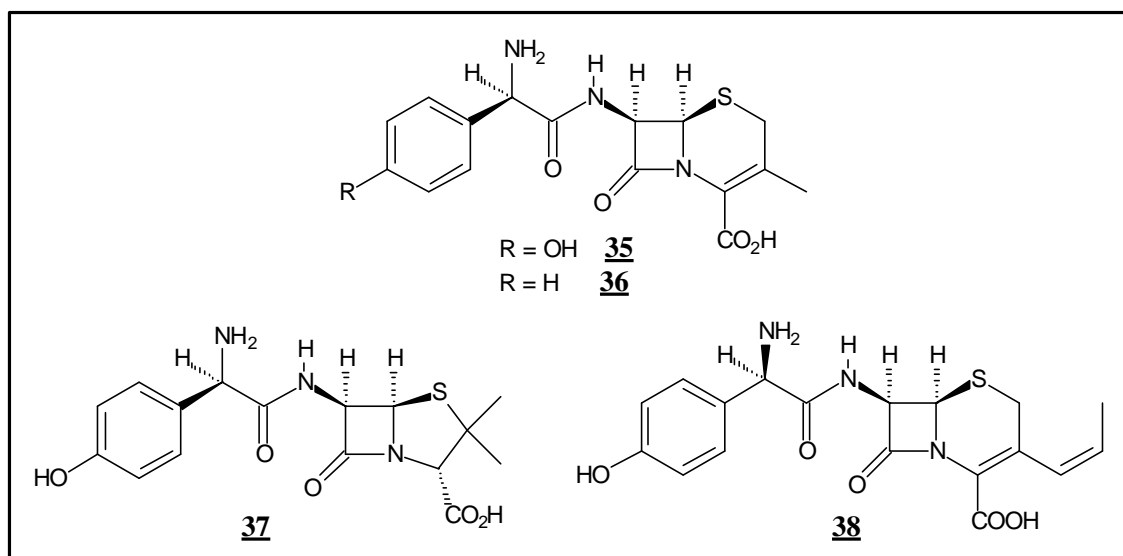


Figura 1.14- Exemples d'antibiòtics β -lactàmics.

En el context general de les arilglicines i dels aminoàcids no proteínogènics, un subgrup menys conegut el constitueixen les heteroarilglicines. Aquestes inclouen α -aminoàcids tals com les piridinil-, pirimidinil-, quinolil-, furil-, tienil- o pirrolilglicines entre altres, estructures de les que, si bé no s'ha descrit encara cap aplicació concreta en la bibliografia, el seu valor intrínsec i la possibilitat d'incorporar-les en estructures peptidomimètiques, les converteix en objectius de gran importància. En les heteroarilglicines, el carboni estereogènic es troba directament enllaçat a un residu aromàtic. Recentment també s'ha descrit la síntesi de derivats d' α -aminoàcids que contenen anells d'isoxazole.⁴⁴

A l'apartat 1.2 s'ha fet incidència en la importància de les estructures peptidomimètiques i s'han presentat diferents estratègies de modificació de l'estructura dels pèptids nadius per tal d'obtenir peptidomimètics. S'ha constatat que la manera més senzilla consistia en la substitució d'un aminoàcid d'un pèptid per un altre aminoàcid amb una cadena lateral diferent

de la dels 20 proteinogènics. Per aquest motiu, la síntesi estereoselectiva o estereocontrolada d'aminoàcids no proteinogènics és de gran importància i interès.

La demanda d'aminoàcids no naturals s'està incrementant en part degut als requeriments de disseny i síntesi de nous fàrmacs i també per la utilitat com a materials quirals de partida per una gran varietat d'aplicacions sintètiques. Conseqüentment, un dels objectius de la química orgànica moderna és el desenvolupament de metodologies sintètiques que permetin preparar α -aminoàcids de forma enantiomèricament pura.

Fins aquest moment, els mètodes de síntesi d' α -heteroarilglicines que es troben recollits a la literatura són els que es descriuen a continuació.^{8,33}

1.3.1 RESOLUCIÓ QUÍMICA I ENZIMÀTICA D'HETEROARILGLICINES

Les arilglicines són un tipus d' α -aminoàcids que són difícils de sintetitzar de forma òpticament pura degut a la facilitat amb què es pot produir racemització. Per aquest motiu, el mètode més comú per tal d'obtenir arilglicines òpticament actives és mitjançant la separació de mesclures racèmiques preparades sintèticament.³³ Hi ha quatre metodologies generals:

1. Cristal·lització fraccionada de sals diastereoisomèriques.
2. Resolució cromatogràfica en columnes quirals.
3. Resolució enzimàtica d'arilglicines racèmiques.
4. Retroracemització.

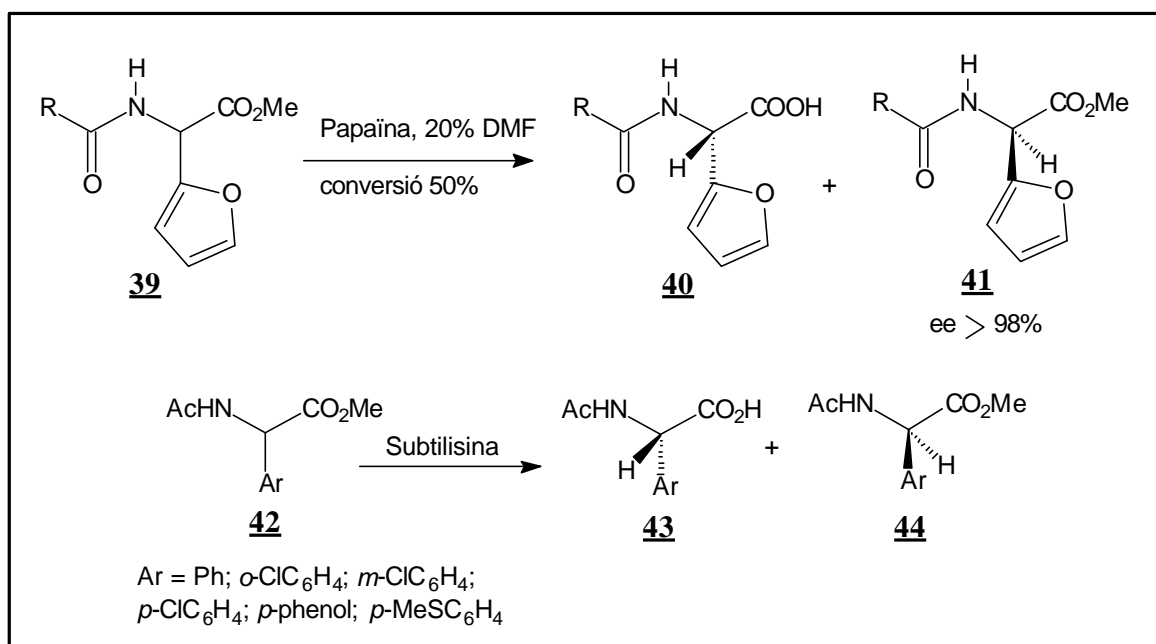
La resolució química mitjançant la cristal·lització de sals diastereoisomèriques és una tècnica clàssica que s'ha utilitzat en una gran varietat d'aminoàcids incloent les arilglicines. L'ús de columnes quirals també ha demostrat ésser una tècnica efectiva en la separació d'arilglicines racèmiques, però difícil d'aplicar a escala preparativa.⁴⁵

Un mètode més recent i prometedor per la resolució d'aminoàcids és l'ús d'enzims. Aquesta tècnica s'ha fet molt popular a nivell industrial ja que permet la preparació dels aminoàcids desitjats a gran escala.^{9d} Els enzims que s'han mostrat més eficaços en la producció d'arilglicines òpticament actives són les esterasses, les amidasses i les hidantoïnasses i es poden utilitzar en forma pura, immobilitzats, sense cèl·lules o contenint la cèl·lula sencera.^{33, 46}

Els enzims ofereixen molts avantatges:

- Són molt eficaços i poden catalitzar una gran varietat de reaccions i tipus estructurals de compostos.
 - Poden portar a terme transformacions (amb elevada quimio-, regio-, diastereo- i enantioselectivitat) que no es podrien aconseguir per mètodes químics.
 - Poden portar a terme transformacions en condicions suaus i la velocitat i selectivitat es pot modular variant les condicions experimentals, sobretot en medi no aquós.
 - Són catalitzadors molt convenients des d'un punt de vista mediambiental.
- No obstant, alguns catalitzadors són cars i altres requereixen l'addició de cofactors (que són prohibitivament cars, inestables i que cal reciclar).

A l'**Esquema 1.2** es mostren dos exemples de resolució enzimàtica utilitzant les esterases subtilisina i papaïna. La papaïna es mostra molt eficient en la resolució de l'heteroarilglicina **39** (derivat racèmic de la D,L- furilglicina).⁴⁷ La subtilisina, en canvi, ho és amb els derivats d'arilglicines del tipus **42**. En els dos casos, els àcids i els esters es poden separar, donant lloc als respectius antípodes amb elevada puresa òptica.



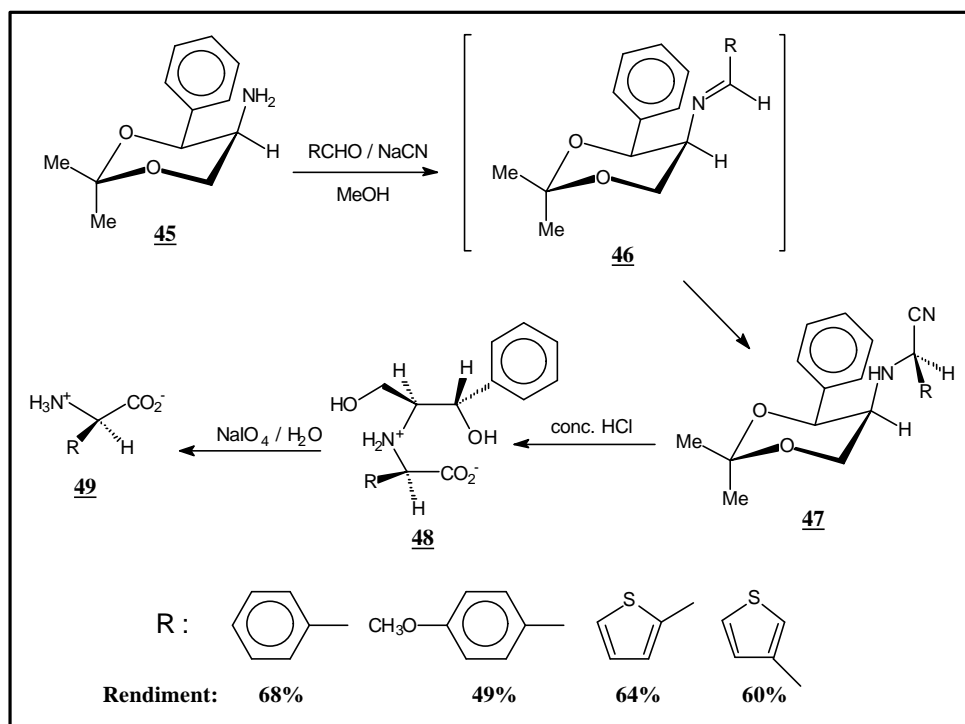
Esquema 1.2- Resolució enzimàtica d'aril i heteroarilglicines

1.3.2 SÍNTESI ASIMÈTRICA D'HETEROARILGLICINES

Com anteriorment s'ha comentat, la síntesi d'arilglucines òpticament pures no és un problema trivial degut a la seva facilitat de racemització. No obstant, recentment alguns grups de recerca han portat a terme la síntesi d'aquest tipus de compostos mitjançant les estratègies que a continuació es detallen.³³

1.3.2.1 SÍNTESI D'*STRECKER* ASIMÈTRICA

La primera síntesi d'*Strecker* asimètrica va ser publicada per *Harada i col·laboradors* el 1963.⁴⁸ Des d'aquell moment, l'estratègia general ha consistit en la generació d'una base de *Schiff* quiral mitjançant la condensació d'un aldehid amb una amina òpticament pura. L'addició del nitril dona lloc a un α -aminonitril que pot ésser hidrolitzat al corresponent α -aminoàcid. Aquesta metodologia s'ha aplicat amb èxit a la síntesi de molts aminoàcids,⁴⁹ però rarament s'ha utilitzat en la síntesi d'heteroarilglucines, en part degut a la dificultat d'eliminació de l'auxiliar quiral. *Weinges i col·laboradors* van estudiar l'ús d'una amina quiral alternativa per la síntesi d'*Strecker* asimètrica de diferents aril i heteroarilglucines (**Esquema 1.3**).⁵⁰

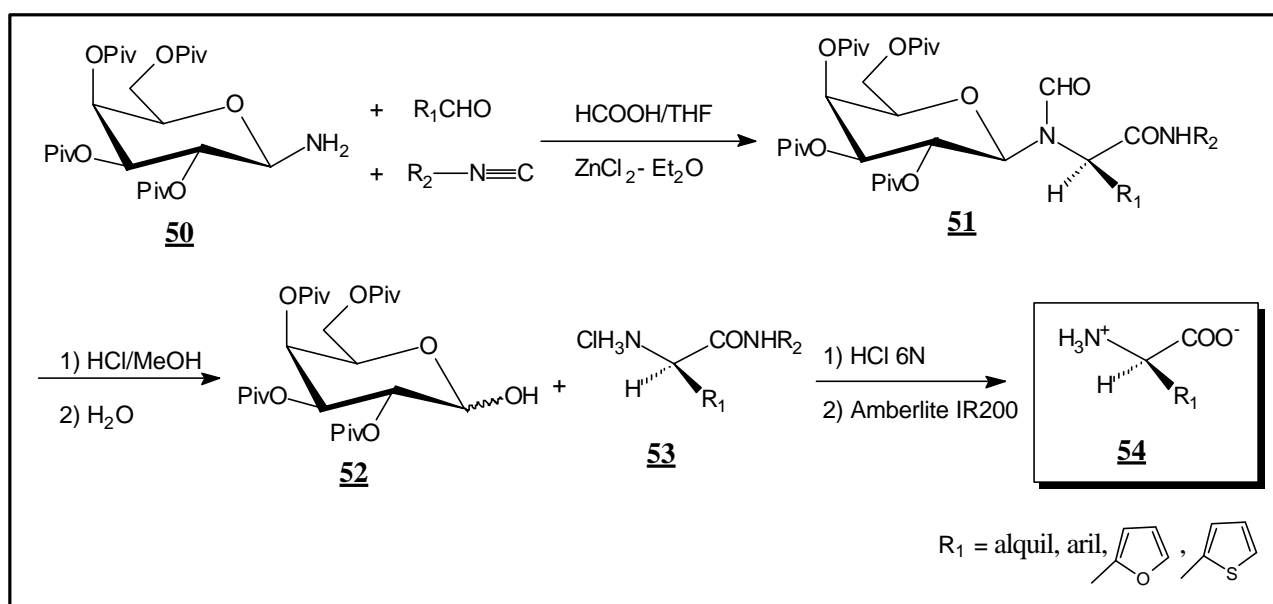


Esquema 1.3- Síntesi asimètrica d'*Strecker* per *Weinges i col·laboradors*.

L'aspecte més important d'aquest procediment és el desenvolupament d'un mètode oxidatiu per a la eliminació de l'auxiliar quiral que permet accedir a les arilglicines objectiu. Com es pot observar a l'**Esquema 1.3**, la hidròlisi del nitril **47** i posterior obertura de l'anell amb HCl condueix als corresponents hidroxiàcids **48** sobre els que, el tractament amb periodat sòdic a pH=3, provoca un trencament selectiu conduït a les arilglicines esperades enantiomèricament pures del tipus **49**.

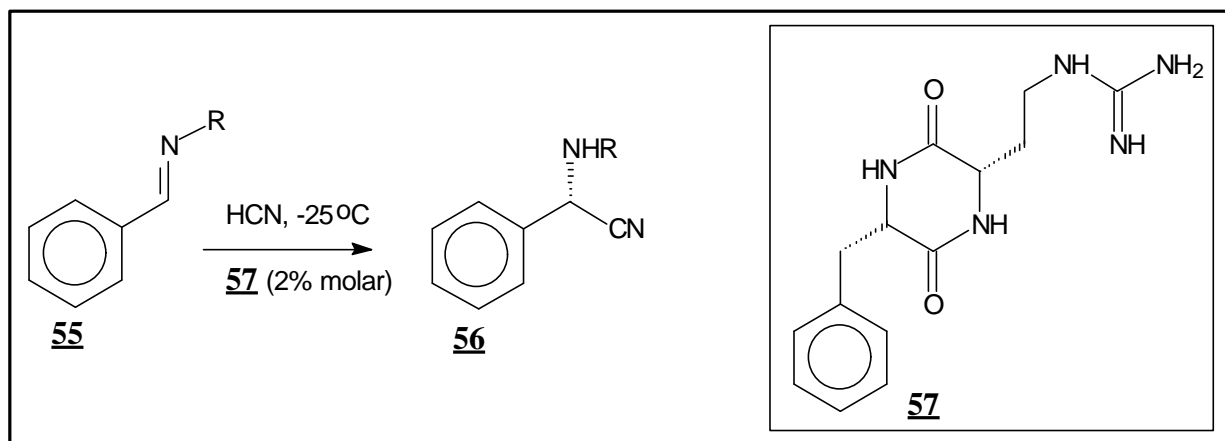
Kuntz i col·laboradors han descrit una variant asimètrica de la síntesi d'*Strecker*: la condensació d'*Ugi*.

Aquesta estratègia es basa en la utilització de β -1-amino-tetra-*O*-pivaloilgalactosa **50** com a matriu quiral en la síntesi d'aril i heteroarilglicines amb rendiments i pureses òptiques excel·lents (**Esquema 1.4**).⁵¹



Esquema 1.4- Condensació d'*Ugi* asimètrica

Recentment, *Lipton i col·laboradors* han descrit la versió catalítica de la síntesi d'*Strecker* asimètrica.⁵² En aquest estudi es presenta l'ús d'un catalitzador quiral de tipus peptídic que permet la conversió d'aldehids a (*S*)-aminoàcids amb alts rendiments i, en alguns casos, excel·lents excessos enantiomèrics (**Esquema 1.5**).



Esquema 1.5- Síntesi d'*Strecker* asimètrica catalitzada per l'heterocicle **57**.

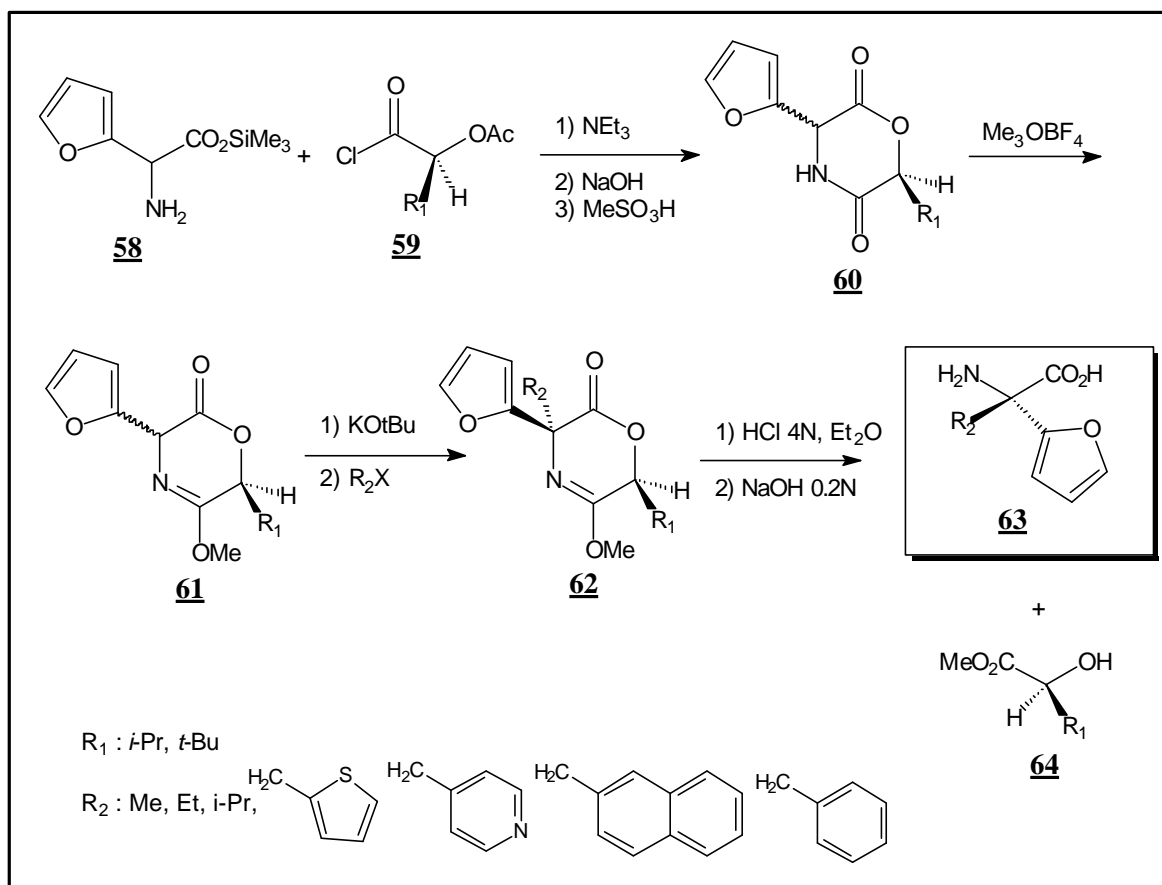
En el cas del benzaldehid, s'obté (*S*)-fenilglicina amb un 92% de rendiment global i un ee>99%. No obstant, amb altres aldehids els excessos enantiomèrics poden variar del 10 al 99%. Per exemple, les *N*-benzidrilimines derivades del furfural (que donen lloc a les furilglicines) o del 2-piridincarbaldhid (que dona lloc a les piridinilglicines), els α -aminonitrils obtinguts presenten pureses òptiques pobres (32 i <10% respectivament).

1.3.2.2 ALQUILACIÓ DE GLICINATS NUCLEOFÍLICS

L'alquilació de glicinats nucleofílics és un mètode àmpliament utilitzat en la preparació de fenilglicines α -alquilades. Aquest compostos no són susceptibles de racemització i per tant són estables a les condicions bàsiques utilitzades en l'etapa d'alquilació.

El procediment descrit per *Schöllkopf i col·laboradors* és un exemple d'aquesta metodologia.⁵³ En aquest cas es van utilitzar els heterocicles òpticament actius **60**, obtinguts a partir de l' α -hidroxiàcid derivat **59** i la 2-furilglicina sililada **58**, per accedir a l'èter monolactímic **61** que serà objecte d'alquilació amb electròfils activats. Les oxazinones resultants **62** s'hidrolitzen en condicions suaus donant lloc a les heteroarilglicines α -substituïdes **63** (**Esquema 1.6**).^{53b}

Aquesta mateixa metodologia fou també aplicada per *Schöllkopf* en l'obtenció d'arilglicines α -substituïdes amb elevats excessos enantiomèrics utilitzant la fenilglicina com a esquelet d'aminoàcid per a reaccionar amb els diferents α -hidroxiàcids del tipus **59**.^{53a}



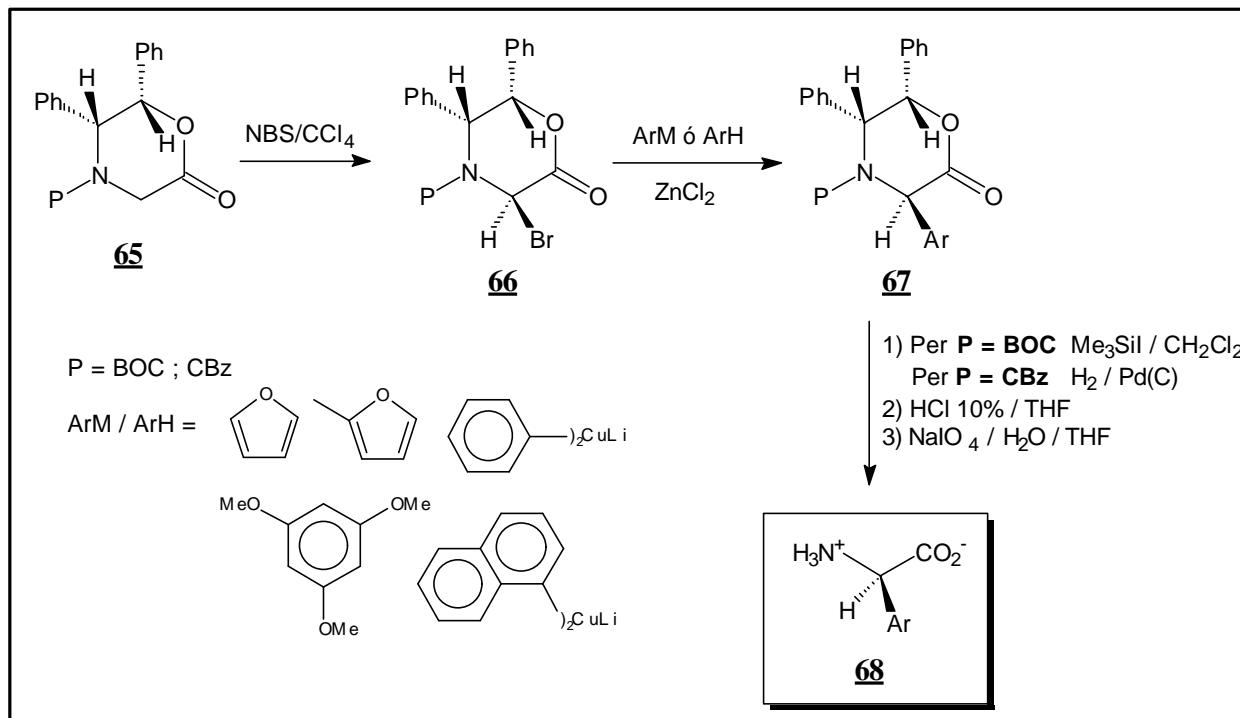
Esquema 1.6- Síntesi d' α -furylglicines per Schöllkopf i col·laboradors.

1.3.2.3 ALQUILACIÓ DE GLICINATS ELECTROFÍLICS

Els treballs pioners de Kagan⁵⁴ i Ben-Ishai⁵⁵ que descriuen la formació d'enllaços C-C mitjançant reaccions de *Friedel-Crafts* amb glicinats electrofílics racèmics han estat recentment realitzades en la seva versió asimètrica. Molts autors proposen diferents tipus de glicinats electrofílics amb diferents auxiliars quirals per tal d'accedir a les arilglicines òpticament pures i diferents metodologies que eviten els problemes de racemització i de reaccions no desitjades derivades de l'estratègia escollida.³³

Williams i col·laboradors, per exemple, han explotat els glicinats del tipus **65** per a sintetitzar una gran varietat d'arilglicines i heteroarilglicines.⁵⁶ Com s'il·lustra en l'**Esquema 1.7**, els glicinats **65** s'halogenen amb *N*-bromosuccinimida i tetraclorur de carboni per donar lloc als corresponents bromurs **66**. La reacció d'aquests compostos amb arilcuprats de liti o amb compostos aromàtics rics en electrons sota condicions de *Friedel-Crafts* dona lloc als compostos *anti*-arilats **67**. La protecció amb BOC es pot eliminar per tractament amb iodur de

trimetilsilà, mentre que la protecció amb CBz s'elimina mitjançant hidrogenòlisi amb Pd/C. La posterior hidròlisi de la lactona i tractament de l'hidroxiàcid resultant amb periodat sòdic a pH=3 permet obtenir els aminoàcids lliures **68** amb elevades pureses òptiques >90%.

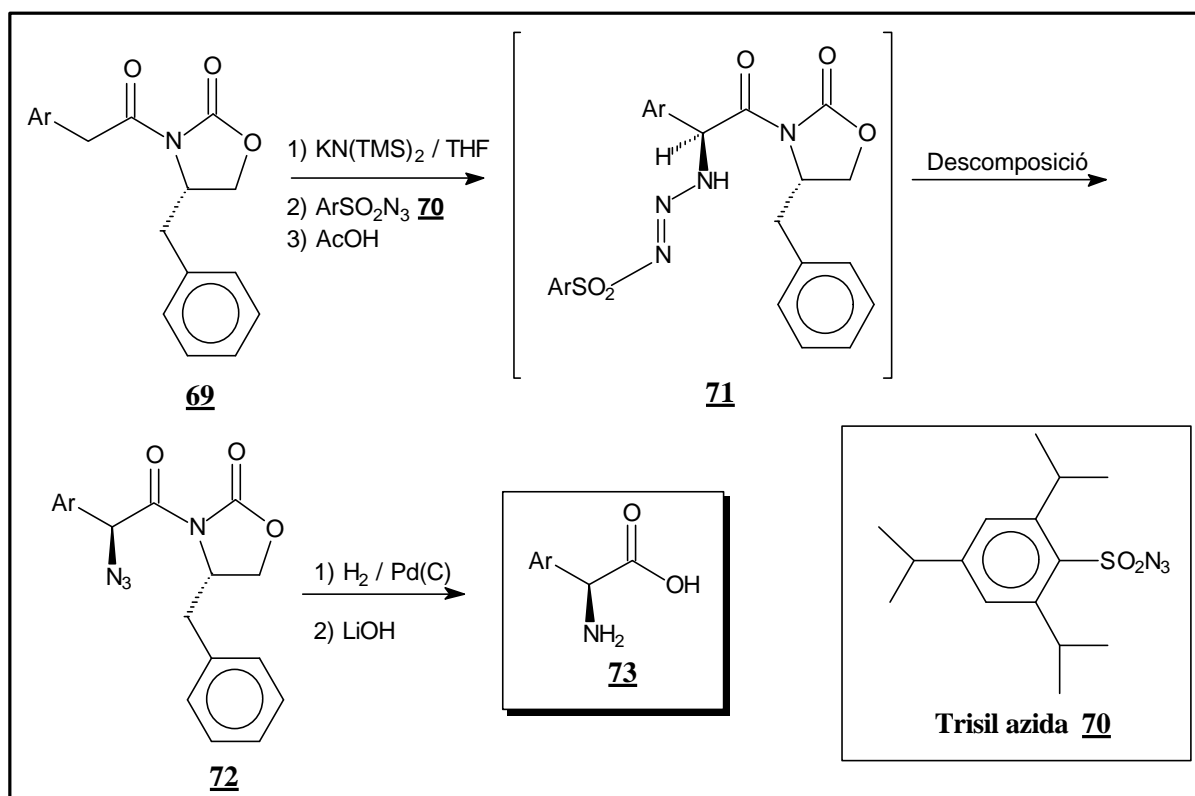


Esquema 1.7- Síntesi d' α -aril i α -furylglicines per alquilació de glicinats electrofílics.

1.3.2.4 AMINACIÓ ELECTROFÍLICA ASIMÈTRICA D'ENOLATS

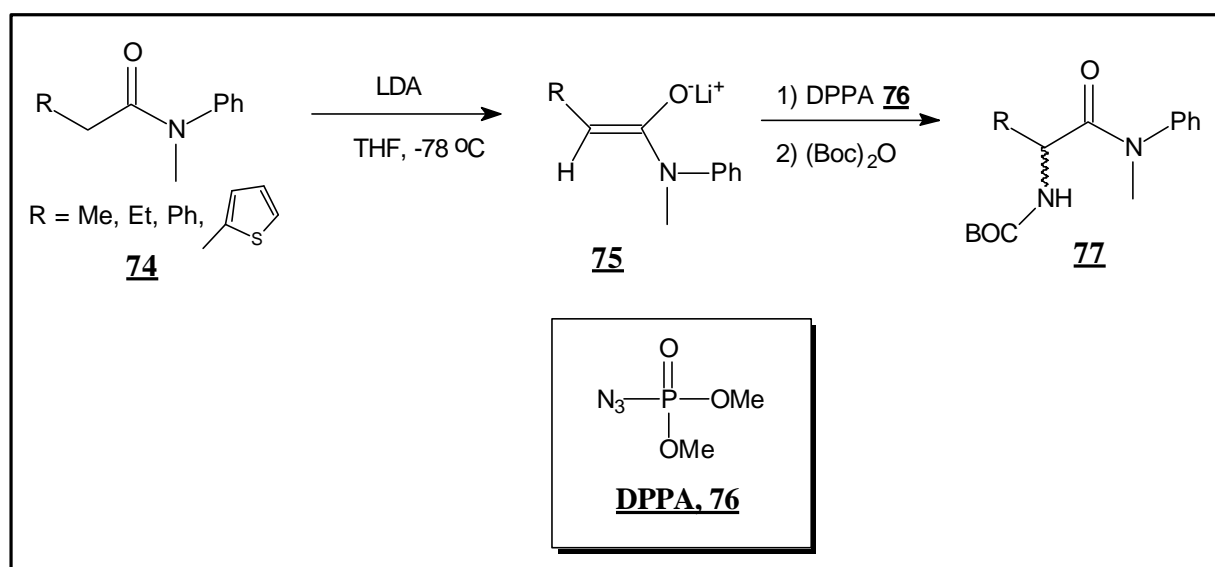
L'aminació electrofílica d'enolats és un mètode relativament recent en la síntesi d'aminoàcids a causa de la manca de fonts de nitrogen electrofílic.

Molts dels treballs descrits en la literatura es basen en la generació d'un enolat quiral (normalment derivat d'un auxiliar quiral acilat) amb una base i s'amina amb diferents reactius del tipus DBAD⁵⁷ (di-*tert*-butilazodicarboxilat), LiBTOC⁵⁸ (*tert*-butil-*N*-tosiloxicarbammat de liti) o més normalment TriN_3 (trisil azida) (**Esquema 1.8**).⁵⁹ Un dels treballs més significatius cal assignar-lo a *Evans i col·laboradors*.⁶⁰ El tractament de l'enolat quiral de potassi de **69** amb trisil azida **70** a baixa temperatura dóna lloc a la formació dels corresponents triazens **71**, que no s'aïllen i descomponen a temperatura ambient per donar les α -azidocarboxamides esperades **72**. Una hidrogenació per reduir el grup azido a amino i la posterior eliminació de l'auxiliar quiral per tractament amb LiOH dóna lloc als corresponents aminoàcids **73** amb nivells de puresa òptica de moderats a bons (76-90%).



Esquema 1.8- Aminació electrofílica d'enolats quirals amb trisil azida.

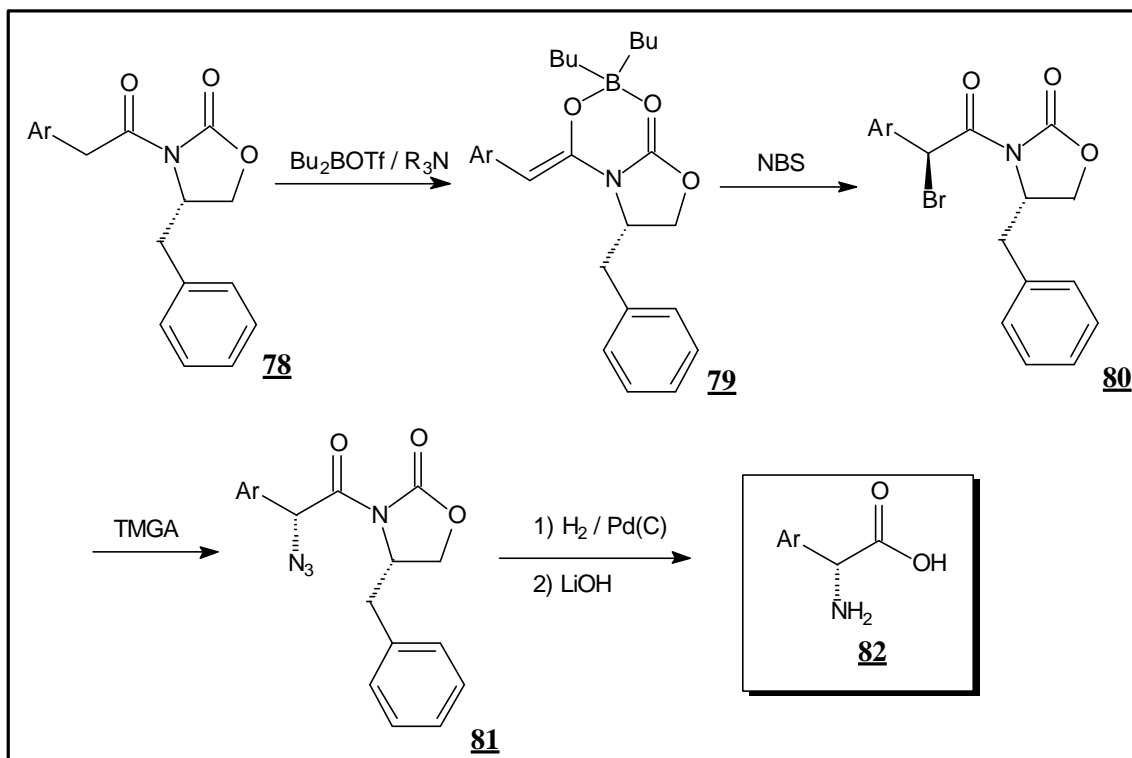
Aquesta metodologia, no obstant, fins a aquest moment només s'ha descrit per a l'obtenció d'arilglicines. L'únic mètode que s'ha utilitzat per a la síntesi d'heteroarilglicines (en forma racèmica) implica l'ús de difenilfosforilazida (DPPA, **76**) com a reactiu d'aminació electrofílica (**Esquema 1.9**).⁶¹



Esquema 1.9- Síntesi d' α -N-BOC-aminocarbonamides amb DPPA.

1.3.2.5 AMINACIÓ NUCLEOFÍLICA ASIMÈTRICA D'AMINOÀCIDS α -SUBSTITUÏTS

Una altra aproximació a la síntesi d' α -aminoàcids consisteix en el desplaçament d'un grup sortint en posició α -carboxílica amb un equivalent d'amina nucleofílica. *Evans i col·laboradors* han utilitzat aquesta estratègia mitjançant l'ús dels enolats de les carboximides desenvolupats en el mateix grup (**Esquema 1.10**).⁶²



Esquema 1.10- Aminacions nucleofíliques amb TMGA.

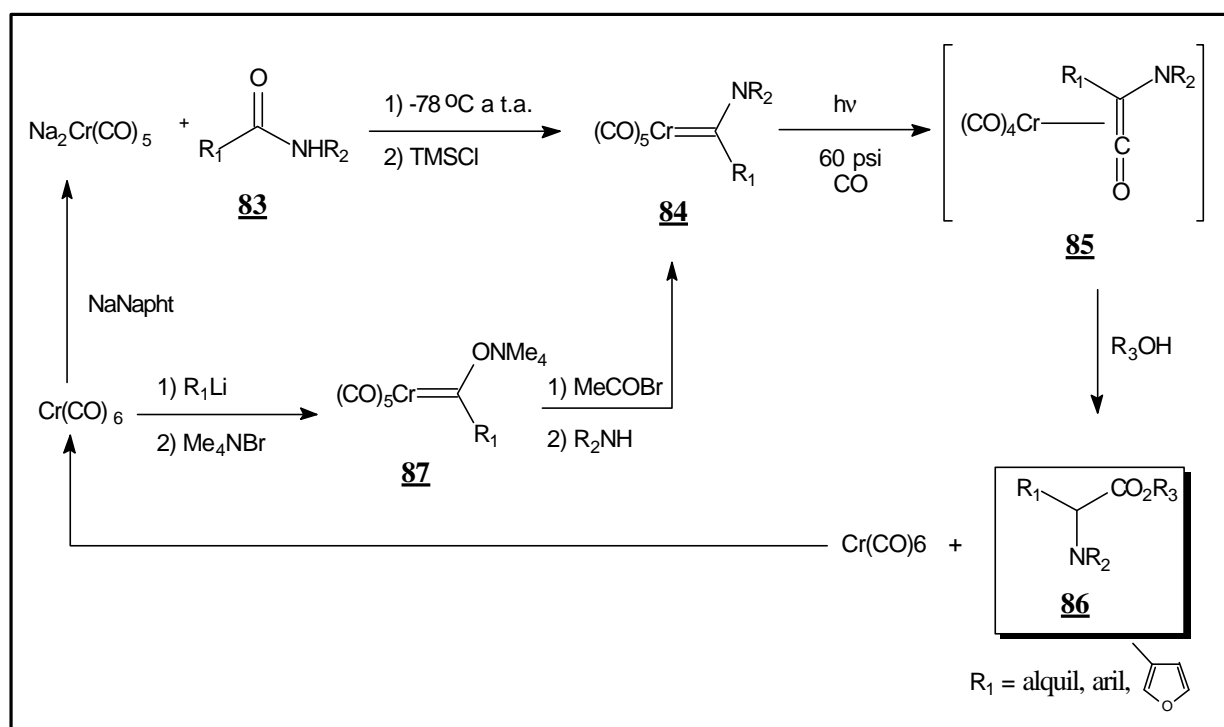
Les carboximides quirals **78** es converteixen en els enolats de bor **79** per reacció amb el corresponent triflat de bor. Seguidament, el tractament amb NBS condueix a les α -bromocarboximides **80** amb estereocontrol moderat. L'azida de tetrametilguanidini (TMGA) desplaça totalment el bromur donant lloc a les azides esperades **81** amb rendiments i pureses diastereoisomèriques moderades. El grup azido pot ésser reduït mitjançant hidrogenolisi i posteriorment saponificat amb LiOH per donar lloc a les arilglicines esperades **82**.

No s'ha trobat descrit cap exemple de síntesi d'heteroarilglicines mitjançant aquesta estratègia, però en principi, sembla factible si es disposa d'un auxiliar quirals convenientment N-acilat.

1.3.2.6 ALTRES MÈTODES DE SÍNTESI ENANTIOSELECTIVA D'ARILGLICINES.

En aquest apartat s'hi poden incloure un gran nombre de síntesis d'arilglícines.³³ Alguns exemples són l'obertura regioespecífica d'èpoxids quirals per atac amb azides,⁶³ reaccions d'arilació electrofílica asimètrica^{64, 65} aminacions al·líliques catalitzades per pal·ladi,⁶⁶ ús de surfactants quirals,⁶⁷ ús de sistemes enzimàtics artificials en transferències quirals de grups amino,⁶⁸ reaccions d'aminohidroxilació asimètrica,⁶⁹ reaccions amb àcids arilborònics⁷⁰ i reaccions tan inusuals com interessants amb hexacarbonilcrom.⁷¹

Tot i que els tipus de reaccions esmentades anteriorment en principi poden ser aplicades a la síntesi d'heteroarilglícines, fins a aquest moment no s'ha trobat cap exemple descrit a la literatura. Un mètode molt específic que permet incorporar restes heteroarílics consisteix en utilitzar carbens de *Fisher* (Esquema 1.11).^{71, 72}



Esquema 1.11- Síntesi d'α-aminoesters amb complexos de crom amb carbens.

Amb aquest mètode, diferents amides secundàries **83** es van convertir en els corresponents complexos d'aminocarbè i crom **84** per reacció amb $\text{Na}_2\text{Cr}(\text{CO})_5$ i clorur de trimetilsilà. La fotòlisi d'aquests carbens en metanol o *terc*-butanol va donar lloc als α-aminoesters **86** amb rendiments elevats i excessos diastereoisomèrics d'entre 50-93%. Tot i això, la complexitat del mètode constitueix una limitació important.

Alguns autors han desenvolupat metodologies vers les subestructures d'arilglicines d'antibiòtics com la ristocetina **33**³³ utilitzant complexos d'arens i tricarbonilmanganès,⁷³ acoblaments radicalaris de iodofenilglicines,⁷⁴ o els acoblaments oxidatius amb trinitrat de tal·li (TNN) desenvolupats per *Yamamura i col·laboradors*⁷⁵ i utilitzats posteriorment per *Evans i col·laboradors*⁷⁶ en una molt avançada aproximació a la síntesi de vancomicina.

1.4 SÍNTESI D' α -AMINOÀCIDS MITJANÇANT L'ÚS DE SUBSTRATS QUIRALS

Com s'ha pogut constatar en els apartats 1.2 i 1.3, donada la gran importància i l'ampli ventall d'aplicacions dels α -aminoàcids, molts esforços s'han centrat en el desenvolupament de metodologies per tal d'obtenir α -aminoàcids naturals i no naturals de forma òpticament pura. Degut al constant augment de la importància terapèutica de noves estructures peptidomimètiques fisiològicament actives, el *chiral pool* d'aminoàcids no proteinogènics s'ha vist constantment incrementat. Molts d'aquests aminoàcids són sintetitzats per microorganismes, però també són dissenyats i sintetitzats per l'home.

Els treballs que es troben descrits en la bibliografia són una mostra del constant esforç dels investigadors en la recerca de nous aminoàcids no proteinogènics que, per la seva activitat biològica i les seves propietats úniques a l'ésser incorporats en cadenes peptídiques, puguin satisfer la demanda de nous productes fisiològicament actius. En aquest sentit, els aminoàcids amb cadenes que incorporen anells de benzodiazepina,⁷⁷ els aminoàcids cíclics⁷⁸ i en general els α -aminoàcids que tenen cadenes laterals amb grups que poden actuar com a lligands de receptors són de particular interès (**Figura 1.15**).

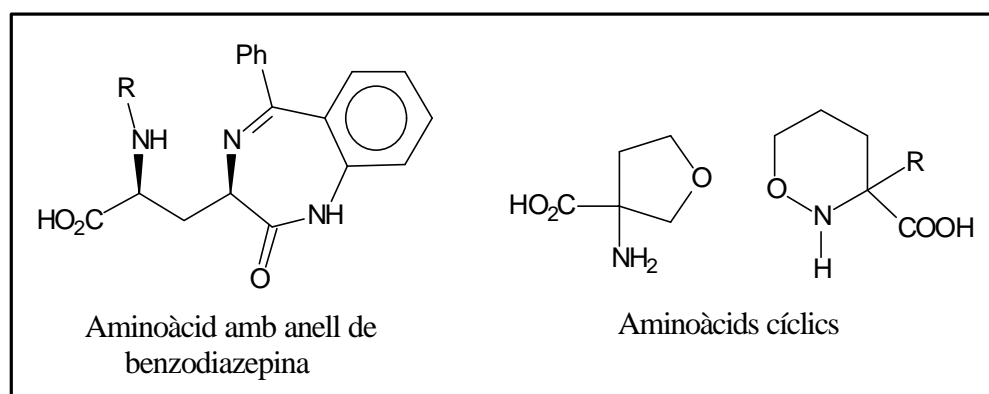


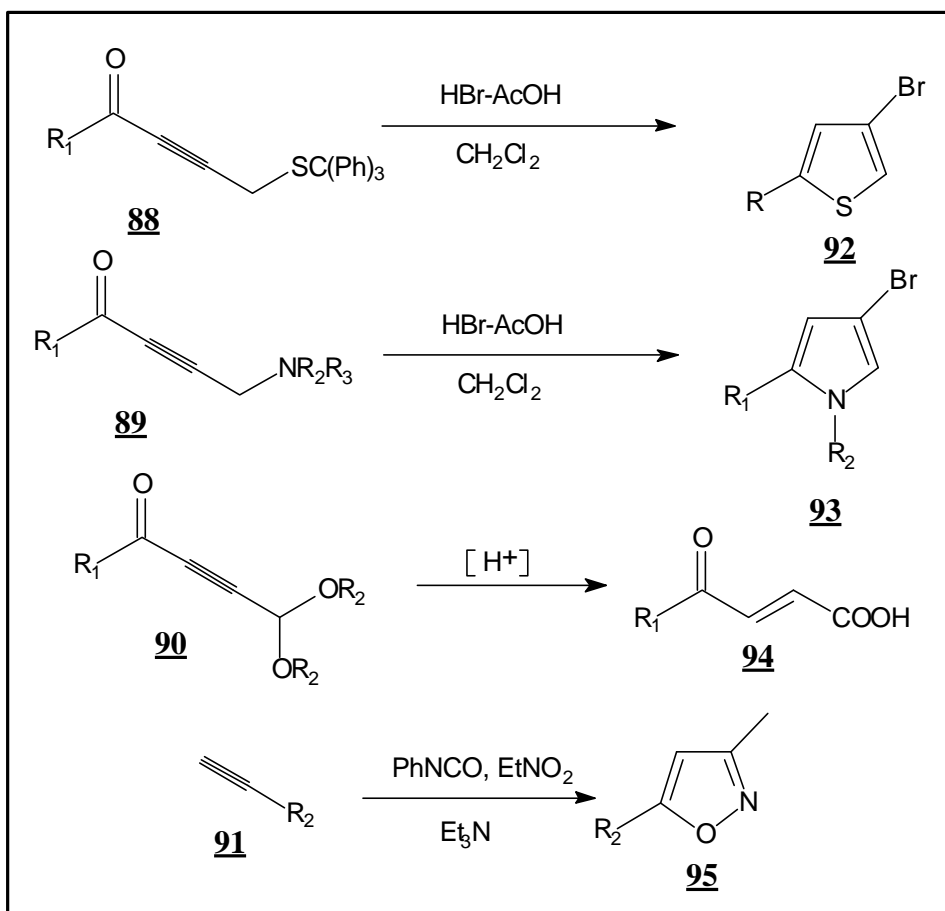
Figura 1.15- Aminoàcids no proteinogènics de particular interès.

Un dels mètodes per tal d'obtenir compostos enantiopurs es basa en portar a terme modificacions de substrats de partida quirals, productes naturals òpticament actius pertanyents al *chiral pool*. En aquest sentit, l'accés a estructures (*building blocks*) versàtils que puguin ésser útils en un gran nombre de transformacions és de gran interès per la seva aplicabilitat a la síntesi de diferents aminoàcids inusuals.

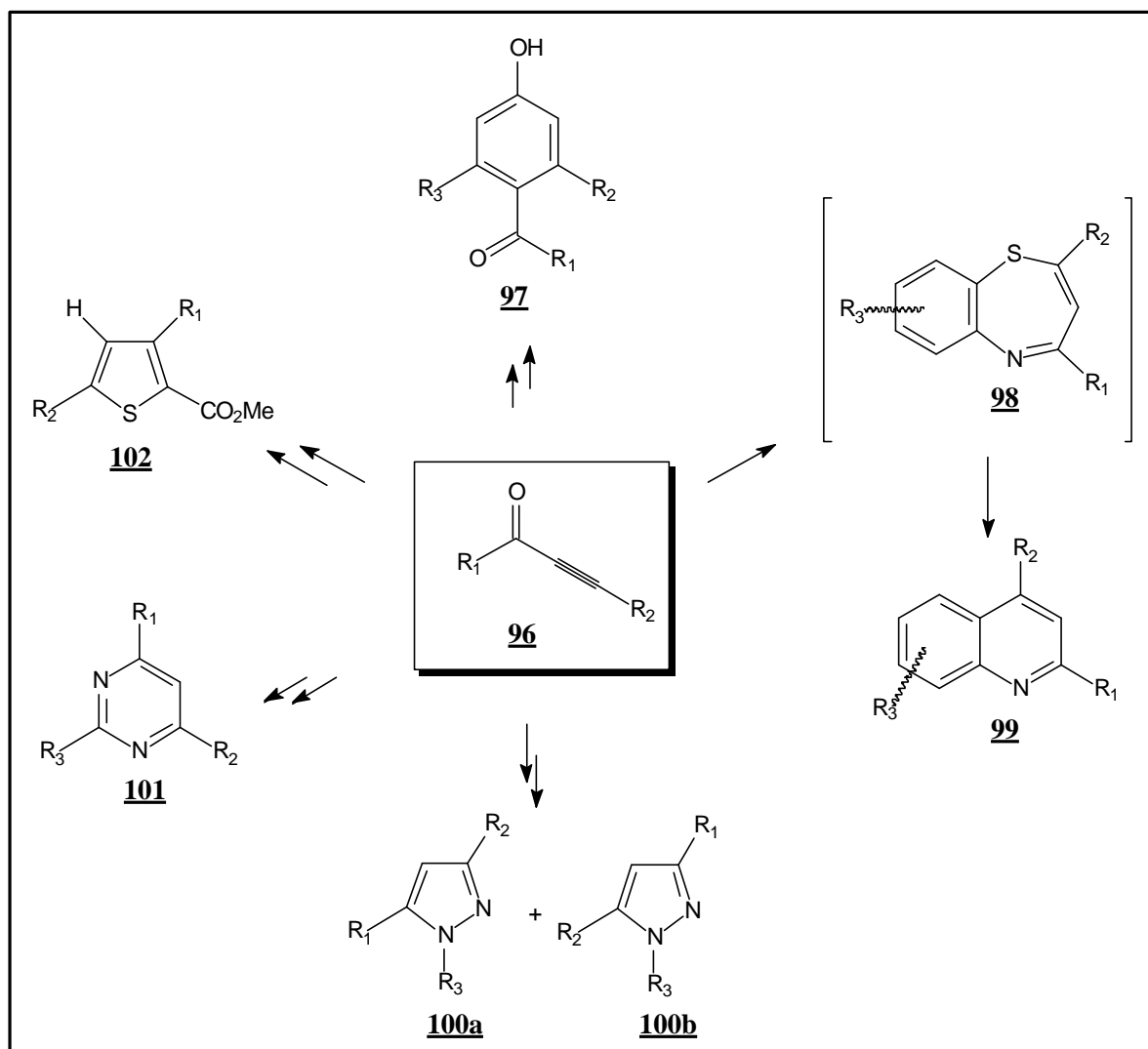
1.4.1 SÍNTESI D'HETEROARILGLICINES A PARTIR DE CETONES ACETILÈNIQUES

Les cetones acetilèniques són compostos coneguts des de començaments de segle i s'han utilitzat en la síntesi d'un gran nombre d'heterocicles per reacció amb diferents nucleòfils.

Obrecht i col·laboradors han portat a terme la síntesi de diferents cetones acetilèniques del tipus **88**, **89** ó **90** (o el precursor **91**) i **96** que, adequadament funcionalitzades, han permès accedir a substrats com 1,2,3-triazolilacilsilans,⁷⁹ 3-halofurans,⁸⁰ 3-bromotiofens 2-substituïts i 5-substituïts **92**,⁸¹ 3-halopirrols **93**,⁸² àcids (*E*)-3-acilpropenoics **94**,⁸³ isoxazoles **95**, flavones, estirilcromones, benzofenones altament substituïdes **97**,⁸⁴ benzo[*b*][1,4]tiazepines **98** i quinolines 2,4-disubstituïdes **99**,⁸⁵ pirazoles **100**^{44, 86, 87} i tiofens 2,3,5-trisubstituïts **102**,⁸⁸ (Esquema 1.12 i 1.13).



Esquema 1.12- Síntesi de tiofens **92**, pirrols **93**, àcids acilpropenoics **94** i isoxazoles **95** a partir de cetones acetilèniques.



Esquema 1.13- Les cetones acetilèniques, versàtils *building block* en la síntesi d'heterocicles.

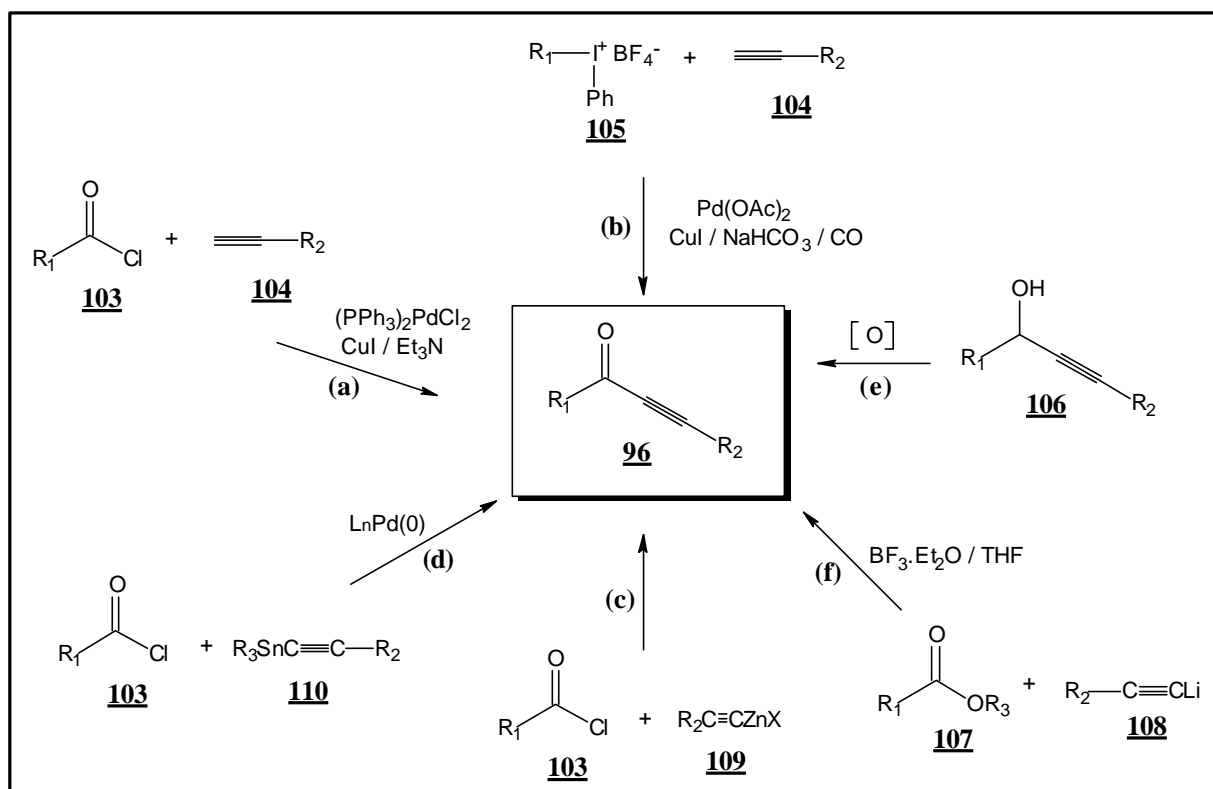
Adicionalment, els compostos del tipus **96** convenientment funcionalitzats han demostrat ésser excel·lents substrats per a la síntesi combinatòria en paral·lel de 2,4,6-pirimidines trisubstituídes **101**.^{89, 90}

Les cetones acetilèniques són estructures (*building blocks*) de gran utilitat per la seva implicació en múltiples transformacions. Donada la seva importància com a intermedis sintètics i pel seu interès biològic⁹¹ s'han desenvolupat diferents procediments per a la seva síntesi (**Esquema 1.14**):

- Per acilació d'1-alkins (**a**): condensació de les sals de coure(I) d'1-alkins amb clorurs d'acil amb catàlisi de pal·ladi (reacció de *Sonogashira*).⁹²

- A partir d'alquins i halurs d'aril o vinil en presència de monòxid de carboni **(b)**: acoblament carbonilatiu de sals hipervalents de iode **105** amb 1-alquins **104** i catàlisi de coure i pal·ladi.⁹³
- Per acilació d'halurs d'alquínizencs **109** **(c)**⁹⁴ i alquínizencs **110** **(d)** (reacció d'*Stille*)⁹⁵ amb clorurs d'acil (**103**) en presència de catalitzadors de pal·ladi.
- Via oxidació d'alcohols propargílics **106** **(e)**.⁹⁶
- Altres mètodes: reacció entre acetilurs de liti **108** i esters **107** en presència de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ **(f)**.

97



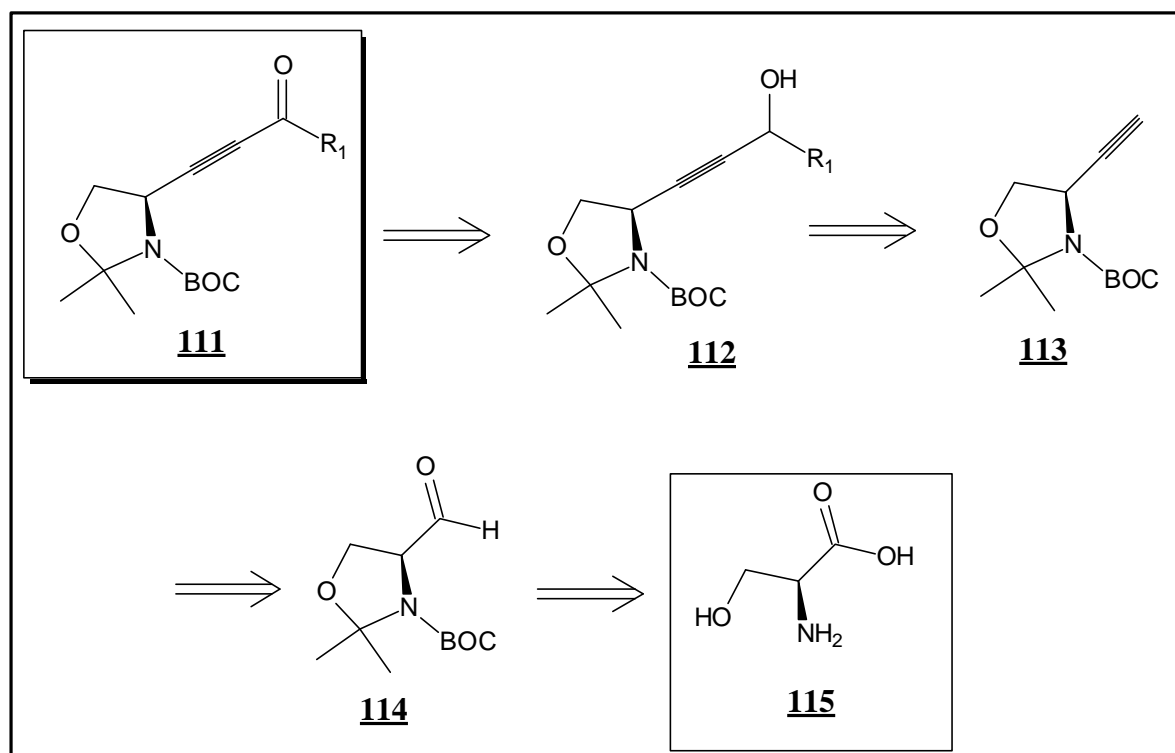
Esquema 1.14- Mètodes de síntesi de cetones acetilèniques.

Davant el gran potencial d'aquestes cetones acetilèniques i tenint en compte el creixent interès i la demanda de nous α -aminoàcids no proteínogènics aromàtics i heteroaromàtics de forma òpticament pura, els substrats **96** suggereixen possibilitats encara més interessants. Si R_2 fós una funcionalitat aminoàcid emmascarada, aquests compostos es podrien utilitzar com a precursors quirals d'una estratègia sintètica basada en l'obtenció d' α -heteroarilaminoàcids.

Els compostos **111** (**Esquema 1.15**) presenten un grup carbonil i un triple enllaç que els confereix la capacitat de reaccionar com a acceptors de *Michael* amb diferents nucleòfils i donar lloc a diferents estructures heterocícliques, tal i com s'ha exemplificat a l'**Esquema 1.13**. Per altra part, l'obertura de l'anell d'oxazolidina i posterior oxidació de l'alcohol

obtingut permetria accedir a una funcionalització aminoàcid. Els productes finals serien, per tant, α -heteroarilaminoàcids.

L'anàlisi retrosintètic dels substrats **111** condueix a **114**, compost conegut com aldehyd de *Garner*, la síntesi del qual ja es troba descrita en la literatura amb elevats rendiments i excessos enantiomèrics excel·lents (> 98%) a partir de l'L-serina natural **115**.^{98, 99}



Esquema 1.15-Anàlisi retrosintètic dels compostos tipus **111**.

D'aquesta manera, les cetones acetilèniques **111** constitueixen els potencials substrats quirals que permeten accedir a diferents heteroarilglicines mitjançant una síntesi estereocontrolada a partir de l'L-serina natural **115**, un producte barat i comercialment disponible.

Les heteroarilglicines són compostos interessants no només pel seu valor intrínsec sinó perquè ofereixen noves possibilitats a l'ésser incorporades en estructures peptídiques.

1.5 OBJECTIUS

Dins el context de la importància de la síntesi asimètrica i dels productes enantiomèricament purs, especialment dels α -aminoàcids, els objectius proposats en aquesta part de la Tesi Doctoral han estat els següents:

1. Síntesi estereocontrolada de noves cetones acetilèniques quirals derivades d'aldehid de *Garner*.
2. Síntesi estereocontrolada d'heteroarilaminoàcids, especialment quinolil i pirazolilglicines, a partir de les cetones acetilèniques descrites en el punt anterior.
3. Aplicació de productes derivats en la seqüència sintètica per a l'obtenció de γ -heteroarilaminoàcids..

2 RESULTATS I DISCUSSIÓ

2.1	SÍNTESI DE NOVES HETEROARILGLICINES ÒPTICAMENT PURES	41
2.1.1	<i>ANTECEDENTS</i>	<i>41</i>
2.1.2	<i>SÍNTESI DE QUINOLILGLICINES ÒPTICAMENT PURES</i>	<i>46</i>
2.1.3	<i>SÍNTESI DE PIRAZOLILGLICINES ÒPTICAMENT PURES.....</i>	<i>74</i>
2.1.4	<i>OXIDACIÓ D'AMINOALCOHOLS: SÍNTESI DE QUINOLIL I PIRAZOLILGLICINES</i>	<i>86</i>

2.1 SÍNTESI DE NOVES HETEROARILGLICINES ÒPTICAMENT PURES

2.1.1 ANTECEDENTS

Com s'ha pogut constatar en el capítol d'**Introducció**, a la literatura es troben pocs exemples descrits de síntesis d'heteroarilglícines així com d'estructures superiors que incorporin aquest tipus d' α -aminoàcids tot i la seva importància, tan intrínseca com de cara a la seva aplicació en síntesi de peptidomimètics.^{11, 12, 14}

Fins a aquest moment no s'han trobat heteroarilglícines formant part de productes naturals, però sí que es poden trobar a la naturalesa diferents α -aminoàcids amb propietats essencials degudes a la presència de substituents heteroaromàtics en la seva estructura. Alguns exemples en són els α -aminoàcids naturals triptòfan **116** i histidina **117** (**Figura 2.1**).

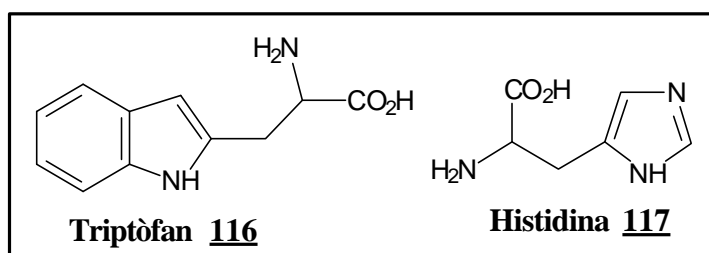


Figura 2.1.- Estructura del triptòfan **116** i la histidina **117**.

Recentment *Baldwin i col·laboradors* han descrit la síntesi d'L-Lathyrine **118**,¹⁰⁰ un α -aminoàcid que incorpora la funcionalitat pirimidin-4-il dins la seva estructura i que presenta interessants propietats biològiques (**Figura 2.2**).¹⁰¹

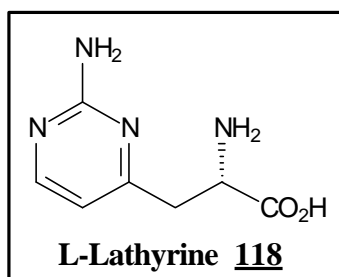
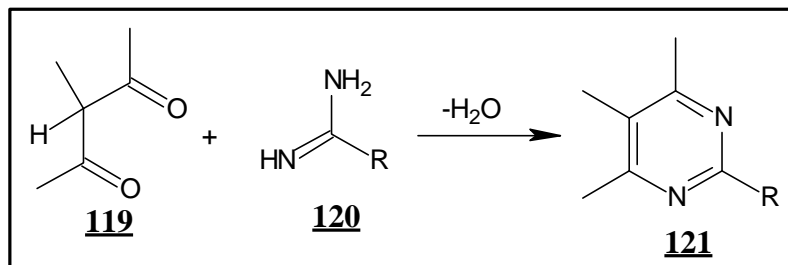


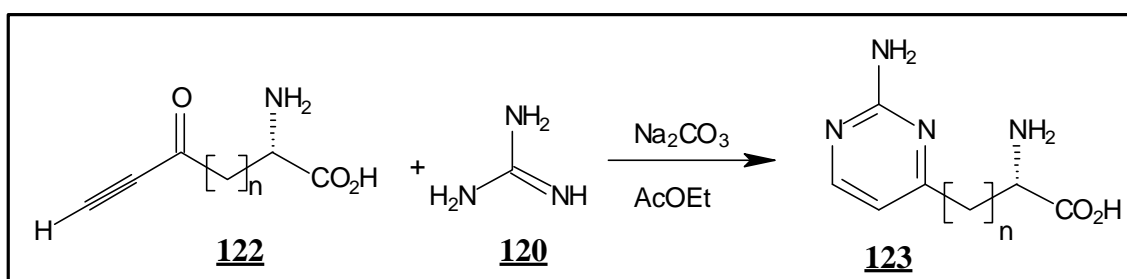
Figura 2.2.- Estructura de l'L-Lathyrine **118**.

Un dels mètodes més usuals descrits a la bibliografia¹⁰² per a la síntesi de pirimidines consisteix en la reacció entre un compost 1,3-dicarbonílic (o un sintó seu) i un fragment N-C-N (**120**) tal com una urea,¹⁰³ una tiourea, una guanidina¹⁰⁴ o una amidina¹⁰⁵ (**Esquema 2.1**).



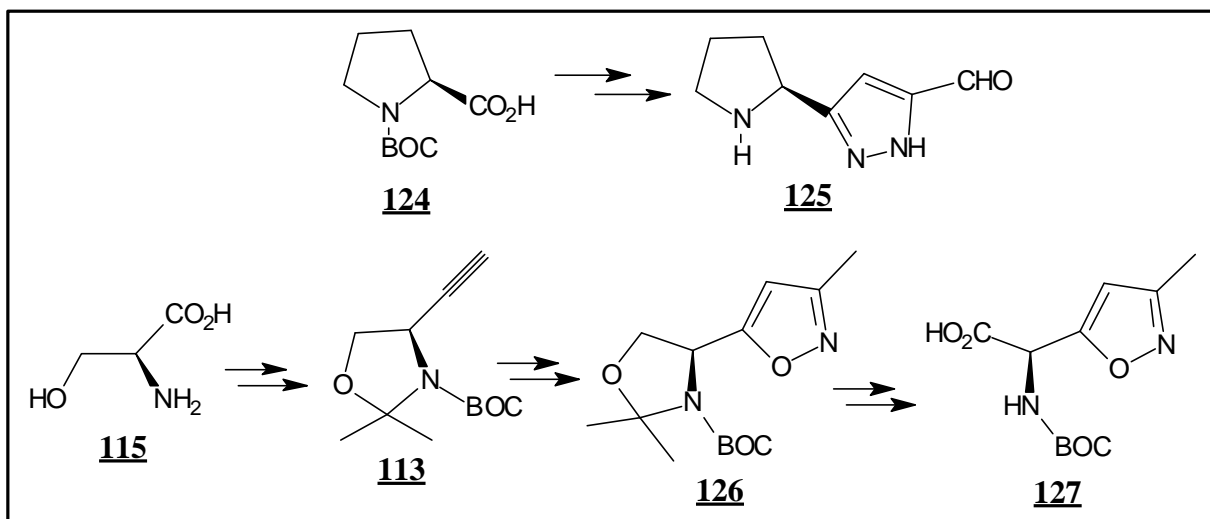
Esquema 2.1.- Síntesi general de pirimidines.

Tenint en compte aquesta metodologia, la síntesi estereocontrolada d'L-lathyrine presenta un especial interès ja que l'anell heteroaromàtic es construeix mitjançant la ciclocondensació de guanidina sobre la cetona acetilènica **122** (**Esquema 2.2**).



Esquema 2.2.- Síntesi general de L-lathyrine (n=1).

Recentment, *Giacomelli i col·laboradors* han publicat la síntesi del compost **125** a partir d'estructures derivades de l'aminoàcid L-prolina *N*-BOC protegida **124** per obtenir aminoàcids òpticament actius i conformacionalment restringits.^{86b} Aquest mateix grup ha descrit també la síntesi d' α -aminoàcids no proteínogènics amb anells d'isoxazole del tipus **127** a partir d'estructures quirals derivades de la L-serina (**Esquema 2.3**).⁴⁴

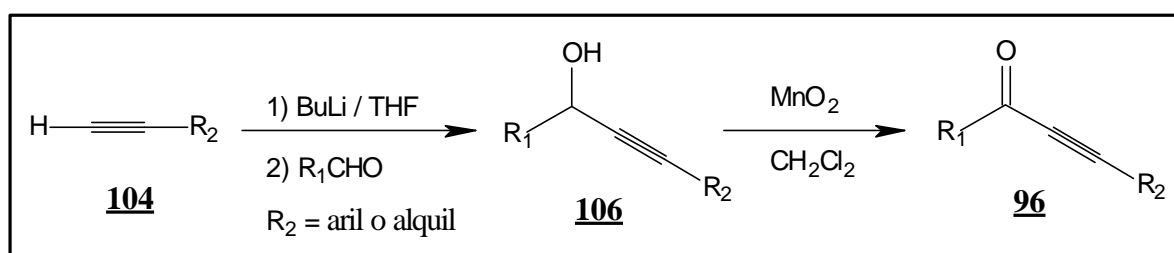


Esquema 2.3-Síntesi d'heteroarilaminoàcids segons *Giacomelli i col·laboradors*.

Aquests exemples descrits en la bibliografia mostren l'interès actual dels investigadors en la cerca d'aproximacions a la síntesi d'heteroarilaminoàcids a partir estructures quirals que incorporin o siguin precursors d'aminoàcids naturals.

Com s'ha comentat en la **Introducció**, les cetones acetilèniques són estructures molt versàtils que s'han utilitzat en la síntesi d'un gran nombre d'heterocicles per reacció amb diferents nucleòfils (**Esquema 1.13**).

Una de les metodologies d'obtenció d'aquestes cetones es basava en l'oxidació d'alcohols propargílics. El procediment consisteix en portar a terme una reacció de condensació entre un acetilur de liti i un aldehyd i una posterior oxidació de l'alcohol propargílic **106** en condicions suaus (oxidació de *Swern*, MnO_2 , *terc*-butil hidroperòxid) fins a la cetona acetilènica **96** (**Esquema 2.4**). Aquest mètode ha estat utilitzat de forma eficient per *Obrecht i col·laboradors* en la preparació de dienòfils per a la reacció de *Diels-Alder*⁸⁴ i en la síntesi d'àcids acilacrílics.⁸³

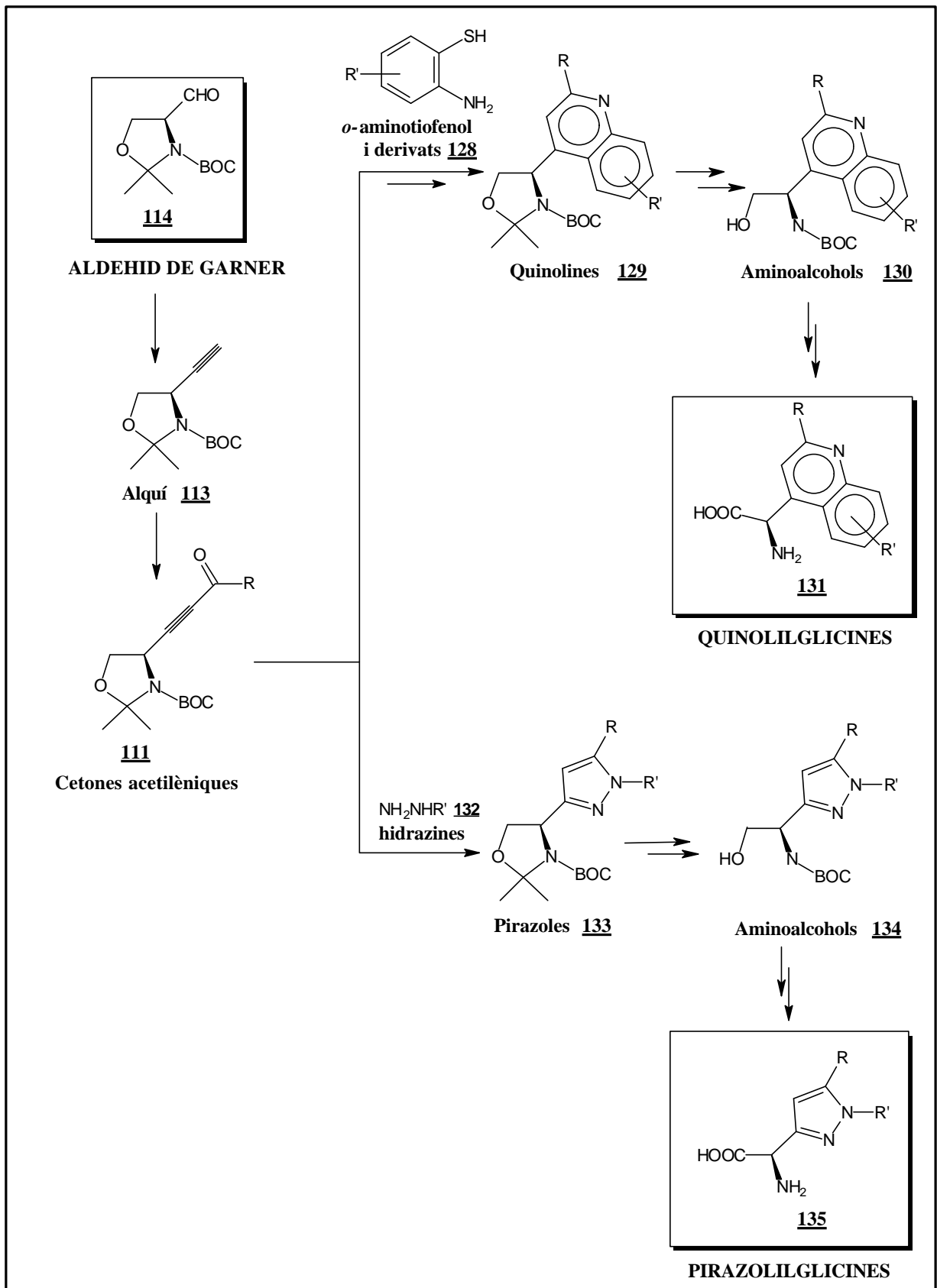


Esquema 2.4- Síntesi de cetones acetilèniques

Aquesta reacció presenta una gran versatilitat i es pot portar a terme amb aldehids aromàtics i alifàtics amb elevats rendiments. Per aquest motiu en el nostre grup de treball de l'Àrea de Química Orgànica de la Universitat de Girona, en connexió amb els estudis de síntesi d' α -aminoàcids aromàtics i i heteroaromàtics no proteinogènics òpticament purs, es va proposar com a objectiu la síntesi de cetones acetilèniques del tipus **96** amb una funcionalització α -aminoàcid emmascarada per a la seva utilització en reaccions de ciclocondensació amb diferents nucleòfils bidentats per tal d'accedir a l'esquelet de diferents heteroarilaminoàcids.

El pla de treball proposat es resumeix a l'**Esquema 2.5** i es basa en la utilització de l'alquí quirals òpticament pur **113** que incorpora un anell d'oxazolidina (precursor potencial d' α -aminoàcids) i que s'obté a partir de l'aldehid de *Garner* **114**. Mitjançant el procediment descrit a l'**Esquema 2.4** s'obtenen les cetones acetilèniques **111** que, per condensació amb diferents nucleòfils bidentats (**128** i **132**) i amb les transformacions adients, poden conduir a diferents estructures heterocícliques, concretament quinolines **129** i pirazoles **133**, objectius primordials del present estudi. Recentment, s'ha realitzat en el nostre grup l'estudi i obtenció de pirimidines derivades, els resultats dels quals es troben descrits en un treball anterior.¹⁰⁶ Les darreres etapes inclourien l'obertura i reprotectió de l'anell d'oxazolidina i l'oxidació de la funcionalitat alcohol a àcid carboxílic per tal d'obtenir les corresponents quinolil i pirazolilglicines **131** i **135** respectivament.

Per altra part, cal també tenir en compte la possible aparició de problemes sintètics en l'anterior estratègia, especialment en l'etapa final d'oxidació dels aminoalcohols a aminoàcids. Aquesta problemàtica ja ha estat constatada per diferents grups de recerca sense haver-se descrit, fins a aquest moment, una solució d'àmplia aplicabilitat.^{99,107,108}

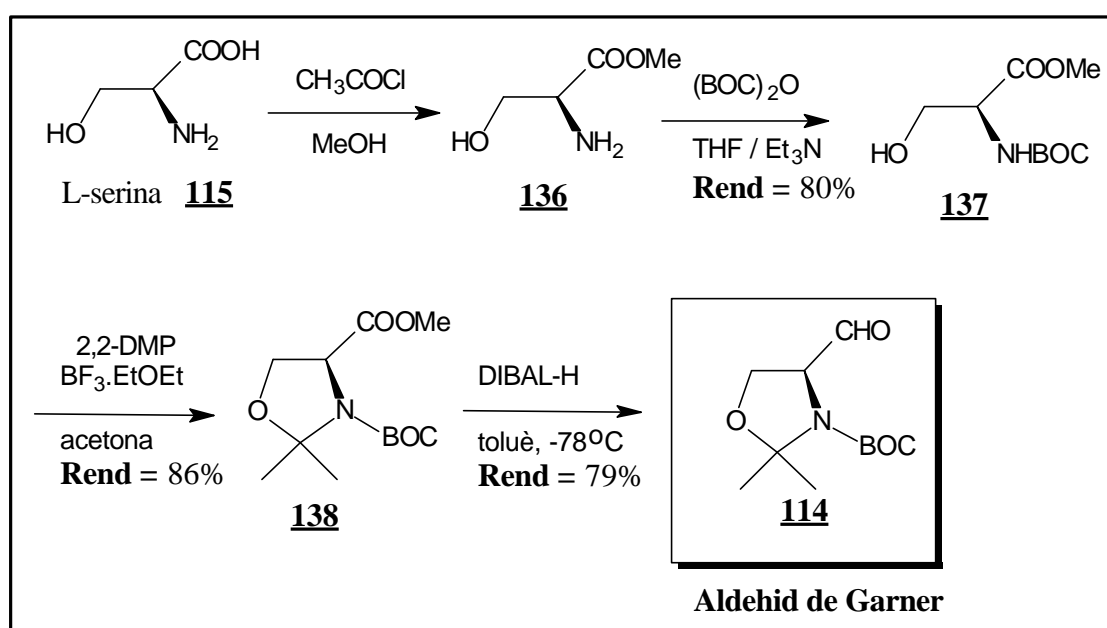


Esquema 2.5-Síntesi de quinolil i pirazolilglicines.

2.1.2 SÍNTESI DE QUINOLILGLICINES ÒPTICAMENT PURES

2.1.2.1 SÍNTESI DE CETONES ACETILÈNIQUES (111).

D'acord amb el pla de treball, per tal d'obtenir les quinolil i pirazolilglícines és necessari en primer lloc sintetitzar l'aldehid de *Garner* **114**. El procediment utilitzat ha estat el descrit per *McKillop i col·laboradors*¹⁰⁹ amb algunes modificacions ja desenvolupades en el nostre grup de treball (**Esquema 2.6**).¹⁰⁶

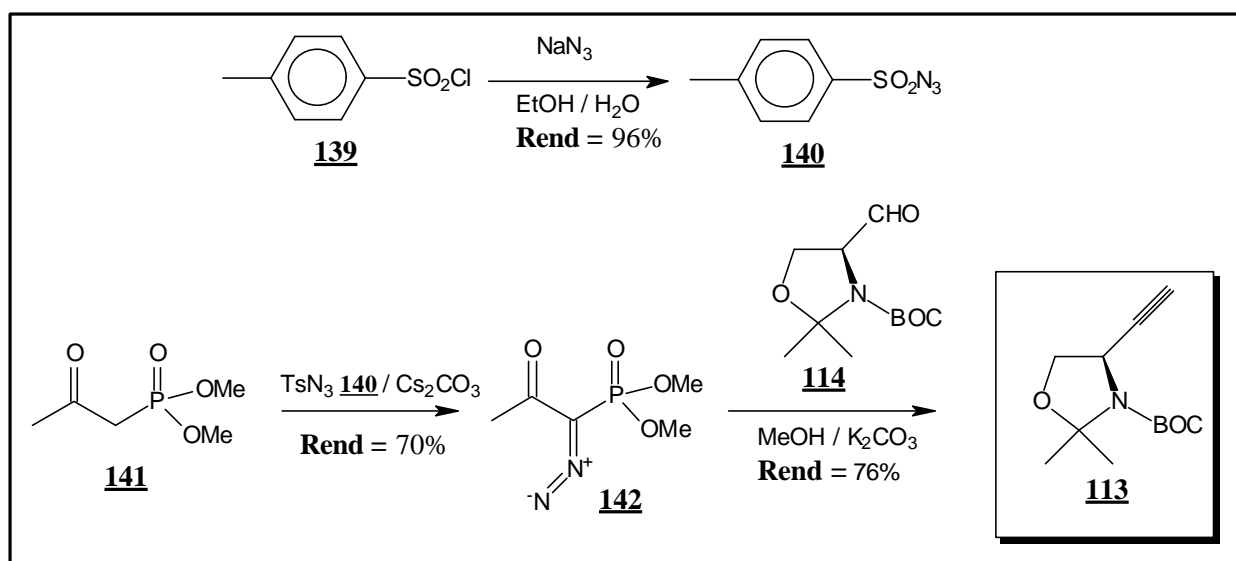


Esquema 2.6 - Síntesi de l'aldehid de *Garner* **114**.

D'aquesta manera, L-serina **115** es va esterificar de forma quantitativa amb clorur d'acetil i tot seguit el grup amino es va protegir utilitzant BOC_2O obtenint-se el producte **137** amb un rendiment global de les dues etapes del 80%. Seguidament es va formar l'oxazolidina **138** per reacció amb 2,2-DMP en acetona utilitzant $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ com a catalitzador. Finalment, l'aldehid de *Garner* **114** es va obtenir per reducció directe de **138** amb DIBAL-H en toluè a -78°C segons el procediment original descrit per *Garner i col·laboradors*.¹¹⁰ En aquest cas, el producte **114** es va obtenir amb un 79% de rendiment i una puresa òptica elevada (>98%).

El procediment alternatiu consistent en una seqüència de reducció-oxidació^{109,163a} es va mostrar igualment d'efectiu, conduint a **114** amb rendiment elevat.

Una vegada es disposà de l'aldehid de *Garner* **114** òpticament pur, es va procedir a la síntesi de l'alquí **113** per reacció tipus *Horner-Wadsworth-Emmons* segons el procediment descrit a l'**Esquema 2.7**.^{99,108}

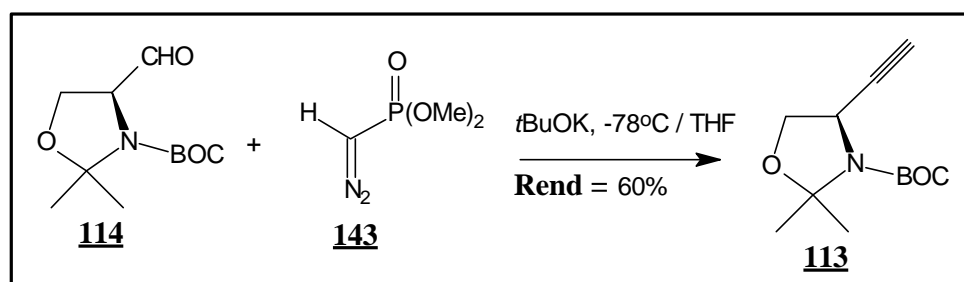


Esquema 2.7.- Síntesi de l'alquí **113** mitjançant reacció tipus *Wadsworth-Horner-Emmons*.

La tosilazida **140** es va preparar amb rendiment excel·lent a partir de clorur de tosil i azida sòdica en una mescla etanol/aigua segons el procediment descrit a la literatura.¹¹¹

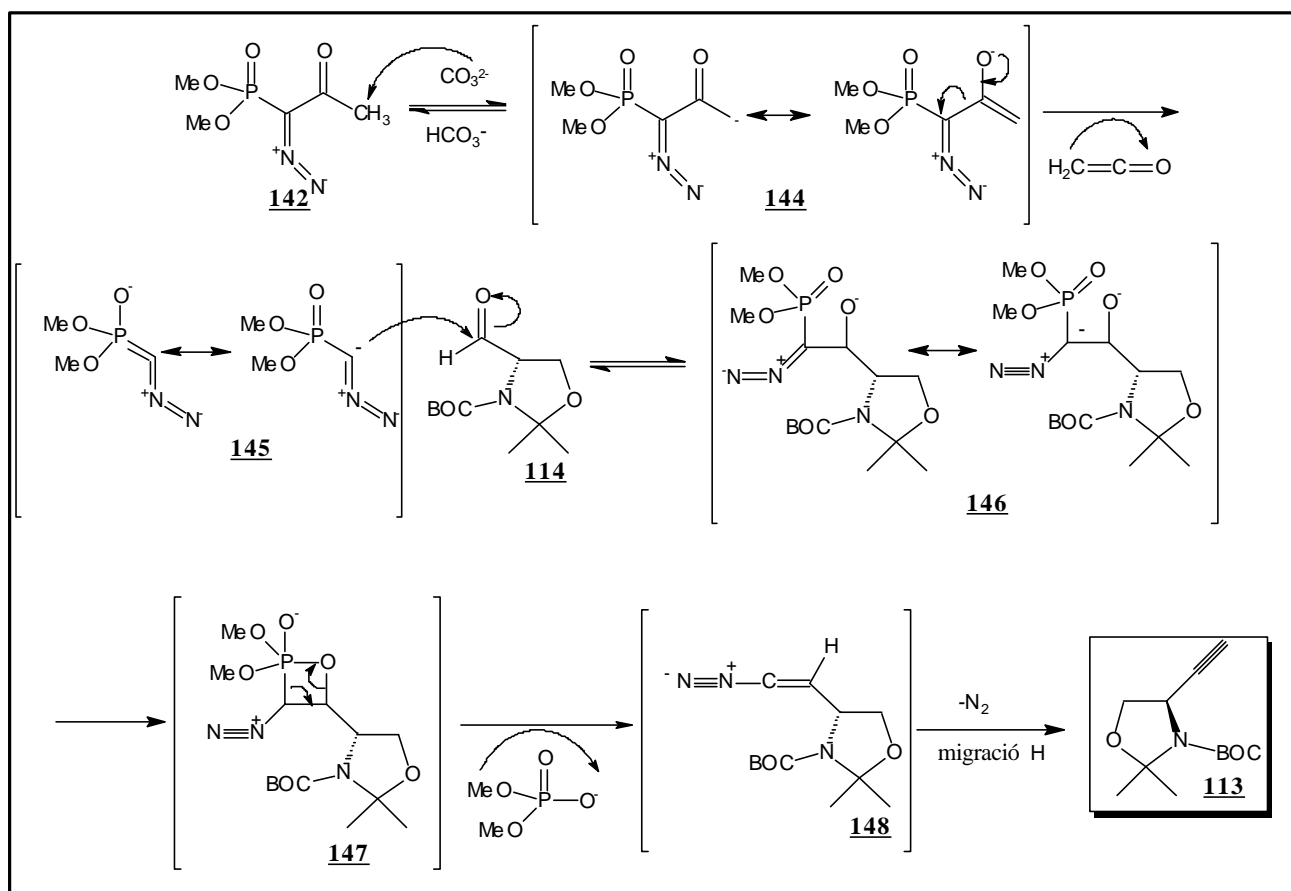
La posterior reacció entre dimetil-2-oxopropilfosfonat **141** i tosilazida **140** en presència de carbonat de cesi, va donar lloc al diazocompost **142** amb un 77% de rendiment.¹¹²

Una vegada s'ha sintetitzat el diazocompost **142** a partir del fosfonat **141**, la posterior reacció tipus *Horner-Wadsworth-Emmons* sobre l'aldehid de *Garner* **114** utilitzant carbonat potàssic com a base i metanol com a dissolvent,¹¹³ va conduir a l'alquí objectiu **113** enantiomèricament pur amb un rendiment del 76% després de purificació cromatogràfica. Aquesta metodologia suposa una millora del procediment tradicional d'homologació desenvolupat per *Colvin*¹¹⁴ i perfeccionat per *Gilbert*¹¹⁵ i *Shiori*¹¹⁶ (**Esquema 2.8**)¹¹⁷ en el que s'utilitza un diazofosfonat menys estable **143**.¹¹⁸



Esquema 2.8- Síntesi de l'alquí **113** per *Gilbert* i col·laboradors.

El mecanisme proposat pel que possiblement té lloc la reacció d'homologació de l'aldehid **114** a l'alquí **113** es descriu a l'**Esquema 2.9**.

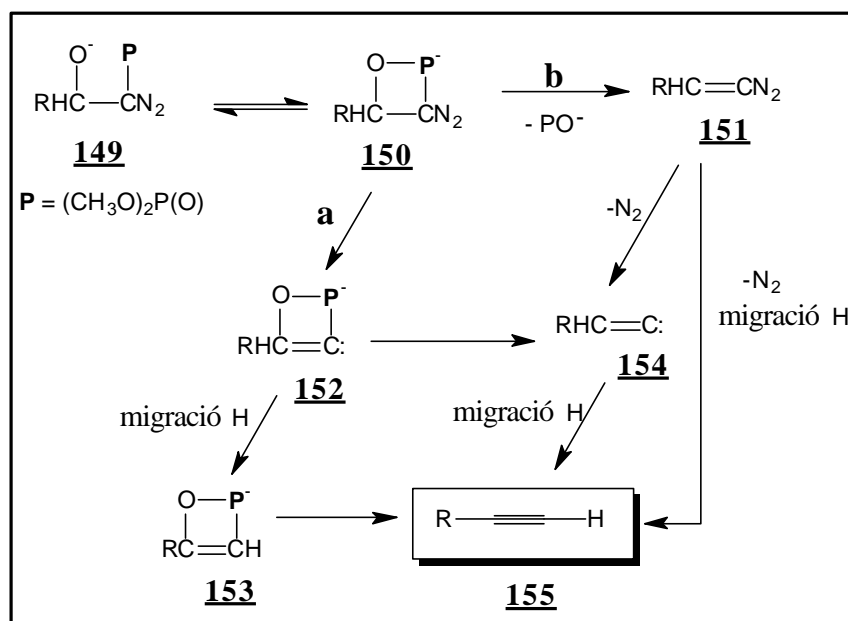


Esquema 2.9- Mecanisme proposat per a la reacció d'homologació de l'aldehid **114** a alquí **113**.

El tractament del diazocompost **142** amb carbonat potàssic dóna lloc a la formació d'un diazocompost carbanionic **145** que reacciona immediatament amb l'aldehid de *Garner* **114** i condueix a la formació de la betaïna corresponent **146**.¹¹⁹ L'evolució d'aquesta betaïna pot tenir lloc segons els diferents mecanismes que es mostren a l'**Esquema 2.10**. Aquests mecanismes postulats a la bibliografia^{114, 115} es basen en experiments realitzats sobre diferents substrats, tipus de diazofosfonats i condicions de reacció (temperatura, bases i dissolvents).

Dues propostes mecanístiques generals intenten globalitzar les observacions experimentals i establir una coherència amb els resultats obtinguts i els càlculs realitzats a nivell teòric.^{115a}

Totes dues involucren la formació seqüencial de la betaïna **149** i de l'oxafosfatà **150**, però divergeixen en la seva resolució.



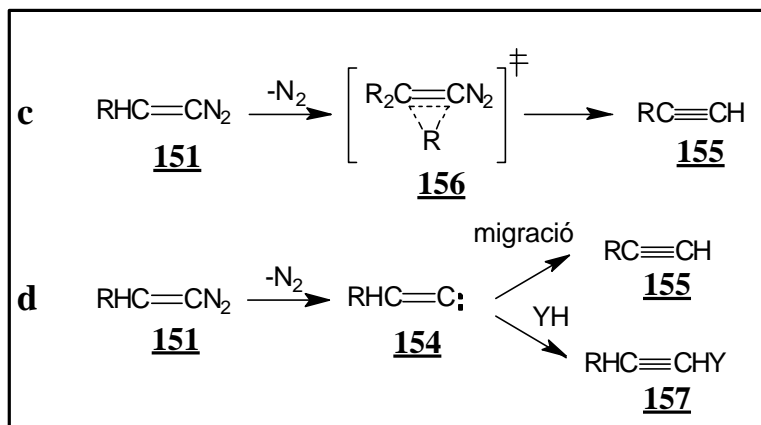
Esquema 2.10- Mecanismes proposats per l'evolució de les betaines a alquins.

La via **a** suposa la formació del carbè **152**, la posterior eliminació de dimetilfosfat per donar el carbè **154** i posteriorment l'alquí, però l'opció més probable suposa un reordenament a **153** seguit de descomposició cap a l'alquí de fórmula general **155**.

La via **b** evoluciona cap al diazoetè **151** i a l'alquilidencarbè **154** per pèrdua de nitrogen i posteriorment pateix un reordenament que permet obtenir un alquí del tipus **155**.

La viabilitat de la ruta **a** és difícil d'assegurar de manera definitiva, però es poden trobar molts arguments en contra. Aquesta afirmació es fonamenta en la dificultat d'explicar perquè l'oxafosfatà **150** perd nitrogen espontàniament a -78°C quan, per exemple, el diazofosfonat **143** és estable a aquesta temperatura o el diazofosfonat **142** és estable fins i tot a temperatura ambient. Es pot argumentar que la incorporació del fragment diazometil dins un anell petit de 4 membres fa disminuir la barrera d'activació vers una eliminació unimolecular de nitrogen. Però malauradament, el diazociclobutà (que presenta la mateixa geometria que l'oxafosfatà) també és estable i la seva velocitat de descomposició és molt lenta a 0°C .

Si s'admet el mecanisme **b** com a més probable, la transformació final pot involucrar un procés unimolecular (processos **c** i **d**, **Esquema 2.11**) o bimolecular (amb participació del dissolvent).

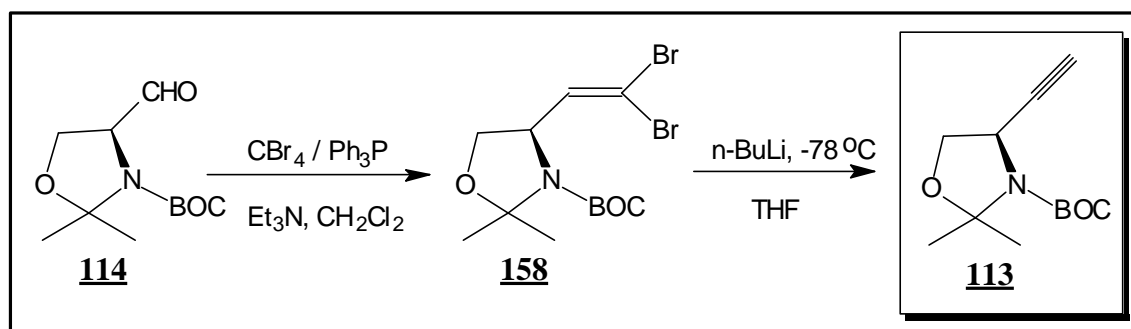


Esquema 2.11- Descomposició unimolecular del diazoalquè **151**.

El mecanisme que millor s'ajusta als resultats obtinguts és la descomposició unimolecular del diazoetè **151** a alquilidencarbè **154** (via **d**) i per això cal racionalitzar l'aparentment senzilla eliminació unimolecular de nitrogen de **151** a -78°C . La seva justificació radica en la baixa estabilitat tèrmica dels diazocompostos amb cicles petits (de 3 membres, tipus **156**) i un diazoetè es pot considerar com la mida de cicle més petita possible. Els càlculs teòrics semblen concordar amb la relativa inestabilitat tèrmica dels diazoetens.

La migració posterior del protó condueix de forma efectiva a l'alquí esperat **155** sense presència important de subproductes de reacció.

Una altra estratègia sintètica que permet obtenir l'alquí **113** i que evita l'ús de diazocompostos és la reacció de *Corey-Fuchs*, en la que es forma el dibromoalquè **158** per reacció amb CBr_4 i Ph_3P en presència de Et_3N (**Esquema 2.12**).¹²⁰



Esquema 2.12- Síntesi de l'alquí **113** segons el mètode de *Corey-Fuchs*.

En un treball anterior dins el nostre grup de recerca¹⁰⁶ l'alquí **113** es va obtenir amb rendiments molt més baixos que mitjançant la reacció tipus *Horner-Wadsworth-Emmons*

donat que es requeria un control exhaustiu de les condicions de reacció per tal d'evitar la formació de productes no desitjats; addicionalment, es van constatar problemes de reproductibilitat ja evidenciats també per altres autors.^{98a,b}

La reacció d'homologació d'aldehid a alquí utilitzant el diazofosfonat **142** té lloc de forma neta i eficient i és una transformació en una sola etapa ideal per a treballar a gran escala.

Aquests resultats van motivar que s'abandonés l'estratègia basada en el procediment de *Corey-Fuchs* i que es continués amb l'ús del diazofosfonat **142** per sintetitzar l'alquí **113**.

L'alquí **113** és el producte de partida essencial per a la síntesi de les cetones acetilèniques objectiu de tipus **111**. A més, aquest mateix substrat **113** també ha estat utilitzat per altres grups de recerca en la síntesi de compostos d'interès farmacològic. Els grups de *Meffre*,^{99,108} *Reginato*^{98a,b} o *Khambai*¹²¹ l'han utilitzat en la síntesi d'alquinglicines (com l'etinilglicina **159**), en la síntesi de vinilestannans quirals, equivalents sintètics d' α -aminoàcids (vinilglicines i altres molècules de possible interès biològic o farmacològic) com homofenilalanina **160** i en la síntesi del precursor d'un producte tòxic per a les formigues, l'àcid (*S*)-2-amino-(*Z*)-3,5-hexadienoic **161**, respectivament (**Figura 2.3**).

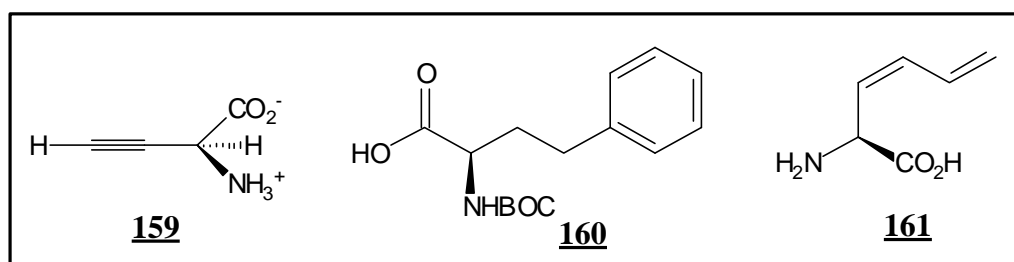
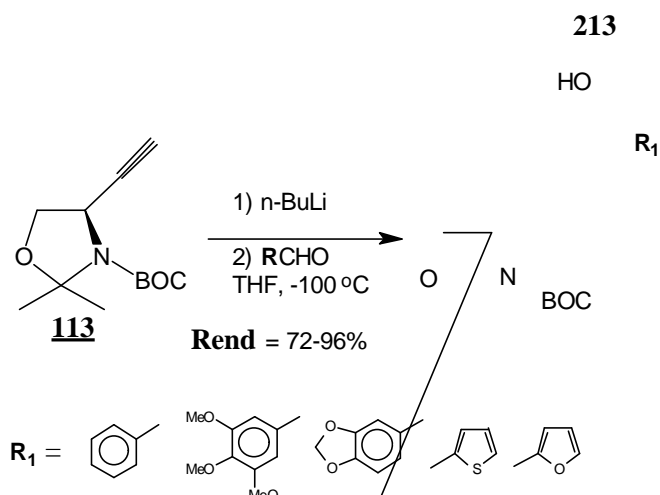


Figura 2.3- Productes d'interès farmacològic sintetitzats a partir de l'alquí **113**.

En el present estudi, l'alquí **113** s'ha utilitzat per a la síntesi de cetones acetilèniques **111** mitjançant l'oxidació dels corresponents alcohols propargílics **112**.

En primer lloc es genera l'acetilur de liti de **113** per tractament amb n-BuLi a -100°C . La posterior reacció amb diferents aldehids a aquesta mateixa temperatura permet obtenir els corresponents alcohols propargílics **112** en forma de barreja diastereoisomèrica amb rendiments elevats (72-96%) i que en cap es va pretendre separar donat que la següent etapa consistia en la seva oxidació (**Esquema 2.13**).



Esquema 2.13- Síntesi d'alcohols propargílics.

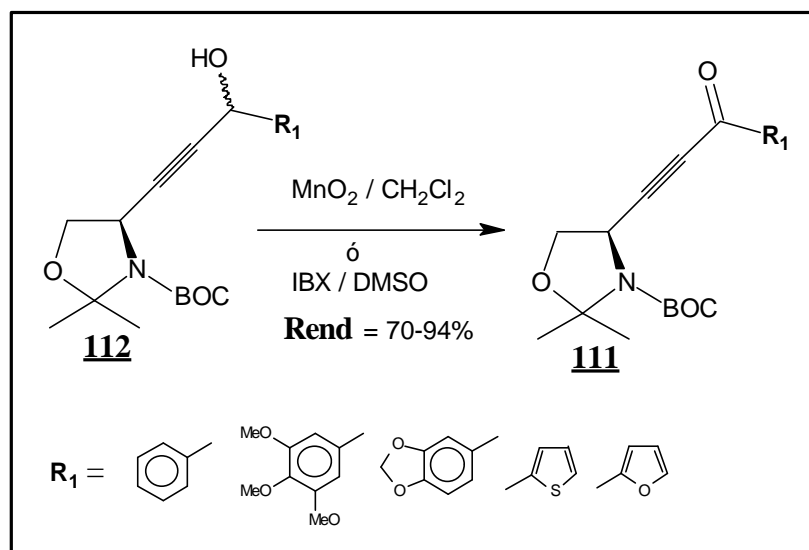
Taula 2.1- Síntesi d'alcohols propargílics.

R ₁ -CHO	Compost	Rdt.(%) ^a
	112a	95
	112b	93
	112c	96
	112d	72
	112e	95

^a Producte pur aïllat

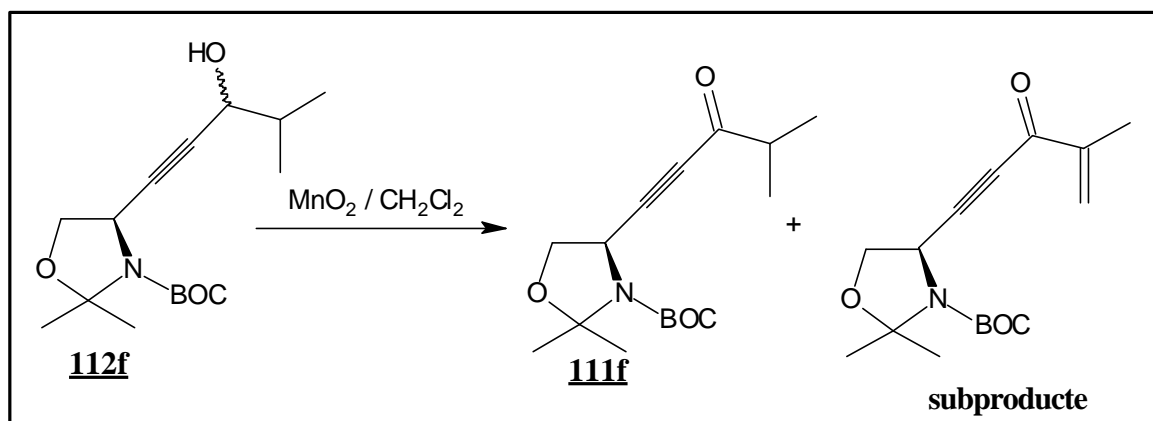
Els alcohols propargílics s'obtenen amb rendiments elevats en tots els casos estudiats i en general les reaccions es caracteritzen per l'absència de subproductes. Excepcionalment, en la

reacció amb tiofencarbaldehid es van aïllar quantitats apreciables de productes secundaris (probablement subproductes del tiofè) i l'alcohol **112e** es va obtenir amb rendiment moderat (72%). El tractament posterior amb un oxidant suau MnO_2 ^{83,88} o IBX,^{122,123} condueix a la formació de les cetones acetilèniques esperades **111** amb rendiments elevats i pureses òptiques excel·lents (**Esquema 2.14**, **Taula 2.2**).



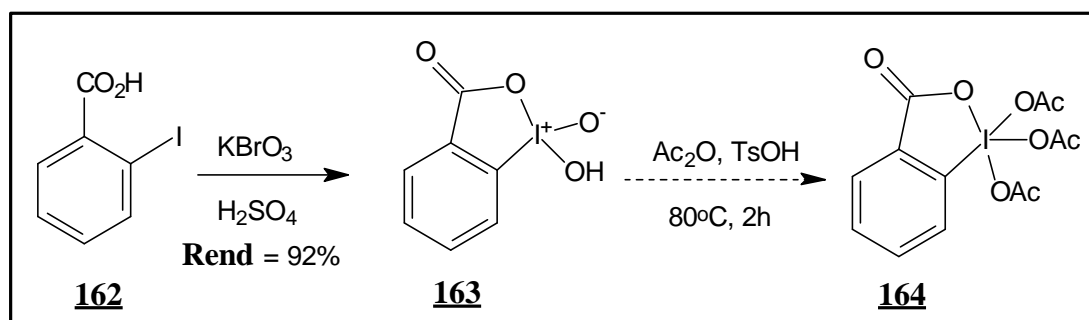
Esquema 2.14- Síntesi de cetones acetilèniques per oxidació d'alcohols propargílics.

L'oxidació dels alcohols propargílics **112a**, **112b** i **112e** utilitzant MnO_2 va donar lloc a les cetones acetilèniques amb rendiments de moderats a bons (77-89%). Tot i que les reaccions procedien de forma completa i amb total desaparició del producte de partida, en cap cas va ésser possible millorar el rendiment, ni amb successius rentats sobre l'agent oxidant. Aquestes observacions posaven de manifest possibles fenòmens d'adsorció del producte sobre el MnO_2 . També es va constatar una sobreoxidació en el cas d'alcohols amb un reste isopropil (**Esquema 2.15**).^{106, 124}



Esquema 2.15- Oxidació de **112f** amb MnO_2 .

Davant dels resultats obtinguts amb MnO_2 , es va pensar en utilitzar un altre mètode d'oxidació suau que permetés obtenir les cetones acetilèniques **111a-e** de forma eficient. La recerca es va concretar en l'agent oxidant IBX **163**, un intermedi no acetilat que s'obté en el transcurs de la síntesi d'un altre oxidant molt utilitzat com és el periodinà de *Dess-Martin* **164** (Esquema 2.16).¹²²



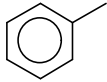
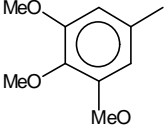
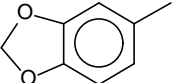
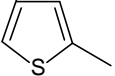
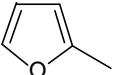
Esquema 2.16- Síntesi d'IBX **163** i del periodinà de *Dess-Martin* **164**.

El tractament d'àcid *o*-iodobenzoic **162** amb bromat potàssic en àcid sulfúric aquós a 68°C va conduir al compost IBX **163** amb un rendiment del 92%.

Aquest compost és un sòlid blanc perfectament estable i es pot emmagatzemar a 4°C durant un llarg període de temps sense pèrdua apreciable de les seves propietats.

Els resultats que es mostren a la **Taula 2.2** indiquen que mentre el MnO_2 permet obtenir les cetones esperades amb rendiments de moderats a bons, l'ús d'IBX en DMSO millora notablement els resultats (**Rend**= 91-94%) fins i tot en substrats amb heterocicles. Cal destacar que tant MnO_2 com IBX **163** oxiden els alcohols propargílics **112** de forma neta i eficient.

Taula 2.2- Síntesi de cetones acetilèniques.

R_1 -CHO	Compost	Rdt.(%) ^a	Oxidant	$[\alpha]_D^{25}$	p.f.(°C)
	111a	80	MnO ₂		
		92	IBX (DMSO)	-141.6° (c=1.11)	77-78
		72	IBX (THF)		
	111b	94	IBX(DMSO)	-125.9°(c=0.83)	Oli
	111c	70	MnO ₂	-113.1° (c=0.61)	99-100
		92	IBX(DMSO)		
	111d	91	IBX (DMSO)	-155.8 (c=0.96)	119-120
	111e	93	IBX (DMSO)	-191.7° (c=0.42)	165-166

^a Producte pur aïllat

Les característiques d'IBX el converteixen en un oxidant idoni pels alcohols propargílics sintetitzats.¹²³

1. Porta a terme oxidacions d'alcohols primaris i secundaris de forma suau i selectiva i no presenta els problemes d'altres metodologies com llargs temps de reacció, requeriments de grans excessos d'agent oxidant o tractaments dificultosos.
2. És compatible amb la presència de diferents heterocicles (furans, piridines, indoles...).
3. Pot ésser utilitzat en presència d'altres grups funcionals, com dobles o triples enllaços (aïllats o conjugats), àcids carboxílics, esters, carboxamides i grups amino.
4. Es pot emprar en reaccions a gran escala.
5. A diferència del periodinà de *Dess-Martin*, IBX és completament estable a la humitat i pot ser utilitzat en un flascó obert sense precaucions d'atmosfera inert o dissolvent anhidre.
6. El tractament de la reacció és molt senzill i ràpid (a diferència de les oxidacions amb reactius de Cr(VI) que produeixen crus difícils de tractar) i no requereix l'eliminació o els

lents processos de filtració de les espècies tòxiques i carcinògenes. Aquesta característica el converteix en el reactiu idoni en química mèdica.

Els treballs que han permès desenvolupar la metodologia anteriorment descrita de síntesi estereocontrolada de noves cetones acetilèniques quirals i la seva caracterització s'han concretat en una publicació recent.¹²⁵

L'elucidació estructural de les cetones **111a-e** es va portar a terme mitjançant experiments de ressonància magnètica nuclear, espectroscopia d'FT-IR, espectrometria de masses i anàlisi elemental. En els experiments d'RMN (¹H i ¹³C) efectuats a temperatura ambient s'ha constatat en tots els casos la presència de dos rotàmers (dos grups de senyals) com a conseqüència d'un equilibri dinàmic.¹¹⁰ Aquest fenomen es general en tots els compostos que presenten un anell d'oxazolidina. Quan els experiments es realitzen a baixa temperatura (-40°C) utilitzant CDCl₃ com a dissolvent, s'observa perfectament la presència de dos rotàmers. A mesura que s'incrementa la temperatura s'observa com els senyals dels dos rotàmers s'ajunten fins arribar a la coalescència (que per aquest tipus de compostos es troba a 60-70°C). A partir d'aquest punt, se supera la barrera energètica corresponent a l'equilibri dinàmic entre els dos rotàmers i s'observen grups únics de senyals que poden ésser integrats perfectament i permeten calcular les corresponents constants d'acoblament.

Per aquest motiu, tots els experiments d'RMN (¹H i ¹³C) per estructures que contenen un anell d'oxazolidina s'han portat a terme a 60-70°C amb DMSO deuterat com a dissolvent.

Donat que l'alquí **113** es va obtenir de forma enantiomèricament pura (tal i com es dedueix de la comparació del seu valor de rotació òptica amb el descrit a la literatura)^{98b} en les condicions de la reacció de condensació de **113** amb aldehids així com l'oxidació suau dels alcohols propargílics **112a-e** a les corresponents cetones **111a-e**, no es va esperar que la integritat del centre estereogènic de l'anell d'oxazolidina es pogués veure afectat. No obstant, en el cas de **111c** va ésser possible obtenir cristalls de suficient qualitat per a portar a terme experiments de difracció de raigs X (**Figura 2.4**). Els cristalls analitzats, a part de confirmar l'estructura del compost, van resultar ésser enantiomèricament purs i es va assumir que **111c** presentava la configuració absoluta esperada. Aquesta assumpció es va fer extensiva a la sèrie completa de cetones acetilèniques.

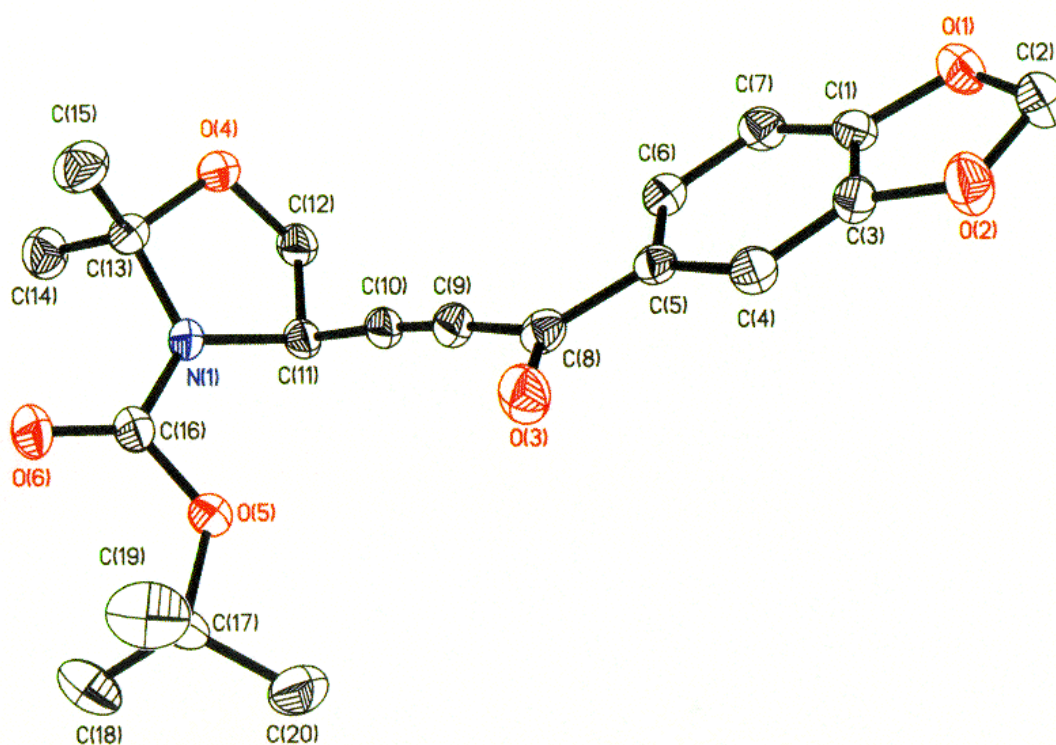


Figura 2.4- ORTEP-PLOT de la cetona acetilènica **111c**.

