



Desenvolupament d'una nova síntesi d'un antivíric d'alt valor afegit: des de la gènesi fins a la producció industrial

Javier Velasco Turbau

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.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) 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 ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (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.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) 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 o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (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.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) 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 nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those 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.

Tesi doctoral

**DESENVOLUPAMENT D'UNA NOVA
SÍNTESI D'UN ANTIVÍRIC D'ALT VALOR
AFEGIT: DES DE LA GÈNESI FINS A LA
PRODUCCIÓ INDUSTRIAL**

Javier Velasco Turbau

Departament de Química Orgànica

Facultat de Química

Universitat de Barcelona

Memòria presentada per
Javier Velasco Turbau

per optar al grau de Doctor en Ciències Químiques
per la Universitat de Barcelona

Dirigida i revisada per

Dr. Xavier Ariza Piquer

Dr. Jaume Farràs Soler

Agraïments

Aquesta tesi doctoral ha estat realitzada entre setembre de 2008 i setembre de 2012 al departament de química orgànica de la facultat de química de la Universitat de Barcelona i al departament de I+D de Esteve Química S.A. sota la direcció del Dr. Xavier Ariza Piquer i del Dr. Jaume Farràs Soler i la col·laboració del Dr. Jordi Garcia Gómez als quals, mitjançant el present escrit, vull agrair la seva dedicació, ajuda, amistat i recolzament durant aquests anys.

També vull estendre el meu agraïment als companys de laboratori (evitarem donar noms per no oblidar a ningú!) del departament de química orgànica pels bons moments viscuts junts.

A continuació voldria donar les gràcies a Esteve Química S.A. i als seus directors pel finançament prestat pel desenvolupament de la recerca i, en especial, per la confiança dipositada, la formació rebuda i l'oportunitat de formar part del seu equip durant aquest temps. En addició, vull agrair al personal d'Esteve Química (evitarem donar noms per no oblidar a ningú!) la seva col·laboració en el present treball així com els bons moments viscuts plegats (els esmorzars dels divendres són dignes de menció).

En especial, vull dedicar una línia al Joan Gallardo, la Laura Badia i la Mirna Rumi, excel·lents químics en formació que han col·laborat en algun moment del projecte dintre de les seves carreres professionals, i a la Yolanda Gasanz, del departament de síntesi d'Esteve Química.

També vull agrair a la meva família el suport, la confiança i l'estima i, sobretot, per donar-me l'oportunitat d'escollir el meu futur. En aquest sentit, m'agradaria dedicar una línia a la Mar, la meva companya, a la que dedico aquest treball i amb qui espero conquerir molts projectes en aquesta vida.

Finalment, vull dedicar aquest treball a la meva petita Àurea, de qui he après tantes coses. La teva família no t'oblida.

Sense dubtes, aquest ha estat un treball en equip. A tots, us dedico aquesta memòria i us agraeixo la vostra aportació tant a nivell professional com personal.

ÍNDIX GENERAL

PART TEÒRICA

0. INTRODUCCIÓ GENERAL.....	1
1. SÍNTESI TOTAL DE 1.....	23
2. OPTIMITZACIÓ I DESENVOLUPAMENT DE LA RUTA.....	72
3. DESENVOLUPAMENT INDUSTRIAL I ESCALAT DE LA SÍNTESI	141

PART EXPERIMENTAL

1. SÍNTESI TOTAL DE 1.....	180
2. OPTIMITZACIÓ I DESENVOLUPAMENT DE LA RUTA.....	212
3. DESENVOLUPAMENT PREVI A L'ESCALAT	259

<i>ACRÒNIMS I ABREVIATURES.....</i>	<i>266</i>
-------------------------------------	------------

<i>LLISTA DE COMPOSTOS.....</i>	<i>271</i>
---------------------------------	------------

<i>BIBLIOGRAFIA.....</i>	<i>276</i>
--------------------------	------------

PART TEÒRICA

PART TEÒRICA. ÍNDEX GENERAL

0. INTRODUCCIÓ GENERAL	1
0.1. L'hepatitis B	1
0.2. Precedents sintètics	7
0.3. Etapes del desenvolupament industrial d'un fàrmac genèric	20
1. SÍNTESI TOTAL DE 1	23
1.1. Proposta sintètica	23
1.2. Aproximació sintètica a partir d'anells ciclopentànics	28
1.3. Aproximació sintètica a partir d'estructures acícliques	40
1.4. Ciclació radicalària	51
1.5. Síntesi total de 1. Primera aproximació	61
1.6. Resum i conclusions	69
2. OPTIMITZACIÓ I DESENVOLUPAMENT DE LA RUTA	72
2.1. Plantejament de millores	72
2.2. Desenvolupament i millora de la ruta	74
2.3. Preparació de precursors de ciclació amb els hidroxils diferenciats .	86
2.4. Reacció de ciclació radicalària estequiomètrica amb Cp₂TiCl₂	91
2.5. Reacció de ciclació radicalària catalítica amb Cp₂TiCl₂	104
2.6. Estudi de la reacció de Mitsunobu	116
2.7. Hidròlisi final. Preparació de 1	124
2.8. Determinació de la ruta definitiva	127
2.9. Resum i conclusions	138
3. DESENVOLUPAMENT INDUSTRIAL I ESCALAT DE LA SÍNTESI	141
3.1. Plantejament d'objectius	141
3.2. Establiment del procés per a la preparació de 72	143
3.3. Reacció de ciclació radicalària	149
3.4. Preescalat de 107	155
3.5. Preescalat de 111	156
3.6. Reacció de Mitsunobu. Preescalat de 112	157
3.7. Hidròlisi de la posició 6 de la nucleobase. Preparació de 113	164
3.8. Preparació de 1	165
3.9. Resum i conclusions	167
3.10. Escalat de la ruta	168

3.11. Resum i conclusions.....	177
---------------------------------------	------------

Introducció general

ÍNDEX

0. INTRODUCCIÓ GENERAL.....	1
0.1. L'hepatitis B.....	1
0.2. Precedents sintètics.....	7
0.2.1. Síntesi original i millores.....	7
0.2.2. Altres aproximacions sintètiques protegides.....	10
0.2.2.1. Introducció de la nucleobase per apertura d'un epòxid	10
0.2.2.2. Construcció de la nucleobase a partir d'una amina	13
0.2.2.3. Introducció de la nucleobase per reacció de Mitsunobu	15
0.2.2.4. Aproximacions sintètiques descrites durant el desenvolupament del present treball	19
0.3. Etapes del desenvolupament industrial d'un fàrmac genèric	20

0. INTRODUCCIÓ GENERAL

L'objectiu principal del present treball és el desenvolupament d'una nova síntesi de la 2-amino-9-[(1S,3R,4S)-4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilenciclopentil]-1H-purin-6(9H)-ona (**1**) (Figura 1), un carbanucleòsid que presenta una elevada activitat antiviral enfront el virus de l'hepatitis B (VHB).

Concretament, **1** és un inhibidor de la VHB polimerasa tot impedit així la replicació del virus¹. A més, en l'actualitat és el fàrmac que presenta menor resistència² i aquest fet és de gran importància donat que l'hepatitis B crònica no té cura i el malalt s'ha de medicar de manera indefinida.

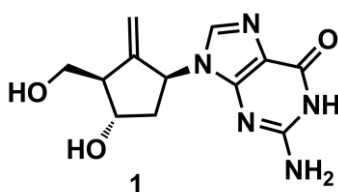


Figura 1

1 està comercialitzat per la companyia Bristol-Myers Squibb des de març de 2005. La dosi diària recomanada oscil·la entre 0.5 – 1 mg/dia.

Degut a la seva elevada eficàcia i el seu gran valor afegit, **1** representa un *fine chemical* d'interès per a la indústria farmacèutica. Cal afegir que la patent original caduca en 2015 i passa a ser un fàrmac genèric.

0.1. L'hepatitis B

L'hepatitis B és una infecció hepàtica potencialment mortal causada pel virus de l'hepatitis B. Es tracta d'una malaltia infecciosa caracteritzada per necrosi hepatocel·lular. L'hepatitis B pot esdevenir en un procés agut i posteriorment en un procés crònic, el qual pot acabar en cirrosi del fetge, càncer de fetge, insuficiència hepàtica i mort del pacient³.

L'hepatitis B és la infecció més comú en tot el món. Tot i l'existència d'una vacuna preventiva de gran eficàcia des de 1982, es calcula que al món hi ha 2000 milions de persones infectades i més de 350 milions de persones amb infecció hepàtica crònica desenvolupada^{3b}.

Síntomes

El VHB pot causar una malaltia aguda que pot durar varies setmanes. Els símptomes més freqüents són icterícia, orines fosques, fatiga extrema, nàusees, vòmits i dolor abdominal. Els pacients poden trigar mesos i fins i tot un any en recuperar-se de la fase aguda.

La probabilitat que la infecció es torni crònica depèn de l'edat a la que es produeix el contagi, sent de major risc el contagi en nens petits. Aproximadament un 90% dels lactants infectats durant el primer any de vida pateixen infecció crònica a posteriori, al igual que entre el 30 – 50% dels nens infectats entre 1 – 4 anys d'edat. Aproximadament un 25% dels adults amb infecció crònica adquirida durant la infància moren de cirrosi o càncer hepàtic relacionats amb el VHB.

En canvi, el 90% dels adults sans que son infectats pel VHB es recuperen i queden totalment lliures del virus en uns 6 mesos aproximadament⁴.

Epidemiologia

L'hepatitis B és endèmica a Xina i altres indrets del sud-est asiàtic, on la majoria d'infeccions es produeixen durant la infància.

També hi ha elevades taxes d'infecció a la conca de l'Amazònia i el sud d'Europa oriental i central. Es calcula que entre el 2 – 7% de la població de Mig Orient i del subcontinent indi pateixen infecció crònica. A Europa occidental i Amèrica del nord la població amb infecció crònica no arriba al 1%^{3a}.

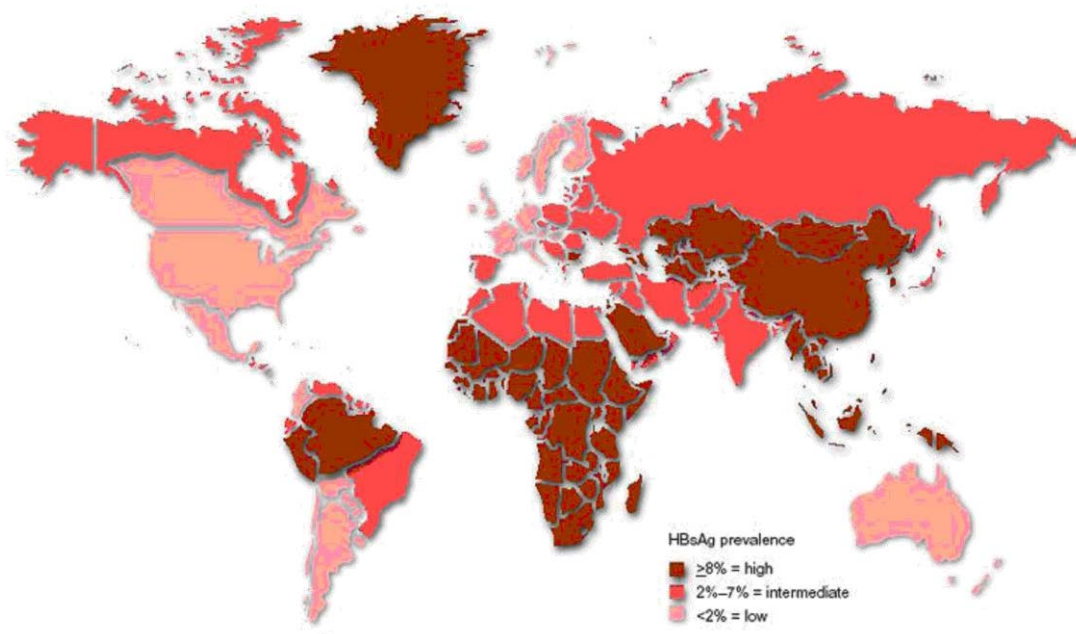


Figura 2. Distribució geogràfica d'infecció crònica per VHB al 2008. Figura extreta de <http://www.cdc.gov>. US department of Health and Human services.

Transmissió⁵

L'hepatitis B es transmet d'una persona a una altra per contacte sanguini o altres fluids corporals (com per exemple, semen i secrecions vaginals) d'una persona infectada. Els modes de transmissió són els mateixos que els del virus d'immunodeficiència humana (VIH), però sent el VHB unes 50 – 100 vegades més contagiós. Al contrari que el VIH, el VHB pot sobreviure fora d'un cos humà un mínim d'una setmana, període en el qual encara pot causar infecció si penetra en un altre organisme.

Els modes de transmissió més freqüents són:

- Perinatal (transmissió vertical de la mare al nadó durant el naixement)
- Infecció durant la infància (infecció asimptomàtica per contacte directe amb convivents infectats)
- Transfusions sanguínies
- Utilització de material contaminat (com per exemple xeringues d'injecció)
- Contacte sexual

Mentre que en països subdesenvolupats la transmissió més comú és la perinatal i durant la infància, en els països desenvolupats (Europa occidental i Amèrica del nord) la majoria d'infeccions són entre adults joves per contacte sexual o consum de drogues.

Per contra, el VHB no es transmet en aliments ni aigües contaminades, ni tampoc per contacte ocasional entre persones.

El període d'incubació mig és de 90 dies, però pot oscil·lar entre 30 i 180 dies.

Aspectes microbiològics del VHB

El virió de l'hepatitis B pertany al gènere *orthohepadnavirus*. El VHB és una partícula esfèrica de 42 – 47 nm. En concret consisteix en una nucleocàpsida icosaèdrica (la qual conté el genoma (ADN circular parcialment de doble cadena) i ADN polimerasa que fa la funció de transcriptasa inversa) embolcallada per una capa lipídica externa amb proteïnes arrelades (antígens involucrats en la unió viral a les cèl·lules)⁶.

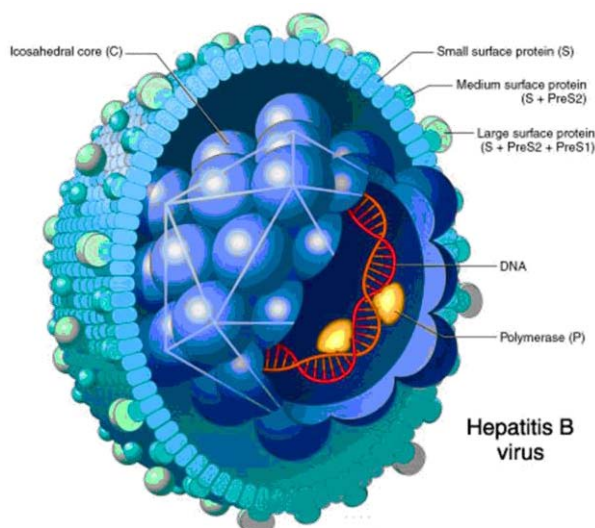


Figura 3. Representació del virus de l'hepatitis B. Figura extreta de “The hepatitis virus database”, <http://www.ibibiobase.com/projects/hepatitis/hepatitis-aB.html>

Patogènesi⁷

El VHB és un dels pocs no retrovirus que encara utilitzen la transcripció inversa en el procés de replicació.

El VHB és replica a les cèl·lules hepàtiques, és a dir, els hepatòcits. En concret, el virió s'uneix a la cèl·lula hoste mitjançant el domini preS de l'antigen de superfície viral. El VHB és introduït dins l'hepatòcit per endocitosis. Un cop dins de la cèl·lula hoste, el virió transfereix el material genètic dins del nucli de l'hepatòcit, on aquest material genètic es reorganitza. En concret, transforma el ADN circular parcialment de doble cadena a ADN circular de doble cadena (el qual serveix com a plantilla per a la transcripció de quatre tipus de ARN intermediari). A partir d'aquest moment el virió utilitza la maquinària biològica de la cèl·lula hoste per replicar-se. Els nous virions generats a partir de l'hepatòcit infectat surten al corrent sanguini i infecten altres cèl·lules hepàtiques mitjançant el mateix mecanisme d'acció.

Tractament

Actualment existeixen set medicaments autoritzats pel tractament de l'hepatitis B. Aquests inclouen medicaments antivirals (lamivudina, adefovir, tenofovir, telbivudina i **1**) i moduladors del sistema immunitari (interferó α -2a/b i interferó pegilat* α -2a/b).

Els antivirals d'origen no proteic disponibles actualment al mercat es mostren a la Figura 4.

* Modificació del fàrmac consistent a afegir-hi una molècula de polietilenglicol o d'un derivat del polietilenglicol, a fi de disminuir-ne la capacitat immunògena i prolongar-ne el temps de circulació en l'organisme.

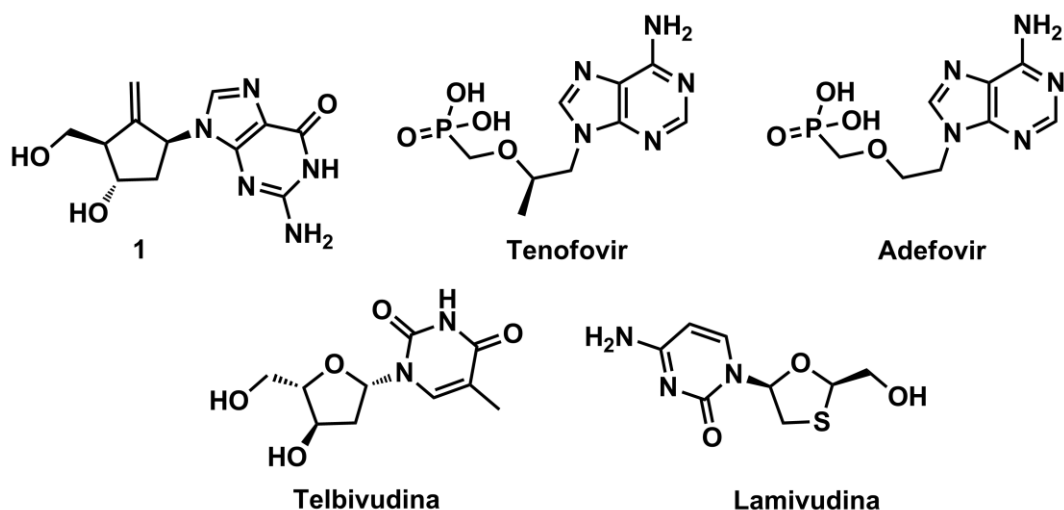


Figura 4

La lamivudina⁸ fou el primer medicament aprovat per al tractament de l'hepatitis B. S'administra oralment un cop al dia (100 mg/dia). Generalment el tractament dura un any ja que apareixen soques del virus resistents al fàrmac. La lamivudina també presenta activitat antiviral enfront el VIH. En pacients coinfectats amb VIH es recomana utilitzar-la.

L'adefovir⁹ s'administra oralment un cop al dia (10 mg/dia). Generalment el tractament dura un any. El seu principal avantatge respecte la lamivudina és que el pacient triga més temps en presentar resistència al fàrmac.

La telbivudina¹⁰ s'administra oralment un cop al dia (600 mg/dia). Presenta millor efectivitat que la lamivudina i l'adefovir. Per contra, la dosi diària és elevada respecte la resta de fàrmacs.

El tenofovir¹¹ s'administra oralment un cop al dia (245 mg/dia). El seu principal problema són els possibles efectes tòxics a nivell renal i ossi, tot i que són poc freqüents. Té bona efectivitat a llarg termini. També presenta activitat antiviral enfront el VIH i es recomana utilitzar-lo en pacients coinfectats.

1¹² s'administra oralment un cop al dia (0.5 – 1 mg/dia). No presenta cap efecte advers rellevant i té molt bona efectivitat a llarg termini¹³, cosa que el fa ser el millor candidat en casos d'hepatitis B crònica.

El principal problema que presenta és el seu preu, més alt que el de tenofovir, tot i que ha demostrat ser cost-efectiu. En pacients coinfectats amb VIH no està recomanat per possible selecció de soques resistents del VIH (mutació M184V)¹⁴.

0.2. Precedents sintètics

0.2.1. Síntesi original i millores

La primera publicació sintètica sobre **1** es produeix al 1992¹⁵, quan Bristol-Myers Squibb treu la primera patent. En aquesta patent es fan un seguit de preparacions de molècules amb la fórmula general que es mostra a la Figura 5, on R són tota una col·lecció de bases puríniques i pirimidíniques i R' i R'' són tota una sèrie de grups protectors de grup hidroxil, substituents tipus cadena carbonada, etc.

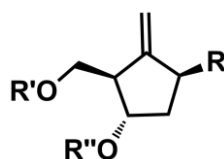


Figura 5

Tots aquests compostos, entre els quals es troba **1**, es preparen a partir de l'estructura representada a la Figura 6, on R' = Bn.

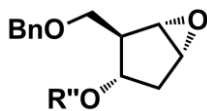
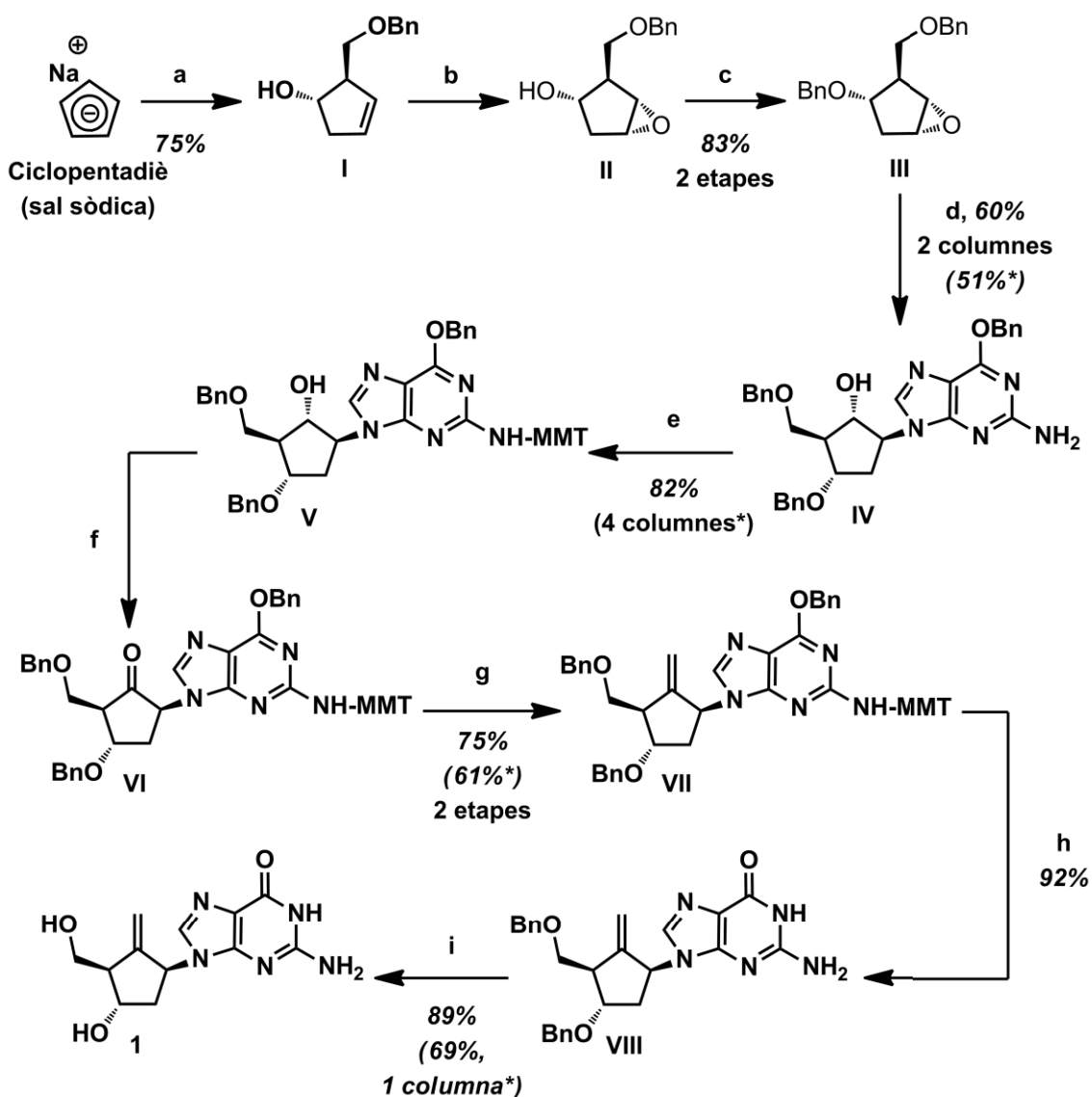


Figura 6

Sota aquest procediment **1** es preparat en nou etapes de reacció amb un rendiment global del 0.7%.

És ja al 1997 quan el procediment anterior es recollit en una nova publicació¹⁶ on s'introdueixen millores importants.

En destaquen la modificació de les etapes d'oxidació i metilenació. El procediment emprat es mostra a l'Esquema 1.



(a) i) BnOCH_2Cl , THF, -65 a -78 °C, ii) Ipc_2BH , THF, -65 a -78 °C, iii) NaOHaq. , H_2O_2 ; (b) $\text{VO}(\text{acac})_2$, $t\text{BuOOH}$, CH_2Cl_2 ; (c) BnBr , NaH , Bu_4NI , DMF ; (d) 2-amino-6-benziloxipurina, LiH , DMF , 125 °C; (e) clorur de *p*-anisodifenilmetà, NEt_3 , DMAPcat. , CH_2Cl_2 ; (f) Reactiu de Dess-Martin, $t\text{BuOH}$, CH_2Cl_2 ; (g) Reactiu de Nysted, TiCl_4 , THF; (h) HClaq. , THF, MeOH, 55 °C; (i) BCl_3 , CH_2Cl_2 , -78 °C.

Esquema 1*

* Variacions de rendiment observades en algunes etapes de la ruta durant el posterior escalat realitzat per Bristol-Myers Squibb.

Així, l'addició de la sal sòdica del ciclopentadiè sobre el clorur de benziloximetil seguida de la hidroboració amb (-)-Ipc₂BH i posterior oxidació forneix l'alcohol **I**. A continuació l'epoxidació permet obtenir el compost **II**.

La benzilació de l'hidroxil lliure seguida de l'apertura de l'epòxid per la posició menys impedida amb la sal lítica de la 2-amino-6-benziloxipurina forneix el compost **IV**.

La tritilació del grup amino seguida de l'oxidació de l'alcohol (Dess-Martin) permet obtenir la pentanona **VI**. Finalment, la metilenació amb el reactiu de Nysted seguida de la hidròlisi de tots els grups protectors (benzil, benziloxi, tritil) forneix **1**.

Segons els investigadors, l'ús de la sal sòdica del ciclopentadiè comercial en comptes de la generació *in situ* reportà un increment extraordinari de rendiment en la primera etapa de reacció respecte de la patent original (75% versus 24%). Mentre que l'etapa d'introducció de la nucleobase restava sense variacions, les etapes de protecció/desprotecció del grup amino milloraren significativament de rendiment. A més, les etapes d'oxidació i de metilenació foren modificades. Tot i no millorar en rendiment, l'oxidació amb el reactiu de Dess-Martin i la metilenació amb el reactiu de Nysted aporten avantatges en els aïllaments.

Mitjançant aquesta eficient ruta la preparació de **1** s'aconsegueix a escala de laboratori en nou etapes de reacció amb un rendiment global del 18% i una puresa del 99%.

Posteriorment, al 1998, es publica una patent que recull i protegeix el procediment anterior¹⁷. A més, a diferència de la publicació anterior, es donen dades experimentals on el procés es mostra semiescalat.

En aquest procés escalat i millorat s'arriba a l'epòxid **III** amb una única purificació per cromatografia en columna mantenint els bons rendiments. La introducció de la nucleobase cau lleugerament de rendiment (51%) per possibles pèrdues durant la purificació per columna cromatogràfica.

La introducció del grup protector de la funció amino, tot i tenir un bon rendiment, continua donant greus problemes de purificació. Bisacchi *i col.* es veuen obligats a realitzar quatre purificacions per columna cromatogràfica (sílice desactivada, desprotecció parcial en la purificació).

La seqüència d'oxidació seguida de metilenciació té una lleugera davallada en el rendiment (61%) en introduir un mètode d'aïllament viable a escales superiors. La desprotecció parcial del producte (**VII**) transcorre amb excel·lent rendiment comparat amb la patent original i sense problemes aparents.

Finalment, la hidròlisi a baixa temperatura dels O-benzils amb BCl_3 forneix **1** amb bon rendiment (90%). Malauradament, per tal d'arribar a les pureses requerides com a principi actiu farmacèutic, Bisacchi *i col.* es veuen obligats a incloure una etapa de purificació cromatogràfica (resina CHP-20) que fa caure el rendiment de l'etapa al 69%, però que per contra permet arribar a una puresa elevadíssima (99.8%).

En aquest nou procediment desenvolupat que es troba a cavall entre l'escala de laboratori i escales superiors s'arriba a **1** amb qualitat farmacèutica en nou etapes de reacció amb un rendiment del 8.7%.

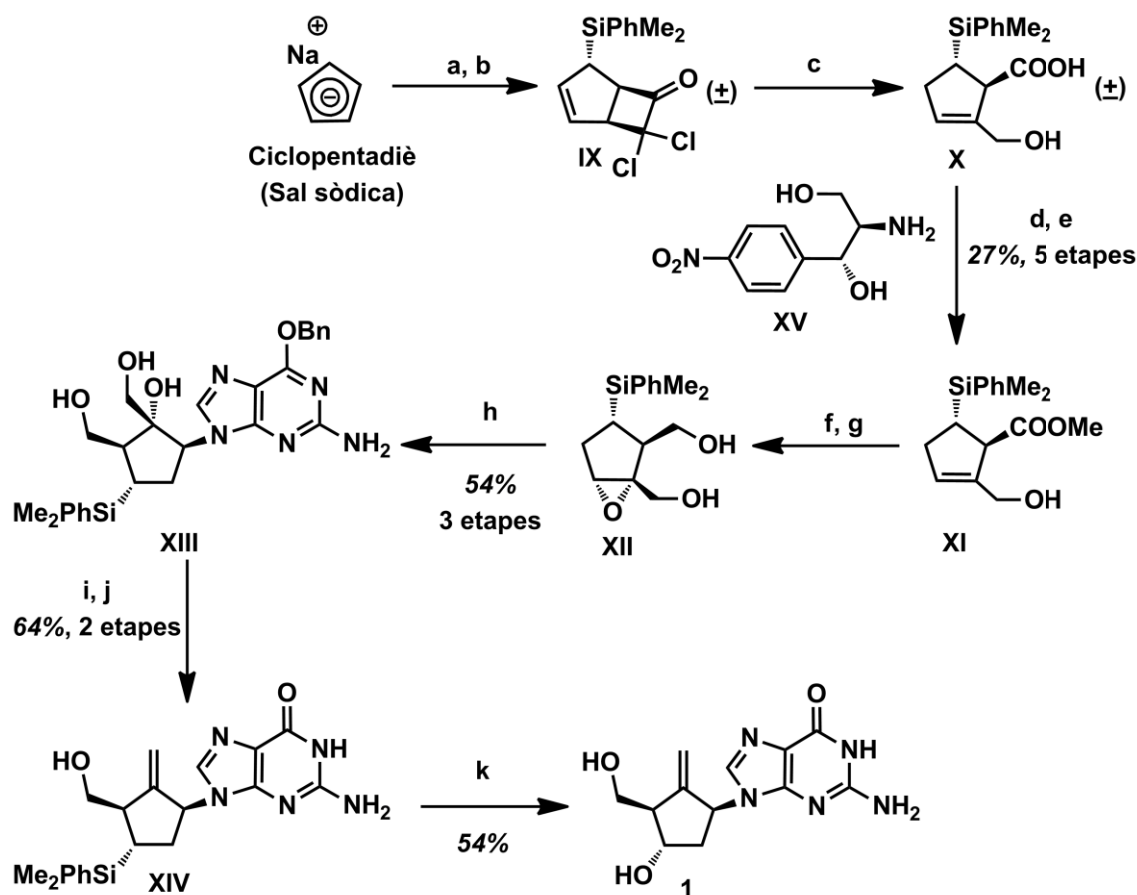
0.2.2. Altres aproximacions sintètiques protegides

0.2.2.1. Introducció de la nucleobase per apertura d'un epòxid

Al 2004¹⁸ i 2005¹⁹, coincidint amb l'aprovació de la FDA per a **1**, Bristol-Myers Squibb protegeix tota una sèrie de rutes sintètiques per a la preparació del compost **1**. Cal destacar l'enorme nombre de rutes plantejades, sent totes lineals i amb un nombre força elevat d'etapes. A més, cap de les rutes descrites gaudeix de procediments adaptats a un possible escalat, tractant-se doncs de rutes de laboratori que podrien tenir una finalitat dissuasòria.

La primera aproximació a destacar torna a partir de la sal sòdica del ciclopentadiè¹⁸.

El procediment es representa a l'Esquema 2.



(a) PhMe_2SiCl , THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; (b) CHCl_2COCl , NEt_3 , hexà, -10 a t.a.; (c) i) NEt_3 , $t\text{BuOH}$, H_2O , reflux, ii) K_2CO_3 , $10\text{ }^\circ\text{C}$, iii) NaBH_4 , $10\text{ }^\circ\text{C}$; (d) **XV**, EtOH, $40\text{ }^\circ\text{C}$; (e) H_2SO_4 , MeOH; (f) DIPT, $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, TBHP, CH_2Cl_2 , $-30\text{ }^\circ\text{C}$; (g) NaBH_4 , $i\text{PrOH}$; (h) 2-amino-6-benziloxipurina, LiOH, DMF, $80\text{ }^\circ\text{C}$; (i) $\text{AcOCH}(\text{OEt})_2$, PPTScat., CH_2Cl_2 ; (j) i) Ac_2O , $120\text{ }^\circ\text{C}$, ii) HClaq. , MeOH, $65\text{ }^\circ\text{C}$, iii) NaOHaq. , $75\text{ }^\circ\text{C}$; (k) i) $\text{AcOH}\cdot\text{BF}_3$, AcOH, $95\text{ }^\circ\text{C}$, ii) NaHCO_3 , H_2O_2 , MeOH, $70\text{ }^\circ\text{C}$.

Esquema 2

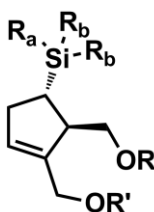
La sililació de la sal de ciclopentadiè seguida d'una reacció de cicloadició [2+2] amb una cetena (generada a partir de clorur de dicloroacetil) permet obtenir la ciclobutanona **IX**. L'apertura de **IX** seguida de reducció permet obtenir l'àcid carboxílic **X** com a mescla racèmica. La resolució de la mescla amb l'amina quiral **XV** seguida de l'esterificació de l'àcid permet aïllar l'enantiòmer $(1R,5S)$ -**XI**. L'epoxidació de **XI** seguida de la reducció de l'ester metílic permet obtenir el compost **XII**. L'apertura de l'epòxid per atac nucleòfil de la sal lítica de la 2-amino-6-benziloxipurina permet preparar el compost **XIII**.

La generació de l'alquè exocíclic a partir del 1,2-diol seguida de la hidròlisi parcial de la posició 6-benziloxi de la purina en medi àcid forneix el compost **XIV**. Finalment, la protodessililació seguida d'oxidació permet obtenir **1**.

Així, aquest procediment consta de deu etapes de reacció i té un rendiment global del 5%.

Posteriorment, Bristol-Myers Squibb torna a treure una patent on publiquen millores en els processos de protodessililació seguida d'oxidació per tal de preparar **1** via oxidació C-Si²⁰.

Així, a partir de l'estructura que es mostra a la Figura 7, desenvolupen una sèrie de rutes paral·leles a les representades a l'Esquema 2 i l'Esquema 4 (vegeu l'apartat 0.2.2.2.).



R_a = Al·lil, fenil, fenil substituït

Figura 7

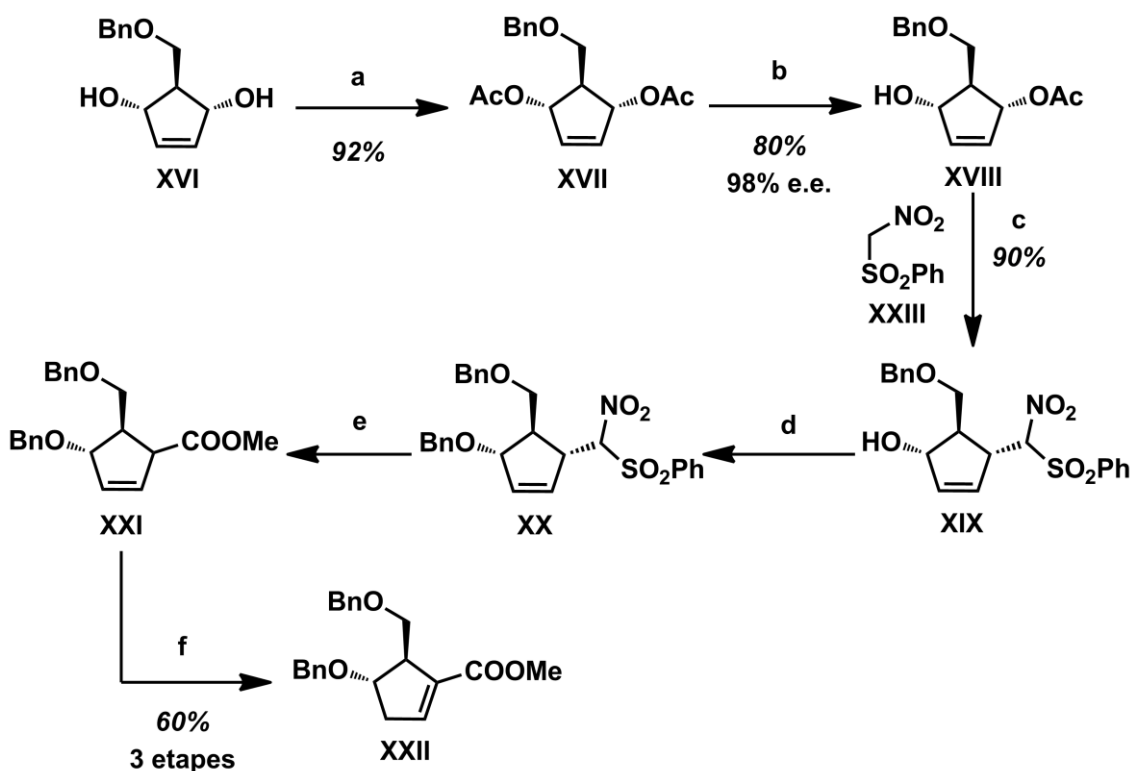
Per similitud amb els processos descrits anteriorment no es descriuen les rutes sintètiques.

Una altra aproximació descrita es basa en la preparació del fàrmac a partir del compost **XVI**¹⁸. Els investigadors proposen tres alternatives per a la preparació de **XXII**.

En el procediment més interessant (vegeu l'Esquema 3) la diacetilació del diol meso **XVI** seguida de desacetilació enzimàtica permet obtenir el compost **XVIII** enantiomèricament pur.

La introducció de la nitrosulfona **XXIII** per alquilació al·lílica catalitzada per Pd(0) sobre l'ester al·lílic seguida de benzilació forneix el compost **XX**.

L'oxidació amb Oxone® seguida de tractament bàsic permet obtenir l'àcid carboxílic isomeritzat **XXI**, el qual s'esterifica per fornir l'ester metílic **XXII**. La part final d'aquesta síntesi segueix un camí anàleg al del compost **XI** de l'Esquema 2.

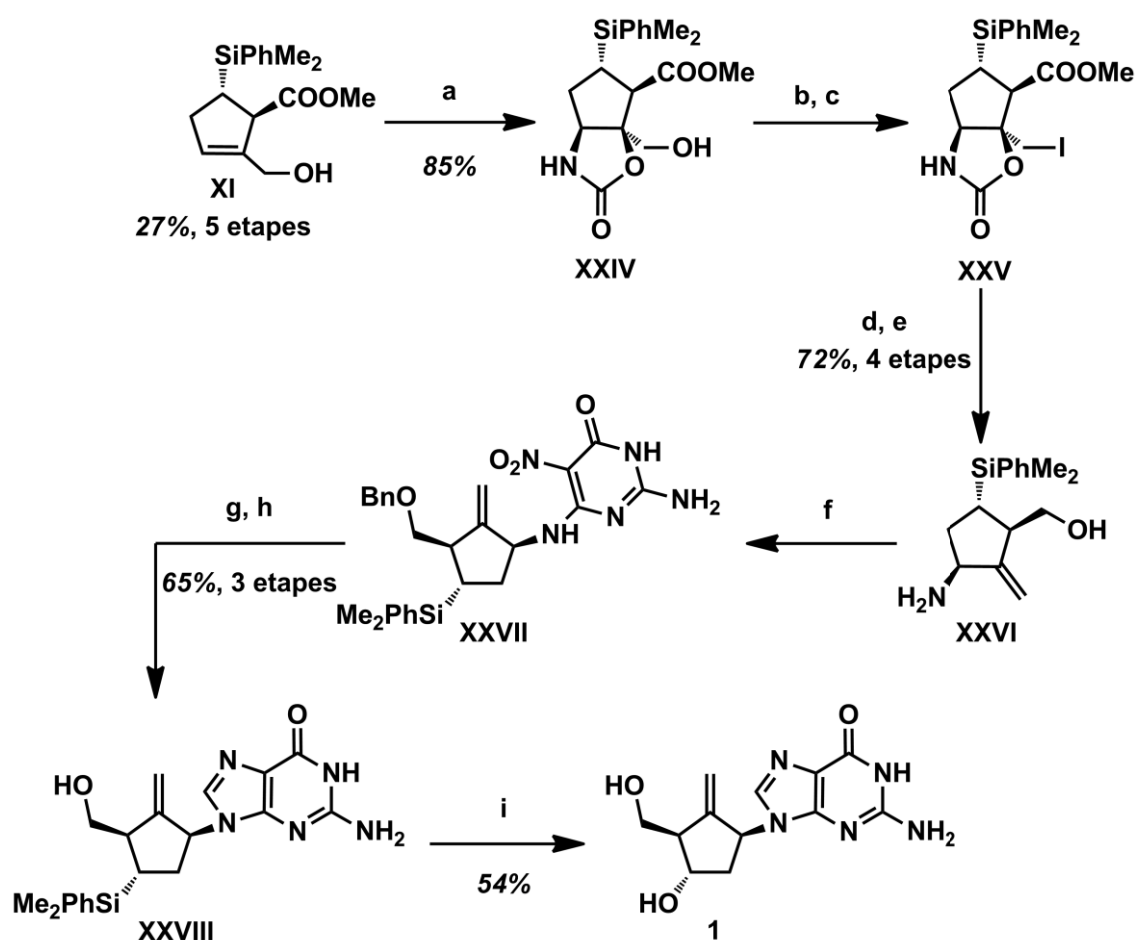


(a) Ac_2O , Piridina; (b) Lipasa PS-30, tampó fosfat pH 7, toluè; (c) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, NEt_3 , THF; (d) NaH , BnBr , THF; (e) i) Na_2CO_3 , $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$, $t\text{BuOH}$, CH_2Cl_2 : MeOH 3:1, reflux, ii) H_2SO_4 , MeOH ; (f) NaOH , MeOH .

Esquema 3

0.2.2.2. Construcció de la nucleobase a partir d'una amina

Bristol-Myers Squibb protegeix dues variants sintètiques més a partir del compost **XI**¹⁸. El procediment més interessant, on com a novetat es construeix sintèticament la nucleobase, es mostra a l'Esquema 4.



(a) Carbamat de metil, $t\text{BuOCl}$, NaOH, $\text{K}_2\text{Os}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, MeOH:PrOH, 0 °C; (b) Tf_2O , CH_2Cl_2 , 0 °C; (c) LiI, acetona; (d) Zn, AcOH, 100 °C; (e) i) Red-Al®, toluè, -20 °C, ii) HCl, Et_2O ; (f) 2-amino-6-cloro-5-nitro-4-(3H)-pirimidinona, NEt_3 , BuOH, 70 °C; (g) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, HCOOH, 70 °C; (h) ortoformat de trietil, HCl, 85 °C; (i) i) $\text{AcOH} \cdot \text{BF}_3$, AcOH, 95 °C, ii) NaHCO_3 , H_2O_2 , MeOH, 70 °C.

Esquema 4

En concret, el compost **XI** es transformat a la oxazolidinona **XXIV** via aminohidroxilació. La transformació de l'hidroxil lliure en un bon grup sortint (triflat) permet obtenir per substitució nucleòfila el compost iodat **XXV**. El tractament amb Zn en àcid acètic seguit de la reducció del grup ester de l'intermedi permet obtenir el 1,4-aminoalcohol amb el doble enllaç exocíclic **XXVI**. A partir d'aquí la construcció de la nucleobase per mètodes coneguts seguit de la habitual seqüència de protodessililació seguida d'oxidació permet obtenir **1**. El procediment consta de catorze etapes i té un rendiment global del 7%.

0.2.2.3. Introducció de la nucleobase per reacció de Mitsunobu

Una altra família d'aproximacions parteixen de la hidroxicetona **XXIX**, la qual es pot preparar en vuit etapes de reacció amb un rendiment del 26%²¹.

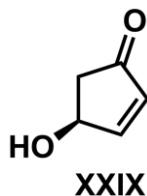


Figura 8

Mentre que una ruta no presenta interès, l'altra introdueix la nucleobase per reacció de Mitsunobu en comptes de per l'habitual apertura d'epòxid.

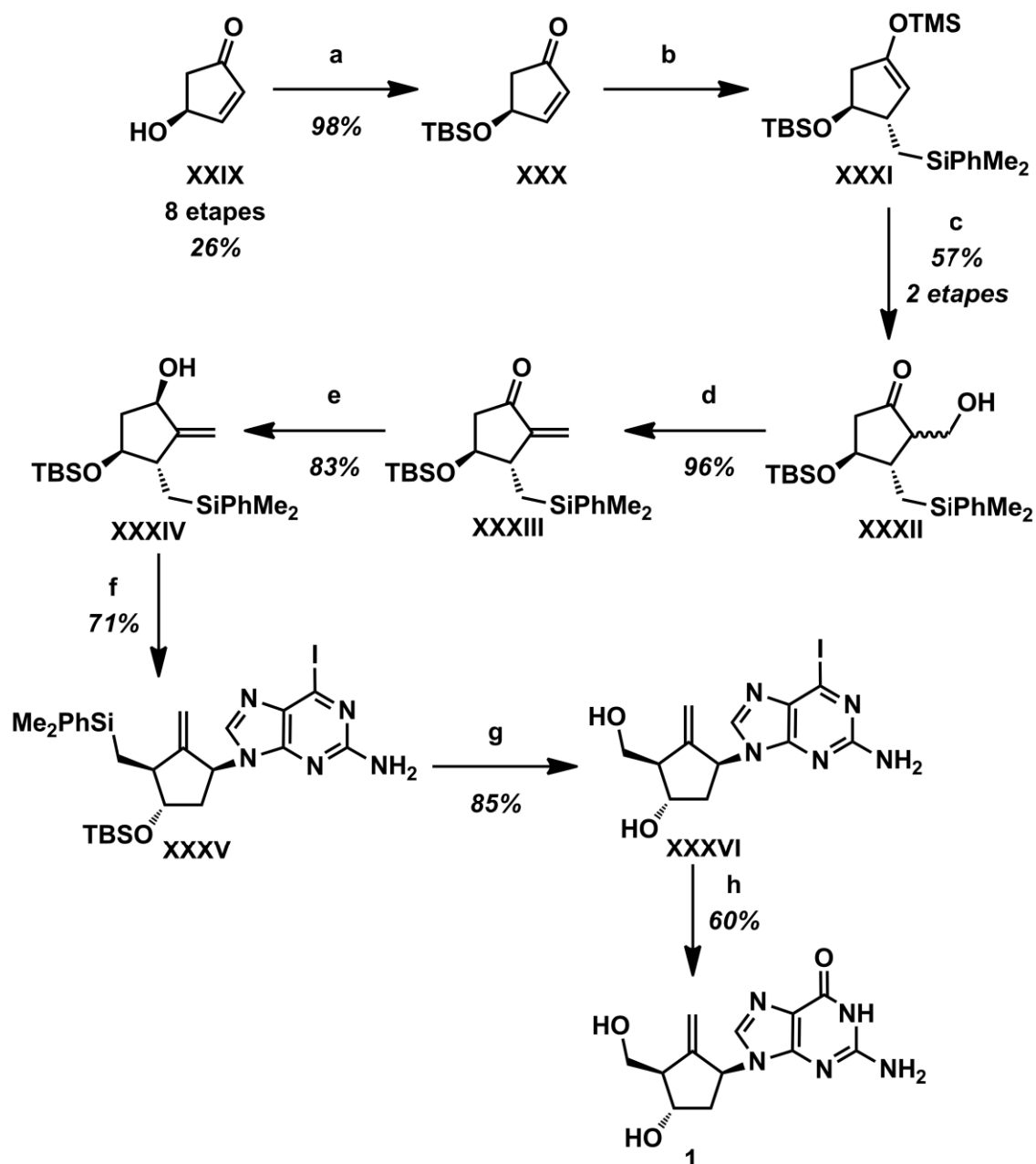
Així, la protecció de l'hidroxil lliure com a èter de *tert*-butildimetilsilil seguida de l'addició 1,4 sobre la cetona α,β -insaturada **XXX** permet obtenir per captura amb un electròfil el sililenol èter **XXXI** (vegeu l'Esquema 5).

La reacció d'hidroximetilació amb formaldehid aquós catalitzada per l'àcid de Lewis $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, seguida de la mesilació i eliminació en medi bàsic permet obtenir el compost **XXXIII** amb el doble enllaç exocíclic.

La reducció del grup carbonil seguida de la reacció de Mitsunobu amb la 2-amino-6-iodopurina forneix el compost **XXXV**.

Finalment, la protodessililació/oxidació i la desprotecció de l'èter de *tert*-butildimetilsilil seguida de tractament bàsic per hidrolitzar la posició 6 de la nucleobase permet obtenir **1**. La ruta consta de setze etapes i té un rendiment global del 4%.

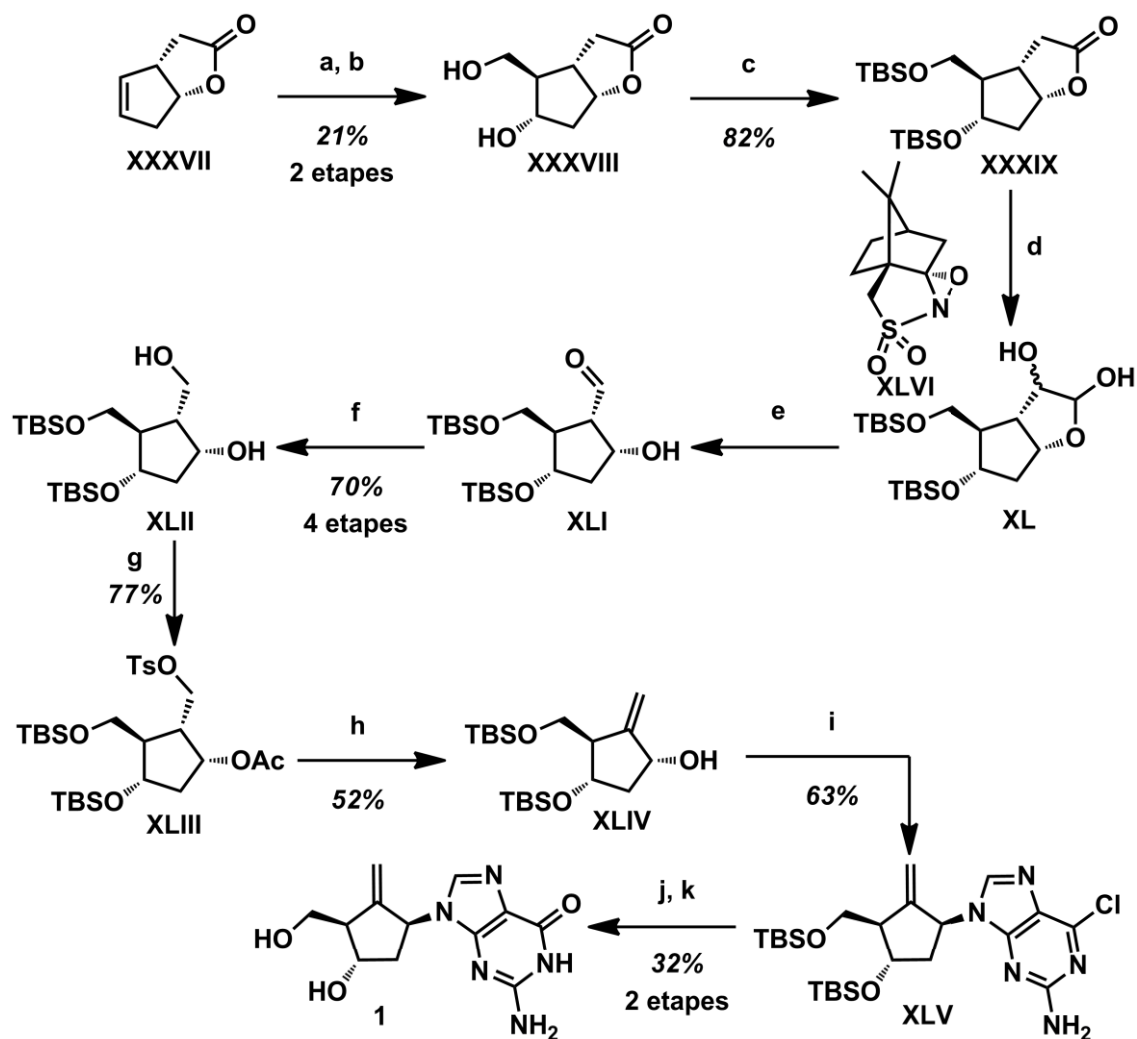
El procediment es mostra a l'Esquema 5.



(a) TBSCl, Me₂NEt, DMAPcat., CH₂Cl₂; (b) i) PhMe₂SiCH₂Cl, Mg, CuBr·Me₂S, THF, ii) TMSCl; (c) HCHO, Yb(OTf)₃, THF; (d) i) MsCl, NEt₃, CH₂Cl₂, ii) DBU; (e) LiB(Et)₃H, THF, -78 °C; (f) 2-amino-6-iodopurina, DEAD, PPh₃, -78 °C a t.a.; (g) i) HBF₄·Me₂O, KHCO₃, CH₂Cl₂:MeOH, ii) KF, H₂O₂; (h) NaOH, 70 °C.

Esquema 5

Bristol-Myers Squibb també descriu una altra aproximació que permet preparar el fàrmac a partir de la lactona de Corey **XXXVII** en onze etapes de reacció amb un rendiment del 1%¹⁸.



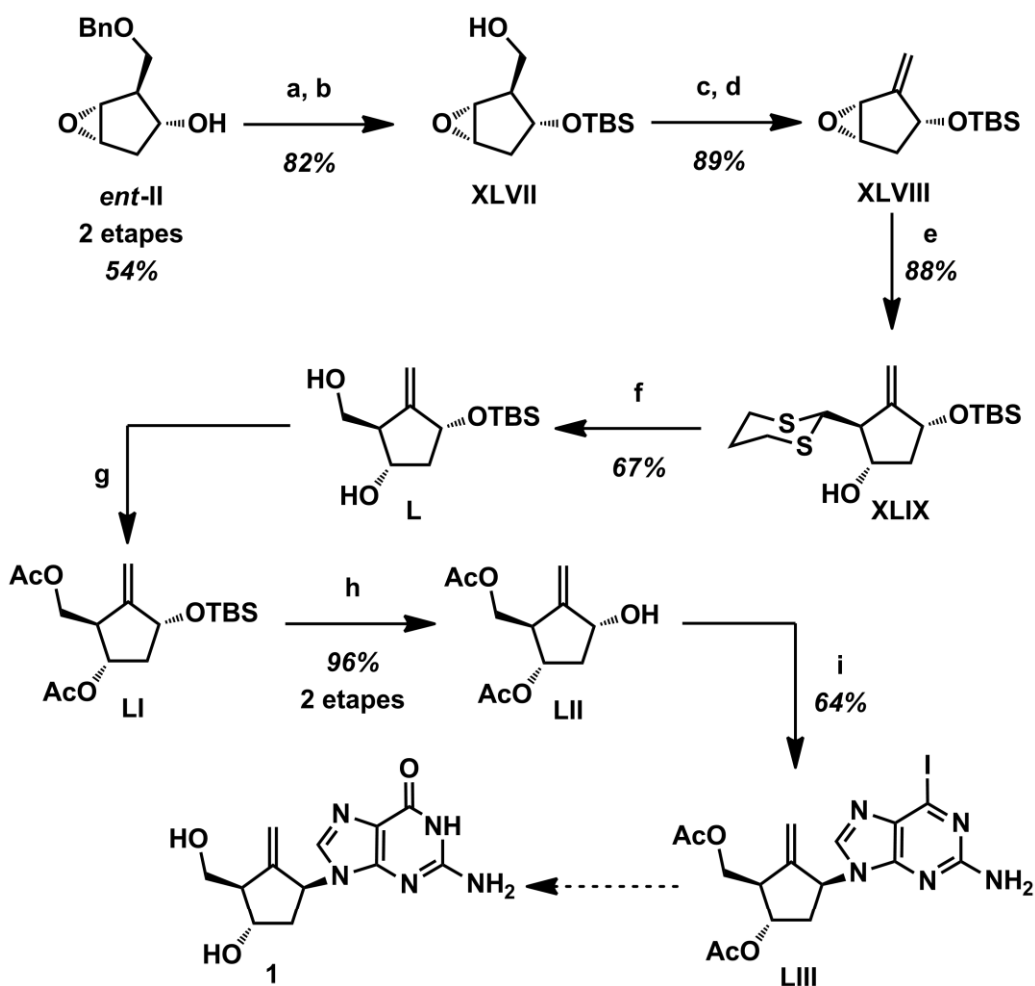
(a) i) Paraformaldehyd, H_2SO_4 cat., 75°C , ii) NaOAc ; (b) K_2CO_3 , MeOH ; (c) TBSCl , DMAP cat., DIPEA , CH_2Cl_2 ; (d) i) NaHMDS , THF , -78°C , ii) NaBH_4 ; (e) NaIO_4 , $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$; (f) NaBH_4 , MeOH ; (g) i) TsCl , piridina , CH_2Cl_2 , ii) Ac_2O ; (h) LiI , DBU , DMF , 100°C ; (i) 2-amino-6-cloropurina, DEAD , PPh_3 , THF , -20°C ; (j) TBAF , THF ; (k) NaOH , 70°C .

Esquema 6

Finalment, Bristol-Myers Squibb protegeix una última aproximació que parteix de l'enantiòmer del compost **II**¹⁸.

Així, la protecció de l'hidroxil secundari com a èter de *tert*-butildimetilsilil seguida de la desprotecció de l'hidroxil primari forneix el compost **XLVII**. A continuació, la tosilació seguida de tractament bàsic permet obtenir el compost **XLVIII** amb el doble enllaç exocíclic.

L'apertura de l'epòxid amb la sal lítica del 1,3-ditià forneix el compost **XLIX**. La desprotecció de l'aldehid seguida de reducció forneix el diol **L**, que per acetilació seguida de dessililació permet obtenir l'alcohol **LII**. La reacció de Mitsunobu amb la 2-amino-6-iodopurina forneix el compost **LIII**. Els investigadors suggereixen com finalitzar la síntesi a partir del compost **LIII** (desprotecció en medi bàsic) però no ho demostren experimentalment. Així, la ruta consta d'onze etapes i permet obtenir l'intermedi avançat **LIII** amb un rendiment del 16%.

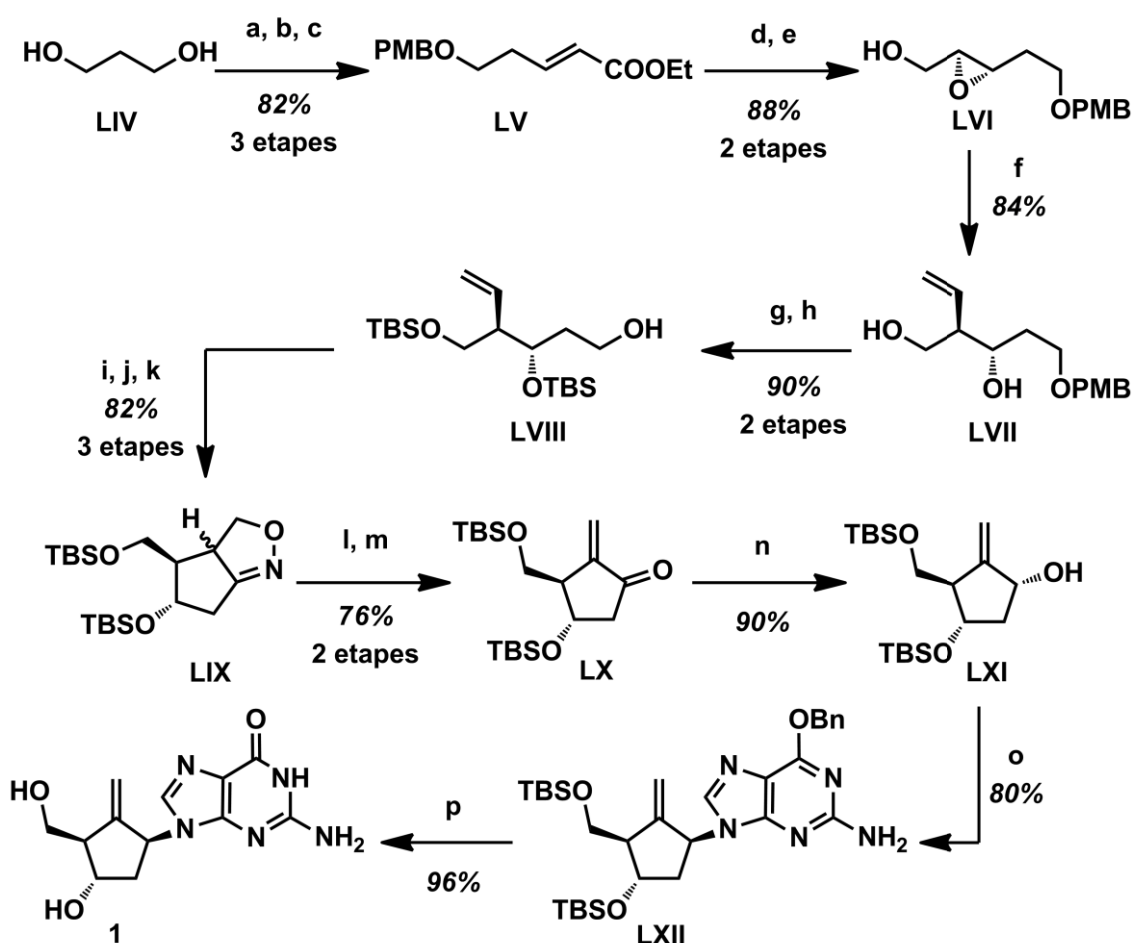


(a) TBSCl, DMAPcat., imidazol, DMF; (b) 10% Pd/C, H₂, MeOH; (c) TsCl, DMAPcat., CH₂Cl₂; (d) ^tBuOK, THF, 0 °C; (e) BuLi, 1,3-ditià, THF, -30 °C; (f) i) CaCO₃, MeI, CH₂Cl₂:MeOH, ii) NaBH₄, EtOH, 0 °C; (g) Ac₂O, NEt₃, DMAPcat., CH₂Cl₂; (h) TBAF, THF; (i) 2-amino-6-iodopurina, DEAD, PPh₃, THF.

Esquema 7

0.2.2.4. Aproximacions sintètiques descrites durant el desenvolupament del present treball

Durant el transcurs d'aquesta recerca han aparegut diverses publicacions d'interès. A més de noves sol·licituds de patent (on novament no s'introdueixen gaires modificacions sobre les existents)²², Li *i col.*²³ publiquen en 2012 l'única aproximació sintètica destacable. Així, a partir del 1,3-propandiol (**LIV**) preparen **1** en quinze etapes de reacció amb un rendiment global del 23% a escala de laboratori. El procediment es mostra a l'Esquema 8.



(a) PMBCl, NaH, TBAI, DMF, 0 °C; (b) (ClCO)₂, NEt₃, DMSO, -78 °C; (c) PPh₃=CHCOOEt; (d) DIBAL, THF, -78 °C; (e) Ti(ⁱPrO)₄, L-(+)-DET, ^tBuOOH, CH₂Cl₂, -20 °C; (f) CH₂=CHMgBr, CuI, THF, -15 °C; (g) TBSCl, imidazol, DMF; (h) DDQ, CH₂Cl₂; (i) (ClCO)₂, NEt₃, DMSO, -78 °C; (j) NH₂OH·HCl, NaOAc, MeOH; (k) NaClO, CH₂Cl₂; (l) Pd(C), B(OH)₃, H₂, THF:H₂O; (m) MsCl, NEt₃, CH₂Cl₂; (n) LiBH(Et)₃, THF, -78 °C; (o) 2-amino-6-benziloxipurina, DEAD, PPh₃, THF; (p) HCl, THF, MeOH, 55 °C.

Esquema 8

El procediment, on destaca la cicloaddició intramolecular d'òxid de nitril per fornir el compost **LIX**, representa l'únic exemple de preparació del fàrmac a partir d'estructures acícliques.

Tot i l'originalitat del procés, l'elevat nombre d'etapes representa un inconvenient per al desenvolupament i escalat de la ruta. A més, els rendiments descrits per a les últimes etapes de reacció són incomprendiblement força superiors als descrits per altres investigadors sota les mateixes condicions experimentals.

0.3. Etapes del desenvolupament industrial d'un fàrmac genèric

En primer lloc, hi ha una etapa d'avaluació on es realitza un estudi dels precedents de les molècules susceptibles de ser comercialitzades així com la seva viabilitat tècnica. Un cop s'arriba a la conclusió que una molècula presenta interès comercial, es realitza un estudi exploratori de les possibles rutes per la síntesi del fàrmac en qüestió. Aquesta etapa consisteix en l'estudi de les patents existents (si el fàrmac no és nou), l'anàlisi bibliogràfica i el treball de laboratori. Trobada una ruta amb viabilitat industrial, es procedeix a l'etapa de desenvolupament. En aquesta etapa es realitza l'optimització de la ruta sintètica més favorable per a la preparació del principi actiu, així com el seu escalat abans del traspàs a escala industrial.

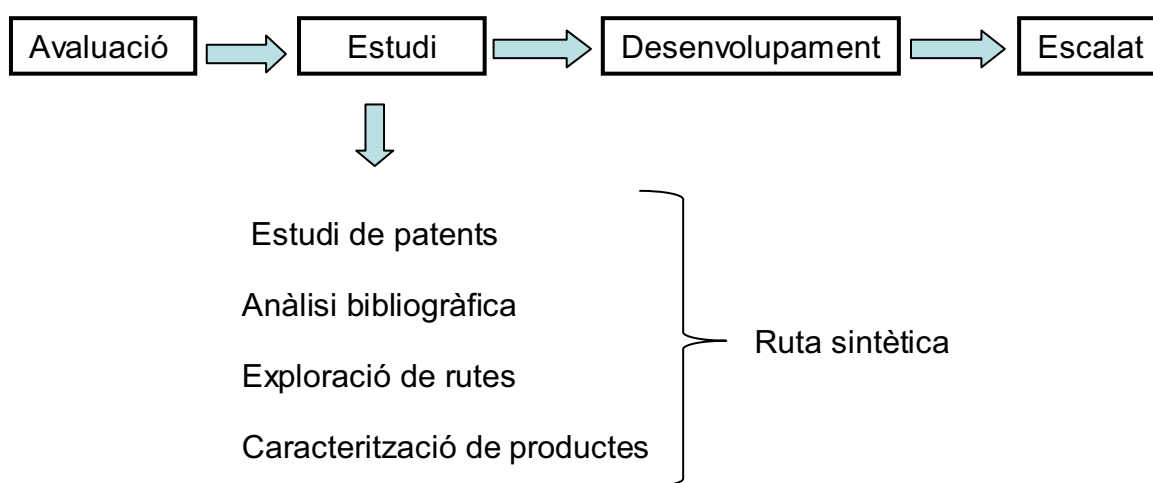


Figura 9

En aquest context, el temps és un factor crític que determina l'èxit o el fracàs d'un projecte. Per aquest motiu, durant l'exploració de possibles rutes sintètiques s'estudien diferents aproximacions en paral·lel, escollint com a opció preferent la que presenta els millors resultats en un temps raonable. En addició, l'esforç en aquesta etapa del projecte està enfocat a la recerca bàsica d'una nova via d'accés al fàrmac, i no a l'optimització dels procediments experimentals o la caracterització completa dels compostos preparats.

Durant el desenvolupament inicial de la ruta, els esforços es centren en adaptar els processos de laboratori a escales superiors. Cal afegir que en aquesta part de la recerca es poden incloure petites modificacions sintètiques que facilitin l'escalat o l'aïllament d'una etapa de reacció.

Un cop la ruta està definida, la recerca es centra en estudiar i definir totes les variables de reacció crítiques per a cada etapa del procés, assegurant uns intervals de treball que permetin procedir al posterior escalat amb efectivitat. Cal afegir que en procediments sintètics llargs com el cas que es presenta, en el desenvolupament es diferencien dos parts de la ruta. Per una banda, per a les etapes inicials (considerades suficientment allunyades del producte final), s'aplica un grau de desenvolupament moderat, on l'objectiu principal és la reproductibilitat de la reacció i el coneixement i control de les impureses majoritàries amb possibilitats d'arribar al final de la síntesi. Per l'altra banda, a partir d'un determinat intermedi avançat, s'aplica un grau de desenvolupament elevat amb l'objectiu de poder produir de manera regulatòria el fàrmac. Així, l'objectiu principal és la reproductibilitat de la reacció (en les condicions òptimes) i l'assegurament de la qualitat. En aquest context, l'establiment d'intervals de reacció segurs, la determinació i control exhaustiu del perfil de reacció, el control i coneixement profund de cadascuna de les impureses generades i la demostració que aquestes no arriben al producte final són els principals ítems a assolir.

Finalment, un cop el desenvolupament ha estat completat, es procedeix a l'escalat sota la normativa GMP (*good manufacturing practice*), la preparació dels lots de registre, de validació, etc.

Aquests passos entre d'altres, són imprescindibles per a la producció industrial i comercialització de qualsevol fàrmac.

És en aquest context, que en la present tesi ens vàrem plantejar com a objectiu el desenvolupament d'una nova aproximació estereoselectiva al fàrmac que presentés inventiva i valor afegit sobre les existents, que fos patentable i que, a més a més, pogués ser desenvolupada industrialment.

Cal afegir que de les rutes descrites anteriorment, l'única ruta que compleix tots aquest ítems es la representada a l'Esquema 1 (versió semiindustrialitzada¹⁷), on en un procés que es mostra força desenvolupat per a ser escalat s'obté el fàrmac en nou etapes de reacció amb un 8.7% rendiment.

Així, en el capítol 1 del present treball s'abordarà l'exploració de diferents rutes sintètiques i l'establiment d'una primera via sintètica al fàrmac. En concret, es discutiran dos aproximacions, una basada en la preparació de **1** a partir d'anells ciclopentànics i l'altra basada en la construcció de **1** a partir d'estructures acícliques.

A continuació, en el capítol 2, s'abordarà la feina de desenvolupament realitzada sobre la ruta escollida, on s'explicarà acuradament la introducció de millores i inventiva. A més, es discutirà el desenvolupament del procediment sintètic, el qual ens portarà a modificar la ruta originària per introducció d'una sèrie de modificacions que dotaran al procediment de valor afegit i permetran establir la ruta de manera definitiva.

Finalment, en el capítol 3 s'abordarà el desenvolupament industrial restant i part de l'estudi de variables realitzat per tal d'assegurar la reproductibilitat de la ruta i la qualitat del producte final. En addició, es descriurà l'escalat realitzat per part del personal qualificat de Esteve Química S.A. fins a planta pilot gràcies a aquests estudis.

CAPÍTOL 1

Síntesi total de 1

ÍNDEX

1. SÍNTESI TOTAL DE 1.....	23
1.1. Proposta sintètica	23
1.1.1. A partir d'anells ciclopentànics	23
1.1.2. A partir d'estructures acícliques	26
1.2. Aproximació sintètica a partir d'anells ciclopentànics	28
1.2.1. Preparació dels materials de partida.....	29
1.2.2. Estudis de reducció estereoselectiva de ciclopentanones	30
1.2.2.1. Reduccions diastereoselectives	30
1.2.2.2. Reduccions enantioselectives de cetones.....	30
1.2.2.2.1. Reduccions estereoselectives amb el catalitzador de Noyori	31
1.2.2.2.2. Reduccions estereoselectives: Corey-Bakshi-Shivata.....	33
1.2.3. Aminació al·lílica enantioselectiva catalitzada per Pd(0).....	34
1.2.3.1. Aproximacions descrites per a la preparació de carbanucleòsids per aminació al·lílica enantioselectiva	36
1.2.3.2. Preparació dels materials de partida	37
1.2.3.3. Intents d'aminació al·lílica enantioselectiva catalitzada per Pd(0)	39
1.3. Aproximació sintètica a partir d'estructures acícliques	40
1.3.1. Control per substrat.....	40
1.3.1.1. Reaccions aldòliques amb l'aldehid de Ley	42
1.3.1.2. Intent de transformació de 27 en un precursor de ciclació	44
1.3.2. Auxiliars quirals externs.....	46
1.3.2.1. Estudis d'optimització de la reacció aldòlica amb (+)-DIPCI	47
1.3.2.2. Cristal·lització de 32.....	50
1.4. Ciclació radicalària.....	51
1.4.1. Transformació de 32 en el precursor de ciclació	57
1.4.2. Reacció de ciclació radicalària amb Cp ₂ TiCl ₂	58
1.4.2.1. Reacció de ciclació amb 6	58
1.4.2.2. Reacció de ciclació amb 46	59
1.4.2.3. Proposta mecanística	60
1.4.3. Resum i conclusions	61

1.5. Síntesi total de 1. Primera aproximació.....	61
1.5.1. Desprotecció selectiva d'èters de <i>tert</i>-butildimetilsilil.....	62
1.5.2. Transformació en un precursor per a la reacció de Mitsunobu	64
1.5.2.1. Diprotecció dels hidroxils lliures	64
1.5.2.2. Desprotecció selectiva de l'èter de <i>tert</i>-butildimetilsilil	65
1.5.3. Reacció de Mitsunobu	66
1.5.4. Etapes finals. Preparació de 1 a partir de 53 i 54	67
1.5.4.1. Transformació de 54 a 1	67
1.5.4.2. Transformació de 53 en 1	68
1.6. Resum i conclusions.....	69

1. SÍNTESI TOTAL DE 1

Tal i com s'ha comentat a la introducció, en aquest capítol es descriu l'exploració de diverses aproximacions sintètiques. L'objectiu d'aquesta exploració ha estat trobar, en un temps raonable, una ruta sintètica amb possibilitats de ser escalada. Així, a continuació es discutiran les aproximacions estudiades més rellevants.

1.1. Proposta sintètica

Tot i que era cert que ja existien una sèrie de patents que protegien les vies d'accés més evidents, al tractar-se d'un fàrmac relativament nou i d'elevada dificultat sintètica, quedaven encara vies per explorar e innovar.

Per tal d'abordar la preparació d'aquest fàrmac, es plantejaren doncs una sèrie de rutes en paral·lel tenint sempre en compte que a més d'obtenir una nova ruta d'accés, aquesta hauria de ser escalable i patentable. Així doncs, es plantejaren dues famílies, una partint d'estructures amb l'anell de ciclopentà format i l'altra partint d'estructures acícliques que es ciclarien durant la síntesi per generar l'anell. Cal destacar que fins al moment no existeix cap patent que prepari **1** per una ruta que no parteixi de l'anell de ciclopentà format.

Un cop avaluades les diferents aproximacions realitzades en aquest estudi, s'escolliria la més convenient per a l'etapa de desenvolupament.

1.1.1. A partir d'anells ciclopentànics

Per tal de dur a terme aquesta proposta, es pensà en la utilització de diferents materials de partida assequibles, com ara els representats a la Figura 10.

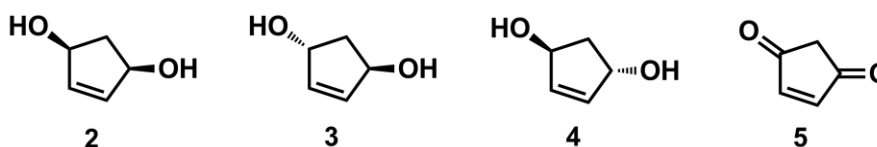
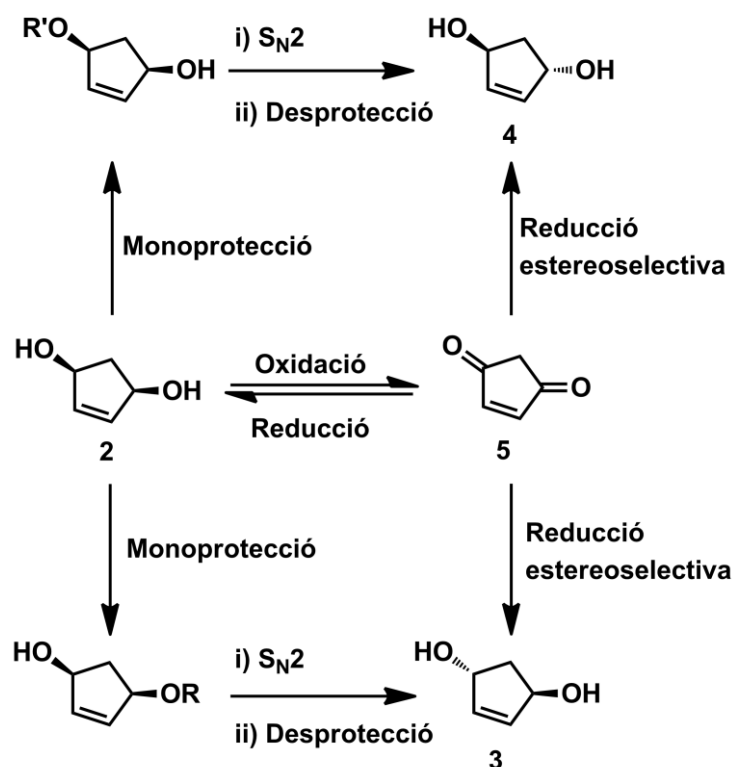


Figura 10

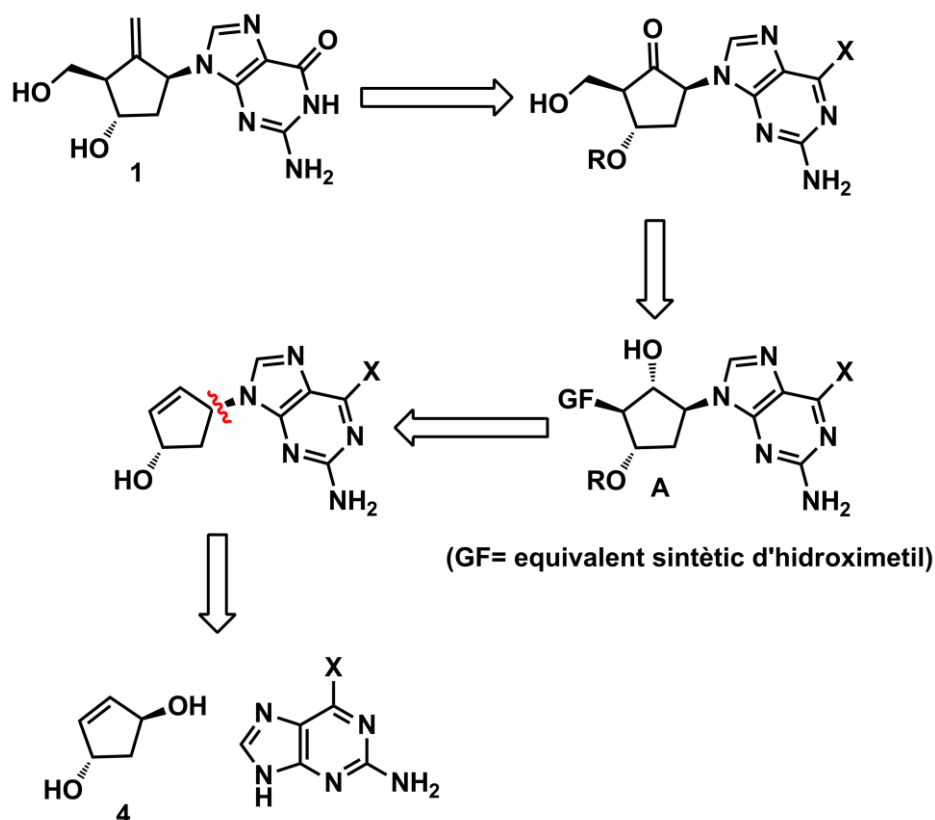
El diol *meso* **2** ha estat emprat amb certa freqüència com a material de partida en síntesi orgànica. Normalment s'obté per cicloaddició d'oxigen singlet sobre ciclopentadiè²⁴ o bé per reducció de la diona **5**²⁵.

En quant als diols **3** i **4** la literatura no aporta grans solucions. Una de les vies emprades és la utilització d'enzims²⁶ i l'altra respon a síntesis lineals massa llargues per ser aplicades²⁷. Sota la nostra perspectiva, una nova via d'accés podria ser la reducció estereoselectiva a partir de la dicetona **5** la qual, a la seva vegada, podria ser obtinguda a partir del diol **2** per oxidació. Alternativament, la monoprotecció de **2** seguida d'inversió també conduiria als diols de configuració relativa *trans*.



Esquema 9

El compost **4** seria el diol de major interès donat que, segons la nostra anàlisi, a partir d'aquest compost s'obtindria l'aproximació sintètica més directa al carbanucleòsid, l'esquema retrosintètic de la qual es troba representat a l'Esquema 10.



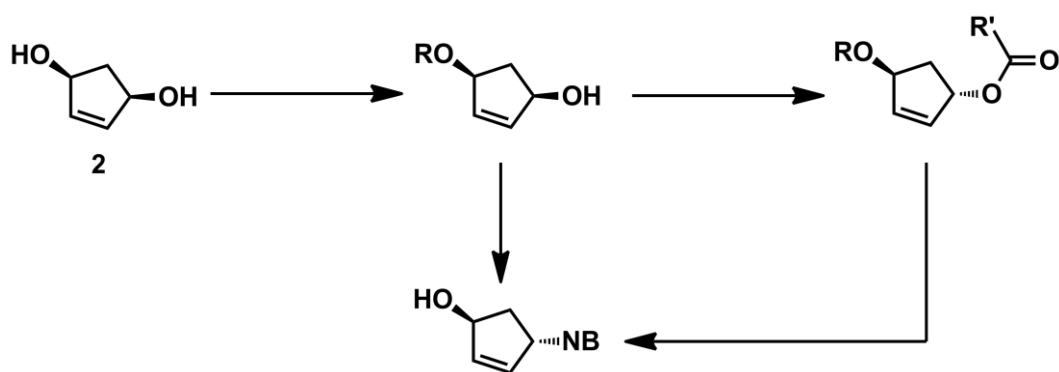
Esquema 10

En concret, l'esterificació de **4** hauria de permetre introduir la nucleobase per aminació al·lílica catalitzada per Pd(0) amb retenció de la configuració²⁸. L'esterificació podria ser únicament d'un dels hidroxils ja que la química de Pd(0) és compatible amb hidroxils lliures²⁹. La nucleobase podria ser protegida a la posició 6 per un grup halogen (X = Br, Cl, I), benziloxi o carbamat segons els precedents. Seguidament, l'epoxidació dirigida del doble enllaç, la protecció de l'alcohol i l'atac nucleòfil d'un equivalent sintètic del grup hidroximetil (per exemple, anió de Me₃SiPh, o la nitrosulfona **XXIII**³⁰) sobre la funció epòxid hauria de permetre obtenir compostos amb l'estructura general **A**, tot confiant que l'atac es donés sobre la posició més allunyada de la nucleobase (impediment estèric).

A continuació, la transformació de l'alcohol restant en el doble enllaç exocíclic seguiria la seqüència habitual d'oxidació seguida de metilenciació. Finalment, la construcció de l'hidroximetil a partir de l'equivalent sintètic²⁸ emprat i les corresponents desproteccions permetrien arribar a **1**.

En el millor dels casos, la seqüència sintètica constaria d'onze etapes. Com a novetat, tindríem una nova manera d'introduir la nucleobase sobre l'anell de ciclopentà. D'altra banda, la generació del doble enllaç exocíclic no seria inventiva i la construcció de l'hidroximetil costosa. A més, el diol **4** no és comercial i la seva preparació no és obvia.

Cal afegir que la resta d'estructures de partida (diols **2** i **3**) portarien a diastereòmers o l'enantiòmer del producte final. Per exemple, el diol **2** requeriria la inversió de centres quirals per obtenir el diol **4** o bé la introducció de la nucleobase (NB) amb inversió de la configuració sobre la forma *meso* (diol **2** convenientment monoprotegit a la posició 3S).



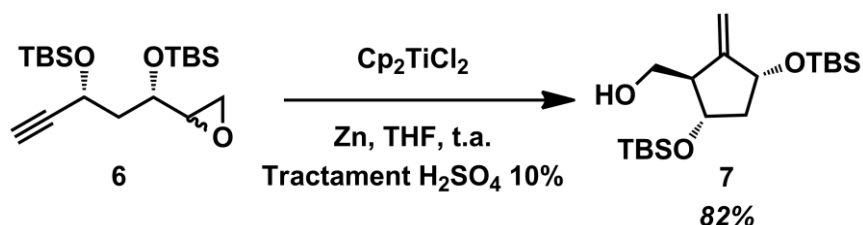
Esquema 11

1.1.2. A partir d'estructures acícliques

Conscients que les rutes plantejades a l'apartat **1.1.1.** eren ambiciosos i semblants als procediments més habituals, no es trobava fora de context pensar que ja per problemes relacionats amb la química a desenvolupar o bé per infracció legal (no patentabilitat), el procés o processos derivats del treball podien no arribar a veure la llum.

És per això que es plantejaren una sèrie de rutes alternatives partint d'estructures sense anell, introduint aquest mitjançant una reacció de ciclació.

En aquest context, Ziegler *i col.* publiquen un intent de preparació del fàrmac que no va tenir èxit, però que per contra planteja un sistema de ciclació radicalari per construir en una sola etapa de reacció l'anell, el metilè extern i el grup hidroximetil³¹. La reacció d'interès es mostra a l'Esquema 12.



Esquema 12

Tot i que aquest procediment ja es troba publicat, darrere d'aquest tipus de transformacions existeix força bibliografia descrita³² que fa pensar en possibles modificacions que dotessin al procés d'inventiva. En concret, la diferenciació dels grups protectors i la conversió en un procés catalític incorporarien a la reacció valor afegit i facilitarien el seu escalat.

Així, els substrats susceptibles de ciclació es representen de manera general a la Figura 11. Els grups protectors serien preferentment ortogonals i la configuració absoluta del centre quiral de la funció epòxid podria ser controlada o no en funció del seu impacte en l'esdevenir de la reacció.