2.1.2.2 SÍNTESE DE QUINOLINES (181)

2.1.2.2.1 ANTECEDENTS

En els darrers anys, la síntesi de quinolines i els seus derivats ha estat objecte de gran interès per part dels investigadors per l'activitat biològica d'aquests heterocicles (productes naturals com l'antimalàric *quinina* o el vasodilatador i relaxant muscular *papaverina*) i especialment per l'aplicació farmacològica dels anàlegs sintètics.¹²⁶ Ben conegudes són les seves aplicacions com a drogues psicofarmacològiques (ansiolítics, antidepressius), en teràpia antiinfecciosa, com a anestèsics, antisèptics, antimalàrics, fungicides, polímers (polivinilquinolines), tints, additius (antioxidants), reactius per anàlisi de metalls i inhibidors de la corrosió entre d'altres.

Alguns exemples es mostren a la **Figura 2.5**: la cinchonina **165**, un alcaloid present a l'escorça de la Cinchona i que s'utilitza en el tractament de la malària; el plasmuquin **166**, un fàrmac antimalàric sintètic i el compost **167**, que ha estat subjecte d'una intensa avaluació biològica de propietats inhibidores de tumors, de propietats bactericides i fungicides i pel tractament de la leucèmia.

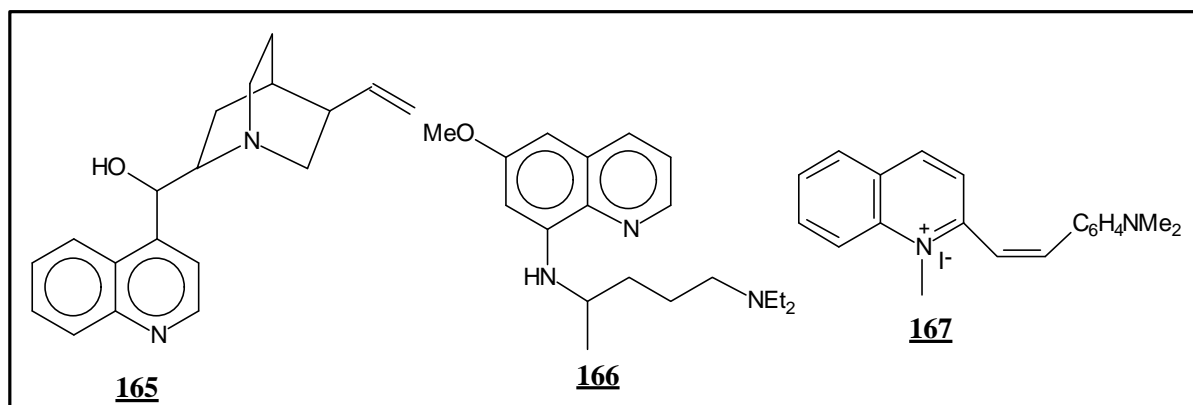
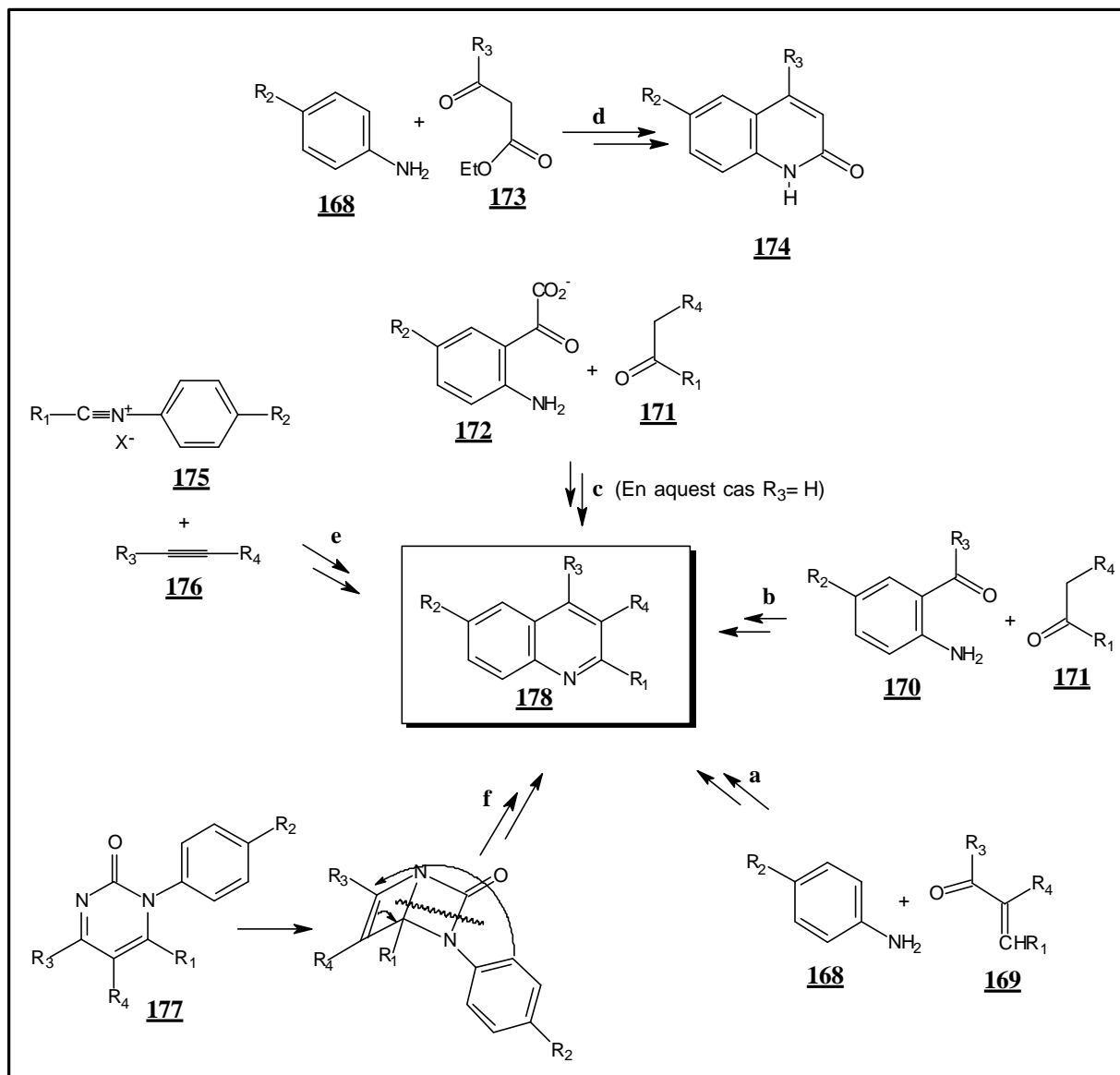


Figura 2.5- Compostos naturals **165** i sintètics (**166** i **167**) basats en l'anell de quinolina.

Donada la importància d'aquest sistema heterocíclic, s'han desenvolupat diferents procediments per a la seva síntesi i la bibliografia disponible al respecte és molt extensa. Els procediments més importants i coneguts són els que a continuació es resumeixen, tot i que també d'ells se'n deriven un gran nombre de modificacions adaptades a tot tipus de substrats i condicions.¹²⁷

-
- a) A partir d'anilines **168** (amb la posició orto lliure) i compostos carbonílics α,β -insaturats **169** en presència d'àcid i d'un agent oxidant (Síntesi d'*Skraup*). Probablement és la síntesi de quinolines més utilitzada i coneguda.¹²⁸
- b) Per condensació d'*o*-aminobenzaldehids o *o*-aminoacetofenones **170** amb aldehids, cetones o compostos amb hidrogens actius **171** (síntesi de *Friedlaender*).¹²⁹
- c) Per condensació d'*o*-aminobenzoilformiats **172** i un fragment cetometilènic **171** (síntesi de *Pfitzinger*).¹³⁰
- d) Per reacció entre amines aromàtiques **168** i β -cetoesters **173** i tractament àcid o tèrmic (síntesi de *Knorr* i de *Conrad-Limpach*) s'obtenen quinolinones **174**.¹³¹ La síntesi de *Combes* es basa també en la condensació d'un compost 1,3-dicarbonílic amb arilamines amb calor i tractament acídic.¹³²
- e) A partir de sals d'*N*-arilnitrili **175** i acetilens **176**.¹³³
- f. Per transformació tèrmica i fotoquímica de triarilpirimidin-2(1*H*)-ones **177**.¹³⁴



Esquema 2.17- Mètodes per a la síntesi de quinolines tipus **178**.

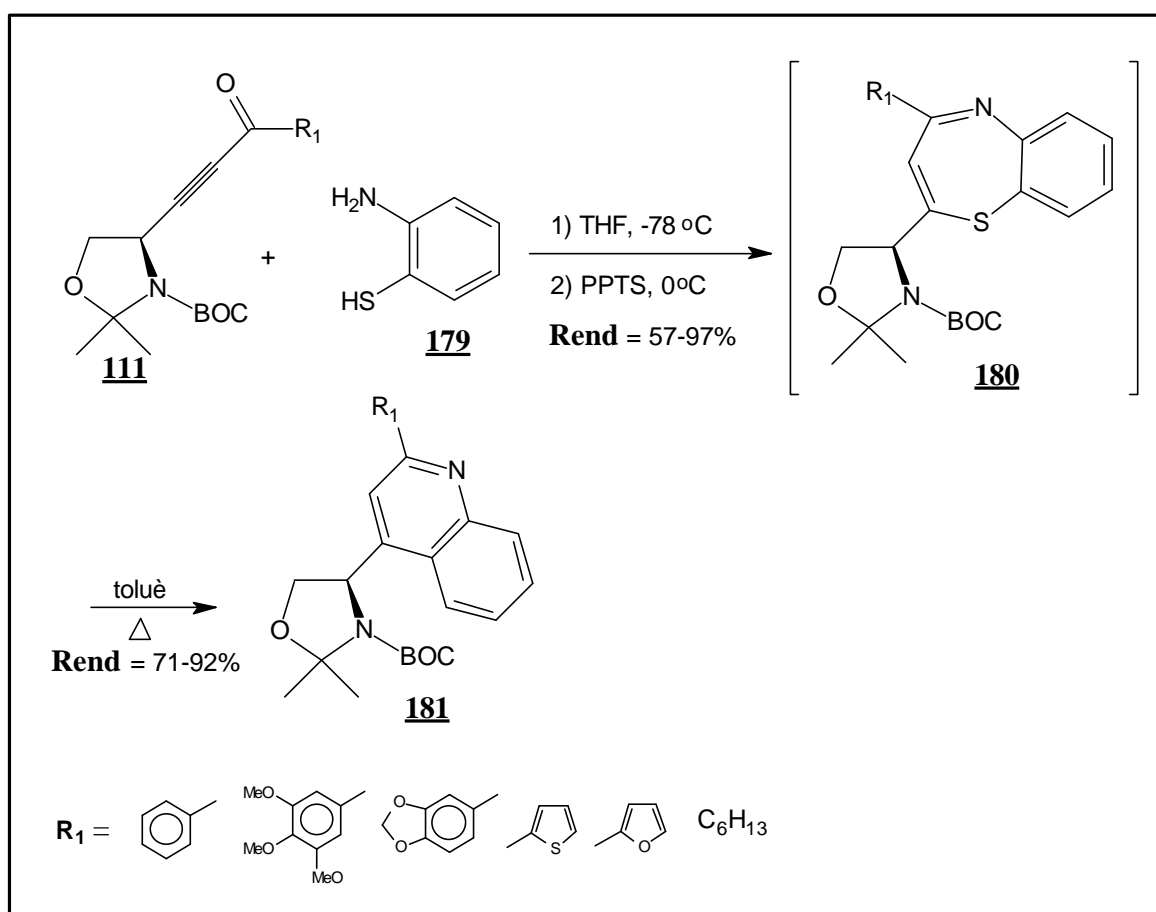
Tot i la gran quantitat de metodologies existents per accedir a l'estructura de quinolina, aquest sistema heterocíclic ofereix encara moltes possibilitats. A partir de l'observació feta per *Sicker i col·laboradors*,¹³⁵ *Obrecht i col·laboradors* han desenvolupat recentment una nova metodologia per tal d'accedir a quinolines 2,4-disubstituídes a partir de cetones acetilèniques i *o*-aminotiofenol.⁸⁵

Donat que en el nostre grup de treball s'han desenvolupat metodologies per tal d'accedir a diferents heterocicles basades en la ja anteriorment esmentada reacció de ciclocondensació entre nucleòfils i cetones acetilèniques del tipus **111**, la síntesi de quinolines mitjançant aquesta estratègia permetria obtenir productes que incorporarien el fragment quinolil, present

en molts compostos de marcat interès farmacològic poc descrits fins al moment a la bibliografia.^{127e,f}

2.1.2.2.2 METODOLOGIA I RESULTATS

La reacció entre les cetones acetilèniques **111** amb *o*-aminotiofenol en THF a -78°C seguida de ciclació catalitzada per àcid a 0°C amb PPTS¹³⁶ segons el procediment descrit per *Obrecht i col·laboradors* va donar lloc a les corresponents benzo[*b*][1,4]tiazepines intermèdies **180**. La posterior extrusió de sofre en toluè a reflux va conduir a les quinolines **181** amb molt bons rendiments i elevades pureses òptiques (**Esquema 2.18**).



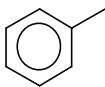
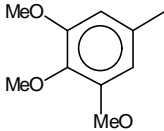
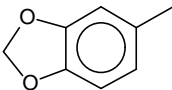
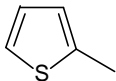
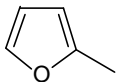
Esquema 2.18- Síntesi de quinolines **181** per reacció amb *o*-aminotiofenol.

Els rendiments globals de les dues etapes són elevats i no s'han constatat diferències de reactivitat en funció del tipus de substituent α -carbonílic de les cetones acetilèniques.

Únicament en el cas dels substituents 2-furil i *n*-hexil, els resultats de les etapes de ciclació i extrusió han estat marcadament inferiors a la mitjana

A la **Taula 2.3** es resumeixen els rendiments obtinguts sobre els intermedis **180** i les quinolines **181** a partir de les corresponents cetones acetilèniques **111** i el valor de les rotacions òptiques i punts de fusió de les quinolines **181**.

Taula 2.3- Síntesi de benzotiazepines **180** i quinolines **181**.

R₁	<i>Rdt. (%) 180^a</i>	<i>Rdt. (%) 181^a</i>	<i>[α]_D²⁵ en MeOH 181</i>	<i>p.f. (°C) 181</i>
	95	89-92%	-182.0 (c=0.81)	131.5-133
	94	89%	-139.2 (c=0.75)	113.5-115
	96	85%	-139.7 (c=1.03)	163.5-165
	96	86%	-199.8 (c= 0.84)	204-205
	56-57	70-71%	-127.4 (c= 0.94)	160.5-162
n-C ₆ H ₁₃	76	72%	-88.3 (c= 0.89)	Oli

^a Els rendiments corresponen a producte pur aïllat **180** i **181**.

La cetona acetilènica amb reste alifàtic que va conduir a l'obtenció de **180f** i **181f** fou sintetitzada en el nostre grup de Química Orgànica de la UdG.¹⁰⁶

En tots els casos s'han obtingut les benzotiazepines o les quinolines corresponents pràcticament sense subproductes de reacció.

La major dificultat es troba en la purificació de les benzotiazepines. Durant els processos de purificació per cromatografia en columna a través de sílica-gel amb quantitats d'1-2 g o durant

l'enregistrament dels espectres que requerien temps d'acumulació més grans i que, com s'ha comentat anteriorment es van fer a 60°C per evitar la presència de dobles grups de senyals corresponents als dos rotàmers de l'anell d'oxazolidina, s'ha comprovat la progressiva evolució de l'etapa d'extrusió i la presència dels dos productes **180** i **181**. No es va observar formació de **181** quan els processos de purificació per columna van ésser ràpids i els enregistraments d'espectres es van realitzar a temperatura ambient. Així es pot concloure que l'etapa d'extrusió de sofre té lloc lentament a temperatura ambient, però de forma progressiva i que s'afavoreix amb temps de permanència elevats en contacte amb la sílica o a temperatura més elevada.

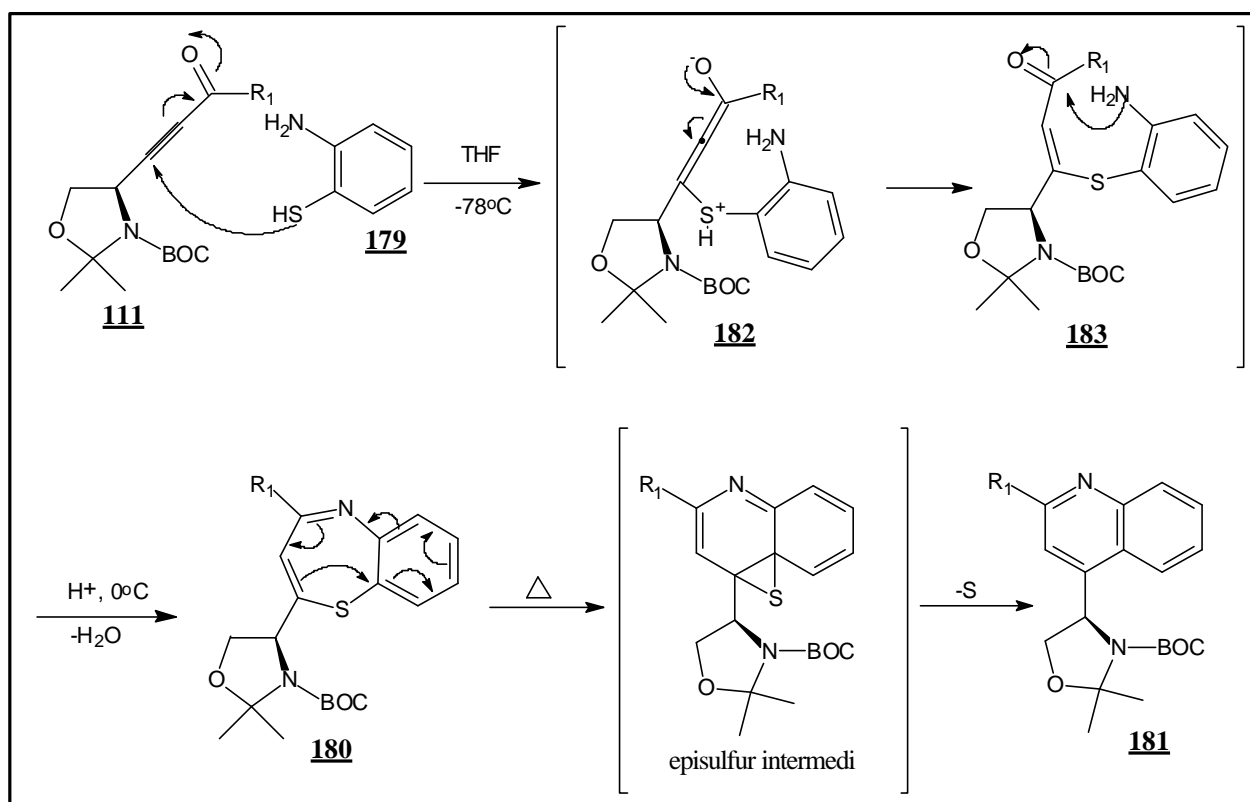
Els baixos rendiments obtinguts sobre el compost **180e** probablement es poden explicar per la seva gran inestabilitat i conseqüent facilitat a perdre sofre i donar lloc a **181e** ja durant el procés cromatogràfic i amb temps de permanència molt curts en contacte amb la sílica. Donat que **181e** té un R_f molt similar al de **180e** és impossible aïllar-lo de forma completa, obtenint moltes fraccions de mescla i disminuint notablement el rendiment.

El rendiment de **181e** és moderat si es compara amb el dels derivats aromàtics possiblement per la major sensibilitat de l'anell de furà al tractament tèrmic.

En el cas del substituent alifàtic, s'ha observat una reactivitat diferent en el sentit de que, si bé en tots els altres casos es requeria l'addició d'un catalitzador àcid per afavorir el procés de ciclocondensació i pèrdua d'aigua, la benzotiazepina **181f** es forma sense necessitat de PPTS.

El mecanisme de la reacció presumiblement transcorre via una primera addició tipus *Michael* del grup tiol de **179** sobre el carboni β del triple enllaç de la cetona acetilènica **111**, seguida de ciclocondensació amb pèrdua d'aigua de **183** per donar les corresponents benzo[*b*][1,4]tiazepines **180** (Esquema 2.19).

Aquestes benzo[*b*][1,4]tiazepines **180** són productes que han mostrat cert grau d'inestabilitat i presenten una marcada tendència a perdre sofre i a evolucionar ràpidament cap a les quinolines tipus **181**, observació també constatada per *Obrecht i col·laboradors* en substrats similars.



Esquema 2.19- Mecanisme de formació de les benzo[*b*][1,4]tiazepines **180** i les quinolines **181**.

La formació de sistemes heterocíclics mitjançant extrusió de sofre i concretament en els anells de tiazepina s'ha estudiat amb detall i els resultats han conduït a postular la formació d'un episulfur intermedi.¹³⁷ La força motriu de la reacció és l'increment en el caràcter aromàtic del producte final **181**.

L'elucidació estructural de les benzotiazepines **180a-f** i de les quinolines **181a-f** es va portar a terme mitjançant experiments de ressonància magnètica nuclear, espectroscòpia FT-IR, espectrometria de masses i anàlisi elemental.

En les condicions de reacció d'addició, ciclocondensació i extrusió de sofre no es va esperar que la integritat del centre estereogènic de l'anell d'oxazolidina es pogués veure afectat. No obstant, en els casos de les quinolines **181c** i **181d** va ésser possible obtenir cristalls de suficient qualitat com per poder confirmar les estructures proposades de forma inequívoca a través d'estudis de difracció de raigs X (**Figura 2.6** i **Figura 2.7** respectivament).

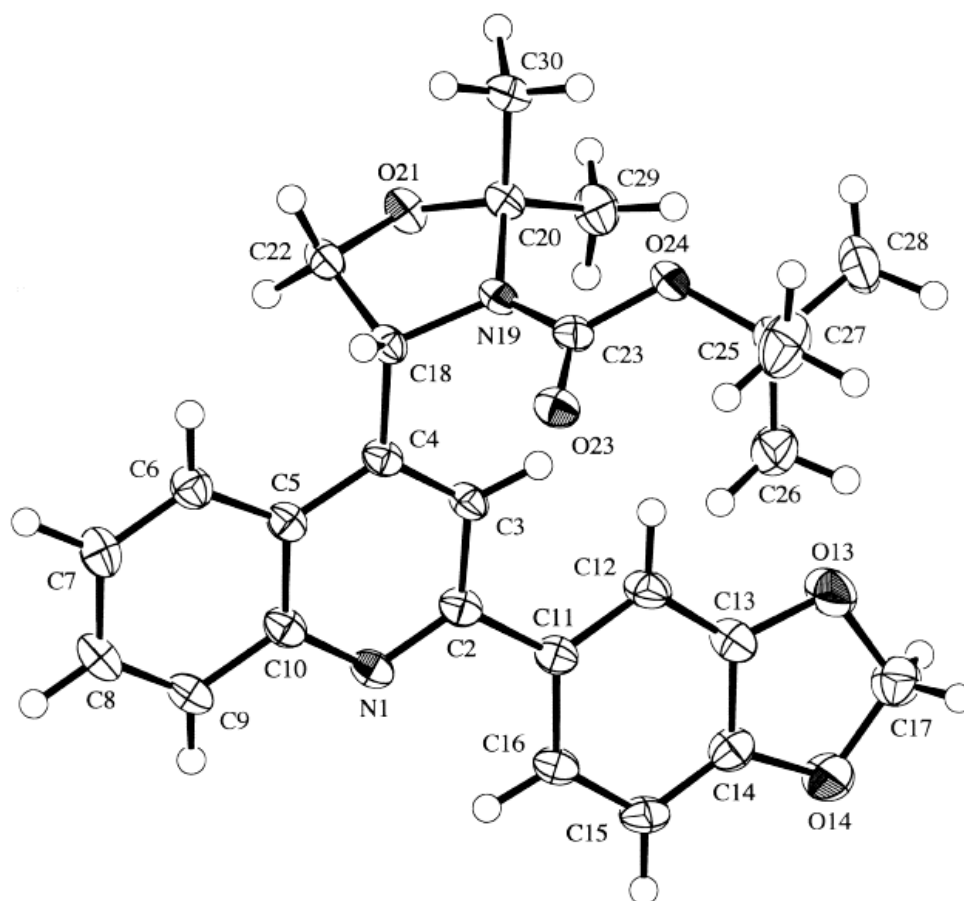


Figura 2.6- ORTEP-PLOT de la quinolina **181c**.

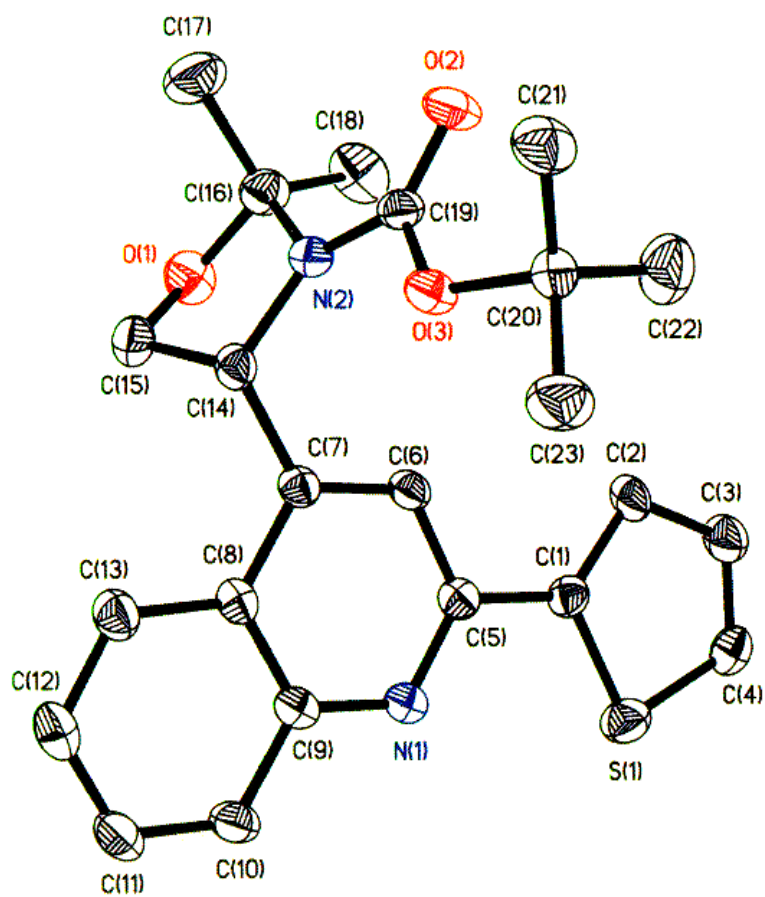


Figura 2.7- ORTEP-PLOT de la quinolina **181d**.

Els primers cristalls analitzats corresponien a **181c** i van resultar ésser racèmics. Aquestes dades estaven en contradicció amb els valors de rotació òptica que, tal i com es pot observar en la **Taula 2.3**, no són nuls sinó que són considerables (a l'igual que en la resta de quinolines). Una possible explicació es troba en el procés de formació del cristall utilitzat en la difracció. És possible que, si el producte està contaminat amb un determinat percentatge de l'enantiòmer de configuració absoluta oposada (encara que sigui petit i amb el que en el sí de la solució global el compost continuaria mostrant valors no nuls de rotació òptica) els cristalls racèmics s'obtinguin abans que els de l'enantiòmer pur (els cristalls centrosimètrics es formen més fàcilment que els no-centrosimètrics). D'aquesta manera s'obtenen cristalls, que contenen una petita quantitat de l'enantiòmer oposat, com a racemats. És fins i tot possible que, només amb un 1% de contaminació amb l'enantiòmer oposat (que podria procedir del producte de partida comercial quirals) s'obtinguin cristalls formats per quantitats equimolars de dos enantiòmers.¹³⁸

Per tal de verificar aquestes afirmacions es va intentar obtenir un nou cristall d'aquestes estructures. Els prismes estudiats de **181d** van resultar ésser enantiomèricament purs. D'aquesta manera, la possibilitat de que els cristalls del compost **181c** haguessin incorporat el petit percentatge de contaminació de l'altre enantiòmer en el seu procés de formació es presentava com a possibilitat molt probable, ja que el procés de cristallització és molt particular i depèn molt de les característiques del compost individual.

Es va assumir que **181d** presentava la configuració absoluta esperada i aquesta assumpció es va fer extensiva a la sèrie completa de quinolines.

És interessant comentar també que es va realitzar un estudi de RMN amb un reactiu de desplaçament quirals. Al tractar una solució de **181c** amb alíquotes d'una solució d'Eu(fod)₃ segons el procediment descrit a la **part experimental**,¹³⁹ no es va detectar la presència d'enantiòmers. A la **Figura 2.8** es mostren els espectres de ¹H-RMN obtinguts després de l'addició de 0 µl (espectre inicial), 20 µl, 40µl i 80 µl d'Eu(fod)₃ (quantitats creixents en ordre ascendent). Els senyals a δ= 1.38, 1.92 i 2.21 ppm aproximadament, corresponents als dos grups metil i *terc*-butil, així com el singlet a δ= 5.63 ppm (valors obtinguts a 333°K) corresponent als dos protons del grup OCH₂O no mostren cap desdoblament.

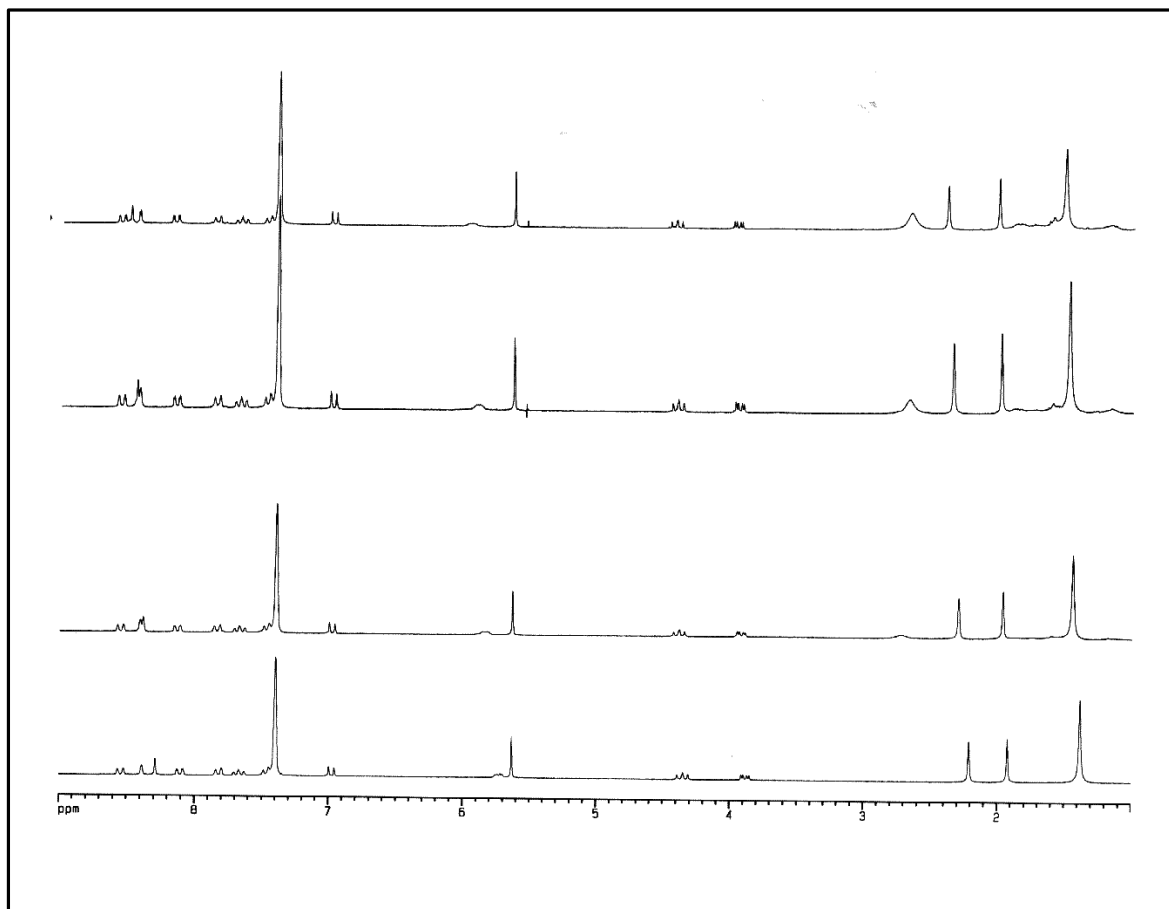
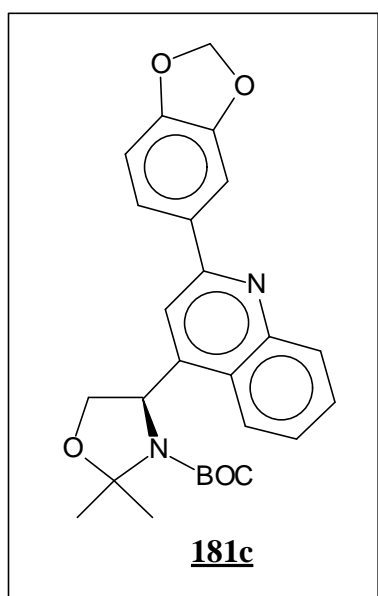
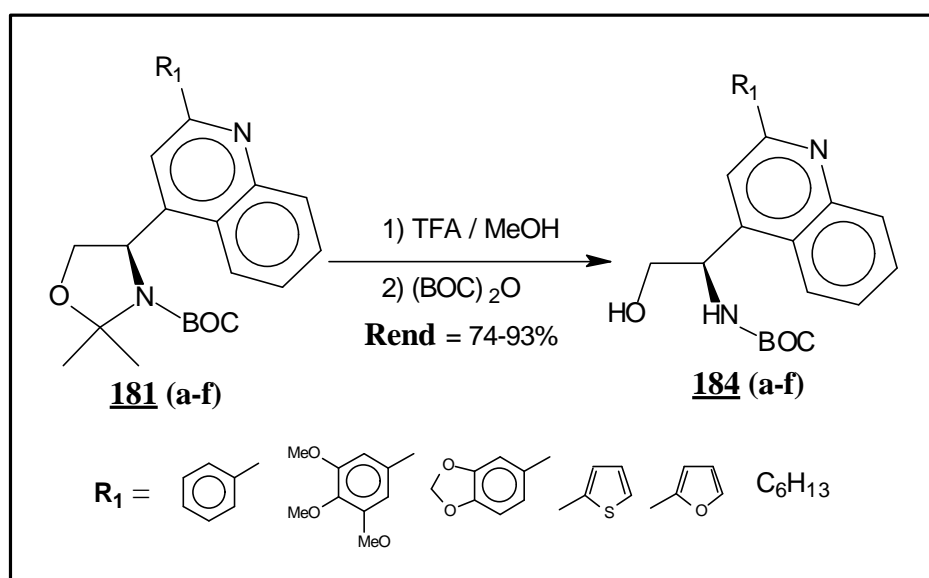


Figura 2.8- Determinació del grau de puresa òptica de la quinolina **181c** mitjançant estudis de ^1H -RMN emprant $\text{Eu}(\text{fod})_3$ com a reactiu de desplaçament quiral.



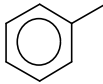
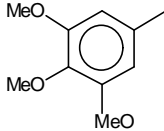
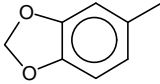
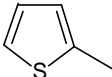
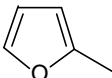
2.1.2.3 SÍNTESI D'AMINOALCOHOLS (184).

Una vegada s'han sintetitzat les quinolines tipus **181a-f** per ciclocondensació de cetones acetilèniques tipus **111** i *o*-aminotiofenol **179**, s'ha portat a terme l'obertura de l'anell d'oxazolidina i l'eliminació del grup protector BOC per tractament amb TFA en MeOH (per afavorir la solvolisi).^{99,108} Després de l'eliminació de l'excés d'àcid trifluoroacètic, la reprotcció del grup amino *in situ* amb (BOC)₂O en una barreja de dioxà i solució saturada de NaHCO₃ segons l'**Esquema 2.20** va conduir als aminoalcohols **184a-f** amb els rendiments que es detallen a la **Taula 2.4**:



Esquema 2.20- Obertura i reprotcció dels anells d'oxazolidina de les quinolines **181**.

Taula 2.4.- Síntesi dels aminoalcohols 184a-f.

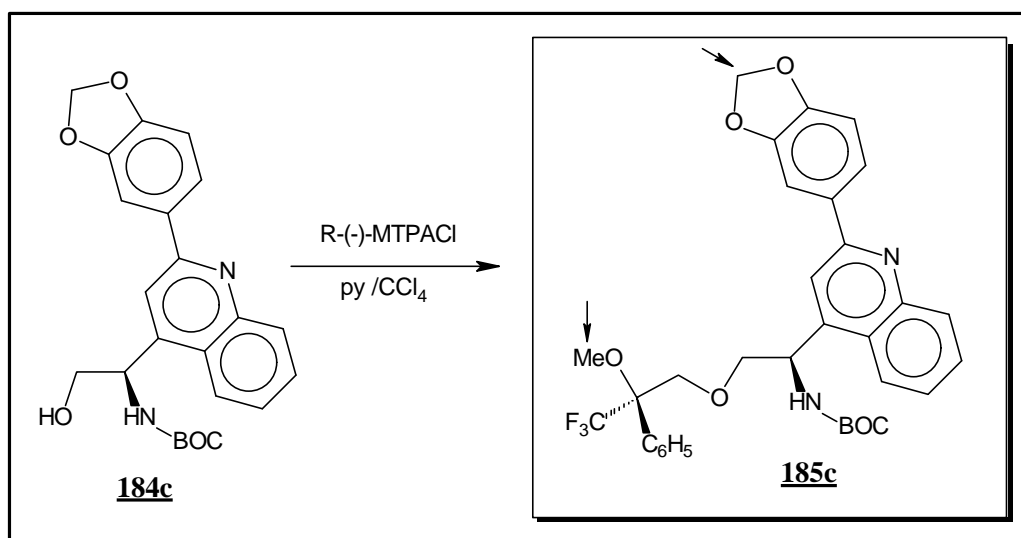
R_1	Compost	Rdt.(%) 184	$[\alpha]_D^{25}$ en MeOH	p.f.(°C)
	184a	93	-71.4° (c=0.82)	164-165
	184b	91	-80.6° (c=0.94)	158.5-160
	184c	90	-85.3° (c=0.99)	180-181
	184d	91	-81.8° (c= 0.80)	183-184.5
	184e	74	-63.4° (c= 0.84)	170-171
C_6H_{13}	184f	85	-33.4° (c= 0.99)	132-133

^a Rendiment global de producte pur.

Les reaccions en general són netes i els rendiments elevats a excepció del cas del furil, on (seguint la tendència observada anteriorment en les benzotiazepines i quinolines) el rendiment és moderat a causa de la marcada sensibilitat de l'anell del furà.

Un dels principals mètodes per a determinar la composició enantiomèrica de les mostres macroscòpiques de compostos quirals (proporció d'enantiòmers) és la determinació de diastereoisòmers per RMN. D'aquesta manera, l'ús d'un agent derivatitzant quiral (clorur d'àcid) sobre la mescla d'enantiòmers (alcohol) permet saber la proporció dels esters diastereoisomèrics per RMN i, conseqüentment, determinar la proporció enantiomèrica inicial. La puresa òptica de l'aminoalcohol **184c** es va determinar mitjançant la preparació d'un ester de Mosher.¹⁴⁰ El tractament de **184c** amb R(-)-MTPACl^{140a} segons el procediment descrit a la literatura^{98b} i posterior anàlisi per RMN de ¹H i ¹³C de la possible mescla diastereoisomèrica

d'esters de Mosher **185** va permetre determinar la presència d'un sol diastereoisòmer (Esquema 2.21).



Esquema 2.21- Determinació de la puresa òptica de **184c** mitjançant la síntesi d'un ester de Mosher **185c**.

L'únic diastereoisòmer es va distingir clarament i no va mostrar contaminació amb material racèmic confirmant-se així la puresa enantiomèrica de la sèrie d'aminoalcohols **184a-f**. Els senyals corresponents al grup metoxil (OCH₃) i els dos protons del grup piperonil (OCH₂O) van aparèixer ben diferenciats en l'espectre de ¹H-RMN com dos singlets a 3.45 i 6.08 ppm respectivament (**Figura 2.9**).

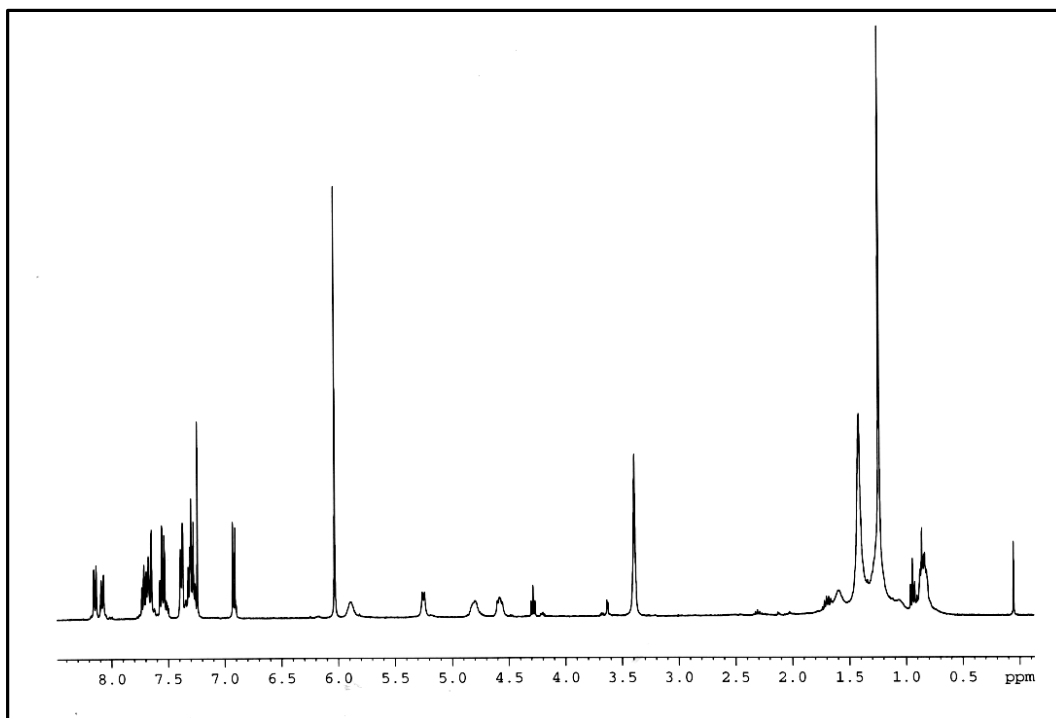


Figura 2.9- ^1H -RMN del cru de reacció del producte **185c**.

L'elucidació estructural dels aminoalcohols **184a-f** es va portar a terme mitjançant experiments de ressonància magnètica nuclear, espectroscopia FT-IR, espectrometria de masses i anàlisi elemental. En el cas del compost **184f** va ésser possible obtenir un cristall de suficient qualitat que va confirmar de forma inequívoca, mitjançant estudis de difracció de raigs X, la seva estructura (**Figura 2.10**). A l'igual que la quinolina precursora **181d**, el cristall del compost estudiat **184f** ha resultat ésser enantiòmericament pur.

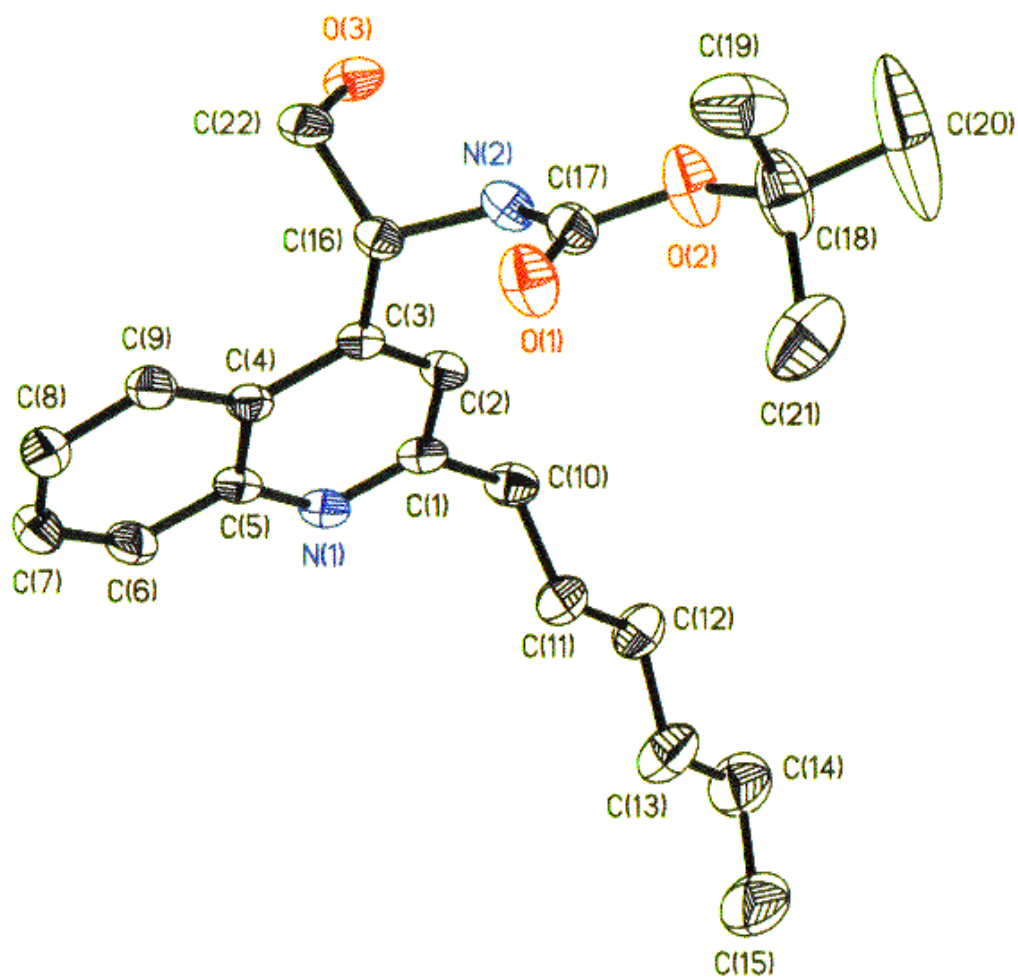


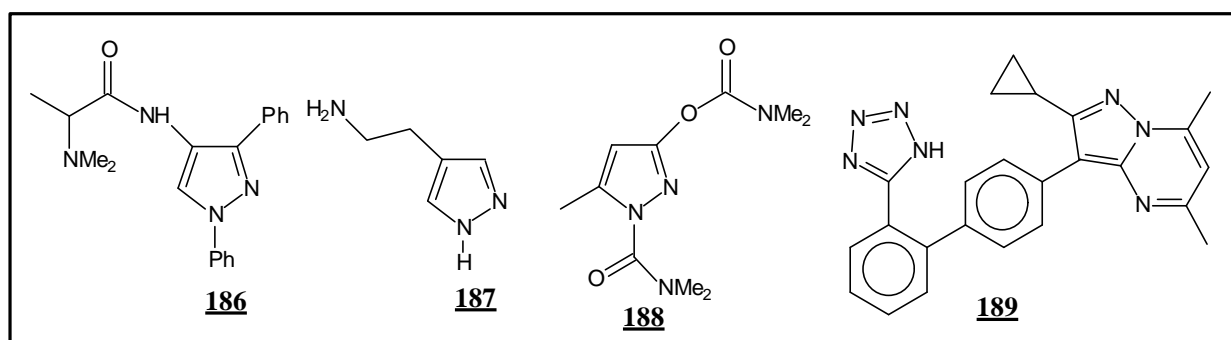
Figura 2.10-ORTEP-PLOT de l'aminoalcohol 184f.

2.1.3 SÍNTESI DE PIRAZOLILGLICINES ÒPTICAMENT PURES.

2.1.3.1 ANTECEDENTS

L'interès que han despertat els heterocicles nitrogenats de cinc membres amb 2, 3 i 4 àtoms de nitrogen (diazoles, triazoles, tetrazoles i els seus derivats) ha estat fomentat per la seva importància a nivell biològic i analític.

Els productes naturals que contenen anells de pirazole són molt rars. Sembla ésser que l'evolució en els organismes ha produït pocs enzims que catalitzin la formació de l'enllaç N-N. No obstant, moltes de les pirazoles produïdes a nivell sintètic són biològicament actives. Tradicionalment, les pirazoles han estat objecte d'interès per la seva utilitat com a fàrmacs i anestèsics. Tot i que també s'utilitzen com a antioxidants en combustibles, les seves aplicacions més importants són al camp de la medicina i de l'agricultura, on els seus derivats (pirazoles substituïdes o condensades amb altres heterocicles com les pirazolo[4,5-*a*]pirimidines,¹⁴¹ les pirazolil-1,2,4-triazoles o les pirazolo-1,2,4-triazines)¹⁴² presenten un variat i ampli ventall d'activitats com a agents bacteriostàtics, bactericides, insecticides, fungicides, sedants, anticarcinògens i psicofarmacològics.¹⁴³ Alguns exemples són l'analgèsic, antiinflamatori i antipirètic difenamizole **186**, la betazole **187** (bloquejant selectiu del receptor d'H₂), l'insecticida dimetilan **188** o l'antagonista de l'angiotensina II implicada en el sistema de la regulació cardiovascular **189** (Esquema 2.22).



Esquema 2.22- Exemples de pirazoles sintètics biològicament actives.

Des del punt de vista sintètic, hi ha dues vies principals d'accés a l'anell de pirazole (**Figura 2.11**):^{144,145}

A) Formació dels enllaços 1,5 i 2,3

B) Formació dels enllaços 1,5 i 3,4

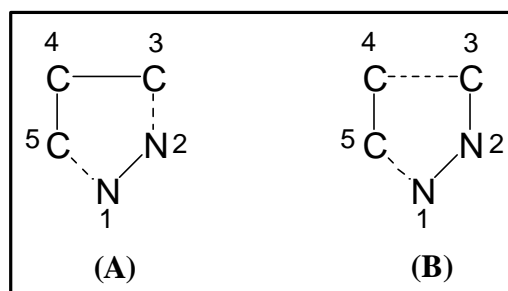
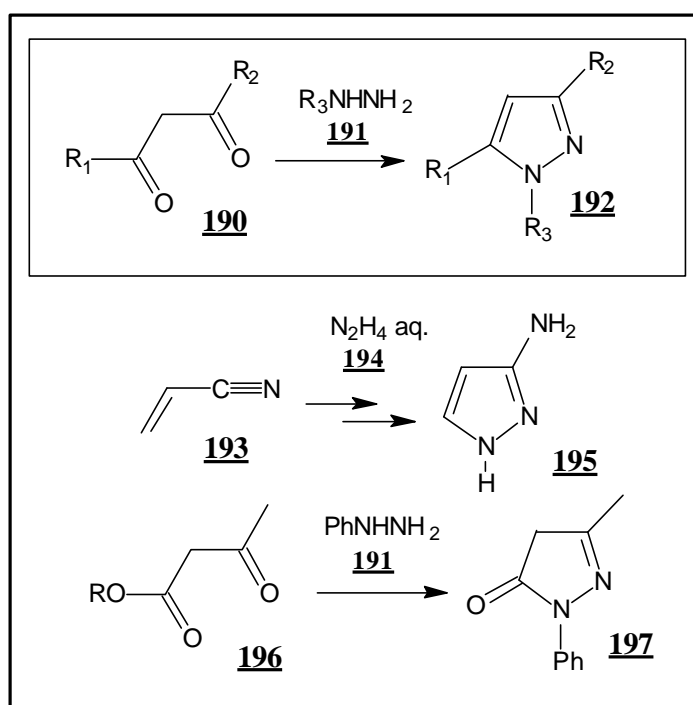


Figura 2.11 - Formació de l'anell de pirazole.

MÈTODE A: A PARTIR DE COMPOSTOS 1,3-DICARBONÍLICS I HIDRAZINES.

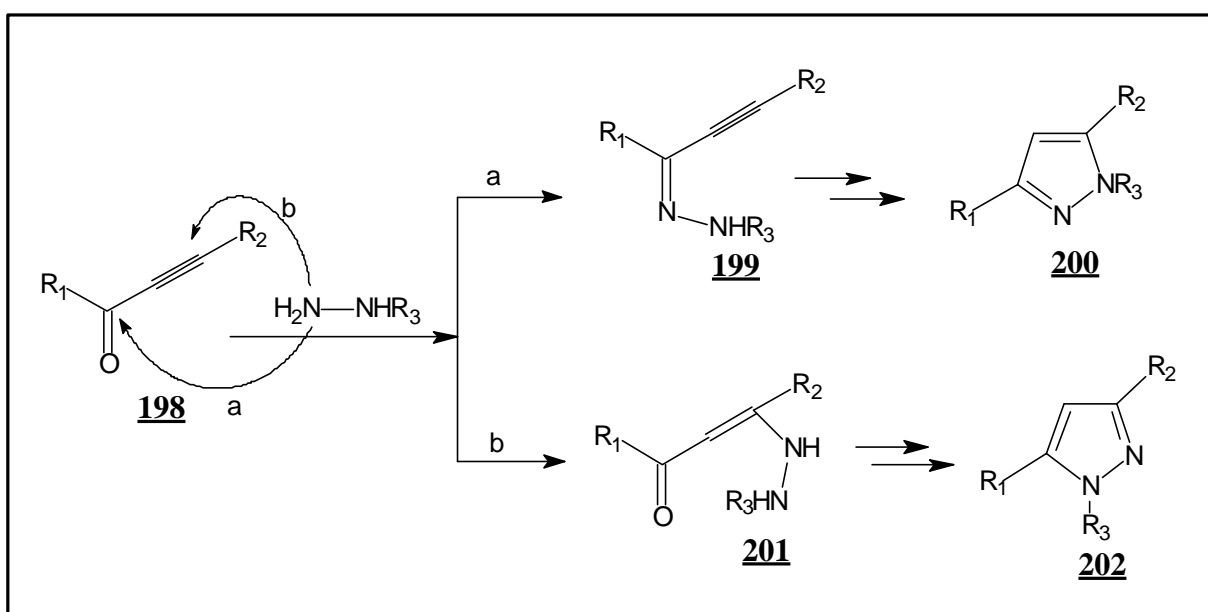
És la síntesi clàssica de pirazoles i la més utilitzada. Consisteix en la reacció entre hidrazina **194** o hidrazines monosubstituïdes **191** i compostos 1,3-dicarbonílics **190**. El caràcter doblement nucleofílic de les hidrazines els permet reaccionar amb cadascun dels dos grups carbonil d'1,3-dicetones, ceto-aldehids (sovint amb la funcionalitat aldehyd emmascarada com un èter d'enol, acetal o enamina),¹⁴⁶ β -cetoesters o compostos equivalents. Quan s'utilitzen β -cetoesters **196** els productes obtinguts són pirazolones **197** i en el cas dels β -cetonitrils **193** són les aminopirazoles tipus **195** (Esquema 2.23):¹⁴⁷



Esquema 2.23- Síntesi de pirazoles **192**, aminopirazoles **195** i pirazolones **197**.

Freqüentment, quan s'utilitzen hidrazines monosubstituïdes amb compostos 1,3-dicarbonílics no simètrics s'obtenen barreges de regioisòmers.¹⁴⁸ Aquest problema es pot reduir amb l'ús de compostos on una funció insaturada substitueixi un dels dos carbonils. Un exemple són les cetones acetilèniques, esquivalents sintètics de compostos β -dicarbonílics tot i que més reactius.¹⁴⁹ Sovint però, també en aquests casos s'obtenen barreges d'isòmers per la competició dels processos de formació d'hidrazona (addició 1,2 previ atac sobre el carbonil) i d'addició tipus *Michael* sobre el carboni β del triple enllaç (addició 1,4) (**Esquema 2.24**).

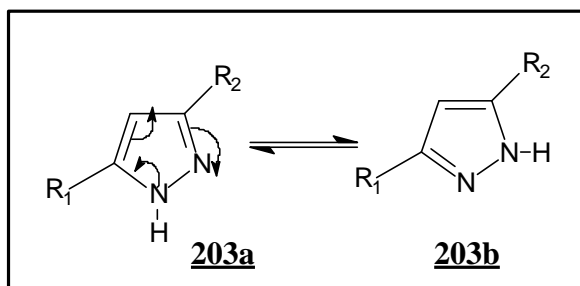
El curs real de la reacció és difícil de predir. La naturalesa de les molècules reaccionants, el dissolvent, el pH del medi i la temperatura poden afectar la seqüència de reaccions.



Esquema 2.24- Síntesi de pirazoles a partir de cetones acetilèniques.

La formació de pirazoles per aquesta metodologia és, en principi, regioespecífica i depèn de les propietats com a acceptor de *Michael* de la cetona α,β -insaturada i de la diferència de reactivitat dels dos nitrògens de la hidrazina. La nucleofília dels dos àtoms de nitrogen d'una hidrazina R_1NHNHR_2 depèn de la naturalesa dels substituents R_1 i R_2 així com del substrat amb el que reacciona, però es pot assumir⁸⁷ que en hidrazines monosubstituïdes les addicions 1,2 o 1,4 tenen lloc a través del nitrogen no substituït.

En el cas d'hidrazina NH_2NH_2 (**194**), el tautomerisme anular que es dona en les pirazoles dona lloc a dos tautòmers idèntics (**Esquema 2.25**).

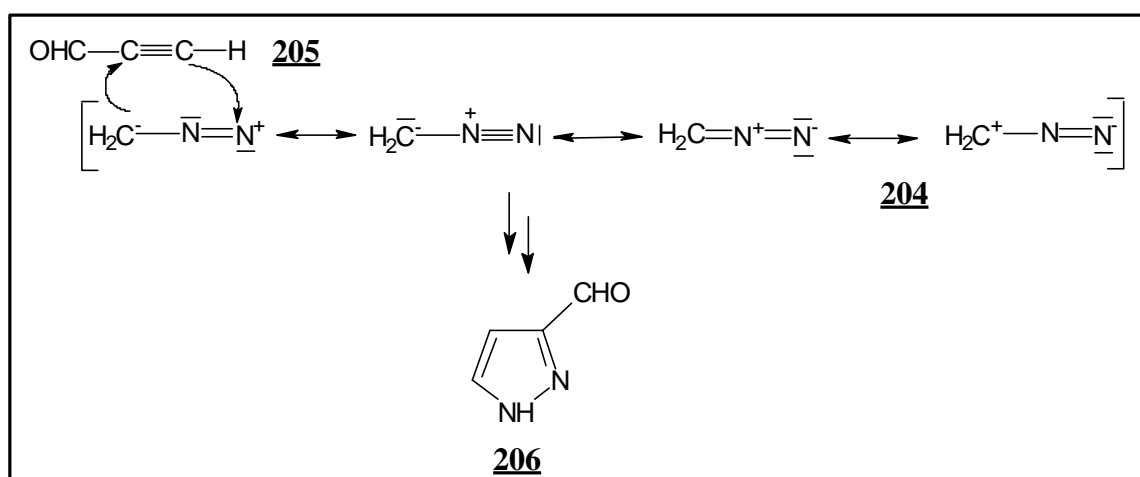


Esquema 2.25-Tautomerisme anular en pirazoles.

Actualment ja és possible sintetitzar pirazoles mitjançant aquesta metodologia a partir d'1,3-dicetones,¹⁵⁰ cetones α,β -insaturades¹⁵¹, enamines¹⁵² sobre suport sòlid i també s'han descrit procediments per tal d'obtenir pirazoles a partir d'1,3-dicetones i hidrazines en presència de zeolites, catalitzadors sòlids molt atractius des del punt de vista mediambiental.¹⁵³

MÈTODE B: A PARTIR DE DIAZOALCANS I ACETILENS

Aquest mètode integra els procediments sintètics basats en la cicloaddició 1,3-dipolar de diazoalcans **204** i acetilens **205**¹⁵⁴ que contenen un triple enllaç activat per un substituent electró-atraient. El diazoalcà es pot considerar com un compost que presenta doble reactivitat, com a electròfil i com a nucleòfil en les posicions 1 i 3.

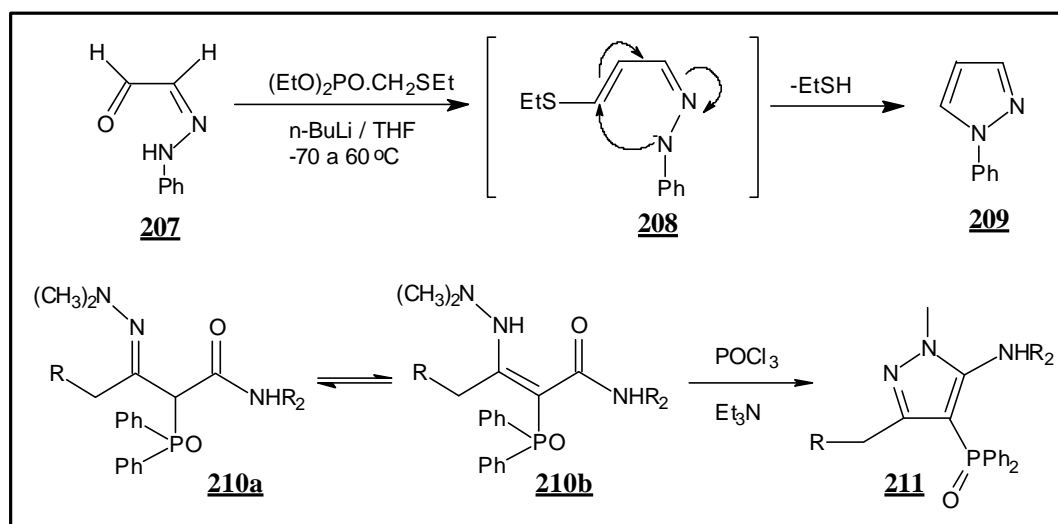


Esquema 2.26- Síntesi de pirazoles per addició 1,3-dipolar de diazoalcans i acetilens.

A l'**Esquema 2.26** es mostra com el diazometà **204** reacciona amb l'acetilè **205** mitjançant una cicloaddició concertada [3+2] per donar lloc a la pirazole **206**. Els acetilens es poden substituir per alquens substituïts amb un grup capaç de ser eliminat durant la reacció, com ara el clor.

ALTRES MÈTODES: A PARTIR D'HIDRAZONES

La introducció del futur C-5 en una 1,2-dicetona monohidrazona (**207**) també pot conduir a les pirazoles esperades **209** mitjançant una reacció de *Wittig*.¹⁵⁵ Hi ha altres síntesis que impliquen l'ús d'hidrazones o derivats,¹⁵⁶ com l'obtenció d'òxids d'aminopirazolilfosfina **211** (intermedis interessants en la síntesi d'herbicides i insecticides) a partir de les hidrazones **210** (**Esquema 2.27**).¹⁴³

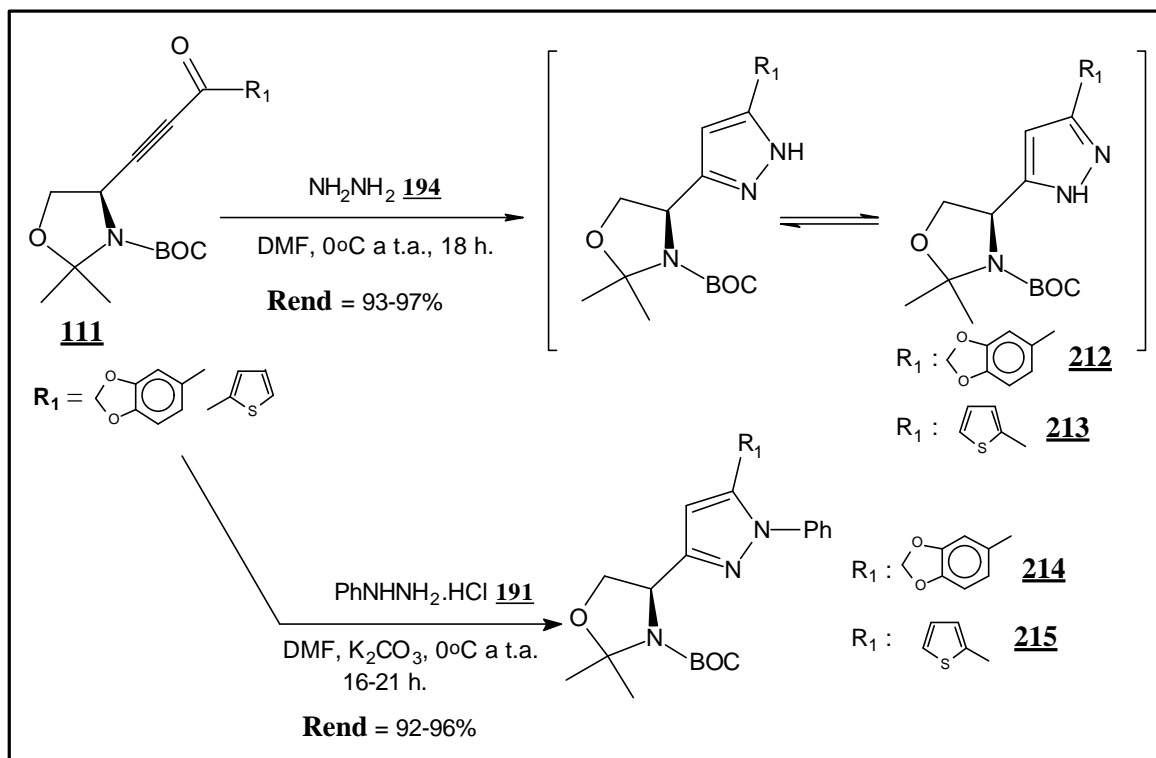


Esquema 2.27- Síntesi de pirazoles a partir d'hidrazones.

2.1.3.2 SÍNTESI DE PIRAZOLES (212-215).

En el nostre grup de treball de la UdG es va portar a terme la síntesi de pirazoles a partir de les cetones acetilèniques **111c** i **111f** utilitzant hidrazina aquosa i fenilhidrazina com a nucleòfils. La reacció entre la cetona acetilènica **111** amb fenilhidrazina **191** en etanol absolut i unes gotes de HCl concentrat segons el procediment descrit a la literatura,⁸⁷ va donar lloc a la descomposició total dels productes de partida. Davant aquests resultats es va buscar un procediment que utilitzés unes condicions més suaus.¹⁴⁹

La reacció entre les cetones acetilèniques **111c** i **111f** i hidrazina hidrat en DMF de 0°C a t.a. durant 17 h. va conduir a les corresponents pirazoles **212** i **213** amb rendiments excel·lents; quan es va utilitzar fenilhidrazina hidroclozur en presència de K₂CO₃ i DMF com a dissolvent de 0°C a t.a. durant 16-21 h. es van obtenir les corresponents pirazoles **214** i **215** també amb rendiments excel·lents (**Taula 2.5**, **Esquema 2.28**).



Esquema 2.28- Síntesi de les pirazoles **212-215** per reacció amb hidrazines.

Taula 2.5: Síntesi de pirazoles **212-215**.

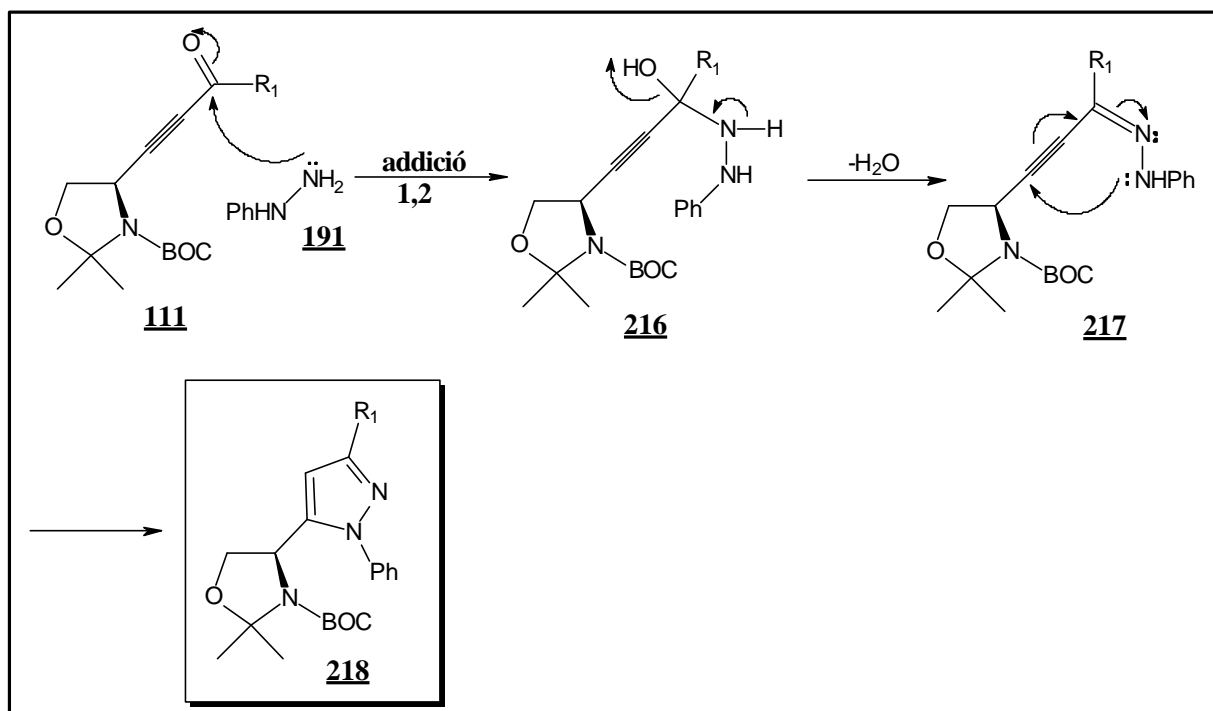
R ₁	NH ₂ NHR ₂	compost	Rdt(%) ^a	[α] _D ²⁵ en MeOH	p.f.(°C)
	H	212	97	-97.9° (c=2.15)	Oli
	H	213	93	-125.5° (c=0.80)	135-136
	Ph	214	92	-69.2° (c=1.89)	Oli
	Ph	215	96	-82.9° (c=1.73)	Oli

^a Producte pur aïllat.

Tenint en compte les consideracions anteriors sobre els diferents modes de reacció i la naturalesa dels reactius que intervenen en el procés, es poden proposar dos possibles mecanismes de reacció:

Addició 1,2

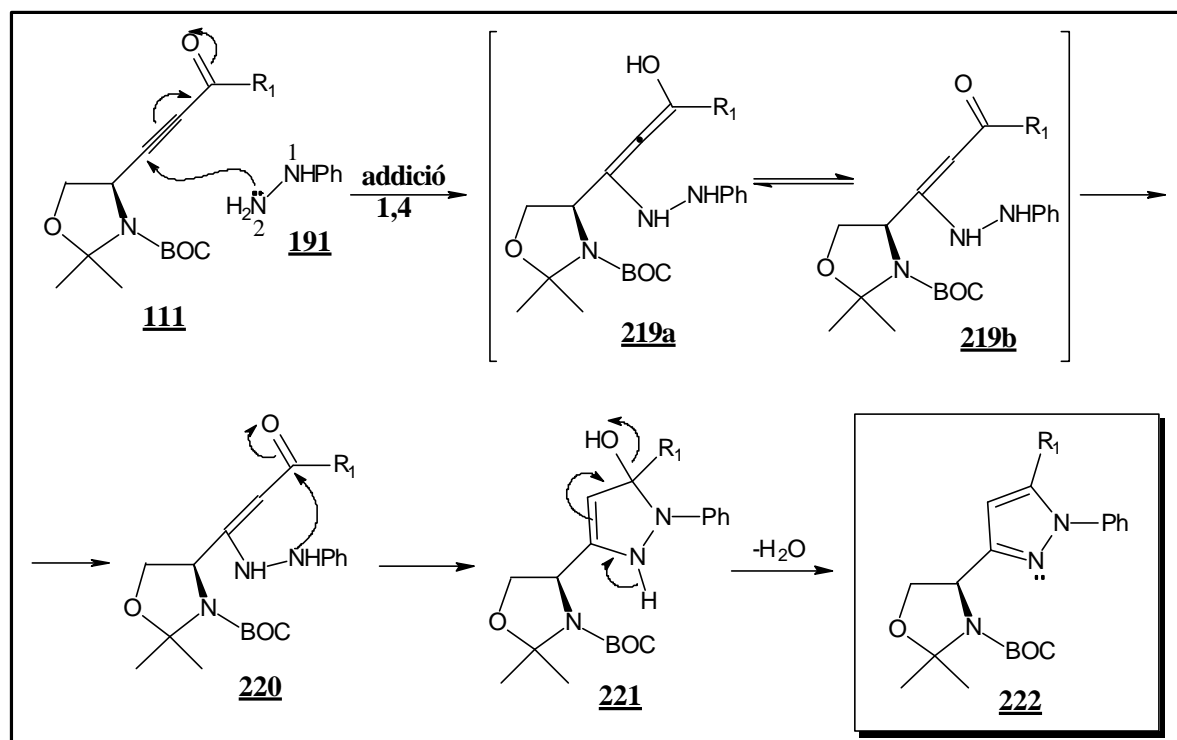
En l'addició 1,2, el mecanisme de reacció transcorre *via* una primera addició sobre el carbonil de la cetona **111** seguida de deshidratació, ciclocondensació i aromatització de l'estructura (**Esquema 2.29**):



Esquema 2.29- Mecanisme de formació de les pirazoles per addició 1,2.

Addició 1,4

Presumiblement és el mecanisme pel que, amb més seguretat, tindrà lloc la reacció donada la naturalesa d'acceptor de *Michael* dels substrats tipus **111**. Comença amb una addició tipus *Michael* de la hidrazina sobre el carboni β del triple enllaç de les cetones **111**, seguida de ciclocondensació amb pèrdua d'aigua per atac sobre el carbonil (**Esquema 2.30**).



Esquema 2.30- Mecanisme de formació de les pirazoles per addició 1,4.

Les reaccions han tingut lloc en absència de subproductes. Els rendiments de les pirazoles **212-215** han estat en tots els casos excel·lents i no s'ha detectat la presència de productes isomèrics provinents dels diferents modes de reacció entre la cetona i la hidrazina. Aquests rendiments suposen una millora substancial respecte els valors obtinguts en altres síntesis de pirazoles (fins i tot menys complexes) a partir de cetones acetilèniques descrites a la bibliografia.^{87,149}

Les pirazoles obtingudes **212-215** es van caracteritzar mitjançant experiments de RMN (^1H i ^{13}C), espectroscopia FT-IR i espectrometria de masses.

En les condicions de la reacció d'addició i ciclocondensació no es va esperar que la integritat del centre estereogènic de l'anell d'oxazolidina es pogués veure afectat. Per tal de determinar la possible presència de mescles enantiomèriques, es va realitzar també un estudi de RMN amb un reactiu de desplaçament quiral. Al tractar una solució de **214** amb alíquotes d'una solució d' $\text{Eu}(\text{fod})_3$ segons el procediment descrit a la **part experimental**,¹⁵⁷ no es va detectar la presència d'enantiòmers. A la **Figura 2.12** es mostren els espectres de ^1H -RMN obtinguts després de l'addició de 0 μl (espectre inicial), 25 μl , 65 μl , 105 μl , 125 μl , 155 μl i 190 μl d' $\text{Eu}(\text{fod})_3$ (quantitats creixents en ordre ascendent). Els senyals a $\delta= 1.66$, 1.92 i 2.14 ppm corresponents als dos grups metil i *tert*-butil, així com el singlet a $\delta= 5.54$ ppm (valors

obtinguts a 333°K) corresponent als dos protons del grup OCH_2O no mostren cap desdoblament.

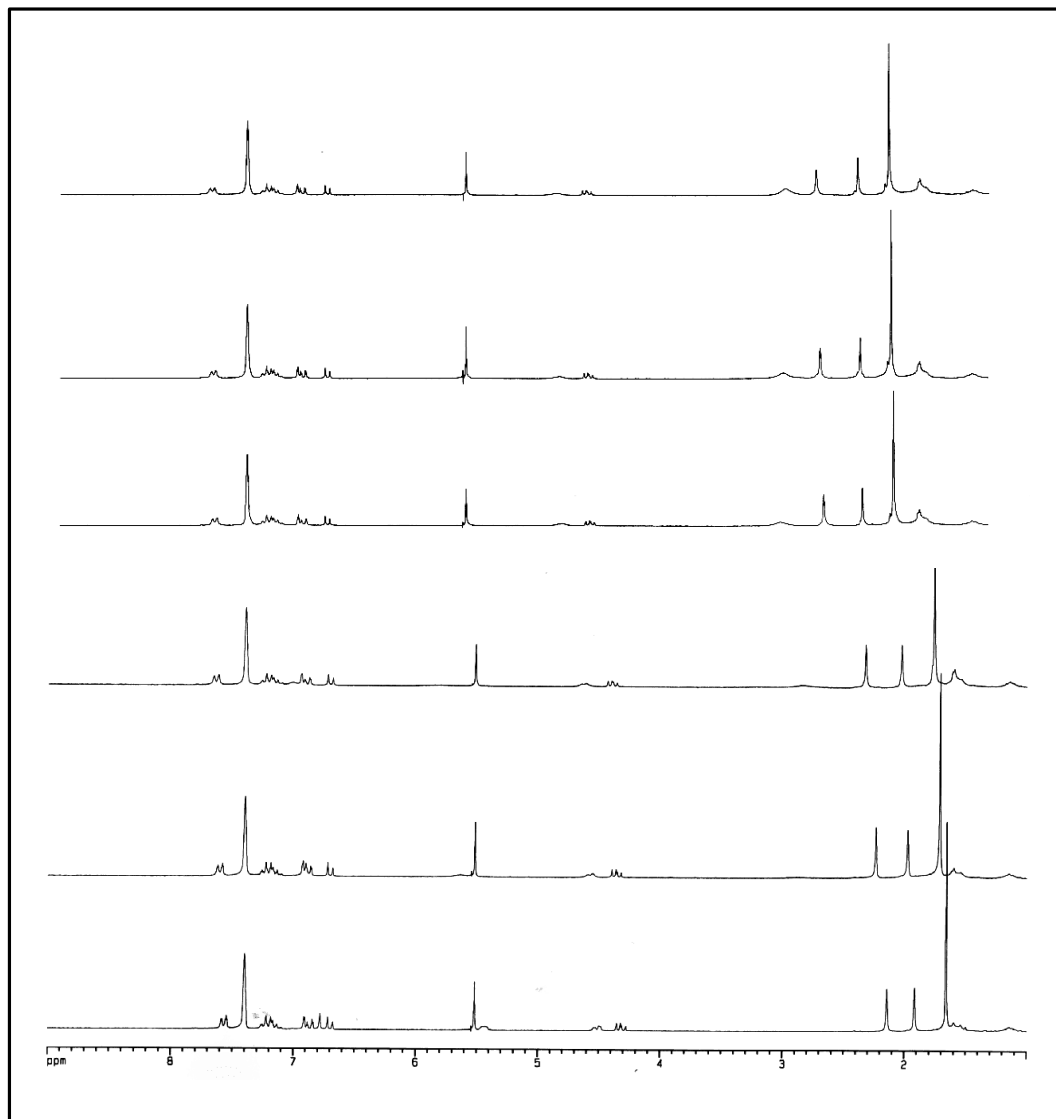
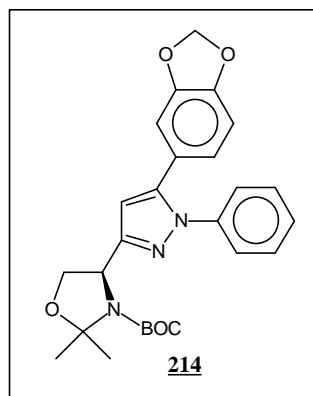
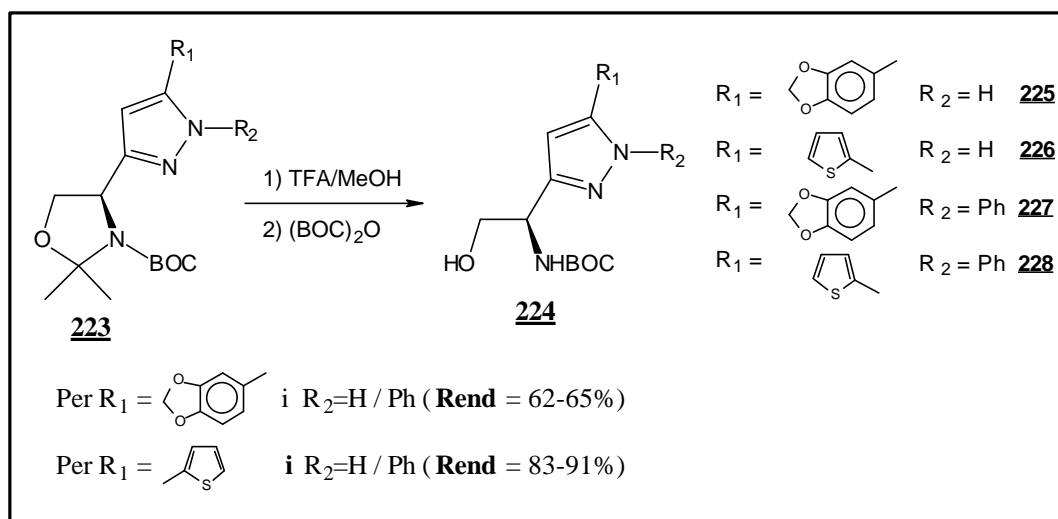


Figura 2.12- Determinació de la puresa òptica de **214** mitjançant estudis de ^1H -RMN emprant $\text{Eu}(\text{fod})_3$ com a reactiu de desplaçament quiral.



2.1.3.3 SÍNTESI D'AMINOALCOHOLS (225-228).

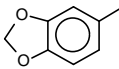

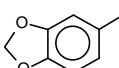

El tractament de les pirazoles **212-215** amb TFA/MeOH va donar lloc a l'obertura de l'anell d'oxazolidina i a l'eliminació del grup protector BOC (àcid làbil). La posterior reprotectió del grup amino amb (BOC)₂O segons l'**Esquema 2.31** va conduir als aminoalcohols corresponents **225-228** amb bons rendiments (**Taula 2.6**).



Esquema 2.31- Obertura i reprotectió d'anells d'oxazolidina.

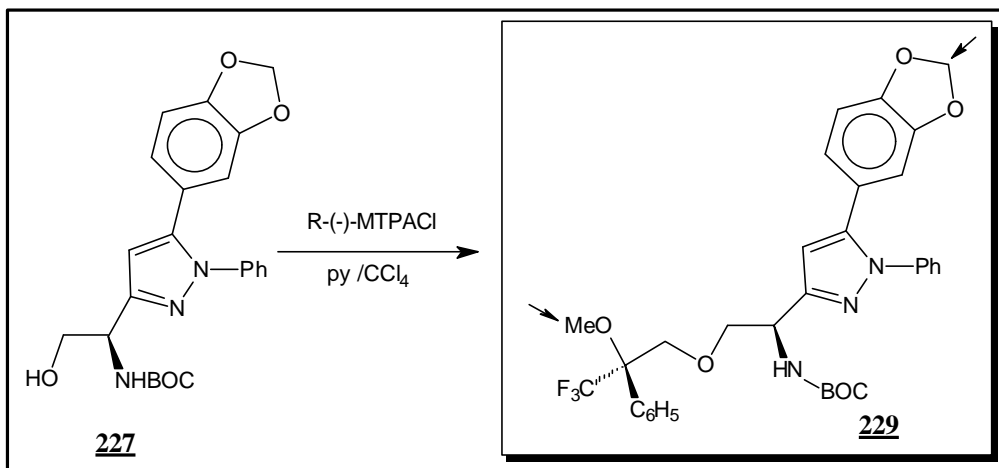
Els aminoalcohols **225** i **227** es van obtenir amb rendiments moderats (62-65%) i les reaccions van evolucionar amb formació de més subproductes que les reaccions anàlogues d'obtenció dels productes **226** i **228** (83-91%).

Taula 2.6: Obertura de l'anell d'oxazolidina i reprotectió de les pirazoles.

R_1	R_2	Compost	Rdt(%) ^a	$[\alpha]_D^{25}$ en MeOH	<i>p.f.</i> (°C)
	H	225	62	-36.6° (c=1.54)	141.5-143
	H	226	91	-74.7° (c=0.58)	75-76
	Ph	227	65	-71.6° (c=0.57)	108-109.5
	Ph	228	83	-46.9° (c=0.55)	Oli

^a Producte pur aïllat.

La puresa òptica de l'aminoalcohol **227** es va determinar mitjançant la preparació d'un ester de Mosher **229**. El tractament del compost amb R(-)-MTPACl segons el procediment descrit a la literatura^{98b} i posterior anàlisi per RMN de ¹H i ¹³C de la possible mescla diastereoisomèrica d'esters de Mosher va permetre determinar la presència d'un sol diastereoisòmer (Esquema 2.32).



Esquema 2.32- Determinació de la puresa òptica de **227** mitjançant la síntesi de l'ester de Mosher.

L'únic diastereoisòmer es va distingir clarament i no va mostrar contaminació amb material racèmic confirmant-se així la puresa enantiomèrica de la sèrie d'aminoalcohols **225-228**. Els senyals corresponents al grup metoxil (OCH₃) i els dos protons del grup piperonil (OCH₂O) van aparèixer diferenciats en l'espectre de ¹H-RMN com un doblet a 3.52 (*J*=1Hz, acoblament a llarga distància amb el fluor) i un singlet a 6.0 respectivament (**Figura 2.13**).

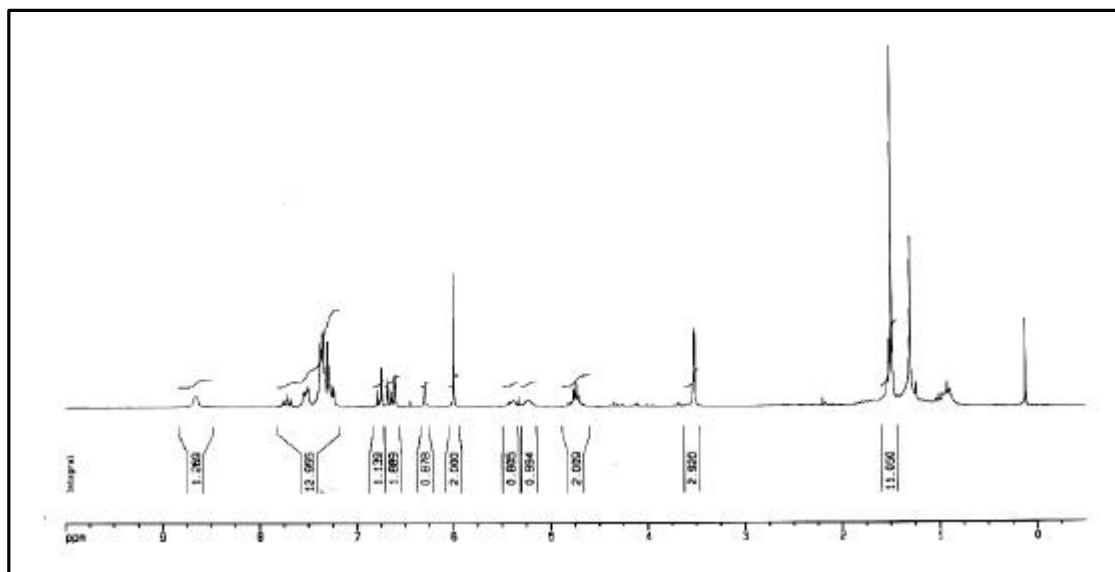


Figura 2.13- ¹H-RMN del cru de reacció del producte **229**.

L'elucidació estructural de totes les pirazoles i dels aminoalcohols corresponents es va realitzar mitjançant experiments de RMN (^1H i ^{13}C), espectroscopia FT-IR i espectrometria de masses. L'estructura de l'aminoalcohol **227** es va confirmar de forma inequívoca mitjançant estudis de difracció de raigs X (**Figura 2.14**) i el cristall estudiat, com ja era d'esperar, va resultar ésser enantiomèricament pur.

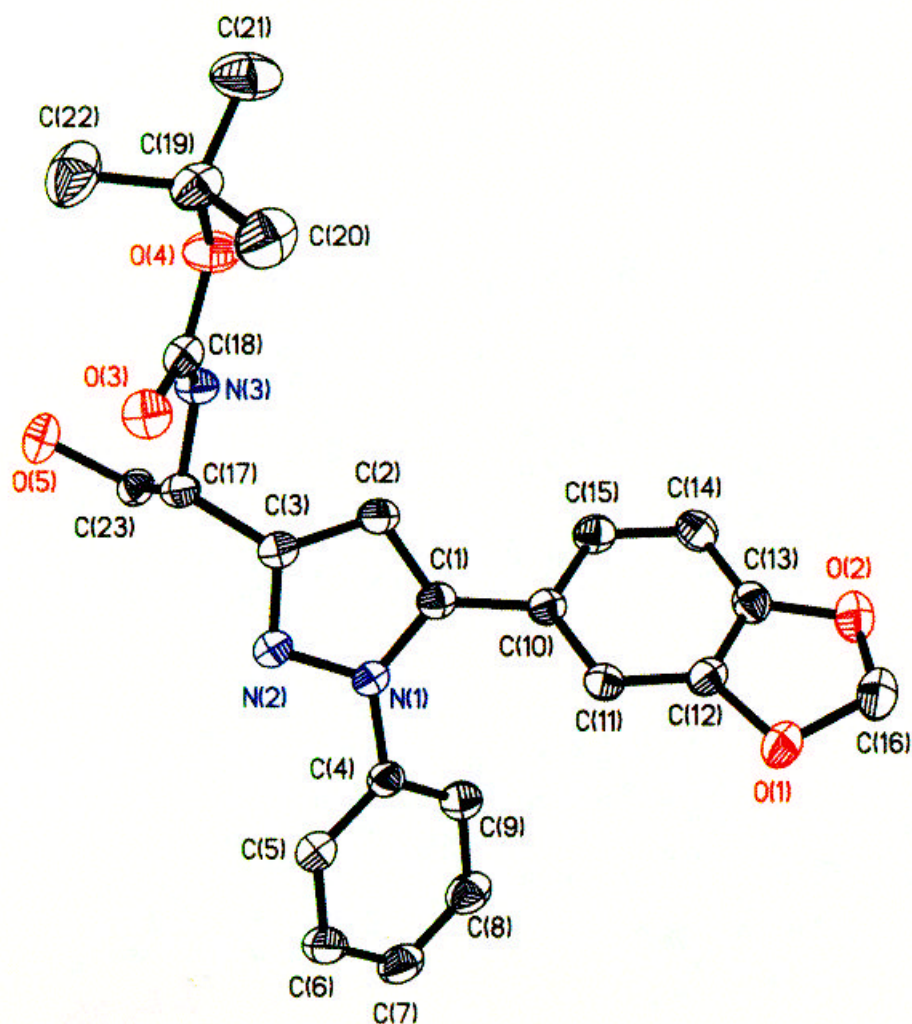


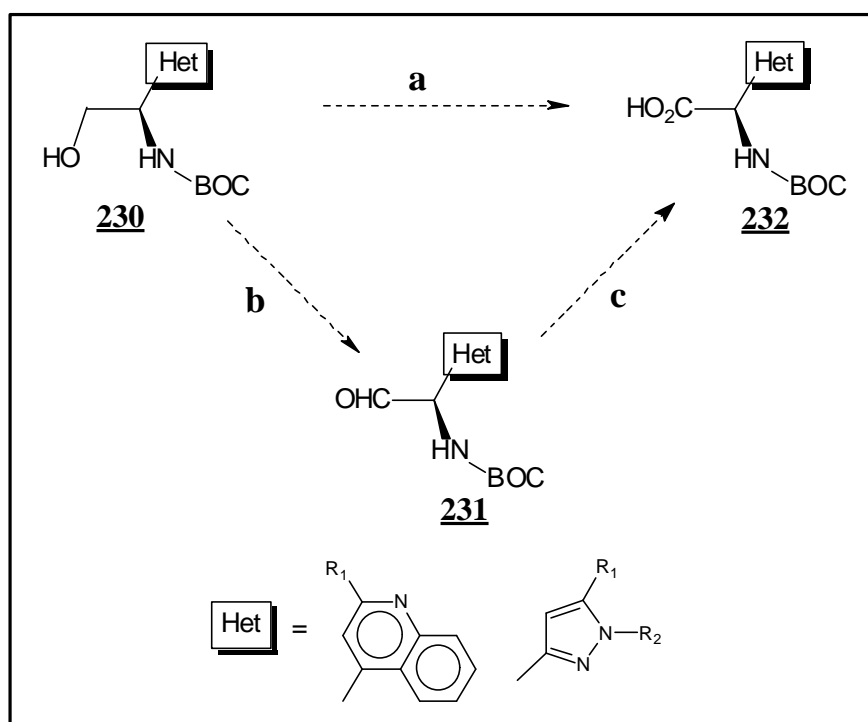
Figura 2.14-ORTEP-PLOT de l'aminoalcohol **227**.

A la vista d'aquesta estructura es feia evident la posició dels diferents substituents en l'anell de pirazole i es confirmava l'evolució del mecanisme mitjançant una addició 1,4 (previ atac sobre el carboni β del triple enllaç de les cetones **111** seguit d'addició sobre el carbonil) i a través del nitrogen en β respecte el fenil, en el cas de fenilhidrazina.

2.1.4 OXIDACIÓ D'AMINOALCOHOLS: SÍNTESI DE QUINOLIL I PIRAZOLILGLICINES

La darrera etapa en la síntesi de quinolil i pirazolilglicines **232** consisteix en l'oxidació dels alcohols primaris **230** als corresponents àcids carboxílics.

Per a l'oxidació d'alcohols a àcids carboxílics es poden utilitzar dues estratègies: una oxidació directa d'alcohol primari a àcid carboxílic (via **a**) o bé una oxidació controlada d'alcohol al corresponent aldehyd (via **b**) i posterior oxidació fins a l'àcid carboxílic (via **c**) (**Esquema 2.33**).



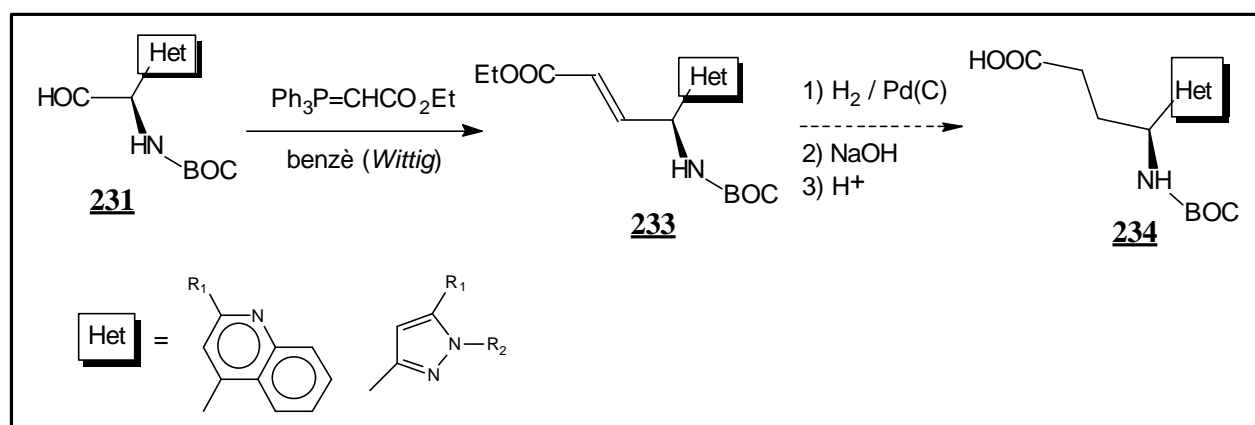
Esquema 2.33-Estratègies d'oxidació d'aminoalcohols a aminoàcids.

L'oxidació directa d'un alcohol primari (via **a**) és un procediment àmpliament descrit a la literatura amb diferents reactius (PDC,¹⁵⁸ KMnO_4 ,^{158c,159} TEMPO/ NaClO ,¹⁶⁰ oxidació de Jones amb $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$,^{98,99,108,161} oxidació de Sharpless amb RuCl_3 ,¹⁶² entre altres). En alguns casos, s'ha posat de manifest la dificultat d'oxidació de la cadena lateral hidroxílica derivada d'L-serina.¹²¹

Si se segueix la segona estratègia, un alcohol primari pot ésser oxidat a aldehyd amb diferents reactius (via **b**) (oxidació de Swern,¹⁶³ periodinà de Dess-Martin,¹⁶⁴ IBX,¹²³ Oxone,¹⁶⁵ TEMPO/ NaClO ,¹⁶⁶ entre altres) i finalment aquest aldehyd es pot oxidar a àcid carboxílic (via

c) mitjançant un mètode suau com la barreja NaClO_2 , NaH_2PO_4 , 2-metil-2-butè, *terc*-butanol i aigua,^{167,168} entre altres.

Així doncs, es va decidir portar a terme l'oxidació d'alcohol a àcid carboxílic mitjançant les estratègies anteriorment descrites a l'**Esquema 2.33** no només per intentar obtenir α -aminoàcids sinó perquè la síntesi dels aminoaldehids **231** permetria obrir una nova ruta sintètica vers γ -aminoàcids protegits **234**, compostos d'interès que permetrien ampliar l'aplicabilitat dels substrats sintetitzats. Una reacció de *Wittig* sobre els aldehids **231** permetria accedir als compostos **233** que, per hidrogenació del doble enllaç i posterior saponificació de l'ester donaria lloc als γ -aminoàcids **234** (**Esquema 2.34**).¹⁶⁹



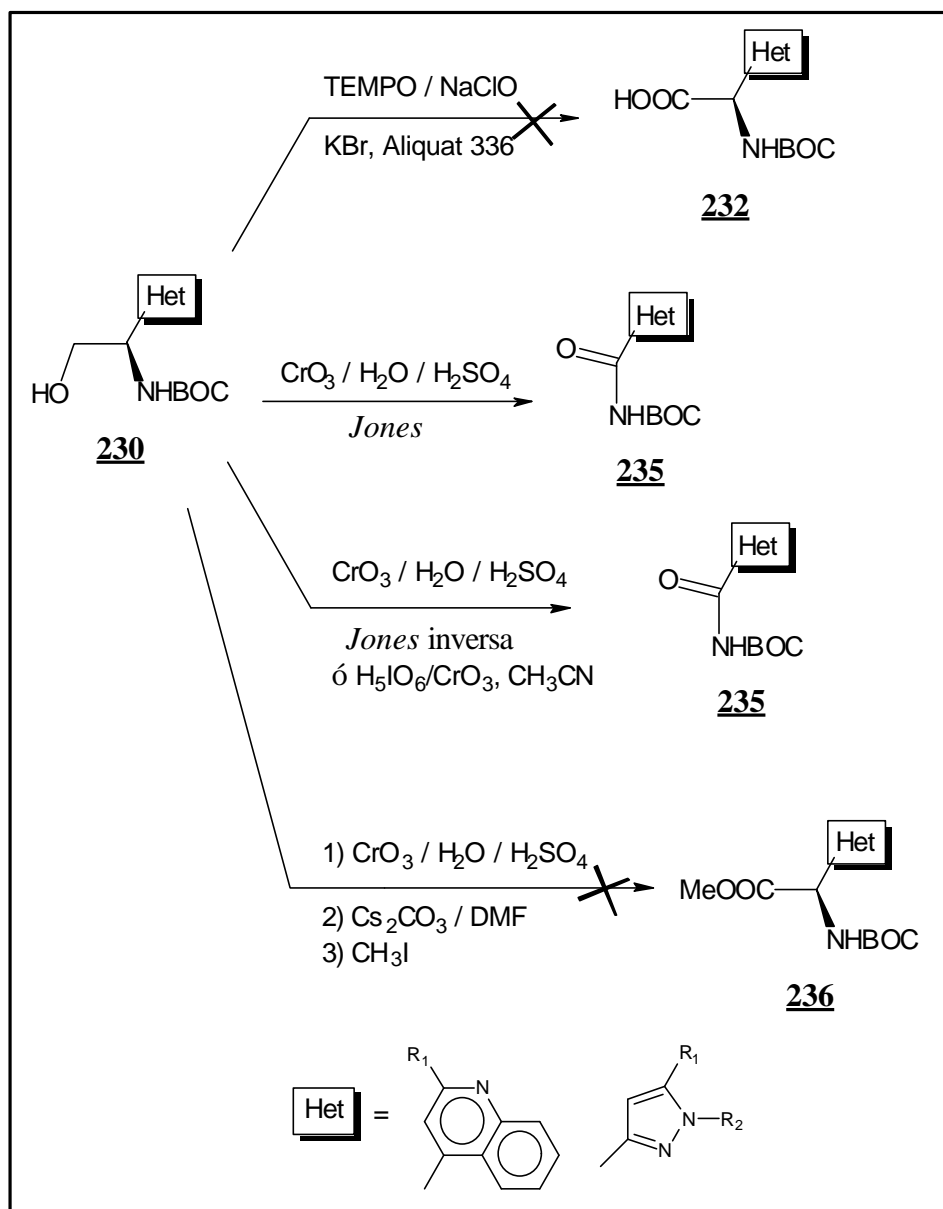
Esquema 2.34 - Estratègia d'obtenció de γ -aminoàcids **234**.

Així doncs, mitjançant les estratègies anteriorment descrites a l'**Esquema 2.29**, es van realitzar els experiments d'oxidació dels aminoalcohols corresponents sota diferents condicions de reacció:

1. Per oxidació directa amb TEMPO/ NaClO ¹⁷⁰ o mitjançant una oxidació de *Jones* (normal i inversa amb $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$)^{44, 171} o una *Jones* modificada ($\text{H}_5\text{IO}_6/\text{CrO}_3$).¹⁷²
2. Per oxidació parcial fins a aldehyd amb IBX¹²³ o mitjançant una oxidació de *Swern* i posterior oxidació suau fins a àcid carboxílic amb la barreja NaClO_2 , NaH_2PO_4 , 2-metil-2-butè, *terc*-butanol i aigua o bé fins a l'ester metílic amb acètic glacial/metanol i NaClO .¹⁷³

2.1.4.1 OXIDACIÓ DIRECTA

En primer lloc es va intentar portar a terme l'oxidació directa dels corresponents aminoalcohols N-BOC protegits emprant un ampli rang de reactius i condicions de reacció tal i com es mostra en l'Esquema 2.35.



Esquema 2.35- Experiments d'oxidació directa efectuats sobre els compostos tipus 230.

L'oxidació directa d'alcohol a àcid carboxílic amb TEMPO/NaClO va donar lloc a una mescla complexa de productes com a conseqüència de la degradació dels substrats de partida i es va

detectar la possible presència de traces d'àcid carboxílic, però que en cap cas es va poder aïllar.

L'oxidació de *Jones* estàndard ($\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4$) en canvi, donava lloc a la formació d'un nou producte que es va poder identificar com la imida **235**. A diferència de tots els casos anteriors, la reacció tenia lloc pràcticament sense subproductes.

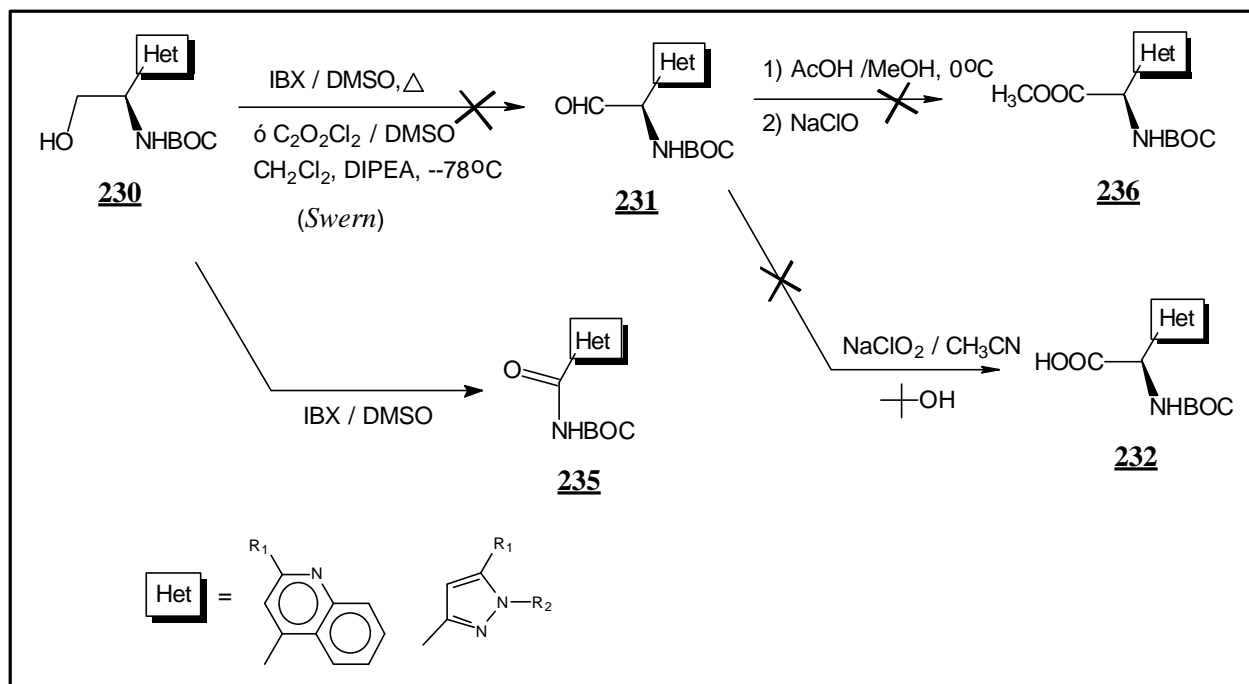
L'oxidació de *Jones* amb addició inversa (addició de l'aminoalcohol **230** sobre el reactiu de *Jones* refredat a 0°C) així com una modificació d'aquesta reacció en la que la solució oxidant es prepara amb H_5IO_6 , CrO_3 i CH_3CN ¹⁷² van donar lloc a mescles de productes, de les quals es va poder purificar i caracteritzar el majoritari. Aquest producte es va identificar com la imida **235**.

L'oxidació mitjançant la reacció de *Jones* inversa seguida d'esterificació amb Cs_2CO_3 i CH_3I en DMF va donar lloc a la degradació total del producte de partida, no obtenint-se en cap cas l'ester metílic **236**.

Malauradament, cap dels mètodes assajats va donar com a resultat la obtenció de les corresponents heteroarilglicines N-BOC protegides **232**. Per aquest motiu es va decidir explorar l'estratègia d'oxidació parcial (via **b**) als corresponents aldehids N-BOC protegits **231**. Aquesta estratègia permetria, en primer lloc, obtenir les heteroarilglicines objectiu **232** i a més accedir als γ -aminoàcids **234**.

2.1.4.2 OXIDACIÓ PARCIAL

Per tant, es van portar a terme diferents experiments amb diferents reactius i condicions de reacció per tal d'obtenir els productes objectiu (**Esquema 2.36**):



Esquema 2.36- Experiments d'oxidació parcial realitzats sobre els compostos tipus **230**.

L'oxidació parcial dels compostos **230** als aldehids objectiu **231** es va portar a terme amb IBX o mitjançant l'oxidació de *Swern*. En cap cas es va aïllar aquest aldehid per cromatografia en columna a través de sílica-gel, donada l'elevada tendència a epimeritzar que presenten sistemes similars en aquestes condicions.¹³⁹

Mentre que l'oxidació de *Swern* donava lloc a la formació de diversos productes, en el cas d'IBX en DMSO i a 75°C s'obtenia clarament un producte majoritari i la consumició total del producte de partida.

L'oxidació suau del producte obtingut (possible aldehid) fins a àcid carboxílic amb la barreja NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-metil-2-butè, *tert*-butanol i aigua va donar lloc a una mescla complexa de productes en ambdós casos.

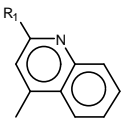

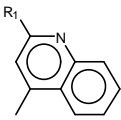
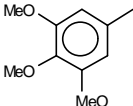
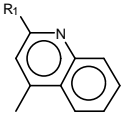

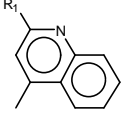

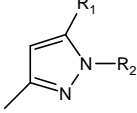


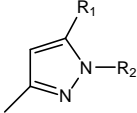


L'oxidació de l'esperat aldehid **231** a ester metílic **236** amb acètic glacial/metanol i NaClO, no va donar tampoc resultats positius.

Aquestes observacions experimentals, coherents amb altres resultats dins el nostre grup de treball, permetien deduir que si bé no semblava possible portar a terme una oxidació directa (via **a**) a àcid carboxílic ni parcial (via **b**) a l'aldehid, en al cas de l'oxidació amb IBX s'havia de formar un producte diferent a l'esperat.

La reacció dels compostos tipus **230** amb IBX en DMSO va donar lloc a un producte que es va identificar finalment com la imida **235**.

Els resultats més significatius obtinguts en les oxidacions directes i parcials es resumeixen en la **Taula 2.7**:

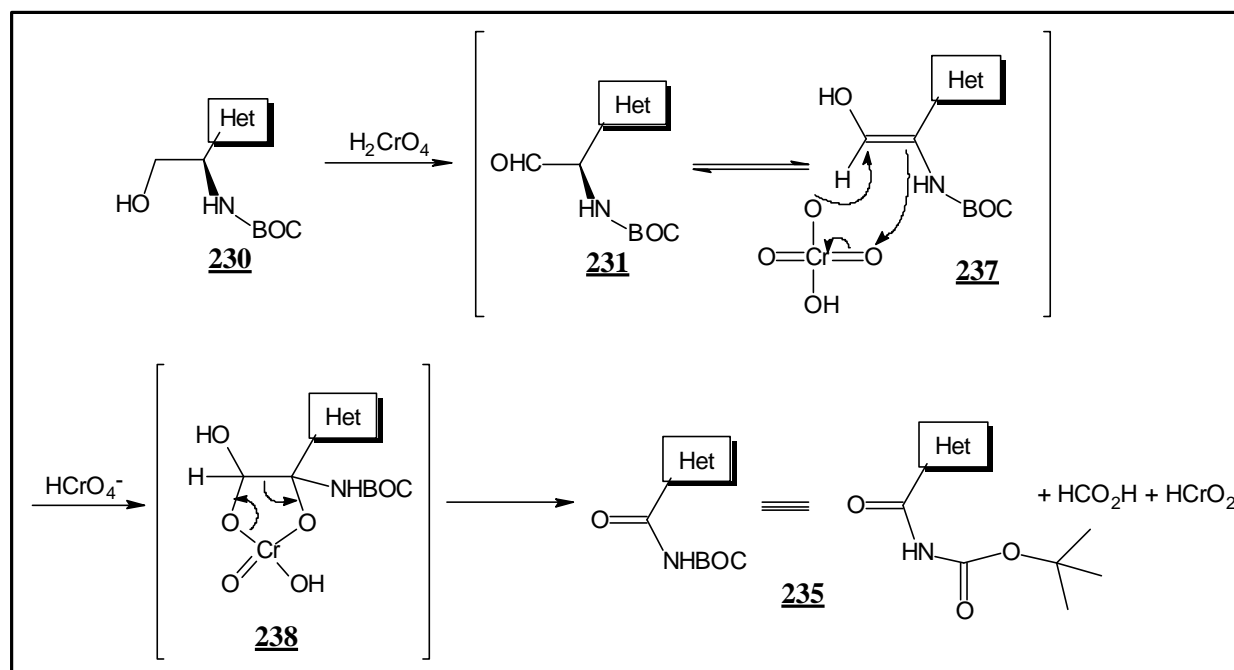
Taula 2.7: Resultats obtinguts en l'oxidació de diferents aminoalcohols **230** a imides **235**.

Het	R₁ / R₂	<i>Producte</i>	<i>Tipus d'oxidació</i>	<i>Rdt (%)^a</i>	<i>p.f.(°C)</i>
		235a	IBX / DMSO	62	147.5-148
		235b	IBX / DMSO	63	149.5-150.5
		235d	IBX / DMSO	58	144.5-145
		235d	Jones (CrO ₃ / H ₂ SO ₄)	84	144.5-145
	 / 	235e	Jones inversa	45	oli
	 / 	235e	H ₅ IO ₆ / CrO ₃ , CH ₃ CN	12	oli

^a Producte pur aïllat

Els valors de rendiment sobre les imides **235e** obtinguts en el cas de les aminoalcoholpirazoles són notablement inferiors a les imides **235a,b,d** dels quinolinoaminoalcohols, probablement degut a la major sensibilitat de l'anell de pirazole a les condicions de reacció.

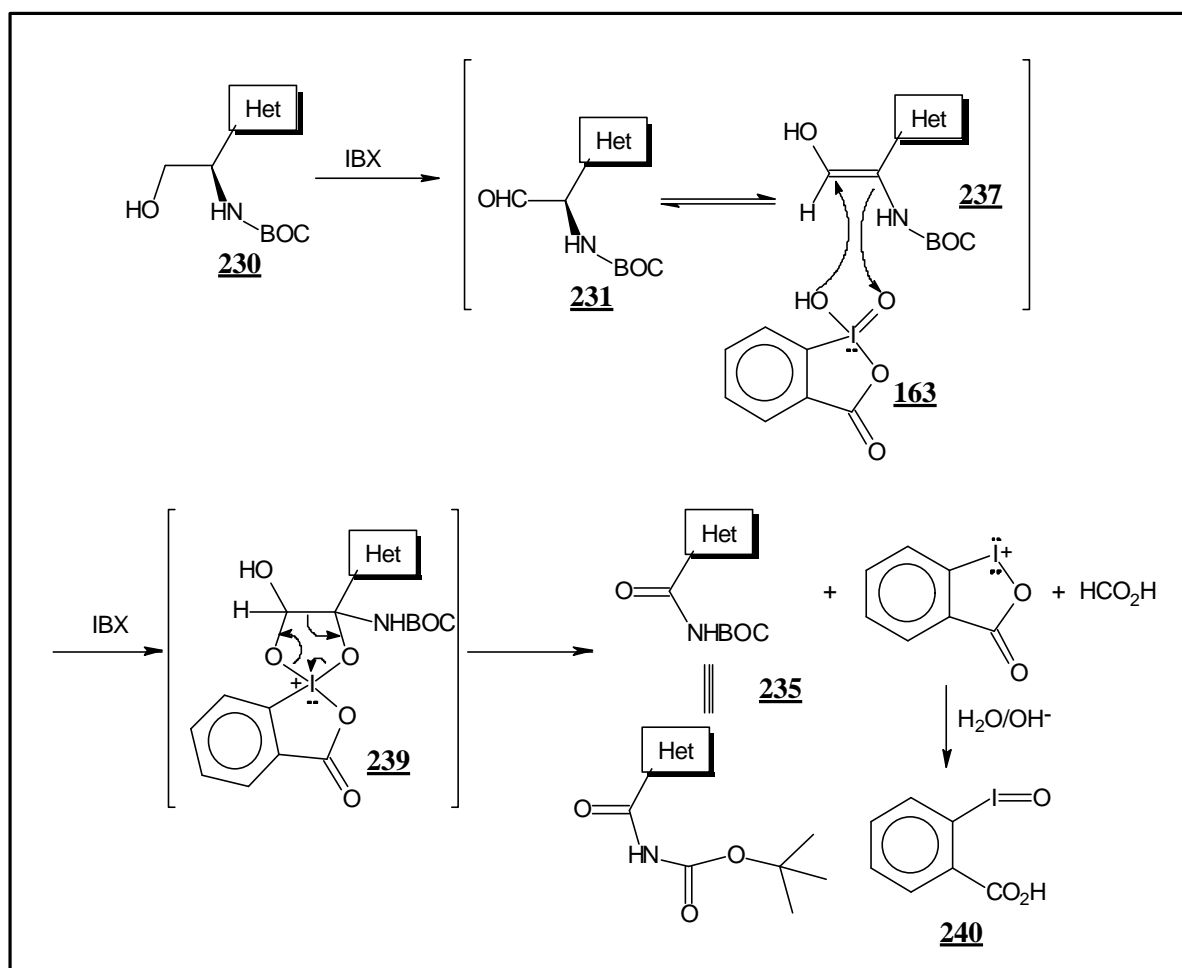
El mecanisme d'obtenció de la imida **235**¹⁰⁸ es descriu en l'**Esquema 2.38**:



Esquema 2.38 - Mecanisme postulat per la formació de **235** en l'oxidació de Jones.

Segons aquest mecanisme, la formació de la imida **235** es deu al trencament d'un enllaç C-C i s'ha descrit que té lloc quan s'utilitzen reactius que contenen Cr^{6+} , particularment en el cas d'aldehids enolitzables.¹⁷⁴

En el cas de l'oxidació amb IBX en DMSO, s'ha proposat que les imides **235** s'obtenen mitjançant el mecanisme descrit a l'**Esquema 2.39**, on l'evolució de l'intermedi cíclic **239** dona lloc a **235** amb formació d'àcid 2-iodosobenzoic **240** i àcid fòrmic com a subproductes.



Esquema 2.39 - Mecanisme postulat per a la formació de **235** en la reacció d'oxidació amb IBX.

Finalment, només resta remarcar que en el nostre grup de treball també s'havien portat a terme diferents oxidacions amb alguns dels reactius aquí emprats (TEMPO/NaClO, IBX/DMSO) sobre la fenilalanina protegida.¹⁰⁶ L'aldehid **243** (fenilalaninal) es podia aïllar i caracteritzar de forma eficient. En aquests casos, **243** no era fàcilment enolitzable (**Figura 2.15**).

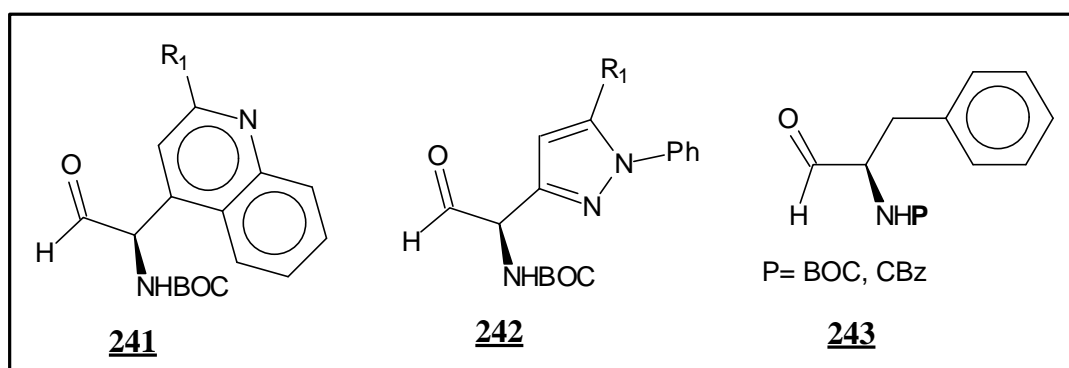


Figura 2.15 - Estructures dels aminoaldehids protegits **241**, **242** i **243**.

Així doncs, el problema de l'oxidació dels aminoalcohols **230** sembla radicar en la naturalesa enolitzable dels aldehids **231** i els resultats obtinguts en els experiments anteriors se sumen als precedents existents en el grup i coincideixen amb altres grups de recerca quan a dificultats trobades en l'oxidació d'aminoalcohols vicinals derivats de l'obertura d'oxazolidines als corresponents α -aminoàcids.¹⁰⁷

3 PART EXPERIMENTAL

3.1	CONSIDERACIONS GENERALS.....	97
3.2	PROCEDIMENTS I DADES ESPECTROSCÒPIQUES.....	101
3.2.1	SÍNTESI D'ALDEHID DE GARNER (114).....	101
3.2.2	SÍNTESI DE <i>terc</i> -BUTIL (4 <i>R</i>)-4-(1-ETINIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3- CARBOXILAT (113).	105
3.2.3	SÍNTESI GENERAL D'ALCOHOLS PROPARGÍLICS (112).	105
3.2.4	SÍNTESI D'IBX (163).....	110
3.2.5	SÍNTESI DE CETONES ACETILÈNIQUES (111).....	110
3.2.6	SÍNTESI GENERAL DE BENZO[<i>b</i>][1,4]TIAZEPINES (180).....	115
3.2.7	SÍNTESI GENERAL DE QUINOLINES (181).....	120
3.2.8	SÍNTESI GENERAL D'AMINOALCOHOLS (184).....	124
3.2.9	SÍNTESI DE (2 <i>R</i>)-2-FENIL-3,3,3-TRIFLUORO-2-METOXIPROPANOAT DE (2 <i>R</i>)-2[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]-2-(2-BENZO[<i>d</i>][1,3]DIOXOL-5-IL-4-QUINOLIL)ETIL (ESTER DE MOSHER) (185c).	129
3.2.10	SÍNTESI DE PIRAZOLES (212-215).....	129
3.2.11	SÍNTESI GENERAL D'AMINOALCOHOLS (225-228).....	133
3.2.12	SÍNTESI DE (2 <i>R</i>)-2-FENIL-3,3,3-TRIFLUORO-2-METOXIPROPANOAT DE (2 <i>R</i>)-2[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]-2-(5-BENZO[<i>d</i>][1,3]DIOXOL-5-IL-1-FENIL-1 <i>H</i> -3-PIRAZOLIL)ETIL (ESTER DE MOSHER) (229).....	136
3.2.13	OXIDACIÓ DE SUBSTRATS ORGÀNICS: SÍNTESI DE QUINOLINOCARBOXAMIDES (235).....	137

3.1 CONSIDERACIONS GENERALS

- Els punts de fusió (p.f.) s'han realitzat en un bloc Klofer de la marca Reichert.

- La **cromatografia en fase gasosa** (GC) s'ha realitzat en un aparell *Hewlett-Packard 5890*, utilitzant una columna HP-5 (25x0.2mmx0.33 μ m de gruix de film) amb un 5% de fenilmetilsilicona i nitrogen com a gas portador. Temperatura injector = 250°C, Temperatura detector = 300°C, pressió al cap de columna = 100 kPa, T_i = temperatura inicial, T_f = temperatura final, t_i = temps inicial, r = relació °C/min.

- La **cromatografia en capa fina** (TLC) s'ha realitzat utilitzant plaques de sílica gel (SiO₂) Alugram SIL G/UV₂₅₄ de 0.25 mm (TLC analítica) de Macheray-Nagel.
La cromatografia en columna s'ha realitzat utilitzant sílica gel de 0.04-0.07 μ m de SDS en la cromatografia flash i de 0.07-0.2 μ m en la cromatografia per gravetat.

- Les mesures de **rotació òptica** s'han realitzat en un polarímetre *Perkin-Elmer* model 241 utilitzant la línia D d'una làmpada de sodi i s'ha treballat a temperatura ambient, sense bany termostàtic. El valor final és el promig de deu mesures consecutives de la mateixa mostra.

- Els espectres d'**IR** s'han enregistrat en un aparell *Nicolet 205FT-IR* i un *Mattson-Galaxy Satellite FT-IR*. Les bandes d'absorció es donen en cm⁻¹ i les intensitats s'expressen: f = forta, m = mitja, d = dèbil i b.a.= banda ampla.

- Els espectres de **¹H-RMN** s'han enregistrat a 200 MHz en un aparell *Bruker DPX200*, model *Avance* (4.7T). Els desplaçaments es donen en ppm relatives a tetrametilsilà (TMS) com a estàndard intern (0 ppm) i les multiplicitats s'expressen : s = singlet, s.a.= singlet ample, d = doblet, dd = doble doblet, ddd = doble doble doblet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet, b.a. = banda ampla.
En els espectres corresponents a productes que a temperatura ambient poden presentar isòmers conformacionals s'ha establert el següent conveni: els desplaçaments químics (δ) dels senyals de cadascun dels rotàmers s'indica amb els corresponents termes sumats. Entre parèntesi s'indica la multiplicitat del senyal, el valor de la integral (nombre únic comú a cada senyal) i el grup funcional o grup d'àtoms on es troba el protó objecte d'estudi.

- Els espectres de ^{13}C -RMN s'han enregistrat a 50 MHz en un aparell *Bruker DPX200*, model *Avance* (4.7T). Els desplaçaments es donen en ppm relatives a tetrametilsilà (TMS) com a estàndard intern (0 ppm). En tots els espectres s'ha realitzat un desacoblament de banda ampla per tal d'eliminar els acoblaments ^{13}C - ^1H , simplificar l'espectre i guanyar amb intensitat de senyals. Cada desplaçament químic va acompanyat d'una descripció entre parèntesi que inclou un nombre (que fa referència al nombre de senyals de la mateixa multiplicitat correlatives que apareixen en l'espectre) i el grup funcional o grup d'àtoms al que correspon el carboni objecte d'estudi (en cursiva). Cal esmentar que la distinció entre els carbonis quaternaris aromàtics i alifàtics s'ha establert amb la simbologia C arom. i C₄ respectivament.

En els espectres corresponents a productes que a temperatura ambient poden presentar isòmers conformacionals s'ha establert el mateix conveni que en els espectres de ^1H . Lògicament, a l'haver realitzat un desacoblament de banda ampla, tots els senyals corresponen a singlets, indicant-se només entre parèntesi el grup d'àtoms al que correspon el nucli estudiat.

- Les **anàlisis elementals** s'han realitzat en un aparell de *Thermo Instruments* model *EA1110-CHNS*.

- Les **difraccions de Raigs X** s'han realitzat en un difractòmetre *Rigaku AFC5R* utilitzant radiació MoK_α monocromàtica ($\lambda = 0.71069 \text{ \AA}$) i un generador d'ànode rotatori de 12 kW i en un *Siemens Smart CCD*.

- Els **espectres de masses** s'han realitzat en un espectròmetre *Hewlett-Packard* model *5989 A* amb les tècniques d'impacte electrònic (i.e.) i FAB^+ (Fast Atom Bombardment, en una matriu d'alcohol 3-nitrobenzílic).

Reveladors per TLC:

- Anisaldehyd : solució preparada amb 0.5 ml d'anisaldehyd + 9ml d'etanol + 0.5 ml d' H_2SO_4 97% + 0.1 ml AcOH.
- Permanganat : solució aquosa al 1.5%.
- Làmpada UV, $\lambda = 254 \text{ nm}$

Anhidrització de dissolvents:

- El tetrahidrofurà (THF) i el toluè s'han destil·lat sobre sodi/benzofenona; el diclorometà (CH_2Cl_2) s'ha destil·lat sobre hidrur càlcic; la dimetilformamida (DMF) i el tetraclorur de carboni (CCl_4) s'han assecat amb tamissos moleculars de 4Å activats.

Determinació del grau de puresa òptica utilitzant $\text{Eu}(\text{fod})_3$ com a reactiu de desplaçament (fod: 6,6,7,7,8,8,8-heptafluoro-2,2-dimetil-3,5-octanodiona).

Es prepara una solució de 10 mg de producte en 0.8 ml de benzè- d_6 i s'hi addiciona una alíquota de 10 μL d'una solució de 50 mg d' $\text{Eu}(\text{fod})_3/\text{ml}$ benzè- d_6 . S'agita uns minuts i s'enregistra l'espectre de ^1H -RMN. A partir del valor de les integrals es calcula la relació d'enantiòmers. Si no és possible, s'addiciona una altra alíquota de la solució d' $\text{Eu}(\text{fod})_3$, s'enregistra un nou espectre i així successivament fins que la separació de senyals sigui prou bona com per a poder-se integrar correctament.

3.2 PROCEDIMENTS I DADES ESPECTROSCÒPIQUES

3.2.1 SÍNTESI D'ALDEHID DE GARNER (114)

3.2.1.1 SÍNTESI DE (2S)-2-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]-3-HIDROXIPROPANOAT DE METIL (N-BOC SERINAT DE METIL) (137).

S'addiciona clorur d'acetil (22.8 ml) durant 10 min sobre MeOH (154 ml) refredat en gel. La solució s'agita durant 5 min i s'hi addiciona L-serina sòlida (31.0 g, 295 mmol) tota de cop. Es retira el bany de gel, es deixa evolucionar a t.a. i finalment es porta suament a reflux. Es reflueix durant 2 h i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda, donant lloc al serinat de metil hidroclorur en forma de sòlid incolor cristal·lí que s'utilitza sense cap altra purificació en el següent pas de reacció. Rendiment: 17.77 g (~ 100%).

El serinat de metil hidroclorur (17.77 g, 114.31 mmol) se suspèn en THF (380 ml) i s'hi addiciona Et₃N (35 ml, 251.2 mmol). La suspensió blanca resultant es refreda a 0°C i es goteja durant 40 min una solució de (BOC)₂O (25 g, 97%, 114.54 mmol) en THF (189 ml). La barreja es deixa evolucionar fins t.a. i s'agita durant 6 h; posteriorment s'escalfa a 50°C durant 2 h més. S'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el residu es reparteix entre 340 ml d'Et₂O i 340 ml d'H₂O. La fase aquosa s'extrau amb Et₂O (2 x 280 ml) i la combinació de fases orgàniques es renta amb HCl 3% (280 ml), NaHCO₃ al 5% (280 ml) i solució saturada d'NaCl (340 ml). S'asseca sobre MgSO₄ anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda donant lloc a 19.9 g (80%) del compost **137** en forma d'oli incolor.

TLC: r.f = 0.41 hexà/AcOEt (1:1). Revelador: solució KMnO₄

GC: t.r.= 6.59 min. (T_i=150°C, T_f=250°C, t_i=3 min., r=10°C/min).

IR (film): $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 3600-3200 b.a., 2979m, 1747f, 1706f, 1514m, 1457d, 1441d, 1393d, 1368m, 1351m, 1285m, 1250m, 1213m, 1165f, 1061m, 1031d.

¹H-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 5.50 (d, 1H, NH), 4.35 (m, 1H, CH), 3.94 (dd, $J=11.2\text{Hz}$, $J'=3.7\text{Hz}$, 1H, CH₂), 3.85 (dd, $J=11.2\text{Hz}$, $J'=3.7\text{Hz}$, 1H, CH₂), 3.76 (s, 3H, CH₃), 2.82 (b.a, 1H, OH), 1.43 (s, 9H, (CH₃)₃).

¹³C-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 171.4 (COOMe), 155.7 (NCOO), 80.3 (C(CH₃)₃), 63.3 (CH₂), 55.7 (CH), 52.5 (CH₃), 28.2 ((CH₃)₃C).

EM (m/e (%), i.e.): 219 (M⁺, 1), 189 (24), 160 (16), 146 (29), 101 (28), 88 (12), 86 (9), 60 (26), 59 (29), 57 ([C(CH₃)₃C]⁺, 100), 56 (10).

3.2.1.2 SÍNTESI DE 3-(*terc*-BUTIL) 4-METIL (4*S*)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3,4-DICARBOXILAT (138).

L'ester protegit **137** (25.14 g, 114.8 mmol) es dissol en acetona (413 ml) i s'hi afegeix 2,2-DMP (126 ml). Sobre aquesta mescla, a t.a., s'hi addiciona BF₃.OEt₂ (0.86 ml). La solució resultant, que adquireix una forta coloració groga, s'agita a t.a. durant 3 h, controlant-se la desaparició del producte de partida per TLC. El solvent s'elimina a pressió reduïda i l'oli residual es redissol en CH₂Cl₂ (413 ml). La solució resultant es renta amb una barreja (1:1) de solució saturada d'NaHCO₃ i H₂O (241 ml) i després amb solució saturada d'NaCl (241 ml). S'asseca sobre MgSO₄ anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 25g (86 %) del compost **138** en forma d'oli groc pàl·lid. Una mostra analítica s'ha obtingut per destil·lació al buit (**p.eb.** = 98°C-102°C a 2 mmHg), obtenint-se el compost **138** en forma d'oli incolor i transparent.

[α]_D²⁰ = -53.3° (c=1.2 CHCl₃) (lit: -57° c=1.3 CHCl₃).

TLC: r.f. = 0.61 hexà/AcOEt (1:1). Revelador: solució KMnO₄

GC: t.r. = 6.17 min. (T_i=150°C, T_f=250°C, t_i=3 min., r=10°C/min).

IR (film): ν(cm⁻¹) = 1979m, 1759m, 1708f, 1455d, 1435d, 1391f, 1380f, 1366f, 1252m, 1204m, 1173m, 1094m, 1067m, 1054m, 847d.

¹H-RMN (CDCl₃)*: δ(ppm) = 4.42 (dd, J=6.5Hz, J'=2.8Hz, 1H, CH rotàmer 1), 4.31 (dd, J=6.8Hz, J'=3.2Hz, 1H, CH rotàmer 2), 4.15-3.90 (m, 2H, CH₂), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 1.60+1.57 (2s, 3H, C(CH₃)₂), 1.47+1.43 (2s, 3H, C(CH₃)₂), 1.43+1.35 (2s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN (CDCl₃)*: δ(ppm) = 171.6+171.2 (COOMe), 152.0+151.5 (NCOO), 94.9+93.1 (C(CH₃)₂), 80.8+80.2 (C(CH₃)₃), 66.2+65.9 (CH₂), 59.2 (CH), 52.3+52.2 (OCH₃), 28.23+28.17 (C(CH₃)₃), 25.9+25.1 (C(CH₃)₂), 24.8+24.3 (C(CH₃)₂).

*Molts grups de senyals estan desdoblats donada la presència, a temperatura ambient, de dos rotàmers en relació (3:2).¹¹⁰ Els termes sumats indiquen els desplaçaments de cadascun d'aquests dos rotàmers. La temperatura de coalescència per aquest producte en benzè com a dissolvent és de 75°C.

3.2.1.3 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL (4S)-4-FORMIL-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (114).

L'ester **138** (24.55 g, 94.78 mmol) es dissol en toluè anhidre (190 ml) i es refreda a -78°C . Es goteja molt lentament una solució de DIBAL-H 1.5 M en toluè (108 ml), procurant que en cap moment la temperatura de la mescla de reacció sigui superior a -65°C , i s'agita 6 h a -78°C . S'addiciona molt lentament MeOH (38 ml) i el cru s'aboca sobre HCl 1M (400 ml) a 0°C , agitant-se durant 15 min. Es deixen separar les dues fases i la fase aquosa s'extrau amb Et₂O (4 x 230 ml). La combinació de fases orgàniques es renta amb solució saturada d'NaCl (400ml), s'asseca sobre MgSO₄, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica per destil·lació a pressió reduïda obtenint-se 17.17 g (79%) del compost **114** en forma d'oli incolor.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -91.7^{\circ}$ (c = 1.34 CHCl₃).

TLC: r.f. = 0.30 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: solució KMnO₄

GC: t.r. = 4.88 min. (T_i = 150°C, T_f = 250°C, t_i = 3 min., r = 10°C/min).

IR (film): $\nu(\text{cm}^{-1}) = 2981\text{m}, 2938\text{m}, 2885\text{d}, 2813\text{d}, 1739\text{m}, 1706\text{f}, 1476\text{d}, 1459\text{d}, 1388\text{f}, 1373\text{f}, 1260\text{m}, 1170\text{m}, 1095\text{m}, 1062\text{m}, 851\text{m}, 769\text{d}.$

¹H-RMN (CDCl₃)*: $\delta(\text{ppm}) = 9.63+9.58$ (2s, 1H, CHO), 4.35-3.95 (m, 3H, CH+CH₂O), 1.65-1.45 (m, 15H, C(CH₃)₃+ C(CH₃)₂).

¹³C-RMN (CDCl₃)*: $\delta(\text{ppm}) = 199.3$ (CHO), 152.6+151.3 (NCO), 95.0+94.3 (C(CH₃)₂), 81.3+81.0 (C(CH₃)₃), 64.7 (CH₂O), 63.9+63.4 (CH), 28.2 (C(CH₃)₃), 26.6+25.7 (C(CH₃)₂), 24.6+23.7 (C(CH₃)₂).

EM (m/e (%), FAB⁺): 248 (6), 232 (7), 230 ([M+1]⁺, 30), 174 (100).

*Molts grups de senyals estan desdoblats donada la presència, a temperatura ambient, de dos rotàmers en relació (2:1).¹¹⁰ Els termes sumats indiquen els desplaçaments d'aquests dos rotàmers. La temperatura de coalescència per aquest producte en benzè com a dissolvent és de 60°C.

3.2.1.4 SÍNTESI DE 4-METIL-1-BENZENOSULFONIL AZIDA (TOSILAZIDA) (140).

Sobre una solució d'NaN₃ (18.2 g, 285 mmol) en 51 ml d'H₂O i 101 ml d'EtOH al 90% (101 ml) s'addiciona una solució de clorur de tosíl **139** (49.4 g, 259 mmol) en EtOH al 99% (253 ml) a 45°C. La mescla resultant s'agita a t.a. durant 2.5 h. Passat aquest temps, s'elimina el

dissolvent a pressió reduïda ($T < 35^{\circ}\text{C}$), s'addicionen 300 ml d' H_2O , se separa la fase orgànica i la fase aquosa s'extrau amb AcOEt (3x200 ml).

Les fases orgàniques reunides es renten amb H_2O (2x100 ml), s'assequen sobre MgSO_4 anhidre, es filtren i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda.

S'obtenen 49.06 g (96%) del compost **140** en forma d'oli lleugerament groc.

TLC: r.f = 0.66 hexà/ AcOEt (1:1). Revelador: anisaldehyd

IR (film): $\nu(\text{cm}^{-1}) = 3276\text{d}, 3066\text{d}, 2928\text{d}, 2358\text{d}, 2127\text{f}, 1595\text{m}, 1494\text{d}, 1451\text{d}, 1371\text{m}, 1302\text{d}, 1169\text{f}, 1087\text{m}, 1041\text{d}, 1014\text{d}, 918\text{m}, 815\text{m}, 747\text{m}, 701\text{d}, 662\text{m}, 595\text{f}, 540\text{m}, 501\text{d}.$

^1H -RMN (CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 7.99$ (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H, CH arom.), 7.64 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H, CH arom.), 2.54 (s, 3H, CH_3).

^{13}C -RMN (CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 146.5, 134.5$ (2s, C arom.), 130.6, 127.3 (2s, CH arom.), 21.1 (CH_3).

3.2.1.5 SÍNTESI DE DIMETIL-1-DIAZO-2-OXOPROPILFOSFONAT (142).

Sobre una solució de dimetil-2-oxopropilfosfonat **141** (22.59 g, 131.9 mmol) en 1.05 L de THF s'hi addicionen de cop 47.27 g (145.0 mmol) de Cs_2CO_3 . La suspensió resultant s'agita vigorosament sota argó durant 30 minuts. Seguidament s'hi addiciona una solució de 33.77 g (171.47 mmol) de tosilazida **140** en 316 ml de THF i s'agita durant 1 h. Es filtra la barreja sobre Celite i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. S'afegeix dietil èter per precipitar la tosil amina generada i es torna a filtrar sobre Celite. S'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el residu es purifica per cromatografia flash amb sílica gel i hexà/AcOEt com a barreja eluent. S'obtenen 18.28 g (70%) del compost **142** en forma d'oli groguenc.

TLC: r.f = 0.16 hexà/AcOEt (1:1). Revelador: anisaldehyd

IR (film): $\nu(\text{cm}^{-1}) = 2959\text{m}, 2925\text{d}, 2856\text{d}, 2125\text{f}, 1660\text{f}, 1458\text{m}, 1366\text{m}, 1272\text{f}, 1182\text{m}, 1026\text{f}, 972\text{d}, 837\text{m}, 802\text{m}, 784\text{m}, 648\text{d}, 612\text{d}.$

^1H -RMN (CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 3.91$ (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 2.31 (s, 3H, COCH_3).

3.2.2 SÍNTESI DE *tert*-BUTIL (4*R*)-4-(1-ETINIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (113).

Una solució de **114** (10.97g, 47.9 mmol) i dimetil-1-diazo-2-oxopropilfosfonat **142** (13.83 g, 71.9 mmol, 1.5 eq) en metanol (264 ml) s'agita sota argó i es refreda fins 0°C. S'afegeix K₂CO₃ (13.22 g, 95.8 mmol, 2 eq.) tot de cop i s'agita 1 h a 0°C i 12 h a t.a.. S'addiciona solució saturada de NH₄Cl (173 ml), es filtra i s'elimina el metanol a pressió reduïda. El residu es reparteix entre AcOEt (216 ml) i H₂O (87 ml) i la fase aquosa s'extrau amb AcOEt (3 x 100 ml). La combinació de fases orgàniques es renta amb H₂O (216 ml), s'asseca sobre MgSO₄, es filtra, es concentra a pressió reduïda i es purifica per cromatografia flash amb sílica gel i hexà/AcOEt com eluent. S'obtenen 8.07 g (76%) del compost **113** en forma d'oli lleugerament groc.

[a]_D²⁰ = -88.2° (c=1.05, CHCl₃) (lit. -73.5° c=1.01 i -96.5° c=1.23).

TLC: r.f.= 0.47 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: solució KMnO₄.

GC: t.r.= 4.42 min. (T_i=150°C, T_f=250°C, t_i=3 min., r=10°C/min).

IR (film): ν(cm⁻¹)= 3292m, 3261m, 2980m, 2936m, 2879m, 1702f, 1476d, 1459d, 1382f, 1263m, 1246m, 1209d, 1174m, 1151m, 1097m, 1069m, 1055m, 856m, 828d, 801d, 769d, 675d.

¹H-RMN (DMSO-d₆, T= 60°C): δ(ppm)= 4.65-4.60 (m, 1H, CH), 4.14 (dd, J=8.7Hz, J'=6.0Hz, 1H, sist. AB CH₂O), 3.98 (dd, J=8.7, J'=2.4, 1H, sist. AB CH₂O), 3.12 (d, J=2.2Hz, 1H, ≡CH), 1.63 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.53 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.51 (s, 3H, C(CH₃)₂).

¹³C-RMN (DMSO-d₆, T= 60°C): δ(ppm)= 150.6 (CO), 93.2 (C(CH₃)₂), 83.1 (C≡CH), 79.4 (C(CH₃)₃), 71.9 (C≡CH), 68.1 (CH₂), 47.7 (CH), 27.8 (C(CH₃)₃), 25.9 (C(CH₃)₂), 24.2 (C(CH₃)₂).

EM (m/e (%), FAB⁺): 230 (18), 174 (100).

3.2.3 SÍNTESI GENERAL D'ALCOHOLS PROPARGÍLICS (112).

El compost **113** es dissol en THF anhidre (2 ml/mmol) i es refreda a -100°C. Seguidament, s'afegeix una solució d'n-BuLi 2 M en ciclohexà (1.1-1.2 eq.) i s'agita sota argó a -100°C durant 45-60 min. S'addiciona l'aldehid corresponent (1.1 eq.) dissolt en THF anhidre (1

ml/mmol) i la solució s'agita durant 3 h a -100°C . Verificat el punt final de reacció per TLC, s'addiciona solució saturada de NH_4Cl , es deixa que el sistema evolucioni fins a t.a. i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es reparteix entre CH_2Cl_2 i H_2O i la fase aquosa s'extrau amb (3 x 3 ml/mmol) de CH_2Cl_2 . Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre MgSO_4 anhidre, es filtren i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es purifica per cromatografia flash amb sílica gel utilitzant una mescla hexà/AcOEt com a eluent.

3.2.3.1 SÍNTESI D'1-FENIL-4-TETRAHIDRO-2H-2-PIRANILOXI-2-BUTIN-1-OL (433).

La reacció entre 2-(2-propiniloxi)tetrahidro-2H-piran **431** (500 mg, 3.57 mmol), n-BuLi 2M en ciclohexà (1.96 ml, 3.93 mmol) i benzaldehyd (417 g, 3.93 mmol), segons el procediment general descrit, dóna lloc a 860 mg (98%) de **433** en forma d'oli groguenc.

TLC: r.f. = 0.20 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: làmpada UV/solució KMnO_4 .

^1H -RMN (CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 7.60\text{-}7.35$ (m, 5H, CH arom.), 5.55 (s.a., 1H, CHOH), 4.90-4.85 (m, 1H, OCHO), 4.39 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, $J'=1.9\text{Hz}$, 2H, CH_2OTHP), 3.95-3.80 (m, 1H, OCH_2CH_2), 3.60-3.50 (m, 1H, OCH_2CH_2), 2.54 (s.a., 1H, CHOH), 1.85-1.55 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$).

3.2.3.2 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL (4R)-4-(3-FENIL-3-HIDROXI-1-PROPINIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (112a).

La reacció entre **113** (1.5 g, 6.67 mmol), n-BuLi 2M en ciclohexà (3.7 ml, 7.34 mmol) i benzaldehyd (0.78 g, 7.34 mmol), segons el procediment general descrit, dóna lloc a 2.1 g (95%) de **112a** en forma d'oli groguenc.

TLC: r.f. = 0.21 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: solució KMnO_4 (amb una TLC llarga és possible distingir els dos isòmers a r.f = 0.15 i 0.18).

GC: t.r. = 15.33 min. ($T_i=150^{\circ}\text{C}$, $T_f=250^{\circ}\text{C}$, $t_i=3$ min., $r=5^{\circ}\text{C}/\text{min}$).

IR (film): $\nu(\text{cm}^{-1}) = 3420\text{b.a.}$, 2980m, 2935m, 2878m, 1701f, 1685f, 1477m, 1455m, 1378f, 1367f, 1262m, 1246m, 1170m, 1123m, 1090m, 1056m, 1011m, 861m, 847m, 806d, 769m, 698m.

^1H -RMN (CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 7.60\text{-}7.30$ (m, 5H, CH arom.), 5.50 (s.a., 1H, CHOH), 4.66 (b.a., 1H, CH), 4.15-4.05 (m, 2H, CH_2O), 2.8 (b.a., 1H, CHOH), 1.65 (s.a., 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.53-1.49 (2s.a., 12H, [$\text{C}(\text{CH}_3)_3 + \text{C}(\text{CH}_3)_2$]).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ (ppm)= 151.5 (NCO), 140.6 (C arom.), 128.4, 128.2, 126.6 (3s, CH arom), 94.2 (C(CH₃)₂), 85.4 (C \equiv C), 81.9 i 80.4 (2s, C \equiv C i C(CH₃)₃), 68.6 (CH₂O), 64.4 (CHOH), 48.6 (CH), 28.3 (C(CH₃)₃), 25.9 (C(CH₃)₂), 24.4 (C(CH₃)₂).

EM m/e (%): 331 (M⁺, 0), 215 (5), 214 (32), 115 (5), 114 (5), 105 (22), 82 (6), 77 (14), 58 (6), 57 (100), 56 (7), 51 (8).

3.2.3.3 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL (4*R*)-4-[3-HIDROXI-3-(3,4,5-TRIMETOXIFENIL)-1-PROPINIL]-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (112b).

La reacció entre **113** (0.81 g, 3.60 mmol), n-BuLi 2M en ciclohexà (2.07 ml, 4.14 mmol) i 3,4,5-trimetoxibenzaldehid >98% (777 mg, 3.96 mmol) dóna lloc a 1.18 g (93%) de **112b** en forma de goma groguenca.

TLC: r.f. = 0.24 hexà/AcOEt (1:1). Revelador: solució KMnO₄.

GC: t.r.= 19.04 min. (T_i=200°C, T_f=280°C, t_i=3 min., r=5°C/min).

IR (film): ν (cm⁻¹)= 3444b.a., 2979m, 2937m, 2882m, 2839d, 1698f, 1594m, 1504m, 1461m, 1383f, 1332m, 1238m, 1169m, 1125f, 1096m, 1056m, 1008m, 846m, 808d, 771d, 668d, 523d.

¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm)= 6.81(s, 2H, CH arom.), 5.44 (s, 1H, CHOH), 4.66 (b.a., 1H, CH), 4.10-4.05 (m, 2H, CH₂O), 3.89 (s, 6H, 2xOCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 2.51 (b.a, 1H, CHOH), 1.65 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.53-1.48 (2s.a., 12H, [C(CH₃)₃ + C(CH₃)₂]).

¹³C-RMN (CDCl₃)*: δ (ppm)= 153.2 (C arom.), 151.4 (NCO), 137.8 (C arom.), 136.2 (C arom.), 103.7 (CH arom), 94.1 (C(CH₃)₂), 85.4 (C \equiv C), 81.8 i (80.7+80.3) (C(CH₃)₃ i C \equiv C), 68.6 (CH₂O), 64.5 (CHOH), 60.7 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 48.6 (CH), 28.3 (C(CH₃)₃), 26.9+26.1 (C(CH₃)₂), 25.1+24.3 (C(CH₃)₂).

EM (m/e (%), i.e): 422 ([M+1]⁺, 7), 421 (M⁺, 27), 365(14), 306(14), 288(22), 246(30), 169 (11), 57(100).

*Alguns grups de senyals estan desdoblats donada la presència, a temperatura ambient, de dos rotàmers. Els termes sumats indiquen els desplaçaments d'aquests dos rotàmers.

3.2.3.4 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL (4*R*)-4-(3-BENZO[*d*][1,3]DIOXOL-5-IL-3-HIDROXI-1-PROPINIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (112c).

La reacció entre **113** (1.5 g, 6.67 mmol), n-BuLi 2M en ciclohexà (3.67 ml, 7.34 mmol) i piperonal (1.10 g, 7.34 mmol) dóna lloc a 2.4 g (96%) de **112c** en forma d'oli groc.

TLC: r.f. = 0.23 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: solució KMnO₄.

GC: t.r. = 5.13 min. (T_i=150°C, T_f=250°C, t_i=3 min., r=5°C/min).

IR (film): $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 3700-3100b.a., 2981m, 2934m, 2884m, 1700f, 1614d, 1487m, 1444m, 1385f, 1372f, 1246f, 1170m, 1093m, 1041m, 1011d, 937m, 864m, 848m, 813d, 771m, 672d.

¹H-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 7.05-6.75 (m, 3H, CH arom.), 5.96 (s, 2H, OCH₂O), 5.38 (s.a., 1H, CHOH), 4.65 (b.a., 1H, CH), 4.15-4.05 (m, 2H, CH₂O), 3.46 (b.a., 0.5H, CHOH), 2.88 (b.a., 0.5H, CHOH), 1.64 (s.a., 3H, C(CH₃)₂), 1.51-1.48 (2s, 12H, [C(CH₃)₃ + C(CH₃)₂]).

¹³C-RMN (CDCl₃)*: $\delta(\text{ppm})$ = 151.3 (NCO), 147.8, 147.5, 134.8 (3s, C arom.), 120.3+120.2 (CH arom), 107.9, 107.4 (2s, CH arom), 101.2+101.1 (OCH₂O), 94.0 (C(CH₃)₂), 85.3 (C≡C), 81.9 (C≡C), 80.4 (C(CH₃)₃), 68.6 (CH₂O), 64.2+64.1 (CHOH), 48.6 (CH), 28.3+28.2 (C(CH₃)₃), 26.7+26.0 (C(CH₃)₂), 25.2+24.3 (C(CH₃)₂).

EM m/e (% , i.e) : 375 (M⁺, 0), 319 (10), 260 (10), 242 (20), 200 (36), 149 (10), 57 (100).

*Alguns grups de senyals estan desdoblats donada la presència, a temperatura ambient, de dos rotàmers. Els termes sumats indiquen els desplaçaments d'aquests dos rotàmers. La temperatura de coalescència per aquest producte es troba entre 60-70°C.

3.2.3.5 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL (4*R*)-4-(3-HIDROXI-3-(2-TIENIL)-1-PROPINIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (112d).

La reacció entre **113** (2.74 g, 12.2 mmol), n-BuLi 2M en ciclohexà (7.3 ml, 14.6 mmol) i tiofencarbaldehid >98% (1.53 g, 13.4 mmol) dóna lloc a 2.95g (72%) de **112d** en forma d'oli groc.

TLC: r.f.= 0.26 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: KMnO₄.

GC: t.r.= 12.45 min. (T_i=200°C, T_f=280°C, t_i=3 min., r=5°C/min).

IR (film): $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 3422b.a., 2979m, 2934m, 2879d, 1699f, 1457d, 1379f, 1367f, 1246m, 1170m, 1116m, 1090m, 1056m, 845d, 703d.

¹H-RMN (CDCl₃): δ(ppm)= 7.27 (d, 1H, *J*=4.8Hz, *CH* arom.), 7.16 (d, 1H, *J*=3.8Hz, *CH* arom.), 6.95 (dd, 1H, *J*=4.8Hz, *J'*=3.8Hz, *CH* arom.), 5.67 (s.a, 1H, *CHOH*), 4.64 (b.a., 1H, *CH*), 4.10-4.05 (m, 2H, *CH*₂O), 3.66 i 3.46 (2b.a., 1H, *CHOH*), 1.64 (s, 3H, C(*CH*₃)₂), 1.51-1.48 (2s, 12H, [C(*CH*₃)₃ + C(*CH*₃)₂]).

¹³C-RMN (CDCl₃)*: δ(ppm)= 151.4 (NCO), 144.8 (*C* arom.), 126.5, 125.7, 125.3 (3s, *CH* arom.), 94.3 (C(*CH*₃)₂), 84.6 (C≡C), 81.4 i 80.4 (C(*CH*₃)₃ i C≡C), 68.5 (*CH*₂O), 59.9 (*CHOH*), 48.6 (*CH*), 28.3 (C(*CH*₃)₃), 26.7+26.0 (C(*CH*₃)₂), 25.2+24.3 (C(*CH*₃)₂).

EM (m/e (%), FAB⁺): 339 ([*M*+2]⁺, 0), 338 ([*M*+1]⁺, 1), 337 (*M*⁺, 1), 265 (21), 264 (100), 236 (10), 234 (15), 222 (13), 206 (21), 204 (11).

*Alguns grups de senyals estan desdoblats donada la presència, a temperatura ambient, de dos rotàmers. Els termes sumats indiquen els desplaçaments d'aquests dos rotàmers.

3.2.3.6 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL (4*R*)-4-[3-(2-FURIL)-3-HIDROXI-1-PROPINIL]-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (112e).

La reacció entre **113** (1.5 g, 6.67 mmol), n-BuLi 2M en ciclohexà (4.0 ml, 8.0 mmol) i furfural (0.61 ml, 7.34 mmol) dóna lloc a 2.04 g (95%) de **112e** en forma de sòlid marronós.

TLC: r.f. = 0.40 hexà/AcOEt (1:1). Revelador KMnO₄

GC: t.r.= 14.04 min. (T_i=150°C, T_f=250°C, t_i=3 min., r=10°C/min).

IR (KBr): ν(cm⁻¹)= 3420b.a., 2981m, 2933m, 2880m, 1700f, 1671f, 1503d, 1477m, 1458m, 1403f, 1385f, 1373f, 1264m, 1247m, 1211d, 1170m, 1124d, 1093m, 1056m, 1009m, 847m, 813d, 769m, 740m, 672m.

¹H-RMN (CDCl₃): δ(ppm)= 7.45-7.40 (m, 1H, *CH* arom.), 6.46 (b.a., 1H, *CH* arom.), 6.40-6.35 (m, 1H, *CH* arom.), 5.48 (s.a., 1H, *CHOH*), 4.66 (b.a., 1H, *CH*), 4.15-4.05 (m, 2H, *CH*₂O), 2.75 (b.a., 1H, *CHOH*), 1.65 (s.a., 3H, C(*CH*₃)₂), 1.53-1.42 (2s, 12H, [C(*CH*₃)₃+C(*CH*₃)₂]).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ(ppm)= 153.0 (*C* arom), 151.5 (NCO), 142.8, 110.3, 107.7 (3s, *CH* arom.), 94.3 (C(*CH*₃)₂), 84.5 (C≡C), 80.5 i 79.6 (C≡C i C(*CH*₃)₃), 68.5 (*CH*₂O), 58.0 (*CHOH*), 48.6 (*CH*), 28.3 (C(*CH*₃)₃), 26.0 (C(*CH*₃)₂), 24.4 (C(*CH*₃)₂).

EM m/e (%): 321 (*M*⁺, 0), 206 (9), 188 (10), 146 (23), 91 (5), 58 (5), 57 (100), 56 (6), 55 (4), 51 (5).

3.2.4 SÍNTESI DE IBX (163)

Sobre una barreja d'àcid 2-iodobenzoic **162** (6.55 g, 26.41mmol) i 58 ml d'H₂SO₄ 0.73 M a 55°C s'addiciona, en porcions, durant 30 min., i amb agitació forta, KBrO₃ (5.86 g, 35.12 mmol), procés en el qual s'observa una forta evolució de vapors de Br₂. Seguidament, es porta el sistema fins a 68°C i es deixa reaccionar durant 4.5h. La mescla de reacció es refreda en un bany a 0°C, es filtra i el sòlid obtingut es renta amb H₂O (79 ml, 3ml/mmol), èter (2x4ml, 2x0.15 ml/mmol) i acetona (2x4ml, 2x0.15 ml/mmol). S'obtenen 6.82 g (92%) de **163** com un sòlid blanc.

IR (KBr): ν = 3434 b.a., 2928 b.a., 2407 b.a., 2377d, 1636f, 1604f, 1561m, 1439m, 1337m, 1299m, 1246d, 1143d, 1113d, 1017d, 834m, 782m, 746m, 694m, 677d, 647d, 627d, 592m, 546m, 477d, 440m.

3.2.5 SÍNTESI DE CETONES ACETILÈNIQUES (111)

Procediment A

Una quantitat calculada de MnO₂ (5-10 eq.) s'addiciona tota de cop sobre una solució de l'alcohol propargílic **112** en diclorometà (3-6 ml/mmol) refredada a 0°C. La suspensió s'agita vigorosament 1 h a 0°C i després 4 h a t.a. Es filtra sobre MgSO₄, s'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el residu es purifica per cromatografia flash a través de sílica gel i amb hexà/AcOEt com eluent.

Procediment B

L'alcohol propargílic **112** es dissol en DMSO (3.8 ml/mmol) i s'addiciona IBX **163** (1.5 eq.). La mescla resultant s'agita vigorosament a t.a. durant 4 h, es dilueix amb H₂O (15 ml/mmol) i s'extrau amb AcOEt (3 x 38 ml/mmol). La combinació de fases orgàniques es renta amb solució saturada d'NaCl (5 ml/mmol), s'asseca amb MgSO₄ anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es purifica per cromatografia flash amb sílica gel i amb hexà/AcOEt com eluent.

Procediment C

L'alcohol propargílic **112** es dissol en THF (4 ml/mmol) i s'addiciona IBX **163** (2 eq.). La mescla es reflueix durant 20 h, es deixa assolir la t.a., es dilueix amb THF (20ml/mmol), es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda.

El cru resultant es dissol en AcOEt (6ml/mmol) i es renta amb H₂O (3x5ml/mmol).

La fase orgànica s'asseca sobre MgSO₄ anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es purifica per cromatografia flash amb sílica gel i amb hexà/AcOEt com eluent.

3.2.5.1 SÍNTESI D' 1-FENIL-4-TETRAHIDRO-2H-2-PIRANILOXI-2-BUTIN-1-ONA (430).

La reacció entre **433** (860 mg, 3.49 mmol) i MnO₂ (7.89 g, 90.74 mmol) en CH₂Cl₂ (23 ml) segons el **procediment A** dóna lloc a 447 mg (51%) de **430** en forma d'oli taronja.

TLC: r.f. = 0.55 hexà/AcOEt (2:1). Revelador: làmpada UV/solució KMnO₄.

IR (film): $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 3063d, 2944m, 2871m, 2853m, 2230m, 1647f, 1598m, 1581m, 1450m, 1344d, 1313m, 1264f, 1202d, 1176m, 1122m, 1031m, 942d, 903m, 871d, 701m.

¹H-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 8.20-8.15 (m, 2H, CH arom.), 7.70-7.50 (m, 3H, CH arom.), 4.93 (t, $J=3.0\text{Hz}$, OCHO), 4.59 (s, 2H, CH₂OTHP), 3.95-3.85 (m, 1H, OCH₂CH₂), 3.70-3.60 (m, 1H, OCH₂CH₂), 1.90-1.60 (m, 6H, 3xCH₂).

¹³C-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 177.5 (CO), 136.5 (C arom.), 134.2, 129.6, 128.6 (3s, CH arom.), 97.4 (OCHO), 90.41 (C≡C), 83.5 (C≡C), 62.1 (OCH₂CH₂), 54.1 (CH₂OTHP), 30.1, 25.2, 18.9 (3s, CH₂).

3.2.5.2 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL (4R)-2,2-DIMETIL-4-(3-FENIL-3-OXO-1-PROPINIL)-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (111a).

a) La reacció entre **112a** (1.95 g, 5.89 mmol) i MnO₂ (2.56 g, 29.45 mmol) en CH₂Cl₂ (18 ml) segons el **procediment A** dóna lloc a 1.54 g (80%) de **111a** en forma de sòlid blanc de p.f. = 77-78°C.

b) La reacció entre **112a** (50.3 mg, 0.152 mmol) i IBX **163** (63.3 mg, 0.228 mmol) en DMSO (0.6 ml) segons el **procediment B** dóna lloc a 46.1 mg (92%) de **111a** en forma de sòlid blanc.

c) La reacció entre **112a** (52.4 mg, 0.158 mmol) i IBX **163** (87.7 mg, 0.316 mmol) en THF (0.6 ml) segons el **procediment C** dona lloc a 46.1 mg (72%) de **111a** en forma de sòlid blanc.

$[\alpha]_D^{20} = -141.6^\circ$ (c=1.11, MeOH).

TLC: r.f. = 0.40 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: solució KMnO₄.

GC: t.r.= 12.62 min. (T_i=200°C, T_f=280°C, t_i=3 min., r=5°C/min).

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1}) = 2980\text{m}, 2932\text{m}, 2230\text{m}, 1704\text{f}, 1650\text{f}, 1598\text{d}, 1581\text{d}, 1477\text{d}, 1451\text{m}, 1377\text{f}, 1367\text{f}, 1314\text{d}, 1264\text{f}, 1210\text{m}, 1112\text{m}, 1090\text{m}, 1056\text{m}, 857\text{m}, 838\text{m}, 806\text{d}, 769\text{m}, 703\text{m}.$

¹H-RMN (DMSO-d₆, T=60°C): $\delta(\text{ppm}) = 8.20\text{-}8.15$ (m, 2H, CH arom.), 7.85-7.65 (m, 3H, CH arom.), 5.04 (dd, J=5.8Hz, J'=2.6Hz, 1H, CH), 4.30 (dd, J=9.1Hz, J'=5.8Hz, 1H, sist.AB CH₂O), 4.22 (dd, J=9.1Hz, J'=2.6Hz, 1H, sist.AB CH₂O), 1.69 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.58 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.56 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN (DMSO-d₆, T=60°C): $\delta(\text{ppm}) = 176.5$ (CO), 150.5 (NCO), 136.1 (C arom.), 134.2, 128.6, 128.5 (3s, CH arom.), 93.8 (C(CH₃)₂), 93.5 (C≡C), 79.9 (C(CH₃)₃), 79.1 (C≡C), 67.3 (CH₂O), 48.1 (CH), 27.7 (C(CH₃)₃), 25.9 (C(CH₃)₂), 24.0 (C(CH₃)₂).

EM (m/e (%), i.e.): 329 (M⁺, 0), 314 (6), 215 (15), 214 (100), 172 (6), 171 (5), 115 (6), 114 (8), 105 (36), 77 (15), 58 (5), 57 (86), 56 (6), 51 (6).

3.2.5.3 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL (4R)-2,2-DIMETIL-4-[3-OXO-3-(3,4,5-TRIMETOXIFENIL)-1-PROPINIL]-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (111b).

La reacció entre **112b** (1.16g, 2.77 mmol) i IBX (1.16g, 4.15 mmol) en DMSO (10ml) segons el **procediment B** dona lloc a 1.08g (94%) de **111b** en forma de goma groga.

$[\alpha]_D^{20} = -125.9^\circ$ (c=0.83, MeOH).

TLC: r.f. = 0.50 hexà/AcOEt (1:1). Revelador: solució KMnO₄.

GC: t.r.= 20.21 min. (T_i=200°C, T_f=280°C, t_i=3 min., r=5°C/min).

IR (film): $\nu(\text{cm}^{-1}) = 2979\text{m}, 2939\text{m}, 2882\text{m}, 2840\text{d}, 2223\text{m}, 1696\text{f}, 1644\text{m}, 1582\text{m}, 1503\text{m}, 1463\text{m}, 1415\text{m}, 1376\text{f}, 1332\text{f}, 1232\text{m}, 1209\text{m}, 1173\text{m}, 1128\text{m}, 1062\text{m}, 1002\text{m}, 916\text{d}, 862\text{m}, 846\text{m}, 771\text{d}, 744\text{d}, 676\text{d}.$

¹H-RMN (DMSO-d₆, T=60°C): $\delta(\text{ppm}) = 7.47$ (s, 2H, CH arom.), 5.04 (dd, J=5.8Hz, J'=2.6Hz, 1H, CH), 4.35-4.20 (m, 2H, CH₂O), 3.97 (s, 6H, 2xOCH₃), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 1.69 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.59 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.55 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN (DMSO-d₆, T=60°C): δ(ppm)= 175.3 (CO), 152.8 (C arom.), 150.6 (NCO), 143.8, 131.3 (2s, C arom.), 107.0 (CH arom.), 93.6 i 93.4 (C≡C i C(CH₃)₂), 80.0 i 78.9 (C≡C i C(CH₃)₃), 67.5 (CH₂O), 60.1 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 48.2 (CH), 27.7 (C(CH₃)₃), 26.2 (C(CH₃)₂), 24.1 (C(CH₃)₂).

EM (m/e (%), FAB⁺): 420 ([M+1]⁺, 14), 419 (M⁺, 35), 365 (15), 364 (69), 363 (20), 320 (17), 306 (21), 305 (10), 304 (32), 196 (14), 195 (100),

3.2.5.4 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL (4*R*)-4-(3-BENZO[*d*][1,3]DIOXOL-5-IL-3-OXO-1-PROPINIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (111c).

a) La reacció entre **112c** (0.69 g, 1.85 mmol) i MnO₂ (1.61 g, 18.5 mmol) en CH₂Cl₂ (10ml) segons el **procediment A** dona lloc a 0.48 g (70%, sobre producte recristal·litzat d'etanol) de **111c** en forma de sòlid blanc de p.f.= 99-100°C.

b) La reacció entre **112c** (2.37 g, 7.20 mmol) i IBX (3.0 g, 10.8 mmol) segons el **procediment B** dona lloc a 2.16 g (92%) de **111c** en forma de sòlid blanc.

[**a**]_D²⁴ = -113.1° (c=0.61, MeOH).

TLC: r.f. = 0.41 hexà/AcOEt (3:1) (0.59 amb 1:1). Revelador: solució KMnO₄.

GC: t.r.= 17.18 min. (T_i=200°C, T_f=280°C, t_i=3 min., r=5°C/min).

IR (KBr): ν(cm⁻¹)= 2981m, 2934m, 2220m, 1700f, 1640m, 1602m, 1504m, 1488m, 1447f, 1377f, 1367f, 1261f, 1210m, 1166m, 1098m, 1038m, 933m, 900d, 850m, 830d, 806d, 770d, 747m, 717d, 703m.

¹H-RMN (DMSO-d₆, T=60°C): δ(ppm)= 7.84 (d, J=8Hz, 1H, CH arom.), 7.55 (s, 1H, CH arom.), 7.15 (d, J=8Hz, 1H, CH arom.), 6.26 (s, 2H, OCH₂O), 5.05-5.00 (m, 1H, CH), 4.30-4.15 (m, 2H, CH₂O), 1.68 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.57 (s.a., 12H, C(CH₃)₃+ C(CH₃)₂).

¹³C-RMN (DMSO-d₆, T=60°C): δ(ppm)= 174.6 (CO), 152.7 (C arom.), 150.5 (NCO), 148.0, 131.1 (2s, C arom.), 126.3, 108.0, 107.2 (3s, CH arom.), 102.2 (OCH₂O), 93.5 (C(CH₃)₂), 92.9 (C≡C), 80.0 (C(CH₃)₃), 79.0 (C≡C), 67.4 (CH₂O), 48.2 (CH), 27.7 (C(CH₃)₃), 26.1 (C(CH₃)₂), 24.1 (C(CH₃)₂).

EM m/e (%): 373 (M⁺, 1), 317 (10), 259 (14), 258 (49), 215 (5), 149 (28), 121 (5), 65 (5), 58 (5), 57 (100), 56 (7).

A.E.:	Calculat per C ₂₀ H ₂₃ NO ₆ :	C 64.33% H 6.21% N 3.75%
	Experimental:	C 64.21% H 6.20% N 3.68%

3.2.5.5 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL (4*R*)-2,2-DIMETIL-4-[3-OXO--3-(2-TIENIL) -1-PROPINIL]-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (111d).

La reacció entre **112d** (2.84g, 8.43 mmol) i IBX (3.54g, 12.64 mmol) segons el **procediment B** dóna lloc a 2.56g (91%) de **111d** en forma de sòlid blanc de p.f.= 119-120°C.

$[\alpha]_D^{20} = -155.8^\circ$ (c=0.96, MeOH).

TLC: r.f.= 0.33 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: solució KMnO₄.

GC: t.r.= 23.08 min. (T_i=150°C, T_f=280°C, t_i=3 min., r=5°C/min).

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1}) = 2972\text{m}, 2936\text{d}, 2884\text{d}, 2232\text{m}, 1696\text{f}, 1622\text{m}, 1514\text{d}, 1413\text{m}, 1384\text{f}, 1338\text{d}, 1283\text{m}, 1260\text{m}, 1239\text{m}, 1170\text{m}, 1148\text{m}, 1112\text{m}, 1090\text{m}, 1057\text{m}, 846\text{d}, 751\text{d}, 731\text{d}.$

¹H-RMN (DMSO-d₆, T=60°C): $\delta(\text{ppm}) = 8.21$ (d, $J=4.8$, 1H, CH arom.), 8.05 (d, $J=3.2$, 1H, CH arom.), 7.40-7.35 (m, 1H, CH arom.), 5.05-5.00 (m, 1H, CH), 4.35-4.20 (m, 2H, CH₂O), 1.68 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.57 (s.a, 12H, [C(CH₃)₃ + C(CH₃)₂]).

¹H-RMN (DMSO-d₆, T=80°C): $\delta(\text{ppm}) = 8.17$ (dd, $J=4.8\text{Hz}, J'=1\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 8.04 (dd, $J=3.8\text{Hz}, J'=1\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 7.38 (dd, $J=4.8\text{Hz}, J'=3.8\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 5.01 (dd, $J=6\text{Hz}, J'=2.6\text{Hz}$, 1H, CH), 4.29 (dd, $J=9\text{Hz}, J'=6\text{Hz}$) + 4.19 (dd, $J=9\text{Hz}, J'=2.6\text{Hz}$); 2H, sist.AB CH₂O), 1.69 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.60 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.58 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN (DMSO-d₆, T=60°C): $\delta(\text{ppm}) = 168.3$ (CO), 150.5 (NCO), 143.6 (C arom.), 136.8 (CH arom.), 135.4 (CH arom.), 128.6 (CH arom.), 93.6 (C(CH₃)₂), 92.3 (C≡C), 80.0 (C(CH₃)₃), 78.7 (C≡C), 67.4 (CH₂O), 48.1 (CH), 27.7 (C(CH₃)₃), 26.1 (C(CH₃)₂), 24.1 (C(CH₃)₂).

EM (m/e (%), FAB⁺): 337 ([M+2]⁺, 0), 336 ([M+1]⁺, 4), 335 (M⁺, 3), 281 (20), 280 (100), 237 (12), 236 (73), 234 (27), 223 (13), 222 (90), 221 (13), 220 (73).

3.2.5.6 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL (4*R*)-2,2-DIMETIL-4-[3-(2-FURIL)-3-OXO-1-PROPINIL]-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (111e).

La reacció entre **112e** (1.97 g, 6.14 mmol) i IBX (2.56 g, 9.21 mmol) segons el **procediment B** dóna lloc a 1.81 g (93%) de **111e** en forma de sòlid blanc de p.f. = 165-166°C.

$[\alpha]_D^{20} = -191.7^\circ$ (c = 0.42, MeOH).

TLC: r.f.= 0.22 hexà/AcOEt (3:1) (0.56 amb 1:1). Revelador: solució KMnO₄.

GC: t.r.= 13.06 min. (T_i=150°C, T_f=280°C, t_i=3 min., r=10°C/min).

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1}) = 3123\text{m}, 2992\text{d}, 2971\text{m}, 2926\text{m}, 2856\text{d}, 2228\text{m}, 1694\text{f}, 1637\text{f}, 1563\text{d}, 1469\text{m}, 1391\text{f}, 1365\text{m}, 1340\text{m}, 1307\text{m}, 1265\text{d}, 1241\text{m}, 1174\text{m}, 1152\text{m}, 1125\text{m}, 1095\text{m}, 1061\text{m}, 1029\text{d}, 983\text{d}, 923\text{d}, 852\text{d}, 827\text{d}, 800\text{m}, 770\text{d}, 744\text{d}, 674\text{d}, 601\text{d}.$

^1H -RMN (DMSO- d_6 , T=60°C): $\delta(\text{ppm}) = 8.23$ (dd, $J=1.7\text{Hz}$, $J'=0.8\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 7.55 (dd, $J=3.6\text{Hz}$, $J'=0.8\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 6.87 (dd, $J=3.6\text{Hz}$, $J'=1.7\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 4.99 (dd, $J=5.7\text{Hz}$, $J'=2.6\text{Hz}$, 1H, CH), 4.35-4.10 (m, 2H, CH_2O), 1.68 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.58 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.56 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C -RMN (DMSO- d_6 , T=60°C): $\delta(\text{ppm}) = 163.0$ (CO), 152.2 (C arom.), 150.5 (NCO), 149.3 (CH arom.), 121.5 (CH arom.), 112.8 (CH arom.), 93.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 92.0 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 79.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 78.5 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 67.3 (CH_2O), 48.1 (CH), 27.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 24.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

3.2.6 SÍNTESI GENERAL DE BENZO[b][1,4]TIAZEPINES (180)

Sobre una dissolució de la cetona acetilènica corresponent **111a-e** en THF anhidre (2.1ml/mmol) refredada a -78°C , s'hi addiciona la quantitat necessària de *o*-aminotiofenol **179** (1.2-1.6eq) dissolt en THF anhidre (1ml/mmol). Es deixa reaccionar sota agitació a -78°C controlant el grau d'avanç de la reacció per TLC. Quan tot el producte de partida s'ha consumit es porta molt lentament el sistema a 0°C i s'hi afegeix de cop PPTS (20% molar).* Es deixa reaccionar de 0°C a t.a. sota agitació controlant per TLC.

S'addicionen uns ml de solució a pH=7.1 de tampó fosfat 0.1M i la fase aquosa s'extrau amb AcOEt. La combinació de fases orgàniques es renta amb H_2O i solució saturada de NaCl, s'asseca sobre MgSO_4 anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda.

El cru es purifica per cromatografia en columna a través de sílica gel utilitzant una mescla hexà/AcOEt com a eluent.

***Síntesi de *p*-toluensulfonat de piridini (PPTS)**

A t.a. es barregen 0.5 g (2.63 mmol) d'àcid *p*-toluensulfònic monohidratat i 1 ml (13.15 mmol, 5 eq) de piridina i es deixa reaccionar durant 30 min.

S'elimina la piridina a pressió reduïda i el sòlid obtingut es recristal·litza en acetona. S'obtenen 613 g (93%) de PPTS com un sòlid blanc.

3.2.6.1 SÍNTESI DE *tert*-BUTIL (4S)-4-(4-FENILBENZO[*b*][1,4]TIAZEPIN-2-IL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (180a).

La reacció entre **111a** (200 mg, 0.608 mmol) i *o*-aminotiofenol **179** (121.6 mg, 0.973 mmol) en THF anhidre (3.1ml/mmol) a -78°C durant 9.5 h., posterior addició de PPTS (30.5 mg, 0.12 mmol) a 0°C i reacció (de 0°C a t.a.) durant 9 h. va donar lloc a **180a** (251.7 mg, 95%) com una escuma groga.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -46.9^{\circ}$ ($c = 0.64$, MeOH).

TLC: r.f. = 0.52 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: làmpada UV.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1}) = 3060\text{d}, 2979\text{m}, 2931\text{m}, 2875\text{d}, 1701\text{f}, 1626\text{d}, 1570\text{d}, 1455\text{m}, 1370\text{f}, 1296\text{d}, 1259\text{m}, 1210\text{d}, 1168\text{m}, 1101\text{m}, 1060\text{m}, 851\text{m}, 762\text{m}, 694\text{m}.$

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , $\text{T}=60^{\circ}\text{C}$): $\delta(\text{ppm}) = 8.10\text{-}7.30$ (m, 9H, CH arom.), 6.76 (s, 1H), 4.80-4.75 (m, 1H, CH), 4.31 (dd, 1H, $J=9.2\text{Hz}$, $J'=7\text{Hz}$, sist. AB CH_2O), 3.94 (dd, 1H, $J=9.2\text{Hz}$, $J'=3.4\text{Hz}$, sist. AB CH_2O), 1.78 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.60 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.40 (s.a, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6 , $\text{T}=60^{\circ}\text{C}$): $\delta(\text{ppm}) = 164.2$ (C arom.), 151.2, 150.8, 149.2 (3s, C arom. i NCO), 138.3 (C arom.), 131.6, 130.5, 129.0, 128.1 (4s, CH arom.), 127.1 (C arom.), 126.9, 126.4, 125.6, 124.4 (4s, CH arom.), 94.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 79.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 66.9 (CH_2O), 62.4 (CH), 27.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 23.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

EM (m/e (%), i.e): 438 ($[\text{M}+2]^+$, 0), 437 ($[\text{M}+1]^+$, 2), 436 (M^+ , 5), 289 (20), 262 (13), 261 (30), 57 (100).

3.2.6.2 SÍNTESI DE *tert*-BUTIL (4S)-2,2-DIMETIL-4-[4-(3,4,5-TRIMETOXIFENIL)BENZO[*b*][1,4]TIAZEPIN-2-IL]-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (180b).

La reacció entre **111b** (775 mg, 1.85 mmol) i *o*-aminotiofenol **179** (279 mg, 2.22 mmol) en THF anhidre (3.1ml/mmol) a -78°C durant 5.5 h., posterior addició de PPTS (93 mg, 0.37 mmol) a 0°C i reacció (de 0°C a t.a.) durant 14 h. va donar lloc a **180b** (914 mg, 94%) com una goma groga.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -157.6^{\circ}$ ($c = 1.03$, MeOH).

TLC: r.f. = 0.22 hexà/AcOEt (3:1)(0.52 amb 1:1). Revelador: làmpada UV/anisaldehyd

IR (film): $\nu(\text{cm}^{-1}) = 3057\text{d}, 2973\text{m}, 2934\text{m}, 2876\text{m}, 1698\text{f}, 1626\text{d}, 1573\text{m}, 1503\text{m}, 1457\text{m}, 1411\text{d}, 1372\text{f}, 1339\text{m}, 1256\text{m}, 1206\text{d}, 1170\text{m}, 1126\text{m}, 1064\text{d}, 1006\text{d}, 849\text{m}, 762\text{m}, 699\text{d}.$

¹H-RMN (DMSO-d₆, T=60°C): δ(ppm)= 7.55-7.30 (m, 6H, CH arom.), 6.76 (s, 1H), 4.77 (dd, *J*=6.9Hz, *J'*=3.3Hz, 1H, CH), 4.35-4.10 (m, 2H, CH₂O), 3.98 (s, 6H, 2xOCH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 1.80 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.60 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.37 (s.a, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN (DMSO-d₆, T=60°C): δ(ppm)= 163.6 (C arom.), 153.1, 150.9, 150.6, 149.1 (4s, C arom.+ NCO), 140.9, 133.5 (2s, C arom.), 131.6, 128.9 (2s, CH arom.), 127.1 (C arom.), 126.2, 125.6, 122.6, 105.8 (4s, CH arom.), 93.9 (C(CH₃)₂), 79.3 (C(CH₃)₃), 66.8 (CH₂O), 62.6 (CH), 59.8 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 27.4 (C(CH₃)₃), 25.8 (C(CH₃)₂), 24.1 (C(CH₃)₂).

EM (m/e (%), FAB⁺): 529 (11), 528 ([M+2]⁺, 31), 527 ([M+1]⁺, 100), 526 (M⁺, 14), 471 (28), 391 (18), 327 (12), 326 (46), 279 (15).

3.2.6.3 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL (4S)-4-(4-BENZO[*d*][1,3]DIOXOL-5-ILBENZO[*b*][1,4]TIAZEPIN-2-IL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (180c).

La reacció entre **111c** (600 mg, 1.61 mmol) i *o*-aminotiofenol **179** (246 mg, 1.93 mmol) en THF anhidre (3.1ml/mmol) a -78°C durant 3.5 h., posterior addició de PPTS (83 mg, 0.32 mmol) a 0°C i reacció (de 0°C a t.a.) durant 12 h. va donar lloc a **180c** (741 mg, 96%) com una escuma groga.

[**a**]_D²⁰ = -21.5° (c = 0.72, MeOH).

TLC: r.f. = 0.37 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: làmpada UV/anisaldehyd

IR (KBr): ν(cm⁻¹)= 2976m, 2926m, 2856m, 1699f, 1626d, 1591d, 1571d, 1487m, 1443m, 1370f, 1296m, 1249f, 1210d, 1168m, 1100m, 1038m, 937d, 850d, 810d, 761m.

¹H-RMN (CDCl₃): δ(ppm)= 7.65-7.10 (m, 6H, CH arom.), 6.87 (d, *J*=8Hz, 1H, CH arom.), 6.49 (s, 1H), 6.05 (s, 2H, OCH₂O), 4.59 (b.a, 1H, CH), 4.21 (dd, *J*=9.1Hz, *J'*=6.9Hz, 1H, CH₂O), 3.99 (b.a, 1H, CH₂O), 1.81-1.23 [(1.81, s.a), (1.68, s.a), (1.56, s.a), (1.23, s.a)]; 15H, C(CH₃)₂ + C(CH₃)₃].

¹³C-RMN (CDCl₃)*: δ(ppm)= 164.3+163.6 (C arom.), 151.6, 150.6, 150.0+149.7 (C arom.i NCO), 148.2, 133.5 (2s, C arom.), 132.0, 130.9, 129.2, 128.8 (4s, CH arom.), 128.2+127.5 (C arom.), 126.4+126.2 (CH arom.), 124.7+124.0 (CH arom.), 123.4+123.0 (CH arom.), 107.8+107.4 (CH arom.), 101.9+101.5 (OCH₂O), 95.2+94.6 (C(CH₃)₂), 80.8+80.4 (C(CH₃)₃), 67.5+67.2 (CH₂O), 63.2 (CH), 28.3+28.0 (C(CH₃)₃), 26.9+26.1 (C(CH₃)₂), 24.6+23.4 (C(CH₃)₂).

EM (m/e (%), i.e): 482 ([M+2]⁺, 0), 481 ([M+1]⁺, 1), 480 (M⁺, 5), 448 (25), 334 (14), 333 (53), 317 (10), 304 (23), 83 (10), 71 (10), 69 (13), 57 (100), 56 (12), 55 (18).

* Molts grups de senyals estan desdoblats donada la presència, a temperatura ambient, de dos rotàmers. Els termes sumats indiquen els desplaçaments d'aquests dos rotàmers. La temperatura de coalescència per aquest producte es troba entre 60-70°C.

3.2.6.4 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL (4*S*)-2,2-DIMETIL-4-[4-(2-TIENIL)BENZO[*b*][1,4]TIAZEPIN-2-IL]-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (180d).

La reacció entre **111d** (850 mg, 2.54 mmol) i *o*-aminotiofenol **179** (382 mg, 3.05 mmol) en THF anhidre (3.1ml/mmol) a -78°C durant 10 h., posterior addició de PPTS (127 mg, 0.508 mmol) a 0°C i reacció (de 0°C a t.a.) durant 15 h. va donar lloc a **180d** (114.3 mg, 96%) com una escuma groga.

$[\alpha]_D^{20} = -83.0^\circ$ (c = 0.97, MeOH).

TLC: r.f. = 0.36 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: làmpada UV/anisaldehyd

IR (film): $\nu(\text{cm}^{-1}) = 3294\text{d}, 3260\text{d}, 3069\text{d}, 2977\text{m}, 2932\text{m}, 2875\text{m}, 1699\text{f}, 1624\text{d}, 1567\text{m}, 1456\text{m}, 1422\text{m}, 1371\text{f}, 1301\text{d}, 1245\text{m}, 1205\text{d}, 1168\text{m}, 1097\text{m}, 1057\text{m}, 939\text{d}, 849\text{m}, 807\text{d}, 761\text{m}, 713\text{m}, 676\text{d}.$

¹H-RMN (DMSO-*d*₆, T=60°C): $\delta(\text{ppm}) = 7.85$ (dd, $J=5.1\text{Hz}, J'=1.0\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 7.61 (dd, $J=3.6\text{Hz}, J'=1.0\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 7.50-7.25 (m, 5H, CH arom.), 6.85 (s, 1H), 4.74 (dd, $J=7.0\text{Hz}, J'=3.8\text{Hz}$, 1H, CH), 4.29 (dd, $J=9.2\text{Hz}, J'=7.0\text{Hz}$, 1H, sist. AB CH₂O), 3.91 (dd, $J=9.2\text{Hz}, J'=3.8\text{Hz}$, 1H, sist. AB CH₂O), 1.81 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.60 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.38 (s.a, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN (DMSO-*d*₆, T=60°C): $\delta(\text{ppm}) = 159.2$ (C arom.), 151.4, 150.8, 148.9 (3s, C arom. i NCO), 145.0 (C arom.), 131.7, 130.9, 129.1, 128.9, 127.6 (5s, CH arom.), 126.7 (C arom.), 126.6, 125.8, 123.5 (3s, CH arom.), 94.0 (C(CH₃)₂), 79.3 (C(CH₃)₃), 66.9 (CH₂O), 62.4 (CH), 27.5 (C(CH₃)₃), 25.6 (C(CH₃)₂), 23.8 (C(CH₃)₂).

EM (m/e (%), FAB⁺): 445 (13), 444 ([M+2]⁺, 28), 443 ([M+1]⁺, 100), 442 (M⁺, 23), 411 (11), 387 (33), 329 (21), 309 (11), 269 (13), 268 (32), 267 (51), 244 (14), 243 (10), 242 (15), 231 (10), 218 (22).

3.2.6.5 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL (4S)-4-[4-(2-FURIL)BENZO[*b*][1,4]TIAZEPIN-2-IL]-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (180e).

La reacció entre **111e** (150 mg, 0.47 mmol) i *o*-aminotiofenol **179** (70.63 mg, 0.56 mmol) en THF anhidre (3.1ml/mmol) a -78°C durant 4.5 h., posterior addició de PPTS (24.5 mg, 0.097 mmol) a 0°C i reacció (de 0°C a t.a.) durant 15 h. va donar lloc a **180e** (114.3 mg, 57%) com un oli groc.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -90.4^{\circ}$ ($c = 1.34$, MeOH).

TLC: r.f. = 0.33 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: làmpada UV/anisaldehyd

IR (film): $\nu(\text{cm}^{-1}) = 3131\text{d}, 3058\text{d}, 2980\text{d}, 2932\text{m}, 2877\text{d}, 1737\text{d}, 1700\text{f}, 1626\text{d}, 1592\text{d}, 1562\text{d}, 1477\text{m}, 1456\text{m}, 1370\text{f}, 1303\text{d}, 1251\text{m}, 1207\text{d}, 1166\text{m}, 1093\text{m}, 1053\text{m}, 1012\text{d}, 944\text{d}, 919\text{d}, 809\text{d}, 850\text{m}, 758\text{m}, 676\text{d}.$

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , T= 60°C): $\delta(\text{ppm}) = 7.96$ (dd, $J = 1.8\text{Hz}$, $J' = 0.8\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 7.55-7.30 (m, 4H, CH arom.), 7.16 (dd, $J = 3.4\text{Hz}$, $J' = 0.8\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 6.77 (dd, $J = 3.4\text{Hz}$, $J' = 1.8\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 6.75 (s, 1H, CH arom.), 4.71 (ddd, $J = 7\text{Hz}$, $J' = 3.6\text{Hz}$, $J'' = 0.8\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 4.27 (dd, $J = 9.2\text{Hz}$, $J' = 7.0\text{Hz}$, 1H, sist. AB CH_2O), 3.88 (dd, $J = 9.2\text{Hz}$, $J' = 3.6\text{Hz}$, 1H, sist. AB CH_2O), 1.80 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.59 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.36 (s.a, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6 , T= 60°C): $\delta(\text{ppm}) = 154.9$ (C arom.), 152.5, 151.7, 150.8, 149.1 (4s, C arom. i NCO), 145.5, 131.8, 129.2, 126.7 (4s, CH arom.), 125.9 (C arom.) 125.8, 123.0, 113.1, 112.0 (4s, CH arom.), 94.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 79.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 66.8 (CH_2O), 62.5 (CH), 27.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 23.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

EM (m/e (%), i.e): 428 ($[\text{M}+2]^+$, 1), 427 ($[\text{M}+1]^+$, 3), 426 (M^+ , 10), 293 (10), 279 (27), 252 (18), 251 (55), 57 (100).

3.2.6.6 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL (4S)-4-(4-HEXILBENZO[*b*][1,4]TIAZEPIN-2-IL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (180f).

La reacció entre la cetona acetilènica corresponent (500 mg, 1.48 mmol) i *o*-aminotiofenol **179** (258 mg, 2.07 mmol) en THF anhidre (3.1ml/mmol) a -78°C durant 9h. i després 12 h. de -78°C a t.a. va donar lloc a **180f** (497.3 mg, 76%), sense necessitat d'addicionar PPTS, com un oli groc.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -79.1^{\circ}$ ($c = 1.11$, MeOH).

TLC: r.f. = 0.52 hexà/AcOEt (3:1) (0.33 amb 5:1). Revelador: anisaldehyd

IR (film): $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 3059d, 2957m, 2930m, 2859m, 1704f, 1631m, 1607d, 1581d, 1459m, 1371f, 1261m, 1170m, 1205d, 1095m, 1063m, 944d, 850m, 806d, 762m, 678d, 590d.

¹H-RMN (DMSO-d₆, T=60°C): $\delta(\text{ppm})$ = 7.50-7.10 (m, 4H, CH arom.), 6.29 (s, 1H), 4.70-4.55 (m, 1H, CH), 4.23 (dd, $J=9.2\text{Hz}$, $J'=7.0\text{Hz}$, 1H, sist. AB CH₂O), 3.82 (dd, $J=9.2\text{Hz}$, $J'=3.4\text{Hz}$, 1H, sist. AB CH₂O), 2.65-2.55 (m, 2H, CH₂C₅H₁₁), 1.85-1.35 [m (1.75, s), (1.55, s), (1.38, s); 23H; (C(CH₃)₂ + (C(CH₃)₃ + (CH₂)₄)], 0.98 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H, (CH₂)₅-CH₃).

¹³C-RMN (DMSO-d₆, T=60°C): $\delta(\text{ppm})$ = 161.4 (C arom.), 150.7, 149.5, 149.2 (3s, C arom. i NCO), 131.6, 128.9 (2s, CH arom.), 127.3 (C arom.), 126.2, 125.9, 125.4 (3s, CH arom.), 93.9 (C(CH₃)₂), 79.2 (C(CH₃)₃), 66.9 (CH₂O), 62.2 (CH), 40.2, 37.7, 30.7, 28.4 (4s, CH₂), 27.5 (C(CH₃)₃), 25.9 (C(CH₃)₂), 24.2 (C(CH₃)₂), 21.6 (CH₂), 13.4 (CH₃).

EM (m/e (%), i.e): 446 ([M+2]⁺, 0), 445 ([M+1]⁺, 0), 444 (M⁺, 0), 57 (100).

3.2.7 SÍNTESI GENERAL DE QUINOLINES (181)

Una dissolució de la benzo[*b*][1,4]tiazepina corresponent **180a-f** en toluè anhidre (3.7 ml/mmol) es porta a reflux i es deixa reaccionant sota agitació de 9 a 19 h. S'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el residu es purifica per cromatografia flash a través de sílica gel utilitzant hexà/AcOEt com a eluent.

3.2.7.1 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL (4*R*)-4-(2-FENIL-4-QUINOLIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (181a).

1.17 g de **180a** es dissolen en 10ml de toluè anhidre. La dissolució es porta a reflux i es deixa reaccionant sota agitació durant 12 h. S'obtenen 995 mg (92%) de **181a** com un sòlid blanc de p.f = 131.5-133°C.

[α]_D²⁰ = -182.0° (c= 0.81, MeOH).

TLC: r.f. = 0.43 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: làmpada UV.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 3063d, 2981m, 2932m, 2890d, 2863d, 1698f, 1685f, 1602m, 1550d, 1496d, 1475d, 1452d, 1386f, 1365m, 1264m, 1243m, 1205d, 1167m, 1097m, 1053m, 1031d, 945d, 885d, 853m, 809d, 771m, 692m, 619d.

¹H-RMN (DMSO-d₆, T=60°C): δ(ppm)= 8.30-8.25 (m, 4H, CH arom.), 7.95-7.60 (m, 6H, CH), 5.95-5.90 (m, 1H, CH), 4.75-4.65 (m, 1H, CH₂O), 3.94 (d, J=9Hz, 1H, CH₂O), 1.96 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.76 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.30 (s.a, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN (DMSO-d₆, T=60°C): δ(ppm)= 155.3, 151.1 (2s, C arom.), 148.3 (CO), 147.7, 138.7 (2s, C arom.), 129.7, 129.2, 129.1, 128.6, 126.4, 126.2 (6s, CH arom.), 124.3 (C arom.), 122.7 (CH arom.), 113.7 (CH arom.), 93.8 (C(CH₃)₂), 79.3 (C(CH₃)₃), 68.8 (CH₂O), 56.7 (CH), 27.4 (C(CH₃)₃), 26.1 (C(CH₃)₂), 23.4 (C(CH₃)₂).

EM (m/e (%), i.e): 405 ([M+1]⁺, 1), 404 (M⁺, 4), 333 (11), 289 (42), 57 (100).

3.2.7.2 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL (4*R*)-2,2-DIMETIL-4-[2-(3,4,5-TRIMETOXIFENIL)-4-QUINOLIL]-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (181b).

830 mg (1.58 mmol) de **180b** es dissolen en 6 ml de toluè anhidre. La dissolució es porta a reflux i es deixa reaccionant sota agitació durant 17 h. S'obtenen 693 mg (89%) de **181b** com una escuma groguenca de p.f = 113.5-115°C.

[α]_D²⁰ = -139.2° (c=0.75, MeOH).

TLC: r.f. = 0.12 hexà/AcOEt (3:1)(0.47 amb 1:1). Revelador: làmpada UV.

IR (KBr): ν(cm⁻¹)= 2977m, 2932m, 1700f, 1600m, 1551d, 1504m, 1461m, 1423d, 1367f, 1244m, 1170m, 1128m, 1098m, 1051d, 1005d, 851d, 765m.

¹H-RMN (DMSO-d₆, T=60°C): δ(ppm)= 8.30-8.15 (m, 2H, CH arom.), 7.95-7.80 (m, 2H, CH arom.), 7.75-7.65 (m, 1H, CH arom.), 7.55 (s, 2H, CH arom.), 5.89 (dd, J=7.0Hz, J'=2.6Hz, 1H, CH), 4.71 (dd, J=8.9Hz, J'=7.0Hz, 1H, CH₂O), 4.02-3.90 [(3.91, s, OCH₃), (4.02, s, 2xOCH₃), (m, CH₂O); 10H], 1.96 (s, 3H C(CH₃)₂), 1.75 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.32 (s.a, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN (DMSO-d₆, T=60°C): δ(ppm)= 155.6, 153.8, 151.8 (3s, C arom.), 148.9 (CO), 148.4, 140.3, 134.7 (3s, C arom.), 130.4, 130.0, 126.9 (3s, CH arom.), 124.9 (C arom.), 123.4, 114.4, 105.4 (3s, CH arom.), 94.5 (C(CH₃)₂), 80.0 (C(CH₃)₃), 69.5 (CH₂O), 60.6 (OCH₃), 57.56 (CH), 56.6 (OCH₃), 28.2 (C(CH₃)₃), 26.6 (C(CH₃)₂), 24.2 (C(CH₃)₂).

EM (m/e (%), FAB⁺): 496 (28), 495 ([M+1]⁺, 100), 494 (M⁺, 59), 440 (17), 439 (64), 438 (10), 379 (21), 365 (24), 363 (10), 296 (10).

3.2.7.3 SÍNTESI DE *tert*-BUTIL (4*R*)-4-(2-BENZO[*d*][1,3]DIOXOL-5-IL-4-QUINOLIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (181c).

659 mg (1.37 mmol) de **180c** es dissolen en 6 ml de toluè anhidre. La dissolució es porta a reflux i es deixa reaccionant sota agitació durant 14 h. S'obtenen 520 mg (85%) de **181c** com un sòlid blanc de p.f = 163.5-165°C.

$[\alpha]_D^{20} = -139.7^\circ$ (c=1.03, MeOH).

TLC: r.f. = 0.31 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: làmpada UV.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1}) = 3082\text{d}, 2983\text{m}, 2904\text{d}, 2876\text{d}, 1693\text{f}, 1601\text{m}, 1552\text{d}, 1500\text{m}, 1449\text{m}, 1383\text{m}, 1383\text{f}, 1307\text{d}, 1247\text{m}, 1165\text{m}, 1095\text{m}, 1042\text{m}, 939\text{d}, 878\text{d}, 847\text{m}, 814\text{m}, 762\text{m}, 696\text{d}.$

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , T=60°C): $\delta(\text{ppm}) = 8.20\text{-}8.15$ (m, 2H, CH arom.), 7.90-7.65 (m, 5H, CH arom.), 7.18 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 6.21 (s, 2H, OCH₂O), 5.90-5.85 (m, 1H, CH), 4.75-4.65 (m, 1H, CH₂O), 3.95-3.90 (m, 1H, CH₂O), 1.95 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.74 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.30 (s.a, 9H, C(CH₃)₃).

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6 , T=60°C): $\delta(\text{ppm}) = 154.7, 151.2$ (2s, C arom.), 148.6, 148.2, 148.0, 147.7 (4s, C arom.i CO), 133.1 (C arom.), 129.6, 129.3, 126.0 (3s, CH arom.), 124.2 (C arom.), 122.7, 120.7, 113.4, 108.4, 106.4 (5s, CH arom.), 101.2 (OCH₂O), 93.8 (C(CH₃)₂), 79.3 (C(CH₃)₃), 68.8 (CH₂O), 56.8 (CH), 27.5, (C(CH₃)₃), 26.1 (C(CH₃)₂), 23.5 (C(CH₃)₂).

EM (m/e (%), i.e): 449 ([M+1]⁺, 11), 448 (M⁺, 38), 377 (14), 334 (21), 333 (85), 317 (13), 303 (15), 291 (13), 289 (12), 274 (14), 57 (100).

3.2.7.4 SÍNTESI DE *tert*-BUTIL (4*R*)-2,2-DIMETIL-4-[2-(2-TIENIL)-4-QUINOLIL]-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (181d).

967 mg (2.18 mmol) de **180d** es dissolen en 8 ml de toluè anhidre. La dissolució es porta a reflux i es deixa reaccionant sota agitació durant 9 h. S'obtenen 771 mg (86%) de **181d** com un sòlid blanc de p.f = 204-205°C

$[\alpha]_D^{20} = -199.8^\circ$ (c = 0.84, MeOH).

TLC: r.f. = 0.61 hexà/AcOEt (1:1). Revelador: làmpada UV

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1}) = 3074\text{d}, 2979\text{m}, 2930\text{d}, 2897\text{d}, 1685\text{f}, 1605\text{m}, 1551\text{d}, 1454\text{d}, 1428\text{m}, 1392\text{f}, 1364\text{m}, 1262\text{m}, 1239\text{m}, 1168\text{m}, 1096\text{m}, 1072\text{d}, 1052\text{m}, 857\text{d}, 831\text{d}, 809\text{d}, 767\text{m}, 730\text{m}, 690\text{d}.$

¹H-RMN (benzè-d₆, T=60°C): δ(ppm)= 8.36 (d, *J*=8.5Hz, 1H, CH arom.), 8.09 (s, 1H, CH arom.), 7.90 (d, *J*=3.8Hz, 1H, CH arom.), 7.62 (d, *J*=8.5Hz, 1H, CH arom.), 7.55-7.45 (m, 1H, CH arom.), 7.35-7.25 (m, 1H, CH arom.), 7.16 (d, *J*=5Hz, 1H, CH arom.), 6.95 (dd, *J*=5Hz, *J*'=3.8Hz, 1H, CH arom.), 5.56 (dd, *J*=7.4Hz, *J*'=3.2Hz, 1H, CH), 4.21 (dd, *J*=8.8Hz, *J*'=7.4Hz, 1H, sist.AB CH₂O), 3.74 (dd, *J*=8.8Hz, *J*'=3.2Hz, 1H, sist. AB CH₂O), 2.11 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.81 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.26 (s.a, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN (benzè-d₆, T=60°C): δ(ppm)= 153.4 (C arom.), 152.8, 150.1, 149.2, 147.2 (4s, C arom.i CO), 131.8, 130.1, 129.3, 129.0, 126.7, 126.6 (6s, CH arom.), 126.2 (C arom.), 123.1 (CH arom.), 115.0 (CH arom.), 95.8 (C(CH₃)₂), 80.8 (C(CH₃)₃), 70.2 (CH₂O), 58.6 (CH), 28.9 (C(CH₃)₃), 27.4 (C(CH₃)₂), 24.8 (C(CH₃)₂).

EM (m/e (%), FAB⁺): 412 ([M+2]⁺, 26), 411 ([M+1]⁺, 100), 410 (M⁺, 15), 355 (42), 296 (10), 295 (41), 281 (16), 279 (12), 253 (17), 252 (17), 251 (13), 239 (10), 238 (20), 237 (16), 236 (34), 226 (10), 225 (18), 212 (27).

3.2.7.5 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL (4*R*)-4-[2-(2-FURIL)-4-QUINOLIL]-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (181e).

211 mg (0.49 mmol) de **180e** es dissolen en 2 ml de toluè anhidre. La dissolució es porta a reflux i es deixa reaccionant sota agitació durant 15 h. S'obtenen 138.2 mg (71%) de **181e** com un sòlid groguenc de p.f = 160.5-162°C.

[α]_D²⁰ = -127.4° (c = 0.94, MeOH).

TLC: r.f. = 0.31 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: làmpada UV

IR (KBr): ν(cm⁻¹)= 2981d, 2932d, 2900d, 1691f, 1604m, 1552d, 1500d, 1454d, 1390f, 1261m, 1166m, 1094m, 1051d, 1012d, 855d, 814d, 752m, 599d, cm⁻¹.

¹H-RMN (DMSO-d₆, T=60°C): δ(ppm)= 8.20-7.65 (m, 6H, CH arom.), 7.34 (d, *J*=3.2Hz, 1H, CH arom.), 6.80-6.75 (m, 1H, CH arom.), 5.90-5.85 (m, 1H, CH), 4.75-4.65 (m, 1H, CH₂O), 3.91 (dd, *J*=9.0Hz, *J*'=2.6Hz, 1H, CH₂O), 1.95 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.74 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.31 (s.a, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN (DMSO-d₆, T=60°C): δ(ppm)= 153.2, 151.1 (2s, C arom.), 148.4 (CO), 147.8, 147.7 (2s, C arom.), 144.6, 129.5, 129.3, 126.1 (4s, CH arom.), 124.3 (C arom.), 122.8, 112.4, 112.2, 109.6 (4s, CH arom.), 93.8 (C(CH₃)₂), 79.3 (C(CH₃)₃), 68.7 (CH₂O), 56.7 (CH), 27.5 (C(CH₃)₃), 26.0 (C(CH₃)₂), 23.4 (C(CH₃)₂).

EM (m/e (%), i.e): 395 ([M+1]⁺, 1), 394 (M⁺, 4), 279 (22), 57 (100).

3.2.7.6 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL (4*R*)-4-(2-HEXIL-4-QUINOLIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (181f).

413 mg (0.93 mmol) de **180f** es dissolen en 4 ml de toluè anhidre. La dissolució es porta a reflux i es deixa reaccionant sota agitació durant 19 h. S'obtenen 267 mg (72%) de **181f** com un oli ataronjat.

$[\alpha]_D^{20} = -88.3^\circ$ ($c=0.89$, MeOH).

TLC: r.f. = 0.22 hexà/AcOEt (5:1). Revelador: làmpada UV.

IR (film): $\nu(\text{cm}^{-1}) = 3065\text{d}, 2957\text{m}, 2929\text{m}, 2858\text{m}, 1702\text{f}, 1605\text{m}, 1561\text{d}, 1509\text{d}, 1457\text{m}, 1376\text{f}, 1365\text{f}, 1254\text{m}, 1205\text{d}, 1171\text{m}, 1096\text{m}, 1053\text{m}, 949\text{d}, 857\text{m}, 810\text{d}, 760\text{m}.$

¹H-RMN (DMSO-*d*₆, T=60°C): $\delta(\text{ppm}) = 8.15\text{-}8.05$ (m, 2H, CH arom.), 7.85-7.60 (m, 2H, CH arom.), 7.30 (s, 1H, CH arom.), 5.81 (dd, $J=7.2\text{Hz}$, $J'=2.6\text{Hz}$, 1H, CH), 4.66 (dd, $J=9.0\text{Hz}$, $J'=7.2\text{Hz}$, 1H, sist. AB CH₂O), 3.85 (dd, $J=9.0\text{Hz}$, $J'=2.6\text{Hz}$, 1H, sist. AB CH₂O), 3.01 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H, CH₂C₅H₁₁), 1.89 (s, 4H, C(CH₃)₂+CH_{alif.}), 1.72 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.50-1.30 (m, 16H, C(CH₃)₃+7H_{alif.}), 0.95 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H, (CH₂)₅CH₃).

¹³C-RMN (DMSO-*d*₆, T=60°C): $\delta(\text{ppm}) = 161.5, 151.1, 147.5$ (3s, C arom.), 147.2 (CO), 129.0, 128.6, 125.4 (3s, CH arom.), 123.8 (C arom.), 122.6, 116.5 (2s, CH arom.), 93.7 (C(CH₃)₂), 79.1 (C(CH₃)₃), 68.8 (CH₂O), 56.6 (CH), 38.1, 30.7, 28.4, 28.0 (4s, CH₂), 27.5 (C(CH₃)₃), 25.9 (C(CH₃)₂), 23.5 (C(CH₃)₂), 21.5 (CH₂), 13.4 (CH₃).

EM (m/e (%), i.e): 413 ([M+1]⁺, 0), 412 (M⁺, 0), 342 (10), 286 (12), 57 (100).

3.2.8 SÍNTESI GENERAL D'AMINOALCOHOLS (184).

Sobre una dissolució de la quinolina corresponent **181a-f** en MeOH (0.7 ml/mmol) refredada a 0°C s'hi addiciona TFA (3 ml/mmol) gota a gota. Es deixa reaccionar sota agitació durant 1-2 h. a 0°C i de 3 a 26 h a t.a. i s'elimina el dissolvent amb un corrent de nitrogen o argó. El residu es redissol en dioxà (6 ml/mmol) i s'addiciona solució saturada de NaHCO₃ (6 ml/mmol). La barreja es refreda a 0°C i s'addiciona (BOC)₂O (3.3 eq.) en una porció. S'agita tota la nit a 0°C i un mínim de 8 h a t.a. El cru es reparteix entre H₂O i AcOEt i la fase aquosa s'extrau amb AcOEt. La combinació de fases orgàniques s'asseca sobre MgSO₄ anhidre, es filtra i es concentra a pressió reduïda. El residu que s'obté es purifica per cromatografia flash amb hexà/AcOEt.

3.2.8.1 SÍNTESI DE (2R)-2-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]-2-(2-FENIL-4-QUINOLIL)ETAN-1-OL (184a).

La reacció entre 833 mg (2.06 mmol) de **181a** i 6.2 ml de TFA en 1.5 ml de CH₃OH durant 1 h a 0°C i 3 h. a t.a. i posterior reprotectió amb 1.53 g (6.79 mmol) de (BOC)₂O en 12.4 ml de dioxà i 12.4 ml de solució saturada de NaHCO₃ durant tota la nit a 0°C i 19h a t.a. va donar lloc a l'obtenció de 694 mg (93%) de **184a** com un sòlid blanc de p.f. = 164-165°C.

[a]_D²⁰ = -71.4° (c = 0.82, MeOH).

TLC: r.f. = 0.42 hexà/AcOEt (1:1). Revelador: làmpada UV/solució KMnO₄.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 3600-3000 (b.a), 3496m, 3354m, 3230m, 3070d, 2972d, 2934d, 2875d, 1684f, 1609m, 1537m, 1447d, 1392d, 1367m, 1283m, 1252m, 1171m, 1065m, 1031d, 884d, 861d, 757m, 692m, 646d.

¹H-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 8.20-7.35 (m, 10H, CH arom.), 5.80 (b.a, NH), 5.56 (b.a, CH), 4.10-3.80 (m, 2H, CH₂O), 3.24 (b.a, 1H, OH), 1.47 (s.a, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 156.7, 155.8, 148.1 (3s, C arom.), 146.3 (NCO), 139.0 (C arom.), 130.1, 129.6, 129.4, 128.7, 127.5, 126.7 (6s, CH arom.), 124.8 (C arom.), 122.4, 116.2 (2s, CH arom.), 80.4 (C(CH₃)₃), 64.8 (CH₂O), 52.5 (CH), 28.3 (C(CH₃)₃).

EM (m/e (%), i.e): 365 ([M+1]⁺, 0), 364 (M⁺, 0), 233 (13), 59 (9), 57 (100).

3.2.8.2 SÍNTESI DE (2R)-2-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]-2-[2-(3,4,5-TRIMETOXIFENIL)-4-QUINOLIL]ETAN-1-OL (184b).

La reacció entre 692 mg (1.40 mmol) de **181b** i 4.2 ml de TFA en 1 ml de CH₃OH durant 1 h a 0°C i 21 h. a t.a. i posterior reprotectió amb 1.04 g (4.62 mmol) de (BOC)₂O en 8.4 ml de dioxà i 8.4 ml de solució saturada de NaHCO₃ durant tota la nit a 0°C i 14 h a t.a. va donar lloc a l'obtenció de 578 mg (91%) de **184b** com un sòlid lleugerament groc de p.f. = 158.5-160°C.

[a]_D²⁰ = -80.6° (c = 0.94 MeOH).

TLC: r.f. = 0.17 hexà/AcOEt (1:1). Revelador: làmpada UV/solució KMnO₄.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 3600-3100 (b.a), 3498m, 3344m, 2971m, 2938m, 2866d, 2834d, 1681f, 1598m, 1534m, 1505m, 1459m, 1425m, 1362f, 1276m, 1246m, 1170m, 1130f, 1096d, 1063m, 1005m, 859d, 759m, 647d.

¹H-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 8.18 (d, J=8.2Hz, 1H, CH arom.), 7.99 (d, J=8.2Hz, 1H, CH arom.), 7.75-7.50 (m, 3H, CH arom.), 7.31 (s, 2H, CH arom.), 5.71 (d, J=7Hz, 1H, NH), 5.59

(b.a, 1H, *CH*), 4.15-3.95 [(m, *CH*₂O), 4.0 (s, 2x*OCH*₃), 3.95 (s, *OCH*₃); 11H], 2.98 (b.a, 1H, *OH*), 1.46 (s.a, 9H, *C(CH*₃)₃).

¹³**C-RMN (CDCl₃):** δ(ppm)= 156.5, 155.6, 153.5, 148.3 (4s, *C* arom.), 146.0 (*NCO*), 139.6, 135.0 (2s, *C* arom.), 130.3, 129.6, 126.6 (3s, *CH* arom.), 124.8 (*C* arom.), 122.4, 116.0, 105.0 (3s, *CH* arom.), 80.3 (*C(CH*₃)₃), 64.9 (*CH*₂O), 60.9 (*OCH*₃), 56.3 (*OCH*₃), 52.8 (*CH*), 28.3 (*C(CH*₃)₃).

EM (m/e (%), FAB⁺): 456 (27), 455 ([*M*+1]⁺, 100), 454 (*M*⁺, 52), 399 (36), 381 (12), 367 (10), 338 (10), 324 (11), 323 (29).

3.2.8.3 SÍNTESI DE (2*R*)-2-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]-2-(2-BENZO[*d*][1,3]DIOXOL-5-IL-4-QUINOLIL)ETAN-1-OL (184c).

La reacció entre 291 mg (0.65 mmol) de **181c** i 1.95 ml de TFA en 0.45 ml de CH₃OH durant 1 h a 0°C i 4.5 h. a t.a. i posterior protecció amb 479 mg (2.13 mmol) de (BOC)₂O en 3.9 ml de dioxà i 3.9 ml de solució saturada de NaHCO₃ durant tota la nit a 0°C i 12 h a t.a. va donar lloc a l'obtenció de 237 mg (90%) **184c** com un sòlid blanc de p.f. = 180-181°C.

[**a**]_D²⁰ = -85.3° (c = 0.99, MeOH).

TLC: r.f. = 0.23 hexà/AcOEt (1:1). Revelador: làmpada UV/solució KMnO₄.

IR (KBr): ν(cm⁻¹)= 3700-3000 (b.a), 3074d, 2979d, 2927d, 2888d, 1679f, 1604m, 1505f, 1451m, 1366m, 1249f, 1167m, 1104d, 1040m, 934d, 873d, 813d, 759m, 635d.

¹**H-RMN (CDCl₃):** δ(ppm)= 8.10 (d, *J*=8.2Hz, 1H, *CH* arom.), 7.90 (d, *J*=8.2Hz, 1H, *CH* arom.), 7.75-7.45 (m, 5H, *CH* arom.), 6.90 (d, *J*=8.6Hz, 1H, *CH* arom.), 6.06 (s, 2H, *OCH*₂O), 5.83 (d, *J*=6.8Hz, 1H, *NH*), 5.51 (b.a, 1H, *CH*), 4.05-3.80 (m, 2H, *CH*₂O), 3.75-2.80 (b.a, 1H, *OH*), 1.47 (s.a, 9H, *C(CH*₃)₃).

¹³**C-RMN (CDCl₃):** δ(ppm)= 156.0, 155.7, 148.9, 148.2, 148.0 (5s, *C* arom.), 146.0 (*NCO*), 133.4 (*C* arom.), 129.9, 129.6, 126.4 (3s, *CH* arom.), 124.6 (*C* arom.), 122.3, 121.8, 115.8, 108.4, 107.7 (5s, *CH* arom.), 101.4 (*OCH*₂O), 80.3 (*C(CH*₃)₃), 64.8 (*CH*₂O), 52.6 (*CH*), 28.3 (*C(CH*₃)₃).

EM (m/e (%), i.e): 409 ([*M*+1]⁺, 4), 408 (*M*⁺, 14), 334 (17), 322 (11), 321 (21), 278 (10), 277 (49), 190 (10), 59 (14), 57 (100).

3.2.8.4 6.- SÍNTESI DE (2R)-2-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]-2-[2-(2-TIENIL)-4-QUINOLIL]ETAN-1-OL (184d).

La reacció entre 690 mg (1.68 mmol) de **181d** i 5.04 ml de TFA en 1.20 ml de CH₃OH durant 2 h a 0°C i 26 h. a t.a. i posterior protecció amb 1.25 g (5.54 mmol) de (BOC)₂O en 10 ml de dioxà i 10 ml de solució saturada de NaHCO₃ durant tota la nit a 0°C i 40 h. a t.a. va donar lloc a l'obtenció de 568 mg (91%) de **184d** com un sòlid blanc de p.f. = 183-184.5°C.

$[\alpha]_D^{20} = -81.8^\circ$ (c = 0.80, MeOH).

TLC: r.f. = 0.46 hexà/AcOEt (1:1). Revelador: làmpada UV/solució KMnO₄.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1}) = 3600-3000$ (b.a), 3505m, 3348m, 3241m, 3070d, 2972d, 2931d, 2874d, 1682f, 1605m, 1536m, 1458d, 1427d, 1368m, 1283m, 1254m, 1169m, 1065m, 1032d, 878d, 836d, 757m, 706m, 644d.

¹H-RMN (CD₃OD): $\delta(\text{ppm}) = 8.36$ (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 8.24 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 8.17 (s, 1H, CH arom.), 8.05 (dd, $J=3.7\text{Hz}$, $J'=1.1\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 7.95-7.70 (m, 3H, CH arom.), 7.37 (dd, $J=5.1\text{Hz}$, $J'=3.7\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 5.74 (b.a, 1H, CH), 4.14 (dd, $J=11.4\text{Hz}$, $J'=4.6\text{Hz}$, 1H, sist. AB CH₂O), 3.97 (dd, $J=11.4\text{Hz}$, $J'=6.9\text{Hz}$, 1H, sist. AB CH₂O), 1.63 (s.a, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN (CD₃OD): $\delta(\text{ppm}) = 158.2$, 153.9, 149.7 (3s, C arom.), 149.2 (NCO), 146.4 (C arom.), 131.2, 130.7, 130.2, 129.5, 127.9, 127.7 (6s, CH arom.), 127.0 (C arom.), 124.4, 116.7 (2s, CH arom.), 81.0 (C(CH₃)₃), 65.6 (CH₂O), 54.4 (CH), 29.0 (C(CH₃)₃).

EM (m/e (%), FAB⁺): 372 ([M+2]⁺, 24), 371 ([M+1]⁺, 100), 370 (M⁺, 13), 315 (32), 297 (14), 284 (14), 283 (15), 254 (12), 239 (27), 236 (10), 212 (12).

3.2.8.5 SÍNTESI DE (2R)-2-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]-2-[2-(2-FURIL)-4-QUINOLIL]ETAN-1-OL (184e).

La reacció entre 173 mg (0.44 mmol) de **181e** i 1.32 ml de TFA en 0.31 ml de CH₃OH durant 1 h a 0°C i 14 h. a t.a. i posterior protecció amb 326 g (1.45 mmol) de (BOC)₂O en 2.6 ml de dioxà i 2.6 ml de solució saturada de NaHCO₃ durant tota la nit a 0°C i 11 h a t.a. va donar lloc a l'obtenció de 114 mg (74%) de **184e** com un sòlid groguenc de p.f. = 170-171°C.

$[\alpha]_D^{20} = -63.4^\circ$ (c = 0.84 MeOH).

TLC: r.f. = 0.28 hexà/AcOEt (1:1). Revelador: làmpada UV/solució KMnO₄.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})= 3700-3000$ (b.a), 3376m, 3349m, 3081d, 3301m, 2980d, 2931d, 2875d, 1685f, 1608m, 1511m, 1461d, 1393d, 1366m, 1284m, 1247m, 1170m, 1091d, 1061m, 1019d, 883d, 759m, 618d.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm})= 8.13$ (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 8.02 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 7.82 (s, 1H, CH arom.), 7.75-7.50 (m, 3H, CH arom.), 7.26 (d, $J=3.4\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 6.63 (dd, $J=3.4\text{Hz}$, $J'=1.6\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 5.60 (b.a, 2H, CH+NH), 4.11 (b.a, 2H, CH_2O), 2.39 (b.a, 1H, OH), 1.49 (s.a, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm})= 155.5$, 152.8, 148.0, 147.4 (4s, C arom.), 146.3 (NCO), 143.9, 129.6, 129.1, 126.2 (4s, CH arom.), 124.5 (C arom.), 122.3, 114.5, 112.2, 110.5 (4s, CH arom.), 80.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 64.7 (CH_2O), 52.5 (CH), 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

EM (m/e (%), i.e): 355 ($[\text{M}+1]^+$, 1), 354 (M^+ , 2), 223 (15), 57 (100), 55 (13).

3.2.8.6 SÍNTESI DE (2R)-2-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]-2-(2-HEXIL-4-QUINOLIL)ETAN-1-OL (184f).

La reacció entre 191 mg (0.465 mmol) de **181f** i 1.4 ml de TFA en 0.33 ml de CH_3OH durant 1 h a 0°C i 3.5 h. a t.a. i posterior protecció amb 344 mg (1.53 mmol) de $(\text{BOC})_2\text{O}$ en 2.8 ml de dioxà i 2.8 ml de solució saturada de NaHCO_3 durant tota la nit a 0°C i 9 h a t.a. va donar lloc a l'obtenció de 144 mg (85%) de **184f** com un sòlid blanc de p.f. = $132-133^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_D^{20} = -33.4^\circ$ (c = 0.99, MeOH).

TLC: r.f. = 0.37 hexà/AcOEt (1:1). Revelador: làmpada UV/solució KMnO_4 .

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})= 3700-3000$ (b.a), 3353m, 3183 (b.a), 2957m, 2926m, 2857m, 1689f, 1604d, 1525m, 1465d, 1367d, 1281d, 1246m, 1174m, 1086m, 1059m, 888d, 766m, 640d.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm})= 7.89$ (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 7.75 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 7.55-7.20 (m, 3H, CH arom.), 5.76 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H, NH), 5.53 (b.a, 1H, CH), 4.40-4.00 [(b.a, OH), 4.12 (s.a, CH_2O); 3H], 2.85-2.75 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_5\text{H}_{11}$), 1.75-1.30 [m, (1.32, s.a), (1.48, s.a); 17H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3 + (\text{CH}_2)_4$], 0.90 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 3H, $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm})= 162.6$, 156.0, 147.8 (3s, C arom.), 146.5 (NCO), 129.6, 129.2, 126.3 (3s, CH arom.), 124.6 (C arom.), 122.7, 118.8 (2s, CH arom.), 80.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 65.1 (CH_2O), 52.9 (CH), 39.4, 32.1, 30.4, 29.5 (4s, CH_2), 28.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 22.9 (CH_2), 14.5 (CH_3).

EM (m/e (%), i.e): 373 ($[\text{M}+1]^+$, 1), 372 (M^+ , 1), 302 (45), 246 (25), 241 (34), 229 (17), 228 (100), 212 (13), 183 (10), 171 (23), 170 (18), 169 (16), 156 (12), 144 (17), 143 (17), 59 (33), 57 (83).

3.2.9 SÍNTESI DE (2R)-2-FENIL-3,3,3-TRIFLUORO-2-METOXIPROPANOAT DE (2R)-2[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]-2-(2-BENZO[d][1,3]DIOXOL-5-IL-4-QUINOLIL)ETIL (ESTER DE MOSHER) (185c).

Sobre una dissolució de l'aminoalcohol escollit **184c** (22 mg, 0.051 mmol) en CCl₄ anhidre (0.25 ml, 5 ml/mmol) s'hi afegeix piridina anhidre (0.15 ml, 3ml/mmol). La mescla s'agita uns minuts fins a homogeneïtzar-se i s'hi afegeix el reactiu de Mosher, (R)-(-)-MTPA-Cl, (13 µL, 0.071 mmol). Es deixa el sistema reaccionant sota nitrogen a t.a. durant 1 h. Es dilueix amb CH₂Cl₂ i es renta amb solució saturada de NaHCO₃ i NaCl. S'asseca sobre MgSO₄ anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. L'ester de Mosher **185c** s'obté amb rendiment quantitatiu i es caracteritza sense cap altra purificació.

¹H-RMN (CDCl₃)*: δ(ppm)= 8.20-8.10 (m, 2H, CH arom.), 7.80-7.30 (m, 10H, CH arom.), 6.96 (d, J=8.2Hz, 1H, CH arom.), 6.08 (s, 2H, OCH₂O), 5.92 (b.a., 1H, CH), 5.38 (d, J=7.8Hz, 1H, NH), 4.90-4.80 (m, 1H, CH₂O), 4.63 (dd, J=11.4Hz, J'=6.6Hz, 1H, CH₂O), 3.45 (s, 3H, OCH₃), 1.46 (s.a., 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN (CDCl₃)*: δ(ppm)= 166.6 (COOR), 156.3, 154.8, 151.5, 149.0, 148.5, 148.4, 144.1 (7s, C arom. i NCO), 133.7, 131.6, 130.6, 129.8, 128.5, 127.2, 126.8 (7s, CH arom., C arom. i CF₃), 124.5 (C arom.), 122.3, 121.7, 115.6, 108.5, 107.8 (5s, CH arom.), 101.4 (OCH₂O), 80.7 (C(CH₃)₃), 66.8 (CH₂O), 55.3 i 49.4 (OCH₃ i CHN), 28.2 (C(CH₃)₃).

* L'espectre presenta senyals únicament assignables a un sol producte. L'aminoalcohol és un producte **enantiomèricament pur**.

3.2.10 SÍNTESI DE PIRAZOLES (212-215)

▪ **PIRAZOLES DERIVADES D' HIDRAZINA.**

Una dissolució de la cetona acetilènica corresponent **111** en DMF (3 ml/mmol) es refreda a 0°C i s'hi afegeix hidrazina aquosa **194** (NH₂NH₂·1.5H₂O, 1.1 eq.). La mescla es deixa reaccionant sota agitació durant 2 h. a 0°C i 18 h. a t.a. S'elimina la DMF a pressió reduïda i el residu es redissol en CH₂Cl₂. Es renta amb H₂O i la fase aquosa s'extrau amb CH₂Cl₂. La

combinació de fases orgàniques s'assequen sobre MgSO_4 anhidre, es filtren i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica per cromatografia en columna amb hexà/AcOEt com a mescla eluent.

3.2.10.1 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL (4*R*)-4-(3-BENZO[*d*][1,3]DIOXOL-5-IL-1*H*-5-PIRAZOLIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (212).

La reacció entre la cetona acetilènica **111c** (300 mg, 0.804 mmol) i hidrazina aquosa **194** (92.3 μL , 0.884 mmol) en DMF (2.4 ml) durant 2 h. a 0°C i 18 h. a t.a. va donar a lloc a l'obtenció de **212** (302 mg, 97%) com un semisòlid incolor.

$[\alpha]_D^{20} = -97.9^\circ$ ($c = 2.15$, MeOH).

TLC: r.f.=0.28 hexà/AcOEt (1:1). Revelador: làmpada UV/solució KMnO_4 .

IR (film): $\nu(\text{cm}^{-1}) = 3500\text{-}3050$ (b.a.), 3289m, 3144d, 2973m, 2958m, 2925m, 2876m, 2780d, 1697f, 1611d, 1575d, 1496m, 1464m, 1385m, 1237m, 1170m, 1100m, 1041m, 976d, 937m, 851m, 809m, 771d, 724d.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , $T=60^\circ\text{C}$): $\delta(\text{ppm}) = 12.64$ (b.a., 1H, NH), 7.40-7.25 (m, 2H, CH arom.), 7.01 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 6.47 (s, 1H, CH arom.), 6.11 (s, 2H, OCH_2O), 5.05 (dd, $J=6.4\text{Hz}$, $J'=3.0\text{Hz}$, 1H, CH), 4.31 (dd, $J=8.8\text{Hz}$, $J'=6.4\text{Hz}$, 1H, sist. AB CH_2O), 4.06 (dd, $J=8.8\text{Hz}$, $J'=3.0\text{Hz}$, sist. AB CH_2O), 1.74 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.63 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.44 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C -RMN (DMSO- d_6 , $T=60^\circ\text{C}$): $\delta(\text{ppm}) = 151.1$ (NCO), 150.0 (b.a., C arom.), 147.5, 146.6 (2s, C arom.), 145.3 (b.a., C arom.), 125.4 (C arom.), 118.6, 108.2, 105.3 (3s, CH arom.), 100.7 (OCH_2O), 99.0 (CH arom.), 93.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 78.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 68.3 (CH_2O), 54.2 (CH), 27.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 23.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

EM (m/e (%), FAB $^+$): 389 (22), 388 ($[\text{M}+1]^+$, 100), 387 (M^+ , 93), 332 (51), 331 (18), 307 (15), 289 (19), 288 (43), 286 (12), 274 (60), 273 (17), 272 (54), 257 (11), 256 (21), 231 (50), 230 (79), 229 (15).

3.2.10.2 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL (4*R*)-2,2-DIMETIL-4-[3-(2-TIENIL)-1*H*-5-PIRAZOLIL]-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (213).

La reacció entre la cetona acetilènica **111d** (300 mg, 0.895 mmol) i hidrazina aquosa **194** (103 μL , 0.984 mmol) en DMF (2.7 ml) durant 2 h. a 0°C i 18 h. a t.a. va donar a lloc a l'obtenció de **213** (290 mg, 93%) com un sòlid blanc de p.f. = $135\text{-}136^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_D^{20} = -125.5^\circ$ ($c = 0.80$, MeOH).

TLC: r.f = 0.38 hexà/AcOEt (1:1). Revelador: làmpada UV/solució KMnO_4

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1}) = 3650\text{-}3050$ (b.a.), 3282m, 3156d, 2983m, 2935d, 2873d, 1660f, 1579d, 1473d, 1456d, 1407m, 1366m, 1258m, 1202d, 1167m, 1137m, 1100m, 1063m, 946d, 919d, 848m, 809d, 791d, 774d, 732d, 701d.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , T=60°C): $\delta(\text{ppm}) = 12.67$ (b.a., 1H, NH), 7.55-7.40 (m, 2H, CH arom.), 7.20-7.15 (m, 1H, CH arom.), 6.43 (s, 1H, CH arom.), 5.07 (dd, $J=6.3\text{Hz}$, $J'=2.8\text{Hz}$, 1H, CH), 4.32 (dd, $J=8.8\text{Hz}$, $J'=6.3\text{Hz}$, 1H sist. AB CH_2O), 4.06 (dd, $J=8.8\text{Hz}$, $J'=2.8\text{Hz}$, 1H, sist. AB CH_2O), 1.74 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.63 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.45 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6 , T=60°C): $\delta(\text{ppm}) = 151.0$ (NCO), 127.3, 124.4, 123.3, 99.5 (4s, CH arom.), 93.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 79.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 68.2 (CH_2O), 53.6 (CH), 27.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 23.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

EM (m/e (%), FAB $^+$): 351 ($[\text{M}+2]^+$, 11), 350 ($[\text{M}+1]^+$, 45), 349 (M^+ , 40), 295 (11), 294 (57), 293 (17), 251 (12), 250 (66), 248 (21), 237 (14), 236 (93), 235 (16), 234 (32), 218 (26), 194 (13), 193 (63), 192 (100), 191 (16).

A.E.: Calculat per $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C 58.43% H 6.63% N 12.02% S 9.17%
 Experimental: C 58.38% H 6.55% N 12.02% S 8.91%

▪ PIRAZOLES DERIVATS DE FENILHIDRAZINA

Una dissolució de la cetona acetilènica corresponent **111** en DMF (3 ml/mmol) es refreda fins a 0°C i s'hi addiciona fenilhidrazina hidrocloreur **191** (1.3-1.1 eq). Seguidament, s'hi afegeix el K_2CO_3 (1.3-1.1 eq) en una sola porció i es deixa el sistema reaccionant sota agitació vigorosa durant 2 h. a 0°C i 16 h. a t.a. S'elimina la DMF a pressió reduïda i el residu es redissol en CH_2Cl_2 . Es renta amb H_2O i la fase aquosa s'extrau amb CH_2Cl_2 . La combinació de fases orgàniques s'assequen sobre MgSO_4 anhidre, es filtren i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica per cromatografia en columna amb hexà/AcOEt com a mescla eluent.

3.2.10.3 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL (4*R*)-4-(5-BENZO[*d*][1,3]DIOXOL-5-IL-1-FENIL-1*H*-3-PIRAZOLIL)-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (214).

La reacció entre la cetona acetilènica **111c** (300 mg, 0.804 mmol), fenilhidrazina hidrocloreur **191** (151 mg, 1.04 mmol) i K₂CO₃ (144 mg, 1.04 mmol) en DMF (2.4 ml) durant 2 h. a 0°C i 16 h. a t.a. va donar a lloc a l'obtenció de **214** (342 mg, 92%) com un semisòlid groguenc.

[**a**]_D²⁰ = -69.2° (c = 1.89, MeOH).

TLC: r.f.=0.30 hexà/AcOEt (3:1)(0.63 amb 1:1). Revelador: làmpada UV/sol. KMnO₄.

IR (film): ν(cm⁻¹)= 2975m, 2928m, 2875m, 1697f, 1598m, 1503m, 1487m, 1457m, 1382m, 1236m, 1171m, 1134d, 1095m, 1040m, 936m, 852m, 809m, 766m, 695m.

¹H-RMN (DMSO-*d*₆, T=60°C): δ(ppm)= 7.50-7.35 (m, 5H, CH arom.), 7.0-6.80 (m, 3H, CH arom.), 6.48 (s, 1H, CH arom.), 6.11 (s, 2H, OCH₂O), 5.10 (dd, J=6.3Hz, J'=3.0Hz, 1H, CH), 4.36 (dd, J=8.7Hz, J'=6.3Hz, 1H, sist.AB CH₂O), 4.15 (dd, J=8.7Hz, J'=3.0Hz, 1H, sist. AB CH₂O), 1.75 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.65 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.46 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN (DMSO-*d*₆, T=60°C): δ(ppm)= 153.3 (C=N), 151.1 (NCO), 147.1, 142.6, 139.7 (3s, C arom.), 128.5, 126.9, 124.5 (3s, CH arom.), 123.7 (C arom.), 122.2, 108.3, 108.1, 105.0 (4s, CH arom.), 101.0 (OCH₂O), 93.2 (C(CH₃)₂), 78.8 (C(CH₃)₃), 68.3 (CH₂O), 55.0 (CH), 27.7 (C(CH₃)₃), 25.8 (C(CH₃)₂), 23.9 (C(CH₃)₂).

EM (m/e (%), FAB⁺): 465 (29), 464 ([M+1]⁺, 100), 463 (M⁺, 29), 448 (12), 408 (33), 364 (25), 362 (11), 350 (33), 349 (16), 348 (70), 332 (17), 308 (11), 307 (54), 306 (66).

3.2.10.4 SÍNTESI DE *terc*-BUTIL (4*R*)-4-[1-FENIL-5-(2-TIENIL)-1*H*-3-PIRAZOLIL]-2,2-DIMETIL-1,3-OXAZOLAN-3-CARBOXILAT (215).

La reacció entre la cetona acetilènica **111d** (300 mg, 0.895 mmol), fenilhidrazina hidrocloreur **191** (142 mg, 0.984 mmol) i K₂CO₃ (140 mg, 0.984 mmol) en DMF (2.7 ml) durant 2 h. a 0°C i 16 h. a t.a. va donar a lloc a l'obtenció de **215** (366 mg, 96%) com un semisòlid groguenc.

[**a**]_D²⁰ = -83.0° (c = 1.73, MeOH).

TLC: r.f.=0.34 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: làmpada UV/solució KMnO₄.

IR (film): ν(cm⁻¹)= 3103d, 3073d, 2977m, 2932m, 2873m, 1698f, 1597m, 1504m, 1477d, 1456m, 1382m, 1314d, 1256m, 1205d, 1171m, 1133d, 1093m, 1059m, 926d, 849m, 791d, 766m, 697m.

¹H-RMN (DMSO-d₆, T=60°C): δ(ppm)= 7.62 (dd, *J*=5.0Hz, *J'*=1.2Hz, 1H, CH arom.), 7.60-7.40 (m, 5H, CH arom.), 7.11 (dd, *J*=5.0Hz, *J'*=3.6Hz, 1H, CH arom.), 7.03 (dd, *J*=3.6Hz, *J'*=1.2Hz, 1H, CH arom.), 6.60 (s, 1H, CH arom.), 5.09 (dd, *J*=6.4Hz, *J'*=3.0Hz, 1H, CH), 4.36 (dd, *J*=8.7Hz, *J'*=6.4Hz, 1H, sist. AB CH₂O), 4.15 (dd, *J*=8.7Hz, *J'*=3.0Hz, 1H, sist. AB CH₂O), 1.75 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.65 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.47 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN (DMSO-d₆, T=60°C): δ(ppm)= 153.4 (C=N), 151.0 (NCO), 139.3, 136.7, 130.3 (3s, C arom.), 128.7, 127.9, 127.2, 125.5, 105.1 (5s, CH arom.), 93.2 (C(CH₃)₂), 78.8 (C(CH₃)₃), 68.2 (CH₂O), 54.9 (CH), 27.7 (C(CH₃)₃), 25.9 (C(CH₃)₂), 23.9 (C(CH₃)₂).

EM (m/e (%), FAB⁺): 427 ([M+2]⁺, 29), 426 ([M+1]⁺, 100), 425 (M⁺, 20), 410 (25), 370 (41), 326 (44), 324 (17), 312 (60), 311 (21), 310 (98), 294 (26), 270 (16), 269 (70), 268 (96), 71 (10).