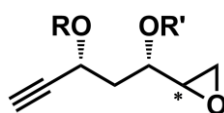
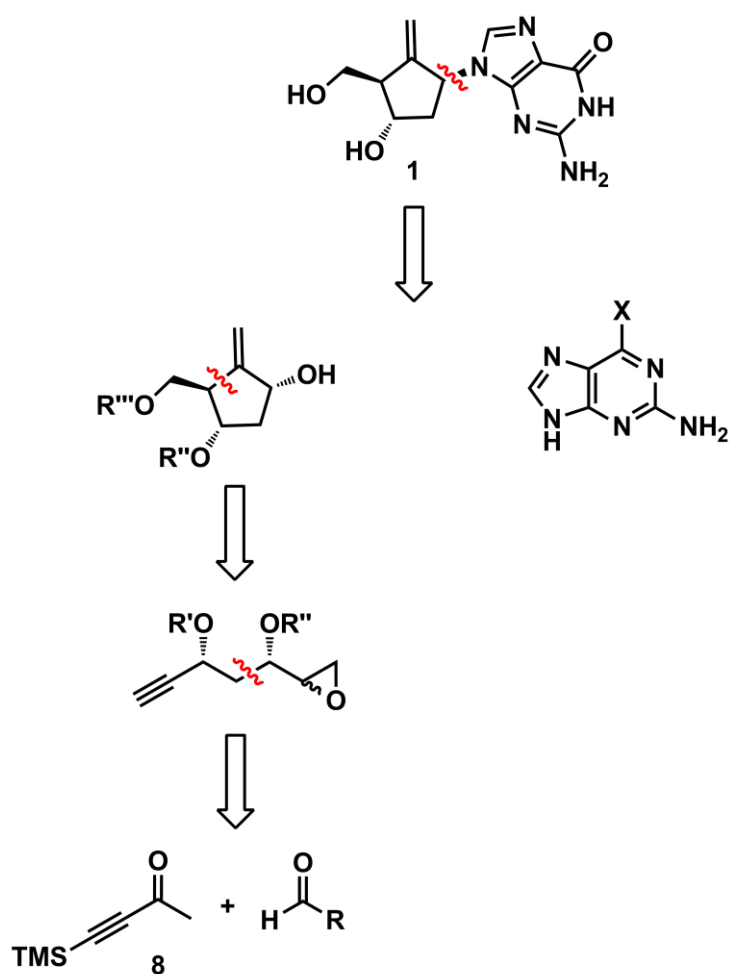


Figura 11

Per tal d'obtenir aquest tipus de compostos, es pensà en la preparació de 1,3-*sin*-diols per reacció aldòlica d'enolats metàl·lics seguida de reducció *in situ*. A partir de l'anell ja generat, la transformació en el producte final dependria d'un joc de grups protectors i de la introducció de la nucleobase per reacció de Mitsunobu, fet descrit i que a priori no hauria de comportar problemes¹⁸.

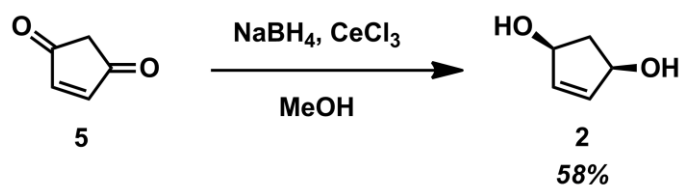
L'anàlisi retrosintètica general a seguir en aquesta segona aproximació és la representada a l'Esquema 13.



Esquema 13

1.2. Aproximació sintètica a partir d'anells ciclopentànics

Com s'ha comentat a l'apartat 1.1.1., aquesta aproximació sintètica basava la seva estratègia en la preparació dels 1,3-diols cíclics representats a la Figura 10. Així, la forma *meso* **2** es pot sintetitzar per addició d'oxigen singlet²⁴. D'altra banda, Grubbs *i col.* dins de la seva recerca sobre la metàtesi d'olefines cícliques també han descrit la preparació del diol **2** a partir de la diona **5**²⁵.

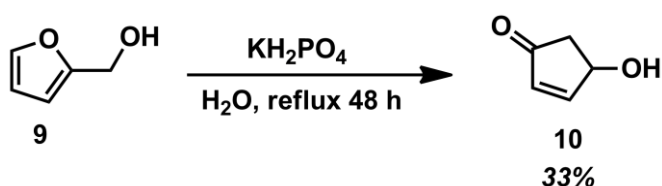


Esquema 14

Pel que respecta als diols *trans*, l'estratègia habitual és la resolució enzimàtica²⁶.

1.2.1. Preparació dels materials de partida

Per a la preparació dels diols **2** i **4** pensarem en utilitzar dos substrats comercials: el ciclopentadiè i l'alcohol furfurílic (**9**). Iniciarem les investigacions amb aquest últim, mitjançant una transformació descrita a la literatura que ens va permetre transformar **9** en la β -hidroxicetona α',β' -insaturada **10**³³.

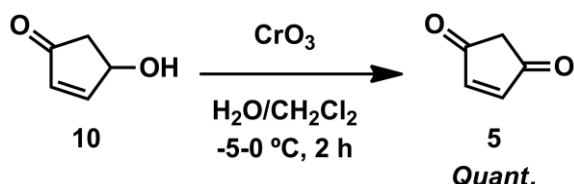


Esquema 15

La transformació, tot i no fornir un gran rendiment, permet obtenir **10** a escales grans de reacció mitjançant una purificació per destil·lació.

Per poder abordar la síntesi plantejada, **10** havia de ser transformada amb èxit en diols de configuració *cis* (**2**) o, molt preferentment, de configuració *trans* (**4**). Amb aquest propòsit es va estudiar la reducció directa del compost **10** així com la seva transformació en la diona **5** i posterior reducció.

Per dur a terme l'oxidació de **10**, n'hi va haver prou amb recórrer a mètodes clàssics descrits a la literatura com ara el tractament amb CrO_3 a baixa temperatura³⁴. La reacció permeté obtenir la diona **5** amb un rendiment quantitatiu.



Esquema 16

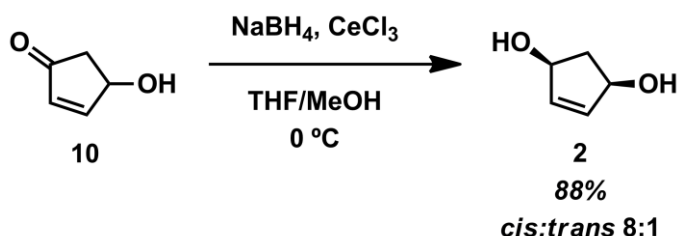
Així, els compostos **5** i **10** juntament amb el ciclopentadiè foren els nostres materials de partida en aquesta aproximació sintètica.

1.2.2. Estudis de reducció estereoselectiva de ciclopentanones

Per tal d'obtenir els 1,3-diols per reducció pensarem en diferents aproximacions que es basaven en reduir estereoselectivament d'un a dos grups carbonil.

1.2.2.1. Reduccions diastereoselectives

En primer lloc es va estudiar la transformació de **10** racèmic en el diol *cis* **2**. Així, el tractament de **10** amb un agent reductor estàndard com el NaBH₄, emprant CeCl₃³⁵ per preservar el doble enllaç, forní el diol *meso* **2** amb un rendiment elevat i una relació *cis:trans* de 8:1.



Esquema 17

1.2.2.2. Reduccions enantioselectives de cetones

Donat que a partir de la β-hidroxicetona α',β'-insaturada **10** havíem preparat amb èxit el diol *cis* **2**, es decidí passar a estudiar reduccions enantioselectives sobre la diona **5**. L'objectiu era aconseguir el diol quiral de configuració *trans* **4**, un material molt més valuós ja que evitaria haver d'invertir centres quirals i allargar la síntesi innecessàriament en un futur.

Es conegut que tant la reducció asimètrica catalítica de cetones per transferència d'hidrogen mitjançant els complexos de ruteni desenvolupats per Noyori³⁶, com la reducció asimètrica catalítica de cetones mitjançant les oxazaborolidines desenvolupades per Corey-Bakshi-Shibata³⁷, són mètodes adients per a l'obtenció d'alcohols al·lílics i arílics secundaris òpticament purs.

A la vista dels bons resultats obtinguts en treballs anteriors i donat que aquestes metodiques havien respost satisfactòriament a l'escalat en els esmentats treballs, decidirem aplicar-les amb l'objectiu de reduir estereoselectivament ciclopentanones α,β -insaturades per tal d'obtenir els diols de partida **2** i **4**.

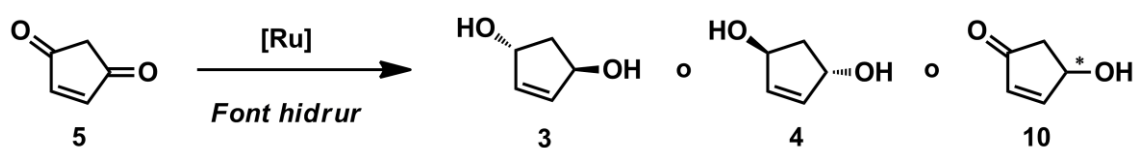
1.2.2.2.1. Reduccions estereoselectives amb el catalitzador de Noyori

La catàlisi juga un paper vital en la química sintètica. Tot i que la selectivitat, particularment el control de la estereoquímica absoluta, és el major repte a assolir, altres factors com la reactivitat, la puresa del producte final, la facilitat de purificació o el preu de les matèries primeres són importants per tal que una reacció esdevingui eficient i pràctica.

Un procés catalític útil ha de mostrar una elevada producció de mols de producte per mol de catalitzador (TON) i ha d'assegurar un elevada freqüència del número de cicles (TOF). A més, aquestes reaccions haurien de ser operacionalment simples, segures i que no generin subproductes contaminants. Aquestes importants característiques es poden atribuir als complexos de ruteni desenvolupats per Ryoji Noyori³⁶.

Una de les aplicacions més interessants és l'anomenada reducció asimètrica de cetones per transferència d'hidrur. En aquest tipus de procés, la font d'hidrogen utilitzada és el dissolvent (l'azeòtrop trietilamina:àcid fòrmic 2:5 (TEAF) o l'isopropanol) en comptes de H₂ gas (hidrogenació). Aquesta és una aplicació especialment interessant per a la indústria donat que evita la utilització de H₂ gas i reactors a pressió.

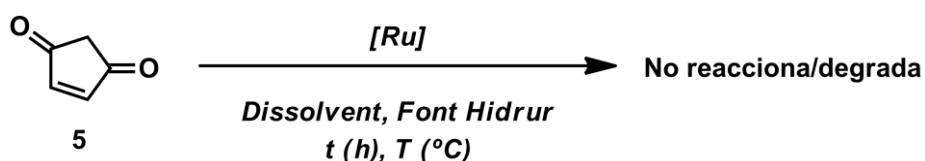
Es sota aquest context que valorarem la possibilitat d'aplicar la reducció estereoselectiva per transferència d'hidrur amb la intenció d'obtenir el diol **4** preferentment³⁸.



Esquema 18

Aprofitant que comptàvem amb amplia experiència amb el catalitzador de Noyori a causa de la seva utilització en altres projectes, decidirem aplicar totes les condicions de reacció emprades pel nostre grup de recerca i d'altres descrites a la literatura³⁶.

Els resultats foren infructuosos donat que no s'aconseguí cap tipus de reducció sobre el compost **5**. Els resultats obtinguts a les proves més significatives es resumeixen a la Taula 1.



Entrada	[Ru]	Gen. Cat.	Font H ⁻	Dissolvent	T (°C)	t (h)	% deg.
1	RuLICl ^a	1	TEAF	THF	20	1	100
2	RuLICl ^a	1	TEAF	TEAF	20	1	100
3	Ru ^b + LI ^c	2	HCOONa	H ₂ O ^d	20	24	0
4	Ru ^b + LI ^c	2	H ₂	ⁱ PrOH	20	24	0
5	Ru ^b + LI ^c	2	ⁱ PrOH	ⁱ PrOH	20	24	0
6	Ru ^b + LI ^c	2	ⁱ PrOH	ⁱ PrOH	50	24	0

^a RuLICl = (p-cimè)Ru((S,S)-TsDPEN)Cl

^b Ru = [(p-cimè)RuCl₂]₂

^c LI = (S,S)-TsDPEN

^d En aquest cas s'addicionà com a reactiu addicional CTAB (1 eq.)

1) Generació a partir del precursor clorat en la font de hidrur com a dissolvent.

2) Generació a partir de [(p-cimè)RuCl₂]₂ i (S,S)-TsDPEN amb KOH en isopropanol.

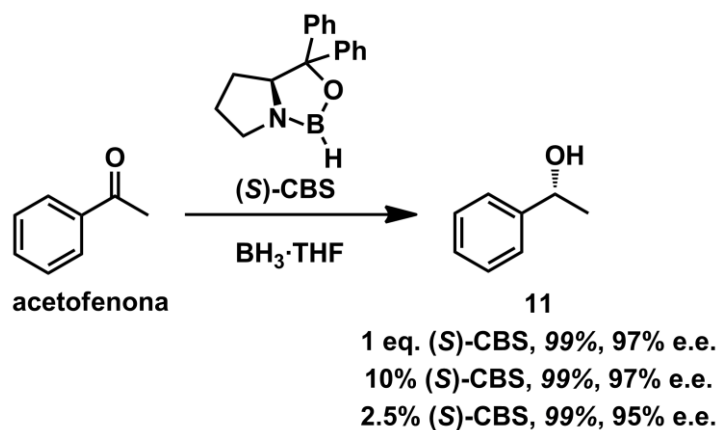
Taula 1

Malauradament, en cap cas s'aconseguí la reducció de la cetona **5** tot i aplicar diferents condicions de reacció, des de les més dràstiques a les més suaus. La metòdica no semblava ser adient per al substrat en qüestió ja que mentre que en unes condicions no s'observava reacció (entrades 3 – 6), en altres la degradació de la dicetona **5** era total (entrades 1 i 2).

Paral·lelament a les proves sobre **5** es van realitzar proves de reducció de referència sobre una cetona molt emprada, l'acetofenona. Aquestes proves tingueren èxit i suggeriren que les condicions experimentals es reproduïren correctament però que, malauradament, no eren aplicables al substrat d'interès **5**.

1.2.2.2.2. Reduccions estereoselectives: Corey-Bakshi-Shivata

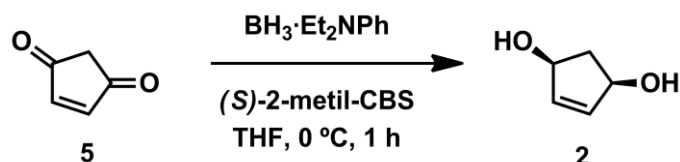
La reducció de cetones mitjançant hidrurs d'alumini, bor i borans és ben coneguda. Corey *i col.* publicaren al 1987 la primera reducció asimètrica catalítica de cetones mitjançant les oxazaborolidines^{37a}.



Esquema 19

A partir d'aquests primers resultats, la comunitat científica continuà el desenvolupament d'aquesta metòdica³⁹. Es buscaren oxazaborolidines més estables, trobant que les 2-metil i 2-butil-CBS-oxazaborolidines eren molt més estables a l'ambient que l'original⁴⁰. Corey *i col.* demostraren la versatilitat de la metòdica, la qual és aplicable a una gran varietat de cetones aquirals^{39a}.

A causa de la forta inestabilitat mostrada per **5** i del fracàs en els intents d'aplicació de la metòdica desenvolupada pel grup de Noyori, es decidí abordar la reducció estereoselectiva amb oxazaborolidines. L'aposta fou correcta, ja que en les condicions estàndard d'aquesta metòdica s'aconseguí reduir estereoselectivament la diona **5**^{37b}. Per desgràcia, el resultat fou idèntic a l'obtingut en les reduccions no estereoselectives sobre **10**, de tal manera que s'obtenia de manera majoritària el diol *cis* **2**, mentre que el diol *trans* **4** continuava sent minoritari. Els resultats obtinguts a les proves més significatives es resumeixen a la Taula 2.



Entrada	(S)-2-metil-CBS (%)	Rdt. (%)	Cis:Trans ^a
1	10	77	4:1
2	50	95	3:1

^a Relació molar determinada per RMN de ¹H.

Taula 2

A la vista dels resultats, quedava clar que s'obtenia més quantitat de diol *trans* utilitzant l'agent quiral, però aquest encara continuava sent el producte de reacció minoritari. No es va establir la configuració absoluta del diol *trans* obtingut. Es descartà pel moment la utilització d'oxazaborolidines no comercials.

Després d'aquest estudi sobre la preparació dels materials de partida per aquesta família sintètica, es decidí continuar treballant amb els compostos als quals s'havia aconseguit tenir accés, és a dir, amb la forma *meso* **2**. L'objectiu era assajar la resta de la ruta fins a un intermedi avançat per tal de determinar les possibilitats de la mateixa. Si la ruta no era viable, no tenia sentit continuar sumant esforços en la preparació del compost **4**. Per contra, si l'aminació al·lílica catalitzada per Pd(0) era factible, sempre podríem preparar **4** a partir de **2** per monoprotecció seguida d'inversió de la configuració (vegeu l'Esquema 9) o recorre a procediments descartats fins al moment com ara la utilització de oxazaborolidines no comercials o la resolució enzimàtica.

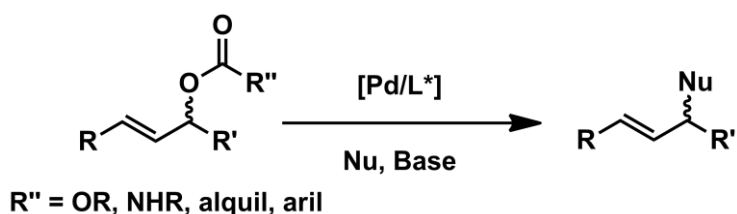
1.2.3. Aminació al·lílica enantioselectiva catalitzada per Pd(0)

En les últimes dècades les reaccions catalitzades per metalls de transició han adquirit un paper important en la química orgànica. L'alquilació al·lílica asimètrica és una de les reaccions més versàtils per a la preparació de compostos òpticament actius. Així, mitjançant l'alquilació al·lílica podem accedir a la formació de centres estereogènics controlant l'atac d'un nucleòfil sobre un substrat al·lílic coordinat a un centre metàl·lic.

Entre les aplicacions més importants d'aquesta química trobem la preparació d'hidroxiactones⁴¹, de metal·locens asimètrics⁴², síntesi d'antivirals com (-)-carbovir⁴³ i la síntesi asimètrica de nucleòsids⁴⁴.

Tot i que la reacció pot ser catalitzada per diferents metalls de transició, els compostos de Pd han demostrat àmpliament ser els més eficients⁴⁵. A més, la reacció es pot portar a terme amb una gran varietat de nucleòfils, grups sortints i substrats.

En termes pràctics, qualsevol alcohol al·lílic pot ser alquilat transformant l'hidroxil en un bon grup sortint (habitualment un carboniloxi) per afavorir la sortida i generar el corresponent ió al·lílic.



Esquema 20

Els nucleòfils emprats en l'atac sobre l'ió al·lílic coordinat al metall poden ser de carboni, nitrogen, oxigen i sofre i es classifiquen com a durs ($pK_a > 20$) o tous ($pK_a < 20$)⁴⁶.

Des de que Trost *i col.* van descriure al 1977 el primer exemple catalític⁴⁷, la reacció d'alquilació al·lílica asimètrica ha experimentat un desenvolupament extraordinari.

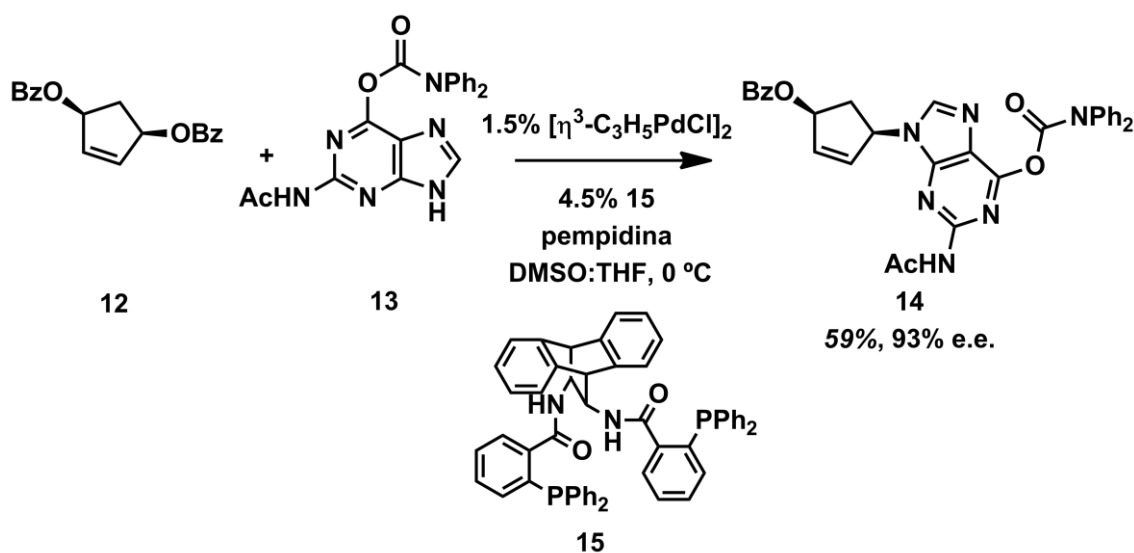
Gràcies al profund coneixement del mecanisme de la reacció⁴⁸ s'ha pogut explicar la retenció de configuració observada per a nucleòfils tous, la inversió de la configuració observada per nucleòfils durs⁴⁹ així com les diferents isomeritzacions de l'intermedi de π -al·lílic⁵⁰.

Pel que respecta a la regioselectivitat, el nucleòfil ataca preferentment al carboni menys substituït del sistema de π -al·lílic⁵¹. També hi ha una tendència favorable cap al carboni amb major densitat electrònica⁵².

Per tant, en el cas que la regioselectivitat estigui controlada, per obtenir bona enantioselectivitat s'han d'evitar les possibles isomeritzacions del sistema de π -al·lil. Els sistemes al·lílics cíclics de poques baules gaudeixen d'aquesta característica donat que el doble enllaç no pot isomeritzar. Aquest és el cas de les formes diesterificades dels diols **2** i **4**.

1.2.3.1. Aproximacions descrites per a la preparació de carbanucleòsids per aminació al·lilica enantioselectiva

Trost *i col.* a l'any 2000 descriviren la preparació de carbanucleòsids com abacavir mitjançant la introducció de la nucleobase per aminació al·lilica catalitzada per Pd(0) sobre diesters al·lílics derivats de la forma *meso* **2**²⁸.



Malauradament, tot i les millores introduïdes gràcies a la utilització de nucleobases amb un grau d'impediment estèric elevat a la posició 6 (control de la regioselectivitat *N7/N9* del nucleòfil), l'ús de bases fortes impedides (millora de rendiment) i l'elecció del lligand quiral adequat (millora de e.e.), observaren dos subproductes de reacció importants, el regioisòmer *N7* **16** i el producte de diaminació al·lilica **17**.

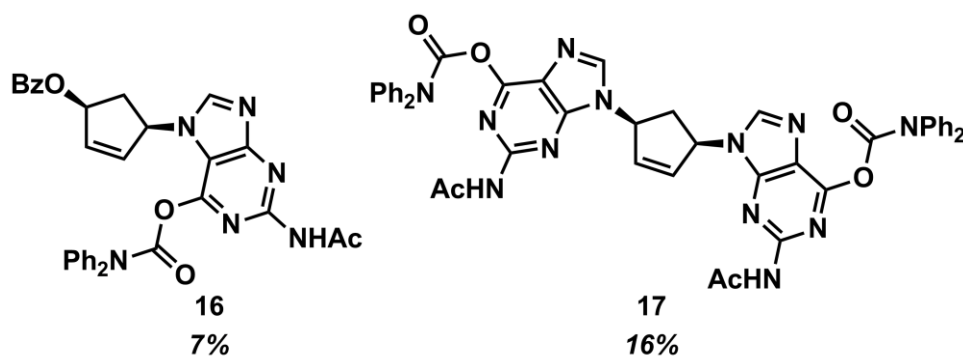


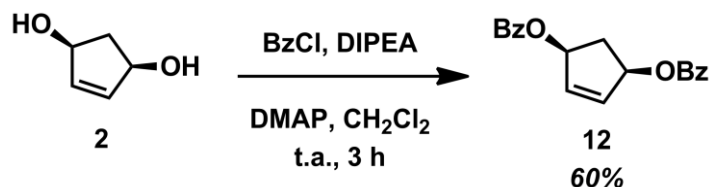
Figura 12

Tot i els problemes esmentats, aquesta representa una de les vies d'accés més directes a aquest tipus d'estructures i és per aquest motiu que ens plantejarem la seva aplicació.

Per abordar la ruta sintètica, havíem de preparar els materials de partida necessaris per a la introducció de la nucleobase. Per tant, era requisit indispensable disposar dels corresponents carboxilats al·lílics i una nucleobase protegida de forma adient. De moment no es tingué en compte la necessitat d'invertir prèviament la configuració absoluta d'un hidroxil i es decidí treballar sobre la forma *meso* **2**.

1.2.3.2. Preparació dels materials de partida

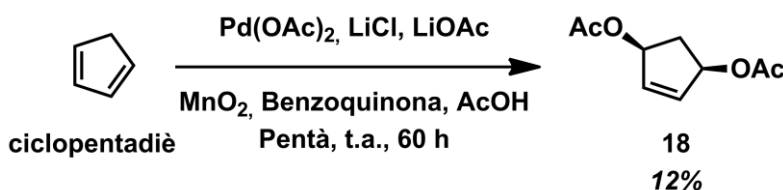
En vista dels treballs previs de Trost *i col.*²⁸, una de les millors opcions era dibenzoïllar el diol **2**, transformació que es va poder dur a terme sense problemes obtenint el compost **12** amb un rendiment moderat.



Esquema 22

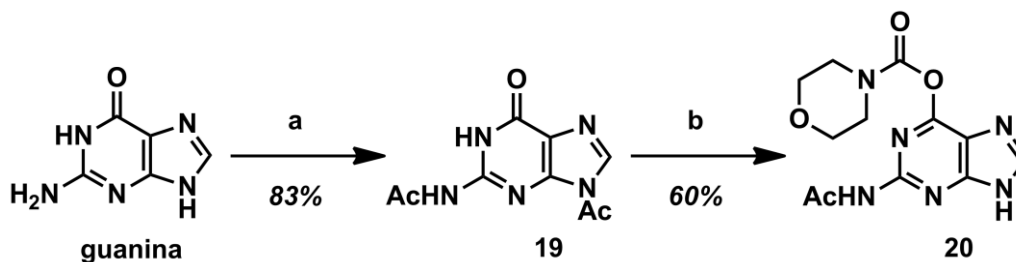
Així, per preparar **12** s'havien emprat quatre etapes de reacció amb un rendiment global del 17%.

En vista que el resultat no era del tot satisfactori, i sota la suposició que el grup acetil també seria apte per aquesta reacció, es decidí aplicar una metòdica de diacetoxilacions sobre ciclopentadiè descrita per Bäckwall *i col.*⁵³, la qual permetia obtenir sistemes *cis* com el nostre en una sola etapa de reacció. Ara bé, quan es realitzà la transformació sota les condicions descrites es va obtenir el compost desitjat **18** de configuració relativa *cis* amb un rendiment del 12%, resultat que no justificaria l'elecció d'aquesta metòdica en el futur.



Esquema 23

D'altra banda també era necessària una adequada protecció de la nucleobase. El procediment emprat es mostra a l'Esquema 24⁵⁴.



(a) Ac₂O, DMAc, 170 °C, 4 h; (b) i) clorur de 4-morfolinacarbonil, DIPEA, piridina, 3.5 h, ii) EtOH, H₂O, 90 °C, 1.5 h

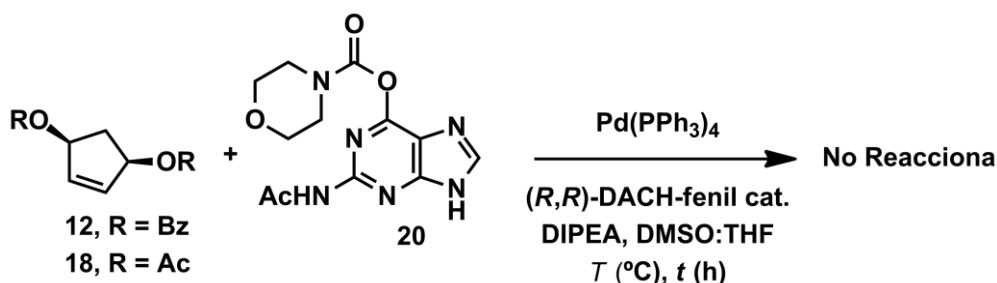
Esquema 24

Així, la guanina es va diacetilar amb èxit obtenint per precipitació el compost **19** amb un rendiment del 83%. Per tal de preparar el carbamat sobre la posició 6, es decidí utilitzar el clorur de 4-morfolinacarbonil en substitució del descrit a la literatura (*N,N*-difenílcloroformamida) degut a la no disponibilitat. La reacció forní el carbamat **20** per precipitació amb un rendiment del 60%. Així, es va poder preparar l'anàleg **20** en dues etapes de reacció amb un rendiment global del 50%.

1.2.3.3. Intents d'aminació al·lilica enantioselectiva catalitzada per Pd(0)

Un cop obtinguts per una banda, les formes *meso* diesterificades **12** i **18**, i per l'altra banda, l'anàleg **20** de les nucleobases emprades per Trost *i col.* en els seus treballs, s'iniciaren les proves d'aminació.

En no tenir experiència prèvia directa d'aquest tipus de química, es decidí aplicar les condicions descrites per Trost. En no disposar de pempidina, es decidí utilitzar DIPEA (descrita amb rendiments inferiors). Malauradament, no s'aconseguí el producte d'aminació de cap diester. Les proves realitzades es resumeixen a la Taula 3.



Entrada	R	T (°C)	t (h)	Conversió (%)
1	Bz	0 – 20	15	0
2	Bz	0 – 90	15	0
3	Ac	0 – 90	15	0

Taula 3

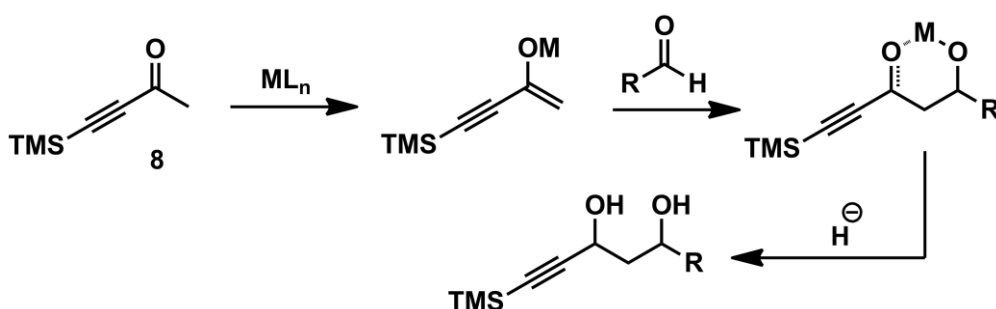
Com es mostra a la Taula 3, ni forçant la temperatura respecte les condicions descrites s'aconseguí cap conversió a productes.

Una de les possibles causes del fracàs podria ser la nucleobase **20**. Si aquesta no podia ser desprotonada per la base, no tindríem en el medi l'anió nucleòfil necessari per atacar el sistema de π -al·lil. Sota aquesta premissa, per resoldre els problemes de no reactivitat hauríem d'haver assajat la reacció amb bases més fortes com per exemple NaH o bé haver substituït la nucleobase per la descrita per Trost *i col.* Ara bé, els baixos rendiments de les etapes anteriors, la impossibilitat d'obtenir el diol *trans* **4** i els resultats prometedors que s'estaven obtenint per la via de les estructures acícliques, que exploràvem en paral·lel, ens va fer decidir abandonar aquesta línia.

La viabilitat d'aquesta aproximació no ha quedat descartada definitivament però la necessitat d'establir un procediment viable industrialment en un temps raonable ens aconsellà concentrar els esforços en la via més prometedora.

1.3. Aproximació sintètica a partir d'estructures acícliques

El primer objectiu fou la preparació de sistemes de 1,3-*sin* diol els quals poguessin furnir en poques etapes de reacció precursors de ciclació. Des d'un primer moment es pensà en la reacció aldòlica d'enolats metàl·lics.



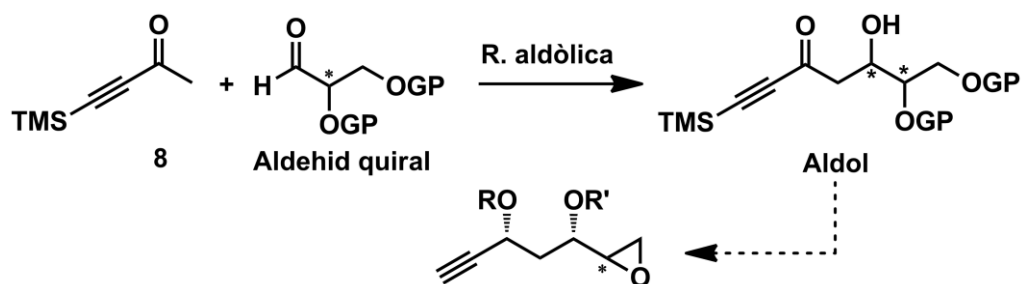
Esquema 25

El control de la configuració absoluta dels estereocentres que es puguin generar pot basar-se en tres aproximacions: 1) en l'ús d'auxiliars quirals interns⁵⁵, 2) en l'aprofitament de l'estructura dels reactius quirals (anomenat control per substrat)⁵⁶ i 3) en l'ús d'auxiliars quirals externs, a nivell catalític⁵⁷ o estequiomètric⁵⁵.

És en el marc d'aquestes dues darreres aproximacions que ens endinsarem en l'estudi de la reacció aldòlica dels enolats metàl·lics derivats de la 4-trimetilsilil-3-butin-2-ona (**8**).

1.3.1. Control per substrat

Una possibilitat per tal de preparar l'aldol seria la reacció aldòlica de **8** amb un aldehid com el representat a l'Esquema 26. Concretament, es tractaria de realitzar una reacció aldòlica sobre un aldehid amb un centre quiral en α el qual controlaria l'estereoselectivitat del procés.



Actualment el model més acceptat per explicar l'estereoselectivitat en l'addició d'espècies nucleòfiles sobre al·lèls α -quirals és el model de Felkin-Anh⁵⁸. Aquest model explica l'estereoselectivitat mitjançant un estat de transició de tipus obert on el substituent més voluminós del carboni en α al grup carbonil (L) es situa en perpendicular. En aquestes condicions, l'atac nucleòfil es produeix per la cara més accessible tot seguint la trajectòria de Bürgi-Dunitz⁵⁹.

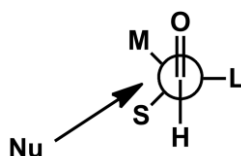


Figura 13

Tot i això, el model no es capaç de predir en tots els casos les estereoselectivitats observades (per exemple, quan hi ha un heteroàtom en α).

Heathcock *i col.* refinaren el model incloent la valoració de les interaccions estereoelectròniques per determinar quin és el substituent que es col·loca en posició perpendicular⁶⁰. Quan l'al·lèl conté un heteroàtom polar en el carboni estereogènic (per exemple, l'al·lèl de Ley), la conformació afavorida per a l'atac nucleofílic és aquella que situa l'heteroàtom perpendicular al grup carbonil⁶¹. Aquesta afirmació és correcta per aquells casos on no existeix la possibilitat de quelació⁶².

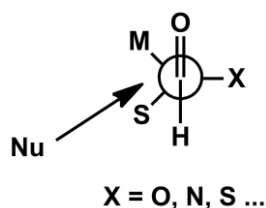


Figura 14

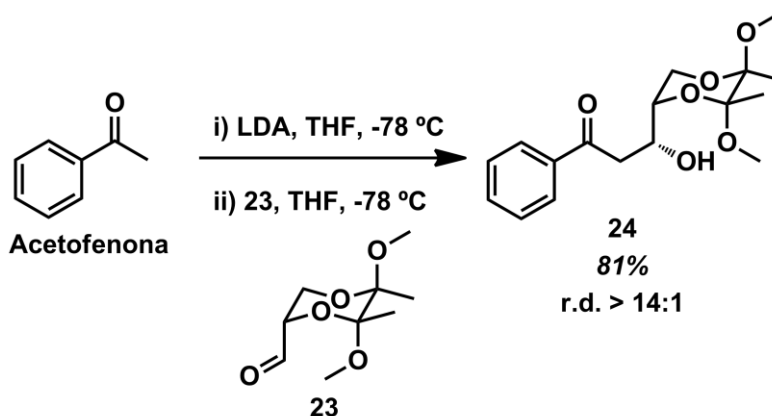
La utilització d'acetals d'aldehids quirals com ara l'acetal del gliceraldehid ha estat àmpliament descrita a la literatura⁶³.

1.3.1.1. Reaccions aldòliques amb l'aldehid de Ley

Els butan-2,3-diacetals del gliceraldehid (coneguts amb el nom d'aldehids de Ley) han estat emprats amb certa freqüència donat que presenten alguns avantatges interessants. A diferència del 2,3-O-isopropilidengliceraldehid, l'aldehid de Ley no pateix problemes de racemització, no s'hidrata fàcilment i no polimeritza.

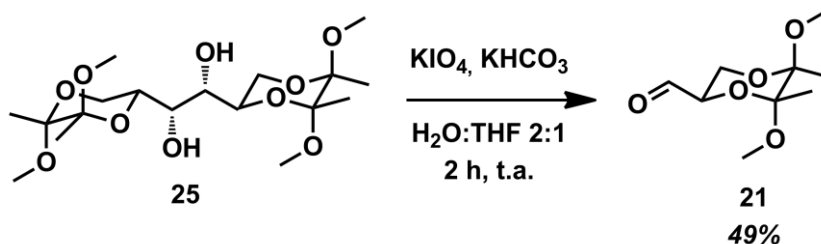
A partir del *chiral pool* es poden preparar ambdós enantiòmers de l'aldehid (**21** i **22**) en poques etapes de reacció. En concret, l'enantiòmer més emprat a partir del *D*-manitol (**21**), i l'altre (**22**), en una seqüència lleugerament més llarga, a partir de l'àcid ascòrbic⁶⁴. A més, a partir d'aquests es poden preparar sintèticament altres diastereòmers per epimerització, com per exemple **23**.

Ley *i col.* reportaren la reacció aldòlica entre l'acetofenona i l'aldehid **23**⁶⁵.



Esquema 27

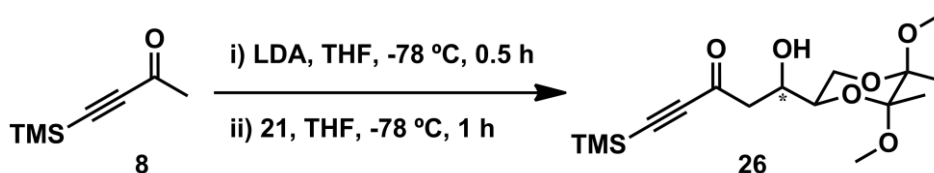
En el nostre cas, l'enantiòmer necessari per induir la configuració absoluta desitjada és l'aldehid **21**, el qual es preparà per trencament oxidatiu del diol **25**.



Esquema 28

En una primera fase, un cop preparat l'aldehid que determinaria la diastereoselectivitat del procés, es passà a assajar la reacció aldòlica amb la 4-trimetilsilil-3-butin-2-ona (**8**).

Les primeres proves utilitzant LDA generada a partir de DIPA i *n*-BuLi demostraren que l'aldol resultant **26** era molt inestable. S'assajaren diferents tractaments dels crús de reacció obtinguts però només es recuperaren material de partida **8** i productes de degradació. En un únic cas i sense cap motiu aparent, s'aconseguí aïllar un petit percentatge d'aldol **26** però aquest resultat no es va poder reproduir. Els resultats obtinguts a les proves més significatives es resumeixen a la Taula 4.



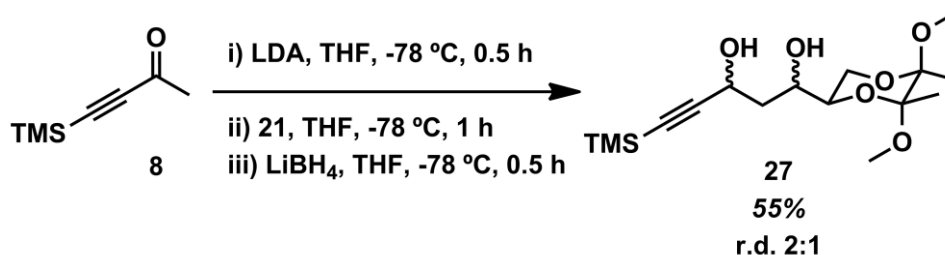
Entrada	Tractament	8	26 (%)
1	NH ₄ Cl sat.	Sí	11
2	H ₂ O	Sí	0
3	Tampó pH 7	Sí	0

Taula 4

Tot i que el producte aïllat presentava una elevada estereoselectivitat (únic diastereòmer per RMN de ¹H), no podíem afirmar quina era la diastereoselectivitat real de la reacció donat que la degradació observada podia estar emmascarant el resultat.

Per tant, s'obvià de moment la diastereoselectivitat de la reacció aldòlica i es decidí passar a avaluar si la diastereoselectivitat de la reacció de reducció dirigida *in situ*⁶⁶, ara un requisit obligatori, era elevada.

La reacció aldòlica seguida de reducció amb LiBH_4 forní el diol **27** amb un rendiment del 55% i una r.d. de 2:1.



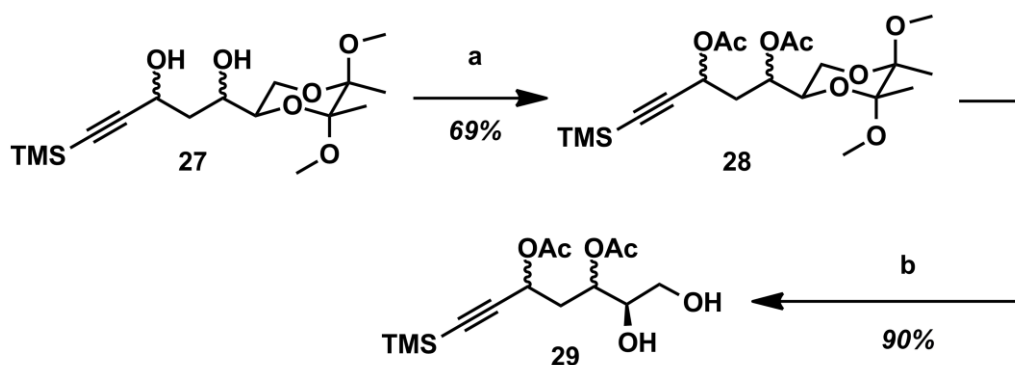
Esquema 29

Mitjançant aquesta aproximació s'havia aconseguit derivatitzar en el mateix medi de reacció l'aldol **26**, evitant així la seva degradació durant l'aïllament. Malgrat tot, la diastereoselectivitat era baixa.

Tot i aquest panorama poc encoratjador, es decidí comprovar si la ruta era capaç de generar els precursors de ciclació desitjats, fet que justificaria un estudi d'optimització més acurat del procés.

1.3.1.2. Intent de transformació de **27** en un precursor de ciclació

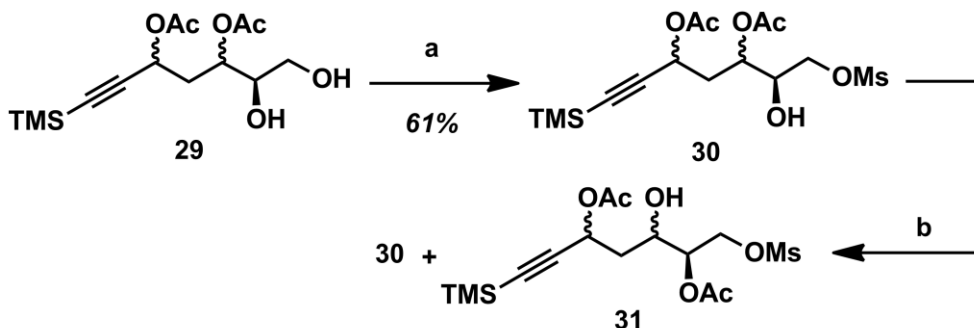
Degut a la seva simplicitat i facilitat de manipulació i purificació, la diacetilació semblà el procediment més adequat per a la protecció del diol **27**. Així, la reacció de diprotecció forní en un 69% el diol diacetilat **28**. A continuació, es procedí a desprotegir l'acetal. De les diferents metodiques existents⁶⁷, la utilització d'un àcid de Lewis com el TiCl_4 ^{67c} donà els millors resultats per al nostre substrat, arribant a rendiments de desprotecció del 90%.



(a) Ac_2O , NEt_3 , DMAPcat. , CH_2Cl_2 , 4 h, t.a.; (b) TiCl_4 , CH_2Cl_2 , 15 min, 0°C

Esquema 30

Un cop obtingut el tetraol diacetilat **29**, només calia transformar el 1,2-diol en epòxid. El tractament d'un monosulfonat amb un carbonat metàl·lic és un procediment àmpliament utilitzat⁶⁸. Així doncs, s'intentà aplicar aquesta metodologia al nostre substrat. En primer lloc, havíem de protegir selectivament l'hidroxil primari de tal manera que es transformés en un bon grup sortint. La mesilació forní els resultats esperats obtenint l'alcohol primari mesilat **30** amb un 61% de rendiment⁶⁹.



(a) MsCl , colidina, CH_2Cl_2 , 3.5 h, 0°C ; (b) Cs_2CO_3 , THF, 7 h, t.a.

Esquema 31

Malauradament, el tractament amb un equivalent de Cs_2CO_3 no conduí al resultat esperat. En comptes d'obtenir l'epòxid, el que s'obtenia era una mescla de material de partida i el producte de migració d'acetil (**31**).

Aquest resultat demostrà un error en l'elecció del grup protector. Tot i que un canvi de grup protector proporcionaria, tal vegada, la possibilitat de completar la construcció del precursor de ciclació amb èxit, en aquest moment es decidí

abandonar aquesta aproximació degut a la manca d'estereoselectivitat en la reacció aldòlica seguida de reducció, al elevat nombre d'etapes i als moderats rendiments obtinguts. A més, els resultats d'una via alternativa que s'estava estudiant en paral·lel estava proporcionant resultats molt més satisfactoris.

1.3.2. Auxiliars quirals externs

Aquesta aproximació es basava en induir la quiralitat a través del metall mitjançant l'ús d'un lligand quiral, concretament el DIPCl⁷⁰.

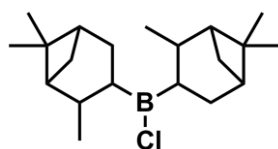
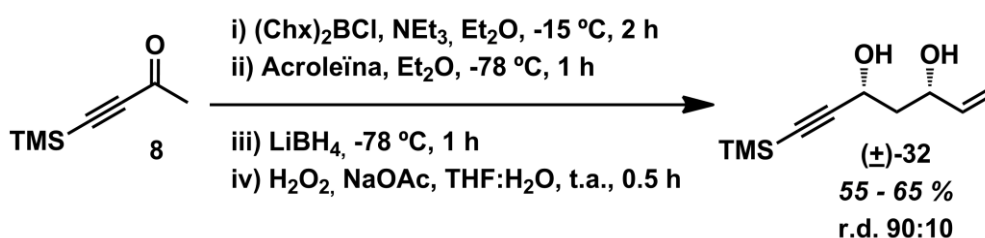


Figura 15

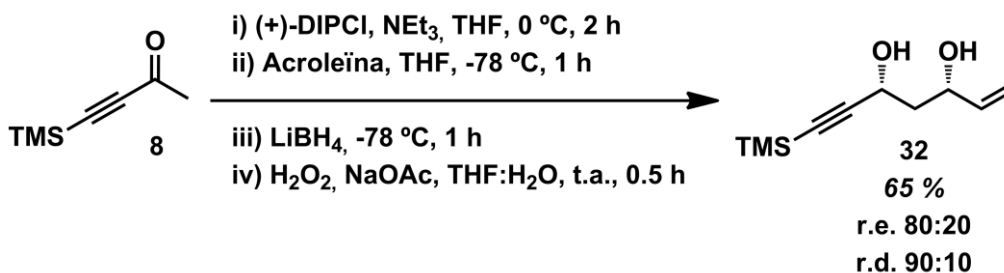
Iniciarem les proves utilitzant un àcid de Lewis anàleg aquiral, el Chx_2BCl . Aquesta manera de procedir ens proveiria d'una mescla racèmica del diol **32** que seria d'utilitat per determinar el e.e. en el cas de l'àcid de Lewis quiral.

Afortunadament, els resultats mediocres obtinguts anteriorment no es repetiren en aquest cas, i es va poder obtenir el diol desitjat amb un rendiment moderat i una diastereoselectivitat en la reducció dirigida de 90:10.



Esquema 32

En consonància amb la literatura, el reactiu per induir la configuració desitjada havia de ser el (+)-DIPCl⁷¹. Així doncs, s'iniciaren les proves i després de diferents experiments preliminars s'aconseguí portar la reacció aldòlica a una escala multi-gram amb èxit, obtenint rendiments del 65% amb una r.e. de 80:20 i una r.d. de 90:10.



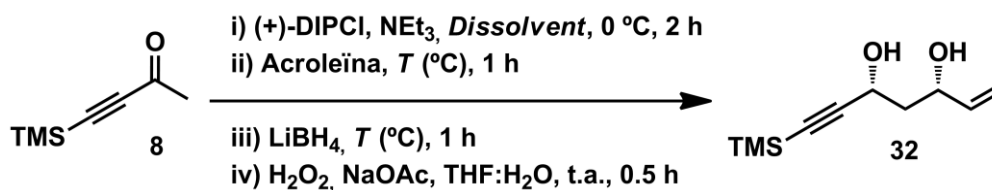
Esquema 33

Tot i els bons resultats, s'obtenia una mescla de quatre estereoisòmers (47% de rendiment global de l'estereoisòmer desitjat **32**), i a més, hi havien diferents aspectes experimentals que ens impulsaren a reoptimitzar les condicions experimentals.

1.3.2.1. Estudis d'optimització de la reacció aldòlica amb (+)-DIPCI

El nostre objectiu en aquest punt del projecte era revisar el màxim de variables que poguessin comportar un augment de l'estereoisòmer desitjat o bé una millora de les condicions de reacció per tal de facilitar el seu futur escalat. Per dur a terme aquesta tasca, es tingueren en compte diferents aspectes, com ara el temps d'enolització i de reacció, el dissolvent emprat, la temperatura del procés i les velocitats d'addició dels diferents reactius. En primer lloc, quedà clar en proves preliminars que les velocitats d'addició de l'acroleïna i del LiBH_4 s'havien de controlar mantenint les temperatures interiors estables a l'exotèrmia del procés. El fet d'instaurar velocitats d'addició superiors a les que l'exotèrmia del procés permetia comportà una reducció en el rendiment i en la r.d. tot i que la r.e. és mantingué inalterada.

Pel que respecta a l'impacte del dissolvent i de la temperatura de reacció, els resultats més significatius de les proves realitzades es resumeixen a la Taula 5.



Prova	Dissolvent	T (°C)	r.e. ^a	r.d. ^b	Rdt. (%)
1	THF	-95	80:20	90:10	69
2	THF	-78	80:20	90:10	65
3	THF	-50	79:21	82:18	37
4	CH ₂ Cl ₂	-78	79:21	80:20	67

^a R.e. determinat per HPLC en columna quiral del derivat dibenzoïlat **33**.

^b R.d. determinat per RMN de ¹H i corroborat per HPLC en columna quiral del derivat dibenzoïlat **33**.

Taula 5

En primer lloc s'avaluà la temperatura de reacció (entrades 1 – 3). Com es pot observar a l'entrada 2, la temperatura de reacció es pot augmentar com a mínim fins a -78 °C. La prova a -50 °C (entrada 3) no donà diferent enantioselectivitat, però si s'observà una lleugera davallada de la diastereoselectivitat i una disminució important del rendiment degut possiblement a la degradació de l'enolat o de l'aldolat de bor intermedi.

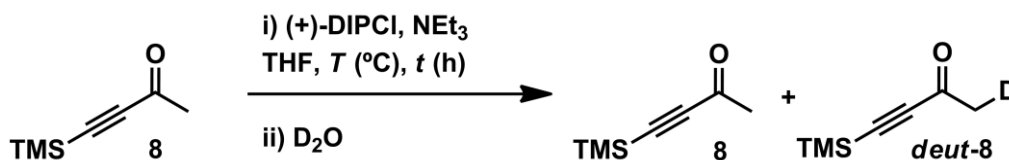
A més, s'avaluà l'impacte del dissolvent, observant que el THF i CH₂Cl₂ són dissolvents útils fornint rendiments sense diferències significatives (entrades 1 i 4). Tot i obtenir bons resultats en ambdós dissolvents, el CH₂Cl₂ mostrà una lleugera davallada de la diastereoselectivitat, mantenint invariable l'enantioselectivitat del procés.

Així, en aquest punt de la investigació, s'escolliren com a condicions de reacció les de l'entrada 3, utilitzant com a dissolvent THF, a -78 °C i ajustant les velocitats d'addició del procés a la temperatura interna de treball.

Un cop establertes les condicions de partida, passarem a estudiar els temps d'enolització i de reacció.

Així, estudiarem la formació de l'enolat de la cetona **8**. Per tal de determinar de manera qualitativa el grau d'enolització es decidí avaluar el temps d'enolització a diferents temperatures. Per això es realitzà un tractament de l'enolat amb aigua deuterada i es determinà per RMN de ¹H el percentatge d'incorporació de deuteri.

Malauradament, la integració no fou fiable i només poguérem determinar de manera qualitativa si s'observava cetona de partida o no. Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la Taula 6.



Entrada	T (°C)	t (h)	8	deut-8	Obs. ^a
1	-10	2	No	Sí	Rdt. quant.
2	-5	1	Traces	Sí	Conv. alta
3	-5	2	No	Sí	Rdt. quant.
4	5	2	No	Sí	Rdt. Baix
5	15	2	No	No	Degradació

^a Observacions realitzades a partir dels corresponents RMN de ¹H en D₂O. Senyals no quantificables.

Taula 6

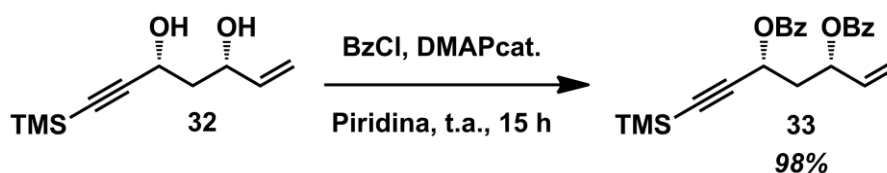
La deuteració de l'enolat era clarament efectiva entre -10 i -5 °C (entrades 1 – 3). Només s'observaren traces significatives de **8** a t = 1 h (entrada 2). Per contra, a temperatures superiors als 0 °C s'observà una degradació de l'enolat entre moderada (5 °C, entrada 4) i total (15 °C, entrada 5).

Per tant, podíem concloure que l'enolització era completa en 1 – 2 h de reacció a una temperatura entre -10 i -5 °C i que l'enolat era estable un mínim de 2 h. A més, la velocitat de l'addició de la base (NEt₃) sobre la solució de **8** i (+)-DIPCl havia de ser regulada per assegurar el control de la temperatura interna ja que a temperatures superiors als 0 °C (entrades 4 i 5) l'enolat degradava.

Finalment, per tal de corroborar les dades, es realitzà un últim experiment. Concretament, es reproduïren les condicions d'enolització emprades habitualment (-5 – 0 °C, 2 h). A continuació, la solució d'enolat es refredà a -78 °C i es filtrà sota atmosfera inert. El sòlid blanc filtrat (hidroclorur de trietilamina procedent de l'enolització) es rentà amb THF i s'assecà, recuperant el 100% del pes teòric, fet experimental que confirmava l'enolització quantitativa.

Definitivament, les condicions preferibles d'enolització eren a una temperatura de entre -10 i -5 °C durant un temps 1.5 – 2 h i eren coherents amb les emprades per Macdonald *i col.* amb **8**^{66d}.

Cal destacar, que per poder determinar la r.e., en no contenir cromòfors, es va haver de derivatitzar el diol **32**. La primera opció fou la dibenzoilació quantitativa. Aquest mètode va permetre establir els excessos enantiomèrics per HPLC en columna quiral. A l'Esquema 34 es mostren les condicions de reacció representant com a producte l'estereoisòmer majoritari.



Esquema 34

Alternativament, també es va preparar el diester de Mosher⁷² i es van confirmar per RMN de ¹H les estereoselectivitats observades.

1.3.2.2. Cristal·lització de **32**

Tot i l'èxit del procediment que es va aconseguir establir, dels quatre estereoisòmers generats només era d'interès el (3*S*,5*R*)-**32**. Així doncs, a falta de millores en l'estereoselectivitat de la reacció, es buscà un mètode d'enriquiment per a la mescla. Després de diverses proves, es descobrí que la cristal·lització en hexà del diol **32** (mescla d'estereoisòmers), prèviament separat de l'isopinocamfeol (lpcOH) i altres subproductes de reacció per columna cromatogràfica, permetia obtenir l'isòmer (3*S*,5*R*) com a sòlid blanc amb una r.e. superior a 98:2 (sense detecció dels isòmers *anti*).

Els rendiments foren moderats en funció de la relació molar **32**:lpcOH i dels volums d'hexà emprats. Les proves més significatives es resumeixen a la Taula 7.



Entrada	Hexà (mL/g 32)	Rdt. (%) Crist.	Rdt. (%) global	lpcOH (% molar)	e.e. 33 ^a	e.d. 33 ^a
1	15	46	30	0	> 98	100
2	3	60	37	0	96	99
3	6	38	24	4	> 98	100
4	6	31	20	16	> 98	100

^a E.e. i e.d. determinats per HPLC en columna quiral del derivat dibenzoïlat 33.

Taula 7

Com es pot observar a la Taula 7, la cristal·lització de **32** emprant entre 3 – 15 mL/g d'hexà permet obtenir un producte enantiomèric d'elevada qualitat (puresa > 98%) amb un rendiment del 30 – 37% (entrades 1 i 2). Per contra, la contaminació de la mostra amb un percentatge d'isopinocamfeol forní una reducció important del rendiment i aquesta podria ser la causa principal de la no cristal·lització del cru de reacció sense purificació prèvia (entrades 3 i 4). Tot i la davallada de rendiment, la qualitat i l'enantiopuresa del producte obtingut continuà sent elevada.

Finalment el procediment establert s'escalà a 40 g, obtenint satisfactòriament una quantitat important del diol **32** que permetia iniciar els estudis de preparació de precursors de ciclació.

Les possibles optimitzacions del procediment i millores, com per exemple l'eliminació de la purificació via columna cromatogràfica, s'ajornaren fins a una segona fase de desenvolupament.

1.4. Ciclació radicalària

Durant les últimes dècades l'ús de radicals com a intermedis reactius en síntesi orgànica s'ha incrementat significativament. En l'actualitat, els epòxids són uns substrats molt versàtils com a precursors de radicals⁷³.

Dintre d'aquest context, el clorur de bis(ciclopentadienil)titani(III) ($\text{Cp}_2\text{TiCl}\cdot$) ha destacat com a un dels reactius més poderosos en la formació d'enllaços C-C per via radicalària, especialment en apertures homolítiques d'epòxids, acoblaments pinacolínics de compostos carbonílics, ciclacions (3-*exo*, 4-*exo*, 5-*exo*, 6-*exo*, 6-*endo*, 7-*exo*, 7-*endo*), l'abstracció d'hidrogen, les reaccions de transferència de grup i les β -fragmentacions^{32, 74}. Probablement, una de les aplicacions més útils és la ciclació 5-*exo*.

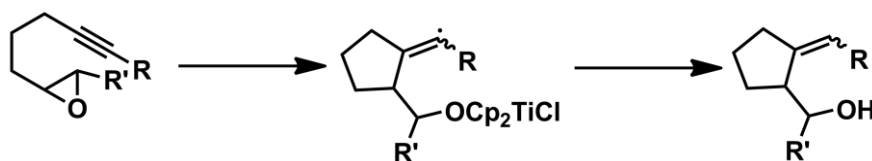
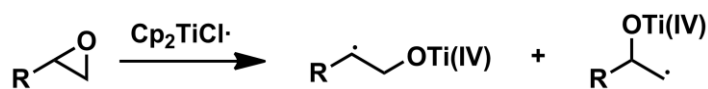


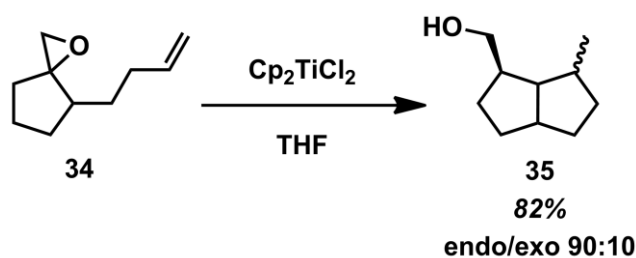
Figura 16

Nugent i Rajanbabu foren els primers químics orgànics en utilitzar els epòxids com a font de radicals funcionalitzats. Basats en els treballs de Kochi *i col.*, els quals suggerien la desoxigenació d'epòxids amb reactius de Cr(II) per via radicalària⁷⁵, reportaren la utilització de radicals de clorur de bis(ciclopentadienil)titani(III) per promoure l'apertura homolítica d'epòxids. Una de les característiques més importants d'aquesta reacció és l'elevada regioselectivitat en l'apertura de l'epòxid ja que, en la majoria dels casos, el radical més substituït es genera exclusivament⁷⁶. Així, l'estabilitat dels radicals de carboni esta governada pel grau de substitució (terciari > secundari > primari)⁷⁷ i per factors estereoelectrònics⁷⁸. Aquest comportament permet exercir un control per substrat del curs de la reacció.



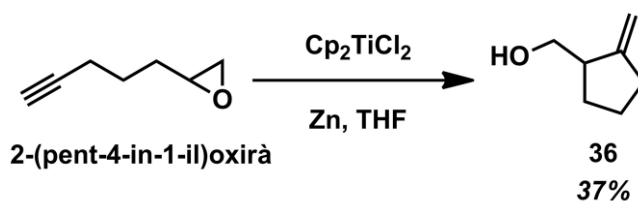
Esquema 35

En els seus primers treballs, Nugent i Rajanbabu publicaren la reacció de ciclació radicalària entre un epòxid i un alquè⁷⁹. La reacció fou realitzada sobre una sèrie d'epoxiolefines substituïdes demostrant que la metòdica era aplicable a substrats funcionalitzats. Els millors rendiments s'obtenien a partir d'epòxids que per apertura homolítica generaven radicals de carboni terciaris, els més estables.



Esquema 36

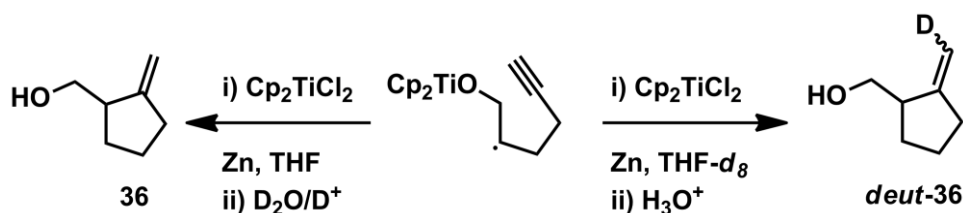
Arran d'aquests treballs, Nugent i Rajanbabu també publicaren la versió intermolecular⁸⁰. A més de la reacció de ciclació d'epoxialquens, aplicaren amb èxit la metòdica per a la desoxigenació d'epòxids altament funcionalitzats i per a la preparació d'alcohols a partir d'epòxids⁷⁶⁻⁷⁷. Malgrat els bons resultats observats per a la ciclació 5-exo radicalària d'epoxialquens, la metòdica forní rendiments modestos en epoxiacetilens, tal i com es mostra a l'Esquema 37 amb l'epoxiacetilè més simple, el 2-(pent-4-in-1-il)oxirà.



Esquema 37

En aquest cas particular, el segon radical de carboni generat arrel de la ciclació és un radical de tipus vinílic (vegeu la Figura 16 on $R = R' = H$), l'elevada reactivitat del qual podia estar darrera de la davallada important de rendiment.

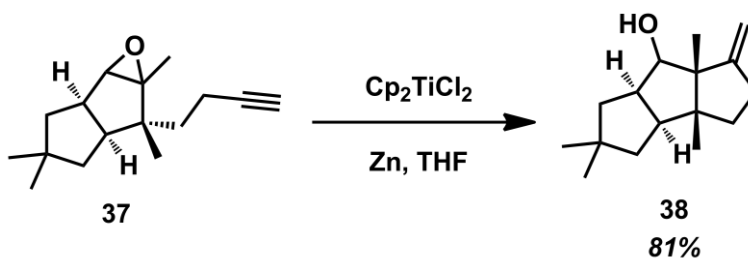
Aquesta suposició quedà demostrada quan Nugent i Rajanbabu realitzaren dos experiments paral·lels utilitzant per una banda THF- d_8 com a dissolvent, i per l'altra $\text{D}_2\text{O}/\text{D}^+$ com a tractament per aturar la reacció.



Esquema 38

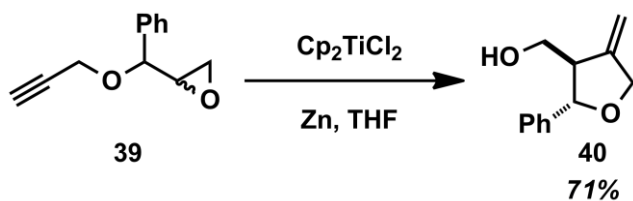
Així, no s'observà incorporació de deuteri sobre el metilè extern en realitzar la reacció en THF seguida de deuteròlisi. Per contra, quan la reacció es realitzà en THF deuterat, s'observà incorporació de deuteri sobre el metilè extern. Aquest fet experimental evidenciava que el radical vinílic generat era capaç de reaccionar homolíticament amb el dissolvent. Altres possibles reaccions secundàries desconegudes d'aquest radical vinílic podien estar darrera del baix rendiment.

Tot i els resultats descrits per Nugent i Rajanbabu, Clive *i col.*⁸¹ aplicaren amb bon rendiment la ciclació 5-*exo* d'epoxiacetilens sobre el compost **37**. La rigidesa del sistema bicíclic així com la generació d'un radical de carboni terciari en comptes d'un radical de carboni secundari podien estar darrera de la millora, evidenciant el poderós control per substrat que governa aquest tipus de transformacions.



Esquema 39

Un altre exemple destacable d'aquest tipus de reaccions és la preparació de furans. Roy *i col.* prepararen una sèrie de furans substituïts amb bon rendiments i bones diastereoselectivitats (on el grup hidroximetil queda en *trans* al que ja està fixat)⁸². Els efectes conformacionals i estereoelectrònics de l'àtom d'oxigen podien estar darrera de la millora de rendiment observada respecte els resultats de Nugent i Rajanbabu.



Esquema 40

La diastereoselectivitat observada experimentalment en aquest tipus de reaccions radicalàries es pot racionalitzar segons el model proposat per Houk *i col.*⁸³ i Beckwith *i col.*⁸⁴. En aquest model la diastereoselectivitat està governada per control de substrat, on la posició dels substituents i les interaccions 1,3-diaxials així com els possibles heteroàtoms presents en l'estructura de l'epòxid juguen un paper decisiu. Per exemple, en els epoxiacetilens acíclics substituïts en α a l'epòxid com **39**, es donen addicions 1,5-intramoleculares amb diastereoselectivitats relatives *trans*.

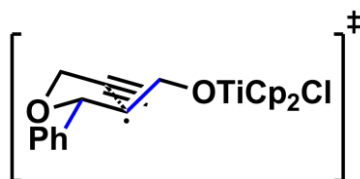
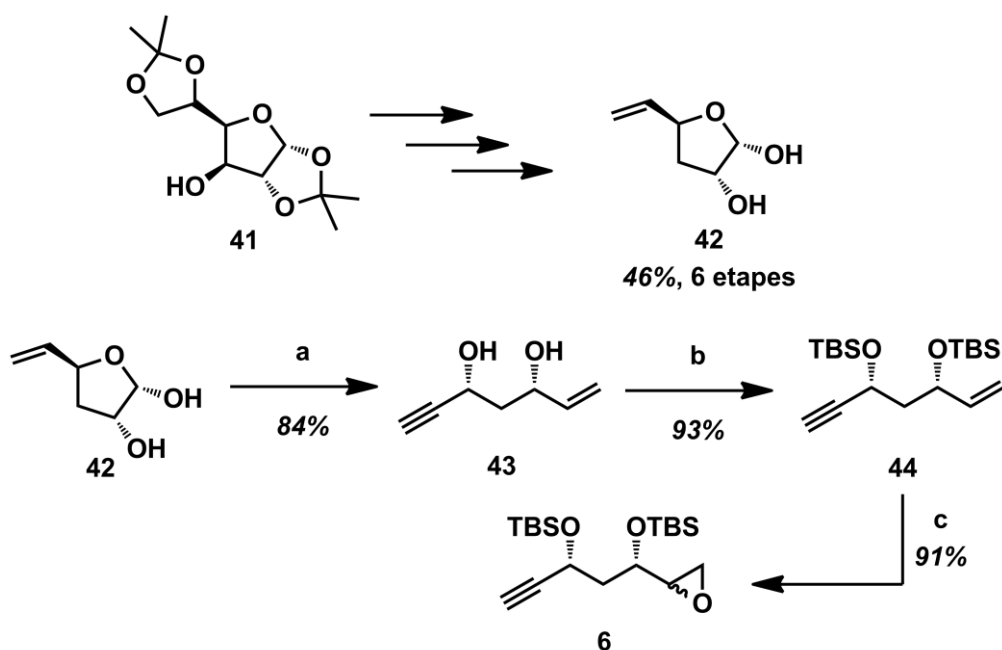


Figura 17

Per contra, en el cas d'addicions 1,6-intramoleculares d'epoxiacetilens acíclics substituïts en β a l'epòxid es donen addicions intramoleculares amb diastereoselectivitats relatives *cis*⁸⁵.

Gansäuer *i col.* estudiaren les diastereoselectivitats observades en epoxialquens i epoxiacetilens cíclics, podent racionalitzar-les sota el mateix model⁸⁶.

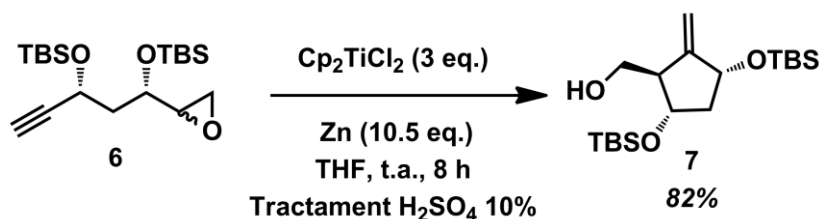
A més, demostraren com el rendiment de la ciclació 5-*exo* d'epoxiacetilens via radical terciari podia variar espectacularment en funció de l'estructura del substrat de partida. Així, la formació d'anells de 6 i 7 baules forní rendiments molt superiors a la formació d'anells de 5 baules o estructures acícliques (reacció intermolecular). Cal afegir que, com veurem en el capítol 2, Gansäuer *i col.* iniciàren una espectacular recerca que juntament amb les investigacions d'altres grups permeté ampliar notablement les aplicacions d'aquest tipus de química. Ziegler *i col.* partiren d'aquesta valuosa informació en el disseny d'una nova via d'accés a **1**³¹.



a) $(\text{MeO})_2\text{POCH}_2\text{COMe}$, K_2CO_3 , MeOH , t.a.; b) TBSOTf , 2,6-lutidina, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$; c) MCPBA , CH_2Cl_2 , t.a..

Esquema 41

Així, a partir de l'alcohol **41** prepararen l'epoxiacetilè **6** en nou etapes de reacció amb un rendiment global del 32%. En contra dels experiments anteriors, la reacció de **6** amb Cp_2TiCl_2 forní el compost **7** amb un rendiment del 82%. El rendiment era sorprenentment alt per a ser un procés que transcorria via un radical secundari a partir d'una molècula acíclica sense heteroàtoms en la cadena. La diastereoselectivitat relativa fou 100% *trans* en consonància amb els exemples reportats.



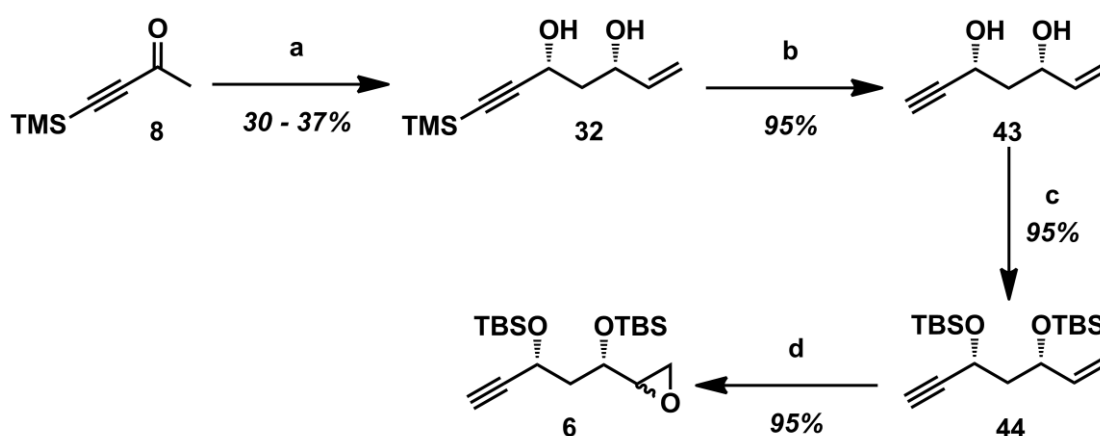
Esquema 42

Malauradament, els autors no van aconseguir la síntesi total de **1** a partir del compost **7** a causa dels problemes en la diferenciació dels èters de *tert*-butildimetilsilil i la introducció de la nucleobase.

És en aquest context, que decidirem preparar l'epoxiacetilè **6** a partir del diol **32**, amb la intenció d'assajar la reacció de ciclació radicalària i solucionar els possibles problemes per tal d'arribar a **1** des del compost **7**. L'objectiu principal en aquest punt del treball no era altre que intentar establir si aquesta ruta, que s'estava estudiant en paral·lel a les descrites en els apartats anteriors, reunia les condicions necessàries per a la preparació de **1**.

1.4.1. Transformació de **32** en el precursor de ciclació

Per simplificar el procés, es decidí abordar la preparació de l'epòxid descrit per Ziegler *i col.* com a primer objectiu. D'aquesta manera podríem assajar la reacció descrita com una primera prova de ciclació. Així, després de diferents intents i aproximacions s'aconseguí establir un procediment que permetia preparar la mescla diastereomèrica d'epòxids amb elevada puresa. Els resultats obtinguts en la seqüència sintètica desenvolupada es mostren a l'Esquema 43.



(a) i) (+)-DIPCl, NEt₃, THF, 2 h, 0 °C, ii) Acroleïna, 1 h, -78 °C, iii) LiBH₄, 1 h, -78 °C, iv) H₂O₂, NaOAc, THF:H₂O 3:1, 1 h, t.a.; (b) K₂CO₃, MeOH, 1 h, t.a.; (c) TBSCl, imidazol, CH₂Cl₂, 5 – 15 h, t.a.; (d) MCPBA, CH₂Cl₂, 15 h, t.a.

Esquema 43

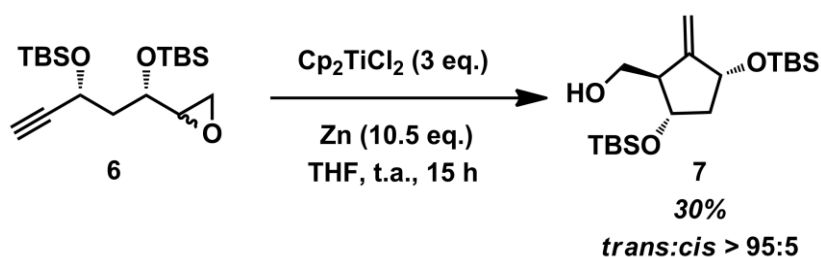
La dessililació de l'alquí seguida de la diprotecció de **43** com a èter de *tert*-butildimetilsilil forní el compost **44**. Finalment, el tractament amb un excés de MCPBA permeté l'epoxidació del doble enllaç amb una r.d. de 62:38.

Així, a partir de la cetona de partida **8** s'aconseguí arribar a l'epòxid **6** amb un rendiment global del 26 – 32%. Cal destacar que la configuració absoluta del nou centre generat no tindrà en principi impacte en la reacció de ciclació, ja que es tracta de la posició on es generarà el radical. Aquesta suposició fou posteriorment confirmada.

1.4.2. Reacció de ciclació radicalària amb Cp_2TiCl_2

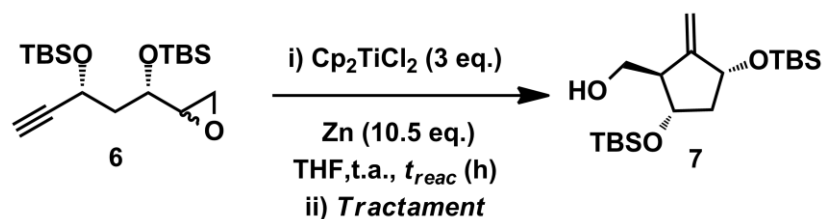
1.4.2.1. Reacció de ciclació amb **6**

Arribats a aquest punt, es disposava de material per poder abordar per primera vegada la reacció de ciclació radicalària, la qual, definiria en part l'èxit d'aquesta família d'aproximacions. En primer lloc, s'aplicaren les condicions descrites per Ziegler *i col.*. La reacció es va dur a terme sota les estrictes condicions descrites però s'obtingué un resultat molt inferior. L'estudi per RMN de ^1H del cru de reacció permeté observar una important degradació, on a més del producte d'eliminació reductiva de l'epòxid (**44**) no s'identificà cap altra estructura.



Esquema 44

Analitzant les condicions aplicades, s'identificà com a primer problema el tractament del cru de la reacció amb H_2SO_4 10%, un medi potser massa àcid per a l'èter de silici. Així, es decidí avaluar diferents tractaments, i alhora, el temps de la reacció ja que fins al moment, no es disposava de cap mètode fiable per al seguiment de la reacció i es desconeixia a quina velocitat evolucionava i si apareixien degradacions. Les proves es realitzaren a una escala de 0.5 mmol. Els resultats obtinguts a les proves més significatives es resumeixen a la Taula 8.



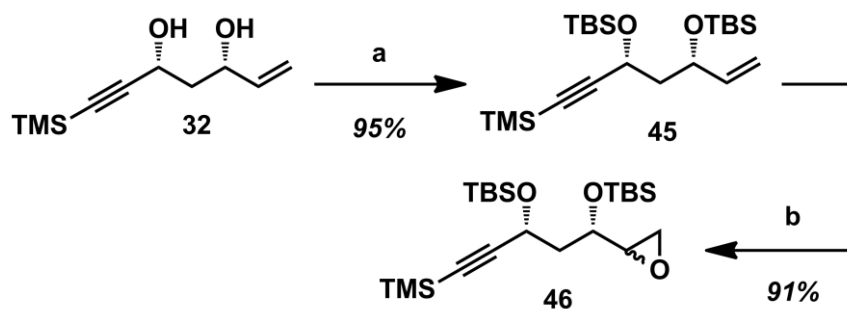
Entrada	Tractament	t_{reac} (h)	Rdt. (%)
1	H_2SO_4 10%	15	30
2	HCl 2 M	15	31
3	HCl 1 M	15	25
4	HCl 2 M	72	23
5	NH_4Cl sat.	15	50

Taula 8

De la Taula 8 es pot concloure que el tractament amb medi àcid fort pot rebaixar el rendiment en fins a un 25% (entrades 1 – 3 respecte l'entrada 5). L'allargament del temps de reacció més enllà de 15 h no produí cap increment en el rendiment de la reacció (entrades 2 i 4). El tractament amb una solució saturada de NH_4Cl demostrà ser el més efectiu (entrada 5). Finalment, es va poder constatar en totes les proves que la relació *trans:cis* obtinguda era $\geq 95:5$.

1.4.2.2. Reacció de ciclació amb 46

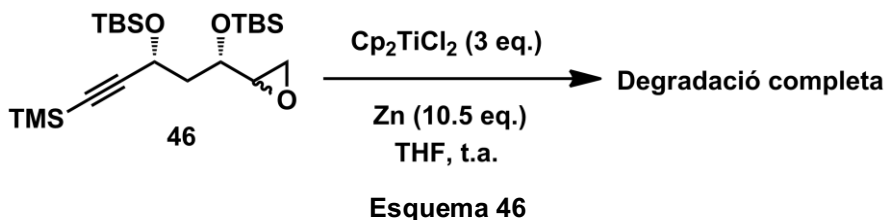
Com a últim recurs abans de passar a modificar les condicions de reacció pensàrem en assajar la reacció mantenint el grup trimetilsilil sobre l'alquí. Així, prepararem el corresponent epòxid mitjançant la seqüència sintètica que es mostra a l'Esquema 45.



(a) TBSCl (2.1 eq.), imidazol, THF, t.a., 15 h; (b) MCPBA (3 eq.), CH_2Cl_2 , t.a., 15 h.

Esquema 45

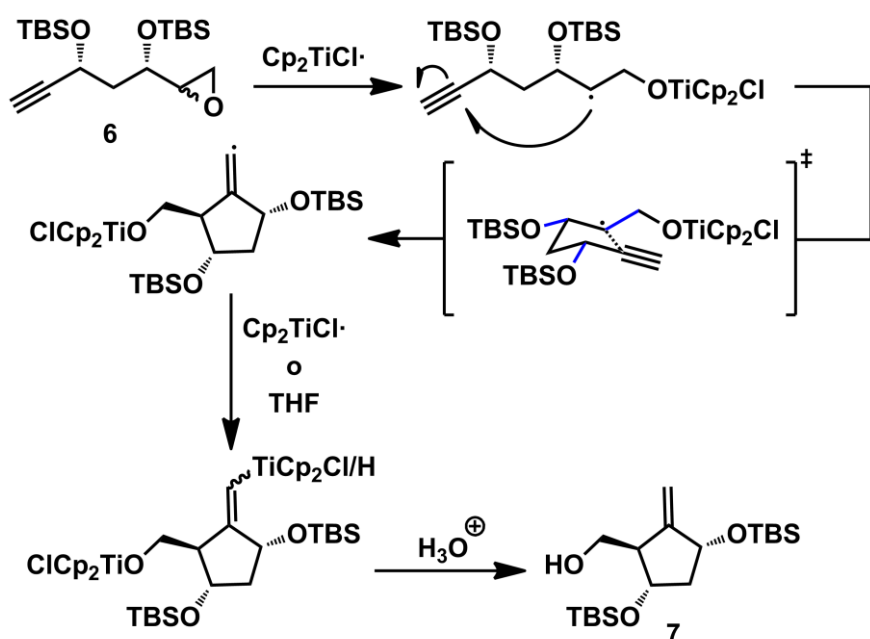
Un cop preparat el compost **46**, passarem a assajar la reacció de ciclació en les mateixes condicions experimentals que les emprades per al compost **6** (50% rendiment, entrada 5 de la Taula 8).



Tot i observar una desaparició completa del material de partida, no s'identificà cap producte de ciclació. L'alquí substituït amb trimetilsilil havia inhibit totalment la formació de producte de ciclació, provocant un número important de productes de degradació desconeguts (possibles polímers), on no es va poder identificar cap estructura en concret. O bé el grup trimetilsilil no permetia la formació de l'anell i el radical generat a partir de l'epòxid evolucionava per altres camins de reacció, o bé el radical vinílic generat després de ciclar era encara més inestable que quan en aquella posició hi havia un hidrogen. En vista dels resultats, s'abandonà la idea de mantenir el grup trimetilsilil a l'alquí.

1.4.2.3. Proposta mecanística

De les dades experimentals observades per al compost **6**, es pot assumir que la ciclació es dona seguint l'estat de transició previst tipus sobre on els grups *tert*-butildimetilsililoxi queden en disposició relativa *trans* respecte al radical β -titanoxi. Cal afegir que el radical vinílic pot evolucionar de dues maneres diferents, reaccionant homolíticament amb el dissolvent o bé sent capturat per un altre radical de titani ($\text{Cp}_2\text{TiCl}\cdot$).



Esquema 47

1.4.3. Resum i conclusions

En resum, podem afirmar que durant la nostra recerca no havíem estat capaços de reproduir els rendiments descrits per Ziegler *i col.*, ni tan sols després de les millores introduïdes en modificar el procediment original. D'altra banda, s'havia aconseguit ciclar amb èxit el compost **6**, i això obria per primera vegada possibilitats reals de completar una síntesi total de **1**.

1.5. Síntesi total de 1. Primera aproximació

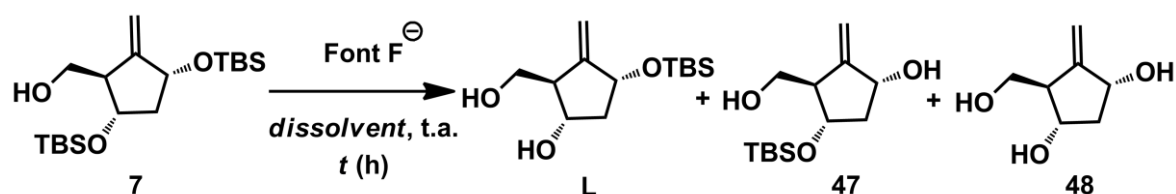
Arribats a aquest punt cal recordar que a partir del carbocicle **7** no s'havia aconseguit completar mai la síntesi del fàrmac. Tal com ja s'ha esmentat, un dels problemes era la diferenciació dels protectors de silici. Per això, el primer punt d'estudi fou la desprotecció selectiva d'un èter de silici sobre l'altre. Sobre el paper, la correcta diferenciació d'aquests èters permetria accedir a compostos que ja s'havien descrit com a precursors de **1**¹⁸.

1.5.1. Desprotecció selectiva d'èters de *tert*-butildimetilsilil

Una de les principals causes que l'únic intent de preparació de **1** per aquesta via fracassés fou la no diferenciació dels èters de *tert*-butildimetilsilil³¹. Amb l'objectiu de trobar condicions de desprotecció selectiva que ens permetessin diferenciar els dos èters de silici, es dissenyaren una sèrie de proves amb diferents fonts de fluorur (TBAF, TBAT) i algun medi àcid orgànic de força moderada (AcOH) per tal de reestudiar aquesta dessililació.

El TBAT és un fluorosilicat àmpliament utilitzat en química orgànica en reaccions de fluoració nucleofílica, com activador d'organosilans com a nucleòfils i també com agent d'acoblament en química de Pal·ladi (*cross-coupling*)⁸⁷. Un dels avantatges que presenta respecte altres fonts de fluorur com el TBAF és que no és higroscòpic. Per contra, és menys reactiu.

Basant-nos en la seva aplicació com activador d'organosilans, on el TBAT és efectiu en la dessililació d'enllaços C-Si, suposarem que podria actuar com a font de fluorur suau en la dessililació d'enllaços O-Si. Pensàvem que aquesta menor reactivitat exaltaria qualsevol diferència de reactivitat entre els èters de silici i, per això, l'escollirem com a candidat. Els resultats més significatius de les proves realitzades es resumeixen a la Taula 9.



Entrada	Dissolvent	Font F ⁻ (eq.)	t (h)	L* (%)	47 (%)	48 (%) ^a
1	THF	TBAF (1.50)	15	0	0	95
2	THF	TBAF (0.55) ^b	1	25	7	15
3	THF	TBAT (0.55)	7	47	9	15
4	AcOH 80%	-	5	0	0	30

^a El 5% de *cis,cis*-**7** (hidroximetil en *cis*) present en el material de partida sempre es transforma en el corresponent triol *cis,cis*-**48**.

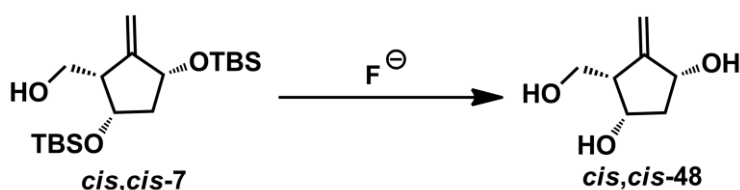
^b Quantitats estequiomètriques forniren quantitativament el triol **48**.

Taula 9

* El compost **L** manté la nomenclatura de la introducció general, on es present a l'Esquema 7.

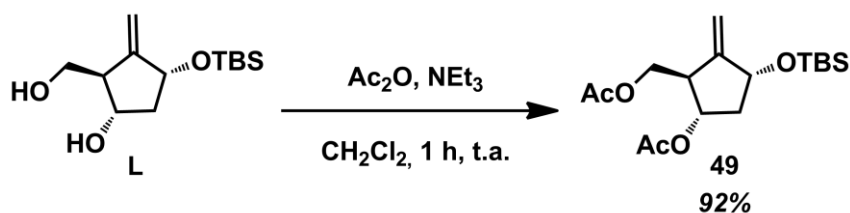
De la Taula 9 es pot concloure que les condicions de desprotecció selectiva més adients són utilitzant quantitats subestequiomètriques de TBAT (entrada 3). Malauradament, la reacció no sempre donà el mateix rendiment, i l'interval habitual és situà en un 36 – 50% de **L** + **47**. Aquest resultat suggeriria que no es tenien controlades totes les variables del procés ja que no érem capaços d'afinar el punt final de la reacció. Quantitats estequiomètriques de TBAF (entrada 1) o TBAT forniren de manera quantitativa el triol **48**. La utilització subestequiomètrica de TBAF donà una selectivitat inferior al TBAT (entrada 2). Finalment, la desprotecció en un medi àcid orgànic mostrà una carència total de selectivitat tot conduint al triol **48**.

Per últim, cal destacar que el carbocicle de configuració relativa 1,3-*cis*-3,5-*cis*-**7** (present en petites quantitats en el material de partida) sempre es desprotegí totalment transformant-se de forma quantitativa en el corresponent triol en tots els casos assajats.



Esquema 48

En totes aquestes proves, per tal de determinar quina era la posició desprotegida de manera majoritària, es procedí a l'esterificació del diol obtingut. D'aquesta manera, mitjançant RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , COSY i HETCOR es va poder determinar que l'èter de silici més làbil era el de la posició 5S.



Esquema 49

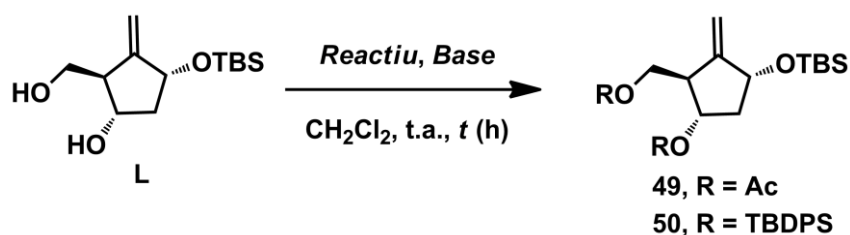
En resum, a partir d'aquest estudi havíem estat capaços d'establir una metòdica d'accés a carbocicles amb els hidroxils diferenciats.

Malgrat això, el rendiment era mediocre i la purificació s'havia de realitzar forçosament per cromatografia en columna. A més, l'hidroxil desprotegit selectivament era el de menor interès, per la qual cosa estàvem obligats a realitzar una seqüència de protecció/desprotecció per a preparar el corresponent alcohol precursor de la reacció de Mitsunobu on s'incorporaria la nucleobase. Malgrat tot, es continuà endavant amb l'objectiu de finalitzar la síntesi i aprofundir en el coneixement de les etapes finals del procés.

1.5.2. Transformació en un precursor per a la reacció de Mitsunobu

1.5.2.1. Diprotecció dels hidroxils lliures

En aquest punt, el nostre procediment i el procediment de la família de patents més importants conflüen. Tant es així, que existien unes condicions de reacció descrites que servien com a punt de partida¹⁸. Així doncs, iniciarem la preparació dels corresponents derivats mitjançant la diprotecció dels hidroxils lliures de **L**. Els grups protectors escollits foren el *tert*-butildifenilsilil i l'acetil. El grup *tert*-butildifenilsilil fou escollit perquè altres reaccions de Mitsunobu descrites sobre alcohols al·lílics similars apuntaven a que es tractava del millor grup protector per a l'hidroxil primari⁸⁸. El grup acetil fou escollit novament per la simplicitat de procediment e idoneïtat industrial. Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la Taula 10.



Entrada	Reactiu	Base	t (h)	Rdt. (%)	Prod. final ^a
1	Ac ₂ O	NEt ₃	1	92	49 (≥ 97:3)
2	TBDPSCI	Imidazol	4	88	50 (85:15)

^a Entre parèntesi s'indica la relació molar obtinguda respecte el producte de reacció de 47.

Taula 10

Com es pot observar a la Taula 10, la protecció s'aconseguí sense problemes en ambdós casos. L'acetilació (entrada 1) resultà ser el procediment de millor rendiment i puresa ja que permetia purificar de manera fàcil el producte derivat de la transformació de **47**, ítem que no s'aconseguí obtenir en la purificació cromatogràfica de **50** (entrada 2).

En resum, arribats a aquest punt, s'havien pogut preparar dos compostos d'interès, els quals es mostren a la Figura 18.

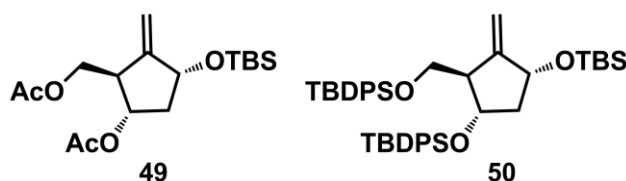
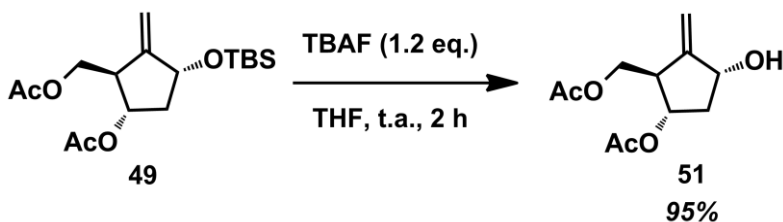


Figura 18

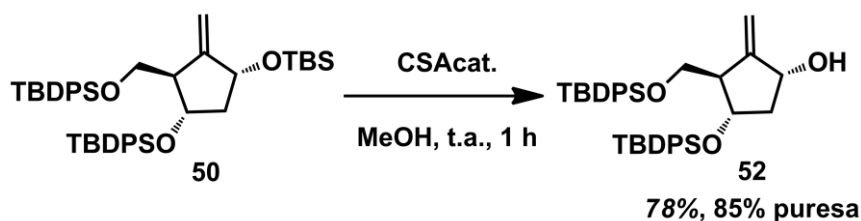
1.5.2.2. Desprotecció selectiva de l'èter de tert-butildimetilsilil

Així doncs, arribà el moment de desprotegir ortogonalment l'hidroxil que havia de ser objecte de la reacció de substitució nucleòfila amb la nucleobase. En el cas del compost diacetilat **49**, la desprotecció selectiva es basà simplement en la utilització de TBAF com a font de fluorur, tal i com mostra l'Esquema 50.



Esquema 50

En el cas del compost **50** els grups protectors no eren tan clarament ortogonals com en el cas anterior. S'havia d'emprar doncs algun mètode més selectiu. De l'extensa literatura descrita en aquest sentit, la utilització de (+)-CSA en quantitats catalítiques fou el mètode escollit⁸⁹. L'elecció resultà encertada donat que s'aconseguí desprotegir selectivament l'hidroxil desitjat amb un rendiment elevat.

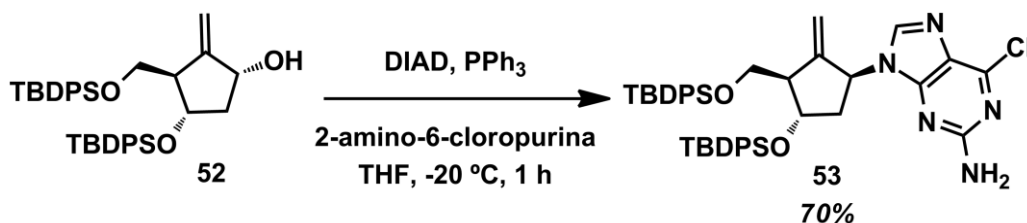


Cal destacar que **52** fou inseparable de la impuresa procedent de la transformació de **47**.

1.5.3. Reacció de Mitsunobu

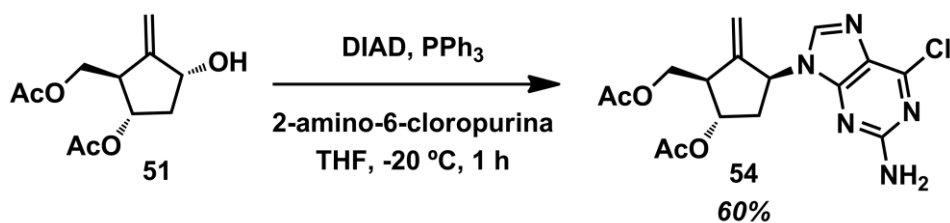
La reacció de Mitsunobu ha estat àmpliament utilitzada per substituir alcohols amb inversió de la configuració⁹⁰. La reacció de Mitsunobu sobre alcohols al·lílics és un cas especialment delicat, però els precedents favorables descrits en les patents originals avalaven aquesta transformació¹⁸.

Iniciàrem els estudis sobre els dos substrats obtenint ràpidament resultats satisfactoris. D'una banda, el carbocicle **52**, amb una puresa del 85%, reproduí la reacció descrita amb bons rendiments.



El compost **53** s'obtingué amb un rendiment del 70% i elevada puresa per cromatografia en columna en gel de sílice.

Les mateixes condicions de reacció foren utilitzades amb el compost **51** obtenint resultats lleugerament inferiors en rendiment.



Esquema 53

Cal destacar que **54** és difícilment purificable de l'òxid de trifenilfosfina generat durant la reacció, fins i tot per cromatografia en columna en gel de sílice.

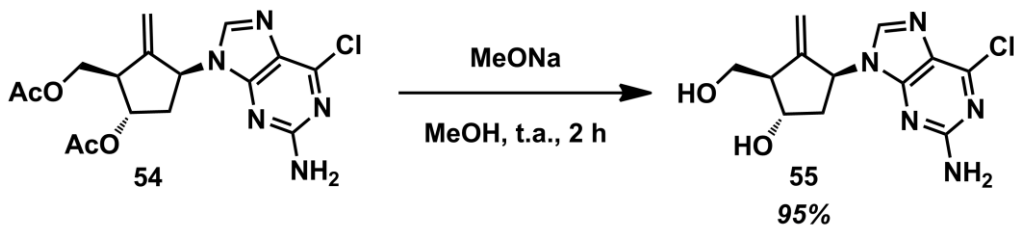
En aquest punt del treball, tot i que les condicions de reacció no havien estat optimitzades, s'havien pogut obtenir petites quantitats dels compostos **53** i **54**. Així, per tal de comprovar si la via permetia arribar a **1**, es decidí posposar l'optimització per a una segona fase de desenvolupament i continuar endavant la síntesi.

1.5.4. Etapes finals. Preparació de **1** a partir de **53** i **54**

Tot i que en el cas de **54** la hidròlisi directa tant de la posició 6 de la nucleobase com dels grups protectors acetil era possible en una sola etapa, es decidí estudiar per separat cada desprotecció.

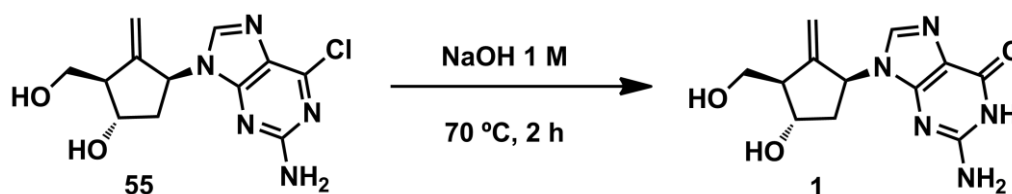
1.5.4.1. Transformació de **54** a **1**

El tractament de **54** amb MeONa forní el derivat clorat de **1** amb un rendiment elevat.



Esquema 54

Per últim, el tractament en medi bàsic amb un excés de NaOH conduí a una conversió completa del compost **55**. Tot i poder determinar la presència de **1** tant per RMN de ^1H com per espectroscòpia de masses, no es va poder establir el rendiment de la reacció amb garanties, degut principalment a l'escala de treball (20 mg) en la qual no aconseguirem aïllar el producte per cristal·lització. A més, el cru de reacció no es pogué purificar per cromatografia en columna, tant en gel de sílice com en fase reversa (C8 i C18). Cal destacar, a més a més, que es van detectar per ressonància més d'un subproducte de reacció.



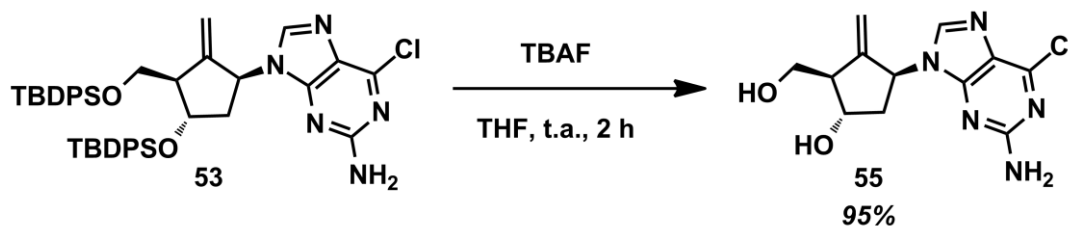
Esquema 55

Finalment, només calia demostrar si en el cas de **54** es podien desprotegir tots els grups protectors a la vegada. Aquest fet donaria a l'ús d'aquest grup protector (acetil) un cert avantatge sobre l'altre, tot i que el rendiment de la reacció de Mitsunobu fos d'entrada lleugerament inferior.

Com era d'esperar, el tractament de **54** amb un excés de NaOH permeté obtenir **1** però, com en el cas anterior, el rendiment exacte de la hidròlisi final no es va poder determinar degut als problemes de purificació del cru de reacció.

1.5.4.2. Transformació de **53** en **1**

La desprotecció dels èters de *tert*-butildimetilsilil es portà a terme amb TBAF i proporcionà **55** amb un rendiment pràcticament quantitatiu.



Esquema 56

Novament, el tractament bàsic amb NaOH 1 M permeté desprotegir la posició 6 de la nucleobase fornint **1** (vegeu l'Esquema 55), però tampoc en aquest cas vàrem ser capaços d'aïllar-lo en estat pur.

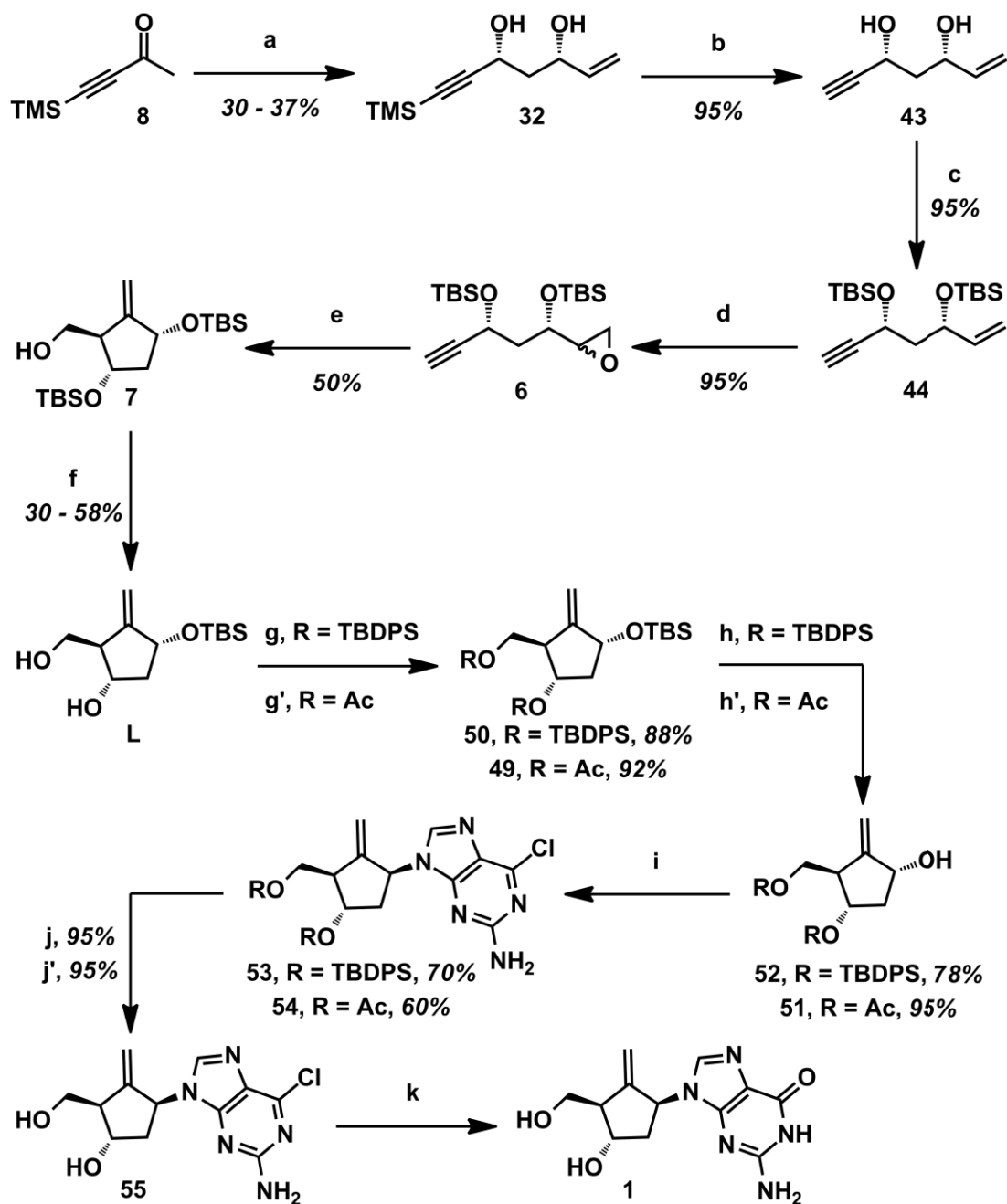
El fet de poder realitzar l'hidròlisi final en una sola etapa de reacció convertí el compost **54** en el substrat més adient per a continuar la síntesi. A més, es tractava del compost amb la via d'accés més simple i millor desenvolupada fins al moment.

1.6. Resum i conclusions

Per primera vegada havíem pogut establir dues síntesis totals de **1**. Així, la primera seqüència permetia transformar la cetona **8** en **55** amb un rendiment global aproximat del 2 – 4% en deu etapes de reacció a escala de laboratori. En el segon cas, el rendiment global estimat per a la preparació de **54** es situava en un 2 – 5% en nou etapes de reacció a escala de laboratori.

Tot i haver arribat al producte final i, per tant, haver establert quina seria la via d'accés en la que ens centràriem en les fases posteriors d'aquest treball, la realitat era que el procés tenia moltes mancances. Per una banda, i com a punt principal, no havíem estat capaços d'aïllar el producte final amb una certa qualitat. D'altra banda, la ruta tenia diversos problemes sintètics associats com ara el rendiment i la purificació de la reacció aldòlica i de la ciclació o la pobre selectivitat en la desprotecció selectiva dels èters de *tert*-butildimetilsilil. A més, era condició indispensable introduir un major grau d'inventiva en el procés, donat que tret de la reacció aldòlica seguida de reducció *in situ* per generar el diol **32**, la resta de la ruta ni aportava novetat ni tenia valor afegit sobre les ja existents.

Els procediments establerts amb les dades més significatives es mostren a l'Esquema 57.



(a) i) (+)-DIPCl, NEt_3 , THF, 2 h, 0 °C, ii) Acroleïna, 1 h, -78 °C, iii) $LiBH_4$, 1 h, -78 °C, iv) H_2O_2 , NaOAc, THF:H₂O 3:1, 1 h, t.a.; (b) K_2CO_3 , MeOH, 1 h, t.a.; (c) TBSCl, imidazol, CH_2Cl_2 , 5 – 15 h, t.a.; (d) MCPBA, CH_2Cl_2 , 15 h, t.a.; (e) Cp_2TiCl_2 , Zn, THF, 15 h, t.a.; (f) TBAT, THF, 7 h, t.a.; (g) TBDPSCI, NEt_3 , DMAPcat., CH_2Cl_2 , 15 h, t.a.; (g') Ac_2O , NEt_3 , DMAPcat., CH_2Cl_2 , 1 h, t.a.; (h) (+)-CSAcac., MeOH, 1 h, t.a.; (h') TBAF, THF, 2 h, t.a.; (i) 2-amino-6-cloropurina, DIAD, PPh_3 , THF, 1 h, -20 °C; (j) TBAF, THF, 1 h, t.a.; (j') MeONa, MeOH, 0.5 h; (k) NaOHaq., 1.5 h, 70 °C.

Esquema 57

En aquest context, passarem a optimitzar la seqüència per millorar-la, introduint inventiva i transformant-la en un procés apte per a un futur desenvolupament industrial.

CAPÍTOL 2

Optimitzacions, desenvolupament i determinació de la ruta

ÍNDEX

2. OPTIMITZACIONS, DESENVOLUPAMENT I DETERMINACIÓ DE LA RUTA	72
2.1. Plantejament de millores	72
2.2. Desenvolupament i millora de la ruta	74
2.2.1. Reacció aldòlica. Millora de la purificació de 32	74
2.2.2. Monoproteccions de 32 i 43	75
2.2.2.1. Monoprotecció com a èter de <i>tert</i> -butildimetilsilil. Estudis preliminars	76
2.2.2.1.1. Estudi del dissolvent.....	77
2.2.2.1.2. Estudi de la base	78
2.2.2.1.3. Estudi de la temperatura	79
2.2.2.1.4. Monoprotecció de 43	79
2.2.2.2. Elucidació estructural	80
2.2.3. Monoprotecció com a èter de <i>tert</i> -butildifenilsilil	81
2.2.4. Monoprotecció com a èter de triisopropilsilil	82
2.2.5. Monoproteccions com a esters de benzoïl	82
2.2.5.1. Monobenzoïlació de 32	83
2.2.5.2. Monobenzoïlació de 43	84
2.2.5.3. Proves de desprotecció i enriquiment dels diols monobenzoïlats amb DBU	85
2.2.6. Resum i conclusions	86
2.3. Preparació de precursors de ciclació amb els hidroxils diferenciats .	86
2.3.1. Preparació de 70	87
2.3.2. Preparació de 71	88
2.3.3. Preparació de 72 i 73.....	89
2.3.4. Preparació de 74	90
2.3.5. Preparació de 75	91
2.4. Reacció de ciclació radicalària estequiomètrica amb Cp_2TiCl_2	91
2.4.1. Ciclació radicalària estequiomètrica amb grups protectors diferenciats	91
2.4.2. Optimització de variables de la reacció de ciclació estequiomètrica.....	93

2.4.2.1. Estabilitat	93
2.4.2.2. Concentració de la reacció	95
2.4.2.3. Velocitat d'addició del radical.....	96
2.4.2.4. Metall	97
2.4.2.5. Dissolvent	97
2.4.2.6. Avaluació d'impureses	99
2.4.2.7. Resum i conclusions.....	103
2.5. Reacció de ciclació radicalària catalítica amb Cp_2TiCl_2	104
2.5.1. Proves catalítiques preliminars	105
2.5.1.1. Versió estequiomètrica vs versió catalítica	105
2.5.1.2. Proposta mecanística	107
2.5.1.3. Optimització de la reacció de ciclació catalítica amb el sistema Metall/colidina·HCl.....	108
2.5.1.4. Optimització de la reacció de ciclació catalítica amb el sistema Metall/colidina/TMSCl.....	111
2.5.2. Reacció de ciclació catalítica finalitzada per transferència d'hidrogen	113
2.5.3. Resum i conclusions	116
2.6. Estudi de la reacció de Mitsunobu.....	116
2.6.1. Preparació de 51	117
2.6.2. Reacció de Mitsunobu amb el compost 51	118
2.6.2.1. Estudi de l'aïllament de 54.....	120
2.6.2.1.1. Intents de cristal·lització directa del cru	121
2.6.2.1.2. Pretractament del cru seguit de cristal·lització.....	122
2.6.3. Resum i conclusions	124
2.7. Hidròlisi final. Preparació de 1	124
2.8. Determinació de la ruta definitiva	127
2.8.1. Canvi de grup protector. Intermedi sòlid	127
2.8.1.1. Protecció de l'hidroxil primari	128
2.8.1.2. Desprotecció de l'èter de <i>tert</i> -butildimetilsilil	129
2.8.2. Hidròlisi final: modificació de l'estratègia	131
2.8.2.1. Introducció.....	131
2.8.2.2. Hidròlisi final en dues etapes	132
2.8.2.2.1. Hidròlisi de la posició 6.....	133

2.8.2.2.2. Hidròlisi de 113. Obtenció de 1.....	134
2.8.3. Valor afegit del nou procediment sintètic	135
2.8.3.1. Estudi comparatiu de 112 i 54	136
2.8.3.2. Ordre de les etapes finals.....	137
2.9. Resum i conclusions.....	138

2. OPTIMITZACIONS, DESENVOLUPAMENT I DETERMINACIÓ DE LA RUTA

Com s'ha detallat en el capítol 1, havíem establert un procediment per a la preparació de **1**. Tot i això, la realitat era que aquest procediment no havia estat assajat a escales grans i en moltes etapes ni tant sols a escala de gram.

A més, únicament la generació enantio- i diastereoselectiva del diol **32** i la desprotecció selectiva amb TBAT eren innovadores, donat que la resta del procediment era una adaptació amb major o menor èxit de diferents metodiques descrites a la literatura. Finalment, érem conscients dels baixos rendiments d'algunes de les etapes com per exemple, la reacció de ciclació, així com el fet de passar pel compost **L**, el qual es troba reivindicat a una patent i no pot ser fabricat industrialment durant el període que cobert per l'esmentada patent¹⁸ (vegeu l'Esquema 7).

Tots aquests factors ens impulsaren a pensar una sèrie d'optimitzacions/modificacions per tal d'adaptar la ruta a un procediment industrial, tant a nivell sintètic com a nivell d'aïllament i purificació. A més, calia introduir certa inventiva addicional amb l'objectiu d'aportar valor afegit i poder protegir la ruta mitjançant una patent amb garanties. Aquest fet era de vital importància, ja que si no aconseguíem obtenir un procés viable amb certs avantatges sobre l'original, no tindria cap sentit no reproduir la patent original quan el fàrmac passés a ser genèric.

2.1. Plantejament de millores

Per tal de dur a terme aquesta tasca ens plantejarem una sèrie d'objectius prioritaris. Aquests foren:

a) Preparació de **32**

D'una banda, en la reacció aldòlica seguida de reducció per generar el diol **32** no calia introduir inventiva, però si era necessari introduir un sistema de purificació que permetés evitar la purificació cromatogràfica.

En una síntesi de tipus lineal, llarga i amb baixos rendiments, l'escalat de la primera etapa seria independent de la resta, amb l'objectiu de produir suficient material per a desenvolupar la ruta.

b) Preparació del precursor de ciclació

Donat que la diferenciació dels hidroxils després de la ciclació havia estat problemàtica, es pensà en introduir-la a través d'una protecció ortogonal del diol **32**. Pensàvem que això també podria proporcionar millores en la reacció de ciclació. Ara bé, atès que no hi havien precedents en la literatura les possibilitats d'èxit eren incertes.

c) Reacció de ciclació

A més de profunditzar en la metòdica i adaptar-la a epòxids amb els hidroxils diferenciats, ens plantejarem com a objectiu augmentar el rendiment de la reacció i transformar la versió actual, no apta per a la producció industrial, en una versió catalítica més adequada als nostres propòsits.

d) Reacció de Mitsunobu

L'objectiu principal en aquest punt era buscar substrats alternatius patentables, els quals haurien d'introduir una sèrie d'avantatges respecte els ja coneguts. La millora del procés d'aïllament era clau donat que els sistemes de purificació utilitzats fins aleshores no eren aptes industrialment per a obtenir un producte final amb la qualitat necessària per a ser comercialitzat.

En aquest context, la recerca de possibles millores de la reacció emprant diferents grups protectors a l'hidroxil primari o diferents nucleobases ens podria desmarcar de la competència en aquest punt.

e) Hidròlisi final

Finalment s'hauria d'estudiar la hidròlisi final a **1**, de la qual no es tenien dades útils. L'aïllament del compost, la puresa i la seva forma cristal·lina serien objecte d'estudi.

2.2. Desenvolupament i millora de la ruta

2.2.1. Reacció aldòlica. Millora de la purificació de **32**

Tal com ja s'ha esmentat en el capítol anterior, el cru de reacció obtingut era una mescla complexa on a més dels quatre diols estereoisomèrics, vàrem poder identificar traces del material de partida **8** reduït a alcohol i isopinocamfeol generat durant l'oxidació (2 equivalents per equivalent de diol **32**). Tot i no ser capaços d'identificar-ho, no descartàvem la presència d'acroleïna reduïda a alcohol o d'algun polímer tant de la cetona de partida com de l'acroleïna.

En primer lloc, es va optar per assajar la cristal·lització directa del cru de reacció. En concret, s'intentà cristal·litzar en MeOH, EtOH, *i*PrOH, acetona, THF, metil isopropil cetona (MIK), AcOEt, TBME, toluè, hexà, heptà, H₂O i mescles tant miscibles com immiscibles dels esmentats dissolvents. En tots els casos els resultats foren negatius, i és que, com ja coneixíem, la presència d'isopinocamfeol inhibia la cristal·lització de **32**.

Fidels a aquesta observació, passarem a desenvolupar un procés que ens permetés eliminar l'isopinocamfeol del cru de reacció. En primer lloc es va optar per intentar la separació per destil·lació⁹¹ però, tant els intents de destil·lació per arrossegament de vapor com la destil·lació fraccionada, no van permetre eliminar l'isopinocamfeol del cru de reacció (l'empobriment d'isopinocamfeol al cru de reacció era mínim). Altres tècniques de destil·lació es van descartar en no poder ser aplicades en un hipotètic procés industrial.

La següent estratègia fou optar per la separació per extracció líquid-líquid. Després d'assajar nombroses mescles de dissolvents i observar la partició tant d'isopinocamfeol com de **32** entre les fases, s'aconseguí establir un sistema bifàsic mescla de tres dissolvents que permetia extreure en la fase apolar la major part de l'isopinocamfeol. A més, el sistema era capaç d'extreure totalment els diastereòmers *anti* de **32** mentre que la pèrdua de **32** en la fase apolar era acceptable. A la pràctica, aquest sistema permetia en tres extraccions obtenir un cru de reacció amb prou puresa per ser cristal·litzat directament.

Així, es demostrà que per relacions molars **32**:isopinocamfeol $\leq 1:0.30$ la cristal·lització en heptà fornía amb èxit el diol **32** amb la qualitat desitjada. Els resultats més representatius obtinguts durant l'escalat es mostren a la Taula 11.

Entrada	Rel. Molar cru ^a	Rel. Molar Faq. 3 ^a	Rdt. crist. (%)	Rdt. global (%)	Puresa (%)	e.e. 32 (%) ^b
1	1.0:1.87	1.0:0.20	29	24	> 99	≥ 98
2	1.0:2.23	1.0:0.31	31	26	> 99	95
3	1.0:2.17	1.0:0.21	36	27	> 99	≥ 97
4	1.0:2.33	1.0:0.16	42	31	> 99	≥ 98

^a Relació molar **32**:isopinocamfeol determinades per RMN de ¹H a la fase aquosa 3.

^b Determinació per RMN de ¹H a partir del corresponent derivat de Mosher.

Taula 11

Com es pot observar a la Taula 11, en tots els casos s'aconseguí cristal·litzar el cru de reacció tractat. Tot i això, en coherència amb el comportament observat anteriorment (vegeu la Taula 7 del capítol 1), les restes d'isopinocamfeol afectaven molt el rendiment de la cristal·lització.

Finalment comentar que, en aquestes cristal·litzacions, enlloc d'hexà s'utilitzà heptà (més segur, econòmic i menys tòxic) ja que en proves preliminars no s'observaren diferències entre ells.

Així doncs, en aquest punt del treball, s'havia aconseguit substituir la purificació cromatogràfica del procediment original (30 – 37% rendiment després de cristal·litzar) per un sistema d'extracció líquid-líquid (24 – 31% rendiment després de cristal·litzar) tot mantenint la qualitat del compost **32**. Els avantatges pràctics del procés superaven amb escreix la lleugera pèrdua de rendiment respecte al procés original.

2.2.2. Monoproteccions de **32** i **43**

La monoprotecció selectiva de 1,3-diols com **32** no es trivial i, a dia d'avui, no es coneixen metodiques d'aplicació general, tan sols n'hi ha descrites per a casos particulars.

En concret, no es coneix cap exemple de monoprotecció selectiva entre un alcohol al·lílic secundari i un alcohol propargílic secundari. En aquest context, cal esmentar que Danishefsky *i col.* han descrit un dels pocs exemples on s'aconsegueix la protecció selectiva d'un alcohol secundari (no propargílic) respecte d'un alcohol secundari al·lílic⁹².

En el nostre cas, la monoprotecció del diol **32** o del diol desililat **43** era condició obligatòria per tal d'aconseguir substrats precursors de ciclació amb els hidroxils diferenciats. Òbviament, no es podia afirmar que una protecció selectiva introduïa inventiva, però sí que faria innovador el procediment en conjunt degut a la no trivialitat del cas que es presentava i al valor afegit que podia proporcionar a la ruta sintètica.

Els dos hidroxils en qüestió haurien de presentar, en teoria, petites diferències de pK_a degut a la diferent hibridació en α a cadascun d'ells⁹³.

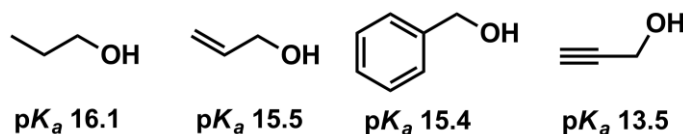


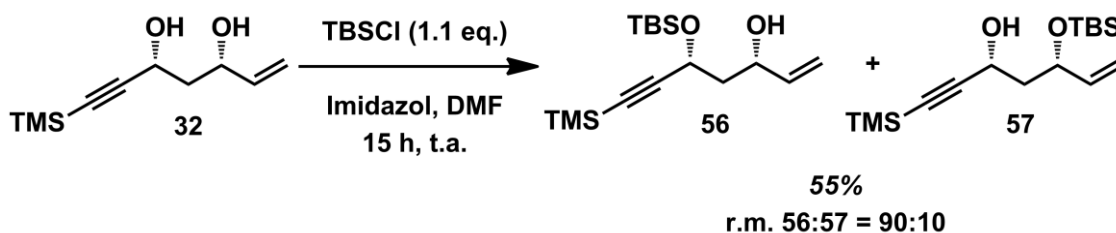
Figura 19

L'objectiu d'aquest estudi fou aprofitar aquesta diferència de pK_a al nostre favor.

2.2.2.1. Monoprotecció com a èter de *tert*-butildimetilsilil. Estudis preliminars

Per tal d'accedir a la diferenciació ortogonal dels hidroxils, es plantejà l'estudi de la reacció dels diols **32** i **43** amb els èters de silici ja que, fins al moment, només s'havia dut a terme la reacció de ciclació amb el compost **6**, on és protegiren ambdós hidroxils com a èters de *tert*-butildimetilsilil.

Iniciàrem l'estudi amb el diol **32**. Concretament, assajarem la reacció de sililació a temperatura ambient en DMF com a dissolvent, emprant 1.1 equivalents de TBSCl i imidazol com a base.

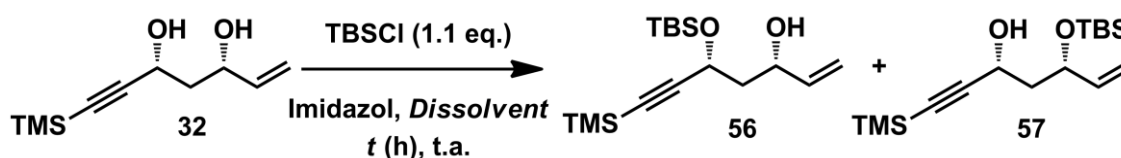


Esquema 58

Davant la nostra sorpresa, aquestes condicions inicials foren selectives per a la monoprotecció, obtenint un 55% de rendiment del producte de monoprotecció i un 11% del producte de diprotecció (**45**). Malauradament, a més de quedar diol de partida sense reaccionar, la monoprotecció no era del tot regioselectiva, obtenint com a productes de monoprotecció una mescla de **56** i **57** en una relació molar de 90:10. El grup protector reaccionava preferentment amb l'hidroxil propargílic, tal i com calia esperar.

2.2.2.1.1. Estudi del dissolvent

Un dels primers factors que es va avaluar va ser l'efecte del dissolvent sobre la selectivitat de la reacció. Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la Taula 12.



Entrada	DMAP (%)	Dissolvent	t (h)	56 (%) ^a	57 (%) ^a	45 (%)
1	10	THF	6	67	≤ 3	11
2	10	CH ₂ Cl ₂	5.5	57	≤ 3	19
3	0	THF	6	64	≤ 3	17

^a Percentatges determinats per RMN de ¹H.

Taula 12

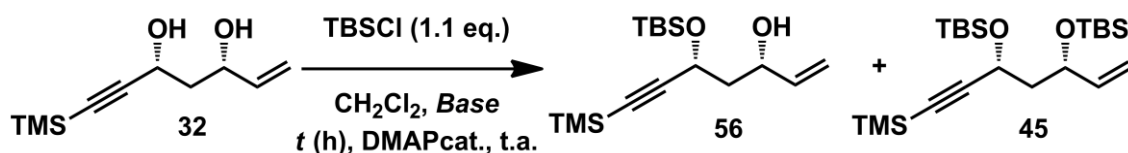
Tant en THF (entrades 1 i 3) com en CH₂Cl₂ (entrada 2) es reproduí de manera aproximada la selectivitat entre el producte de monoprotecció i el producte de diprotecció.

A més a més, ambdós dissolvents forniren amb total selectivitat el producte de monoprotecció de la posició propargílica, no detectant el seu regioisòmer per RMN de ^1H . La utilització de DMAP com a catalitzador no reportà diferències significatives (entrades 1 i 3).

Així doncs, amb una simple variació del dissolvent s'havia aconseguit obtenir una total regioselectivitat en la monoprotecció. Aquest fet era de gran importància ja que representava la diferenciació ortogonal del sistema 1,3-diòlic.

2.2.2.1.2. Estudi de la base

En aquest punt del treball, decidirem abordar l'estudi de l'efecte de la base sobre la selectivitat i rendiment de la reacció. Les proves es realitzaren en CH_2Cl_2 , un dels dissolvents que donà una regioselectivitat total de monoprotecció en l'apartat anterior. Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 13.



Entrada	Base	t (h)	56 (%)	57 (%)	45 (%)
1	Imidazol	5.5	57	≤ 3	19
2	DIPEA	15	35 ^a	Mescla ^a	30
3 ^b	NEt ₃	4	N.D.	Mescla	N.D. ^b
4 ^b	Pir ^c	15	N.D.	Mescla	N.D. ^b

^a Mescla determinada qualitativament per RMN de ^1H sobre el producte aïllat. No quantificada.

^b Prova no aïllada. Determinació de la mescla qualitativament sobre el cru de reacció per CCF.

^c La prova es realitzà utilitzant piridina com a base i dissolvent.

Taula 13

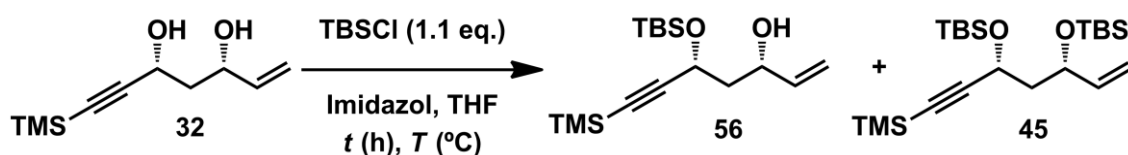
Malauradament la utilització de bases orgàniques més fortes com ara la DIPEA (entrada 2) i la NEt₃ (entrada 3) comportà una pèrdua molt important de la selectivitat entre el producte de monoprotecció i el de diprotecció. A més, es pogueren observar mescles de productes de monoprotecció, demostrant que la monoprotecció de **56** enfront de **57** també havia perdut regioselectivitat.

Les condicions de reacció foren reproduïdes en THF com a dissolvent obtenint resultats similars.

Finalment es decidí realitzar una prova utilitzant piridina com a base i dissolvent (entrada 4). Els resultats obtinguts foren decebedors, observant una absència total de selectivitat entre el producte de monoprotecció i el de diprotecció.

2.2.2.1.3. Estudi de la temperatura

Finalment es procedí a avaluar l'efecte de la temperatura sobre la reacció que estàvem estudiant. Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 14.



Entrada	$T \text{ (}^\circ\text{C)}$	$t \text{ (h)}$	56 (%) ^a	45 (%) ^a
1	0	3	N.D. ^b	N.D. ^b
2	15	6	67	11
3	30	15	60	8

^a Percentatges determinats per RMN de ¹H sobre el cru de reacció.

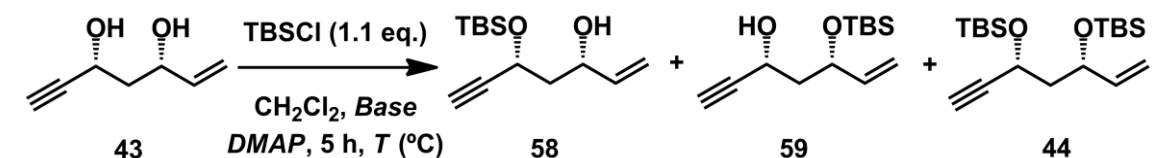
^b Prova no aïllada. Conversió de material de partida a producte menyspreable per CCF.

Taula 14

Les condicions de reacció desenvolupades no foren útils a 0 °C. La conversió de la reacció en aquestes condicions fou menyspreable (entrada 1). Pel que fa a la reacció a 30 °C (entrada 3) no s'observaren diferències significatives. Així doncs vam concloure que la reacció es podia dur a terme en l'interval de temperatura 15 – 30 °C però no a temperatures inferiors.

2.2.2.1.4. Monoprotecció de 43

A continuació passarem a avaluar el comportament del diol desililat **43** davant una selecció de les condicions de reacció estudiades per al compost **32**. Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la Taula 15.



Entrada	TBSCl (eq.)	Base (eq.)	DMAP (%)	T (°C)	58 (%) ^a	59 (%) ^a	44 (%)	43 (%)
1	1.6 ^b	DIPEA (1.7)	10	15 – 35	50	3	11	36
2	1.1	Imid. (1.2)	0	15	54	≤ 3	10	36
3	1.1	Imid. (1.2)	10	15	53	≤ 3	10	37

^a Percentatges determinats per RMN de ¹H sobre el producte aïllat.

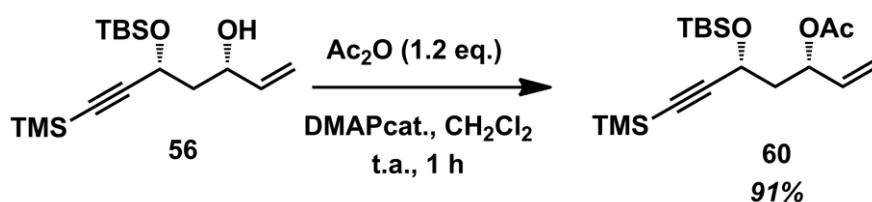
^b 2 càrregues de clorur de tert-butildimetilsilil (1.1 + 0.5 eq.).

Taula 15

En aquest cas, a diferència del compost **32**, la utilització de bases fortes com ara la DIPEA (entrada 1) forní millor selectivitat de monoprotecció *versus* diprotecció (compareu amb la entrada 2 de la Taula 13). No obstant, la conversió fou baixa i calgué addicionar més TBSCl (+0.5 equivalents) i augmentar la temperatura de reacció (35 °C) per arribar a rendiments de **58** acceptables. La regioselectivitat entre els productes de monoprotecció fou lleugerament inferior (r.m. **58:59** = 97:3). La utilització d'imidazol com a base (entrades 2 i 3) amb o sense DMAP va reportar novament els millors resultats i les millors selectivitats (no es detectà el regioisòmer monoprotegit a la posició al·lílica **59** per RMN de ¹H). En aquest cas, els rendiments foren lleugerament inferiors als obtinguts per a **32**. No s'assajà la reacció en THF ni s'estudià l'efecte de la temperatura ni dels equivalents de TBSCl emprats.

2.2.2.2. Elucidació estructural

Amb l'objectiu de demostrar en quina posició s'estava produint la monoprotecció, es preparà el derivat acetilat de **56**, i es va poder determinar per RMN de ¹H que l'hidroxil lliure era l'al·lílic.



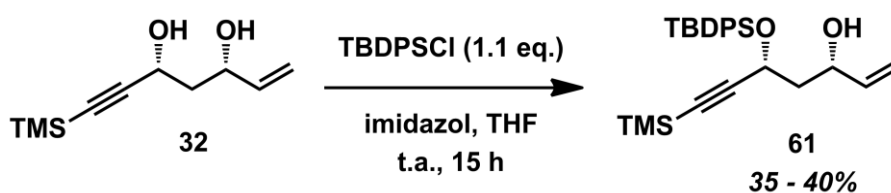
Esquema 59

En resum, aquests resultats demostraven que es poden diferenciar ortogonalment els dos hidroxils per monoprotecció selectiva de la posició propargílica. A més, la metòdica, tot i que amb rendiments moderats, era aplicable tant al diol **32** com al diol desililat **43**. Aquesta reacció obria tot un ventall de possibilitats per a la ruta sintètica en estudi.

2.2.3. Monoprotecció com a èter de *tert*-butildifenilsilil

En vista de l'èxit obtingut a la monoprotecció com a èter de *tert*-butildimetilsilil, decidirem aplicar la metòdica a altres protectors de silici, com ara els èters de *tert*-butildifenilsilil.

El resultat no fou el desitjat, ja que la reacció fou clarament inferior en rendiment i selectivitat entre productes de monoprotecció i diprotecció (relació molar 4:1). D'altra banda, la regioselectivitat per la posició propargílica es mantingué, observant un únic producte de monoprotecció (RMN de ^1H).



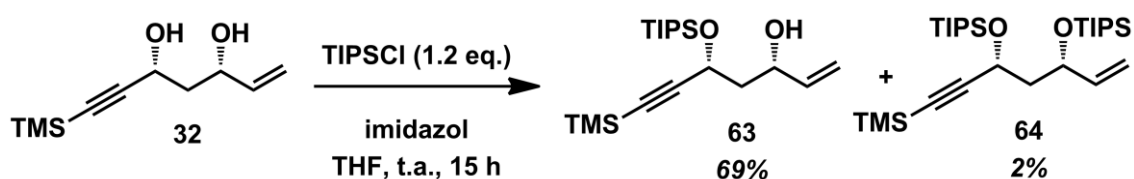
Esquema 60

L'augment del nombre d'equivalents de protector i temperatura no milloraren el resultat. L'ús de bases més fortes (DIPEA) i altres dissolvents (CH_2Cl_2) tampoc introduí novetats. Sempre s'obtenien baixos rendiments i un important percentatge del producte de diprotecció **62**.

Tot i que els resultats obtinguts no eren els esperats, vàrem poder obtenir un producte de bona qualitat mitjançant una purificació cromatogràfica. No es procedí a estudiar millores.

2.2.4. Monoprotecció com a èter de triisopropilsilil

Com a últim protector de silici escolliren l'èter de triisopropilsilil. Les condicions desenvolupades anteriorment foren útils en aquest cas, superant fins i tot els resultats obtinguts amb els èters de *tert*-butildimetilsilil.



Esquema 61

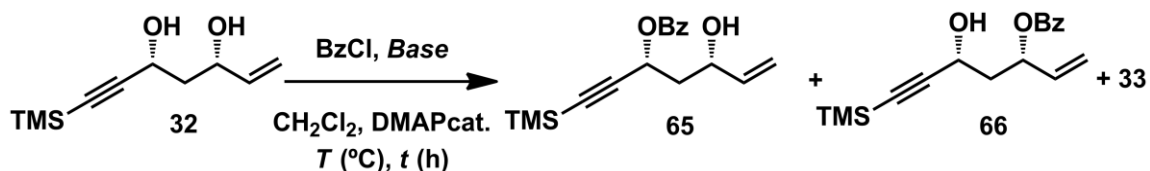
Novament s'observava una total regioselectivitat entre productes de monoprotecció, arribant a un rendiment lleugerament superior que en el cas de **56**. A més, la diprotecció en aquest cas fou clarament inferior, degut suposadament a l'impediment estèric que introduïa el grup triisopropilsilil.

2.2.5. Monoproteccions com a esters de benzoïl

Durant el desenvolupament de la derivatització (dibenzoïlació quantitativa) per conèixer els excessos enantiomèrics del diol **32**, es va observar que en algunes condicions de benzoïlació no s'aconseguia la transformació quantitativa al producte de dibenzoïlació, podent fins i tot identificar per CCF l'hipotètic producte de monoprotecció. Basats en aquesta observació, i en els bons resultats obtinguts amb els èters de silici, es decidí estudiar la monobenzoïlació.

2.2.5.1. Monobenzoïlació de **32**

Iniciarem els estudis amb **32** utilitzant com a dissolvent CH_2Cl_2 amb diferents bases i temperatures segons les observacions realitzades durant les proves de derivatització del mateix diol. Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la Taula 16.



Entrada	BzCl (Eq.)	Base	T (°C)	t (h)	65 (%) ^a	66 (%) ^a	33 (%) ^a
1	1.1	Imidazol	15	2	74	8	18
2	1.05	DIPEA	15	1	75	8	14
3	1.00	DIPEA	0	1.5	80	7	13

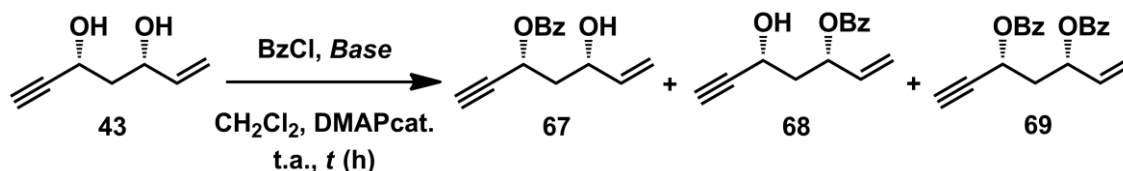
^a Relacions molars determinades per RMN de ¹H sobre el cru de reacció.

Taula 16

Com es pot observar a la Taula 16, la diprotecció utilitzant quantitats equimolars de clorur de benzoïl era important independentment de les condicions de reacció emprades. El problema més greu observat en la transformació fou la regioselectivitat entre productes de monoprotecció, donat que en tots els casos, tant si s'utilitzà una base feble (entrada 1) com forta (entrades 2 i 3), s'observà el producte de monoprotecció a la posició al·lílica **66**. A diferència de les proteccions com a èter de *tert*-butildimetilsilil, la reactivitat observada era extraordinària, arribant a conversions completes i tenint que reduir la quantitat de clorur de benzoïl a 1.00 equivalents per tal de reduir el producte de diprotecció. Paradoxalment, i possiblement degut a aquesta gran reactivitat, s'obtenia una mescla de productes de monoprotecció. No s'avaluà l'efecte del dissolvent ni de la concentració de la reacció.

2.2.5.2. Monobenzoïlació de **43**

Donat que per al diol **32** no es trobaren millors condicions que les descrites a la Taula 16, es pensà en utilitzar el diol **43** per veure si presentava millor selectivitat. Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la Taula 17.



Entrada	BzCl (eq.)	Base (1.2 eq.)	DMAP (%)	t (h)	Rdt. (%)	67 (%) ^a	68 (%) ^a	69 (%)
1	1.1	Imidazol	10	15	47	31	16	24
2	1.1	DIPEA	0	1	59	52	7	4
3	1.1	DIPEA	0	15	77	71	6	4
4	1.1	DIPEA	10	1	75	64	11	7
5	1.05	DIPEA	10	1.5	72	64	8	10

^a Relacions molars estimades per RMN de ¹H.

Taula 17

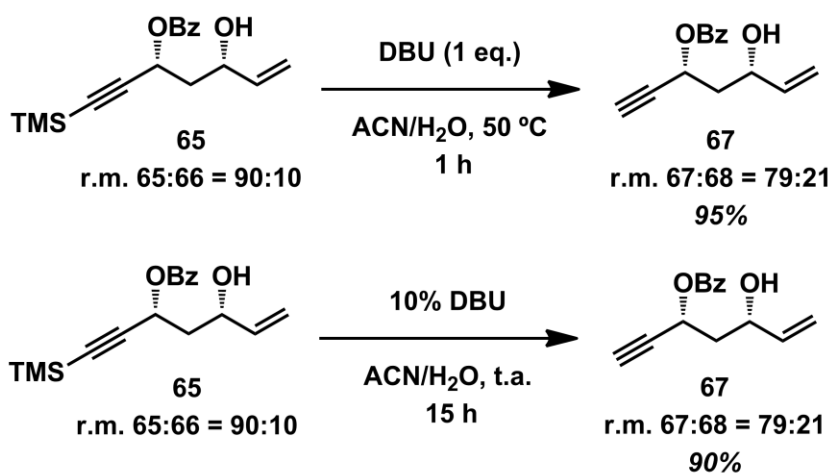
Novament, en totes les condicions de reacció assajades s'observà com a subproducte de reacció la monoprotecció a la posició al·lílica (**68**). La utilització de les condicions de reacció optimitzades per als èters de silici, a diferència del que passava amb la monobenzoïlació de **32**, conduïren a pitjors resultats amb una regioselectivitat mediocre entre productes de monoprotecció (r.m. = 66:34) i baixa selectivitat enfront la diprotecció (2:1) (entrada 1). L'ús de bases més fortes com ara la DIPEA reportà resultats similars als observats amb **32**. El millor resultat s'obtingué utilitzant DIPEA com a base, sense DMAP a temperatura ambient i a temps llargs de reacció (entrada 3). En aquestes condicions s'obtenien els millors rendiments de reacció (77%) i la millor regioselectivitat entre productes de monoprotecció (r.m. = 92:8). Per contra, si s'utilitzava DMAP com a catalitzador calia reduir els equivalents de BzCl i limitar el temps de reacció controlant el punt final de la reacció segons el perfil cromatogràfic. No s'avaluaren altres dissolvents, temperatures o concentracions de reacció. En cap de les proves assajades s'observà una conversió completa de la reacció.

En definitiva, amb aquestes proves s'havia aconseguit desenvolupar una metòdica que permetia preparar derivats monobenzoïlats dels diols **32** i **43**. Malauradament, en aquest cas, la qualitat del producte obtingut era inferior, ja que no assolien un control total sobre la regioselectivitat de la monoprotecció. Els productes de monoprotecció **65/66** i **67/68** no foren separables per cromatografia en columna en gel de sílice.

2.2.5.3 Proves de desprotecció i enriquiment dels diols monobenzoïlats amb DBU

El diol **32** havia reportat els millors rendiments per a la reacció de monobenzoïlació, obtenint les mateixes selectivitats que **43**. A més de la necessitat d'enriquir aquest substrat, s'havia de tenir en compte que el mètode de dessililació de l'alquí emprat habitualment podria no ser compatible amb els esters de benzoïl. Per tal d'esbrinar si aquesta hipòtesi era certa, es realitzà una prova de desprotecció de **65** en les condicions emprades habitualment (K_2CO_3 cat.). Com era d'esperar, el grup protector fou làbil a les condicions de reacció i s'obtingué com a producte el diol **43** de manera quantitativa.

Per tal de poder realitzar aquesta transformació, calia doncs, canviar les condicions de reacció. La solució fou utilitzar DBU com a base en una mescla d'acetonitril:aigua 95:5⁹⁴.



Esquema 62

El mètode de desprotecció forní el producte desililat amb bons rendiments, tant si s'emprava la DBU de manera estequiomètrica com catalítica. Per desgràcia, la regioselectivitat obtinguda en la protecció de la posició propargílica es veia afectada, i la migració parcial de benzoat feia caure la relació molar de 90:10 a 79:21.

Així doncs, malauradament, en aquestes condicions el producte perdia riquesa. Per tant, per no reduir encara més la regioselectivitat calia realitzar la monobenzoïlació sobre el diol desililat **43** (rendiment inferior al diol **32**).

2.2.6. Resum i conclusions

Arribats a aquest punt, es decidí aturar aquí la recerca de condicions de reacció per a la monoprotecció dels 1,3-diols **32** i **43**. Per una banda, havíem estat capaços de desenvolupar una metòdica que havia permès preparar tres compostos monoprotegits amb total regioselectivitat a la posició propargílica com a èters de silici. A més, aquesta mateixa metòdica ens havia permès accedir amb bona selectivitat (tot i que no total) a la monobenzoïlació de la posició propargílica.

El següent objectiu era preparar, a partir d'aquests quatre compostos, epòxids amb l'objectiu d'assajar la reacció de ciclació radicalària. Un cop determinada la millor combinació de grups protectors, es procediria a reestudiar, si fos necessari, les condicions de monoprotecció.

2.3. Preparació de precursors de ciclació amb els hidroxils diferenciats

Així doncs, vàrem decidir dissenyar la síntesi de sis compostos que ens permetrien obtenir un primer recull d'informació. Calia tenir en compte que en aquest tipus de ciclacions la diastereoselectivitat està determinada per substrat i que, per això, seria útil preparar-ne tota una varietat de compostos. A la Figura 20 s'indiquen les seves estructures.

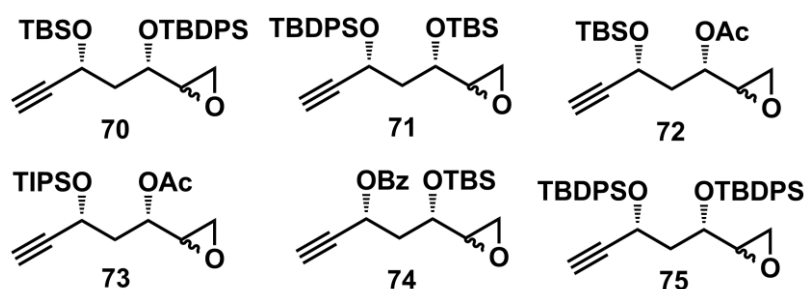
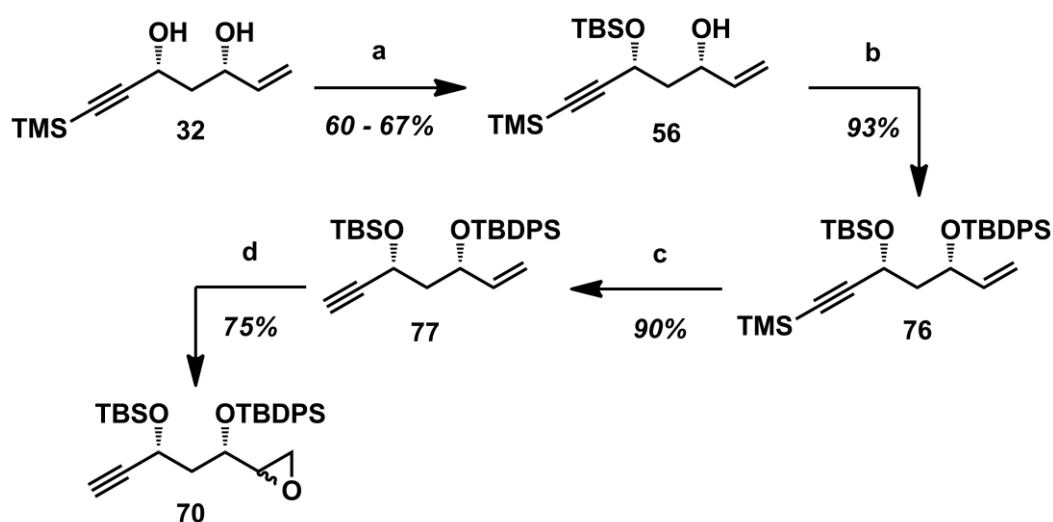


Figura 20

Mentre que **75** permetria estudiar l'efecte estèric de grup protector enfront **6**, els substrats diferenciats **70**, **71**, **72**, **73** i **74** haurien de demostrar la versatilitat i limitacions de la reacció. En concret, **71** i **74** serviren per determinar la importància del grup protector a la posició propargílica respecte **6**, mentre que **70** i **72** haurien de permetre determinar la importància del grup protector a la posició al·lílica respecte **6**. El compost **73** serviria com a model d'epòxid amb els dos grups protectors substituïts respecte **6**.

2.3.1. Preparació de **70**

El precursor de ciclació **70** es preparà seguint la seqüència sintètica que es mostra a l'Esquema 63.



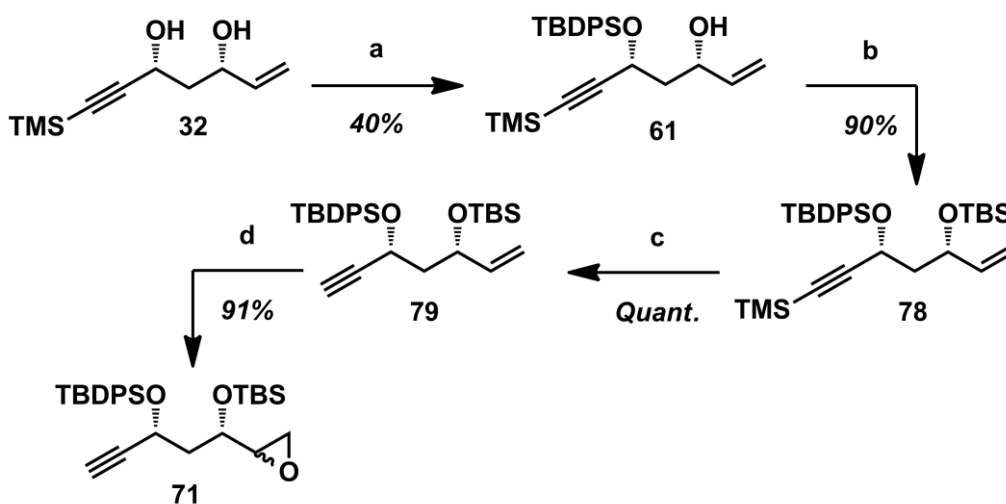
(a) TBSCl (1.1 eq.), imidazol, THF, t.a., 6 h; (b) TBDPSCI (1.4 eq.), imidazol, THF, t.a., 6 h; (c) K_2CO_3 (0.5 eq.), MeOH, t.a., 1 h; (d) MCPBA (6 eq.), CH_2Cl_2 , t.a., 15 h.

Esquema 63

Així, a partir del producte de monoprotecció **56**, es protegí sense problemes l'alcohol al·lílic com a èter de *tert*-butildifenilsilil obtenint amb bon rendiment el compost **76**. A continuació s'eliminà el grup trimetilsilil per metanòlisi catalítica per obtenir el compost **77** amb un rendiment del 90%. L'epoxidació final del doble enllaç es va veure dificultada suposadament pel volum estèric del grup protector TBDPS i calgué un gran excés de MCPBA per fornir en un 75% el precursor de ciclació **70**. La purificació per columna cromatogràfica fou indispensable en aquest últim pas. Mitjançant aquesta seqüència de quatre etapes es sintetitzà **70** amb un rendiment global del 44% des de **32**.

2.3.2. Preparació de **71**

El precursor de ciclació **71** es preparà seguint el mateix esquema sintètic que conduí a **70**.



(a) TBDPSCI (1.1 eq.), imidazol, THF, t.a., 15 h; (b) TBSCl (1.2 eq.), imidazol, THF, t.a., 6 h; (c) K_2CO_3 (0.5 eq.), MeOH, t.a., 1 h; (d) MCPBA (6 eq.), CH_2Cl_2 , t.a., 15 h.

Esquema 64

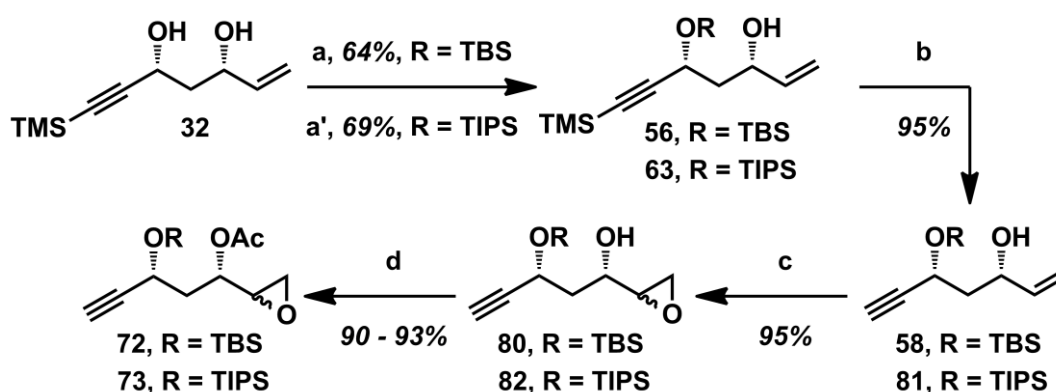
Així, a partir del compost **61**, es pogué protegir l'alcohol al·lílic com a èter de *tert*-butildimetilsilil amb un rendiment del 90%. La dessililació de l'alquí fou quantitativa i l'epoxidació final novament costosa, però amb un gran excés de MCPBA a temps llargs de reacció s'arribà a conversions elevades.

Per tant, el precursor de ciclació **71** va ser preparat en quatre etapes de reacció a partir del diol **32** amb un rendiment global del 31%.

2.3.3. Preparació de **72** i **73**

Els compostos **72** i **73** es prepararen seguint un procediment lleugerament diferent, en el qual calia introduir una modificació important, l'epoxidació sobre l'alcohol al·lílic lliure, ja que un cop acetilat, aquest quedava desactivat enfront l'epoxidació, com es va poder comprovar experimentalment.

A més, era indispensable eliminar el grup trimetilsilil abans d'introduir el grup acetil, el qual podria experimentar problemes de desprotecció en medi bàsic (com s'havia observat anteriorment amb l'ester de benzoïl). Per tant, tenint en compte aquests requisits, la seqüència sintètica desenvolupada fou la que es mostra a l'Esquema 65.



(a) TBSCl (1.1 eq.), imidazol, THF, t.a., 6 h; (a') TIPSCl (1.2 eq.), imidazol, THF, t.a., 15 h; (b) K_2CO_3 (0.5 eq.), MeOH, t.a.; (c) MCPBA (2 eq.), CH_2Cl_2 , t.a., 6 – 15 h; (d) Ac_2O (1.2 eq.), NEt_3 , CH_2Cl_2 , t.a., 1 h.

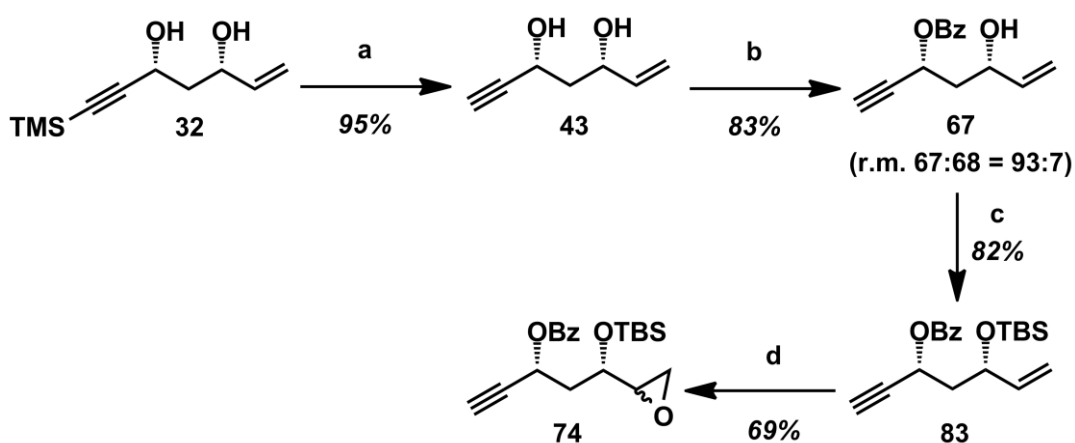
Esquema 65

Així, per exemple, la dessililació de **56** fou quantitativa. L'epoxidació amb l'alcohol al·lílic desprotegit millorà molt la velocitat de reacció i amb només 2 equivalents de MCPBA es pogué completar de manera quantitativa en 6 h. La ràtio entre diastereòmers no va variar respecte a epoxidacions amb l'alcohol protegit. Finalment, l'acetilació forní el precursor de ciclació **72**.

Aquestes seqüències sintètiques permetien obtenir els compostos **72** i **73** en quatre etapes de reacció amb un rendiment global del 56% en ambdós casos.

2.3.4. Preparació de **74**

Tot i no disposar d'un sistema de monoprotecció adient com a ester de benzoïl per a la posició propargílica, es decidí també estudiar aquest compost (impurificat lleugerament amb el seu isòmer constitucional) per tal de veure l'efecte del grup ester a la posició propargílica. El precursor de ciclació **74** es preparà seguint el següent esquema sintètic.



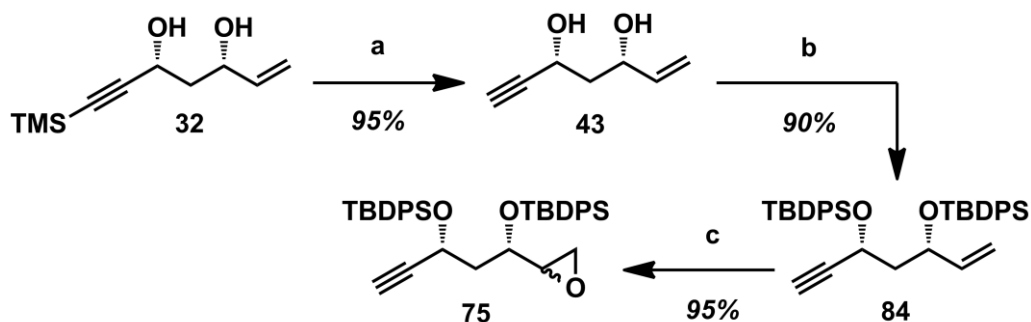
(a) K_2CO_3 (0.5 eq.), MeOH, t.a., 1 h; (b) BzCl (1.1 eq.), DIPEA, CH_2Cl_2 , t.a., 1 h; (c) TBSCl (4 eq.), imidazol, THF, t.a., 15 h; (d) MCPBA (6 eq.), CH_2Cl_2 , t.a., 30 h.

Esquema 66

En aquest cas es decidí partir del diol desililat **43**, transformat de manera quantitativa des de **32**. La monoprotecció com a ester de benzoïl, seguida de la protecció del segon hidroxil com a èter de *tert*-butildimetilsilil i l'epoxidació final conduïren, en rendiments acceptables, al precursor de ciclació **74**. La seqüència constà de quatre etapes de reacció i el rendiment global obtingut fou del 45%.

2.3.5. Preparació de **75**

Finalment, per tal de poder estudiar la influència estèrica, es preparà un compost diprotegit en forma de TBDPS (**75**). La seqüència sintètica fou la que es mostra a l'Esquema 67.



(a) K_2CO_3 (0.5 eq.), MeOH, t.a., 1 h; (b) TBDPSCI (2.1 eq.), imidazol, THF, t.a., 15 h; (c) MCPBA (3 eq.), CH_2Cl_2 , t.a., 48 h.

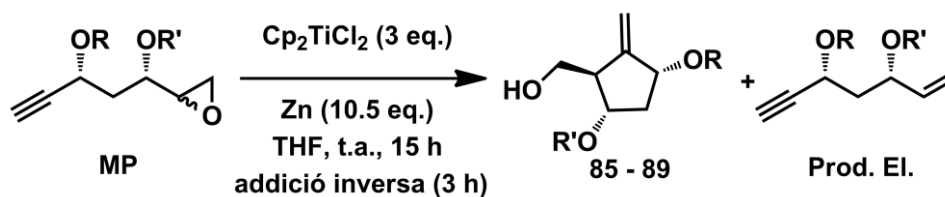
Esquema 67

El procediment constà de tres etapes de reacció des de **32** i forní un rendiment global del 81%.

2.4. Reacció de ciclació radicalària estequiomètrica amb Cp_2TiCl_2

2.4.1. Ciclació radicalària estequiomètrica amb grups protectors diferenciats

Un cop preparats els compostos, es procedí a realitzar la reacció en les millors condicions de reacció trobades fins al moment. Els resultats obtinguts a les proves realitzades a una escala de 0.5 mmol amb els substrats **6**, **70** – **75** i **82** es resumeixen a la Taula 18.



Entrada	R	R'	MP	Rdt. (%)	r.d. ^a	Prod. El. (%)	Conv. 100%
1	TBDPS	TBDPS	75	8	≥ 97:3	N.D.	No
2	TBS	Ac	72	40	96:4	13	Si
3	TBS	TBDPS	70	43	≥ 97:3	18	Si
4	Bz	TBS	74	49	90:10	25	Si
5	TBDPS	TBS	71	0 – 10 ^b	N.D.	23	No
6	TBS	TBS	6	50	95:5	20	Si
7	TIPS	Ac	73	0	-	-	Si
8	TIPS	H	82	0	-	-	Si

^a R.d. trans:cis determinades per RMN de ¹H sobre el producte aïllat.

^b Producte no purificable. Estimació de rendiment per RMN de ¹H a partir del cru de reacció.

Taula 18

Totes aquestes proves es van dur a terme addicionant una solució del radical de titani prèviament format sobre una solució del corresponent epòxid. Les dades de la Taula 18 suggereixen que l'impediment estèric introduït al compost **75** (entrada 1) respecte de la habitualment emprat (**6**, entrada 6) fou massa gran detectant-se només traces del producte de ciclació corresponent (**85**). Pel que fa a la variació del grup protector a la posició al·lílica, tant el compost **72** (entrada 2, R' = Ac) com el compost **70** (entrada 3, R' = TBDPS) van ciclar de manera anàloga al compost **6**, sense observar diferències significatives ni en la r.d. ni en el rendiment (productes **86** i **87**). Pel que fa a la variació del grup protector a la posició propargílica, el compost **74** (entrada 4, R = Bz) no forní diferències significatives de rendiment, però s'observà una davallada en la r.d. ≥ 5 punts del carbocicle obtingut (**88**). El compost **71** (entrada 5, R = TBDPS) superà novament l'impediment estèric i la reacció evolucionà per camins de reacció diferents a la ciclació. Pel que fa a la substitució de TBS per TIPS (entrades 7 i 8) els resultats foren negatius. Tot i observar una conversió completa (fet diferencial a quan R = TBDPS) no es detectà producte de ciclació ni per R' = Ac ni per R' = H. Finalment, cal afegir que en totes les proves on s'observaren productes de ciclació també s'observaren percentatges importants dels corresponents productes d'eliminació reductiva.

El compost **72** forní el percentatge més baix del producte d'eliminació reductiva corresponent (**90**).

Així doncs, després d'aquesta exploració de grups protectors semblava evident que la posició que governava la diastereoselectivitat i rendiment de la reacció era la propargílica, sent el millor grup protector dels assajats el TBS. El grup protector de la posició al·lílica no semblava tenir un impacte tant significatiu. Entre els dos candidats disponibles després d'aquestes proves, s'escollí l'acetil com a grup protector per a R' donat que la ruta d'accés a l'epòxid **72** era la de millor rendiment i la més idònia per a ser escalada.

Per tant, s'havia demostrat que la reacció de ciclació radicalària es podia dur a terme amb els hidroxils diferenciats sense perdre r.d., i en conseqüència, la diferenciació ortogonal del sistema 1,3-diòlic era útil en la preparació de **1**. Malauradament, el rendiment de la reacció continuava sent baix, sense observar cap tipus de millora en les proves assajades.

2.4.2. Optimització de variables de la reacció de ciclació estequiomètrica

Un cop escollit l'epòxid **72** com substrat definitiu, arribà el moment d'introduir millores en la reacció, sobretot en quant a reduir els subproductes i augmentar el rendiment. Per tal d'aconseguir-ho ens plantejarem l'estudi de diferents variables de reacció. En concret, les variables a estudiar eren:

1. Estabilitat dels compostos implicats enfront les diferents condicions de reacció.
2. Concentració de la reacció.
3. Metall emprat: quin, en quin estat físic i quina quantitat.
4. Velocitat d'addició de la solució de radical sobre la solució d'epòxid.
5. Dissolvent de la reacció.

2.4.2.1. Estabilitat

A les nostres mans, la reacció de ciclació dels diferents epòxids preparats forní, en el millor dels casos, rendiments moderats propers al 50%.

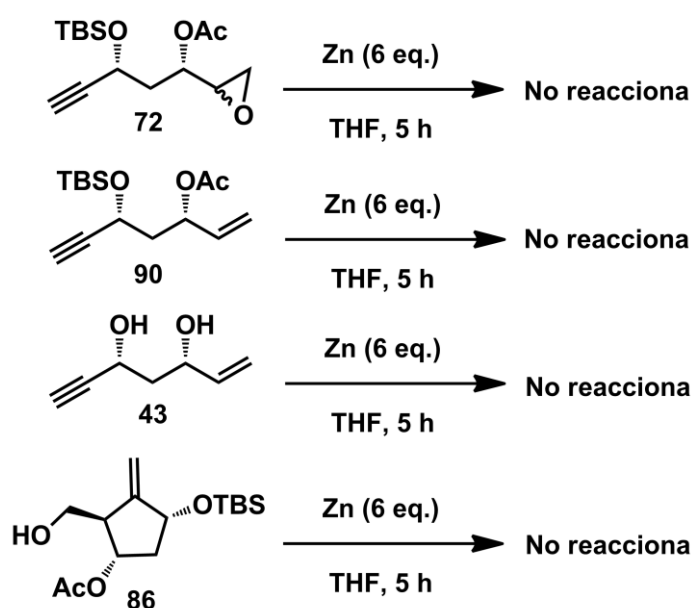
La resta de matèria es trobava distribuïda en diferents subproductes de reacció, no identificats fins al moment (a excepció del producte d'eliminació reductiva **90**).

Si els compostos implicats en la transformació, bàsicament l'epòxid de partida **72** i el carbocicle final **86**, no eren estables o degradaven sota les condicions de reacció emprades, el resultat seria una davallada de rendiment important com la que estàvem observant. Per exemple, si l'epòxid experimentés algun tipus d'addició nucleòfila aleshores s'obriria no radicalàriament i el resultat seria que una part del material de partida no podria ciclar.

En aquest context, ens va semblar oportú estudiar quina era l'estabilitat relativa de **72**, els possibles subproductes i el carbocicle **86** sota diferents condicions de reacció. Es decidí incloure el subproducte d'eliminació reductiva **90** ja que si aquest, un cop generat, degradava, no seriem capaços de conèixer l'impacte del corresponent camí de reacció secundari, la desoxigenació de l'epòxid.

Fins al moment, totes les proves havien estat realitzades en THF, de manera estequiomètrica i escollint com a metall el Zn.

Així doncs, es començà un estudi d'estabilitat de l'alquè **90**, el possible diol derivat de la desprotecció total **43**, l'epòxid **72** i el carbocicle **86** davant un excés de zinc en pols.



Esquema 68

En principi, aquests quatre compostos clau eren estables durant hores davant d'un excés important de metall en el medi, així que aquest metall no provocava cap degradació. Tot i aquest resultat, no es podia descartar que el metall no condicionés la producció d'algun subproducte sota les condicions de reacció reals. Si aquest fos el cas, d'una manera indirecta consumiria l'epòxid ja que el transformaria a un producte no desitjat. Concretament, durant la generació del radical amb zinc es genera $ZnCl_2$, un àcid de Lewis de força moderada que també podria influir sobre l'estabilitat dels compostos.



Esquema 69

Així, es tractaren els mateixos compostos amb els equivalents de clorur de zinc generats *in situ* sota les condicions i concentració de reacció habituals. Tampoc s'observà degradació. En aquests casos, també es comprovà si el producte final degradava sota les condicions de reacció. Per aquest motiu realitzarem una nova prova utilitzant únicament **86** i reproduint les condicions de reacció. També en aquest cas es va poder comprovar que el producte era totalment estable al medi.

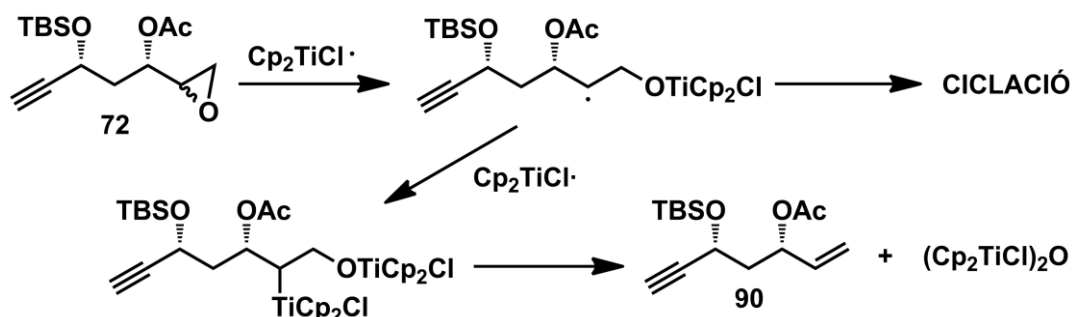
2.4.2.2. Concentració de la reacció

Pel que fa a la concentració, el marge de maniobra era limitat. En condicions d'alta dilució com les que estàvem utilitzant el procés experimentava problemes de reaccions secundàries i, per tant, qualsevol intent d'augmentar la concentració no comportaria a priori una minimització de les reaccions secundàries, si no tot el contrari. Un dels problemes d'augmentar la concentració podria ser l'augment de l'eliminació reductiva. Un altre possible camí de degradació que podria augmentar en incrementar la concentració seria la reacció intermolecular entre un radical de carboni d'una molècula amb un triple enllaç d'una altra (polimerització). L'augment de la dilució no es plantejà com alternativa ja que les concentracions utilitzades eren les de la literatura i ja eren prou diluïdes per a un possible escalat.

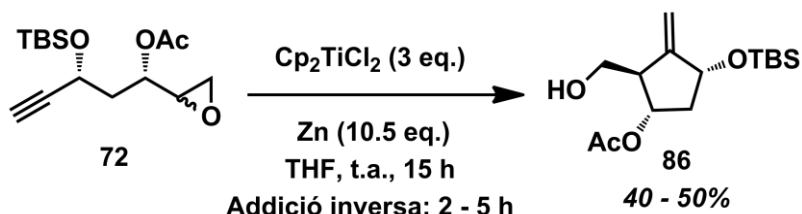
Per aquests motius, aquest paràmetre es decidí mantenir inalterat, fent servir solucions de radical de entre 0.08 – 0.09 M i solucions d'epòxid de entre 0.02 – 0.03 M.

2.4.2.3. Velocitat d'addició del radical

Per tal de minimitzar la desoxigenació de l'epòxid per eliminació reductiva, les condicions de reacció es basaven en afegir lentament la solució de radical sobre la d'epòxid. Ziegler *i col.* descriuen per al compost **6** addicions de 3 h del radical de titani (III) sobre la solució d'epòxid. Aquesta manera de procedir (anomenada addició inversa) es basa en evitar que el radical generat sobre la funció epòxid pugui ser atrapat per un altre radical de titani abans de reaccionar homolíticament amb l'alquí, l'acceptor de radicals intramolecular.

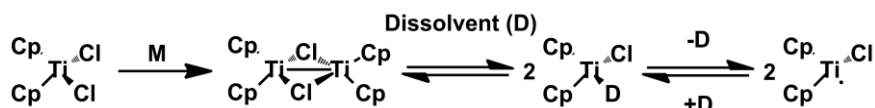


Proves reduint el temps d'addició a 2 h o bé allargant-lo a 5 h no induïren diferències significatives en els resultats (vegeu l'Esquema 71). En canvi, l'addició molt ràpida de la solució de radical (15 min) si comportà un increment important del producte d'eliminació (42%) i una reducció important del producte de reacció (28%). Finalment, la reducció d'equivalents de Cp_2TiCl_2 (es necessiten dos equivalents segons el mecanisme acceptat de la reacció) de 3 a 2 equivalents comportà conversions de reacció incompletes i rendiments inferiors.



2.4.2.4. Metall

Daasbjerg, Skrydstrup *i col.* realitzaren un estudi electroquímic de les espècies de titanocè en solució. Així demostraren que la reacció de reducció de Cp_2TiCl_2 amb diferents metalls reductors conduïa a la mateixa espècie activa, el $\text{Cp}_2\text{TiCl}\cdot$, en equilibri amb el seu dímer. Aquest estat és independent al metall utilitzat per a la seva generació⁹⁵.



Esquema 72

Aquest complex s'ha representat en la present memòria com a $\text{Cp}_2\text{TiCl}\cdot$. Pot aïllar-se⁹⁶ o preparar-se mitjançant reducció electroquímica⁹⁷, però el més habitual i efectiu és la generació *in situ* mitjançant la reducció de Cp_2TiCl_2 amb metalls reductors tals com Zn, Mn o Al⁹⁸.

Amb l'objectiu d'avaluar el possible impacte del metall i del conseqüent àcid de Lewis generat, es treballà paral·lelament amb dos metalls, Zn i Mn, donat que l'àcid de Lewis produït en el segon cas, el MnCl_2 , és menys àcid. Aquestes proves demostraren que la reacció amb Mn no presentava diferències significatives en el perfil i en el rendiment.

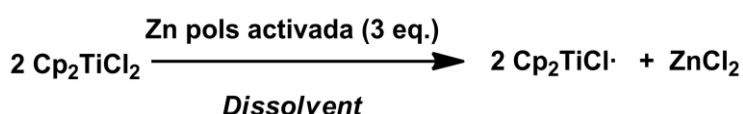
L'estat físic que comportà millors resultats fou la pols activada, però altres estats com llimadures també podien ser emprats. D'altra banda, era necessari treballar amb un excés important de metall, donat que proves efectuades amb defecte de metall forniren pitjors resultats i, fins i tot, conversions incompletes d'epòxid. Normalment 3 equivalents de metall sobre el Cp_2TiCl_2 són suficients.

2.4.2.5. Dissolvent

Tal i com estàvem experimentant, una reacció d'un radical secundari, el qual gaudeix d'una reactivitat extraordinària, en un sistema funcionalitzat com **72** podia i de fet donava lloc a diferents camins de reacció, obtenint-se diferents subproductes, alguns de naturalesa desconeguda.

Davant la impossibilitat de controlar aquest fet per altres medis, vàrem pensar que un factor important per la reacció era el dissolvent on es duia a terme. A la literatura només es trobaven descrits tres dissolvents per a aquestes reaccions de ciclació radicalàries, el THF, el toluè (generant el radical de titani prèviament en THF) i el AcOEt.

Així, vàrem decidir preparar el radical en diferents dissolvents, observant si es formava (canvi de color característic de vermell fosc a verd-llima fosc), en quin temps ho feia i de quina estabilitat gaudia abans de degradar-se. Els resultats observats a les proves realitzades es resumeixen a la Taula 19.