3.2.11 SÍNTESI GENERAL D'AMINOALCOHOLS (225-228)

Sobre una dissolució de la pirazole corresponent **212-215** en MeOH (0.7 ml/mmol) refredada a 0°C s'hi addiciona TFA (3 ml/mmol) gota a gota. Es deixa reaccionar sota agitació durant 1-2 h. a 0°C i de 3 a 12 h a t.a. i s'elimina el dissolvent amb un corrent de nitrogen o argó. El residu es redissol en dioxà (6 ml/mmol) i s'addiciona solució saturada de NaHCO₃ (6 ml/mmol). La barreja es refreda a 0°C i s'addiciona (BOC)₂O (3.3 eq.) en una porció. S'agita tota la nit a 0°C i un mínim de 8 h a t.a. El cru es reparteix entre H₂O i AcOEt i la fase aquosa s'extrau amb AcOEt. La combinació de fases orgàniques s'asseca sobre MgSO₄ anhidre, es filtra i es concentra a pressió reduïda. El residu que s'obté es purifica per cromatografia en columna amb hexà/AcOEt com a mescla eluent.

3.2.11.1 SÍNTESI DE (2R)-2-(3-BENZO[d][1,3]DIOXOL-5-IL-1H-5-PIRAZOLIL)-2-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]ETAN-1-OL (225).

La reacció entre 267 mg (0.69 mmol) de **212** i 2.15 ml de TFA en 0.50 ml de CH₃OH durant 2 h a 0°C i 12 h. a t.a. i posterior reprotècció amb 531 mg (2.36 mmol) de (BOC)₂O en 4.3 ml de dioxà i 4.3 ml de solució saturada de NaHCO₃ durant 9 h. a 0°C i 24 h a t.a. va donar lloc a l'obtenció de 149 mg (62%) de **225** com una escuma incolora de p.f.= 141.5-143°C.

[α]_D²⁰ = -36.6° (c = 1.54, MeOH).

TLC: r.f = 0.14 hexà/AcOEt (1:1). Revelador: làmpada UV.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 3650-3050 (b.a.), 3400m, 3278m, 2974m, 2926m, 2779d, 1687f, 1499m, 1465m, 1392m, 1367m, 1331d, 1241f, 1167m, 1108d, 1038m, 976d, 934m, 875m, 859m, 809m, 728d, 606d.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$ = 7.15-6.80 (m, 3H, CH arom.), 6.40 (s, 1H, CH arom.), 6.02 (s, 2H, OCH_2O), 5.65 (b.a., 1H, NHCO), 5.0-4.85 (m, 1H, CH), 4.10-3.90 (m, 2H, CH_2O), 1.49 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6)*: $\delta(\text{ppm})$ = 13.10-12.40 (b.a., 1H, NH), 7.35-6.95 (m, 4H, CH arom. i CONH), 6.54 (s, 1H, CH arom.), 6.13 (s, 2H, OCH_2O), 4.92 (b.a., 1H, OH), 4.75-4.65 (m, 1H, CH), 3.70-3.50 (m, 2H, CH_2O), 1.49 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$ = 156.1 (C=N), 149.1 (NCO), 147.9, 147.6, 146.8, 124.9 (4s, C arom.), 119.3, 108.5, 106.2 (3s, CH arom.), 101.1 (OCH_2O), 100.5 (CH arom.), 80.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 64.8 (CH_2O), 50.2 (CH), 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

EM (m/e (%), FAB⁺): 349 (13), 348 ($[\text{M}+1]^+$, 66), 347 (M^+ , 48), 316 (11), 307 (20), 292 (74), 289 (16), 261 (12), 260 (28), 248 (22), 232 (18), 231 (100), 216 (50), 215 (15).

*En CDCl_3 no és possible observar les bandes d'OH ni NH de l'anell de pirazole. En DMSO-d_6 , donat que l'intercanvi de protons a temperatura ambient és suficientment lent, és possible visualitzar-los, tot i que en forma de bandes amples.

3.2.11.2 SÍNTESI DE (2R)-2-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]-2-[3-(2-TIENIL)-1H-5-PIRAZOLIL]ETAN-1-OL (226).

La reacció entre 174 mg (0.50 mmol) de **213** i 1.5 ml de TFA en 0.35 ml de CH_3OH durant 1 h a 0°C i 3 h. a t.a. i posterior protecció amb 371 mg (1.65 mmol) de $(\text{BOC})_2\text{O}$ en 3 ml de dioxà i 3 ml de solució saturada de NaHCO_3 durant tota la nit a 0°C i 24 h a t.a. va donar lloc a l'obtenció de 140 mg (91%) de **226** com un sòlid blanc de p.f. = $75-76^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -74.7^\circ$ (c = 0.58, MeOH).

TLC: r.f = 0.25 hexà/AcOEt (1:1). Revelador: làmpada UV.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 3700-3000 (b.a.), 3417f, 2975m, 2930m, 2873d, 1688f, 1515m, 1474d, 1456d, 1393m, 1367m, 1279d, 1251m, 1167m, 1057m, 1026m, 925d, 850m, 800d, 698m.

¹H-RMN (DMSO-*d*₆): δ (ppm)= 13.60-11.80 (b.a., 1H, NH), 7.58-6.90 [(m, CH arom.), (b.a., NHCO); 4H], 6.51 (s, 1H, CH arom.), 4.90-4.60 (m, 1H, CH), 4.30-2.90 [(b.a., 1H, OH), (3.66,d, *J*=6.0Hz, 2H, CH₂O); 3H], 1.49 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ (ppm)= 156.1 (C=N), 148.2 (NCO), 142.9, 133.8 (2s, C arom.), 127.6, 125.1, 124.2, 101.2 (4s, CH arom.), 80.3 (C(CH₃)₃), 64.8 (CH₂O), 49.7 (CH), 28.3 (C(CH₃)₃).

EM (m/e (%), FAB⁺): 311 ([M+2]⁺, 10), 310 ([M+1]⁺, 46), 309 (M⁺, 44), 255 (13), 254 (87), 253 (17), 222 (24), 210 (30), 194 (14), 193 (100), 178 (30).

3.2.11.3 SÍNTESI DE (2*R*)-2-(5-BENZO[*d*][1,3]DIOXOL-5-IL-1-FENIL-1*H*-3-PIRAZOLIL)-2-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]ETAN-1-OL (227).

La reacció entre 207 mg (0.45 mmol) de **214** i 1.34 ml de TFA en 0.31 ml de CH₃OH durant 2 h a 0°C i 4 h. a t.a. i posterior reprotectió amb 331 mg (1.47 mmol) de (BOC)₂O en 2.7 ml de dioxà i 2.7 ml de solució saturada de NaHCO₃ durant tota la nit a 0°C i 48 h a t.a. va donar lloc a l'obtenció de 122 mg (65%) de **227** com un sòlid blanc de p.f. = 108-109.5°C.

[**a**]_D²⁰ = -71.6° (c = 0.57, MeOH).

TLC: r.f = 0.28 hexà/AcOEt (1:1). Revelador: làmpada UV.

IR (KBr): ν (cm⁻¹)= 3700-3100 (b.a.), 3368m, 3276m, 3062d, 2979d, 2931d, 2884d, 2764d, 1701m, 1668f, 1600d, 1541m, 1503f, 1485m, 1455m, 1369m, 1337m, 1293m, 1275m, 1235m, 1170m, 1103d, 1057m, 1037m, 981d, 932m, 882d, 860d, 809m, 757m, 693m, 632d.

¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm)= 7.40-7.25 (m, 5H, CH arom.), 6.80-6.65 (m, 3H, CH arom.), 6.45 (s, 1H, CH arom.), 5.99 (s, 2H, OCH₂O), 5.57 (b.a., 1H, NH), 5.10-4.90 (m, 1H, CH), 4.12 (dd, *J*=11.2Hz, *J'*=4.4Hz, 1H, CH₂O), 3.96 (dd, *J*=11.2Hz, *J'*=4.2Hz, 1H, CH₂O), 2.50-1.90 (b.a., 1H, OH), 1.51 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ (ppm)= 156.0 (C=N), 151.8 (NCO), 147.8, 147.7, 143.8, 139.7 (4s, C arom.), 128.9, 127.6, 125.1 (3s, CH arom.), 123.9 (C arom.), 122.8, 109.1, 108.4, 106.3 (4s, CH arom.), 101.3 (OCH₂O), 79.8 (C(CH₃)₃), 65.9 (CH₂O), 50.7 (CH), 28.4 (C(CH₃)₃).

EM (m/e (%), FAB⁺): 425 (19), 424 ([M+1]⁺, 71), 423 (M⁺, 9), 393 (13), 392 (24), 369 (11), 368 (52), 337 (11), 336 (26), 308 (21), 307 (100), 293 (15), 292 (69).

3.2.11.4 SÍNTESI DE (2R)-2-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]-2-[1-FENIL-5-(2-TIENIL)-1H-3-PIRAZOLIL]ETAN-1-OL (228).

La reacció entre 286 mg (0.67 mmol) de **215** i 2.02 ml de TFA en 0.47 ml de CH₃OH durant 2 h a 0°C i 4 h. a t.a. i posterior protecció amb 499 mg (2.22 mmol) de (BOC)₂O en 4 ml de dioxà i 4 ml de solució saturada de NaHCO₃ durant tota la nit a 0°C i 48 h a t.a. va donar lloc a l'obtenció de 215 mg (83%) de **228** com un semisòlid groguenc.

$[\alpha]_D^{20} = -46.9^\circ$ (c = 0.55, MeOH).

TLC: r.f = 0.33 hexà/AcOEt (1:1). Revelador: làmpada UV.

IR (film): $\nu(\text{cm}^{-1}) = 3700-3150$ (b.a.), 3423m, 3103d, 3071d, 2972m, 2926m, 2871m, 2857m, 1706f, 1597m, 1501f, 1455m, 1369m, 1323d, 1275m, 1249m, 1166f, 1055m, 1024m, 964d, 929m, 851m, 794d, 766m, 697m.

¹H-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm}) = 7.45-7.35$ (m, 5H, CH arom.), 7.32 (dd, $J=5.2\text{Hz}$, $J'=1.2\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 6.97 (dd, $J=5.2\text{Hz}$, $J'=3.6\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 6.85 (dd, $J=3.6\text{Hz}$, $J'=1.2\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 6.58 (s, 1H, CH arom.), 5.57 (b.a., 1H, NH), 5.10-4.90 (m, 1H, CH), 4.12 (dd, $J=11.2\text{Hz}$, $J'=4.2\text{Hz}$, 1H, CH₂O), 3.97 (dd, $J=11.2\text{Hz}$, $J'=4.2\text{Hz}$, 1H, CH₂O), 2.40-1.80 (b.a., 1H, OH), 1.51 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm}) = 156.0$ (C=N), 151.8 (NCO), 139.5, 137.9, 130.9 (3s, C arom.), 129.0, 128.4, 127.4, 127.3, 126.7, 126.1, 106.5 (7s, CH arom.), 79.8 (C(CH₃)₃), 65.8 (CH₂O), 50.7 (CH), 28.3 (C(CH₃)₃).

EM (m/e (%), FAB⁺): 391 (37), 387 ([M+2]⁺, 25), 386 ([M+1]⁺, 97), 385 (M⁺, 4), 354 (22), 331 (15), 330 (69), 299 (11), 298 (25), 289 (11), 279 (11), 269 (100), 255 (15), 254 (59).

3.2.12 SÍNTESI DE (2R)-2-FENIL-3,3,3-TRIFLUORO-2-METOXIPROPANOAT DE (2R)-2-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONILAMINO]-2-(5-BENZO[d][1,3]DIOXOL-5-IL-1-FENIL-1H-3-PIRAZOLIL)ETIL (ESTER DE MOSHER) (229).

Sobre una dissolució de l'aminoalcohol escollit **227** (25 mg, 0.058 mmol) en CCl₄ anhidre (0.29 ml, 5 ml/mmol) s'hi afegeix piridina anhidre (0.17 ml, 3ml/mmol). La mescla s'agita uns minuts fins a homogeneïtzar-se i s'hi afegeix el reactiu de Mosher, (R)-(-)-MTPA-Cl, (15.2 µL, 0.082 mmol). Es deixa el sistema reaccionant sota nitrogen a t.a. durant 1 h. Es dilueix amb CH₂Cl₂ i es renta amb solució saturada de NaHCO₃ i NaCl. S'asseca sobre MgSO₄

anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. L'ester de Mosher **229** s'obté amb rendiment quantitatiu i es caracteritza sense cap altra purificació.

TLC: r.f = 0.53 hexà/AcOEt (1:1). Revelador: làmpada UV/solució KMnO₄.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 3417 b.a., 3362 b.a., 3064d, 2956m, 2923m, 2853m, 1751f (OC=O), 1712f (NC=O), 1599m, 1500f, 1487f, 1454m, 1371m, 1333d, 1238f (C-F), 1167f (C-F), 1123m, 1078d, 1035m, 935d, 864d, 806m, 765m, 721m, 697m.

¹H-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 8.66 (b.a., 1H, NHCO), 7.60-7.25 (m, 10H, CH arom.), 6.80-6.60 (m, 3H, CH arom.), 6.29 (s, 1H, CH arom.), 6.0 (s, 2H, OCH₂O), 5.24 (b.a., 1H, CH), 4.80-4.65 (m, 2H, CH₂O), 3.52 (d, $J=1\text{Hz}$, 3H, OCH₃), 1.49 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 166.3 (CO), 155.1(C=N), 149.9, 149.7 (2s, C arom.i NCO), 147.8, 147.6, 143.8, 139.8, 132.1 (5s, C arom.i CF₃), 129.5, 128.9, 128.3, 127.6, 127.4, 125.1 (6s, CH arom.), 123.9 (C arom.), 122.8, 109.0, 108.4, 105.9 (4s, CH arom.), 101.3 (OCH₂O), 79.9 (C(CH₃)₃), 67.4 (CH₂O), 55.4 i 48.3 (OCH₃ i CH), 28.32 (C(CH₃)₃).

*Els espectres no presenten senyals duplicats, essent únicament assignables a un sol producte. L'aminoalcohol és un producte **enantiomèricament pur**.

3.2.13 OXIDACIÓ DE SUBSTRATS ORGÀNICS: SÍNTESI DE QUINOLINOCARBOXAMIDES (235).

PROCEDIMENT A

Sobre una dissolució de l'aminoalcohol corresponent **184** en DMSO (3.8 ml/mmol) a 75°C, s'hi afegeix IBX **163**(2 eq.) i es deixa reaccionar sota agitació, controlant el punt final per TLC. S'elimina el DMSO a pressió reduïda, el residu es reparteix entre H₂O i èter i la fase aquosa s'extrau amb èter. La combinació de fases orgàniques es renta amb solució saturada de NaHCO₃, s'asseca sobre MgSO₄ anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica per cromatografia en columna amb hexà/AcEt com a eluent.

PROCEDIMENT B

Sobre una dissolució d'IBX **163** (2 eq.) en DMSO (2 ml/mmol) a 75°C s'hi addiciona, gota a gota, l'aminoalcohol **184** dissolt també en DMSO (1.8ml/ mmol). Es deixa reaccionar el

sistema a 75°C sota agitació controlant l'avanç de la reacció per TLC. El tractament és anàleg al descrit en el procediment A.

PROCEDIMENT C (OXIDACIÓ DE JONES)

Sobre una dissolució de l'aminoalcohol **184** en acetona (3.3 ml/mmol) a 0°C s'hi afegeix el reactiu de Jones (1.33 ml/mmol), gota a gota durant 10 min. Es deixa reaccionar a 0°C i després a t.a. controlant per TLC. S'addiciona 2-propanol, H₂O i la fase aquosa s'extrau amb CH₂Cl₂. La combinació de fases orgàniques s'assequen sobre MgSO₄ anhidre, es filtren i s'elimina el dissolvent al rotavapor. El residu obtingut es purifica per cromatografia en columna amb hexà/AcEt com a eluent.

3.2.13.1 N4-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONIL]-2-FENIL-4-QUINOLINOCARBOXAMIDA (235a)

La reacció entre **184a** (150 mg, 0.41 mmol) i IBX **163** (231 mg, 0.82 mmol) en DMSO (1.6 ml) a 75°C durant 4.5 h. segons el procediment A va donar lloc a l'obtenció de **235a** (89 mg, 62%) com un sòlid blanc de p.f. = 147.5-148°C.

TLC: r.f.= 0.68 hexà/AcOEt (1:1). Revelador: làmpada UV.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 3452 b.a., 3243m, 3166d, 3065d, 2979d, 2928d, 2855d, 1767m, 1750f, 1682m, 1592m, 1519m, 1499m, 1459d, 1370m, 1344d, 1229m, 1141f, 1050d, 1032d, 935m, 847d, 769m, 692m, 653d.

¹H-RMN (acetona-d₆): $\delta(\text{ppm})$ = 10.19 (s.a., 1H, NH), 8.55-7-70 (m, 10H, CH arom.), 1.51 (s.a., 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN (acetona-d₆): $\delta(\text{ppm})$ = 167.9 (CO), 157.4 (C arom.), 151.0, 149.6 (2s, C arom. i NCO), 143.9, 139.9 (2s, C arom.), 131.3, 131.2, 131.0, 130.0, 128.6, 128.5, 126.0 (7s, CH arom.), 124.5 (C arom.), 117.6 (CH arom.), 82.8 (C(CH₃)₃), 28.3 (C(CH₃)₃).

EM (m/e (%), FAB⁺): 350 (14), 349 ([M+1]⁺, 54), 348 (M⁺, 4), 293 (19), 275 (10), 250 (19), 249 (100), 248 (19), 232 (11), 205 (18), 204 (17).

3.2.13.2 N4-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONIL]-2-(3,4,5-TRIMETOXIFENIL)-4-QUINOLINO CARBOXAMIDA (235b).

- La reacció entre **184b** (80 mg, 0.17 mmol) i IBX **163** (98 mg, 0.35 mmol) en DMSO (0.67 ml) a 75°C durant 5 h. segons el procediment A va donar lloc a l'obtenció de **235b** (49 mg, 63%) com un sòlid groguenc de p.f. = 149.5-150.5°C.

- La reacció entre **184b** (70 mg, 0.15 mmol) i IBX **163** (84 mg, 0.30 mmol) en DMSO (0.59 ml) a 75°C durant 31 h. segons el procediment B va donar lloc a l'obtenció de **235b** (35 mg, 58%) com un sòlid groguenc.

TLC: r.f.= 0.40 hexà/AcEt (1:1). Revelador: làmpada UV.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 3262 b.a., 3184d, 2969m, 2935m, 1775f, 1699d, 1594m, 1550d, 1507m, 1460m, 1423m, 1365m, 1327d, 1310d, 1228m, 1148f, 1131f, 1051d, 994d, 965d, 909d, 843d, 766m.

¹H-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 8.26 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 8.14 (s.a., 1H, NH), 8.09 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 7.90-7.75 (m, 2H, CH arom.), 7.65-7.55 (m, 1H, CH arom.), 7.39 (s, 2H, CH arom.), 4.02 (s, 6H, 2xOCH₃), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 166.8 (CO), 156.2, 153.6 (2s, C arom.), 149.1, 148.1 (2s, C arom.i NCO), 141.7, 139.9, 133.9 (3s, C arom.), 130.4, 129.9, 127.5, 124.2 (4s, CH arom.), 122.7 (C arom.), 116.3, 104.9 (2s, CH arom.), 83.7 (C(CH₃)₃), 60.9 (OCH₃), 56.3 (OCH₃), 27.7 (C(CH₃)₃).

EM (m/e (%), FAB⁺): 439 ([M+1]⁺, 22), 438 (M⁺, 17), 361 (13), 340 (24), 339 (100), 338 (23), 337 (12), 323 (25), 309 (19), 307 (10), 295 (23), 294 (10), 293 (13), 277 (10), 265 (16), 263 (13).

3.2.13.3 N4-[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONIL]-2-(2-TIENIL)-4-QUINOLINO CARBOXAMIDA (235d).

- La reacció entre **184d** (80 mg, 0.22 mmol) i IBX **163** (123 mg, 0.44 mmol) en DMSO (0.82 ml) a 75°C durant 5 h. segons el procediment A va donar lloc a l'obtenció de **235d** (44.4 mg, 58%) com un sòlid groguenc de p.f. = 144.5-145.0°C.

- La reacció entre **184d** (40 mg, 0.11 mmol) i el reactiu de Jones (0.14 ml) en acetona (0.36 ml) 3 h. a 0°C i 24 h. a t.a. segons el procediment C va donar lloc a l'obtenció de **235d** (32 mg, 84%) com un sòlid groguenc.

TLC: r.f.= 0.54 hexà/AcOEt (1:1). Revelador: làmpada UV.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 3463 b.a., 3260 b.a., 3169d, 2975d, 2928d, 1775f, 1701m, 1595m, 1549m, 1503m, 1461d, 1426m, 1370m, 1235m, 1217m, 1145f, 1058d, 931d, 837d, 762m, 715m.

¹H-RMN (CDCl₃): δ(ppm)= 8.41 (s.a., 1H, NH), 8.08 (d, *J*=8.3Hz, 1H, CH arom.), 7.93 (d, *J*=8.3Hz, 1H, CH arom.), 7.75-7.45 (m, 5H, CH arom.), 7.20-7.15 (m, 1H, CH arom.), 1.50 (s.a., 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ(ppm)= 166.3 (CO), 151.6, 149.2, 148.1 (3s, C arom. i NCO), 144.0, 141.3 (2s, C arom.), 130.5, 129.3, 128.2, 127.3, 126.6, 124.4 (6s, CH arom.), 122.6 (C arom.), 115.0 (CH arom.), 83.6 (C(CH₃)₃), 27.9 (C(CH₃)₃).

EM (m/e (%), FAB⁺): 356 ([M+2]⁺, 4), 355 ([M+1]⁺, 15), 354 (M⁺, 5), 256 (24), 255 (100), 254 (23), 238 (15), 212 (14), 211 (23), 210 (23).

SEGONA PART

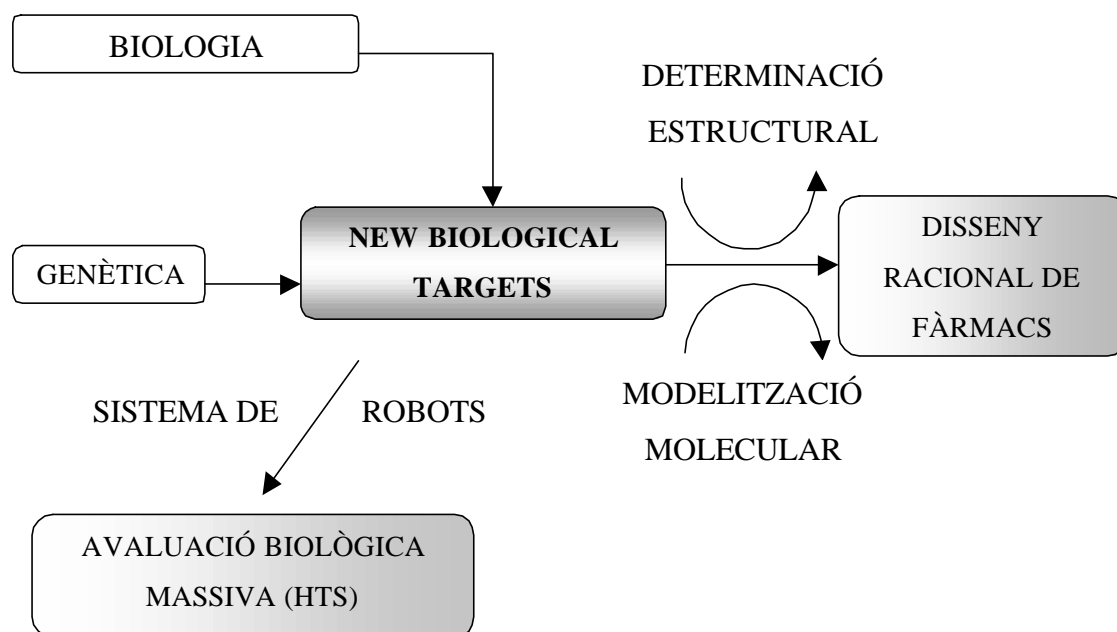
4 INTRODUCCIÓ

4.1	INTRODUCCIÓ.....	145
4.2	QUÍMICA COMBINATÒRIA	150
4.2.1	<i>PRINCIPI DE LA QUÍMICA COMBINATÒRIA.....</i>	<i>151</i>
4.2.2	<i>AVANTATGES I INCONVENIENTS DE LA SÍNTESI EN DISSOLUCIÓ I EN FASE SÒLIDA... 153</i>	
4.3	SÍNTESI ORGÀNICA SOBRE SUPORT SÒLID.....	155
4.3.1	<i>TIPUS DE SUPORTS SÒLIDS.....</i>	<i>155</i>
4.3.2	<i>ESTRATÈGIES D'OBTENCIÓ DE LLIBRERIES DE COMPOSTOS SOBRE SUPORT SÒLID. 156</i>	
4.3.3	<i>ESTRATÈGIES DE DESANCORATGE (LINKER CLEAVAGE)</i>	<i>166</i>
4.4	OBJECTIUS.....	173

4.1 INTRODUCCIÓ

En la darrera dècada, com a conseqüència de l'enorme progrés experimentat en els camps de la biologia molecular, l'enginyeria genètica i la bioquímica s'han pogut aïllar, caracteritzar i fins i tot produir en quantitats macroscòpiques, un gran nombre de **noves molècules** (*new biological targets*) implicades en processos biològics fonamentals (receptors, enzims, proteïnes). Aquests descobriments han permès, mitjançant l'ajuda de les computadores i dels programes de modelització molecular, el disseny racional de molècules amb propietats idònies per a interaccionar amb aquests lligands amb el que es coneix com **disseny racional de fàrmacs**. Paral·lelament, el disposar d'aquestes noves molècules ha permès el desenvolupament de tests sensibles i específics per a avaluar de forma eficaç les propietats de nous compostos.

Aquest fet, combinat amb l'automatització i robotització dels sistemes d'avaluació biològica (*screening*), ha donat lloc al que es coneix com **HTS** (*High Throughput Screening*), és a dir, nous sistemes que permeten efectuar avaluacions massives i en temps molt curts (**Esquema 4.1**).



Esquema 4.1- Evolució tecnològica en el camp de la ciència.

Actualment és possible realitzar l'avaluació biològica de 50.000 molècules diferents (davant d'un sol objectiu biològic) en tan sols un mes.

Durant els anys 70 es va fer un gran esforç per conèixer els mecanismes enzimàtics amb més profunditat, preparant l'adveniment del disseny racional de fàrmacs. Aquest fet culminà amb la síntesi del Captopril **244**,¹⁷⁵ fàrmac per la hipertensió (**Figura 4.1**), com a exemple més notable en el camp del disseny racional de fàrmacs.

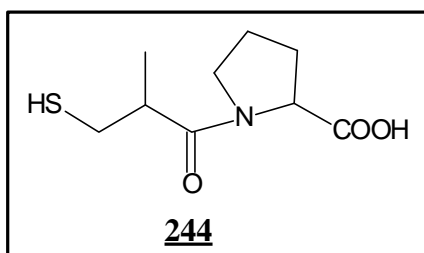


Figura 4.1- Estructura del Captopril.

Degut al relativament baix percentatge de fàrmacs que s'han descobert mitjançant el disseny racional sumat al fet que, estadísticament, només una de cada 10.000 molècules sotmeses a test biològic es revela com un agent terapèutic eficient, els químics van haver de centrar la recerca en el desenvolupament de tècniques sintètiques basades en la ràpida producció de col·leccions de compostos nous amb gran diversitat estructural i funcional per tal de satisfer la demanda creixent dels robots d'*screening*.

Existeixen quatre fonts principals de productes que poden satisfer la demanda dels sistemes d'avaluació biològica automatitzats (**Esquema 4.2**):

- A) Productes naturals
- B) Pèptids
- C) Peptidomimètics
- D) Compostos de baix pes molecular

B) PÈPTIDS

Si bé es coneguda l'activitat biològica de molts pèptids, des del punt de vista pràctic tenen poques possibilitats d'arribar a ésser bons fàrmacs degut principalment a:

- la seva baixa bioaccessibilitat
- la seva ràpida degradació en els organismes vius per les proteases i altres enzims abans de que puguin ésser absorbits i, per tant, ésser útils des d'un punt de vista terapèutic.
- pel efectes secundaris que provoquen, degut a la flexibilitat conformacional que normalment presenten les cadenes polipeptídiques, unint-se tan als receptors desitjats com als no desitjats.

C) PEPTIDOMIMÈTICS

Els peptidomimètics, en canvi, suposen una alternativa eficient i consisteixen en la transformació dels pèptids bioactius en estructures que conservin els efectes desitjats del pèptid original, però eliminant les propietats no desitjades, com la proteolisis. No obstant, el procés de transformació d'un pèptid a peptidomimètic és molt llarg i gens trivial.

D) PETITES MOLÈCULES ORGÀNIQUES

Si s'observa la relació dels fàrmacs més receptats en els darrers anys, s'observa que molts productes d'acció terapèutica són molècules orgàniques senzilles, generalment heterocíclics. Durant l'any 1994, medicaments com el Zantac **246**, el Vasotec **247**, el Prozac **248**, el Zovirax **249** o el Voltaren **250** es trobaven dins els cinc més venuts (**Figura 4.3**). Tots aquest fàrmacs tenen característiques comunes: baix pes molecular, caràcter ni molt polar ni molt apolar, absència de funcionalitats altament reactives i la presència almenys d'un anell.

Des d'un punt de vista pràctic, les petites molècules orgàniques senzilles, de baix pes molecular (< 600-700) són els candidats més fermes a convertir-se en fàrmacs útils i eficients, ja que degut a la limitació estructural imposada per l'estratègia sintètica i dels *building block* a utilitzar, el procés d'optimització és molt curt i els costos de manufacturació molt baixos. Conseqüentment s'han convertit en la font més important d'alimentació dels sistemes d'avaluació biològica i els investigadors han hagut de focalitzar els seus esforços en la preparació de grans col·leccions de molècules orgàniques de baix pes molecular.

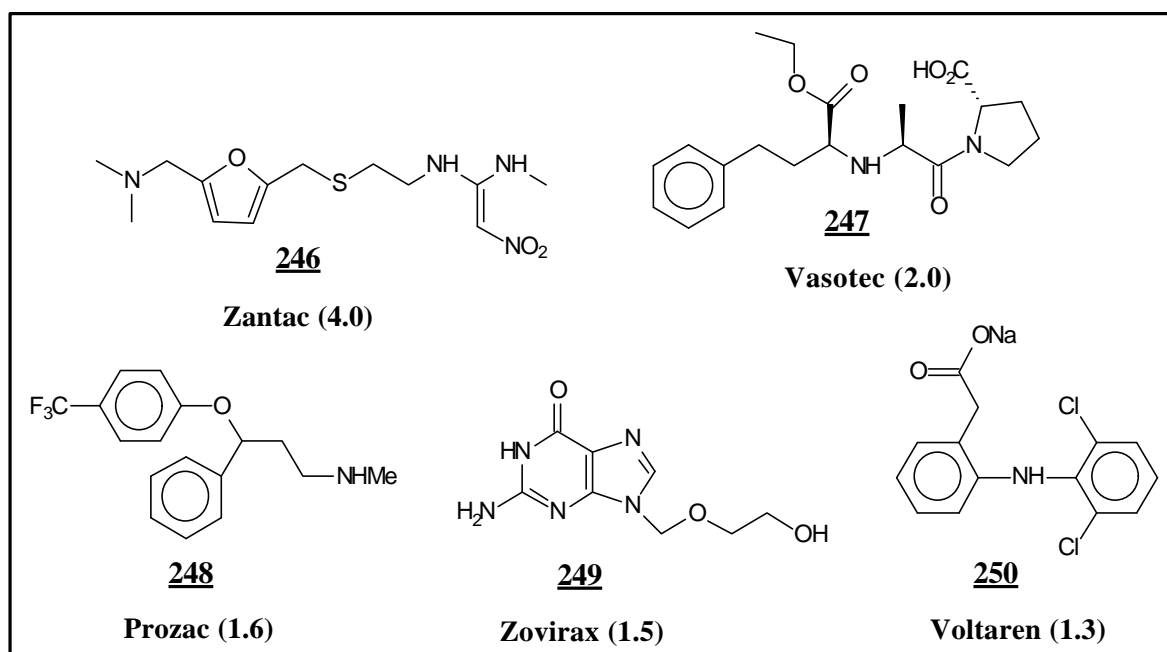


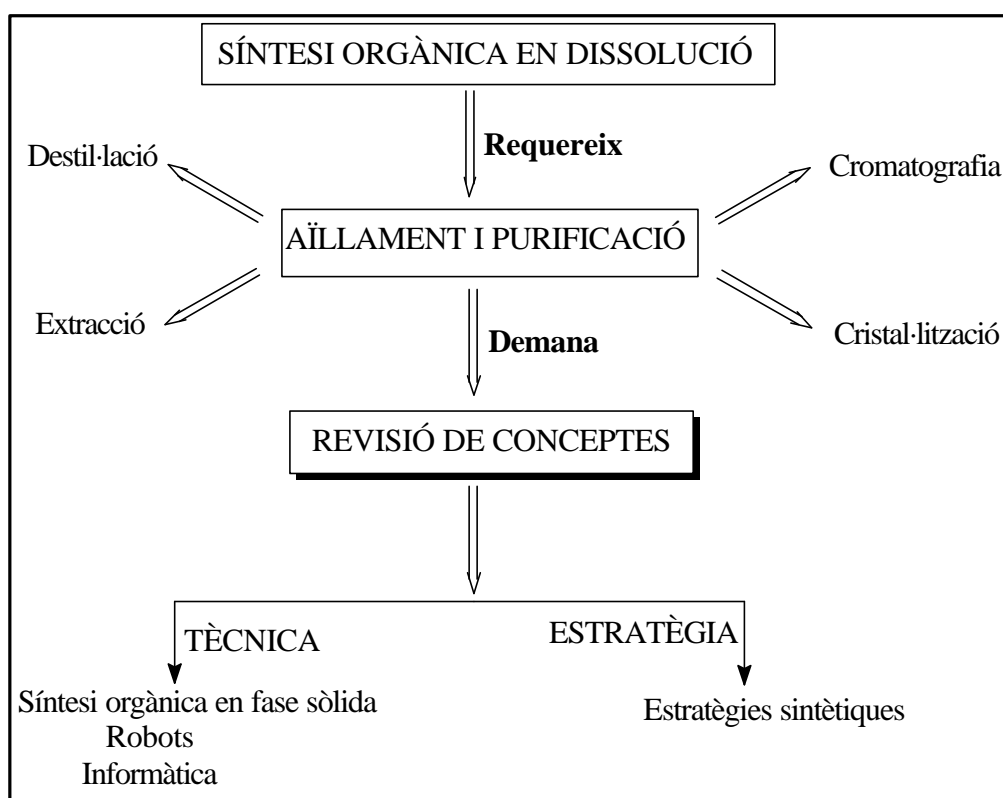
Figura 4.3 - El principi actiu dels 5 fàrmacs més venuts durant l'any 1994. Entre parèntesi s'expressen les ventes en bilions de dòlars.

Ara bé, la síntesi orgànica clàssica en dissolució requereix inevitablement l'aïllament i purificació de cadascun dels intermedis de la seqüència sintètica, ja sigui per destil·lació, extracció, cromatografia o cristal·lització, alentint notablement el procés. Per tant, resulta evident que, per tal d'alimentar els sistemes automatitzats amb 50.000 molècules al mes, calia una revisió profunda d'alguns conceptes, tan a nivell de tècniques de síntesi com en el disseny de la pròpia estratègia sintètica. La conseqüència d'aquesta revisió de conceptes va néixer l'anomenada **Química Combinatòria**.

4.2 QUÍMICA COMBINATÒRIA

El concepte de Química Combinatòria va ésser introduït amb la idea de poder accedir ràpidament a llibreries o col·leccions de compostos de baix pes molecular utilitzant tècniques similars a les desenvolupades per la síntesi d'oligòmers (pèptids, oligosacàrids, etc).

Per tant, calia una tècnica que permetés sintetitzar productes de forma ràpida, massiva i aïllar els intermedis de les diferents reaccions pràcticament purs (o amb mínims requeriments de purificació) evitant processos de cristal·lització o cromatografia (**Esquema 4.3**).



Esquema 4.3- Replantejament de l'estratègia i de la metodologia sintètica.

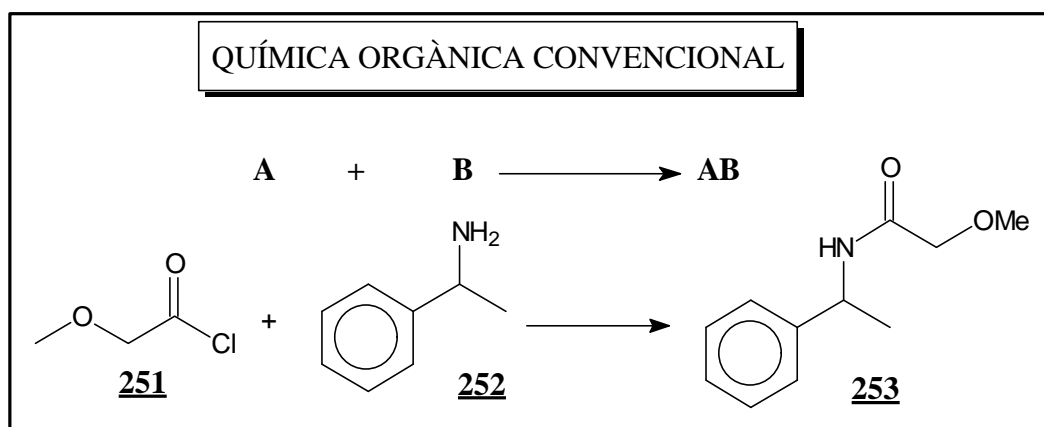
La millor manera d'aïllar una substància és per filtració, únicament possible quan dita substància és un sòlid. Si es poguessin portar a terme reaccions sobre un polímer insoluble en el medi de reacció amb disponibilitat de grups reactius que es poguessin funcionalitzar amb un reactiu (que serà el producte de partida per a una seqüència sintètica de varies etapes), amb una simple filtració i uns quants rentats se separaria el substrat final del medi de reacció, essent a més un procés automatitzable.

D'aquesta manera va néixer l'anomenada **síntesi orgànica en fase sòlida** (*Solid Phase Organic Synthesis, SPOS*).

De fet, la Química Combinatòria és compatible tan amb la síntesi en dissolució com amb la síntesi en fase sòlida i els productes, col·leccions o llibreries es poden obtenir com a compostos individuals (l'anomenada **síntesi paral·lela**) o com a mescles de composició definida (l'anomenada **síntesi split-mix**).

4.2.1 PRINCIPI DE LA QUÍMICA COMBINATÒRIA

En realitat, la química combinatòria és l'expressió paral·lela de la mateixa natura, on la polimerització de petites unitats (aminoàcids, monosacàrids, oligonucleòtids) produeix diferents classes de molècules bioactives.. La mateixa natura, a partir només de 20 aminoàcids és capaç de crear immenses combinacions de pèptids amb diferents funcions. La síntesi orgànica convencional, es basa en l'obtenció d'un compost **AB** a partir de la reacció entre un reactiu **A** i un reactiu **B**. Per exemple, la reacció entre el clorur d'àcid **251** i l'amina **252** condueix a l'amida **253** (**Esquema 4.4**).

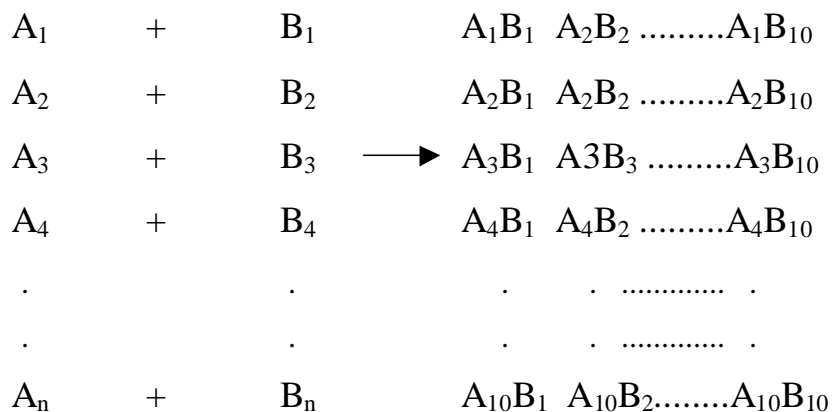
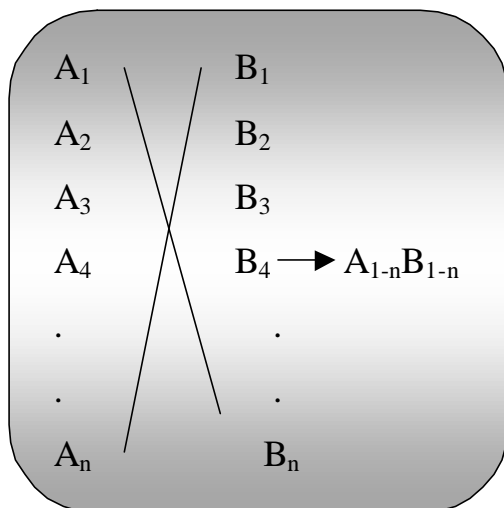


Esquema 4.4- Síntesi orgànica lineal.

En Química Combinatòria, si es disposa de 10 reactius (*building-block*) del tipus **A** i 10 reactius del tipus **B**, la combinació de tots dos comportaria la formació de $10^2=100$ productes **AB** diferents. I si s'utilitzen 100 exemples diferents, $100^2=10000$ productes, la reacció es

podria representar com una matriu de 100x100 amb 10000 elements diferents. Com més elements de variació la matriu es fa exponencialment gran (**Esquema 4.5**).

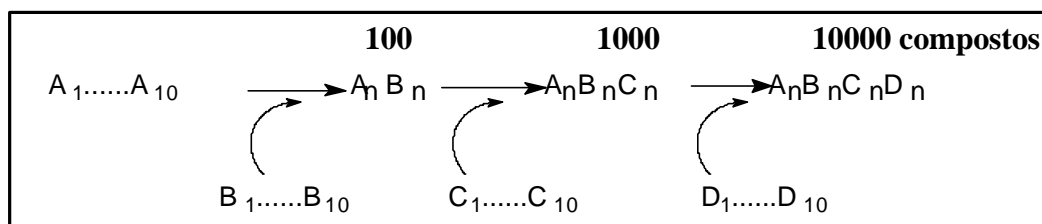
La col·lecció de productes resultants s'anomena **llibreria** (una família de productes que s'ha obtingut mitjançant la mateixa estratègia sintètica i a partir d'una mateixa estructura (*building block*)).



Matriu de 10 reactius A	Matriu de 10 reactius B	Matriu de 100 elements (productes)
-----------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------------

Esquema 4.5- El principi de la química combinatòria.

En una seqüència sintètica amb diverses etapes, aquest sistema proporcionaria enormes col·leccions de compostos. Així per exemple, en una seqüència sintètica de 4 etapes on s'utilitzin 10 reactius diferents en cadascuna d'elles, podria crear potencialment una col·lecció de 10000 estructures diferents (**Esquema 4.6**).



Esquema 4.6- Col·lecció de 10000 compostos obtinguda en 4 etapes.

4.2.2 AVANTATGES I INCONVENIENTS DE LA SÍNTESI EN DISSOLUCIÓ I EN FASE SÒLIDA

S'ha comentat anteriorment que la síntesi combinatoria de llibreries de molècules orgàniques s'ha estudiat per processos en solució i també sobre suports sòlids. En general, la síntesi en fase sòlida permet una major efectivitat a l'hora d'elaborar llibreries de compostos amb la química combinatoria. Ambdues tècniques presenten una sèrie d'avantatges i d'inconvenients. La utilització d'una o altra tècnica dependrà de les condicions específiques de cada estratègia. En general, la síntesi en fase sòlida permet una major efectivitat a l'hora d'elaborar llibreries de compostos amb la química combinatoria.

A) REACCIONS EN FASE SÒLIDA

Avantatges:

- Considerable simplificació dels procediments. Com que el producte es troba unit a un suport sòlid, les reaccions es poden portar a complexió, utilitzant excés de reactiu fàcilment eliminable per filtració i amb un cicle de rentats amb dissolvents adients.
- Possibilitat de regeneració del suport sòlid.
- Possibilitat d'utilitzar reactius en excés per accelerar la velocitat de reacció.
- Possibilitat d'evitar les reaccions secundàries amb l'ús de suports de baixa funcionalització (< 0.8 mmol/g).
- Fàcil automatització dels procediments experimentals.
- En general, els reactius units a un suport sòlid són més estables.

Inconvenients:

- Tot i que en els darrers anys s'han transferit moltes reaccions a la fase sòlida,¹⁷⁷ el nombre de reaccions que s'hi poden realitzar és limitat, per la naturalesa de determinats reactius insolubles o catalitzadors.
- És més difícil seguir una reacció en fase sòlida.
- Fer créixer un compost sobre un suport sòlid limita la capacitat de purificar els productes intermedis.

B) REACCIONS EN DISSOLUCIÓAvantatges

- L'estratègia en dissolució permet una aplicabilitat més àmplia quan a nombre de reaccions.
- En general, es disminueixen els efectes estèrics, o es poden contrarestar adaptant les condicions de reacció.
- Normalment no cal utilitzar un excés de reactius.
- Els efectes del dissolvent poden ésser més fàcilment estudiats.
- Les condicions de reacció són fàcilment adaptables a un gran nombre de substituents.

Inconvenients

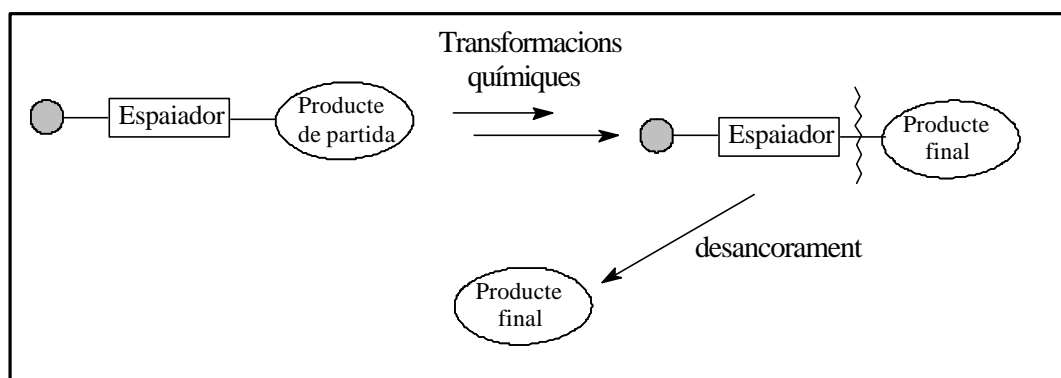
- Major dificultat en els processos de purificació. Poden ésser llargs i tediosos i impliquen una gran pèrdua de temps.
- L'automatització d'una síntesi en solució és en general més complexa.

Probablement, les tècniques en dissolució són molt més eficients en la preparació de petites llibreries ja que no cal desenvolupar noves metodologies. També són molt útils en seqüències sintètiques curtes i d'elevats rendiments. Les reaccions en dissolució poder ser complementades amb les avantatges de la fase sòlida utilitzant reactius¹⁷⁸ o catalitzadors¹⁷⁹ immobilitzats sobre el suport sòlid o també utilitzar aquests suports per atrapar reactius en excés, subproductes o simplement aïllar el producte final del medi de reacció.¹⁸⁰

4.3 SÍNTESI ORGÀNICA SOBRE SUPORT SÒLID

4.3.1 TIPUS DE SUPORTS SÒLIDS

En general, la síntesi orgànica en fase sòlida consisteix en ancorar el producte, sobre el qual s'introduiran les modificacions dissenyades en la seqüència sintètica, sobre un **suport sòlid** (polímers, dendrímers o suports inorgànics com SiO_2 , Al_2O_3 o vidre porós). Aquest suport sòlid es troba convenientment funcionalitzat mitjançant un espaiador bifuncional (*linker*) una molècula que s'uneix covalentment al suport sòlid per un costat i per l'altre al compost que es desitja ancorar. Aquest espaiador ha de permetre el desancoratge del producte final en unes condicions experimentals concretes i sense que aquest se n'afecti. Els espaiadors tenen moltes similituds amb els grups protectors de la síntesi clàssica en dissolució ja que han d'ésser estables en les condicions de reacció durant tota la seqüència sintètica. Actualment es pot disposar d'una àmplia diversitat d'espaiadors. L'elecció del més apropiat és un factor clau pel bon desenvolupament d'una ruta sintètica i és funció del tipus d'estratègia de desancoratge que es vulgui aplicar (**Esquema 4.7**).¹⁸¹



Esquema 4.7 - Química sobre suport sòlid.

Respecte els suports sòlids, actualment la majoria dels utilitzats en síntesi orgànica deriven del poliestirè copolimeritzat amb 1-5% de divinilbenzè (DVB). La capacitat d'inflar-se d'una resina dependrà del grau de copolimerització i del percentatge de DVB, aspectes importants a l'hora de triar el dissolvent a utilitzar en les reaccions.¹⁸²

La capacitat que té un polímer d'inflar-se i contreure's en contacte amb un dissolvent és molt important ja que permet que el medi de reacció (dissolvent i reactius) puguin circular per totes les parts reactives de la resina.

També són importants les anomenades resines Tentagel[®] de polietilenglicol-poliestirè (PEG-PS) (**Figura 4.4**). Consisteixen en una matriu de poliestirè unida covalentment a cadenes de polietilenglicol. Aquestes resines tenen un cost bastant elevat, les funcionalitzacions són baixes i presenten una considerable inestabilitat mecànica.

Sobre aquests suports sòlids es distribueixen diferents funcionalitzacions comercials que donen noms a les resines: *Merrifield*, *Wang*, *Rink*, tritol o *Sasrin* entre d'altres.

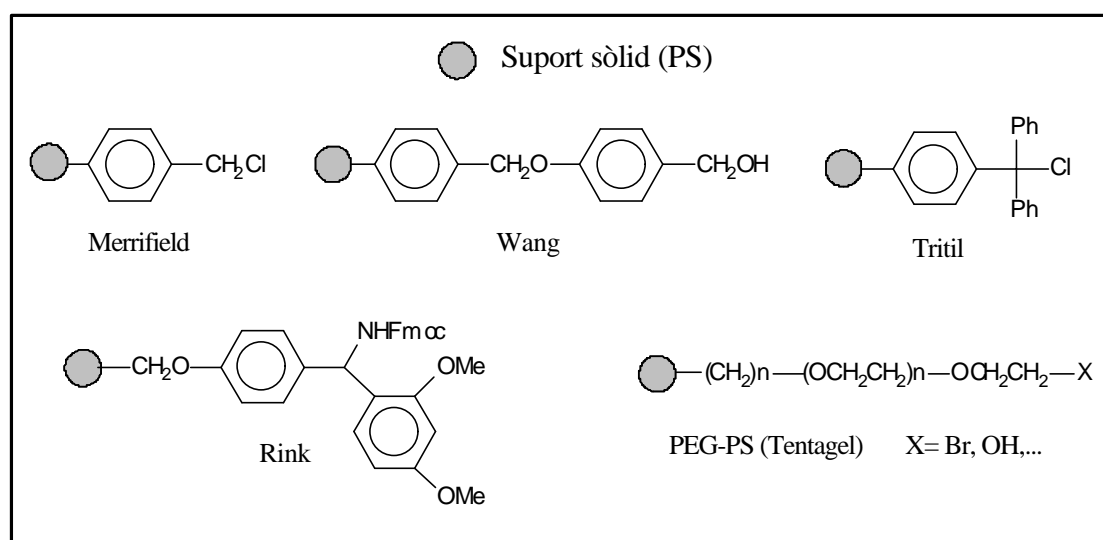
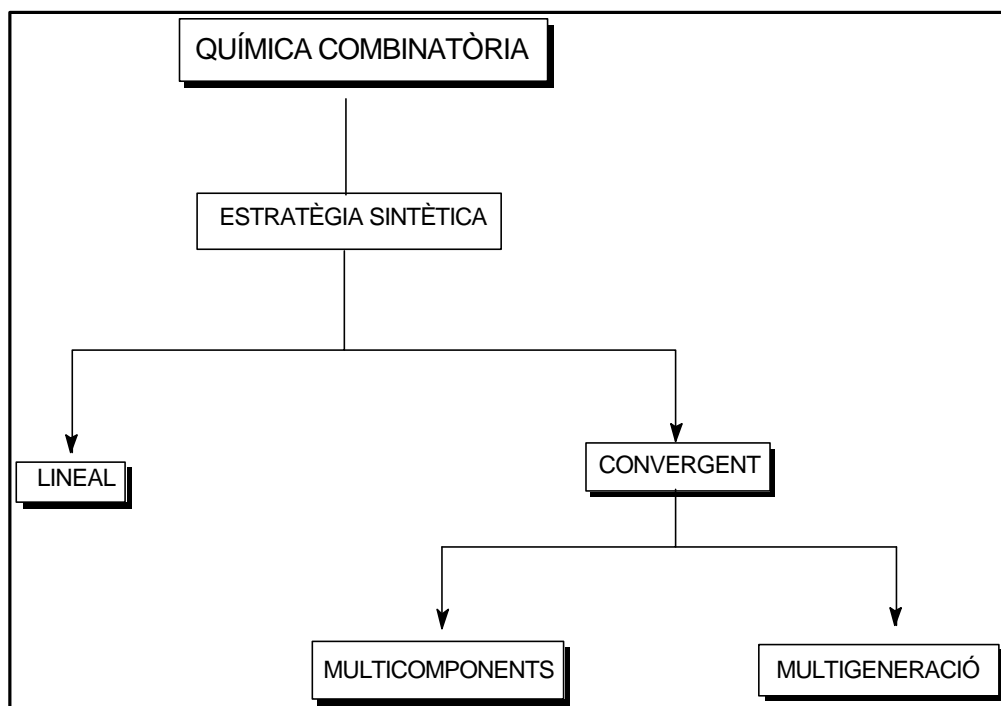


Figura 4.4- Suports i funcionalitzacions comercials més utilitzats.

4.3.2 ESTRATÈGIES D'OBTENCIÓ DE LLIBRERIES DE COMPOSTOS SOBRE SUPORT SÒLID.

Com s'ha comentat anteriorment, en química combinatòria sobre suport sòlid, els compostos es poden obtenir de forma individual (**síntesi paral·lela**) o bé com a mescles de composició definida (*split-mix*). A la literatura es troben descrites moltes síntesis de fàrmacs basades en l'ús d'aquestes tècniques.¹⁸³

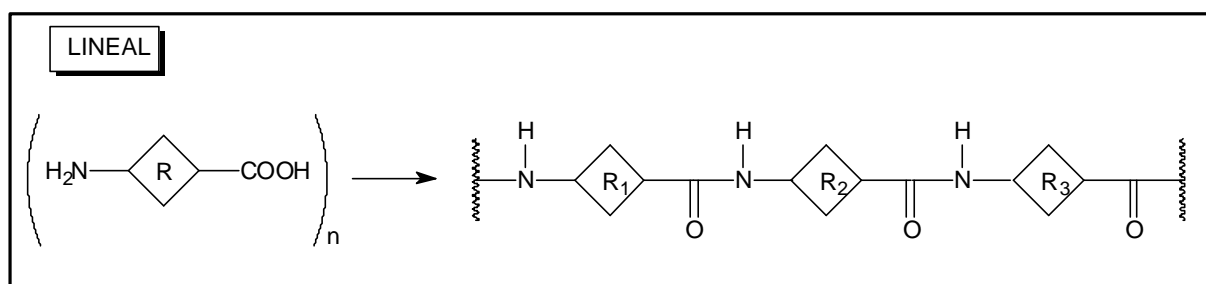
En general, dintre de la química combinatòria es pot parlar d'estratègies sintètiques lineals i convergents (de components múltiples o bé de multigeneració) (**Esquema 4.8**).



Esquema 4.8- Estratègies sintètiques en química combinatòria.

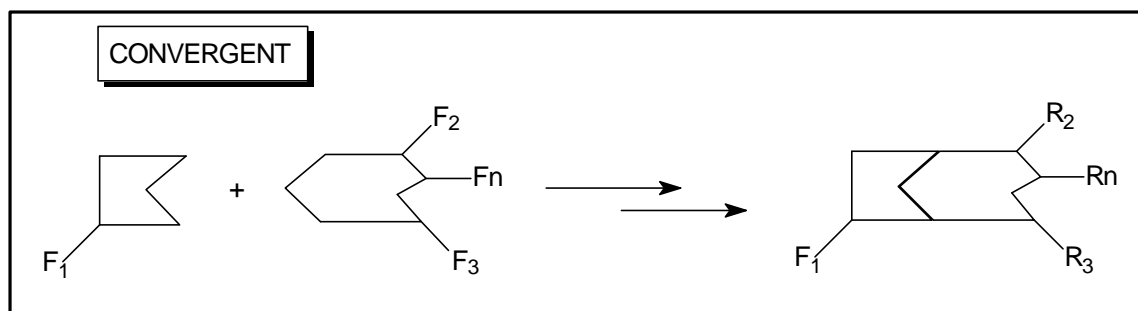
4.3.2.1 SÍNTESI LINEAL

Una síntesi lineal és un procés en moltes etapes que requereix l'aïllament dels intermedis o bé un procés de rentat de la resina abans de tornar a reaccionar (**Esquema 4.9**). En una síntesi lineal, els elements que intervenen en el procés i la seva diversitat estan limitats pels requeriments de la reacció que té lloc a cada pas per assolir el producte final desitjat, limitant així el tamany de la llibreria.



Esquema 4.9- Síntesi lineal en fase sòlida.

4.3.2.2 SÍNTESI CONVERGENT



Esquema 4.10- Síntesi convergent en fase sòlida.

4.3.2.2.1 REACCIONS AMB COMPONENTS MÚLTIPLES (MCC, *MULTIPLE-COMPONENT CONDENSATION*).

La condensació de molts components és una estratègia aplicable a la síntesi de lliberies en fase sòlida que integra aquell conjunt de reaccions en les que tres o més reactius reaccionen en un mateix reactor (la condensació de dos components seria una síntesi lineal en un pas) per donar lloc a un producte que conté porcions i exhibeix propietats de cadascun d'ells.

Aquests processos es caracteritzen perquè:

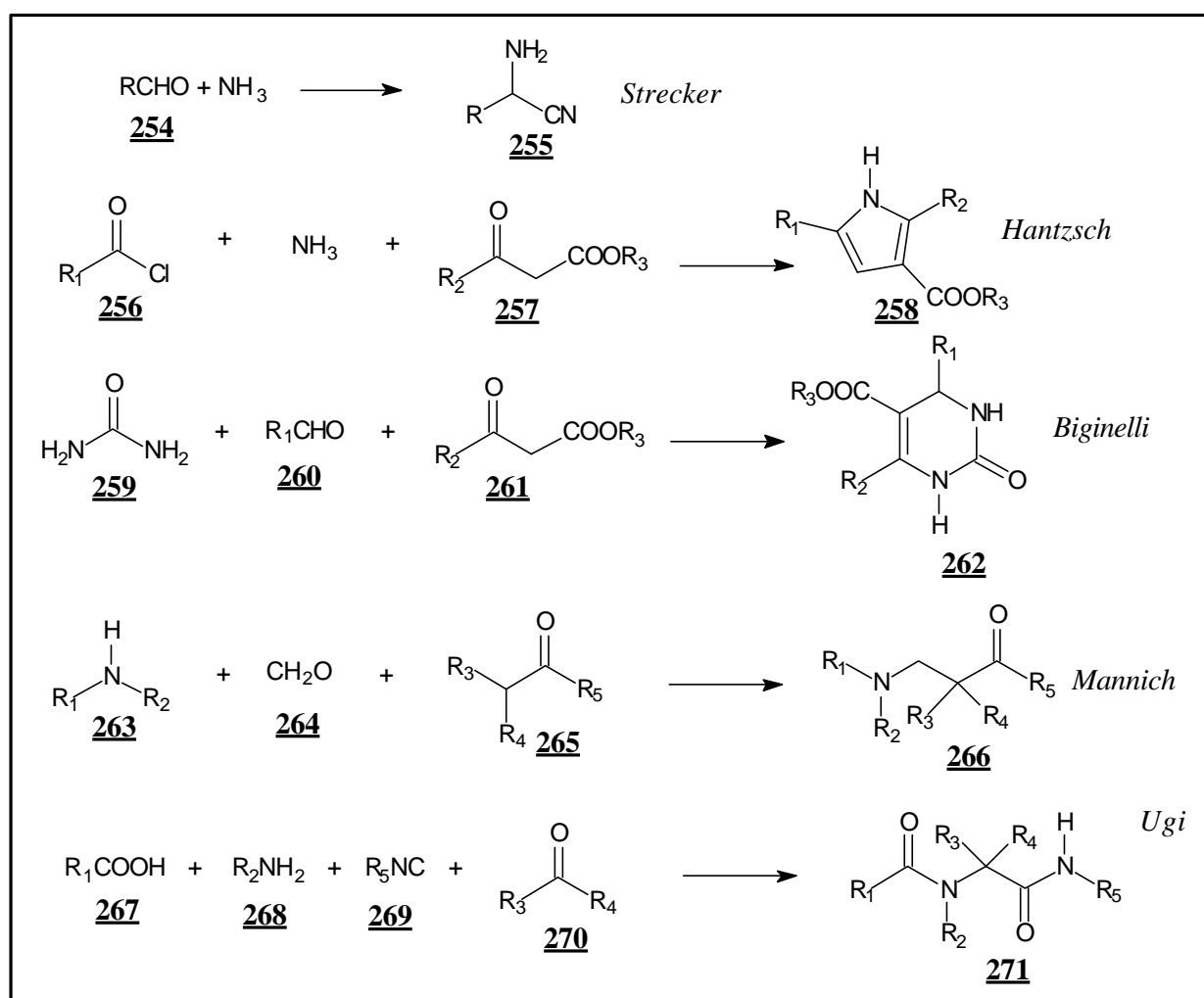
- tenen lloc en una sola etapa i en un sol reactor
- no requereixen excessiva manipulació (amb el conseqüent estalvi de temps i esforç)
- els productes s'obtenen separats en cada reactor (eliminant els problemes d'identificació dels components actius)

La MCC és útil en la síntesi de lliberies amb una estructura comuna i els elements que es combinen es poden variar independentment dels altres, generant compostos amb una diversitat proporcional a la disponibilitat i al nombre d'elements barrejats. A més, es poden portar a terme processos de tipus lineal abans o després de la condensació múltiple, augmentant les possibilitats de la tècnica en combinació amb altres.

La tècnica amb components múltiples aplicada a la síntesi de lliberies de compostos s'anomena MCCAS (*Multiple Component Condensation Array Synthesis*).

Hi ha un gran nombre de reaccions descrites a la literatura, moltes de les quals encara no s'han introduït a la fase sòlida o al format de llibreria.¹⁸⁴

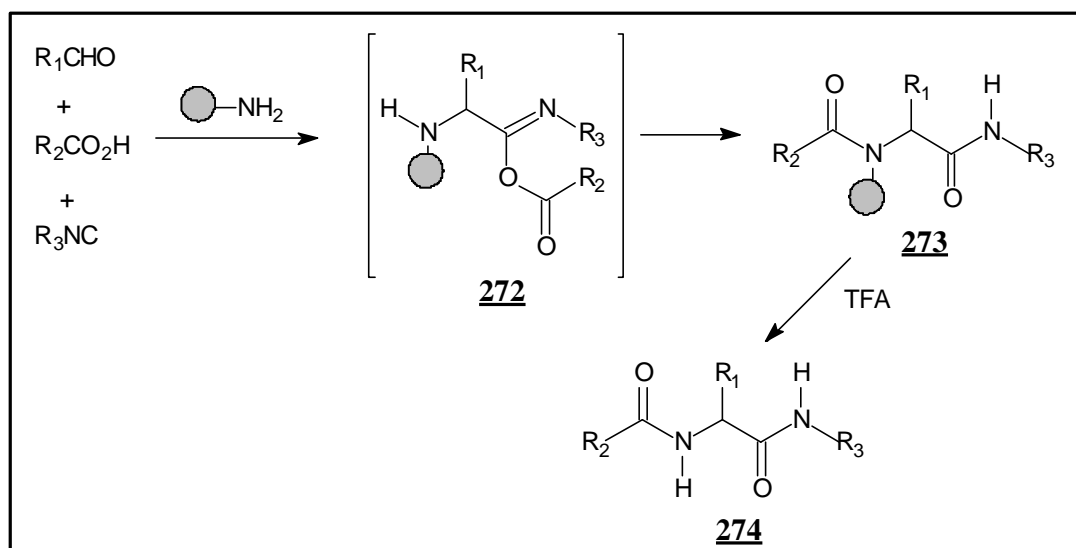
A l'**Esquema 4.11** es mostren alguns exemples de síntesis on es mesclen els diferents reactius en una única etapa per donar diferents productes com la síntesi de *Biginelli* d'hidropirimidines **262** o la síntesi d'*Ugi* d'aminoamides N-acetilades **271** entre altres.



Esquema 4.11- Alguns exemples de les reaccions esmentades com a MCC.

Es troben descrits a la bibliografia exemples pràctics d'algunes d'aquestes reaccions que s'han transferit satisfactòriament sobre el suport sòlid.

La reacció d'*Ugi*¹⁸⁵ és ideal per a la construcció de llibreries basades en l'estructura d' α -acilaminoamides **274**.¹⁸⁶ *Armstrong i col·laboradors* van aconseguir sintetitzar una llibreria de 96 membres amb 12 àcids, 8 aldehids, 1 amina i un isocianur (**Esquema 4.12**).



Esquema 4.12- Llibreria basada en la reacció d'*Ugi* mitjançant una MCCAS.

Així doncs, si l'objectiu de la síntesi combinatòria és la generació d'un gran nombre de compostos i, a més, de gran diversitat, la MCC és la tècnica que ofereix més possibilitats. L'esquelet base de molts fàrmacs pot ésser accessible mitjançant aquesta tècnica.

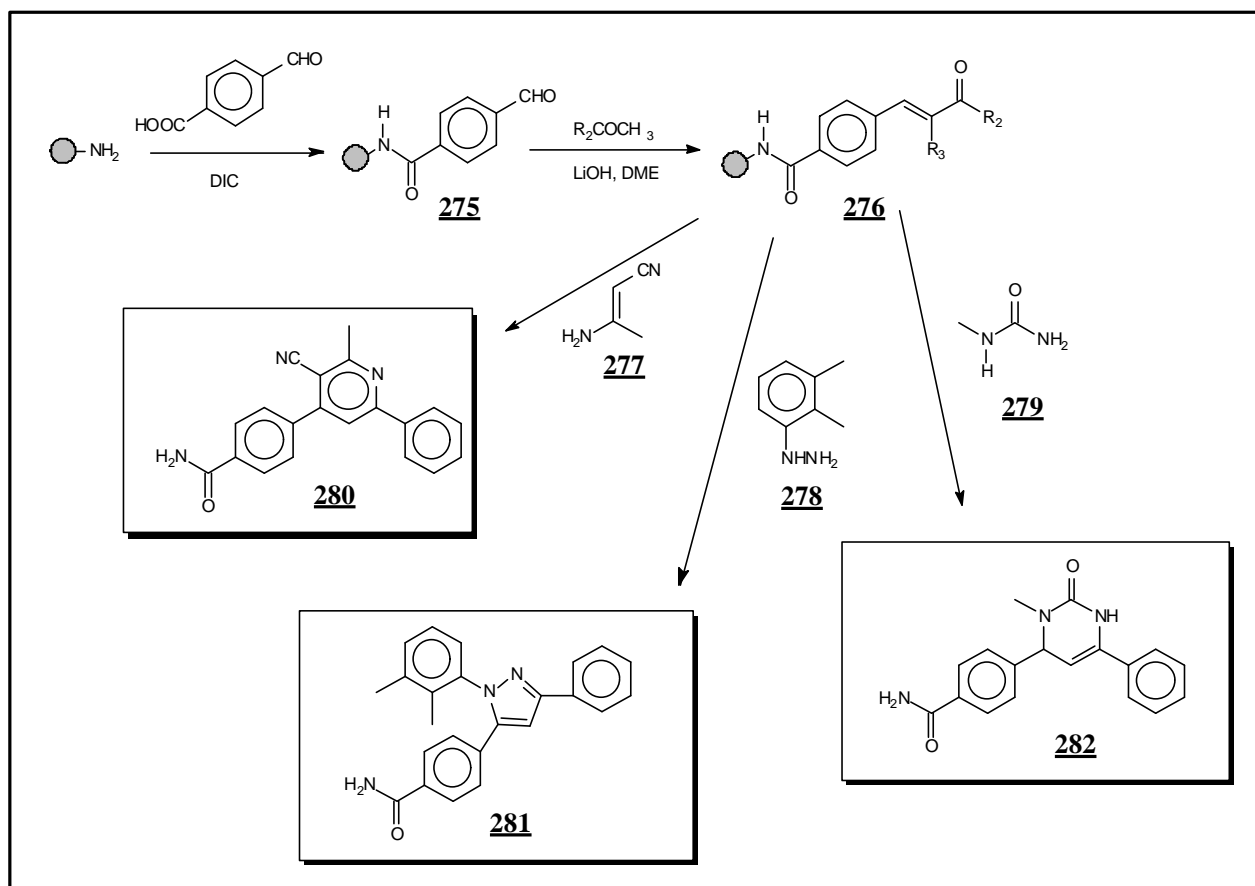
4.3.2.2.2 REACCIONS DE MULTIGENERACIÓ

Són aquelles reaccions en les que a cada etapa de la seqüència sintètica es genera una espècie reactiva que pot donar lloc a una següent transformació, és a dir, el nou substrat es pot fer reaccionar de nou obtenint un tipus de producte diferent a partir del mateix producte inicial. Les reaccions de multigeneració presenten major capacitat combinatòria que les de components múltiples.

A la literatura s'hi troben descrits exemples d'estructures ancorades sobre un suport sòlid a partir de les quals se'n deriven més d'un tipus d'heterocicle.¹⁵¹ Les cetones α,β -insaturades ancorades sobre suport sòlid **276**, per exemple, són uns intermedis clau en la síntesi combinatòria en fase sòlida de diferents estructures: piridines **280**, pirazoles **281** i dihidropirimidones **282** (**Esquema 4.13**).¹⁵¹

A partir dels corresponents aldehids **275** sobre suport polimèric (*Rink*) es poden obtenir les cetones α,β -insaturades **276** ja sigui mitjançant una reacció de *Wittig* o una reacció de *Claisen*-

Schmidt. Aquestes cetones poden reaccionar amb enamines **277**, hidrazines **278** o *N*-metilurea **279** per donar lloc a piridines **280**, pirazoles **281** i dihidropirimidones **282** respectivament (**Esquema 4.20**).



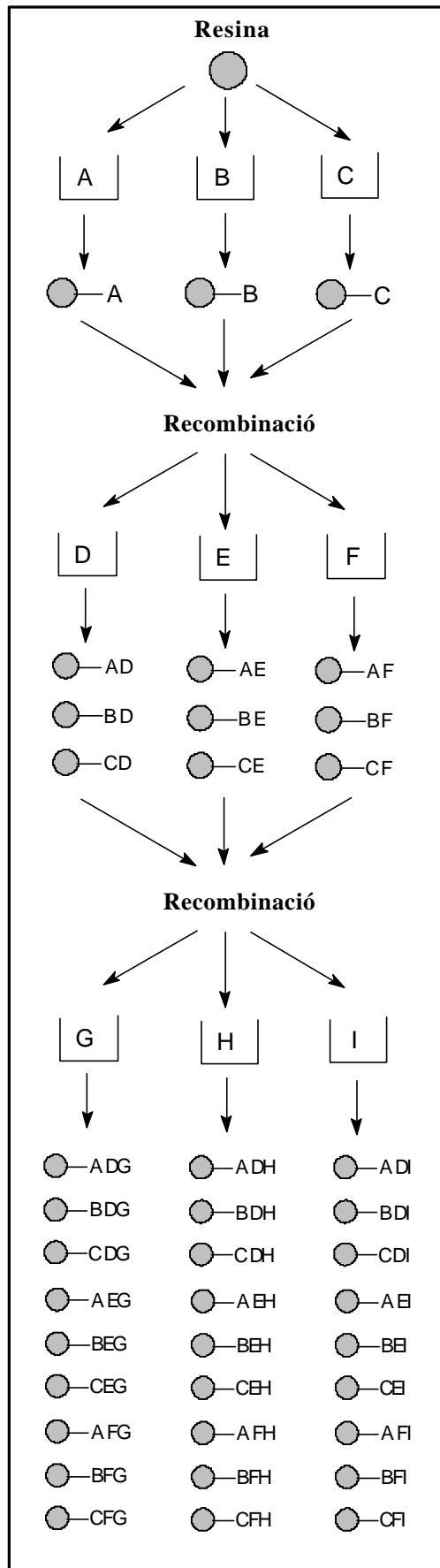
Esquema 4.13- Possibilitats sintètiques de les cetones α,β -insaturades **276**.

4.3.2.2.3 LA TÈCNICA *SPLIT-MIX* (O *SPLIT-POOL*)

La síntesi combinatòria en fase sòlida pot generar un nombre molt gran de productes amb aquesta tècnica que, de manera molt simple, consisteix en un cicle de separacions i mescles alternats. Els diferents compostos tenen una estructura comuna i es preparen simultàniament **en un mateix reactor**. L'avantatge de les llibreries de mescles de compostos (*pool*), tan en la síntesi com en el test biològic, és la rapidesa, ja que s'avaluen o s'obtenen molts compostos al mateix temps. No obstant, l'inconvenient és que la identificació de les estructures individuals és més complexa i les dades d'avaluació biològica menys precises. Calen unes tècniques d'*encoding* per passar de les mescles de productes a productes individuals i així poder-los identificar.¹⁸⁷

El pioner d'aquesta tècnica fou *Furka*,¹⁸⁸ però ha estat àmpliament explotada posteriorment. *Houghten*,¹⁸⁹ per exemple, la va utilitzar per generar grans llibreries de pèptids amb la **tècnica de la bossa de te** (*tea bag*),¹⁹⁰ una d'elles amb més de 34 milions d'hexapèptids N-acetilats,¹⁹¹ demostrant el gran poder de la química combinatòria per generar llibreries de pèptids. La tècnica consistia en col·locar les resines en bosses de te (on les reaccions tenien lloc directament) i era idònia en síntesi de pèptids, però no per molècules orgàniques (on intervé un ampli rang de condicions de reacció).

La tècnica *split-mix*, tal i com es mostra a l'**Esquema 4.14**, consisteix en el següent: es parteix d'una resina que es divideix en porcions iguals i cadascuna d'elles, individualment, es fa reaccionar amb un únic reactiu diferent A, B, o C en excés per assegurar que el procés arribi a complexió. Seguidament, l'excés s'elimina per rentat, es recombinen les resines de cada reactor i es tornen a separar en porcions en nous reactors. Es tornen a fer reaccionar amb diferents reactius D, E i G que s'incorporaran en totes les combinacions possibles anteriors. Seguidament es tornen a recombinar, separar i fer reaccionar amb nous reactius G, H, I. I així successivament fins a completar la seqüència establerta, obtenint una gran quantitat de productes (en funció del nombre d'etapes i de reactius) en progressió geomètrica.



Esquema 4.14- Tècnica *split-mix* en fase sòlida.

En general, la tècnica *split-mix* és adequada per seqüències sintètiques curtes on cada pas de la síntesi funcioni amb elevat rendiment (preferiblement quantitatiu) i es pot aplicar a un gran nombre de reaccions.

4.3.2.2.4 TÈCNICA EN PARAL·LEL : L'APROXIMACIÓ DEL DIVERSÒMER

La síntesi paral·lela en fase sòlida de llibreries de molècules orgàniques de baix pes molecular ha esdevingut en els darrers anys la tècnica més utilitzada en química combinatòria. Aquesta tècnica és la base del funcionament del diversòmer, un aparell que permet portar a terme un nombre elevat de reaccions al mateix temps, tenint en compte que cada reacció té lloc en un reactor diferent. El fet de poder disposar de cadascun dels compostos en un reactor diferent és el gran avantatge d'aquesta tècnica: les estructures poden ésser inequívocament identificades i l'avaluació biològica és molt més precisa. Evidentment, els diferents compostos que s'obtenen es poden barrejar i tornar a iniciar el procés si es requereix un nombre més gran de productes. En general, les llibreries de compostos individuals són més petites que les de mescles, tot i que l'automatització de la tècnica ha permès la preparació de llibreries de més de 10000 compostos individuals.

Es troben descrites a la bibliografia nombroses aproximacions per a la síntesi paral·lela de compostos orgànics;¹⁹² també se'n troben per a la síntesi paral·lela de pèptids i polinucleòtids, després del primer procediment publicat per *Geysen* en el camp dels pèptids.¹⁹³ Moltes millores (de tipus tècnic i de procediment) s'han introduït a partir d'ell.

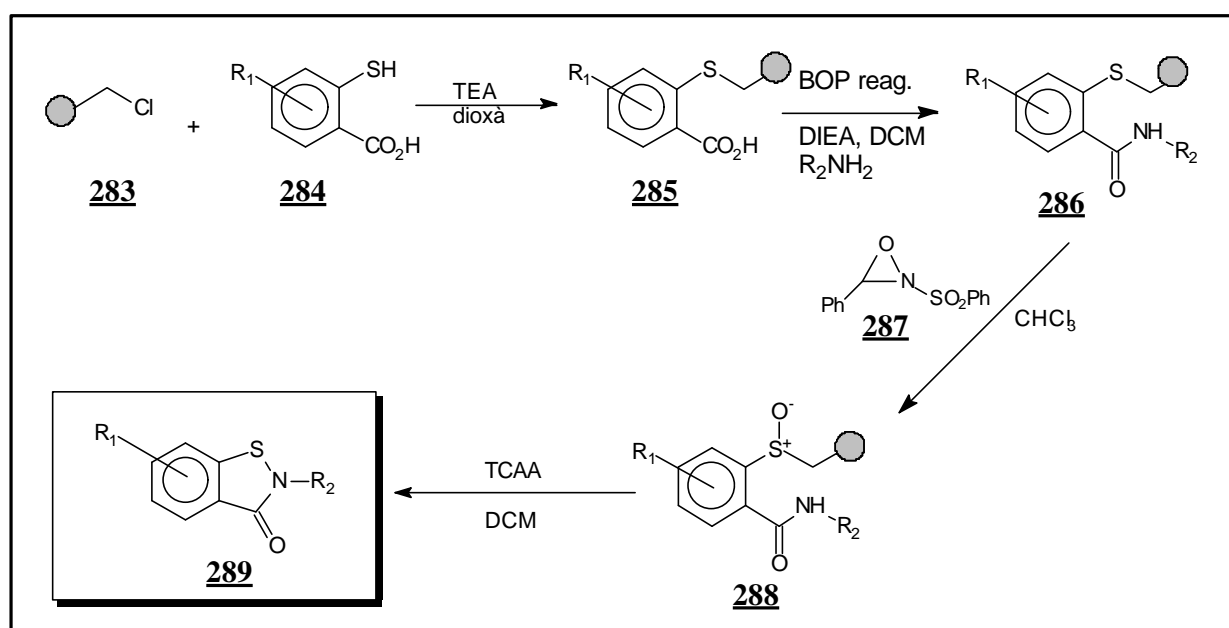
Exemples de diversòmers els trobem en l'aparell comercialitzat per *ChemGlass*,¹⁹⁴ que permet realitzar 8 reaccions en paral·lel i és fàcilment operable per un sol químic.

Un dels primers aparells dissenyats per a portar a terme síntesi en paral·lel de molècules orgàniques de baix pes molecular fou el diversòmer de *DeWitt i col·laboradors*,¹⁹⁵ que permetia realitzar 40 reaccions en paral·lel, amb control de temperatura i atmosfera inert. *Meyer i col·laboradors* també desenvoluparen un sistema similar¹⁹⁶ de síntesi múltiple relativament econòmic i *Advanced ChemTech*¹⁹⁷ desenvolupà el model 496 per síntesi química automatitzada que permetia produir 96 compostos diferents de forma paral·lela, oferint els avantatges de poder treballar amb un ampli rang de temperatura, amb atmosfera inert, poder controlar el temps de barreja i la velocitat i ésser aplicable també a un ampli rang de condicions de reacció.

Si bé la síntesi paral·lela en fase sòlida ha permès sintetitzar fins a 10.000 compostos diferents, no és una tècnica idònia si el que es vol són milions de productes. *Fodor i col·laboradors*¹⁹⁸ van desenvolupar un mètode fotolitogràfic, amb el qual es poden sintetitzar llibreries de més de 100.000 productes separats i consisteix en bloquejar la funcionalitat reactiva ancorada al suport sòlid amb un grup protector fotolàbil. Aquests grups s'eliminen amb una radiació molt específica per determinades zones del suport just abans de l'acoblament generant una gran possibilitat combinatòria que es tradueix en la producció massiva.

Hi ha molts exemples d'interès basats en la síntesi paral·lela en fase sòlida i el diversòmer¹⁹⁹ com les síntesis de llibreries d'hidantoïnes, benzodiazepines, benzoisotiazolones o quinolones²⁰⁰ entre altres.

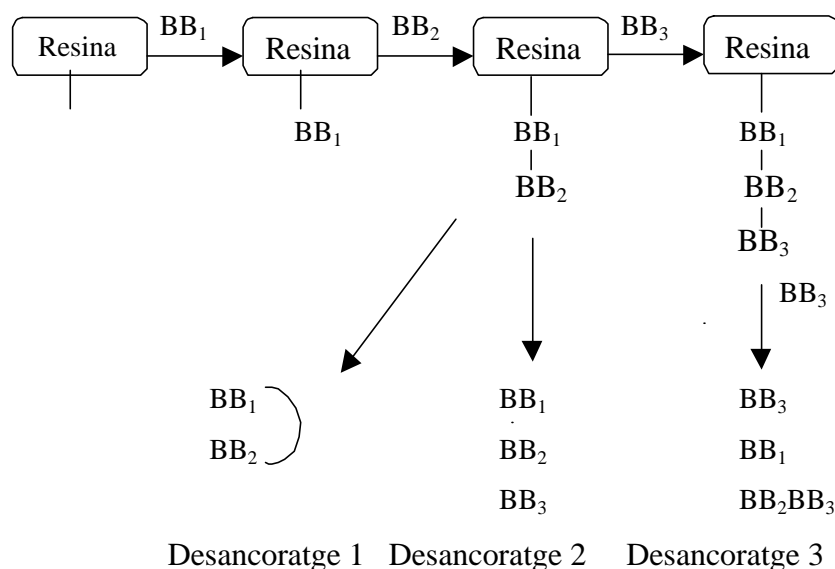
Per exemple, en la síntesi de la llibreria de benzotiazolones tipus **289** que es mostra a l'**Esquema 4.15**, el primer pas de la seqüència sintètica consisteix en l'ancorament del 2-carboxitiofenol **284** a la resina de *Merrifield*. Seguidament, es porta a terme l'activació de la funcionalització àcid carboxílic en presència de 40 amines/hidrazides diferents per donar lloc als substrats ancorats **286** i la monoxidació del sulfur a sulfòxid **288** amb *N*-fenilsulfonil-3-feniloxaziridina **287** (procés que requereix optimització prèvia del temps de reacció i quantitat d'oxidant). Finalment, l'activació de l'enllaç sulfòxid amb anhídrid tricloroacètic condueix a l'obtenció de 40 benzoisotiazolones diferents **289** (**Esquema 4.15**).



Esquema 4.15- Estratègia sintètica d'una llibreria de benzoisotiazolones sobre suport sòlid.

4.3.3 ESTRATÈGIES DE DESANCORATGE (*LINKER CLEAVAGE*)

Després de la seqüència sintètica el producte final s'allibera de diferents maneres del suport (desancoratge o *cleavage*). De fet, han estat les facilitats imposades per aquest procediment que ha fet prosperar tant la química combinatòria, ja que es poden generar productes físicament separats i eliminar els reactius en excés o els productes secundaris amb un rentat (**Esquema 4.16**).

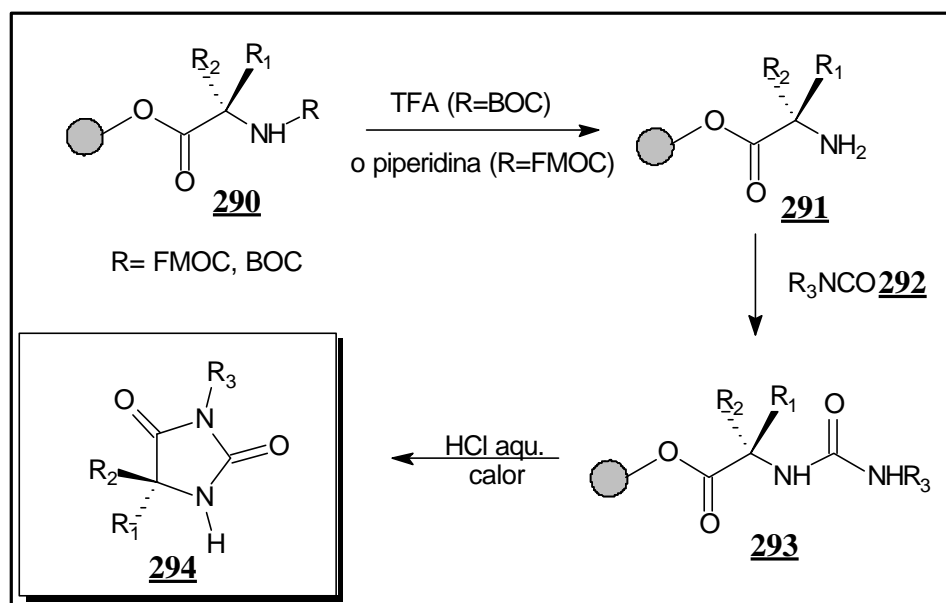


Esquema 4.16- Desancoratge del producte del suport sòlid.

Tal i com es mostra en l'**Esquema 4.16** hi ha tres tipus de desancoratge

4.3.3.1 DESANCORATGE PER CICLACIÓ INTRAMOLECULAR (1)

L'alliberament de la molècula es produeix com a conseqüència d'una reacció de ciclació en la darrera etapa de l'estratègia sintètica. Un exemple n'és la síntesi de llibreries d'hidantoïnes **294** (compostos relacionats amb el tractament de l'epilèpsia)²⁰¹ (**Esquema 4.17**).

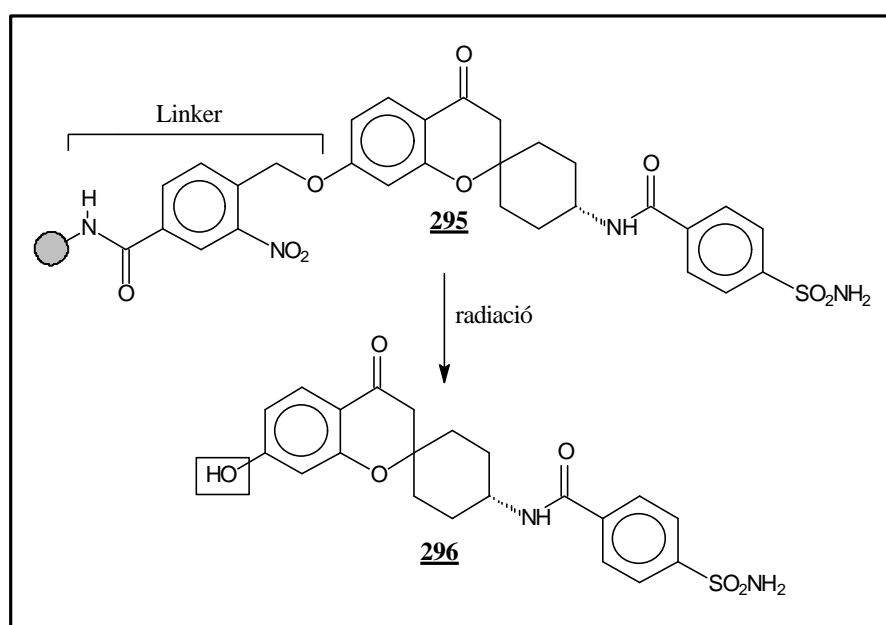


Esquema 4.17-Desancoratge ciclatiu amb alliberament de les corresponents hidantoïnes.

Les etapes són desprotecció del grup amino de **290**, reacció amb un isocianat tipus **292** per donar lloc a la urea **293** i ciclització per catàlisi àcida.

4.3.3.2 DESANCORATGE MONOFUNCIONAL (2)

L'alliberament de la molècula de la resina implica la recuperació o formació d'un determinat grup funcional.



Esquema 4.20- Desancoratge monofuncional.

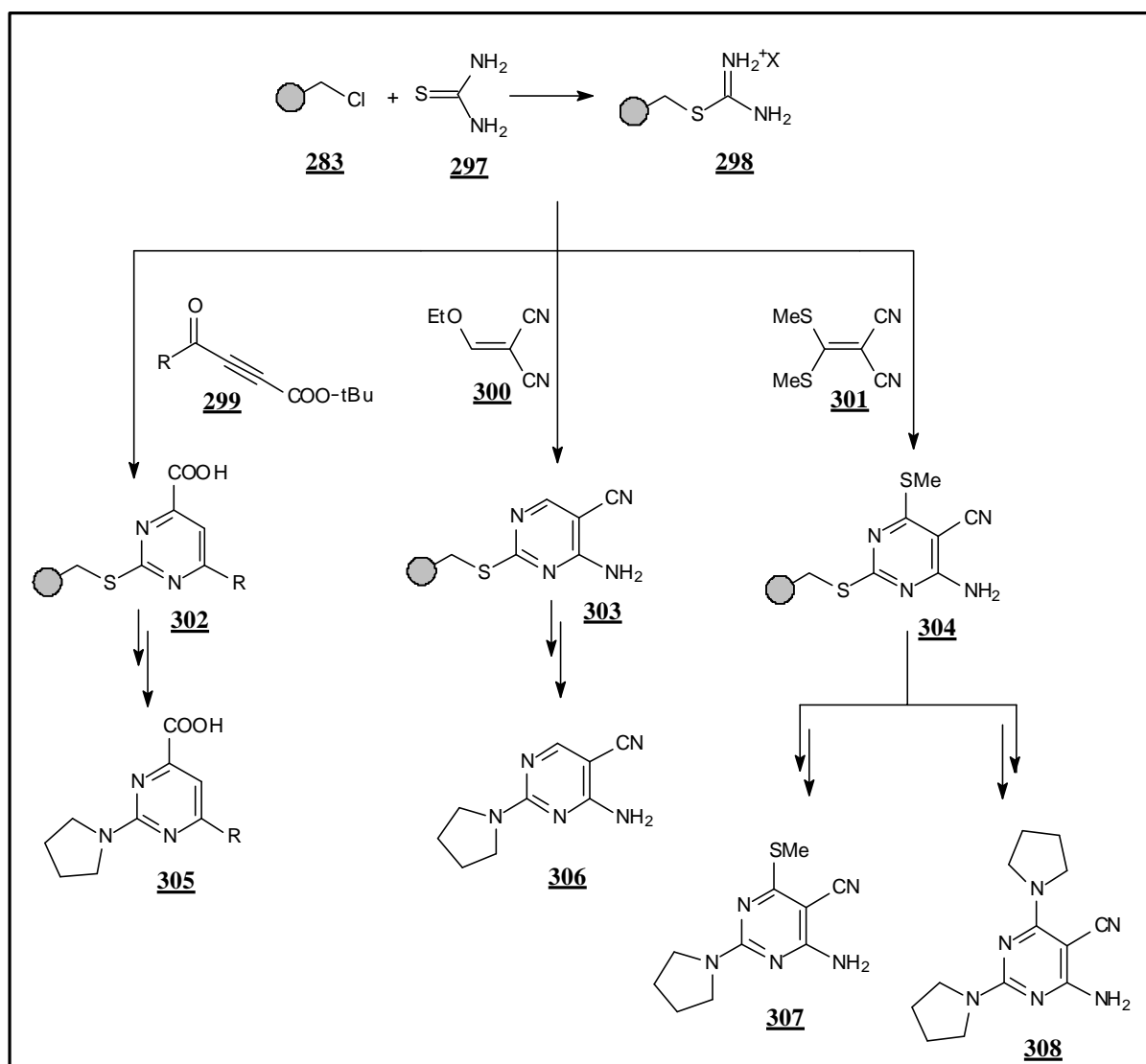
A l'**Esquema 4.20** es mostra un exemple de desancoratge monofuncional del compost **296** per irradiació de **295** a una determinada longitud d'ona, alliberant el grup funcional alcohol.

4.3.3.3 DESANCORATGE MULTIDIRECCIONAL (3)

Consisteix en alliberar la molècula de la resina amb diferents reactius. Aquest tipus de desancoratge, a part de l'alliberament del producte, permet la introducció d'un nou element de diversitat molecular en el substrat final. Un exemple és la síntesi de pirimidines i triazines substituïdes

Masquelin i col·laboradors, dins un projecte orientat a la síntesi d'heterocicles sobre suport sòlid, han portat a terme la síntesi de pirimidines 2,4,5-trisubstituïdes **305** i **306** i 2,4,5,6-tetrasubstituïdes **307** i **308** per la gran varietat de propietats que posseeixen.²⁰²

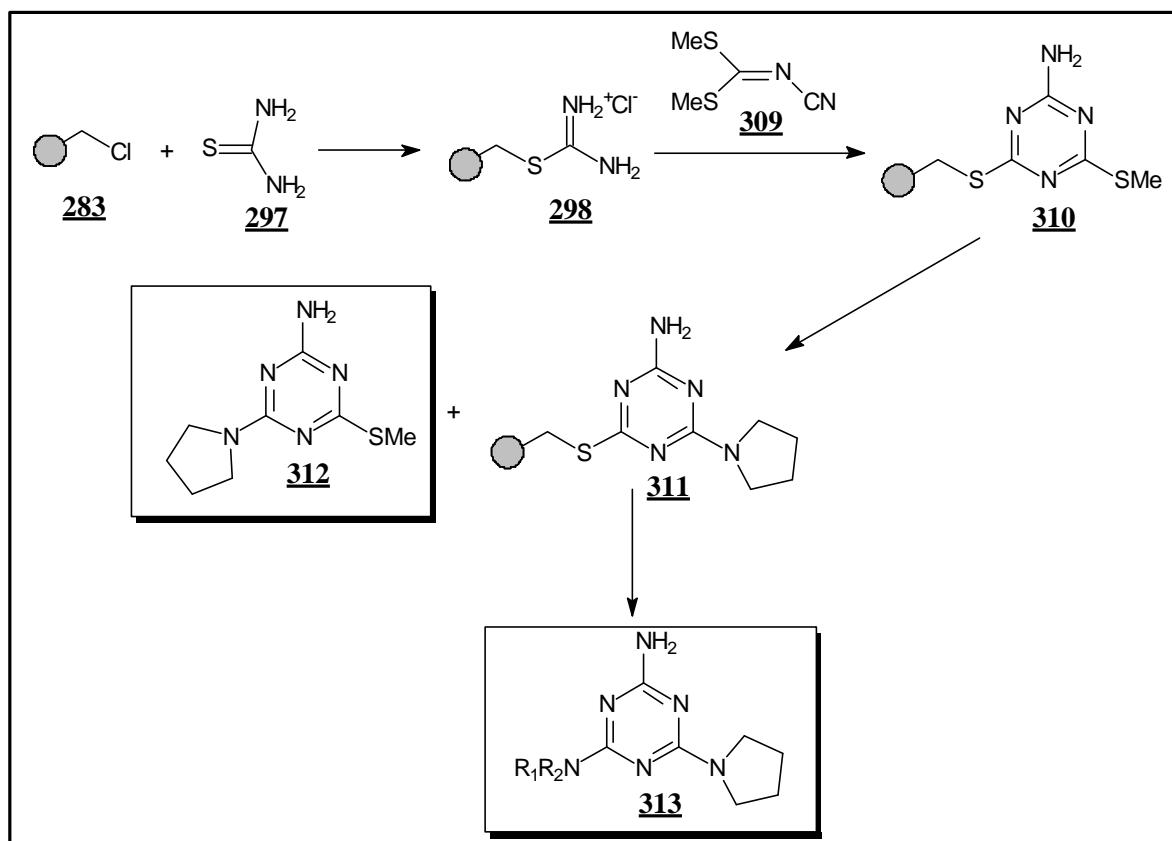
L'estratègia sintètica, optimitzada prèviament en dissolució i estudiada en base a la seva viabilitat per a ésser transferida sobre suport sòlid, parteix de la sal de tiouroni ancorada **298** per reacció de la tiourea **297** amb la resina de *Merrifield* **283**. Seguidament, té lloc la reacció amb les cetones acetilèniques **299**, (etoximetilidè)malononitril **300** i bis (metiltio)metilidèmalononitril **301** obtenint-se les pirimidines amb alta diversitat molecular **302-304** que, mitjançant un desancoratge multidireccional amb diferents tipus de nucleòfils, condueix a les pirimidines farmacològicament interessants de tipus **305-308** (**Esquema 4.18**).



Esquema 4.18- Síntesi de pirimidines altament funcionalitzades en fase sòlida

L'ancoratge de la sal de tiouroni sobre el suport sòlid no només permet accedir a pirimidines tri i tetrasubstituïdes,⁹⁰ sinó que també condueix a l'obtenció de triazines trisubstituïdes i les seves estructures derivades o fusionades amb altres heterocicles.

Les triazines i els seus derivats són estructures de gran importància en química orgànica i aplicabilitat farmacològica. *Masquelin i col·laboradors* també han desenvolupat una metodologia, per tal d'accedir a l'esquelet de triazina a partir de la sal de tiouroni, transferible amb èxit sobre suport sòlid (**Esquema 4.19**):²⁰³



Esquema 4.19- Metodologia en fase sòlida per a la síntesi de 1,3,5-triazines funcionalitzades.

Tal i com es representa en l'**Esquema 4.19**, l'estratègia sintètica permet accedir a llibreries multidireccionals de compostos basats en l'esquelet d'1,3,5-triazina tipus **312** i **313**.

És a dir, quan es fa reaccionar l'alquiltiotriazina **310** (resultant de la reacció entre la sal de tiouroni **298** ancorada en la resina i cianoiminoditiocarbonat de dimetil **309**) amb pirrolidina sota condicions controlades, part del substrat queda unit al suport sòlid (**311**) mentre que el producte de desplaçament nucleofílic **312** se separa ràpidament per filtració. D'aquesta manera el nou substrat es pot fer reaccionar de nou obtenint un tipus de producte diferent a partir del mateix producte inicial (síntesi multigeneracional). Paral·lelament, l'alquiltiotriazina **311** es pot fer reaccionar amb diferents tipus de nucleòfils obtenint les estructures **313** amb esquelet comú però amb un punt més de diversitat (síntesi multidireccional).²⁰⁴

Aquesta nova i senzilla metodologia en dissolució i fase sòlida permet accedir a diferents llibreries de triazines altament substituïdes i amb elevats rendiments.

Finalment, les visions més futuristes en el camp de la síntesi combinatòria preveuen el desenvolupament d'una tecnologia més sofisticada, quan a estratègia de síntesi i desancoratge que:

- respondrà amb efectivitat i rapidesa davant de qualsevol plantejament sintètic.
- s'aplicarà de forma rutinària com una tècnica bàsica en el treball del químic oferint una gran flexibilitat en el camp de la síntesi.
- anirà incrementant el ventall d'estructures accessibles mitjançant síntesi combinatòria, no només pèptids, oligonucleòtids i molècules senzilles sinó també, per exemple, els anticossos.²⁰⁵

4.4 OBJECTIUS

Dins el context de la síntesi de productes amb potencial activitat farmacològica i vistos els avantatges que la fase sòlida ofereix en la síntesi de llibreries de molècules orgàniques de baix pes molecular, el objectius que s'han plantejat en aquest capítol de la present tesi doctoral han estat els següents:

1.- El desenvolupament i optimització de rutes sintètiques en dissolució per tal d'accedir a heterocicles amb estructures base de demostrada o potencial activitat farmacològica:

- anells amb dos heteroàtoms: benzotiazoles (N, S) i benzimidazoles (N, N).
- Anells de sis membres amb un o varis àtoms de nitrogen : 1,2,4-triazines i en últim terme piridines substituïdes, donat que els derivats de l'anell de piridina es troben entre els compostos heterocíclics més citats.

Donat que perfil farmacològic d'una classe de productes no només es troba mediatitzat per l'estructura, sinó també pels efectes que produeixen determinats substituents farmacòfors, s'ha pretès introduir també diversos punts de diversitat molecular amb la incorporació d'aquests elements.

2.- Una vegada s'han optimitzat les rutes sintètiques en dissolució, s'ha pretès transferir els protocols sobre suport sòlid per tal de portar a terme síntesi combinatòria en paral·lel i preparar petites llibreries dels heterocicles esmentats.

5 RESULTATS I DISCUSSIÓ

5.1 BENZOTIAZOLES	177
5.1.1 ANTECEDENTS.....	177
5.1.2 PROCEDIMENT I RESULTATS.....	180
5.2 TRIAZINES	192
5.2.1 ANTECEDENTS.....	192
5.2.2 SÍNTESI D'1,2,4-TRIAZINES.....	194

5.1 BENZOTIAZOLES

5.1.1 ANTECEDENTS

Els anells de benzotiazole són presents en moltes molècules amb un ampli rang de propietats biològiques i aplicacions industrials (**Figura 5.1**).²⁰⁶ Per exemple, el paper de l'anell de benzotiazole en la luminiscència de determinats insectes és important i en aquest sentit D(-)-luciferin **314** és una estructura molt similar a la del cromòfor responsable de l'emissió;²⁰⁷ la benazolina, **315**, és un herbicida sintètic; les benzotiazolinones del tipus **316** actuen com a estimulants del creixement de les plantes;²⁰⁸ les sulfonamides derivades del tipus **317** són molt actives com a inhibidors de l'anhidrasa carbònica²⁰⁹ i s'ha comprovat que algunes estructures basades en l'anell de benzotiazole del tipus **318** són actives davant de carcinomes de pulmó.

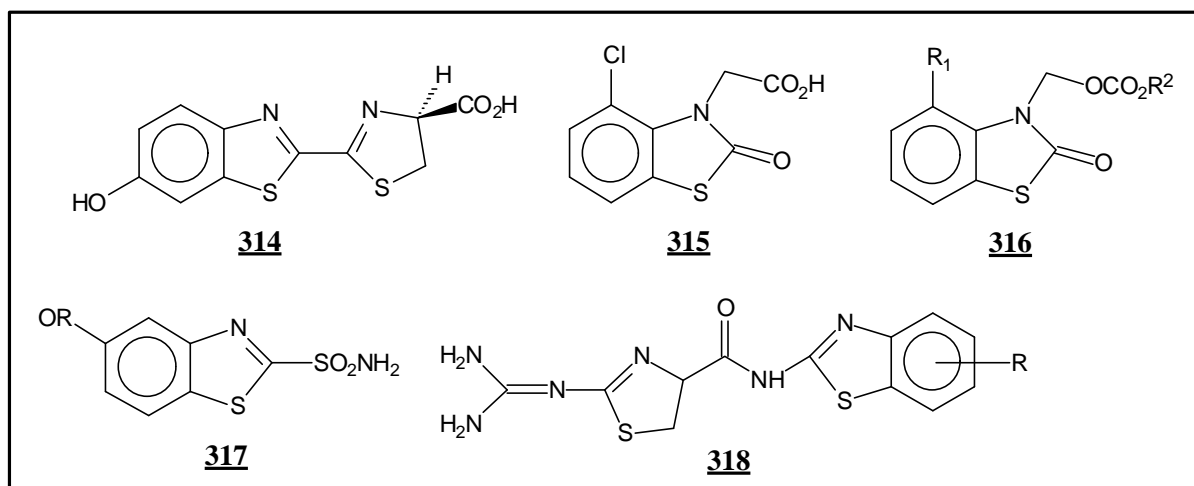


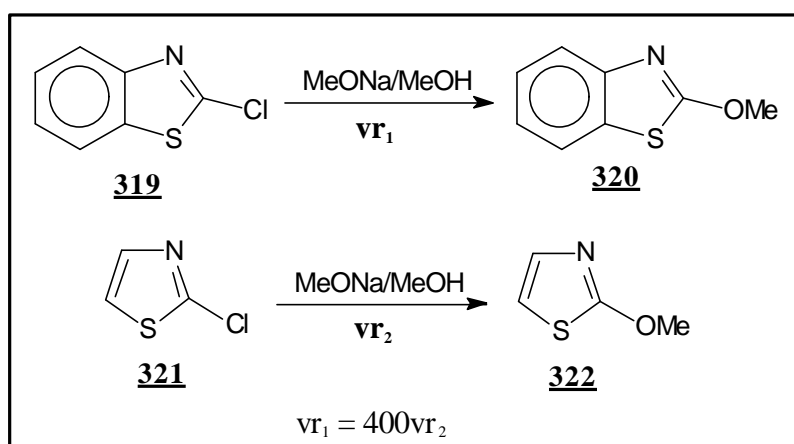
Figura 5.1- Benzotiazoles amb activitat biològica o aplicabilitat industrial

Per tant, resulta evident que els anells de benzotiazole constitueixen uns farmacòfors interessants que, a l'exhibir diferents propietats biològiques es converteixen en un important objectiu sintètic, especialment des del punt de vista de la síntesi orgànica sobre suport sòlid per a la seva aplicació en síntesi combinatòria i/o paral·lela per a la creació de llibreries de benzotiazoles amb elevada diversitat molecular.

A més, fins al moment, no es coneix descrita a la literatura cap aproximació sintètica per a la preparació sobre suport sòlid d'aquest interessant farmacòfor.

L'anell de benzotiazole és un heterocicle catalogat de π -excedentari. No obstant, aquesta deficiència electrònica de tipus π es concentra fonamentalment sobre els heteroàtoms de l'anell. L'àtom de nitrogen atrau densitat electrònica π en detriment de la densitat electrònica π sobre l'àtom de carboni (C-2). Per tant, l'anell de benzotiazole és susceptible, en principi, d'atac nucleofílic sobre la posició C-2 de l'heterocicle. Aquesta reacció de substitució nucleofílica hauria d'estar particularment afavorida si en aquesta posició hi hagués un bon grup sortint, per exemple un halògen.

Efectivament, 2-clorobenzotiazole **319** reacciona unes 400 vegades més ràpidament amb metòxid sòdic en metanol que l'anàleg 2-clorotiazole **321** (**Esquema 5.1**).

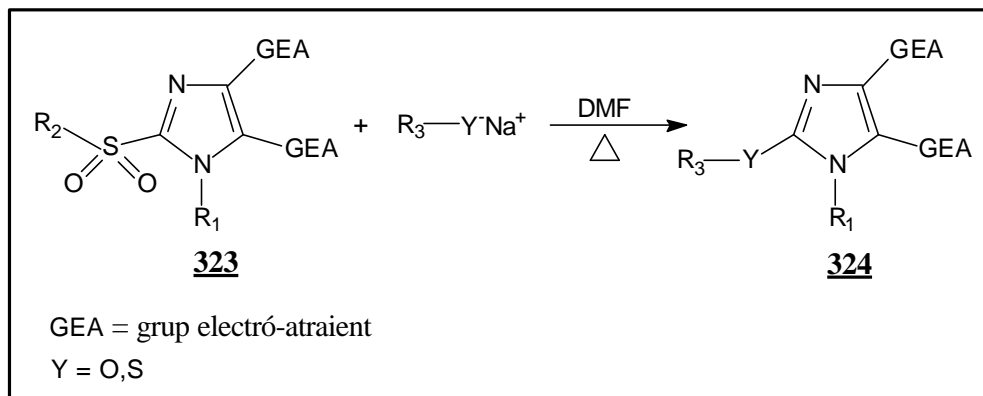


Esquema 5.1- Velocitats de reacció de substitució nucleofílica dels compostos **319** i **321**.

Per altra part, és conegut el fet de que els substituents alquil o arilsulfinil o sulfonil actuen com a grups sortints eficaços en reaccions d'*ipso*-substitució, especialment en sistemes heteroaromàtics electrònicament deficients, essent la seva reactivitat equivalent, i fins i tot superior, a la d'un àtom de clor. En aquest sentit, a la literatura es troben descrits diversos exemples de l'ús de grups alquilsulfinil o alquilsulfonil en azines electrònicament deficients en reaccions de desplaçament nucleofílic amb nucleòfils simples (reaccions d'*ipso*-substitució nucleofílica).²¹⁰

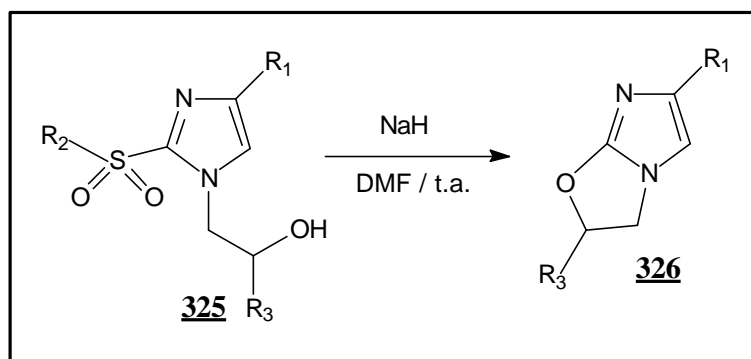
De fet, en el **Capítol 4**, s'ha mostrat un exemple interessant de desplaçament d'alquilsulfones (unides a un suport sòlid) en pirimidines i la seva utilització en l'anomenat desancoratge multidireccional (*multidirectional cleavage*). No obstant, transformacions anàlogues en heterocicles π -excedentaris són molt menys freqüents. Un exemple concret és el cas de les imidazoles, del que només es coneix un precedent de desplaçament de grups alquilsulfonil

amb diferents nucleòfils. Només les imidazoles fortament activades amb grups electró-atraients han mostrat capacitat suficient per donar lloc a aquest tipus de transformacions amb nucleòfils en condicions de reacció vigoroses (**Esquema 5.2**).



Esquema 5.2- Reaccions de substitució nucleofílica en imidazoles activades.

No obstant, la versió intramolecular d'aquesta reacció sí que té lloc en condicions de reacció molt suaus, de manera que el grup alquilsulfonyl actua com a grup sortint molt eficient, conduint a la formació d'una nova classe d'imidazoles fusionades: 2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*][1,3]oxazoles **326** (**Esquema 5.3**).²¹¹

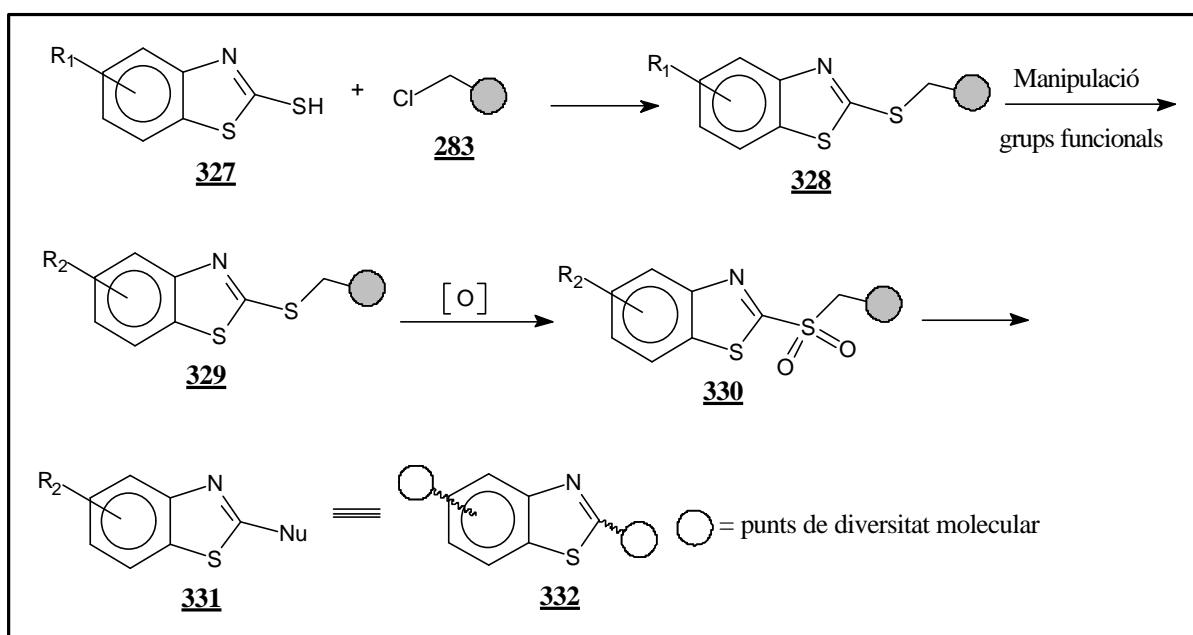


Esquema 5.3- Reacció intramolecular d'obtenció de 2,3-dihidroimidazo[2,1*b*][1,3]oxazoles **326**.

Tenint en compte aquests precedents i sabent que els anells de benzotiazole, tot i ésser catalogats de π -excedentaris, presenten una major predisposició a experimentar reaccions d'*ipso*-substitució sobre la posició C-2 de l'anell heterocíclic, en el nostre grup de treball es va proposar estudiar la viabilitat de l'ús del grup alquilsulfonyl com a grup sortint eficaç en reaccions d'addició-eliminació. La validació d'aquesta estratègia en dissolució obriria la possibilitat d'adaptar la metodologia sobre suport sòlid mitjançant una estratègia de *linker* de

desancoratge multidireccional amb el que s'accediria a llibreries de benzotiazoles amb alta diversitat molecular.

Així, la idea consistiria en ancorar anells de benzotiazole al suport sòlid mitjançant un enllaç tioèter, portar a terme les manipulacions pertinents sobre els grups funcionals presents a la molècula i finalment activar l'espaiador bifuncional (*linker*) a la corresponent sulfona i portar a terme les reaccions d'*ipso*-substitució amb diferents nucleòfils (**Esquema 5.4**). D'aquesta manera s'obtidrien les corresponents benzotiazoles amb alliberament simultani del suport sòlid.



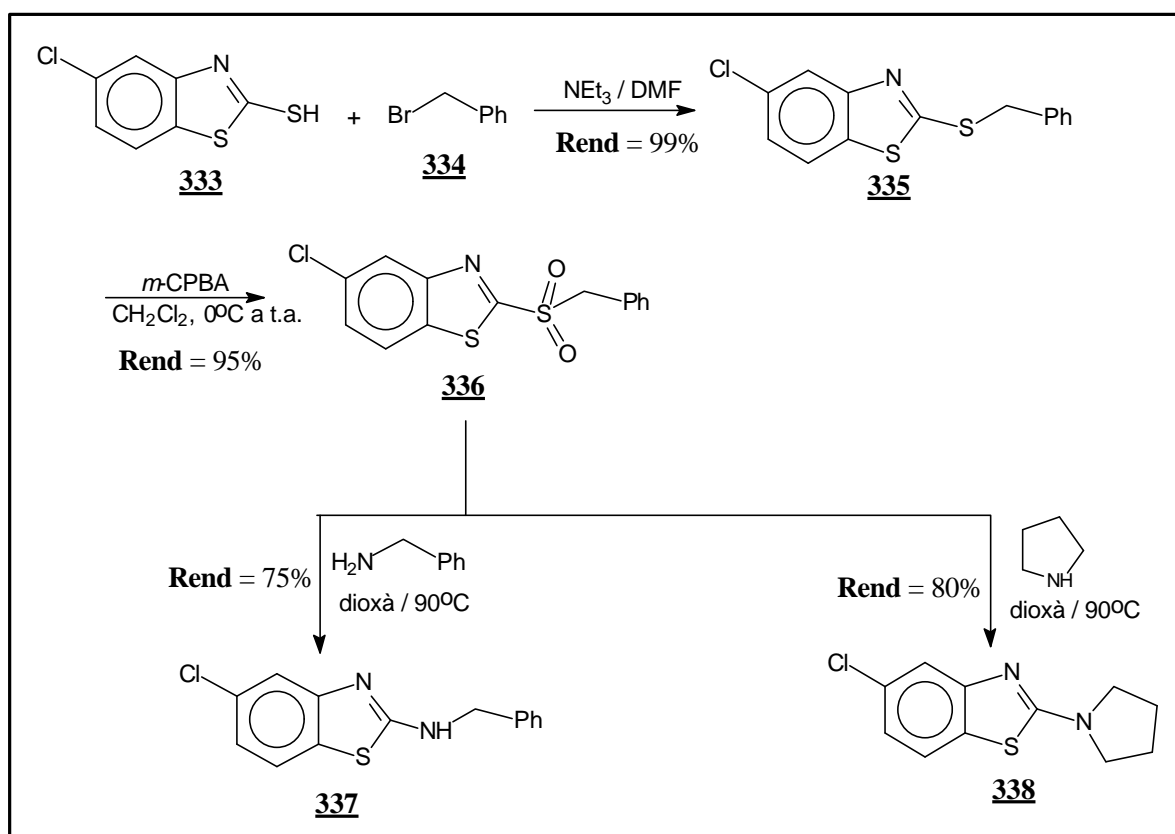
Esquema 5.4- Estratègia sintètica general d'obtenció de benzotiazoles funcionalitzades.

5.1.2 PROCEDIMENT I RESULTATS

5.1.2.1 OPTIMITZACIÓ DE METODOLOGIES EN DISSOLUCIÓ I EN FASE SÒLIDA A PARTIR DE 5-CLORO-2-MERCAPTOBENZOTIAZOLE I 2-MERCAPTOBENZOTIAZOLE.

Com ja s'ha mencionat en apartat anteriors, la síntesi orgànica en fase sòlida requereix un procés previ d'optimització en dissolució de la seqüència sintètica proposada. Generalment, s'han de buscar condicions de reacció que permetin rendiments elevats amb transformacions netes i en absència de subproductes que impliquin complexos processos de purificació.