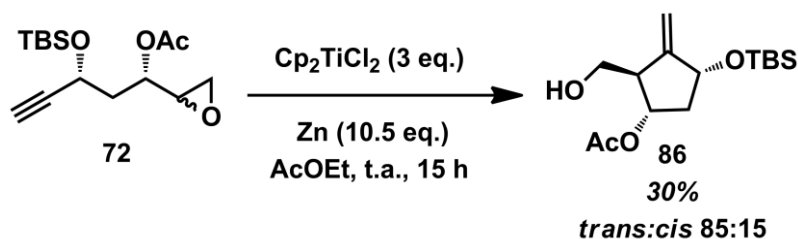
Entrada	Dissolvent	Formació radical	$t_{\text{form.}}$ (min)	Estable 15 h
1	THF	Sí	1 – 5	Sí
2	2-MeTHF	Sí	1 – 5	Sí
3	AcOEt	Sí	10 – 20	Sí
4	Dioxà	Sí	20 – 30	Sí
5	Acetonitril	Sí	30 – 45	Sí
6	CH ₂ Cl ₂	Sí	20	Dubtós
7	MeOH	Sí	30 – 45	No
8	Toluè	No	-	-
9	TBME	No	-	-

Taula 19

Com era d'esperar, THF, 2-metiltetrahidrofuran (2-MeTHF, dissolvent utilitzat industrialment a causa de la seva menor higroscopicitat) i AcOEt (entrades 1 – 3) forniren el radical de manera quantitativa en pocs minuts i foren estables durant 15 h com a mínim. Dioxà (entrada 4) i acetonitril (entrada 5) varen ser pitjors dissolvents ja que tot i generar el radical (en temps més llargs de reacció) i de ser estable durant 15 h, la intensitat de la solució detonava una concentració de radical clarament inferior respecte a la de THF. El metanol forní una solució de radical a temps llargs de reacció la qual no fou estable en el temps. Diclorometà, toluè i TBME no generaren el radical amb èxit.

Com el AcOEt semblava l'alternativa més prometedora als dissolvents tipus THF, es realitzà una reacció de ciclació utilitzant aquest dissolvent.

Malauradament els resultats obtinguts foren clarament inferiors als obtinguts amb THF. No només s'obtenia un rendiment (30%) per sota dels habituals (40 – 50%), si no que, a més, s'observà una pèrdua important d'excés diastereomèric.

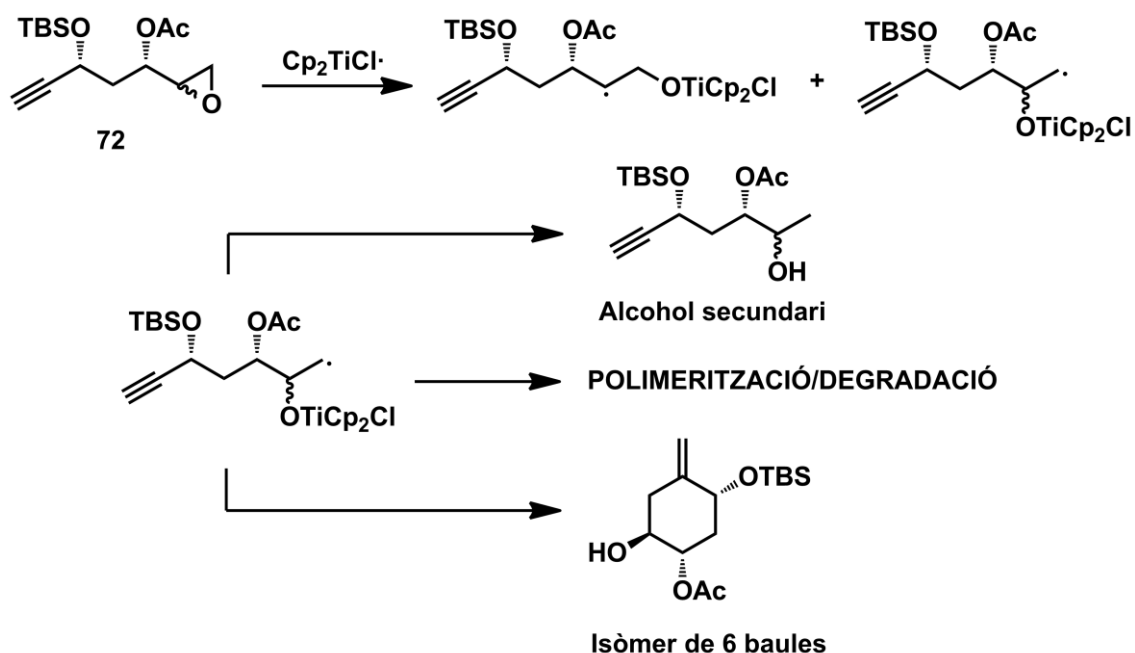


En resum, després d'explorar diversos dissolvents s'arribà a la conclusió que el millor candidat era el dissolvent que ja estàvem emprant, el THF, en consonància amb la bibliografia existent.

2.4.2.6. Avaluació d'impureses

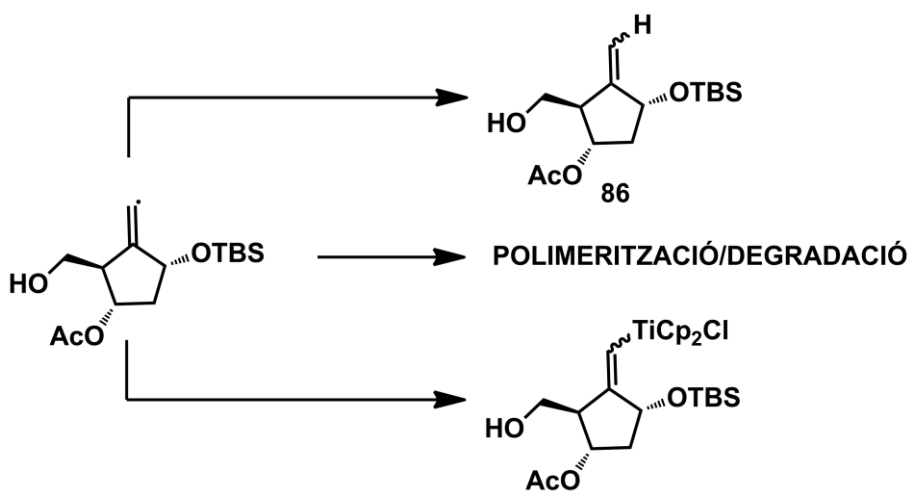
Per tal d'obtenir un major coneixement dels processos que s'estaven donant en paral·lel a la ciclació, decidirem purificar exhaustivament un cru de reacció per cromatografia en columna amb l'objectiu d'intentar identificar el màxim d'impureses. D'aquesta manera, podríem reconèixer els processos competitiu a la ciclació i modular-los mitjançant el disseny de noves condicions de reacció.

A nivell teòric, hi havia una sèrie d'impureses que podíem preveure. Així, la regioselectivitat del procés d'apertura homolítica de l'epòxid era clarament favorable a la formació del radical de carboni secundari. Tot i això, si un petit percentatge de material de partida s'obrí homolíticament tot generant un radical de carboni primari, aquest (a més d'eliminar reductivament fornint el ja identificat alquè **90**) podria polimeritzar o be transformar-se en un producte de ciclació intramolecular 6-exo o en un alcohol secundari.



Esquema 74

De la mateixa manera, el radical de carboni majoritari, també podria capturar un protó tot generant l'alcohol primari o degradar via polimerització. A més a més, qualsevol radical present al medi podria reaccionar amb un altre de manera indesitjada. Per exemple, el radical vinílic generat després de la ciclació podria evolucionar de diferents maneres. Si ens centrem en la transformació principal, la reacció de ciclació 5-*exo*, aquest radical podria reaccionar homolíticament tant amb el dissolvent tot capturant un hidrogen, com amb un $\text{Cp}_2\text{TiCl}\cdot$ tot generant un nou enllaç C-Ti, el qual podria actuar com a nucleòfil (a més de polimeritzar per reacció amb si mateix o altres radicals de carboni).



Esquema 75

Finalment calia tenir en compte la possible reactivitat dels alcòxids de titani generats, sobretot del producte final. Aquests, podrien reaccionar nucleofilicament de manera intermolecular o bé radicalàriament amb altres radicals o acceptors de radicals tot generant dímers i fins i tot productes de polimerització.

En definitiva, les possibilitats eren extraordinàriament grans. Per tal de facilitar aquesta tasca, es pensà en agrupar les impureses per similitud estructural i buscar per RMN de ^1H parts comunes. Així doncs, es reproduí la reacció a escala de 1 g i es fraccionà el cru de reacció mitjançant cromatografia en gel de sílice. En les fraccions més apolars que el material de partida, apart del ja identificat alquè **90** (producte d'eliminació reductiva de l'epòxid), no s'identificà cap altre estructura. Únicament es pogué discernir un producte olefínic desconegut.

En les fraccions de polaritat mitjana, similar a la dels epòxids de partida s'identificà un producte del tot inesperat, l'acetal **91**.

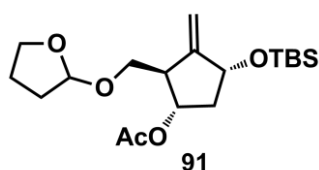
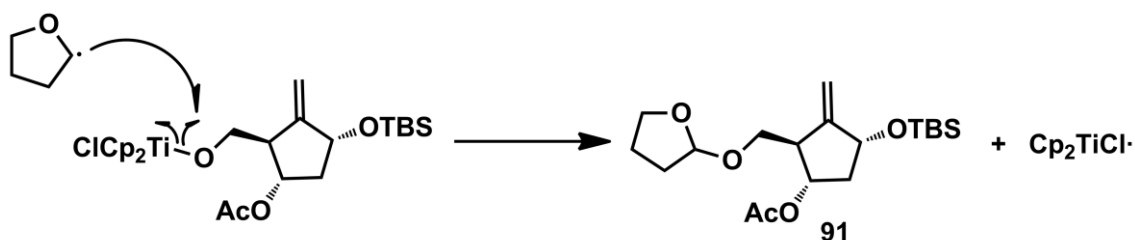


Figura 21

Aquest compost s'explicaria per la reacció radicalària amb un radical de THF (generat per reacció amb $\text{Cp}_2\text{TiCl}\cdot$ o bé per reacció amb el radical vinílic del mateix producte).

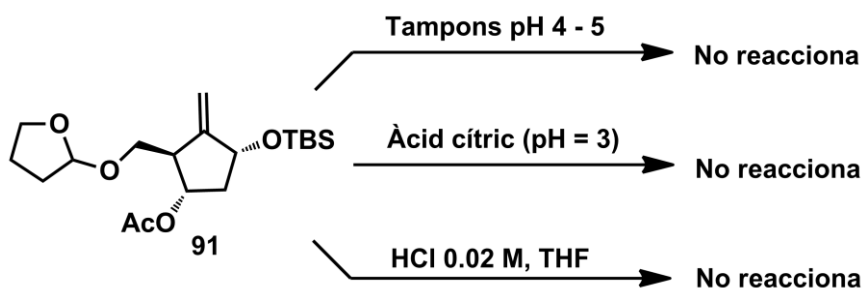


Esquema 76

Aquest producte, que representava aproximadament un 10% molar de producte ciclat amb èxit, es perdia. La seva formació en menor o major grau podria explicar, en part, els rendiments moderats de la reacció (40 – 50%).

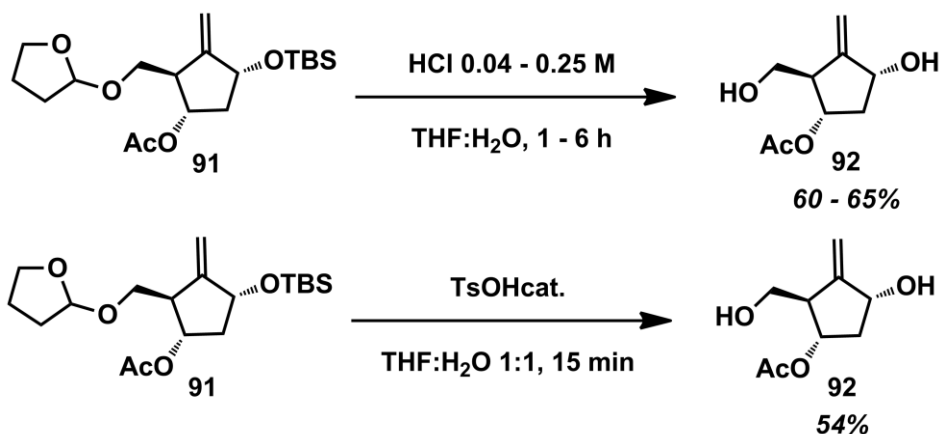
D'altra banda, en les fraccions properes al producte final s'identificà l'isòmer *cis,cis*-**86**, el qual no aconseguirem separar del producte majoritari. Finalment, en les fraccions més polars que el producte de reacció no s'identificà cap compost assumint que es tractava d'una mescla polimèrica complexa.

Un cop identificat el compost **91** es van repassar els espectres de RMN de les proves anteriors i es va comprovar que la seva aparició era aleatòria, sempre situant-se dintre de l'interval 0 – 10%. En no disposar d'una metòdica que evités la seva formació, pensarem en aplicar algun tipus de tractament sobre el cru de reacció que permetés transformar aquest en **86**. Així, intentàrem la desprotecció tractant el compost amb tampons de pH controlat (4 i 5) però no va funcionar. El tractament amb una solució d'àcid cítric de pH = 3 tampoc donà resultats. Finalment, es comprovà que la mostra resultava inert durant hores enfront una solució diluïda de HCl (0.02 M) en THF.



Esquema 77

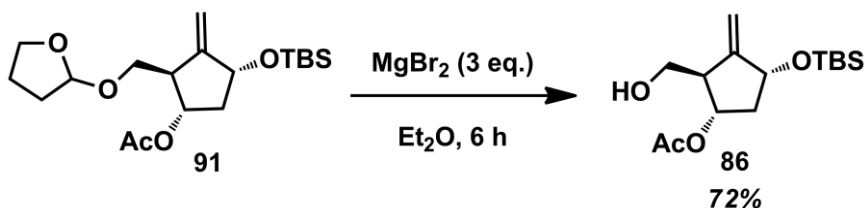
Per contra, si s'augmentava lleugerament la concentració de HCl o bé s'emprava catalíticament algun àcid fort, com per exemple TsOH, la desprotecció de l'acetal tenia lloc, però no de manera selectiva, sinó simultàniament a la desprotecció de l'èter de *tert*-butildimetilsilil. D'aquesta manera s'obtenia el diol **92** com a producte majoritari.



Esquema 78

Aquest diol, per protecció selectiva de l'hidroxil primari, podria donar lloc a un precursor útil per a la reacció de Mitsunobu.

Finalment, d'acord amb la literatura⁹⁹, s'aplicaren unes condicions de desprotecció selectiva de tetrahidropirans que forniren amb èxit la desprotecció selectiva de l'acetal **91**.



Esquema 79

D'aquestes dues maneres era possible recuperar part de **86** si l'acetal **91** era detectat al medi. Malauradament, l'última metòdica només funcionava en èter etílic com a dissolvent. Aquest fet representava, per qüestions de seguretat, una limitació important per a l'escalat del procediment.

2.4.2.7. Resum i conclusions

Així doncs, en aquesta fase de la recerca, havíem pogut descartar que les causes dels baixos rendiments obtinguts foren la velocitat d'addició del radical, l'estabilitat del producte, el dissolvent i/o el metall emprat. En totes les proves realitzades no es trobaren condicions millors que les de partida.

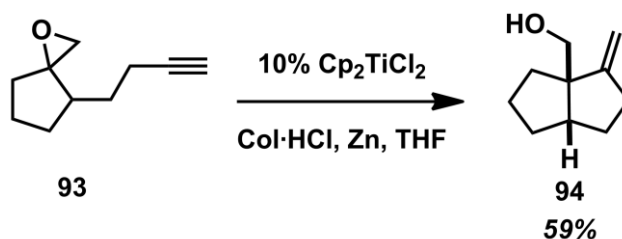
En aquest punt de la investigació, i en consonància amb la bibliografia, no s'estudià la reacció de ciclació amb epòxids amb la configuració absoluta del centre quiral de la funció epòxid controlada o l'efecte de la temperatura de reacció. No s'esperava un efecte important per part d'aquestes variables sobre el curs de la reacció.

2.5. Reacció de ciclació radicalària catalítica amb Cp_2TiCl_2

Fins aquest moment, no s'estaven aconseguint millores en el rendiment de la reacció de ciclació. Com a punt positiu, tot i que amb rendiments modestos, podíem afirmar que teníem unes condicions de reacció reproduïbles. D'altra banda, cada cop era més evident la necessitat de canviar el procediment experimental cap a un procés amb un perfil més industrial, introduint la inventiva i/o innovació necessària per als nostres interessos. La utilització de grans volums de reacció i de tants equivalents de Cp_2TiCl_2 representaven alguns dels principals desavantatges del procés. Per això es decidí deixar de banda les investigacions sobre la versió estequiomètrica de la reacció i passar a desenvolupar-ne una versió catalítica. Una versió catalítica donaria grans avantatges a la ciclació ja que permetria evitar les condicions d'alta dilució, reduir les quantitats de metall reductor i de Cp_2TiCl_2 , reduir el pes de cru i simplificar els sistemes de purificació.

De fet, la versió catalítica era coneguda des de finals dels anys 90. Així, Gansäuer *i col.* desenvoluparen una versió catalítica per a l'apertura homolítica d'epòxids¹⁰⁰. Posteriorment aquesta metòdica s'extrapolà a addicions intermoleculares sobre compostos carbonílics α,β -insaturats¹⁰¹ i ciclacions^{86, 102}. En destaquen els treballs per a carbo- o heterociclacions 5-*exo* catalítiques fent ciclopentans, tetrahidrofurans i pirrolidines.

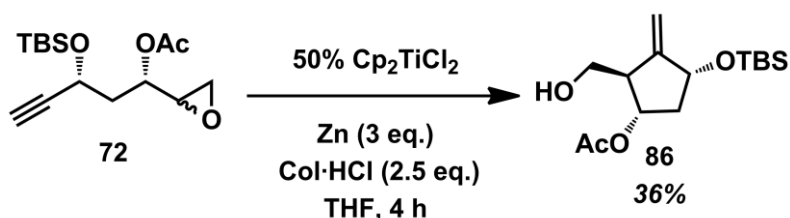
Així, per exemple, a l'Esquema 80 es representa la generació del ciclopentà **94** en condicions catalítiques. En aquest procés la capacitat del colidina·HCl per protonar tant l'enllaç Ti-O com l'enllaç Ti-C permet regenerar el Cp_2TiCl_2 .



Esquema 80

2.5.1. Proves catalítiques preliminars

Basats en les condicions de reacció desenvolupades per Gansäuer *i col.*, decidirem iniciar l'estudi aplicant unes condicions subestequiomètriques abans d'abordar la reducció a quantitats catalítiques (10 – 20%). Així, la reacció de ciclació es realitzà en THF anhidre, a una concentració de 0.1 M, amb 3 equivalents de Zn, 2.5 equivalents d'hidrocloreur de colidina (preparat a partir de la reacció de colidina i HCl en isopropanol) i un 50% molar de Cp_2TiCl_2 (reducció de 3 equivalents a 0.5 equivalents). El resultat obtingut es mostra a l'Esquema 81.



Esquema 81

Així, la reacció forní un rendiment lleugerament inferior a la versió estequiomètrica. S'obtingueren percentatges importants de l'alquè **90** (27%).

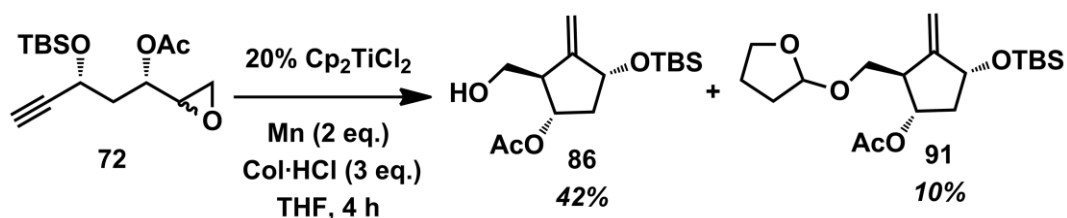
2.5.1.1. Versió estequiomètrica vs versió catalítica

En l'optimització de la versió estequiomètrica de la reacció, tot i obtenir petites millores, no semblava que les variables estudiades fins aleshores fossin l'essència dels problemes de rendiment observats.

Arribats a aquest punt, ens trobàvem davant d'una cruïlla amb dos camins possibles. Havíem de decidir entre continuar explorant la versió estequiomètrica, de la qual teníem molta informació, o bé, passar a estudiar la versió catalítica, la qual tot i els esperançadors resultats preliminars era desconeguda per a nosaltres. Com a científics, l'estímul que produïa abordar una nova aproximació de la reacció era condició suficient per a optar per la segona opció, però el temps era un factor limitant en aquest treball i calia assegurar l'objectiu principal, el qual no era altre que obtenir una via d'accés al fàrmac amb possibilitats de ser escalada i protegida legalment.

Per tal d'esvair els dubtes, es va dissenyar un experiment que evidenciés els avantatges i desavantatges de cada versió de la reacció. Així, a partir d'un material de partida i reactius comuns, es realitzaren dues proves. D'una banda vàrem assajar la reacció estequiomètrica a escala de 1 g en les condicions habituals obtenint un 36% del carbocicle **86**, un 8% de l'alquè **90** (eliminació reductiva) i un 10% de l'acetal **91**. En aquest cas, tot i obtenir una conversió del material de partida completa, el rendiment de la reacció de ciclació estequiomètrica fou lleugerament inferior a l'interval habitual (40 – 50%). La quantitat de producte d'eliminació també fou inferior a l'habitual.

En una segona prova es va assajar la reacció catalítica amb el sistema Colidina-HCl/Mn per regenerar el catalitzador. La reacció a escala de 1 g forní en tant sols 4 h de reacció un 42% del producte **86**, acompanyat d'un 7% de l'alquè **90** i un 10% de l'acetal **91**. Cal destacar que el producte d'eliminació reductiva es mantingué a nivells baixos tot i l'augment de la concentració de la reacció.



Esquema 82

A la Taula 20 es mostren les principals diferències d'ambdós processos en termes quantitius.

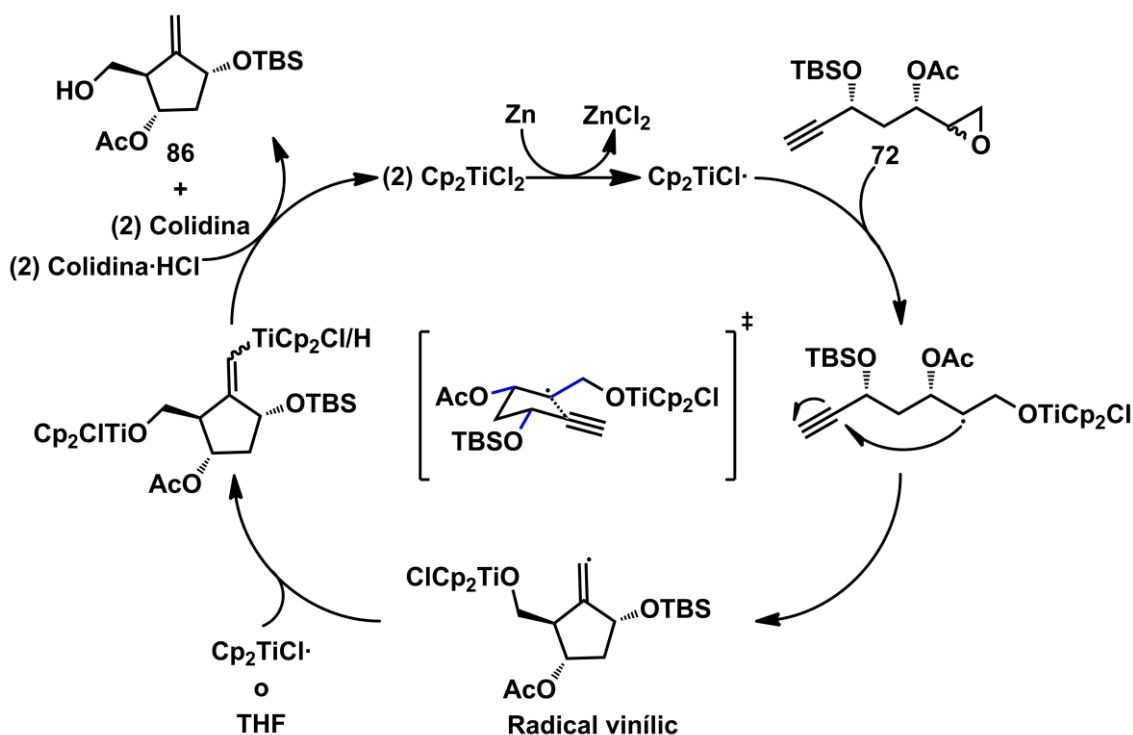
Entrada	Versió	Metall (g)	Cp ₂ TiCl ₂ (g)	Cru (g)	THF (mL)	Rdt. (%)
1	Cat.	0.37 (Mn)	0.17	1.15	33.50	42
2	Esteq.	2.62 (Zn)	3.33	1.56	279	36

Taula 20

Deixant de banda les petites diferències de rendiment, les quals no es consideraren significatives, la reducció de costos, matèries primeres i residus, juntament amb una major simplicitat en la purificació per a obtenir resultats similars, provocaren que a partir d'aquest moment s'abandonés definitivament la versió estequiomètrica i es centressin els esforços en la versió catalítica.

2.5.1.2. Proposta mecanística

El mecanisme de reacció pel qual es proposa que transcorre la reacció de ciclació catalítica es mostra a l'Esquema 83.



Esquema 83

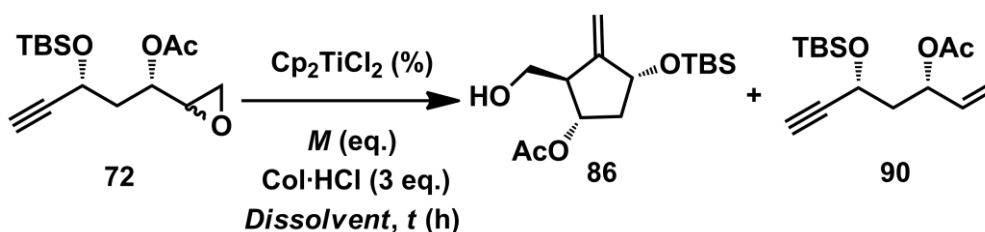
Així, la reacció radicalària intramolecular del producte d'apertura homolítica de l'epòxid **72** permetria, a través de l'estat de transició representat, arribar al radical vinílic. Aquest, podria reaccionar radicalàriament amb el dissolvent o bé un altre radical de titani. Finalment, la reacció amb l'hidroclorur de colidina permetria alliberar el carbocicle **86** i recuperar el Cp_2TiCl_2 .

2.5.1.3. Optimització de la reacció de ciclació catalítica amb el sistema Metall/colidina·HCl

Un cop escollit l'epòxid precursor per una banda, i la versió catalítica de la reacció per l'altra, augmentar el coneixement sobre aquesta reacció i optimitzar les condicions passà a ser una prioritat. En aquest context, es dissenyaren una sèrie d'experiments on es modificaren les següents variables:

1. Quantitat de Cp_2TiCl_2 : entre un 20 – 30% en funció del estat físic del metall.
2. Metall: Zn i Mn en diferents estats físics, pols o trossos.
3. Addició per càrregues del catalitzador.
4. Dissolvent: s'emprà THF i AcOEt.

Aquestes proves es realitzaren en dissolvent anhidre desoxigenat a una concentració de 0.1 M i emprant com a sistema de regeneració del catalitzador colidina·HCl. Els resultats obtinguts a les proves realitzades més significatives es resumeixen a la Taula 21.



Entrada	Cp ₂ TiCl ₂ (%)	Dissolvent	M (eq.)	t (h)	Rdt. (%)	r.d.	90 (%)
1	20	THF	Mn ^a (2)	4	42	≥ 95:5	7
2	30	THF	Mn ^a (3)	15	38	≥ 95:5	8
3	20	THF	Mn ^b (2)	15	39	≥ 95:5	10
4	4 × 5	THF	Mn ^b (2)	20	32	≥ 95:5	11
5	20	AcOEt	Mn ^b (2)	15	0	-	-
6	20	AcOEt	Zn ^b (2)	15	0	-	-

^a Estat físic del metall: trossos.

^b Estat físic del metall: pols activada.

Taula 21

En primer lloc, cal destacar que la versió catalítica de la reacció no funciona en AcOEt (entrades 5 i 6). Entre les reaccions realitzades en THF (entrades 1 – 4), l'addició per càrregues (entrada 4) (5% cada hora de reacció fins a un 20% total) forní pitjor resultat, menor rendiment i major temps de reacció, que fer l'addició en una sola càrrega (entrada 3).

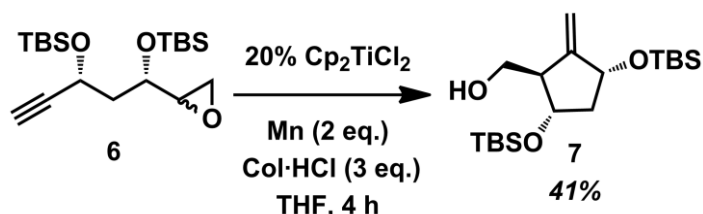
La utilització d'un 20% de Cp₂TiCl₂ fou suficient per arribar al rendiment màxim observat fins al moment (entrada 1), ja que afegir un 10% adicional no produí millores de rendiment (entrada 2). Aquest fet estava en consonància amb els resultats obtinguts a les proves preliminars subestequiomètriques.

Finalment, treballar amb un 20% de Cp₂TiCl₂ i allargar el temps de reacció de 4 h a 15 h no forní diferències significatives en el rendiment de la reacció (entrades 1 i 3).

En cap cas s'observaren diferències en la r.d., mantenint-se sempre ≥ 95:5, com era habitual.

D'aquesta manera es van establir unes primeres condicions de reacció que permetien dur a terme la ciclació de manera catalítica amb un substrat amb els hidroxils diferenciats.

Per tal de comparar aquests resultats amb els del precursor inicial, es realitzà una prova amb l'epòxid **6** (diprotecció amb TBS), la qual forní un rendiment de **7** del 41%, demostrant que el nostre substrat diferenciat **72** no donava diferències significatives respecte al descrit a la literatura (**6**).



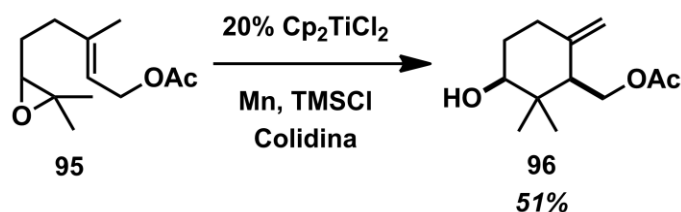
Esquema 84

En vista d'aquests resultats, decidirem passar a fer un escalat preliminar de la reacció per a observar la reproductibilitat de la mateixa. Malauradament, tot i tenir uns resultats acceptables en molts casos, la reacció no era cent per cent reproduïble. En determinades ocasions, i sense motiu aparent, hi havien factors que inhibien la reacció de ciclació. Després de diverses proves, es va poder comprovar que la reacció estava afectada per una variable incontrolada fins al moment, que era l'estat i qualitat de l'hidroclorur de colidina. Aquest, acabat de preparar i totalment anhidre (producte molt higroscòpic) funcionava de manera reproduïble donant resultats com els descrits a la entrada 1 de la Taula 21. En funció de com es sintetitzava (HCl aq. o HCl/PrOH) i les condicions d'assecat aquest hidroclorur de colidina perdia la seva eficàcia depenent de la quantitat d'aigua que contenia o bé per la pèrdua de part del HCl durant el procediment d'assecat. A més, el seu emmagatzematge resultà complicat, ja que en qüestió de dies un mateix lot d'hidroclorur de colidina no reproduïa els resultats obtinguts amb anterioritat, fins i tot emmagatzemant el producte en fred. Aquest comportament no era un problema a escala de laboratori, ja que representava preparar l'hidroclorur de colidina quasi bé a diari i consumir-lo fresc i, si s'esqueia, repetir alguna prova si aquesta es veia afectada per algun dels problemes esmentats. Però per contra, era un comportament inadmissible per a una reacció que pretenia ser escalada. El fet d'haver de sintetitzar un producte (hidroclorur de colidina), que s'havia d'analitzar rigorosament i el qual no podia ser emmagatzemat amb garanties, comportava una metodologia de treball més difícil de traslladar a escales grans de reacció.

El risc de perdre un lot a escales grans, per petit que fos, representava una porta al fracàs que ni es podia ni es volia assumir.

2.5.1.4. Optimització de la reacció de ciclació catalítica amb el sistema Metall/colidina/TMSCl

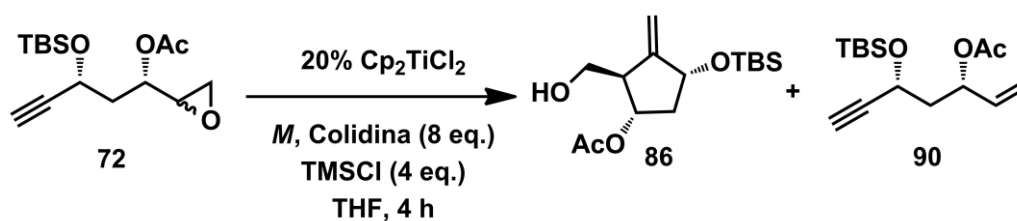
Barrero *i col.* desenvoluparen un altre sistema que ha estat emprat en aquest tipus de transformacions catalítiques. Concretament, la combinació de colidina i TMSCl. En aquest cas, l'agent regenerador no pròtic del catalitzador és el clorur de trimetilsililcolidini¹⁰³.



Esquema 85

Per tal d'assegurar la reproductibilitat de la reacció, vàrem pensar en aquest sistema de recuperació del catalitzador. En termes pràctics, s'obtindria com a producte el carbocicle, en aquest cas, sililat a l'hidroxil primari en forma d'èter de trimetilsilil. Aquest, es podria desprotegir fàcilment en el tractament àcid posterior. Un avantatge d'aquesta metodologia podria ser una hipotètica millora en la captura del radical vinílic.

Així doncs, vàrem reproduir les condicions de la literatura que més s'ajustaven als nostres interessos. Els resultats obtinguts a escala de 0.6 g es resumeixen a la Taula 22.



Entrada	M (eq.)	colidina	Rdt. (%)	r.d. ^a	90 (%)
1	Zn pols (3)	Destil·lada	38	≥ 95:5	8
2	Zn pols (3)	Comercial	38	≥ 95:5	5
3	Mn pols (2)	Comercial	36	≥ 95:5	5

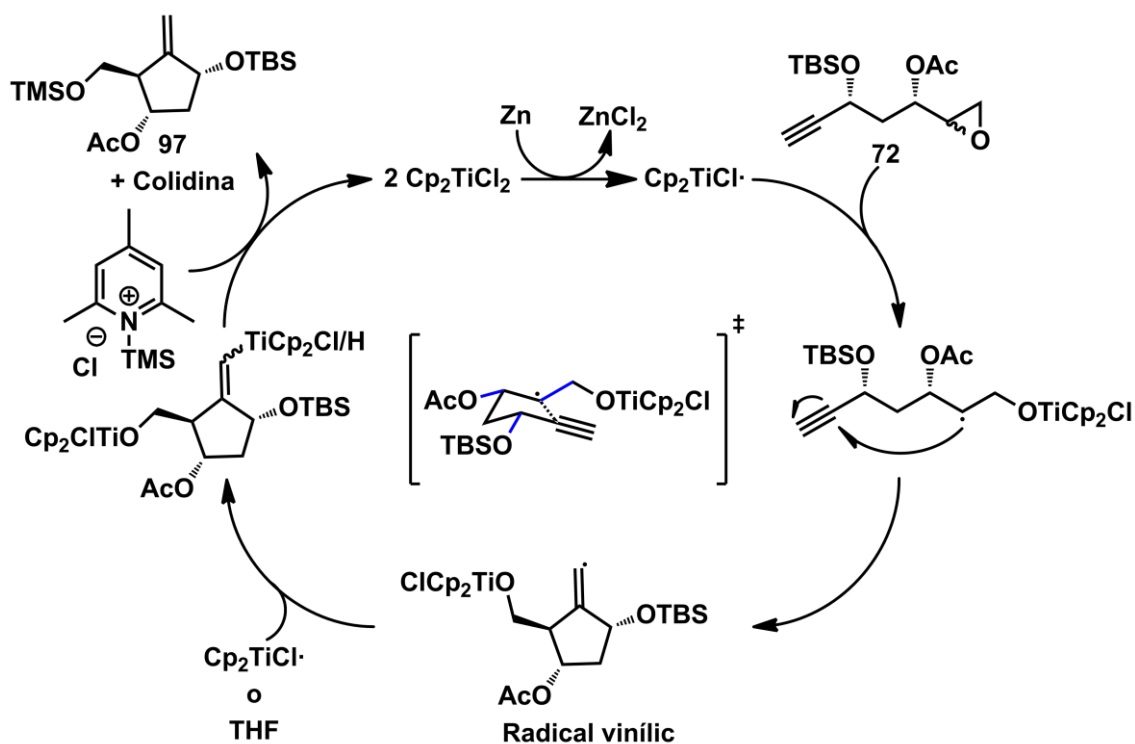
^a R.d. determinada per RMN de ¹H.

Taula 22

Com es pot observar a la Taula 22, la reacció forní en tots els casos rendiments molt propers als habituals tant si es feia servir colidina recentment destil·lada (entrada 1) com de qualitat comercial (entrada 2) i sense observar diferències importants en la variació del metall (entrada 3). Curiosament, no es detectà la presència de l'acetal **91** en cap cas. O bé aquest subproducte no es generava o bé era degradat en les condicions de reacció.

Quan finalment s'escalà la reacció s'observà una excel·lent reproductibilitat, amb rendiments habituals del 40% i una r.d. ≥ 95:5. El producte d'eliminació es mantingué a nivells molt baixos.

En coherència amb els resultats experimentals observats, el mecanisme proposat per a la reacció es mostra a l'Esquema 86. Val a dir que, en no observar experimentalment sililació de la posició vinílica, es pressuposà que aquest radical era capturat per un Cp₂TiCl₂· o bé per reacció homolítica amb el THF.



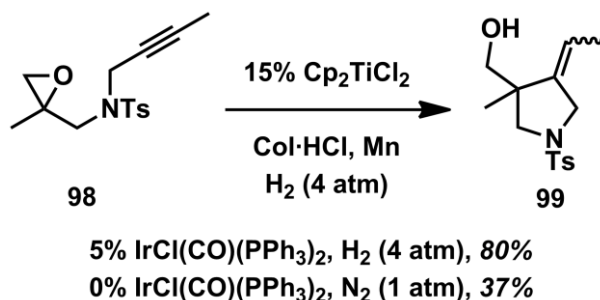
2.5.2. Reacció de ciclació catalítica finalitzada per transferència d'hidrogen

En el decurs d'aquestes proves, Gansäuer *i col.* publicaren millores espectaculars de rendiment en reaccions de ciclació radicalària 5-exo via Cp_2TiCl_2 ¹⁰⁴. En concret, la incorporació catalítica d'un sistema donador d'hidrogen permetia, segons els autors, capturar d'una manera més eficient el radical de carboni generat posteriorment a la ciclació.

Conceptualment, l'acoblament del cicle catalític radicalari i del cicle catalític per a l'activació d'hidrogen havia de complir una sèrie de requisits indispensables. En primer lloc, les cinètiques de les reaccions de generació del radical, de la ciclació, de l'activació de l'hidrogen i la reacció de transferència d'hidrogen havien d'encadenar-se amb precisió per tal d'impossibilitar reaccions secundàries, com ara la hidrogenació dels acceptors de radicals (alquè o alquí) o bé la reducció prematura dels radicals de carboni intermedis abans de la ciclació. A més, l'agent de generació de radicals de carboni ($\text{Cp}_2\text{TiCl}\cdot$) no hauria d'interceptar el radical final abans que l'agent de transferència d'hidrogen.

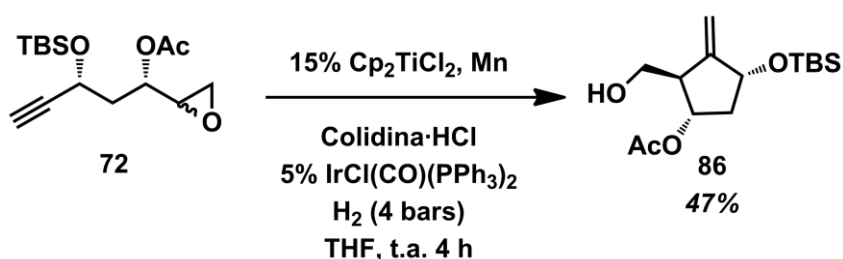
Aquestes condicions s'aconsegueixen amb el complex de Vaska, $\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$, com a catalitzador de transferència d'hidrogen. A més, el complex de Vaska presenta molt poca reactivitat enfront la hidrogenació dels acceptors de radicals, especialment alquins.

Així, Gansäuer *i col.* demostraren que aquest acoblament entre cicles era possible i eficient, arribant a duplicar alguns rendiments de reacció.



Esquema 87

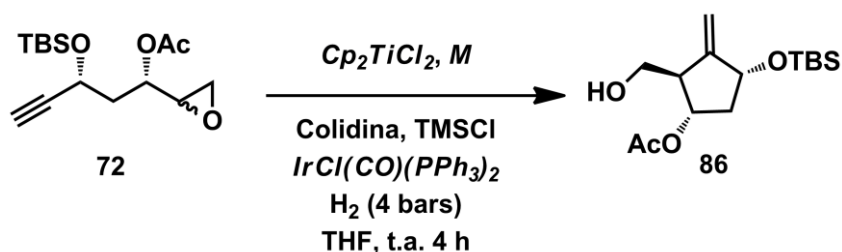
Cal afegir que aquestes millores es donaven sobre reaccions on el baix rendiment era causa d'una conversió incompleta, restant material de partida sense reaccionar com a principal subproducte. En canvi, en el nostre cas, la conversió del material de partida era completa tot obtenint rendiments del mateix ordre. Tot i això, es decidí explorar aquesta nova opció abans de tancar aquesta etapa. En primer lloc s'aplicaren les condicions de reacció descrites per Gansäuer *i col.*, observant un petit increment de rendiment.



Esquema 88

L'increment de rendiment era d'un 5% aproximadament. Per desgràcia, s'estimava que per a que el catalitzador d'iridi fos cost-efectiu a escales grans, per cada 5% de catalitzador emprat calia incrementar el rendiment de la reacció en un 12 – 14%.

De totes maneres, vàrem continuar la recerca, incorporant el complex de Vaska a les nostres condicions de reacció. Novament, vàrem estudiar possibles diferències entre el metall reductor emprat (Zn o Mn) i la possible reducció de la quantitat de Cp_2TiCl_2 o del sistema regenerador colidina/TMSCl. Els resultats més significatius en les proves realitzades es resumeixen a la Taula 23.



Entrada	Cp_2TiCl_2 (%)	M	Eq. col./TMSCl	$IrCl(CO)(PPh_3)_2$ (%)	Rdt. (%) ^a
1	20	Zn	8/4	5	51
2	20	Mn	8/4	5	49
3	10	Zn	8/4	5	21
4	20	Zn	5/2.5	5	48
5	20	Zn	2/1	5	34
6	20	Mn	8/4	10	58
7	20	Mn	8/4	20	56

^a Rendiment determinat per RMN de 1H sobre el cru de reacció.

Taula 23

La incorporació del catalitzador d'iridi en les condicions de reacció emprades habitualment reportà un lleuger increment del rendiment (entrada 1), similar a l'observat sota les condicions de reacció originals. La variació del metall (entrada 2) no comportà diferències en el resultat. La reducció del Cp_2TiCl_2 a un 10% (entrada 3) provocà un clar descens en el rendiment de la reacció. Els equivalents del sistema regenerador (entrades 1, 4 i 5) podien ser reduïts en un 35% sense que el rendiment de la reacció quedés afectat. Tot i això, degut al gran excés emprat era difícil poder afirmar que els equivalents es poguessin reduir gràcies a la captura del radical vinílic per transferència d'hidrogen en comptes de per un radical de titani (III) o el THF.

Finalment, l'augment de la quantitat del catalitzador d'iridi del 5% al 10% (entrada 6) comportà un nou increment de rendiment d'un 10% addicional. Percentatges superiors (entrada 7, 20%) no reportaren millors rendiments.

La nova metòdica havia millorat el rendiment del procés en fins a un 15%. Aquest fet apuntava a que una de les vies de pèrdua de rendiment era el radical vinílic. Malauradament, quedava patent que o bé no era l'única via secundària, o bé que el sistema desenvolupat per Gansäuer i *col.* i adaptat al nostre procés, requeria de modificacions per a ser aplicat amb millors resultats sobre el nostre substrat. L'elevat preu del catalitzador d'iridi bloquejà, de moment, la incorporació d'aquest canvi a la metòdica de treball. A més, el procediment era molt més complicat d'escalar.

2.5.3. Resum i conclusions

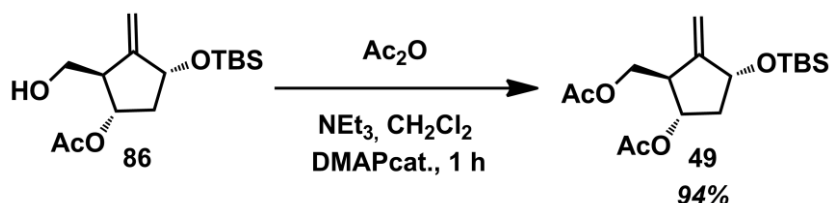
De manera resumida, podem concloure que amb aquestes proves s'ha aconseguit passar d'una versió estequiomètrica fins a una versió catalítica reproduïble. Aquest fet, tot i no aportar millores de rendiment, permetia abordar de manera industrial l'etapa de ciclació. Finalment, acoblant a la versió catalítica desenvolupada un sistema donador d'hidrogen havíem aconseguit augmentar el rendiment de la reacció fins al 58%. Malauradament, les condicions experimentals requerides dificultaven l'escalat i, a més, la quantitat de catalitzador requerida (complex de Vaska) per a obtenir aquests resultats no era, de moment, cost-efectiva.

2.6. Estudi de la reacció de Mitsunobu

A aquestes alçades del projecte, era el moment d'abordar l'estudi de l'última transformació sintètica important, la reacció de Mitsunobu. Per realitzar aquesta tasca, era indispensable transformar el producte de ciclació **86** en el precursor de Mitsunobu **51**, mitjançant una seqüència que implicaria l'acetilació de l'hidroxil lliure i la desprotecció ortogonal de l'èter de *tert*-butildimetilsilil.

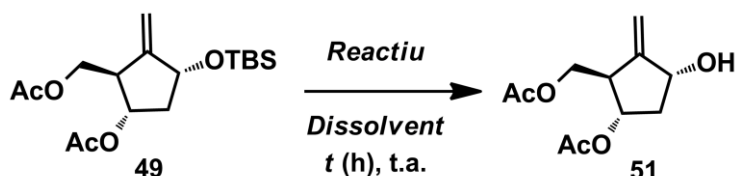
2.6.1. Preparació de **51**

Com era d'esperar, la transformació de **86** per acetilació de l'hidroxil primari forní **49** amb un rendiment elevat tant a partir de **86** pur com del cru de la ciclació anterior.



Esquema 89

A continuació calia eliminar selectivament el protector de silici per tal d'arribar al precursor per a la reacció de Mitsunobu. Aquesta desprotecció, en principi, no havia de suposar cap problema, ja que els grups protectors són clarament ortogonals, però calia tenir en compte la predisposició dels grups acetils a migrar sota algunes condicions. Per tal de tenir una visió global de les possibles metodiques a aplicar, es realitzaren diferents proves utilitzant fonts de fluorur i medis àcids. Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 24.



Entrada	Dissolvent	Reactiu	t (h)	Subprod.	Rdt. (%)
1	THF	TBAF	1	No	95
2	THF/Pir	HF·Pir	2	No	92
3	MeOH	(+)-CSA (5%)	4	Sí	90 – 95
4	MeOH	(+)-CSA (10%)	2	Sí	90 – 95

Taula 24

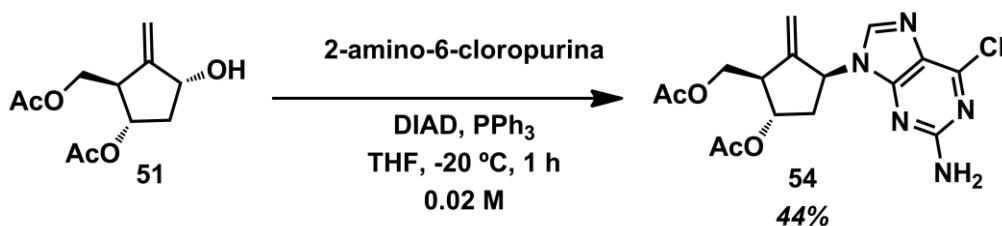
La desprotecció fou selectiva en tots els casos fornint el compost **51** amb rendiments alts. El tractament amb TBAF (entrada 1) es descartà a causa de la dificultat en la purificació del nostre producte (**51**) de la sal de tetrabutilamoni sense fer ús d'una columna cromatogràfica.

En el cas de la desprotecció amb HF·piridina, tot i ser el millor, amb un rendiment elevat i sense la formació de subproductes, es descartà per la complicada manipulació a escales grans de treball.

Finalment, la utilització de CSA catalític fou una gran alternativa (entrades 3 i 4) ja que, tot i fornir subproductes de reacció (< 5% essent a més purificables per extracció), tant la metòdica com l'aïllament eren molt més simples que en la resta de casos i, per tant, idoni per al seu escalat.

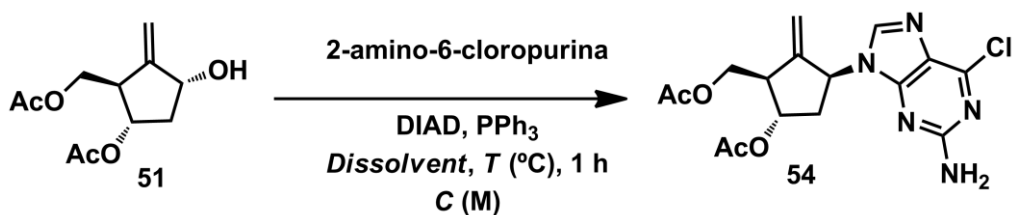
2.6.2. Reacció de Mitsunobu amb el compost **51**

Un cop preparat **51**, era el moment d'estudiar la seva transformació en **54**. Com a punt de partida, s'assajaren les condicions de reacció emprades durant la primera preparació de **1**.



Esquema 90

La reacció forní un rendiment inferior. A més, la insolubilitat de la nucleobase i les condicions d'alta dilució emprades no resultaven atractives d'entrada. Amb l'objectiu de millorar el rendiment i les condicions de reacció es realitzaren una sèrie de proves variant la concentració, el dissolvent i la temperatura de treball. Els equivalents de nucleobase, DIAD i trifenilfosfina es mantingueren fixes (2 equivalents). Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la Taula 25.



Entrada	Dissolvent	C (M)	T (°C)	Rdt. (%)
1	THF	0.1	-20	25
2	DMF	0.1	-40	35
3	THF	0.02	-20	44
4	THF:DMF 9:1	0.02	-20	44 – 55
5	THF:DMF 9:1	0.02	-40	55

Taula 25

En primer lloc s'assajà la reacció a una concentració cinc vegades superior a l'habitual en THF (entrada 1) i en un dissolvent (DMF) que permetés incrementar la solubilitat de la nucleobase (entrada 2). El resultat foren negatiu, augmentant considerablement el suposat producte d'eliminació de l'alcohol al·lílic **100** (vegeu la Figura 22) i obtenint rendiments clarament inferiors. Tot i això, en DMF on la nucleobase és més soluble, s'aconseguí un 10% més de rendiment (entrada 2). Cal destacar que mentre que la reacció en THF no es dona a -40 °C, aquesta temperatura sembla ser la millor per a la DMF.

Així doncs, passarem a utilitzar novament les condicions d'alta dilució a -20 °C i es varià el dissolvent, utilitzant THF (entrada 3) i THF afegint com additiu DMF (entrada 4). Com es pot observar a la entrada 4, aquest canvi forní millors rendiments, arribant al 55% però, malauradament, no sempre era reproducible. Finalment, mantenint aquestes condicions i reduint la temperatura fins a -40 °C s'aconseguí reproduir aquest rendiment (entrada 5). Les pureses obtingudes de **54** per purificació mitjançant cromatografia en gel de sílice foren del 90%, sent la principal impuresa òxid de trifenilfosfina que no s'aconseguí separar.

Finalment ens plantejarem una última prova. Basats en la informació que teníem fins al moment, un dels principals subproductes de reacció detectats era el producte procedent de l'eliminació de l'alcohol **100**.

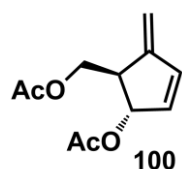
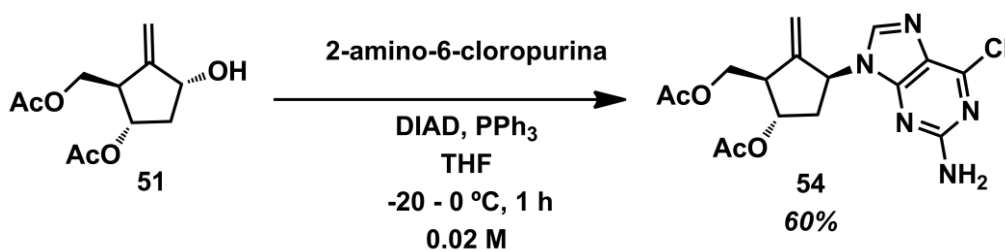


Figura 22

Per tal de reduir aquest subproducte, pensàrem en canviar l'ordre d'addició, addicionant una solució de l'alcohol **51** sobre la resta de reactius (fins al moment s'addicionava el DIAD en última instància). Suposant que la velocitat de reacció la marcava la solubilitat de la nucleobase, pensarem que aquesta aproximació permetria reduir l'acumulació de l'alcohol, el qual, en activar-se com a sal de O-fosfoni i no reaccionar amb la nucleobase, acabava eliminant. L'aposta fou correcta donat que s'aconseguí millorar lleugerament el rendiment de la reacció, arribant al 60% sense utilitzar DMF com a additiu.



2.6.2.1. Estudi de l'aïllament de 54

Com hem comentat anteriorment, fins al moment només havíem purificat el compost **54** per cromatografia en gel de sílice. A més, aquesta purificació no resultava idònia ja que no aconseguíem separar totalment l'òxid de trifenilfosfina generat durant la reacció.

El nostre objectiu, aprofitant que **54** era un sòlid, fou substituir la ineficient columna cromatogràfica per una purificació per cristal·lització. D'aquesta manera podríem escalar més fàcilment el procés i eliminar possibles impureses arrossegades al llarg de la síntesi. Degut a que ens trobàvem molt a prop del producte final, aquestes consideracions eren gaire bé condició obligatòria.

Així, iniciarem l'estudi avaluant la solubilitat del compost **54** en una selecció de diferents dissolvents. Arran d'aquestes proves, determinarem acuradament la solubilitat de **54** de puresa 97% en acetonitril, toluè i etanol. Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 26.

Entrada	Dissolvent	Solubilitat (g/mL)
1	Acetonitril	0.050
2	Toluè	0.040
3	Etanol	0.025

Taula 26

Com es pot deduir de la Taula 26, l'etanol (entrada 3) fou el dissolvent on el compost **54** era més insoluble. La resta de dissolvents emprats presentaren millors solubilitats (entrades 1 i 2) tot i que no es consideraren elevades.

Així doncs, toluè i etanol s'escolliren com els dissolvents més prometedors per a intentar la cristal·lització del cru de reacció. En aquest context es pertinent esmentar que durant les purificacions cromatogràfiques (fase mòbil hexà:AcOEt 30:70) s'observà certa terbolesa en la càrrega del cru de reacció a la columna.

2.6.2.1.1. Intentos de cristal·lització directa del cru

En les condicions de reacció habituals la puresa del cru de reacció era del 15 – 20% aproximadament. Únicament érem capaços d'eliminar l'excés de nucleobase per filtració o per rentat amb NaOH 0.1 M. Així, sobre aquest cru de reacció s'efectuaren diferents intents de cristal·lització amb toluè, etanol i mesclures etanol:hexà i AcOEt:hexà. Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 27.

Entrada	Dissolvent	Relació (mL/g cru)	Precipitació
1	Toluè	1	No
2	Toluè	6	No
3	Etanol	3	No
4	Etanol	6	No
5	Etanol:hexà 85:15	7	No
6	Etanol:hexà 6:4	9	No
7	Etanol:hexà 1:1	12	No
8	AcOEt:hexà 1:9	10	No

Taula 27

La cristal·lització directa del cru fracassà en tots els casos, tant en dissolvents purs (toluè, entrades 1 i 2; etanol, entrades 3 i 4) com en mescles (entrades 5 – 8). El cru del compost **54** exhibí una solubilitat totalment diferent al compost **54** aïllat, degut suposadament a la baixa puresa i a que les impureses presents milloraven considerablement la solubilitat de **54** en el medi. Per exemple, per a l'etanol (entrada 3, que corresponia a 15 mL/g **54**, és a dir, una solubilitat de 0.070 g/mL) s'observà una dissolució completa a temperatura ambient, en contrast amb el comportament experimental del compost aïllat.

2.6.2.1.2. Pretractament del cru seguit de cristal·lització

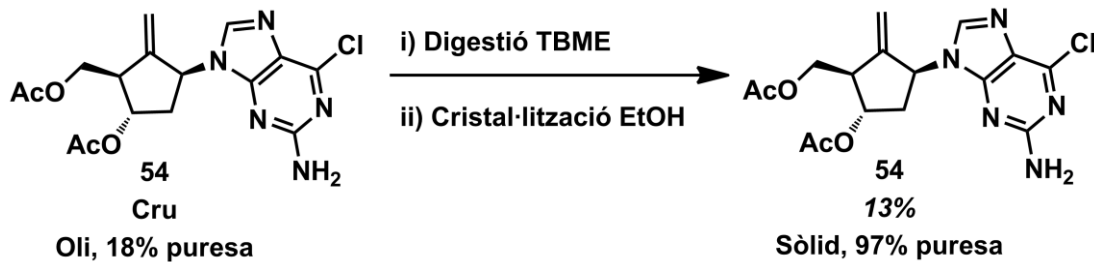
A continuació passarem a modificar l'estratègia per tal d'aconseguir la cristal·lització. Així, es plantejaren dues alternatives per enriquir el cru:

1. Digestió del cru
2. Tractament àcid

Durant les primeres purificacions del compost **54**, on la columna cromatogràfica no era del tot eficient per separar l'òxid de trifenilfosfina, es comprovà que aquest òxid de trifenilfosfina era parcialment insoluble en TBME. Per això, decidirem intentar l'enriquiment del cru de reacció per precipitació. Tot i que inicialment, a tant sols 1 mL TBME per gram de cru s'obtenia una dissolució completa, l'agitació a temperatura ambient forní un precipitat blanc. Després de diverses aproximacions, es determinà la millor relació (mL TBME per gram de cru). En aquestes condicions es podia aïllar per precipitació un complex 1:1 d'òxid de trifenilfosfina i la hidrazina derivada del DIAD, quedant el compost **54** enriquit a les aigües mares. Així, s'aconseguia reduir el pes de cru en un 50% aproximadament i augmentar la puresa del compost **54** de un 15 – 20% a un 30% (HPLC, àrea directa). En aquesta digestió no s'eliminaven altres impureses del procés.

Seguidament, passarem novament a estudiar les cristal·litzacions sobre aquest cru enriquit. L'únic dissolvent que forní resultats satisfactoris fou l'etanol.

Així, la cristal·lització en etanol permetia aïllar el compost **54** amb una puresa del 97% (determinada per RMN de ^1H).



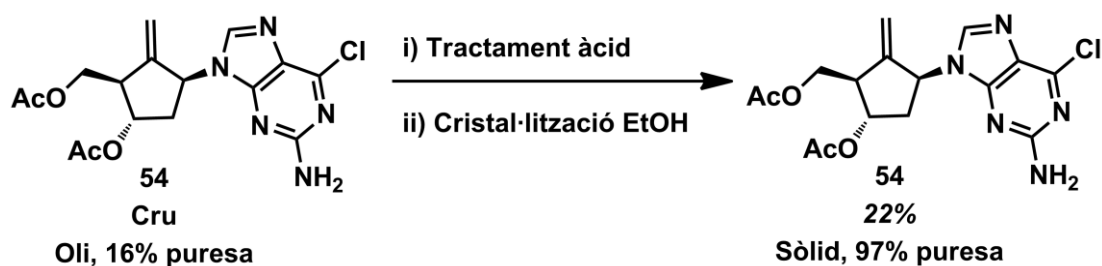
Esquema 92

El rendiment fou molt baix, del 13%. Tot i això, per primera vegada teníem una via d'accés al compost **54** sense fer ús d'una columna cromatogràfica. Malauradament, els intents per millorar aquest procés foren infructuosos. D'una banda, en el tractament del cru, no s'aconseguí realitzar una segona digestió de l'oli resultant (30% puresa de **54**) de la primera digestió. D'altra banda, la cristal·lització en etanol tampoc s'aconseguí millorar.

Arribats a aquest punt, passarem a assajar la segona estratègia. Així, preteníem enriquir **54** per extracció líquid-líquid a pH àcid. Sobre el paper, el compost **54** hauria de ser protonable a pH àcid, i per tant, soluble en medi aquós. Aquesta solubilitat ens permetria extreure subproductes no protonables tals com l'òxid de trifenilfosfina per extracció amb un dissolvent orgànic.

L'enriquiment del cru s'aconseguí mitjançant un sistema d'extracció hexà/AcOEt/HCl 2 M. Aquest sistema permeté reduir el pes de cru en un 60%. A més d'extreure de manera majoritària tant l'òxid de trifenilfosfina com la hidrazina derivada del DIAD, també s'extragueren altres impureses i subproductes.

Concretament, en una prova representativa augmentarem la puresa de **54** d'un 16% a un 31% aproximadament. En addició, s'identificaren productes desconeguts que podrien ser isòmers del producte no detectats fins ara o bé possibles productes de degradació del producte en les condicions de treball (pH = 1). La cristal·lització en etanol del cru purificat forní el compost **54** amb un rendiment global del 22% i una puresa del 97% determinada per RMN de ^1H .



Esquema 93

2.6.3. Resum i conclusions

Després d'aquest seguit de proves, podíem concloure que les condicions de reacció trobades fornien el compost **54** amb rendiments moderats (44 – 60%). Tot i això, l'aplicació de diferents dissolvents i ordres d'addició ens donà una idea de la versatilitat de la reacció, obrint una porta a possibles millores per modificació de les variables de reacció.

Per contra, l'aïllament del producte havia donat pitjors resultats. Tot i trobar dos sistemes que permetien evitar la purificació via columna cromatografia en gel de sílice fornint el producte amb una puresa acceptable, el rendiment d'ambdós processos era mediocre (13 – 22%).

En aquest cas, en una etapa tant avançada del procés, no podíem acceptar aquest resultat. A més, calia recordar que el compost **54** no seria patentable.

2.7. Hidròlisi final. Preparació de **1**

Un cop estudiada la reacció de Mitsunobu, passarem a afrontar el repte de la hidròlisi final. Cal recordar que, en la primera preparació de **1** tot seguint els procediments descrits, la hidròlisi parcial dels esters s'havia aconseguit amb èxit, però tant la hidròlisi parcial de la posició 6 de la nucleobase com la hidròlisi total en una sola etapa havien donat greus problemes, sent incapaços d'aïllar el producte final de la mescla de reacció.

Així, iniciarem les proves reproduint exactament les condicions descrites però en aquest cas, gràcies a les millores i escalat realitzat de la ruta, a escales més grans. Els resultats foren decebedors. Novament observàvem una conversió completa del material de partida però els crus de reacció estaven formats per una mescla complexa de productes. Diferents intents de cristal·lització d'aquests crus foren novament infructuosos.

Amb l'objectiu de determinar a que evolucionava el material de partida, i tenint en compte que no érem capaços d'aïllar els diferents subproductes de la mescla, decidirem recórrer al HPLC-MS per tal de monitoritzar la reacció. Després de nombrosos intents, s'aconseguí posar a punt un mètode que permetia identificar les impureses majoritàries del cru de reacció.

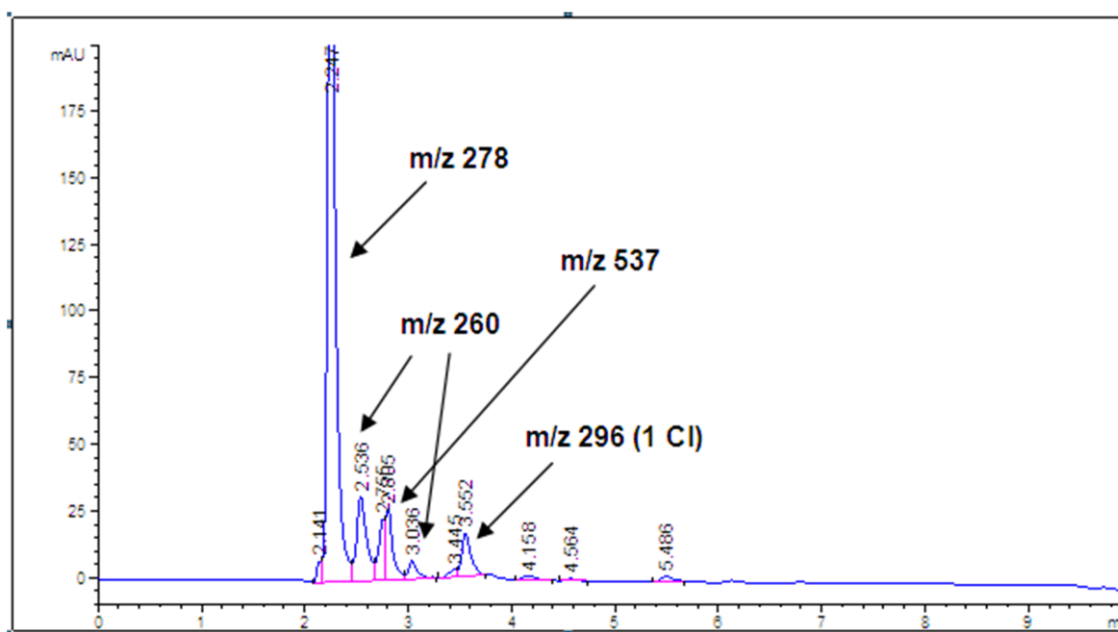
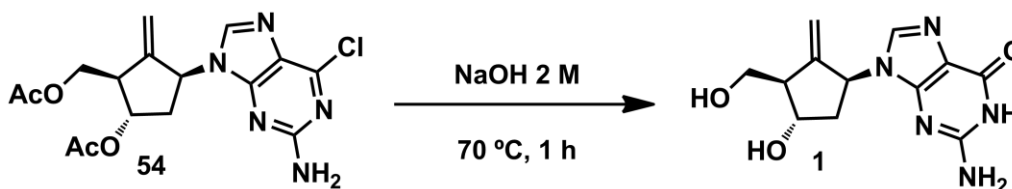


Figura 23

El producte principal **1** (70% àrea directa) estava acompanyat per quatre subproductes importants. Per una banda, s'identificaren dos productes de deshidratació (2.54 min, 10% àrea directa; 3.04 min, 2% àrea directa).

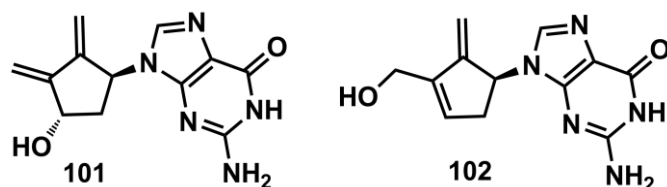
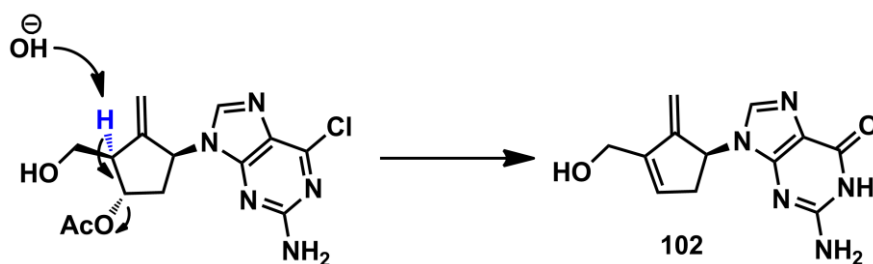


Figura 24

Aquests provenien de l'eliminació en medi bàsic. S'assumí la formació del diè conjugat donat que l'hidrogen més àcid hauria de ser el de la posició al·lílica 1*R*. No s'identificà el subproducte de doble eliminació.



Esquema 94

D'altra banda, també s'identificà un subproducte de dimerització (2,80 min, 6% àrea directa), el qual s'associà (basats en la massa i la fragmentació de l'ió molecular) a la reacció entre **1** i **54** (o qualsevol intermedi clorat a la posició 6, com per exemple **55**) per atac de l'hidroxil primari sobre la posició 6 de la purina d'una altra molècula.

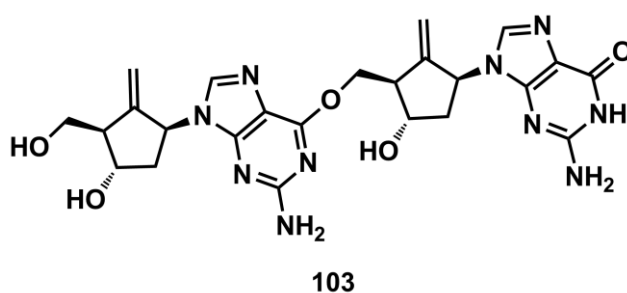
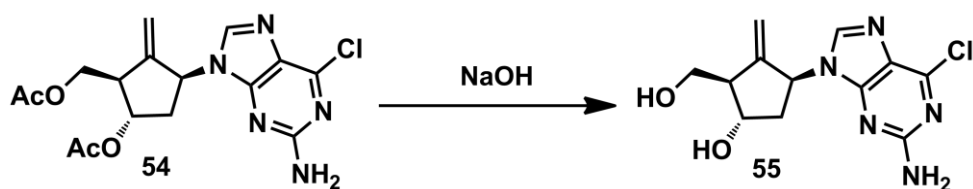


Figura 25

Cal afegir que no es descartà la possibilitat que els compostos **101** i **102** pogueren ser generats per eliminació a partir d'aquests dímers.

Finalment, s'identificà com a subproducte l'intermedi de reacció on s'havia produït la hidròlisi dels acetils (3.56 min, 4.5%), el compost **55**.



Esquema 95

No es detectaren altres intermedis de reacció procedents d'hidròlisi parcials dels grups acetil. Aquest fet denotava quina era la hidròlisi més costosa, i per tant, la que requeria condicions de reacció més dràstiques.

2.8. Determinació de la ruta definitiva

A més dels esmentats problemes a la hidròlisi i a l'aïllament final, la ruta tenia un problema afegit d'origen pràctic per al desenvolupament industrial. Des del diol **32** fins al compost **54** (producte de la reacció de Mitsunobu) tots els intermedis de reacció eren olis, els quals sempre eren més difícils de purificar i aïllar a escales grans de reacció que un compost sòlid. A més, calia tenir en compte que el compost **54** no s'havia aconseguit aïllar per cristal·lització amb bons rendiments.

De cara sobretot a les etapes finals, interessava molt poder aïllar i purificar els productes per cristal·lització com a sòlids. El fet que tants intermedis fossin olis dificultava molt els seus aïllaments i purificació i, vistes les dificultats experimentades fins al moment a la part final de la ruta, podríem tenir greus problemes per aconseguir aïllar un producte final de qualitat farmacèutica.

2.8.1. Canvi de grup protector. Intermedi sòlid

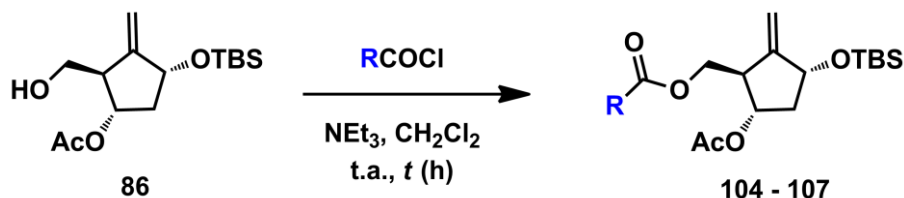
Arribats a aquest punt, decidirem abordar l'obtenció d'algun intermedi sòlid que facilités el desenvolupament de la part final de la ruta. Amb aquest propòsit, es decidí sotmetre al compost **86** a una sèrie de proves, on es pretenia substituir el grup protector de l'hidroxil primari per un altre que fornís un compost sòlid.

Aquest intermedi era clau, ja que si aconseguíem obtenir un sòlid en aquest punt, podríem purificar per cristal·lització totes les impureses arrossegades de la ruta, i a més, molt probablement abordar la segona part del procés amb una seqüència d'intermedis sòlids, tot un avantatge des d'un punt de vista industrial.

En aquest context, es conegut que els esters de benzoil substituïts amb halògens i altres grups funcionals polars tenen tendència a furnir compostos sòlids cristal·lins. De fet, aquesta derivatització és una tècnica emprada habitualment per obtenir sòlids cristal·lins de compostos oliosos, amb l'objectiu de determinar la configuració absoluta del compost en qüestió per difracció de raigs X.

2.8.1.1. Protecció de l'hidroxil primari

Així, es decidí doncs assajar la reacció de protecció del compost **86** amb una selecció d'esters de benzoil substituïts. Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 28.



Entrada	R	Rdt. (%)	Producte	Estat físic
1	<i>p</i> -MeOPh	84	104	Oli
2	<i>p</i> -ClPh	71	105	Oli
3	2,4-Cl ₂ Ph	80 ^a	106	Oli
4	<i>p</i> -NO ₂ Ph	74	107	Sòlid

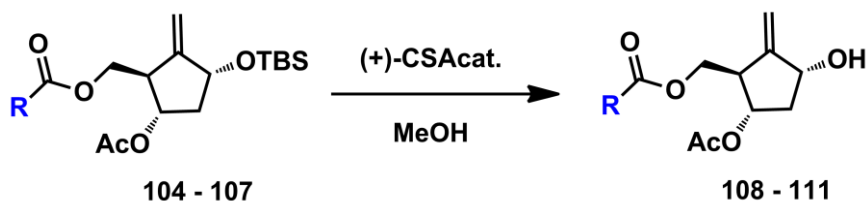
^a Rendiment estimat per RMN de ¹H sobre el cru de reacció.

Taula 28

Tots els compostos s'obtingueren amb bons rendiments de reacció. Dels quatre compostos preparats, només el compost **107** resultà ser un sòlid, el qual a més a més es podia cristal·litzar en MeOH.

2.8.1.2. Desprotecció de l'èter de *tert*-butildimetilsilil

Per tal d'esbrinar si cap altre compost dels preparats per protecció com a esters de benzoïl substituïts (**104**, **105** o **106**) podia furnir un sòlid en etapes posteriors, es decidí realitzar la dessililació de l'èter de *tert*-butildimetilsilil per als quatre compostos preparats anteriorment. Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la Taula 29.

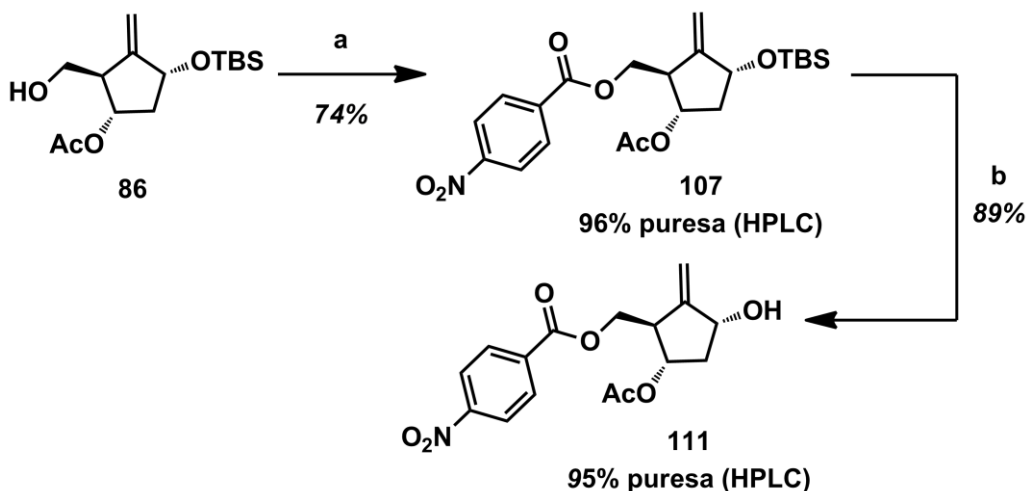


Entrada	R	Rdt. (%)	Producte	Estat físic
1	<i>p</i> -MeOPh	95	108	Oli
2	<i>p</i> -ClPh	96	109	Oli
3	2,4-Cl ₂ Ph	60	110	Oli
4	<i>p</i> -NO ₂ Ph	89	111	Sòlid

Taula 29

Novament, tant sols la dessililació del compost **107** forní un sòlid per cristal·lització en mesclades TBME:heptà. Això ens va fer escollir definitivament el grup *p*-nitrobenzoïl per a la reacció que ens ocupa.

La nova ruta sintètica de **86** a **111** es mostra a l'Esquema 96.

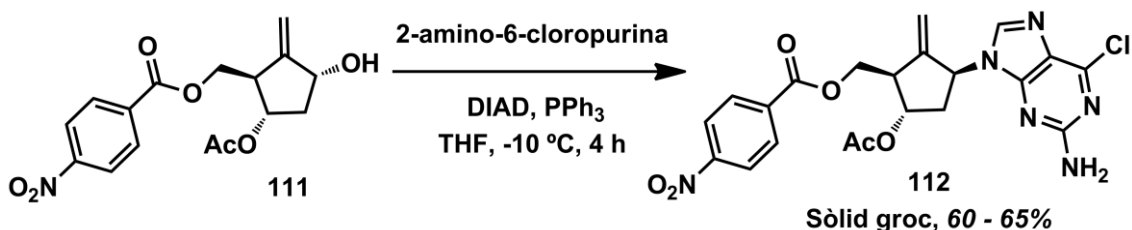


(a) *p*-NO₂BzCl (1.2 eq.), NEt₃, CH₂Cl₂, t.a., 1.5 h; (b) 5% (+)-CSA, MeOH, t.a., 3 h

Esquema 96

El desenvolupament per part del personal tècnic d'Esteve Química S.A. de mètodes HPLC i HPLC-MS pel seguiment de la ruta permeté constatar la gran puresa que s'aconseguia amb aquesta seqüència de cristal·litzacions. La introducció d'aquests intermedis sòlids en el procés permetia abordar la part final de la ruta amb un producte d'elevada puresa, al voltant del 95% (àrea directa, HPLC).

El nou intermedi oferí grans avantatges per a la introducció de la nucleobase per reacció de Mitsunobu. A més de fornir una conversió de reacció a producte igual o superior al seu anàleg diacetilat **51**, el compost es pogué aïllar per cristal·lització directa del cru en *i*PrOH amb un rendiment del 60 – 65% i una puresa superior al 95%.



Esquema 97

Aquest fet resultà insòlit ja que, a diferència de l'anàleg **54** on havíem realitzat un gran esforç per a millorar el seu aïllament sense obtenir resultats satisfactoris, el compost **112** forní una cristal·lització del cru directa (sense tractament previ, només filtració de la nucleobase en excés) en el primer intent realitzat.

Tot i això, cal comentar que la puresa obtinguda és lleugerament inferior a la determinada per HPLC degut a que la hidrazina derivada del DIAD no absorbeix al UV i no apareix en aquest anàlisi. El percentatge obtingut de manera habitual ronda el 2% aproximadament.

Cal remarcar que aquests resultats revestien una especial rellevància ja que la nova seqüència sintètica presentava avantatges sobre l'anterior i, per tant, dotava a la ruta de valor afegit, fent d'aquest un procés amb possibilitats de ser patentat.

2.8.2. Hidròlisi final: modificació de l'estratègia

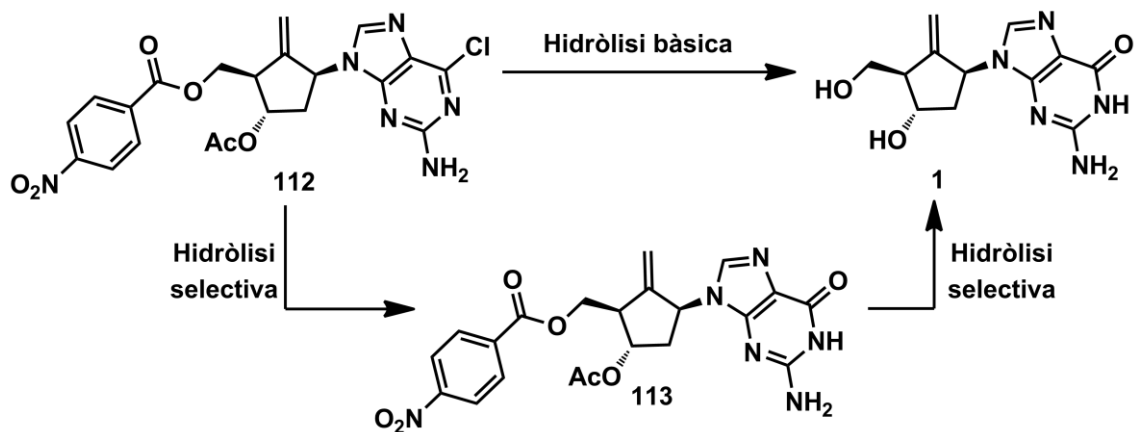
2.8.2.1. Introducció

Tot i el gran impacte que havia tingut sobre la ruta introduir el grup protector *p*-nitrobenzoil, restava pendent resoldre les etapes de desprotecció final. Així, vàrem reempendre els estudis de la hidròlisi final, aquest cop sobre el compost **112**. Malauradament, el comportament de l'intermedi **112** en les condicions de reacció descrites en medi bàsic fou idèntic al de l'intermedi **54**. La ruta sintètica, no sense esforços, havia donat passos de gegant cap a la seva concepció com a procés escalable, però seguíem sense tenir una metodologia eficient per a les etapes de desprotecció final. Definitivament, calia cercar una alternativa al procés descrit.

2.8.2.2. Hidròlisi final en dues etapes

Els subproductes observats en la hidròlisi bàsica (productes de deshidratació i dimerització) tenien una explicació mecanística que encaixava amb les condicions de reacció (pH 14, 70 °C). Aquestes condicions dràstiques eren necessàries per tal d'hidrolitzar la posició 6 de la nucleobase. De fet, fins i tot en aquestes condicions tan dràstiques s'havia observat el subproducte d'hidròlisi d'ambdós esters **55**, senyal experimental que suggeria que la posició 6 de la purina era la més difícil d'hidrolitzar.

En aquest context, la nostra estratègia es basà en dividir la hidròlisi en dues etapes, on l'ordre de les etapes seria (com es demostraria posteriorment) determinant. El plantejament consistia en trobar unes condicions experimentals que hidrolitzessin selectivament la posició 6 de la purina. Aquestes condicions en principi, requeririen medis amb pH extrems i temperatures elevades, però si s'aconseguia mantenir la integritat dels grups esters, els subproductes d'eliminació i de dimerització per atac nucleòfil dels hidroxils desprotegits sobre la posició 6 no es podrien donar. Un cop hidrolitzada aquesta posició, la hidròlisi dels esters es podria portar a terme en condicions molt més suaus que minimitzessin novament aquestes reaccions secundàries.

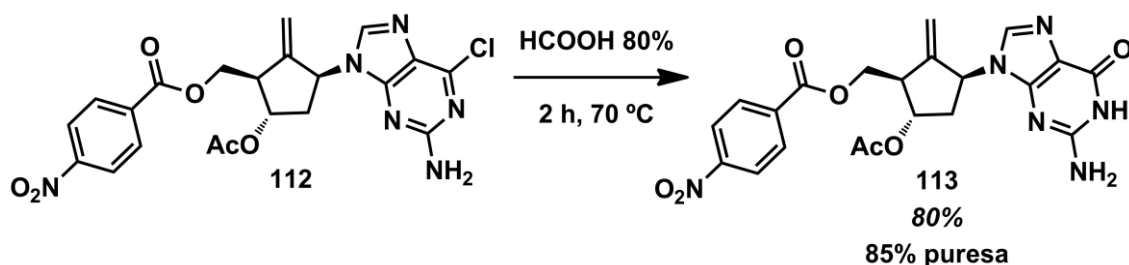


Esquema 98

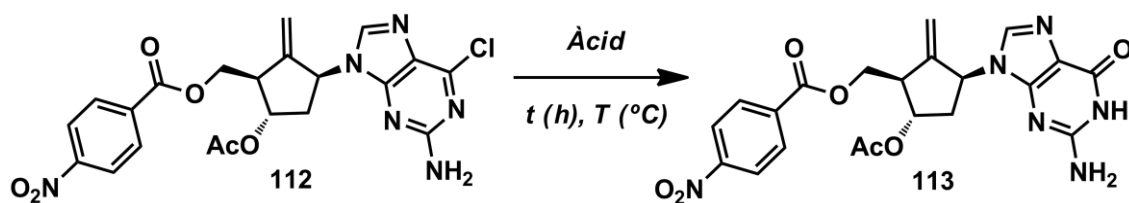
2.8.2.2.1. Hidròlisi de la posició 6

De les diferents metodiques existents per a la hidròlisi de la posició 6 de purines halogenades, els mètodes en medi bàsic es descartaren en consonància als resultats experimentals observats amb anterioritat. De les metodiques restants, es pensà que la utilització d'un àcid orgànic de força moderada, l'àcid fòrmic, era la millor opció¹⁰⁵.

L'estímul produït per aquest nou plantejament no fou més que el catalitzador i, després de varies aproximacions, s'aconseguí la desprotecció selectiva de la posició 6 amb bon rendiment, aïllant el compost **113** per precipitació. La reacció fou monitoritzada per HPLC-MS.



En addició, existien algunes patents d'origen xinès en les quals la desprotecció de la posició 6 es realitzava amb solucions aquoses de HCl¹⁰⁶. Per tal de comprovar l'aplicació d'aquests procediments al nostre substrat, decidirem realitzar una sèrie de proves. Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 30.



Entrada	Àcid	t (h)	T (°C)	Impureses totals (%) ^a	1 (%) ^a	113 (%) ^a	Obs.
1	HCOOH 80%	2	70	12	0	85	Aïllable, Rdt. 80%
2	HCl 1 M	2	70	0	0	0	No reacciona
3	HCl 2.5 M	1	75	43	51	0	No aïllable

^a Percentatges determinats per HPLC (àrea directa).

Taula 30

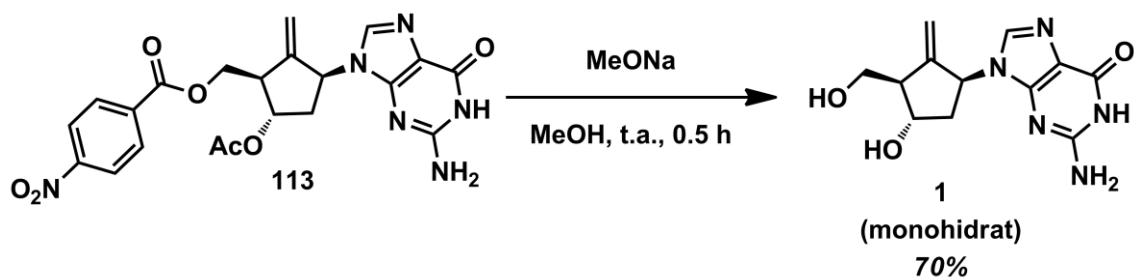
Com es pot observar a la Taula 30, l'àcid clorhídric no fou selectiu. Mentre que solucions de concentració 1 M (entrada 2) no forniren reactivitat, solucions de concentració 2.5 M (entrada 3) forniren reactivitat sense selectivitat, no arribant-se a detectar el compost **113**. A més, **1** (51%, àrea directa HPLC) no era aïllable del cru de reacció.

En les condicions de la entrada 1, l'intermedi **113** s'aïllava amb una puresa del 85%, on les impureses principals eren tres compostos presumiblement transformables a **1** sota les condicions de l'última etapa de reacció.

2.8.2.2.2. Hidròlisi de **113**. Obtenció de **1**

Per tal de completar la desprotecció calia eliminar els grups ester. La utilització de condicions de reacció suaus hauria de minimitzar la formació dels productes de deshidratació observats sota altres procediments.

Així, l'intermedi **113** es transformà a **1** per simple reacció amb MeONa a temperatura ambient. Novament, la reacció es monitoritzà per HPLC-MS.

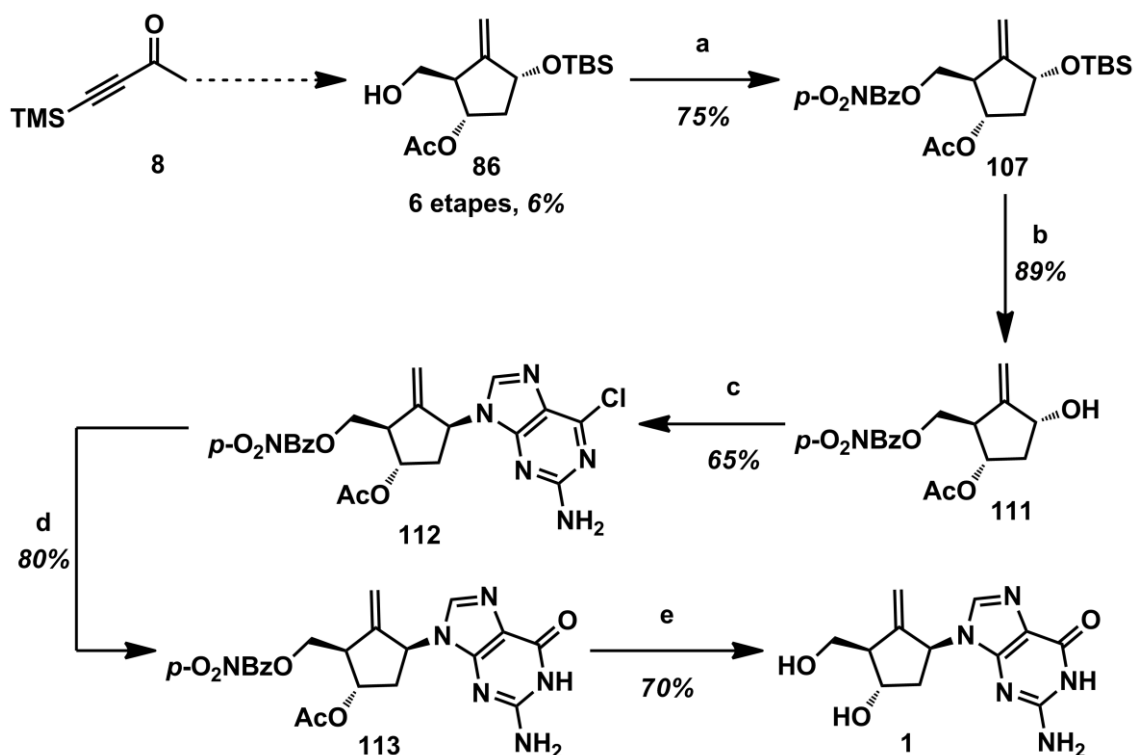


Esquema 100

En aquest cas, el perfil de la reacció fou totalment diferent a l'observat en les hidròlisis en medi bàsic anteriors ja que només es detectaren quantitats menyspreables dels productes d'eliminació **101** i **102**. El dímer **103** no és detectà. En aquesta ocasió, el perfil del cru, un cop purificat per extracció del *p*-nitrobenzoat de metil generat en la desprotecció, tenia una puresa del 95%. Cal afegir que dos de les tres impureses principals de **113** foren transformades amb èxit a producte final sota les condicions de reacció.

La cristal·lització directa en aigua forní **1** amb un rendiment del 70% i una puresa del 99%. El producte s'aïllà com a monohidrat. En aquest moment no es va poder determinar l'excés enantiomèric del producte al no disposar d'un mètode adient, però es pogué confirmar la rotació específica ($[\alpha]_D = +35.0$).

L'èxit d'aquesta aproximació fou rotund, i permeté definir sense dubtes la ruta de manera definitiva.



(a) *p*-NO₂BzCl, NEt₃, CH₂Cl₂, t.a., 1.5 h; (b) 5% (+)-CSA, MeOH, t.a., 3 h; (c) 2-amino-6-cloropurina, DIAD, PPh₃, THF, 4 h, -10 °C; (d) HCOOH 80%, 70 °C, 2 h; (e) NaOMe, MeOH, 0.5 h, t.a.

Esquema 101

2.8.3. Valor afegit del nou procediment sintètic

Finalment havíem trobat una manera d'accedir al producte final de manera reproducible. Sota el nostre punt de vista, el procés tenia nombrosos avantatges, sobretot d'instauració com a procés industrial per a produir el fàrmac.

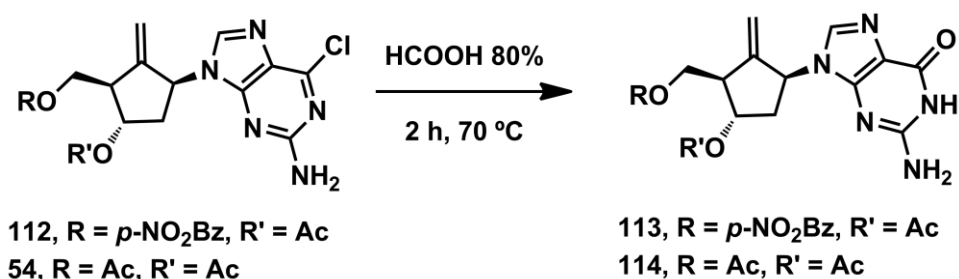
Per aquest motiu, es van dissenyar tota una sèrie de proves per demostrar aquesta afirmació. Així, ens plantejarem comparar la reactivitat de **54** i **112** per observar les diferències entre ambdós compostos.

A més, donat per fet que la hidròlisi en dues etapes fornía millors resultats, ens plantejarem demostrar que l'ordre de les etapes era important.

2.8.3.1. Estudi comparatiu de **112** i **54**

Com hem comentat anteriorment, el grup protector *p*-nitrobenzoïl aportà grans avantatges a la ruta, principalment per la consecució d'intermedis sòlids, la resolució dels problemes d'aïllament i l'augment de rendiment de la reacció de Mitsunobu respecte l'anàleg diacetilat **54**.

Amb l'objectiu de determinar si el grup protector *p*-nitrobenzoïl aportava algun avantatge en les etapes d'hidròlisi final, decidirem realitzar la nova seqüència amb l'anàleg **54**. Els resultats per a la reacció d'hidròlisi selectiva de la posició 6 es mostren a la Taula 31.



Entrada	Compost	1 (%) ^a	H. parcials (%) ^{a,b}	Rdt. (%) ^a	Producte
1	112	0.2	7	85	113
2	54	13	24	47	114

^a Percentatges determinats per HPLC (àrea directa).

^b Suma dels subproductes corresponents a la monodesprotecció d'un dels grups protectors.

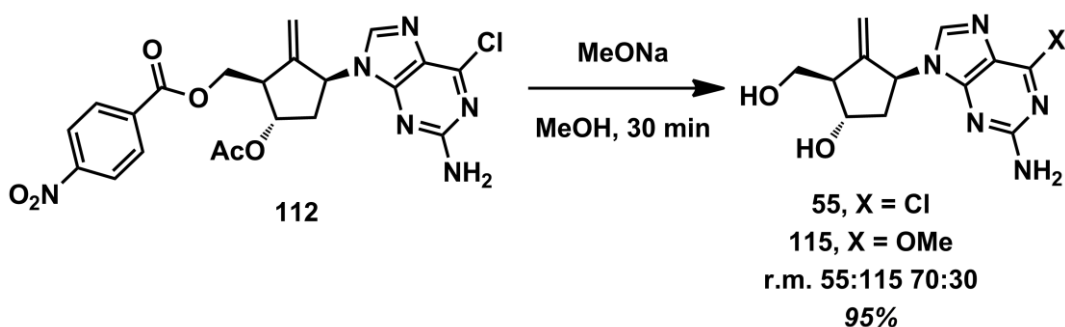
Taula 31

Com es pot deduir de la Taula 31, el compost **54** reportà pitjors resultats que **112**. A més del producte desitjat (47%), es detectà **1** (13%) i els dos productes d'hidròlisi parcial de l'acetil primari i secundari (12% cadascun). Sota aquestes proves no podíem afirmar que no es poguéssim modular les condicions de reacció per afavorir la moderada selectivitat de la hidròlisi de la posició 6, però

si suggerien que el grup protector *p*-nitrobenzoïl (compost **112**) era més resistent a la hidròlisi que l'acetil en les condicions de reacció emprades i, que a més, semblava tenir un efecte protector sobre l'acetil secundari. Aquesta resistència addicional dotava a la reacció de major selectivitat, demostrant que la combinació de les condicions de reacció amb l'esmentat grup protector donaven un valor afegit al procediment d'hidròlisi final en dues etapes respecte els descrits.

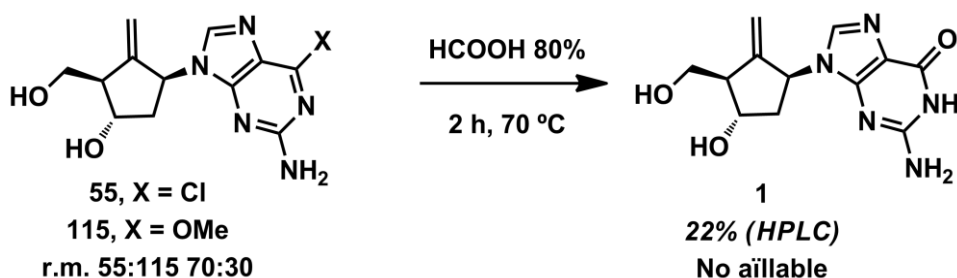
2.8.3.2. Ordre de les etapes finals

L'ordre de les dues etapes finals resultà ser molt important donat que la seqüència de reacció inversa reportà resultats mediocres. La desprotecció amb metòxid sòdic forní de manera quantitativa una mescla 70:30 dels compostos **55** (6-cloro) i **115** (6-metoxi).



Esquema 102

El tractament de la mescla de diols amb àcid fòmic va donar els pitjors resultats observats fins al moment, obtenint un perfil de reacció amb un 22% (àrea directa, HPLC) de **1**, el qual no s'aconseguí aïllar per cristal·lització.



Esquema 103

El 30% de **115** resultà inert a les condicions de reacció i s'acabà transformant en un 23% (àrea directa HPLC) en el subproducte de *N*-formilació **116**. També es detectaren els dos subproductes de *O*-formilació (**117** i **118**) dels hidroxils lliures, 15 i 7% (àrea directa HPLC), sense determinar quin percentatge corresponia a cadascuna de les possibilitats.

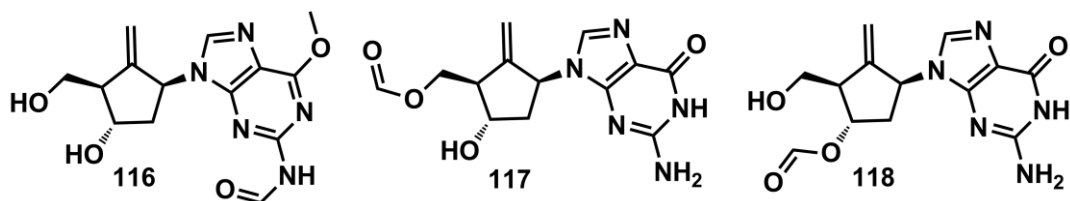


Figura 26

En vista d'aquests resultats no es podia afirmar que no es poguessin trobar unes altres condicions de reacció que evitessin la formació de **115** o milloressin l'etapa final, però sí que suggerien que en les condicions de reacció seleccionades l'ordre era inequívocament l'invers, desprotecció selectiva de la posició 6 seguida d'hidròlisi final dels grups ester.

Per tant, aquestes proves ens havíem permès comprovar el valor afegit aportat a la part final pel grup protector escollit per a l'hidroxil primari i l'eficiència e idoneïtat de la hidròlisi final en dues etapes en un ordre clarament definit.

2.9. Resum i conclusions

Així, després de la recerca desenvolupada en aquest capítol, no podíem concloure la resolució de tots els problemes plantejats inicialment, però sí que s'havien incorporat millores importants que a més d'instaurar la ruta de manera definitiva, donaven al procés grans possibilitats de ser escalat.

En concret, s'havia aconseguit resoldre la purificació del diol **32**, substituint la cromatografia en columna en gel de sílice per un sistema d'extraccions seguit de cristal·lització en heptà.

A més, havíem desenvolupat una metòdica que havia permès diferenciar ortogonalment els hidroxils del diol **32**.

Gràcies a aquesta metòdica es prepararen diferents epòxids amb els hidroxils diferenciats ortogonalment que ens permeteren estudiar la reacció de ciclació i escollir un epòxid com a preferent. Aquest procediment va permetre evitar la ineficient desprotecció selectiva amb TBAT.

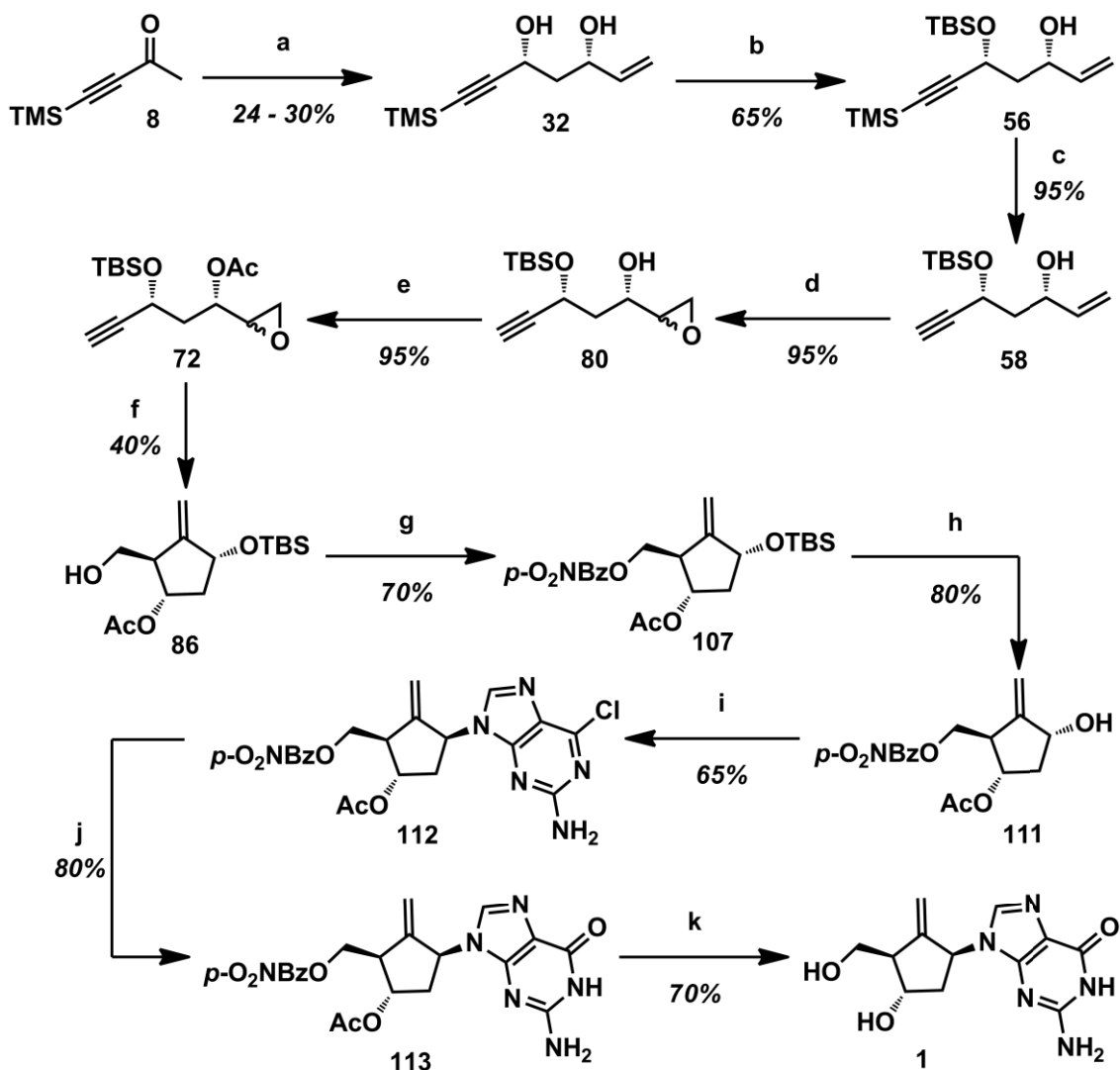
En un intent de millorar el rendiment de la reacció de ciclació, es van estudiar millores sobre la versió estequiomètrica. Tot i aconseguir informació valuosa sobre la reacció, els intents per augmentar el rendiment foren infructuosos. Per contra, es va poder desenvolupar una versió catalítica que aportava millores des del punt de vista de l'escalat. Novament es va estudiar la millora de rendiment. La incorporació sobre la versió catalítica d'un segon procés catalític (complex de Vaska) que actuava com a donador d'hidrogen permeté augmentar el rendiment de la reacció fins al 58%.

En la part final de la ruta, es va estudiar la reacció de Mitsunobu del compost diacetilat **54**, el seu aïllament i la transformació cap a producte final per hidròlisi bàsica sense aconseguir resultats positius. Tot i establir unes condicions de reacció mínimament reproduïbles, no s'aconseguí millorar la purificació ni obtenir **1** per hidròlisi bàsica.

Malgrat tot, la introducció d'un nou grup protector, el *p*-nitrobenzoïl, sobre el compost **86**, forní una seqüència d'intermedis sòlids, la qual ha tingut un gran impacte. La nova seqüència ha proporcionat millors resultats en la reacció de Mitsunobu i ha minimitzat els problemes de purificació.

Finalment, la substitució de la hidròlisi bàsica per un procés en dues etapes ha permès arribar al producte final per primera vegada amb bons rendiments. A més, el procés es veia afavorit pel nou grup protector. Les condicions de reacció desenvolupades són escalables i permeten obtenir **1** amb una puresa del 99%.

Així doncs, s'ha aconseguit establir una ruta sintètica amb amplies possibilitats de convertir-se en un procés industrial. L'esquema sintètic es mostra a l'Esquema 104.



(a) i) (+)-DIPCl, NEt_3 , THF, 2 h, 0 °C, ii) Acroleïna, 1 h, -78 °C, iii) LiBH_4 , 1 h, -78 °C, iv) H_2O_2 , NaOAc , THF:H₂O 3:1, 1 h, t.a.; (b) TBSCl, imidazol, THF, 6 h, t.a.; (c) K_2CO_3 , MeOH, 1 h, t.a.; (d) MCPBA, CH_2Cl_2 , 15 h, t.a.; (e) Ac_2O , NEt_3 , DMAPcat., CH_2Cl_2 , 1 h, t.a.; (f) 20% Cp_2TiCl_2 , Zn, Colidina, TMSCl, THF, 4 h, t.a.; (g) *p*-NO₂BzCl, NEt_3 , CH_2Cl_2 , t.a., 1.5 h; (h) 5% (+)-CSA, MeOH, t.a., 3 h; (i) 2-amino-6-cloropurina, DIAD, PPh_3 , THF, 4 h, -10 °C; (j) HCOOH 80%, 70 °C, 2 h; (k) MeONa, MeOH, 0.5 h, t.a.

Esquema 104

El procediment esta recollit en dues sol·licituds de patent presentades per Esteve Química S.A.¹⁰⁷.

CAPÍTOL 3

Desenvolupament industrial i escalat de la síntesi

ÍNDEX

3. DESENVOLUPAMENT INDUSTRIAL I ESCALAT DE LA SÍNTESI	141
3.1. Plantejament d'objectius	141
3.2. Establiment del procés per a la preparació de 72	143
3.2.1. Preparació de 56	143
3.2.2. Dessililació de la mescla 32:56:45	146
3.2.3. Epoxidació de la mescla de 44 i 58.....	147
3.2.4. Acetilació de 80	148
3.2.5. Resum i conclusions	148
3.3. Reacció de ciclació radicalària.....	149
3.3.1. Preescalat de 86. Proves preliminars	149
3.3.2. Optimització del procediment	151
3.3.3. Altres proves	153
3.3.4. Aïllament de 86	154
3.3.5. Resum i conclusions	155
3.4. Preescalat de 107	155
3.5. Preescalat de 111	156
3.6. Reacció de Mitsunobu. Preescalat de 112	157
3.6.1. Avaluació i determinació de les impureses	158
3.6.2. Confirmació de l'ordre d'addició	159
3.6.3. Disseny d'experiments (DoE).....	160
3.6.3.1. Introducció	160
3.6.3.2. Disseny d'experiments de 111	163
3.6.4. Resum i conclusions	163
3.7. Hidròlisi de la posició 6 de la nucleobase. Preparació de 113	164
3.7.1. Avaluació de les impureses	164
3.7.2. Disseny d'experiments de 113	164
3.7.3. Resum i conclusions	165
3.8. Preparació de 1.....	165
3.8.1. Avaluació de les impureses	165
3.8.2. Disseny d'experiments	166
3.9. Resum i conclusions.....	167
3.10. Escalat de la ruta.....	168

3.10.1. Introducció.....	168
3.10.2. Escalat de 32	168
3.10.3. Escalat de 56	169
3.10.4. Escalat de 58	170
3.10.5. Escalat de 80	172
3.10.6. Escalat de 72	173
3.10.7. Escalat de 86	173
3.10.8. Escalat de 107	174
3.10.9. Escalat de 111	175
3.10.10. Escalat de 112	175
3.10.11. Escalat de 113	176
3.10.12. Escalat de 1	176
3.11. Resum i conclusions finals	177

3. DESENVOLUPAMENT INDUSTRIAL I ESCALAT DE LA SÍNTESI

Amb la ruta sintètica definida, era moment de fer balanç i centrar els esforços en les etapes menys desenvolupades. L'objectiu principal era assegurar un procediment escalable i un producte final de qualitat farmacèutica.

Per tal d'assolir aquests objectius, calia doncs incidir especialment en el desenvolupament dels aïllaments d'etapes pendents i en la realització d'un estudi de variables de la part final del procediment sintètic, amb la finalitat de determinar i controlar les impureses del procés que arriben o es generen a les últimes etapes i establir uns marges de reacció que assegurin la qualitat, és a dir, que el perfil de reacció sigui 100% reproduïble dins d'aquells marges, sense observar variacions significatives en els percentatges d'impureses ni l'aparició de noves.

Un cop establerts aquests objectius, l'escalat del procediment sintètic seria la prioritat. Basats en aquesta estratègia es deixà de banda estudiar millores de rendiment de les dues etapes conflictives del procés, la reacció aldòlica i la reacció de ciclació radicalària. Per una banda, si es milloréssim els rendiments d'aquestes etapes però la ruta sintètica no fos escalable ni fornís un producte de qualitat farmacèutica, el projecte no tindria viabilitat industrial. Per l'altra banda, si aconseguíssim un procés escalable que fornís un producte final de qualitat farmacèutica, el projecte seria viable i els possibles increments de rendiment podrien ser estudiats posteriorment.

3.1. Plantejament d'objectius

Així doncs, ens plantejarem els objectius d'aquest últim capítol. L'estratègia a seguir consistia en dividir la ruta sintètica en dos parts. La primera part, des de la cetona de partida **8** al producte de la reacció de ciclació **86**. La segona part des de el compost **107** (sòlid aïllat per cristal·lització) al producte final **1**. Aquesta divisió responia a la diferenciació d'objectius per a cadascuna de les esmentades parts, segons els requeriments d'un projecte d'aquestes característiques.

Per una banda, en la primera part del procés les prioritats serien l'establiment de les condicions i marges de reacció, el desenvolupament dels aïllaments pendents i l'escalat. Al ser una ruta tant llarga, aprofundir en detall en alguns aspectes com ara les impureses minoritàries generades en aquesta part del procés no tenia sentit.

Per l'altra banda, en la segona part del procés, a més d'establir les condicions, els marges de reacció, l'aïllament i procedir a l'escalat, caldria aprofundir en detall en les impureses generades i/o arrossegades de la part inicial i assegurar la qualitat del producte final (fabricació sota la normativa GMP (*Good Manufacturing Practice*)). La minimització de les impureses per modificació de les condicions de reacció o per transformació química juntament amb la demostració que aquestes no arriben al producte final seria una part fonamental del treball.

Així, els objectius desglossats per etapes són:

a) Reacció aldòlica. Preparació de **32**

Degut a l'elevat nombre d'etapes de la síntesi lineal, aquesta etapa ja havia estat estudiada, establint unes condicions de reacció reproduïbles i adaptant el seu aïllament a un procés industrial. L'escalat a escala de quilogram havia reportat els resultats esperats. Per tant, l'únic objectiu plantejat era continuar escalant el procés.

b) Preparació de **72**

En aquesta part del procés, a més d'establir unes condicions de reacció reproduïbles, sobretot per a la monoprotecció, calia dissenyar un sistema de purificacions que assegurés un epòxid d'una qualitat elevada.

c) Reacció de ciclació radicalària

Deixant de banda el rendiment de la reacció, el procediment experimental, tot i haver estat sotmès a millores com l'establiment d'una versió catalítica, requeria encara de modificacions per a procedir al seu escalat. Els esforços en aquesta etapa es centrarien en aquestes modificacions i en l'establiment d'un sistema de purificació adient que evités o simplifiqués la cromatografia en columna en gel de sílice.

d) Preparació de **107**

En aquest punt de la síntesi apareixia el primer sòlid aïllat per cristal·lització. Degut a que les condicions de reacció i aïllament ja estaven establertes, la determinació d'impureses i l'escalat eren les prioritats.

e) Preparació de **111**

Per al compost **111** els objectius plantejats foren els mateixos que per al seu precursor.

f) Reacció de Mitsunobu. Preparació de **112**

A partir d'aquesta reacció l'esquelet de la molècula quedava totalment construït, restant l'eliminació dels grups protectors. Per aquest motiu, la reproductibilitat de la reacció, l'estudi de variables i condicions de reacció, l'especificació i traçabilitat d'impureses i l'escalat eren les prioritats marcades.

g) Hidròlisi final en dues etapes. Preparació de **1**

El nivell de coneixement requerit per aquestes dues etapes finals era el mateix que per a la reacció de Mitsunobu, per tant els objectius plantejats per als compostos **113** i **1** eren els mateixos que per al seu precursor **112**.

El coneixement i domini d'aquestes tres últimes etapes havia de permetre obtenir un producte final d'una qualitat elevada i reproducible.

3.2. Establiment del procés per a la preparació de 72

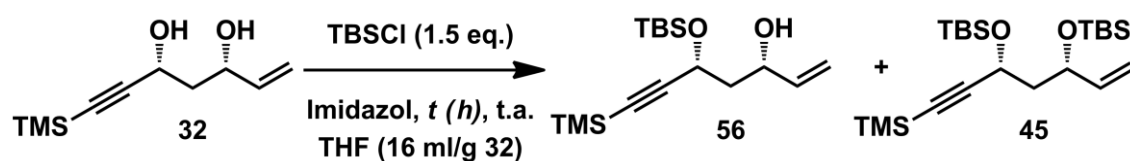
3.2.1. Preparació de 56

El canvi previst més important per aquesta reacció era la utilització d'un dissolvent no anhidre. Així doncs, ens vam plantejar el reestudi dels marges de reacció per a la utilització de THF de qualitat inferior (200 ppm aigua).

A més a més, es va plantejar augmentar la concentració de la reacció, i el possible augment dels equivalents de grup protector per a compensar la possible reactivitat de l'aigua present al medi.

En primer lloc es van reproduir les condicions de reacció estàndard utilitzant THF no anhidre i augmentant els equivalents de TBSCl de 1.1 a 1.2. En aquestes condicions, la reacció arribà al seu màxim a les 3 h de reacció, obtenint una conversió al producte de monoprotecció **56** del 58%, entre un 5 i un 10% inferior a l'esperada. Allargar el temps de reacció sota aquestes condicions no va produir un augment del producte desitjat, el compost **56**.

En vista d'aquests resultats, a continuació vàrem augmentar la quantitat de TBSCl fins als 1.5 equivalents. Els resultats obtinguts en funció del temps es mostren a la Taula 32.



Entrada	<i>t</i> (h)	32 (%) ^a	56 (%) ^a	45 (%) ^a
1	2	34	56	10
2	4	23	63	14
3	20	12	64	24

^a Percentatges molars determinats per RMN de ¹H.

Taula 32

Així, l'augment dels equivalents de grup protector va permetre contrarestar la caiguda de reactivitat i arribar a rendiments de producte de monoprotecció **56** dintre dels valors habituals. Novament, a les 4 h de reacció es va observar el màxim de conversió a producte. A partir d'aquest punt, les velocitats de monoprotecció i diprotecció s'igualen i el resultat final és que tot el diol **32** que es converteix a productes ho fa en forma de producte de diprotecció **45**.

Sililació de 32

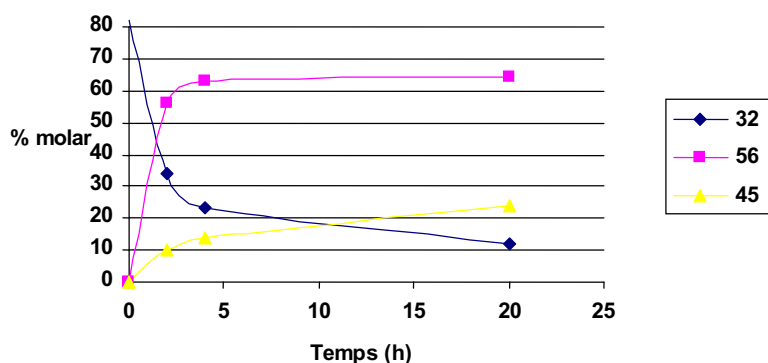
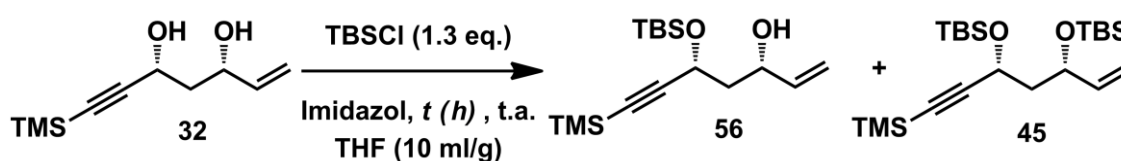


Figura 27

Un cop avaluat l'efecte del canvi de qualitat del dissolvent sobre el procés habitual, es va passar a estudiar l'augment de la concentració de la reacció. Aquest augment de la concentració va permetre reduir els equivalents de TBSCl (reducció del valor absolut d'aigua). En concret, després d'unes proves preliminars, es va trobar que una reducció de THF del 38% combinada amb un excés de TBSCl de 1.3 equivalents permetia reproduir els rendiments a producte **56** anteriors. Cal afegir que en aquestes condicions de reacció s'obtenia un petit augment del producte de diprotecció. Els resultats obtinguts en les proves més significatives es resumeixen a la Taula 33.



Entrada	Escala (g)	t (h)	32 (%) ^a	56 (%) ^a	45 (%) ^a
1	25	2	11	69	20
2	25	2	16	67	17

^a Percentatges molars determinats per RMN de ¹H.

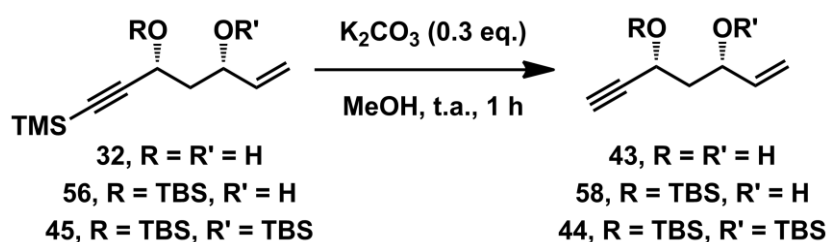
Taula 33

Com es pot deduir de la Taula 33, el temps de reacció per arribar al rendiment màxim es situà entre les 2 – 3 h. El control del punt final de la reacció es va establir segons l'obtenció del màxim rendiment de reacció amb la producció de la mínima quantitat del producte de diprotecció **45**.

Aquest fet respon a la major facilitat de purificació del diol **32** sense reaccionar que del compost disililat **45**.

3.2.2. Dessililació de la mescla **32:56:45**

Com en l'etapa anterior, la substitució del dissolvent anhidre per un dissolvent de qualitat inferior era el punt més destacable. La concentració de la reacció no s'estudià en considerar-ne la habitualment emprada apte. Tot i això, cal esmentar que la transformació havia de ser realitzada amb la mescla de reacció obtinguda a l'etapa de monoprotecció. En aquest punt, segons proves preliminars, havíem de poder purificar el diol desililat **43** per extracció. S'iniciaren les proves variant la qualitat del dissolvent. El perfil i temps de reacció emprant 0.3 equivalents de K_2CO_3 no va variar observant una total reproductibilitat en la transformació de la mescla de **32:56:45**.



Entrada	Escala (g)	32:56:45 (%) ^a	43:58:44 (%) ^a
1	15	16:65:19	0:77:23
2	25	10:65:25	0:72:28
3	30	18:63:19	0:76:24

^a Percentatges molars determinats per RMN de 1H .

Taula 34

Com es pot observar a la Taula 34, la reacció donà de manera quantitativa la mescla de productes de dessililació de l'alquí. No es detectà en cap prova variacions en la ràtio entre productes al cru de la reacció. Aquest fet, en principi, permetia descartar la dessililació dels èters de *tert*-butildimetilsilil. A més, el procediment d'aïllament desenvolupat durant aquest estudi, permetia eliminar totalment el diol **43**. Aquest diol podia ser transformat a **58** per reacció de protecció amb TBSCl i reintroduït a la síntesi.

3.2.3. Epoxidació de la mescla de **44** i **58**

L'estratègia plantejada per abordar l'epoxidació de la mescla fou arribar a conversió màxima de reacció. En aquestes condicions, la reacció devia donar una mescla de dos productes.

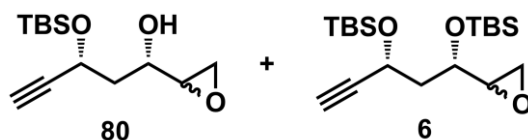
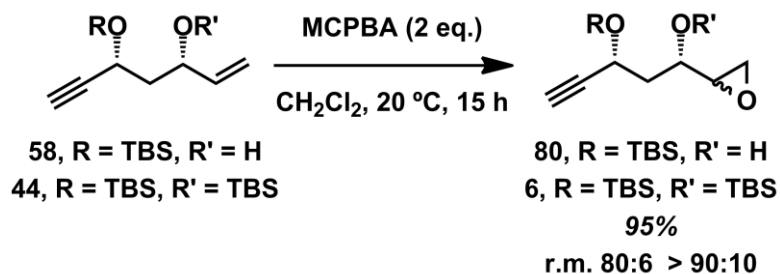


Figura 28

En tractar-se de compostos tipus oli no destil·lables, l'estratègia per a l'aïllament fou la purificació per extracció líquid-líquid.

Així doncs, es va decidir mantenir els equivalents de MCPBA fixats en 2 i allargar el temps de reacció observant que a 15 h s'obtenia una conversió completa de reacció (el compost **44** reacciona més lentament que el compost **58**). No s'avaluà l'efecte de la temperatura ni de la concentració de la reacció acceptant les habituals com aptes.



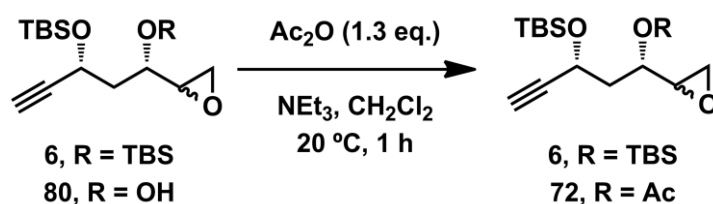
Esquema 105

La purificació del cru de reacció es va realitzar mitjançant un sistema bifàsic de tres dissolvents, alcà:alcohol:aigua. Gràcies al sistema desenvolupat s'aconseguia arribar a una relació molar **80:6** \geq 90:10. Cal afegir que hi havia una pèrdua mínima de producte desitjat.

En resum, aquest sistema d'extracció líquid-líquid permetia enriquir la mescla d'epòxids d'una relació molar inicial aproximada de 75:25 a una relació molar final \geq 90:10. La relació diastereomèrica dels epòxids es mantingué sobre els valors habituals.

3.2.4. Acetilació de **80**

Novament, la substitució del dissolvent anhidre per un dissolvent d'una qualitat lleugerament inferior reportà un petit descens en el rendiment de la reacció. Malgrat això, l'augment dels equivalents de Ac₂O de 1.2 a 1.3 reproduí els resultats esperats. La resta de condicions de reacció es mantingueren inalterades degut a la seva idoneïtat. La purificació del compost **72** tampoc va ser modificada. La relació diastereomèrica dels epòxids es mantingué sobre els valors habituals.



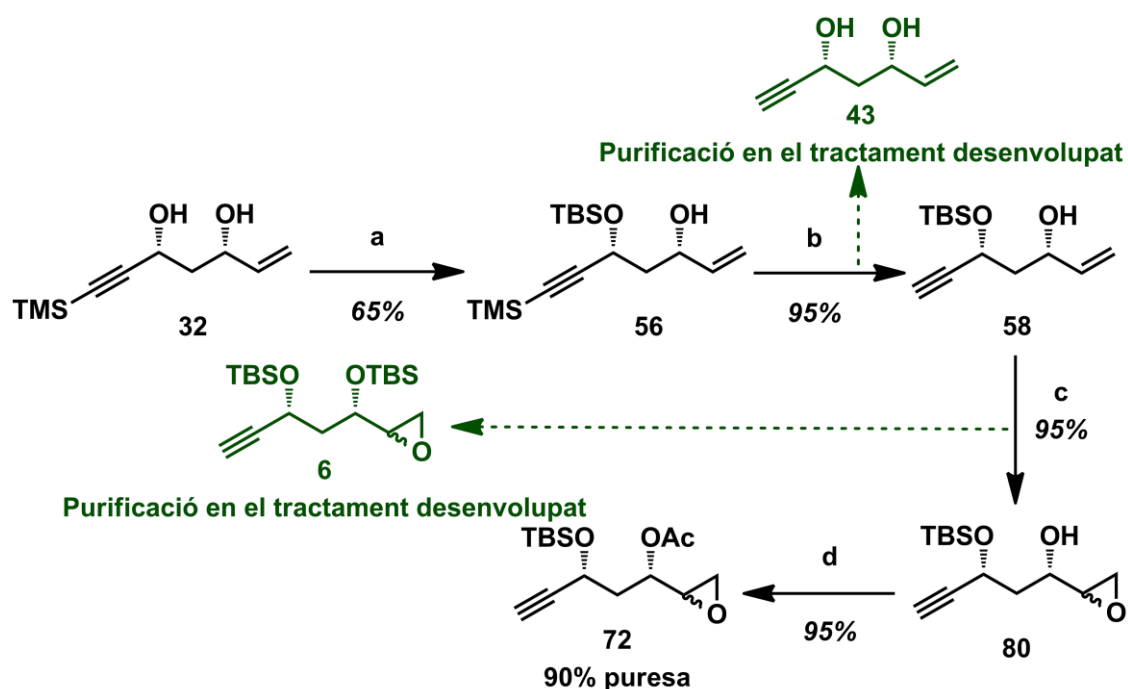
Entrada	Escala	Rdt. (%)	Puresa (%) ^a
1	8	98	91.2
2	14	94	91.4
3	40	98	90.0

^a Puresa de **72** determinada per cromatografia de gasos (àrea directa). Suma de la mescla diastereomèrica de productes acetilats.

Taula 35

3.2.5. Resum i conclusions

Mitjançant la incorporació de les modificacions descrites anteriorment tant en les condicions de reacció com en l'aïllament i purificació dels intermedis, la transformació del diol **32** en l'epòxid **72** s'aconseguia en quatre etapes de reacció, arribant al compost **72** amb una puresa $\geq 90\%$ i un rendiment global aproximat del 56%. La utilització de la cromatografia en columna havia quedat substituïda per diferents sistemes de purificació adients a escales superiors des de la cetona de partida **8** fins a l'epòxid **72**.



(a) TBSCl, imidazol, THF, 2 h, t.a.; (b) K_2CO_3 cat., MeOH, 1 h, t.a.; (c) MCPBA, CH_2Cl_2 , 15 h, t.a.; (e) Ac_2O , NEt_3 , DMAPcat., CH_2Cl_2 , 1 h, t.a.

Esquema 106

Cal afegir que el compost **72** amb una puresa del 90% va reproduir la reacció de ciclació sense problemes. Donat que la principal impuresa era l'epòxid disililat **6**, calia tenir en compte que aquest ciclaria formant un 2 – 3% del carbocicle **7**.

Així doncs, aquesta part del procediment havia quedat preparada per la procedir al seu escalat. Tot i això, no havíem aprofundit en molts aspectes de les diferents etapes per la qual cosa durant l'escalat podria ser necessari introduir algunes modificacions, sobretot en els aïllaments.

3.3. Reacció de ciclació radicalària

3.3.1. Preescalat de **86**. Proves preliminars

Fins al moment, en totes les reaccions s'havien emprat les màximes precaucions possibles. Com a norma, sempre havíem treballat amb un THF destil·lat (lliure d'estabilitzants tipus BHT, *scavengers* de radicals), anhidre i desoxigenat.

Aquestes condicions tan rigoroses serien difícils de reproduir a escales superiors i és per aquest motiu que era necessària una revisió en aquest sentit. A més, la possible reducció d'algunes de les matèries primeres com ara la colidina i/o el clorur de trimetilsilil seria important per tal de reduir el pes de cru i per tant els residus. Finalment, l'avaluació de possibles canvis en el procediment experimental emprat que facilitessin l'adaptació a escales superiors seria de gran utilitat.

En primer lloc decidirem assajar la formació del radical de titani (III) amb dissolvents no anhidres i no destil·lats, en concret amb THF i 2-MeTHF. El radical es va generar sense problemes en ambdós dissolvents. Aquests experiments suggerien que la formació del radical en presència de BHT es donava de manera similar a THF destil·lats (sense BHT). Aquest era un dels punts més importants, ja que per qüestions de seguretat no podíem manipular a escales de reacció grans THF sense estabilitzants. A continuació també s'avaluà l'efecte de l'aigua. Tot i que quantitats inferiors a 200 ppm no semblaren reportar problemes en la formació de radical, si que es va observar una menor estabilitat a temps llargs i per aquest motiu es va decidir continuar treballant amb THF anhidre desoxigenat no destil·lat. La millor qualitat industrial d'aquest dissolvent es situa en 10 – 20 ppm d'aigua.

En vista que les proves prèvies suggerien que les condicions experimentals podien ser més flexibles, decidirem realitzar una sèrie de proves de ciclació per tal de, en primer lloc, observar si el canvi de qualitat de dissolvent (amb estabilitzants) es traduïa en algun problema greu durant la reacció, i en segon lloc, si les condicions permetien reduir els equivalents de colidina i/o TMSCl. Els resultats obtinguts a les proves realitzades a escala de 1 g es resumeixen a la Taula 36.



Entrada	Dissolvent	Colidina (eq.)	TMSCl (eq.)	t (h)	Rdt. (%) ^a
1	THF	8	4	4	38
2	2-MeTHF	8	4	4	37
3	THF	6	3	3	41
4	THF	5	2.5	2.5	40

^a Rendiments sense corregir per la puresa de l'epòxid **72** de partida. Proves aïllades per cromatografia en columna en gel de sílice.

Taula 36

Com es pot observar a les entrades 1 i 2 de la Taula 36, la reacció de ciclació es donà de manera reproducible, sense detectar canvis de reactivitat i amb el mateix perfil de cru de reacció en ambdós dissolvents amb estabilitzants.

A més, la reducció d'equivalents de colidina i TMSCl semblava possible, tot obtenint rendiments dins de l'interval habitual (entrades 3 i 4). La quantitat de producte d'eliminació (**90**) tampoc va variar significativament, mantenint-se en tots els casos per sota del 10%.

Un cop comprovat que es podia realitzar la reacció en dissolvents de qualitat industrial, es passà a avaluar quins canvis en el procediment podrien ser introduïts per adaptar la reacció a un procés experimental viable a escales superiors, ja que les condicions habituals no eren escalables. L'objectiu principal era que, com a mínim, les noves condicions mantinguessin els resultats obtinguts fins al moment.

3.3.2. Optimització del procediment

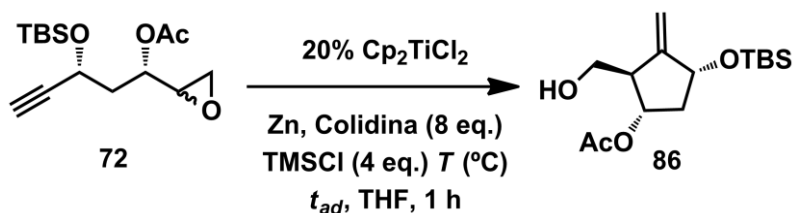
El procediment habitual constava de la preparació d'una solució 0.08 M del radical de Ti(III) per una banda, i d'una solució 0.1 M d'epòxid **72** i colidina per l'altra. Per tal d'evitar l'eliminació reductiva, la solució d'epòxid i colidina havia de ser addicionada ràpidament sobre la solució de radical, i preferiblement intercalada a una addició de TMSCl.

En termes pràctics, això implicava tenir dos reactors en funcionament, sobre els quals caldria addicionar volums de manera ràpida e intercalada.

L'objectiu era eliminar la necessitat d'addicionar grans volums de reacció, permetent guanyar un marge de temps per a cada addició sense que això afectes l'esdevenir de la reacció.

Apart del substrat a transformar, el compost clau per a que la reacció de ciclació radicalària tingui lloc és el Cp_2TiCl_2 . Per tant, conceptualment, si aquest era introduït com a últim reactiu de la mescla, la reacció s'iniciaria controladament. Aquest fet implicava simplificar el procés habitual a una simple addició d'una dissolució de Cp_2TiCl_2 sobre una solució de la resta de reactius. Per a que això fos viable, la resta de reactius havien de ser estables en el medi sense catalitzador, i el Cp_2TiCl_2 s'havia de formar en presència de tota la mescla de reacció, i no en unes condicions favorables com fins al moment.

En primer lloc, es va comprovar si la mescla de la resta de reactius era estable i no produïa degradacions o reaccions secundàries. Així, es preparà una mescla de reacció sense Cp_2TiCl_2 la qual, va resultar estable, sense observar reactivitat que involucrés la transformació de l'epòxid **72**. Un cop comprovat, passarem a reproduir les condicions de premescla addicionant com a últim reactiu una solució de Cp_2TiCl_2 en diferents condicions. S'avaluà l'efecte del temps d'addició i de la temperatura. Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 37.



Entrada	t_{ad} (min)	T ($^{\circ}\text{C}$)	72 (%) ^a	86 (%) ^a	Rdt. (%)
1	5	20	5	5	37
2	60	20	2	2	34
3	5	10	13	2	28

^a Percentatges molars estimats per RMN de ^1H sense corregir per la puresa de **72**.

Taula 37

Com es pot observar a la Taula 37, l'efecte d'afegir el catalitzador en últim lloc va ser totalment positiu. El rendiment del procés no augmentà, però s'arribà de manera reproducible als rendiments habituals en tant sols 1 h de reacció. Com es pot deduir, el temps d'addició del catalitzador té poca influència sobre l'esdevenir de la reacció (entrades 1 i 2). Aquest fet és important ja que permet establir un interval de temps d'addició en el futur escalat de la reacció. Fins al moment, les addicions en el procediment anterior havíem de ser molt ràpides dificultant l'escalat de les mateixes. La reducció de la temperatura de reacció a 10 °C (entrada 3) comportà una reducció de la conversió de **72**.

En resum, el nou procediment el qual era més adient a escales de reacció superiors, permetia mantenir els resultats habituals de la reacció i reduir dràsticament el número d'operacions experimentals i el temps de la reacció.

3.3.3. Altres proves

Així, es decidí estudiar algunes variables de reacció amb el nou procediment. Es realitzaren diferents proves amb l'objectiu de determinar l'impacte de la qualitat del metall (Zn) i del oxigen i H₂O presents durant la reacció. Gràcies al disseny d'aquestes proves es va poder establir una especificació per aquestes variables on la reacció era reproducible.

Finalment, amb el procediment definit a la mà, es realitzaren dues proves en paral·lel, un assaig en blanc sota les condicions habituals amb **72**, i una altra a partir del diastereòmer majoritari de **72** (obtingut per purificació cromatogràfica de la mescla). No s'observaren diferències entre ambdós materials de partida suggerint que la quiralitat en aquesta posició no tenia efecte sobre l'esdevenir de la reacció. Aquest fet experimental resultava obvi donat que la configuració absoluta en aquesta posició es perd en generar el primer radical de carboni.

Gràcies a aquest últim estudi les condicions de reacció quedaren establertes per a procedir a l'escalat. D'altra banda, el rendiment de la reacció, el qual no havia estat una de les variables estudiades en aquesta etapa del projecte, continuava sent baix i, en conseqüència, el nivell d'impureses era molt elevat. Per tant, calia treballar l'aïllament de l'etapa de ciclació.

3.3.4. Aïllament de 86

Fins al moment, la purificació cromatogràfica en aquesta etapa del procés havia resultat indispensable. Mentre que el cru de la reacció fornïa una puresa aproximada del 40 – 45%, el mínim de puresa requerida per aquesta etapa a partir del qual es produïa la cristal·lització del següent intermedi (**107**) havia estat establerta en un percentatge determinat per sobre d'aquest valor (però clarament per sota de la qualitat assolida per cromatografia en columna, > 97%). Per tant, no era necessària una purificació tant elevada com la que aportaven fins al moment les cromatografies en columna en gel de sílice, però si era indispensable incrementar la puresa per sobre d'aquest percentatge determinat. En aquest context, diferents aproximacions foren emprades per tal d'intentar enriquir el cru de reacció. Malauradament, tots els intents donaren inconvenients que desaconsellaren el seu ús.

Finalment es va decidir transformar la purificació per cromatografia en gel de sílice en un procediment de filtració per sílice que fos més simple, reproduïble i sobretot, escalable. Després d'un ampli estudi i, en col·laboració amb el personal tècnic de Esteve Química S.A., es va aconseguir establir un procediment que permetia filtrar a pressió el cru de reacció a través d'un filtre amb un llit de sílice compactada al seu interior. La utilització d'una quantitat coneguda d'una mescla de dissolvents en una relació específica permetia extreure el producte amb una riquesa superior al percentatge límit per simple filtració a pressió.

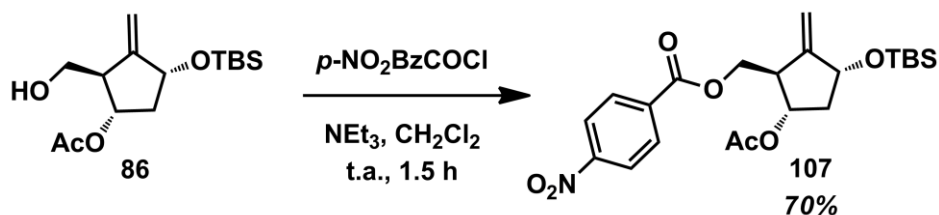
En resum, no havíem estat capaços de substituir la purificació cromatogràfica per un altre sistema més adient, però per contra si s'havia aconseguit adaptar la purificació a un procediment escalable. En aquest nou procediment s'ha guanyat simplicitat i s'ha perdut capacitat de purificació, però el grau de puresa obtingut és adient per a continuar la ruta sintètica sense problemes donat que com es va comprovar a l'etapa posterior (protecció amb clorur de *p*-nitrobenzoïl), la resta d'impureses no purificades en aquest punt són purificades molt majoritàriament en la cristal·lització.

3.3.5. Resum i conclusions

La recerca realitzada ha permès substituir el procediment experimental de la reacció per un altre més adient per a l'escalat mantenint el rendiment i el perfil de la reacció sense variacions significatives. A més, la qualitat i precaucions necessàries per a reproduir la reacció han estat avaluades i optimitzades. Pel que respecta a l'aïllament, s'ha aconseguit establir un procediment viable a escales superiors que emula la purificació per cromatografia en columna. El nou procediment va permetre augmentar la puresa per sobre del valor límit estipulat. Aquest grau de puresa era suficient per a continuar la ruta sintètica.

3.4. Preescalat de 107

Degut a l'exhaustiu estudi realitzat prèviament per aquesta etapa del procés, les condicions de la reacció així com de l'aïllament havien estat establertes.



Esquema 107

A més a més, la reacció es va mostrar molt reproduïble permeten aïllar el compost **107** amb un rendiment del 70% per cristal·lització en MeOH.

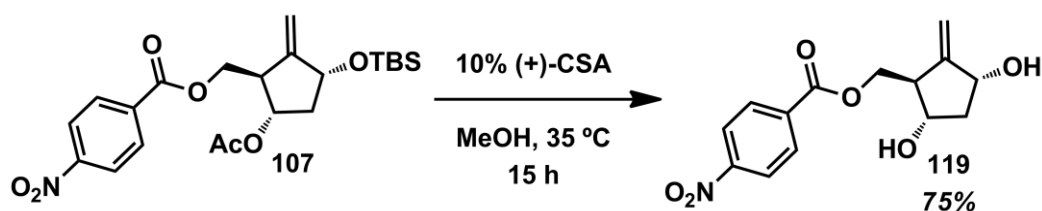
Per tal de seguir i identificar a partir d'aquest intermedi les impureses presents, es determinà acuradament el perfil del sòlid aïllat. Així, gràcies al desenvolupament d'una metòdica HPLC-MS per part del personal tècnic d'Esteve Química S.A. es van poder determinar les impureses que acompanyaven al producte **107**. En concret, s'identificaren quatre impureses. En col·laboració amb la Dra. Carolina Sánchez de la Universitat de Barcelona i del departament de tècniques espectroscòpiques d'Esteve Química S.A., es pogueren aïllar i caracteritzar dues impureses.

Malauradament, les altres dues impureses no van poder ser aïllades. Tot i això, es tenia una hipòtesi coherent sobre la seva estructura. Cal destacar la no detecció del carbocicle procedent de l'epòxid disililat **6**. Així doncs, després de la identificació completa del perfil del compost **107** i l'aïllament d'algunes d'aquestes impureses, podíem afrontar la següent etapa amb una informació molt valuosa i totalment necessària per abordar la part final de la ruta sintètica.

3.5. Preescalat de 111

En aquesta etapa de reacció es preparava l'alcohol precursor per a la introducció de la nucleobase per reacció de Mitsunobu. Així com l'aïllament havia estat resolt durant l'establiment de la ruta definitiva, les condicions de reacció no havien estat estudiades. Aquestes es basaven en la dessililació de l'èter de *tert*-butildimetilsilil per catàlisi àcida en MeOH. Tot i que el (+)-CSA havia fornit bons resultats, la seva utilització responia a l'aplicació d'unes condicions de reacció desenvolupades a la primera part del projecte per tal de desprotegir èters de *tert*-butildimetilsilil secundaris enfront èters de *tert*-butildifenilsilil primaris i secundaris⁸⁹. A més de reestudiar les condicions de reacció i realitzar un seguiment de l'evolució de les impureses, ens plantejarem la possibilitat de substituir el (+)-CSA per un altre àcid sulfònic més comú.

Pel que respecta al perfil de reacció, la impuresa majoritària (3 – 5%) no procedia de les impureses arrossegades de l'intermedi anterior **107**, sinó que es generava en aquesta etapa. L'anàlisi per HPLC-MS ens va permetre identificar aquesta impuresa com el producte de desacetilació de **111** (vegeu la pàgina 129). A més, aquesta impuresa fou confirmada mitjançant la preparació sintètica d'un patró.



Esquema 108

Així doncs, mentre que les quatre impureses arrossegades de l'etapa anterior s'empobrien en la cristallització de **111** (fins i tot la més minoritària era purificada completament), obteníem valors elevats d'aquesta nova impuresa **119**. Donat que es generava sota les condicions de reacció, decidirem reevaluar-les per tal de minimitzar-la. L'estudi exhaustiu de totes les variables de reacció i les possibles interaccions entre elles va permetre assolir unes condicions de reacció reproduïbles, on la impuresa **119** es va mantenir controlada ($\leq 3\%$ àrea directa HPLC). A més, les condicions d'aïllament van ser lleugerament modificades reportant una millora en la qualitat del perfil final del producte **111**.

Finalment, es va demostrar que la reacció es podia dur a terme amb altres àcids sulfònics més comuns sense observar diferències significatives.

3.6. Reacció de Mitsunobu. Preescalat de 112

Tot i els estudis preliminars realitzats amb el compost **54** i les millores obtingudes gràcies a la modificació del procediment experimental (canvi d'ordre d'addició de l'alcohol), les condicions experimentals per a realitzar aquest tipus de transformacions són diverses i és per aquest motiu que decidirem explorar les possibilitats a fons. És conegut que les reaccions de Mitsunobu sovint són transformacions que requereixen d'un excés important de reactius respecte de l'alcohol (azodicarboxilat, fosfina, nucleòfil) i de condicions de reacció estrictament anhidres a molt baixes concentracions^{90b}. Qualsevol modificació experimental que ens donés cert coneixement o avantatge sobre els possibles problemes intrínsecs en aquest tipus de reaccions ens permetria guanyar reproductibilitat en la reacció i establir uns marges de les variables de reacció més amplis i per tant més fàcilment escalables.

Així, s'identificaren diferents punts d'estudi de la reacció. Entre ells es trobava la concentració de reacció, la qual, era molt baixa (0.014 M). Aquestes condicions eren necessàries per tal d'augmentar la diastereoselectivitat del procés. Tot i això, una mínima reducció del volum de dissolvent era condició quasi obligatòria per al futur escalat.

Per altra banda, com ja hem comentat, l'ordre d'addició on l'alcohol s'addicionava en últim lloc havia reportat millors rendiments, però calia reestudiar aquest factor (a més aquesta observació havia estat realitzada amb el compost diacetilat **54**). Així doncs, un altre dels paràmetres principals a estudiar seria si s'afegia en últim lloc la solució d'alcohol **111**.

3.6.1. Avaluació i determinació de les impureses

Amb l'objectiu d'identificar el perfil de reacció per tal de controlar durant la posterior recerca totes les impureses presents, es va dedicar un esforç important a la purificació i determinació de les mateixes a partir d'aigües mares de cristal·lització així com mitjançant la identificació per HPLC-MS. Per una banda, es van poder aïllar i confirmar espectroscòpicament tres impureses. Entre elles, en destaca l'isòmer *N7* **120**, procedent de la introducció de la nucleobase pel nitrogen *N7* amb inversió de la configuració.

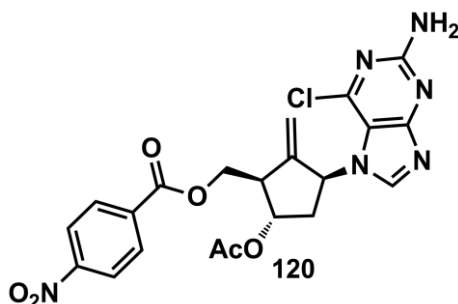
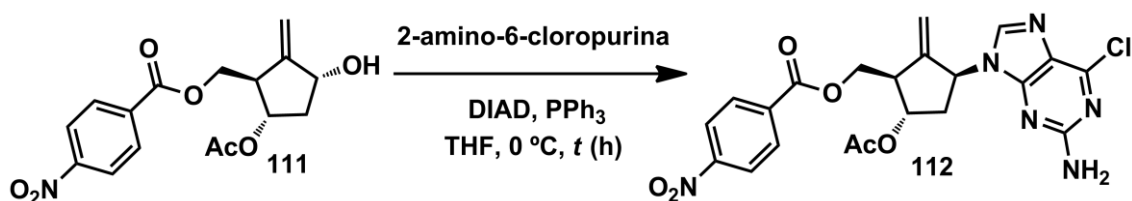


Figura 29

Malauradament, altres impureses minoritàries no es van poder aïllar, no podent elucidar la seva estructura. Tot i això, l'aplicació d'una metòdica HPLC-MS va permetre pressuposar quines eren les estructures en qüestió. El seguiment, identificació i purificació d'aquestes impureses en la present etapa de reacció i posteriors definiria la qualitat del producte final.

3.6.2. Confirmació de l'ordre d'addició

Passarem a avaluar l'efecte d'afegir en últim lloc l'alcohol o el DIAD. En primer lloc es va realitzar l'addició de l'alcohol en última instància. Així, la reacció a partir d'un alcohol **111** de puresa 94.6% fou monitoritzada per HPLC-MS. Els resultats obtinguts per a les impureses (I) més importants es resumeixen a la Taula 38.



Entrada	t (h)	111 (%) ^a	I 1 (%) ^a	120 (%) ^a	I 2 (%) ^a	I 3 (%) ^a	I 4 (%) ^a	112 (%) ^a	I 5 (%) ^a
1	2	16.24	2.61	3.31	0.35	0.34	0.11	53.90	3.22
2	3	2.39	2.29	4.10	0.36	0.38	0.31	64.50	3.70
3	4	0.00	0.07	4.42	0.41	0.38	3.16	71.20	4.02
4 ^b	-	0.00	0.00	0.45	0.27	0.00	0.27	98.20	0.08

^a Percentatges determinats per HPLC-MS (àrea directa). Trifenilfosfina, òxid de trifenilfosfina, DIAD i hidrazina derivada del DIAD no inclosos en la integració.

^b Sòlid aïllat per cristal·lització.

Taula 38

Com es pot observar a la Taula 38, la reacció arriba a conversió completa en 4 h, obtenint una conversió a producte desitjat del 71.2% (àrea directa). A més de l'isòmer majoritari N7 **120** (4.42%), es detectaren cinc impureses significatives. La filtració del cru seguida de la cristal·lització en *i*PrOH donà el compost **112** amb un rendiment del 72% i una puresa del 98.2% (àrea directa, entrada 4).

La reacció es repetí en aquest cas afegint el DIAD en últim lloc i els resultats obtinguts foren clarament inferiors. A més de donar un rendiment inferior, el perfil de reacció va ser clarament diferent, observant l'augment d'algunes de les impureses i l'aparició de noves. En concret, una nova impuresa va resultar molt problemàtica. El perfil de reacció obtingut sota aquestes condicions experimentals va donar greus problemes en la cristal·lització del producte sota les condicions habituals donat que el comportament va variar, aïllant-ne un producte d'una qualitat clarament inferior (80% àrea directa).

Així doncs, aquestes proves corroboraren l'ordre d'addició entre la solució d'alcohol i el DIAD, sent la solució d'alcohol la que devia ser addicionada en últim lloc per a obtenir el millor rendiment i perfil de reacció.

3.6.3. Disseny d'experiments (DoE)

3.6.3.1. Introducció¹⁰⁸

De manera molt simplificada i resumida, el disseny d'experiments es pot descriure com a una eina d'anàlisi racional de l'efecte de diferents factors (variables de reacció, com per exemple la temperatura) sobre un sistema (reacció) i les respostes del sistema (rendiment, impureses, etc.) mitjançant la realització del nombre mínim d'experiments.

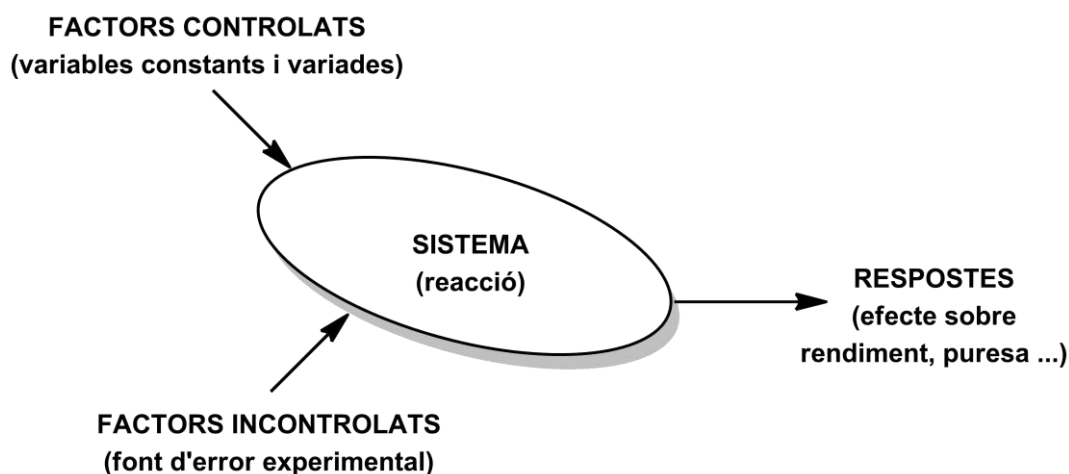


Figura 30

El disseny d'experiments permet establir les interaccions entre els factors i les respostes estudiades. Les tècniques utilitzades per a realitzar un disseny d'experiments són variades. Una de les més utilitzades es l'*screening*, el qual permet explorar amplis intervals per als factors d'interès. Entre els dissenys d'experiments més utilitzats es troben el disseny factorial (2^n), disseny factorial fraccionat, disseny compost central, disseny Box-Behnken, etc.

Per exemple, el disseny factorial (2^n) permet interpretar l'efecte dels factors i de la interacció de factors (la combinació de dues variables de reacció que afecten a una resposta) sobre les respostes en estudi.

Així, en una reacció (sistema) on volem estudiar tres variables de reacció (factors, $n = 3$), amb tant sols 8 experiments (2^3) + 2 experiments de repetició podem establir un model d'interpretació.

El software "Modde 9" és una eina estadística que permet dissenyar un estudi sobre les variables d'una reacció química i interpretar els resultats experimentals mitjançant un model¹⁰⁹. Aquest model pot ser optimitzat comprovant les següents propietats del mateix:

a) R^2 : qualitat de l'ajust del model. Aquest paràmetre permet avaluar com de properes estan les mesures reals de les que el model es capaç de predir per aquell mateix punt. El model es acceptat si $R^2 \geq 0.8$.

b) Q^2 : qualitat de la predicció. Aquest paràmetre permet valorar l'error del model en zones no estudiades (és a dir, combinació de condicions experimentals sobre la qual no tenim dades reals). El model és acceptat si $Q^2 \geq 0.5$.

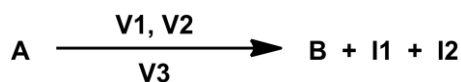
c) Validesa del model: aquest paràmetre avalua l'error entre replicats (repetició d'unes condicions experimentals) en relació amb la mida de l'error residual. El model és acceptat si la validesa ≥ 0.25 .

d) Reproductibilitat: aquest paràmetre avalua l'error entre replicats (error pur), és a dir, la diferència entre resultats experimentals obtinguts per repetició d'unes determinades condicions experimentals.

Entre les accions que poden ser realitzades per tal de millorar la qualitat del model, la més habitual és l'eliminació de les variables (condició experimental) o bé la interacció entre variables (combinació de condicions experimentals) que no afecten a la resposta estudiada (material de partida, producte final, impuresa, rendiment, etc.).

Com a exemple il·lustratiu podem pensar en una reacció química on es volen estudiar uns intervals determinats per a les variables de reacció 1, 2 i 3, tenint en compte com a respostes el producte de la reacció B i el percentatge de les impureses I1 i I2. En aquest supòsit, la realització d'un disseny d'experiments tipus *screening* factorial (2^3) amb repetició del punt central ens hauria de permetre estudiar amplis intervals per a les variables 1, 2 i 3.

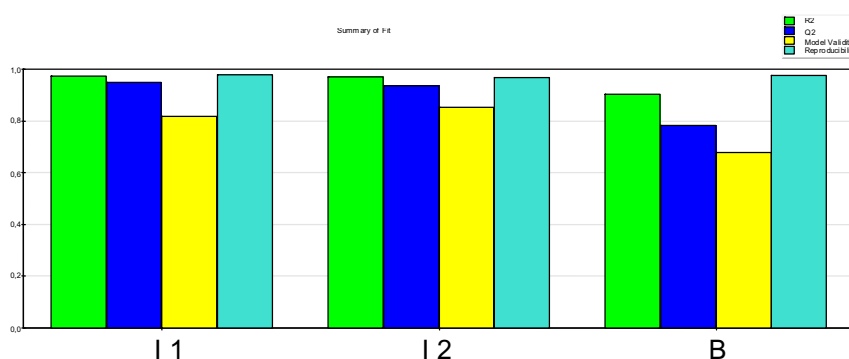
Mentre que els experiments 1 – 8 haurien de permetre avaluar l'interval de cadascuna de les variables (factors) i les possibles interaccions entre elles per a cadascuna de les respostes estudiades, els experiments del punt central (9 i 10) haurien de permetre avaluar la reproductibilitat del model, donat que teòricament haurien de proporcionar els mateixos resultats.



Entrada	V1	V2	V3	I1 (%)	I2 (%)	B (%)
1	4.5	80	50	3.92	4.26	81.50
2	4.5	80	70	8.59	9.64	78.27
3	4.5	90	50	1.30	3.06	85.70
4	4.5	90	70	2.33	6.24	86.40
5	5.5	80	50	4.14	4.64	82.30
6	5.5	80	70	8.03	9.09	79.40
7	5.5	90	50	1.33	3.36	87.40
8	5.5	90	70	2.46	6.52	86.10
9	5	85	60	2.86	4.83	85.00
10	5	85	60	3.39	5.40	85.70

Taula 39

Un estudi d'aquests intervals de reacció que proporcionés unes dades experimentals coherents permetria establir un model per a la reacció. A la Figura 31 es poden observar les propietats d'un model d'aquestes característiques per a cadascuna de les respostes estudiades.



D'esquerra a dreta el diagrama de barres indica: i) R²; ii) Q²; iii) validesa del model; iv) Reproductibilitat

Figura 31

3.6.3.2. Disseny d'experiments de 111

Un cop establerta la metòdica de treball, calia avaluar les diferents variables de la reacció de Mitsunobu amb l'objectiu de consolidar uns intervals de treball segurs que permetessin l'escalat de la reacció. Això implicava estudiar el comportament de la reacció enfront de qualsevol variable (quantitat de reactiu, ordre i temps d'addició de cada reactiu, temperatures, temps, etc.). Donat que aquests dissenys d'experiments incorporen un alt valor afegit al procés experimental, amb l'objectiu de no revelar el *know how* assolit (el qual és propietat de l'inversor privat) a partir d'aquest moment es descriuran els resultats finals obtinguts gràcies a aquests estudis, evitant entrar en detall.

Així doncs, juntament amb el personal tècnic d'Esteve Química S.A., es van realitzar un total de cinc dissenys d'experiments per a les condicions de reacció (50 experiments) i dos dissenys d'experiments per a estudiar les condicions d'aïllament (20 experiments). Aquests 70 experiments van permetre establir uns intervals reproduïbles per a cadascuna de les variables estudiades i aïllar un producte final de qualitat elevada, controlant en tot moment cadascuna de les respostes estudiades. Com a exemple, la concentració de la reacció fou augmentada un 33%.

En resum, aquest estudi va reportar un control absolut de totes les impureses importants de la reacció i va permetre la seva especificació. Addicionalment, es va aconseguir un augment del rendiment de la reacció (70 – 75%) i l'assegurament d'una puresa del producte aïllat elevada ($\geq 97\%$).

3.6.4. Resum i conclusions

La reacció de Mitsunobu entre **111** i la 2-amino-6-cloropurina ha estat àmpliament estudiada. Un cop determinat el millor ordre d'addició per als diferents reactius, la millora més important aportada per aquest desenvolupament ha estat l'establiment d'unes condicions de reacció i d'aïllament reproduïbles que assegurin la qualitat del producte **112**. S'han estudiat un gran nombre de variables tant de reacció com de l'aïllament i la concentració de la reacció ha estat augmentada un 33%.

Gràcies al coneixement assolit en aquests estudis la reacció de Mitsunobu del compost **111** ha quedat enllestida per a ser escalada sota la normativa GMP.

3.7. Hidròlisi de la posició 6 de la nucleobase. Preparació de **113**

3.7.1. Avaluació de les impureses

En primer lloc i, gràcies a l'establiment d'una metòdica HPLC-MS, es va poder determinar de manera acurada el perfil de reacció.

Per una banda, s'identificaren totes les impureses que provenien de les impureses que eren presents en el compost **112** transformables sota les condicions de reacció. Per exemple, una d'aquestes impureses fou l'isòmer *N7* **121**.

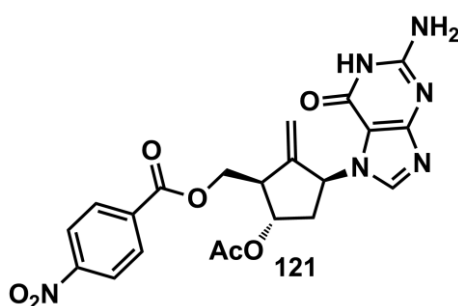


Figura 32

Entre les impureses generades durant la reacció, s'identificaren i assignaren les majoritàries. Altres impureses detectades no relacionades amb l'estructura de l'intermedi foren l'òxid de trifenilfosfina i la hidrazina derivada del DIAD, ambdues presents en el material de partida de la reacció.

3.7.2. Disseny d'experiments de **113**

De la mateixa manera que per al compost **112**, es van realitzar una sèrie de dissenys d'experiments per tal d'optimitzar les condicions de reacció, establir uns marges segurs per a les variables estudiades i especificar uns límits per a les impureses observades. En concret, es van realitzar dos dissenys d'experiments (20 experiments) per a les condicions de reacció i tres dissenys d'experiments (30 experiments) per a les condicions d'aïllament.

Aquests van permetre establir un procés reproducible que donava el producte final **113** amb un rendiment del 80% i una puresa $\geq 90\%$. El sistema d'aïllament desenvolupat gràcies al disseny d'experiments va permetre incrementar la puresa del sòlid aïllat en un 5%, purificant principalment impureses no transformables a producte final.

3.7.3. Resum i conclusions

Així, podíem afirmar que la reacció d'hidròlisi parcial havia estat àmpliament estudiada. La millora més important aportada per aquest desenvolupament ha estat la definició d'unes condicions de reacció que han permès obtenir la màxima conversió de reacció juntament amb el màxim percentatge de producte mitjançant la minimització d'impureses. Únicament una impuresa no ha estat reduïda sota aquestes condicions.

A més, l'optimització de l'aïllament ha permès purificar de manera important algunes d'aquestes impureses. Gràcies a aquests estudis s'han pogut especificar totes les impureses de la reacció i establir un procediment per a procedir a l'escalat de l'etapa sota normativa GMP.

3.8. Preparació de 1

3.8.1. Avaluació de les impureses

Finalment, abordarem l'estudi de la última etapa de reacció. Així, novament ens plantejarem realitzar un estudi de variables amb l'objectiu d'arribar al màxim rendiment minimitzant les impureses dintre d'un rang de condicions.

Gràcies al desenvolupament d'una metòdica HPLC-MS per part del personal tècnic d'Esteve Química S.A. es va poder determinar de manera acurada el perfil del cru de reacció.

Entre les impureses identificades es va trobar l'isòmer *N7* **122**.

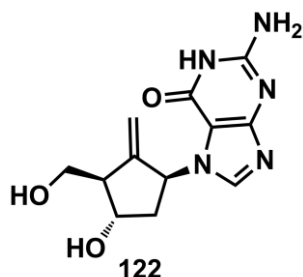


Figura 33

A més d'impureses relacionades amb l'estructura del producte final es detectaren restes de *p*-nitrobenzoat de metil i d'àcid *p*-nitrobenzoic.

3.8.2. Disseny d'experiments

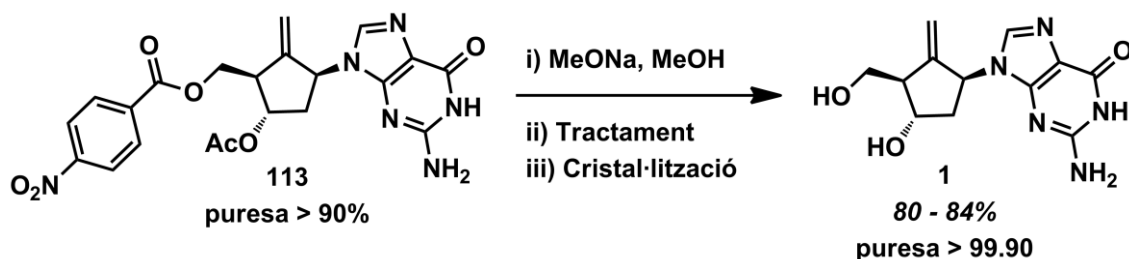
Un cop el perfil de reacció havia estat identificat de manera acurada, decidirem realitzar un disseny d'experiments avaluant el comportament de totes aquestes impureses en el perfil de la reacció i altres respostes (variables de reacció) durant la reacció i l'aïllament.

Per tal d'estudiar tot el ventall d'impureses realitzarem una preparació de **113** en les condicions on es generen les impureses en major percentatge. D'aquesta manera obteníem un lot de **113** d'una qualitat inferior però que per contra permetria avaluar en un sol disseny (10 experiments) el comportament de totes les possibles impureses.

Amb els resultats a la mà la conclusió principal que va aportar l'estudi era que no existien unes condicions de reacció útils per a la assumptió de la idoneïtat per a totes les impureses, és a dir, unes condicions experimentals que minimitzaven algunes de les impureses de reacció estudiades, provocaven l'augment d'altres. En funció de l'habilitat per purificar les diferents impureses en la resta del procediment es podrien definir les condicions de reacció.

En aquest context, es decidí establir momentàniament unes condicions de reacció que fornissin un equilibri entre les esmentades impureses.

En addició a aquests experiments es van realitzar dos dissenys d'experiments sobre l'aïllament (20 experiments), un disseny d'experiments sobre la cristal·lització (10 experiments) i un disseny d'experiments sobre la recristal·lització (10 experiments). Gràcies a aquest estudi es van trobar unes condicions d'aïllament que van permetre eliminar totalment o minimitzar de manera important les impureses clau. La cristal·lització en aigua donà el compost **1** amb una puresa $\geq 99.90\%$. Aquest procediment té un alt valor afegit.



Esquema 109

A més, totes les modificacions incorporades van tenir un impacte sobre el rendiment de la reacció el qual, augmentà un 10 – 14%. Tot i que la puresa era prou bona per abolir la recristal·lització de **1**, es demostrà que aquesta permetia incrementar la puresa fins a 99.95% amb un rendiment del 90%.

Cal destacar que les pureses assolides foren confirmades pel departament de desenvolupament analític d'Esteve Química S.A., donat que la puresa no només fou extraordinària per HPLC, sinó que la resta d'anàlisis pertinents, com per exemple la determinació de clorurs o dissolvents residuals, la confirmaren.

Gràcies a les modificacions incorporades la reacció quedà enllestida per a ser escalada sota la normativa GMP.

3.9. Resum i conclusions

De manera resumida, podiem afirmar que la ruta sintètica havia estat optimitzada per a procedir al seu escalat.

Mentre que a la part inicial de la ruta fins al compost ciclat **86**, el coneixement acumulat sobre les variables e impureses de la reacció era més limitat (i en conseqüència durant l'escalat possibles modificacions podrien haver de ser introduïdes), a la part final de la ruta el coneixement del procés era extraordinàriament alt i no s'esperaven modificacions al respecte.

3.10. Escalat de la ruta

3.10.1. Introducció

Finalment, un cop estudiades totes les etapes del procés per separat era moment d'escalar la ruta sintètica. Per a cadascuna de les etapes de reacció es va procedir a fer un escalat previ a escala de kilolab. Aquesta escala normalment contempla els escalats a reactors des de 5 L fins a 20 L. Aquest primer pas ens serviria per avaluar qualsevol canvi que la ruta requerís, donat que mentre que a la part final del procés les reaccions havíem estat extensament estudiades i no s'esperaven variacions, en la primera part del procés (fins a la reacció de ciclació) es tenia menys coneixement acumulat.

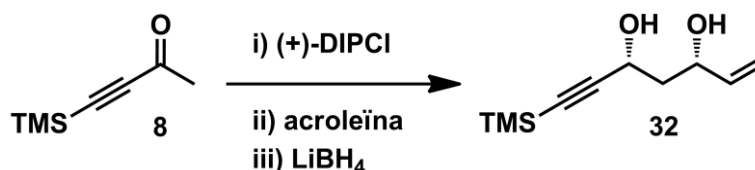
Posteriorment a l'escala de kilolab i un cop avaluades e introduïdes les possibles variacions, passarien a escales superiors.

Aquesta part del projecte ha estat realitzada íntegrament pel personal qualificat d'Esteve Química S.A. limitant la meua participació a la col·laboració en la cosupervisió dels resultats i a l'aprenentatge de l'art d'escalar un procediment sintètic.

3.10.2. Escalat de **32**

Com s'ha comentat anteriorment, l'escalat d'aquesta etapa ha esdevingut clau per a l'obtenció de suficient material per a poder estudiar i optimitzar tota la ruta sintètica. El procediment fou escalat al laboratori fins a una escala de 70 g.

Posteriorment la reacció fou escalada fins a una escala de kilogram i finalment fou traspassada a planta pilot arribant a una escala multikilogram. Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 40.



Entrada	Escala (g)	Rdt. (%)	Puresa (%) ^a	r.e. ^b
1	70	27	> 99	≥ 97:3
2	2800	20	> 99	≥ 97:3
3	16000	25	> 99	≥ 97:3

^a Puresa determinada per cromatografia de gasos (àrea directa)..

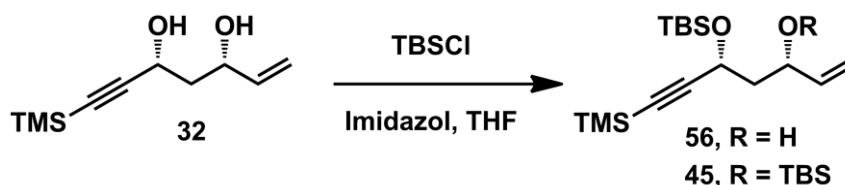
^b R. e. determinada per RMN de ¹H sobre el derivat de Mosher de 32.

Taula 40

Tot i que no es van detectar problemes durant l'escalat, fet que suggereix que totes les variables crítiques estaven controlades, les variacions de rendiment denotaren que possiblement diferents paràmetres desconeguts afectaven al rendiment final de procés (no a la qualitat). Si la ruta finalment resultés viable, en la recerca de millores de rendiment d'aquesta etapa de la ruta caldria estudiar acuradament i determinar les causes de dites variacions.

3.10.3. Escalat de 56

La reacció de monoprotecció exhibí un comportament durant l'escalat en consonància amb els resultats obtinguts a escales inferiors.



Entrada	Escala (g)	Rdt. (%)	32:56:45 ^a
1	130	63	17:69:15
2	650	64	16:64:20
3	19000	69	6:69:25 ^b

^a Relació molar determinada per RMN de ¹H.

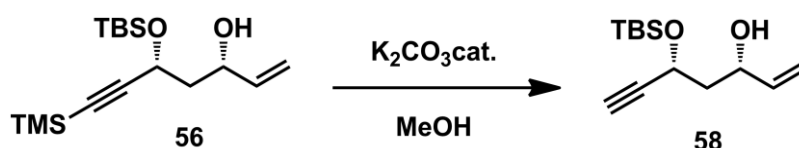
^b Reacció allargada a 5 h.

Taula 41

Mentre que a escales de kilolab la reacció va donar els resultats habituals, a escales superiors la prolongació del temps de reacció forní un augment de la quantitat de producte de disililació **45**.

3.10.4. Escalat de **58**

Durant els treballs d'escalat de l'intermedi **58** es va observar un problema greu que no havia estat detectat amb anterioritat. Tant es així, que l'escalat fins a una escala de kilogram estava fornint els resultats satisfactòriament, però fou en el segon lot a aquesta escala de treball en el qual aparegué un problema greu que transformà el compost de manera quantitativa a un subproducte no recuperable.



Entrada	Escala (g)	Rdt. (%)	43:58:44 ^a
1	200	Quant.	0:80:20
2	1000	Quant.	0:76:24
3 ^b	1000	0	N.D.

^a Relació molar determinada per RMN de ¹H.

^b Nova prova a la mateixa escala de treball.

Taula 42

Mentre que les condicions de reacció es reproduïren sense observar diferències, fou en l'aïllament, concretament en l'evaporació del cru de reacció a sequedat, on succeí la transformació. Així, solucions molt concentrades del cru de reacció a 30 – 35 °C en presència de traces bàsiques feien degradar quantitativament el compost **58**. En canvi, el producte de diprotecció **44** va resultar estable a les mateixes condicions. L'aïllament per cromatografia en columna en gel de sílice va permetre identificar per RMN de ¹H el producte principal de degradació, el furan **123**. Pressuposant la no epimerització dels centres quirals presents en la molècula, la configuració absoluta del producte de degradació és la representada a la Figura 34.

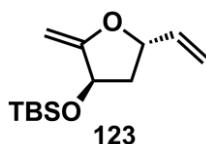


Figura 34

D'acord amb les regles de Baldwin¹¹⁰, el producte observat podria provenir d'una ciclació *5-exo-dig* de l'alcohol al·lílic sobre l'alquí. Aquesta reacció s'hauria vist suposadament afavorida per la temperatura de destil·lació i les traces de medi bàsic restants.

La pèrdua d'aquest lot feia imprescindible el disseny d'un nou sistema d'aïllament de l'intermedi **58**. En vista dels resultats descrits anteriorment, pensàvem que un ajust del pH previ i un millor control de la temperatura durant la destil·lació permetrien abolir aquesta degradació.

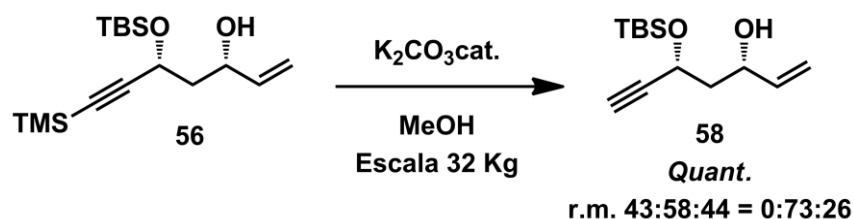
Amb l'objectiu d'estudiar l'efecte d'aquestes dues variables es realitzà una prova a escala de 50 g. Un cop acabada la reacció i filtrat el K₂CO₃ que restava en suspensió, el cru de reacció es va dividir en diferents alíquotes i es va avaluar l'efecte de la temperatura i el pH. Els resultats obtinguts a les proves més significatives es resumeixen a la Taula 43.

Entrada	Alíquota	Tractament	T (°C)	t (h)	123
1	Cru de reacció	Destil·lació del MeOH	20	12	No
2	Cru de reacció	Destil·lació del MeOH	40	12	Si
3	Cru de reacció a pH 7	Destil·lació del MeOH	20	12	No
4	Cru de reacció a pH 7	Destil·lació del MeOH	40	12	No

Taula 43

Com es pot deduir de la Taula 43, mentre que el cru de reacció era estable a temperatura ambient tant neutralitzat com no neutralitzat (entrades 1 i 3), el pitjor resultat s'obtenia en escalfar el cru de reacció sense neutralitzar les restes de K₂CO₃ (entrada 2).

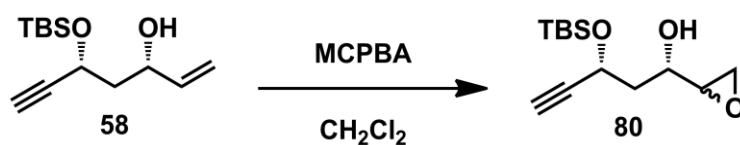
Per contra, el cru de reacció es mostrà estable sota les mateixes condicions de reacció un cop neutralitzat a pH = 7 (entrada 4). Aquesta modificació del procediment fou incorporada obtenint resultats satisfactoris.