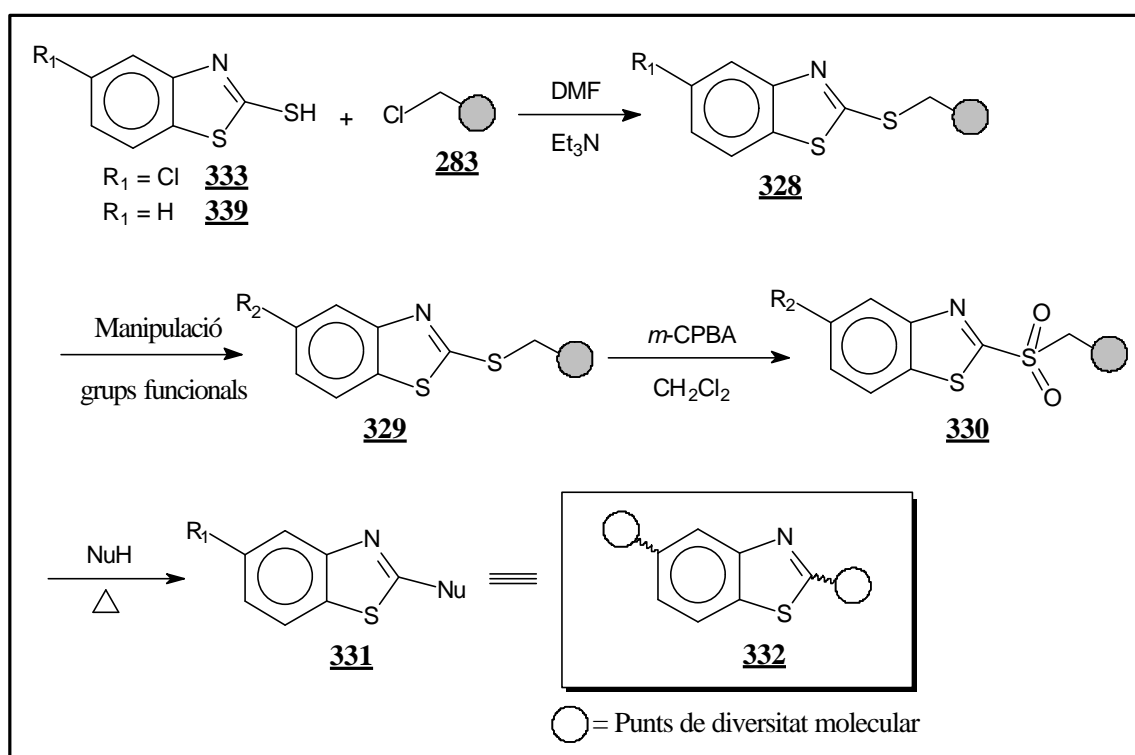
Així doncs, a partir del producte comercial 5-cloro-2-mercaptobenzotiazole **333**, la reacció amb bromur de benzil **334** en DMF i en presència de Et_3N va conduir a l'obtenció del corresponent producte d'alquilació **335** amb rendiment pràcticament quantitatiu (**Esquema 5.5**). Seguidament, l'oxidació amb *m*-CPBA en CH_2Cl_2 del tioèter a la corresponent sulfona **336** va tenir lloc també amb rendiment excel·lent (95%). Amb la finalitat d'estudiar l'etapa clau referent a la utilització de grups alquilsulfona en posició C-2 de benzotiazoles com a grups sortints eficaços en reaccions d'*ipso*-substitució nucleofílica, es va tractar una dissolució en dioxà de la sulfona **336** amb una amina primària (benzilamina) i una amina secundària (pirrolidina) a 90°C , conduint als corresponents productes de substitució **337** i **338** amb 75% i 80% de rendiment respectivament.



Esquema 5.5- Seqüència sintètica en dissolució.

Aquesta curta seqüència sintètica es va caracteritzar per tractar-se de transformacions netes, obtenint-se en tots els casos els productes esperats amb elevats rendiments i amb total absència de productes secundaris. Els productes resultants de les reaccions de desplaçament es van obtenir de forma analíticament pura, sense altre tractament que una simple filtració cromatogràfica.

Davant dels resultats obtinguts es va proposar a continuació la preparació en fase sòlida d'una petita llibreria de benzotiazoles. Així, a partir de 2-mercaptobenzotiazoles comercialment accessibles ($R_1 = \text{Cl}$, **333** i $R_1 = \text{H}$, **339**) i resina de *Merrifield* **283** (equivalent al bromur de benzil en la seqüència sintètica en dissolució) es portaria a terme, en primer lloc, l'ancorament de l'heterocicle. Posteriors manipulacions sobre altres grups funcionals, oxidació a sulfona i desplaçament amb diferents nucleòfils i alliberament simultani del producte la resina, permetrien obtenir una llibreria de benzotiazoles amb dos punts de diversitat molecular **331**. La idea general es mostra a l'**Esquema 5.6**:

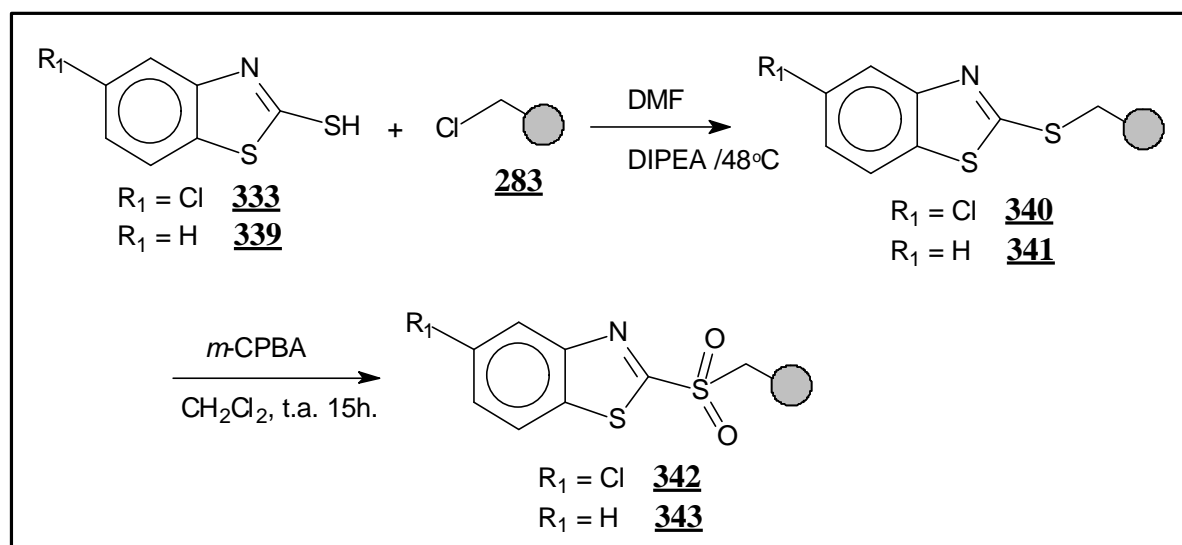


Esquema 5.6- Metodologia general en fase sòlida

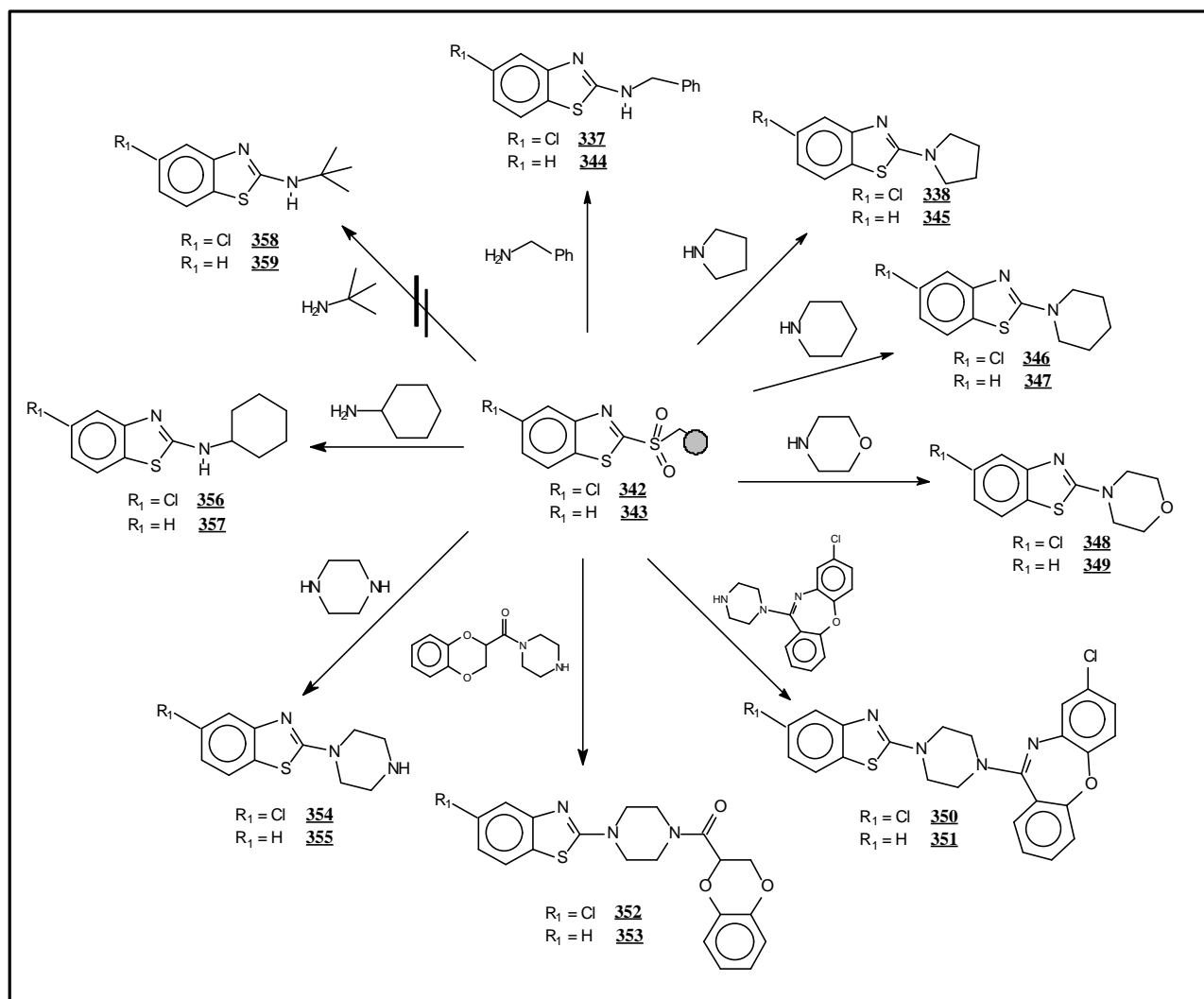
La metodologia en fase sòlida es va portar a terme utilitzant xeringues de tefló, disposades sobre un agitador orbital que permet també escalfar el sistema a la temperatura desitjada.

Així doncs, la resina de *Merrifield* **283** (3.4 mmol/gr) un cop inflada amb CH_2Cl_2 es va suspendre en DMF i s'hi van afegir 3 eq. de la corresponent benzotiazole (**333** ó **339**) seguit de l'addició de 3 eq. de DIPEA, després de 12h. de reacció a 48°C es va obtenir la corresponent benzotiazole ancorada sobre el suport sòlid. Seguidament s'inicià un cicle de rentats amb dissolvents que tenen diferent capacitat per inflar i desinflar la resina (CH_2Cl_2 , DMF, isopropanol i hexà), eliminant els excessos de reactius, producte no reaccionat i subproductes de reacció que podien quedar en la dissolució.

Seguidament, sobre la benzotiazole ancorada sobre el suport polimèric (**340** i **341**) s'hi va addicionar CH_2Cl_2 i àcid *m*-cloroperbenzoic i es va deixar reaccionar a temperatura ambient durant 15 h. (**Esquema 5.7**). D'aquesta manera es van obtenir les corresponents sulfones (**342** i **343**). Després del cicle de rentats, les sulfones ancorades sobre la resina es van dividir en diferents reactors individuals i cadascun d'ells es va tractar amb diferents amines primàries i secundàries en dioxà a 90°C entre 20 i 48h. Aquest procés va conduir a la formació dels corresponents derivats (**344-361**) amb rendiments que van oscil·lar entre el 14% i el 66% per a les tres etapes de reacció (**Esquema 5.8, Taula 5.1**).



Esquema 5.7- Estratègia sintètica en fase sòlida.



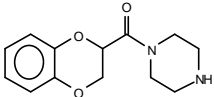
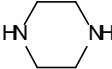
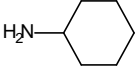
Esquema 5.8- Reaccions d'*ipso*-substitució nucleofílica sobre fase sòlida.

Taula 5.1- Resultats obtinguts

R_1	NuH	Producte	Rdt (%) ^a	$p.f.$ (°C)
Cl		337	54	198-199
Cl		338	48	140-141
Cl		346	41	92-93
Cl		348	40	111.5-112.5
Cl		350	20	186-188
Cl		352	14	106-107
Cl		354	44	143-145
Cl		356	36	126-127
H		344	66	163.5-165
H		345	53	99.5-101
H		347	50	92.5-93.5
H		349	46	122-123
H		351	32	173.5-175

^aRendiment global de les tres etapes sobre producte aïllat.

Taula 5.1 (Continuació)

R_1	<i>NuH</i>	<i>Producte</i>	<i>Rdt (%)</i> ^a	<i>p.f. (°C)</i>
H		353	28	112-113
H		355	56	89.5-91
H		357	32	107.5-109

^a Rendiment global de les tres etapes sobre producte aïllat.

Com es pot deduir de les dades obtingudes i presentades a la **Taula 5.1**, els rendiments obtinguts varien en funció del nucleòfil emprat. En general, com més gran és el poder nucleofílic millor ha d'ésser el rendiment de la darrera etapa. En qualsevol cas, la validesa de la metodologia va quedar completament confirmada. Només en el cas d'utilitzar *terc*-butilamina no es va obtenir cap producte. L'elucidació estructural de totes les benzotiazoles obtingudes es va realitzar mitjançant experiments de RMN (¹H i ¹³C), FT-IR, espectrometria de masses i anàlisi elemental. Addicionalment, en el cas de **350** es van poder obtenir cristalls de qualitat adequada per estudis de raigs X, que van confirmar inequívocament l'estructura proposada.

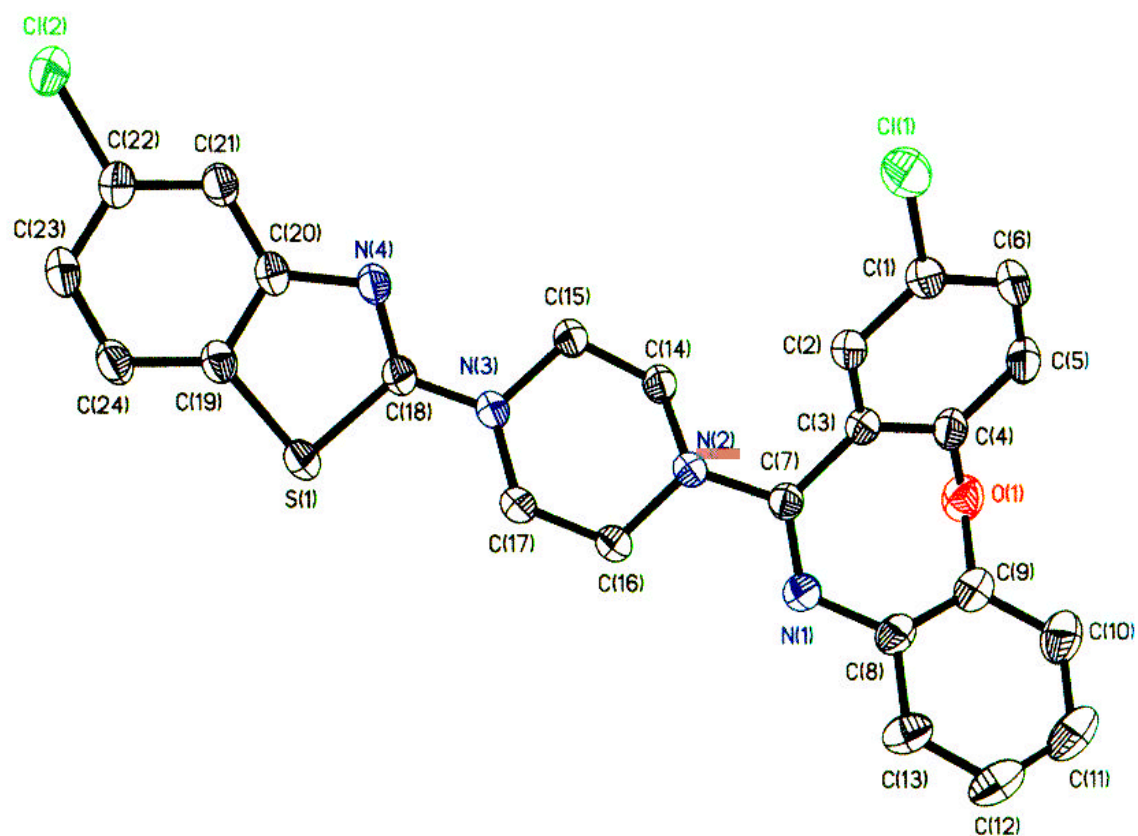


Figura 5.2- ORTEP-plot de la benzotiazole 350.

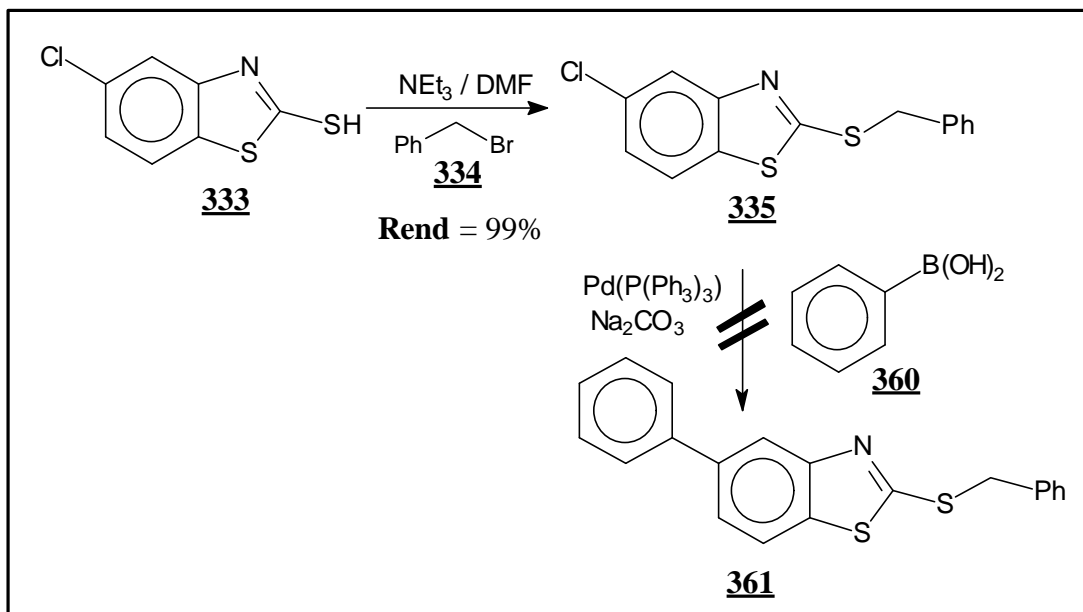
5.1.2.2 REACCIONS D'ACOBLEMENT DE *SUZUKI*.

Una vegada comprovada la validesa de l'estratègia sintètica discutida a l'apartat anterior i amb la finalitat d'incrementar la capacitat combinatòria d'aquesta metodologia, es va intentar trobar condicions de reacció que permetessin portar a terme acoblaments tipus *Suzuki* amb àcids arilborònics i catàlisi de pal·ladi, utilitzant 5-cloro-2-mercaptobenzotiazole com a material de partida.

És conegut que les subunitats de biaril són importants farmacòfors que són presents en una gran varietat de compostos amb diferents propietats biològiques. Tot i que hi ha una gran quantitat de mètodes per a construir aquestes subunitats molts presenten limitacions quan a condicions de reacció, funcionalitats presents en el substrat, toxicitat o dificultat de preparació. Un dels mètodes més populars i utilitzats per a la construcció d'aquestes unitats biaríliques és el basat en la reacció d'acoblament d'àcids borònics amb halurs d'aril o alquenil en condicions bàsiques i amb catàlisi de pal·ladi, la reacció d'acoblament de *Suzuki*, una de les reaccions de formació d'enllaços C-C més versàtil i important en síntesi orgànica.^{212,213} A més, ofereix alguns avantatges: els rendiments són elevats en la majoria de casos i els àcids borònics són comercials, econòmics, compatibles amb molts grups funcionals, menys tòxics que molts compostos organometàl·lics i estables a llarg termini.

Aquesta reacció tan coneguda i estudiada²¹⁴ també s'ha transferit amb èxit a la fase sòlida.²¹⁵

Així doncs, a partir de **335** es va intentar portar a terme una reacció d'acoblament de tipus *Suzuki* en dissolució utilitzant condicions estàndard: 3-5% molar de catalitzador de Pd⁰ (en aquest cas es va utilitzar Pd (PPh₃)₄), 1-2 equivalents del corresponent àcid borònic en benzè com a dissolvent i en presència de solució 2M Na₂CO₃ (2-2.5 eq. de base). Les reaccions es van realitzar a reflux i sota atmosfera inert. Malauradament, en aquestes condicions i en altres basades en modificacions d'aquest procediment quan a dissolvent (toluè, DME), base, temperatura o catalitzador de Pd⁰,^{212,216,217} procediments estàndard en condicions homogènies i procediments en condicions heterogènies que s'havien portat a terme amb molt bons rendiments sobre estructures heteroaromàtiques que contenien àtoms de clor, no es va poder obtenir el producte esperat resultant de l'acoblament biarílic, recuperant-se en tots els casos el producte de partida inalterat (**Esquema 5.9**):



Esquema 5.9- Reaccions d'acoblament en la posició C-5.

Tot i que hi ha molts factors que poden influir en aquest tipus de reacció (tipus de catalitzador o àcid borònic, base més o menys forta)²¹⁸ i que hi ha substrats menys reactius (especialment aquells que contenen àtoms de clor), es poden aïllar quantitats del producte d'acoblament que permeten optimitzar el procés modificant les condicions de reacció en funció del producte emprat. En el cas de **335** no es va aconseguir aïllar traces del producte esperat **361** en cap de les condicions assajades.

5.1.2.3 OPTIMITZACIÓ D'UNA METODOLOGIA EN DISSOLUCIÓ EXTRAPOLABLE A LA FASE SÒLIDA A PARTIR DE 2-MERCAPTO-6-NITRO-BENZOTIAZOLE (365).

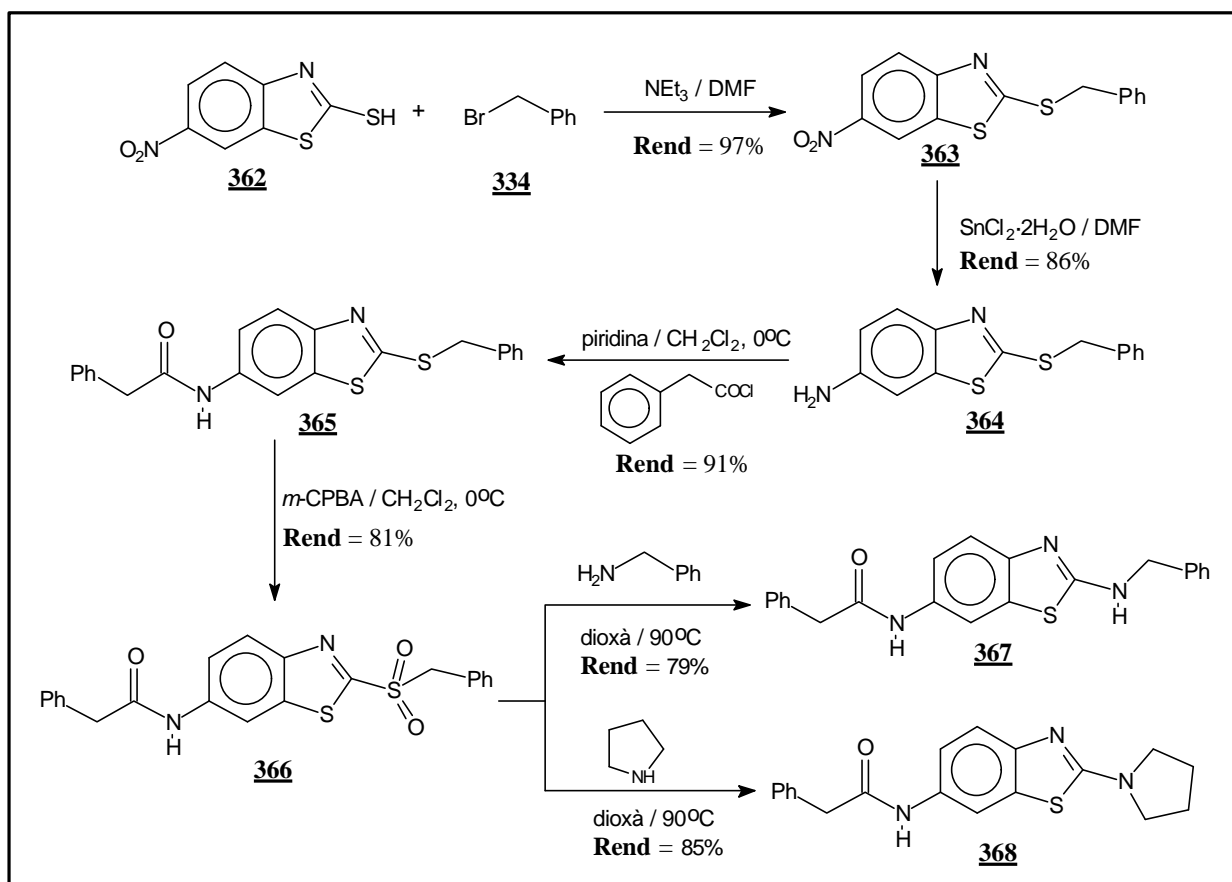
Davant dels resultats obtinguts en l'optimització i síntesi de la primera llibreria de benzotiazoles 2,5-disubstituïdes, finalment es va seleccionar una altra 2-mercaptobenzotiazole comercialment accessible, el 6-nitroderivat **362**. La idea *a posteriori* era poder manipular el grup nitro de la posició C-6 amb la finalitat d'incrementar la diversitat molecular sobre l'anell de benzotiazole i, per tant, la capacitat combinatòria de l'estratègia sintètica.

En primer lloc, es va desenvolupar la seqüència sintètica en dissolució per tal de validar la metodologia i poder transferir-la a la fase sòlida.

Així doncs, quan el derivat **362** es va fer reaccionar amb bromur de benzil **334** en DMF i en presència de NEt_3 a temperatura ambient es va obtenir el producte d'alquilació **363** amb rendiment pràcticament quantitatiu. (**Esquema 5.10**). La reducció amb 5 equivalents de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en DMF va conduir a l'amino derivat **364** amb 86% de rendiment,²¹⁹ que posteriorment es va acilar amb clorur de fenilacetil per a donar lloc a l'amida **365** corresponent amb excel·lent rendiment (91%). L'oxidació del grup tioèter amb *m*-CPBA segons el procediment habitual va donar lloc a la sulfona **366** amb 81% de rendiment. Finalment, el tractament amb diferents nucleòfils (en aquest cas, una amina primària i una amina secundària) en les condicions estàndard de dioxà/90°C van conduir a les corresponents benzotiazoles derivades **367** i **368** amb 79 i 85% de rendiment respectivament.

Mitjançant aquesta seqüència en dissolució va quedar, per tant, demostrada la validesa d'aquesta aproximació sintètica. Aquests resultats indiquen que es poden emprar diferents nucleòfils per obtenir varies benzotiazoles amb diferent substitució en el C-2. Si es té en compte la gran quantitat d'amides que es poden sintetitzar en posició 6, s'obté com a resultat una metodologia que permet accedir a un gran nombre de benzotiazoles 2,6-disubstituídes. Les condicions suaus que es van utilitzar i els elevats rendiments obtinguts converteixen aquesta metodologia en una via sintètica apta per a ésser transferida amb èxit a la fase sòlida. Per altra part, la presència del grup nitro en la posició C-6 de l'anell de benzotiazole ofereix grans possibilitats quan a creació de diversitat molecular.

La transferència d'aquesta metodologia a la fase sòlida és un procés actualment en curs en el nostre grup de treball que ja ha donat resultats positius.



Esquema 5.10-Metodologia en dissolució a partir de 6-nitro-2-mercaptobenzotiazole.

5.2 TRIAZINES

5.2.1 ANTECEDENTS

Les triazines són anells aromàtics de sis membres que contenen tres àtoms de nitrogen disposats en relació 1,2,3 (**369**), 1,2,4 (**370**) o 1,3,5 (**371**) (**Figura 5.3**). A partir del 1960, període en que van despertar un considerable interès en la comunitat científica, les 1,2,4-triazines han estat objecte d'un gran estudi i treball a nivell sintètic tal i com ho demostra l'abundant bibliografia existent sobre aquest heterocicle quan a reactivitat, síntesi, estructura, propietats químiques, físiques, espectroscòpiques, analítiques, biològiques, bioquímiques i aplicacions.²²⁰

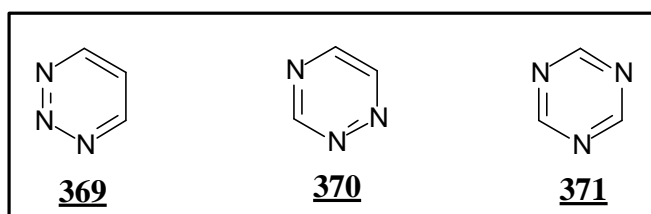


Figura 5.3- Estructura general de les triazines.

Com es discutirà més endavant, entre tots els processos en els que poden intervenir aquest tipus d'heterocicles, les reaccions d'hetero-*Diels-Alder* de requeriment electrònic invers són les més representatives donada la seva gran importància en química preparativa.

Les 1,2,4-triazines són compostos biològicament molt actius i moltes d'elles han trobat aplicabilitat en agroquímica o com a fàrmacs: l'herbicida metribuzin **372**, l'antiepilèptic lamotrigina **373**, l'antibacterià panfuran **374** o l'algicida diazatrifon **375**; els derivats de penicilines **376** i cefalosporines **377** i algunes 1,2,4-triazines, com **378** i **379**, que han mostrat una gran activitat contra la leucèmia i el VIH són alguns dels molts exemples que es podrien citar (**Figura 5.4**).

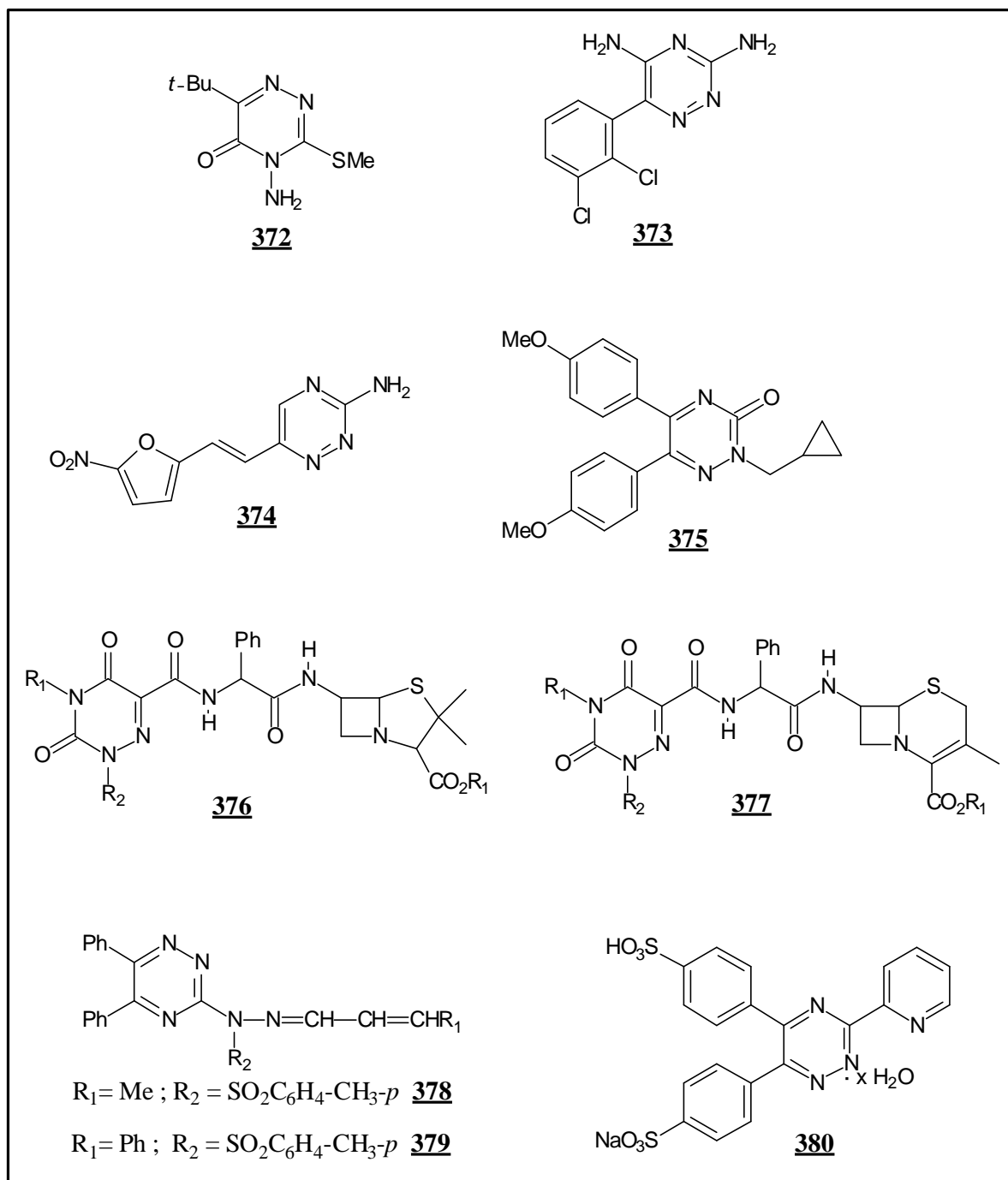


Figura 5.4 - 1,2,4-triazines amb activitat biològica o aplicació analítica.

Les 1,2,4-triazines amb substituents apropiats formen complexos estables amb ions metàl·lics i, conseqüentment, poden ésser utilitzades per a la seva determinació. Un exemple n'és la Ferrozina® **380** que s'utilitza en la determinació d'ions Fe(II), però també Co(II), Ni(II), Zn(II), Ru(II), Ag(I) i Cu(I).²²¹ Les 1,2,4-triazines també es troben formant part de lligands tetradentats coordinant metalls de transició a través dels àtoms de nitrogen.²²²

Molt poques 1,2,4-triazines s'han aïllat de fonts naturals i la majoria són anells fusionats, com per exemple l'antibiòtic fervenulin, una pirimido-1,2,4-triazina **382**.²²³ La síntesi d'heterocicles fusionats ha centrat en els darrers anys molta atenció per part dels investigadors. Alguns exemples interessants d'aquests sistemes heterocíclics descrits a la literatura també contenen un anell de triazina en la seva estructura: compostos amb activitat antifúngica i antibiòtica (com el compost **381** o el MSD 92 **383**) o productes amb gran activitat contra el VIH com **384**²²⁴ (Figura 5.5).

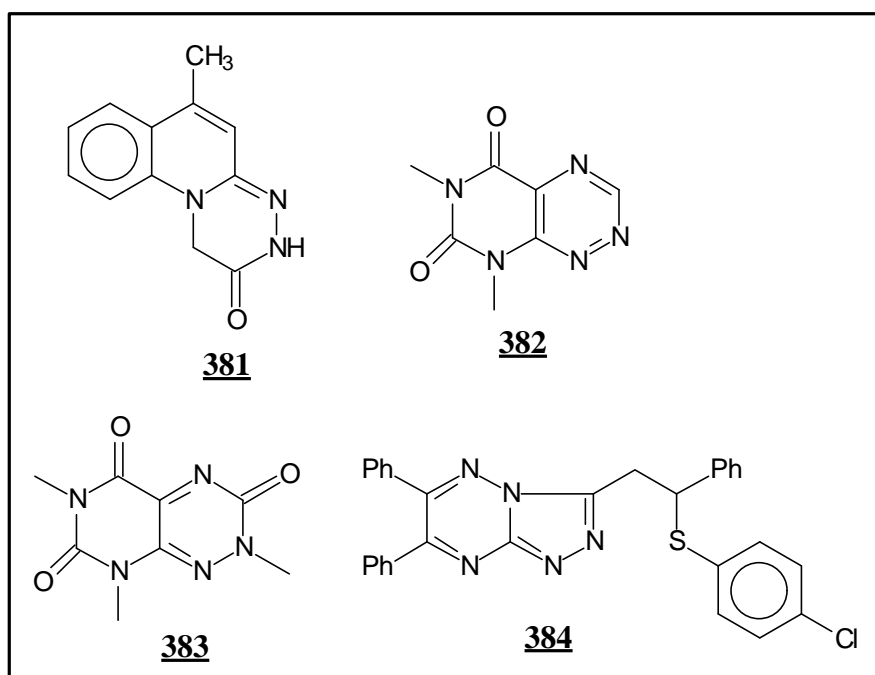


Figura 5.5- Productes amb activitat farmacològica

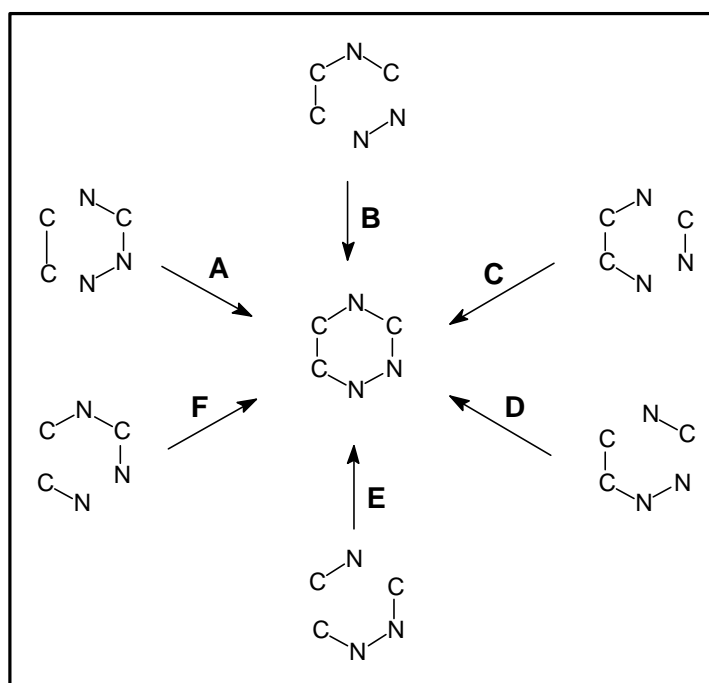
La importància intrínseca de l'esquelet d'1,2,4-triazina unida a la seva utilitat com a diens reactius en reaccions de *Diels-Alder* de requeriment electrònic invers va motivar al nostre grup de treball de la UdG a dissenyar una estratègia de síntesi d'1,2,4-triazines diferentment substituïdes. També es va proposar la realització de reaccions de *Diels-Alder* amb diversos dienòfils i finalment la transferència d'aquesta metodologia a la fase sòlida per tal d'accedir a un nombre elevat de productes amb alta diversitat molecular.

5.2.2 SÍNTESI D'1,2,4-TRIAZINES

La metodologia sintètica que permet accedir a anells de sis membres es basa en:^{225, 220a}

- Combinacions de [4+2] àtoms
- Combinacions de [5+1] àtoms
- Combinacions de [6+0] àtoms
- Combinacions de [3+3] àtoms
- Síntesi a partir de més de dos fragments
- Síntesi per transformació d'altres anells (de 3, 5, 6 i 7 membres)

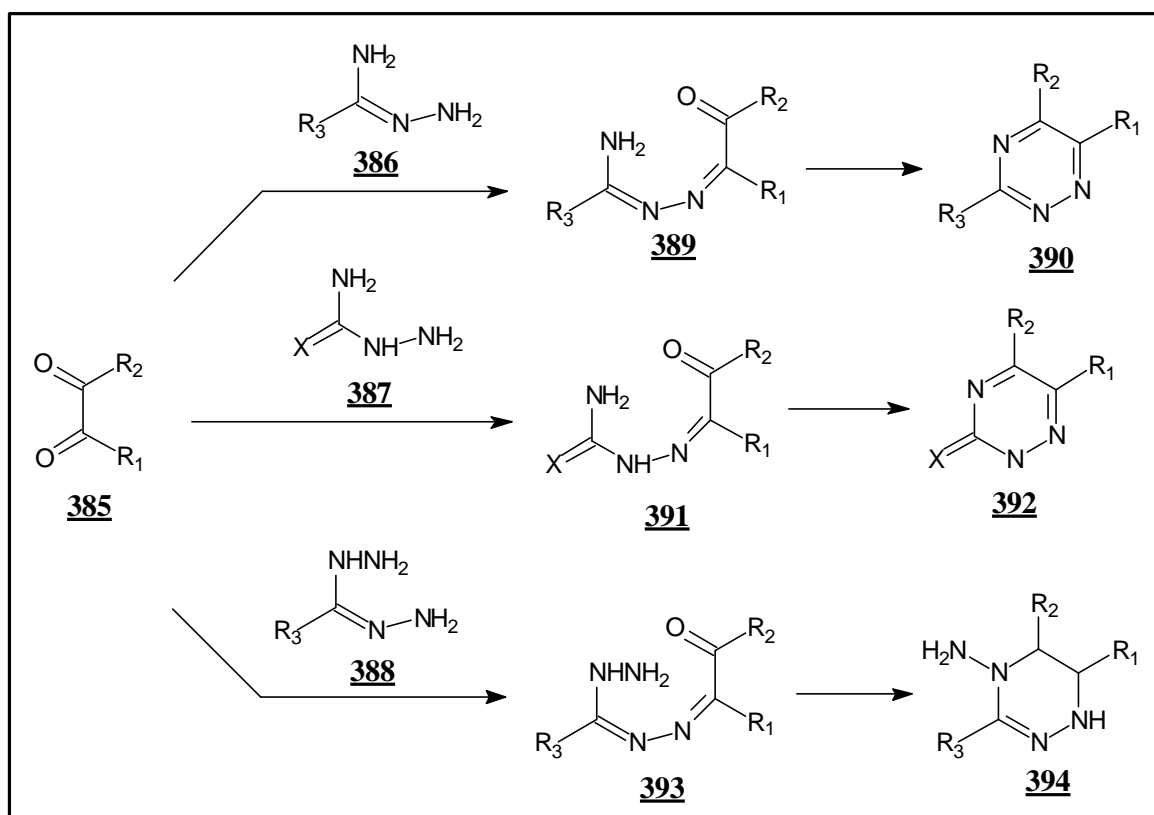
La combinació d'àtoms més utilitzada en la síntesi d'1,2,4-triazines és la [4+2]. A l'**Esquema 5.11** es descriuen les diferents metodologies que es basen en aquesta combinació, de les quals A és la principalment utilitzada.



Esquema 5.11- Mètodes de síntesi d'1,2,4-triazines.

Hi ha una gran quantitat de substrats que es poden utilitzar com a reactius en la metodologia A i que donen lloc a una gran varietat de 1,2,4-triazines substituïdes (**Esquema 5.12**): reaccions entre compostos 1,2-dicarbonílics **385** i amidrazones **386**²²⁶ (o amidrazones N-1, N-2, N-4 substituïdes),²²⁷ compostos del tipus **387** amb semicarbazides (o semicarbazides N-2 i N-4 substituïdes),^{225, 226a} tiosemicarbazides,^{225, 226a, 228,229} o selenosemicarbazides (X=O,S i Se respectivament), hidrazidines **388**,²³⁰ acil hidrazides,²³¹ etc. Per altra part, els compostos 1,2,-

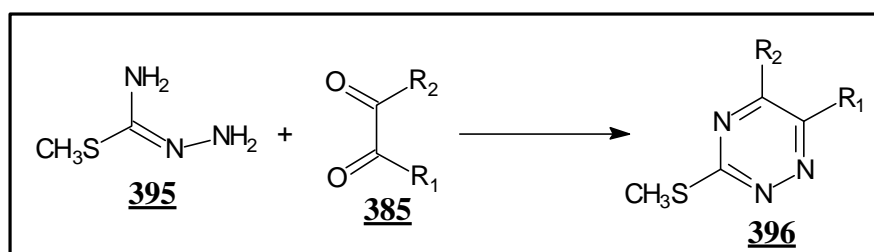
dicarbonílics es poden substituir per oxodièsters, ²³² àcids α -cetocarboxílics o bé els corresponents esters o clorurs d'àcid.^{226a, 233}



Esquema 5.12 - Síntesi d' 1,2,4-triazines per la combinació A: N(1) N(2) C(3) N(4) + C(5) C(6).

La reacció de compostos 1,2-dicarbonílics **385** amb amidrazones **386** és el millor mètode per a la síntesi d'1,2,4-triazines alquil, aril i heteroaril substituïdes (així ho confirma la gran quantitat de bibliografia referent a la síntesi de tot tipus de triazines amb una gran varietat de substituents combinant-se en les tres posicions (C-3, C-5 i C-6) de l'anell).

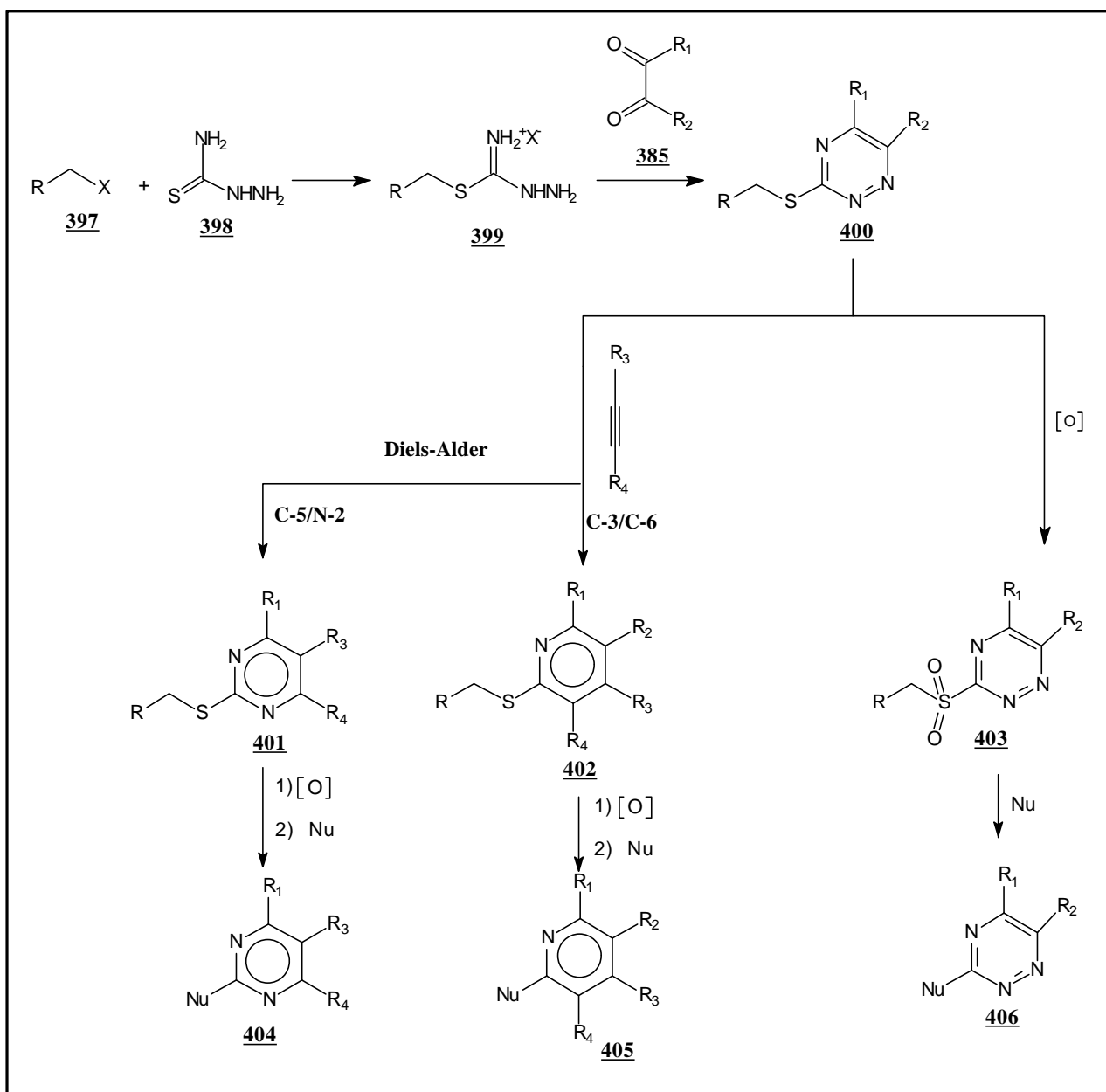
Un cas concret consisteix en la utilització d'*S*-metiltiosemicarbazida **395**, procediment del que s'han descrit exemples des dels anys 60 (**Esquema 5.13**).^{234, 228, 235, 226g}



Esquema 5.13-Síntesi d'1,2,4-triazines a partir d'*S*-metiltiosemicarbazida.

L'existència d'aquests antecedents i en connexió amb la línia de treball del nostre grup de la UdG consistent en la utilització d'alquilsulfones com a grups sortints eficients en reaccions d'*ipso*-substitució nucleofílica sobre anells heteroaromàtics i la seva posterior transferència sobre suport sòlid per la síntesi de llibreries de molècules heterocícliques amb alta diversitat molecular, va fer centrar l'atenció en els anells de triazina i piridina.

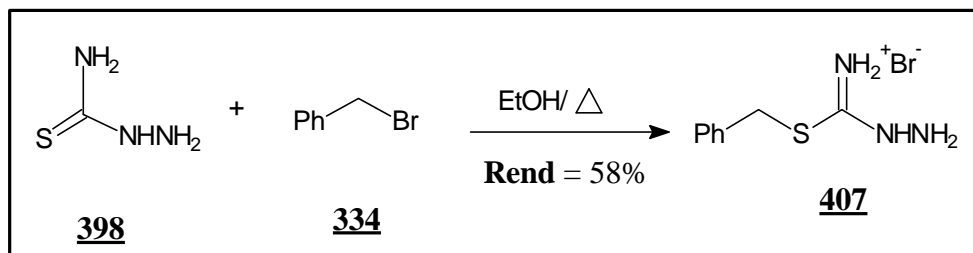
La idea bàsica consistiria, per una part, en la condensació de compostos 1,2-dicarbonílics **385** amb sals d'iminoiouroni **399** (fàcilment accessibles a partir d'un agent alquilant i tiosemicarbazida **398**) per donar lloc a les corresponents triazines derivades. Mitjançant l'oxidació a sulfona i posterior desplaçament amb diferents nucleòfils s'obtidrien les corresponents 1,2,4-triazines **406** i, per altra part, les reaccions de *Diels-Alder* de demanda electrònica inversa conduirien a la formació de les corresponents piridines o pirimidines. La posterior oxidació a sulfona i els desplaçaments amb diferents nucleòfils conduirien a les corresponents pirimidines **404** o piridines **405** amb elevada diversitat molecular (**Esquema 5.14**).



Esquema 5.14- Síntesi i reaccions de 1,2,4-triazines.

5.2.2.1 PROCEDIMENTS I RESULTATS.

Així, quan bromur de benzil es va fer reaccionar amb tiosemicarbazida **398** en etanol a reflux, es va obtenir la corresponent sal d'iminothiouroni **407** amb rendiments moderats.^{236,202}



Esquema 5.15- Síntesi de sals d'iminotiouroni..

Els compostos 1,2,-dicarbonílics que es van escollir per sintetitzar les triazines foren glioxal **408**, fenilglioxal **409** i camforquinona **410** (Figura 5.6).

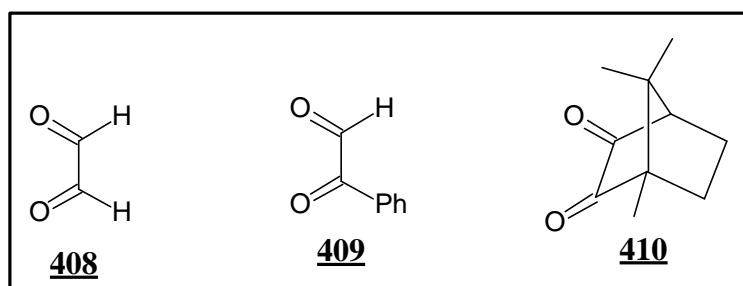
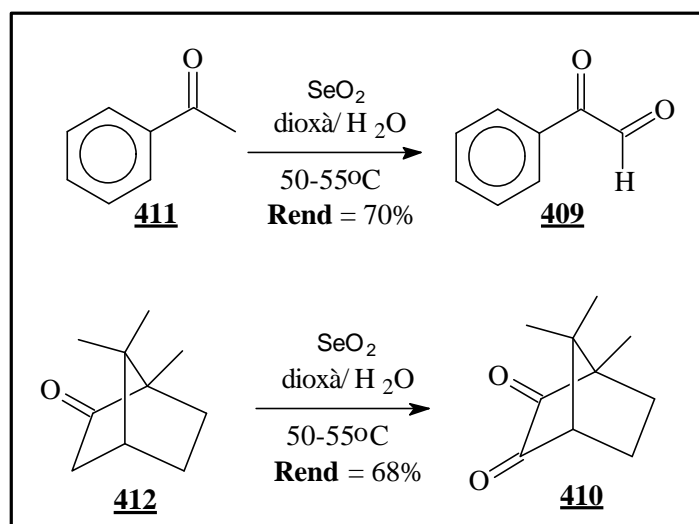


Figura 5.6 - Compostos 1,2-dicarbonílics utilitzats

El glioxal es troba comercialment disponible com a dissolució aquosa al 40%. El fenilglioxal i la camforquinona es van sintetitzar de forma senzilla en un sol pas de reacció per oxidació d'acetofenona **411** i de la càmfora **412**^b respectivament, amb diòxid de seleni en una mescla de dioxà/aigua (Esquema 5.16).²³⁷

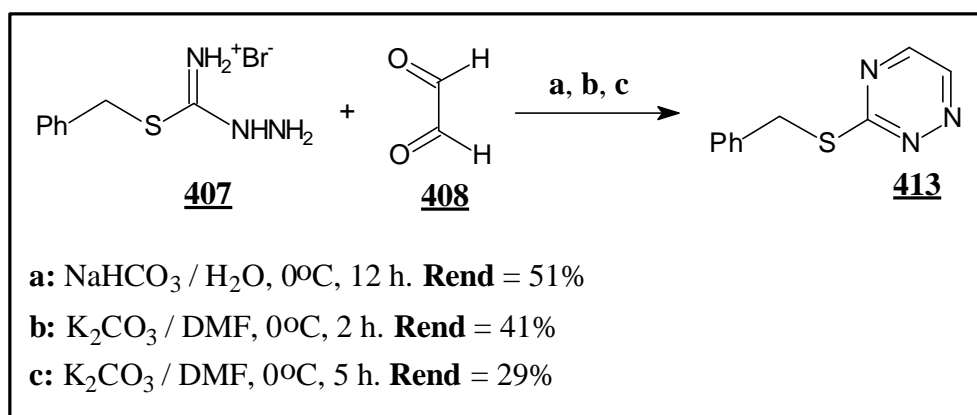
El glioxal i el fenilglioxal són reactius molt utilitzats en síntesi de triazines, mentre que l'ús de camforquinona suposava una novetat interessant donada l'activitat com a estimulants del sistema nerviós central que han demostrat algunes camfor-1,2,4-triazines fusionades amb altres heterocicles.²³⁸

^b Sintetitzada en els laboratoris de Química Orgànica de la UdG.



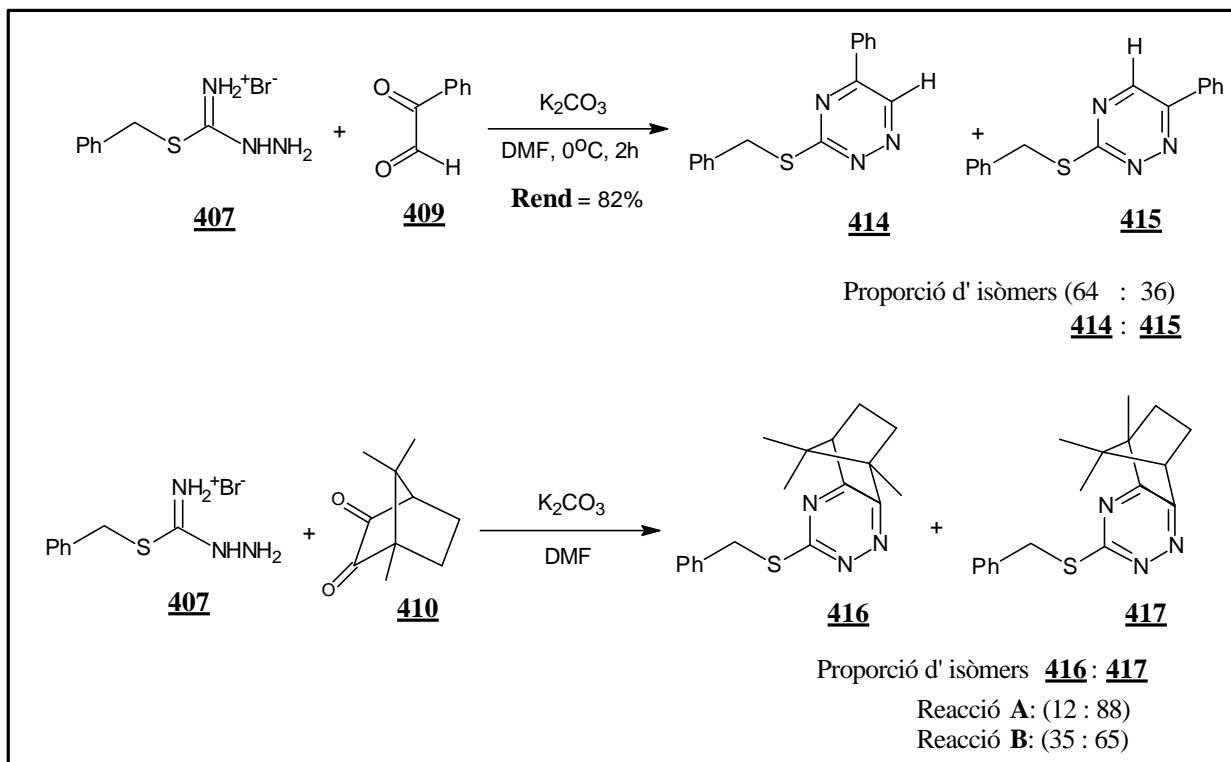
Esquema 5.16- Síntesi dels compostos 1,2-dicarbonílics.

El procediment general de síntesi d'1,2,4-triazines mitjançant la metodologia escollida consisteix en l'addició del compost 1,2-dicarbonílic sobre una dissolució de la sal **407** en presència d'una base (**Esquema 5.17**).^{220a,c,d; 226g, 235, 239} Els rendiments van oscil·lar entre moderats (cas del glioxal) i bons (cas del fenilglioxal).



Esquema 5.17- Síntesi de triazines a partir d'un compost dicarbonílic simètric.

L'ús de compostos 1,2-dicarbonílics no simètrics, com el fenilglioxal **409** o la camforquinona **410**, implica la formació de diferents regioisòmers ja que hi ha dues possibilitats d'orientació dels reactius (**Esquema 5.18**).



Esquema 5.18- Síntesi de triazines a partir de fenilgloxal o camforquinona i sal d'iminoiouroni.

En el cas de fenilgloxal, es van obtenir els dos regioisòmers **414** i **415** amb una proporció 64:36 i un rendiment del 82%.

Quan el compost 1,2-dicarbonílic utilitzat fou la camforquinona **410** es van obtenir també dos regioisòmers **416** i **417**, en diferents proporcions depenent de les condicions de reacció

Taula 5.2- Resultats obtinguts

Reacció	temps (h)	Temp. (°C)	Rend. (%)	Prop. Isòmers 416 : 417
A	65	t.a.	51	12 : 88
B	22	50	63	35 : 65

L'anàlisi de les dades obtingudes, referents als derivats **416** i **417**, en les dues primeres proves realitzades indica que l'increment de temperatura millora el rendiment del procés (en els dos casos es consumeix tot el producte de partida), si bé aquest increment no és massa significatiu.

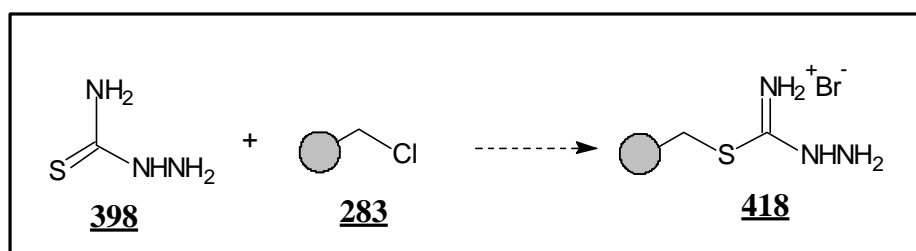
En canvi, l'increment del rendiment a més alta temperatura va en detriment de la proporció relativa dels regioisòmers. Així doncs, mentre que a temperatura ambient la proporció dels dos isòmers **416** : **417** és 12 : 88, a 50°C és de 35 : 65.

La caracterització dels productes **416** i **417** es va realitzar mitjançant les tècniques espectroscòpiques habituals (ressonància magnètica de ^1H i ^{13}C i FT-IR), però a més va ésser necessari realitzar experiments espectroscòpics d'acoblament a llarga distància donada la gran similitud entre els dos substrats. La petita diferència en els valors de desplaçament químic dels C-5 i C-6 de **416** i **417** i la comparació amb els valors obtinguts en triazines similars descrites a la bibliografia^{220a} van permetre l'assignació inequívoca dels dos regioisòmers a les estructures que es presenten a l'**Esquema 5.18**.

Una vegada sintetitzats els productes de partida es va estructurar la seqüència sintètica en dues vies:

- (A) Reaccions de substitució amb nucleòfils, per tal d'accedir a 1,2,4-triazines derivades amb potencial activitat biològica.
- (B) Reaccions de *Diels-Alder* amb diferents dienòfils, per tal d'obtenir piridines o pirimidines substituïdes, heterocicles de demostrada activitat farmacològica i terapèutica.

Així doncs, es pretenia optimitzar en dissolució una metodologia per tal d'accedir a estructures basades en esquelets d'heterocicles potencialment actius (1,2,4-triazines substituïdes en posició C-3, piridines o pirimidines) que permetés, en últim terme i mitjançant l'ancorament de la sal d'iminoiouroni sobre un suport sòlid, la síntesi combinatòria en paral·lel d'aquests heterocicles (**Esquema 5.19**).

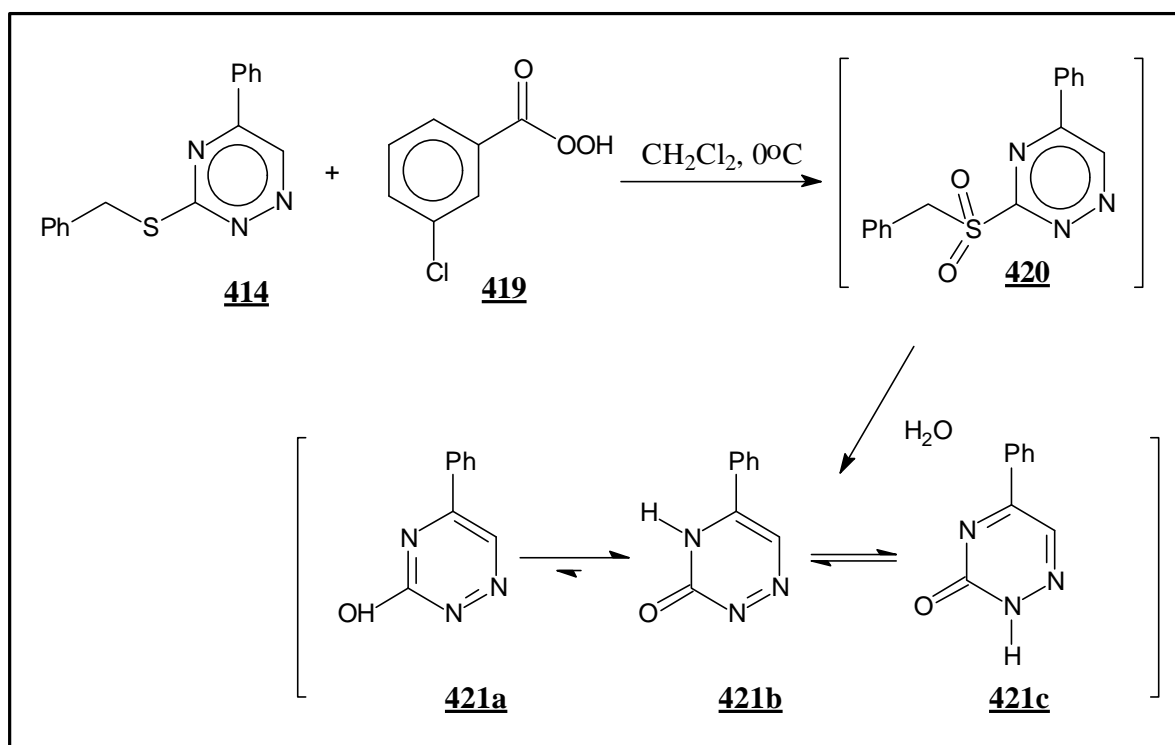


Esquema 5.19- Transferència de la metodologia sobre suport sòlid.

5.2.2.2 REACCIONS D' *IPSO*-SUBSTITUCIÓ NUCLEOFÍLICA.

Prenent com a model el compost **414**, es va iniciar un estudi que conduiria a l'obtenció de les corresponents sulfones i a la seva posterior utilització com a grup sortint eficaç en reaccions d' *ipso*-substitució nucleofílica.

En aquest cas, es va trobar que quan el tioèter **414** s'oxidava amb *m*-CPBA en CH₂Cl₂ a 0°C,²⁴⁰ el producte que es va aïllar no era la sulfona esperada **420**, com en casos anteriors, sinó principalment la forma tautomèrica més estable del producte resultant d'un atac nucleofílic sobre el C-3 per part dels hidroxils del medi i que es va identificar com 5-fenil-3,4-dihidro-3-oxo-1,2,4-triazina **421** (Esquema 5.20).



Esquema 5.20-Reacció de substitució sobre el C-3 per part de l'H₂O del medi.

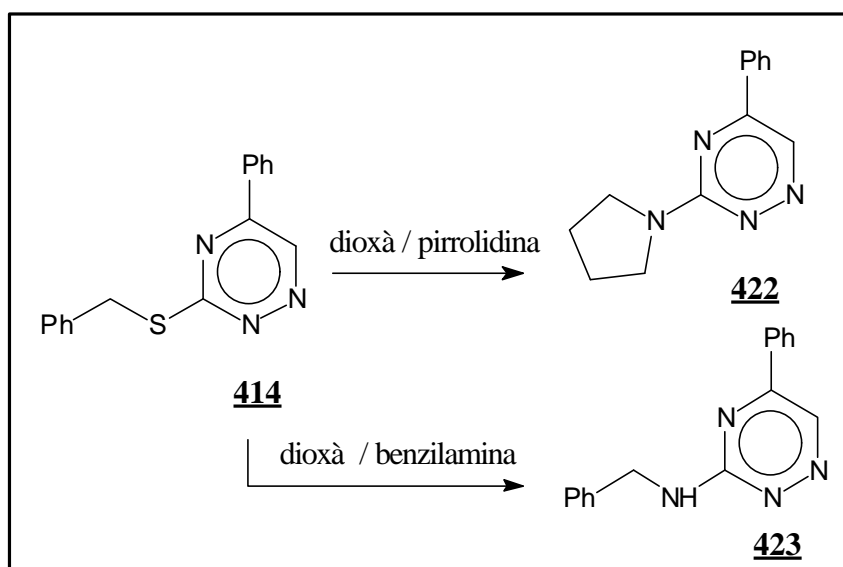
Tot i que no es va aprofundir en l'estudi sobre la contribució de cada forma en l'estructura final del producte aïllat, els espectres de ¹H-RMN i ¹³C-RMN mostraven que es tractava d'un sol producte i l'espectroscopia d'infraroig mostrava una banda carbonílica molt intensa a $\nu = 1656\text{cm}^{-1}$.

El producte **421c**, que es va aïllar amb un 61% de rendiment, posava en evidència la gran reactivitat de les sulfones derivades **420** davant de la substitució nucleofílica, ja que la simple presència d'aigua en el medi ja donava com a resultat la formació de **421**.

Posteriors modificacions del procediment experimental mitjançant l'ús d'agents dessecants (per exemple MgSO_4 anhidre) o bé realitzant l'oxidació en presència dels nucleòfils, no va donar en cap cas resultats satisfactoris.

Davant dels resultats obtinguts en els procediments anteriors, es va decidir evitar els problemes que suposaven l'oxidació a sulfona com a etapa prèvia als desplaçaments nucleòfils i intentar realitzar-los directament sobre el substrat **414**.

Així es va veure que quan **414** es feia reaccionar amb pirrolidina o benzilamina en dioxà a temperatura de reflux durant 2-3 dies s'obtenia el producte resultant de substitució nucleofílica corresponent **422** ó **423**. Les reaccions van tenir lloc pràcticament en absència de subproductes, recuperant-se en tot cas, part del producte de partida inalterat, tal i com mostren les dades de la **Taula 5.3** (**Esquema 5.21**).



Esquema 5.21- Reaccions de substitució directa.

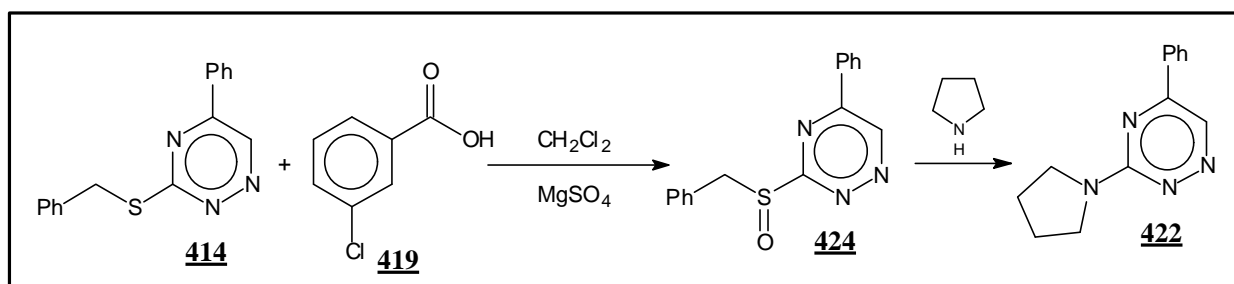
Taula 5.3: Resultats obtinguts

<i>Nucleòfil</i>	<i>Temp.(°C)</i>	<i>t (dies)</i>	<i>Rend. (%)</i>	<i>Conv. (%)</i>
Pirrolidina	70	2.0	80	88
Pirrolidina	80	2.5	98	97
Benzilamina	125	3.0	86	35

Com era d'esperar, els millors resultats s'obtenen amb pirrolidina. A 80°C la conversió pràcticament és completa després de 2.5 dies. En el cas de benzilamina, la substitució és encara més difícil i després de 3 dies a 125°C la conversió és només del 35%.

L'anàlisi de les dades permet concloure que la substitució directa és un procés difícil que implica condicions bastant agressives i temps de reacció elevats.

No obstant, millors resultats es van obtenir mitjançant l'ús dels corresponents sulfòxids enlloc de les sulfones o de la substitució directa. Quan el compost **414** es va fer reaccionar amb 1 equivalent de *m*-CPBA en CH₂Cl₂ i en presència de MgSO₄ anhidre, es va poder aïllar el corresponent sulfòxid derivat **424** amb un 87% de rendiment. Els posterior desplaçament nucleofílic amb pirrolidina va donar lloc a la formació del corresponent derivat esperat amb bons rendiments (**Esquema 5.22**).



Esquema 5.22- Reaccions de desplaçament nucleofílic sobre el sulfòxid derivat.

Una vegada solucionat el problema del desplaçament utilitzant, en el cas de les 1,2,4-triazines, els corresponents sulfòxid derivats, es va decidir estudiar l'habilitat dels substrats del tipus **414** en reaccions de *Diels-Alder* de requeriment electrònic invers.

5.2.2.3 REACCIONS DE *DIELS-ALDER*

5.2.2.3.1 ANTECEDENTS

La utilització d'1,2,4-triazines com a diens deficientes en electrons en reaccions de *Diels-Alder* de requeriment electrònic invers ha centrat l'interès dels investigadors durant molts anys.

L'anàlisi detingut de la bibliografia permet constatar una evolució des dels inicis en què *Neunhoffer* i *Sauer* portaven a terme reaccions de *Diels-Alder* de requeriment electrònic invers amb dienòfils com cetenes, alquins i enamines fins als treballs de *Boger*^{220d, 241} que complementen les extenses investigacions dels dos primers. Ja a la dècada dels 90, *Taylor*, *Macor* i *Snyder* comencen a plantejar aplicacions més directes de la reacció de *Diels-Alder*

inversa vers la síntesi de productes amb activitat biològica,²⁴² treball ja iniciat per *Boger* i que el va portar a completar síntesis totals de productes com l'estreptonigrina **425** o la lavendamicina **426** (**Figura 5.7**),²⁴³ dos importants antibiòtics antitumorals, mitjançant la versió intramolecular de la reacció de *Diels-Alder* inversa i l'ús de dienòfils com les indoles,^{231,244} els pirrols²⁴⁵ o les imidazoles.²⁴⁶ Al mateix temps, s'intentava racionalitzar el mode de cicloadició i la regioselectivitat dels processos.

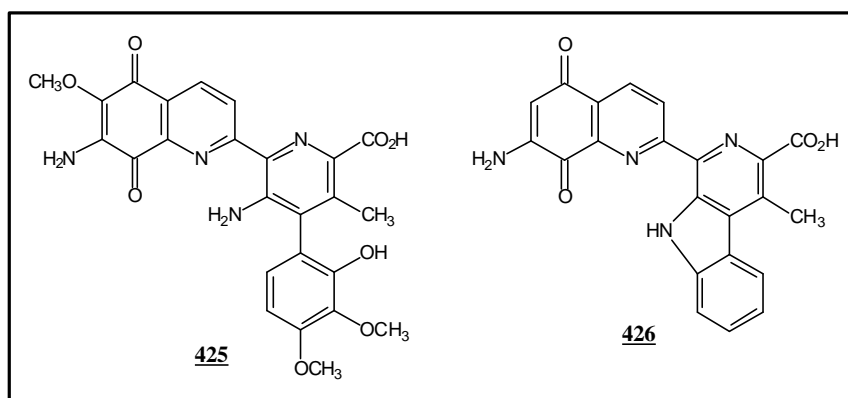
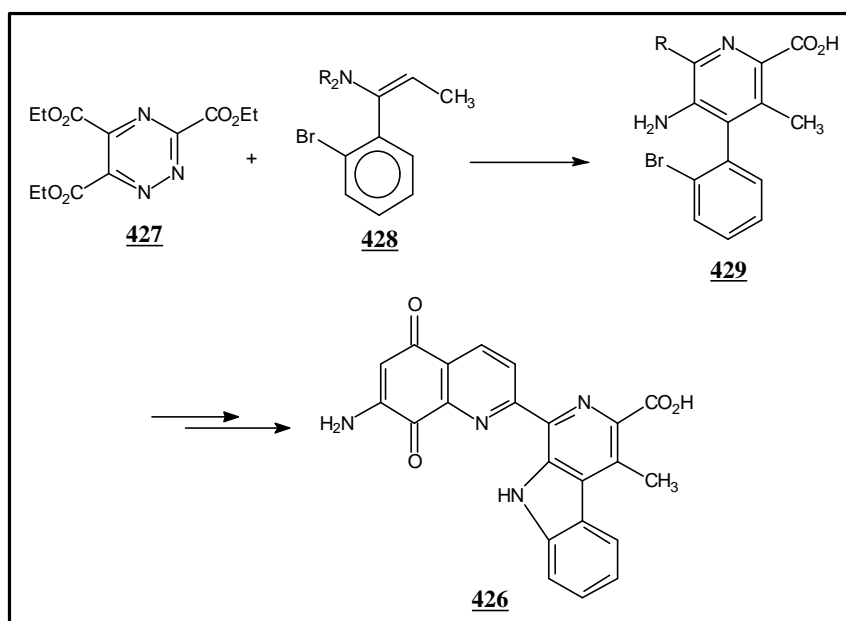


Figura 5.7- Estructura de l'estreptonigrina i de la lavendamicina.

La síntesi total de la lavendamicina, per exemple, involucra una reacció de *Diels-Alder* de requeriment electrònic invers entre l'enamina **428** i el sistema diènic C-3/C-6 de la 1,2,4-triazina **427** (**Esquema 5.23**). El producte majoritari **429** és el resultat de l'enllaç del carboni nucleofílic de l'enamina amb el C-3 de la triazina, mentre que el minoritari resultaria de l'enllaç amb el C-6 de la triazina.



Esquema 5.23- Síntesi de la lavendamicina **426** mitjançant una reacció de *Diels-Alder* inversa.

Darrerament, *Macor* ha publicat un mecanisme no concertat per a explicar el resultat de la reacció entre una triazina i una enamina.²⁴⁷ Sembla, per tant, complexe portar a terme la racionalització de la química de la cicloaddició i regioselectivitat en la reacció de *Diels-Alder* de requeriment electrònic invers.

Molts han estat els dienòfils que s'han utilitzat en les reaccions de *Diels-Alder* intermoleculares de requeriment electrònic invers: cetenes acetals, enamines, alquins, olefines (ciclopropens, benzociclopropens, ciclobutens, norbornens, éters d'enol)^{241a, 248} són els exemples més comuns. Darrerament, i com a conseqüència de l'evolució experimentada en aquest camp, s'han publicat tàndems de dues reaccions inter i intramoleculares amb sistemes com 1,5 i 1,6-diens.²⁴⁹

L'estudi de tota aquesta informació recollida en la bibliografia permet fer una sèrie de deduccions, si bé no es poden treure conclusions definitives:

- Sembla ésser que les triazines més reactives són les que presenten un nombre elevat de grups atraients d'electrons i que com més ric en electrons és el dienòfil més favorable és la reacció de requeriment electrònic invers.
- Hi ha molts factors que poden determinar com tindrà lloc la cicloaddició i la regioselectivitat del procés així com la incidència de reaccions secundàries: la substitució de la triazina (i consegüentment, la seva reactivitat), l'estabilitat i tipus de dienòfil, l'impediment estèric, les condicions experimentals de pressió i/o temperatura i fins i tot el dissolvent emprat.

Per aquest motiu l'evidència experimental en cada cas és important i és a partir d'aquesta que es pot intentar establir un patró de reacció.

5.2.2.3.2 PROCEDIMENT I RESULTATS.

Les reaccions de *Diels-Alder* es van portar a terme sobre el producte **414** seguint diversos procediments.

El 1969, *Neunhoffer i col·laboradors* van establir que les 1,2,4-triazines intervenien en reaccions de *Diels-Alder* amb olefines riques en electrons per donar piridines.²⁵⁰ No obstant, el curs de la reacció podia variar si s'utilitzava un dienòfil diferent, obtenint-se com a resultat pirimidines. En la bibliografia posterior, com ja s'ha comentat, i fins a finals dels 90 s'ha

confirmat la formació d'aquests dos heterocicles la proporció dels quals (o la seva formació única) depenia de molts factors.

Per tal d'assolir els objectius proposats i accedir a heterocicles derivats de piridines o pirimidines es va decidir sintetitzar els dienòfils representats en la **Figura 5.8**.

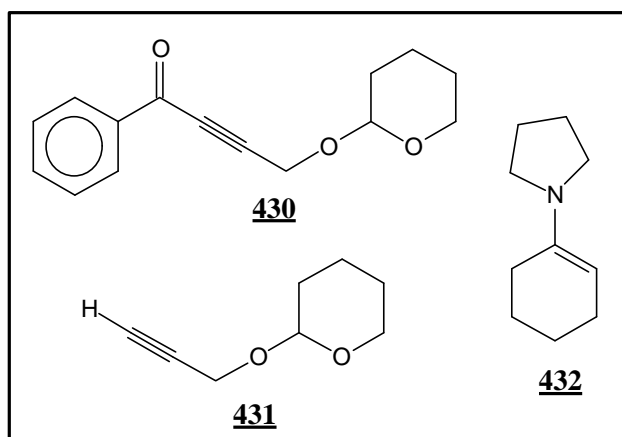
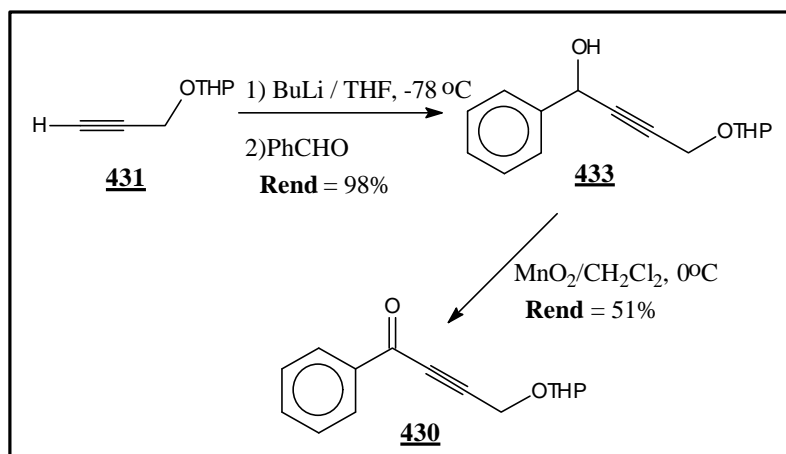


Figura 5.8- Dienòfils utilitzats en les reaccions de *Diels-Alder*.

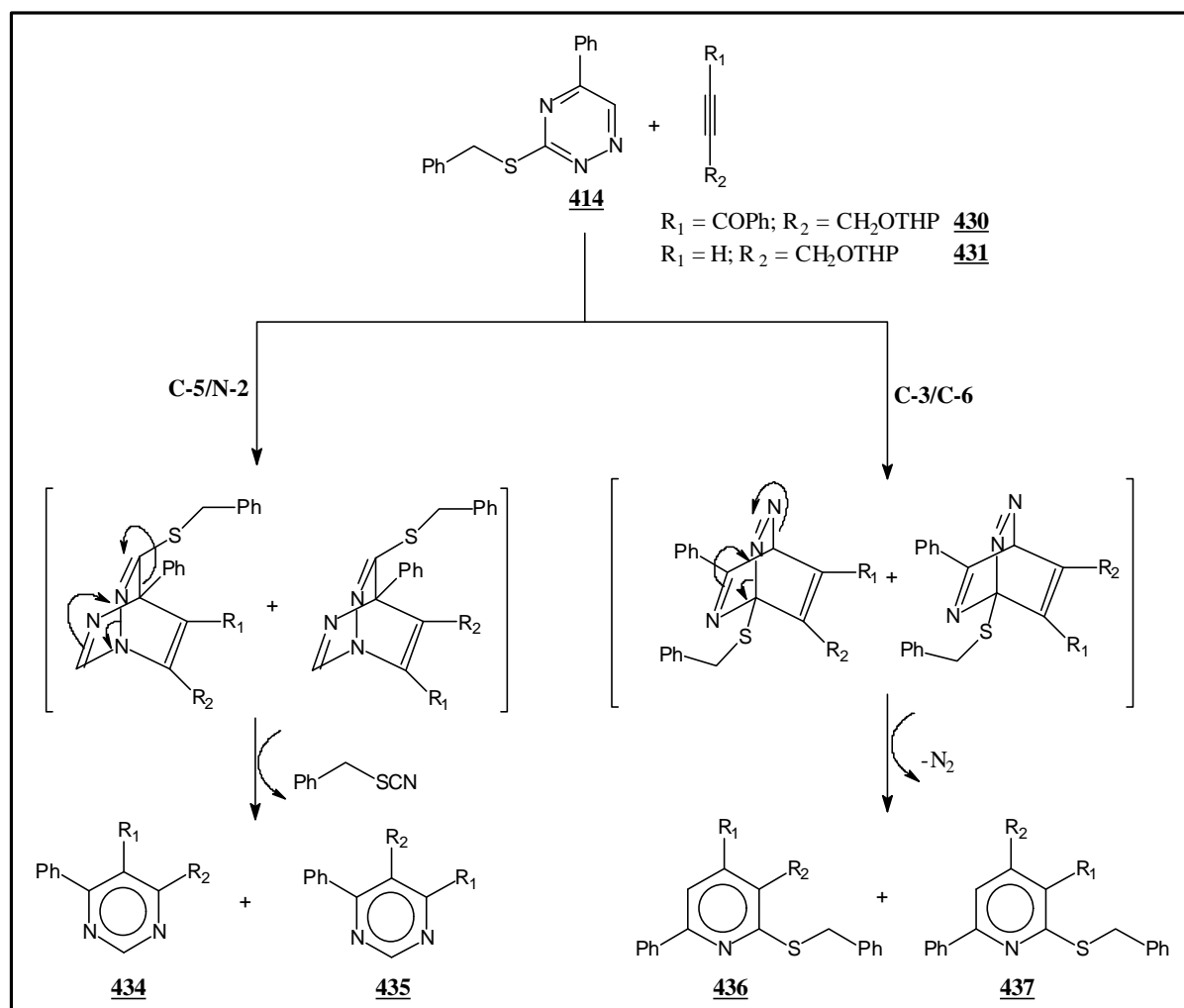
Es troben descrits a la literatura, nombrosos exemples de reaccions de *Diels-Alder* inverses utilitzant enamines amb 1,2,4-triazines deficientes en electrons que porten a l'obtenció de piridines substituïdes o, en funció del tipus de substituents tan de la triazina com del dienòfil, a pirimidines. Avalats per les dades bibliogràfiques es va decidir utilitzar l'enamina **432**, generada a partir de ciclohexanona i pirrolidina.

També es van utilitzar els dienòfils **430** i **431**, productes que integren diferents funcionalitats i amb els quals es pretenia establir quin seria el curs de la reacció tenint en compte la regioselectivitat del procés. La cetona acetilènica **430** es va obtenir per deprotonació a -78°C de l'alcohol propargílic protegit **431** i posterior condensació amb benzaldehid, segons el procediment descrit a la **Part Experimental**. Aquest procés va permetre obtenir **433** amb un 98% de rendiment. Posterior oxidació amb MnO_2 a 0°C va donar lloc a la cetona acetilènica **434** amb un 51% de rendiment (**Esquema 5.24**).



Esquema 5.24- Síntesi de la cetona acetilènica **430**

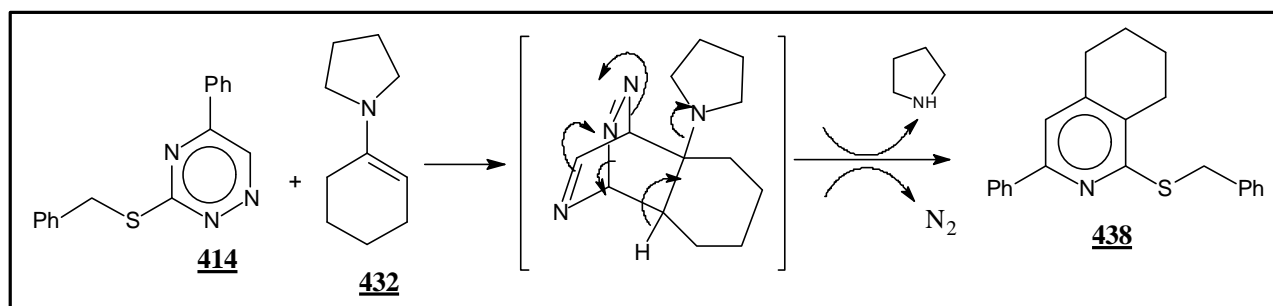
A l'**Esquema 5.25** es representen totes les possibilitats de reacció entre la triazina **414** i un dienòfil acetilènic (**430** ó **431**), a través dels sistemes C-3/C-6 i C-5/N-2 i tenint en compte la selectivitat de posició del dienòfil respecte el diè.



Esquema 5.25- Reaccions de *Diels-Alder* possibles tenint en compte la capacitat de reacció de l'anell de triazina i l'orientació dels dienòfils.

Les reaccions de *Diels-Alder* amb els dienòfils **430** i **431** es van portar a terme a diferents temperatures, utilitzant diferents dissolvents (cloroform, acetonitril, toluè) i en algun cas CuBr com a catalitzador. En tots els casos es va treballar a temperatura de reflux. En cap cas es va observar una progressió de la reacció en el sentit desitjat, recuperant-se en tots els casos el producte de partida **414** i una gran quantitat de productes de descomposició. Posteriorment es va comprovar que aquests productes procedien fonamentalment de la cetona acetilènica **430** utilitzada com a dienòfil, com resultat de la seva baixa estabilitat tèrmica.

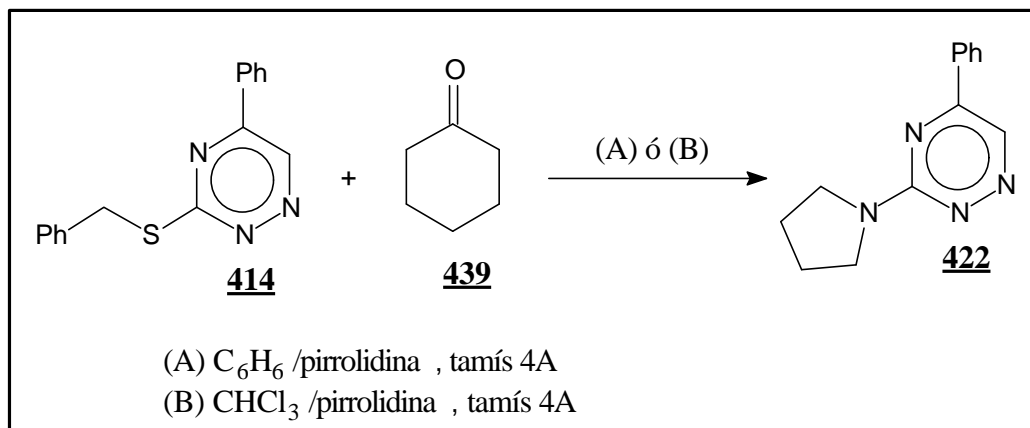
Les reaccions entre **414** i l'enamina **432** conduirien a l'obtenció d'heterocicles del tipus **438** i el procés aniria acompanyat d'alliberament de nitrogen i pirrolidina (**Esquema 5.26**).^{241, 251, 248}



Esquema 5.26- Evolució teòrica de la reacció de *Diels-Alder* amb l'enamina **432**.

Les reaccions de *Diels-Alder* amb el dienòfil **432** es van portar a terme a diferents temperatures i utilitzant diferents dissolvents. En tots els casos es va treballar a temperatura de reflux. Inicialment, l'enamina **432** es va generar *in situ*, a partir de ciclohexanona **439**, pirrolidina i tamissos moleculars de 4 Å tal i com es mostra a l'**Esquema 5.27**.^{243a}

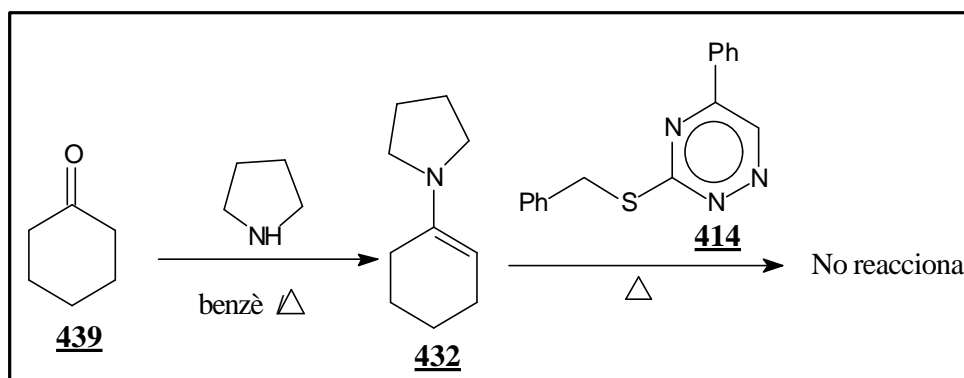
Quan la reacció es va realitzar en benzè, després de 20 h. el producte de partida es va recuperar inalterat, però quan la reacció es va fer en CHCl₃, després de 3 dies a 65°C es va obtenir el producte de substitució nucleofílica **422** (**Rend**= 92%, **conversió** = 38%).



Esquema 5.27- Reaccions de *Diels-Alder* amb l'enamina **432**.

Davant d'aquests resultats preliminars es podia concloure que la presència de pirrolidina en el medi donava lloc a la reacció de substitució *ipso*-nucleofílica no desitjada. Així doncs, si eren necessaris temps de reacció llargs calia evitar temperatures elevades.

No obstant, el sistema diènic es mostrava complex en el sentit d'optimitzar les condicions de reacció ja que semblava requerir temps de reacció llargs i temperatures elevades per a poder tenir lloc la reacció de *Diels-Alder* esperada. A més, mostrava una gran susceptibilitat davant les substitucions nucleofíliques sobre el C-3. Per aquest motiu es va decidir sintetitzar prèviament l'enamina **432** i addicionar-la sobre la triazina **414** després de purificar-la.²⁵²



Esquema 5.28- Evolució real de la reacció de *Diels-Alder* sintetitzant prèviament l'enamina

Quan la reacció es va portar a terme a $50^\circ C$ durant 2 dies utilitzant $CHCl_3$ com a dissolvent, es va recuperar el producte de partida inalterat (**Esquema 5.28**).

Davant d'aquests resultats, cada cop semblava més evident que el sistema de partida **414** no reunia els requeriments electrònics necessaris per a que la reacció de *Diels-Alder* inversa

pogués tenir lloc. Les condicions utilitzades en tots els processos havien estat utilitzades amb altres 1,2,4-triazines amb major caràcter electró-deficient (**440-445**) amb resultat positiu (**Figura 5.9**). Això va fer pensar en utilitzar un altre reactiu de partida que permetés l'analogia amb el procés sobre fase sòlida (és a dir, que conservés el residu benzilsulfur) però que tingués algun grup electró-atraient capaç de deslocalitzar part de la densitat electrònica de l'anell de triazina.^{226g, 253}

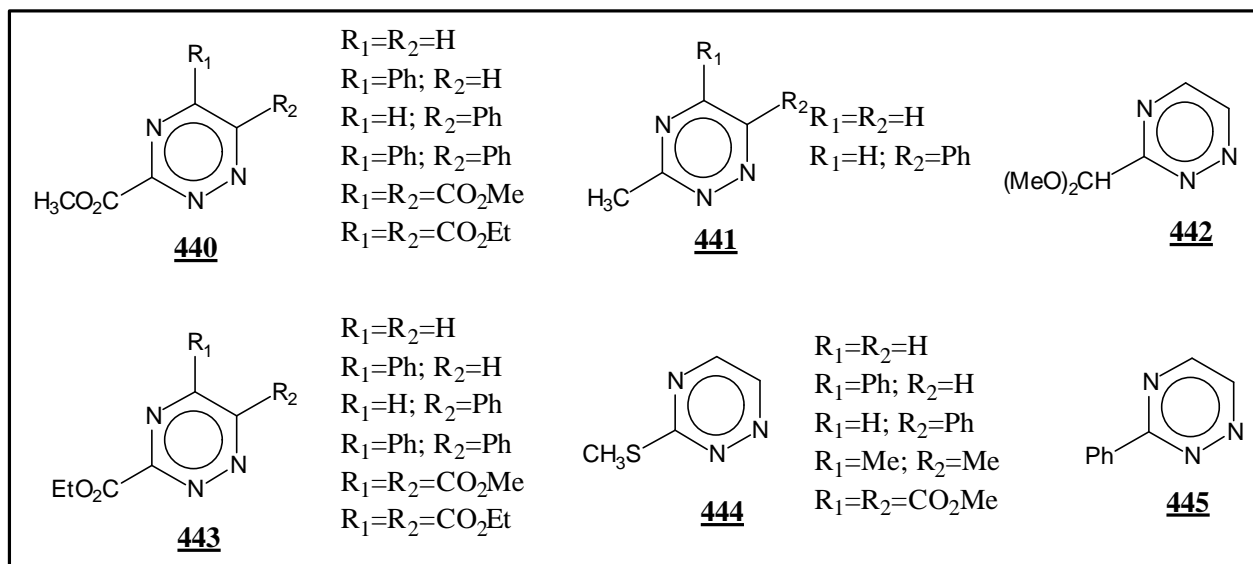
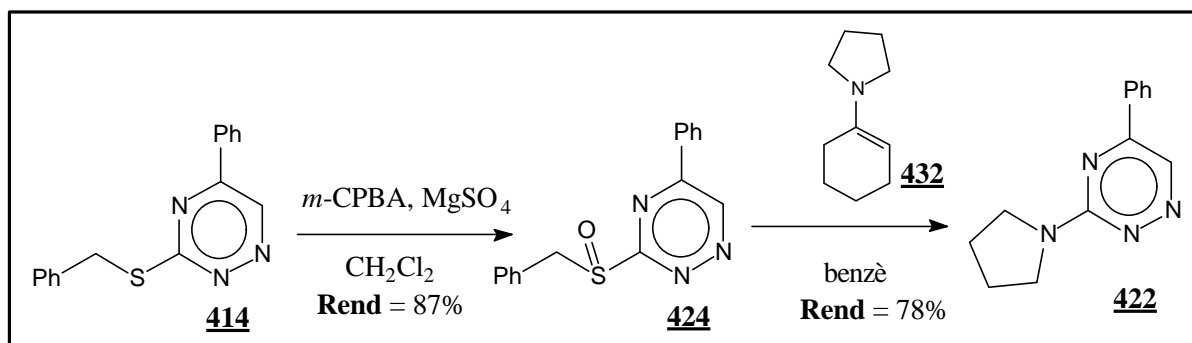


Figura 5.9- 1,2,4-triazines que permeten accedir a piridines i pirimidines substituïdes mitjançant reaccions de Diels-Alder

Així doncs, es va portar a terme l'oxidació del reste benzilsulfur a benzilsulfòxid **424**. D'aquesta manera es veuria incrementat el caràcter electró-deficient de l'esquelet de triazina (**Esquema 5.29**)



Esquema 5.29- Resultat de la reacció entre el sulfòxid **424** i l'enamina **432**.

El compost **424** es va addicionar sobre una dissolució de l'enamina **432** (obtinguda *in situ*) en benzè a temperatura de reflux. Després de 28h. es va obtenir el producte de substitució nucleofílica **422** amb un 78% de rendiment.

Aquests resultats recolzaven l'afirmació de que els sistemes estudiats, no són bons substrats per a reaccions de *Diels-Alder* de requeriment electrònic invers:

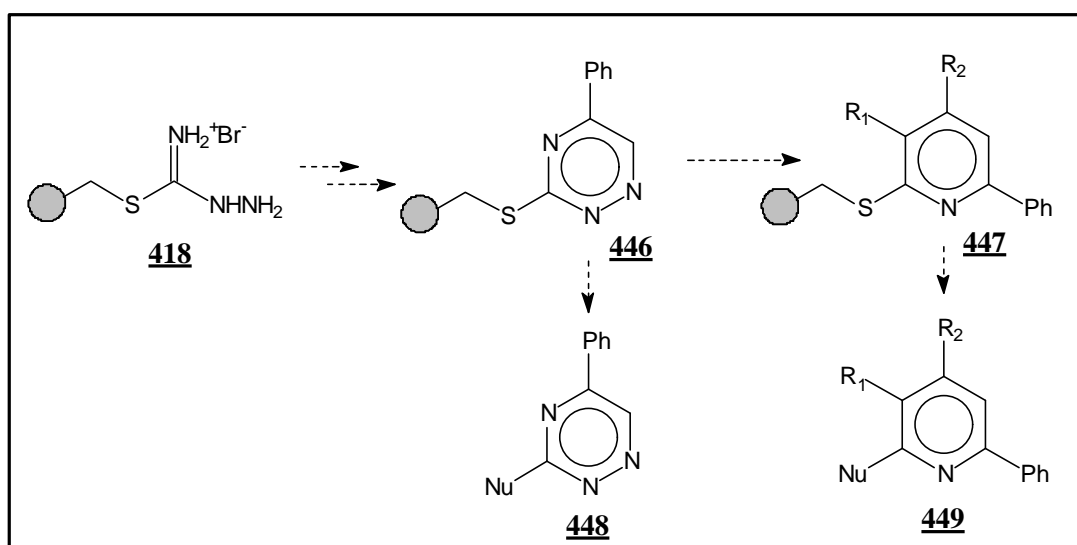
- a) Al necessitar temps de reacció elevats, la gran susceptibilitat del C-3 a l'atac per nucleòfils fa entrar en competició reaccions no desitjades que fins i tot poden arribar a dirigir completament el curs de la reacció. Qualsevol intent per forçar les condicions i afavorir les reaccions de *Diels-Alder* davant de les substitucions nucleofíliques (temperatures més elevades, temps de reacció més grans) únicament dificulta el procés desitjat i afavoreix el segon.
- b) Els substrat no ha d'ésser afavorit des d'un punt de vista electrònic. Per altra part, la limitació imposada pel residu benzilsulfur compensa aquest efecte conferint al sistema una situació electrònica intermitja que el desfavoreix en reaccions de *Diels-Alder* de requeriment normal o invers (en ambdós processos cal una situació electrònica extrema en el diè i el dienòfil, rics o pobres en electrons).

Si bé és cert que es troben descrites a la bibliografia reaccions de *Diels-Alder* amb triazines del tipus **440** ó **443** (amb grups fenil o metil en les posicions C-5 i C-6), presenten en la posició C-3 un grup ester o sulfona o bé amb una funcionalització que permet una cicloadició intramolecular (procés que sembla afavorir la reacció de *Diels-Alder* en sistemes no tan pobres en electrons). El rendiment del procés varia en un interval molt ampli, de baix o moderat a excel·lent en funció de les condicions i dienòfils emprats. També varia la cicloadició i regioselectivitat del procés, però en tots els casos s'observa una evolució cap a la formació d'un o varis productes finals que mai s'ha observat en el sistema estudiat en aquest treball, si no és en un sentit no desitjat, tot i utilitzar condicions idèntiques a les emprades en substrats molt similars.

Aquests resultats negatius semblaven concordar amb la bibliografia al respecte. La síntesi i reactivitat de les 3-(alquiltio)-1,2,4-triazines són aspectes àmpliament tractats a la bibliografia.^{220c,d} No obstant, la susceptibilitat al desplaçament nucleofílic del grup

benzilsulfur en posició C-3 representa una gran dificultat que altres autors han tractat de resoldre amb resultats negatius.

L'intent d'optimitzar una metodologia extrapolable a fase sòlida (**Esquema 5.30**) requereix la presència del reste benzilsulfur que en aquest cas afegeix una dificultat més per accedir als heterocicles esperats (piridines i/o pirimidines altament substituïdes **448** i **449**).

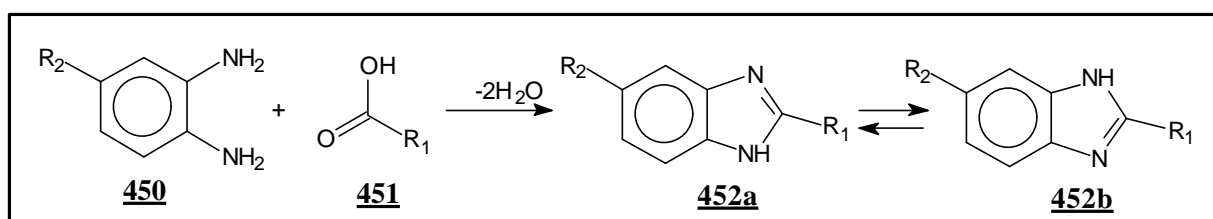


Esquema 5.30- Seqüència sintètica transferida a la fase sòlida.

Davant d'aquests resultats es va decidir no continuar amb aquesta estratègia inicial.

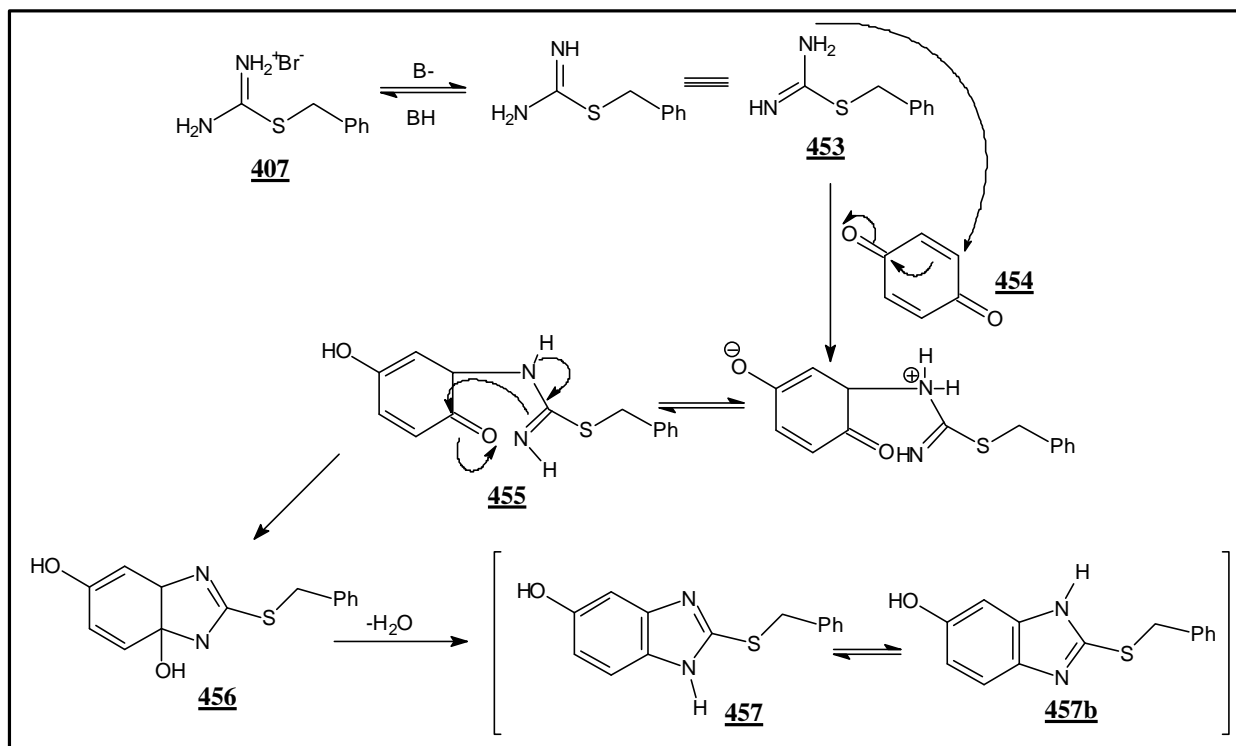
Tenint en compte els estudis de viabilitat de grups alquilsulfonil com a eficaços grups sortints en reaccions d'*ipso*-substitució nucleofílica sobre la posició C-2 d'anells heterocíclics (com la benzotiazole) desenvolupats en el nostre grup de treball, es va decidir portar a terme el mateix estudi en anells de benzimidazole.

Fins aquest moment no s'ha descrit una metodologia general per tal de sintetitzar benzimidazoles; només les reaccions basades en l'ús d'1,2-diaminobenzè **450** i compostos relacionats amb àcids carboxílics i derivats de tipus **451** s'apliquen de forma més àmplia i es podrien considerar síntesis estàndard d'aquest tipus d'heterocicles (**Esquema 5.31**).^{254,255}



Esquema 5.31- Síntesi estàndard de benzimidazoles.

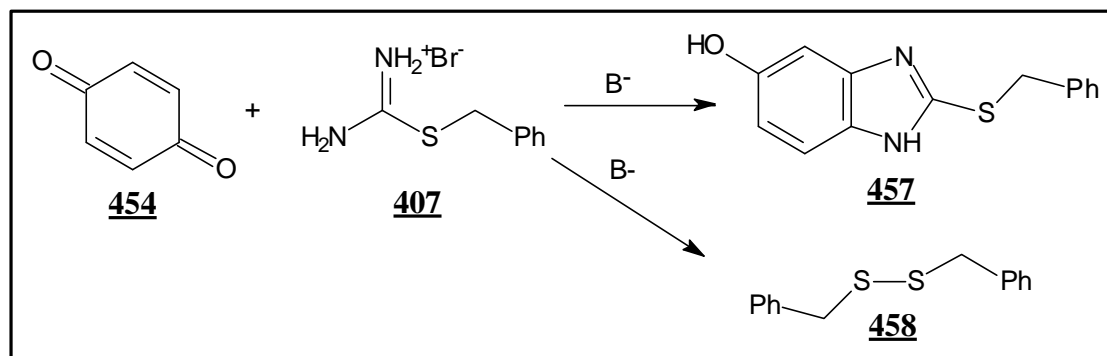
Així doncs, es va proposar la síntesi d'estructures basades en l'anell de benzimidazole a partir de sal de tiouroni **407**, obtinguda a partir de bromur de benzil i tiourea, i 1,4-benzoquinona **450** en presència de base, sota les condicions descrites a la **Taula 5.4**, tal i com es descriu a l'**Esquema 5.32**:



Esquema 5.32- Reacció d'obtenció de benzimidazoles a partir de sal de tiouroni i 1,4-benzoquinona.

L'addició de **453** sobre el carboni β de la cetona α,β-insaturada **454** seguida de ciclocondensació amb pèrdua d'una molècula d'aigua condueix a l'obtenció de **457**, estructura que pot presentar dues formes tautomèriques.

Es van portar a terme diversos experiments amb diferents bases, dissolvents i temperatures, però els resultats no foren els esperats (**Taula 5.4**). Únicament la utilització de K₂CO₃ en DMF va permetre obtenir el producte esperat **457** amb un rendiment pobre del 9%. Aquest resultat es va millorar lleugerament quan la reacció es va realitzar en presència de MgSO₄ anhidre (**Rend**= 12%). En ambdós casos, la reacció va anar acompanyada d'una gran quantitat de productes de descomposició.



Esquema 5.33- Productes obtinguts en la reacció estudiada.

A l'experiment **4**, es va aïllar (juntament amb molts productes de descomposició) un compost assignable, mitjançant experiments de ¹H i ¹³C, a l'estructura **458** (Esquema 5.33).

En la resta de condicions assajades (**3**, **5**, **6**, **7**) únicament es va produir la degradació total del material de partida.

Taula 5.4: Resultats obtinguts

Reacció	Base	dissolvent	T(°C)	T(h)	Producte final	Rend (%)
1	K ₂ CO ₃	DMF	t.a.	14	457	9
2	K ₂ CO ₃	DMF(MgSO ₄ anh)	t.a.	14	457	12
3	K ₂ CO ₃	THF	t.a.	19	----	----
4	DBU	etanol	t.a.	2	458	22
5	Et ₃ N	dioxà	t.a.	15	----	----
6	Cs ₂ CO ₃	dioxà	t.a.	48	----	----
7	òxid de propilè	THF	t.a.	23	----	----

Les dades obtingudes permeten fer les següents deduccions:

- a) Quan la reacció es realitza en presència d'una base forta, com en el cas **4**, es forma el subproducte **458** molt ràpidament. Si la base no és tan forta, com en el cas **1** i **2**, es pot obtenir el producte esperat, tot i que amb un rendiment baix i amb presència important de molts subproductes.

-
- b) La utilització de THF enlloc de DMF per tal de disminuir la velocitat de reacció donada la baixa solubilitat del K_2CO_3 , va donar com a resultat la descomposició total dels productes de partida. L'ús de dioxà va donar lloc a idèntics resultats.
- c) Els resultats més satisfactoris s'han obtingut utilitzant DMF com a dissolvent i K_2CO_3 com a base. Les reaccions són ràpides i s'obté el producte esperat tot i que amb molt baix rendiment.

Donat el baix rendiment obtingut en l'únic cas en què semblava obtenir-se el producte esperat **457** i a la inestabilitat del producte de partida escollit per a reaccionar en les condicions establertes es va decidir posposar aquesta via per futurs projectes.

6 PART EXPERIMENTAL

6.1	CONSIDERACIONS GENERALS.....	221
6.1.1	<i>SÍNTESI GENERAL DE PRODUCTES EN FASE SÒLIDA.....</i>	225
6.1.2	<i>SÍNTESI DE PIRIDINES SUBSTITUÏDES.....</i>	243

6.1 CONSIDERACIONS GENERALS

- Els punts de fusió (p.f.) s'han realitzat en un bloc Klofer de la marca Reichert.

- La **cromatografia en fase gasosa** (GC) s'ha realitzat en un aparell *Hewlett-Packard 5890*, utilitzant una columna HP-5 (25x0.2mmx0.33µm de gruix de film) amb un 5% de fenilmetilsilicona i nitrogen com a gas portador. Temperatura injector = 250°C, Temperatura detector = 300°C, pressió al cap de columna = 100 kPa, T_i = temperatura inicial, T_f = temperatura final, t_i = temps inicial, r = relació °C/min.

- La **cromatografia en capa fina** (TLC) s'ha realitzat utilitzant plaques de sílica gel (SiO₂) Alugram SIL G/UV₂₅₄ de 0.25 mm (TLC analítica) de Macheray-Nagel.
La cromatografia en columna s'ha realitzat utilitzant sílica gel de 0.04-0.07 µm de SDS en la cromatografia flash i de 0.07-0.2 µm en la cromatografia per gravetat.

- Les mesures de **rotació òptica** s'han realitzat en un polarímetre *Perkin-Elmer* model 241 utilitzant la línia D d'una làmpada de sodi i s'ha treballat a temperatura ambient, sense bany termostàtic. El valor final és el promig de deu mesures consecutives de la mateixa mostra.

- Els espectres d'**IR** s'han enregistrat en un aparell *Nicolet 205FT-IR* i un *Mattson-Galaxy Satellite FT-IR*. Les bandes d'absorció es donen en cm⁻¹ i les intensitats s'expressen: f = forta, m = mitja, d = dèbil i b.a.= banda ampla.

- Els espectres de **¹H-RMN** s'han enregistrat a 200 MHz en un aparell *Bruker DPX200*, model *Avance* (4.7T). Els desplaçaments es donen en ppm relatives a tetrametilsilà (TMS) com a estàndard intern (0 ppm) i les multiplicitats s'expressen : s = singlet, s.a.= singlet ample, d = doblet, dd = doble doblet, ddd = doble doble doblet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet, b.a. = banda ampla.

- Els espectres de **¹³C-RMN** s'han enregistrat a 50 MHz en un aparell *Bruker DPX200*, model *Avance* (4.7T). Els desplaçaments es donen en ppm relatives a tetrametilsilà (TMS) com a estàndard intern (0 ppm). En tots els espectres s'ha realitzat un desacoblament de banda ampla per tal d'eliminar els acoblaments ¹³C-¹H, simplificar l'espectre i guanyar en intensitat de

senyals. Cada desplaçament químic va acompanyat d'una descripció entre parèntesi que inclou un nombre (que fa referència al nombre de senyals de la mateixa multiplicitat correlatives que apareixen en l'espectre) i el grup funcional o grup d'àtoms al que correspon el nucli objecte d'estudi (en cursiva). Cal esmentar que la distinció entre els carbonis quaternaris aromàtics i alifàtics s'ha establert amb la simbologia C arom. i C₄ respectivament.

- Les **anàlisis elementals** s'han realitzat en un aparell de *Thermo Instruments* model *EA1110-CHNS*.

- Les **difraccions de Raigs X** s'han realitzat en un difractòmetre *Rigaku AFC5R* utilitzant radiació MoK_α monocromàtica ($\lambda = 0.71069 \text{ \AA}$) i un generador d'ànode rotatori de 12 kW i en un *Siemens Smart CCD*.

- Els **espectres de masses** s'han realitzat en un espectròmetre *Hewlett-Packard* model *5989 A* amb les tècniques d'impacte electrònic (i.e.) i FAB⁺ (Fast Atom Bombardment, en una matriu d'alcohol 3-nitrobenzílic).

Reveladors per TLC:

- Anisaldehyd : solució preparada amb 0.5 ml d'anisaldehyd + 9ml d'etanol + 0.5 ml d'H₂SO₄ 97% + 0.1 ml AcOH.
- Permanganat : solució aquosa al 1.5%.
- Làmpada UV, $\lambda = 254 \text{ nm}$

Anhidrització de dissolvents:

- El tetrahidrofurà (THF) i el toluè s'han destil·lat sobre sodi/benzofenona; el diclorometà (CH₂Cl₂) s'ha destil·lat sobre hidrur càlcic; la dimetilformamida (DMF) i el tetraclorur de carboni (CCl₄) s'han assecat amb tamissos moleculars de 4Å activats.

Determinació del grau de puresa òptica utilitzant Eu(fod)₃ com a reactiu de desplaçament (fod: 6,6,7,7,8,8,8-heptafluoro-2,2-dimetil-3,5-octanodiona).

Es prepara una solució de 10 mg de producte en 0.8 ml de benzè-d₆ i s'hi addiciona una alíquota de 10 µL d'una solució de 50 mg d'Eu(fod)₃/ml benzè-d₆. S'agita uns minuts i

s'enregistra l'espectre de ^1H -RMN. A partir del valor de les integrals es calcula la relació d'enantiòmers. Si no és possible caldrà addicionar una altra alíquota de la solució d' $\text{Eu}(\text{fod})_3$, enregistrar un nou espectre i així successivament fins que la separació de senyals sigui prou bona com per obtenir els valors de les integrals requerits.

6.1.1 SÍNTESI GENERAL DE PRODUCTES EN FASE SÒLIDA

A) METODOLOGIES EN DISSOLUCIÓ

6.1.1.1 SÍNTESI DE 2-BENZILSULFANIL-5-CLOROBENZO[*d*][1,3]TIAZOLE (335).

Sobre una dissolució de 5-cloro-2-mercaptobenzotiazole **333** (460 mg, 2.28 mmol) en DMF (6.8 ml, 3ml/mmol) s'hi afegeix NEt_3 (0.35 ml, 2.51 mmol) i es deixa reaccionar a t.a. sota agitació durant 20 min. S'afegeix bromur de benzil (0.30 ml, 2.51 mmol) gota a gota i s'agita 1 h. a t.a. S'elimina la DMF a pressió reduïda i el residu es reparteix en 125 ml d'una mescla AcOEt/H₂O 4:1. La fase orgànica es renta amb solució saturada de NaCl, s'asseca sobre MgSO₄, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es purifica per cromatografia flash amb hexà/AcOEt, obtenint-se 661 mg (99%) de **335** com un sòlid blanc de p.f = 64.5-65.5°C.

TLC: r.f.=0.53 hexà/AcOEt (3:1)(0.68 amb 1:1). Revelador: làmpada UV/sol. KMnO₄.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 3049m, 3028d, 1637d, 1622d, 1588d, 1576d, 1542d, 1491m, 1451m, 1425f, 1296d, 1241m, 1198d, 1174d, 1139d, 1069m, 1009m, 903m, 787m, 709m, 686m, 607d, 571d.