Esquema 110

3.10.5. Escalat de **80**

La reacció d'epoxidació no oferí sorpreses reproduint els resultats observats a escales inferiors. Malauradament aquesta etapa també va donar un problema, aquest cop d'una magnitud molt inferior, durant l'aïllament. L'escalat d'olis és sovint problemàtic per a la indústria donat que l'aïllament com a substància pura és difícil, requerint-ne grans temps de destil·lació i bona estabilitat del producte sota les condicions emprades. En moltes ocasions es preferible mantenir els compostos en solució d'algun dissolvent (sempre i quan siguin estables). En aquest context existeixen diferents tècniques com ara la formació d'azeòtrops per a substituir el dissolvent en el qual es realitza l'aïllament pel dissolvent on es vol emmagatzemar o fer reaccionar l'intermedi aïllat. Malauradament l'aïllament del compost **80** era complicat i necessari per eliminar de manera majoritària les restes de **6**. Aquesta purificació es realitzava per extracció líquid-líquid d'un sistema bifàsic de tres dissolvents. Així, fou durant la destil·lació d'un dels dissolvents que es detectà un problema que no afectava a la qualitat del producte però sí de manera important al rendiment. Aquest problema va ser detectat a la major escala de treball realitzada (25 Kg). Proves de laboratori posteriors van permetre modificar les condicions experimentals corregint de manera eficaç el problema i arribant a rendiments d'aïllament $\geq 90\%$. Els resultats obtinguts durant l'escalat es resumeixen a la Taula 44.



Entrada	Escala (g)	Rdt. (%)	Puresa (%)	80:6 ^a
1	140	97	93.6	94:6
2	750	96	91.3	94:6
3	25000	70 ^b	86.8	N.D.

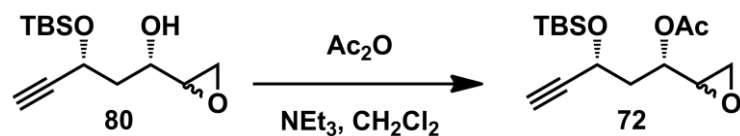
^a Relació molar determinada per RMN de ¹H.

^b Pèrdues durant la purificació.

Taula 44

3.10.6. Escalat de 72

L'escalat de la reacció d'acetilació del compost **80** va demostrar que la reacció era molt reproducible. Els resultats obtinguts durant l'escalat es resumeixen a la Taula 45.



Entrada	Escala (g)	Rdt. (%)	Puresa (%) ^a
1	100	96	90.4
2	500	95	88.6
3	11000	Quant.	86.5

^a Puresa determinada per cromatografia de gasos (àrea directa).

Taula 45

3.10.7. Escalat de 86

La reacció de ciclació fou escalada sense problemes obtenint el perfil del cru de reacció habitual. Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 46.



Entrada	Escala (g)	Puresa cru (%) ^a	Rdt. (%)	Puresa (%) ^{a, b}
1	70	49.8	39	79.5
2	280	42.5	37	71.1
3	280	44.7	42	79.5
4	4000	42.1	43	66.8
5 ^c	4000	44.3	44	61.0

^a Puresa determinada per cromatografia de gasos (àrea directa).

^b Puresa determina després de la purificació del cru mitjançant la filtració a pressió desenvolupada.

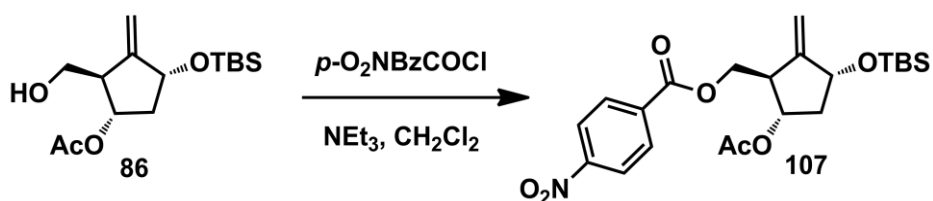
^c Nova prova a la mateixa escala de treball.

Taula 46

Cal destacar l'efectivitat de la filtració del cru de reacció, on gràcies al sistema de purificació desenvolupat anteriorment, es va poder purificar en tots els casos el cru de reacció de manera important.

3.10.8. Escalat de 107

La reacció de benzoilació fou escalada sense observar variacions en el comportament i perfil de reacció. Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 47.



Entrada	Escala (g)	Puresa 86 (%)	Rdt. (%)	Puresa (%) ^a
1	100	66.7	75	96.9
2	7000	64.0	69	97.2
3	7500	62.9	70	97.1

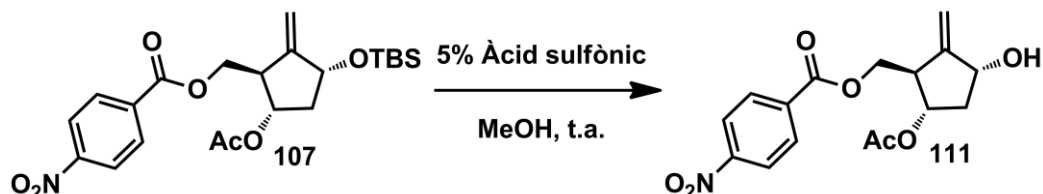
^a Puresa determinada per HPLC (àrea directa).

Taula 47

De les dades exposades a la Taula 47, es pot deduir l'eficàcia de la cristallització en aquest punt de la síntesi.

3.10.9. Escalat de 111

La reacció de dessililació fou escalada sense observar variacions en el comportament i perfil de reacció. Si que es va observar una lleugera millora de rendiment respecte escales de laboratori. Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 48.



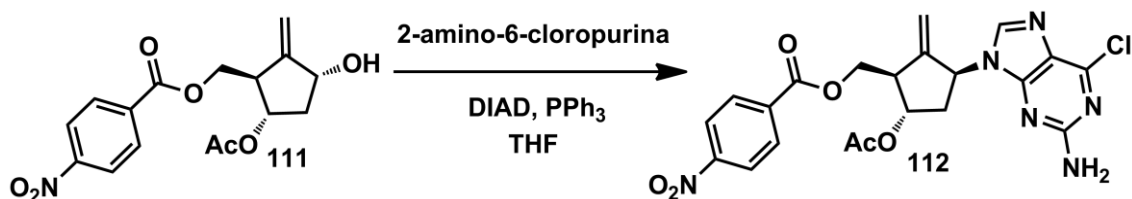
Entrada	Escala (g)	Rdt. (%)	Puresa (%) ^a
1	75	92	95.2
2	2000	86	95.3
3	2500	90	95.7

^a Puresa determinada per HPLC (àrea directa).

Taula 48

3.10.10. Escalat de 112

La reacció de Mitsunobu es va mostrar molt reproducible dintre de les condicions de reacció establertes. Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 49.



Entrada	Escala (g)	Rdt. (%)	Puresa (%) ^a
1	125	78	96.9
2	500	76	96.2
3 ^b	500	75	97.5

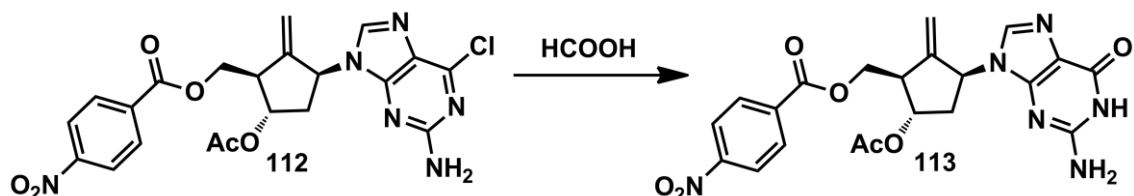
^a Puresa determinada per HPLC (àrea directa).

^b Nova prova a la mateixa escala de treball.

Taula 49

3.10.11. Escalat de **113**

De la mateixa manera, la reacció d'hidròlisi en àcid fòrmic fou reproduïda a escales superiors obtenint els resultats esperats, els quals es resumeixen a la Taula 50.



Entrada	Escala (g)	Rdt. (%)	Puresa (%) ^a
1	50	77	90.6
2	500	80	90.1
3 ^b	500	79	90.6

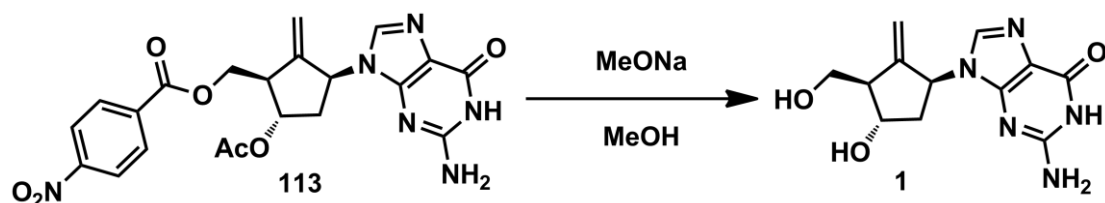
^a Puresa determinada per HPLC (àrea directa).

^b Nova prova a la mateixa escala de treball.

Taula 50

3.10.12. Escalat de **1**

L'escalat de l'última etapa de reacció va reportar els resultats esperats, demostrant un cop més que l'extensa recerca realitzada prèviament havia estat clau. Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 51.



Entrada	Escala (g)	Rdt. (%)	Puresa (%) ^a
1	35	84	99.9
2	55	80	99.9
3	500	84	99.9
4 ^b	500	86	99.9

^a Puresa determinada per HPLC (àrea directa).

^b Nova prova a la mateixa escala de treball.

Taula 51

3.11. Resum i conclusions finals

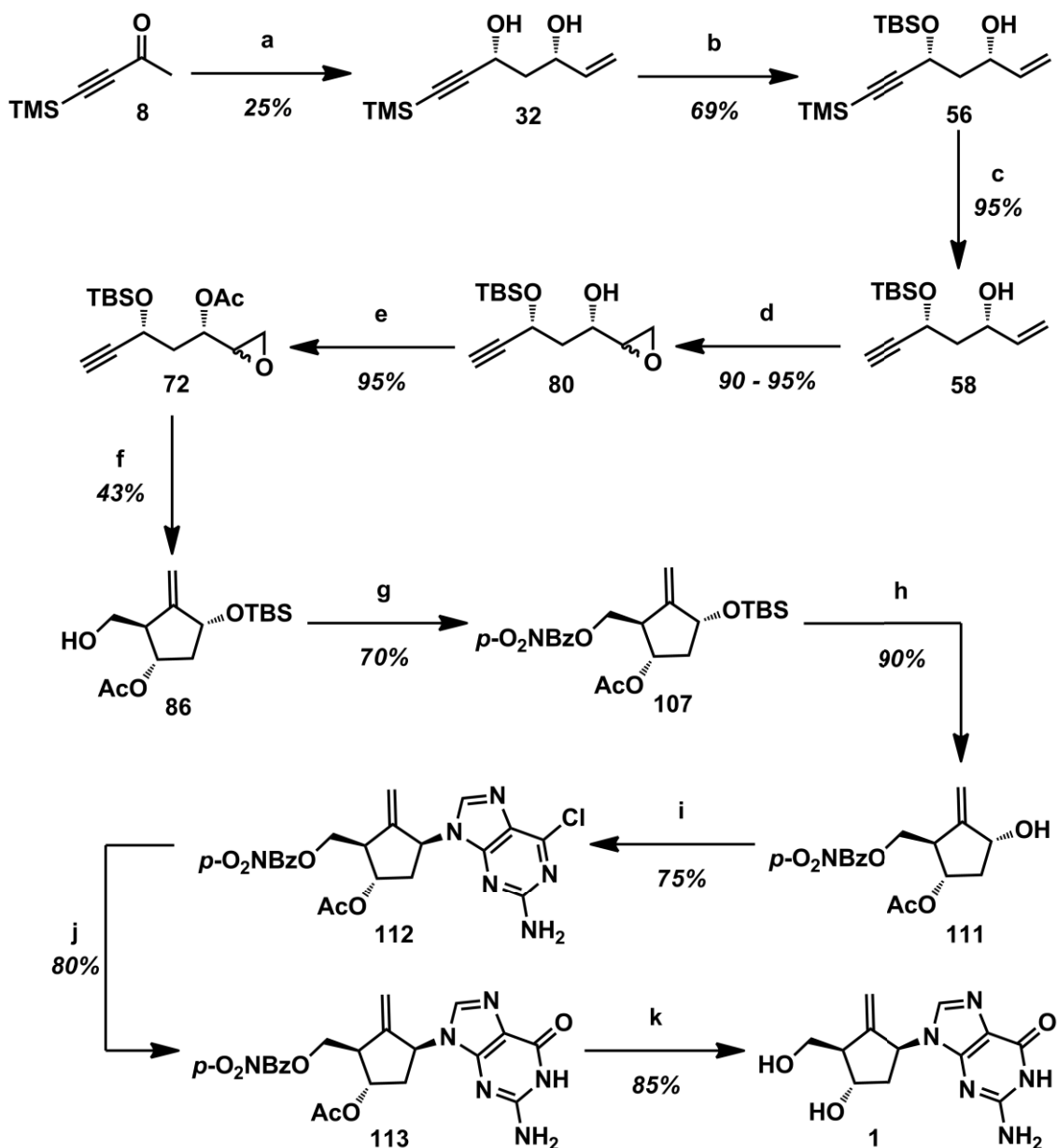
L'escalat de la ruta d'escales de laboratori a escales de planta pilot passant per escales intermèdies (kilolab) s'ha pogut realitzar exitosament a partir del procediment dissenyat i desenvolupat a escales de laboratori. Mentre que a la part inicial de la síntesi (des de la cetona **8** al carbocicle **86**) s'han hagut d'introduir canvis deguts als problemes apareguts, la part final de la síntesi, on es va realitzar una extensa recerca que inclou els dissenys d'experiments, s'ha mostrat molt reproduïble demostrant la importància d'aquests estudis previs a l'escalat.

Així, el compost **1** ha estat preparat sota normativa GMP, per la qual cosa és apte per al consum humà.

Cal destacar que gràcies als estudis i dissenys d'experiments realitzats no només s'ha portat la ruta sintètica a escales superiors, sinó que a més s'ha introduït un plus de puresa en cadascun dels intermedis estudiats que ha permès arribar a un producte final de qualitat farmacèutica (99.9%). La reproductibilitat entre els resultats dels diferents lots de producte final obtinguts evidencia la qualitat de la feina de desenvolupament realitzada.

El procediment consta d'onze etapes i forneix un rendiment global del 2.04% des de la cetona **8**.

La ruta sintètica després de l'escalat ha reportat els resultats que es mostren a l'Esquema 111.



(a) i) (+)-DIPCl, NEt_3 , THF, 2 h, 0 °C, ii) Acroleïna, 1 h, -78 °C, iii) LiBH_4 , 1 h, -78 °C, iv) H_2O_2 , NaOAc , THF: H_2O 3:1, 1 h, t.a.; (b) TBSCl, imidazol, THF, 6 h, t.a.; (c) K_2CO_3 cat., MeOH, 1 h, t.a.; (d) MCPBA, CH_2Cl_2 , 15 h, t.a.; (e) Ac_2O , NEt_3 , DMAPcat., CH_2Cl_2 , 1 h, t.a. ; (f) 20% Cp_2TiCl_2 , Zn, Colidina, TMSCl, THF, 4 h, t.a.; (g) *p*- NO_2BzCl , NEt_3 , CH_2Cl_2 , t.a., 1.5 h; (h) 5% Àcid sulfònic, MeOH, t.a., 3 h; (i) 2-amino-6-cloropurina, DIAD, PPh_3 , THF; (j) HCOOH ; (k) MeONa , MeOH, 1 h, t.a.

Esquema 111

Tot i que el procés és innovador i presenta certs avantatges sobre altres procediments, principalment a la part final, no es pot considerar competitiu en quant a rendiment.

Així, el procediment descrit més desenvolupat industrialment amb el qual pot ser comparada la ruta és el representat a l'Esquema 1 (versió semiindustrialitzada¹⁷). En aquest procediment, tot i que algunes purificacions no estan adaptades a escales superiors, té un rendiment global del 8.7%, clarament superior al rendiment del nostre procés.

Si es comparen ambdós processos, hi ha dues diferències significatives. Per una banda, el procediment descrit per Bristol-Myers Squibb construeix el substrat precursor a l'acoblament amb la nucleobase (**V**) amb elevat rendiment (63%, 3 etapes). Per contra, la transformació del compost **V** (on l'esquelet ja esta construït) a **1** és costosa i de menor rendiment (16.3%, 5 etapes).

Per l'altra banda, el procés desenvolupat en el present treball i propietat d'Esteve Química S.A. construeix amb molt baix rendiment el precursor a la introducció de la nucleobase (l'alcohol **111**) (3.8%, 8 etapes). Malgrat això, l'eficàcia de la ruta sintètica a partir de **111** (on l'esquelet ja esta construït) és altíssima (51%, 3 etapes), demostrant que el procediment desenvolupat a la part final de la ruta té un valor afegit extraordinari. Tot i que el rendiment global del procés de Bristol-Myers Squibb és superior, la pèrdua de rendiment a les etapes finals té un cost material molt més elevat que la pèrdua de rendiment a les etapes inicials. En conseqüència, l'aproximació sintètica desenvolupada té viabilitat industrial.

Així, l'estudi de millores per a la preparació de **111**, principalment a la reacció aldòlica de **8** i a la ciclació de **72**, podrien comportar un augment important del rendiment global de la ruta sintètica, el qual juntament amb els avantatges assolits a la part final, farien de la ruta un procediment molt competitiu.

PART EXPERIMENTAL

PART EXPERIMENTAL. ÍNDEX GENERAL

1. SÍNTESI TOTAL DE 1	180
1.1. Aproximació sintètica a partir d'anells ciclopentànics	180
1.2. Aproximació sintètica a partir d'estructures acícliques	187
1.3. Preparació de precursors per a la reacció de Mitsunobu	204
1.4. Preparació de 1.....	209
2. OPTIMITZACIÓ I DESENVOLUPAMENT DE LA RUTA.....	212
2.1. Monoproteccions com a èters de silici	212
2.2. Monoproteccions com a esters de benzoil	218
2.3. Preparació de precursors de ciclació amb els hidroxils diferenciats	221
2.4. Ciclació radicalària estequiomètrica amb grups protectors diferenciats	233
2.5. Optimització de variables de la reacció de ciclació estequiomètrica	236
2.6. Reacció de ciclació radicalària catalítica	240
2.7. Estudi de la reacció de Mitsunobu	244
2.8. Preparació d'anàlegs de 49	248
2.9. Preparació d'anàlegs de 51	251
2.10. Preparació de 1.....	254
2.11. Valor afegit de la ruta sintètica	257
3. DESENVOLUPAMENT PREVI A L'ESCALAT.....	259
3.1. Preescalat de 56. Ajust de les condicions de reacció.....	259
3.2. Preescalat de 58. Dessililació de la mescla 32:56:45	259
3.3. Preescalat de 80. Epoxidació de la mescla 58:43	260
3.4. Preescalat de 72	261
3.5. Preescalat de 86	261
3.6. Preescalat de 111	264
3.7. Preescalat de 112 fins a 1	265

La descripció experimental de les proves realitzades durant la present recerca ha estat redactada tenint en compte que la recerca ha estat desenvolupada amb finançament privat.

Les cromatografies en capa fina (**CCF**) foren realitzades sobre plaques analítiques de gel de sílice (F₂₅₄ Merck) amb un gruix de 0.25 mm. L'eluent emprat s'indica entre parèntesi en cadascun dels casos i els valors de **R_f** descrits són aproximats. Els reveladors usats foren la llum **UV** (254 nm) i solucions d'àcid fosfomolibdic i *p*-anisaldehyd.

Les rotacions específiques (**[α]_D**) foren determinades a temperatura ambient amb un polarímetre Perkin-Elmer 241 MC emprant la longitud d'ona corresponent a la ratlla D del sodi (589 nm). La concentració i el dissolvent emprats s'indiquen entre parèntesi.

Els espectres de **IR** foren enregistrats amb un espectrofotòmetre Nicolet 510 de transformada de Fourier. Les mostres foren analitzades en forma de film sobre pastilles de NaCl o en forma de pastilles de KBr. A la descripció dels espectres només apareixen els nombres d'ona més significatius en cm⁻¹.

Els espectres de **RMN** foren enregistrats en un aparell Varian 300 Unity Plus (¹H a 300 MHz i ¹³C a 75.4 MHz), i en un Varian Mercury 400 (¹H a 400 MHz i ¹³C a 100.6 MHz). Els desplaçaments químics es donen en unitats δ (ppm) respecte a una referència interna de tetrametilsilà (en RMN de ¹H), o bé, respecte al CDCl₃ (en RMN de ¹³C; 77.0 ppm) i les constants d'acoblament (*J*) en Hz. En aquells casos en què fou necessari, les assignacions foren confirmades mitjançant experiments bidimensionals (COSY, HETCOR o NOESY). La multiplicitat dels senyals als espectres de ¹H s'indica utilitzant les abreviatures següents: s = singlet, d = doblet, t = triplet, q = quadruplet, dd = doblet de doblets, dt = doblet de triplets, dq = doblet de quadruplets, ddd = doblet de doblets de doblets, ddq = doblet de doblets de

quadruplets, dqd = doblet de quadruplets de doblets, td = triplet de doblets m = multiplet, bs = singlet ample.

Les cromatografies en columna sobre gel de sílice foren realitzades a baixa pressió (*flash*) amb gel de sílice de 0.035–0.070 mm de grandària de partícula (SDS). L'eluent emprat s'indica en cada cas.

Els cromatogrames de **HPLC** foren enregistrats en un aparell SHIMADZU LC – 20AD amb detector UV/vis SPD – 20AD.

Els dissolvents i reactius emprats en les reaccions foren purificats seguint els procediments estàndards. A les extraccions, separacions i les diverses cromatografies els dissolvents foren únicament destil·lats.

CAPÍTOL 1

Síntesi total de 1

ÍNDIX

1. SÍNTESI TOTAL DE 1.....	180
1.1. Aproximació sintètica a partir d'anells ciclopentànics	180
1.1.1. Preparació de materials de partida.....	180
1.1.1.1. Obtenció de la 4-hidroxiciclopent-2-enona (10).....	180
1.1.1.2. Obtenció de la 4-ciclopenten-1,3-diona (5).....	180
1.1.1.3. Obtenció del (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-4-ciclopenten-1,3-diol (2)	181
1.1.1.4. Reducció estereoselectiva de la 4-ciclopenten-1,3-diona (5) .	181
1.1.1.4.1. Intents de reducció amb el catalitzador de Noyori	181
1.1.1.4.2. Reducció estereoselectiva de 5 amb les oxazaborolidines de Corey	183
1.1.1.5. Obtenció del dibenzoat de (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-4-ciclopenten-1,3-diil (12)	184
1.1.1.6. Obtenció del diacetat de (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-4-ciclopenten-1,3-diil (18)...	184
1.1.1.7. Preparació de la <i>N</i> -acetil- <i>O</i> -(4-morfolinocarbonil)guanina (20)	185
1.1.1.7.1. Obtenció de la <i>N</i> ,9-diacetilguanina (19)	185
1.1.1.7.2. Obtenció de 20	185
1.1.2. Intents d'aminació al·lílica enantioselectiva sobre els diesters 12 i 18.....	186
1.2. Aproximació sintètica a partir d'estructures acícliques	187
1.2.1. Preparació de l'aldehid de Ley 21.....	187
1.2.2. Aproximació sintètica via aldehid de Ley 21	187
1.2.2.1. Reacció aldòlica amb l'aldehid de Ley 21	187
1.2.2.2. Reacció aldòlica de l'aldehid de Ley 21 seguida de reducció <i>in situ</i>	189
1.2.2.3. Intent de preparació del precursor de ciclació a partir de 27. 190	
1.2.2.3.1. Obtenció del diacetat de 1-[(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-1,4-dioxan-2-il]-5-(trimetilsilil)-4-pentin-1,3-diil (28)	190
1.2.2.3.2. Obtenció del diacetat de (6 <i>R</i>)-6,7-dihidroxil-1-(trimetilsilil)-1-heptin-3,5-diil (29)	190
1.2.2.3.3. Obtenció del diacetat de (6 <i>R</i>)-6-hidroxil-7-metansulfonoxil-1-trimetilsilil-1-heptin-3,5-diil (30).....	191
1.2.3. Aproximació sintètica via (+)-DIPCl i acroleïna.....	192

1.2.3.1. Reacció aldòlica amb Chx_2BCl seguida de reducció <i>in situ</i> ...	192
1.2.3.2. Reacció aldòlica amb (+)-DIPCI seguida de reducció <i>in situ</i> ..	193
1.2.3.3. Altres proves.....	195
1.2.3.3.1. Optimització de la reacció aldòlica amb (+)-DIPCI: enolització	195
1.2.3.3.2. Optimització de la reacció aldòlica amb (+)-DIPCI: reacció	196
1.2.3.3.3. Proves d'optimització de la cristal·lització de la mescla de diols purificats	196
1.2.3.3.4. Elucidació estructural. Dibenzoïlació de 32	197
1.2.4. Preparació del precursor de ciclació 6.....	198
1.2.4.1. Dessililació de 32. Obtenció del (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1-hepten-6-in-3,5-diol (43)	198
1.2.4.2. Diprotecció amb TBSCI. Obtenció del (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3,5-di- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-1-hepten-6-í (44)	198
1.2.4.3. Epoxidació de 44. Obtenció del 2-[(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-1,3-bis(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-4-pentin-1-il]oxirà (6)	199
1.2.5. Preparació del precursor de ciclació 46.....	200
1.2.5.1. Diprotecció amb TBSCI. Obtenció del (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3,5-di- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-7-trimetilsilil-1-hepten-6-í (45)	200
1.2.5.2. Epoxidació de 45. Obtenció del 2-[(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-1,3-bis(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-5-trimetilsilil-4-pentin-1-il]oxirà (46)	201
1.2.6. Ciclació radicalària de 6	202
1.2.6.1. Procediment general	202
1.2.6.2. Altres proves.....	203
1.3. Preparació de precursors per a la reacció de Mitsunobu	204
1.3.1. Desprotecció d'èters de <i>tert</i> -butildimetilsilil.....	204
1.3.1.1. Procediment general	204
1.3.1.2. Altres proves.....	204
1.3.1.2.1. Proves de dessililació selectiva	204
1.3.1.2.2. Preparació del (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(hidroximetil)-5-metilenciclopentan-1,3-diol (48)	205
1.3.2. Diprotecció de L	206
1.3.2.1. Protecció amb Ac_2O . Obtenció de l'acetat de [(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-acetoxi-3- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-2-metilenciclopentil]metil (49)	206

1.3.2.2. Protecció amb TBDPSCI. Obtenció del (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-1- <i>tert</i> -butildifenilsililoxi-2- <i>tert</i> -butildifenilsililoximetil-4- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-3-metilenciclopentà (50).....	207
1.3.3. Preparació de precursors per a la reacció de Mitsunobu.....	207
1.3.3.1. Desprotecció selectiva de 49. Obtenció de l'acetat de [(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-acetoxi-3-hidroxi-2-metilenciclopentil]metil (51)	207
1.3.3.2. Desprotecció selectiva de 50 amb (+)-CSA. Obtenció del (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3- <i>tert</i> -butildifenilsililoxi-4- <i>tert</i> -butildifenilsililoximetil-2-metilenciclopentanol (52)	208
1.4. Preparació de 1.....	209
1.4.1. Reacció de Mitsunobu	209
1.4.1.1. Obtenció de l'acetat de [(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-acetoxi-3-(2-amino-6-cloro-9 <i>H</i> -purin-9-il)-2-metilenciclopentil]metil (54).....	209
1.4.1.2. Obtenció del 9-[(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-(<i>tert</i> -butildifenilsililoxi)-3-(<i>tert</i> -butildifenilsililoximetil)-2-metilenciclopentil]-2-amina-6-cloro-9 <i>H</i> -purina (53)	210
1.4.2. Hidròlisi final	211
1.4.2.1. Preparació del (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-(2-amino-6-cloro-9 <i>H</i> -purin-9-il)-2-(hidroximetil)-3-metilenciclopentanol (55)	211
1.4.2.1.1. Preparació a partir de 54.....	211
1.4.2.1.2. Preparació a partir de 53.....	211
1.4.2.2. Preparació de 1.....	212
1.4.2.2.1. Hidròlisi de 54	212
1.4.2.2.2. Hidròlisi de 55	212

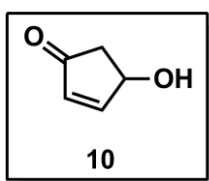
1. SÍNTESI TOTAL DE 1

1.1. Aproximació sintètica a partir d'anells ciclopentànics

1.1.1. Preparació de materials de partida

1.1.1.1 Obtenció de la 4-hidroxiciclopent-2-enona (10)

Sobre una dissolució de KH_2PO_4 (2.390 g, 17.58 mmol) en H_2O (600 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N_2 , s'addicionà alcohol furfúric (**9**) (17.60 mL, 203.90 mmol). La mescla resultant s'agità a reflux durant 48 h. A continuació es deixà refredar fins a temperatura ambient i s'extragué la fase aquosa amb AcOEt (3 × 150 mL). Les fases orgàniques s'adjuntaren, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'evaporà el dissolvent. El residu negre obtingut es destil·là a pressió reduïda (16 mbars, 73 °C) amb què s'obtingueren 6.210 g (31%) de **10**.

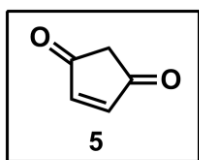


10. Oli groc³³. Rf (Hexà:AcOEt 60:40) = 0.10. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (1H, dd, $J = 5.6, 2.4$ Hz, COCH=CH), 6.13 (1H, d, $J = 5.6$ Hz, COCH=CH), 5.00-4.94 (1H, m, CHOH), 2.69 (1H, dd, $J = 18.5, 6.0$ Hz, CHOHCH_xH_y), 2.20 (1H, dd, $J = 18.5, 2.0$ Hz, CHOHCH_xH_y). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 207.6, 164.2, 134.6, 70.0, 44.1.

1.1.1.2. Obtenció de la 4-ciclopenten-1,3-diona (5)

Sobre una solució de **10** (1.000 g, 10.20 mmol) en CH_2Cl_2 (7 mL) i H_2O (4.5 mL) a -10 °C sota atmosfera de N_2 , s'addicionà una solució de CrO_3 (1.500 g, 15.30 mmol) en H_2SO_4 (4 mL) i H_2O (10 mL) durant 30 min. La mescla resultant s'agità durant 1 h a -5 °C i 1 h addicional a 0 °C.

A continuació s'afegí CH_2Cl_2 (10 mL) i es decantaren les fases. La fase aquosa s'extragué amb CH_2Cl_2 (2 × 10 mL). Les fases orgàniques s'adjuntaren, es rentaren amb una solució saturada de NaCl, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'evaporaren els volàtils obtenint 0.990 g (99%) de **5**.

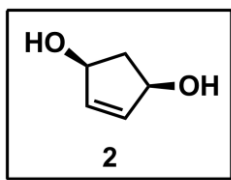


5. Sòlid marró³⁴. **Rf** (Hexà:AcOEt 90:10) = 0.63. **RMN de ¹H** (400 MHz, **CDCl₃**) δ 7.30 (2H, s, CH=CH), 2.89 (2H, s, CH₂).

1.1.1.3. Obtenció del (1R,3S)-4-ciclopenten-1,3-diol (2)

Sobre una solució de **5** (0.500 g, 5.10 mmol) i $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1.900 g, 5.10 mmol) en THF:MeOH 1:1 (10 mL) a 0 °C i sota atmosfera de N_2 , s'addicionà lentament NaBH_4 sòlid (0.193 g, 5.10 mmol). La mescla resultant s'agità durant 1 h a 0 °C.

A continuació s'addicionà una solució saturada de NH_4Cl (2 mL) i CH_2Cl_2 (5 mL) i s'agità durant 10 min a temperatura ambient. Es decantaren les fases i la fase aquosa s'extragué amb CH_2Cl_2 (5 mL). S'adjuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'evaporaren els volàtils. L'oli obtingut es purificà per columna cromatogràfica en gel de sílice (AcOEt:Acetona 90:10) amb què s'obtingueren 0.440 g (88%) de **2**.



1. Oli groc pàl·lid²⁴. **Rf** (Hexà:AcOEt 95:5) = 0.12. **RMN de ¹H** (400 MHz, **CDCl₃**) δ 6.03-5.96 (2H, m, CH=CH), 4.69-4.61 (2H, m, 2 × CHOH), 2.73 (1H, dt, $J = 14.3, 7.1$, Hz, CH_xH_y), 1.58-1.52 (1H, m, CH_xH_y).

1.1.1.4. Reducció estereoselectiva de la 4-ciclopenten-1,3-diona (5)

1.1.1.4.1. Intents de reducció amb el catalitzador de Noyori

l) A partir del precursor (S,S)-N-(p-toluensulfonil)-1,2-difeniletildiamina (cloro)(p-cimè)ruteni (I) (gen. cat. I)

Es diluí (S,S)-N-(p-toluensulfonil)-1,2-difeniletildiamina(cloro)(p-cimè)ruteni (II) (26.6 mg, 0.042 mmol) i KOH (3 mg, 0.042 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (1 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N_2 . La mescla resultant s'agità 15 min observant com la solució passà de color taronja a lila intens (precursor desclorat).

S'eliminà el dissolvent a la línia de buit obtenint un sòlid de color lila. A continuació s'addicionà el dissolvent *D* (1 mL) i la *font d'hidrur*. La solució resultant s'agità 15 min a temperatura ambient. A continuació la solució de catalitzador generada s'addicionà via cànula sobre una solució de **5** (0.230 g, 2.35 mmol) en el dissolvent *D* (*X* mL). La mescla resultant s'agità durant 1 h observant una degradació total del material de partida.

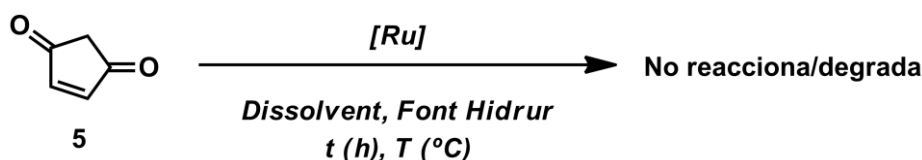
II) A partir del dímer de ruteni i la (S,S)-N-(p-toluensulfonil)-1,2-difeniletildiamina (II) (gen. cat. II)

S'addicionà NEt₃ anhidra (6 µL, 0.042 mmol) sobre una solució de (S,S)-N-(p-toluensulfonil)-1,2-difeniletildiamina (15.4 mg, 0.042 mmol) i dímer de diclorur de (*p*-cimè)ruteni (II) (12.9 mg, 0.021 mmol) en isopropanol anhidre (1 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N₂. La mescla resultant s'escalfà a 80 °C durant 1 h observant com la solució passa a un color taronja.

S'eliminà el dissolvent a la línia de buit obtenint un sòlid groc-taronja. A continuació s'addicionà el dissolvent *D* (1 mL) i la *font d'hidrur*. La solució resultant s'agità 15 min a temperatura ambient. A continuació s'addicionà via cànula una solució de **5** (0.230 g, 2.35 mmol) en el dissolvent *D* (*X* mL).

La solució resultant s'agità durant un temps *t* a la temperatura de treball *T* sense observar cap tipus de conversió a productes de reducció de **5**.

Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la Taula 52.



Entrada	[Ru]	Gen. Cat.	Font H ⁻ (mL)	D (X mL)	T (°C)	t (h)	% deg.
1	RuLICl ^a	I	TEAF (2)	THF (5)	20	1	100
2	RuLICl ^a	I	-	TEAF (5)	20	1	100
3 ^d	Ru ^b + LI ^c	II	HCOONa	H ₂ O (5)	20	24	0
4	Ru ^b + LI ^c	II	H ₂	ⁱ PrOH (20)	20	24	0
5	Ru ^b + LI ^c	II	-	ⁱ PrOH (20)	20	24	0
6	Ru ^b + LI ^c	II	-	ⁱ PrOH (20)	50	24	0

^a RuLICl = (p-cimè)Ru((S,S)-TsDPEN)Cl

^b Ru = [(p-cimè)RuCl₂]₂

^c LI = (S,S)-TsDPEN

^d En aquest cas s'addicionaren 5 eq. de HCOONa i CTAB (1 eq.) com a reactiu addicional.

Taula 52

1.1.1.4.2. Reducció estereoselectiva de **5** amb les oxazaborolidines de Corey

Sobre una solució de (S)-3,3-difenil-1,2-dimetilpirrolidino-[1,2-c]-oxaborazole 1 M en toluè (0.21 mL, 0.21 mmol) s'addicionà una solució de BH₃·NEt₂Ph (0.38 mL, 2.45 mmol) en THF anhidre (0.5 mL) a 0 °C i sota atmosfera de N₂. Sobre la mescla resultant, s'addicionà lentament durant 10 minuts un 50% d'una solució de **5** (0.200 g, 2.08 mmol) en THF anhidre (4 mL).

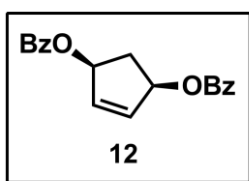
La solució resultant s'agità 20 min a 0 °C. S'afegí novament BH₃·NEt₂Ph (0.38 mL, 2.45 mmol) i seguidament la resta de solució de **5** (2 mL) durant 10 min. La solució resultant s'agità 20 min a 0 °C.

A continuació s'afegí MeOH (1 mL) i s'agità la solució 15 min a temperatura ambient. S'eliminà el dissolvent i el cru es purificà per cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt 90:10) amb què s'obtingueren 0.153 g (77%) de l'alcohol **2** amb una relació *cis:trans* de 4:1.

1.1.1.5. Obtenció del dibenzoat de (1R,3S)-4-ciclopenten-1,3-diil (**12**)

Sobre una solució de **2** (1.000 g, 9.99 mmol) i DMAPcat. en CH₂Cl₂ anhidre (15 mL) a 0 °C i sota atmosfera de N₂, s'addicionà DIPEA (3.83 mL, 22.00 mmol). Sobre la mescla resultant s'addicionà lentament BzCl (2.44 mL, 21.00 mmol) i s'agità a temperatura ambient durant 15 h.

A continuació s'addicionà MeOH (5 mL) i s'agità durant 30 min. S'evaporà el dissolvent i el cru resultant es purificà per cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt de 95:5) amb què s'obtingueren 1.850 g (60%) de **12**.

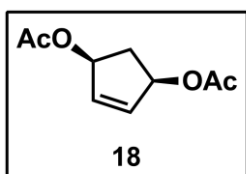


12. Oli groc fosc. R_f (Hexà:AcOEt 80:20) = 0.44. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.21-7.39 (10H, m, 2 × COC₆H₅), 6.29 (2H, bs, CH=CH), 5.87 (2H, ddd, J = 7.5, 4.0, 0.7 Hz, 2 × CHOBz), 3.10 (1H, dt, J = 14.9, 7.5, Hz, CH_xH_y), 2.07 (1H, dt, J = 14.9, 4.0, Hz, CH_xH_y).

1.1.1.6. Obtenció del diacetat de (1R,3S)-4-ciclopenten-1,3-diil (**18**)

Sobre una solució de ciclopentadiè recentment destil·lat (0.310 g, 4.70 mmol) i LiOAc (6.060 g, 91.83 mmol) en pentà (180 mL), H₂O (20 mL) i AcOH (12.5 mL) s'addicionà Pd(OAc)₂ (0.084 g, 0.88 mmol), LiCl (1.470 g, 34.67 mmol), MnO₂ (0.750 g, 8.60 mmol) i *p*-benzoquinona (0.070 g, 0.65 mmol). La solució resultant s'agità a temperatura ambient durant 55 h.

A continuació s'afegí una solució saturada de NaCl (100 mL) i es decantaren les fases. La fase aquosa es rentà amb pentà (3 × 100 mL). S'adjuntaren les fases orgàniques i es rentaren amb H₂O (30 mL) i NaOH 2 M (2 × 30 mL). La fase orgànica resultant s'assecà amb MgSO₄ anhidre i s'evaporà el dissolvent. L'oli resultant es purificà mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt 90:10) amb què s'obtingueren 0.103 g (12%) de **18**.

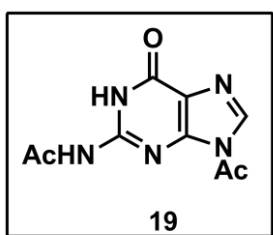


18. Oli groc. **Rf** (CH₂Cl₂:MeOH 95:5) = 0.70. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 6.09 (2H, bs, CH=CH), 5.55 (2H, ddd, $J = 7.6, 3.9, 0.8$ Hz, 2 \times CH₂OAc), 2.88 (1H, dt, $J = 15.0, 7.6$ Hz, CH_xH_y), 1.74 (1H, dt, $J = 15.0, 3.9$ Hz, CH_xH_y) 2.06 (6H, s, 2 \times COCH₃).

1.1.1.7. Preparació de la N-acetil-O-(4-morfolinocarbonil)guanina (20)

1.1.1.7.1. Obtenció de la N,9-diacetilguanina (19)

Sobre una suspensió de guanina (1.000 g, 6.62 mmol) en DMAc anhidre (10 mL) a temperatura ambient sota atmosfera de N₂, s'addicionà lentament Ac₂O (2.00 mL, 21.10 mmol). La mescla resultant s'escalfà a 160 °C durant 4 h. A continuació es refredà lentament fins a temperatura ambient provocant la precipitació i la suspensió resultant es filtrà. El sòlid resultant es rentà amb EtOH (5 mL) i s'assecà al buit amb què s'obtingueren 1.923 g (83%) de **19**.



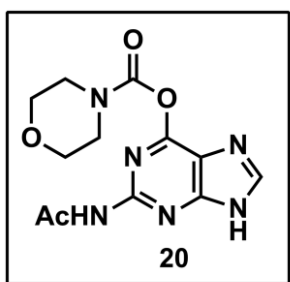
19. Sòlid blanc. **Rf** (CH₂Cl₂:MeOH 90:10) = 0.72. **RMN de ¹H (400 MHz, dms_o-d₆)** δ 8.46 (1H, s, N=CH), 2.82 (3H, s, COCH₃), 2.21 (3H, s, COCH₃).

1.1.1.7.2. Obtenció de 20

Sobre una suspensió de **19** (0.300 g, 1.28 mmol) en piridina anhidra (6 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N₂, s'addicionà DIPEA (0.45 mL, 2.55 mmol). A continuació s'addicionà lentament clorur de 4-morfolinocarbonil (0.17 mL, 1.41 mmol). La mescla resultant s'agità a temperatura ambient durant 3.5 h.

A continuació s'addicionà H₂O (0.5 mL), s'agità durant 10 min i es coevaporà amb toluè a pressió reduïda. Sobre el residu resultant s'addicionaren EtOH (7.5 mL) i H₂O (7.5 mL) i s'escalfà a reflux durant 1.5 h.

La solució resultant es deixà temperar lentament fins a provocar la precipitació. A continuació la suspensió es filtrà recuperant 0.230 g (60%) de **20**.

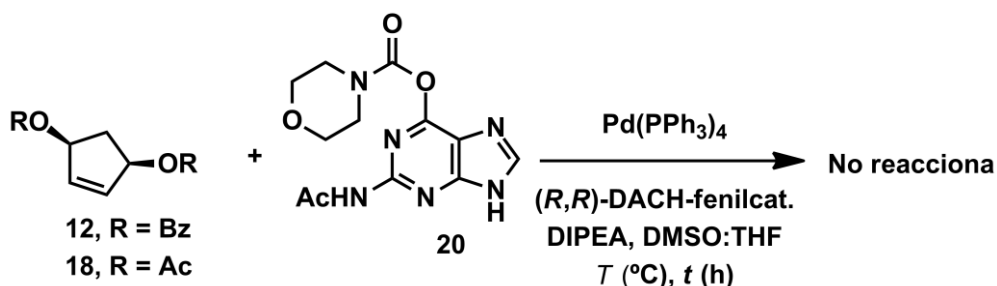


20. Sòlid blanc. Rf (CH₂Cl₂:MeOH 90:10) = 0.23. RMN de ¹H (400 MHz, *dms**o*-*d*₆) δ 8.38 (1H, s, N=CH), 3.65-3.58 (2H, m, NCH₂), 3.52-3.44 (2H, m, NCH₂), 3.39-3.29 (4H, m, 2 × CH₂O), 2.16 (s, 3H, s, COCH₃).

1.1.2. Intents d'aminació al·lílica enantioselectiva sobre els diesters **12** i **18**

Sobre una solució de *N,N*-[(ciclohexan-1,2-diil)bis(2-difenilfosfinobenzamida)] (3.3 mg, 4.75 μmols) en THF anhidre desoxigenat (0.1 mL) a 0 °C sota atmosfera de N₂, s'addicionà via cànula una solució de Pd(PPh₃)₄ (0.032 g, 2.72 μmols) en THF anhidre desoxigenat (0.1 + 0.1 mL).

La mescla resultant s'agità durant 10 min i s'addicionà via cànula sobre una solució del corresponent diester (0.11 mmol, R = Bz (**12**), R = Ac (**18**)). Sobre la mescla de reacció resultant s'addicionà una suspensió de **20** (0.041 g, 0.13 mmol) i DIPEA (76.6 μL, 0.44 mmol) en DMSO anhidre (0.1 + 0.1 mL) a 0 °C. El cru resultant s'agità a la temperatura de treball *T* durant un temps *t* sense observar reactivitat en cap prova. Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la Taula 53.



Entrada	R	<i>T</i> (°C)	<i>t</i> (h)	Conversió (%)
1	Bz	0 – 20	15	0
2	Bz	0 – 90	15	0
3	Ac	0 – 90	15	0

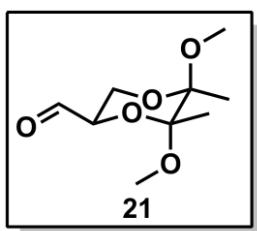
Taula 53

1.2. Aproximació sintètica a partir d'estructures acícliques

1.2.1. Preparació de l'aldehid de Ley **21**

Sobre una dissolució de KIO_4 (1.964 g, 9.18 mmol) i KHCO_3 (0.712 g, 8.97 mmol) en H_2O (24 mL) a temperatura ambient, s'addicionà una solució de **25** (2.900 g, 7.06 mmol) en THF (6 + 6 mL). La mescla resultant s'agità a temperatura ambient durant 2 h.

Es decantaren les fases i la fase aquosa s'extragué amb CH_2Cl_2 (3 × 15 mL) i AcOEt (3 × 15 mL). Les fases orgàniques s'adjuntaren, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'evaporaren els volàtils. El residu groc obtingut es purificà mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (de hexà:AcOEt 50:50 fins 100% AcOEt) amb què s'obtingueren 1.419 g (49%) de **21**.



21. Escuma incolora^{64a}. Rf (CH_2Cl_2 :MeOH 95:5) = 0.34. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9.66 (1H, bs, CHO), 4.35 (1H, dd, $J = 10.0, 5.0$ Hz, $\text{CH}(\text{O})\text{CH}_2(\text{O})$), 3.71-3.69 (2H, m, $\text{CH}(\text{O})\text{CH}_2(\text{O})$), 3.33 (3H, s, OCH_3), 3.27 (3H, s, OCH_3), 1.39 (3H, s, CH_3), 1.30 (3H, s, CH_3).

1.2.2. Aproximació sintètica via aldehid de Ley **21**

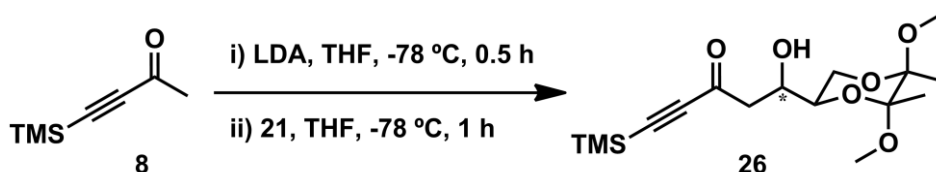
1.2.2.1. Reacció aldòlica amb l'aldehid de Ley **21**

Sobre una solució de DIPA anhidra (0.42 mL, 3.00 mmol) en THF anhidre (5 mL) a 0 °C i sota atmosfera de N_2 , s'addicionà lentament gota a gota BuLi 2.5 M en hexà (1.20 mL, 3.00 mmol). La solució resultant s'agità 15 min. A continuació es refredà a -78 °C i s'afegí lentament gota a gota 4-trimetilsilil-3-butin-2-ona (**8**) (0.42 mL, 3.00 mmol) i la mescla resultant s'agità 0.5 h a -78 °C. A continuació s'afegí lentament gota a gota una solució de **21** (0.306 g, 1.50 mmol) en THF anhidre (1.5 mL). La solució es mantingué a -78 °C durant 1 h. Seguidament s'afegí molt lentament una solució de *tractament* (5 mL) i es deixà evolucionar la temperatura de reacció des de -78 °C fins a temperatura ambient durant 0.5 h.

En cas de detectar la presència de l'aldol **26** per CCF, es procedí a realitzar la següent seqüència d'aïllament.

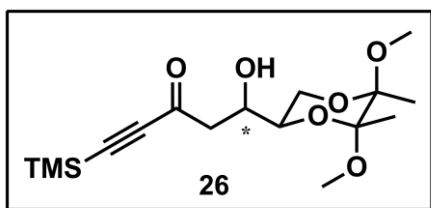
A continuació s'afegí H₂O (5 mL) i Et₂O (20 mL). Es decantà la fase orgànica i la fase aquosa s'extragué amb Et₂O (10 mL). Les fases orgàniques s'adjuntaren, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'evaporaren els volàtils.

L'oli resultant es purificà mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt 95:5) amb què s'obtingueren 0.055 g (11%) de 5-[(2*R*,5*R*,6*R*)-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-1,4-dioxan-2-il]-5-hidroxi-1-(trimetilsilil)-1-pentin-3-ona (**26**). Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la Taula 54.



Entrada	Tractament	8	26 (%)
1	NH ₄ Cl sat.	Sí	11
2	H ₂ O	Sí	0
3	Tampó pH 7	Sí	0

Taula 54



26. Oli groc. **R_f** (Hexà:AcOEt 60:40) = 0.42.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3.93-3.56 (4H, m, CHOHCH(CH₂O)O), 3.27 (6H, s, 2 × OCH₃), 3.00 (1H, dd, *J* = 17.8, 2.9 Hz, COCH_xH_yCHOH), 2.75 (1H, dd, *J* = 17.8, 8.7

Hz, COCH_xH_yCHOH), 1.29 (3H, s, CCH₃), 1.28 (3H, s, CCH₃), 0.25 (9H, s, Si(CH₃)₃).

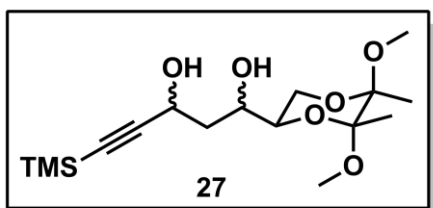
1.2.2.2. Reacció aldòlica de l'aldehyd de Ley **21** seguida de reducció in situ

Sobre una solució de DIPA anhidra (0.42 mL, 3.00 mmol) en THF anhidre (5 mL) a 0 °C i sota atmosfera de N₂, s'addicionà lentament gota a gota BuLi 2.5 M en hexà (1.20 mL, 3.00 mmol). La mescla resultant s'agità 15 min.

A continuació es refredà a -78 °C i s'afegí lentament gota a gota 4-trimetilsilil-3-butin-2-ona (**8**) (0.42 mL, 3.00 mmol) i la solució resultant s'agità 0.5 h a -78 °C. S'afegí lentament gota a gota una solució de **21** (0.306 g, 1.50 mmol) en THF anhidre (1.5 mL). La solució es mantingué a -78 °C durant 1 h adicional.

A continuació s'afegí lentament una solució de LiBH₄ 2 M en hexà (1.50 mL, 3.00 mmol) i s'agità a -78 °C durant 0.5 h. Sobre la mescla resultant de color groguenc, s'afegí molt lentament una solució saturada de NH₄Cl (5 mL) i es deixà evolucionar la temperatura des de -78 °C fins a temperatura ambient durant 0.5 h.

A continuació s'afegí H₂O (5 mL) i Et₂O (20 mL). Es decantà la fase orgànica i la fase aquosa s'extragué amb Et₂O (10 mL). Les fases orgàniques s'adjuntaren, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'evaporaren els volàtils. L'oli resultant es purificà mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt 90:10) amb què s'obtingueren 0.282 g (55%) del 1-[(2*R*,5*R*,6*R*)-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-1,4-dioxan-2-il]-5-(trimetilsilil)-4-pentin-1,3-diol (**27**) amb una r.d. de 2:1.



27. Oli groc. **R_f** (Hexà:AcOEt 60:40) = 0.22.

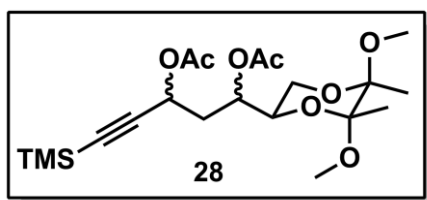
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4.66-4.58 (1H, m, CHOH), 3.92-3.83 (1H, m, CHOH), 3.80-3.71 (3H, m, CH(CH₂O)O) 3.26-3.24 (6H, m, 2 × OCH₃), 1.93-1.74 (2H, m, CH₂), 1.30-

1.25 (6H, bs, 2 × CH₃), 0.15 (9H, s, Si(CH₃)₃).

1.2.2.3. Intent de preparació del precursor de ciclació a partir de 271.2.2.3.1. Obtenció del diacetat de 1-[(2R,5R,6R)-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-1,4-dioxan-2-il]-5-(trimetilsilil)-4-pentin-1,3-diil (28)

S'addicionà lentament NEt_3 anhidra (0.16 mL, 1.17 mmol) sobre una solució de **27** (0.100 g, 0.29 mmol) i DMAPcat. en CH_2Cl_2 anhidre (2 mL) a 0 °C i sota atmosfera de N_2 . A continuació s'addicionà Ac_2O (0.11 mL, 1.16 mmol) i la solució resultant s'agità a temperatura ambient durant 4 h.

S'addicionà una solució saturada de NH_4Cl (2 mL) i s'agità a temperatura ambient durant 10 min. Es decantà la fase orgànica i la fase aquosa s'extragué novament amb CH_2Cl_2 (5 mL). Les fases orgàniques s'adjuntaren, s'assecaren amb MgSO_4 i s'evaporà el dissolvent. L'oli resultant es purificà mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt 90:10) amb què s'obtingueren 0.086 g (69%) de **28**.



28. Oli groc. R_f (Hexà:AcOEt 60:40) = 0.50.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5.44 (1H, ddd, $J = 16.7, 9.5, 4.8$ Hz, CHOAc), 5.09-4.91 (1H, m, CHOAc), 3.95-3.82 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_x\text{H}_y\text{O})\text{O}$), 3.67-3.58 (1H, m,

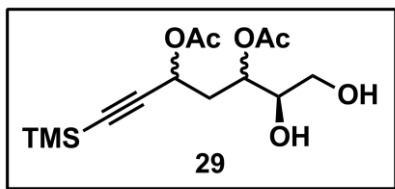
$\text{CH}(\text{CH}_x\text{H}_y\text{O})\text{O}$), 3.38 (1H, ddd, $J = 11.2, 5.5, 3.1$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_x\text{H}_y\text{O})\text{O}$), 3.26 (3H, s, OCH_3), 3.25 (3H, s, OCH_3), 2.36 (2H, m, CH_2), 2.07 (3H, s, COCH_3), 2.04 (3H, s, COCH_3), 1.29 (3H, s, CH_3), 1.27 (3H, s, CH_3), 0.16 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

1.2.2.3.2. Obtenció del diacetat de (6R)-6,7-dihidroxi-1-(trimetilsilil)-1-heptin-3,5-diil (29)

Sobre una solució de **28** (0.050 g, 0.12 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (2 mL) a 0 °C i sota atmosfera de N_2 , s'addicionà lentament TiCl_4 (16 μL , 0.13 mmol). La solució resultant s'agità a 0 °C durant 15 min.

A continuació s'afegí una solució saturada de NaHCO_3 (2 mL) i s'agità 10 min a temperatura ambient. Es decantaren les fases i la fase aquosa s'extragué amb AcOEt (2 \times 10 mL).

S'adjuntaren les fases orgàniques i es rentaren amb H₂O (10 mL), s'assecaren amb MgSO₄ i s'evaporaren els volàtils amb què s'obtingueren 0.034 g (90%) de **29** sense necessitat de cap tipus de purificació addicional.



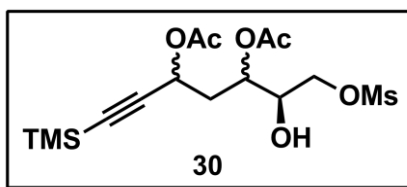
29. Oli groc. **R_f** (Hexà:AcOEt 20:80) = 0.30. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 5.56-5.40 (1H, m, CH_OAc), 4.94 (1H, m, CH_OAc), 3.68-3.49 (3H, m, CH_OHCH₂OH), 2.43-1.94 (8H, m, 2 × COCH₃, CH_OAcCH₂CH_OAc), 0.16 (9H, s, SiC(CH₃)₃).

1.2.2.3.3. Obtenció del diacetat de (6R)-6-hidroxi-7-metansulfonoxi-1-trimetilsilil-1-heptin-3,5-diil (**30**)

Sobre una solució de **29** (0.020 g, 0.06 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (1 mL) a 0 °C i sota atmosfera de N₂, s'addicionà lentament colidina (68 µL, 0.60 mmol). A continuació s'afegí MsCl (4 µL, 0.07 mmol) i la mescla resultant s'agità a 0 °C durant 3.5 h.

A continuació s'addicionà HCl 0.5 M (1 mL) i CH₂Cl₂ (2 mL) i s'agità a temperatura ambient durant 5 min. Es decantaren les fases i la fase aquosa s'extragué amb CH₂Cl₂ (5 mL). Les fases orgàniques s'adjuntaren, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'evaporaren els volàtils.

L'oli resultant es purificà mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt 80:20) amb què s'obtingueren 0.016 g (61%) de **30** amb una relació de diols monomesilat:dimesilat 96:4.



30. Oli groc. **R_f** (Hexà:AcOEt 20:80) = 0.54. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 5.46 (1H, ddd, *J* = 11.2, 8.2, 5.5 Hz, CH_OAc), 5.07 (1H, m, CH_OAc), 4.33-4.17 (2H, m, CH₂OMs), 4.09-4.00 (1H, m, CH_OH), 3.08 (3H, s, CH₃), 2.28-2.05 (8H, m, 2 × COCH₃, CH₂CH_OAc), 0.18 (9H, s, SiC(CH₃)₃).

1.2.2.3.4. Reacció de **30** amb Cs_2CO_3

Sobre una solució de **30** (0.010 g, 0.03 mmol) en THF anhidre (1 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N_2 , s'addicionà per càrrega en sec Cs_2CO_3 (0.008 g, 0.03 mmol). La suspensió de reacció s'agità durant 4 h sense observar reactivitat. A continuació s'afegí Cs_2CO_3 (0.032 g, 0.10 mmol) i la mescla resultant s'agità durant 3 h.

A continuació es filtrà la suspensió i s'evaporaren els volàtils amb què s'obtingueren 0.011 g d'una mescla de material de partida i el compost procedent de la migració del grup acetil **31**.

1.2.3. Aproximació sintètica via (+)-DIPCI i acroleïna

1.2.3.1. Reacció aldòlica amb Chx_2BCl seguida de reducció *in situ*

Sobre una dissolució de Chx_2BCl 1 M en hexà (4.50 mL, 4.50 mmol) i Et_2O anhidre (2 mL) a 0 °C i sota atmosfera de N_2 , s'addicionà lentament gota a gota NEt_3 anhidra (0.66 mL, 4.80 mmol). A continuació, es refredà a -15 °C i s'afegí lentament gota a gota 4-trimetilsilil-3-butin-2-ona (**8**) (0.420 g, 3.00 mmol). La mescla resultant s'agità 2 h a -15 °C. A continuació es refredà a -78 °C i s'afegí lentament gota a gota una solució d'acroleïna 90% (0.42 mL, 6.30 mmol) en Et_2O anhidre (1 + 0.5 mL). La solució es mantingué a -78 °C durant 1 h. A continuació s'afegí lentament una solució de LiBH_4 2 M en hexà (3.00 mL, 6.00 mmol) i s'agità a -78 °C durant 1 h.

Sobre la mescla resultant de color groguenc, s'afegí molt lentament una solució saturada de NH_4Cl (10 mL) i es deixà evolucionar la temperatura des de -78 °C fins a temperatura ambient durant 0.5 h.

A continuació s'afegí Et_2O (20 mL) i s'agità a temperatura ambient durant 15 min. Es decantaren les fases i la fase aquosa s'extragué amb Et_2O (20 mL). Les fases orgàniques s'adjuntaren, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'evaporaren els volàtils obtenint un oli groc pàl·lid.

A continuació es diluí aquest oli groc en una mescla THF:H₂O 3:1 (10 mL) sota atmosfera de N₂. S'afegí AcONa (0.475 g, 7.20 mmol) i es refredà a 0 °C. A continuació s'addicionà lentament H₂O₂ 35% (1.30 mL, 5 equivalents teòrics) i s'agità a 0 °C durant 10 min. La mescla resultant s'agità 0.5 h a temperatura ambient. Es refredà novament a 0 °C i s'afegí lentament una solució saturada de Na₂S₂O₃ (5 mL). S'agità 10 min a 0 °C i 15 min a temperatura ambient.

Es decantà la fase orgànica i la fase aquosa s'extragué amb TBME (20 mL). S'adjuntaren les fases orgàniques i es rentaren amb una solució saturada de NaCl (15 mL). La fase orgànica resultant s'assecà amb MgSO₄ anhidre i s'evaporà el dissolvent obtenint 2.161 g d'un oli groc pàl·lid, el qual es purificà per columna cromatogràfica en gel de sílice (Hexà:AcOEt 80:20) amb què s'obtingueren 0.368 g (62%) de (±)-7-(trimetilsilil)-1-hepten-6-in-3,5-diol (**32**) amb una r.d. *sin:anti* de 90:10.

1.2.3.2. Reacció aldòlica amb (+)-DIPCI seguida de reducció *in situ*

Sobre una solució de (+)-DIPCI (90 – 105 %) (25.000 g, 77.94 mmol) en THF anhidre (40 mL) a 0 °C i sota atmosfera de N₂, s'addicionà lentament gota a gota NEt₃ anhidra (11.60 mL, 85.02 mmol). A continuació, s'afegí lentament gota a gota 4-trimetilsilil-3-butin-2-ona (**8**) (9.780 g, 70.85 mmol) i la mescla resultant s'agità 2 h entre – 5 °C i 0 °C. La solució incolora i transparent amb sòlid blanc en suspensió es refredà a –78 °C i s'afegí a una velocitat de 0.25 mL/min una solució d'acroleïna 90% (7.62 mL, 102.60 mmol) en THF anhidre (20 mL). La solució es mantingué a –78 °C durant 1 h.

A continuació s'afegí a una velocitat de 0.65 mL/min una solució de LiBH₄ 2 M en hexà (53.14 mL, 106.28 mmol) i s'agità a –78 °C durant 1 h. Sobre la mescla resultant de color groguenc, s'afegí molt lentament una solució saturada de NH₄Cl (35 mL) i es deixà evolucionar la temperatura des de –78 °C fins a temperatura ambient durant 0.5 h.

A continuació s'afegí H₂O (40 mL) i TBME (90 mL). Es decantà la fase orgànica i s'extragué la fase aquosa amb TBME (25 mL).

Les fases orgàniques s'adjuntaren, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'evaporaren els volàtils obtenint 62 g d'un oli groc pàl·lid.

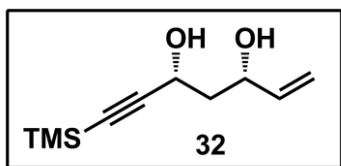
A continuació es diluí aquest oli groc en una mescla THF:H₂O 3:1 (80 mL) sota atmosfera de N₂. S'afegí AcONa (4.400 g, 53.64 mmol) i es refredà a 0 °C. A continuació s'addicionà durant 10 min H₂O₂ 35% (30 mL, 5 equivalents teòrics) i s'agità a aquesta temperatura durant 10 min addicionals. La mescla resultant s'agità 0.5 h a temperatura ambient. Es refredà novament a 0 °C i s'afegí lentament una solució saturada de Na₂S₂O₃ (30 mL). S'agità 10 min a 0 °C i 15 min a temperatura ambient.

A continuació s'afegí H₂O (20 mL) i TBME (35 mL). Es decantà la fase orgànica i la fase aquosa s'extragué amb TBME (10 mL). Les fases orgàniques s'adjuntaren, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'evaporaren els volàtils obtenint 49.2 g d'un oli groc pàl·lid el qual, es purificà per cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 80:20) amb què s'obtingueren 9.130 g (65%) de (3*S*,5*R*)-7-(trimetilsilil)-1-hepten-6-in-3,5-diol (**32**) amb una r.e. 80:20 i una r.d. *sin:anti* de 90:10.

Recristal·lització en hexà de la mescla de diols

Sobre 9.130 g de **32** prèviament purificats (r.e. 80:20, r.d. *sin:anti* 90:10) a temperatura ambient i sota atmosfera de N₂ s'afegí hexà (27 mL). La suspensió s'escalfà a 50 °C durant 10 min observant dissolució completa. La solució resultant es deixà refredar lentament fins a temperatura ambient. A continuació la suspensió resultant es refredà a 0 °C i s'agità durant 1 h.

A continuació es filtrà amb què s'obtingueren 5.200 g (57%) de **32** amb una r.e. de 98.5:1.5 i una r.d. de 100:0.



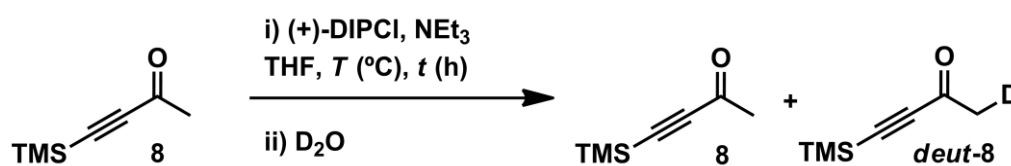
32. Sòlid blanc. **Pf** (°C): 80 – 82. **Rf** (Hexà:AcOEt 80:20) = 0.3. **[α]_D** = +2.3 (c 1.0, CHCl₃). **IR** (Film) (cm⁻¹): 3349, 2956, 2176. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.90 (1H, ddd, *J* = 17.2, 10.4, 5.9 Hz, CH=CH_xH_y), 5.29 (1H, ddd, *J* = 17.2, 1.4, 1.3 Hz, CH=CH_xH_y), 5.14 (1H, ddd, *J* = 10.4, 1.4, 1.3 Hz, CH=CH_xH_y), 4.64 (1H, dd, *J* = 7.9, 5.2 Hz, CCH₂OH), 4.43-4.37 (1H, m, CH₂CHOH), 2.03-1.89 (2H, m, CH₂), 0.18 (9H, s, SiC(CH₃)₃). **RMN**

de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 139.9, 114.9, 105.9, 89.7, 71.9, 61.8, 43.8, -0.2.
 HRMS (ESI): m/z 221.0969 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; calculat per a $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{SiNa}^+$: 221.0974.

1.2.3.3. Altres proves

1.2.3.3.1. Optimització de la reacció aldòlica amb (+)-DIPCI: enolització

Sobre una solució de (+)-DIPCI 60% en hexà (4.120 g, 8.20 mmol) i THF anhidre (4 mL) a la temperatura de treball T i sota atmosfera de N_2 , s'addicionà lentament gota a gota NEt_3 anhidra (1.20 mL, 8.61 mmol). A continuació, s'addicionà lentament gota a gota **8** (1.000 g, 7.13 mmol) i la mescla resultant s'agità un temps t a la temperatura T . A continuació s'afegí D_2O (5 mL) i la mescla resultant s'agità durant 10 min. Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 55.



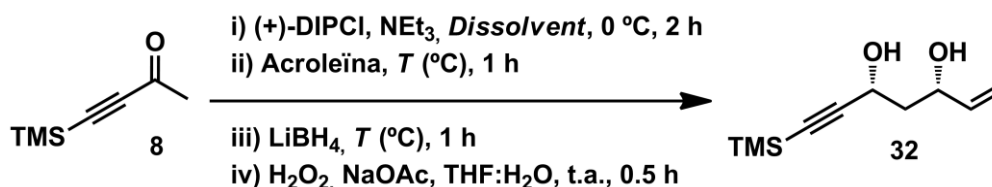
Entrada	T ($^\circ\text{C}$)	t (h)	8	deut-8	Obs. ^a
1	-10	2	No	Sí	Rdt. quant.
2	-5	1	Traces	Sí	Conv. alta
3	-5	2	No	Sí	Rdt. quant.
4	5	2	No	Sí	Rdt. Baix
5	15	2	No	No	Degradació

^a Observacions realitzades a partir dels corresponents RMN de ^1H en D_2O . Senyals no quantificables.

Taula 55

1.2.3.3.2. Optimització de la reacció aldòlica amb (+)-DIPCl: reacció

El procediment descrit a l'apartat 1.2.3.2. es repetí variant la temperatura de reacció T i el *dissolvent*. Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la Taula 56.



Prova	<i>Dissolvent</i>	T (°C)	r.e. ^a	r.d. ^b	Rdt. (%)
1	THF	-95	80:20	90:10	69
2	THF	-78	80:20	90:10	65
3	THF	-50	79:21	82:18	37
4	CH_2Cl_2	-78	79:21	80:20	67

^a R.e. determinat per HPLC en columna quiral del derivat dibenzoïlat **33**.

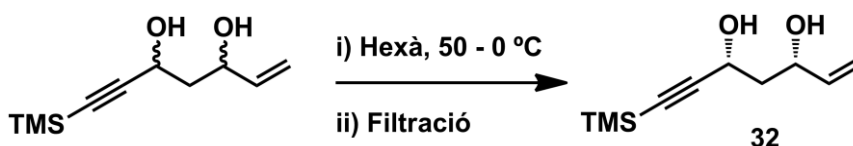
^b R.d. determinat per RMN de ^1H i corroborat per HPLC en columna quiral del derivat dibenzoïlat **33**.

Taula 56

1.2.3.3.3. Proves d'optimització de la cristal·lització de la mescla de diols purificats

Sobre **32** (g) prèviament purificat per cromatografia en gel de sílice (r.e. = 80:20, r.d. *sin:anti* = 90:10) s'afegí hexà (mL/g **32**) a temperatura ambient i sota atmosfera de N_2 . A continuació s'addicionà per càrrega en sec *isopinocamfeol* (% molar).

La mescla resultant s'escalfà a 50 °C durant 10 min observant dissolució completa. A continuació es deixà refredar lentament fins a 0 °C i s'agità durant 1 h addicional. El sòlid blanc en suspensió es filtrà i es rentà amb hexà (2 mL/g cru). Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la Taula 57.



Entrada	32 (g)	Hexà (mL/g 32)	Rdt. (%) Crist.	Rdt. (%) global	Isopinocameol (% molar)	e.e. 33 ^a	e.d. 33 ^a
1	2	15	46	30	0	> 98	100
2	1	3	60	37	0	96	99
3	8	6	38	24	4	> 98	100
4	40	6	31	20	16	> 98	100

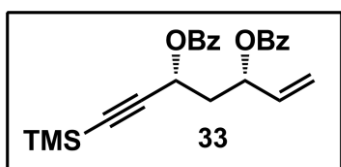
^a E.e. i e.d. determinats per HPLC en columna quiral del derivat dibenzoïlat **33**.

Taula 57

1.2.3.3.4. Elucidació estructural. Dibenzoïlació de **32**

Sobre una solució de **32** (0.025 g, 0.125 mmol) i DMAPcat. en piridina anhidra (1 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N₂, s'addicionà BzCl (59 µL, 0.50 mmol) i s'agità a temperatura ambient durant 15 h.

S'addicionà MeOH (1 mL) i s'agità durant 30 min. A continuació es coevaporà amb toluè a pressió reduïda i el cru resultant es purificà per cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt de 95:5) amb què s'obtingueren 0.049 g (98%) de **33**. L'anàlisi per cromatografia de líquids d'alta resolució en columna quiral permeté establir la r.e. (80:20) així com corroborar la r.d. determinada per RMN de ¹H.



33. Oli groc pàl·lid. **R_f** (Hexà:AcOEt 80:20) = 0.58.
IR (Film) (cm⁻¹): 3090, 3070, 2960, 2179, 1733, 1732. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.11-8.00 (4H, m, 2 × C₆H₅), 7.60-7.52 (2H, m, 2 × C₆H₅), 7.48-7.39 (4H, m, 2 × C₆H₅), 5.95 (1H, ddd, *J* = 17.1, 10.5, 6.4 Hz, CH=CH₂), 5.81 (1H, t, *J* = 7.0 Hz, CCH₂OBz), 5.79-5.72 (1H, m, CH₂CH₂OBz), 5.35 (1H, dd, *J* = 17.1, 1.0 Hz, CH=CH_xH_y), 5.24 (1H, dd, *J* = 10.5, 1.0 Hz, CH=CH_xH_y), 2.55 (1H, ddd, *J* = 15.0, 7.0, 1.0 Hz, CH_xH_y), 2.35-2.24 (1H, m, CH_xH_y), 0.14 (9H, s, Si(CH₃)₃). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 165.3, 165.1, 135.3,

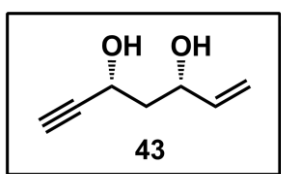
133.1, 132.9, 130.1, 129.8, 129.6, 128.3, 117.5, 101.4, 91.6, 72.1, 61.9, 39.3, -0.4.

1.2.4. Preparació del precursor de ciclació **6**

1.2.4.1. Dessililació de **32**. Obtenció del (3*S*,5*R*)-1-hepten-6-in-3,5-diol (**43**)

S'addicionà K_2CO_3 (0.348 g, 2.52 mmol) sobre una solució de **32** (1.000 g, 5.04 mmol) en MeOH anhidre (10 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N_2 . La mescla resultant s'agità a temperatura ambient durant 45 min.

A continuació s'eliminà el dissolvent i sobre el residu obtingut s'afegí CH_2Cl_2 (5 mL). La suspensió resultant es filtrà per eliminar el K_2CO_3 . S'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren 0.628 g (98%) de **43** sense necessitat de cap tipus de purificació addicional.

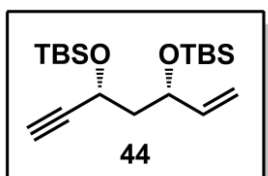


43. Oli groc. R_f (Hexà:AcOEt 60:40) = 0.23. $[\alpha]_D = +6.0$ (c 1.0, $CHCl_3$). IR (Film) (cm^{-1}): 3400, 3084, 2923, 2113. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.86 (1H, ddd, $J = 17.2, 10.4, 6.0$ Hz, $CH=CH_xH_y$), 5.26 (1H, dt, $J = 17.2, 1.4$ Hz, $CH=CH_xH_y$), 5.11 (1H, dt, $J = 10.4, 1.4$ Hz, $CH=CH_xH_y$), 4.61 (ddd, $J = 8.3, 5.1, 2.1$ Hz, $CCHOH$), 4.41-4.34 (1H, m, $CHOH$), 2.49 (1H, d, $J = 2.1$ Hz, CCH), 2.03-1.84 (2H, m, CH_2). RMN de ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ 139.9, 115.0, 84.3, 73.0, 71.8, 61.1, 43.6.

1.2.4.2. Diprotecció amb TBSCl. Obtenció del (3*S*,5*R*)-3,5-di-tert-butildimetilsililoxi-1-hepten-6-í (**44**)

Sobre una solució de **43** (0.820 g, 6.50 mmol), DMAPcat. i imidazol (1.062 g, 15.60 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (3 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N_2 , s'afegí via cànula una solució de TBSCl (2.059 g, 13.60 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (3 + 2 mL). La mescla resultant s'agità a temperatura ambient durant 15 h.

A continuació s'addicionà una solució saturada de NH_4Cl (5 mL) i s'agità durant 10 min. Es decantà la fase orgànica i la fase aquosa s'extragué amb CH_2Cl_2 (2 × 10 mL). S'adjuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'evaporà el dissolvent. L'oli resultant es purificà mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt de 97:3 a 80:20) amb què s'obtingueren 2.280 g (95%) de **44**.

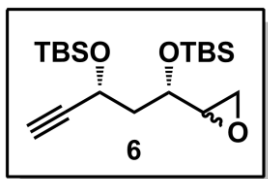


44. Oli groc pàl·lid. R_f (Hexà:AcOEt 80:20) = 0.71. $[\alpha]_D^{25} = +13.0$ (c 1.0, CHCl_3). IR (Film) (cm^{-1}): 3079, 2968, 2113. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5.81 (1H, ddd, $J = 17.2, 10.4, 6.5$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 5.17 (1H, dt, $J = 17.2, 1.2$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 5.05 (1H, dt, $J = 10.4, 1.2$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.47 (1H, ddd, $J = 8.2, 6.5, 2.0$ Hz, CHOTBSCH_2), 4.33-4.26 (1H, m, CH_2CHOTBS), 2.42 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, CCH), 1.99-1.74 (2H, m, CH_2), 0.91 (9H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.90 (9H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.14 (3H, s, SiCH_3), 0.11 (3H, s, SiCH_3), 0.07 (3H, s, SiCH_3), 0.03 (3H, s, SiCH_3). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 141.1, 114.2, 85.2, 72.7, 70.9, 60.4, 47.0, 25.8, 25.7, 18.2, 18.1, -4.2, -4.5, -4.9, -5.0.

1.2.4.3. Epoxidació de **44**. Obtenció del 2-[(1S,3R)-1,3-bis(tert-butildimetilsililoxi)-4-pentin-1-il]oxirà (**6**)

Sobre una solució de **44** (2.260 g, 6.37 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (5 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N_2 , s'addicionà via cànula una suspensió de MCPBA puresa $\leq 77\%$ (3.180 g, 19.12 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (15 + 10 mL). La mescla resultant s'agità a temperatura ambient durant 15 h. A continuació es filtrà per eliminar l'àcid 3-clorobenzoic precipitat.

La fase orgànica resultant es rentà amb una solució saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 mL) i una solució saturada de NaHCO_3 (2 × 10 mL), s'assecà amb MgSO_4 anhidre i s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren 2.240 g (95%) de **6** sense necessitat de cap tipus de purificació addicional.



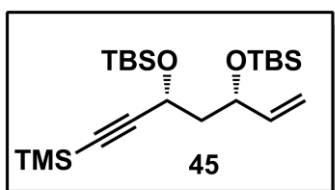
6. Oli groc pàl·lid. **Rf** (Hexà:AcOEt 80:20) = 0.45. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ 4.58 (1H, m, $0.7 \times \text{CHOTBSCH}_2$, $0.3 \times \text{CH}_2\text{CHOTBS}$), 3.83 (0.3 H, dd, $J = 7.8, 4.7$ Hz, CHOTBSCH_2), 3.49 (0.7H, ddd, $J = 8.7, 6.9, 4.3$ Hz, CH_2CHOTBS), 2.97 (0.7H, ddd, $J = 6.9, 4.1, 2.7$ Hz, $\text{CHOTBSCH}(\text{O})\text{CH}_x\text{H}_y$), 2.93 (0.3H, ddd, $J = 4.5, 3.9, 2.7$ Hz, $\text{CHOTBSCH}(\text{O})\text{CH}_x\text{H}_y$), 2.79 (0.7H, dd, $J = 4.8, 4.2$ Hz, $\text{CH}(\text{O})\text{CH}_x\text{H}_y$), 2.72-2.64 (0.6H, m, $\text{CH}(\text{O})\text{CH}_x\text{H}_y$), 2.57 (0.7H, dd, $J = 4.9, 2.7$ Hz, $\text{CH}(\text{O})\text{CH}_x\text{H}_y$), 2.43 (0.3H, d, $J = 2.1$ Hz, CCH), 2.41 (0.7H, d, $J = 2.1$ Hz, CCH), 2.06-1.79 (2H, m, CH_2), 0.92-0.88 (18H, m, $2 \times \text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.16-0.06 (12H, m, $4 \times \text{SiCH}_3$). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 84.8, 84.7, 73.1, 73.0, 72.2, 68.4, 60.3, 60.2, 55.8, 54.5, 44.8, 44.5, 43.9, 43.2, 25.9, 25.8, 25.7, 18.2, 18.1, 18.0, -4.3, -4.2, -4.6, -4.7, -5.0, -5.1, -5.2.

1.2.5. Preparació del precursor de ciclació **46**

1.2.5.1. Diprotecció amb TBSCl. Obtenció del (3S,5R)-3,5-di-tert-butildimetilsililoxi-7-trimetilsilil-1-hepten-6-í (**45**)

Sobre una solució de **32** (0.500 g, 2.52 mmol) i imidazol (0.377 g, 5.54 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (5 mL) a 0°C i sota atmosfera de N_2 , s'addicionà via cànula una solució de TBSCl (0.800 g, 5.30 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (2.5 + 2.5 mL). La mescla resultant s'agità a temperatura ambient durant 15 h.

S'addicionà una solució saturada de NH_4Cl (5 mL) i s'agità durant 10 min. Es decantà la fase orgànica i la fase aquosa s'extragué amb CH_2Cl_2 (5 mL). S'adjuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'evaporaren els volàtils. L'oli resultant es purificà mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt 95:5) amb què s'obtingueren 1.030 g (96%) de **45**.

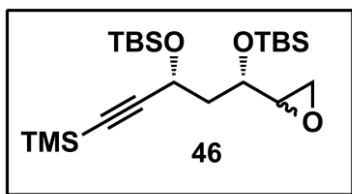


45. Oli groc. **Rf** (Hexà:AcOEt 80:20) = 0.79. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)** 5.81 (1H, ddd, $J = 17.2, 10.3, 6.4$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 5.15 (1H, dt, $J = 17.2, 1.4$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 5.04 (1H, dt, $J = 10.3, 1.4$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.46 (1H, dd, $J = 7.7, 6.4$ Hz, CHOTBS), 4.33-4.24 (1H, m,

CHOTBS), 1.90 (1H, ddd, $J = 13.2, 8.1, 6.7$ Hz, CH_xH_y), 1.74 (1H, ddd, $J = 13.2, 7.7, 5.2$ Hz, CH_xH_y), 0.90 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.89 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.16 (9H, s, Si(CH₃)₃), 0.13 (3H, s, SiCH₃), 0.10 (3H, s, SiCH₃), 0.07 (3H, s, SiCH₃), 0.03 (3H, s, SiCH₃). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 141.1, 114.1, 107.2, 89.3, 71.0, 61.0, 46.7, 25.8, 25.7, 18.2, 18.1, -0.1, -4.2, -4.4, -4.8, -4.9.

1.2.5.2. Epoxidació de **45**. Obtenció del 2-[(1S,3R)-1,3-bis(tert-butildimetilsililoxi)-5-trimetilsilil-4-pentin-1-il]oxirà (**46**)

Sobre una solució de **45** (0.900 g, 2.11 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (5 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N₂, s'addicionà via cànula una suspensió de MCPBA puresa ≤ 77% (1.417 g, 6.32 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (5 + 5 mL). La mescla resultant s'agità a temperatura ambient durant 15 h. A continuació es filtrà per eliminar l'àcid 3-clorobenzoic precipitat. La fase orgànica resultant es rentà amb una solució saturada de Na₂S₂O₃ (5 mL) i una solució saturada de NaHCO₃ (10 mL), s'assecà amb MgSO₄ anhidre i s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren 0.853 g (91%) de **46** sense necessitat de cap tipus de purificació addicional.



46. Oli groc. **R_f** (Hexà:AcOEt 80:20) = 0.67. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 4.61-4.54 (1H, m, CHOTBSCH₂), 3.88 (0.3H, ddd, $J = 6.5, 6.4, 4.2$ Hz, CH₂CHOTBS), 3.49 (0.7H, ddd, $J = 8.7, 7.0, 4.5$ Hz, CH₂CHOTBS), 3.00-2.92 (1H, m, CHOTBSCH(O)CH_xH_y), 2.83-2.76 (0.7H, m, CH(O)CH_xH_y), 2.70-2.64 (0.6H, m, CH(O)CH_xH_y), 2.56 (0.7H, dd, $J = 4.9, 2.7$ Hz, CH(O)CH_xH_y), 2.02-1.87 (1.3H, m, CH₂), 1.80 (0.7H, ddd, $J = 13.1, 8.5, 4.5$ Hz, CH₂), 0.92-0.90 (18H, m, 2 × SiC(CH₃)₃), 0.16-0.08 (12H, m, 4 × SiCH₃).

1.2.6. Ciclació radicalària de **6**

1.2.6.1. Procediment general. Exemple 5 de la Taula 58

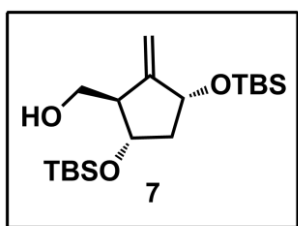
Preparació del radical $Cp_2TiCl\cdot$

Es prepara una solució de Cp_2TiCl_2 (2.280 g, 9.16 mmol) i Zn en pols activada (1.800 g, 27.48 mmol) en THF anhidre (102 mL) prèviament desoxigenat amb N_2 durant 10 – 15 min, a temperatura ambient i sota atmosfera de N_2 . La mescla resultant s'agità durant 1 h observant un canvi de color de vermell vi a verd-groc fosc.

Reacció

Sobre una solució 0.03 M d'epòxid **6** (0.850 g, 2.29 mmol) en THF anhidre (76 mL) prèviament desoxigenat amb N_2 durant 10 – 15 min, a temperatura ambient i sota atmosfera de N_2 , s'addicionà durant 3 h una solució 0.09 M de radical $Cp_2TiCl\cdot$ (76 mL, 6.87 mmol). La mescla resultant s'agità durant 15 h a temperatura ambient. A continuació s'addicionà una solució saturada de NH_4Cl (60 mL) i s'agità durant 2 h.

A continuació es filtrà i s'evaporaren els volàtils. S'afegí AcOEt (100 mL) i es decantaren les fases. La fase aquosa s'extragué amb AcOEt (2 × 50 mL). S'adjuntaren les fases orgàniques i es rentaren amb una solució saturada de $NaHCO_3$ (50 mL). Finalment, s'extragué la fase aquosa bàsica amb AcOEt (25 mL). S'adjuntaren les fases orgàniques i s'assecaren amb $MgSO_4$ anhidre. La fase orgànica resultant (color taronja) es filtrà novament i s'evaporà el dissolvent. L'oli resultant es purificà mitjançant columna cromatogràfica en gel de sílice (càrrega en sec, hexà:AcOEt de 95:5 a 80:20) amb què s'obtingueren 0.424 g (50%) del [(1*R*,3*R*,5*S*)-3,5-bis(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-metilenciclopentil]metanol (**7**) amb una r.d. *trans:cis* de 95:5.

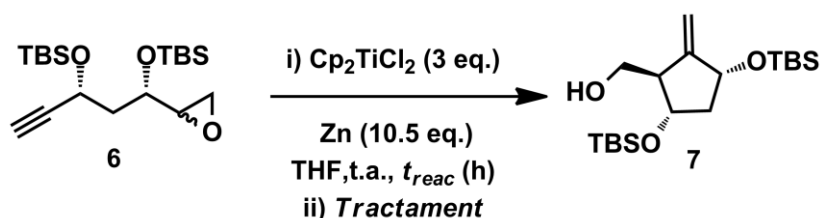


7. Oli groc pàl·lid. R_f (Hexà:AcOEt 95:5) = 0.18. $[\alpha]_D = -30.4$ (c 1.0, $CHCl_3$). IR (Film) (cm^{-1}): 3460, 3070, 2956. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.21 (1H, t, $J = 2.3$ Hz, $C=CH_xH_y$), 5.01 (1H, t, $J = 2.3$ Hz, $C=CH_xH_y$), 4.33 (1H, ddd, $J = 9.3, 4.8, 2.3$ Hz, $H_2C=CCHOTBS$), 4.00 (1H, ddd, $J = 10.1, 8.0, 6.2$ Hz, $CHOTBSCH_2$), 3.82-3.69 (2H, m,

CHCH₂OH), 2.66-2.59 (1H, m, CHCH₂OH), 2.24 (1H, dd, $J = 11.6, 6.2$ Hz, CHOTBSCH_xH_y), 1.67-1.61 (1H, m, CHOTBSCH_xH_y), 0.92 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.89 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.10 (3H, s, SiCH₃), 0.09 (6H, s, 2 × SiCH₃), 0.08 (3H, s, SiCH₃). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 151.9, 108.2, 72.2, 70.8, 62.7, 53.0, 43.7, 25.8, 25.7, 18.1, 18.0, -4.2, -4.5, -4.7, -4.8. **HRMS (ESI):** m/z 373.2592 [M+H]⁺; calculat per a C₁₉H₄₁O₃Si₂⁺: 373.2526.