¹H-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 7.93 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 7.65 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 7.55-7.30 (m, 6H, CH arom.), 4.64 (s, 2H, CH₂Ph).

¹³C-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 168.5, 153.9, 135.9, 133.5, 132.1 (5s, C arom.), 129.1, 128.7, 127.8, 124.5, 121.5, 121.4 (6s, CH arom.), 37.6 (CH₂Ph).

EM (m/e (%), FAB⁺): 307 (9), 294 (41), 293 ([M+2]⁺, 36), 292([M+1]⁺, 100), 291 (M⁺, 50).

6.1.1.2 SÍNTESI DE 2-BENZILSULFONIL-5-CLOROBENZO[*d*][1,3]TIAZOLE (336).

Sobre una dissolució de 2-benzilsulfanil-5-clorobenzo[*d*][1,3]tiazole **335** (822 mg, 2.82 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml, 7 ml/mmol) refredada a 0°C s'hi addicionen 1.88 g (6.21 mmol) d'àcid *m*-cloroperbenzoic en porcions, durant 20 min., i es deixa reaccionar de 0°C a t.a. durant 15 h. sota agitació vigorosa. Es dilueix el cru amb CH₂Cl₂ i es renta amb solució saturada de NaHCO₃. La fase orgànica s'asseca sobre MgSO₄ anhidre i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es purifica per cromatografia en columna amb hexà/AcOEt com a eluent obtenint-se 867 mg (95%) de **336** com un sòlid blanc.p.f = 130-131.5°C.

TLC: r.f.= 0.53 hexà/AcOEt (1:1). Revelador: làmpada UV/solució KMnO₄.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 3096m, 3080d, 3032d, 2937d, 1698m, 1637m, 1538d, 1492d, 1461m, 1425m, 1405m, 1330f (S=O), 1227d, 1143f (S=O), 1076m, 1015d, 907m, 883m, 771m, 742d, 713m, 696m, 650m, 592d, 560m, 505m.

¹H-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 8.26 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 7.88 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 7.57 (dd, $J=8.8\text{Hz}$, $J'=2\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 7.35-7.25 (m, 5H, CH arom.), 4.79 (s, 2H, CH₂Ph).

¹³C-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 167.0, 153.1, 135.1, 133.8 (4s, C arom.), 131.0, 129.2, 128.9, 128.7 (4s, CH arom.), 126.1 (C arom.), 124.9, 123.1 (2s, CH arom.), 60.9 (CH₂).

EM (m/e (%), FAB⁺): 346 (12), 326 (44), 325 ([M+2]⁺, 19), 324 ([M+1]⁺, 100), 323 (M⁺, 3), 262 (10), 260 (29), 258 (13).

6.1.1.3 SÍNTESI DE N2-BENZIL-5-CLOROBENZO[d][1,3]TIAZOLE-2-AMINA (337).

Sobre una dissolució de 2-benzilsulfonyl-5-clorobenzo[d][1,3]thiazole **336** (200 mg, 0.62 mmol) en 1.8 ml (3ml/mmol) de dioxà a 90°C, s'hi addicionen 0.20 ml (1.86 mmol) de benzilamina. El sistema es deixa reaccionant a aquesta temperatura i sota agitació durant 16 h.

S'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el residu es purifica per cromatografia en columna amb hexà/AcOEt, obtenint-se 127 mg (75%) de **337** com un sòlid blanc de p.f = 198-199.5°C.

TLC: r.f.= 0.60 hexà/AcOEt (1:1). Revelador: làmpada UV/solució KMnO₄

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 3176m, 3129m, 3080m, 2973m, 2899m, 2848m, 1609m, 1563f, 1545m, 1439m, 1412m, 1351m, 1319m, 1253d, 1231d, 1139d, 1114d, 1070m, 973m, 918m, 863m, 803m, 750m, 683m, 574d, 513d.

¹H-RMN (DMSO-d₆): $\delta(\text{ppm})$ = 8.79 (t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H, NH), 7.78 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H, CH arom.), 7.55-7.35 (m, 6H, CH arom.), 7.14 (dd, $J=8.4\text{Hz}$, $J'=2.0\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 4.70 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 2H, CH₂Ph).

¹³C-RMN (DMSO-d₆): $\delta(\text{ppm})$ = 167.9, 153.8, 138.6, 130.3, 129.3 (5s, C arom.), 128.4, 127.5, 127.2, 122.2, 120.7, 117.6 (6s, CH arom.), 47.3 (CH₂).

EM (m/e (%), FAB⁺): 307 (12), 289 (14), 277 (37), 276 ([M+2]⁺, 34), 275 ([M+1]⁺, 100), 274 (M⁺, 54), 273 (16).

A.E.: Calculat per C₁₄H₁₁ClN₂S: C 61.20% H 4.04% N 10.20% S 11.67%

Experimental: C 61.68% H 3.92% N 9.99% S 11.68%

6.1.1.4 SÍNTESI DE 2-(1-AZOLANIL)- 5-CLOROBENZO[*d*][1,3]TIAZOLE (338).

Sobre una dissolució de 2-benzilsulfonil-5-clorobenzo[*d*][1,3]tiazole **336** (200 mg, 0.62 mmol) en 1.8 ml (3ml/mmol) de dioxà a 90°C, s'hi addicionen 0.15 ml (1.86 mmol) de pirrolidina. El sistema es deixa reaccionant a aquesta temperatura i sota agitació durant 16 h.

S'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el residu es purifica per cromatografia en columna amb hexà/AcOEt, obtenint-se 118 mg (80%) de **338** com un sòlid blanc de p.f = 140-141°C.

TLC: r.f.= 0.48 hexà/AcOEt (1:1). Revelador: làmpada UV/solució KMnO₄

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 2971d, 2925d, 2870d, 1598m, 1558f, 1537f, 1481d, 1455m, 1414m, 1361m, 1311m, 1266m, 1135d, 1067m, 891m, 852m, 799d, 686d, 624d.

¹H-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 7.58 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 7.50 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 7.04 (dd, $J=8.4\text{Hz}$, $J'=2.0\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 3.65-3.55 (m, 4H, 2xNCH₂), 2.15-2.05 (m, 4H, 2xCH₂).

¹³C-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 166.2, 154.4, 131.6, 128.9 (4s, C arom.), 121.1, 120.5, 118.5 (3s, CH arom.), 49.4 (NCH₂), 25.5 (CH₂).

EM (m/e (%), FAB⁺): 241 (34), 240 ([M+2]⁺, 23), 239 ([M+1]⁺, 100), 238 (M⁺, 32), 237 (29).

6.1.1.5 SÍNTESI DE 2-BENZILSULFANIL-5-FENILBENZO[*d*][1,3]TIAZOLE (361).Mètode 1

Sobre una dissolució de **335** (80 mg, 0.274 mmol) en toluè (0.6 ml, 2ml/mmol) s'hi afegeixen 9.79 mg (3% mol) de Pd(PPh₃)₄. La suspensió s'agita vigorosament i s'hi afegeixen 0.27 ml (0.548 mmol) d'una solució 2M de Na₂CO₃. Seguidament s'hi afegeixen 41.3 mg (0.328 mmol) de PhB(OH)₂ dissolt en 0.14 ml de CH₃OH. La mescla es deixa reaccionar sota agitació vigorosa a 85°C.

Mètode 2

Sobre una mescla heterogènia formada per toluè (1.4 ml, 5 ml/mmol), H₂O (1 ml) i Na₂CO₃ (232 mg, 2.19 mmol) s'hi afegeix el producte **335** (80 mg, 0.274 mmol), Pd(PPh₃)₄ (1.63 mg, 0.5% mol.) i PhB(OH)₂ (68.9 mg, 0.548 mmol). La suspensió es deixa reaccionar sota agitació vigorosa a 85°C.

6.1.1.6 SÍNTESI DE 2-BENZILSULFANIL-6-NITROBENZO[*d*][1,3]TIAZOLE (363).

Sobre una dissolució de 2-mercapto-6-nitrobenzotiazole 96% **362** (900 mg, 4.07 mmol) en DMF (12 ml, 3ml/mmol) s'hi afegeix NEt_3 (0.63 ml, 4.48 mmol) i es deixa reaccionar a t.a. sota agitació durant 20 min. S'afegeix bromur de benzil (0.53 ml, 4.48 mmol) gota a gota i s'agita 1 h. a t.a. S'elimina la DMF a pressió reduïda, el residu es reparteix en una mescla AcOEt/ H_2O 4:1 i la fase aquosa s'extrau 2x AcOEt. Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre MgSO_4 anhidre, es filtren i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es purifica per cromatografia flash amb hexà/AcOEt, obtenint-se 1.24g (97%) de **363** com un sòlid groc de p.f = 114.5-116°C.

TLC: r.f.= 0.46 hexà/AcOEt (3:1)(0.63 amb 1:1). Revelador: làmpada UV/sol. KMnO_4 .

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 3545m, 3466m, 3417m, 3239d, 3071d, 1639d, 1619d, 1595d, 1568d, 1516m (C- NO_2), 1451d, 1427m, 1404m, 1334f (C- NO_2), 1265m, 1239d, 1123d, 1046d, 1003m, 892d, 823m, 775d, 746m, 706m, 669d.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$ = 8.67 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 8.33 (dd, $J=9\text{Hz}$, $J'=2.2\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 7.95 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 7.55-7.30 (m, 5H, CH arom.), 4.69 (s, 2H, CH_2Ph).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$ = 173.5, 156.8, 144.1, 135.6, 135.4 (5s, C arom.), 129.2, 128.8, 128.0, 121.8, 121.2, 117.3 (6s, CH arom.), 37.7 (CH_2Ph).

EM (m/e (%), FAB^+): 307 (12), 305 (13), 304 ($[\text{M}+2]^+$, 23), 303 ($[\text{M}+1]^+$, 100), 302 (M^+ , 23), 289 (13), 287 (17).

6.1.1.7 SÍNTESI DE 2-BENZILSULFANILBENZO[*d*][1,3]TIAZOLE-6-ILAMINA (364).

Sobre una dissolució de 2-benzilsulfanil-6-nitrobenzo[*d*][1,3]tiazole **363** (698mg, 2.31 mmol) en DMF (11.6 ml, 5ml/mmol) s'hi afegeixen 2.66g (11.55 mmol) de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ i es deixa reaccionar sota agitació vigorosa a t.a. durant 22 h. S'elimina la DMF a pressió reduïda, el residu es reparteix entre H_2O i CHCl_3 i la fase aquosa s'extrau amb 3x CHCl_3 . Les fases orgàniques reunides s'assequen sobre MgSO_4 anhidre, es filtren i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es purifica per cromatografia en columna amb hexà/AcOEt, obtenint-se 541mg (86%) de **364** com un semisòlid marró.

TLC: r.f.= 0.38 hexà/AcOEt (1:1). Revelador: làmpada UV/solució KMnO_4 .

IR (film): $\nu(\text{cm}^{-1})= 3445, 3344 \text{ i } 3216$ (3 bandes agudes, $-\text{NH}_2$), 3059d, 3028d, 2924m, 2853d, 1616m, 1600f, 1560m, 1494m, 1475m, 1454f, 1426m, 1320d, 1294m, 1267d, 1228m, 1070d, 996m, 902d, 839m, 768d, 699m, 664d.

^1H -RMN (CDCl_3): $\delta(\text{ppm})= 7.72$ (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 7.50-7.30 (m, 5H, CH arom.), 6.99 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 6.79 (dd, $J=8.6\text{Hz}$, $J'=2.4\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 4.57 (s, 2H, CH_2Ph), 3.77 (b.a., 2H, NH_2).

^{13}C -RMN (CDCl_3): $\delta(\text{ppm})= 160.9, 146.5, 143.8, 137.1, 136.3$ (5s, C arom.), 129.0, 128.6, 127.6, 122.0, 115.1, 105.5 (6s, CH arom.), 38.0 (CH_2Ph).

EM (m/e (%), FAB^+): 283 (18), 281 (37), 275 (19), 274 ($[\text{M}+2]^+$, 21), 273 ($[\text{M}+1]^+$, 86), 272 (M^+ , 43), 267 (30), 265 (24), 261 (13), 259 (16), 257 (19).

6.1.1.8 SÍNTESI D' *N*-(2-BENZILSULFANILBENZO[*d*][1,3]TIAZOLE-6-IL)-2-FENILACETAMIDA (365).

Sobre una dissolució de 2-benzilsulfanilbenzo[*d*][1,3]tiazole-6-ilamina **364** (441 mg, 1.62 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (2.45 ml, 1.5 ml/mmol) s'hi afegeixen 0.14 ml (1.78 mmol) de piridina anhidre. La mescla s'agita uns minuts sota nitrogen i es refreda fins a 0°C . Seguidament, s'addicionen 0.24 ml (1.78 mmol) de clorur de fenilacetil dissolts en CH_2Cl_2 anhidre (2.7 ml, 1.5 ml/mmol). La mescla es deixa reaccionar sota nitrogen de 0°C a t.a. durant 12 h.

El cru s'aboca sobre una barreja d' H_2O /gel i s'acidifica amb HCl concentrat fins a $\text{pH}=1-2$. Se separa la fase orgànica i es renta amb 1x sol. NaOH al 10%, s'asseca sobre MgSO_4 anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es purifica per cromatografia en columna amb hexà/AcOEt, obtenint-se 575 mg (91%) de **365** com un sòlid blanc de p.f = $159.5-161^\circ\text{C}$.

TLC: r.f.= 0.51 hexà/AcOEt (1:1). Revelador: làmpada UV/solució KMnO_4 .

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})= 3.600-3.300$ (b.a.), 3472m, 3427m, 3270m (CONH), 3087d, 3059d, 3028d, 1660f (CO), 1601m, 1575d, 1524m, 1439m, 1397m, 1354d, 1306d, 1280d, 1232d, 1189d, 1066d, 1004m, 982d, 905d, 853d, 820d, 778d, 726m, 699m, 629d.

^1H -RMN (CDCl_3): $\delta(\text{ppm})= 8.27$ (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 7.76 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 7.55-7.30 (m, 11H, 10CH arom. i NHC=O), 7.17 (dd, $J=8.6\text{Hz}$, $J'=2.0\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 4.59 (s, 2H, SCH_2Ph), 3.78 (s, 2H, CH_2CO).

^{13}C -RMN (CDCl_3): $\delta(\text{ppm})= 169.3, 165.8$ (2s, CONH i SCN), 149.9, 136.1, 136.0, 134.2 (4s, C arom.), 129.4, 129.2, 129.1, 128.6, 127.7, 121.3, 118.6, 112.1 (8s, CH arom.), 44.7 (PhCH₂CO), 37.8 (SCH₂Ph).

EM (m/e (%), FAB⁺): 393 (12), 392 ([M+2]⁺, 28), 391 ([M+1]⁺, 100), 390 (M⁺, 47), 357 (11).

6.1.1.9 SÍNTESI D' N1-(2-BENZILSULFONILBENZO[*d*][1,3]TIAZOLE-6-IL)-2-FENILACETAMIDA (366).

Sobre una dissolució de N1-(2-benzilsulfanilbenzo[*d*][1,3]tiazole-6-il)-2-fenilacetamida **365** (574 mg, 1.47 mmol) en CH₂Cl₂ (11 ml, 7 ml/mmol) de CH₂Cl₂ refredada a 0°C, s'hi addicionen 980 mg (3.24 mmol) d'àcid *m*-cloroperbenzoic en porcions. Es deixa reaccionar el sistema sota agitació vigorosa de 0°C a t.a. durant 12 h.

El cru es reparteix entre CH₂Cl₂ i sol. sat. de NaHCO₃. La fase orgànica es renta amb 2x sol.sat NaHCO₃, s'asseca sobre MgSO₄ anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es purifica per cromatografia en columna amb hexà/AcOEt, obtenint-se 501 mg (81%) de **366** com un sòlid blanc de p.f = 193-194.5°C.

TLC: r.f.= 0.35 hexà/AcOEt (1:1). Revelador: làmpada UV/solució KMnO₄.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})= 3.700\text{-}3.200$ (b.a.), 3466f, 3418f, 3133d, 3062d, 3032d, 2903d, 1668m, 1640m, 1616m, 1573m, 1529m, 1479m, 1454d, 1399m, 1333f (S=O), 1261d, 1176d, 1146m (S=O), 1070d, 1024d, 962d, 872d, 822m, 773d, 722m, 696m, 644m.

^1H -RMN (CDCl_3): $\delta(\text{ppm})= 8.50$ (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 8.10 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 7.50-7.25 (m, 12H, 11CH arom.+ NHCO), 4.74 (s, 2H, SO₂CH₂Ph), 3.83 (s, 2H, PhCH₂CO).

^{13}C -RMN (CDCl_3): $\delta(\text{ppm})= 169.5, 163.9$ (2s, CONH, SCN), 149.0, 138.4, 137.5, 133.9 (4s, C arom.), 131.0, 129.5, 129.2, 128.9, 128.3, 127.9 (6s, CH arom.), 126.3 (C arom.), 125.5, 120.3, 111.9 (3s, CH arom.), 61.2 (SO₂CH₂Ph), 44.8 (PhCH₂CO).

EM (m/e (%), FAB⁺): 530 (11), 425 (14), 424 ([M+2]⁺, 27), 423 ([M+1]⁺, 100), 422 (M⁺, 18).

6.1.1.10 SÍNTESI D' N1-[2-BENZILAMINOBENZO[d][1,3]TIAZOLE-6-IL]-2-FENILACETAMIDA (367).

Sobre una dissolució de N1-(2-benzilsulfonilbenzo[d][1,3]tiazole-6-il)-2-fenilacetamida **366** (200 mg, 0.47 mmol) en 1.5 ml (3ml/mmol) de dioxà a 90°C, s'hi addicionen 0.16 ml (1.42 mmol) de benzilamina. El sistema es deixa reaccionant a aquesta temperatura i sota agitació durant 36 h.

S'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el residu es purifica per cromatografia en columna amb hexà/AcOEt, obtenint-se 140 mg (79%) de **367** com un sòlid blanc de p.f = 207.5-209°C.

TLC: r.f.= 0.43 hexà/AcOEt (1:3). Revelador: làmpada UV/solució KMnO₄.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 3465m, 3416m, 3302 i 3198 (2 bandes agudes, NH), 3062d, 3029d, 2978d, 2902d, 2854d, 1657f, 1611m, 1565m, 1519f, 1466m, 1407m, 1347m, 1276d, 1229d, 1185d, 1091d, 1028d, 968d, 914d, 859d, 818m, 751m, 727m, 700m, 613d.

¹H-RMN (DMSO-d₆): $\delta(\text{ppm})$ = 10.21 (s, 1H, CONH), 8.60-8.40 (m, 1H, NHCH₂Ph), 8.13 (s, 1H, CH arom.), 7.60-7.20 (m, 12H, CH arom.), 4.66 (d, J=6Hz, 2H, NHCH₂Ph), 3.72 (s, 2H, PhCH₂CO).

¹³C-RMN (DMSO-d₆): $\delta(\text{ppm})$ = 168.7, 165.5 (2s, CONH, SCN), 148.5, 138.9, 136.1, 133.0, 130.6 (5s, C arom.), 129.0, 128.3, 128.2, 127.4, 127.0, 126.5, 117.8, 117.7, 111.8 (9s, CH arom.), 47.2, 43.3 (2s, PhCH₂CO i NHCH₂Ph).

EM (m/e (%), FAB⁺): 376 (8), 375 ([M+2]⁺, 27), 374 ([M+1]⁺, 100), 373 (M⁺, 69), 372 (10).

6.1.1.11 SÍNTESI D' N1-[2-(1-AZOLANIL)BENZO[d][1,3]TIAZOLE-6-IL]-2-FENILACETAMIDA (368).

Sobre una dissolució de N1-(2-benzilsulfonilbenzo[d][1,3]tiazole-6-il)-2-fenilacetamida **366** (200 mg, 0.47 mmol) en 1.5 ml (3ml/mmol) de dioxà a 90°C, s'hi addicionen 0.12 ml (1.42 mmol) de pirrolidina. El sistema es deixa reaccionant a aquesta temperatura i sota agitació durant 12 h.

S'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el residu es purifica per cromatografia en columna amb hexà/AcOEt, obtenint-se 135 mg (85%) de **368** com un sòlid blanc de p.f = 180-181°C.

TLC: r.f.= 0.23 hexà/AcOEt (1:3). Revelador: làmpada UV/solució KMnO₄.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1}) = 3404\text{m}, 3379\text{m}, 3278\text{m}, 3233\text{m}, 3144\text{m}, 3085\text{m}, 2972\text{m}, 2874\text{m}, 1657\text{m}, 1613\text{f}, 1568\text{m}, 1537\text{f}, 1465\text{m}, 1410\text{d}, 1360\text{m}, 1312\text{d}, 1286\text{d}, 1140\text{d}, 951\text{d}, 866\text{d}, 814\text{m}, 741\text{d}, 626\text{d}, 608\text{d}.$

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 8.10$ (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 7.50-7.30 (m, 6H, CH arom.), 7.21 (s.a., 1H, CONH), 6.99 (dd, $J=8.6\text{Hz}$, $J'=2.1\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 3.78 (s, 2H, PhCH_2CO), 3.65-3.55 (m, 4H, $2\times\text{NCH}_2$), 2.15-2.05 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 168.9, 165.3$ (2s, CONH i SCN), 150.3, 134.5, 131.3, 131.0 (4s, C arom.), 129.5, 129.2, 127.6, 118.5, 118.2, 112.9 (6s, CH arom.), 49.4 ($2\times\text{NCH}_2$), 44.7 (PhCH_2CO), 25.6 ($2\times\text{CH}_2$).

EM (m/e (%), FAB⁺): 340 (7), 339 ($[\text{M}+2]^+$, 23), 338 ($[\text{M}+1]^+$, 100), 337 (M^+ , 69), 336 (25).

B) METODOLOGIA EN FASE SÒLIDA: A PARTIR DE 2-MERCAPTOBENZOTIAZOLE (339).

PROCEDIMENT GENERAL

Les reaccions s'han portat a terme en xeringues de tefló disposades en un agitador orbital amb calefacció.

Fase I. Ancoratge de 2-mercaptobenzotiazole 339 a la resina de Merrifield:

Sobre una barreja de 1.5 g de resina (5.10 mmol funcionalització) i 2.56 g (15.30 mmol, 3 eq.) de 2-mercaptobenzotiazole en DMF (25 ml, 5ml/mmol funcionalització) s'hi afegeix DIPEA (2.88 ml, 3.3 eq) i es deixa reaccionar 14 h. a 48°C. Es renta amb DMF ($2\times 10\text{ml}$) i s'inicia un cicle de rentats amb CH_2Cl_2 ($2\times 10\text{ml}\times 12\text{min.}$), DMF ($2\times 10\text{ml}\times 12\text{min.}$), isopropanol ($2\times 10\text{ml}\times 12\text{min.}$) i hexà ($2\times 10\text{ml}\times 12\text{min.}$) que es repeteix 3 vegades. Finalment, es renta amb CH_2Cl_2 ($2\times 10\text{ml}\times 12\text{min.}$).

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1}) = 3055\text{d}, 3021\text{d}, 2920\text{m}, 2851\text{m}, 1662\text{m}, 1602\text{m}, 1509\text{m}, 1455\text{m}, 1423\text{f}, 1308\text{d}, 1273\text{d}, 1237\text{m}, 1202\text{d}, 1106\text{d}, 1075\text{m}, 994\text{f}, 818\text{m}, 754\text{f}, 724\text{m}, 699\text{m}, 665\text{m}, 548\text{m}.$

A.E.:

Resina :	C 78.95% H 6.60% N 0% S 0%
Resina+substrat:	C 74.39% H 5.82% N 3.35% S 15.90%

L' anàlisi elemental s'ha portat a terme amb 1 mg de resina.

Grau de funcionalització assolit: 93%

Fase II. Oxidació:

Sobre la resina anterior **341** i 15 ml (3ml/mmol func. suposant un 100% d'ancoratge en la fase I) de CH₂Cl₂ s'hi addiciona en una porció 4.63 g (15.3 mmol, 3 eq.) de *m*-CPBA. La mescla es deixa agitant 14 h. a t.a. S'inicia un cicle de rentats amb CH₂Cl₂ (2x10mlx12min.), DMF (2x10mlx12min.), isopropanol (2x10mlx12min.) i hexà (2x10mlx12min.) que es repeteix 2 vegades. Finalment la resina s'asseca a pressió reduïda i es reserva.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 3057d, 3024d, 2965d, 2919m, 2851m, 1906d, 1800d, 1706d, 1660d, 1606m, 1554d, 1510m, 1469m, 1421m, 1331f (S=O), 1257m, 1200d, 1152f (S=O), 1127m, 1085m, 1021m, 947m, 876m, 847m, 762f, 728m, 701m, 633m, 610m.

Fase III. Desplaçaments amb N-nucleòfils:

Se suspenen 300-400 mg de la resina funcionalitzada i oxidada **343** en dioxà (3ml/ mmol func.) i s'hi addiciona el nucleòfil escollit (1.3-6.0 eq.). El sistema es deixa reaccionant a 90°C sota agitació (520 r.p.m.) durant 20 h. Es filtra la resina, s'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el residu es purifica, a menys que s'indiqui un altre mètode, per cromatografia flash amb hexà/AcOEt.

6.1.1.12 SÍNTESI DE N2-BENZILBENZO[d][1,3]TIAZOLE-2-AMINA (344).

La reacció de desplaçament amb 400 mg (1.36 mmol func.) de resina i benzilamina (0.74 ml, 6.8 mmol) en 4 ml de dioxà dona lloc a 214 mg (66%) de **344** com un sòlid blanc de p.f.= 163.5-165°C.

TLC: r.f.= 0.23 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: làmpada UV.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 3300-2500 (b.a.), 3185d, 3086m, 2983m, 2899m, 2854m, 1620f, 1574m, 1453m, 1356m, 1327d, 1235d, 1124m, 973m, 884m, 753f, 726m, 699m, 674m, 512m.

¹H-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 7.65-7.10 (m, 9H, CH arom.), 6.33 (b.a., 1H, NH), 4.68 (s, 2H, CH₂Ph).

¹³C-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 167.5, 152.3, 137.5, 130.4 (4s, C arom.), 128.8, 127.9, 127.6, 125.9, 121.6, 120.8, 118.9 (7s, CH arom.), 49.4 (CH₂).

EM (m/e (%), FAB⁺): 242 ([M+2]⁺, 19), 241 ([M+1]⁺, 100), 240 (M⁺, 44), 239 (10).

A.E.:	Calculat per $C_{14}H_{12}N_2S$:	C 69.97% H 5.03% N 11.66% S 13.34%
	Experimental:	C 69.18% H 5.14% N 11.39% S 13.14%

6.1.1.13 SÍNTESI DE 2-(1-AZOLANIL)BENZO[d][1,3]TIAZOLE (345).

La reacció de desplaçament amb 300 mg (1.02 mmol func.) de resina i pirrolidina (0.50 ml, 6.12 mmol) en 3 ml de dioxà dona lloc a 102 mg (49%) de **345** com un sòlid blanc de p.f. = 99.5-101°C.

TLC: r.f.= 0.19 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: làmpada UV.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 3045d, 2964d, 2928d, 2869d, 1605m, 1562m, 1545f, 1444m, 1366m, 1342d, 1318d, 1278m, 1259d, 1189d, 1121d, 1070d, 1017d, 948d, 928d, 860d, 749m, 721m, 675d, 620d.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$ = 7.70-7.60 (m, 2H, CH arom.), 7.40-7.30 (m, 1H, CH arom.), 7.15-7.05 (m, 1H, CH arom.), 3.70-3.60 (m, 4H, 2xNCH₂), 2.15-2.10 (m, 4H, 2xCH₂).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$ = 165.3, 153.3, 130.7 (3s, C arom.), 125.8, 120.6, 118.6 (3s, CH arom.), 49.4 (NCH₂), 25.6 (CH₂).

EM (m/e (%), FAB⁺): 206 ([M+2]⁺, 14), 205 ([M+1]⁺, 100), 204 (M⁺, 28), 203 (36), 163 (14).

6.1.1.14 SÍNTESI DE 2-PIPERIDINOBENZO[d][1,3]TIAZOLE (347).

La reacció de desplaçament amb 300 mg (1.02 mmol func.) de resina i piperidina (0.60 ml, 6.12 mmol) en 3 ml de dioxà dona lloc a 111 mg (50%) de **347** com un sòlid blanc de p.f. = 92.5-93.5°C.

TLC: r.f.= 0.41 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: làmpada UV.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 2940m, 2922m, 2849m, 1591m, 1536f, 1441m, 1384d, 1333m, 1287d, 1259m, 1239d, 1212m, 1122m, 1067d, 1009m, 934d, 901d, 852d, 811d, 761m, 728d, 648d, 622d.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$ = 7.65-7.55 (m, 2H, CH arom.), 7.35-7.25 (m, 1H, CH arom.), 7.15-7.05 (m, 1H, CH arom.), 3.63 (s.a., 4H, 2xNCH₂), 1.74 (s.a., 6H, 3xCH₂).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$ = 168.8, 152.9, 130.7 (3s, C arom.), 125.8, 121.0, 120.5, 118.8 (4s, CH arom.), 49.6 (NCH₂), 25.3 (CH₂), 24.2 (CH₂).

EM (m/e (%), FAB⁺): 220 ([M+2]⁺, 16), 219 ([M+1]⁺, 100), 218 (M⁺, 47), 217 (33), 189 (12), 163 (11).

6.1.1.15 SÍNTESI DE 4-BENZO[d][1,3]TIAZOLE-2-ILMORFOLINA (349).

La reacció de desplaçament amb 400 mg (1.36 mmol func.) de resina i morfolina (0.70 ml, 8.16 mmol) en 4 ml de dioxà dona lloc a 137 mg (46%) de **349** com un sòlid blanc de p.f. = 122-123°C.

TLC: r.f.= 0.24 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: làmpada UV.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 2960d, 2918d, 2855m, 1593m, 1563m, 1541f, 1442m, 1379m, 1342m, 1289m, 1271d, 1246d, 1229m, 1183d, 1114f, 1069d, 1032m, 1017m, 946m, 910d, 863m, 758m, 727d, 698d, 657d, 592d.

¹H-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 7.65-7.60 (m, 2H, CH arom.), 7.40-7.30 (m, 1H, CH arom.), 7.15-7.10 (m, 1H, CH arom.), 3.90-3.85 (m, 4H), 3.70-3.65 (m, 4H).

¹³C-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 168.9, 152.4, 130.5 (3s, C arom.), 126.0, 121.6, 120.7, 119.3 (4s, CH arom.), 66.2 (CH₂), 48.4 (CH₂).

EM (m/e (%), FAB⁺): 222 ([M+2]⁺, 15), 221 ([M+1]⁺, 100), 220 (M⁺, 41), 219 (32), 163 (17).

A.E.: Calculat per C₁₁H₁₂N₂OS: C 59.98% H 5.49% N 12.72% S 14.55%
 Experimental: C 59.92% H 5.47% N 12.47% S 15.25%

6.1.1.16 SÍNTESI DE 11-(4-BENZO[d][1,3]TIAZOLE-2-ILPIPERAZINO)-2-CLORODIBENZO [b,f][1,4]OXAZEPINA (351).

La reacció de desplaçament amb 300 mg (1.02 mmol func.) de resina i 8-cloro-11-piperazinodibenzo[b,f][1,4]oxazepina (amoxapina, 594 mg, 1.33 mmol) en 3 ml de dioxà dona lloc a 143 mg (32%) de **351** com un sòlid groc pàl·lid de p.f. = 173.5-175°C.

TLC: r.f.= 0.42 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: làmpada UV.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 3058d, 2922d, 2848d, 1602m, 1562m, 1536f, 1470m, 1449m, 1404m, 1375d, 1343d, 1293m, 1243m, 1213m, 1192m, 1144d, 1113d, 1096d, 1013m, 937d, 827d, 796d, 753m, 728d, 671m, 650d, 579d.

¹H-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 7.70-7.0 (m, 11H, CH arom.), 3.80-3.75 (m, 8H).

^{13}C -RMN (CDCl_3): $\delta(\text{ppm})= 168.7, 159.4, 158.6, 152.5, 151.7, 139.7$ (6s, C arom.), 132.8 (CH arom.), 130.7, 130.5 (2s, C arom.), 128.8, 127.1, 126.1, 125.8, 125.0 (5s, CH arom.), 124.8 (C arom.), 122.8, 121.7, 120.7, 120.1, 119.3 (5s, CH arom.), 48.1 (CH_2), 46.9 (CH_2).

EM (m/e (%), FAB⁺): 449 (36), 448 ($[\text{M}+2]^+$, 31), 447 ($[\text{M}+1]^+$, 95), 446 (M^+ , 22), 445 (19), 273 (18), 271 (59), 269 (26), 257 (21), 244 (18), 228 (21), 202 (100), 193 (45), 177 (35), 175 (26), 163 (32).

6.1.1.17 SÍNTESI DE 4-BENZO[*d*][1,3]TIAZOLE-2-ILPIPERAZINO-2,3-DIHIROBENZO[*b*][1,4]DIOXIN-2-ILMETANONA (353).

La reacció de desplaçament amb 400 mg (1.36 mmol func.) de resina i 4-benzo [*d*][1,3]tiazole-2-ilpiperazino-2,3-dihidrobenzo [*b*][1,4]dioxin-2-ilmetanona (674 mg, 1.77 mmol) en 4 ml de dioxà dona lloc a 146 mg (28%) de **353** com un sòlid blanc de p.f. = 112-113°C.

TLC: r.f.= 0.10 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: làmpada UV.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})= 3056\text{d}, 2923\text{d}, 2856\text{d}, 1652\text{f}, 1595\text{m}, 1565\text{m}, 1542\text{f}, 1494\text{m}, 1479\text{d}, 1445\text{m}, 1381\text{d}, 1349\text{m}, 1295\text{m}, 1267\text{m}, 1237\text{m}, 1218\text{m}, 1199\text{m}, 1125\text{d}, 1094\text{d}, 1043\text{d}, 1015\text{m}, 978\text{d}, 911\text{d}, 875\text{d}, 836\text{d}, 818\text{d}, 752\text{m}, 727\text{d}, 657\text{d}, 573\text{d}.$

^1H -RMN (CDCl_3): $\delta(\text{ppm})= 7.70\text{-}7.60$ (m, 2H, CH arom.), 7.40-7.30 (m, 1H, CH arom.), 7.20-7.10 (m, 1H, CH arom.), 7.0-6.90 (m, 4H, CH arom.), 4.89 (dd, $J=7.8\text{Hz}, J'=2.6\text{Hz}$, 1H, COCH), 4.56 (dd, $J=11.8\text{Hz}, J'=2.6\text{Hz}$, 1H, sist. AB CH_2O), 4.40 (dd, $J=11.8\text{Hz}, J'=7.8\text{Hz}$, 1H, sist. AB CH_2O), 4.0-3.65 (m, 8H).

^{13}C -RMN (CDCl_3): $\delta(\text{ppm})= 168.3, 165.1, 152.3$ (3s, C arom. i NCO), 143.2, 142.2, 130.7 (3s, C arom.), 126.2, 122.4, 121.9, 121.6, 120.8, 119.4, 117.4, 117.1 (8s, CH arom.), 70.7 (COCH), 65.0 (CH_2O), 48.3, 48.2, 45.1, 41.4 (4s, CH_2).

EM (m/e (%), FAB⁺): 383 ($[\text{M}+2]^+$, 23), 382 ($[\text{M}+1]^+$, 100), 381 (M^+ , 31), 380 (17), 274 (10), 246 (10), 220 (12).

6.1.1.18 SÍNTESI DE 2-PIPERAZINOBENZO[*d*][1,3]TIAZOLE (355).

La reacció de desplaçament amb 400 mg (1.36 mmol func.) de resina i piperazina.6H₂O (792 mg, 4.08 mmol) en 4 ml de dioxà dona lloc a 167 mg (56%) de **355** com un sòlid blanc de p.f. = 89.5-91°C. Excepcionalment, aquest producte s'ha purificat utilitzant AcOEt/MeOH com a mescla eluent.

TLC: r.f.= 0.19 AcOEt/MeOH (1:1). Revelador: làmpada UV/ solució KMnO₄

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 3700-3100 (b.a.), 3434m, 3279m, 3060d, 2938d, 2880d, 2838m, 2748d, 1632d, 1593m, 1535f, 1445m, 1378d, 1328m, 1286d, 1262d, 1221m, 1144d, 1105d, 1066d, 1035d, 1016d, 943d, 901d, 845d, 755m, 725d, 659d.

¹H-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 7.65-7.55 (m, 2H, CH arom.), 7.40-7.25 (m, 1H, CH arom.), 7.15-7.05 (m, 1H, CH arom.), 3.70-3.60 (m, 4H, NCH₂), 3.05-3.0 (m, 4H, CH₂NH), 2.09 (s, 1H, NH).

¹³C-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 169.0, 152.7, 130.6 (3s, C arom.), 125.9, 121.3, 120.6, 119.0 (4s, CH arom.), 49.5 (NCH₂), 45.4 (CH₂NH).

EM (m/e (%), FAB⁺): 221 ([M+2]⁺, 15), 220 ([M+1]⁺, 100), 219 (M⁺, 15), 218 (18), 177 (12), 163 (11).

6.1.1.19 SÍNTESI DE N2-CICLOHEXILBENZO[d][1,3]TIAZOLE-2-AMINA (357).

La reacció de desplaçament amb 400 mg (1.36 mmol func.) de resina i ciclohexilamina (0.78ml, 6.80 mmol) en 4 ml de dioxà dona lloc a 100 mg (32%) de **357** com un sòlid blanc de p.f. = 107.5-109°C.

TLC: r.f.= 0.35 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: làmpada UV/ solució KMnO₄.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 3600-3100 (b.a.), 3445m, 3283m, 3072d, 3033d, 3004d, 2931m, 2851m, 1596d, 1569m, 1542f, 1508m, 1448m, 1366d, 1346d, 1314d, 1287d, 1251d, 1204m, 1125d, 1081m, 1019d, 923d, 888d, 747m, 722m, 649d, 571d.

¹H-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 7.65-7.55 (m, 2H, CH arom.), 7.35-7.30 (m, 1H, CH arom.), 7.15-7.05 (m, 1H, CH arom.), 5.55 (b.a., 1H, NH), 3.75-3.50 (m, 1H, HNCH), 2.20-1.25 (m, 10H).

¹³C-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 166.6, 152.0, 130.1 (3s, C arom.), 125.9, 121.4, 120.7, 118.6 (4s, CH arom.), 54.6 (HNCH), 33.2 (CH₂), 25.4 (CH₂), 24.6 (CH₂).

EM (m/e (%), FAB⁺): 234 ([M+2]⁺, 17), 233 ([M+1]⁺, 100), 232 (M⁺, 29).

C) METODOLOGIA EN FASE SÒLIDA: A PARTIR DE 5-CLORO-2-MERCAPTOBENZOTIAZOLE (333).

PROCEDIMENT GENERAL

Fase I. Anoratge de 5-cloro-2-mercaptobenzotiazole 333 a la resina de Merrifield:

Sobre una barreja de 1.5 g de resina (5.10 mmol funcionalització) i 3.08 g (15.3 mmol, 3 eq.) de 5-cloro-2-mercaptobenzotiazole **333** en 25 ml (5ml/mmol funcionalització) de DMF s'hi afegeix DIPEA (3 ml, 16.83 mmol, 3.3 eq) i es deixa reaccionar 15 h. a 48°C. Es renta amb DMF (2x10ml) i s'inicia un cicle de rentats amb CH₂Cl₂ (2x10mlx12min.), DMF (2x10mlx12min.), isopropanol (2x10mlx12min.) i hexà (2x10mlx12min.) que es repeteix 3 vegades. Finalment, es renta amb CH₂Cl₂ (2x10mlx12min.).

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})= 3081\text{d}, 3054\text{d}, 3021\text{d}, 2918\text{m}, 2849\text{m}, 1668\text{m}, 1583\text{m}, 1545\text{m}, 1508\text{m}, 1452\text{m}, 1426\text{f}, 1294\text{d}, 1243\text{d}, 1202\text{d}, 1068\text{m}, 995\text{m}, 907\text{m}, 865\text{d}, 836\text{d}, 798\text{m}, 759\text{d}, 731\text{d}, 699\text{m}, 674\text{m}, 607\text{d}, 541\text{m}.$

A.E.:	Resina :	C 78.95% H 6.60% N 0% S 0%
	Resina+substrat:	C 69.00% H 5.27% N 3.16% S 13.95%

L'anàlisi elemental s'ha portat a terme amb 1 mg de resina.

Grau de funcionalització assolit: 92%

Fase II. Oxidació:

Sobre la resina anterior **340** i 15 ml (3ml/mmol func. suposant un 100% d'ancoratge en la fase I) de CH₂Cl₂ s'hi addiciona en una porció 4.63 g (5.10 mmol, 3 eq.) de *m*-CPBA. La mescla es deixa agitant 14 h. a t.a. S'inicia un cicle de rentats amb CH₂Cl₂ (2x10mlx12min.), DMF (2x10mlx12min.), isopropanol (2x10mlx12min.) i hexà (2x10mlx12min.) que es repeteix 2 vegades. Finalment la resina s'asseca a pressió reduïda i es reserva.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})= 3085\text{d}, 3058\text{d}, 3024\text{d}, 2963\text{m}, 2920\text{m}, 2852\text{m}, 1715\text{d}, 1664\text{m}, 1586\text{m}, 1539\text{m}, 1510\text{d}, 1467\text{m}, 1428\text{m}, 1403\text{m}, 1332\text{f} (\text{S}=\text{O}), 1254\text{d}, 1200\text{d}, 1152\text{f} (\text{S}=\text{O}), 1129\text{m}, 1088\text{d}, 1067\text{d}, 1016\text{m}, 948\text{d}, 905\text{m}, 870\text{d}, 810\text{m}, 762\text{d}, 734\text{d}, 700\text{m}, 641\text{m}, 579\text{m}.$

Fase III. Desplaçaments amb N-nucleòfils:

Se suspenen 200-395 mg de la resina funcionalitzada i oxidada **342** en dioxà o DMF (6ml/ mmol func.) i s'hi addiciona el nucleòfil escollit (1.3-6.0 eq.). El sistema es deixa reaccionant a 90°C (105°C en el cas de la DMF) sota agitació (520 r.p.m.) durant 20 h. Es filtra la resina, s'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el residu es purifica per cromatografia flash amb hexà/AcOEt.

El valors en cursiva corresponen a les reaccions en DMF.

6.1.1.20 SÍNTESI DE N2-BENZIL-5-CLOROBENZO[d][1,3]TIAZOLE-2-AMINA (337).

La reacció de desplaçament amb 200 mg (0.68 mmol func.) de resina i benzilamina (0.37 ml, 3.40 mmol) en 4 ml de dioxà o DMF dóna lloc a 78 mg / 100 mg (42% / 54%) de **337** com un sòlid blanc de p.f. = 198-199.5°C.

TLC: r.f.= 0.35 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: làmpada UV.

Les propietats espectroscòpiques per a aquest producte es troben ja descrites en la metodologia en dissolució.

6.1.1.21 SÍNTESI DE 2-(1-AZOLANIL)- 5-CLOROBENZO[d][1,3]TIAZOLE (338).

La reacció de desplaçament amb 200 mg (0.68 mmol func.) de resina i pirrolidina (0.34 ml, 4.08 mmol) en 4 ml de dioxà o DMF dóna lloc a 63 mg / 78 mg (39% / 48%) de **338** com un sòlid blanc de p.f. = 140-141°C.

TLC: r.f.= 0.31 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: làmpada UV.

Les propietats espectroscòpiques per a aquest producte es troben ja descrites en la metodologia en dissolució.

6.1.1.22 SÍNTESI DE 5-CLORO-2-PIPERIDINOBENZO[d][1,3]TIAZOLE (346).

La reacció de desplaçament amb 200 mg (0.68 mmol func.) de resina i piperidina (0.40 ml, 4.08 mmol) en 4 ml de dioxà o DMF dóna lloc a 62 mg / 71 mg (37% / 41%) de **346** com un sòlid blanc de p.f. = 92-93°C.

TLC: r.f.= 0.53 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: làmpada UV.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 2940m, 2852m, 1593d, 1557m, 1526f, 1440m, 1414m, 1380d, 1331m, 1265m, 1246m, 1211d, 1125m, 1065m, 1011d, 937d, 907d, 878m, 857m, 822d, 794m, 728d, 669d, 627d.

¹H-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 7.53 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 7.47 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 7.03 (dd, $J=8.4\text{Hz}$, $J'=2.0\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 3.62 (s.a., 4H, 2xNCH₂), 1.72 (s.a., 6H, 3xCH₂).

¹³C-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 169.7, 154.1, 131.6, 128.9 (4s, C arom.), 121.0, 120.9, 118.6 (3s, CH arom.), 49.6 (NCH₂), 25.2 (CH₂), 24.1 (CH₂).

EM (m/e (%), FAB⁺): 255 (34), 254 ([M+2]⁺, 26), 253 ([M+1]⁺, 100), 252 (M⁺, 37), 251 (32).

6.1.1.23 SÍNTESI DE 4-(5-CLOROBENZO[*d*][1,3]TIAZOLE-2-IL)MORFOLINA (348).

La reacció de desplaçament amb 200 mg (0.68 mmol func.) de resina i morfolina (0.35 ml, 4.08 mmol) en 4 ml de dioxà o DMF dona lloc a 37 mg / 69 mg (21% / 40%) de **348** com un sòlid blanc de p.f. = 111.5-112.5°C.

TLC: r.f.= 0.30 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: làmpada UV.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 3293d, 2979d, 2943d, 2906d, 2851m, 1717d, 1632d, 1588d, 1530f, 1436m, 1412m, 1377m, 1335m, 1280m, 1230m, 1180d, 1140d, 1112m, 1068m, 1030m, 917d, 882m, 860m, 803m, 730d, 674d, 628d.

¹H-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 7.57 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 7.53 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 7.09 (dd, $J=8.4\text{Hz}$, $J'=2.0\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 3.90-3.85 (m, 4H), 3.70-3.60 (m, 4H).

¹³C-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 169.9, 153.6, 131.9, 128.8 (4s, C arom.), 121.7, 121.3, 119.2 (3s, CH arom.), 66.1 (CH₂O), 48.4 (NCH₂).

EM (m/e (%), FAB⁺): 257 (34), 256 ([M+2]⁺, 31), 255 ([M+1]⁺, 100), 254 (M⁺, 55), 253 (31).

6.1.1.24 SÍNTESI DE 2-CLORO-11-[4-(5-CLOROBENZO[*d*][1,3]TIAZOLE-2-IL) PIPERAZINO] DIBENZO [*b,f*][1,4]OXAZEPINA (350).

La reacció de desplaçament amb 200 mg (0.68 mmol func.) de resina i 8-cloro-11-piperazinodibenzo[*b,f*][1,4]oxazepina (amoxapina, 395 mg, 0.884 mmol) en 4 ml de dioxà o

DMF dóna lloc a 101 mg / 64 mg (30% / 20%) de **350** com un sòlid groc pàl·lid de p.f. = 186-188°C.

TLC: r.f.= 0.43 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: làmpada UV.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 3065d, 2921d, 2850d, 1606m, 1555m, 1529f, 1468m, 1444m, 1391m, 1380m, 1336d, 1289m, 1236m, 1209m, 1191m, 1140d, 1110d, 1095d, 1070d, 1012m, 928d, 874d, 849d, 828d, 797m, 775d, 751d, 680m.

¹H-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 7.60-7.40 (m, 4H, CH arom.), 7.30-7.10 (m, 6H, CH arom.), 3.80-3.75 (m, 8H).

¹³C-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 169.7, 159.4, 158.6, 153.7, 151.7, 139.7 (6s, C arom.), 132.8 (CH arom.), 131.9, 130.5, 129.0 (3s, C arom.), 128.8, 127.1, 125.8, 125.0 (4s, CH arom.), 124.7 (C arom.), 122.8, 121.7, 121.3, 120.2, 119.3 (5s, CH arom.), 48.0 (CH₂), 46.8 (CH₂).

EM (m/e (%), FAB⁺): 485 (15), 484 (19), 483 ([M+2]⁺, 65), 482 ([M+1]⁺, 37), 481 (M⁺, 100), 480 (22), 479 (18), 297 (11), 271 (72), 269 (42), 257 (38), 244 (59), 236 (56), 228 (33), 211 (28), 194 (17), 193 (66).

6.1.1.25 SÍNTESI DE 4-(5-CLOROBENZO[*d*][1,3]TIAZOLE-2-IL)PIPERAZINO-2,3-DIHIROBENZO[*b*][1,4]DIOXIN-2-ILMETANONA (**352**).

La reacció de desplaçament amb 200 mg (0.68 mmol func.) de resina i 4-benzo [*d*][1,3]tiazole-2-ilpiperazino-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-2-ilmetanona (337 mg, 0.884 mmol) en 4 ml de DMF a dóna lloc a 39 mg (14%) de **352** com un sòlid blanc de p.f. = 106-107°C.

TLC: r.f.= 0.10 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: làmpada UV.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 2922d, 2855d, 1654m, 1596d, 1554m, 1532f, 1493m, 1474d, 1440m, 1382d, 1340d, 1268m, 1222m, 1095d, 1072d, 1041d, 1018m, 982d, 859m, 796d, 751m, 666d.

¹H-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 7.60 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 7.56 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 7.13 (dd, $J=8.4\text{Hz}$, $J'=2.0\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 6.95-6.90 (m, 4H, CH arom.), 4.91 (dd, $J=7.8\text{Hz}$, $J'=2.6\text{Hz}$, 1H, COCH), 4.57 (dd, $J=12.0\text{Hz}$, $J'=2.6\text{Hz}$, 1H, sist.AB CH₂O), 4.40 (dd, $J=12.0\text{Hz}$, $J'=7.8\text{Hz}$, 1H, sist.AB CH₂O), 4.05-3.65 (m, 8H).

¹³C-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 169.4, 165.2, 153.5 (3s, C arom. i NCO), 143.3, 142.2, 132.1, 129.0 (4s, C arom.), 122.5, 122.1, 121.6, 121.4, 119.5, 117.5, 117.2 (7s, CH arom.), 70.8 (COCH), 65.0 (CH₂O), 48.3 (NCH₂), 45.1 (CH₂N), 41.5 (CH₂N).

EM (m/e (%), FAB⁺): 418 (39), 417 ([M+2]⁺, 35), 416 ([M+1]⁺, 100), 415 (M⁺, 38), 414 (11), 308 (11), 307 (29), 289 (20), 287 (10), 211 (13), 210 (14).

6.1.1.26 SÍNTESI DE 5-CLORO-2-PIPERAZINOBENZO[d][1,3]TIAZOLE (354).

La reacció de desplaçament amb 200 mg (0.68 mmol func.) de resina i piperazina (171 mg, 2.04 mmol) en 4 ml de dioxà dona lloc a 75 mg (44%) de **354** com un sòlid blanc de p.f.=143-145°C. Excepcionalment, aquest producte s'ha purificat utilitzant AcOEt/MeOH com a mescla eluent.

TLC: r.f.= 0.26 AcOEt/MeOH (1:1). Revelador: làmpada UV/solució KMnO₄.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 3700-3000 (b.a.), 3429(b.a.), 3293m, 2944d, 2888d, 2840d, 2748d, 1634d, 1553m, 1529f, 1440m, 1414d, 1378d, 1328m, 1280m, 1250d, 1226m, 1145d, 1110d, 1069d, 1035d, 1004d, 916d, 861m, 795m, 731d, 677d.

¹H-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 7.55 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 7.50 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 7.06 (dd, $J=8.3\text{Hz}$, $J'=1.9\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 3.70-3.60 (m, 4H, NCH₂), 3.05-2.95 (m, 4H, CH₂NH), 1.95 (s, 1H, NH).

¹³C-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 170.0, 153.8, 131.8, 128.8 (4s, C arom.), 121.4, 121.2, 119.0 (3s, CH arom.), 49.5 (NCH₂), 45.4 (CH₂NH).

EM (m/e (%), FAB⁺): 266 (12), 256 (36), 255 ([M+2]⁺, 19), 254 ([M+1]⁺, 100), 253 (M⁺, 18), 252 (20).

6.1.1.27 SÍNTESI DE N2-CICLOHEXIL-5-CLOROBENZO[d][1,3]TIAZOLE-2-AMINA (356).

La reacció de desplaçament amb 200 mg (0.68 mmol func.) de resina i ciclohexilamina (0.39 ml, 3.4 mmol) en 4 ml de dioxà dona lloc a 66 mg (36%) de **356** com un sòlid blanc de p.f. = 126-127°C.

TLC: r.f.= 0.47 hexà/AcOEt (3:1)(0.57 amb 1:1). Revelador: làmpada UV/sol.KMnO₄.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 3221d, 3191d, 2980d, 2940m, 2853m, 1609m, 1568f, 1546m, 1448f, 1412m, 1363d, 1322d, 1261d, 1225d, 1147d, 1105m, 1067m, 979d, 919m, 891d, 848m, 782m, 742m, 688d, 561d.

¹H-RMN (CDCl₃): δ(ppm)= 7.52 (d, *J*=2.0Hz, 1H, *CH* arom.), 7.48 (d, *J*=8.4Hz, 1H, *CH* arom.), 7.06 (dd, *J*=8.4Hz, *J'*=2.0Hz, 1H, *CH* arom.), 5.45 (b.a., 1H, *NH*), 3.59 (b.a., 1H, *HNCH*), 2.20-1.25 (m, 10H).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ(ppm)= 167.9, 153.6, 131.7, 128.5 (4s, *C* arom.), 121.3, 121.2, 118.6 (3s, *CH* arom.), 54.8 (*HNCH*), 33.1 (*CH*₂), 25.4 (*CH*₂), 24.7 (*CH*₂).

EM (m/e (%), FAB⁺): 269 (36), 268 ([M+2]⁺, 28), 267 ([M+1]⁺, 100), 266 (M⁺, 38), 186 (13), 185 (25), 184 (30).

6.1.2 SÍNTESI DE PIRIDINES SUBSTITUÏDES

6.1.2.1 SÍNTESI DE BENZILSULFANIL HIDRAZINOMETANIMINA HIDROBROMUR (407).

Sobre una dissolució de tiosemicarbazida **398** (3g, 33.0 mmol) en etanol absolut (99 ml, 3ml/mmol) s'hi afegeixen 4.31 ml (36.3 mmol) de bromur de benzil. La mescla es porta a reflux i es deixa reaccionar durant 12 h. Es deixa refredar fins a t.a., procés en el qual té lloc la precipitació del producte esperat, i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda.

El residu sòlid es recristal·litza en etanol obtenint-se 5g (58%) de **407** com un sòlid blanc de p.f. = 137-138°C.

TLC: r.f.= 0.49 hexà/AcOEt (1:1). Revelador: làmpada UV/solució KMnO₄.

IR (KBr): ν(cm⁻¹)= 3600-2600b.a., 3282m, 3244m, 3202m, 3121m, 1642f, 1616m, 1563m, 1493d, 1454m, 1424m, 1382m, 1293d, 1240d, 1166d, 1024d, 923m, 775m, 708m, 603m, 545m.

¹H-RMN (CDCl₃): δ(ppm)= 11.20-10.20 (b.a., 1H, *NH*), 9.70-8.30 (b.a., 2H, *NH*₂), 7.40-7.25 (m, 5H, *CH* arom.), 6.30-4.60 (b.a., 1H, *NH*), 4.51 (s, 2H, *CH*₂Ph).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ(ppm)= 165.0 (*C=N*), 135.9 (*C* arom.), 128.9 (2x*CH* arom.), 128.8 (2x*CH* arom.), 127.9 (*CH* arom.), 34.3 (*CH*₂Ph).

EM (m/e (%), FAB⁺): 262 (M⁺, 0), 183 (12), 182 ([M-HBr+1]⁺, 100).

A) SÍNTESI D' 1,2,4-TRIAZINES**PROCEDIMENT GENERAL**

Sobre una dissolució de **407** en DMF (2 ml/mmol) refredada a 0°C s'hi afegeix el compost 1,2-dicarbonílic corresponent (1.2 eq.) dissolt en DMF (1ml/mmol). Seguidament, s'hi afegeix el K₂CO₃ (1.5-3.0 eq.) en una porció i es deixa el sistema reaccionant a 0°C, controlant per TLC. Es deixa assolir al sistema la t.a. i s'elimina la DMF a pressió reduïda. El residu es dissol en AcOEt, es renta amb H₂O, s'asseca sobre MgSO₄ anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent al rotavapor. El residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia en columna amb hexà/AcOEt com a eluent.

6.1.2.2 SÍNTESI DE 3-BENZILSULFANIL-1,2,4-TRIAZINA (413).

- La reacció entre **407** (0.5 g, 1.91 mmol) i glioxal **408** (solució aquosa al 40%, 2.29 mmol, 330 mg) en 5.73 ml de DMF i 792 mg (5.73 mmol, **3 eq.**) de K₂CO₃ a 0°C durant **2 h** va donar lloc a l'obtenció de 159 mg (41 %) de **413** com un oli marró.

- La reacció entre **407** (0.3 g, 1.15 mmol) i glioxal **408** (solució aquosa al 40%, 1.38 mmol, 200 mg) en 3.45 ml de DMF i 239 mg (1.73 mmol, **1.5 eq.**) de K₂CO₃ a 0°C durant **5 h** va donar lloc a l'obtenció de 67.4 mg (29 %) de **413** com un oli marró.

- La reacció entre **407** (2 g, 7.63 mmol) i glioxal **408** (solució aquosa al 40%, 9.16 mmol, 1.3 g) en 32 ml d'H₂O i 0.7 g (8.39 mmol, **1.1 eq.**) de NaHCO₃ a 0°C durant **14 h** va donar lloc a l'obtenció de 713 mg (Rend =51 %, conversió= 91%) de **413** com un oli marró.

TLC: r.f.= 0.37 hexà/AcOEt (1:1). Revelador: làmpada UV/solució KMnO₄.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 3082d, 3061d, 3028d, 2924m, 2853m, 1956d, 1888d, 1715m, 1601d, 1534m, 1513m, 1453m, 1377m, 1325f, 1200f, 1155d, 1118m, 1071d, 1032m, 994d, 972d, 919d, 858m, 770m, 702m.

¹H-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 8.96 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 8.40 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H, CH arom.), 7.55-7.30 (m, 5H, CH arom.), 4.55 (s, 2H, CH₂Ph).

¹³C-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 173.9 (C arom.), 148.1, 145.5 (2s, CH arom.), 136.3 (C arom.), 129.1, 128.6, 127.5 (3s, CH arom.), 35.0 (CH₂).

EM (m/e (%), FAB⁺): 205 ([M+2]⁺, 12), 204 ([M+1]⁺, 29), 203 (M⁺, 12), 199 (16), 171 (24), 165 (26), 154 (30), 149 (43), 129 (40), 119 (59), 115 (45).

6.1.2.3 SÍNTESI DE 3-BENZILSULFANIL-5-FENIL-1,2,4-TRIAZINA (414) I 3-BENZILSULFANIL-6-FENIL-1,2,4-TRIAZINA (415).

La reacció entre **407** (3.81 g, 14.55 mmol) i fenilglioal **409*** (2.34 g, 17.46 mmol) en 44 ml de DMF i 6.03 g (43.65 mmol, **3 eq.**) de K₂CO₃ a 0°C durant **2 h** va donar lloc a l'obtenció de 3.3 g (82 %) de barreja dels dos regioisòmers **414: 415** en proporció 64:36. **414** es va obtenir com un sòlid groc de p.f. = 107-108°C.

El compost **415** es va obtenir com un sòlid groc de p.f. = 112-113.5°C.

* Síntesi de 2-oxo-2-fenilacetaldehid (fenilglioal) 409.

Sobre una barreja de dioxà (20 ml, 0.6 ml/mmol) i H₂O (1.19 ml, 66.54 mmol) a 60°C s'hi afegeixen 7.38 g (66.54 mmol) de SeO₂ i s'agita vigorosament fins a dissolució completa. Seguidament s'hi addicionen 4 g (33.27 mmol) d'acetofenona **411** i es deixa reaccionar a 60°C durant 6 h. El cru de reacció es filtra en calent i es destil·la, obtenint-se 3.1 g (70%) de fenilglioal **409** (r.f = 0.10 hexà/AcOEt 4:1) com un líquid groc que s'utilitza immediatament en la següent reacció.

Dades físiques i espectroscòpiques corresponents a 414:

TLC: r.f.= 0.33 hexà/AcOEt (3:1) (0.58 amb 1:1). Revelador: làmpada UV.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 3093d, 3060d, 3029d, 2936d, 1599d, 1531m, 1494f, 1436d, 1387d, 1314m, 1298d, 1250m, 1235m, 1185d, 1136m, 1089d, 1044d, 1030d, 998d, 847d, 766m, 695m.

¹H-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 9.40 (s, 1H, CH arom.), 8.20-8.10 (m, 2H, CH arom.), 7.65-7.30 (m, 8H, CH arom.), 4.62 (s, 2H, CH₂Ph).

¹³C-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 173.0, 154.6 (2s, C arom.), 142.1 (CH arom.), 136.7, 133.0 (2s, C arom.), 132.6, 129.3, 129.0, 128.7, 127.5, 127.4 (6s, CH arom.), 35.0 (CH₂Ph).

EM (m/e (%), FAB⁺): 281 ([M+2]⁺, 23), 280 ([M+1]⁺, 100), 279 (M⁺, 18), 154 (22), 137 (16), 136 (25), 107 (11), 105 (10), 102 (14).

Dades físiques i espectroscòpiques corresponents a 415:

TLC: r.f.= 0.12 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: làmpada UV.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 3548m, 3409m, 3239d, 3054m, 3025m, 2934m, 2694d, 1625f, 1574m, 1467f, 1392m, 1316d, 1295m, 1272m, 1145m, 1079m, 1025m, 911d, 790d, 759d, 700m, 620m.

¹H-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 8.31 (s, 1H, CH arom.), 8.15-8.05 (m, 2H, CH arom.), 7.60-7.30 (m, 8H, CH arom.), 4.43 (s, 2H, CH₂Ph).

¹³C-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 191.2, 167.1 (2s, C arom.), 149.9 (CH arom.), 136.9, 136.7 (2s, C arom.), 132.8, 129.9, 129.0, 128.6, 128.2, 127.5 (6s, CH arom.), 34.2 (CH₂Ph).

6.1.2.4 SÍNTESI DE 5-BENZILSULFANIL-1,11,11-TRIMETIL-3,4,6-TRIAZATRICICLO [6.2.1.0^{2,7}] UNDECA-2(7),3,5-TRIÈ (416) I 5-BENZILSULFANIL-8,11,11-TRIMETIL-3,4,6-TRIAZATRICICLO [6.2.1.0^{2,7}] UNDECA-2(7),3,5-TRIÈ (417).

- La reacció entre **407** (200 mg, 0.76 mmol) i camforquinona **410** (152 mg, 0.92 mmol) en 2 ml de DMF i 316 mg (2.29 mmol, **3 eq.**) de K₂CO₃ a 0°C durant **2 h** i a t.a. durant 65 h. va donar lloc a l'obtenció de 121 mg (51 %) de barreja dels dos regioisòmers **416: 417** en proporció 12 : 88. El compost **416** es va obtenir com un oli groguenc mentre que **417** es va obtenir com un oli verdós.

- La reacció entre **407** (1g, 3.82 mmol) i camforquinona **410*** (760 mg, 4.58 mmol) en 12 ml de DMF i 1.58g (11.46 mmol, **3 eq.**) de K₂CO₃ a 50°C durant **22 h** va donar lloc a l'obtenció de 745 mg (63 %) de barreja dels dos regioisòmers **416: 417** en proporció 35 : 65.

***Dades espectroscòpiques corresponents a 1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2,3-diona (camforquinona) 410.**

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 2970m, 2933m, 2887m, 1768m, 1748f, 1484d, 1450m, 1395d, 1376d, 1323d, 1291d, 1165d, 1106d, 1053d, 994m, 968m, 906d, 823d, 694d, 619d.

¹H-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 2.67 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 2.25-2.10 (m, 1H), 2.0-1.85 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.15 (s, 3H, CH₃), 1.10 (s, 3H, CH₃), 0.97 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 204.7 (CO), 202.7 (CO), 58.6 (C₄), 57.9 (CH), 42.5 (C₄), 29.9 (CH₂), 22.2 (CH₂), 21.0 (CH₃), 17.3 (CH₃), 8.7 (CH₃).

Dades físiques i espectroscòpiques corresponents a 416:

TLC: r.f.= 0.39 hexà/AcOEt (3:1) (0.70 amb 1:1). Revelador: làmpada UV.

IR (film): $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 2960m, 2925m, 2852m, 1809d, 1765d, 1596m, 1541m, 1495d, 1454m, 1393m, 1372m, 1307d, 1275m, 1221f, 1208m, 1173m, 1067d, 983d, 827d, 734d, 698m.

¹H-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 7.55-7.25 (m, 5H, CH arom.), 4.53 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 2H, PhCH₂), 2.91 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 2.40-1.85 (m, 3H, CH₂), 1.55-1.30 (m, 1H, CH₂), 1.44 (s, 3H, CH₃), 1.10 (s, 3H, CH₃), 0.68 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 169.8, 168.5, 164.0 (3s, C arom.), 136.9 (C arom., Ph), 129.2, 128.5, 127.3 (3s, CH arom.), 54.9 (C(CH₃)₂), 52.8 (CH), 52.6 (C₄), 35.3 (PhCH₂), 31.3 (CH₂), 23.9 (CH₂), 20.1 (CH₃), 18.1 (CH₃), 9.6 (CH₃).

Dades físiques i espectroscòpiques corresponents a 417:

TLC: r.f.= 0.32 hexà/AcOEt (3:1) (0.65 amb 1:1). Revelador: làmpada UV.

IR (film): $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 2961m, 2926m, 2853m, 1591m, 1545m, 1496d, 1454m, 1392m, 1373m, 1303m, 1266f, 1222f, 1117m, 1093d, 919d, 837d, 699m.

¹H-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 7.55-7.25 (m, 5H, CH arom.), 4.53 (s, 2H, PhCH₂), 3.16 (d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 2.30-1.98 (m, 3H, CH₂), 1.43-1.29 (m, 1H, CH₂), 1.31 (s, 3H, CH₃), 1.10 (s, 3H, CH₃), 0.66 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 170.3, 170.0, 162.6 (3s, C arom.), 137.0 (C arom., Ph), 129.2, 128.4, 127.2 (3s, CH arom.), 54.9 (C(CH₃)₂), 54.1 (C₄), 50.7 (CH), 35.2 (PhCH₂), 31.1 (CH₂), 24.2 (CH₂), 20.0 (CH₃), 18.2 (CH₃), 9.0 (CH₃).

B) DESPLAÇAMENTS AMB NUCLEÒFILS**PROCEDIMENT GENERAL**

Sobre una dissolució de la triazina escollida en dioxà (3 ml/mmol) s'hi afegeix pirrolidina o benzilamina (5-10 eq.) i es porta el sistema a $T = 70-125^{\circ}\text{C}$. Es deixa reaccionar sota agitació durant 2-3 dies controlant l'avanç de la reacció per TLC. Assolida la t.a., s'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el residu resultant es purifica per cromatografia en columna amb una mescla d'hexà/AcOEt com a eluent.

6.1.2.5 SÍNTESI DE 3-(1-AZOLANIL)-5-FENIL-1,2,4-TRIAZINA (422).

- La reacció entre la triazina **414** (100 mg, 0.358 mmol) i pirrolidina (0.30 ml, 3.58 mmol) en dioxà (1.1 ml) a 70°C durant 2 dies va donar lloc a l'obtenció de 57 mg de **422** com un sòlid groc de p.f. = 93-94°C i a la recuperació de 12 mg de triazina de partida (Rend = 80%, conversió = 88%).

- La reacció entre la triazina **414** (100 mg, 0.358 mmol) i pirrolidina (0.30 ml, 3.58 mmol) en dioxà (1.1 ml) a 80°C durant 2.5 dies va donar lloc a l'obtenció de 77 mg de **422** com un sòlid groc de p.f. = 93-94°C i la recuperació de 3 mg de triazina de partida (Rend= 98%, conversió= 97%).

TLC: r.f.= 0.12 hexà/AcOEt (3:1)(0.33 amb 1:1). Revelador: làmpada UV.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 2971m, 2877d, 2860d, 1540f, 1528f, 1483m, 1459d, 1340d, 1308m, 1177d, 1162d, 1090m, 1067d, 1042d, 1016d, 974d, 885d, 866d, 778m, 697m, 676d, 631d.

¹H-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 9.00 (s, 1H, CH arom.), 8.15-8.10 (m, 2H, CH arom.), 7.55-7.50 (m, 3H, CH arom.), 3.78 (s.a., 4H, 2xNCH₂), 2.15-2.0 (m, 4H, 2xCH₂).

¹³C-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 159.6, 155.1 (2s, C arom.), 135.9 (CH arom.), 134.8 (C arom.), 131.5, 128.9, 127.3 (3s, CH arom.), 46.4 (2xNCH₂), 25.4 (2xCH₂).

EM (m/e (%), FAB⁺): 228 (20), 227 ([M+1]⁺, 100), 226 (M⁺, 14), 225 (23), 102 (13).

6.1.2.6 SÍNTESI DE BENZIL (5-FENIL-1,2,4-TRIAZIN-3-IL) AMINA (423).

La reacció entre la triazina **414** (100 mg, 0.358 mmol) i benzilamina (0.20 ml, 1.79 mmol) en dioxà (1.1 ml) a 125°C durant 3 dies va donar lloc a l'obtenció de 28.3 mg de **423** com un sòlid groc de p.f. = 152-153°C i la recuperació de 65 mg de triazina de partida (Rend= 86%, conversió = 35%).

TLC: r.f.= 0.11 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: làmpada UV.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 3219m, 3085m, 2925m, 2853d, 1572m, 1529f, 1454m, 1421m, 1346d, 1317m, 1285m, 1188d, 1131d, 1100d, 1078d, 1057m, 1027d, 768m, 747m, 696m, 609m.

¹H-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 9.12 (s, 1H, CH arom.), 8.15-8.10 (m, 2H, CH arom.), 7.65-7.30 (m, 8H, CH arom.), 5.87 (b.a., 1H, NH), 4.85 (d, J=6.0Hz, 2H, CH₂Ph).

¹³C-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 161.7, 155.8 (2s, C arom.), 138.5 (CH arom.), 138.0, 134.2 (2s, C arom.), 131.9, 129.0, 128.7, 128.2, 127.7, 127.5, 127.4 (7s, CH arom.), 45.3 (CH₂Ph).

EM (m/e (%), FAB⁺): 264 (22), 263 ([M+1]⁺, 100), 262 (M⁺, 14), 154 (27), 138 (12), 137 (20), 136 (29), 119 (11), 109 (12), 107 (17), 105 (16), 102 (13).

6.1.2.7 SÍNTESI DE 5-FENIL-3,4-DIHDRO-1,2,4-TRIAZIN-3-ONA (421).

Sobre una dissolució de la triazina **414** (147 mg, 0.53 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml, 6 ml/mmol) refredada a 0°C s'hi addicionen 230 mg (1.32 mmol) d'àcid *m*-cloroperbenzoic en porcions i es deixa reaccionar de 0°C a t.a. durant 20 h. sota agitació vigorosa. Es dilueix el cru amb CH₂Cl₂ i es renta amb solució al 10% de NaHCO₃. La fase orgànica s'asseca sobre MgSO₄ anhidre i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es purifica per cromatografia en columna amb hexà/AcOEt com a eluent obtenint-se 55 mg (61%) de **421** com un sòlid blanc.

TLC: r.f.= 0.18 hexà/AcOEt (1:1). Revelador: làmpada UV.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 3059d, 2924f, 2853m, 1656f (C=O), 1587m, 1577m, 1457m, 1392d, 1311m, 1136d, 1079d, 1061d, 1009m, 873d, 774m, 721d, 701m, 631d, 601d.

¹H-RMN (DMSO-d₆): $\delta(\text{ppm})$ = 8.83 (s, 1H, CH arom.), 8.35-8.30 (m, 2H, CH arom.), 7.80-7.65 (m, 3H, CH arom.).

¹³C-RMN (DMSO-d₆): $\delta(\text{ppm})$ = 164.5 (HNCON), 154.0, 133.3 (2s, C arom.), 133.2, 131.1, 129.2, 128.4 (4s, CH arom.).

B) REACCIONS DE DIELS-ALDER

PROCEDIMENT A

Sobre una dissolució de 100mg (0.358 mmol) de la triazina **414** en 2ml/mmol del dissolvent escollit (CHCl₃, CH₃CN o toluè) s'hi addiciona la cetona acetilènica **432** dissolta en el mateix dissolvent (1ml/mmol) i es porta el sistema a reflux. Es deixa reaccionar controlant l'evolució de la reacció per TLC.

PROCEDIMENT B

Una mescla de 55.3 mg (0.198 mmol) de la triazina **414**, 27.7 mg (0.198 mmol) de l'alcohol propargílic protegit **430** i 1 ml de CHCl₃ es deixa reaccionar en un reactor a pressió a 110°C de temperatura externa. L'evolució de la reacció es controla per TLC.

PROCEDIMENT C

Sobre una dissolució de 100 mg (0.358 mmol) de la triazina **414** en 1.1 ml (3ml/mmol) de CHCl_3 s'hi addiciona tamís molecular activat de 4Å, 76 μL (0.716 mmol) de ciclohexanona **439** i 60 μL (0.716 mmol) de pirrolidina. El sistema es deixa reaccionant 5 dies a 45°C i 3 dies a 65°C sota agitació controlant per TLC. El cru de reacció es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es purifica per cromatografia en columna amb hexà/AcOEt com a eluent obtenint-se 28.5 mg de **422** (producte de substitució nucleofílica) i recuperant-se 62 mg del producte de partida **410** (Rend= 92%, conversió = 38%).

PROCEDIMENT D

Sobre una dissolució de ciclohexanona **439** (41 μL , 0.394 mmol) en 1 ml de benzè (2 ml/mmol) connectada a un separador Dean-Stark amb tamissos activats de 4 Å, s'hi addicionen 33 μL (0.394 mmol) de pirrolidina i es porta a reflux durant 8.5 h., comprovant l'avanç de la reacció per CG. Seguidament s'hi afegeixen 100 mg (0.358 mmol) de la triazina **414** dissolta en 1ml de benzè (2ml/mmol) i es deixa reaccionant sota agitació durant 1 dia. S'elimina el dissolvent a pressió reduïda.

PROCEDIMENT E**6.1.2.8 SÍNTESI DE 1-(1-CICLOHEXENIL)AZOLAN (432)**

Sobre una dissolució de ciclohexanona **439** (5.32 ml, 50.94 mmol) en 26 ml de benzè (0.5 ml/mmol) connectada a un separador *Dean-Stark* amb tamissos activats de 4 Å, s'hi addicionen 5.47 ml (66.22 mmol) de pirrolidina i es porta a reflux durant 8.5 h. El cru obtingut es destil·la obtenint-se **432** com un líquid incolor que s'utilitza immediatament en la següent etapa.

Sobre una dissolució de 277 mg (0.993 mmol) de la triazina **414** en 0.7 ml de CHCl_3 destil·lat i anhidre s'hi afegeixen 100 mg (0.662 mmol) de **432** dissolts en 0.4 ml de CHCl_3 anh. Es deixa reaccionar el sistema a 45°C sota agitació controlant per TLC.

PROCEDIMENT F**6.1.2.9 SÍNTESI DE 3-BENZILSULFINIL-5-FENIL-1,2,4-TRIAZINA (424).**

Sobre una dissolució de 50 mg (0.179mmol) de triazina **414** en CH₂Cl₂ (1ml, 6ml/mmol) anhidre s'hi addicionen 150 mg (3g/g) de MgSO₄ anhidre. La suspensió resultant es refreda a 0°C i s'hi addicionen 47 mg (0.197 mmol) d'àcid *m*-CPBA en porcions. El sistema es deixa reaccionar a 0°C, sota N₂, i amb agitació vigorosa durant 3 h. El cru resultant es filtra i es dilueix amb CH₂Cl₂. Es renta amb solució al 10% de NaHCO₃, s'asseca sobre MgSO₄ anhidre, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. El residu es purifica per cromatografia en columna amb hexà/AcOEt com a eluent, obtenint-se 46 mg (87%) de **424** com un oli groc.

TLC: r.f.= 0.17 hexà/AcOEt (1:1). Revelador: làmpada UV.

IR (film): $\nu(\text{cm}^{-1})$ = 3058d, 2924m, 2855d, 1599d, 1538f (C=N), 1491f (N=N), 1443m, 1319m, 1247m, 1186m, 1163d, 1073f (S=O), 971m, 762m, 694f.

¹H-RMN (CDCl₃): $\delta(\text{ppm})$ = 9.72 (s, 1H, CH arom.), 8.25-8.20 (m, 2H, CH arom.), 7.70-7.60 (m, 3H, CH arom.), 7.30-7.20 (m, 5H, CH arom.), 4.59 (d, *J*=13 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.46 (d, *J*=13Hz, 1H, CH₂Ph).

Sobre una dissolució de ciclohexanona **439** (18 µL, 0.167 mmol) en 1 ml de benzè connectada a un separador *Dean-Stark* amb tamissos activats de 4 Å, s'hi addicionen 14 µL (0.167 mmol) de pirrolidina i es porta a reflux durant 8.5 h., comprovant l'avanç de la reacció per CG. Seguidament s'hi afegeixen 45 mg (0.152 mmol) de 3-benzilsulfinil-5-fenil-1,2,4-triazina **424** dissolt en 0.31 ml de benzè (2ml/mmol) i es deixa reaccionant sota agitació durant 10 h. S'elimina el dissolvent a pressió reduïda i el residu es purifica per cromatografia en columna amb hexà/AcOEt com a eluent, obtenint-se 27 mg (78%) del producte de substitució nucleofílica **422**.

7 CONCLUSIONS

1.- En el present treball s'ha desenvolupat una metodologia eficaç vers la síntesi estereocontrolada de noves cetones acetilèniques del tipus **111**, amb una funcionalitat α -aminoàcid emmascarada i de forma enantiomèricament pura. La metodologia desenvolupada parteix de l'aldehid de *Garner* **114**, obtingut a partir de l'alquí **113** mitjançant una reacció d'homologació d'aldehid a alquí. La condensació de l'acetilur de liti a baixa temperatura amb diferents aldehids ha conduït a l'obtenció dels corresponents alcohols propargílics **112** amb bons rendiments.

2.- L'etapa d'oxidació dels compostos **112** a les corresponents cetones acetilèniques quirals **111** s'ha portat a terme de forma molt eficient, en condicions molt suaus i de forma pràcticament quantitativa utilitzant 10-I-4-òxid iodinà (IBX) **163**. En el nostre coneixement, aquesta és la primera vegada que aquest reactiu **163** s'utilitza com a reactiu suau i eficaç en l'oxidació d'alcohols propargílics. L'elucidació estructural de **111** s'ha portat a terme amb les tècniques espectroscòpiques habituals i, addicionalment en el cas de **111c**, s'han obtingut cristalls de qualitat adequada que, per un costat han resultat ésser enantiomèricament purs i, per l'altre, han permès la confirmació de l'estructura proposada. La preservació de la integritat del centre estereogènic s'ha fet extensiva a la resta de derivats sintetitzats d'aquesta mateixa sèrie.

3.- S'han estudiat i optimitzat condicions de reacció per a la obtenció de quinolil i pirazolil aminoalcohols *N*-BOC protegits enantiomèricament purs **184a-f** i **225-228** respectivament amb bons rendiments globals. Així doncs, la condensació d'*o*-aminotiofenol **179** amb cetones acetilèniques quirals del tipus **111** ha conduït a la formació de les corresponents benzo[1,4]tiazepines **180**. L'extrusió tèrmica de sofre de **180** ha donat lloc a la formació de les corresponents quinolines **181** amb excel·lents rendiments.

Per altra part, la condensació dels compostos **111** amb diferents hidrazines **191** i **194** ha conduït a la formació de les corresponents pirazoles **212-215** amb excel·lents rendiments. A més, la formació exclusiva d'un sol regioisòmer, en les nostres condicions de reacció, es pot considerar un excel·lent resultat.

La posterior obertura de l'anell d'oxazolidina amb TFA en MeOH i protecció *in situ* del grup amino ha conduït a l'obtenció dels corresponent quinolil- β -aminoalcohols **184a-f** i pirazolil- β -aminoalcohols **225-228** de forma enantiomèricament pura. La confirmació

de la riquesa enantiomèrica d'aquests derivats s'ha portat a terme mitjançant RMN dels corresponents esters de *Mosher* i, a més, en el cas de **181d**, **184f** i **227** ha estat possible obtenir cristalls de qualitat per difracció de raigs X que, per una part, han resultat ésser enantiomèricament purs i per l'altra, han confirmat l'estructura proposada.

4.- Com a última estapa de l'estratègia sintètica per a l'obtenció de quinolil i pirazolil glicines, s'ha intentat l'oxidació directa de l'alcohol primari al corresponent àcid carboxílic. Aquesta reacció, sota un gran nombre de condicions i utilitzant un gran nombre d'agents oxidants, ha resultat infructuosa. En la majoria dels casos només s'han pogut obtenir productes de degradació. En cap cas s'han obtingut les corresponents heteroarilglicines. La utilització de reactius oxidants més suaus per a obtenir aminoaldehids *N*-BOC protegits per a posteriorment oxidar-los als corresponents àcids carboxílics ha resultat de nou infructuosa. Només en el cas d'utilitzar IBX **163**, com a agent oxidant en DMSO i 75°C, s'han obtingut uns productes de reacció que finalment s'han identificat com les imides **235** i s'ha proposat un mecanisme per a explicar aquest reagrupament oxidatiu.

5.- A la segona part d'aquesta memòria s'ha estudiat, en dissolució, l'habilitat del grup alquilsulfona en heterocicles π -excedents com a grup sortint eficaç en reaccions d'*ipso*-substitució nucleofílica. Així doncs, els grups alquilsulfonil situats en la posició C-2 de benzotiazoles han mostrat ésser eficaços grups sortint davant de diferents nucleòfils nitrogenats en reaccions d'*ipso*-substitució nucleofílica. Aquesta reacció s'ha descrit per primera vegada a la literatura. El desenvolupament d'aquesta reacció ha servit de punt de partida per a la creació de llibreries d'heterocicles amb alta diversitat molecular i potencial interès biològic sobre fase sòlida. La metodologia emprada parteix de la resina de *Merrifield* i diferents 2-mercapto-benzotiazoles. L'ancoratge del producte a la resina, oxidació a la corresponent sulfona sobre la resina y desplaçament amb diferents nucleòfils nitrogenats (amines primàries i secundàries) ha conduït a les corresponents benzotiazoles substituïdes en posició C-2. Aquesta estratègia de desancoratge multidireccional presenta com a avantatge la introducció de diversitat molecular al mateix temps que s'allibera el producte final de la resina.

6.- Finalment, s'ha intentat aplicar aquesta estratègia d'utilització de grups alquilsulfonil com a grup sortint en reaccions d'*ipso*-substitució nucleofílica a heterocicles π -

deficients com les 1,2,4-triazines, per tal de desenvolupar metodologies sintètiques transferibles a la fase sòlida.

Així doncs, a partir de sal d'iminotiouroni **407** i compostos 1,2-dicarbonílics **408-410** s'han obtingut les corresponents triazines derivades **413-417**. Malauradament, els intents per a portar a terme reaccions de *Diels-Alder* de requeriment electrònic invers sota un nombre elevat de condicions assajades han resultat infructuosos.

Per altra part, les sulfones derivades **420** corresponents han demostrat ésser reactives en reaccions d'*ipso*-substitució i no s'han pogut aïllar en cap cas. En el seu lloc, la triazinona **421** es va aïllar com a producte únic. No obstant, s'han pogut realitzar reaccions d'*ipso*-substitució directa, a través del tioèter, sota condicions vigoroses (depenent del poder nucleofílic del reactiu emprat). Millors resultats s'han obtingut quan aquestes reaccions s'han realitzat a través del sulfòxid **424**. Davant de les dificultats que s'han trobat, no s'ha intentat extrapolar la metodologia a la fase sòlida.

8 CONCLUSIONES

1.- En la presente memoria se ha desarrollado una eficaz metodología para la síntesis estereocontrolada de cetonas acetilénicas noveles de tipo **111** conteniendo una función enmascarada de α -aminoácido de forma enantioméricamente pura.

El procedimiento parte del aldehído de *Garner* **114** y, a través del alquino derivado **113**, obtenido mediante una reacción de homologación de aldehído a alquino, la condensación a bajas temperaturas del correspondiente acetiluro de litio con diferentes aldehídos ha conducido a la formación de los correspondientes alcoholes propargílicos derivados **112** en buenos rendimientos.

2.- La etapa de oxidación de **112** a las correspondientes cetonas acetilénicas quirales **111**, se ha realizado de forma muy eficiente y en condiciones muy suaves utilizando 10-I-4-óxido iodinano (IBX) **163** en rendimientos prácticamente cuantitativos. En nuestro conocimiento, hasta el momento ésta es la primera vez que el reactivo **163** se ha utilizado como suave y eficaz reactivo de oxidación en alcoholes propargílicos. La determinación estructural de **111** se ha realizado en base a sus propiedades espectroscópicas habituales pero además, en el caso de **111c**, se han obtenido cristales de adecuada calidad para difracción de rayos X que, por una parte han confirmado la estructura propuesta y que además han resultado ser enantioméricamente puros. La preservación de la integridad del centro estereogénico se ha hecho extensiva a todos los demás derivados sintetizados de la serie.

3.- Se han estudiado y optimizado condiciones de reacción para la obtención de quinolil y pirazolil aminoalcoholes *N*-BOC protegidos enantioméricamente puros **184a-f** i **225-228** respectivamente en buenos rendimientos globales. Así, la condensación de *o*-aminotiofenol **179** con cetonas acetilénicas quirales del tipo **111** ha conducido a la formación de las correspondientes benzo [1,4]tiazepinas **180**. Extrusión térmica de azufre de **180** dió lugar a la formación de las quinolinas **181** en excelentes rendimientos.

Por otra parte, la condensación de los mismos derivados **111** con diferentes hidracinas **191** y **194** dió lugar a la formación de los correspondientes pirazol derivados **212-215** en excelentes rendimientos. Además, la formación exclusiva de un solo regioisómero bajo nuestras condiciones de reacción puede catalogarse de excelente resultado.

La posterior ruptura del anillo de oxazolidina con TFA en MeOH y reprotección *in situ* del grupo amino ha conducido a la formación de los correspondientes quinolil- β -

aminoalcoholes **184a-f** y pirazolil- β -aminoalcoholes **225-228** de forma enantioméricamente pura. La confirmación de la riqueza enantiomérica de estos derivados se llevó a cabo mediante RMN de los correspondientes esteres de *Mosher* derivados i además, en los casos de **181d**, **184f** y **227** se obtuvieron cristales de adecuada calidad para difracción de rayos X que confirmaron por una parte las estructuras propuestas y por otra resultaron ser enantioméricamente puras.

4.- Como última etapa en nuestra estrategia sintética para la obtención de quinolil y pirazolil glicinas, se intentó en el último paso la oxidación directa del alcohol primario al correspondiente ácido carboxílico. Esta reacción, bajo un gran número de condiciones y agentes oxidantes, resultó ser infructuosa. En la mayoría de los casos sólo se han podido obtener productos de degradación. En ningún caso se han podido obtener las correspondientes heteroarilglicinas. La utilización de reactivos oxidantes más suaves para obtener las correspondientes amino aldehidos *N*-BOC protegidos para posteriormente oxidarlos a los correspondientes ácidos carboxílicos ha resultado ser de nuevo infructuoso. Sólo en el caso de utilizar IBX **163** como agente oxidante, en DMSO a 75°C, se han obtenido unos productos de reacción que finalmente han sido identificados como las correspondientes imidas **235** y se ha propuesto un mecanismo para explicar este reagrupamiento oxidativo.

5.- En la segunda parte de esta memoria, se ha estudiado en disolución la habilidad de los grupos alquil sulfona en heterociclos π -excedentes, como eficaces grupos salientes en reacciones de *ipso*-sustitución nucleofílica.

Así, los grupos alquilsulfonilo situados en la posición C-2 de benzotiazoles mostraron ser eficaces grupos salientes frente a diferentes nucleófilos nitrogenados en reacciones de *ipso*-sustitución nucleofílica. Esta reacción se describe por primera vez en la literatura. El desarrollo de esta reacción ha servido como punto de partida para la creación de librerías de heterociclos con alta diversidad molecular y potencial interés biológico en fase sólida. La metodología empleada parte de la resina de *Merrifield* y diferentes 2-mercaptobenzotiazoles. Oxidación a la correspondiente sulfona soportada sobre la resina y desplazamiento con diferentes nucleófilos nitrogenados (aminas primarias y secundarias) dió lugar a los correspondientes benzotiazoles sustituidos en posición C-2. Esta estrategia de ruptura multidireccional presenta como ventaja la introducción de diversidad molecular adicional al tiempo que se libera el producto final de la resina.

6.- Por último, esta estrategia de utilización de grupos alquilsulfonilo como grupos salientes en reacciones de *ipso*-sustitución nucleofílica, trató de aplicarse en este caso a heterociclos π -deficientes, tales como 1,2,4-triazinas, también con la finalidad de desarrollar metodologías sintéticas transferibles a la fase sólida

Así, a partir de sales de iminotiouronio **407** y compuestos 1,2-dicarbonílicos **408-410** se han obtenido las correspondientes triazinas derivadas **413-417**.

Desafortunadamente, los intentos por llevar a cabo reacciones de *Diels-Alder* de demanda electrónica inversa, bajo un amplio rango de condiciones de reacción, han resultado infructuosos.

Por otra parte, las sulfonas derivadas **420** correspondientes han demostrado ser reactivas frente a reacciones de *ipso*-sustitución no pudiéndose aislar en ningún caso. En su lugar, la triazinona **421** se ha aislado como producto único.

No obstante, se han podido realizar reacciones de *ipso*-sustitución directa (a través del tioéter) mediante condiciones vigorosas (dependiendo del poder nucleofílico del reactivo utilizado). Mejores resultados se han obtenido cuando estas reacciones se han realizado a través del sulfóxido **424**. Ante las dificultades encontradas, no se ha intentado extrapolar la metodología a la fase sólida.

9 SUMMARY

1.- In this work, a new and efficient methodology toward the stereocontrolled synthesis of novel α -acetylenic ketones containing a masked α -amino acid functionality of type **111** in enantiomerically pure form has been developed. The developed method, begins from the *Garner's* aldehyde **114** and takes place through the alkyne derivative **113** via a carbonyl-alkyne homologation reaction. Condensation of the lithium acetylide at low temperatures with different aldehydes yielded the corresponding propargylic alcohol derivatives **112** in good yields.

2.- The oxidation step of **112** to the corresponding chiral acetylenic ketones **111**, was achieved very efficiently, under very mild conditions by using 10-I-4-Iodinane oxide (IBX) **163** almost quantitatively. In the best of our knowledge, this is the first time that such a reagent has been efficiently employed in the oxidation of propargylic alcohols. The structural elucidation of **111** was accomplished based on the usual spectroscopic properties, but in addition, good quality crystals from **111c** were obtained for X-ray diffraction, that on one side helped to confirm the proposed structure, and on the other side showed to be enantiomerically pure.

3.- Optimised conditions for the synthesis of quinolyl- and pyrazolyl *N*-Boc protected aminoalcohols **184a-f** and **225-228** respectively, in enantiomerically pure form were developed in good overall yields. Thus, when chiral acetylenic ketones **111** were allowed to react with ortho-aminothiophenol **179**, the corresponding seven-membered benzo[1,4]thiazepines **180** were formed. Subsequent sulphur extrusion under thermal conditions afforded the corresponding quinolines **181** in excellent yields.

On the other hand, condensation of **111** with different hydrazines **191** and **194** afforded the corresponding pyrazolyl derivatives **212-215** in excellent yields. Furthermore, our under reaction conditions, only one regioisomer was formed exclusively. This point should be regarded as an excellent result.

Subsequent protecting oxazolidine ring cleavage by means of TFA in MeOH, followed by *in situ* re-protection of the amino group efficiently yielded the corresponding quinolyl- and pyrazolyl- β -amino alcohols **184a-f** and **225-228** in enantiomerically pure form. The enantiomeric purity of these derivatives was checked with a 200 MHz NMR apparatus through the corresponding *Mosher's* derivatives. In addition, in the case of **181d**, **184f** and

227, good quality crystals for X-ray diffraction were obtained that confirmed the proposed structure and showed to be enantiomerically pure.

4.- As a last step in our synthetic strategy toward the synthesis of enantiomerically pure quinolyl- and pyrazolyl glycines, we approached the direct oxidation of the primary alcohol to the corresponding carboxylic acid. By employing a wide range of different reaction conditions and oxidising reagents in no one single case the corresponding heteroaryl glycines could be obtained.

Alternatively, a two-step strategy through partial oxidation to the corresponding N-Boc amino aldehydes followed by further oxidation to the carboxylic acid, was also attempted under a number of different reaction conditions also without success. Only in the case of using IBX reagent **163** in DMSO at 75°C a new type of products, finally identified as the corresponding imides of type **235**. These compounds came from an oxidative rearrangement. A possible mechanism has been proposed.

5.- In the second part of this work, the ability of alkylsulfonyl groups as efficient leaving groups in heteroaromatic nucleophilic *ipso*-substitution reactions has been studied. The rationale behind this study has been the possibility of transferring the developed methodology to the solid support and thus to synthesise in a parallel fashion a small library of molecularly diverse heterocycles with potential biological interest. As a first scaffold to be studied, a π -excedent heterocycle such as benzothiazole was selected as a model case. Thus, in solution, starting from commercially available 2-mercaptobenzothiazole **333** and **362**, alkylation with benzyl bromide in the presence of a base such as Et₃N yielded the corresponding thioethers **335** and **363** in almost quantitative yields. Further manipulations on other functional groups present in the aromatic moiety (*e.g.* reduction of a nitro group and formation of amides), followed by oxidation with *m*-CPBA afforded the corresponding sulfone **336** and **366**. Nucleophilic *ipso*-substitution reactions with different N-nucleophiles (primary and secondary amines) afforded the corresponding 2-substituted benzothiazole derivatives **337**, **338**, **367** and **368** in good overall yields under relatively mild conditions. This is the first time that alkylsulfonyl groups have been shown to be very efficient leaving groups in these type of transformations in π -excedent heterocycles (Benzothiazoles), showing a reactivity equivalent to that of a chloro atom.

The in solution developed methodology has been successfully transferred to the solid support. (benzyl bromide was replaced with *Merrifield* resin **283**). An small library on

solid support of molecularly diverse benzothiazoles was prepared in a parallel fashion. Good overall yields and excellent purities of the final products were obtained.

6.- Finally, this strategy of using alkylsulfonyl groups as efficient leaving groups in nucleophilic heteroaromatic *ipso*-substitution reaction was also attempted in the case of π -deficient heterocycles such as 1,2,4-triazines. Newly, the possibility of transferring the developed methodology to the solid support was the rationale behind this approach. Thus, in solution, starting from iminothiouronium salts of type **407** and 1,2-dicarbonylic compounds **408-410**, the corresponding 1,2,4-triazine derivatives **413-417** were prepared. These type of compounds were subjected to inverse electronic demand cycloaddition reactions with a number of dienophiles. Unfortunately, no cycloaddition product was formed under a wide range of different reaction conditions.

On the other side, however, the 3-alkylsulfonyl groups in **420** were so reactive toward nucleophilic *ipso*-substitution reactions that they could never be isolated. Instead, only triazinone derivative **421** was isolated as a sole product. However, direct nucleophilic *ipso*-substitution reaction could be achieved by using the thioether derivative, although in somehow, vigorous conditions were necessary (depending on the nucleophilic power of the reagent). Better results were obtained when sulfoxide derivative **424** was used, showing a good equilibrium pattern between stability and reactivity. The optimisation of this strategy still deserve further studies.

10 ANNEX I: DIFRACCIONS DE RAIGS X

10 ANNEX I: DIFRACCIONS DE RAIGS X.....	271
10.1 CONSIDERACIONS GENERALS.....	273
10.2 DISCUSSIÓ DE L'ESTRUCTURA 111c	277
10.3 DISCUSSIÓ DE L'ESTRUCTURA 181c	285
10.4 DISCUSSIÓ DE L'ESTRUCTURA 181d	295
10.5 DISCUSSIÓ DE L'ESTRUCTURA 184f.....	303
10.6 DISCUSSIÓ DE L'ESTRUCTURA 227.....	311
10.7 DISCUSSIÓ DE L'ESTRUCTURA 350.....	319

10.1 CONSIDERACIONS GENERALS

List of Tables

1. Experimental Details
2. Positional and Equivalent Isotropic Displacement Parameters for Non-H Atoms
3. Bond Distances
4. Bond Angles
5. Torsional Angles
6. General Displacement Parameter Expressions, U^{ij} 's
7. Positional and Displacement Parameters for Hydrogen Atoms
8. Bond Distances and Angles Involving Hydrogen Atoms

Figure Captions

1. *ORTEP*²⁵⁶ representation of the molecule (50% probability ellipsoids; H-atoms given arbitrary displacement parameters for clarity)

Definition of Terms

Function minimized: $\sum w(|F_o| - |F_c|)^2$

where $w = 4F_o^2 / \sigma^2(F_o^2) + [\sigma^2(F_o) + (pF_o/2)^2]^{-1}$

$$F_o^2 = S(C - RB)/Lp$$

and $\sigma^2(F_o^2) = [S^2(C + R^2B) + (pF_o^2)^2]/Lp^2$

S = Scan rate

C = Total integrated peak count

R = Ratio of scan time to background counting time

B = Total background count

Lp = Lorentz-polarization factor

p = p-factor

R-factors: $R_{\text{int}} = \Sigma | \langle F_o^2 \rangle - F_o^2 | / \Sigma F_o^2$ summed only over reflections for which more than one symmetry equivalent was measured.

$R = \Sigma ||F_o| - |F_c|| / \Sigma |F_o|$ summed over all observed reflections.

$$wR = [\Sigma w(|F_o| - |F_c|)^2 / \Sigma w F_o^2]^{1/2}$$

Standard deviation of an observation of unit weight (goodness of fit):

$$[\Sigma w(|F_o| - |F_c|)^2 / (N_o - N_v)]^{1/2}$$

where N_o = number of observations; N_v = number of variables

EXPERIMENTAL

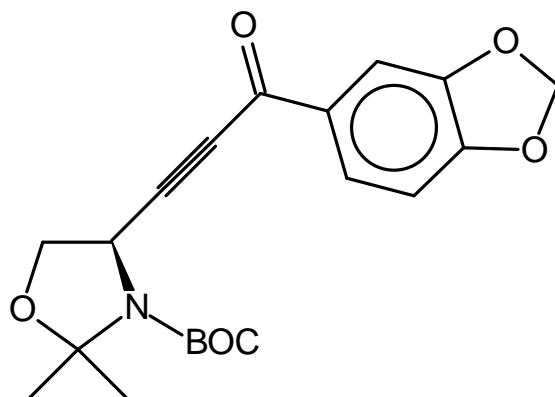
Crystal-Structure Determination. – The crystal obtained from University of Girona was mounted on a glass fibre and used for a low-temperature X-ray structure determination. All measurements were made on a *Rigaku AFC5R* diffractometer using graphite-monochromated $\text{MoK}\alpha$ radiation ($\lambda = 0.71069 \text{ \AA}$) and a 12 kW rotating anode generator. The unit cell constants and an orientation matrix for data collection were obtained from a least-squares refinement of the setting angles of 25 carefully centered reflections in the range $39^\circ < 2\theta < 40^\circ$. The $w/2\theta$ scan mode was employed for data collection, where the w scan width was $(1.47 + 0.35 \tan \theta)^\circ$ and the w scan speed was $16^\circ \text{ min}^{-1}$. The weaker reflections [$I < 10\sigma(I)$] were rescanned up to a maximum of 4 scans and the counts were accumulated. Stationary background counts were recorded on each side of the reflection with a peak/background counting time ratio of 2:1.

The intensities of three standard reflections were measured after every 150 reflections and remained stable throughout the data collection. The intensities were corrected for *Lorentz* and polarization effects. Azimuthal scans of several reflections indicated no need for an absorption correction. The space group was determined from packing considerations, a statistical analysis of intensity distribution and the successful solution and refinement of the structure.

Equivalent reflections were merged. Data collection and refinement parameters are given in **Table 1**.

The structure was solved by direct methods using *SHELXS86*,²⁵⁷ which revealed the positions of all non-hydrogen atoms. The non-hydrogen atoms were refined anisotropically. All of the H-atoms were located in a difference electron density map and their positions were allowed to refine together with individual isotropic displacement parameters. Refinement of the structure was carried out on F using full-matrix least-squares procedures,²⁵⁸ which minimised the function $\sum w(|F_o| - |F_c|)^2$. The weighting scheme was based on counting statistics and included a factor to downweight the intense reflections. Plots of $\sum w(|F_o| - |F_c|)^2$ versus $|F_o|$, reflection order in data collection, $\sin \theta / \lambda$, and various classes of indices showed no unusual trends. A correction for secondary extinction was applied.

Neutral atom scattering factors for non-hydrogen atoms were taken from Maslen, Fox and O'Keefe,^{259a} and the scattering factors for H-atoms were taken from Stewart, Davidson and Simpson.²⁶⁰ Anomalous dispersion effects were included in F_{calc} ;²⁶¹ the values for f' and f'' were those of Creagh and McAuley.^{259b} All calculations were performed using the *TEXSAN* crystallographic software package.²⁶²

**111c**

10.2 DISCUSSIÓ DE L'ESTRUCTURA 111c

TABLE 1. Crystal data and structure refinement for **111c**.

Empirical formula	C ₂₀ H ₂₃ N O ₆	
Formula weight	373.39	
Temperature	298(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P2(1)2(1)2(1)	
Unit cell dimensions	a = 5.8428(2) Å	α = 90°.
	b = 7.9725(2) Å	β = 90°.
	c = 41.6454(10) Å	γ = 90°.
Volume	1939.91(9) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.278 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.095 mm ⁻¹	
F(000)	792	
Crystal size	0.30 x 0.15 x 0.05 mm ³	
Theta range for data collection	0.98 to 25.02°.	
Index ranges	-5<=h<=6, -9<=k<=9, -47<=l<=49	
Reflections collected	8120	
Independent reflections	3408 [R(int) = 0.0359]	
Completeness to theta = 25.02°	100.0 %	
Absorption correction	Empirical	
Max. and min. transmission	1.000000 and 0.815353	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	3408 / 0 / 249	
Goodness-of-fit on F ²	1.264	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0513, wR2 = 0.1172	
R indices (all data)	R1 = 0.0736, wR2 = 0.1369	

Absolute structure parameter	1.6(17)
Largest diff. peak and hole	0.220 and -0.282 e.Å ⁻³

TABLE 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for **111c**. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	1220(5)	10634(3)	-359(1)	63(1)
O(2)	-2028(4)	11301(3)	-69(1)	65(1)
O(3)	-1231(4)	8302(3)	1029(1)	63(1)
O(4)	6398(4)	2888(3)	1083(1)	52(1)
O(5)	3334(4)	5915(3)	1857(1)	56(1)
O(6)	2694(5)	3134(3)	1948(1)	69(1)
N(1)	4718(4)	4068(3)	1518(1)	45(1)
C(1)	1366(5)	9961(4)	-59(1)	45(1)
C(2)	-903(7)	11530(5)	-371(1)	66(1)
C(3)	-556(5)	10351(4)	116(1)	45(1)
C(4)	-879(5)	9802(4)	422(1)	45(1)
C(5)	869(5)	8802(3)	554(1)	38(1)
C(6)	2819(5)	8432(3)	377(1)	43(1)
C(7)	3100(5)	9012(4)	64(1)	47(1)
C(8)	535(6)	8090(4)	877(1)	43(1)
C(9)	2383(6)	7084(4)	1015(1)	46(1)
C(10)	3869(6)	6326(4)	1146(1)	43(1)
C(11)	5655(5)	5447(4)	1328(1)	41(1)
C(12)	7400(6)	4499(4)	1128(1)	50(1)
C(13)	5286(6)	2417(4)	1377(1)	47(1)
C(14)	6909(6)	1446(4)	1592(1)	66(1)
C(15)	3208(7)	1425(4)	1281(1)	69(1)

C(16)	3483(6)	4268(4)	1792(1)	48(1)
C(17)	1912(6)	6554(4)	2123(1)	52(1)
C(18)	2861(8)	5985(6)	2439(1)	83(1)
C(19)	-525(7)	6021(7)	2082(1)	96(2)
C(20)	2207(10)	8426(5)	2083(1)	95(2)

TABLE 3. Bond lengths [\AA] and angles [$^{\circ}$] for **111c**.

O(1)-C(1)	1.363(4)	C(10)-C(11)	1.468(4)
O(1)-C(2)	1.433(5)	C(11)-C(12)	1.518(4)
O(2)-C(3)	1.381(4)	C(13)-C(15)	1.503(5)
O(2)-C(2)	1.430(4)	C(13)-C(14)	1.517(5)
O(3)-C(8)	1.223(4)	C(17)-C(19)	1.495(5)
O(4)-C(12)	1.424(4)	C(17)-C(18)	1.499(5)
O(4)-C(13)	1.438(4)	C(17)-C(20)	1.511(5)
O(5)-C(16)	1.344(4)	C(1)-O(1)-C(2)	106.4(3)
O(5)-C(17)	1.473(4)	C(3)-O(2)-C(2)	105.9(3)
O(6)-C(16)	1.206(4)	C(12)-O(4)-C(13)	108.0(2)
N(1)-C(16)	1.358(4)	C(16)-O(5)-C(17)	121.8(2)
N(1)-C(11)	1.462(4)	C(16)-N(1)-C(11)	124.4(3)
N(1)-C(13)	1.479(4)	C(16)-N(1)-C(13)	123.8(2)
C(1)-C(7)	1.364(4)	C(11)-N(1)-C(13)	111.8(2)
C(1)-C(3)	1.373(4)	O(1)-C(1)-C(7)	127.5(3)
C(3)-C(4)	1.361(4)	O(1)-C(1)-C(3)	110.2(3)
C(4)-C(5)	1.407(4)	C(7)-C(1)-C(3)	122.3(3)
C(5)-C(6)	1.389(4)	O(2)-C(2)-O(1)	107.7(3)
C(5)-C(8)	1.473(4)	C(4)-C(3)-C(1)	122.4(3)
C(6)-C(7)	1.391(4)	C(4)-C(3)-O(2)	127.8(3)
C(8)-C(9)	1.464(5)	C(1)-C(3)-O(2)	109.8(3)
C(9)-C(10)	1.189(4)	C(3)-C(4)-C(5)	116.6(3)

C(6)-C(5)-C(4)	120.5(3)	O(4)-C(13)-C(15)	105.9(3)
C(6)-C(5)-C(8)	120.8(3)	N(1)-C(13)-C(15)	113.1(3)
C(4)-C(5)-C(8)	118.6(3)	O(4)-C(13)-C(14)	110.8(3)
C(5)-C(6)-C(7)	121.6(3)	N(1)-C(13)-C(14)	111.1(3)
C(1)-C(7)-C(6)	116.6(3)	C(15)-C(13)-C(14)	113.2(3)
O(3)-C(8)-C(9)	119.6(3)	O(6)-C(16)-O(5)	126.7(3)
O(3)-C(8)-C(5)	122.2(3)	O(6)-C(16)-N(1)	124.6(3)
C(9)-C(8)-C(5)	118.3(3)	O(5)-C(16)-N(1)	108.6(3)
C(10)-C(9)-C(8)	175.7(3)	O(5)-C(17)-C(19)	110.7(3)
C(9)-C(10)-C(11)	176.1(3)	O(5)-C(17)-C(18)	110.2(3)
N(1)-C(11)-C(10)	111.9(2)	C(19)-C(17)-C(18)	111.4(4)
N(1)-C(11)-C(12)	100.0(2)	O(5)-C(17)-C(20)	101..3(3)
C(10)-C(11)-C(12)	115.6(2)	C(19)-C(17)-C(20)	112.1(4)
O(4)-C(12)-C(11)	104.2(2)	C(18)-C(17)-C(20)	110.6(4)
O(4)-C(13)-N(1)	101.9(2)		

TABLE 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **111c**. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
O(1)	82(2)	67(2)	39(1)	5(1)	4(1)	7(1)
O(2)	66(2)	72(2)	56(1)	15(1)	-3(1)	17(1)
O(3)	62(2)	64(1)	61(1)	12(1)	20(1)	4(1)
O(4)	66(2)	45(1)	47(1)	-5(1)	8(1)	-6(1)
O(5)	75(2)	48(1)	46(1)	-1(1)	18(1)	-2(1)
O(6)	92(2)	54(1)	62(2)	12(1)	29(2)	-9(2)
N(1)	58(2)	35(1)	41(1)	4(1)	8(1)	-3(1)
C(1)	56(2)	44(2)	36(2)	-3(1)	2(2)	-5(2)
C(2)	87(3)	63(2)	49(2)	9(2)	-7(2)	0(2)

C(3)	50(2)	39(2)	46(2)	4(1)	-3(2)	1(2)
C(4)	41(2)	47(2)	47(2)	0(1)	2(1)	3(2)
C(5)	38(2)	35(1)	40(2)	-3(1)	0(1)	-4(1)
C(6)	42(2)	39(2)	48(2)	-3(1)	-2(2)	0(1)
C(7)	45(2)	52(2)	45(2)	-4(1)	12(2)	2(2)
C(8)	43(2)	35(2)	51(2)	-2(1)	2(2)	-9(2)
C(9)	55(2)	39(2)	44(2)	3(1)	-2(2)	-7(2)
C(10)	52(2)	39(2)	36(2)	3(1)	2(2)	-9(2)
C(11)	48(2)	42(2)	35(2)	3(1)	-1(1)	-9(2)
C(12)	54(2)	51(2)	46(2)	2(1)	5(2)	-9(2)
C(13)	57(2)	39(2)	46(2)	-2(1)	5(2)	-2(2)
C(14)	74(2)	59(2)	66(2)	10(2)	2(2)	13(2)
C(15)	71(2)	60(2)	77(2)	-10(2)	-2(2)	-16(2)
C(16)	55(2)	47(2)	43(2)	6(1)	5(2)	-1(2)
C(17)	49(2)	69(2)	38(2)	-6(2)	7(1)	5(2)
C(18)	82(3)	122(3)	45(2)	-2(2)	-3(2)	-3(3)
C(19)	51(2)	131(4)	106(3)	-24(3)	-4(2)	4(3)
C(20)	130(4)	61(2)	94(3)	-14(2)	42(3)	4(3)

TABLE 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **11c**.

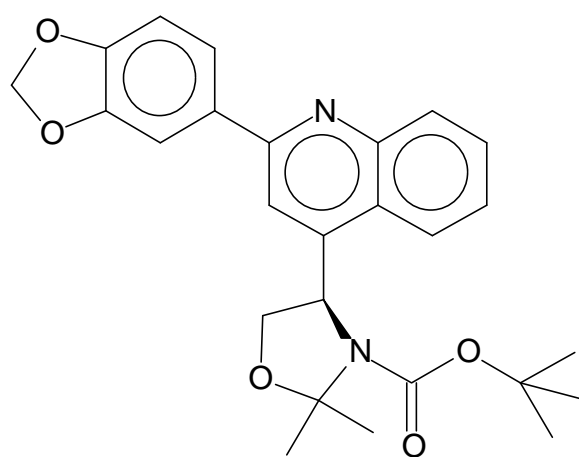
	x	y	z	U(eq)
H(2A)	-624	12713	-409	79
H(2B)	-1851	11103	-544	79
H(4A)	-2187	10074	538	54
H(6A)	3963	7781	469	52
H(7A)	4403	8765	-55	57
H(11A)	6444	6242	1469	50
H(12A)	7653	5052	924	60

H(12B)	8848	4410	1241	60
H(14A)	8229	2122	1638	99
H(14B)	7380	436	1485	99
H(14C)	6147	1165	1789	99
H(15A)	3676	445	1164	104
H(15B)	2241	2104	1147	104
H(15C)	2381	1092	1470	104
H(18A)	4436	6317	2455	124
H(18B)	2753	4786	2454	124
H(18C)	2002	6487	2610	124
H(19A)	-619	4820	2092	144
H(19B)	-1081	6400	1878	144
H(19C)	-1438	6500	2250	144
H(20A)	3805	8701	2091	142
H(20B)	1420	8996	2254	142
H(20C)	1582	8769	1881	142

TABLE 6. Torsion angles [°] for **111c**.

C(2)-O(1)-C(1)-C(7)	-179.5(3)	O(2)-C(3)-C(4)-C(5)	178.1(3)
C(2)-O(1)-C(1)-C(3)	1.3(3)	C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	0.8(4)
C(3)-O(2)-C(2)-O(1)	2.1(4)	C(3)-C(4)-C(5)-C(8)	-176.2(3)
C(1)-O(1)-C(2)-O(2)	-2.1(3)	C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-0.8(4)
O(1)-C(1)-C(3)-C(4)	178.5(3)	C(8)-C(5)-C(6)-C(7)	176.1(3)
C(7)-C(1)-C(3)-C(4)	-0.8(5)	O(1)-C(1)-C(7)-C(6)	-178.4(3)
O(1)-C(1)-C(3)-O(2)	0.1(4)	C(3)-C(1)-C(7)-C(6)	0.7(4)
C(7)-C(1)-C(3)-O(2)	-179.2(3)	C(5)-C(6)-C(7)-C(1)	0.0(4)
C(2)-O(2)-C(3)-C(4)	-179.7(3)	C(6)-C(5)-C(8)-O(3)	-174.9(3)
C(2)-O(2)-C(3)-C(1)	-1.4(4)	C(4)-C(5)-C(8)-O(3)	2.1(4)
C(1)-C(3)-C(4)-C(5)	0.0(4)	C(6)-C(5)-C(8)-C(9)	4.4(4)

C(4)-C(5)-C(8)-C(9)	-178.6(3)
O(3)-C(8)-C(9)-C(10)	-48(4)
C(5)-C(8)-C(9)-C(10)	133(4)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	10(8)
C(16)-N(1)-C(11)-C(10)	-74.0(4)
C(13)-N(1)-C(11)-C(10)	106.3(3)
C(16)-N(1)-C(11)-C(12)	163.1(3)
C(13)-N(1)-C(11)-C(12)	-16.6(3)
C(9)-C(10)-C(11)-N(1)	77(4)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	-170(4)
C(13)-O(4)-C(12)-C(11)	-39.0(3)
N(1)-C(11)-C(12)-O(4)	32.6(3)
C(10)-C(11)-C(12)-O(4)	-87.6(3)
C(12)-O(4)-C(13)-N(1)	27.3(3)
C(12)-O(4)-C(13)-C(15)	145.9(3)
C(12)-O(4)-C(13)-C(14)	-91.0(3)
C(16)-N(1)-C(13)-O(4)	175.0(3)
C(11)-N(1)-C(13)-O(4)	-5.3(3)
C(16)-N(1)-C(13)-C(15)	61.8(4)
C(11)-N(1)-C(13)-C(15)	-118.5(3)
C(16)-N(1)-C(13)-C(14)	-66.9(4)
C(11)-N(1)-C(13)-C(14)	112.8(3)
C(17)-O(5)-C(16)-O(6)	-6.9(5)
C(17)-O(5)-C(16)-N(1)	174.0(3)
C(11)-N(1)-C(16)-O(6)	179.5(3)
C(13)-N(1)-C(16)-O(6)	-0.8(5)
C(11)-N(1)-C(16)-O(5)	-1.4(4)
C(13)-N(1)-C(16)-O(5)	178.3(3)
C(16)-O(5)-C(17)-C(19)	-57.7(4)
C(16)-O(5)-C(17)-C(18)	66.1(4)
C(16)-O(5)-C(17)-C(20)	-176.8(3)

**181c**

10.3 DISCUSSIÓ DE L'ESTRUCTURA 181c

The structure of C₂₆H₂₈N₂O₅ (**181c**) has been solved and refined successfully with no unusual features. Since the space group is centrosymmetric, the crystals are **racemic**.

TABLE 1: Crystallographic Data

Crystallised from	DMSO / pentane
Empirical formula	C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O ₅
Formula weight [gmol ⁻¹]	448.52
Crystal colour, habit	colourless, prism
Crystal dimensions [mm]	0.35 x 0.40 x 0.48
Temperature [K]	173 (1)
Crystal system	triclinic
Space group	<i>P</i> -, 1(#2)
<i>Z</i>	2
Reflections for cell determination	25
2 \mathbf{q} range for cell determination [°]	39–40
Unit cell parameters	
<i>a</i> [Å]	11.179 (6)
<i>b</i> [Å]	11.765 (4)
<i>c</i> [Å]	9.294 (4)
\mathbf{a} [°]	101.16 (3)
\mathbf{b} [°]	110.47 (4)
\mathbf{g} [°]	79.47 (3)
<i>V</i> [Å ³]	1114.6 (9)
<i>F</i> (000)	476
<i>D</i> _x [g cm ³]	1.336
μ (MoK α) [mm ⁻¹]	0.0929
Scan type	$\mathbf{w}/2\mathbf{q}$
2 \mathbf{q}_{max} [°]	55
Total reflections measured	5391
Symmetry independent reflections	5127

R_{int}	0.070
Reflections used $[I > 2\sigma(I)]$	3766
Parameters refined	411
Reflection/parameter ratio	9.16
Final R	0.0597
wR	0.0585
Weights: p in $w = [\sigma^2(F_o) + (pF_o)^2]^{-1}$	0.005
Goodness of fit	3.068
Secondary extinction coefficient	$8(2) \times 10^{-7}$
Final D_{max}/σ	0.0001
Dr (max; min) [$e \text{ \AA}^{-3}$]	0.26; -0.33
$\sigma(d_{\text{C-C}})$ [\AA]	0.003–0.004

TABLE 2: Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2) with standard uncertainties in parentheses.