1.2.6.2. Altres proves

El procediment descrit a l'apartat 1.2.6.1. es repetí variant el temps de la reacció t_{reac} i el tractament. Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la Taula 58.



Entrada	Tractament (mL)	t_{reac} (h)	Rdt. (%)
1	H ₂ SO ₄ 10% (30)	15	30
2	HCl 2 M (30)	15	31
3	HCl 1 M (30)	15	25
4	HCl 2 M (30)	72	23
5	NH ₄ Cl sat. (60)	15	50

Taula 58

Nota:

El compost **46** forní una mescla complexa de productes sota les condicions de la entrada 5 de la Taula 58. No es detectà la presència de productes de ciclació.

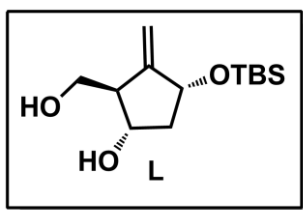
1.3. Preparació de precursors per a la reacció de Mitsunobu

1.3.1. Desprotecció d'èters de *tert*-butildimetilsilil

1.3.1.1. Procediment general. Exemple 3 de la Taula 8

Sobre una solució de **7** (0.200 g, 0.54 mmol) en THF anhidre (3 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N₂, s'addicionà per càrrega en sec TBAT (0.159 g, 0.30 mmol). La solució resultant s'agità a temperatura ambient durant 7 h.

A continuació s'evaporà el dissolvent i el cru resultant es purificà per cromatografia en columna en gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH de 98:2 a 90:10) amb què s'obtingueren 65 mg (47%) del (1*S*,2*R*,4*R*)-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(hidroximetil)-3-metilenciclopentanol (**L**).



L. Oli groc. **R_f** (CH₂Cl₂:MeOH 90:10) = 0.49. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 5.24 (1H, m, C=CH_xH_y), 5.03 (1H, t, *J* = 2.0 Hz, C=CH_xH_y), 4.45 (1H, ddd, *J* = 6.0, 5.9, 2.0 Hz, CHOTBS), 4.18-4.08 (1H, m, CHOH), 3.88-3.81 (1H, m, CHCH_xH_yOH), 2.81-2.72 (1H, m, CHCH_xH_yOH), 2.15 (1H, ddd, *J* = 12.6, 6.0, 5.9 Hz, CH_xH_yCHOTBS), 1.82-1.76 (1H, m, CH_xH_yCHOTBS), 0.90 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.11 (3H, s, SiCH₃), 0.10 (3H, s, SiCH₃).

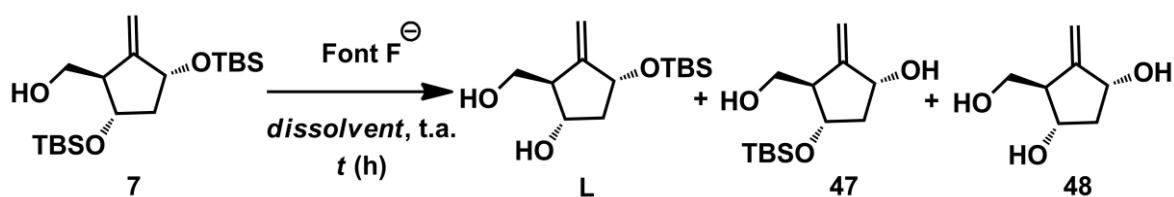
Nota:

El compost L s'obté contaminat (no separable) amb 15 mg (7%) del producte 47 corresponent a la desprotecció selectiva de l'altre èter de silici.

1.3.1.2. Altres proves

1.3.1.2.1. Proves de dessililació selectiva

El procediment descrit a l'apartat 1.3.1.1. es repetí variant la *font de fluorur*, el temps de la reacció *t* i el dissolvent *D*. Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la Taula 59.



Entrada	Dissolvent	Font F (eq.)	t (h)	L (%) ^a	47 (%) ^a	48 (%)
1	THF	TBAF (1.50)	15	0	0	95
2	THF	TBAF (0.55)	1	25	7	15
3	THF	TBAT (0.55)	7	47	9	15
4	AcOH 80% ^b	—	5	0	0	30

^a Percentatges molars determinats per RMN de ¹H de la mescla purificada per cromatografia en gel de sílice.

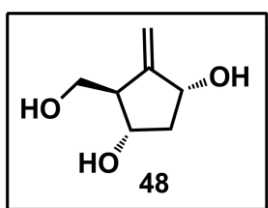
^b Reacció en AcOH a una concentració de 0.03 M.

Taula 59

1.3.1.2.2. Preparació del (1R,3S,4R)-4-(hidroximetil)-5-metilenciclopentan-1,3-diol (**48**)

Sobre una solució de **7** (0.250 g, 0.64 mmol) en THF anhidre (1 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N₂, s'addicionà via cànula una solució de TBAF (0.632 g, 2.01 mmol) en THF anhidre (2 + 1 mL). La solució resultant s'agità a temperatura ambient durant 15 h.

A continuació s'evaporà el dissolvent i el cru resultant es purificà per cromatografia en columna en gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH 90:10) amb què s'obtingueren 96 mg (99%) de **48**.

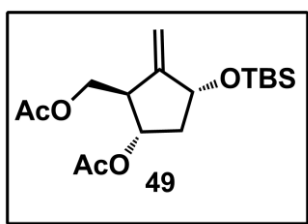


48. Oli marró. R_f (CH₂Cl₂:MeOH 90:10) = 0.32. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 5.23 (1H, t, J = 2.3 Hz, C=CH_xH_y), 5.10 (1H, t, J = 2.3 Hz, C=CH_xH_y), 4.36-4.28 (1H, m, CH₂=CHCHOH), 3.97 (1H, dd, J = 8.8, 6.5 Hz, CHOHCH₂CHOH), 3.68 (2H, d, J = 5.4 Hz, CHCH₂OH), 2.57-2.48 (1H, m, CHCH₂OH), 2.38-2.28 (1H, m, CHOHCH_xH_yCHOH), 1.57 (1H, dd, J = 12.0, 8.8 Hz, CHOHCH_xH_yCHOH).

1.3.2. Diprotecció de **L**1.3.2.1. Protecció amb Ac₂O. Obtenció de l'acetat de [(1R,3R,5S)-5-acetoxi-3-tert-butildimetilsililoxi-2-metilenciclopentil]metil (**49**)

S'addicionà lentament NEt₃ anhidra (75 µL, 0.549 mmol) sobre una solució de **L** (0.050 g, 0.19 mmol) i DMAPcat. en CH₂Cl₂ anhidre (1.5 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N₂. A continuació s'addicionà Ac₂O (60 µL, 0.64 mmol) i la solució resultant s'agità a temperatura ambient durant 1 h.

S'addicionà una solució saturada de NH₄Cl (3 mL) i CH₂Cl₂ (5 mL) i s'agità durant 10 min. Es decantà la fase orgànica i la fase aquosa s'extragué novament amb CH₂Cl₂ (5 mL). Les fases orgàniques s'adjuntaren, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'evaporaren els volàtils. L'oli resultant es purificà mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt de 95:5 a 90:10) amb què s'obtingueren 63 mg (95%) de **49**.



49. Oli groc pàl·lid. R_f (Hexà:AcOEt 80:20) = 0.48. [α]_D = -23.3 (c 1.0, CHCl₃). IR (Film) (cm⁻¹): 3095, 2956, 1744. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5.22 (1H, t, J = 2.3 Hz, C=CH_xH_y), 5.06 (1H, t, J = 2.3 Hz, C=CH_xH_y), 4.94 (1H, dt, J = 8.4, 6.6 Hz, CH₂OAc), 4.48-4.39 (1H, m, CH₂OTBS), 4.18-4.14 (2H, m, CH₂OAc), 3.00-2.93 (1H, m, CHCH₂OAc), 2.53-2.44 (1H, m, CH_xH_yCHOTBS), 2.04 (3H, s, COCH₃), 2.03 (3H, s, COCH₃), 1.69-1.61 (1H, m, CH_xH_yCHOTBS), 0.91 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.10 (3H, s, SiCH₃), 0.08 (3H, s, SiCH₃). RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 170.9, 170.8, 150.7, 109.4, 73.0, 72.4, 64.8, 46.6, 40.4, 25.8, 21.1, 20.8, 18.1, -4.6, -4.8.

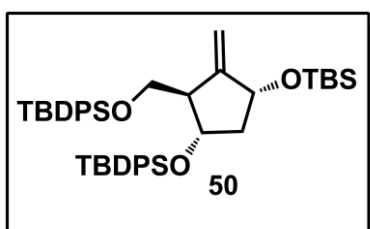
Nota:

Els productes de diacetilació de **L** i de la impuresa **47** foren separables durant la purificació en columna cromatogràfica.

1.3.2.2. Protecció amb TBDPSCI. Obtenció del (1S,2R,4R)-1-tert-butildifenilsililoxi-2-tert-butildifenilsililoximetil-4-tert-butildimetilsililoxi-3-metilenciclopentà (50)

Sobre una solució de **L** (0.160 g, 0.62 mmol), DMAPcat. i imidazol (0.110 g, 1.61 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (3 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N₂, s'addicionà lentament TBDPSCI (0.40 mL, 1.55 mmol). La mescla resultant s'agità a temperatura ambient durant 4 h.

S'addicionà una solució saturada de NH₄Cl (2 mL) i s'agità durant 10 min. Es decantà la fase orgànica i la fase aquosa s'extragué amb CH₂Cl₂ (2 × 5 mL). S'adjuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'evaporaren els volàtils. L'oli resultant es purificà mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt de 97:3 a 90:10) amb què s'obtingueren 0.399 g (88%) de **50** amb una puresa del 85%.



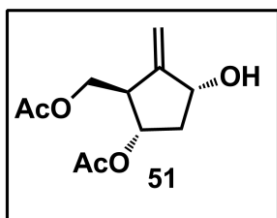
50. Oli groc pàl·lid. R_f (Hexà:AcOEt 90:10) = 0.58. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85-7.69 (10H, m, Si(C₆H₅)₂), 7.60-7.45 (10H, m, Si(C₆H₅)₂), 5.32-5.28 (1H, m, C=CH_xH_y), 5.17-5.13 (1H, m, C=CH_xH_y), 4.45-4.33 (2H, m, CH₂OTBDPS, CH₂OTBS), 3.85 (1H, dd, J = 9.9, 3.0 Hz, CH_xH_yOTBDPS), 3.74 (1H, dd, J = 9.9, 4.7 Hz, CH_xH_yOTBDPS), 2.94-2.86 (1H, m, CH₂CH₂OTBDPS), 2.14 (1H, dt, J = 12.8, 6.6, Hz, CH₂OTBSCH_xH_y), 1.89-1.76 (1H, m, CH₂OTBSCH_xH_y), 1.19 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 1.11 (9H, s, (CH₃)₂SiC(CH₃)₃), 1.05 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.18 (3H, s, SiCH₃), 0.15 (3H, s, SiCH₃).

1.3.3. Preparació de precursors per a la reacció de Mitsunobu

1.3.3.1. Desprotecció selectiva de 49. Obtenció de l'acetat de [(1R,3R,5S)-5-acetoxi-3-hidroxi-2-metilenciclopentil]metil (51)

Sobre una solució de **49** (0.058 g, 0.17 mmol) en THF anhidre (0.5 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N₂, s'addicionà via cànula una solució de TBAF (0.080 g, 0.25 mmol) en THF anhidre (1 + 0.5 mL). La solució resultant s'agità a temperatura ambient durant 1.5 h.

A continuació s'evaporà el dissolvent i el cru resultant es purificà per cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 60:40) amb què s'obtingueren 0.037 g (95%) de **51**.

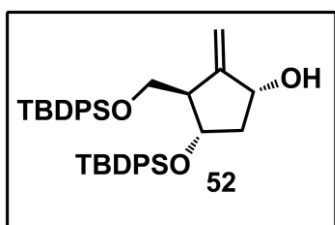


51. Oli groc pàl·lid. **Rf** (Hexà:AcOEt 60:40) = 0.14. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ 5.39 (1H, t, J = 2.0 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 5.19 (1H, t, 2.0 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 5.07-5.02 (1H, m, CHOAc), 4.52-4.45 (1H, m, CHOH), 4.17 (1H, dd, J = 11.2, 5.4 Hz, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{OAc}$), 4.08 (1H, dd, J = 11.2, 6.8 Hz, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{OAc}$), 3.08-2.97 (1H, m, CHCH_2OAc), 2.46 (1H, dt, J = 13.7, 6.5 Hz, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CHOH}$), 2.06 (3H, s, COCH_3), 2.06 (3H, s, COCH_3), 1.82-1.74 (1H, m, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CHOH}$). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 170.8, 170.4, 151.5, 111.6, 74.7, 73.0, 64.4, 47.6, 39.9, 21.1, 20.8.

1.3.3.2. Desprotecció selectiva de **50** amb (+)-CSA. Obtenició del (1R,3R,4S)-3-tert-butildifenilsililoxi-4-tert-butildifenilsilioximetil-2-metilenciclopentanol (**52**)

Es preparà una solució de **50** (0.399 g, 0.54 mmol) i (+)-CSA (0.010 g, 0.04 mmol) en MeOH anhidre (8 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N_2 . La solució resultant s'agità durant 1.5 h.

A continuació s'evaporà el dissolvent i el cru resultant es purificà per cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 90:10) amb què s'obtingueren 0.276 g (78%) de **52**.



52. Oli groc pàl·lid. **Rf** (Hexà:AcOEt 90:10) = 0.24. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ 7.67-7.60 (4H, m, $\text{Si}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$), 7.51-7.47 (4H, m, $\text{Si}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$), 7.43-7.26 (12H, m, $\text{Si}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$), 5.39-5.36 (1H, m, $\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 5.12-5.09 (1H, m, $\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.41-4.27 (2H, m, CHOH , CHOTBDPS), 3.35 (2H, m, CH_2OTBDPS), 2.93-2.84 (1H, m, $\text{CHCH}_2\text{OTBDPS}$), 1.95-1.81 (2H, m, CH_2), 1.05 (9H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.89 (9H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$).

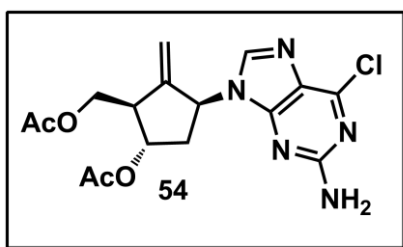
1.4. Preparació de 1

1.4.1. Reacció de Mitsunobu

1.4.1.1. Obtenció de l'acetat de [(1R,3S,5S)-5-acetoxi-3-(2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)-2-metilenciclopentil]metil (54)

Sobre una solució de **51** (0.033 g, 0.14 mmol), trifenilfosfina (0.075 g, 0.29 mmol) i 2-amino-6-cloropurina (0.050 g, 0.29 mmol) en THF anhidre (7 mL) a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ sota atmosfera de N_2 , s'addicionà lentament gota a gota DIAD (57 μL , 0.29 mmol). La mescla de reacció s'agità durant 1 h a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

A continuació el cru de reacció es diluí amb TBME (10 mL) i es rentà amb una solució 0.5 M de NaOH ($2 \times 4\text{ mL}$). La fase orgànica resultant s'assecà amb MgSO_4 anhidre i s'evaporà el dissolvent. L'oli resultant es purificà mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt de 40:60 a 30:70) amb què s'obtingueren 0.033 g (60 %) de **54**.



54. Sòlid banc. **R_f** ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 90:10) = 0.39. **[α]_D** = +9.6 (*c* 1.0, CHCl_3). **RMN de ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (1H, s, $\text{CH}=\text{N}$), 5.50-5.41 (1H, m, CHN), 5.33-5.28 (2H, m, CHOAc , $\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.90 (1H, t, $J = 2.2\text{ Hz}$, $\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.48 (1H, dd, $J = 11.3, 7.9\text{ Hz}$, $\text{CHCH}_x\text{H}_y\text{OAc}$), 4.40 (1H, dd, $J = 11.3, 6.1\text{ Hz}$, $\text{CHCH}_x\text{H}_y\text{OAc}$), 3.13-3.03 (1H, m, CHCH_2OAc), 2.69 (1H, ddd, $J = 14.0, 10.4, 5.2\text{ Hz}$, $\text{CHOAcCH}_x\text{H}_y$), 2.45-2.32 (1H, m, $\text{CHOAcCH}_x\text{H}_y$), 2.12 (3H, s, COCH_3), 2.10 (3H, s, COCH_3). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 170.1, 158.7, 153.2, 151.6, 146.5, 141.4, 125.7, 113.1, 74.6, 64.6, 56.8, 48.2, 36.1, 21.1, 20.9. **HRMS (ESI)** m/z 380.2153 $[\text{M}+\text{H}]^+$; calculat per a $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}_5\text{O}_4^+$: 380.1126.

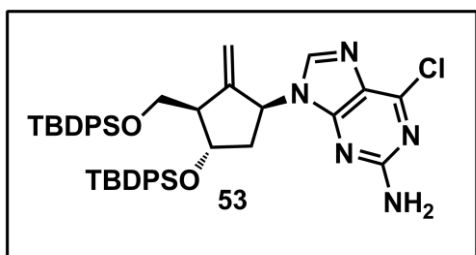
Nota:

El producte s'obté lleugerament impurificat amb òxid de trifenilfosfina. El pes i rendiment han estat estimats a partir del RMN de ^1H de la fracció de columna corresponent.

1.4.1.2. Obtenció del 9-[*(1S,3R,4S)*-4-(*tert*-butildifenilsililoxi)-3-(*tert*-butildifenilsililoximetil)-2-metilciclopentil]-2-amina-6-cloro-9*H*-purina (**53**)

Sobre una solució de **52** (0.230 g (85% puresa), 0.37 mmol), PPh₃ (0.194 g, 0.74 mmol) i 2-amino-6-cloropurina (0.125 g, 0.74 mmol) en THF anhidre (19 mL) a -20 °C i sota atmosfera de N₂, s'addicionà lentament gota a gota DIAD (0.15 mL, 0.74 mmol). La solució resultant s'agità a -20 °C durant 1 h.

A continuació el cru de reacció es diluí amb TBME (10 mL) i es rentà amb una solució 0.5 M de NaOH (2 × 4 mL). La fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i s'evaporà el dissolvent. L'oli resultant es purificà mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt de 80:20 a 60:40) amb què s'obtingueren 0.206 g (70%) de **53**.



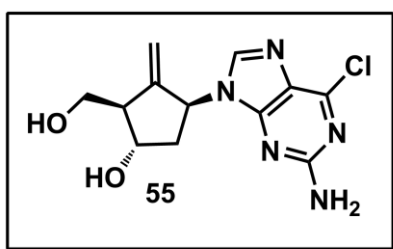
53. Sòlid groc pàl·lid. **Rf** (Hexà:AcOEt 60:40) = 0.54. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.68-7.61 (5H, m, 4 × C₆H₅, N=CH), 7.56-7.51 (4H, m, 4 × C₆H₅, N=CH), 7.47-7.27 (12H, m, 4 × C₆H₅), 5.64-5.56 (1H, m, CHN), 5.12-5.08 (1H, t, *J* = 2.1 C=CH_xH_y), 4.73 (1H, t, *J* = 2.1, C=CH_xH_y), 4.56-4.48 (1H, m, CHOTBDPS), 3.63 (1H, dd, *J* = 10.4, 7.3 Hz, CH_xH_yOTBDPS), 3.54 (1H, dd, *J* = 10.4, 5.5 Hz, CH_xH_yOTBDPS), 2.96-2.88 (1H, m, CHCH₂OTBDPS), 2.15-2.09 (2H, m, CH₂CHOTBDPS), 1.10 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.96 (9H, s, SiC(CH₃)₃). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 159.5, 149.9, 142.5, 136.6, 136.5, 136.4, 130.6, 128.6, 128.5, 111.8, 74.6, 66.0, 57.6, 55.3, 40.3, 27.9, 27.7, 22.8, 20.0, 19.9. **HRMS (ESI)** *m/z* 772.3257 [M+H]⁺; calculat per a C₄₄H₅₁ClN₅O₂Si₂⁺: 772.3270.

1.4.2. Hidròlisi final

1.4.2.1. Preparació del (1S,2R,4S)-4-(2-amino-6-cloro-9H-purin-9-yl)-2-(hidroximetil)-3-metilenciclopentanol (**55**)1.4.2.1.1. Preparació a partir de **54**

Sobre una solució de **54** (0.033 g, 0.085 mmol), la qual es troba lleugerament impurificada amb òxid de trifenilfosfina, en MeOH anhidre (2 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N₂, s'addicionà mitjançant una càrrega en sec MeONa (0.004 g, 0.072 mmol). La mescla resultant s'agità a temperatura ambient durant 2 h.

A continuació s'evaporà el dissolvent i el residu obtingut es purificà mitjançant cromatografia en columna amb gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH de 90:10 a 80:20) amb què s'obtingueren 24 mg (95%) de **55**.



55. Sòlid banc-groc. R_f (CH₂Cl₂:MeOH 80:20) = 0.48. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8.14 (1H, s, NCH=N), 5.64-5.57 (1H, m, CHN), 5.27 (1H, t, J = 2.3, C=CH_xH_y), 4.81 (1H, t, J = 2.3, C=CH_xH_y), 4.45-4.40 (1H, m, CHOH), 3.85-3.81 (2H, m, CH₂OH), 2.74-2.67 (1H, m, CHCH₂OH), 2.49 (1H, ddd, J = 13.3, 9.9, 5.0 Hz, CH_xH_yCHOH), 2.29-2.20 (1H, m, CH_xH_yCHOH). RMN de ¹³C (101 MHz, CD₃OD) δ 161.7, 155.5, 152.0, 151.4, 144.3, 125.4, 112.2, 73.5, 64.9, 58.3, 55.7, 40.6.

1.4.2.1.2. Preparació a partir de **53**

Sobre una solució de **53** (0.250 g, 0.32 mmol) en THF anhidre (4 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N₂, s'addicionà via cànula una solució de TBAF (0.255 g, 0.81 mmol) en THF anhidre (1 + 1 mL). La solució resultant s'agità a temperatura ambient durant 1 h.

A continuació s'evaporà el dissolvent i el cru resultant es purificà mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH de 90:10 a 80:20) amb què s'obtingueren 67 mg (95%) de **55**.

1.4.2.2. Preparació de 1

1.4.2.2.1. Hidròlisi de **54**

S'addicionà una solució de NaOH 2 M (1 mL) sobre **54** (0.019 g, 0.050 mmol) a temperatura ambient i sota atmosfera de N₂. La solució resultant s'escalfà a 70 °C durant 1.5 h. A continuació es refredà lentament fins a 0 °C i s'agità durant 3 h sense observar precipitació. El RMN de ¹H en DMSO mostrà una mescla complexa de productes on **1** és el producte principal. La presència de **1** es contrastà per espectroscòpia de masses.

HRMS (ESI) *m/z* 278.1262 [M+H]⁺; calculat per a C₁₂H₁₆N₅O₃⁺: 278.1253.

1.4.2.2.2. Hidròlisi de **55**

S'addicionà una solució de NaOH 1 M (3 mL) sobre **55** (0.068 g, 0.230 mmol) a temperatura ambient sota atmosfera de N₂. La solució resultant s'escalfà a 70 °C durant 1 h. A continuació es refredà a 0 °C i es neutralitzà el medi amb HCl 2 M fins a pH = 7. La solució resultant s'escalfà a 90 °C i es filtrà. A continuació es refredà sense observar precipitació.

S'evaporà el dissolvent obtenint 0.090 g d'un sòlid blanc. El RMN de ¹H en DMSO mostrà una mescla complexa de productes on **1** és el producte principal. La presència de **1** es contrastà per espectroscòpia de masses.

CAPÍTOL 2

Optimitzacions, desenvolupament i determinació de la ruta

ÍNDIX

2. OPTIMITZACIÓ I DESENVOLUPAMENT DE LA RUTA.....	212
2.1. Monoproteccions com a èters de silici.....	212
2.1.1. Monoprotecció de 32 amb TBSCI	212
2.1.1.1. Estudi del dissolvent.....	212
2.1.1.2. Estudi de la base	212
2.1.1.3. Estudi de la temperatura de reacció	213
2.1.1.4. Estudi dels equivalents de TBSCI.....	214
2.1.1.5. Elucidació estructural. Derivatització de 56.....	215
2.1.2. Monoprotecció de 43 amb TBSCI	216
2.1.3. Procediment general de monoprotecció de 32 amb TBDPSCI....	217
2.1.4. Procediment general de monoprotecció de 32 amb TIPSCI.....	218
2.2. Monoproteccions com a esters de benzoïl	218
2.2.1. Monoprotecció de 32 amb BzCl	218
2.2.2. Monoprotecció de 43 amb BzCl	219
2.2.3. Intents d'enriquiment del producte monobenzoïlat 65	221
2.3. Preparació de precursors de ciclació amb els hidroxils diferenciats	221
2.3.1. Preparació del 2-[(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-1- <i>tert</i> -butildifenilsililoxi-3- <i>tert</i> - butildimetilsililoxi-4-pentin-1-il]oxirà (70)	221
2.3.1.1. Protecció de 56 amb TBDPSCI.....	221
2.3.1.2. Dessililació de 76.....	222
2.3.1.3. Epoxidació de 77	223
2.3.2. Preparació del 2-[(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(<i>tert</i> -butildifenilsililoxi)-5-(<i>tert</i> - butildimetilsililoxi)-4-pentin-1-il]oxirà 71	224
2.3.2.1. Obtenció del (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-5-(<i>tert</i> - butildifenilsililoxi)- 7-trimetilsilil-1-hepten-6-í (78).....	224
2.3.2.2. Obtenció del (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-5-(<i>tert</i> - butildifenilsililoxi)-1-hepten-6-í (79)	224
2.3.2.3. Epoxidació de 79	225
2.3.3. Preparació de l'acetat de (1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-1- (oxiran-2-il)-4-pentin-1-il (72).....	226

2.3.3.1. Obtenció del (1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-1-(oxiran-2-il)-4-pentin-1-ol (80).....	226
2.3.3.2. Acetilació de 80	227
2.3.4. Preparació de 73	228
2.3.4.1. Dessililació de 63.....	228
2.3.4.2. Epoxidació de 81	228
2.3.4.3. Acetilació de 82	229
2.3.5. Preparació del benzoat de (3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-5-(oxiran-2-il)-1-pentin-3-il (74).....	230
2.3.5.1. Obtenció del benzoat de (3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-6-hepten-1-in-3-il (83)	230
2.3.5.2. Epoxidació de 83	231
2.3.6. Preparació del 2-[(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-bis(<i>tert</i> -butildifenilsililoxi)-4-pentin-1-il]oxirà (75)	232
2.3.6.1. Obtenció del (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-bis(<i>tert</i> -butildifenilsililoxi)-1-hepten-6-í (84).....	232
2.3.6.2. Epoxidació de 84	233
2.4. Ciclació radicalària estequiomètrica amb grups protectors diferenciats	233
2.5. Optimització de variables de la reacció de ciclació estequiomètrica	236
2.5.1. Estabilitat dels compostos implicats en la reacció.....	236
2.5.1.1. Estabilitat <i>versus</i> Zn	236
2.5.1.2. Estabilitat <i>versus</i> ZnCl ₂	236
2.5.2. Proves d'optimització.....	237
2.5.2.1. Velocitat d'addició de la solució de radical.....	237
2.5.2.2. Metall.....	237
2.5.2.3. Dissolvent de la reacció.....	237
2.5.2.3.1. Proves de formació del radical	237
2.5.2.3.2. Reacció de ciclació en AcOEt.....	238
2.5.2.4. Transformació de la impuresa 91 a producte 86	238
2.5.2.4.1. Aïllament de l'acetat de (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-3-metilen-2-[[tetrahidrofuran-2-il]oxi]metil}ciclopentil (91).....	238
2.5.2.4.2. Intents de desprotecció selectiva de l'acetal 91	239
2.5.2.4.3. Desprotecció selectiva de l'acetal 91.....	240

2.6. Reacció de ciclació radicalària catalítica	240
2.6.1. Ciclació radicalària catalítica de 72. Sistema Metall/colidina-HCl	240
.....	240
2.6.1.1. Procediment general	240
2.6.1.2. Altres proves.....	241
2.6.2. Ciclació radicalària catalítica de 72. Sistema Metall/colidina/TMSCl	242
.....	242
2.6.2.1. Procediment general	242
2.6.2.2. Altres proves.....	242
2.6.3. Reacció de ciclació calatítica finalitzada per transferència	243
d'hidrogen.....	243
2.6.3.1. Procediment general amb hidroclozur de colidina	243
2.6.3.2. Procediment general amb colidina/TMSCl	243
2.6.3.2.1. Altres proves.....	244
2.7. Estudi de la reacció de Mitsunobu.....	244
2.7.1. Preparació de 51	244
2.7.1.1. Obtenció de 49.....	244
2.7.1.2. Obtenció de 51.....	245
2.7.1.2.1. Procediment general	245
2.7.1.2.2. Altres proves.....	245
2.7.2. Procediment general per la reacció de Mitsunobu de 51	246
2.7.3. Modificació del procediment experimental.....	247
2.8. Preparació d'anàlegs de 49	248
2.8.1. Obtenció del 4-metoxibenzoat de [(1<i>R</i>,3<i>R</i>,5<i>S</i>)-5-acetoxi-3-(<i>tert</i>-	248
butildimetilsililoxi)-2-metilenciclopentil]metil (104)	248
2.8.2. Obtenció del 4-clorobenzoat de [(1<i>R</i>,3<i>R</i>,5<i>S</i>)-5-acetoxi-3-(<i>tert</i>-	248
butildimetilsililoxi)-2-metilenciclopentil]metil (105)	248
2.8.3. Obtenció del 2,4-diclorobenzoat de [(1<i>R</i>,3<i>R</i>,5<i>S</i>)-5-acetoxi-3-(<i>tert</i>-	249
butildimetilsililoxi)-2-metilenciclopentil]metil (106)	249
2.8.4. Obtenció del 4-nitrobenzoat de [(1<i>R</i>,3<i>R</i>,5<i>S</i>)-5-acetoxi-3-(<i>tert</i>-	250
butildimetilsililoxi)-2-metilenciclopentil]metil (107)	250
2.9. Preparació d'anàlegs de 51	251
2.9.1. Obtenció del 4-metoxibenzoat de [(1<i>R</i>,3<i>R</i>,5<i>S</i>)-5-acetoxi-3-hidrox-2-	251
metilenciclopentil]metil (108).....	251

2.9.2. Obtenció del 4-clorobenzoat de [(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-acetoxi-3-hidroxi-2-metilenciclopentil]metil (109).....	252
2.9.3. Obtenció del 2,4-diclorobenzoat de [(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-acetoxi-3-hidroxi-2-metilenciclopentil]metil (110).....	252
2.9.4. Obtenció del 4-nitrobenzoat de [(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-acetoxi-3-hidroxi-2-metilenciclopentil]metil (111).....	253
2.10. Preparació de 1.....	254
2.10.1. Reacció de Mitsunobu del compost 111	254
2.10.2. Hidròlisi final en dues etapes.....	255
2.10.2.1. Hidròlisi selectiva de la posició 6 de la nucleobase.....	255
2.10.2.2. Altres proves.....	256
2.10.2.3. Hidròlisi de 113. Obtenció de 1	256
2.11. Valor afegit de la ruta sintètica.....	257
2.11.1. Estudi comparatiu entre 54 i 112	257
2.11.2. Ordre de les etapes	258
2.11.2.1. Tractament de 112 amb MeONa	258
2.11.2.2. Tractament de la mescla 55:115 amb àcid fòrmic	258

2. OPTIMITZACIONS, DESENVOLUPAMENT I DETERMINACIÓ DE LA RUTA

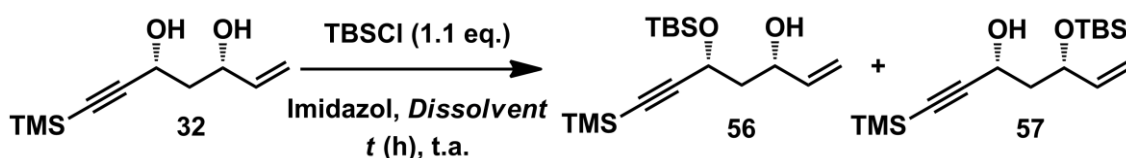
2.1. Monoproteccions com a èters de silici

2.1.1. Monoprotecció de **32** amb TBSCl

2.1.1.1. Estudi del dissolvent

Sobre una solució de **32** (0.200 g, 1.01 mmol), *DMAPcat.* i imidazol (0.082 g, 1.21 mmol) en el dissolvent anhidre *D* (2 mL) a 0 °C i sota atmosfera de N₂, s'addicionà via cànula una solució de TBSCl (0.167 g, 1.11 mmol) en el dissolvent anhidre *D* (1 + 0.5 mL). La mescla resultant s'agità a temperatura ambient un temps *t*.

S'addicionà una solució saturada de NH₄Cl (5 mL) i s'agità durant 10 min. Es decantà la fase orgànica i la fase aquosa s'extragué amb CH₂Cl₂ (5 mL). S'adjuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'evaporà el dissolvent. L'oli resultant es purificà mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt de 97:3 a 80:20). Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la Taula 60.



Entrada	<i>DMAP</i> (%)	<i>Dissolvent</i>	<i>t</i> (h)	56 (%) ^a	57 (%) ^a	45 (%)
1	10	THF	6	67	< 3	11
2	10	CH ₂ Cl ₂	5.5	57	< 3	19
3	0	THF	6	64	< 3	17
4	0	DMF	15	50	5	11

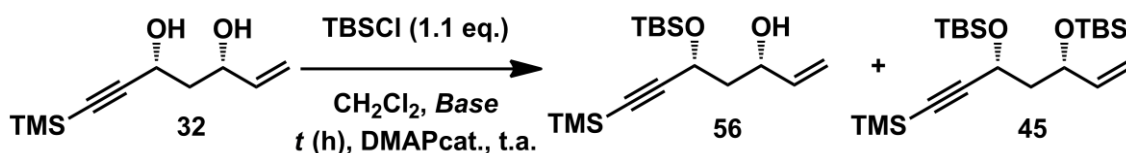
^a Percentatges determinats per RMN de ¹H.

Taula 60

2.1.1.2. Estudi de la base

Sobre una solució de **32** (0.200 g, 1.01 mmol), *DMAPcat.* i la base *B* (1.21 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (2 mL) a 0 °C i sota atmosfera de N₂, s'addicionà via cànula una solució de TBSCl (0.167 g, 1.11 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (1 + 0.5 mL). La mescla resultant s'agità a temperatura ambient un temps *t*.

S'addicionà una solució saturada de NH_4Cl (5 mL) i s'agità durant 10 min. Es decantà la fase orgànica i la fase aquosa s'extragué amb CH_2Cl_2 (5 mL). S'adjuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'evaporaren els volàtils. L'oli resultant es purificà mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt de 97:3 a 80:20). Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la Taula 61.



Entrada	Base	t (h)	56 (%)	57 (%)	45 (%)
1	Imidazol	5.5	57	< 3	19
2	DIPEA	15	35	N.D. ^a	30
3 ^b	NEt_3	4	N.D.	N.D.	N.D.
4 ^b	Pir ^c	15	N.D.	N.D.	N.D.

^a Mescla determinada per RMN de ^1H sobre el producte aïllat. No quantificada.

^b Prova no aïllada. Determinació de mescla de diols monoprotegits per RMN de ^1H sobre el cru de reacció.

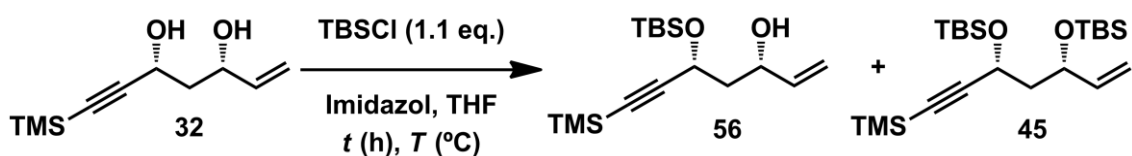
^c La prova es realitzà utilitzant piridina com a base i dissolvent.

Taula 61

2.1.1.3. Estudi de la temperatura de reacció

Sobre una solució de **32** (0.200 g, 1.01 mmol), *DMAPcat.* i imidazol (0.082 g, 1.21 mmol) en THF anhidre (2 mL) a la temperatura de treball T i sota atmosfera de N_2 , s'addicionà via cànula una solució de TBSCl (0.167 g, 1.11 mmol) en THF anhidre (1 + 0.5 mL). La mescla resultant s'agità a la temperatura de treball T un temps t .

S'addicionà una solució saturada de NH_4Cl (5 mL) i s'agità durant 10 min. Es decantà la fase orgànica i la fase aquosa s'extragué amb TBME (5 mL). S'adjuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'evaporà el dissolvent. L'oli resultant es purificà mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt de 97:3 a 80:20). Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la Taula 62.



Entrada	T ($^{\circ}\text{C}$)	t (h)	56 (%) ^a	45 (%) ^a
1	0	3	N.D. ^b	N.D. ^b
2	15	6	67	11
3	30	15	60	8

^a Percentatges determinats per RMN de ^1H sobre el cru de reacció.

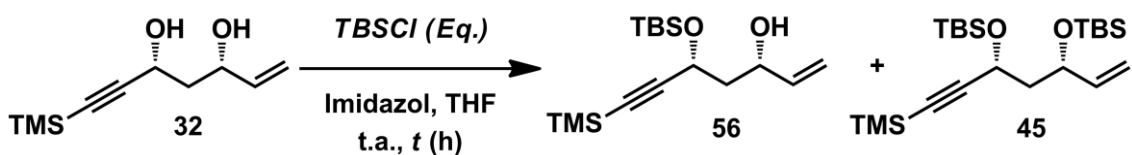
^b Prova no aïllada. Conversió de material de partida a producte menyspreable per CCF.

Taula 62

2.1.1.4. Estudi dels equivalents de TBSCl

Sobre una solució de **32** (0.200 g, 1.01 mmol) i imidazol (0.082 g, 1.21 mmol) en THF anhidre (2 mL) a 0 $^{\circ}\text{C}$ i sota atmosfera de N_2 , s'addicionà via cànula una solució de TBSCl (*equivalents*) en THF anhidre (1 + 0.5 mL). La mescla resultant s'agità a temperatura ambient un temps t .

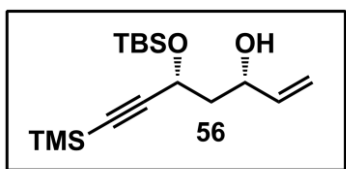
S'addicionà una solució saturada de NH_4Cl (5 mL) i s'agità durant 10 min. Es decantà la fase orgànica i la fase aquosa s'extragué amb TBME (5 mL). S'adjuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'evaporà el dissolvent. L'oli resultant es purificà mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt de 97:3 a 80:20). Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la Taula 63.



Entrada	TBSCl (<i>eq.</i>)	t (h)	56 (%) ^a	45 (%) ^a
1	1.1	6	64	17
2	2	2.5	62	31

^a Percentatges determinats per RMN de ^1H sobre el cru de reacció.

Taula 63



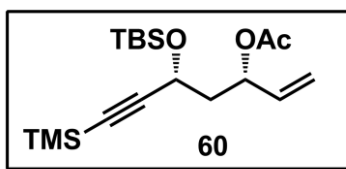
(3*S*,5*R*)-5-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-(trimetilsilil)-1-hepten-6-in-3-ol (**56**). Oli groc pàl·lid. **R_f** (Hexà:AcOEt 80:20) = 0.55. **[α]_D** = +39.9 (*c* 1.0, CHCl₃). **IR (Film) (cm⁻¹):** 3424, 3081, 2958, 2172.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5.86 (1H, ddd, *J* = 17.2, 10.5, 5.6 Hz, CH=CH₂), 5.28 (1H, dt, *J* = 17.2, 1.5 Hz, CH=CH_xH_y), 5.11 (1H, dt, *J* = 10.5, 1.5 Hz, CH=CH_xH_y), 4.59 (1H, dd, *J* = 7.9, 5.3 Hz, CH₂OTBS), 4.42-4.30 (1H, m, CH₂OH), 1.99-1.86 (2H, m, CH₂), 0.91 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.19 (3H, s, SiCH₃), 0.16 (12H, s, Si(CH₃)₃, SiCH₃). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ** 140.1, 114.4, 106.5, 90.0, 71.3, 62.6, 44.9, 25.7, 18.1, -0.3, -4.2, -4.9.

2.1.1.5. Elucidació estructural. Derivatització de **56**

S'addicionà lentament NEt₃ anhidra (0.11 mL, 0.84 mmol) sobre una solució de **56** (0.175 g, 0.56 mmol) i DMAPcat. en CH₂Cl₂ anhidre (3 mL) a 0 °C i sota atmosfera de N₂. A continuació s'addicionà Ac₂O (80 μL, 0.84 mmol) i la solució resultant s'agità a temperatura ambient durant 1 h.

S'addicionà una solució saturada de NH₄Cl (3 mL) i s'agità a temperatura ambient 10 min. A continuació s'addicionà CH₂Cl₂ (5 mL). Es decantà la fase orgànica i la fase aquosa s'extragué novament amb CH₂Cl₂ (5 mL). Les fases orgàniques s'adjuntaren i es rentaren amb una solució saturada de NaHCO₃ (5 mL). La fase orgànica resultant s'assecà amb MgSO₄ anhidre i s'evaporà el dissolvent. L'oli resultant es purificà mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt de 97:3) amb què s'obtingueren 0.180 g (91%) de l'acetat de (3*S*,5*R*)-5-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-trimetilsilil-1-hepten-6-in-3-il (**60**).



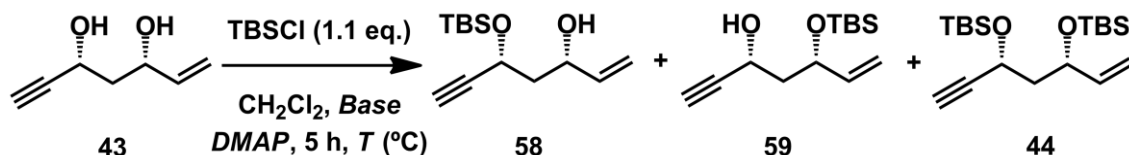
60. Oli groc. **R_f** (Hexà:AcOEt 80:20) = 0.53. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ** 5.79 (1H, ddd, *J* = 17.2, 10.5, 6.6 Hz, CH=CH₂), 5.41 (1H, q, *J* = 6.6 Hz, CH₂OAc), 5.26 (1H, dt, *J* = 17.2, 1.3 Hz, CH=CH_xH_y), 5.19 (1H, dt, *J* = 10.5, 1.3 Hz, CH=CH_xH_y), 4.41 (1H, dd, *J* = 7.4, 6.6 Hz, CH₂OTBS), 2.09 (1H, dt, *J* = 13.7, 7.4 Hz, CH_xH_y), 2.05 (3H, s, COCH₃), 1.91 (1H, dt, *J* = 13.7, 6.6 Hz, CH_xH_y), 0.91 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.15 (9H, s,

SiC(CH₃)₃, 0.14 (3H, s, SiCH₃), 0.11 (3H, s, SiCH₃). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 169.8, 135.9, 117.3, 117.2, 106.4, 89.6, 72.0, 60.2, 42.7, 25.7, 21.2, 18.1, -0.2, -4.3, -4.9.

2.1.2. Monoprotecció de **43** amb TBSCl

Sobre una solució de **43** (0.200 g, 1.58 mmol), *DMAP*cat. i la base *B* en CH₂Cl₂ anhidre (3 mL) a la temperatura de treball *T* i sota atmosfera de N₂, s'addiciona via cànula una solució de TBSCl (*eq.*) en CH₂Cl₂ anhidre (1 + 0.5 mL). La mescla resultant s'agità a la temperatura de treball *T* un temps *t*.

S'addicionà una solució saturada de NH₄Cl (5 mL) i s'agità durant 10 min. Es decantà la fase orgànica i la fase aquosa s'extragué amb CH₂Cl₂ (5 mL). S'adjuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'evaporà el dissolvent. L'oli resultant es purificà mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt de 97:3 a 80:20). Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la Taula 64.

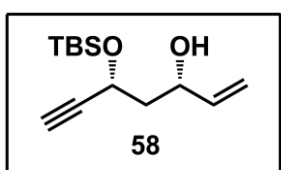


Entrada	TBSCl (eq.)	Base (eq.)	DMAP (%)	<i>T</i> (°C)	58 (%) ^a	59 (%) ^a	44 (%)	43 (%)
1	1.6 ^b	DIPEA (1.7)	10	15-35	50	3	11	39
2	1.1	Imid. (1.2)	0	15	54	≤ 3	10	36
3	1.1	Imid. (1.2)	10	15	53	≤ 3	10	37

^a Mescla de productes de monoprotecció **58** i **59** determinada per RMN de ¹H sobre el producte aïllat.

^b 2 càrregues de clorur de tert-butildimetilsilil: 1.1 + 0.5 equivalents.

Taula 64



(3*S*,5*R*)-5-(*tert*-butildimetilsililoxy)-1-hepten-6-in-3-ol (**58**). Oli groc pàl·lid. **R_f** (Hexà:AcOEt 80:20) = 0.43. **[α]_D** = +32.7 (c 1.0, CHCl₃). **IR (Film) (cm⁻¹):** 3417, 3079, 2956, 2109. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 5.88 (1H,

ddd, $J = 17.2, 10.4, 5.7$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.29 (1H, dt, $J = 17.2, 1.5$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 5.12 (1H, dt, $J = 10.4, 1.5$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.61 (1H, ddd, $J = 7.8, 5.8, 2.1$ Hz, CHOTBS), 4.42-4.33 (1H, m, CHOH), 2.47 (1H, d, $J = 2.1$ Hz, HCC), 2.03-1.85 (2H, m, CH_2), 0.92 (9H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.19 (3H, s, SiCH_3), 0.16 (3H, s, SiCH_3).

2.1.3. Procediment general de monoprotecció de **32** amb TBDPSCI

Sobre una solució de **32** (0.200 g, 1.01 mmol), DMAPcat. i imidazol (0.082 g, 1.21 mmol) en THF anhidre (3 mL) a 0 °C i sota atmosfera de N_2 , s'addicionà lentament gota a gota TBDPSCI (0.29 mL, 1.12 mmol). La mescla resultant s'agità a la temperatura ambient durant 15 h.

S'addicionà una solució saturada de NH_4Cl (5 mL) i s'agità durant 10 min. Es decantà la fase orgànica i la fase aquosa s'extragué amb CH_2Cl_2 (5 mL). S'adjuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'evaporà el dissolvent. L'oli resultant es purificà mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt de 97:3 a 80:20) amb què s'obtingueren 0.160 g (36%) del (3*S*,5*R*)-5-(*tert*-butildifenilsililoxi)-7-(trimetilsilil)-1-hepten-6-in-3-ol (**61**).

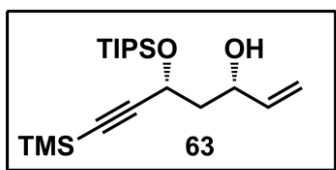


61. Oli groc. R_f (Hexà:AcOEt 80:20) = 0.30. $[\alpha]_D = +52.70$ (c 1.0, CHCl_3). IR (Film) (cm^{-1}): 3406, 3071, 2958, 2170, 2000-1600. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77-7.66 (8H, m, $2 \times \text{C}_6\text{H}_5$), 7.45-7.33 (2H, m, $2 \times \text{C}_6\text{H}_5$), 5.84 (1H, ddd, $J = 17.2, 10.5, 5.6$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.23 (1H, dt, $J = 17.2, 1.5$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 5.07 (1H, dt, $J = 10.5, 1.5$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.54 (1H, t, $J = 6.3$ Hz, CHOTBDPS), 4.51-4.43 (1H, m, CHOH), 2.01-1.85 (2H, m, CH_2), 1.06 (9H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.10 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 140.2, 136.0, 135.8, 135.1, 134.7, 133.3, 133.1, 129.8, 129.6, 129.5, 127.7, 127.6, 127.3, 114.3, 106.0, 91.1, 70.4, 62.6, 45.0, 26.8, 26.5, 19.2, 19.0, -0.5.

2.1.4. Procediment general de monoprotecció de **32** amb TIPSCI

Sobre una solució de **32** (5.000 g, 25.21 mmol) i imidazol (2.230 g, 32.77 mmol) en THF anhidre (40 mL) a 0 °C i sota atmosfera de N₂, s'addicionà lentament gota a gota TIPSCI (5.20 mL, 30.25 mmol). La mescla resultant s'agità a temperatura ambient durant 15 h.

S'addicionà una solució saturada de NH₄Cl (20 mL) i s'agità durant 10 min. Es decantà la fase orgànica i la fase aquosa s'extragué amb TBME (2 × 20 mL). S'adjuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'evaporaren els volàtils. L'oli resultant es purificà mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt de 97:3 a 80:20) amb què s'obtingueren 6.173 g (69%) del (3*S*,5*R*)-5-(triiisopropilsililoxi)-7-trimetilsilil-1-hepten-6-in-3-ol (**63**).



63. Oli groc pàl·lid. **R_f** (Hexà:AcOEt 80:20) = 0.52.

[α]_D = +23.5 (c 0.6, CHCl₃). **IR (Film) (cm⁻¹):** 3420, 3074, 2944, 2167. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ**

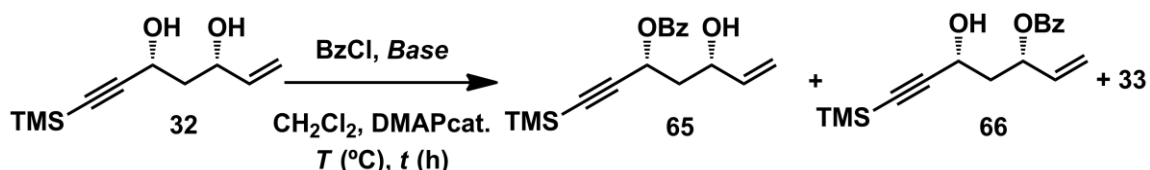
5.89 (1H, ddd, *J* = 17.2, 10.5, 5.6 Hz, CH=CH₂), 5.28 (1H, dt, *J* = 17.2, 1.5 Hz, CH=CH_xH_y), 5.11 (1H, dt, *J* = 10.5, 1.5 Hz, CH=CH_xH_y), 4.71 (1H, t, *J* = 6.4 Hz, CHOTIPS), 4.49-4.41 (1H, m, CHOH), 1.95-1.89 (2H, m, CH₂OH), 1.27-1.13 (3H, m, 3 × Si(CH₂(CH₃)₂), 1.13-1.04 (18H, m, 3 × Si(CH₂(CH₃)₂)). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ** 140.3, 114.2, 106.7, 90.1, 70.9, 62.3, 45.2, 18.0, 17.6, 12.3, -0.3.

2.2. Monoproteccions com a esters de benzoïl

2.2.1. Monoprotecció de **32** amb BzCl

Sobre una solució de **32** (0.200 g, 1.01 mmol) i DMAPcat. en CH₂Cl₂ anhidre (4 mL) a 0 °C i sota atmosfera de N₂, s'addicionà lentament la base *B* (equivalents de BzCl + 0.1 equivalents). Sobre la mescla resultant s'addicionà *BzCl* (equivalents) i s'agità a la temperatura de treball *T* durant un temps *t*. A continuació s'addicionà MeOH (2 mL) i s'agità durant 30 min.

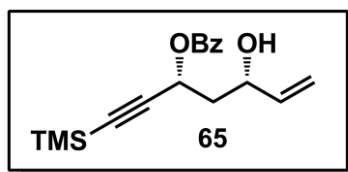
S'evaporà el dissolvent i el cru resultant es purificà mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt de 90:10 a 80:20). Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la Taula 65.



Entrada	BzCl (eq.)	Base	T (°C)	t (h)	65 (%) ^a	66 (%) ^a	33 (%) ^a
1	1.1	Imidazol	15	2	74	8	18
2	1.05	DIPEA	15	1	75	8	14
3	1.00	DIPEA	0	1.5	80	7	13

^a Relacions molars determinades per RMN de ¹H.

Taula 65

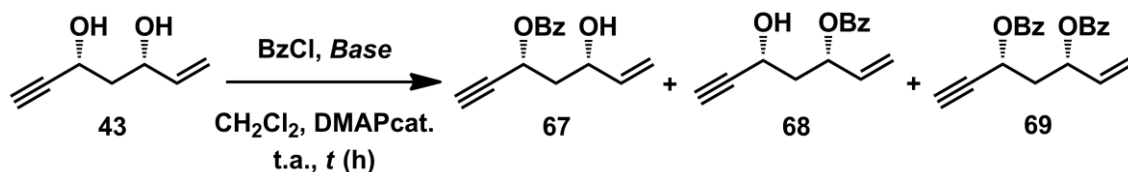


Benzoat de (3S,5R)-5-hidroxi-1-trimetilsilil-6-hepten-1-in-3-il (**65**). Oli incolor. **R_f** (Hexà:AcOEt 80:20) = 0.26. **IR (Film) (cm⁻¹):** 3478, 3069, 2955, 2170, 1720. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ** 8.01-7.96 (2H, m, 2 × C₆H₅), 7.52-7.46 (1H, m, 1 × C₆H₅), 7.40-7.34 (2H, m, 2 × C₆H₅), 5.84 (1H, ddd, *J* = 17.2, 10.4, 5.8 Hz, CH=CH₂), 5.73 (1H, dd, *J* = 7.1, 6.4 Hz, CHOBz), 5.21 (1H, dt, *J* = 17.2, 1.3 Hz, CH=CH_xH_y), 5.07 (1H, dt, *J* = 10.4, 1.3 Hz, CH=CH_xH_y), 4.39 (1H, dt, *J* = 12.6, 5.8 Hz, CHOH), 2.15-1.98 (2H, m, CH₂), 0.10 (9H, s, Si(CH₃)₃). **RMN de ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ** 165.2, 139.8, 133.1, 129.9, 129.8, 128.3, 115.2, 102.2, 91.7, 69.9, 62.4, 41.9, -0.2.

2.2.2. Monoprotecció de **43** amb BzCl

Sobre una solució de **43** (0.200 g, 1.58 mmol) i *DMAPcat.* en CH₂Cl₂ anhidre (4 mL) a 0 °C i sota atmosfera de N₂, s'addicionà lentament la base *B* (1.2 equivalents). Sobre la mescla resultant s'addicionà *BzCl* (equivalents) i s'agità a temperatura ambient durant un temps *t*.

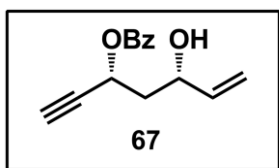
S'addicionà MeOH (2 mL) i s'agità durant 30 min. A continuació s'evaporà el dissolvent i el cru resultant es purificà mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt de 90:10 a 80:20). Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la Taula 66.



Entrada	BzCl (eq.)	Base	DMAP (%)	t (h)	Rdt. (%)	67 (%) ^a	68 (%) ^a	69 (%)
1	1.1	Imidazol	10	15	47	31	16	24
2	1.1	DIPEA	0	1	59	52	7	4
3	1.1	DIPEA	0	15	77	71	6	4
4	1.1	DIPEA	10	1	75	64	11	7
5	1.05	DIPEA	10	1.5	72	64	8	10

^a Percentatges molars estimats per RMN de ¹H.

Taula 66

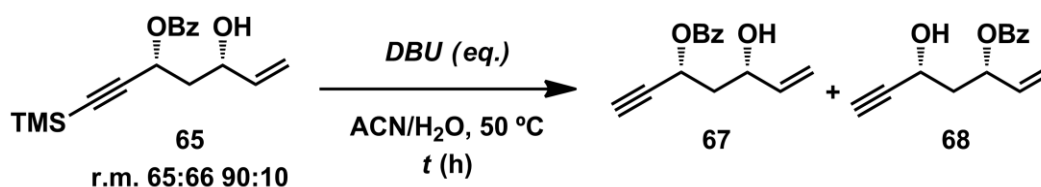


Benzoat de (3*S*,5*R*)-5-hidroxi-6-hepten-1-in-3-il (**67**). Oli incolor. **R_f** (Hexà:AcOEt 60:40) = 0.48. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.11-8.03 (2H, m, 2 × C₆H₅), 7.63-7.54 (1H, m, 1 × C₆H₅), 7.50-7.41 (2H, m, 2 × C₆H₅), 5.93 (1H, ddd, *J* = 17.1, 10.4, 6.0 Hz, CH=CH₂), 5.79 (1H, ddd, *J* = 7.6, 6.5, 2.2 Hz, CH₂OBz), 5.30 (1H, dt, *J* = 17.1, 1.2 Hz, CH=CH_xH_y), 5.17 (1H, dt, *J* = 10.4, 1.2 Hz, CH=CH_xH_y), 4.53-4.42 (1H, m, CHOH), 2.56 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, CCH), 2.30-2.05 (2H, m, CH₂). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 165.3, 139.7, 133.2, 130.0, 129.7, 128.3, 115.5, 80.8, 74.5, 69.7, 62.0, 41.5.

2.2.3. Intents d'enriquiment del producte monobenzoïlat **65**

Sobre una solució de **65** amb una relació molar **65:66** de 90:10 (0.100 g, 0.24 mmol) en una mescla d'acetonitril:H₂O 95:5 (1 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N₂, s'addicionà lentament gota a gota *DBU* (eq.). La mescla de reacció resultant s'agità a la temperatura de treball *T* durant un temps *t*.

A continuació s'evaporen els volàtils i sobre el residu s'addicionà CH₂Cl₂ (4 mL) i una solució saturada de NH₄Cl (4 mL). La fase orgànica es decantà, s'assecà MgSO₄ anhidre i s'evaporà el dissolvent. El residu oliós es purificà mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt de 90:10 a 80:20). Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la Taula 67.



Entrada	<i>DBU</i> (eq.)	<i>T</i> (°C)	<i>t</i> (h)	Rdt. (%)	r.m. 67:68
1	1.0	50	1	95	79:21
2	0.1	20	15	90	79:21

Taula 67

2.3. Preparació de precursors de ciclació amb els hidroxils diferenciats

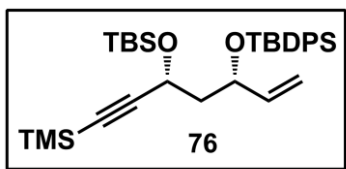
2.3.1. Preparació del 2-[(1*S*,3*R*)-1-*tert*-butildifenilsililoxi-3-*tert*-butildimetilsililoxi-4-pentin-1-il]oxirà (**70**)

2.3.1.1. Protecció de **56** amb *TBDPSCI*

Sobre una solució de **56** (0.069 g, 0.23 mmol), imidazol (0.018 g, 0.26 mmol) i DMAPcat. en CH₂Cl₂ anhidre (1 mL) a 0 °C i sota atmosfera de N₂, s'addicionà lentament *TBDPSCI* (84 μL, 0.32 mmol). La mescla resultant s'agità a temperatura ambient durant 6 h.

S'addicionà una solució saturada de NH₄Cl (1.5 mL) i s'agità durant 10 min. Es decantà la fase orgànica i la fase aquosa s'extragué amb CH₂Cl₂ (5 mL).

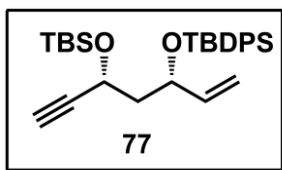
S'adjuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'evaporaren els volàtils. L'oli resultant es purificà mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt 90:10) amb què s'obtingueren 0.112 g (93%) del (3*S*,5*R*)-3-(*tert*-butildifenilsililoxi)-5-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-trimetilsilil-1-hepten-6-í (**76**).



76. Oli incolor. **R_f** (Hexà:AcOEt 90:10) = 0.65. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.72-7.60 (4H, m, 4 × C₆H₅), 7.45-7.29 (6 H, m, 6 × C₆H₅), 5.72 (1H, ddd, *J* = 17.2, 10.3, 7.4 Hz, CH=CH₂), 4.86 (1H, ddd, *J* = 10.3, 1.7, 0.8 Hz, CH=CH_xH_y), 4.78 (1H, ddd, *J* = 17.2, 1.7, 1.0 Hz, CH=CH_xH_y), 4.43-4.30 (2H, m, CH₂OTBS, CH₂OTBDPS), 2.07 (1H, ddd, *J* = 8.3, 7.3, 2.7 Hz, CH_xH_y), 1.80 (1H, ddd, *J* = 13.2, 7.3, 5.6 Hz, CH_xH_y), 1.05 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.81 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.13 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.08 (3H, s, SiCH₃), 0.01 (3H, s, SiCH₃). **RMN de ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃)** δ 140.0, 135.9, 134.3, 134.0, 129.4, 129.3, 127.5, 127.4, 127.2, 115.4, 107.4, 88.8, 72.4, 60.5, 46.6, 27.0, 25.7, 19.3, 18.1, -0.2, -4.3, -4.9.

2.3.1.2. Dessililació de **76**

S'addicionà K₂CO₃ (0.032 g, 0.23 mmol) sobre una solució de **76** (0.255 g, 0.46 mmol) en MeOH anhidre (2.5 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N₂. La mescla resultant s'agità durant 1 h. A continuació s'evaporaren els volàtils i sobre el cru obtingut s'afegí CH₂Cl₂ (5 mL). La suspensió resultant es filtrà per eliminar el K₂CO₃. A continuació s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren 0.205 g del (3*S*,5*R*)-3-(*tert*-butildifenilsililoxi)-5-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-hepten-6-í **77** (90%) amb elevada puresa sense necessitat de cap tipus de purificació addicional.



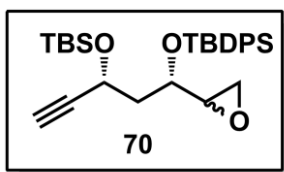
77. Oli incolor. **R_f** (Hexà:AcOEt 90:10) = 0.60. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.71-7.62 (4H, m, 4 × C₆H₅), 7.44-7.30 (6H, m, 6 × C₆H₅), 5.75 (1H, ddd, *J* = 17.2, 10.3, 7.3 Hz, CH=CH₂), 4.89 (1H, ddd, *J* = 10.3, 1.6, 0.8 Hz, CH=CH_xH_y), 4.83 (1H, ddd, *J* = 17.2, 1.6, 0.9 Hz, CH=CH_xH_y), 4.43 (1H,

ddd, $J = 8.2, 6.6, 2.1$ Hz, CHOTBS), 4.38-4.29 (1H, m, CHOTBDPS), 2.31 (1H, d, $J = 2.1$ Hz, HCC), 2.09 (1H, ddd, $J = 13.6, 7.7, 6.6$ Hz, CH_xH_y), 1.88-1.74 (1H, m, CH_xH_y), 1.05 (9H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.82 (9H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.09 (3H, s, SiCH_3), 0.02 (3H, s, SiCH_3). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ** 140.0, 135.9, 134.2, 133.8, 129.5, 129.4, 127.5, 127.4, 127.2, 115.4, 85.2, 72.5, 72.2, 60.0, 46.8, 27.0, 25.7, 19.3, 18.0, -4.4, -5.0.

2.3.1.3. Epoxidació de **77**

Sobre una solució de **77** (0.320 g, 0.67 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (1 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N_2 , s'addicionà via cànula una suspensió de MCPBA puresa $\leq 77\%$ (0.494 g, 2.00 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (2 + 1 mL). La mescla resultant s'agità a temperatura ambient durant 15 h. S'addicionà novament MCPBA puresa $\leq 77\%$ (0.494 g, 2.00 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (2 + 1 mL). La solució resultant s'agità a temperatura ambient 24 h. A continuació es filtrà per eliminar l'àcid 3-clorobenzoic precipitat.

A continuació es rentà la fase orgànica amb una solució saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 mL) i una solució saturada de NaHCO_3 (2 \times 10 mL), s'assecà amb MgSO_4 anhidre i s'evaporà el dissolvent. El residu resultant es purificà mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt 97:3) amb què s'obtingueren 0.251 g (75%) de **70**.



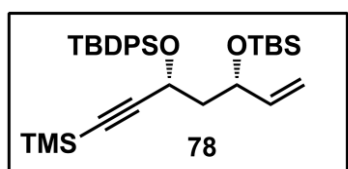
70. Oli incolor. R_f (Hexà:AcOEt 80:20) = 0.61 . **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ** 7.73-7.68 (4H, m, 4 \times C_6H_5), 7.44-7.32 (6H, m, 6 \times C_6H_5), 4.70 (0.2H, ddd, $J = 7.6, 6.9, 2.1$ Hz, CHOTBS), 4.57 (0.8H, dt, $J = 6.8, 2.1$ Hz, CHOTBS), 3.69-3.57 (1H, m, CHOTBDPS), 3.11-3.04 (0.8H, m, $\text{CH}(\text{O})\text{CH}_x\text{H}_y$), 2.90-2.84 (0.2H, m, $\text{CH}(\text{O})\text{CH}_x\text{H}_y$), 2.67 (0.8H, dd, $J = 4.8, 4.3$ Hz, $\text{CH}(\text{O})\text{CH}_x\text{H}_y$), 2.52 (0.2H, dd, $J = 4.8, 2.6$ Hz, $\text{CH}(\text{O})\text{CH}_x\text{H}_y$), 2.46 (0.8H, dd, $J = 4.9, 2.7$ Hz, $\text{CH}(\text{O})\text{CH}_x\text{H}_y$), 2.32-2.28 (0.4H, m, $\text{CH}(\text{O})\text{CH}_x\text{H}_y$, CCH), 2.20 (0.8H, d, $J = 2.1$ Hz, CCH), 1.99 (1H, m, CH_xH_y), 1.91-1.82 (1H, m, CH_xH_y), 1.08 (9H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.85 (9H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.12 (0.6H, s, SiCH_3), 0.09 (2.4H, s, SiCH_3), 0.07 (0.6H, s, SiCH_3), 0.07 (2.4H, s, SiCH_3).

2.3.2. Preparació del 2-[(1S,3R)-3-(tert-butildifenilsililoxi)-5-(tert-butildimetilsililoxi)-4-pentin-1-il]oxirà (71)

2.3.2.1. Obtenció del (3S,5R)-3-(tert-butildimetilsililoxi)-5-(tert-butildifenilsililoxi)-7-trimetilsilil-1-hepten-6-í (78)

Sobre una solució de **61** (0.157 g, 0.36 mmol), DMAPcat. i imidazol (0.029 g, 0.43 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (1.5 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N₂, s'afegí via cànula una solució de TBSCl (0.065 g, 0.43 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (1 + 0.5 mL). La mescla resultant s'agità a temperatura ambient durant 6 h.

S'addicionà una solució saturada de NH₄Cl (5 mL) i s'agità durant 10 min. Es decantà la fase orgànica i la fase aquosa s'extragué amb CH₂Cl₂ (2 × 10 mL). S'adjuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'evaporà el dissolvent. L'oli resultant es purificà mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt de 97:3 a 80:20) amb què s'obtingueren 0.177 g (90%) de **78**.



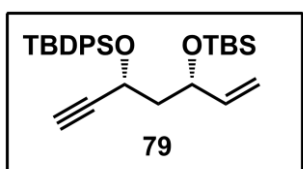
78. Oli incolor. **R_f** (Hexà:AcOEt 80:20) = 0.68. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.86-7.75 (4H, m, 4 × C₆H₅), 7.53-7.41 (6H, m, 6 × C₆H₅), 5.86 (1H, ddd, *J* = 17.1, 10.4, 6.3 Hz, CH=CH_xH_y), 5.24-5.13 (1H, m, CH=CH_xH_y), 5.11-5.05 (1H, m, CH=CH_xH_y), 4.53 (1H, dd, *J* = 8.8, 5.9 Hz, CHOTBDPS), 4.43-4.33 (1H, m, CHOTBS), 2.06 (1H, ddd, *J* = 13.1, 8.9, 5.9 Hz, CH_xH_y), 1.91 (1H, ddd, *J* = 13.1, 8.8, 4.4 Hz, CH_xH_y), 1.16 (9H, s, Si(CH₃)₃), 0.83 (9H, s, Si(CH₃)₃), 0.14 (12H, s, Si(CH₃)₃, SiCH₃), 0.04 (3H, s, SiCH₃).

2.3.2.2. Obtenció del (3S,5R)-3-(tert-butildimetilsililoxi)-5-(tert-butildifenilsililoxi)-1-hepten-6-í (79)

S'addicionà K₂CO₃ (0.027 g, 0.20 mmol) sobre una solució de **78** (0.143 g, 0.39 mmol) en MeOH anhidre (5 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N₂. La mescla resultant s'agità a temperatura ambient durant 45 min.

A continuació s'evaporaren els volàtils i sobre el cru obtingut s'afegí CH_2Cl_2 (5 mL). La suspensió resultant es filtrà per eliminar el K_2CO_3 .

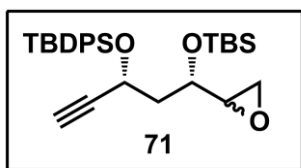
A continuació s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren 0.180 g (95%) de **79** amb elevada puresa sense necessitat de cap tipus de purificació addicional.



79. Oli groc. **R_f** (Hexà:AcOEt 90:10) = 0.55 . **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.74-7.66 (4H, m, 4 × C₆H₅), 7.45-7.31 (6H, m, 6 × C₆H₅), 5.74 (1H, ddd, J = 17.0, 10.4, 6.4 Hz, CH=CH₂), 5.10 (1H, dt, J = 17.0, 1.4 Hz, CH=CH_xH_y), 5.00 (1H, dt, J = 10.4, 1.4 Hz, CH=CH_xH_y), 4.47 (1H, ddd, J = 9.0, 5.5, 2.0 Hz, CHOTBDPS), 4.31-4.23 (1H, m, CHOTBS), 2.34 (1H, d, J = 2.0 Hz, CCH), 1.96 (1H, ddd, J = 13.2, 9.1, 5.5 Hz, CH_xH_y), 1.84 (1H, ddd, J = 13.1, 9.1, 4.1 Hz, CH_xH_y), 1.08 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.73 (9H, s, SiC(CH₃)₃), -0.06 (3H, s, SiCH₃), -0.10 (3H, s, SiCH₃). **RMN de C¹³ (101 MHz, CDCl₃)** δ 141.2, 136.0, 135.8, 133.4, 133.4, 129.6, 129.5, 127.5, 127.3, 114.0, 84.7, 73.5, 70.9, 61.8, 46.7, 26.9, 25.7, 19.2, 17.9, -4.2, -5.1.

2.3.2.3. Epoxidació de 79

Sobre una solució de **79** (0.161 g, 0.34 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (0.5 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N_2 , s'addicionà via cànula una suspensió de MCPBA puresa $\leq 77\%$ (0.264 g, 1.18 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (1 + 1 mL). La mescla resultant s'agità a temperatura ambient durant 15 h. A continuació es filtrà per eliminar l'àcid 3-clorobenzoic precipitat i s'addicionà CH_2Cl_2 (10 mL). A continuació es rentà la fase orgànica amb una solució saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5 mL) i una solució saturada de NaHCO_3 (2 × 5 mL). La fase orgànica resultant s'assecà amb MgSO_4 anhidre i s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren 0.150 g (91%) de **71** sense necessitat de cap tipus de purificació addicional.

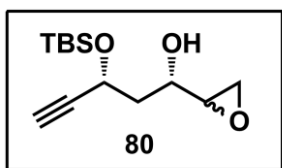


71. Oli groc. **R_f** (Hexà:AcOEt 90:10) = 0.55 . **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.89-7.78 (4H, m, 4 × C₆H₅), 7.60-7.46 (6H, m, 6 × C₆H₅), 4.71-4.62 (1H, m, CHOTBDPS), 3.93 (0.3H, dt, *J* = 8.0, 4.1 Hz, CHOTBS), 3.64-3.54 (0.7H, m, CHOTBS), 3.07-2.96 (1H, m, CH(O)CH_xH_y), 2.88 (0.7H, dd, *J* = 4.8, 4.2 Hz, CH(O)CH_xH_y), 2.80 (0.3H, dd, *J* = 5.4, 4.2 Hz, CH(O)CH_xH_y), 2.74 (0.3H, dd, *J* = 5.4, 2.8 Hz, CH(O)CH_xH_y), 2.66 (0.7H, dd, *J* = 4.9, 2.8 Hz, CH(O)CH_xH_y), 2.50 (0.3H, d, *J* = 2.1 Hz, CCH), 2.48 (0.7H, d, *J* = 2.1 Hz, CCH), 2.20-2.00 (2H, m, CH₂), 1.22 (9H, bs, SiC(CH₃)₃), 0.87 (6H, bs, SiC(CH₃)₃), 0.84 (3H, s, SiC(CH₃)₃), 0.19 (2H, s, SiCH₃), 0.14 (1H, s, SiCH₃), 0.11 (1H, s, SiCH₃), 0.04 (2H, s, SiCH₃).

2.3.3. Preparació de l'acetat de (1S,3R)-3-(tert-butildimetilsililoxy)-1-(oxiran-2-yl)-4-pentin-1-il (72)

2.3.3.1. Obtenció del (1S,3R)-3-(tert-butildimetilsililoxy)-1-(oxiran-2-yl)-4-pentin-1-ol (80)

Sobre una solució de **58** (3.760 g, 14.66 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (10 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N₂, s'addicionà via cànula una suspensió de MCPBA puresa ≤ 77% (6.500 g, 37.60 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (15 + 10 mL). La mescla resultant s'agità a temperatura ambient durant 15 h. A continuació es filtrà per eliminar l'àcid 3-clorobenzoic precipitat. A continuació la fase orgànica es rentà amb una solució saturada de Na₂S₂O₃ (35 mL), una solució saturada de NaHCO₃ (2 × 15 mL), s'assecà amb MgSO₄ anhidre i s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren 3.870 g (95%) de **80** sense necessitat de cap tipus de purificació addicional.



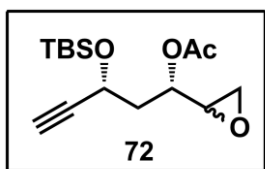
80. Oli groc. **R_f** (Hexà:AcOEt 80:20) = 0.31. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 4.58-4.54 (1H, m, CHOH), 3.89-3.83 (0.4H, m, CHOTBS), 3.72-3.65 (0.6 H, m, CHOTBS), 2.95 (1H, ddd, *J* = 8.0, 4.1, 2.0 Hz, CHCH₂(O)), 2.71-2.63 (2H, m, CHCH₂(O)), 2.38 (0.4H, d, *J* = 2.1 Hz, CCH), 2.47 (0.6H, d, *J* = 2.1 Hz, CCH), 1.98-1.81 (2H, m, CH₂), 0.81 (9H, s,

SiC(CH₃)₃, 0.08 (1.2H, s, SiCH₃), 0.08 (1.8H, s, SiCH₃), 0.06 (1.2H, s, SiCH₃), 0.05 (1.8H, s, SiCH₃). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ** 84.3, 73.4, 73.4, 69.5, 68.0, 61.5, 61.1, 55.0, 54.1, 44.7, 44.2, 42.2, 41.7, 25.6, 18.0, -4.4, -5.1.

2.3.3.2. Acetilació de **80**

S'addicionà lentament NEt₃ anhidra (3.80 mL, 27.89 mmol) sobre una solució de **80** (5.500 g, 21.45 mmol) i DMAPcat. en CH₂Cl₂ anhidre (50 mL) a 0 °C i sota atmosfera de N₂. A continuació s'addicionà Ac₂O (2.40 mL, 25.74 mmol) i la solució resultant s'agità a temperatura ambient durant 1 h.

S'afegí una solució saturada de NH₄Cl (35 mL) i s'agità a temperatura ambient durant 10 min. Es decantà la fase orgànica i la fase aquosa s'extragué amb CH₂Cl₂ (20 mL). Les fases orgàniques s'adjuntaren i es rentaren amb una solució saturada de NaHCO₃ (30 mL). La fase aquosa bàsica s'extragué amb CH₂Cl₂ (20 mL). Les fases orgàniques s'adjuntaren, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'evaporaren els volàtils amb què s'obtingueren 6.300 g (98%) de **72** sense necessitat de cap tipus de purificació addicional.

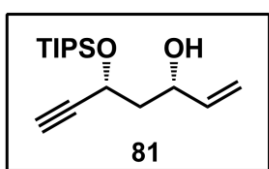


72. Oli groc. **R_f** (Hexà:AcOEt 80:20) = 0.40. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ** 5.07-4.99 (1H, m, CH₂OAc), 4.54-4.48 (1H, m, CH₂OTBS), 3.16 (0.6H, ddd, *J* = 5.7, 4.1, 2.6 Hz, CHCH₂(O)), 3.05 (0.4H, ddd, *J* = 4.9, 3.9, 2.7 Hz, CHCH₂(O)), 2.82 (0.6H, dd, *J* = 4.9, 4.2 Hz, CHCH_xH_y(O)), 2.77-2.70 (0.8H, m, CHCH_xH_y(O)), 2.67 (0.6H, dd, *J* = 4.8, 2.7 Hz, CHCH_xH_y(O)), 2.44 (0.6H, d, *J* = 2.1 Hz, CCH), 2.43 (0.4H, d, *J* = 2.1 Hz, CCH), 2.08 (1.2H, s, COCH₃), 2.06 (1.8H, s, COCH₃), 2.16-1.97 (2H, m, CH₂), 0.90 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.15 (1.8H, s, SiCH₃), 0.14 (1.2H, s, SiCH₃), 0.12 (1.8H, s, SiCH₃), 0.12 (1.2H, s, SiCH₃). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ** 169.9, 84.0, 83.9, 73.3, 73.2, 70.9, 69.8, 59.6, 52.9, 52.1, 45.1, 39.8, 39.6, 25.6, 20.9, 20.9, 18.0, -4.5, -5.1.

2.3.4. Preparació de **73**

2.3.4.1. Dessililació de **63**

S'addicionà K_2CO_3 (0.604 g, 4.37 mmol) sobre una solució de **63** (6.890 g, 17.49 mmol) en MeOH anhidre (50 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N_2 . La mescla resultant s'agità a temperatura ambient durant 1 h. A continuació s'evaporaren els volàtils i sobre el cru obtingut s'afegí CH_2Cl_2 (5 mL). La suspensió resultant es filtrà per eliminar el K_2CO_3 . A continuació s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren 4.690 g (95%) del (3*S*,5*R*)-5-triisopropilsililoxi-1-hepten-6-in-3-ol (**81**) sense necessitat de cap tipus de purificació addicional.

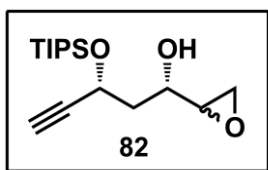


81. Oli groc pàl·lid. R_f (Hexà:AcOEt 60:40) = 0.54. $[\alpha]_D = +15.7$ (c 0.5, $CHCl_3$). IR (Film) (cm^{-1}): 3421, 3083, 2944, 2167. RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.97-5.83 (1H, m, $CH=CH_xH_y$), 5.29 (1H, ddd, $J = 17.3, 2.7, 1.4$ Hz, $CH=CH_xH_y$), 5.12 (1H, ddd, $J = 10.4, 2.6, 1.4$ Hz, $CH=CH_xH_y$), 4.74 (1H, td, $J = 6.7, 2.1$ Hz, $CHOTIPS$), 4.50-4.39 (1H, m, $CHOH$), 2.50-2.46 (1H, m, CCH), 1.99-1.91 (2H, m, CH_2), 1.24-1.06 (21H, m, $3 \times Si(CH_2CH_3)_2$). RMN de ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ 140.3, 114.4, 73.4, 70.6, 61.6, 45.3, 18.0, 17.9, 17.6, 12.2.

2.3.4.2. Epoxidació de **81**

Sobre una solució de **81** (4.900 g, 17.34 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (5 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N_2 , s'addicionà via cànula una suspensió de MCPBA puresa $\leq 77\%$ (9.500 g, 42.48 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (20 + 15 mL). La mescla resultant s'agità a temperatura ambient durant 15 h. A continuació es filtrà per eliminar l'àcid 3-clorobenzoic precipitat.

A continuació es rentà la fase orgànica amb una solució saturada de $Na_2S_2O_3$ (20 mL) i una solució saturada de $NaHCO_3$ (20 mL), s'assecà amb $MgSO_4$ anhidre i s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren 4.920 g (95%) del (1*S*,3*R*)-3-triisopropilsililoxi-1-(oxiran-2-il)-4-pentin-1-ol (**82**) sense necessitat de cap tipus de purificació addicional.

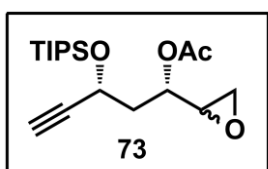


82. Oli groc. Rf (Hexà:AcOEt 60:40) = 0.65 . **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 4.80-4.74 (1H, m, CHOTIPS), 4.09-4.02 (0.4H, m, CHOH), 3.87-3.79 (0.6H, m, CHOH), 3.11-3.04 (1H, m, $\text{CH(O)CH}_x\text{H}_y$), 2.84-2.79 (1H, m, $\text{CH(O)CH}_x\text{H}_y$), 2.78-2.74 (1H, m, $\text{CH(O)CH}_x\text{H}_y$), 2.49 (0.4H, d, $J = 2.1$ Hz, CCH), 2.47 (0.6H, d, $J = 2.1$ Hz, CCH), 2.10-1.91 (2H, m, CH_2), 1.13-1.04 (21H, m, $3 \times \text{Si(CH(CH}_3)_2)$). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 73.4, 73.3, 69.3, 67.3, 61.3, 61.0, 55.2, 54.2, 44.8, 44.0, 42.6, 41.9, 29.6, 18.0, 17.9, 17.6, 12.2, 12.1.

2.3.4.3. Acetilació de **82**

S'addicionà lentament NEt_3 anhidra (0.29 mL, 2.15 mmol) sobre una solució de **82** (0.495 g, 1.66 mmol) i DMAPcat. en CH_2Cl_2 anhidre (5.5 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N_2 . A continuació s'addicionà Ac_2O (0.19 mL, 1.99 mmol) i la solució resultant s'agità a temperatura ambient durant 1.5 h.

S'addicionà una solució saturada de NH_4Cl (6 mL) i s'agità a temperatura ambient durant 10 min. A continuació s'addicionà CH_2Cl_2 (5 mL) i una solució saturada de NH_4Cl (2 mL). Es decantà la fase orgànica i la fase aquosa s'extragué novament amb CH_2Cl_2 (5 mL). Les fases orgàniques s'adjuntaren i es rentaren amb una solució saturada de NaHCO_3 (2×5 mL). La fase orgànica resultant s'assecà amb MgSO_4 anhidre i s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren 0.508 g (90%) de l'acetat de (1S,3R)-3-triisopropilsililoxi-1-(oxiran-2-il)-4-pentin-1-il (**73**) sense necessitat de cap tipus de purificació addicional.



73. Oli groc. Rf (Hexà:AcOEt 80:20) = 0.44. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 5.12-5.06 (1H, m, CHOAc), 4.64-4.55 (1H, m, CHOTIPS), 3.17 (0.5H, ddd, $J = 5.6, 4.2, 2.7$ Hz, $\text{CH(O)CH}_x\text{H}_y$), 3.07 (0.5H, ddd, $J = 4.4, 3.7, 2.6$ Hz, $\text{CH(O)CH}_x\text{H}_y$), 2.83 (0.5H, dd, $J = 4.9, 4.2$ Hz, $\text{CH(O)CH}_x\text{H}_y$), 2.75 (1H, m, $\text{CH(O)CH}_x\text{H}_y$), 2.68 (0.5H, dd, $J = 4.9, 2.6$ Hz, $\text{CH(O)CH}_x\text{H}_y$), 2.44 (1H, m, CCH), 2.15-1.99 (5H, m, $\text{CH}_2, \text{COCH}_3$), 1.18-0.98 (21H, m, $3 \times \text{CH(CH}_3)_2$). **RMN**

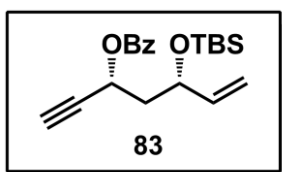
de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 170.0, 73.3, 73.2, 70.8, 69.7, 59.9, 59.8, 53.1, 52.1, 45.1, 45.0, 40.0, 39.5, 20.9, 20.8, 17.9, 17.8, 17.6, 12.3, 12.2, 12.1.

2.3.5. Preparació del benzoat de (3R,5S)-5-(tert-butildimetilsililoxi)-5-(oxiran-2-il)-1-pentin-3-il (74)

2.3.5.1. Obtenció del benzoat de (3R,5S)-5-(tert-butildimetilsililoxi)-6-hepten-1-in-3-il (83)

Sobre una solució de **67** (0.355 g, 1.54 mmol), DMAPcat. i imidazol (0.115 g, 1.69 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (3 mL) a 0 °C i sota atmosfera de N_2 , s'afegí via cànula una solució de TBSCl (0.255 g, 1.69 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (1 + 1 mL). La mescla resultant s'agità a temperatura ambient durant 15 h. Novament s'addicionà pel mateix ordre imidazol (0.115 g, 1.69 mmol) i TBSCl (0.255 g, 1.69 mmol). La mescla resultant s'agità a temperatura ambient durant 15 h addicionals.

S'afegí una solució saturada de NH_4Cl (3 mL) i s'agità durant 10 min. Es decantà la fase orgànica i la fase aquosa s'extragué amb CH_2Cl_2 (2 × 4 mL). S'adjuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'evaporaren els volàtils. L'oli resultant es purificà mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt de 97:3 a 80:20) amb què s'obtingueren 0.435 g (82%) de **83**.

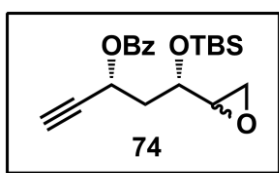


83. Oli groc. R_f (Hexà:AcOEt 80:20) = 0.67. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09-8.02 (2H, m, 2 × C_6H_5), 7.60-7.53 (1H, m, 1 × C_6H_5), 7.49-7.41 (2H, m, 2 × C_6H_5), 5.84 (1H, ddd, $J = 17.0, 10.3, 6.5$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 5.70 (1H, ddd, $J = 8.4, 6.5, 2.1$ Hz, CHOBz), 5.19 (1H, dt, $J = 17.0, 1.3$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 5.11-5.04 (1H, dt, $J = 10.3, 1.3$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 4.44-4.35 (1H, m, CHOTBS), 2.20 (1H, ddd, $J = 13.4, 8.0, 6.5$ Hz, CH_xH_y), 2.04 (1H, ddd, $J = 13.4, 8.4, 4.9$ Hz, CH_xH_y), 2.52 (1H, d, $J = 2.1$ Hz, CCH), 0.92 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.12 (3H, s, SiCH_3), 0.10 (3H, s, SiCH_3). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 165.1, 140.4, 133.0, 129.7, 129.6, 128.2, 114.7, 81.0, 74.1, 70.6, 61.9, 42.9, 25.7, 25.6, 18.0, -4.2, -5.0.

2.3.5.2. Epoxidació de **83**

S'addicionà una solució de **83** (0.435 g, 1.26 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (1 + 1 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N₂ sobre una suspensió de MCPBA puresa ≤ 77% (1.130 g, 5.04 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (3 mL). La mescla resultant s'agità a temperatura ambient durant 15 h. A continuació es filtrà per eliminar l'àcid 3-clorobenzoic precipitat.