* U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

ATOM	x	y	z	U_{eq}^*
O(13)	0.0526(2)	0.5794(2)	0.3837(3)	0.0482(9)
O(14)	0.1293(2)	0.7402(2)	0.5599(2)	0.0438(9)
O(21)	0.2651(2)	0.2100(2)	-0.2376(2)	0.0291(7)
O(23)	0.4660(2)	0.0944(2)	0.2326(2)	0.0291(7)
O(24)	0.2531(2)	0.0686(2)	0.1287(2)	0.0300(7)
N(1)	0.5547(2)	0.5164(2)	0.2427(2)	0.0257(8)
N(19)	0.3452(2)	0.1427(2)	-0.0052(2)	0.0231(8)
C(2)	0.4489(2)	0.4761(2)	0.2326(3)	0.0241(9)
C(3)	0.4145(2)	0.3667(2)	0.1464(3)	0.024(1)
C(4)	0.4908(2)	0.2972(2)	0.0682(3)	0.0226(9)
C(5)	0.6067(2)	0.3367(2)	0.0795(3)	0.0238(9)
C(6)	0.6952(3)	0.2729(2)	0.0053(3)	0.029(1)

C(7)	0.8038(3)	0.3172(3)	0.0176(3)	0.033(1)
C(8)	0.8303(3)	0.4272(2)	0.1053(3)	0.034(1)
C(9)	0.7478(3)	0.4903(2)	0.1792(3)	0.030(1)
C(10)	0.6341(2)	0.4476(2)	0.1673(3)	0.025(1)
C(11)	0.3660(2)	0.5492(2)	0.3203(3)	0.025(1)
C(12)	0.2431(3)	0.5213(2)	0.2983(3)	0.030(1)
C(13)	0.1746(3)	0.5906(2)	0.3866(3)	0.031(1)
C(14)	0.2206(3)	0.6846(2)	0.4906(3)	0.030(1)
C(15)	0.3393(3)	0.7144(2)	0.5159(3)	0.031(1)
C(16)	0.4121(3)	0.6445(2)	0.4281(3)	0.027(1)
C(17)	0.0284(3)	0.6663(3)	0.5051(4)	0.039(1)
C(18)	0.4544(2)	0.1810(2)	-0.0281(3)	0.0233(9)
C(20)	0.2289(2)	0.1456(2)	-0.1481(3)	0.0250(9)
C(22)	0.4027(3)	0.1875(2)	-0.2019(3)	0.028(1)
C(23)	0.3625(2)	0.1017(2)	0.1255(3)	0.024(1)
C(25)	0.2346(3)	0.0726(2)	0.2802(3)	0.031(1)
C(26)	0.2625(4)	0.1891(3)	0.3774(4)	0.044(1)
C(27)	0.3175(4)	-0.0283(3)	0.3619(5)	0.051(2)
C(28)	0.0926(4)	0.0596(5)	0.2319(5)	0.057(2)
C(29)	0.1092(3)	0.2141(3)	-0.1183(4)	0.035(1)
C(30)	0.2090(3)	0.0209(3)	-0.2299(4)	0.033(1)

TABLE 3: Interatomic distances (Å) with standard uncertainties in parentheses.

O(13) -C(13)	1.384(3)	C(5) -C(6)	1.422(3)
O(13) -C(17)	1.434(3)	C(5) -C(10)	1.421(3)
O(14) -C(14)	1.392(3)	C(6) -C(7)	1.367(4)
O(14) -C(17)	1.440(4)	C(7) -C(8)	1.410(4)
O(21) -C(20)	1.422(3)	C(8) -C(9)	1.367(4)
O(21) -C(22)	1.440(3)	C(9) -C(10)	1.411(3)
O(23) -C(23)	1.236(3)	C(11) -C(12)	1.407(4)
O(24) -C(23)	1.360(3)	C(11) -C(16)	1.393(3)
O(24) -C(25)	1.484(3)	C(12) -C(13)	1.370(4)

N(1)	-C(2)	1.319(3)	C(13)	-C(14)	1.367(4)
N(1)	-C(10)	1.374(3)	C(14)	-C(15)	1.363(4)
N(19)	-C(18)	1.469(3)	C(15)	-C(16)	1.401(4)
N(19)	-C(20)	1.500(3)	C(18)	-C(22)	1.526(4)
N(19)	-C(23)	1.332(3)	C(20)	-C(29)	1.515(4)
C(2)	-C(3)	1.419(3)	C(20)	-C(30)	1.532(4)
C(2)	-C(11)	1.493(3)	C(25)	-C(26)	1.508(4)
C(3)	-C(4)	1.369(3)	C(25)	-C(27)	1.517(4)
C(4)	-C(5)	1.418(3)	C(25)	-C(28)	1.520(4)
C(4)	-C(18)	1.520(3)			

TABLE 4. Bond angles ($^{\circ}$) with standard uncertainties in parentheses.

C(13)	-O(13)	-C(17)	105.4(2)	O(13)	-C(13)	-C(12)	126.9(2)
C(14)	-O(14)	-C(17)	105.3(2)	O(13)	-C(13)	-C(14)	110.6(2)
C(20)	-O(21)	-C(22)	108.5(2)	C(12)	-C(13)	-C(14)	122.5(3)
C(23)	-O(24)	-C(25)	119.4(2)	O(14)	-C(14)	-C(13)	109.8(2)
C(2)	-N(1)	-C(10)	117.7(2)	O(14)	-C(14)	-C(15)	128.0(2)
C(18)	-N(19)	-C(20)	111.3(2)	C(13)	-C(14)	-C(15)	122.2(3)
C(18)	-N(19)	-C(23)	119.4(2)	C(14)	-C(15)	-C(16)	116.6(2)
C(20)	-N(19)	-C(23)	128.9(2)	C(11)	-C(16)	-C(15)	121.9(3)
N(1)	-C(2)	-C(3)	122.7(2)	O(13)	-C(17)	-O(14)	108.0(2)
N(1)	-C(2)	-C(11)	117.3(2)	N(19)	-C(18)	-C(4)	113.4(2)
C(3)	-C(2)	-C(11)	120.0(2)	N(19)	-C(18)	-C(22)	101.1(2)
C(2)	-C(3)	-C(4)	120.8(2)	C(4)	-C(18)	-C(22)	112.6(2)
C(3)	-C(4)	-C(5)	117.9(2)	O(21)	-C(20)	-N(19)	101.8(2)
C(3)	-C(4)	-C(18)	121.8(2)	O(21)	-C(20)	-C(29)	106.9(2)
C(5)	-C(4)	-C(18)	120.3(2)	O(21)	-C(20)	-C(30)	111.3(2)
C(4)	-C(5)	-C(6)	123.7(2)	N(19)	-C(20)	-C(29)	113.6(2)
C(4)	-C(5)	-C(10)	117.9(2)	N(19)	-C(20)	-C(30)	109.7(2)
C(6)	-C(5)	-C(10)	118.4(2)	C(29)	-C(20)	-C(30)	113.0(2)
C(5)	-C(6)	-C(7)	120.9(3)	O(21)	-C(22)	-C(18)	104.4(2)
C(6)	-C(7)	-C(8)	120.3(3)	O(23)	-C(23)	-O(24)	123.4(2)
C(7)	-C(8)	-C(9)	120.3(3)	O(23)	-C(23)	-N(19)	124.1(2)
C(8)	-C(9)	-C(10)	120.8(3)	O(24)	-C(23)	-N(19)	112.5(2)
N(1)	-C(10)	-C(5)	122.9(2)	O(24)	-C(25)	-C(26)	109.7(2)
N(1)	-C(10)	-C(9)	117.7(2)	O(24)	-C(25)	-C(27)	110.6(2)

C(5)	-C(10)	-C(9)	119.4(2)	O(24)	-C(25)	-C(28)	102.2(2)
C(2)	-C(11)	-C(12)	120.8(2)	C(26)	-C(25)	-C(27)	112.0(3)
C(2)	-C(11)	-C(16)	119.6(2)	C(26)	-C(25)	-C(28)	111.0(3)
C(12)	-C(11)	-C(16)	119.5(2)	C(27)	-C(25)	-C(28)	111.0(3)
C(11)	-C(12)	-C(13)	117.2(2)				

TABLE 5: Torsion angles (°) with standard uncertainties in parentheses.

O(13)	-C(13)	-C(12)	-C(11)	179.8(3)	C(4)	-C(3)	-C(2)	-C(11)	-178.5(2)
O(13)	-C(13)	-C(14)	-O(14)	-0.6(3)	C(4)	-C(5)	-C(6)	-C(7)	178.4(2)
O(13)	-C(13)	-C(14)	-C(15)	179.7(2)	C(4)	-C(5)	-C(10)	-C(9)	-179.1(2)
O(13)	-C(17)	-O(14)	-C(14)	-9.9(3)	C(4)	-C(18)	-N(19)	-C(20)	111.8(2)
O(14)	-C(14)	-C(13)	-C(12)	178.3(2)	C(4)	-C(18)	-N(19)	-C(23)	-74.1(3)
O(14)	-C(14)	-C(15)	-C(16)	-178.8(3)	C(5)	-C(4)	-C(18)	-C(22)	-76.5(3)
O(14)	-C(17)	-O(13)	-C(13)	9.6(3)	C(5)	-C(6)	-C(7)	-C(8)	0.3(4)
O(21)	-C(20)	-N(19)	-C(18)	-12.5(2)	C(5)	-C(10)	-C(9)	-C(8)	1.1(4)
O(21)	-C(20)	-N(19)	-C(23)	174.2(2)	C(6)	-C(5)	-C(4)	-C(18)	-0.4(4)
O(21)	-C(22)	-C(18)	-N(19)	27.1(2)	C(6)	-C(5)	-C(10)	-C(9)	-0.5(4)
O(21)	-C(22)	-C(18)	-C(4)	-94.3(2)	C(6)	-C(7)	-C(8)	-C(9)	0.2(4)
O(23)	-C(23)	-O(24)	-C(25)	27.4(3)	C(7)	-C(6)	-C(5)	-C(10)	-0.2(4)
O(23)	-C(23)	-N(19)	-C(18)	0.9(3)	C(7)	-C(8)	-C(9)	-C(10)	-0.9(4)
O(23)	-C(23)	-N(19)	-C(20)	173.8(2)	C(10)	-N(1)	-C(2)	-C(11)	177.6(2)
O(24)	-C(23)	-N(19)	-C(18)	-179.3(2)	C(10)	-C(5)	-C(4)	-C(18)	178.1(2)
O(24)	-C(23)	-N(19)	-C(20)	-6.5(3)	C(11)	-C(12)	-C(13)	-C(14)	1.1(4)
N(1)	-C(2)	-C(3)	-C(4)	-0.2(4)	C(11)	-C(16)	-C(15)	-C(14)	-0.1(4)
N(1)	-C(2)	-C(11)	-C(12)	170.8(2)	C(12)	-C(11)	-C(16)	-C(15)	-0.2(4)
N(1)	-C(2)	-C(11)	-C(16)	-10.9(3)	C(12)	-C(13)	-O(13)	-C(17)	175.5(3)
N(1)	-C(10)	-C(5)	-C(4)	1.0(4)	C(12)	-C(13)	-C(14)	-C(15)	-1.4(4)
N(1)	-C(10)	-C(5)	-C(6)	179.7(2)	C(13)	-C(12)	-C(11)	-C(16)	-0.3(4)
N(1)	-C(10)	-C(9)	-C(8)	-179.1(2)	C(13)	-C(14)	-O(14)	-C(17)	6.5(3)
N(19)	-C(18)	-C(4)	-C(3)	-10.5(3)	C(13)	-C(14)	-C(15)	-C(16)	0.9(4)
N(19)	-C(18)	-C(4)	-C(5)	169.4(2)	C(14)	-C(13)	-O(13)	-C(17)	-5.7(3)
N(19)	-C(20)	-O(21)	-C(22)	30.8(2)	C(15)	-C(14)	-O(14)	-C(17)	-173.8(3)
N(19)	-C(23)	-O(24)	-C(25)	-152.3(2)	C(18)	-N(19)	-C(20)	-C(29)	-127.0(2)
C(2)	-N(1)	-C(10)	-C(5)	0.3(4)	C(18)	-N(19)	-C(20)	-C(30)	105.4(2)
C(2)	-N(1)	-C(10)	-C(9)	-179.5(2)	C(18)	-C(22)	-O(21)	-C(20)	-37.8(2)
C(2)	-C(3)	-C(4)	-C(5)	1.6(4)	C(20)	-N(19)	-C(18)	-C(22)	-9.0(2)
C(2)	-C(3)	-C(4)	-C(18)	-178.5(2)	C(22)	-O(21)	-C(20)	-C(29)	150.2(2)
C(2)	-C(11)	-C(12)	-C(13)	178.0(2)	C(22)	-O(21)	-C(20)	-C(30)	-86.0(3)
C(2)	-C(11)	-C(16)	-C(15)	-178.5(2)	C(22)	-C(18)	-N(19)	-C(23)	165.1(2)

C(3)	-C(2)	-N(1)	-C(10)	-0.7(4)	C(23)	-O(24)	-C(25)	-C(26)	48.7(3)
C(3)	-C(2)	-C(11)	-C(12)	-10.9(4)	C(23)	-O(24)	-C(25)	-C(27)	-75.3(3)
C(3)	-C(2)	-C(11)	-C(16)	167.5(2)	C(23)	-O(24)	-C(25)	-C(28)	166.5(3)
C(3)	-C(4)	-C(5)	-C(6)	179.5(2)	C(23)	-N(19)	-C(20)	-C(29)	59.7(3)
C(3)	-C(4)	-C(5)	-C(10)	-1.9(3)	C(23)	-N(19)	-C(20)	-C(30)	-67.9(3)
C(3)	-C(4)	-C(18)	-C(22)	103.6(3)					

TABLE 6: Anisotropic atomic displacement parameters (\AA^2).

ATOM	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
O(13)	0.031(1)	0.046(1)	0.066(2)	-0.018(1)	0.024(1)	-0.011(1)
O(14)	0.040(1)	0.036(1)	0.054(1)	-0.013(1)	0.024(1)	-0.0041(9)
O(21)	0.023(1)	0.030(1)	0.035(1)	0.0081(8)	0.0080(8)	-0.0052(8)
O(23)	0.025(1)	0.028(1)	0.031(1)	0.0030(8)	0.0056(8)	-0.0042(8)
O(24)	0.029(1)	0.034(1)	0.030(1)	0.0021(8)	0.0096(8)	-0.0154(8)
N(1)	0.025(1)	0.021(1)	0.030(1)	0.0042(9)	0.006(1)	-0.0059(9)
N(19)	0.022(1)	0.020(1)	0.027(1)	0.0016(9)	0.0064(9)	-0.0074(9)
C(2)	0.025(1)	0.019(1)	0.026(1)	0.005(1)	0.005(1)	-0.003(1)
C(3)	0.023(1)	0.020(1)	0.030(1)	0.002(1)	0.008(1)	-0.006(1)
C(4)	0.025(1)	0.018(1)	0.025(1)	0.005(1)	0.006(1)	-0.004(1)
C(5)	0.023(1)	0.022(1)	0.027(1)	0.007(1)	0.006(1)	-0.003(1)
C(6)	0.028(1)	0.025(1)	0.034(2)	0.005(1)	0.011(1)	-0.004(1)
C(7)	0.026(1)	0.035(2)	0.042(2)	0.009(1)	0.013(1)	-0.003(1)
C(8)	0.024(1)	0.034(2)	0.044(2)	0.009(1)	0.008(1)	-0.010(1)
C(9)	0.028(1)	0.025(1)	0.036(2)	0.004(1)	0.006(1)	-0.010(1)
C(10)	0.025(1)	0.021(1)	0.029(1)	0.007(1)	0.006(1)	-0.005(1)
C(11)	0.027(1)	0.018(1)	0.029(1)	0.003(1)	0.007(1)	-0.003(1)
C(12)	0.029(1)	0.022(1)	0.036(2)	-0.003(1)	0.008(1)	-0.007(1)
C(13)	0.026(1)	0.027(1)	0.039(2)	0.003(1)	0.008(1)	-0.005(1)
C(14)	0.034(2)	0.023(1)	0.032(2)	0.001(1)	0.012(1)	0.001(1)
C(15)	0.039(2)	0.018(1)	0.031(2)	-0.002(1)	0.008(1)	-0.007(1)
C(16)	0.030(1)	0.019(1)	0.031(2)	0.002(1)	0.007(1)	-0.006(1)
C(17)	0.036(2)	0.038(2)	0.040(2)	0.002(1)	0.014(2)	-0.001(1)
C(18)	0.022(1)	0.019(1)	0.031(1)	0.003(1)	0.010(1)	-0.004(1)
C(20)	0.021(1)	0.026(1)	0.027(1)	0.003(1)	0.006(1)	-0.005(1)
C(22)	0.022(1)	0.026(1)	0.036(2)	0.002(1)	0.010(1)	-0.007(1)
C(23)	0.030(1)	0.014(1)	0.030(1)	-0.001(1)	0.012(1)	-0.006(1)
C(25)	0.032(2)	0.035(2)	0.032(2)	0.004(1)	0.013(1)	-0.012(1)

C(26)	0.051(2)	0.040(2)	0.048(2)	-0.005(2)	0.028(2)	-0.010(2)
C(27)	0.074(3)	0.042(2)	0.048(2)	0.017(2)	0.032(2)	0.000(2)
C(28)	0.043(2)	0.097(3)	0.045(2)	0.009(2)	0.017(2)	-0.034(2)
C(29)	0.024(2)	0.038(2)	0.042(2)	0.008(1)	0.011(1)	0.002(1)
C(30)	0.032(2)	0.033(2)	0.034(2)	-0.003(1)	0.008(1)	-0.014(1)

The anisotropic displacement parameter exponent takes the form:

$$-2\pi^2(h^2 a^{*2} U^{11} + k^2 b^{*2} U^{22} + \dots + 2hka^* b^* U^{12})$$

TABLE 7: Hydrogen atom coordinates and displacement parameters.

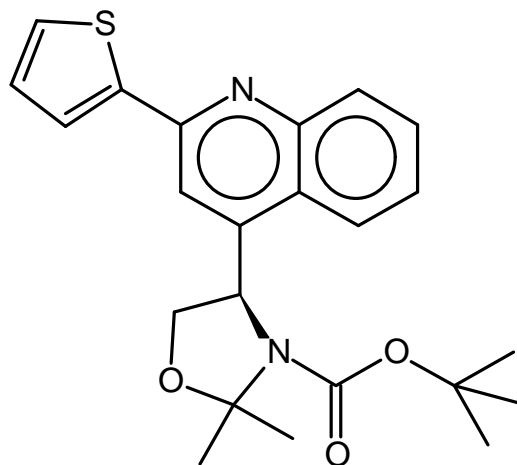
ATOM	x	y	z	U_{iso}
H(3)	0.342(2)	0.338(2)	0.154(3)	0.026(7)
H(6)	0.679(2)	0.195(2)	-0.058(3)	0.028(7)
H(7)	0.861(3)	0.278(2)	-0.052(3)	0.041(8)
H(8)	0.907(2)	0.462(2)	0.112(3)	0.028(7)
H(9)	0.762(2)	0.562(2)	0.236(3)	0.030(7)
H(12)	0.205(2)	0.458(2)	0.223(3)	0.031(7)
H(15)	0.372(2)	0.780(2)	0.590(3)	0.037(8)
H(16)	0.496(2)	0.668(2)	0.433(3)	0.032(7)
H(18)	0.530(2)	0.119(2)	0.001(3)	0.032(7)
H(171)	-0.060(3)	0.713(3)	0.450(3)	0.052(9)
H(172)	0.027(3)	0.631(3)	0.593(4)	0.06(1)
H(221)	0.431(2)	0.255(2)	-0.230(3)	0.020(6)
H(222)	0.426(2)	0.110(2)	-0.266(3)	0.028(7)
H(261)	0.357(3)	0.199(3)	0.416(4)	0.08(1)
H(262)	0.236(3)	0.194(2)	0.466(3)	0.041(8)
H(263)	0.212(3)	0.249(3)	0.325(4)	0.05(1)
H(271)	0.302(3)	-0.026(2)	0.462(3)	0.048(9)
H(272)	0.410(4)	-0.013(4)	0.394(5)	0.11(2)
H(273)	0.292(3)	-0.101(3)	0.305(4)	0.08(1)
H(281)	0.069(3)	0.059(2)	0.327(4)	0.053(9)
H(282)	0.042(3)	0.129(3)	0.186(4)	0.08(1)

H(283)	0.076(3)	-0.015(3)	0.161(4)	0.09(1)
H(291)	0.078(2)	0.175(2)	-0.048(3)	0.030(7)
H(292)	0.044(3)	0.220(2)	-0.215(3)	0.042(9)
H(293)	0.123(3)	0.296(3)	-0.077(3)	0.048(9)
H(301)	0.184(2)	-0.025(2)	-0.163(3)	0.032(7)
H(302)	0.136(3)	0.029(2)	-0.341(3)	0.038(8)
H(303)	0.282(3)	-0.016(2)	-0.260(3)	0.052(9)

TABLE 8: Bond lengths (Å) and angles (°) involving H atoms.

C(3) -H(3)	0.96(2)	C(26) -H(262)	0.96(3)
C(6) -H(6)	1.00(2)	C(26) -H(263)	0.92(3)
C(7) -H(7)	1.05(3)	C(27) -H(271)	1.00(3)
C(8) -H(8)	0.99(2)	C(27) -H(272)	1.01(4)
C(9) -H(9)	0.91(2)	C(27) -H(273)	0.95(4)
C(12) -H(12)	0.96(2)	C(28) -H(281)	1.00(3)
C(15) -H(15)	0.96(3)	C(28) -H(282)	0.98(4)
C(16) -H(16)	1.01(2)	C(28) -H(283)	1.00(4)
C(17) -H(171)	1.05(3)	C(29) -H(291)	1.05(2)
C(17) -H(172)	0.99(3)	C(29) -H(292)	0.94(3)
C(18) -H(18)	1.01(2)	C(29) -H(293)	0.99(3)
C(22) -H(221)	1.01(2)	C(30) -H(301)	1.02(3)
C(22) -H(222)	1.03(2)	C(30) -H(302)	1.07(3)
C(26) -H(261)	1.01(3)	C(30) -H(303)	0.96(3)
C(2) -C(3) -H(3)	118(1)	C(25) -C(26) -H(262)	107(2)
C(4) -C(3) -H(3)	120(1)	C(25) -C(26) -H(263)	110(2)
C(5) -C(6) -H(6)	120(1)	H(261)-C(26) -H(262)	108(3)
C(7) -C(6) -H(6)	119(1)	H(261)-C(26) -H(263)	113(3)
C(6) -C(7) -H(7)	121(1)	H(262)-C(26) -H(263)	105(2)
C(8) -C(7) -H(7)	118(1)	C(25) -C(27) -H(271)	110(2)
C(7) -C(8) -H(8)	121(1)	C(25) -C(27) -H(272)	107(2)
C(9) -C(8) -H(8)	119(1)	C(25) -C(27) -H(273)	111(2)
C(8) -C(9) -H(9)	122(2)	H(271)-C(27) -H(272)	104(3)
C(10) -C(9) -H(9)	117(2)	H(271)-C(27) -H(273)	104(3)
C(11) -C(12) -H(12)	123(2)	H(272)-C(27) -H(273)	120(3)
C(13) -C(12) -H(12)	120(2)	C(25) -C(28) -H(281)	109(2)
C(14) -C(15) -H(15)	122(2)	C(25) -C(28) -H(282)	109(2)

C(16) -C(15) -H(15)	121(2)	C(25) -C(28) -H(283)	109(2)
C(11) -C(16) -H(16)	118(1)	H(281)-C(28) -H(282)	106(3)
C(15) -C(16) -H(16)	120(1)	H(281)-C(28) -H(283)	109(3)
O(13) -C(17) -H(171)	104(2)	H(282)-C(28) -H(283)	114(3)
O(13) -C(17) -H(172)	112(2)	C(20) -C(29) -H(291)	112(1)
O(14) -C(17) -H(171)	111(2)	C(20) -C(29) -H(292)	108(2)
O(14) -C(17) -H(172)	109(2)	C(20) -C(29) -H(293)	110(2)
H(171)-C(17) -H(172)	113(2)	H(291)-C(29) -H(292)	110(2)
N(19) -C(18) -H(18)	108(1)	H(291)-C(29) -H(293)	113(2)
C(4) -C(18) -H(18)	109(1)	H(292)-C(29) -H(293)	103(2)
C(22) -C(18) -H(18)	112(1)	C(20) -C(30) -H(301)	110(1)
O(21) -C(22) -H(221)	107(1)	C(20) -C(30) -H(302)	107(1)
O(21) -C(22) -H(222)	109(1)	C(20) -C(30) -H(303)	111(2)
C(18) -C(22) -H(221)	113(1)	H(301)-C(30) -H(302)	113(2)
C(18) -C(22) -H(222)	112(1)	H(301)-C(30) -H(303)	114(2)
H(221)-C(22) -H(222)	111(2)	H(302)-C(30) -H(303)	102(2)
C(25) -C(26) -H(261)	113(2)		

**181d**

10.4 DISCUSSIÓ DE L'ESTRUCTURA 181d

TABLE 1. Crystal data and structure refinement for **181d**.

Empirical formula	$C_{23}H_{26}N_2O_3S$	
Formula weight	410.52	
Temperature	298(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2(1)	
Unit cell dimensions	$a = 9.351(2)$ Å	$\alpha = 90^\circ$.
	$b = 10.561(4)$ Å	$\beta = 112.863(13)^\circ$.
	$c = 11.992(3)$ Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	1091.4(6) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.249 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.174 mm ⁻¹	
F(000)	436	
Crystal size	0.45 x 0.40 x 0.25 mm ³	
θ range for data collection	1.84 to 25.03°.	
Index ranges	$-11 \leq h \leq 10$, $-7 \leq k \leq 12$, $-14 \leq l \leq 14$	
Reflections collected	4627	
Independent reflections	3197 [R(int) = 0.0170]	
Absorption correction	Sadabs	
Max. and min. transmission	1.000000 and 0.767807	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	3197 / 1 / 263	
Goodness-of-fit on F ²	1.061	
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0413, wR2 = 0.1079	
R indices (all data)	R1 = 0.0503, wR2 = 0.1155	
Absolute structure parameter	0.06(11)	
Extinction coefficient	0.0113(23)	

Largest diff. peak and hole

0.258 and -0.302 e.Å⁻³**TABLE 2.** Atomic coordinates (x 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (Å²x 10³) for 181d. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
S(1)	5943(1)	7602(1)	4884(1)	61(1)
O(1)	12270(2)	7304(3)	2833(2)	60(1)
O(2)	8868(3)	8908(2)	-214(2)	57(1)
O(3)	7594(2)	7119(2)	-71(2)	46(1)
N(1)	7557(3)	5635(3)	4077(2)	42(1)
N(2)	9994(2)	7435(3)	1239(2)	40(1)
C(1)	6915(3)	7826(3)	3956(2)	42(1)
C(2)	6981(4)	9128(3)	3655(3)	51(1)
C(3)	6108(4)	9859(4)	4214(3)	58(1)
C(4)	5520(4)	9155(4)	4865(3)	55(1)
C(5)	7639(3)	6752(3)	3611(2)	39(1)
C(6)	8420(3)	6952(3)	2827(2)	40(1)
C(7)	9131(3)	5966(3)	2499(2)	38(1)
C(8)	9042(3)	4740(3)	2973(2)	40(1)
C(9)	8259(3)	4634(3)	3781(2)	42(1)
C(10)	8228(4)	3446(3)	4309(3)	50(1)
C(11)	8906(3)	2413(4)	4053(3)	56(1)
C(12)	9652(4)	2505(4)	3238(3)	58(1)
C(13)	9713(4)	3637(3)	2709(3)	50(1)
C(14)	10055(3)	6146(3)	1726(3)	42(1)
C(15)	11807(4)	6053(4)	2472(3)	53(1)
C(16)	11512(3)	8094(3)	1819(3)	52(1)
C(17)	12387(4)	8119(5)	987(4)	83(1)
C(18)	11338(5)	9380(4)	2307(4)	75(1)
C(19)	8823(3)	7899(3)	267(2)	40(1)
C(20)	6071(3)	7544(4)	-941(2)	46(1)

C(21)	6135(4)	7697(4)	-2173(3)	64(1)
C(22)	5582(5)	8732(4)	-485(4)	78(1)
C(23)	5046(4)	6441(4)	-943(4)	72(1)

TABLE 3: Bond lengths [Å] and angles [°] for **181d**.

S(1)-C(4)	1.686(4)	C(16)-C(18)	1.513(5)
S(1)-C(1)	1.705(3)	C(16)-C(17)	1.517(5)
O(1)-C(15)	1.405(5)	C(20)-C(23)	1.508(5)
O(1)-C(16)	1.417(4)	C(20)-C(22)	1.509(5)
O(2)-C(19)	1.221(4)	C(20)-C(21)	1.510(4)
O(3)-C(19)	1.342(3)	C(4)-S(1)-C(1)	92.2(2)
O(3)-C(20)	1.471(3)	C(15)-O(1)-C(16)	107.3(2)
N(1)-C(5)	1.321(4)	C(19)-O(3)-C(20)	120.4(2)
N(1)-C(9)	1.362(4)	C(5)-N(1)-C(9)	118.0(2)
N(2)-C(19)	1.344(3)	C(19)-N(2)-C(14)	125.0(2)
N(2)-C(14)	1.473(4)	C(19)-N(2)-C(16)	122.9(3)
N(2)-C(16)	1.489(4)	C(14)-N(2)-C(16)	111.3(2)
C(1)-C(2)	1.429(5)	C(2)-C(1)-C(5)	127.2(3)
C(1)-C(5)	1.461(4)	C(2)-C(1)-S(1)	112.6(2)
C(2)-C(3)	1.462(4)	C(5)-C(1)-S(1)	120.1(2)
C(3)-C(4)	1.342(5)	C(1)-C(2)-C(3)	107.8(3)
C(5)-C(6)	1.412(4)	C(4)-C(3)-C(2)	113.7(4)
C(6)-C(7)	1.373(4)	C(3)-C(4)-S(1)	113.6(3)
C(7)-C(8)	1.430(4)	N(1)-C(5)-C(6)	123.0(3)
C(7)-C(14)	1.504(4)	N(1)-C(5)-C(1)	117.6(2)
C(8)-C(13)	1.416(4)	C(6)-C(5)-C(1)	119.3(3)
C(8)-C(9)	1.428(4)	C(7)-C(6)-C(5)	120.8(3)
C(9)-C(10)	1.411(4)	C(6)-C(7)-C(8)	117.6(2)
C(10)-C(11)	1.356(5)	C(6)-C(7)-C(14)	122.6(3)
C(11)-C(12)	1.408(5)	C(8)-C(7)-C(14)	119.7(2)
C(12)-C(13)	1.365(5)	C(13)-C(8)-C(9)	118.4(3)
C(14)-C(15)	1.534(4)	C(13)-C(8)-C(7)	123.9(3)

C(9)-C(8)-C(7)	117.7(3)	N(2)-C(16)-C(18)	112.0(3)
N(1)-C(9)-C(10)	118.4(3)	O(1)-C(16)-C(17)	111.0(3)
N(1)-C(9)-C(8)	122.9(3)	N(2)-C(16)-C(17)	111.1(3)
C(10)-C(9)-C(8)	118.7(3)	C(18)-C(16)-C(17)	113.9(3)
C(11)-C(10)-C(9)	121.4(3)	O(2)-C(19)-O(3)	125.1(2)
C(10)-C(11)-C(12)	120.2(3)	O(2)-C(19)-N(2)	124.2(3)
C(13)-C(12)-C(11)	120.3(3)	O(3)-C(19)-N(2)	110.6(2)
C(12)-C(13)-C(8)	121.0(3)	O(3)-C(20)-C(23)	101.8(3)
N(2)-C(14)-C(7)	114.7(2)	O(3)-C(20)-C(22)	110.0(3)
N(2)-C(14)-C(15)	99.1(2)	C(23)-C(20)-C(22)	111.1(3)
C(7)-C(14)-C(15)	111.8(2)	O(3)-C(20)-C(21)	109.3(2)
O(1)-C(15)-C(14)	104.5(3)	C(23)-C(20)-C(21)	110.4(3)
O(1)-C(16)-N(2)	101.2(2)	C(22)-C(20)-C(21)	113.5(3)
O(1)-C(16)-C(18)	106.9(3)		

TABLE 4: Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **181d**. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
S(1)	67(1)	60(1)	69(1)	-1(1)	42(1)	-2(1)
O(1)	48(1)	65(2)	56(1)	3(1)	7(1)	-2(1)
O(2)	59(1)	52(2)	55(1)	19(1)	18(1)	-9(1)
O(3)	47(1)	44(1)	42(1)	8(1)	13(1)	-4(1)
N(1)	46(1)	39(2)	44(1)	6(1)	20(1)	2(1)
N(2)	42(1)	41(2)	38(1)	3(1)	17(1)	0(1)
C(1)	43(1)	47(2)	37(1)	-1(1)	18(1)	3(1)
C(2)	76(2)	36(2)	54(2)	5(1)	40(2)	22(2)
C(3)	74(2)	45(2)	64(2)	3(2)	37(2)	15(2)
C(4)	49(2)	62(2)	58(2)	-7(2)	27(2)	5(2)
C(5)	43(1)	38(2)	37(1)	1(1)	15(1)	1(1)
C(6)	52(2)	35(2)	36(1)	5(1)	20(1)	5(1)
C(7)	43(1)	39(2)	30(1)	2(1)	13(1)	4(1)

C(8)	44(2)	36(2)	38(1)	0(1)	12(1)	4(1)
C(9)	43(2)	40(2)	39(1)	2(1)	12(1)	-2(1)
C(10)	51(2)	46(2)	52(2)	13(2)	18(1)	-3(2)
C(11)	55(2)	38(2)	66(2)	9(2)	14(2)	1(2)
C(12)	65(2)	38(2)	69(2)	0(2)	23(2)	10(2)
C(13)	58(2)	41(2)	51(2)	0(1)	23(1)	6(2)
C(14)	48(2)	38(2)	42(1)	-3(1)	20(1)	6(1)
C(15)	47(2)	58(2)	57(2)	6(2)	23(2)	11(2)
C(16)	44(2)	56(2)	54(2)	3(2)	16(1)	-7(1)
C(17)	59(2)	107(4)	93(3)	19(3)	39(2)	-7(2)
C(18)	79(3)	55(3)	73(2)	-9(2)	11(2)	-14(2)
C(19)	46(2)	41(2)	40(1)	2(1)	22(1)	-2(1)
C(20)	41(1)	46(2)	49(2)	3(2)	16(1)	5(2)
C(21)	64(2)	74(3)	45(2)	9(2)	12(1)	-1(2)
C(22)	71(2)	67(3)	99(3)	-10(2)	38(2)	11(2)
C(23)	57(2)	71(3)	83(3)	15(2)	20(2)	-14(2)

TABLE 5: Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **181d**.

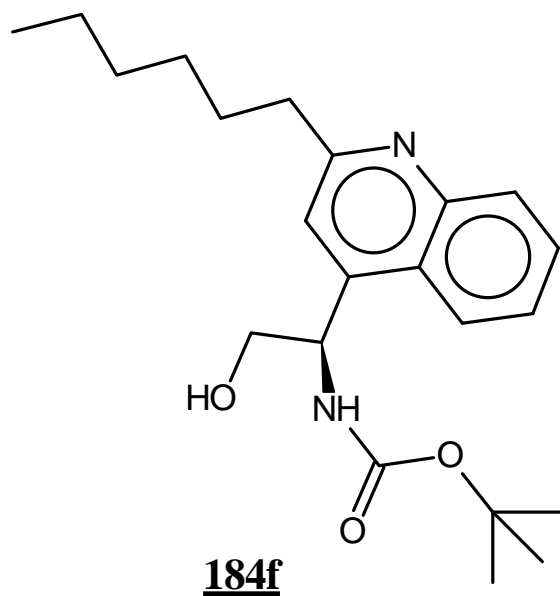
	x	y	z	U(eq)
H(2A)	7489(4)	9452(3)	3187(3)	61
H(3A)	5973(4)	10731(4)	4125(3)	70
H(4A)	4935(4)	9492(4)	5269(3)	65
H(6A)	8454(3)	7760(3)	2531(2)	48
H(10A)	7731(4)	3370(3)	4844(3)	60
H(11A)	8879(3)	1641(4)	4417(3)	67
H(12A)	10105(4)	1791(4)	3058(3)	70
H(13A)	10202(4)	3685(3)	2167(3)	60
H(14A)	9739(3)	5524(3)	1067(3)	50
H(15A)	12019(4)	5508(4)	3170(3)	64
H(15B)	12342(4)	5720(4)	1986(3)	64
H(17A)	11853(4)	8659(5)	308(4)	125

H(17B)	12443(4)	7277(5)	705(4)	125
H(17C)	13417(4)	8436(5)	1421(4)	125
H(18A)	10827(5)	9946(4)	1645(4)	112
H(18B)	12344(5)	9710(4)	2795(4)	112
H(18C)	10731(5)	9301(4)	2791(4)	112
H(21A)	6791(4)	8401(4)	-2159(3)	95
H(21B)	5109(4)	7847(4)	-2766(3)	95
H(21C)	6547(4)	6939(4)	-2378(3)	95
H(22A)	6251(5)	9418(4)	-493(4)	117
H(22B)	5653(5)	8597(4)	327(4)	117
H(22C)	4531(5)	8936(4)	-998(4)	117
H(23A)	5380(4)	5699(4)	-1236(4)	108
H(23B)	3991(4)	6631(4)	-1458(4)	108
H(23C)	5114(4)	6292(4)	-134(4)	108

TABLE 6. Torsion angles [°] for **181d**.

C(4)-S(1)-C(1)-C(2)	2.4(3)	C(1)-C(5)-C(6)-C(7)	179.1(2)
C(4)-S(1)-C(1)-C(5)	179.2(2)	C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	0.3(4)
C(5)-C(1)-C(2)-C(3)	-179.1(3)	C(5)-C(6)-C(7)-C(14)	-176.4(2)
S(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-2.6(3)	C(6)-C(7)-C(8)-C(13)	179.7(3)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	1.4(4)	C(14)-C(7)-C(8)-C(13)	-3.5(4)
C(2)-C(3)-C(4)-S(1)	0.3(4)	C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-1.8(4)
C(1)-S(1)-C(4)-C(3)	-1.6(3)	C(14)-C(7)-C(8)-C(9)	175.0(2)
C(9)-N(1)-C(5)-C(6)	-0.2(4)	C(5)-N(1)-C(9)-C(10)	177.7(3)
C(9)-N(1)-C(5)-C(1)	-178.6(2)	C(5)-N(1)-C(9)-C(8)	-1.4(4)
C(2)-C(1)-C(5)-N(1)	173.8(3)	C(13)-C(8)-C(9)-N(1)	-179.0(3)
S(1)-C(1)-C(5)-N(1)	-2.5(3)	C(7)-C(8)-C(9)-N(1)	2.4(4)
C(2)-C(1)-C(5)-C(6)	-4.6(4)	C(13)-C(8)-C(9)-C(10)	1.9(4)
S(1)-C(1)-C(5)-C(6)	179.1(2)	C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-176.7(3)
N(1)-C(5)-C(6)-C(7)	0.7(4)	N(1)-C(9)-C(10)-C(11)	-179.9(3)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-0.8(5)	C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	0.7(5)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	-0.6(5)	C(11)-C(12)-C(13)-C(8)	0.5(5)

C(9)-C(8)-C(13)-C(12)	-1.8(4)	C(19)-N(2)-C(16)-O(1)	175.2(2)
C(7)-C(8)-C(13)-C(12)	176.7(3)	C(14)-N(2)-C(16)-O(1)	-14.7(3)
C(19)-N(2)-C(14)-C(7)	-80.1(3)	C(19)-N(2)-C(16)-C(18)	61.7(4)
C(16)-N(2)-C(14)-C(7)	110.1(3)	C(14)-N(2)-C(16)-C(18)	-128.2(3)
C(19)-N(2)-C(14)-C(15)	160.8(3)	C(19)-N(2)-C(16)-C(17)	-66.9(4)
C(16)-N(2)-C(14)-C(15)	-9.1(3)	C(14)-N(2)-C(16)-C(17)	103.2(3)
C(6)-C(7)-C(14)-N(2)	-6.4(4)	C(20)-O(3)-C(19)-O(2)	-11.2(4)
C(8)-C(7)-C(14)-N(2)	177.0(2)	C(20)-O(3)-C(19)-N(2)	167.0(2)
C(6)-C(7)-C(14)-C(15)	105.4(3)	C(14)-N(2)-C(19)-O(2)	-170.6(3)
C(8)-C(7)-C(14)-C(15)	-71.2(3)	C(16)-N(2)-C(19)-O(2)	-1.9(4)
C(16)-O(1)-C(15)-C(14)	-42.8(3)	C(14)-N(2)-C(19)-O(3)	11.2(3)
N(2)-C(14)-C(15)-O(1)	30.1(3)	C(16)-N(2)-C(19)-O(3)	179.9(2)
C(7)-C(14)-C(15)-O(1)	-91.1(3)	C(19)-O(3)-C(20)-C(23)	-174.3(3)
C(15)-O(1)-C(16)-N(2)	35.2(3)	C(19)-O(3)-C(20)-C(22)	-56.4(3)
C(15)-O(1)-C(16)-C(18)	152.5(3)	C(19)-O(3)-C(20)-C(21)	69.0(4)
C(15)-O(1)-C(16)-C(17)	-82.8(3)		



10.5 DISCUSSIÓ DE L'ESTRUCTURA 184f

TABLE 1: Crystal data and structure refinement for **184f**.

Empirical formula	$C_{22}H_{32}N_2O_3$	
Formula weight	372.50	
Temperature	298(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	$P2_12_12_1$	
Unit cell dimensions	$a = 5.06860(10)$ Å	$\alpha = 90^\circ$.
	$b = 15.7430(4)$ Å	$\beta = 90^\circ$.
	$c = 27.6668(2)$ Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	2207.67(7) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.121 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.074 mm ⁻¹	
F(000)	808	
Crystal size	0.50 x 0.15 x 0.05 mm ³	
θ range for data collection	1.47 to 25.03°.	
Index ranges	$-6 \leq h \leq 5$, $-13 \leq k \leq 18$, $-32 \leq l \leq 32$	
Reflections collected	9389	
Independent reflections	3887 [R(int) = 0.0409]	
Absorption correction	Sadabs	
Max. and min. transmission	1.000000 and 0.790872	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	3887 / 0 / 245	
Goodness-of-fit on F ²	1.119	
Final R indices [I > 2 σ (I)]	R1 = 0.0534, wR2 = 0.1247	
R indices (all data)	R1 = 0.0914, wR2 = 0.1462	
Absolute structure parameter	0.33(202)	
Extinction coefficient	0.0120(22)	
Largest diff. peak and hole	0.372 and -0.344 e.Å ⁻³	

TABLE 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **184f**. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	12620(4)	6428(2)	8690(1)	69(1)
O(2)	9300(5)	6014(2)	9174(1)	80(1)
O(3)	5204(4)	5913(1)	7628(1)	59(1)
N(1)	6041(5)	9166(2)	7569(1)	48(1)
N(2)	8411(5)	6390(2)	8423(1)	48(1)
C(1)	5166(6)	8753(2)	7954(1)	47(1)
C(2)	6122(6)	7938(2)	8079(1)	45(1)
C(3)	8045(5)	7546(2)	7818(1)	39(1)
C(4)	9089(6)	7990(2)	7409(1)	42(1)
C(5)	7954(6)	8792(2)	7293(1)	45(1)
C(6)	8880(7)	9230(2)	6882(1)	54(1)
C(7)	10881(8)	8922(2)	6610(1)	61(1)
C(8)	12085(7)	8147(2)	6734(1)	60(1)
C(9)	11198(6)	7686(2)	7121(1)	49(1)
C(10)	3110(6)	9183(2)	8261(1)	56(1)
C(11)	4193(7)	9932(2)	8548(1)	61(1)
C(12)	2128(8)	10419(2)	8825(1)	71(1)
C(13)	3132(9)	11273(3)	9019(2)	95(1)
C(14)	1259(13)	11774(3)	9299(2)	116(2)
C(15)	2340(15)	12636(3)	9434(2)	148(3)
C(16)	9026(6)	6656(2)	7933(1)	42(1)
C(17)	10306(6)	6293(2)	8756(1)	49(1)
C(18)	11104(8)	5818(4)	9581(1)	92(2)
C(19)	12895(11)	5089(3)	9442(2)	111(2)
C(20)	9209(12)	5535(7)	9978(2)	243(6)
C(21)	12633(11)	6599(3)	9731(2)	112(2)
C(22)	7946(6)	6011(2)	7571(1)	51(1)

TABLE 3: Bond lengths [Å] and angles [°] for **184f**.

O(1)-C(17)	1.206(4)	N(1)-C(1)-C(10)	117.7(3)
O(2)-C(17)	1.338(4)	C(2)-C(1)-C(10)	120.4(3)
O(2)-C(18)	1.482(4)	C(3)-C(2)-C(1)	121.7(3)
O(3)-C(22)	1.407(4)	C(2)-C(3)-C(4)	117.6(3)
N(1)-C(1)	1.324(4)	C(2)-C(3)-C(16)	122.7(2)
N(1)-C(5)	1.367(4)	C(4)-C(3)-C(16)	119.6(2)
N(2)-C(17)	1.339(4)	C(9)-C(4)-C(5)	118.5(3)
N(2)-C(16)	1.453(4)	C(9)-C(4)-C(3)	124.0(3)
C(1)-C(2)	1.415(4)	C(5)-C(4)-C(3)	117.5(3)
C(1)-C(10)	1.505(4)	N(1)-C(5)-C(6)	118.4(3)
C(2)-C(3)	1.362(4)	N(1)-C(5)-C(4)	122.8(3)
C(3)-C(4)	1.432(4)	C(6)-C(5)-C(4)	118.7(3)
C(3)-C(16)	1.520(4)	C(7)-C(6)-C(5)	121.5(3)
C(4)-C(9)	1.416(4)	C(6)-C(7)-C(8)	120.1(3)
C(4)-C(5)	1.425(4)	C(9)-C(8)-C(7)	120.5(3)
C(5)-C(6)	1.409(4)	C(8)-C(9)-C(4)	120.6(3)
C(6)-C(7)	1.353(5)	C(1)-C(10)-C(11)	113.1(3)
C(7)-C(8)	1.406(5)	C(12)-C(11)-C(10)	114.1(3)
C(8)-C(9)	1.368(4)	C(11)-C(12)-C(13)	113.2(3)
C(10)-C(11)	1.524(4)	C(14)-C(13)-C(12)	116.4(4)
C(11)-C(12)	1.506(5)	C(13)-C(14)-C(15)	112.4(5)
C(12)-C(13)	1.536(6)	N(2)-C(16)-C(3)	113.1(2)
C(13)-C(14)	1.457(6)	N(2)-C(16)-C(22)	110.0(2)
C(14)-C(15)	1.511(7)	C(3)-C(16)-C(22)	111.0(2)
C(16)-C(22)	1.528(4)	O(1)-C(17)-O(2)	124.1(3)
C(18)-C(21)	1.513(7)	O(1)-C(17)-N(2)	124.9(3)
C(18)-C(19)	1.512(7)	O(2)-C(17)-N(2)	111.0(3)
C(18)-C(20)	1.525(6)	O(2)-C(18)-C(21)	110.8(4)
C(17)-O(2)-C(18)	119.3(3)	O(2)-C(18)-C(19)	109.6(4)
C(1)-N(1)-C(5)	118.4(2)	C(21)-C(18)-C(19)	112.3(4)
C(17)-N(2)-C(16)	121.4(2)	O(2)-C(18)-C(20)	102.6(3)
N(1)-C(1)-C(2)	121.8(3)	C(21)-C(18)-C(20)	111.2(5)

C(19)-C(18)-C(20) 109.8(5) O(3)-C(22)-C(16) 110.8(2)

TABLE 4: Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **184f**. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
O(1)	39(1)	101(2)	68(1)	14(1)	3(1)	-6(1)
O(2)	44(1)	131(2)	64(1)	35(2)	-2(1)	-4(1)
O(3)	46(1)	46(1)	85(2)	-17(1)	2(1)	-6(1)
N(1)	46(2)	35(1)	64(2)	0(1)	-2(1)	-2(1)
N(2)	34(1)	49(2)	61(2)	14(1)	1(1)	0(1)
C(1)	42(2)	33(2)	64(2)	-6(2)	-1(2)	-3(1)
C(2)	43(2)	35(2)	55(2)	2(1)	3(1)	-5(1)
C(3)	38(2)	31(1)	49(2)	-1(1)	-4(1)	-4(1)
C(4)	44(2)	35(2)	47(2)	-2(1)	-4(1)	-7(1)
C(5)	46(2)	33(2)	54(2)	1(1)	-5(1)	-8(1)
C(6)	62(2)	39(2)	61(2)	8(2)	-3(2)	-4(2)
C(7)	71(2)	55(2)	57(2)	10(2)	3(2)	-11(2)
C(8)	62(2)	56(2)	60(2)	-4(2)	11(2)	-7(2)
C(9)	49(2)	39(2)	58(2)	-1(1)	3(2)	-3(1)
C(10)	47(2)	43(2)	78(2)	-2(2)	3(2)	3(2)
C(11)	59(2)	59(2)	64(2)	-11(2)	-3(2)	6(2)
C(12)	71(2)	74(2)	69(2)	-16(2)	-1(2)	13(2)
C(13)	91(3)	101(3)	92(3)	-40(3)	-1(3)	4(3)
C(14)	149(5)	88(3)	111(3)	-18(3)	12(4)	17(4)
C(15)	240(8)	78(3)	128(4)	-25(3)	-2(5)	1(4)
C(16)	37(2)	36(2)	52(2)	6(1)	1(1)	1(1)
C(17)	43(2)	50(2)	54(2)	4(2)	6(2)	-2(2)
C(18)	54(2)	156(4)	65(2)	41(3)	-7(2)	-8(3)
C(19)	122(4)	68(3)	143(4)	17(3)	-69(4)	-5(3)
C(20)	89(4)	533(18)	107(4)	171(7)	-12(3)	-34(7)
C(21)	112(4)	128(4)	95(3)	-34(3)	-31(3)	26(3)

C(22) 51(2) 34(2) 69(2) 2(2) 4(2) 2(1)

TABLE 5: Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **184f**.

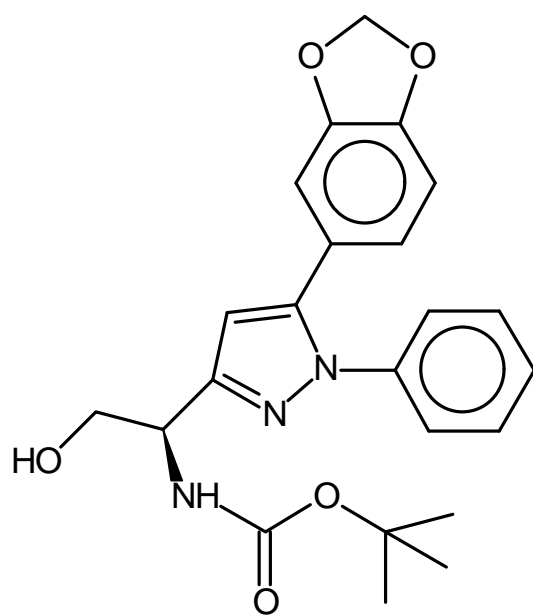
	x	y	z	U(eq)
H(3A)	4658(4)	5565(1)	7431(1)	89
H(2A)	6797(5)	6292(2)	8501(1)	58
H(2B)	5418(6)	7663(2)	8348(1)	53
H(6A)	8098(7)	9742(2)	6796(1)	65
H(7A)	11461(8)	9223(2)	6341(1)	74
H(8A)	13494(7)	7946(2)	6551(1)	71
H(9A)	11987(6)	7170(2)	7195(1)	59
H(10A)	2372(6)	8771(2)	8484(1)	67
H(10B)	1693(6)	9381(2)	8054(1)	67
H(11A)	5504(7)	9723(2)	8774(1)	73
H(11B)	5073(7)	10317(2)	8327(1)	73
H(12A)	1525(8)	10075(2)	9094(1)	86
H(12B)	629(8)	10521(2)	8615(1)	86
H(13A)	4665(9)	11165(3)	9220(2)	114
H(13B)	3712(9)	11614(3)	8747(2)	114
H(14A)	809(13)	11467(3)	9592(2)	139
H(14B)	-345(13)	11847(3)	9113(2)	139
H(15A)	1043(15)	12942(3)	9617(2)	223
H(15B)	2754(15)	12948(3)	9145(2)	223
H(15C)	3908(15)	12567(3)	9624(2)	223
H(16A)	10951(6)	6660(2)	7901(1)	50
H(19A)	11846(11)	4608(3)	9349(2)	166
H(19B)	13984(11)	4939(3)	9713(2)	166
H(19C)	13992(11)	5257(3)	9176(2)	166
H(20A)	8267(12)	5039(7)	9873(2)	364
H(20B)	7979(12)	5983(7)	10045(2)	364

H(20C)	10189(12)	5404(7)	10265(2)	364
H(21A)	11423(11)	7044(3)	9816(2)	168
H(21B)	13727(11)	6784(3)	9468(2)	168
H(21C)	13719(11)	6466(3)	10005(2)	168
H(22A)	8326(6)	6201(2)	7245(1)	61
H(22B)	8810(6)	5468(2)	7619(1)	61

TABLE 6: Torsion angles [°] for **184f**.

C(5)-N(1)-C(1)-C(2)	-1.1(4)
C(5)-N(1)-C(1)-C(10)	178.5(2)
N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	1.9(4)
C(10)-C(1)-C(2)-C(3)	-177.8(3)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	0.2(4)
C(1)-C(2)-C(3)-C(16)	-177.4(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(9)	176.1(3)
C(16)-C(3)-C(4)-C(9)	-6.3(4)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-2.7(4)
C(16)-C(3)-C(4)-C(5)	175.0(2)
C(1)-N(1)-C(5)-C(6)	179.8(3)
C(1)-N(1)-C(5)-C(4)	-1.6(4)
C(9)-C(4)-C(5)-N(1)	-175.3(3)
C(3)-C(4)-C(5)-N(1)	3.6(4)
C(9)-C(4)-C(5)-C(6)	3.3(4)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-177.9(3)
N(1)-C(5)-C(6)-C(7)	175.9(3)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-2.8(4)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	0.2(5)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	1.9(5)
C(7)-C(8)-C(9)-C(4)	-1.2(5)
C(5)-C(4)-C(9)-C(8)	-1.4(4)
C(3)-C(4)-C(9)-C(8)	179.9(3)
N(1)-C(1)-C(10)-C(11)	-71.1(4)

C(2)-C(1)-C(10)-C(11)	108.5(3)
C(1)-C(10)-C(11)-C(12)	175.0(3)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	-167.4(3)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-178.8(4)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-174.6(4)
C(17)-N(2)-C(16)-C(3)	-110.8(3)
C(17)-N(2)-C(16)-C(22)	124.4(3)
C(2)-C(3)-C(16)-N(2)	-19.5(4)
C(4)-C(3)-C(16)-N(2)	162.9(2)
C(2)-C(3)-C(16)-C(22)	104.7(3)
C(4)-C(3)-C(16)-C(22)	-72.8(3)
C(18)-O(2)-C(17)-O(1)	-2.7(6)
C(18)-O(2)-C(17)-N(2)	176.4(3)
C(16)-N(2)-C(17)-O(1)	1.5(5)
C(16)-N(2)-C(17)-O(2)	-177.7(3)
C(17)-O(2)-C(18)-C(21)	60.7(5)
C(17)-O(2)-C(18)-C(19)	-63.8(5)
C(17)-O(2)-C(18)-C(20)	179.6(5)
N(2)-C(16)-C(22)-O(3)	57.8(3)
C(3)-C(16)-C(22)-O(3)	-68.2(3)



227

10.6 DISCUSSIÓ DE L'ESTRUCTURA 227

TABLE 1: Crystal data and structure refinement for **227**.

Empirical formula	$C_{23}H_{25}N_3O_5$	
Formula weight	423.46	
Temperature	298(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	$P2_12_12_1$	
Unit cell dimensions	$a = 6.30540(10)$ Å	$\alpha = 90^\circ$.
	$b = 14.1137(2)$ Å	$\beta = 90^\circ$.
	$c = 24.06870(10)$ Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	2141.93(5) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.313 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.094 mm ⁻¹	
F(000)	896	
Crystal size	0.45 x 0.15 x 0.05 mm ³	
θ range for data collection	1.67 to 25.03°.	
Index ranges	$-7 \leq h \leq 6$, $-16 \leq k \leq 16$, $-24 \leq l \leq 28$	
Reflections collected	9150	
Independent reflections	3789 [R(int) = 0.0408]	
Absorption correction	Sadabs	
Max. and min. transmission	1.000000 and 0.588577	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	3789 / 0 / 281	
Goodness-of-fit on F ²	1.056	
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0453, wR2 = 0.1006	
R indices (all data)	R1 = 0.0698, wR2 = 0.1143	
Absolute structure parameter	0.35(150)	
Extinction coefficient	0.0132(15)	
Largest diff. peak and hole	0.199 and -0.165 e.Å ⁻³	

TABLE 2: Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **227**. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	8823(4)	10810(1)	13526(1)	61(1)
O(2)	12138(4)	11063(2)	13155(1)	68(1)
O(3)	811(3)	9562(1)	10403(1)	56(1)
O(4)	3435(3)	10028(1)	9808(1)	62(1)
O(5)	3089(3)	6773(1)	10047(1)	59(1)
N(1)	5211(4)	8132(2)	12131(1)	42(1)
N(2)	3899(4)	7800(2)	11721(1)	45(1)
N(3)	3867(4)	8735(1)	10303(1)	45(1)
C(1)	6573(5)	8809(2)	11936(1)	43(1)
C(2)	6135(5)	8897(2)	11378(1)	47(1)
C(3)	4477(4)	8269(2)	11269(1)	42(1)
C(4)	5099(5)	7659(2)	12660(1)	45(1)
C(5)	3205(6)	7252(2)	12811(1)	60(1)
C(6)	3091(6)	6723(2)	13298(1)	68(1)
C(7)	4824(7)	6625(2)	13632(1)	66(1)
C(8)	6691(7)	7054(2)	13484(1)	65(1)
C(9)	6857(6)	7553(2)	12992(1)	55(1)
C(10)	8101(4)	9359(2)	12266(1)	43(1)
C(11)	7525(5)	9787(2)	12771(1)	44(1)
C(12)	9001(5)	10341(2)	13025(1)	46(1)
C(13)	10986(5)	10482(2)	12808(1)	49(1)
C(14)	11594(5)	10081(2)	12317(1)	54(1)
C(15)	10112(5)	9512(2)	12049(1)	50(1)
C(16)	10630(6)	11411(2)	13548(1)	67(1)
C(17)	3410(5)	8026(2)	10725(1)	42(1)
C(18)	2557(5)	9453(2)	10192(1)	46(1)
C(19)	2280(6)	10838(2)	9569(1)	59(1)
C(20)	1729(7)	11530(2)	10023(1)	83(1)
C(21)	3960(8)	11261(2)	9190(2)	92(1)

C(22)	397(7)	10497(3)	9250(2)	92(1)
C(23)	4170(4)	7057(2)	10541(1)	44(1)

TABLE 3: Bond lengths [Å] and angles [°] for **227**.

O(1)-C(12)	1.379(3)	C(13)-C(14)	1.366(4)
O(1)-C(16)	1.422(4)	C(14)-C(15)	1.391(4)
O(2)-C(13)	1.377(3)	C(17)-C(23)	1.516(4)
O(2)-C(16)	1.427(4)	C(19)-C(22)	1.495(5)
O(3)-C(18)	1.222(3)	C(19)-C(20)	1.505(4)
O(4)-C(18)	1.347(3)	C(19)-C(21)	1.520(5)
O(4)-C(19)	1.473(3)	C(12)-O(1)-C(16)	104.7(2)
O(5)-C(23)	1.427(3)	C(13)-O(2)-C(16)	104.8(2)
N(1)-C(1)	1.368(3)	C(18)-O(4)-C(19)	122.1(2)
N(1)-N(2)	1.371(3)	C(1)-N(1)-N(2)	111.8(2)
N(1)-C(4)	1.440(3)	C(1)-N(1)-C(4)	131.2(2)
N(2)-C(3)	1.325(3)	N(2)-N(1)-C(4)	116.7(2)
N(3)-C(18)	1.336(3)	C(3)-N(2)-N(1)	104.7(2)
N(3)-C(17)	1.454(3)	C(18)-N(3)-C(17)	122.6(2)
C(1)-C(2)	1.378(4)	N(1)-C(1)-C(2)	105.7(2)
C(1)-C(10)	1.470(4)	N(1)-C(1)-C(10)	126.5(2)
C(2)-C(3)	1.395(4)	C(2)-C(1)-C(10)	127.7(3)
C(3)-C(17)	1.512(4)	C(1)-C(2)-C(3)	106.1(2)
C(4)-C(5)	1.374(4)	N(2)-C(3)-C(2)	111.7(2)
C(4)-C(9)	1.374(4)	N(2)-C(3)-C(17)	118.4(2)
C(5)-C(6)	1.393(4)	C(2)-C(3)-C(17)	129.8(2)
C(6)-C(7)	1.364(5)	C(5)-C(4)-C(9)	120.2(3)
C(7)-C(8)	1.371(5)	C(5)-C(4)-N(1)	118.0(3)
C(8)-C(9)	1.382(4)	C(9)-C(4)-N(1)	121.7(3)
C(10)-C(15)	1.388(4)	C(4)-C(5)-C(6)	119.4(3)
C(10)-C(11)	1.405(3)	C(7)-C(6)-C(5)	120.7(3)
C(11)-C(12)	1.360(4)	C(6)-C(7)-C(8)	119.3(3)
C(12)-C(13)	1.371(4)	C(7)-C(8)-C(9)	120.9(3)

C(4)-C(9)-C(8)	119.5(3)	N(3)-C(17)-C(3)	111.2(2)
C(15)-C(10)-C(11)	119.7(3)	N(3)-C(17)-C(23)	110.8(2)
C(15)-C(10)-C(1)	118.5(2)	C(3)-C(17)-C(23)	108.5(2)
C(11)-C(10)-C(1)	121.7(2)	O(3)-C(18)-N(3)	124.7(3)
C(12)-C(11)-C(10)	117.3(3)	O(3)-C(18)-O(4)	125.4(3)
C(11)-C(12)-C(13)	122.5(2)	N(3)-C(18)-O(4)	109.9(2)
C(11)-C(12)-O(1)	127.8(3)	O(4)-C(19)-C(22)	110.1(2)
C(13)-C(12)-O(1)	109.7(3)	O(4)-C(19)-C(20)	109.5(2)
C(14)-C(13)-C(12)	121.7(3)	C(22)-C(19)-C(20)	113.5(3)
C(14)-C(13)-O(2)	128.6(3)	O(4)-C(19)-C(21)	101.2(3)
C(12)-C(13)-O(2)	109.7(2)	C(22)-C(19)-C(21)	111.8(3)
C(13)-C(14)-C(15)	116.9(3)	C(20)-C(19)-C(21)	110.0(3)
C(10)-C(15)-C(14)	121.9(3)	O(5)-C(23)-C(17)	110.2(2)
O(1)-C(16)-O(2)	107.7(2)		

TABLE 4: Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **227**. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
O(1)	70(2)	63(1)	50(1)	-15(1)	0(1)	-3(1)
O(2)	62(1)	71(1)	72(2)	-8(1)	-10(1)	-14(1)
O(3)	50(1)	56(1)	61(1)	-1(1)	3(1)	10(1)
O(4)	71(2)	55(1)	59(1)	18(1)	7(1)	16(1)
O(5)	55(1)	66(1)	56(1)	-14(1)	-17(1)	5(1)
N(1)	46(1)	47(1)	33(1)	1(1)	-1(1)	-2(1)
N(2)	48(1)	49(1)	38(1)	-1(1)	0(1)	2(1)
N(3)	43(1)	50(1)	42(1)	8(1)	4(1)	6(1)
C(1)	49(2)	39(1)	40(2)	-1(1)	4(1)	4(1)
C(2)	55(2)	47(2)	40(2)	4(1)	6(1)	-1(1)
C(3)	44(2)	42(1)	40(1)	1(1)	3(1)	8(1)
C(4)	56(2)	42(1)	38(2)	-5(1)	5(1)	-3(1)
C(5)	65(2)	71(2)	44(2)	-4(2)	0(2)	-11(2)

C(6)	90(3)	65(2)	50(2)	-2(2)	16(2)	-23(2)
C(7)	101(3)	55(2)	42(2)	5(2)	1(2)	-6(2)
C(8)	87(3)	60(2)	47(2)	7(1)	-8(2)	5(2)
C(9)	60(2)	56(2)	50(2)	6(1)	-1(2)	-1(2)
C(10)	48(2)	39(1)	40(1)	1(1)	2(1)	2(1)
C(11)	42(2)	47(2)	44(2)	1(1)	5(1)	0(1)
C(12)	57(2)	44(1)	38(1)	-1(1)	-1(1)	3(1)
C(13)	46(2)	48(2)	54(2)	4(1)	-7(1)	-2(1)
C(14)	43(2)	60(2)	60(2)	2(2)	6(2)	-3(2)
C(15)	53(2)	50(2)	47(2)	-3(1)	10(1)	7(2)
C(16)	73(2)	62(2)	67(2)	-11(2)	-14(2)	-6(2)
C(17)	44(2)	48(1)	35(1)	4(1)	2(1)	1(1)
C(18)	51(2)	47(2)	40(1)	-4(1)	-5(1)	3(1)
C(19)	81(2)	43(2)	52(2)	4(1)	-7(2)	14(2)
C(20)	122(3)	55(2)	73(2)	-12(2)	-1(2)	12(2)
C(21)	137(4)	58(2)	82(3)	22(2)	20(3)	14(2)
C(22)	118(4)	69(2)	89(3)	4(2)	-45(3)	8(2)
C(23)	43(2)	49(2)	40(1)	2(1)	-4(1)	3(1)

TABLE 5: Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **227**.

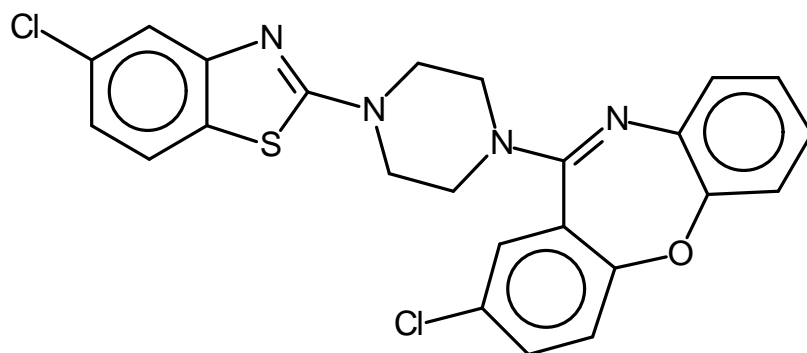
	x	y	z	U(eq)
H(5A)	3510(3)	6248(1)	9951(1)	89
H(3A)	5028(4)	8689(1)	10117(1)	54
H(2A)	6807(5)	9294(2)	11125(1)	57
H(5B)	2010(6)	7328(2)	12589(1)	72
H(6A)	1820(6)	6434(2)	13397(1)	82
H(7A)	4740(7)	6270(2)	13957(1)	79
H(8A)	7862(7)	7008(2)	13718(1)	77
H(9A)	8149(6)	7815(2)	12886(1)	66
H(11A)	6189(5)	9695(2)	12926(1)	53

H(14A)	12936(5)	10183(2)	12169(1)	65
H(15A)	10478(5)	9226(2)	11714(1)	60
H(16A)	11234(6)	11407(2)	13918(1)	81
H(16B)	10233(6)	12056(2)	13456(1)	81
H(17A)	1874(5)	8001(2)	10784(1)	51
H(20A)	2999(7)	11721(2)	10212(1)	125
H(20B)	782(7)	11233(2)	10283(1)	125
H(20C)	1052(7)	12075(2)	9864(1)	125
H(21A)	5141(8)	11472(2)	9409(2)	138
H(21B)	3370(8)	11789(2)	8992(2)	138
H(21C)	4429(8)	10790(2)	8931(2)	138
H(22A)	851(7)	10060(3)	8968(2)	138
H(22B)	-300(7)	11026(3)	9079(2)	138
H(22C)	-570(7)	10184(3)	9497(2)	138
H(23A)	5685(4)	7076(2)	10472(1)	53
H(23B)	3907(4)	6599(2)	10834(1)	53

TABLE 6: Torsion angles [°] for **227**.

C(1)-N(1)-N(2)-C(3)	0.7(3)	C(10)-C(11)-C(12)-O(1)	-178.2(2)
C(4)-N(1)-N(2)-C(3)	-172.9(2)	C(16)-O(1)-C(12)-C(11)	-169.9(3)
N(2)-N(1)-C(1)-C(2)	-1.2(3)	C(16)-O(1)-C(12)-C(13)	12.2(3)
C(4)-N(1)-C(1)-C(2)	171.3(3)	C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	0.8(4)
N(2)-N(1)-C(1)-C(10)	175.9(2)	O(1)-C(12)-C(13)-C(14)	178.9(2)
C(4)-N(1)-C(1)-C(10)	-11.7(4)	C(11)-C(12)-C(13)-O(2)	-179.3(2)
N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	1.1(3)	O(1)-C(12)-C(13)-O(2)	-1.3(3)
C(10)-C(1)-C(2)-C(3)	-175.9(3)	C(16)-O(2)-C(13)-C(14)	169.6(3)
N(1)-N(2)-C(3)-C(2)	0.0(3)	C(16)-O(2)-C(13)-C(12)	-10.2(3)
N(1)-N(2)-C(3)-C(17)	176.5(2)	C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-0.7(4)
C(1)-C(2)-C(3)-N(2)	-0.7(3)	O(2)-C(13)-C(14)-C(15)	179.5(3)
C(1)-C(2)-C(3)-C(17)	-176.7(3)	C(11)-C(10)-C(15)-C(14)	0.0(4)
C(1)-N(1)-C(4)-C(5)	158.7(3)	C(1)-C(10)-C(15)-C(14)	175.4(2)
N(2)-N(1)-C(4)-C(5)	-29.1(3)	C(13)-C(14)-C(15)-C(10)	0.3(4)

C(1)-N(1)-C(4)-C(9)	-25.9(4)	C(12)-O(1)-C(16)-O(2)	-18.4(3)
N(2)-N(1)-C(4)-C(9)	146.2(3)	C(13)-O(2)-C(16)-O(1)	17.7(3)
C(9)-C(4)-C(5)-C(6)	-0.7(4)	C(18)-N(3)-C(17)-C(3)	-96.0(3)
N(1)-C(4)-C(5)-C(6)	174.8(2)	C(18)-N(3)-C(17)-C(23)	143.4(2)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	1.5(5)	N(2)-C(3)-C(17)-N(3)	167.3(2)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	0.1(5)	C(2)-C(3)-C(17)-N(3)	-17.0(4)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-2.4(5)	N(2)-C(3)-C(17)-C(23)	-70.7(3)
C(5)-C(4)-C(9)-C(8)	-1.6(4)	C(2)-C(3)-C(17)-C(23)	105.0(3)
N(1)-C(4)-C(9)-C(8)	-176.9(2)	C(17)-N(3)-C(18)-O(3)	-4.6(4)
C(7)-C(8)-C(9)-C(4)	3.2(4)	C(17)-N(3)-C(18)-O(4)	176.3(2)
N(1)-C(1)-C(10)-C(15)	138.3(3)	C(19)-O(4)-C(18)-O(3)	-4.3(4)
C(2)-C(1)-C(10)-C(1)	-45.3(4)	C(19)-O(4)-C(18)-N(3)	174.8(2)
N(1)-C(1)-C(10)-C(1)	-46.4(4)	C(18)-O(4)-C(19)-C(22)	-63.8(4)
C(2)-C(1)-C(10)-C(11)	130.0(3)	C(18)-O(4)-C(19)-C(20)	61.6(4)
C(15)-C(10)-C(11)-C(12)	0.1(4)	C(18)-O(4)-C(19)-C(21)	177.7(3)
C(1)-C(10)-C(11)-C(12)	-175.1(2)	N(3)-C(17)-C(23)-O(5)	-61.7(3)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	-0.5(4)	C(3)-C(17)-C(23)-O(5)	176.1(2)



350

10.7 DISCUSSIÓ DE L'ESTRUCTURA 350

TABLE 1: Crystal data and structure refinement for **350**.

Empirical formula	$C_{24} H_{18} Cl_2 N_4 O S$	
Formula weight	481.38	
Temperature	298(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	$P2_1/n$	
Unit cell dimensions	$a = 16.4089(2)$ Å	$\alpha = 90^\circ$.
	$b = 8.137$ Å	$\beta = 95.78^\circ$.
	$c = 16.8501(2)$ Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	2238.49(4) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.428 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.409 mm ⁻¹	
F(000)	992	
Crystal size	0.50 x 0.40 x 0.25 mm ³	
Theta range for data collection	1.65 to 25.03°.	
Index ranges	$-19 \leq h \leq 18, -9 \leq k \leq 9, -20 \leq l \leq 11$	
Reflections collected	9119	
Independent reflections	3945 [R(int) = 0.0302]	
Absorption correction	Sadabs	
Max. and min. transmission	1.000000 and 0.489365	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	3945 / 0 / 289	
Goodness-of-fit on F ²	1.035	
Final R indices [I > 2σ (I)]	R1 = 0.0460, wR2 = 0.1215	
R indices (all data)	R1 = 0.0642, wR2 = 0.1337	
Largest diff. peak and hole	0.442 and -0.412 e.Å ⁻³	

TABLE 2: Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **350**. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
Cl(1)	5711(1)	2560(2)	5512(1)	135(1)
Cl(2)	6328(1)	4365(1)	-1151(1)	74(1)
S(1)	9016(1)	2709(1)	1577(1)	56(1)
O(1)	8848(1)	5188(2)	6972(1)	68(1)
N(1)	9535(1)	3189(3)	5790(1)	50(1)
N(2)	8692(1)	3610(2)	4634(1)	45(1)
N(3)	8521(1)	3881(3)	2949(1)	49(1)
N(4)	7671(1)	4330(2)	1751(1)	50(1)
C(1)	6638(2)	3347(5)	5952(2)	81(1)
C(2)	7320(2)	3174(4)	5546(2)	60(1)
C(3)	8073(2)	3787(3)	5881(1)	51(1)
C(4)	8113(2)	4559(4)	6626(2)	61(1)
C(5)	7422(2)	4721(5)	7022(2)	81(1)
C(6)	6682(2)	4145(5)	6686(2)	92(1)
C(7)	8817(1)	3568(3)	5459(1)	44(1)
C(8)	9719(2)	2982(3)	6613(2)	53(1)
C(9)	9408(2)	3936(3)	7194(2)	58(1)
C(10)	9662(2)	3746(4)	8000(2)	75(1)
C(11)	10255(2)	2588(5)	8224(2)	91(1)
C(12)	10585(2)	1652(5)	7664(2)	84(1)
C(13)	10326(2)	1852(4)	6870(2)	67(1)
C(14)	8243(2)	4985(3)	4233(1)	52(1)
C(15)	7876(2)	4483(3)	3415(1)	56(1)
C(16)	9375(2)	3134(3)	4191(1)	50(1)
C(17)	9063(2)	2634(3)	3354(1)	49(1)
C(18)	8327(2)	3738(3)	2146(1)	46(1)
C(19)	8363(2)	3133(3)	728(1)	50(1)
C(20)	7674(2)	4001(3)	943(1)	48(1)
C(21)	7047(2)	4389(3)	356(2)	53(1)

C(22)	7123(2)	3923(3)	-419(2)	54(1)
C(23)	7811(2)	3111(3)	-634(2)	60(1)
C(24)	8438(2)	2714(3)	-59(2)	59(1)

TABLE 3: Bond lengths [Å] and angles [°] for **350**.

Cl(1)-C(1)	1.745(4)	C(3)-C(4)	1.399(4)
Cl(2)-C(22)	1.741(3)	C(3)-C(7)	1.484(3)
S(1)-C(19)	1.733(3)	C(4)-C(5)	1.379(4)
S(1)-C(18)	1.766(2)	C(5)-C(6)	1.370(5)
O(1)-C(4)	1.384(4)	C(8)-C(9)	1.386(4)
O(1)-C(9)	1.397(3)	C(8)-C(13)	1.393(4)
N(1)-C(7)	1.289(3)	C(9)-C(10)	1.389(4)
N(1)-C(8)	1.399(3)	C(10)-C(11)	1.380(5)
N(2)-C(7)	1.386(3)	C(11)-C(12)	1.366(5)
N(2)-C(16)	1.459(3)	C(12)-C(13)	1.371(4)
N(2)-C(14)	1.466(3)	C(14)-C(15)	1.505(4)
N(3)-C(18)	1.364(3)	C(16)-C(17)	1.507(3)
N(3)-C(15)	1.464(3)	C(19)-C(24)	1.386(3)
N(3)-C(17)	1.471(3)	C(19)-C(20)	1.411(3)
N(4)-C(18)	1.299(3)	C(20)-C(21)	1.389(4)
N(4)-C(20)	1.389(3)	C(21)-C(22)	1.377(3)
C(1)-C(2)	1.376(4)	C(22)-C(23)	1.387(4)
C(1)-C(6)	1.393(5)	C(23)-C(24)	1.379(4)
C(2)-C(3)	1.397(4)		
C(19)-S(1)-C(18)	88.68(11)	C(18)-N(3)-C(17)	118.1(2)
C(4)-O(1)-C(9)	111.4(2)	C(15)-N(3)-C(17)	114.7(2)
C(7)-N(1)-C(8)	123.6(2)	C(18)-N(4)-C(20)	110.3(2)
C(7)-N(2)-C(16)	117.6(2)	C(2)-C(1)-C(6)	121.1(3)
C(7)-N(2)-C(14)	119.8(2)	C(2)-C(1)-Cl(1)	118.0(3)
C(16)-N(2)-C(14)	110.1(2)	C(6)-C(1)-Cl(1)	120.9(2)
C(18)-N(3)-C(15)	116.8(2)	C(1)-C(2)-C(3)	118.8(2)

C(2)-C(3)-C(7)	120.0(2)	N(2)-C(14)-C(15)	110.5(2)
C(4)-C(3)-C(7)	121.1(2)	N(3)-C(15)-C(14)	109.7(2)
C(5)-C(4)-O(1)	119.0(3)	N(2)-C(16)-C(17)	110.1(2)
C(5)-C(4)-C(3)	120.7(3)	N(3)-C(17)-C(16)	112.4(2)
O(1)-C(4)-C(3)	120.3(2)	N(4)-C(18)-N(3)	125.1(2)
C(6)-C(5)-C(4)	120.3(3)	N(4)-C(18)-S(1)	116.1(2)
C(5)-C(6)-C(1)	119.4(3)	N(3)-C(18)-S(1)	118.8(2)
N(1)-C(7)-N(2)	118.5(2)	C(24)-C(19)-C(20)	121.3(2)
N(1)-C(7)-C(3)	125.6(2)	C(24)-C(19)-S(1)	129.3(2)
N(2)-C(7)-C(3)	115.6(2)	C(20)-C(19)-S(1)	109.5(2)
C(9)-C(8)-C(13)	117.0(3)	C(21)-C(20)-N(4)	125.4(2)
C(9)-C(8)-N(1)	125.0(2)	C(21)-C(20)-C(19)	119.1(2)
C(13)-C(8)-N(1)	117.6(3)	N(4)-C(20)-C(19)	115.4(2)
C(8)-C(9)-C(10)	122.2(3)	C(22)-C(21)-C(20)	118.7(2)
C(8)-C(9)-O(1)	119.9(2)	C(21)-C(22)-C(23)	122.2(3)
C(10)-C(9)-O(1)	117.9(3)	C(21)-C(22)-C1(2)	118.8(2)
C(11)-C(10)-C(9)	118.5(3)	C(23)-C(22)-C1(2)	119.0(2)
C(12)-C(11)-C(10)	120.6(3)	C(24)-C(23)-C(22)	119.8(2)
C(11)-C(12)-C(13)	120.2(3)	C(23)-C(24)-C(19)	118.9(2)
C(12)-C(13)-C(8)	121.5(3)		

TABLE 4: Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for X. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C1(1)	48(1)	278(2)	79(1)	37(1)	14(1)	-9(1)
C1(2)	83(1)	90(1)	46(1)	-2(1)	0(1)	10(1)
S(1)	48(1)	74(1)	49(1)	-7(1)	14(1)	5(1)
O(1)	86(2)	62(1)	56(1)	-7(1)	6(1)	8(1)
N(1)	47(1)	56(1)	47(1)	3(1)	4(1)	1(1)
N(2)	45(1)	53(1)	40(1)	2(1)	10(1)	9(1)
N(3)	49(1)	58(1)	40(1)	1(1)	11(1)	10(1)

N(4)	58(1)	55(1)	38(1)	1(1)	13(1)	9(1)
C(1)	52(2)	137(3)	56(2)	32(2)	16(1)	17(2)
C(2)	51(2)	87(2)	43(1)	15(1)	11(1)	13(1)
C(3)	51(1)	61(2)	41(1)	11(1)	8(1)	13(1)
C(4)	73(2)	70(2)	42(1)	12(1)	14(1)	23(2)
C(5)	89(2)	113(3)	43(2)	14(2)	21(2)	35(2)
C(6)	76(2)	152(4)	54(2)	29(2)	34(2)	37(2)
C(7)	49(1)	44(1)	41(1)	2(1)	6(1)	5(1)
C(8)	52(2)	55(2)	49(2)	5(1)	-4(1)	-7(1)
C(9)	65(2)	57(2)	50(2)	3(1)	-1(1)	-5(1)
C(10)	88(2)	86(2)	50(2)	-6(2)	-3(2)	-16(2)
C(11)	102(3)	100(3)	62(2)	13(2)	-31(2)	-11(2)
C(12)	79(2)	86(2)	79(2)	13(2)	-30(2)	2(2)
C(13)	58(2)	68(2)	69(2)	2(1)	-14(1)	4(1)
C(14)	60(2)	55(1)	41(1)	3(1)	12(1)	15(1)
C(15)	59(2)	69(2)	41(1)	4(1)	11(1)	21(1)
C(16)	41(1)	62(2)	48(1)	0(1)	9(1)	4(1)
C(17)	46(1)	60(2)	44(1)	2(1)	11(1)	11(1)
C(18)	49(1)	49(1)	41(1)	1(1)	13(1)	-1(1)
C(19)	51(1)	54(1)	46(1)	-5(1)	14(1)	-7(1)
C(20)	58(2)	45(1)	42(1)	-1(1)	15(1)	-2(1)
C(21)	64(2)	54(1)	44(1)	1(1)	13(1)	9(1)
C(22)	68(2)	52(1)	42(1)	-1(1)	9(1)	-3(1)
C(23)	71(2)	66(2)	44(2)	-11(1)	19(1)	-6(1)
C(24)	56(2)	72(2)	52(2)	-12(1)	19(1)	-1(1)

TABLE 5: Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **350**.

	x	y	z	U(eq)
H(2A)	7281(2)	2653(4)	5053(2)	72
H(5A)	7459(2)	5224(5)	7520(2)	97

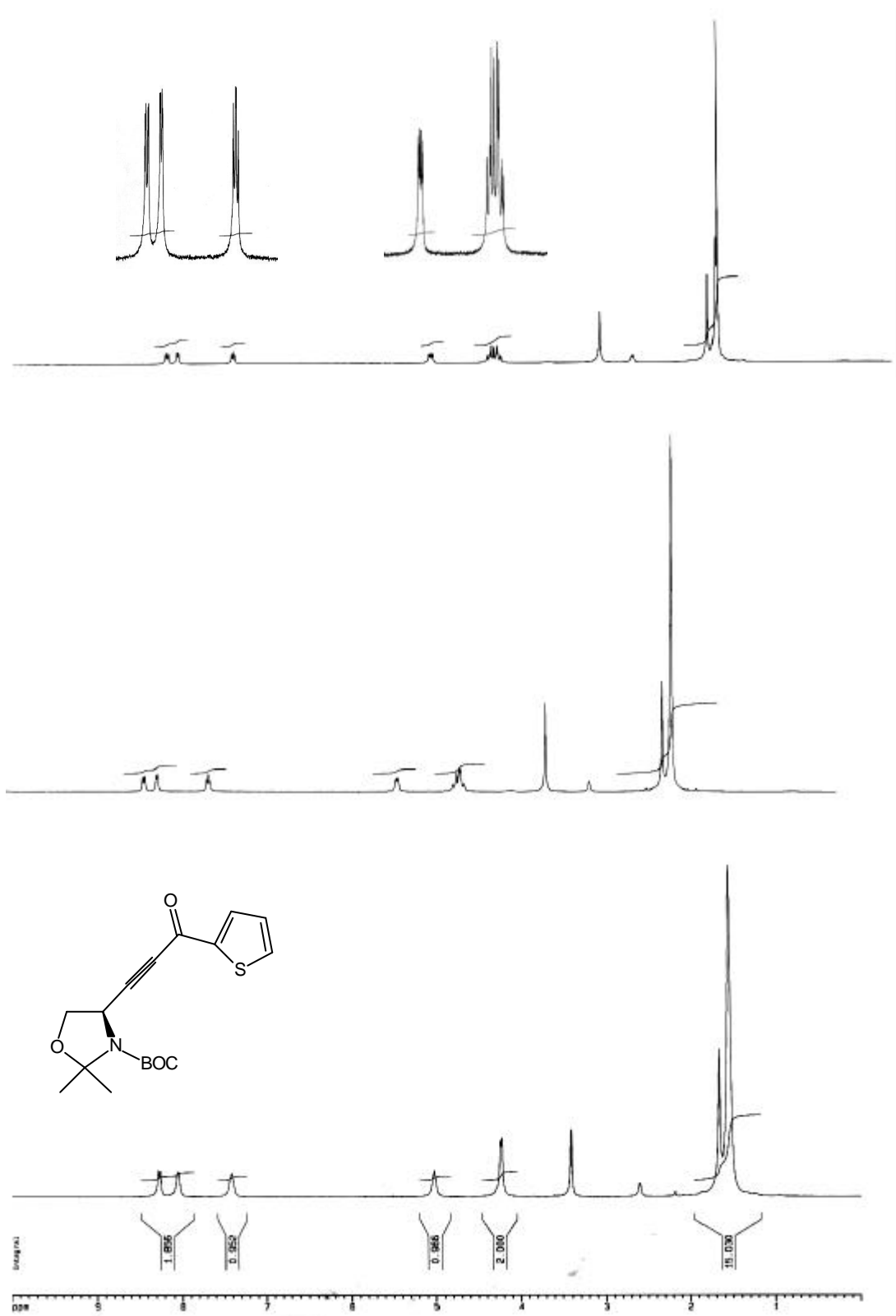
H(6A)	6213(2)	4286(5)	6946(2)	110
H(10A)	9438(2)	4386(4)	8380(2)	90
H(11A)	10432(2)	2443(5)	8761(2)	109
H(12A)	10985(2)	876(5)	7821(2)	101
H(13A)	10562(2)	1219(4)	6495(2)	80
H(14A)	8613(2)	5904(3)	4189(1)	62
H(14B)	7812(2)	5338(3)	4548(1)	62
H(15A)	7472(2)	3626(3)	3460(1)	67
H(15B)	7603(2)	5417(3)	3147(1)	67
H(16A)	9669(2)	2224(3)	4460(1)	60
H(16B)	9751(2)	4049(3)	4174(1)	60
H(17A)	9525(2)	2452(3)	3049(1)	59
H(17B)	8766(2)	1605(3)	3373(1)	59
H(21A)	6584(2)	4952(3)	484(2)	64
H(23A)	7849(2)	2835(3)	-1164(2)	72
H(24A)	8903(2)	2175(3)	-196(2)	70

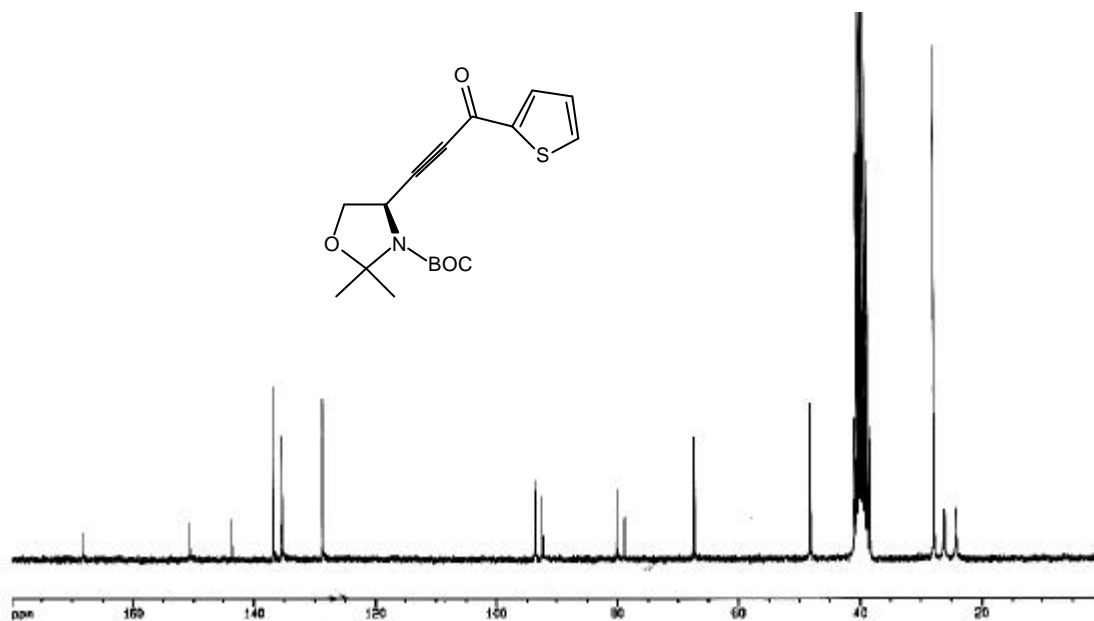
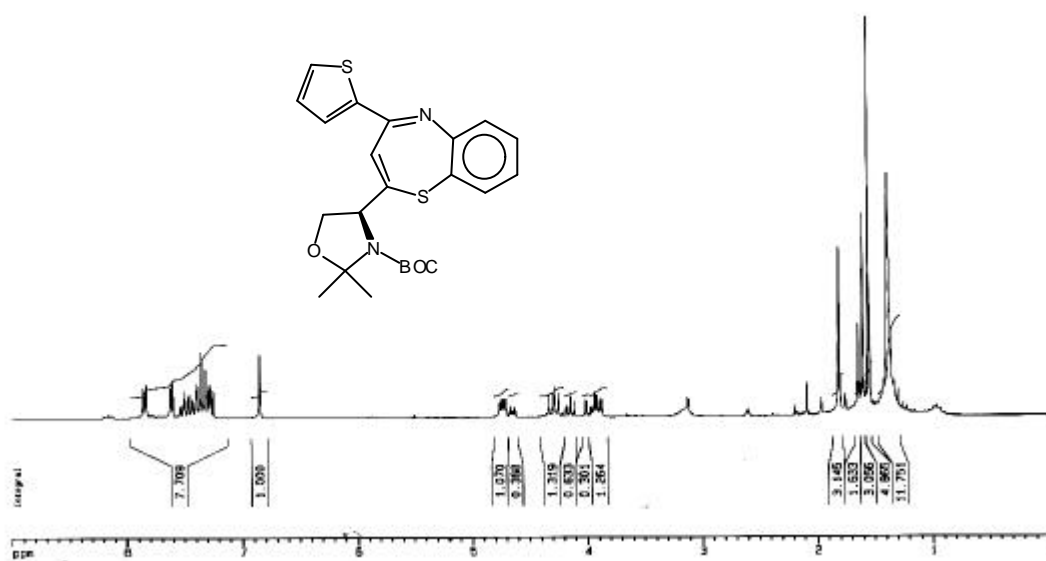
TABLE 6: Torsion angles [°] for **350**.

C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	1.0(5)	C1(1)-C(1)-C(6)-C(5)	178.8(3)
C1(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-179.9(2)	C(8)-N(1)-C(7)-N(2)	-174.8(2)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	0.3(4)	C(8)-N(1)-C(7)-C(3)	-2.2(4)
C(1)-C(2)-C(3)-C(7)	178.4(3)	C(16)-N(2)-C(7)-N(1)	3.2(3)
C(9)-O(1)-C(4)-C(5)	112.6(3)	C(14)-N(2)-C(7)-N(1)	-135.0(2)
C(9)-O(1)-C(4)-C(3)	-68.0(3)	C(16)-N(2)-C(7)-C(3)	-170.1(2)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-0.3(4)	C(14)-N(2)-C(7)-C(3)	51.6(3)
C(7)-C(3)-C(4)-C(5)	-178.4(3)	C(2)-C(3)-C(7)-N(1)	-138.9(3)
C(2)-C(3)-C(4)-O(1)	-179.6(2)	C(4)-C(3)-C(7)-N(1)	39.2(4)
C(7)-C(3)-C(4)-O(1)	2.3(4)	C(2)-C(3)-C(7)-N(2)	33.9(3)
O(1)-C(4)-C(5)-C(6)	178.5(3)	C(4)-C(3)-C(7)-N(2)	-148.0(2)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-0.9(5)	C(7)-N(1)-C(8)-C(9)	-38.7(4)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	-2.1(5)	C(7)-N(1)-C(8)-C(13)	148.6(3)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	2.1(5)	C(13)-C(8)-C(9)-C(10)	-2.4(4)

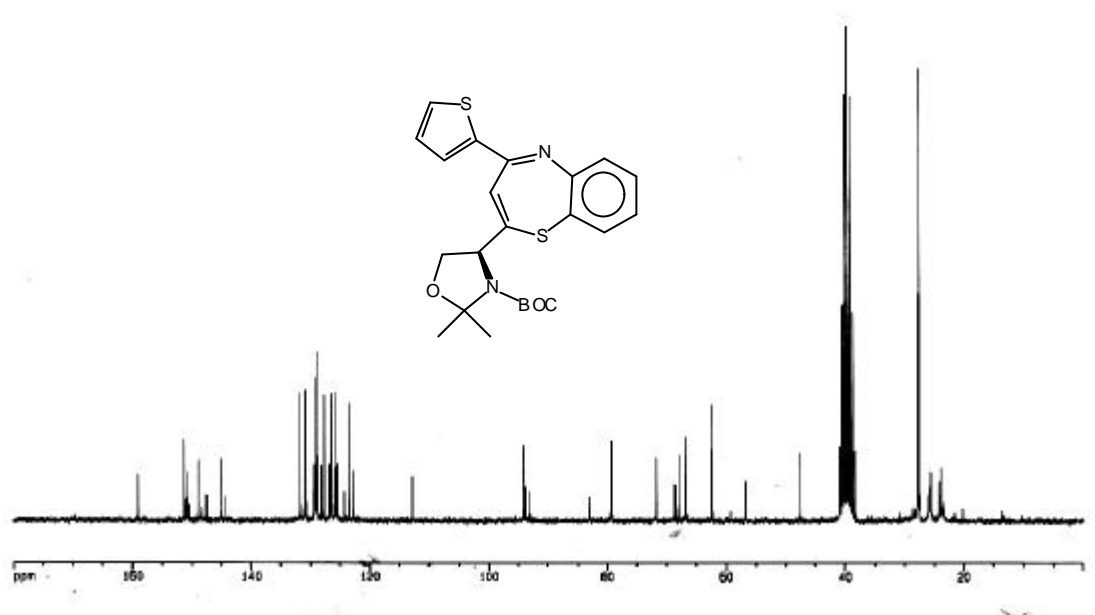
N(1)-C(8)-C(9)-C(10)-175.0(3)	C(15)-N(3)-C(18)-N(4) 11.6(4)
C(13)-C(8)-C(9)-O(1) 174.6(2)	C(17)-N(3)-C(18)-N(4) 154.8(2)
N(1)-C(8)-C(9)-O(1) 1.9(4)	C(15)-N(3)-C(18)-S(1) -169.7(2)
C(4)-O(1)-C(9)-C(8) 66.7(3)	C(17)-N(3)-C(18)-S(1) -26.4(3)
C(4)-O(1)-C(9)-C(10) -116.2(3)	C(19)-S(1)-C(18)-N(4) 0.5(2)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11) 1.2(5)	C(19)-S(1)-C(18)-N(3) -178.3(2)
O(1)-C(9)-C(10)-C(11) -175.7(3)	C(18)-S(1)-C(19)-C(24)-179.3(3)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12) 0.1(5)	C(18)-S(1)-C(19)-C(20) -0.6(2)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13) -0.2(6)	C(18)-N(4)-C(20)-C(21) 176.6(2)
C(11)-C(12)-C(13)-C(8) -1.0(5)	C(18)-N(4)-C(20)-C(19) -0.3(3)
C(9)-C(8)-C(13)-C(12) 2.3(4)	C(24)-C(19)-C(20)-C(21) 2.3(4)
N(1)-C(8)-C(13)-C(12) 175.5(3)	S(1)-C(19)-C(20)-C(21)-176.5(2)
C(7)-N(2)-C(14)-C(15) -156.3(2)	C(24)-C(19)-C(20)-N(4) 179.5(2)
C(16)-N(2)-C(14)-C(15) 62.7(3)	S(1)-C(19)-C(20)-N(4) 0.6(3)
C(18)-N(3)-C(15)-C(14) 165.2(2)	N(4)-C(20)-C(21)-C(22)-177.4(2)
C(17)-N(3)-C(15)-C(14) 50.3(3)	C(19)-C(20)-C(21)-C(22) 0.6(4)
N(2)-C(14)-C(15)-N(3) 56.7(3)	C(20)-C(21)-C(22)-C(23) -1.3(4)
C(7)-N(2)-C(16)-C(17) 158.7(2)	C(20)-C(21)-C(22)-Cl(2)-178.5(2)
C(14)-N(2)-C(16)-C(17) 59.3(3)	C(21)-C(22)-C(23)-C(24) 1.4(4)
C(18)-N(3)-C(17)-C(16) 167.3(2)	Cl(2)-C(22)-C(23)-C(24) 178.4(2)
C(15)-N(3)-C(17)-C(16) -48.6(3)	C(22)-C(23)-C(24)-C(19) 0.3(4)
N(2)-C(16)-C(17)-N(3) 51.8(3)	C(20)-C(19)-C(24)-C(23) -2.2(4)
C(20)-N(4)-C(18)-N(3) 178.5(2)	S(1)-C(19)-C(24)-C(23) 176.4(2)
C(20)-N(4)-C(18)-S(1) -0.2(3)	

^1H -RMN del compost 111d (200MHz a T= 300, 333 i 353°K).

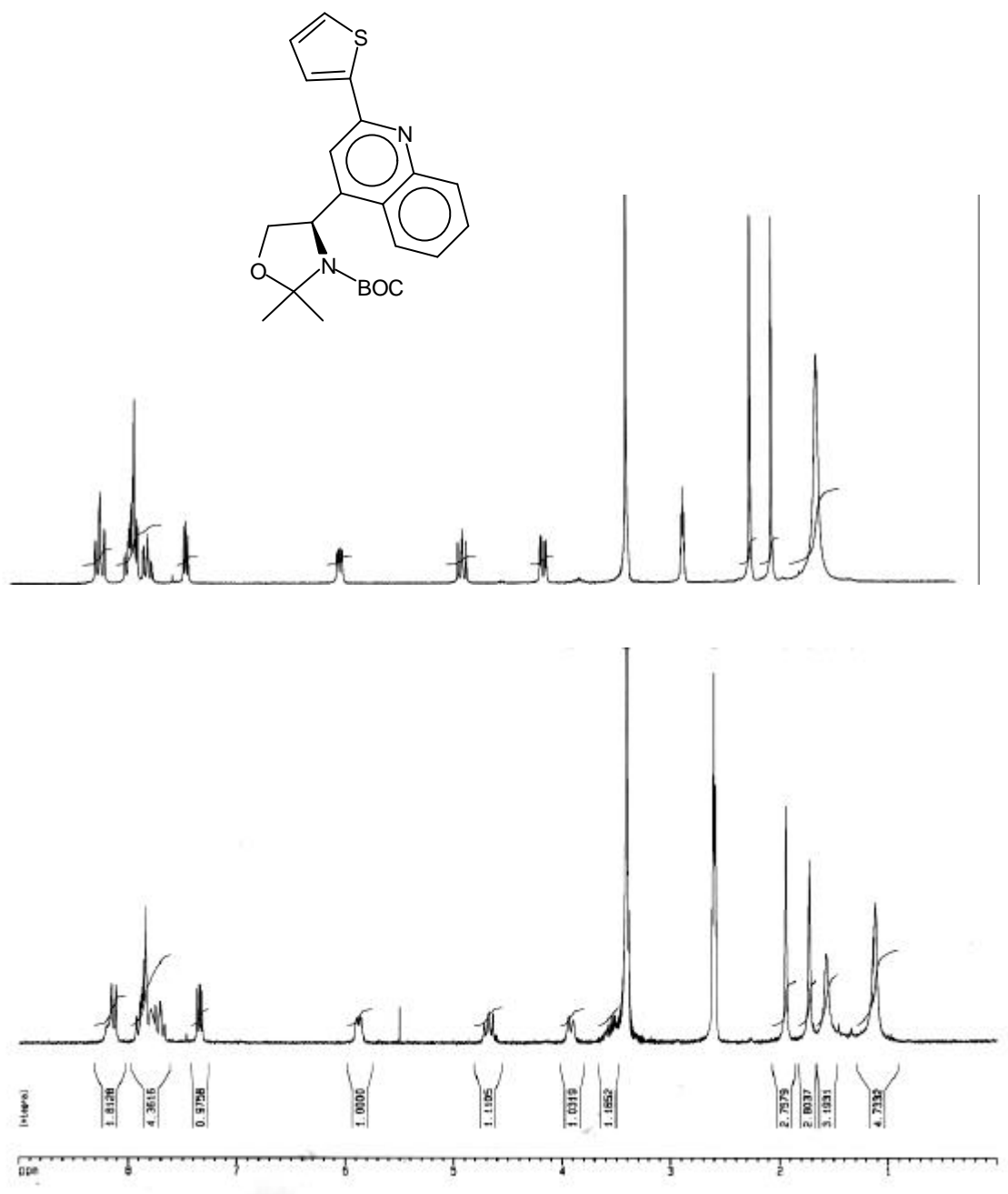


^{13}C -RMN del compost 111d (50MHz a T= 333°K). **^1H -RMN del compost 180d (200MHz a T= 333°K).**

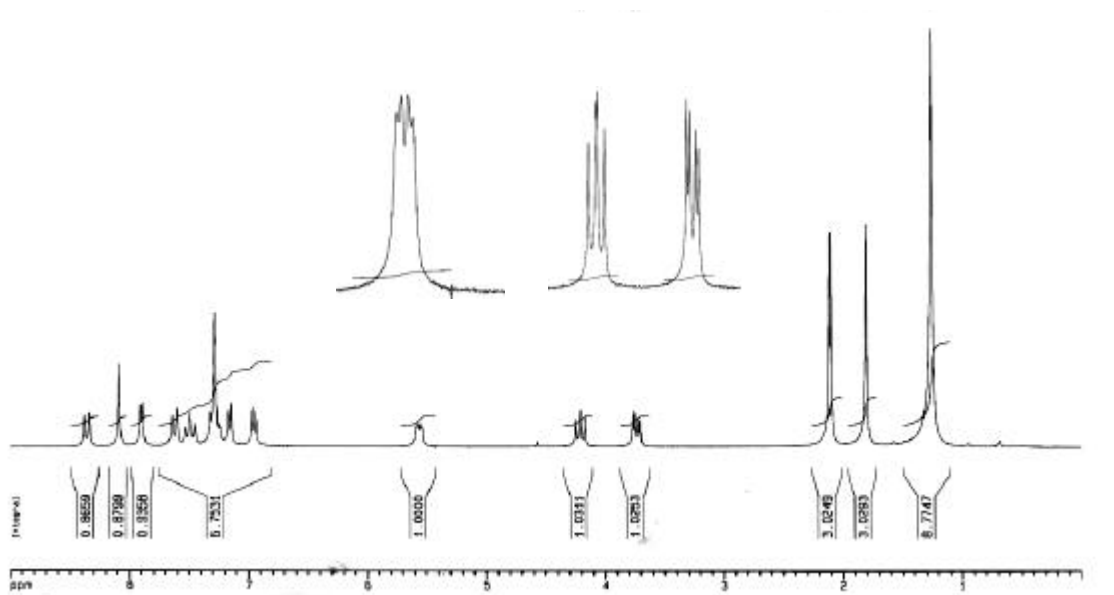
^{13}C -RMN del compost 180d (50MHz a T= 333°K).



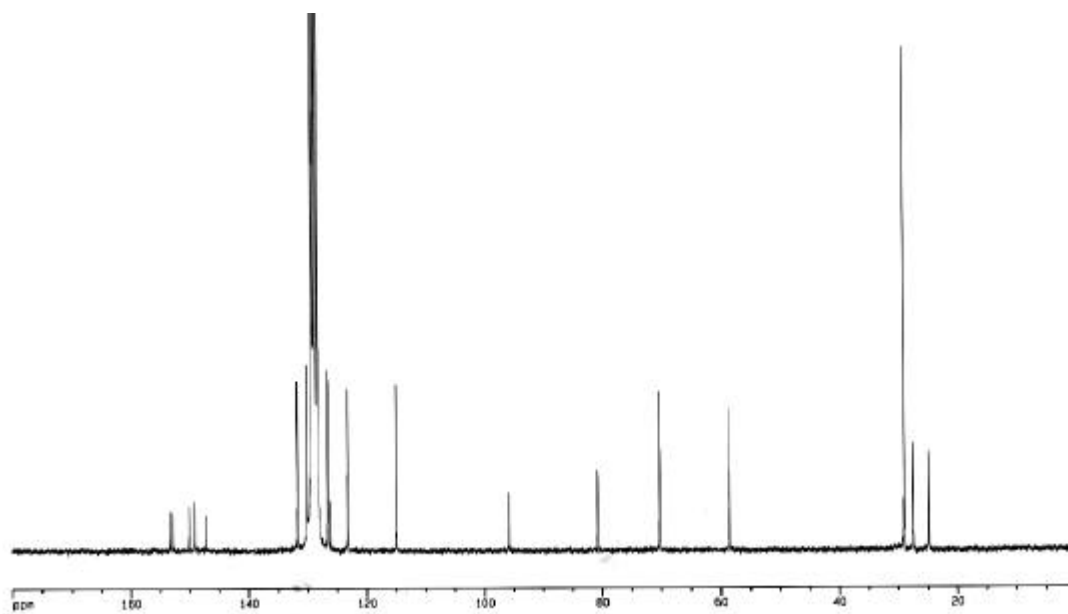
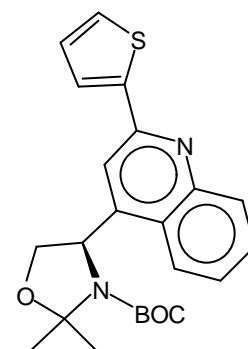
^1H -RMN del compost 181d (200MHz a T= 300 i 333°K en DMSO- d_6).

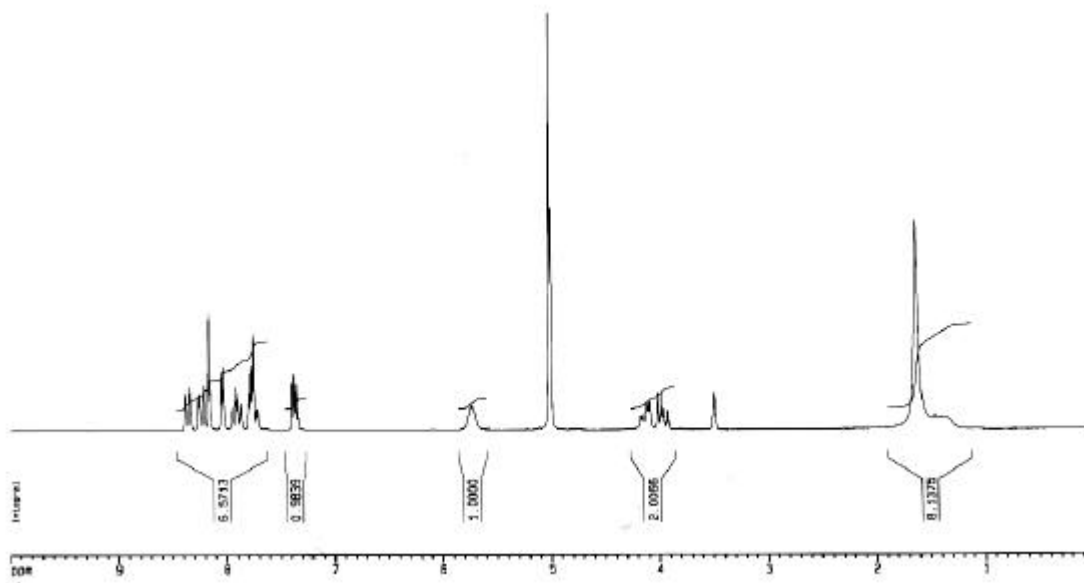
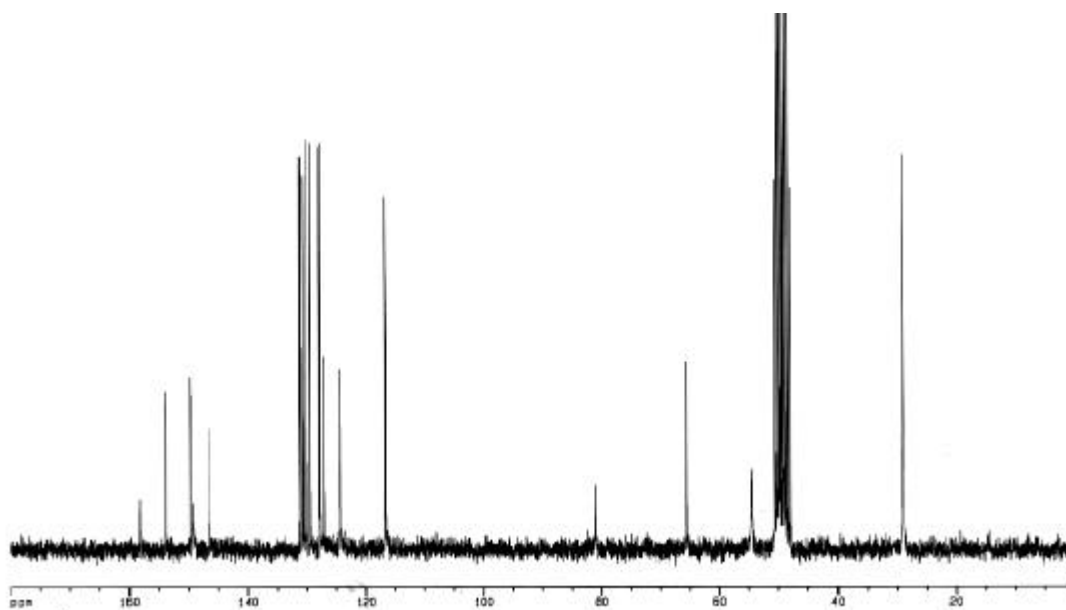
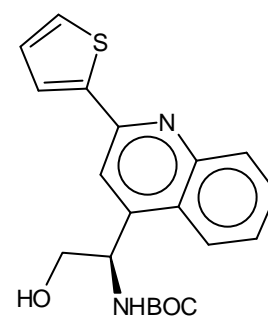


^1H -RMN del compost 181d (200MHz a T= 333°K en benzè- d_6).

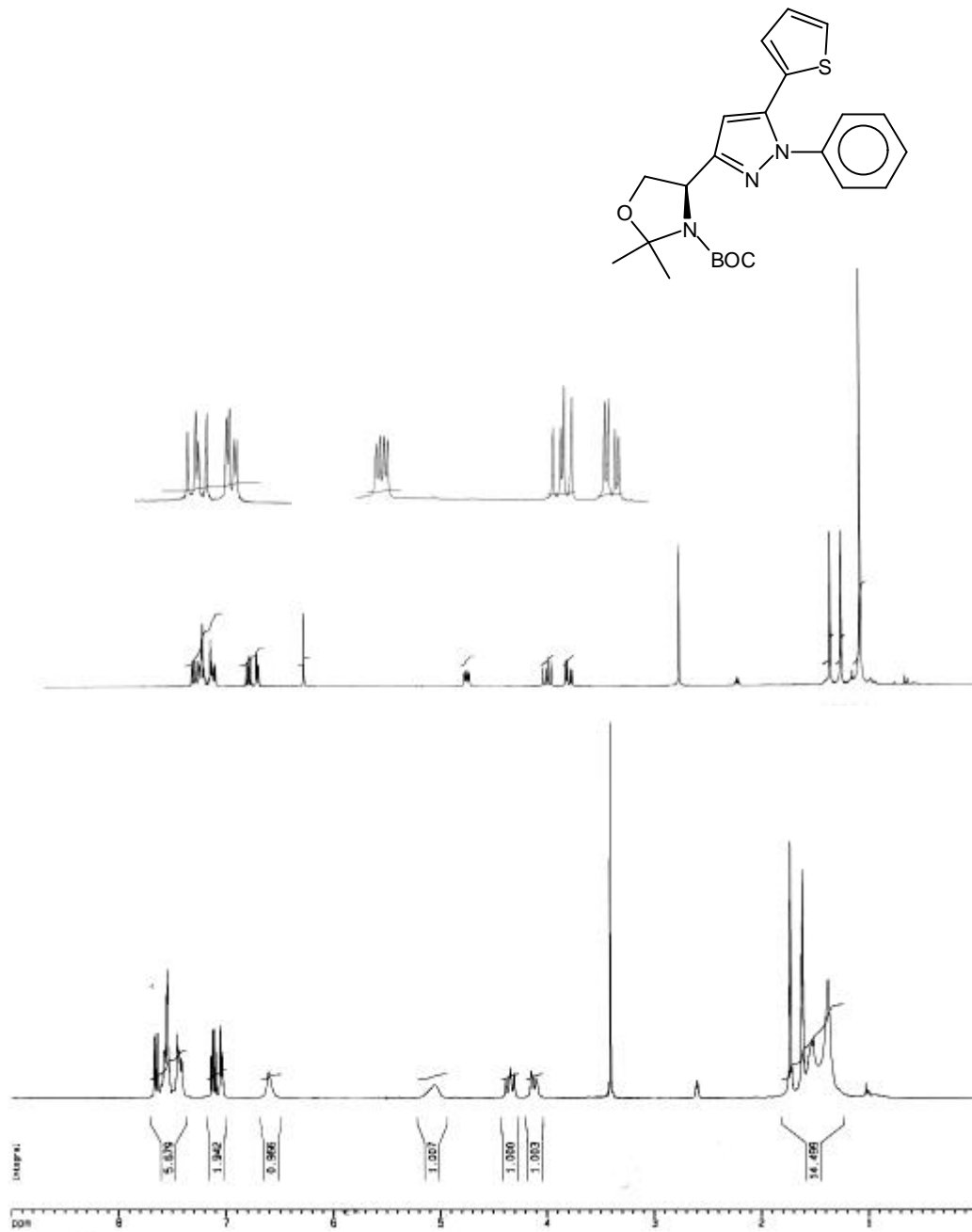


^{13}C -RMN del compost 181d (50MHz a T= 333°K en benzè- d_6).

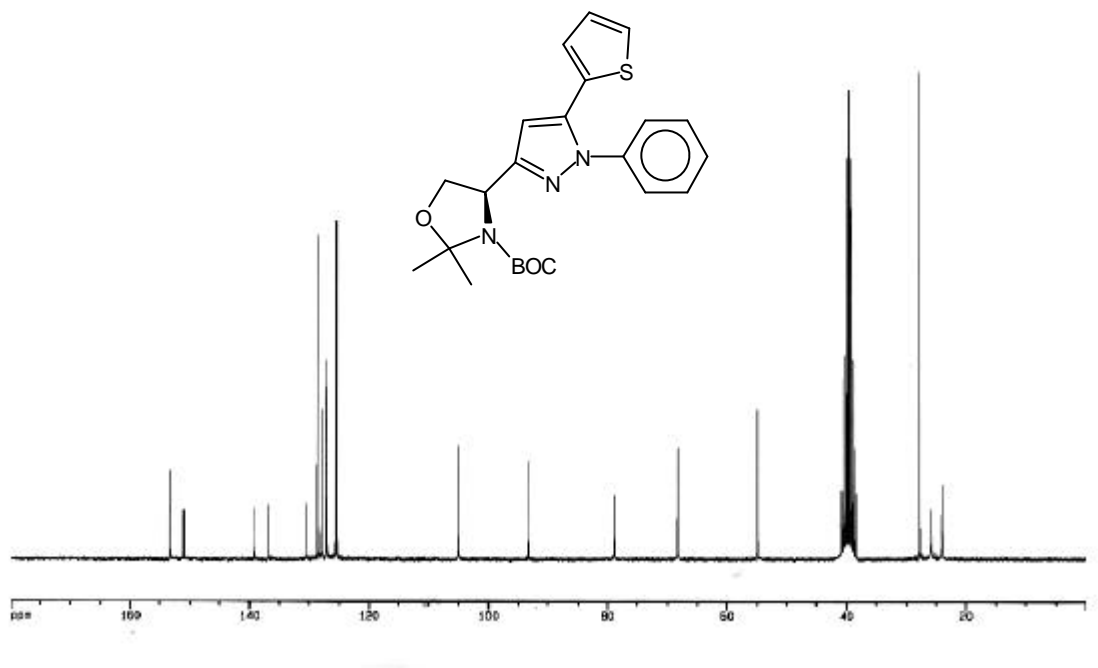


^1H -RMN del compost 184d (200MHz, CDCl_3). **^{13}C -RMN del compost 184d (50MHz, CDCl_3).**

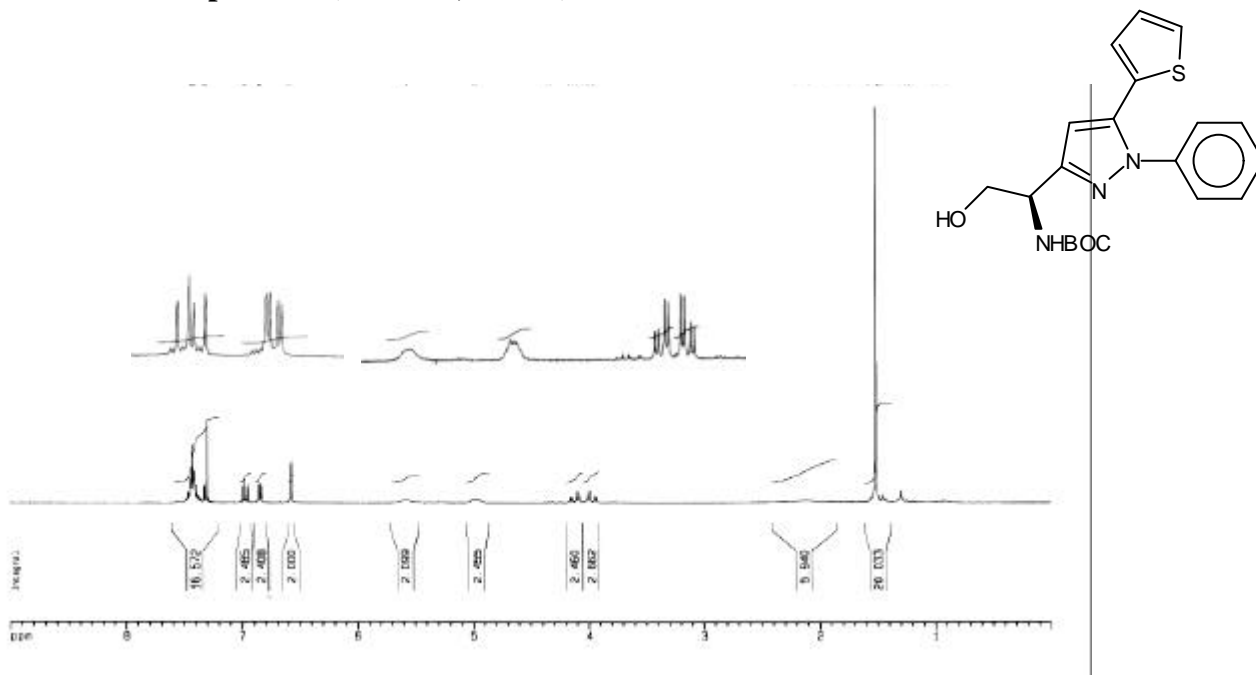
¹H-RMN del compost 215 (200MHz a T= 300 i 333°K en DMSO-d₆).



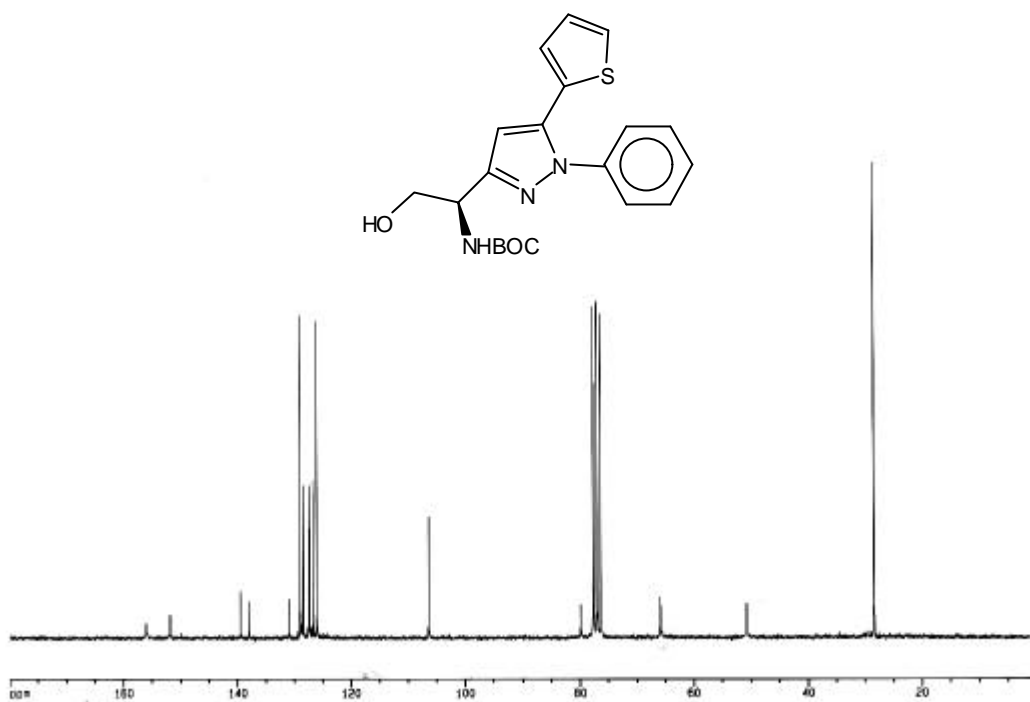
^{13}C -RMN del compost 215 (50MHz a T= 333°K en DMSO- d_6).



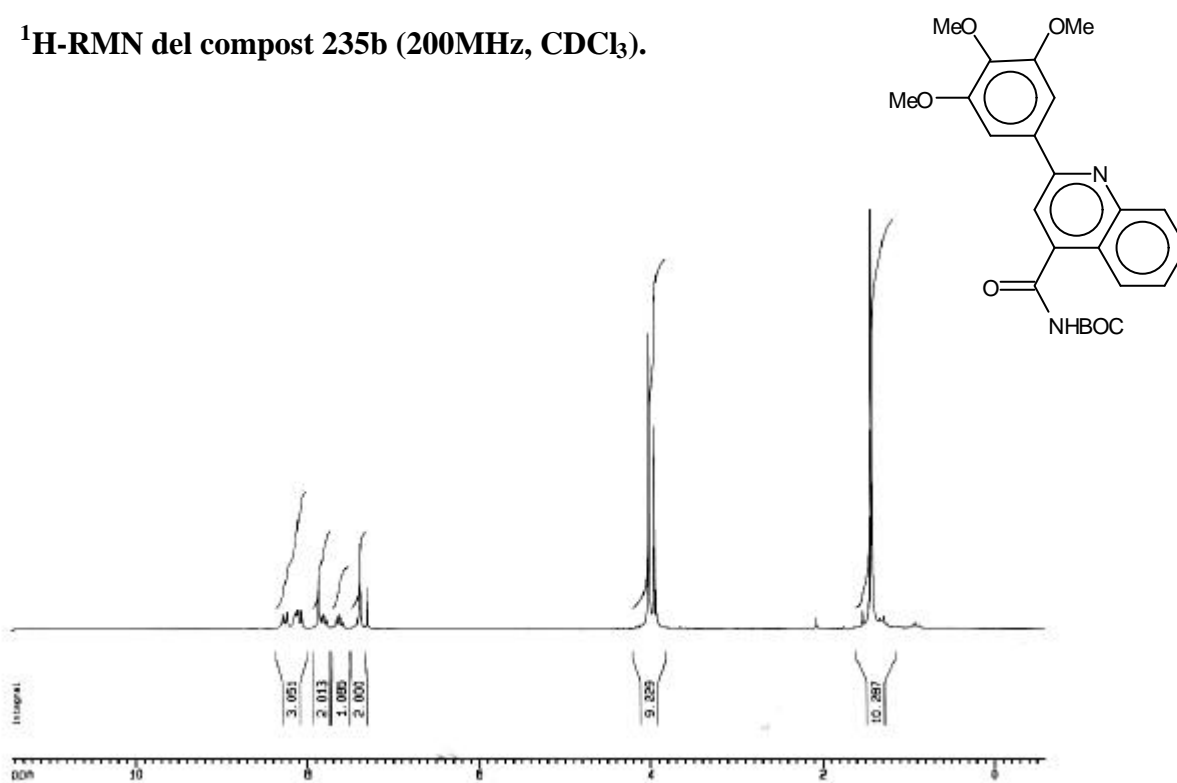
^1H -RMN del compost 228 (200MHz, CDCl_3).

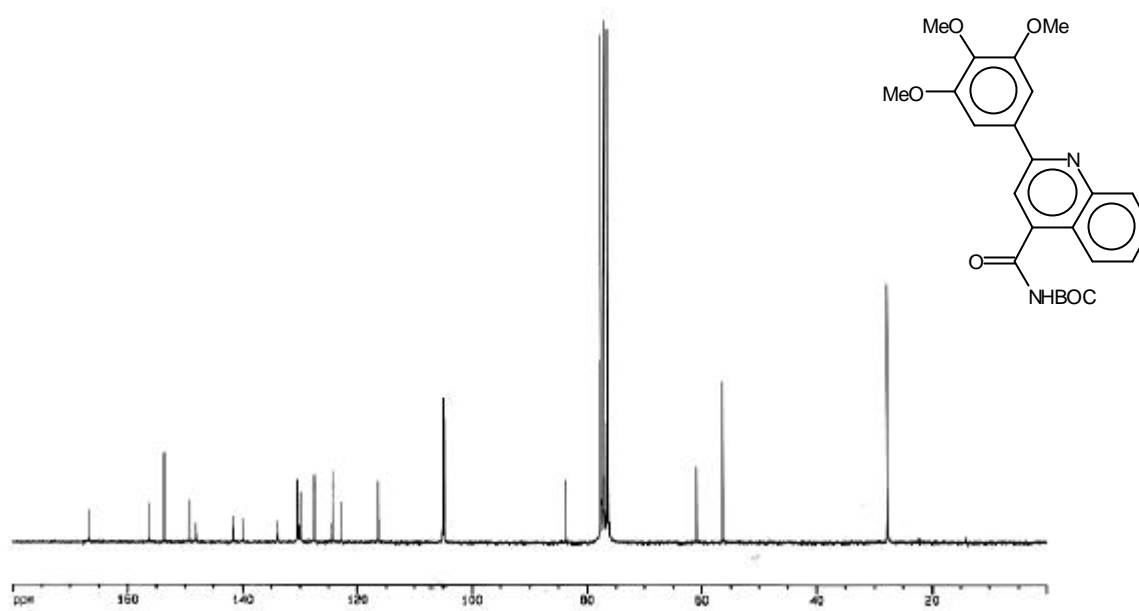
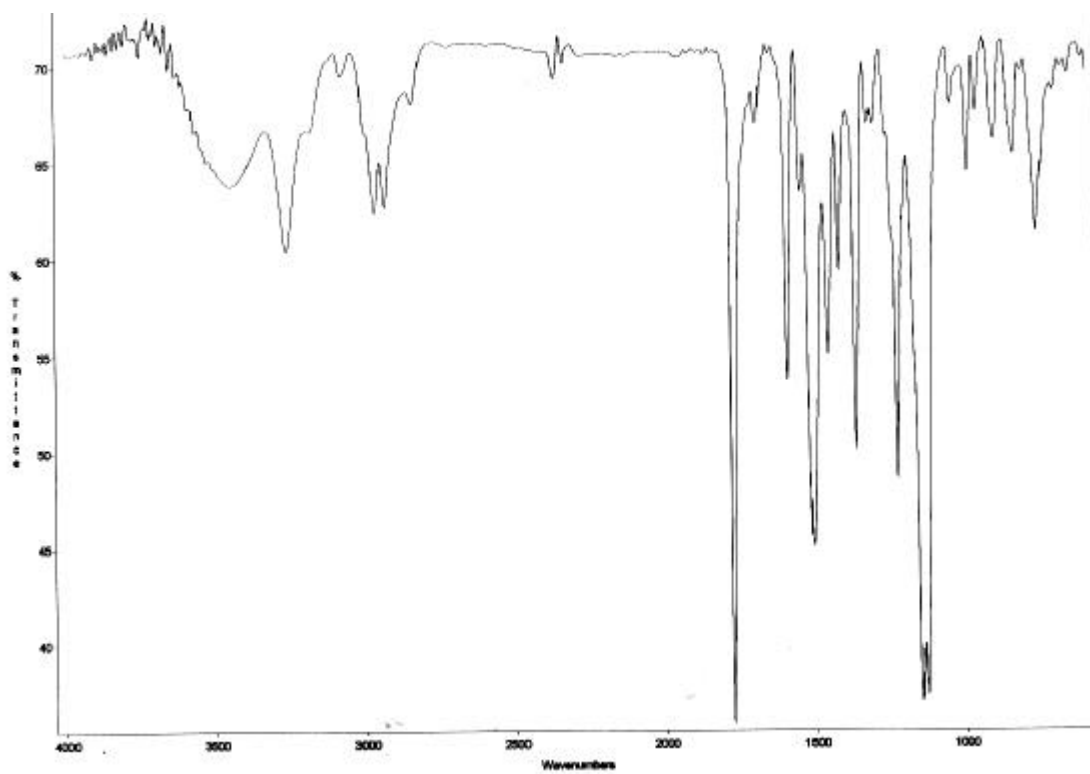


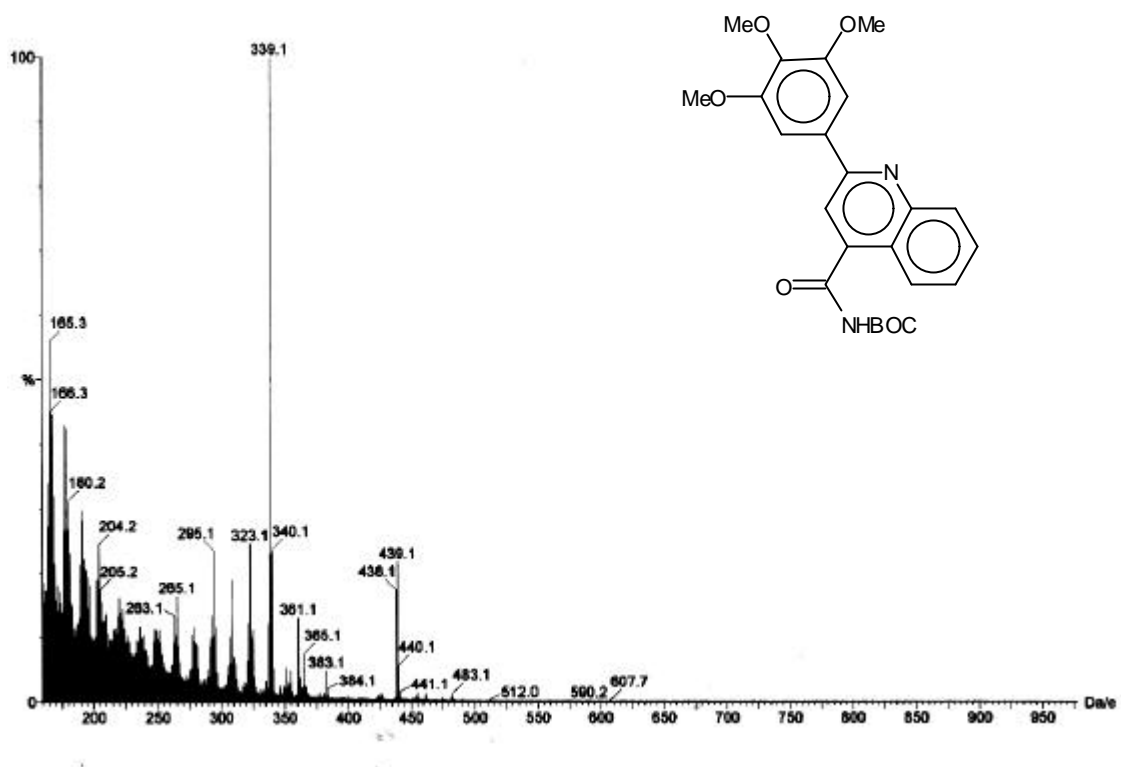
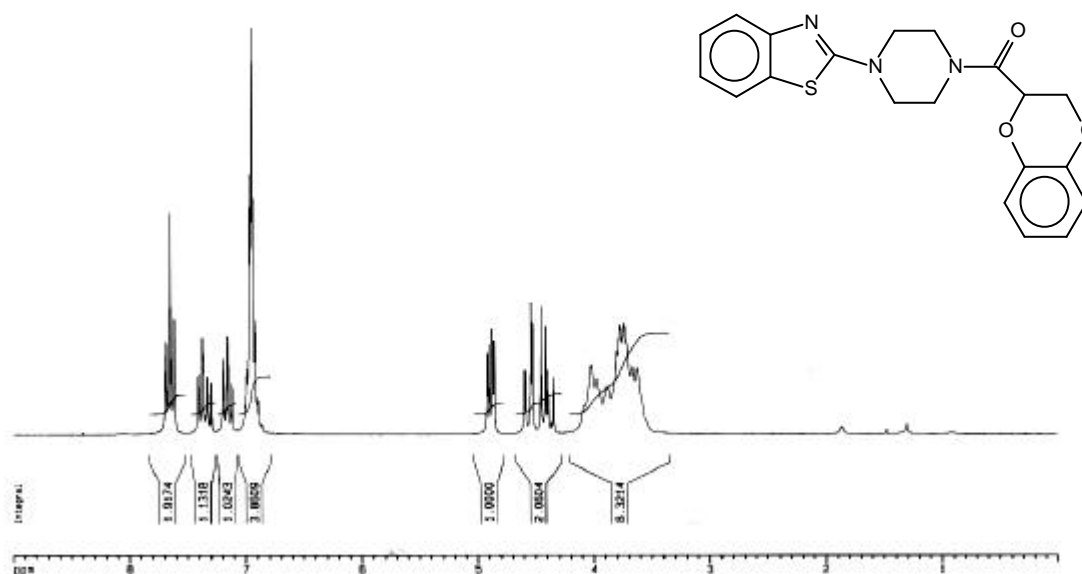
^{13}C -RMN del compost 228 (50MHz, CDCl_3).

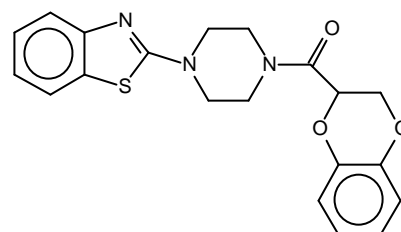
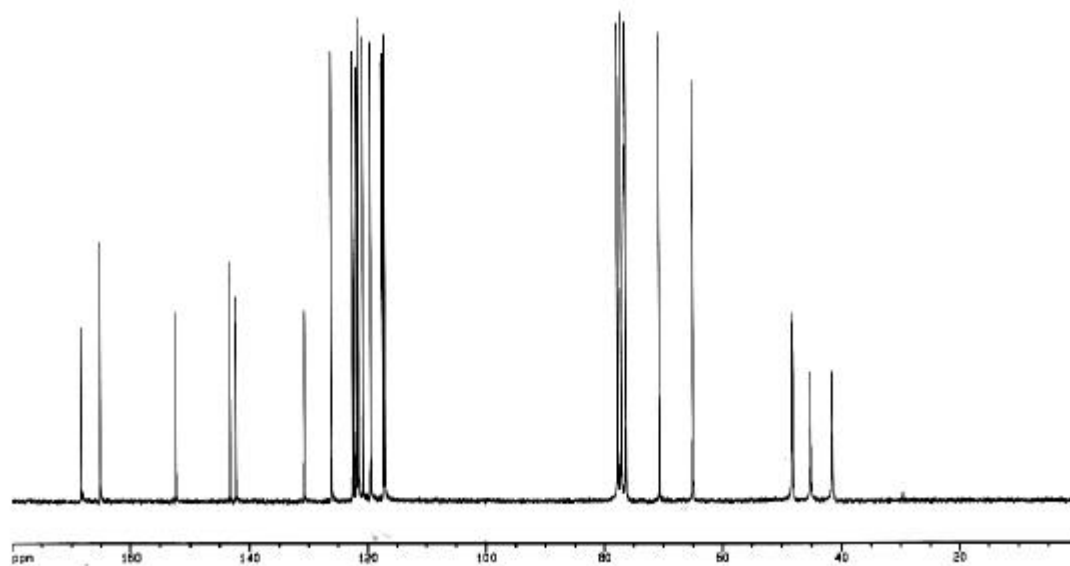
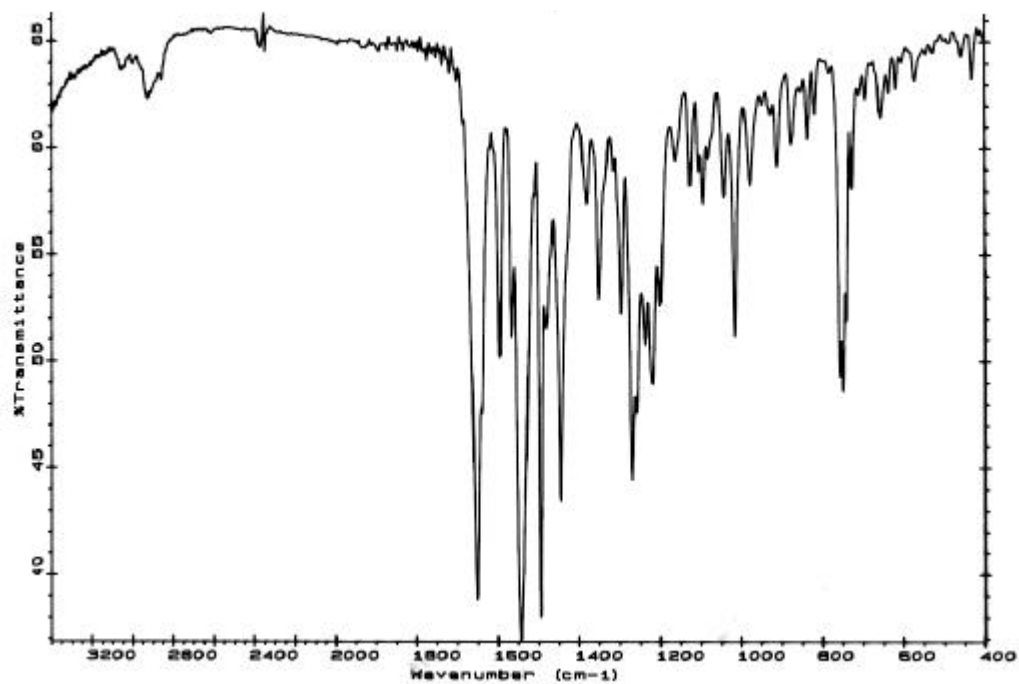


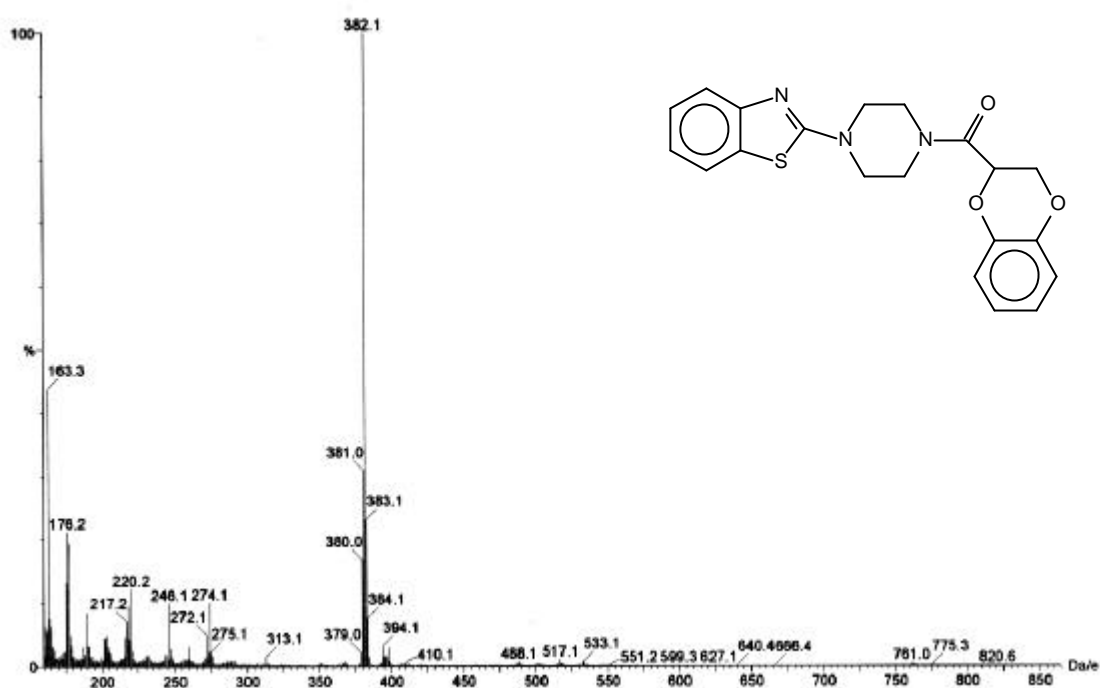
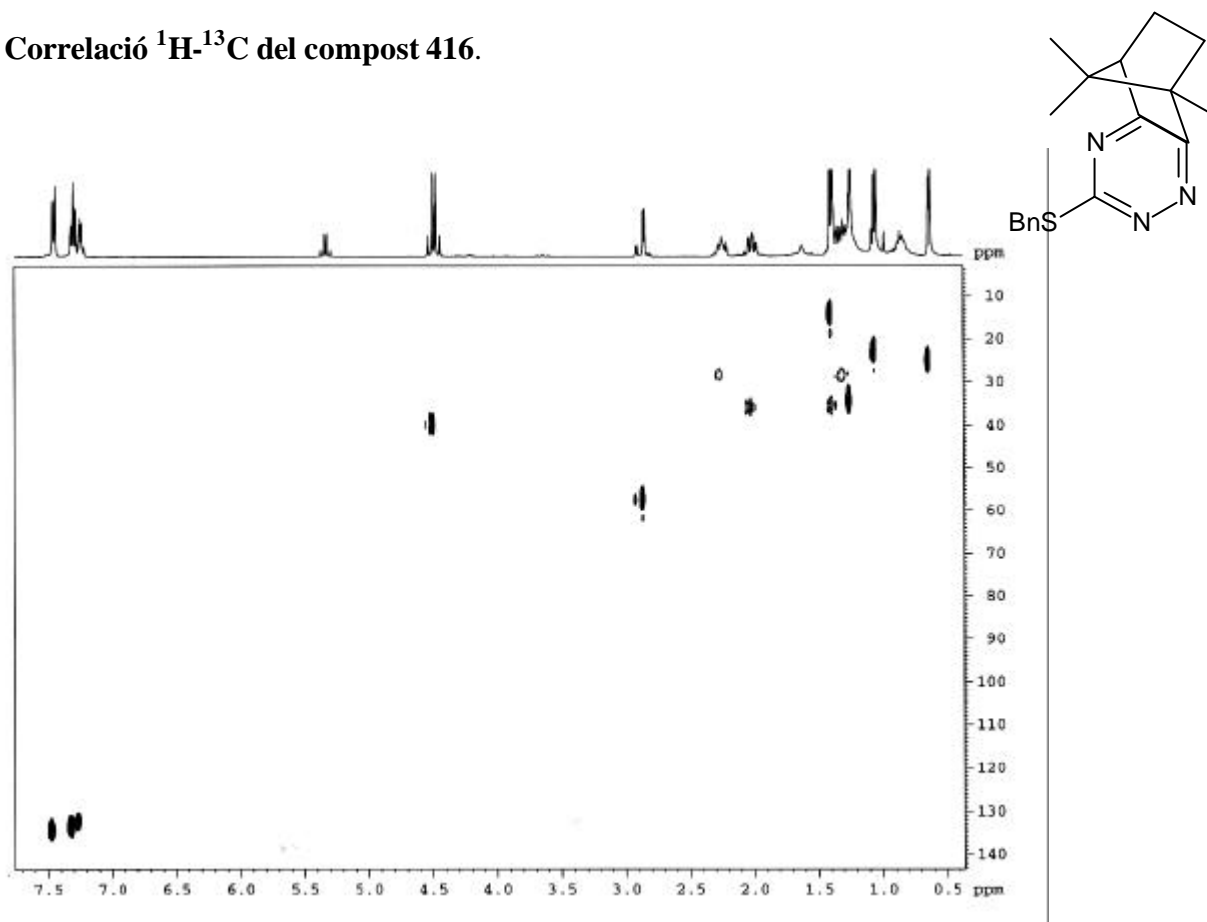
^1H -RMN del compost 235b (200MHz, CDCl_3).

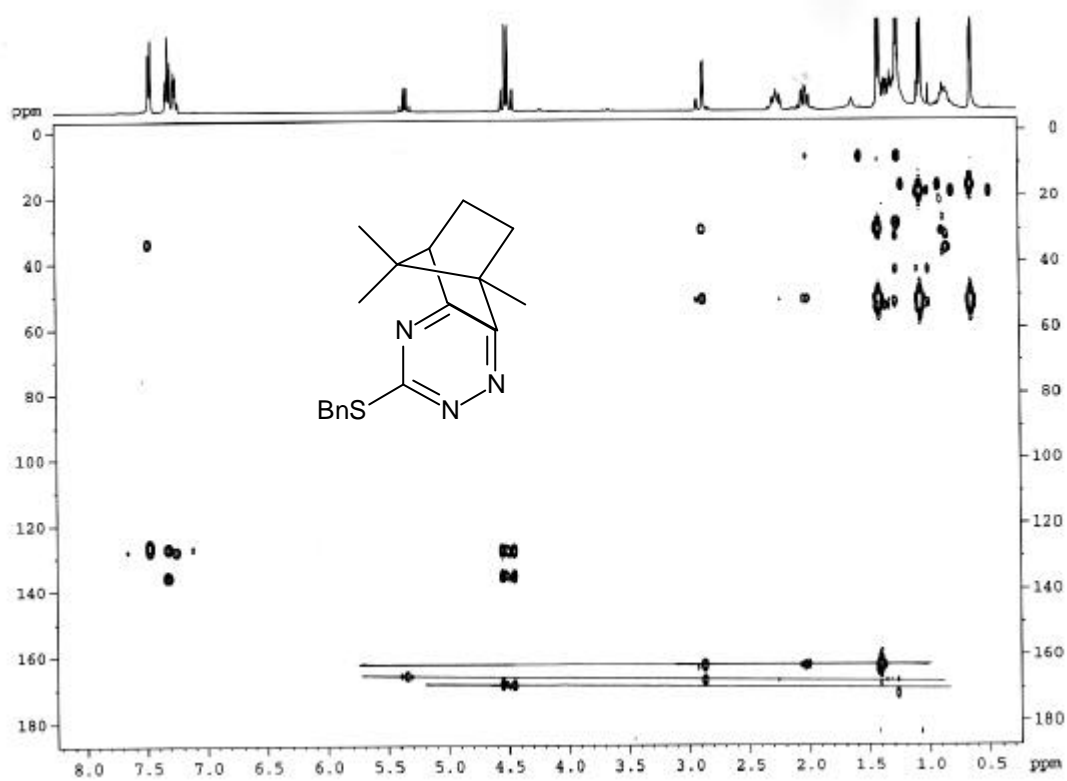
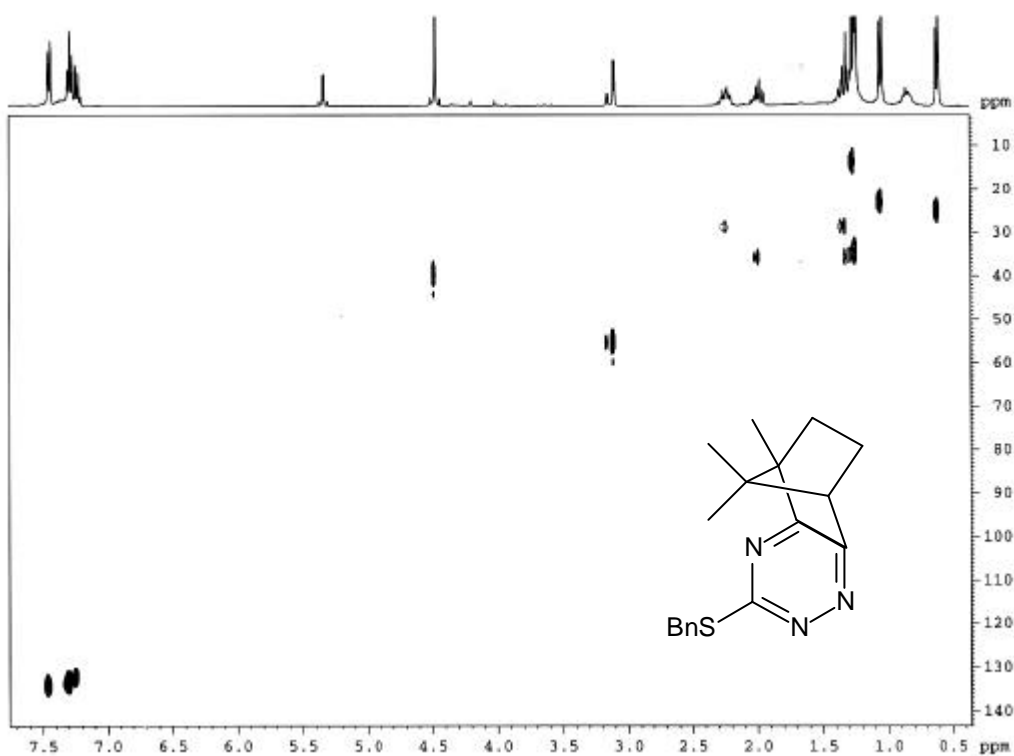


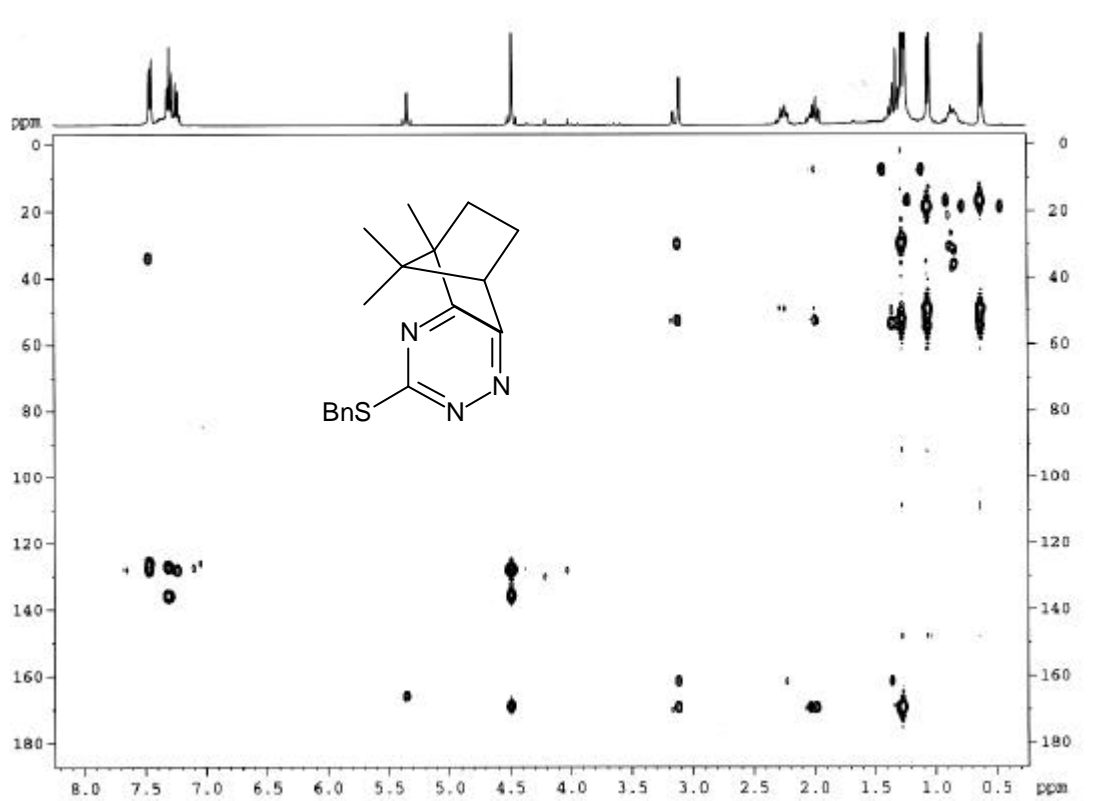
^{13}C -RMN del compost 235b (50MHz, CDCl_3).**FT-IR (KBr) del compost 235b.**

EM (FAB⁺) del compost 235b.¹H-RMN del compost 353 (200MHz, CDCl₃).

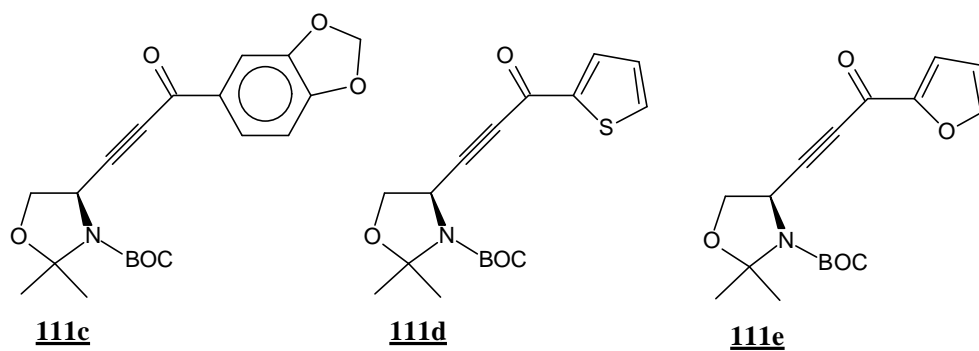
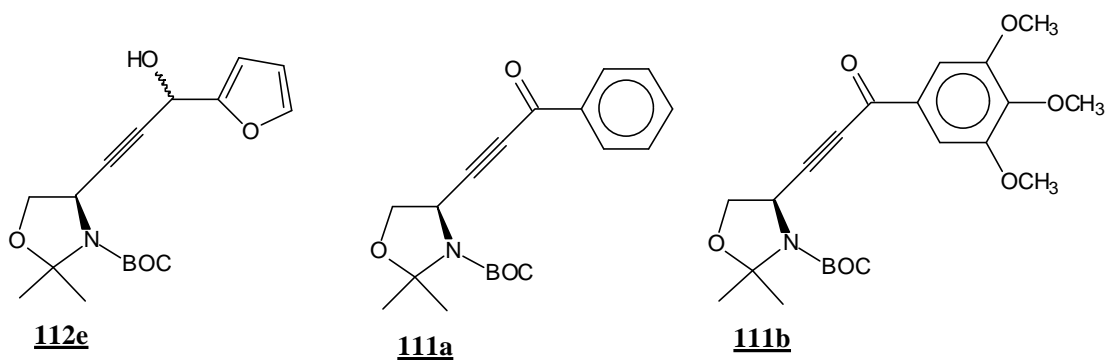
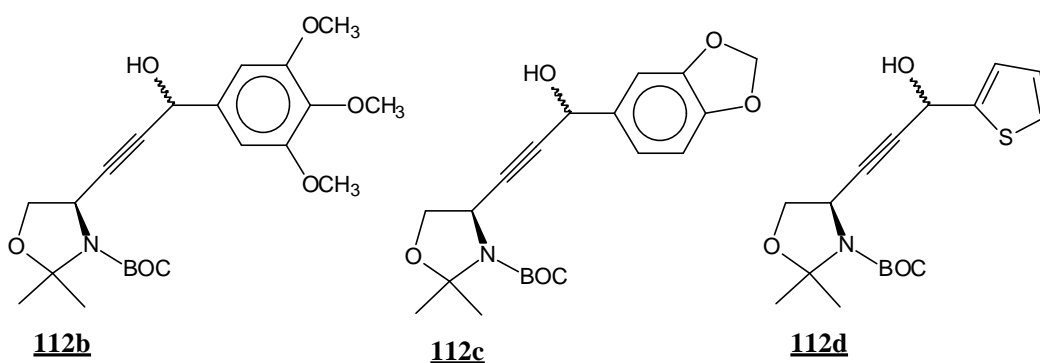
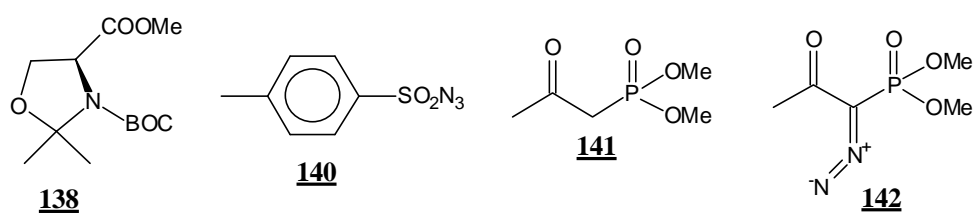
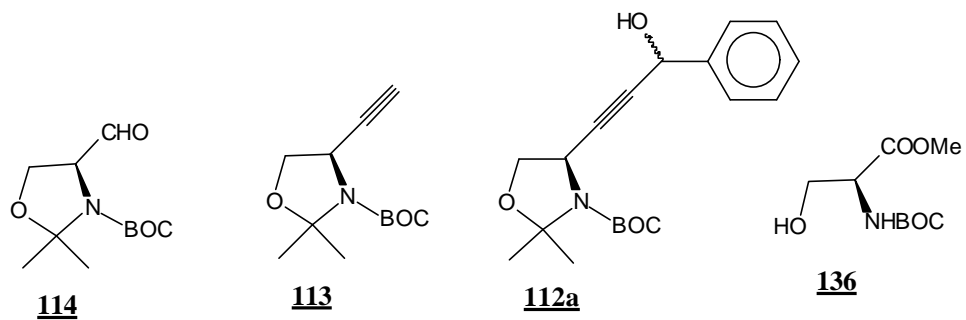
^{13}C -RMN del compost 353 (50MHz, CDCl_3).**FT-IR (KBr) del compost 353.**

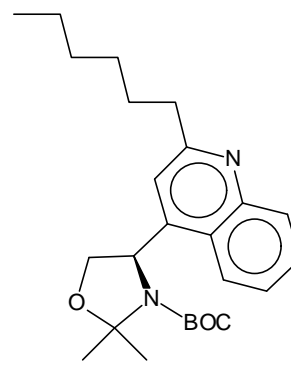
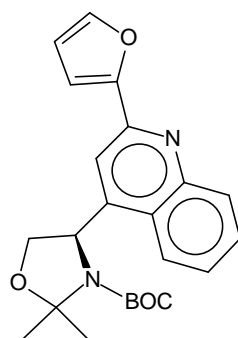
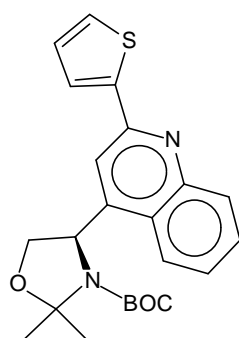
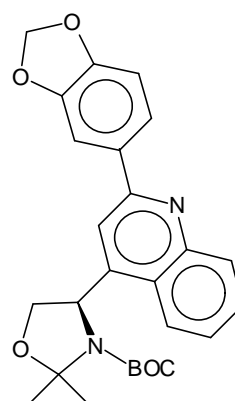
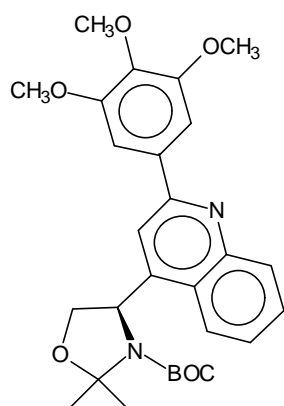
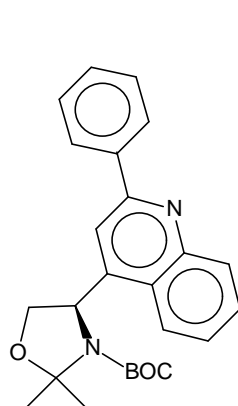
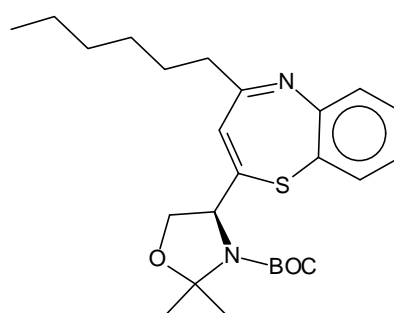
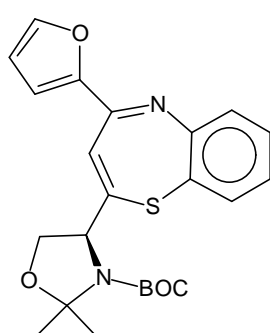
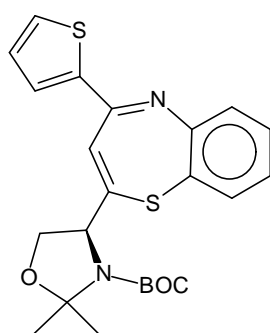
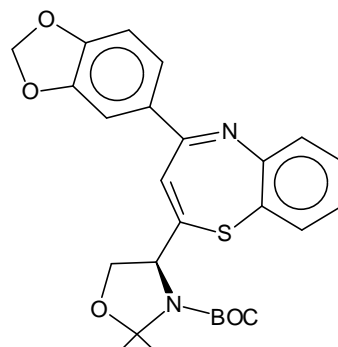
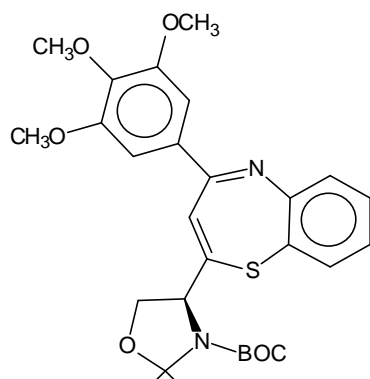
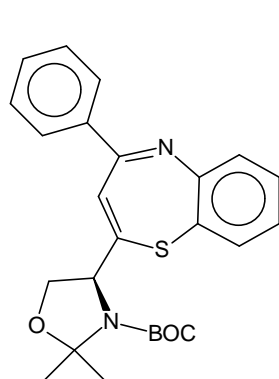
EM (FAB⁺) del compost 353.Correlació ¹H-¹³C del compost 416.

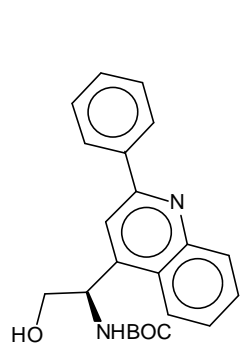
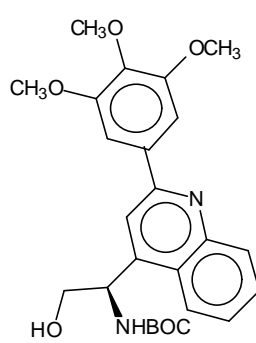
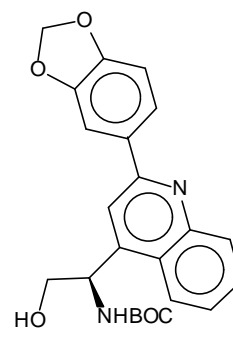
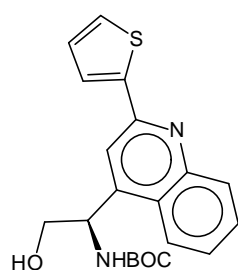
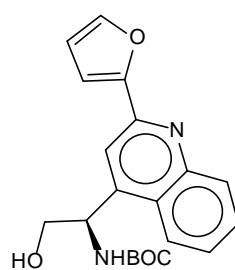
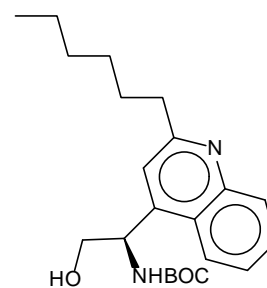
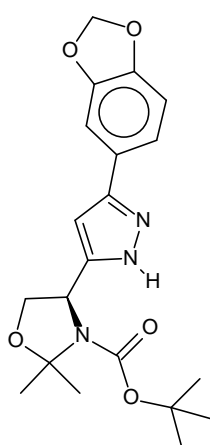
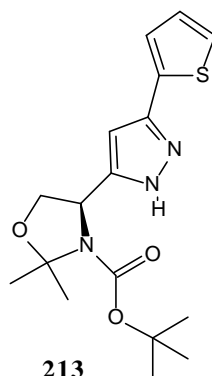
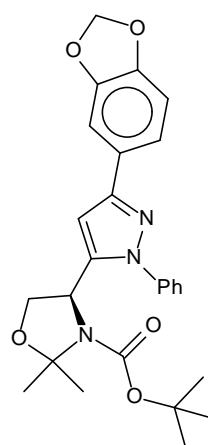
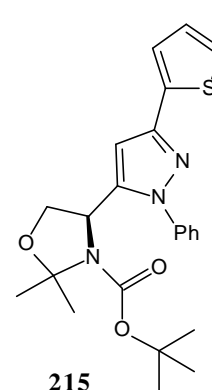
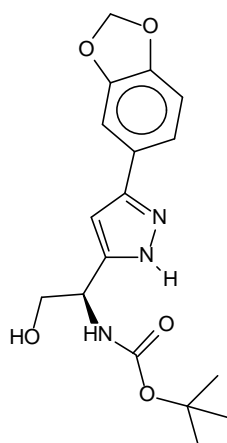
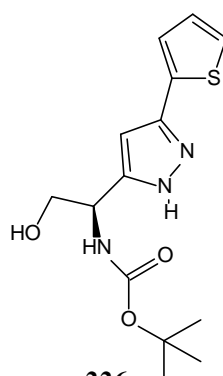
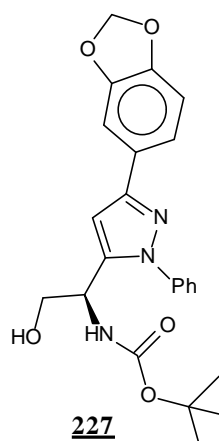
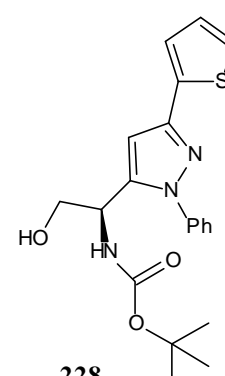
Correlació ^1H - ^{13}C del compost 416.**Correlació ^1H - ^{13}C del compost 417.**

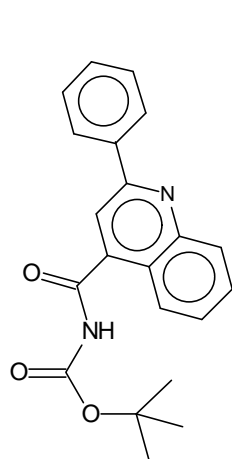
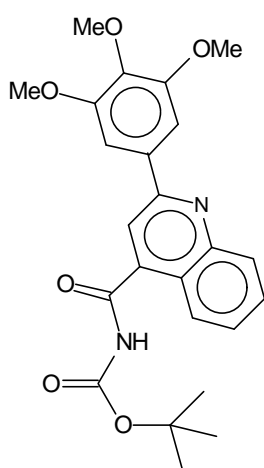
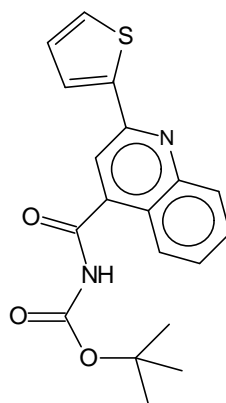
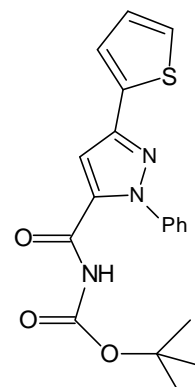
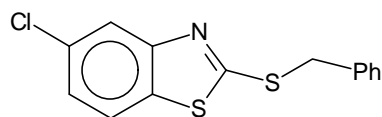
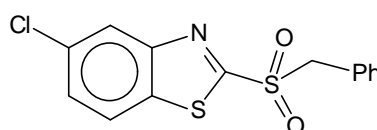
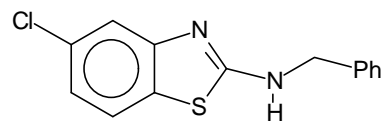
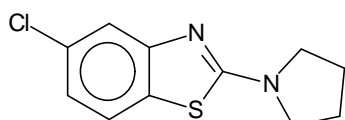
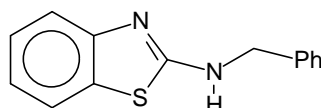
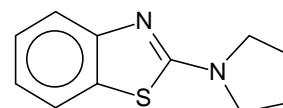
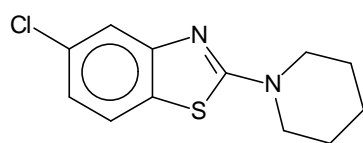
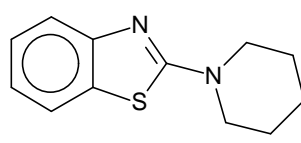
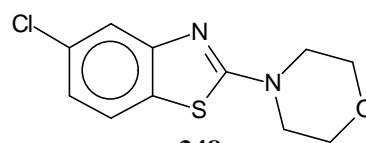
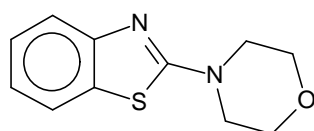
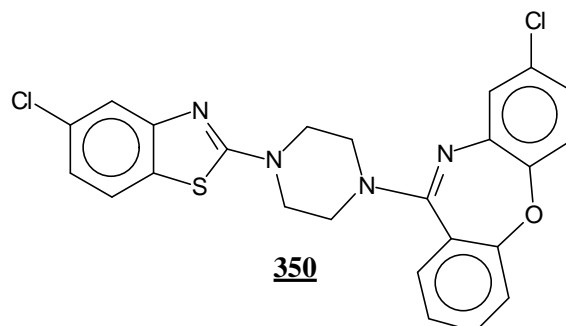
Correlació ^1H - ^{13}C del compost 417.

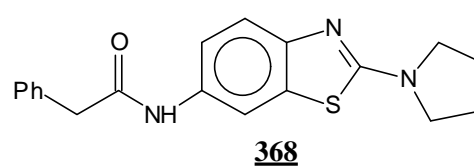
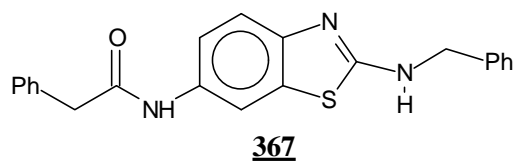
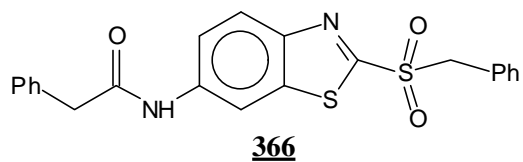
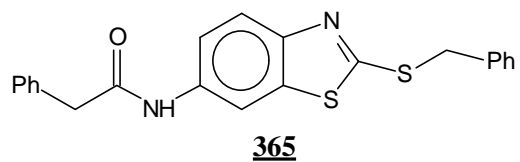
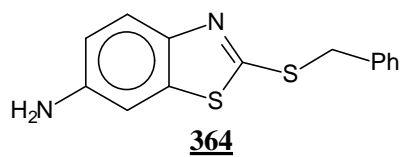
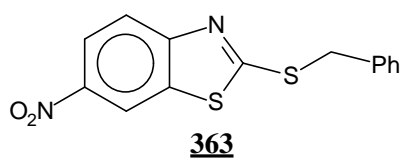
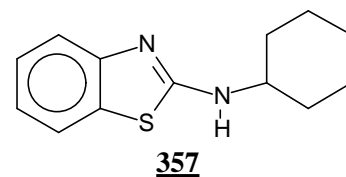
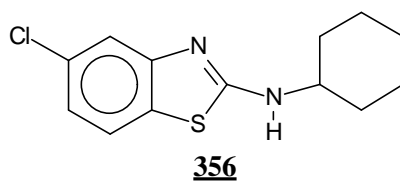
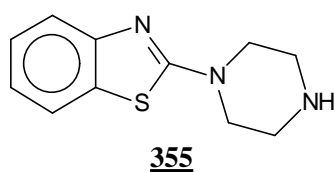
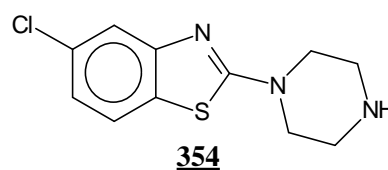
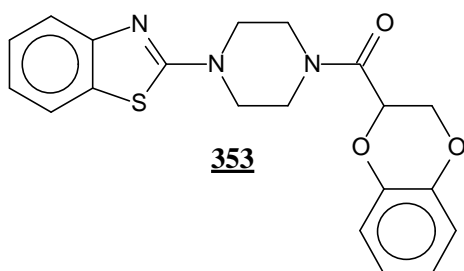
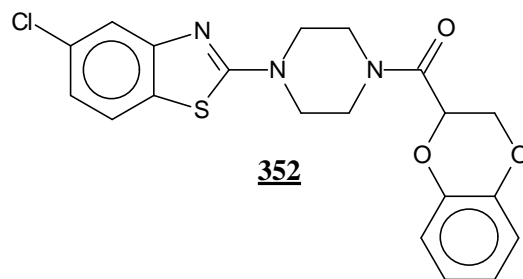
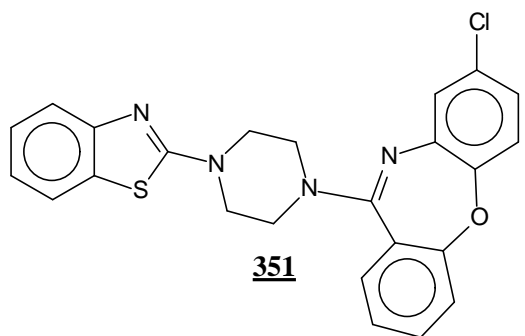
12 ÍNDEX DE MOLÈCULES

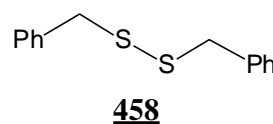
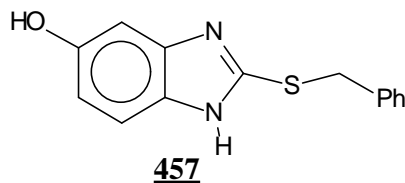
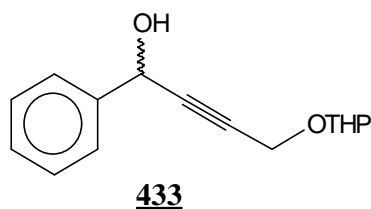
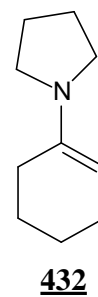
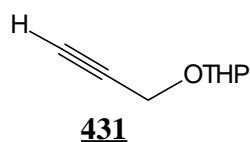
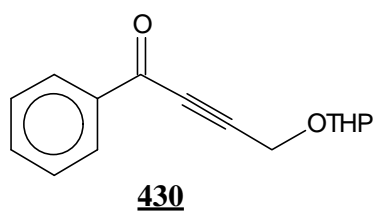
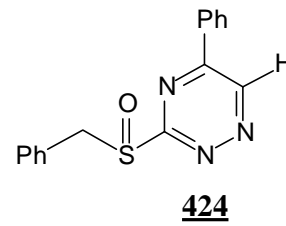
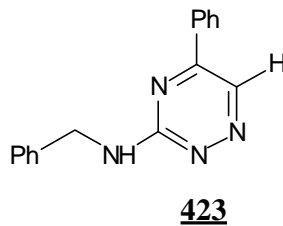
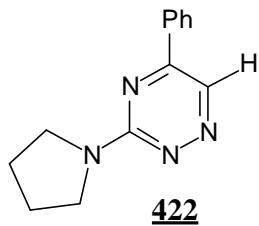
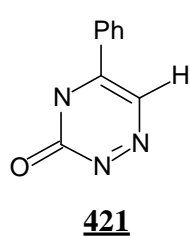
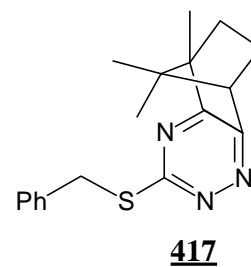
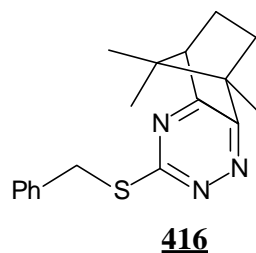
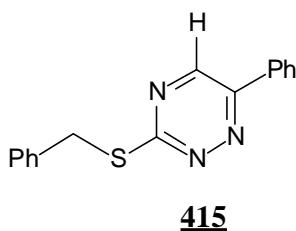
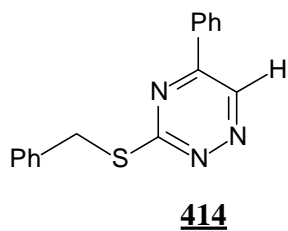
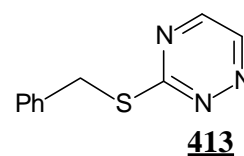
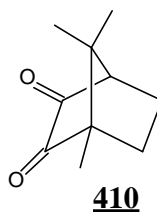
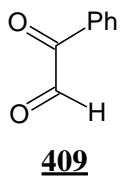
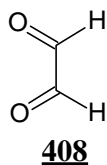
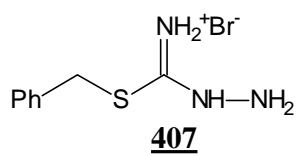




**184a****184b****184c****184d****184e****184f****212****213****214****215****225****226****227****228**

**235a****235b****235d****235e****335****336****337****338****344****345****346****347****348****349****350**





13 BIBLIOGRAFIA

- ¹ (a) Eliel, E.L.; Wilen, S.H.; “*Stereochemistry of Organic Compounds*”; John Wiley and Sons, Inc.; New York. **1994**, 201-208. (b) Ariëns, E.J.; Soudijn, W.; Timmermans, P.B.M.W.M., Eds.; “*Stereochemistry and Biological Activity of Drugs*”; **1983**. Blackwell Scientific Publications. Oxford.
- ² (a) Sheldon, R.A.; “*Chirotechnology*”, **1993**, Ed. Marcel Dekker Inc., 1^a.ed. (b) Collins, A.N.; Sheldrake, G.N.; Crosby, J.; “*Chirality and Industry*”, **1992**, John Wiley and Sons, Inc.; New York.
- ³ Morrison, J.D.; Scott, J.W.; Eds., “*Asymmetric Synthesis*”, Vol 4, *The Quiral Pool*, **1984**; Academic Press, Orlando.
- ⁴ Blaser, H-U.; *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 935-952.
- ⁵ (a) Barrett, G.C.; “*Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids*”, **1985**, Ed. Chapman and Hall, London. (b) Greenstein, J.P.; Winitz, M.; “*Chemistry of the Amino Acids*”, **1984**, vols.1,2 i 3; Robert E. Krieger, Malabar, Florida.
- ⁶ (a) Atkinson, R.S.; “*Stereoselective Synthesis*”, **1995**, John Wiley and Sons. (b) Coppola, G.M.; Schuster, H.F.; “*Asymmetric Synthesis: Construction of Chiral Molecules Using Amino Acids*”, **1987**; John Wiley and Sons, New York.
- ⁷ (a) Reetz, M.T.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1991**, 30, 1531-1546. (b) Drauz, K.; Kleeman, A.; Martens, J.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, 21, 584.
- ⁸ Williams, R.M.; “*Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*”, vol 7 of *Organic Chemistry Series*; **1989**, Baldwin, J.E.; Magnus, P.D. (Ed); Pergamon Press, Oxford.
- ⁹ (a) Ohfuné, Y.; *Acc. Chem. Res.*, **1992**, 25, 360-366. (b) Williams, R.M.; *Aldrichimica Acta*, **1992**, 25, 11-25. (c) Duthaler, R.O.; *Tetrahedron*, **1994**, 50, 1539-1650. (d) Izumi, Y.; Chibata, L.; Itoh, T.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1978**, 17, 176-183. (e) O'Donnell, M.J.; *Tetrahedron*, **1988**, 44, 5253-5614. (f) Wagner, I.; Musso, H.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1983**, 22, 816-829. (g) Kochetkov, K.A.; Belikov, V.M.; *Russ. Chem. Rev.*, **1987**, 56, 1045. (h) Morrison, J.D.; Mosher, H.S.; “*Asymmetric Organic Reactions*”; American Chemical Society: Washington, DC, **1976**. (i) Seebach, D.; Juaristi, E.; Miller, D.D.; Schickli, C.; Weber, T.; *Helv. Chim. Acta*, **1987**, 70, 237. (j) Schöllkopf, U.; *Top. Curr. Chem.*, **1983**, 109, 65. (k) Evans, D.A.; Weber, A.E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 6757.
- ¹⁰ Krieger, D.T.; *Science*, **1983**, 222, 975-985.
- ¹¹ Giannis, A.; Kolter, T.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1993**, 32, 1244-1267.
- ¹² Gante, J.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, 33, 1699-1720.
- ¹³ Kessler, H.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, 21, 512.
- ¹⁴ Hirschmann, R.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1991**, 30, 1278-1301.
- ¹⁵ Kissel, J.; Hoppe, R.Z. *Anorg. Allg. Chem.*, **1989**, 751, 113-126.
- ¹⁶ Ibuka, T.; Habashita, H.; Funakoshi, S.; Fujii, N.; Oguchi, Y.; Uyehara, T.; Yamamoto, Y.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1990**, 29(7), 801-803.
- ¹⁷ Gennari, C.; Salom, B.; Potenza, D.; Williams, A.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, 33, 2067-2078.
- ¹⁸ Jaroch, S.; Schwarz, T.; Stelich, W.; Zistler, P.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1993**, 32(12), 1771-1772.
- ¹⁹ Guichard, G.; Benkirane, N.; Zeder-Lutz, G.; Van Regenmortel, M.H.V.; Briand, J.-P.; Muller, S.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1994**, 91, 9765-9769.

- ²⁰ Guarnieri, W.; Grehl, M.; Hoppe, D.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1991**, *33*, 1734-1736.
- ²¹ Spatola, A.F.; *Chem. Biochem. Amino Acids Pept. Proteins*, **1983**, *7*, 267.
- ²² Goodman, M.; Chorev, M.; *Acc. Chem. Res.*, **1979**, *12*, 1-7.
- ²³ Hagihara, M.; Anthony, N.J.; Stout, T.J.; Clardy, J.; Schreiber, S.L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 6568.
- ²⁴ Hruby, V.J.; Al-Obeidi, F.; Kazmierski, W.; *Biochem. J.*, **1990**, *268*, 249.
- ²⁵ Gilbert, I.; Rees, D.C.; *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 2277-2280.
- ²⁶ Gardner, B.; Nakanishi, H.; Kahn, M.; *Tetrahedron*, **1993**, *29*, 3433-3448.
- ²⁷ Liskamp, R.M.J.; *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1994**, *113*, 1.
- ²⁸ Sarabu, R.; Lovey, K.; Madison, V.S.; Fry, D.C.; Greeley, D.W.; Cook, C.M.; Olson, G.L.; *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 3629.
- ²⁹ (a) Hirshmann, R.; Sprengeler, P.A.; Kawasaki, T.; Leahy, J.W.; Shakespeare, W.C.; Smith III, A.B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 9699-9701. (b) Hirshmann, R.; Sprengeler, P.A.; Kawasaki, T.; Leahy, J.W.; Shakespeare, W.C.; Smith III, A.B.; *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 3665-3676.
- ³⁰ Weinstock, J.; Keenan, R.M.; Samanen, J.; Hempel, J.; Finkelstein, J.A.; Franz, R.G.; Gaitanopoulos, D.E.; Girard, G.R.; Gleason, J.G.; Hill, D.T.; Morgan, E.H.; Peishoff, C.E.; Aiyar, N.; Brooks, D.P.; Fredrickson, T.A.; Ohlstein, E.H.; Ruffolo, R.R.; Stack, E.J.; Sulpizio, A.C.; Weidley, E.F.; Edwards, R.M.; *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 1514-1517.
- ³¹ Page, M.I.; *Compr. Med. Chem.*, **1990**, *2*, 61. (b) D.H.Rich; *Compr. Med. Chem.*, **1990**, *2*, 391, 402.
- ³² Juaristi, E.; Quintana, D.; Escalante, J.; *Aldrichimica Acta*, **1994**, *27(1)*, 3-11.
- ³³ Williams, R.M.; Hendrix, J.A.; *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 889-917.
- ³⁴ McCormick, M.H.; Stark, W.M.; Pittenger, G.F.; Pittenger, R.C.; McGuire, G.M.; *Antibiot. Annu.* **1955-1956**, 606.
- ³⁵ (a) Harris, C.M.; Kibby, J.J.; Fehlner, J.R.; Raabe, H.B.; Barber, T.A.; Harris, T.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 437-445. (b) Harris, C.M.; Harris, T.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 363-365. (c) Harris, C.M.; Fesik, S.W.; Thomas, A.M.; Kannan, R.; Harris, T.M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1509-1513. (d) Pearson, A.J.; Chelliah, M.V.; *J. Org. Chem.*, **1998**, *63(9)*, 3087-3089. (e) Bardsley, B.; Williams, D.H.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1998**, *9*, 1925-1929. (f) Dancer, R.J.; Try, A.C.; Williams, D.H.; *Chemistry*, **1998**, *4(4)*, 740-744.
- ³⁶ McGarhen, W.J.; Martin, J.H.; Morton, G.O.; Hargreaves, R.T.; Leese, R.A.; Lovell, F.M.; Ellestad, G.A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 2237-2239. (b) Ekborgott, K.H.; Kullman, J.P.; Wang, X.D.; Gahm, K.; He, L.F.; Armstrong, D.W.; *Chirality*, **1998**, *10(7)*, 627-660.
- ³⁷ Sztaricskai, F.; Liptak, A.; Pelyvas, I.F.; Bognar, R.; *J. Antibiot.*, **1976**, *29*, 626
- ³⁸ Hunt, A.H.; Debono, M.; Merkel, K.E.; Barnhart, M.; *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 635-640.
- ³⁹ Hunt, A.H.; Molloy, R.M.; Occolowitz, J.L.; Marconi, G.G.; Debono, M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 4891-4895. (b) Barna, J.C.; Williams, D.H.; Stone, D.J.M.; Leung, T-W.C.; Dodrell, D.M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 4895-4902. (c) Malabarba, A.; Ciabatti, R.; Kettenring, J.; Ferrari, P.; Vekey, K.; Bellasio, E.; Denaro, M.; *J. Org. Chem.*, **1996**, *61(6)*, 2137-2150. (d) Malabarba, A.; Ciabatti, R.; Maggini, M.; Ferrari, P.; Colombo, L.; Denaro, M.; *J. Org. Chem.*, **1996**, *61(6)*, 2151-2157. (e) Boischoussy, M.; Neuville, L.; Beugelmans, R.; Zhu, J.P.; *J. Org. Chem.*, **1996**, *61(26)*, 9309-9322. (f) Boischoussy, M.; Vergne, C.; Beugelmans, R.; Zhu, J.P.;

Tetrahedron Lett., **1997**, 39(33), 5795-5798. (g) Pearson, A.J.; Zhang, P.L.; Bignan, G.; *J. Org. Chem.*, **1998**, 62(13), 4536-4538.

⁴⁰ (a) Harris, C.M.; Harris, T.M.; *Tetrahedron*, **1983**, 39, 1661-1666. (b) Hunt, A.H.; Dorman, D.E.; Debono, M.; Molloy, R.M.; *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 2031-2035. (c) Jeffs, P.W.; Chan, G.; Mueller, L.; DeBrosse, C.; Webb, L.; Sitrin, R.; *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 4272-4278. (d) Hempel, J.C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 491-495. (e) Ang, G.-G.; Williamson, M.P.; Williams, D.H.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1988**, 1949-1956. (f) Jeffs, P.W.; Yellin, B.; Mueller, L.; Heald, S.L.; *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 471-477. (g) Skelton, N.J.; Williams, D.H.; Monday, R.A.; Ruddock, J.C.; *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 3718-3723. (h) Zhu, J.P.; Laib, T.; Chastanet, J.; Beugelmans, R.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, 35(21), 2517-2519. (i) Sharman, G.J.; Williams, D.H.; *Chem. Comm.*, **1997**, 7, 723-724. (j) Vanwageningen, A.M.A.; Staroske, T.; Williams, D.H.; *Chem. Comm.*, **1998**, 11, 1171-1172.

⁴¹ (a) Townsend, C.A.; Brown, A.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 913-918. (b) Townsend, C.A.; Brown, A.M., Nguyen, L.T.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 919-927. (c) Reeve, A.M.; Townsend, C.A.; *Tetrahedron*, **1998**, 54(52), 15959-15974.

⁴² (a) Vilanova, B.; Frau, J.; Donoso, J.; Muñoz, F.; Blanco, F.G.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1997**, 11, 2439-2444. (b) Weston, G.S.; Blazquez, J.; Baquero, F.; Shoichet, B.K.; *J. Med. Chem.*, **1998**, 41(23), 4577-4586.

⁴³ Kant, J.; Roth, J.A.; Fuller, C.E.; Walker, D.G.; Benigni, D.A.; Farina, V.; *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 4956-4966.

⁴⁴ Falorni, M.; Giacomelli, G.; Spanu, E.; *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 9241-9244.

⁴⁵ Pirkle, W.H.; Pochapsky, T.C.; *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 347-362. (b) Pirkle, W.H.; Hyun, W.H.; *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 3043-3046.

⁴⁶ Faber, K.; *Biotransformations in Organic Chemistry*; **1994**; Springer-Verlag: Berlin, 2a. Ed.

⁴⁷ Drueckhammer, D.G.; Barbas, C.F.; Nozaki, K.; Wong, C.-H.; *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 1607-1611.

⁴⁸ (a) Harada, K.; *Nature*, **1963**, 200, 1201. (b) Harada, K.; Okawara, T.; *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 707-710.

⁴⁹ Stout, D.M.; Black, L.A.; Matier, W.L.; *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 5369-5373. (b) Subramanian, P.K.; Woodard, R.W.; *Synth. Commun.*, **1986**, 16, 337-342. (c) Saito, K.; Harada, K.; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 4535-4538. (d) Speelman, J.C.; Talma, A.G.; Kellogg, R.M.; *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 1055-1062. (e) Herranz, R.; Suarez-Gea, M.L.; Vinuesa, S.; García-López, M.T.; Martínez, A.; *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 7579-7582. (f) Inaba, T.; Fujita, M.; Ogura, K.; *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 1274-1279. (g) Andrés, C.; Maestro, A.; Pedrosa, R.; Pérez-Encabo, A.; Vicente, M.; *Synlett*, **1992**, 45-47. (h) Davis, F.A.; Reddy, R.E.; Portonovo, P.S.; *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 9351-9354. (i) Chakraborty, T.K.; Hussain, K.A.; Reddy, G.V.; *Tetrahedron*, **1995**, 51, 9179-9190.

⁵⁰ (a) Weinges, K.; Brune, G.; Droste, H.; *Liebigs Ann. Chem.*, **1980**, 212-218. (b) Weinges, K.; Brachmann, H.; Stahnecker, P.; Rodewald, H.; Nixdorf, M.; Irgartiner, H.; *Liebigs Ann. Chem.*, **1985**, 566-578. (c) Weinges, K.; Koltz, K.-P.; Droste, H.; *Chem. Ber.*, **1980**, 113, 710-721. (d) Weinges, K.; Graab, G.; Nagel, D.; Stemmler, B.; *Chem. Ber.*, **1971**, 104, 3594-3606.

⁵¹ (a) Kunz, H.; Sager, W.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1987**, 26, 557-559. (b) Kunz, H.; Pfrengle, W.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 651-652. (c) Kunz, H.; Sager, W.; Pfrengle, W.; Schanzenbach, D.; *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 4397-4400. (d) Kunz, H.; Pfrengle, W.; *Tetrahedron*, **1988**, 44, 5487-5494. (e) Kunz, H.; Sager, W.; Schanzenbach, D.; Deker, M.; *Liebigs Ann. Chem.*, **1991**, 649-654.

⁵² Lipton, M.; Namdev, N.D.; Gigstad, K.M.; Iyer, M.S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 4910-4911.

- ⁵³ (a) Harwig, W.; Schöllkopf, U.; *Liebigs Ann. Chem.*, **1982**, 1952. (b) Schöllkopf, U.; Scheuer, R.; *Liebigs Ann. Chem.*, **1984**, 939.
- ⁵⁴ Fiaud, J.-C.; Kagan, H.B.; *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 1813-1816.
- ⁵⁵ (a) Zoller, U.; Ben-Ishai, D.; *Tetrahedron*, **1975**, *31*, 863-866. (b) Ben-Ishai, D.; Statay, I.; Bernstein, Z.; *Tetrahedron*, **1976**, *32*, 1571-1573.
- ⁵⁶ (a) Sinclair, P.J.; Zhai, D.; Reibenspies, J.; Williams, R.M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 1103-1104. (b) Williams, R.M.; Sinclair, P.J.; Zhai, W.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 482-483. (c) Williams, R.M.; Sinclair, P.J.; Zhai, D.; Chen, D.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 1547-1557. (d) Zhai, D.; Zhai, W.; Williams, R.M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 2501-2505. (e) Williams, R.M.; Zhai, D.; *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 5425-5430. (f) Williams, R.M.; Hendrix, J.A.; *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3723-3728.
- ⁵⁷ Evans, D.A.; Britton, T.C.; Dorow, R.L.; Dellaria, J.F.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 6395-6397.
- ⁵⁸ Zheng, N.; Armstrong III, J.D.; McWilliams, J.C.; Volante, R.P.; *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38(16)*, 2817-2820.
- ⁵⁹ Evans, D.A.; Britton, T.C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 6881-6883.
- ⁶⁰ Evans, D.A.; Nelson, S.G.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 6452-6253.
- ⁶¹ (a) Villalgorido, J.M.; Enderli, A.; Linden, A.; Heimgartner, H.; *Helv. Chim. Acta*, **1995**, *78*, 1983-1988. (b) Heimgartner, H.; Villalgorido, J.M.; Linden, A.; *Helv. Chim. Acta*, **1996**, *79*, 213-219.
- ⁶² (a) Evans, D.A.; Britton, T.C.; Ellman, J.A.; Dorow, R.L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 1123-1126. (b) Evans, D.A.; Ellman, J.A.; Dorow, R.L.; *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28(11)*, 1123-1126.
- ⁶³ Caron, M.; Carlier, P.R.; Sharpless, K.B.; *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 5187-5189.
- ⁶⁴ Chaari, M.; Jenhi, A.; Lavergne, J.-P.; Viallefont, P.; *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 4619-4630.
- ⁶⁵ (a) O'Donnell, M.J.; Benett, W.D.; Jacobsen, W.N.; Ma, Y.; Huffman, J.C.; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 3909-3913. (b) O'Donnell, M.J.; Bennett, W.D.; Jacobsen, W.N.; Ma, Y.; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 3913-3914.
- ⁶⁶ Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Yoshihiko, I.; Nishioka, E.; Miura, H.; Yanagi, K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 6301-6311.
- ⁶⁷ Zhang, Y.; Li, W.; *Synth. Commun.*, **1988**, *18*, 1685-1689.
- ⁶⁸ Tabushi, I.; Kuroda, Y.; Yamada, M.; Higashimura, H.; Breslow, R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 5545-5546.
- ⁶⁹ Reddy, K.L.; Sharpless, K.B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 1207-1217.
- ⁷⁰ Petasis, N.A.; Goodman, A.; Azvialov, I.A.; *Tetrahedron*, **1997**, *53(48)*, 16463-16470.
- ⁷¹ Hegedus, L.S.; Schwindt, M.A.; DeLombaert, S.; Imwinkelried, R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 2264-2273.
- ⁷² Sierra, M.; Hegedus, L.S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *120*, 2122-2126.
- ⁷³ (a) Pearson, A.J.; Bruhn, P.R.; Gouzoules, F.; Lee, S.-H.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1989**, 659. (b) Pearson, A.J.; Lee, S.-H.; Gouzoules, F.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 2251.
- ⁷⁴ Hobbs, D.W.; Still, W.C.; *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 2805.
- ⁷⁵ (a) Suzuki, Y.; Nishiyama, S.; Yamamura, S.; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 6043. (b) Suzuki, Y.; Nishiyama, S.; Yamamura, S.; *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 4053.
- ⁷⁶ Evans, D.A.; Ellman, J.A.; DeVries, K.M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 8912.
- ⁷⁷ Mulzer, J.; Schröder, F.; Lobbia, A.; Buschmann, J.; Luger, P.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33(17)*, 1737.

- ⁷⁸ (a) Walker, D.M.; Logush, E.W.; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30(10), 1181-1184. (b) Zand, R.; Izquierdo, I.; *Neurochemical Research*, **1980**, 5(1), 1-7. (c) Lee, V.J.; Woodward, R.B.; *J. Org. Chem.*, **1979**, 44(14), 2487-2491.
- ⁷⁹ Degl'Innocenti, A.; Scafato, P.; Capperucci, A.; Bartoletti, L.; Mordini, A.; Reginato, G.; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 9031.
- ⁸⁰ Obrecht, D.; *Helv. Chim. Acta*, **1989**, 72, 447.
- ⁸¹ Masquelin, T.; Obrecht, D.; *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35(50), 9387-9390.
- ⁸² (a) Masquelin, T.; Obrecht, D.; *Synthesis*, **1995**, 276-284. (b) Utimoto, K.; Miwa, H.; Nozaki, H.; *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 4277.
- ⁸³ Obrecht, D.; Weiss, B.; *Helv. Chim. Acta*, **1989**, 72, 117-122.
- ⁸⁴ Obrecht, D.; *Helv. Chim. Acta*, **1991**, 74, 27.
- ⁸⁵ Masquelin, T.; Obrecht, D.; *Tetrahedron*, **1997**, 53(2), 641-646.
- ⁸⁶ (a) Garvey, D.S.; Wasicak, J.T.; Elliot, R.L.; Lebold, S.A.; Hettinger, A.-M.; Carrera, G.M.; Lin, N.-H.; He, Y.; Holladay, M.W.; Anderson, D.J.; Cadman, E.D.; Raszkievicz, J.L.; Sullivan, J.P.; Arneric, S.P.; *J. Med. Chem.*, **1994**, 37, 4455. (b) Falorni, M.; Giacomelli, G.; Spanedda, A.M.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9, 3039-3046.
- ⁸⁷ Coispeau, G.; Elguero, J.; Jacquier, R.; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1970**, 689-696.
- ⁸⁸ Obrecht, D.; Gerber, F.; Sprenger, D.; Masquelin, T.; *Helv. Chim. Acta*, **1997**, 80, 531-537.
- ⁸⁹ Chucholowski, A.; Masquelin, T.; Obrecht, D.; Stadlwieser, J.; Villalgorido, J.M. *Chimia*, **1996**, 50, 525-530.
- ⁹⁰ Obrecht, D.; Abrecht, C.; Grieder, A.; Villalgorido, J.M.; *Helv. Chim. Acta*, **1997**, 80, 65-72.
- ⁹¹ (a) Drewes, S.E.; Douglass, D.; Malissar, D.G.S.; Roos, G.H.P.; Kaye, P.T.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1990**, 1507-1511. (b) Kundu, N.G.; Dasgupta, S.K.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1993**, 2657-2663. (c) Linderman, R.J.; Lonikar, M.S.; *J. Org. Chem.*, **1988**, 53(26), 6013-6022. (d) Linderman, R.J.; Jamois, E.A.; Tennyson, S.D.; *J. Org. Chem.*, **1994**, 59(5), 957-962.
- ⁹² (a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N.; *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 4467-4470. (b) Tohda, Y.; Sonogashira, K.; Hagihara, N.; *Synthesis*, **1977**, 777-778.
- ⁹³ (a) Delaude, L.; Masdeu, A.M.; Alper, H.; *Synthesis*, **1994**, 1149-1151. (b) Kang, S.-K.; Lim, K.-H.; Kim, W.-Y.; *Synthesis*, **1997**, 874-876.
- ⁹⁴ (a) Corriu, J.P.; Bolin, G.; Iqbal, J.; Moreau, J.E.; Vernhet, C.; *Tetrahedron*, **1993**, 49(21), 4603-4618. (b) Verkruijsse, H.D.; Heus-Kloos, Y.A.; Brandsma, L.; *J. Organomet. Chem.*, **1988**, 338, 289-294.
- ⁹⁵ (a) Labadie, J.W.; Stille, J.K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 6129-6137. (b) Sashida, H.; *Synthesis*, **1998**, 745-748.
- ⁹⁶ (a) Mortier, J.; Vaultier, M.; Carreaux, F.; Douin, J.-M.; *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 3515-3516. (b) Palombi, L.; Arista, L.; Lattanzi, A.; Bonadies, D.; Scettri, A.; *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37(43), 7849-7850. (c) Mirafzal, G.A.; Lozeva, A.M.; *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 7263-7266. (d) Larson, D.R.; Heathcock, C.H.; *J. Org. Chem.*, **1997**, 62(24), 8406-8418.
- ⁹⁷ (a) Walton, D.R.M.; Waugh, F.; *J. Organomet. Chem.*, **1972**, 37, 45-56. (b) Brown, H.; Racherla, U.S.; Singh, S.M.; *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 2411-2414. (c) Yamaguchi, M.; Shibato, K.; Fujiwara, S.; Hirao, L.; *Synthesis*,

- 1986**, 421-422. (d) Sakaguchi, S.; Takase, T.; Iwahama, T.; Ishii, Y.; *Chem. Commun.*, **1998**, 2037-2038. (e) Babler, J.H.; Liptak, V.P.; Phan, N.; *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 416-417.
- ⁹⁸ (a) Reginato, G.; Mordini, A.; Degl'Innocenti, A.; Caracciolo, M.; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 8275-8278. (b) Reginato, G.; Mordini, A.; Caracciolo, M.; *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 6187-6192. (c) Reginato, G.; Mordini, A.; Caperucci, A.; Degl'Innocenti, A.; Manganiello, S.; *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 10217-10226.
- ⁹⁹ Meffre, P.; Gauzy, L.; Branquet, E.; Durant, P.; Le Goffic, F.; *Tetrahedron*, **1996**, *52(34)*, 11215-11238.
- ¹⁰⁰ Adlington, R.M.; Baldwin, J.E.; Catterick, D.; Pritchard, G.J.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1997**, 1757-1758.
- ¹⁰¹ (a) Rosenthal, G.A.; *Plant Nonprotein Amino and Imino Acids Biologic, Biochemical and Toxicological Properties*, Academic Press, New York, **1982**, 117. (b) Bell, E.A.; *Biochim. Biophys. Acta*, **1961**, *47*, 602.
- ¹⁰² Joule, J.A.; Mills, K.; Smith, G.F.; "Heterocyclic Chemistry", Ed. Chapman & Hall, 3a. Ed., **1996**, 211-213.
- ¹⁰³ (a) Sherman, W.R.; Taylor, E.C.; *Org. Synth., Coll. Vol. IV*, **1963**, 247. (b) Crosby, D.G.; Berthold, R.V.; Johnson, H.E.; *Org. Synth., Coll. Vol. V*, **1973**, 703.
- ¹⁰⁴ Burgess, D.M.; *J. Org. Chem.*, **1956**, *21*, 97-101. (b) VanAllan, J.A.; *Org. Synth., Coll. Vol. IV*, **1963**, 245.
- ¹⁰⁵ Kenner, G.W.; Lythgoe, B.; Todd, A.R.; Topham, A.; *J. Chem. Soc.*, **1943**, 388-390.
- ¹⁰⁶ Serrat, X.; *Tesi Doctoral*, **1999**, Universitat de Girona.
- ¹⁰⁷ Altorfer, M.M.; *Tesi Doctoral*, **1996**, Universitat de Zürich (Suïssa).
- ¹⁰⁸ Meffre, P.; Gauzy, L.; Perdignes, C.; Desanges-Levecque, F.; Branquet, E.; Durant, P.; Le Goffic, F.; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36(6)*, 877-880.
- ¹⁰⁹ McKillop, A.; Taylor, R.J.K.; Watson, R.J.; Lewis, N.; *Synthesis*, **1994**, 31-33.
- ¹¹⁰ Garner, P.; Park, J.M.; *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 2361-2364.
- ¹¹¹ Liedheguener, A.; Hocker, J.; Regitz, M.; *Org. Synth., Coll. Vol. V*, **1973**, 177-179.
- ¹¹² Lee, J.C.; Yuk, J.Y.; *Synth. Commun.*, **1995**, *25(10)*, 1511-1515.
- ¹¹³ (a) Ohira, S.; *Synthetic Commun.*, **1989**, *19(3&4)*, 561-564. (b) Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G.J.; Bestmann, H.J.; *Synlett*, **1996**, 521-522.
- ¹¹⁴ (a) Colvin, E.W.; Hamill, B.J.; *Chem. Commun.*, **1973**, 151-152. (b) Colvin, E.W.; Hamill, B.J.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1977**, 869-874.
- ¹¹⁵ (a) Gilbert, J.C.; Weerasooriya, U.J.; *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 1837-1845. (b) Gibert, J.C.; Weerasooriya, U.J.; *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 4997-4998.
- ¹¹⁶ (a) Miwa, K.; Aoyama, T.; Shiori, T.; *Synlett*, **1994**, 107-108. (b) Miwa, K.; Aoyama, T.; Shiori, T.; *Synlett*, **1994**, 109-110
- ¹¹⁷ (a) Ragan, J.; Nakasutka, M.; Smith, D.; Ueling, D.; Schreiber, S.; *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 4267-4268. (b) Hauske, J.; Guadiana, M.; Desai, K.; *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 5019-5021. (c) Hauske, J.R.; Dorff, P.; Julin, S.; Martinelli, G.; Bussolari, J.; *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33(26)*, 3715-3716. (d) McAlonan, H.; Stevenson, P.J.; *Tetrahedron Asymm.*, **1995**, *6(1)*, 239-244.
- ¹¹⁸ (a) Seyferth, D.; Marmor, R.S.; *Tetrahedron Lett.*, **1970**, *28*, 2493-2496. (b) Seyferth, D.; Marmor, R.S.; Hilbert, P.; *J. Org. Chem.*, **1971**, *36(10)*, 1379-1386.
- ¹¹⁹ March, J.; *Advanced Organic Chemistry*, Ed. J. Wiley & Sons, **1985**, 3a. edició, 849.

- ¹²⁰ Corey, E.J.; Fuchs, P.L.; *Tetrahedron Lett.*, **1972**, *36*, 3769-3772. (b) Grandjean, D.; Pale, P.; Chucho, J.; *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *33(21)*, 3529-3530. (c) Jiang, B.; Ma, P.; *Synth. Commun.*, **1995**, *25(22)*, 3641-3645. (d) Reetz, M.T.; Strack, T.J.; Kanand, J.; Goddard, R.; *Chem. Commun.*, **1996**, 733-734.
- ¹²¹ Cameron, S.; Khambay, B.P.S.; *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 1987-1990.
- ¹²² (a) Dess, D.B.; Martin, J.C.; *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4155-4156. (b) Dess, D.B.; Martin, J.C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 7277-7287. (c) Dess, D.B.; Wilson, S.R.; Martin, J.C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115(6)*, 2488-2495. (d) Ireland, R.E.; Liu, L.; *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 2899-2899.
- ¹²³ Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S.; Palmisano, G.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *60*, 7272-7276.
- ¹²⁴ Aoyama, T.; Sonoda, N.; Yamauchi, N.; Toriyama, K.; Anzai, M.; Ando, A.; Shiori, T.; *Synlett*, **1998**, 35-36.
- ¹²⁵ Serrat, X.; Cabarrocas, G.; Rafel, S.; Ventura, M.; Linden, A.; Villalgorido, J.M.; *Tetrahedron Asymm.*, **1999**, *0*, 1-14.
- ¹²⁶ Campbell, N.; "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds"; Ed. E.H. Rodd, Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam, **1976**, vol IVF, 231.
- ¹²⁷ Per síntesi de quinolines : (a) Jones, G. In Katritzky, A.R.; Rees, C.W.; Scriven, E.F.V.; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, vol 5, 167-243. (b) Jones, G.; *Compr. Heterocycl. Chem. I*, **1984**, *2*, 395-510. (c) Jones, G.; *Chem. Heterocycl. Compd.*, **1977**, *32(1)*, 93. (d) Sir D. K. Barton and W.D. Ollis. *Comprehensive Organic Chemistry*, vol 4, Pergamon. p.157-165. (e) Joule, J.A.; Mills, K.; Smith, G.F.; *Heterocyclic Chemistry*. 3a. Ed. p.133-136. Per aplicacions: (f) Balasubramanian, M.; Keay, J.G.; In Katritzky, A.R.; Rees, C.W.; Scriven, E.F.V.; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, vol 5, 246-300. (g) Jones, G.; *Compr. Heterocycl. Chem. I*, **1984**, *2*, 511-524.
- ¹²⁸ (a) Skraup, Z.H.; *Ber.*, **1880**, *13*, 2086. (b) Manske, R.H.F.; Kulka, M.; "Organic Reactions". Ed. R. Adams, Wiley, New-York, **1953**, vol.7, p59.
- ¹²⁹ (a) Friedlaender, P.; *Ber.*, **1882**, *41*, 4271. (b) Friedlaender, P.; *Ber.*, **1882**, *15*, 2572.
- ¹³⁰ Pfitzinger, W.; *J. Prakt. Chem.*, **1886**, *33(2)*, 100.
- ¹³¹ (a) Conrad, M.; Limpach, L.; *Ber.*, **1888**, *21*, 523. (b) Knorr, L.; *Ann.*, **1886**, *236*, 69.
- ¹³² Long, R.; Schofield, K.; *J. Chem. Soc.*, **1953**, 3161.
- ¹³³ Al-Talib, M.; Jochims, J.C.; Wang, Q.; Atef, A.; Abd El-Hamid, I.; *Synthesis*, **1992**, 875-878.
- ¹³⁴ Nishio, T.; Katahira, K.; Omote, Y.; *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 2825-2826.
- ¹³⁵ Blitzke, T.; Sicker, D.; Wilde, H.; *Synthesis*, **1995**, 236-238.
- ¹³⁶ Miyashita, N.; Yoshikoshi, A.; Grieco, P.A.; *J. Org. Chem.*, **1977**, *42(23)*, 3772-3774.
- ¹³⁷ (a) Guziec, F.S.Jr.; Sanfilippo, L.J.; *Tetrahedron*, **1988**, *44(20)*, 6241-6285. (b) Galt, R.H.B.; Loudon, J.D.; *J. Chem. Soc.*, **1959**, 885.
- ¹³⁸ Linden, A.; Organisch-Chemisches Institut der Universität Zürich.. Laboratorium für Computerchemie und Röntgenstrukturanalyse. (Suïssa). *Comunicació personal*.
- ¹³⁹ Blaskovich, M.A.; Lajoie, G.A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 5021-5030.
- ¹⁴⁰ (a) Dale, J.A.; Dull, D.L.; Mosher, H.S.; *J. Org. Chem.*, **1969**, *34(9)*, 2543-2549. (b) Dale, J.A.; Mosher, H.S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 512-519. (c) *Russ. Chem. Rev.*, **1972**, *41*, 592-602. (d) Guivisdalsky, P.N.; Bittman, R.; *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 4637-4642.

- ¹⁴¹ (a) Bourrain, S.; Collins, I.; Neduvélil, J.G.; Rowley, M.; Leeson, P.D.; Patel, S.; Patel, S.; Emms, F.; Marwood, R.; Chapman, K.L.; Fletcher, A.E.; Showell, G.A.; *Bioorg. & Med. Chem.*, **1998**, *6*, 1731-1743. (b) Winn, M. et al.; *J. Med. Chem.*, **1993**, *36*, 2676-2688.
- ¹⁴² Farag, A.M.; Kandeel, Z.E.; Elnagdi, M.H.; *J. Chem. Research(S)*, **1994**, 10-11.
- ¹⁴³ Palacios, F.; Aparicio, D.; de los Santos, J.M.; *Tetrahedron*, **1996**, *52(11)*, 4123-4132.
- ¹⁴⁴ Per síntesis de pirazoles: (a) Grimmett, M.R.; in Sir D. K. Barton and W.D. Ollis. *Comprehensive Organic Chemistry*, vol 4, Pergamon. p.395-410. (b) Elguero, J. a “*Comprehensive Heterocyclic Chemistry*”, Katritzky, A.R.; Rees, C.W.; Potts, K.T.; Eds. Pergamon, Oxford, **1984**, vol.5, p.167-282. (c) Attanasi, O.A.; Filippone, P.; Serra-Zanetti, F.; a “*Progress in Heterocyclic Chemistry*”. Suschitzky, H.; Scriven, E.F.V. (Eds), Pergamon Press, Oxford, **1995**, vol.7.
- ¹⁴⁵ (a) Elnagdi, M.H.; Elgemeie, G.E.H.; Abd-Elaal, F.A.-E.; *Heterocycles*, **1985**, *23*, 3121-3153. (b) Hafez, E.A.A.; Abed, N.M.; Elmoghayer, M.R.M.; El-Agamey, A.G.; *Heterocycles*, **1984**, *22*, 1821. (c) Elnagdi, M.H.; Abdel-Galil, F.M.; Riad, B.Y.; Elgemie, G.E.H.; *Heterocycles*, **1983**, *20*, 2437. (d) Elguero, J.; Fruchier, A.; Jagerovic, N.; Werner, A.; *Org. Prep. Proc. Int.*, **1995**, *27*, 33.
- ¹⁴⁶ Alberola, A.; González-Ortega, A.; Sádaba, M.L.; Sañudo, M.C.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1998**, 4061-4065.
- ¹⁴⁷ Joule, J.A.; Mills, K.; Smith, G.F.; *Heterocyclic Chemistry*. 3a. Ed. p.402-404.
- ¹⁴⁸ Begtrup, M.; Vedso, P.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1992**, 2555-2563.
- ¹⁴⁹ García, H.; Iborra, S.; Miranda, M.A.; Morera, I.M.; Primo, J.; *Heterocycles*, **1991**, *32(9)*, 1745-1755.
- ¹⁵⁰ Marzinzik, A.L.; Felder, E.R.; *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37(7)*, 1003-1006.
- ¹⁵¹ Marzinzik, A.L.; Felder, E.R.; *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 723-727.
- ¹⁵² Wilson, R.D.; Watson, S.P.; Richards, S.A.; *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2827-2830.
- ¹⁵³ Sreekumar. R.; Padmakumar, R.; *Synthetic Commun.*, **1998**, *28(9)*, 1661-1665.
- ¹⁵⁴ Nagai, T.; Hamaguchi, M.; *Organic Preparations and Procedures Int.*, **1993**, *25*, 405.
- ¹⁵⁵ Patel, H.V.; Vyas, K.A.; Pandey, S.P.; Tavares, F.; Fernondes, P.S.; *Synlett*, **1991**, 483.
- ¹⁵⁶ Almirante, N.; Cerri, A.; Fedrizzi, G.; Marazzi, G.; Santagostino, M.; *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 3287-3290.
- ¹⁵⁷ Blaskovich, M.A.; Lajoie, G.A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 5021-5030.
- ¹⁵⁸ Beaulieu, P.L.; Duceppe, J.-S.; Johnson, C.; *J. Org. Chem.*, **1991**, *56(13)*, 4196-4204. (b) Jurgens, A.R.; *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33(33)*, 4727-4730. (c) Zaid, F.; El Hajji, S.; El Hallaoui, A.; Elachqar, A.; Alami, A.; Roumestant, M.L.; Viallefont, Ph.; *Prep. Biochem. & Biotechnol.*, **1998**, *28(2)*, 155-165.
- ¹⁵⁹ (a) Herriott, A.W.; Picker, D.; *Tetrahedron Lett.*, **1974**, *16*, 1511-1514. (b) Yamawaki, J.; Sumi, S.; Ando, T.; Hanafusa, T.; *Chem. Lett.*, **1983**, 379-380.
- ¹⁶⁰ Anelli, P.L.; Banfi, S.; Montanari, F.; Quici, S.; *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 2970-2972.
- ¹⁶¹ (a) Manfré, F.; Kern, J.-M.; Biellmann, J.-F.; *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 2060-2065. (b) Chemin, D.; Linstrumelle, G.; *Synthesis*, **1993**, 377-379.
- ¹⁶² (a) Behrens, C.H.; Sharpless, K.B.; *J. Org. Chem.*, **1985**, *50(26)*, 5696-5704. (b) Ermert, P.; Meyer, I.; Stucki, C.; Scheebeli, J.; Obrecht, J.-P.; *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29(11)*, 1265-1268. (c) Merino, P.; Lanaspá, A.; Merchan, F.L.; Tejero, T.; *Tetrahedron Asymm.*, **1998**, *9*, 629-646.

¹⁶³ (a) Dondoni, A.; Perrone, D.; *Synthesis*, **1997**, 527-529. (b) Wen, J.J.; Crews, C.M.; *Tetrahedron Asymm.*, **1998**, 9, 1855-1858. (c) Andrés, J.M.; Pedrosa, R.; *Tetrahedron*, **1998**, 54, 5607-5616. (d) Angle, S.R.; Hnery, R.M.; *J. Org. Chem.*, **1997**, 62(24), 8549-8552. (e) Corey, E.J.; Reichard, G.A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 10677-10678.

¹⁶⁴ Millar, J.G.; Oehlschlager, A.C.; Wong, J.W.; *J. Org. Chem.*, **1983**, 48(23), 4404-4407. (b) Beaulieu, P.L.; *Tetrahedron Lett.*,

- ¹⁸⁰ Brown, S.D.; Armstrong, R.W.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 6331-6332.
- ¹⁸¹ Obrecht, D.; Villalgordo, J.M.; Solid-supported combinatorial and parallel synthesis of small-molecular-weight compound libraries. Chapt. 1. Pergamon. **1998** Elsevier Science.
- ¹⁸² Santini, R.; Griffith, M.C.; Qi, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8951-8954.
- ¹⁸³ (a) Gallop, M.A., Barrett, R.W., Dower, W.J., Fodor, S.P.A., Gordon, E.M., *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1233-1251 i 1385-1401. (b) Janda, K.D. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1994**, *91*, 10779-10785. (c) DeWitt, S.H. *Pharmaceutical News*, **1994**, *1*, 11-14. (d) Nielsen, *J. Chem. & Ind.* **1994**, 902-905.
- ¹⁸⁴ (a) Hantzsch, A. *Ber Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 1474. (b) Biginelli, P. *Ber Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 2962. (c) Biginelli, P. *Ber Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 447. (d) Mannich, C.; Krosche, W. *Arch. Pharm.(Weinheim, Ger.)*, **1912**, *250*, 647. (e) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126, 181. (f) Bucherer, H.T.; Fischbeck, H.T., *J. Prakt. Chem.* **1934**, *140*, 69. (g) Bucherer, H.T.; Steiner, W., *J. Prakt. Chem.* **1934**, *140*, 24. (h) Bergs, H. *Ger Patent 566 094*, **1929**. (i) Khand, I.U.; Knox, G.R.; Pauson, P.L.; Watts, W.E; Foremen, M.I., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1*, **1973**, *9*, 977-981.
- ¹⁸⁵ Ugi, I.; Lohberger, S; Karl, R., *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B.M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon, new York, **1991**, vol.2, pp1083-1109.
- ¹⁸⁶ Ugi, I., Ed, *Isonitrile Chemistry*, Academic NY, 1971. (b) Ugi, I.; Dömling, A.; Hörl, W., *Endeavour* **1994**, *18*, 115-123.
- ¹⁸⁷ (a) Baldwin, J.J., Burbaum, J.J, Henderson, I., Ohlmeyer, M.H.J., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5588-5589.(b) Nestler, H.P., Bartlett, P.A., Still, W.C., *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4723-4724. (c) Ohlmeyer, M.J.P., Swanson, R.N., Dillard, L.W., Reader, J.C., Asouline, G., Kobayashi, R., Wigler, M., Still, W.C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1993**, *90*, 10922-10926. (d) Nicolaou, K.C., Xiao, X.Y., Paradoosh, Z., Senyei, A., Nova, M.P., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2289-2291.
- ¹⁸⁸ Furka, A., Sebestyen, F., Asgedom, M., Dibo, G. *Abstr. 14th Int. Congr. Biochem.*, Prague, Czechoslovakia, **1988**, *5*, 47. (b) Furka, A., Sebestyes, F., Asgedom, M., Dibo, G. *Int. J. Peptide protein Res.*, **1991**, *37*, 487-493.
- ¹⁸⁹ Houghten, R.A., Dooley, C.T., *Biomed. Chem. Lett*, **1993**, *3*, 405-412.
- ¹⁹⁰ Houghten, R.A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1985**, *82*, 5131-5135.
- ¹⁹¹ Houghten, R.A., Pinilla, C. Blondelle, S.E., Appel, J.R, Dooley, C.T., Cuervo, J.H., *Nature*, **1991**, *354*, 84-86.
- ¹⁹² Jung, G.; Becksickinger, A.G.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1992**, *31*, 367-383.
- ¹⁹³ Geysen, H.M.; Meloen, R.H.; Barteling, S.J.; *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, **1984**, *81*, 3998-4002.
- ¹⁹⁴ ChemGlass, Inc., Vineland, NJ 08360.
- ¹⁹⁵ Cody, D.R.; DeWitt, S.H.H.; Hodges, J.C.; Kiely, J.S; Moos, W.H.; Pavia, M.R.; Roth, B.D.; Schroeder, M.C.; Stankovic, C.J.; United States Pat. 5,324,483, June 28, 1994.
- ¹⁹⁶ Meyers, H.V.; Dilley, G.J.; Durgin, T.L.; Powers, T.S.; Winssinger, N.A.; Zhu, H.; Pavia, M.R.; *Molecular Diversity*, **1995**, *1*, 13-20.
- ¹⁹⁷ Advanced ChemTech Inc., 5609 Fern Valley Rd., Louisville, KY.
- ¹⁹⁸ (a) Jacobs, J.W.; Fodor, S.P.A.; *Trends Biotechnol.* **1994**, *12*, 19-26. (b) Fodor, S.P.A.; Stryer, L.; United States Pat. 5,143,854, **1992**.(c) Rozsnyai, L.F.; Benson; D.R.; Fodor, S.P.A.; Schultz, P.G.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 759-761.
- ¹⁹⁹ DeWitt, S.H.; Czarnik, A.W.; *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 114-122.

- ²⁰⁰ Mac Donald, A.; DeWitt, S.H.; Hogan, E.; Ramage, R. Synthesis of Quinolone Antibiotics by diversomer Technology. *Combinatorial Synthesis Symposium*. Exeter, UK, July 20, **1995**.
- ²⁰¹ DeWitt, S.H.; Schroeder, M.C.; Stankovic, C.J.; Strode, J.E.; Czarnik, A.W.; *Drug Dev. Res.*, **1994**, *33*, 116.
- ²⁰² Masquelin, T.; Sprenger, D.; Baer, R.; Gerber, F.; Mercadal, Y. *Helv. Chim. Acta*, **1998**, *81*, 646-660.
- ²⁰³ Masquelin, T.; Delgado, Y.; Baumié, V. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5725-5726
- ²⁰⁴ Masquelin, T.; Meunier, N.; Gerber, F.; Rossé, G. *Heterocycles*, **1998**, *48*, 2489-2505.
- ²⁰⁵ Pollack, S.J.; Jacobs, J.W.; Schultz, P.G. *Science*, **1986**, *234*, 1570. (b) Tramontano, A.; Janda, K.D.; lerner, R.A. *Science*, **1986**, *234*, 1566. (c) Schultz, P.G.; Lerner, R.A., *Science*, **1995**, *269*, 1835.
- ²⁰⁶ (a) Dondoni, A.; Merino, P. In Katritzky, A.R.; Rees, C.W.; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, vol 3, 373-474. (b) Metzger, J.V.; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry I*, vol 6.
- ²⁰⁷ Jung, J.; Chin, C.-A.; Song, P.-S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 3949-3954
- ²⁰⁸ Sutoris, V.; Gaplovsky, A.; Sekerka, V.; *Chem. Papers*, **1993**, *47*, 260.
- ²⁰⁹ Woltersdorf Jr, O.W.; Schwam, H.; Bicking, J.B.; *J. Med. Chem.*, **1989**, *32*, 2486.
- ²¹⁰ (a) Brown, D.J.; Ford, P.W.; *J Chem. Soc. (C)*, **1967**, 568-572. (b) Barlin, G.B.; Brown, W.V.; *J Chem. Soc. (C)*, **1967**, 2473-2476.
- ²¹¹ Heras, M.; Ventura, M.; Villalgordo, J.M.; *Synthesis*, **1999**, 1613-1624.
- ²¹² (a) Miyaura, N.; Suzuki, A.; *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483. (b) Yang, Y.; Martin, A.R.; *Acta Chem. Scand.* **1993**, *47*, 221-230. (c) Oh-e, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A.; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2201.
- ²¹³ (a) Matos, K.; Soderquist, J.A.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 461-470. (b) Ridgway, B.H.; Woerpel, K.A.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 458-460.
- ²¹⁴ (a) Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A.; *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513-519. (b) Sato, M.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Lett.* **1989**, 1405. (c) Watanabe, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A.; *Synlett*, **1992**, 207. (d) Takayuki, O.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2201.
- ²¹⁵ Lorschach, B.A.; Bagdanoff, J.T.; Miller, R.B.; Kurth, M.J.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2244-2250. (b) Frenette, R.; Friesen, R.W. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 9177-9180. (c) Guiles, J.W.; Johnson, S.G.; Murray, W.V. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5169-5171.
- ²¹⁶ Thompson, W.J.; Gaudino, J.; *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 5237-5243.
- ²¹⁷ Janietz, D.; Bauer, M.; *Synthesis*, **1993**, 33-34.
- ²¹⁸ (a) Wendeborn, S.; Berteina, S.; Brill, W. K-D.; De Mesmaecker, A.; *Synlett*, **1998**, 671-675. (b) Zhang, H.; Kwong, F.Y.; Tian, Y.; Chan, K.S.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6886-6890.
- ²¹⁹ (a) Bellamy, F.D.; Ou, K.; *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 839-842. (b) Lee, J.; Murray, W.V.; Rivero, R.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3874-3879.
- ²²⁰ (a) Neunhoeffler, H. in Katritzky, A.R.; Rees, C.W.; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, vol 6, 508-573. (b) Sir D. K. Barton and W.D. Ollis. *Comprehensive Organic Chemistry*, vol 4, Pergamon. (c) Neunhoeffler, H. *Chemistry of 1,2,3-triazines and 1,2,4-triazines, tetrazines and pentazines*. (d) *The Chemistry of Heterocyclic Compounds Monograph Series*, Wiley-Interscience, New-York, 1978, vol 33, 189-1072. (e) Charushin, V.N.; Alexeev, S.G.; Chupahkin, O.N.; Van der Plas, H.C. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1989**, *46*, 73.
- ²²¹ Shi, Yining; Seliskar, C.J.; Heineman, W.R. *Talanta*, **1998**, *47*, 1071-1076.
- ²²² Nurhadi, A.; Graf, E.; Gross, M. *Electrochimica Acta*, **1995**, *40*, 1939-1954.

- ²²³ Nagamatsu, T.; Yamasaki, H.; Hirota, T.; Yamato, M.; Kido, Y.; Shibata, M.; Yoneda, F.; *Chem. Pharm. Bull.*, **1993**, *41*, 362-368.
- ²²⁴ Abdel-Rahman, R.M.; Seada, M.; Fawzy, M.; El-Baz, I.; *Il Farmaco*, **1993**, *48*, 397-406.
- ²²⁵ Neunhoeffler, H. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 1st ed. **1984**, *3*, 369.
- ²²⁶ (a) Neunhoeffler, H. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **1978**, *33*, 189. (b) Repic, O.; Mattner, P.G.; Shapiro, M.J. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 1201. (c) Martin, J.C. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3761. (d) Neunhoeffler, H.; Metz, H.-J. *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1476. (e) Konno, S.; Sagi, M.; Agata, M.; Aizawa, Y.; Yamanaka, H. *Heterocycles*, **1984**, *22*, 2241. (f) Boger, D.L.; Panek, J.S.; Yasuda, M. *Org. Synth.*, **1988**, *66*, 142. (g) Benson, S.C.; Gross, J.L.; Snyder, J.K. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3257-3269. (h) Graf, E. *Synthesis*, **1992**, 519.
- ²²⁷ Metz, H.-J.; Neunhoeffler, H.; *Chem. Ber.*, **1982**, *115*, 2807.
- ²²⁸ Taylor, E.C.; Macor, J.E.; *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4280
- ²²⁹ Smith, K.L.; Ray, P.S.; *Heterocycles*, **1997**, *45*, 11-14.
- ²³⁰ Neunhoeffler, H.; Köhler, G.; Degen, H.-J.; *Liebigs Ann. Chem.*, **1985**, 78.
- ²³¹ Benson, S.C.; Li, J-H; Snyder, J.K. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5285-5287
- ²³² Taylor, E.C.; Martin, S.F.; *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 3958-3960.
- ²³³ Neunhoeffler, H.; Reichel, D.; Cullman, B.; Rehn, I. *Liebigs Ann. Chem.*, **1990**, 631.
- ²³⁴ (a) Seitz, G.; Dietrich, S.; Görge, L.; Richter, J.; *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 2747. (b) Seitz, G.; John, R.; *Chem.-Ztg.*, **1988**, *112*, 243. (c) Taylor, E.C.; Pont, J.L.; Warner, J.C.; *J. Heterocycl. Chem.*, **1988**, *25*, 1733. (d) Konno, S.; Sagi, M.; Kimura, C.; Kikuchi, J.; Yamanaka, H.; Fujita, F.; Yamada, Y.; Adachi, M.; *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **1988**, *108*, 142. (e) Konno, S.; Matsuya, Y.; Kumazawa, M.; Amano, M.; Kokubo, T.; Sagi, M.; Yamanaka, H.; *Chem. Abstr.*, **1993**, *118*, 234 009.
- ²³⁵ Paudler, W.W.; Chen, T-K.; *J. Heterocycl. Chem.* **1970**, *7*, 767-771.
- ²³⁶ (a) Schneider, H.J.; Bagnell, J.J.; Murdock, G.C.; *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1980. (b) Wittenbrook, L.S., *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, *12*, 37. (c) Goerdeler, J.; Budnowski, M., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1961**, *94*, 1662.
- ²³⁷ (a) Riley, H.A.; Gray, A.R.; *Org. Synth. Coll. Vol.2*, **1943**, 509. (b) Rabjohn, N. *Org. React.*, **1976**, *24*, 261-426. (c) Fieser, L.F.; Fieser, M. *Reagents for Organic Synthesis*; Wiley: New York, **1967**; Vol.1, p 993. (d) Trachtenberg, E.N. in *Oxidation*; Augustine, R.L., Ed.; Marcel Dekker: New York, **1969**, Vol 1, p119-187.
- ²³⁸ Nagai, S.; Ueda, T.; Nagatsu, A., Murakami, N.; Sakakibara, J.; *Heterocycles*, **1997**, *44*, 117-120.
- ²³⁹ Neunhoeffler, H.; Hennig, H.; Frühauf, H-W.; Mutterer, M. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 3147-3150.
- ²⁴⁰ Taylor, E.C.; Macor, J.E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1249-1256.
- ²⁴¹ Reviews de reaccions de Diels-Alder amb azadiens heterocíclics incloent 1,2,4-triazines: (a) Boger, D.L. *Chem Rev.* **1986**, *86*, 781-793. (b) Boger, D.L. *J. Heterocycl. Chem.*, **1996**, *33*, 1519. (c) Boger, D.L.; Weinreb, S.N. *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*; Organic Chemistry Monograph Series; Academic: New-York, **1987**, vol 47. (d) Kametani, T.; Hibino, S. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A.R., Ed.; Academic: New-York, **1987**, vol 42, 246-335. (e) Neunhoeffler, H. In "The Chemistry of Heterocyclic Compounds" *Monograph Series*, Wiley-Interscience, New-York, **1978**, vol 33, 1073-1284. (f) Neunhoeffler, H. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Pergamon, London, **1984**, vol. 3, p.421-429. (g) Boger, D.L.; Weinreb, S.N. *Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*. Academic Press, New-York, **1987**, p.323-335. (h) Boger, D.L., *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 2869-2939.

- ²⁴² (a) Boger, D.L.; Patel, M. *Progress in Heterocyclic Chemistry*, vol 1. (b) Suchizky, H.; Scriven, E.F.V., Eds.; Pergamon Press, London, **1989**, p.30.
- ²⁴³ (a) Boger, D.L.; Panek, J.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5745-5754. (b) Boger, D.L.; Panek J. S. *Tetrahedron. Lett.* **1984**, *25*, 3175-3178. (c) Boger, D.L.; Duff, S.R.; Panek, J.S.; Yasuda, M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5790-5795.
- ²⁴⁴ Benson, S.C.; Lee, L.; Snyder, J.K. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 5061-5064.
- ²⁴⁵ Li, J-H; Snyder, J.K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 516-519.
- ²⁴⁶ Neipp, C.E.; Ranslow, P.B.; Wan, Z; Snyder, J.K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7499-7502. (b) Wan, Z; Snyder, J.K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7495-7498.
- ²⁴⁷ Per discussions sobre les cicloaddicions de 1,2,4-triazines: Macor, J.E. Ph.D. Thesis, Princetown University, 1986.
- ²⁴⁸ Boger, D.L.; Panek, J.S.; *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2179
- ²⁴⁹ Barlow, M.G.; Sibous, L.; Suliman, N.N.E.; Tipping, A.E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1*, **1996**, 519-524.
- ²⁵⁰ (a) Neunhoffer, H.; Fruhauf, W.; Mitt, I.; *Tetrahedron Lett.* **1969**, 3151. (b) Neunhoffer, H.; Fruhauf, W.; *Tetrahedron Lett.* **1970**, 3355.
- ²⁵¹ Boger, D.L.; Panek, J.S.; Meier, M.M., *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 895.
- ²⁵² *Org. Synth. Coll. Vol 6*, 1014.
- ²⁵³ Bibliografia referent a la síntesi de les triazines esmentades: (a) D'A Rocha, A.M.; Pinho, T.M.V.D., *Tetrahedron Lett.* **1993**, *49*, 5277-5290. Triazines tipus **120** (b) Boger, D.L.; Panek, J.S. Yasuda, M.; *Org. Synth.*, **1987**, *66*, 142. Triazines tipus **121** (c) Taylor, E.C.; Macor, J.E.; *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 431-432.
- ²⁵⁴ Grimmett, M.R. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1970**, *12*, 104.
- ²⁵⁵ (a) Rigo, B.; Valligny, D.; Taisne, S. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 167. (b) Walser, A.; Flynn, T.; Mason, C. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 1121.
- ²⁵⁶ C.K. Johnson, *ORTEP II*, Report ORNL-5138, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge (Tennessee), 1976.
- ²⁵⁷ G.M. Sheldrick, *SHELXS-86*, *Acta Crystallogr.*, Sect. A, **1990**, *46*, 467-473.
- ²⁵⁸ W.R. Busing, K.O. Martin, H.A. Levy, *ORFLS: A FORTRAN crystallographic least squares program*, Report ORNL-TM-305, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge (Tennessee), **1962**.
- ²⁵⁹ (a) E.N. Maslen, A.G. Fox, M.A. O'Keefe in *International Tables for Crystallography*, Ed. A.J.C. Wilson, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **1992**, Vol. C, Table 6.1.1.1, pp477-486; (b) D.C. Creagh, W.J. McAuley, *Ibid*, Table 4.2.6.8, pp219-222.
- ²⁶⁰ Stewart, R.F.; Davidson, E.R.; Simpson, W.T.; *J. Chem. Phys.*, **1965**, *42*, 3175-3187.
- ²⁶¹ Ibers, J.A.; Hamilton, W.C.; *Acta crystallogr.*, **1964**, *17*, 781-782.
- ²⁶² *TEXSAN: Single Crystal Structure Analysis Software*, version 5.0, Molecular Structure Corporation, The Woodlands, Texas, **1989**.