A continuació es rentà amb una solució saturada de Na₂S₂O₃ (10 mL) i una solució saturada de NaHCO₃ (2 × 10 mL). El residu obtingut s'addicionà dissolt en CH₂Cl₂ anhidre (1 + 1 mL) sobre una suspensió de MCPBA puresa ≤ 77% (1.130 g, 5.04 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (3 mL). La mescla resultant s'agità a temperatura ambient durant 15 h. A continuació es filtrà per eliminar l'àcid 3-clorobenzoic precipitat. La fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i s'evaporà el dissolvent. El residu resultant es purificà mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt 80:20) amb què s'obtingueren 0.315 g (69%) de **74**.



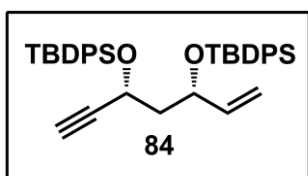
74. Oli groc. R_f (Hexà:AcOEt 80:20) = 0.45. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.09-8.03 (2H, m, 2 × C₆H₅), 7.62-7.53 (1H, m, 1 × C₆H₅), 7.48-7.41 (2H, m, 2 × C₆H₅), 5.83-5.75 (1H, m, CH₂OBz), 3.90 (0.5H, dt, J = 7.4, 4.6 Hz, CH₂OTBS), 3.60 (0.5H, ddd, J = 8.7, 6.8, 4.4 Hz, CH₂OTBS), 3.02-2.92 (1H, m, CH₂CH_xH_y(O)), 2.84-2.80 (0.5H, m, CH₂CH_xH_y(O)), 2.70-2.66 (1H, dd, m, CH₂CH_xH_y(O)), 2.53 (0.5H, dd, J = 4.8, 2.7 Hz, CH₂CH_xH_y(O)), 2.29-2.18 (1H, m, CH_xH_y), 2.14-2.03 (1H, m, CH_xH_y), 0.93 (9H, bs, Si(CH₃)₃), 0.16 (1.5H, s, SiCH₃), 0.14 (3H, s, SiCH₃), 0.09 (1.5H, s, SiCH₃). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 165.1, 133.2, 133.2, 129.7, 129.7, 128.4, 128.4, 80.8, 80.6, 74.6, 74.5, 71.8, 68.4, 61.8, 61.6, 55.5, 54.3, 45.0, 44.8, 39.9, 39.4, 25.8, 25.7, 18.1, -4.4, -4.3, -5.0, -5.2.

2.3.6. Preparació del 2-[(1*S*,3*R*)-bis(*tert*-butildifenilsililoxi)-4-pentin-1-il]oxirà (75)

2.3.6.1. Obtenció del (3*S*,5*R*)-bis(*tert*-butildifenilsililoxi)-1-hepten-6-í (84)

Sobre una solució de **43** (0.600 g, 4.75 mmol), DMAPcat. i imidazol (0.711 g, 14.29 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (10 mL) a 0 °C i sota atmosfera de N₂, s'afegí lentament gota a gota TBDPSCI (3.7 mL, 14.29 mmol). La mescla resultant s'agità a temperatura ambient durant 15 h.

S'addicionà una solució saturada de NH₄Cl (5 mL) i s'agità durant 10 min. Es decantà la fase orgànica i la fase aquosa s'extragué amb CH₂Cl₂ (2 × 10 mL). S'adjuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'evaporà el dissolvent. L'oli resultant es purificà mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt de 98:2 a 90:10) amb què s'obtingueren 2.570 g (90%) de **84**.

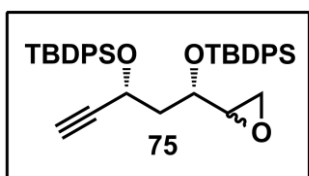


84. Oli incolor. *R_f* (Hexà:AcOEt 60:40) = 0.65. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.67-7.54 (10H, m, 10 × C₆H₅), 7.36-7.27 (10H, m, 10 × C₆H₅), 5.62 (1H, ddd, *J* = 17.4, 10.4, 7.2 Hz, CH=CH₂), 4.75 (1H, dd, *J* = 10.4, 1.5 Hz, CH=CH_xH_y), 4.71-4.64 (1H, m, CH=CH_xH_y), 4.47 (1H, td, *J* = 7.1, 2.1 Hz, CHOTBDPS), 4.35 (1H, dd, *J* = 13.3, 7.3 Hz, CH₂CHOTBDPS), 2.18-2.09 (2H, m, CCH_x, CH_xH_y), 1.83 (1H, ddd, *J* = 13.3, 7.1, 5.9 Hz, CH_xH_y), 1.01 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.92 (9H, s, SiC(CH₃)₃).

2.3.6.2. Epoxidació de **84**

Sobre una solució de **84** (1.000 g, 1.66 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (5 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N₂, s'addicionà via cànula una suspensió de MCPBA puresa ≤ 77% (0.858 g, 4.97 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (5 + 5 mL). La mescla resultant s'agità a temperatura ambient durant 48 h. A continuació es filtrà per eliminar l'àcid 3-clorobenzoic precipitat.

La fase orgànica es rentà amb una solució saturada de Na₂S₂O₃ (10 mL) i una solució saturada de NaHCO₃ (2 × 10 mL), s'assecà amb MgSO₄ anhidre i s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren 0.960 g (95%) de **75**.



75. Oli groc. *R_f* (Hexà:AcOEt 60:40) = 0.59. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.68-7.57 (8H, m, 8 × C₆H₅), 7.47-7.27 (12H, m, 12 × C₆H₅), 4.51 (1H, ddd, *J* = 8.1, 6.0, 2.0 Hz, CHOTBDPS), 3.68-3.61 (1H, m, CHOTBDPS), 2.98-2.89 (1H, m, CH(O)CH_xH_y), 2.58 (1H, dd, *J* = 5.0, 4.2 Hz, CH(O)CH_xH_y), 2.39 (1H, dd, *J* = 5.0, 2.7 Hz, CH(O)CH_xH_y), 2.12-2.00 (2H, m, CCH₂, CH_xH_y), 1.99-1.86 (1H, m, CH_xH_y), 1.03 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.94 (9H, s, SiC(CH₃)₃).

2.4. Ciclació radicalària estequiomètrica amb grups protectors diferenciats

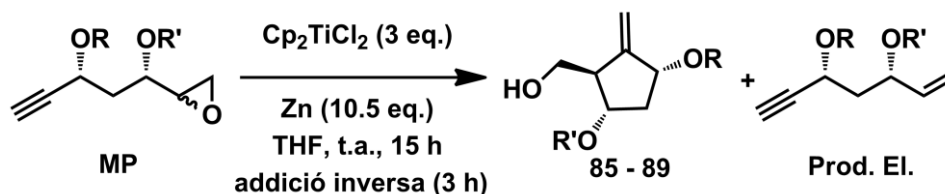
Preparació del radical Cp₂TiCl·

Es prepara una solució de Cp₂TiCl₂ (1.000 g, 4.02 mmol) i Zn en pols activada (0.788 g, 12.06 mmol) en THF anhidre (50 mL) prèviament desoxigenat amb N₂ durant 10 – 15 min, a temperatura ambient i sota atmosfera de N₂. La mescla resultant s'agità durant 1 h observant un canvi de color de vermell vi a verd-groc fosc.

Reacció

Sobre una solució 0.03 M del corresponent epòxid (0.200 g) en THF anhidre, prèviament desoxigenat amb N₂ durant 10 – 15 min, a temperatura ambient i sota atmosfera de N₂, s'addicionà durant 3 h una solució 0.08 M de Cp₂TiCl₂ (3 equivalents). La mescla de reacció resultant es mantingué sota agitació entre 13 – 15 h a temperatura ambient. A continuació s'addicionà una solució saturada de NH₄Cl (10 mL) i s'agità durant 2 h.

A continuació es filtrà i s'evaporaren els volàtils. El cru resultant es diluí en AcOEt (20 mL) i es decantaren les fases. La fase aquosa s'extragué amb AcOEt (2 × 20 mL). Les fases orgàniques s'adjuntaren i es rentaren amb una solució saturada de NaHCO₃ (20 mL). Finalment, es rentà la fase aquosa bàsica amb AcOEt (25 mL). S'adjuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'evaporaren els volàtils. El residu oliós resultant es purificà mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (càrrega en sec, hexà:AcOEt de 95:5 a 80:20). Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la Taula 68.

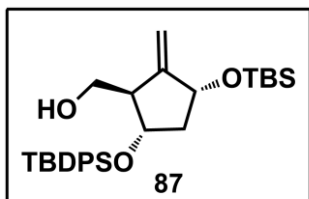


Entrada	R	R'	MP	Rdt. (%)	r.d. ^a	Prod. El. (%)	Conv. 100%
1	TBDPS	TBDPS	75	8	≥ 97:3	N.D.	No
2	TBS	Ac	72	40	96:4	13	Sí
3	TBS	TBDPS	70	43	≥ 97:3	18	Sí
4	Bz	TBS	74	49	90:10	25	Sí
5	TBDPS	TBS	71	0 – 10 ^b	N.D.	23	No
6	TBS	TBS	6	50	95:5	20	Sí
7	TIPS	Ac	73	0	-	-	Sí
8	TIPS	H	82	0	-	-	Sí

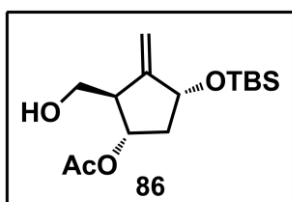
^a R.d. determinada per RMN de ¹H sobre el compost aïllat.

^b Producte no aïllat.

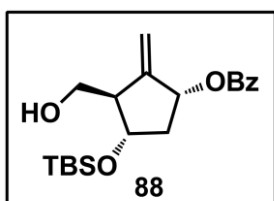
Taula 68



[(1*R*,3*R*,5*S*)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-(*tert*-butildifenilsililoxi)-2-metilenciclopentil]metanol (**87**). Oli groc. **R_f** (Hexà:AcOEt 80:20) = 0.54. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.73-7.65 (4H, m, 4 × C₆H₅), 7.47-7.35 (6H, m, 6 × C₆H₅), 5.17 (1H, t, *J* = 2.3 Hz, C=CH_xH_y), 4.99 (1H, t, *J* = 2.3 Hz, C=CH_xH_y), 4.18-4.09 (1H, m, CH₂OTBS), 4.02 (1H, dt, *J* = 9.5, 6.7 Hz, CH₂OTBDPS), 3.60 (1H, dd, *J* = 11.1, 4.8 Hz, CH_xH_yOH), 3.49 (1H, dd, *J* = 11.1, 4.5 Hz, CH_xH_yOH), 2.75-2.71 (1H, m, CH₂CH₂OH), 2.01-1.92 (1H, m, CH_xH_y), 1.63 (1H, dt, *J* = 11.4, 9.5 Hz, CH_xH_y), 1.06 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.86 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.00 (3H, s, SiCH₃), -0.02 (3H, s, SiCH₃). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 152.2, 135.8, 135.8, 134.0, 133.8, 130.8, 129.8, 129.7, 127.8, 127.7, 127.6, 108.0, 72.2, 71.3, 62.5, 53.4, 43.5, 26.9, 25.8, 19.1, 18.1, -4.6, -4.8.

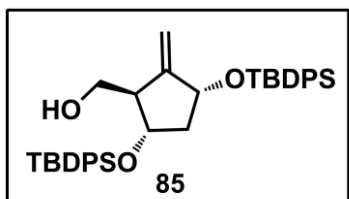


Acetat de (1*S*,2*R*,4*R*)-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(hidroximetil)-3-metilenciclopentil (**86**). Oli groc pàl·lid. **R_f** (Hexà:AcOEt 80:20) = 0.14. **[α]_D** = -43.5 (*c* 1.0, CHCl₃). **IR (Film) (cm⁻¹)**: 3447, 3085, 2955, 1734. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 5.24 (1H, t, *J* = 2.3 Hz, C=CH_xH_y), 5.1 (1H, t, *J* = 2.3 Hz, C=CH_xH_y), 4.99 (1H, dt, *J* = 8.4, 6.4 Hz, CHOAc), 4.42 (1H, m CH₂OTBS), 3.70 (2H, t, *J* = 5.8 Hz, CH₂OH), 2.84-2.73 (1H, m, CH₂CH₂OH), 2.48-2.38 (1H, m, CH_xH_y), 2.07 (3H, s, COCH₃), 1.81-1.69 (1H, m, CH_xH_y), 0.91 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.10 (3H, s, SiCH₃), 0.09 (3H, s, SiCH₃). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 171.7, 151.5, 108.8, 73.3, 72.5, 63.5, 50.8, 40.3, 25.7, 21.1, 18.1, -4.6, -4.8.



Benzoat de (1*R*,3*R*,4*S*)-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-(hidroximetil)-2-metilenciclopentil (**88**). Oli groc. **R_f** (Hexà:AcOEt 80:20) = 0.22. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.10-8.04 (2H, m, C₆H₅), 7.61-7.53 (1H, m, C₆H₅), 7.49-7.40 (2H, m, C₆H₅), 5.66-5.61 (1H, m, CH₂OBz), 5.37 (1H, t, *J* = 2.4 Hz, C=CH_xH_y), 5.19 (1H, t, *J* = 2.4 Hz, C=CH_xH_y), 4.19-4.10 (1H, m, CH₂OTBS),

3.86-3.80 (2H, m, CH₂OH), 2.81-2.71 (1H, m, CHCH₂OH), 2.64-2.55 (1H, m, CH_xH_y), 1.83 (1H, dt, *J* = 12.7, 8.4 Hz, CH_xH_y), 0.90 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.11 (3H, s, SiCH₃), 0.09 (1H, s, SiCH₃). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 166.3, 147.5, 132.9, 130.1, 129.6, 128.2, 111.8, 74.0, 72.0, 62.3, 53.3, 40.3, 25.7, 17.8, -4.4, -4.9.



((1*R*,3*R*,5*S*)-3,5-bis(*tert*-butildifenilsililoxy)-2-metilenciclopentil)metanol (**85**). Semisòlid groc. **R_f** (Hexà:AcOEt 90:10) = 0.10. **[α]_D** = -20.8 (*c* 1.0, CHCl₃). **IR (Film) (cm⁻¹):** 3435, 3072 2930. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.63-7.54 (8H, m, 8 × C₆H₅), 7.45-7.28 (12H, m, 12 × C₆H₅), 5.21 (1H, t, *J* = 2.1 Hz, C=CH_xH_y), 4.97 (1H, t, *J* = 2.1 Hz, C=CH_xH_y), 4.21-4.13 (1H, m, CHOTBDPS), 3.79 (1H, dt, *J* = 9.0, 6.7 Hz, CHOTBDPS), 3.53-3.45 (1H, m, CH_xH_yOH), 3.41-3.32 (1H, m, CH_xH_yOH), 2.71 (1H, m, CHCH₂OH), 1.75-1.62 (2H, m, CH₂), 1.04 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 1.01 (9H, s, SiC(CH₃)₃).

2.5. Optimització de variables de la reacció de ciclació estequiomètrica

2.5.1. Estabilitat dels compostos implicats en la reacció

2.5.1.1. Estabilitat versus Zn

Sobre una solució del corresponent compost X (0.14 mmol) en THF anhidre desoxigenat (0.15 mL) s'addicionà per càrrega en sec Zn en pols activada (0.130 g, 0.84 mmol). La suspensió resultant s'agità a temperatura ambient durant 5 h sense observar degradació de cap dels compostos estudiats (**72**, **90**, **43**, **86**). El seguiment de la reacció és realitzà per CCF amb patró.

2.5.1.2. Estabilitat versus ZnCl₂

Sobre una solució del corresponent compost X (0.14 mmol) en THF anhidre desoxigenat (0.15 mL) s'addicionà per càrrega en sec Zn en pols activada (0.065 g, 0.42 mmol).

A continuació s'addicionà gota a gota una solució 0.5 M de ZnCl_2 (0.22 mL, 0.11 mmol). La suspensió resultant s'agità a temperatura ambient durant 15 h. Tots els compostos estudiats (**72**, **90**, **43**, **86**) presentaren bona estabilitat.

2.5.2. Proves d'optimització

2.5.2.1. Velocitat d'addició de la solució de radical

El procediment experimental descrit anteriorment a l'apartat **2.4.** es repetí amb el compost **72** variant el temps d'addició del radical entre 2 – 5 h. No s'observaren diferències significatives en el rendiment i perfil de la reacció.

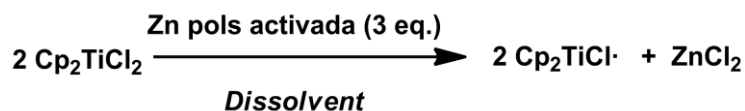
2.5.2.2. Metall

El procediment experimental descrit anteriorment a l'apartat **2.4.** es repetí amb el compost **72** variant el metall reductor (Zn o Mn). No s'observaren diferències significatives en el rendiment i perfil de la reacció.

2.5.2.3. Dissolvent de la reacció

2.5.2.3.1. Proves de formació del radical

Es preparà una solució de Cp_2TiCl_2 (0.200 g, 0.80 mmol) i Zn en pols activada (0.158 g, 2.41 mmol) en el dissolvent anhidre *D* (10 mL) prèviament desoxigenat amb N_2 durant 10 – 15 min, a temperatura ambient i sota atmosfera de N_2 . La mescla resultant s'agità durant 15 h observant el temps necessari per al canvi de color de vermell vi a verd-groc fosc (t_{form}) i si la solució era estable durant 15 h. Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la Taula 69.



Entrada	Dissolvent	Formació radical	t_{form} (min)	Estable 15 h
1	THF	Sí	1 – 5	Sí
2	2-MeTHF	Sí	1 – 5	Sí
3	AcOEt	Sí	10 – 20	Sí
4	Dioxà	Sí	20 – 30	Sí
5	Acetonitril	Sí	30 – 45	Sí
6	CH ₂ Cl ₂	Sí	20	Dubtós
7	MeOH	Sí	30 – 45	No
8	Toluè	No	-	-
9	TBME	No	-	-

Taula 69

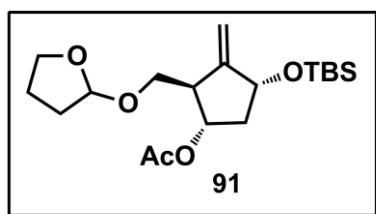
2.5.2.3.2. Reacció de ciclació en AcOEt

Es repetí el procediment descrit a l'apartat 2.4. utilitzant AcOEt com a dissolvent. Així, s'obtingué el compost **86** amb un rendiment del 30% i una r.d. de 85:15.

2.5.2.4. Transformació de la impuresa **91** a producte **86**

2.5.2.4.1. Aïllament de l'acetat de (1S,2R,4R)-4-(tert-butildimetilsililoxi)-3-metilen-2-[[tetrahidrofuran-2-il]oxi]metilciclopentil (**91**)

La purificació per cromatografia en columna en gel de sílice (càrrega en sec, hexà:AcOEt de 95:5 a 80:20) d'un cru de reacció permeté aïllar el compost (**91**).



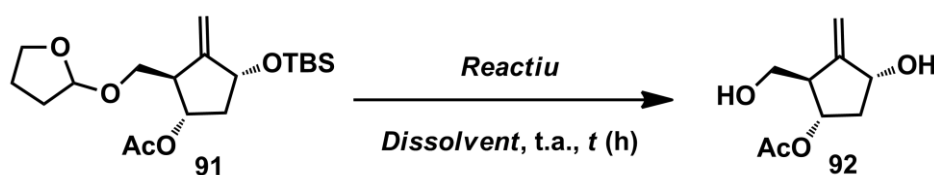
91. Oli incolor. **Rf** (Hexà:AcOEt 60:40) = 0.64. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 5.18-5.13 (1H, m, CH=CH_xH_y), 5.11-5.02 (2H, m, OCH(O), CH=CH_xH_y), 5.02-4.91 (1H, m, CHOAc), 4.47-4.37 (1H, m, CHOTBS), 3.91-3.64 (3H, m, CH₂CH₂(O), CHCH_xH_yO), 3.44 (1H, ddd, *J* = 15.3, 9.5, 5.3 Hz, CHCH_xH_yO), 2.89-2.79 (1H,

m, $\text{CHCH}_x\text{H}_y\text{O}$), 2.53-2.40 (1H, m, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CHOTBS}$), 2.03 (3H, s, COCH_3), 1.94-1.77 (4H, m, CH_2CH_2), 1.67-1.57 (1H, m, $\text{CH}_x\text{H}_y\text{CHOTBS}$), 0.91 (9H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.09 (3H, s, SiCH_3), 0.07 (3H, s, SiCH_3).

2.5.2.4.2. Intents de desprotecció selectiva de l'acetal **91**

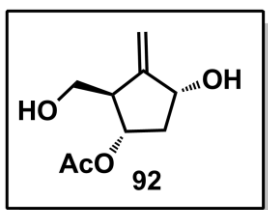
Sobre una solució de **91** (0.100 g, 0.27 mmol) en el dissolvent *D* (mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N_2 , s'addicionà el *reactiu* (mL o mmol). La solució resultant s'agità a temperatura ambient un temps *t*.

A continuació s'addicionà TBME (5 mL) i es neutralitzà el pH. Les fases es decantaren i la fase aquosa s'extragué amb TBME (5 mL). S'adjuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'evaporaren els volàtils. El residu obtingut es purificà mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt de 90:10 a 60:40). Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la Taula 70.



Entrada	<i>D</i> (mL)	<i>Reactiu</i>	<i>t</i> (h)	Producte obtingut	Rdt. (%)
1	THF (3 mL)	HCl 0.02 M (3 mL)	3	91	0
2	THF (3 mL)	HCl 0.25 M (3 mL)	1	92	63
3	THF (1.5 mL)	Tampó pH 5 (1.5 mL)	3	91	0
4	THF (1.5 mL)	Tampó pH 3 (1.5 mL)	3	91	0
5	MeOH (1.5 mL)	TsOH (0.12 mmol)	0.25	92	54

Taula 70



Acetat de (1S,2R,4R)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-3-metilenciclopentil (**92**). Oli groc. **R_f** (Hexà:AcOEt 60:40) = 0.10. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 5.35-5.32 (1H, t, *J* = 2.1 Hz, CH=CH_xH_y), 5.12 (1H, t, *J* = 2.1 Hz, CH=CH_xH_y), 5.06 (1H, dt, *J* = 6.2, 4.8 Hz, CH₂OAc), 4.49-4.42 (1H, m, CH₂OH), 3.65 (2H, ddd, *J* = 17.8, 11.2, 5.8 Hz, CH₂OH), 2.85-2.77 (1H, m, CHCH₂OH), 2.40 (1H, dt, *J* = 13.3, 6.2 Hz, CH_xH_y), 2.05 (3H, s, COCH₃), 1.80 (1H, m, CH_xH_y). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 171.4, 152.2, 110.5, 75.0, 73.1, 63.3, 51.3, 39.8, 21.2.

2.5.2.4.3. Desprotecció selectiva de l'acetal **91**

Sobre una solució de **91** (0.024 g, 0.07 mmol) en Et₂O anhidre (0.8 mL) a temperatura ambient sota atmosfera de N₂, s'addicionà MgBr₂ (0.036 g, 0.21 mmol). La solució resultant s'agità a temperatura ambient durant 6 h.

A continuació es filtrà el sòlid en suspensió i s'evaporaren els volàtils. El residu resultant es purificà mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt de 90:10 a 60:40) amb què s'obtingueren 0.014 g (72%) de **86**.

2.6. Reacció de ciclació radicalària catalítica

2.6.1. Ciclació radicalària catalítica de **72**. Sistema Metall/colidina·HCl

2.6.1.1. Procediment general. Entrada 1 de la Taula 71

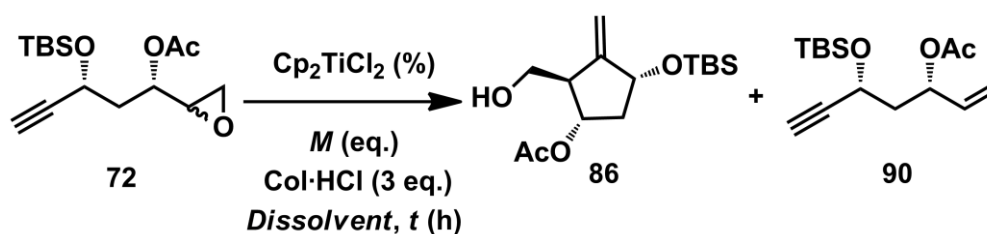
Sobre una solució de **72** (1.000 g, 3.35 mmol) en THF anhidre desoxigenat (33.5 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N₂, s'addicionà per càrrega en sec sota corrent de N₂ colidina·HCl anhidre (1.584 g, 10.05 mmol), Cp₂TiCl₂ (0.166 g, 0.67 mmol) i Mn en pols (0.368 g, 6.70 mmol). La suspensió resultant s'agità a temperatura ambient durant 4 h i es filtrà a través de Celite®.

La Celite® es rentà amb TBME (20 mL). S'adjuntaren les fases orgàniques i es rentaren amb HCl 2 M (2 × 10 mL), H₂O (10 mL) i una solució saturada de NaHCO₃ (10 mL).

La fase orgànica resultant s'assecà amb MgSO₄ anhidre i s'evaporaren els volàtils. L'oli resultant (1.150 g) es purificà mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt de 90:10 a 60:40) amb què s'obtingueren 0.420 g (42%) de **86**.

2.6.1.2. Altres proves

El procediment experimental descrit a l'apartat 2.6.1.1. es repetí variant la quantitat de Cp₂TiCl₂, el dissolvent i la quantitat i tipus de metall. Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la Taula 71.



Entrada	Cp ₂ TiCl ₂ (%)	Dissolvent	<i>M</i> (eq.)	<i>t</i> (h)	Rdt. (%)	r.d.	90 (%)
1	20	THF	Mn ^a (2)	4	42	≥ 95:5	7
2	30	THF	Mn ^a (3)	15	38	≥ 95:5	8
3	20	THF	Mn ^b (2)	15	39	≥ 95:5	10
4	4 × 5	THF	Mn ^b (2)	20	32	≥ 95:5	11
5	20	AcOEt	Mn ^b (2)	15	0	-	-
6	20	AcOEt	Zn ^b (2)	15	0	-	-

^a Estat físic del metall: trossos.

^b Estat físic del metall: pols activada.

Taula 71

Nota:

El procediment experimental descrit (entrada 1 de la Taula 71) es repetí amb l'epòxid **6** amb què s'obtinguè un 41% del producte de ciclació **7**.

2.6.2. Ciclació radicalària catalítica de **72**. Sistema Metall/colidina/TMSCl

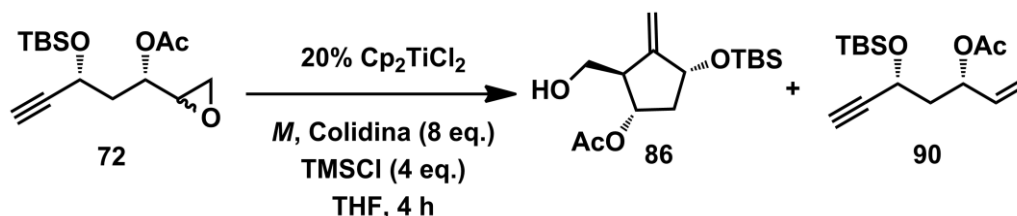
2.6.2.1. Procediment general. Entrada 2 de la Taula 72

S'addicionà THF anhidre desoxigenat (30 mL) sobre Cp_2TiCl_2 (0.630 g, 2.52 mmol) i Zn en pols activada (2.470 g, 37.80 mmol) a temperatura ambient i sota atmosfera de N_2 . La mescla vermella resultant s'agità 20 min observant com es tornà de color verd-groc fosc. A continuació s'afegí una solució de **72** (3.760 g, 12.60 mmol) i colidina anhidra (13.20 mL, 100.80 mmol) en THF anhidre desoxigenat (70 + 25 mL). Sobre la mescla resultant s'addicionà lentament gota a gota TMSCl (6.40 mL, 50.40 mmol). La solució resultant s'agità durant 4 h i es filtrà per Celite®.

A continuació es rentà la Celite® amb TBME (75 mL). S'adjuntaren les fases orgàniques i es tractaren amb HCl 2 M fins a pH = 1.5. La mescla resultant s'agità durant 15 min. Es decantà la fase orgànica, es rentà amb H_2O (30 mL), s'assecà amb MgSO_4 anhidre i s'evaporaren els volàtils. L'oli resultant (3.200 g) es purificà per cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt de 90:10 a 60:40) amb què s'obtingueren 1.420 g (38%) de **86**.

2.6.2.2. Altres proves

El procediment experimental descrit a l'apartat anterior es repetí variant la qualitat de colidina (comercial o comercial destil·lada) i la quantitat i tipus de metall. Els resultats es resumeixen a la Taula 72.



Entrada	M (eq.)	colidina	Rdt. (%)	r.d. ^a	90 (%)
1	Zn pols (3)	destil·lada	38	≥ 95:5	8
2	Zn pols (3)	comercial	38	≥ 95:5	5
3	Mn pols (2)	comercial	36	≥ 95:5	5

^a R.d. determinada per RMN de ¹H.

Taula 72

2.6.3. Reacció de ciclació catalítica finalitzada per transferència d'hidrogen

2.6.3.1. Procediment general amb hidroclorur de colidina

Sobre una suspensió d'hidroclorur de colidina (1.850 g, 10.72 mmol), Mn en pols (0.442 g, 8.04 mmol), IrCl(CO)(PPh₃)₂ (0.104 g, 0.13 mmol) i Cp₂TiCl₂ (0.133 g, 0.54 mmol) en THF anhidre desoxigenat (13 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de H₂, s'addicionà via cànula una solució de **72** (0.800 g, 2.68 mmol) en THF anhidre desoxigenat (11 + 3 mL). La mescla resultant s'agità a temperatura ambient sota atmosfera de H₂ (4 bars) durant 4 h.

A continuació es filtrà a través de Celite® i aquesta es rentà amb TBME (20 mL). S'adjuntaren les fases orgàniques i es rentaren amb HCl 2 M (2 × 10 mL) i H₂O (2 × 10 mL), s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'evaporaren els volàtils. L'anàlisi per RMN de ¹H del residu obtingut permeté estimar el rendiment de **86** en un 47%.

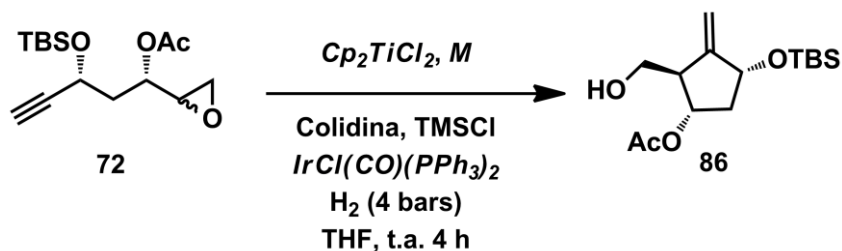
2.6.3.2. Procediment general amb colidina/TMSCl. Entrada 6 de la Taula 73

Sobre una suspensió de Mn en pols (0.550 g, 10.05 mmol), IrCl(CO)(PPh₃)₂ (0.260 g, 0.34 mmol) en THF anhidre desoxigenat (15 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de H₂, s'addicionà via cànula una solució de **72** (1.000 g, 3.35 mmol) i colidina anhidra (3.50 mL, 26.80 mmol) en THF anhidre desoxigenat (18 + 4 mL). A continuació s'addicionà gota a gota TMSCl (1.70 mL, 13.40 mmol). Sobre la mescla resultant s'addicionà una solució de Cp₂TiCl₂ (0.167 g, 0.67 mmol) en THF anhidre desoxigenat (10 + 2 mL). La mescla de reacció s'agità a temperatura ambient sota atmosfera de H₂ (4 bars) durant 4 h.

S'addicionà H₂O (5 mL) i s'agità durant 10 min. A continuació es filtrà per Celite® i aquesta es rentà amb TBME (5 mL). S'adjuntaren les fases orgàniques i es tractaren amb HCl 2 M fins a pH = 1.5. La mescla resultant s'agità durant 15 min. Es decantà la fase orgànica, es rentà amb H₂O (10 mL), s'assecà amb MgSO₄ anhidre i s'evaporaren els volàtils amb què s'obtingueren 1.383 g d'un oli marró. L'anàlisi per RMN de ¹H del residu obtingut permeté estimar el rendiment de **86** en un 58%.

2.6.3.2.1. Altres proves

El procediment descrit a l'apartat 2.6.3.2. es repetí variant el metall *M* (3 equivalents), el percentatge molar de IrCl(CO)(PPh₃)₂ (*Ir.* (%)) i Cp₂TiCl₂, els equivalents de colidina i els equivalents de TMSCl. Els resultats obtinguts es resumeixen a la Taula 73.



Entrada	Cp ₂ TiCl ₂ (%)	<i>M</i>	Colidina (eq.)	TMSCl (eq.)	<i>Ir.</i> (%)	Rdt. (%) ^a
1	20	Zn	8	4	5	51
2	20	Mn	8	4	5	49
3	10	Zn	8	4	5	21
4	20	Zn	5	2.5	5	48
5	20	Zn	2	1	5	34
6	20	Mn	8	4	10	58
7	20	Mn	8	4	20	56
8	110	Mn	0	0	5	42

^a Rendiment determinat per RMN de ¹H sobre el cru de reacció.

Taula 73

2.7. Estudi de la reacció de Mitsunobu

2.7.1. Preparació de 51

2.7.1.1. Obtenció de 49

S'addicionà lentament NEt₃ anhidra (1.44 mL, 10.54 mmol) sobre una solució de **86** (2.260 g, 7.53 mmol) i DMAPcat. en CH₂Cl₂ anhidre (15 mL) a 0 °C i sota atmosfera de N₂. A continuació s'addicionà Ac₂O (0.92 mL, 9.79 mmol) i la solució resultant s'agità a temperatura ambient durant 1 h.

S'addicionà una solució saturada de NH₄Cl (15 mL) i s'agità a temperatura ambient durant 10 min. Es decantà la fase orgànica i la fase aquosa s'extragué amb CH₂Cl₂ (20 mL). Les fases orgàniques s'adjuntaren i es rentaren amb una solució saturada de NaHCO₃ (15 mL).

La fase aquosa bàsica es rentà amb CH₂Cl₂ (10 mL). S'adjuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'evaporaren els volàtils amb què s'obtingueren 2.430 g (94%) de **49** amb elevada puresa sense necessitat de cap tipus de purificació addicional.

2.7.1.2. Obtenció de **51**

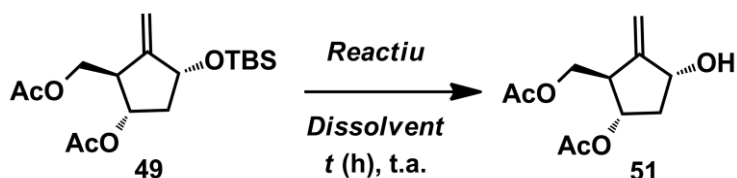
2.7.1.2.1. Procediment general. Entrada 2 de la Taula 74

Sobre una solució de **49** (1.923 g, 5.61 mmol) en THF:Piridina anhidre (2.5:1, 12.6 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N₂, s'addicionà lentament gota a gota HF·Pir 70% (2.80 mL, 20.17 mmol). La solució resultant s'agità a temperatura ambient durant 2.5 h.

A continuació s'addicionà AcOEt (20 mL) i HCl 2 M (5 mL) i s'agità durant 10 min. Es decantaren les fases i la fase aquosa s'extragué amb AcOEt (3 × 10 mL). Les fases orgàniques s'adjuntaren i es rentaren amb una solució saturada de NaHCO₃ (5 mL). La fase aquosa bàsica s'extragué amb AcOEt (2 × 10 mL). S'adjuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'evaporaren els volàtils obtenint un oli groc (1.436 g). El residu resultant es purificà per cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 50:50) amb què s'obtingueren 1.179 g (92%) de **51**.

2.7.1.2.2. Altres proves

El procediment descrit a l'apartat **2.7.1.2.1.** es repetí variant el dissolvent *D* i el *reactiu* desililant. Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la Taula 74.



Entrada	Dissolvent	Reactiu	t (h)	Subprod.	Rdt. (%)
1	THF	TBAF (1.2 eq.)	1	No	95
2	THF/Pir	HF·Pir (3.5 eq.)	2	No	92
3 ^a	MeOH	(+)-CSA (5%)	4	Sí	90 – 95
4 ^a	MeOH	(+)-CSA (10%)	2	Sí	90 – 95

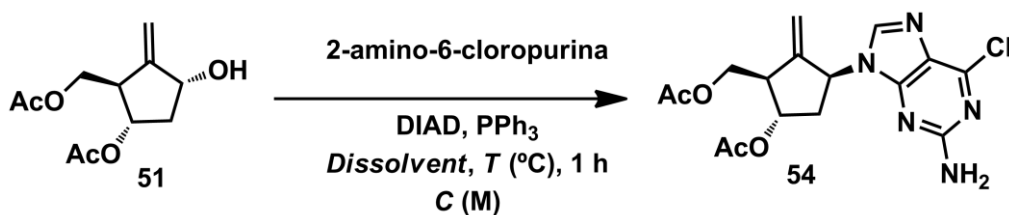
^a El tractament es realitzà per neutralització del pH del cru de reacció amb una solució saturada de NaHCO₃ i extracció amb TBME.

Taula 74

2.7.2. Procediment general per la reacció de Mitsunobu de **51**

Sobre una solució de **51** (0.200 g, 0.88 mmol) i trifenilfosfina (0.343 g, 1.31 mmol) en THF anhidre (*X* mL) a 0 °C i sota atmosfera de N₂, s'addicionà via cànula una suspensió de 2-amino-6-cloropurina (0.222 g, 1.31 mmol) en DMF anhidra (*X* mL). La mescla resultant es refredà a la temperatura de treball *T*. A continuació s'addicionà lentament gota a gota DIAD (0.26 mL, 1.31 mmol). La mescla de reacció s'agità durant 1 h a la temperatura de treball *T*. A continuació es deixà evolucionar la temperatura fins temperatura ambient i seguidament s'addicionà TBME (20 mL), es rentà amb NaOH 0.1 M (2 mL) i H₂O (5 mL). La fase orgànica resultant s'assecà amb MgSO₄ anhidre i s'evaporà el dissolvent.

L'oli resultant es purificà mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt de 40:60 a 30:70) amb què s'obtingué **54**. Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la Taula 75.



Entrada	THF (mL)	DMF (mL)	C (M)	T (°C)	Rdt. (%)
1 ^a	9	0	0.1	-20	25
2	0	9	0.1	-40	35
3 ^a	44	0	0.02	-20	44
4	39	5	0.02	-20	44 – 55
5	39	5	0.02	-40	55

^a En aquest cas la nucleobase fou carregada juntament amb la trifenilfosfina.

Taula 75

2.7.3. Modificació del procediment experimental

Sobre una suspensió de trifenilfosfina (0.805 g, 3.07 mmol) i 2-amino-6-cloropurina (0.520 g, 3.07 mmol) en THF anhidre (57 mL) a -10 °C sota atmosfera de N₂, s'addicionà lentament gota a gota DIAD (0.61 mL, 3.07 mmol).

A continuació s'addicionà una solució de **51** (0.350 g, 1.53 mmol) en THF anhidre (15 + 5 mL) durant 30 min. La mescla resultant s'agità a -10 °C durant 1 h i a 0 °C durant 1 h.

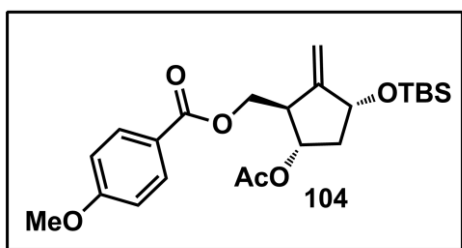
A continuació el cru de reacció es filtrà i el sòlid filtrat es rentà amb TBME (5 mL). S'evaporaren els volàtils i el residu resultant es purificà mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt de 40:60 a 30:70) amb què s'obtingueren 0.348 g (60%) de **54** lleugerament impurificat amb òxid de trifenilfosfina.

2.8. Preparació d'anàlegs de 49

2.8.1. Obtenció del 4-metoxibenzoat de [(1R,3R,5S)-5-acetoxi-3-(tert-butildimetilsililoxi)-2-metilenciclopentil]metil (104)

S'addicionà lentament NEt_3 anhidra (0.32 mL, 2.33 mmol) sobre una solució de **86** (0.500 g, 1.66 mmol) i DMAPcat. en CH_2Cl_2 anhidre (5 mL) a 0 °C i sota atmosfera de N_2 . A continuació s'addicionà gota a gota una solució de clorur de *p*-metoxibenzoïl (0.250 g, 2.00 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (2 + 1 mL) i la solució resultant s'agità a temperatura ambient durant 2 h.

S'addicionà una solució saturada de NH_4Cl (5 mL) i s'agità a temperatura ambient durant 10 min. Es decantà la fase orgànica i la fase aquosa s'extragué novament amb CH_2Cl_2 (5 mL). Les fases orgàniques s'adjuntaren i es rentaren amb una solució de NaHCO_3 10% (5 mL), s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren 0.894 g. L'oli resultant es purificà per cromatografia en columna en gel de sílice (heptà:AcOEt 90:10) amb què s'obtingueren 0.603 g (84%) de **104**.



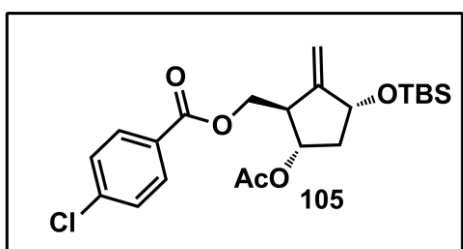
104. Oli incolor. **R_f** (Hexà:AcOEt 60:40) = 0.75. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.99-7.92 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, 2 × C₆H₄OMe), 6.91 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, 2 × C₆H₄OMe), 5.24 (1H, bs, C=CH_xH_y), 5.12 (1H, bs, C=CH_xH_y), 5.03 (1H, q, $J = 7.4$ Hz, CH₂HOAc), 4.54-4.47 (1H, m, CH₂OTBS), 4.46-4.30 (2H, m, CH₂OCO), 3.86 (3H, s, OCH₃), 3.16-3.07 (1H, m, CH₂CH₂OCO), 2.59-2.47 (1H, m, CH_xH_y), 1.97 (3H, s, COCH₃), 1.70-1.63 (1H, m, CH_xH_y), 0.90 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.09 (3H, s, SiCH₃), 0.08 (3H, s, SiCH₃).

2.8.2. Obtenció del 4-clorobenzoat de [(1R,3R,5S)-5-acetoxi-3-(tert-butildimetilsililoxi)-2-metilenciclopentil]metil (105)

S'addicionà lentament NEt_3 anhidra (0.32 mL, 2.33 mmol) sobre una solució de **86** (0.500 g, 1.66 mmol) i DMAPcat. en CH_2Cl_2 anhidre (5 mL) a 0 °C i sota atmosfera de N_2 .

A continuació s'addicionà gota a gota clorur de *p*-clorobenzoïl (0.26 mL, 2.00 mmol) i la solució resultant s'agità a temperatura ambient durant 1 h.

S'addicionà una solució saturada de NH₄Cl (5 mL) i s'agità a temperatura ambient durant 10 min. Es decantà la fase orgànica i la fase aquosa s'extragué novament amb CH₂Cl₂ (15 mL). Les fases orgàniques s'adjuntaren i es rentaren amb una solució de NaHCO₃ 1% (30 mL), s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'evaporà el dissolvent. L'oli resultant es purificà per cromatografia en columna en gel de sílice (heptà:AcOEt 90:10) amb què s'obtingueren 0.520 g (71%) de **105**.



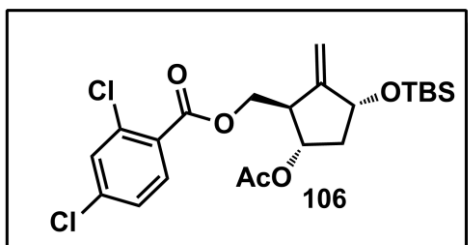
105. Oli groc. R_f (Hexà:AcOEt 80:20) = 0.36. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (2H, dd, *J* = 8.4, 1.1 Hz, 2 × C₆H₄), 7.46-7.37 (2H, m, 2 × C₆H₄), 5.25 (1H, t, *J* = 2.2 C=CH_xH_y), 5.12 (1H, t, *J* = 2.2, C=CH_xH_y), 5.08-4.98 (1H, m, CH₂OAc), 4.43 (3H, m, CH₂OTBS, CH₂OCO), 3.13-3.10 (1H, m, CH₂CH₂OCO), 2.60-2.46 (1H, m, CH_xH_y), 1.98 (3H, s, COCH₃), 1.69 (1H, dt, *J* = 12.4, 8.9 Hz, CH_xH_y), 0.91 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.10 (3H, s, SiCH₃), 0.08 (3H, s, SiCH₃).

2.8.3. Obtenció del 2,4-diclorobenzoat de [(1*R*,3*R*,5*S*)-5-acetoxi-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-metilenciclopentil]metil (**106**)

S'addicionà lentament NEt₃ anhidra (0.20 mL, 1.47 mmol) sobre una solució de **86** (0.315 g, 1.66 mmol) i DMAPcat. en CH₂Cl₂ anhidre (5 mL) a 0 °C i sota atmosfera de N₂. A continuació s'addicionà gota a gota clorur de 2,4-diclorobenzoïl (0.18 mL, 1.26 mmol) i la solució resultant s'agità a temperatura ambient durant 1.5 h.

S'addicionà una solució saturada de NH₄Cl (5 mL) i s'agità a temperatura ambient durant 10 min. Es decantà la fase orgànica i la fase aquosa s'extragué novament amb CH₂Cl₂ (5 mL).

Les fases orgàniques s'adjuntaren, es rentaren amb una solució de NaHCO₃ 5% (5 mL), s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren 0.658 g. El rendiment (80%) s'estimà per RMN de ¹H a partir del cru.

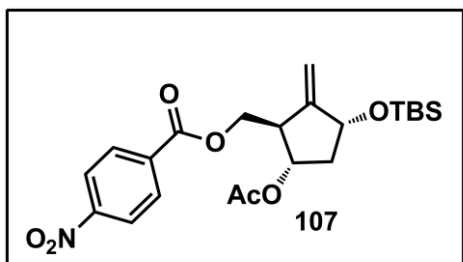


106. Oli groc. R_f (Hexà:AcOEt 80:20) = 0.30. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, C₆H₃Cl₂), 7.46 (1H, d, *J* = 2.1 Hz, C₆H₃Cl₂), 7.29 (1H, dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, C₆H₃Cl₂), 5.25 (1H, t, *J* = 2.3 Hz, C=CH_xH_y), 5.11 (1H, t, *J* = 2.3 Hz, C=CH_xH_y), 5.03 (1H, dt, *J* = 8.5, 6.6 Hz, CH₂OAc), 4.49-4.37 (3H, m, CH₂OTBS, CH₂OCO), 3.14-3.04 (1H, m, CHCH₂OCO), 2.51 (1H, dt, *J* = 15.4, 6.6 Hz, CH_xH_y), 2.00 (3H, s, COCH₃), 1.73-1.62 (1H, m, CH_xH_y), 0.90 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.08 (3H, s, SiCH₃), 0.07 (3H, s, SiCH₃).

2.8.4. Obtenció del 4-nitrobenzoat de [(1*R*,3*R*,5*S*)-5-acetoxi-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-metilenciclopentil]metil (**107**)

S'addicionà lentament NEt₃ anhidra (0.65 mL, 3.33 mmol) sobre una solució de **86** (1.000 g, 3.33 mmol) i DMAP cat. en CH₂Cl₂ anhidre (9 mL) a 0 °C i sota atmosfera de N₂. A continuació s'addicionà gota a gota una solució de clorur de *p*-nitrobenzoïl (0.740 g, 3.99 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (3 + 1 mL). La solució resultant s'agità a temperatura ambient durant 2 h.

S'addicionà una solució saturada de NH₄Cl (10 mL) i s'agità a temperatura ambient durant 10 min. Es decantà i la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren 1.440 g. L'oli resultant es purificà per cromatografia en columna en gel de sílice (heptà:AcOEt 90:10) amb què s'obtingueren 1.102 g (74%) de **107** com a sòlid blanc.



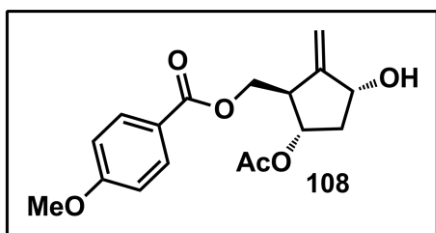
107. Sòlid blanc. **Rf** (Hexà:AcOEt 80:20) = 0.37. $[\alpha]_D = -8.6$ (c 1.0, CHCl_3). **IR** (**KBr**) (cm^{-1}): 3434, 2956, 2935, 2858, 1733, 1712. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31-8.13 (4H m, $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$), 5.27 (1H, t, $J = 2.3$ Hz, $\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 5.13 (1H, t, $J = 2.3$ Hz, $\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 5.05 (1H, dt, $J = 8.4, 6.6$ Hz, CHOAc), 4.48 (3H, m, CHOTBS , $\text{CH}_2\text{OBzNO}_2$), 3.18-3.08 (1H, m, $\text{CHCH}_2\text{OBzNO}_2$), 2.59-2.44 (1H, m, CH_xH_y), 1.99 (3H, s, COCH_3), 1.79-1.64 (1H, m, CH_xH_y), 0.91 (9H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.10 (3H, s, SiCH_3), 0.09 (3H, s, SiCH_3). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 170.9, 164.6, 150.8, 150.5, 135.5, 130.8, 123.7, 110.1, 73.2, 72.6, 66.3, 46.9, 40.6, 25.9, 21.2, 18.3, -4.5, -4.7. **HRMS** (ESI): m/z 450.1947 $[\text{M} + \text{H}]^+$; calculat per a $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{NO}_7\text{Si}^+$: 450.1943.

2.9. Preparació d'anàlegs de 51

2.9.1. Obtenció del 4-metoxibenzoat de [(1R,3R,5S)-5-acetoxi-3-hidroxi-2-metilenciclopentil]metil (**108**)

Sobre una solució de **104** (0.603 g, 1.39 mmol) en MeOH anhidre (6 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N_2 , s'addicionà (+)-CSA (0.016 g, 0.07 mmol). La solució resultant s'agità a temperatura ambient durant 3 h.

A continuació, s'ajustà el pH a 6.5 amb una solució de NaHCO_3 1% i s'evaporà el dissolvent. Sobre el residu resultant s'addicionà TMBE (20 mL) i H_2O (10 mL). Es decantaren les fases. La fase orgànica s'assecà amb MgSO_4 anhidre i s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren 0.421 g (95%) de **108** amb elevada puresa sense necessitat de cap tipus de purificació addicional.



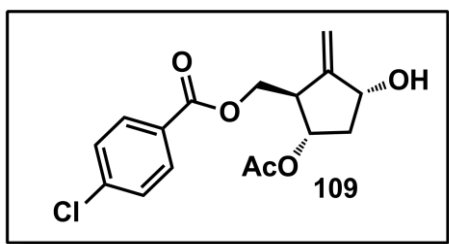
108. Oli incolor. **Rf** (Hexà:AcOEt 60:40) = 0.18. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03-7.91 (2H, m, $2 \times \text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$), 7.00-6.86 (2H, m, $2 \times \text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$), 5.40 (1H, t, $J = 2.4$, $\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 5.25 (1H, t, $J = 2.4$, $\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 5.16 (1H, q, $J = 5.6$ Hz, CHOAc), 4.57-4.54 (1H, m, CHOH), 4.46-4.23 (2H, m,

CH_2OCO), 3.86 (3H, s, OCH_3), 3.19-3.14 (1H, m, CHCH_2OCO) 2.60-2.46 (1H, m, CH_xH_y), 1.85-1.76 (1H, m, CH_xH_y).

2.9.2. Obtenció del 4-clorobenzoat de [(1R,3R,5S)-5-acetoxi-3-hidroxi-2-metilenciclopentil]metil (109)

Sobre una solució de **105** (0.520 g, 1.18 mmol) en MeOH anhidre (6 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N_2 , s'addicionà (+)-CSA (0.014 g, 0.06 mmol). La solució resultant s'agità a temperatura ambient durant 3 h.

A continuació, s'ajustà el pH a 6.5 amb una solució de NaHCO_3 1% i s'evaporà el MeOH. Sobre el residu resultant s'addicionà TMBE (5 mL) i H_2O (5 mL). Es decantaren les fases. La fase orgànica s'assecà amb MgSO_4 anhidre i s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren 0.370 g (96%) de **109** amb elevada puresa sense necessitat de cap tipus de purificació addicional.



109. Oli groc. **Rf** (Hexà:AcOEt 60:40) = 0.30.

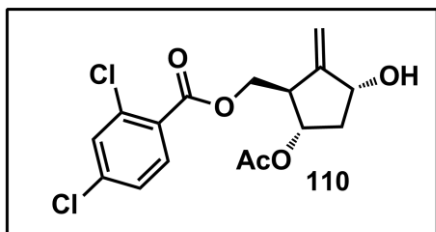
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (2H, dd, $J = 8.2, 0.5$ Hz, $2 \times \text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 7.42 (2H, dd, $J = 8.2, 0.5$ Hz, $2 \times \text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 5.41 (1H, bs, $\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 5.24 (1H, bs, $\text{C}=\text{CH}_x\text{H}_y$), 5.15

(1H, q, $J = 5.7$ Hz, CHOAc), 4.57-4.50 (1H, m, CHOH), 4.42-4.32 (2H, m, CH_2OCO), 3.19-3.14 (1H, m, CHCH_2OCO), 2.57-2.46 (1H, m, CH_xH_y), 2.01 (3H, s, COCH_3), 1.85-1.77 (1H, m, CH_xH_y).

2.9.3. Obtenció del 2,4-diclorobenzoat de [(1R,3R,5S)-5-acetoxi-3-hidroxi-2-metilenciclopentil]metil (110)

Sobre una solució de **106** (0.370 g, 0.84 mmol) en MeOH anhidre (5 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N_2 , s'addicionà (+)-CSA (0.019 g, 0.08 mmol). La solució resultant s'agità a temperatura ambient durant 4 h.

A continuació, s'ajustà el pH a 6.5 amb una solució de NaHCO₃ 1% i s'evaporà a sequedat. L'oli resultant es purificà per cromatografia en columna en gel de sílice (heptà:AcOEt 60:40) amb què s'obtingueren 0.160 g (60%) de **110**.

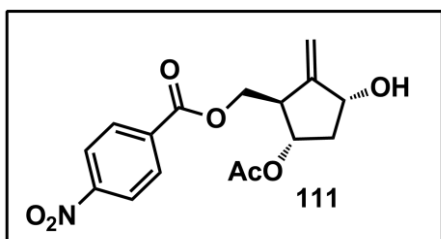


110. Oli incolor. **Rf** (Hexà:AcOEt 60:40) = 0.34. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.80 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, 1 × C₆H₃Cl₂), 7.48 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, 1 × C₆H₃Cl₂), 7.31 (1H, dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1 × C₆H₃Cl₂), 5.42 (1H, t, *J* = 2.3 Hz, C=CH_xH_y), 5.25 (1H, t, *J* = 2.3 Hz, C=CH_xH_y), 5.18-5.14 (1H, m, CH₂OH), 4.57-4.50 (1H, m, CH₂OH), 4.44-4.33 (2H, m, CHCH₂OCO), 3.20-3.12 (1H, m, CHCH₂OCO), 2.57-2.44 (1H, m, CH_xH_y), 2.03 (3H, s, COCH₃), 1.82 (1H, dtd, *J* = 13.8, 5.8, 0.8 Hz, CH_xH_y).

2.9.4. Obtenció del 4-nitrobenzoat de [(1*R*,3*R*,5*S*)-5-acetoxi-3-hidroxi-2-metilciclopentil]metil (**111**)

Sobre una solució de **107** (0.660 g, 1.47 mmol) en MeOH anhidre (7 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N₂, s'addicionà (+)-CSA (0.034 g, 0.15 mmol). La solució resultant s'agità a temperatura ambient durant 2 h.

A continuació, s'ajustà el pH a 6.5 amb una solució de NaHCO₃ 1% i s'evaporà a sequedat. L'oli resultant es purificà per cromatografia en columna en gel de sílice (heptà:AcOEt 60:40) amb què s'obtingueren 0.439 g (89%) de **111** com a sòlid blanc.



111. Sòlid blanc. **Rf** (Hexà:AcOEt 60:40) = 0.16. **[α]_D** = -32.7 (c 1.0, CHCl₃). **IR (KBr) (cm⁻¹)**: 3456, 1723. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.26-8.22 (4H, m, O₂NC₆H₄), 5.44 (1H, bs, C=CH_xH_y), 5.25 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, C=CH_xH_y), 5.17 (1H, q, *J* = 5.5 Hz, CH₂OH), 4.56-4.54 (1H, m, CH₂OH), 4.52-4.43 (1H, m, CH_xH_yOBzNO₂), 4.42-4.30 (1H, m, CH_xH_yOBzNO₂), 3.21-3.18 (1H, m, CHCH₂OBzNO₂), 2.53-2.49 (1H, m, CH_xH_y), 2.02 (3H, s, COCH₃), 1.85 (1H, dt, *J* = 12.4, 5.5 Hz, CH_xH_y). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 170.6,

164.6, 151.3, 150.8, 135.4, 130.9, 123.8, 112.3, 74.9, 73.2, 65.9, 47.9, 40.1, 21.3. **HRMS** (ESI): m/z 353.1328 $[M + NH_4]^+$; calculat per a $C_{16}H_{21}N_2O_7^+$: 353.1343.

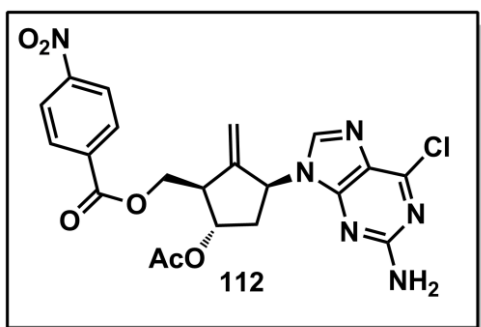
2.10. Preparació de 1

2.10.1. Reacció de Mitsunobu del compost 111

Sobre una suspensió de 2-amino-6-cloropurina (7.380 g, 43.54 mmol) i trifenilfosfina (11.400 g, 43.54 mmol) en THF anhidre (927 mL) a -10 °C i sota atmosfera de N_2 , s'addicionà lentament gota a gota DIAD (8.60 mL, 43.54 mmol). La mescla resultant s'agità durant 10 min i a continuació s'addicionà una solució de **111** (7.300 g, 21.77 mmol) en THF anhidre (145 + 15 mL) durant 1 h. La mescla resultant s'agità a -10 °C durant 4 h.

A continuació es filtrà i el sòlid filtrat es rentà amb THF (109 mL). La solució resultant es destil·là fins a un volum final de 150 mL. A continuació s'afegí isopropanol (440 mL) i la nova solució es destil·là fins que el THF residual fou eliminat. El cru resultant s'agità 2 h a temperatura ambient i 2 h a 0 °C.

La solució amb sòlid en suspensió es filtrà i el sòlid filtrat es rentà amb isopropanol (15 mL) i s'assecà a l'estufa de buit amb què s'obtingueren 6.510 g (61%, 95% puresa HPLC) del 4-nitrobenzoat de [(1*R*,3*S*,5*S*)-5-acetoxi-3-(2-amino-6-cloro-9*H*-purin-9-il)-2-metilenciclopentil]metil (**112**).



112. Sòlid groc pàl·lid. **R_f** (Hexà:AcOEt 30:70) = 0.40. **[α]_D** = +9.8 (c 1.0, $CHCl_3$). **IR (KBr) (cm⁻¹)**: 3500, 3265, 2974, 1728, 1714, 1614. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.28 (4H, dd, $J = 20.6, 8.9$ Hz, $O_2NC_6H_4$), 7.80 (1H, s, N=CH), 5.58–5.40 (2H, m, C=CH_xH_y, CH₂=CCHN), 5.35–5.30 (1H, m, CH₂OAc), 4.91 (1H, bs, C=CH_xH_y), 4.85 (1H, dd, $J = 11.4, 9.3$ Hz, CH_xH_yOBzNO₂), 4.62 (1H, dd, $J = 11.4, 6.3$ Hz, CH_xH_yOBzNO₂), 3.28–3.24 (1H, m, CHCH₂OBzNO₂), 2.85 (1H, ddd, $J = 14.3, 10.6, 5.2$ Hz, CH_xH_y), 2.42 (1H, dd, $J = 14.3, 8.1$ Hz, CH_xH_y), 2.08 (3H, s, COCH₃). **RMN de ¹³C (101 MHz,**

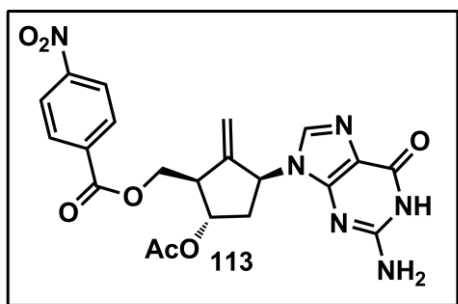
CDCl₃ δ 170.3, 165.0, 158.9, 153.1, 151.8, 150.8, 146.2, 141.9, 135.2, 130.9, 125.9, 123.9, 113.6, 74.6, 65.9, 57.4, 48.7, 35.5, 25.5, 21.3. **HRMS** (ESI): m/z 487.1132 [M + H]⁺; calculat per a C₂₁H₂₀ClN₆O₆⁺: 487.1127.

2.10.2. Hidròlisi final en dues etapes

2.10.2.1. Hidròlisi selectiva de la posició 6 de la nucleobase

Sobre una solució d'àcid fòrmic 80% p/p (126 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N₂, s'addicionà per càrrega en sec el compost **112** (6.300 g, 12.94 mmol). La suspensió resultant s'escalfà a 70 °C i s'agità durant 2 h.

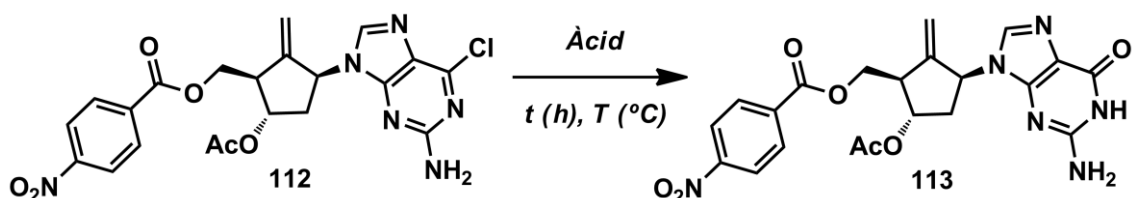
A continuació es deixà temperar fins a una temperatura inferior a 40 °C i s'evaporà la major part del dissolvent per destil·lació a pressió reduïda. Sobre el residu resultant s'addiciona H₂O (70 mL) i s'agità a temperatura ambient 15 h. La solució amb sòlid en suspensió es filtrà i el sòlid filtrat es rentà amb H₂O (2 × 5 mL) i s'assecà a l'estufa de buit amb què s'obtingueren 4.851 g (80%, 85% puresa HPLC) del 4-nitrobenzoat de [(1*R*,3*S*,5*S*)-5-acetoxi-3-(2-amino-6-oxo-1*H*-purin-9-(6*H*)-il)-2-metilenciclopentil]metil (**113**).



113. Sòlid groc. **R_f** (CH₂Cl₂:MeOH 80:20) = 0.15. **[α]_D** = +2.9 (c 1.0, DMSO). **IR** (KBr) (cm⁻¹): 3456, 3315, 3196, 2826, 1728, 1706. **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.08 (1H, bs, CONH), 8.37 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, 2 × O₂NC₆H₄), 8.24 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, 2 × O₂NC₆H₄), 7.74 (1H, s, CHN), 6.66 (2H, bs, NH₂), 5.42–5.35 (1H, m, CH₂=CCHN), 5.35–5.31 (1H, m, CHOAc), 5.27 (1H, bs, CH=CH_xH_y), 4.67 (1H, bs, CH=CH_xH_y), 4.59–4.55 (2H, m, CH₂OBzNO₂), 3.17–3.10 (1H, m, CHCH₂OBzNO₂), 2.70 (1H, ddd, *J* = 13.6, 11.3, 5.3 Hz, CH_xH_y), 2.34–2.25 (1H, m, CH_xH_y), 2.01 (3H, s, COCH₃). **RMN de ¹³C** (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 169.9, 166.8, 164.3, 157.1, 154.0, 151.3, 150.3, 147.9, 135.9, 135.1, 130.7, 123.9, 116.5, 111.2, 74.2, 65.6, 55.1, 47.8, 35.2, 21.0. **HRMS** (ESI): m/z 469.1461 [M + H]⁺; calculat per a C₂₁H₂₁N₆O₇⁺: 469.1466.

2.10.2.2. Altres proves

Es repetí el procediment experimental descrit a l'apartat anterior variant el dissolvent *D*. Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la Taula 76.



Entrada	Àcid	<i>t</i> (h)	<i>T</i> (°C)	Impureses totals (%) ^a	1 (%) ^a	113 (%) ^a	Observacions
1	HCOOH 80%	2	70	12	0	85	Vegeu 2.10.2.1.
2	HCl 1M	2	70	0	0	0	No reacciona
3	HCl 2.5 M	1	75	43	51	0	No aïllable

^a Percentatges determinats per HPLC (àrea directa).

Taula 76

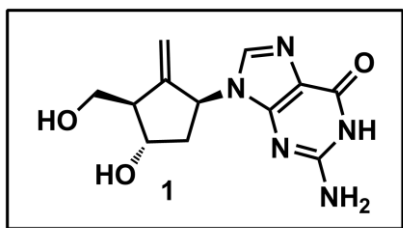
2.10.2.3. Hidròlisi de **113**. Obtenció de **1**

Sobre una suspensió de **113** (5.200 g, 11.10 mmol) en MeOH anhidre (40 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N₂, s'addicionà lentament gota a gota una solució de MeONa 30% (4.10 mL, 22.20 mmol). La mescla resultant s'agità a temperatura ambient durant 30 min i es refredà a 0 °C.

A continuació s'afegí TBME (52 mL) i HCl 1% (21 mL) i la mescla resultant es portà a pH = 7 amb HCl 2% (18 mL). Es decantaren les fases i la fase aquosa s'extragué amb TBME (50 mL). A continuació la fase aquosa es destil·là fins a un volum final de 45 mL. La suspensió aquosa resultant s'escalfà a 85 °C. La solució resultant es refredà a 65 °C en 20 min i s'agità a aquesta temperatura durant 30 min. La suspensió resultant es refredà lentament a temperatura ambient i s'agità durant 15 h.

A continuació es filtrà i el sòlid es rentà amb H₂O (5 mL) i s'assecà a l'estufa de buit amb què s'obtingueren 2.370 g (72%, 98.8% puresa HPLC) de **1**.

El sòlid obtingut es recristal·litza en aigua tot fornint un rendiment global del 64% i una puresa HPLC del 99.47%.

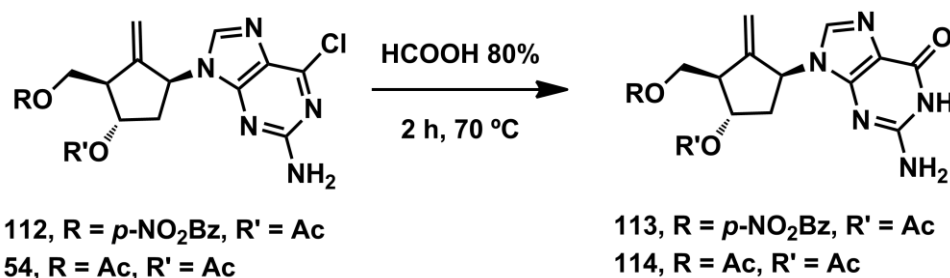


1. Sòlid blanc. **Rf** (CH₂Cl₂:MeOH 80:20) = 0.15. **[α]_D** = +35.0 (c 0.4, H₂O). **IR (KBr) (cm⁻¹)**: 3434, 3369, 3293, 3178, 1723, 1630. **RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ** 10.56 (1H, bs, CONH), 7.66 (1H, s, CH=NH), 6.41 (2H, bs, NH₂), 5.34 (1H, t, J = 9.3 Hz, CHN), 5.08 (1H, m, CH=CH_xH_y), 4.55 (1H, m, CH=CH_xH_y), 4.23 (1H, m, CHOH), 3.52 (2H, m, CH₂OH), 2.45-2.41 (1H, m, CHCH₂OH), 2.25-2.15 (1H, m, CH_xH_y), 2.08-1.99 (1H, m, CH_xH_y). **RMN de ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆) δ** 166.8, 158.1, 154.7, 151.6, 151.4, 135.6, 116.2, 109.2, 70.4, 63.0, 55.1, 54.1. **HRMS (ESI) m/z** 278.1262 [M+H]⁺; calculat per a C₁₂H₁₆N₅O₃⁺: 278.1253.

2.11. Valor afegit de la ruta sintètica

2.11.1. Estudi comparatiu entre 54 i 112

Sobre una solució d'àcid fòmic 80% p/p (5 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N₂, s'addicionà per càrrega en sec el corresponent *compost* (0.500 g). La suspensió resultant s'escalfà a 70 °C i s'agità durant 2 h. Les respectives reaccions es monitoritzaren per HPLC. Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la Taula 77.



Entrada	Compost	1 (%) ^a	H. parcials (%) ^{a,b}	Rdt. (%) ^a
1	112	0.2	7	85 (113)
2	54	13	24	47 (114)

^a Percentatges determinats per HPLC (àrea directa).

^b Suma dels subproductes corresponents a la monodesprotecció d'un dels grups protectors.

Taula 77

2.11.2. Ordre de les etapes

2.11.2.1. Tractament de **112** amb MeONa

Sobre una suspensió de **112** (0.450 g, 0.92 mmol) en MeOH anhidre (9 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N₂, s'addicionà lentament gota a gota una solució de MeONa 30% (0.34 mL, 1.85 mmol). La mescla resultant s'agità a temperatura ambient durant 30 min i es refredà a 0 °C.

A continuació es neutralitzà el pH amb HCl 0.1 M i la solució resultant s'evaporà a sequedat. El residu obtingut es purificà per cromatografia en gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH: 95:5) amb què s'obtingueren 0.258 g (95%) d'una mescla 70:30 de **55** i **115**.

2.11.2.2. Tractament de la mescla **55:115** amb àcid fòrmic

Sobre una solució d'àcid fòrmic 80% p/p (7 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N₂, s'addicionà per càrrega en sec una mescla 70:30 de **55** i **115** (0.350 g, 1.19 mmol). La suspensió resultant s'escalfà a 70 °C i s'agità durant 2 h.

A continuació es deixà temperar fins a una temperatura inferior a 40 °C i s'evaporà la major part del dissolvent per destil·lació a pressió reduïda. Sobre el residu resultant s'addicionà H₂O (7 mL) i s'agità a temperatura ambient 15 h sense observar precipitació. A continuació es neutralitzà el pH amb NaOH 0.1 M i s'agità a 0 °C durant 2 h sense observar precipitació. Es redestil·là la solució a sequedat amb què s'obtingueren 0.290 g d'una mescla complexa de productes. L'anàlisi per HPLC confirmà la presència de **1** (22%, àrea directa).

Nota:

Intents posteriors de cristal·lització del residu obtingut en diferents proporcions d'aigua resultaren infructuosos.

CAPÍTOL 3

Desenvolupament industrial i escalat de la síntesi

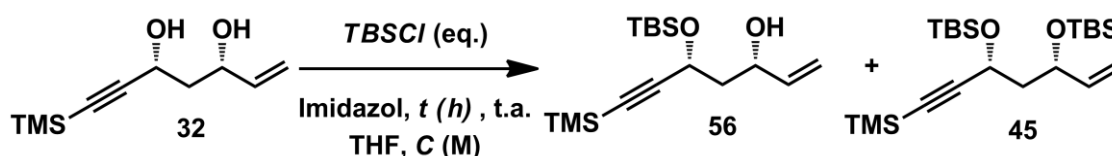
ÍNDEX

3. DESENVOLUPAMENT INDUSTRIAL I ESCALAT DE LA SÍNTESI	259
3.1. Preescalat de 56. Ajust de les condicions de reacció	259
3.2. Preescalat de 58. Dessililació de la mescla 32:56:45	259
3.3. Preescalat de 80. Epoxidació de la mescla 58:44	260
3.4. Preescalat de 72	261
3.5. Preescalat de 86	261
3.5.1. Proves de formació de radical en dissolvents amb estabilitzant (BHT)	261
3.5.2. Proves de reacció radicalària catalítica amb dissolvents amb estabilitzant (BHT).....	262
3.5.2.1. Avaluació dels equivalents de sistema regenerador	262
3.5.2.2. Optimització de la reacció. Ordre d'addició	263
3.6. Preescalat de 111	264
3.6.1. Preparació de 111	264
3.7. Preescalat de 112 fins a 1	265

3. DESENVOLUPAMENT INDUSTRIAL I ESCALAT DE LA SÍNTESI

3.1. Preescalat de 56. Ajust de les condicions de reacció

Sobre una solució de **32** (g) i imidazol (equivalents de TBSCl + 0.1 equivalents) en THF (X mL) a 0 °C sota atmosfera de N₂, s'addicionà via cànula una solució de TBSCl (equivalents) en THF (X mL). La mescla resultant s'agità a temperatura ambient un temps *t*. La reacció es seguí per RMN-¹H fins a rendiment màxim de **56**. Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la Taula 78.



Entrada	32 (g)	<i>t</i> (h)	TBSCl (eq.)	C (M)	32 (%) ^a	56 (%) ^a	45 (%) ^a
1	9	4	1.2	0.2	31	57	11
2	12	4	1.5	0.2	23	63	14
3	26	2	1.3	0.3	11	69	20
4	26	2	1.3	0.3	16	67	17

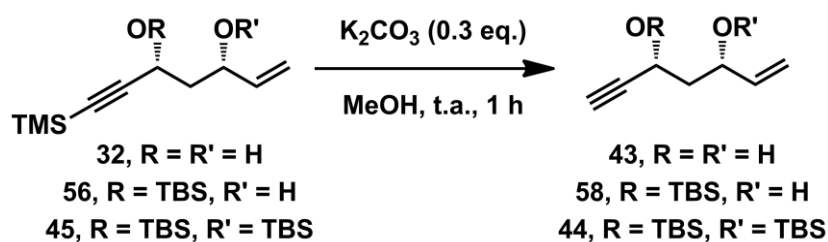
^a Percentatges molars determinats per RMN de ¹H.

Taula 78

3.2. Preescalat de 58. Dessililació de la mescla 32:56:45

S'addicionà K₂CO₃ (0.3 eq.) sobre una solució de **56** (g, mescla **32:56:45**) en MeOH anhidre (8 mL/g mescla) a temperatura ambient i sota atmosfera de N₂. La mescla resultant s'agità a temperatura ambient durant 1 h. A continuació es filtrà la suspensió i el sòlid filtrat es rentà amb MeOH (0.5 mL/g **56**). La solució resultant s'evaporà a sequedat i sobre el residu obtingut es realitzà el tractament que permet la purificació de **43**.

La fase orgànica resultant s'evaporà a sequedat amb que s'obtingué un residu tipus oli amb rendiment quantitatiu. Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la Taula 79.



Entrada	56 (g)	r.m. 32:56:45 ^a	r.m. 43:58:44 ^a
1	15	16:65:19	0:77:23
2	25	10:65:25	0:72:28
3	30	18:63:19	0:76:24

^a Relacions molars determinades per RMN de ¹H.

Taula 79

3.3. Preescalat de 80. Epoxidació de la mescla 58:44

Sobre una suspensió de MCPBA puresa $\leq 77\%$ (25.900 g, 115.72 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (77 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N_2 , s'addicionà una solució de **58:44** 76:24 (18.235 g, 64.14 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (61 + 12 mL). La mescla resultant s'agità a temperatura ambient durant 15 h. A continuació es filtrà per eliminar l'àcid 3-clorobenzoic precipitat i el sòlid es rentà amb CH_2Cl_2 (25 mL). A continuació s'addicionà durant 20 min una solució de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 20% (95 mL) sobre la fase orgànica resultant a 0 °C.

La mescla resultant s'agità a temperatura ambient durant 0.5 h i es decantaren les fases. La fase orgànica es rentà amb una solució saturada de NaHCO_3 (2 × 45 mL). A continuació s'evaporaren els volàtils de la fase orgànica i sobre el residu oliós obtingut es realitzà el tractament que permet augmentar la riquesa de **80** per separació de **6**. S'evaporaren els volàtils amb què s'obtingueren 12.450 g (95%) de **80** amb una relació molar **80:6** de 90:10.

3.5.2. Proves de reacció radicalària catalítica amb dissolvents amb estabilitzant (BHT)

3.5.2.1. Avaluació dels equivalents de sistema regenerador

S'addicionà el dissolvent anhidre *D* (MS 3 Å) desoxigenat (15 mL) sobre Cp_2TiCl_2 (0.166 g, 0.67 mmol) i Zn en pols activada (0.656 g, 10.05 mmol) a temperatura ambient i sota atmosfera de N_2 . La mescla vermellosa resultant s'agità 20 min observant com es tornà de color verd-groc fosc.

A continuació s'afegí una solució de **72** (1.000 g, 3.35 mmol) i *colidina* anhidra (eq.) en el dissolvent anhidre *D* (MS 3 Å) (15 + 3.5 mL). Sobre la mescla resultant s'addicionà lentament gota a gota *TMSCl* (eq.). La mescla resultant s'agità durant 4 h i es filtrà per Celite®.

Es rentà la Celite® amb TBME (20 mL). S'adjuntaren les fases orgàniques i es tractaren amb HCl 2 M fins a pH = 1.5. La mescla resultant s'agità durant 15 min. Es decantà la fase orgànica, es rentà amb H_2O (30 mL), s'assecà amb MgSO_4 anhidre i s'evaporaren els volàtils. L'oli resultant es purificà per cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt de 90:10 a 60:40) amb què s'obtingué **86**. Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la Taula 82.



Entrada	Dissolvent	Col. (eq.)	TMSCl (eq.)	t (h)	Rdt. (%) ^a
1	THF	8	4	4	38
2	2-MeTHF	8	4	4	37
3	THF	6	3	3	41
4	THF	5	2.5	2.5	40

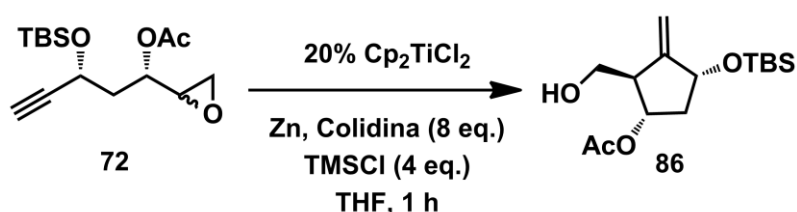
^a Rendiments sense corregir per la puresa de l'epòxid **72** de partida. Proves aïllades per cromatografia en columna en gel de sílice.

Taula 82

3.5.2.2. Optimització de la reacció. Ordre d'addició

Sobre una suspensió de Zn en pols (0.328 g, 5.03 mmol) i **72** (0.500 g, 1.68 mmol) en THF anhidre desoxigenat (10 mL) a la temperatura de treball T i sota atmosfera de N_2 , s'addicionà colidina anhidra (1.80 mL, 13.40 mmol). A continuació s'addicionà gota a gota TMSCl (0.85 mL, 6.70 mmol). Sobre la mescla resultant s'addicionà una solució de Cp_2TiCl_2 (0.083 g, 0.34 mmol) en THF anhidre desoxigenat (7 + 1 mL) durant un temps t_{ad} . La mescla resultant s'agità a la temperatura de treball T durant 1 h.

S'addicionà H_2O (5 mL) i s'agità durant 10 min. A continuació es filtrà per Celite® i aquesta es rentà amb TBME (5 mL). S'adjuntaren les fases orgàniques i es tractaren amb HCl 2 M fins a pH = 1.5. La mescla resultant s'agità durant 15 min. Es decantà la fase orgànica, es rentà amb H_2O (10 mL), s'assecà amb $MgSO_4$ anhidre i s'evaporaren els volàtils. Els resultats obtinguts a les proves realitzades es resumeixen a la Taula 83.



Entrada	t_{ad} (min)	T (°C)	72 (%)	90 (%)	Rdt. (%) ^a
1	5	20	5	5	37
2	60	20	2	2	34
3 ^b	5	10	13	2	28

^a Percentatge molar estimat per RMN de 1H sobre el cru de reacció. No corregit per la puresa de **72**.

^b A aquesta temperatura s'observa una conversió incompleta de **72**, fins i tot a temps llargs de reacció.

Taula 83

3.6. Preescalat de 111

3.6.1. Preparació de 111

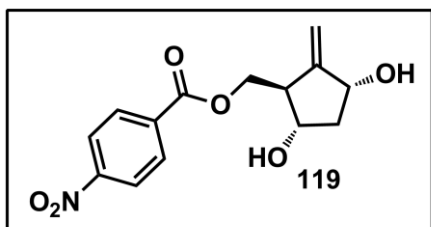
Sobre una solució de **107** (12.170 g, 27.07 mmol) en MeOH anhidre (109 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N₂, s'addicionà una solució de (+)-CSA (0.314 g, 1.35 mmol) en MeOH anhidre (5 + 1 mL). La suspensió resultant s'agità a temperatura ambient durant 3 h.

A continuació s'addicionà H₂O (50 mL) i es neutralitzà el pH amb NaOH 0.2 M. S'evaporaren els volàtils i la solució aquosa s'extragué amb TBME. S'adjuntaren les fases orgàniques i s'evaporaren els volàtils. El residu obtingut es cristal·litzà en una mescla TBME:heptà 1:4 amb què s'obtingueren 7.630 g (84%) de **111**.

3.6.2. Preparació del 4-nitrobenzoat de [(1R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2-metilenciclopentil]metil (**119**)

Sobre una solució de **111** (1.000 g, 2.98 mmol) en MeOH anhidre (8 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N₂, s'addicionà per càrrega en sec d'un àcid sulfònic (0.30 mmol). La solució resultant s'escalfà a 35 °C i s'agità durant 15 h.

A continuació es refredà a 0 °C durant 1 h, es filtrà i el sòlid filtrat s'assecà a l'estufa de buit amb què s'obtingueren 0.648 g (75%) de **119**.

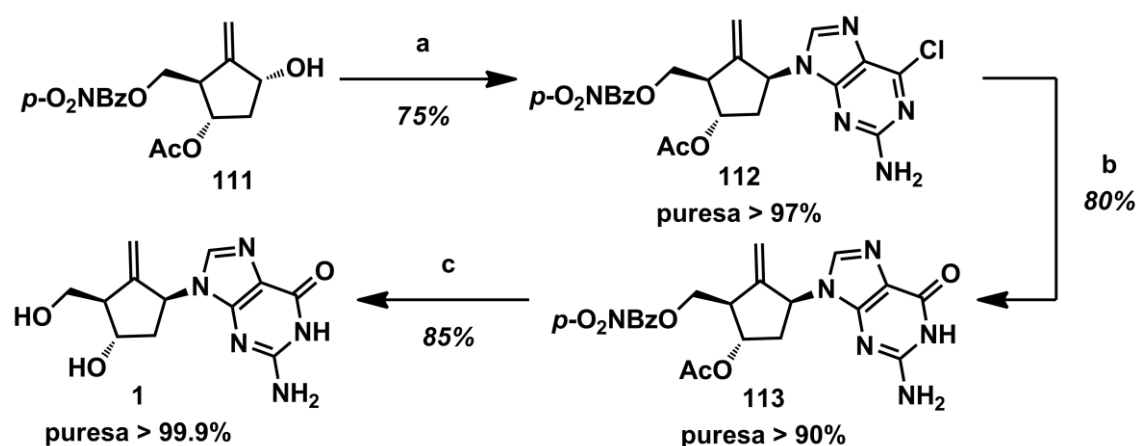


119. Sòlid blanc. R_f (Hexà:AcOEt 50:50) = 0.10. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37-8.33 (2H, m, 2 × C₆H₄), 8.20-8.15 (2H, m, 2 × C₆H₄), 5.13 (1H, t, J = 2.3 Hz, CH=CH_xH_y), 5.02 (1H, t, J = 2.3 Hz, CH=CH_xH_y), 4.51 (1H, dd, J = 11.0, 5.2 Hz, CH_xH_yOCO), 4.38 (1H, dd, J = 11.0, 5.7 Hz, CH_xH_yOCO), 4.24 (1H, ddd, J = 6.9, 5.7, 2.3 Hz, CHOH), 3.86 (1H, ddd, J = 9.8, 7.7, 6.3 Hz, CHOH), 2.74-2.65 (1H, m, CHCH₂O), 2.28-2.18 (1H, m, CH_xH_y), 1.50-1.39 (1H, m, CH_xH_y).

3.7. Preescalat de 112 fins a 1

Es repetí el procediment experimental descrit anteriorment modificant les variables de reacció dintre dels intervals d'estudi per a cada disseny d'experiments de cadascuna de les etapes. La escala de treball fou 1 g. La reacció es monitoritzà per HPLC.

Els resultats obtinguts van permetre optimitzar cada reacció amb què s'obtingueren els resultats representats a l'Esquema 112.



(a) 2-amino-6-cloropurina, DIAD, PPh₃, THF; (b) HCOOH; (c) MeONa, MeOH, 1 h, t.a.

Esquema 112

Acrònims i abreviatures

Acrònims i abreviatures

2-MeTHF	2-Metiltetrahidrofurán
Ac	Acetil
acac	Acetilacetonat
AcOH	Àcid acètic
ADN	Àcid desoxiribonucleic
anh.	Anhidre
Aq.	Aquós
ARN	Àcid ribonucleic
BHT	2,6-bis(1,1-dimetiletíl)-4-metilfenol
Bn	Benzil
BuLi	Butil liti
BuOH	Butanol
Bz	Benzoíl
C.	Concentració
Cat.	Catalític
CCF	Cromatografia en capa fina
Chx	Ciclohexil
Col.	Colidina
<i>col.</i>	col·laboradors
Conv.	Conversió
COSY	Espectroscòpia d'homocorrelació nuclear
CSA	Àcid camforsulfònic
CTAB	Bromur d'hexadeciltrimetila moni

Acrònims i abreviatures

DACH	<i>N,N</i> -[(ciclohexan-1,2-diil)bis(2-difenilfosfinobenzamida)]
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-7-undecè
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DEAD	Azodicarboxilat de dietil
Deg.	Degradació
DET	Tartrat de dietil
DIAD	Azodicarboxilat de diisopropil
DIBAL	Diisobutilalumini
DIP	Diisopropil
DIPA	Diisopropilamina
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DIPT	Tartrat de diisopropil
DMAc	Dimetilacetamida
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfòxid
DoE	<i>Design of experiments</i>
e.d.	Excés diastereomèric
e.e.	Excés enantiomèric
Eq.	Equivalent
ESI	Ionització per Electrospray
Esteq.	Estequiomètric
Et	Etil
EtOH	Etanol

Acrònims i abreviatures

FDA	<i>US Food and Drug Administration</i>
Form.	Formació
GMP	<i>Good manufacturing practise</i>
H.	Hidròlisi
HETCOR	Espectroscòpia d'heterocorrelació nuclear
HPLC	Cromatografia de Líquids d'Alta Pressió
HRMS	Espectroscòpia de Masses d'Alta Resolució
I	Impuresa
Ipc	Isopinocameil
'Pr	Isopropil
IR	Infraroig
LDA	Diisopropilamidur de liti
MCPBA	Àcid 3-cloroperbenzoic
MIK	Isopropil metil cetona
Min	Minut
MP	Material de partida
MS	Tamís molecular
Ms	Mesil
NOESY	Espectroscòpia d'Efecte Nuclear Overhauser
Obs.	Observacions
Ph	Fenil
Pir	Piridina
PMB	<i>p</i> -Metoxibenzil
PPTS	<i>p</i> -Toluensulfonat de piridini

Acrònims i abreviatures

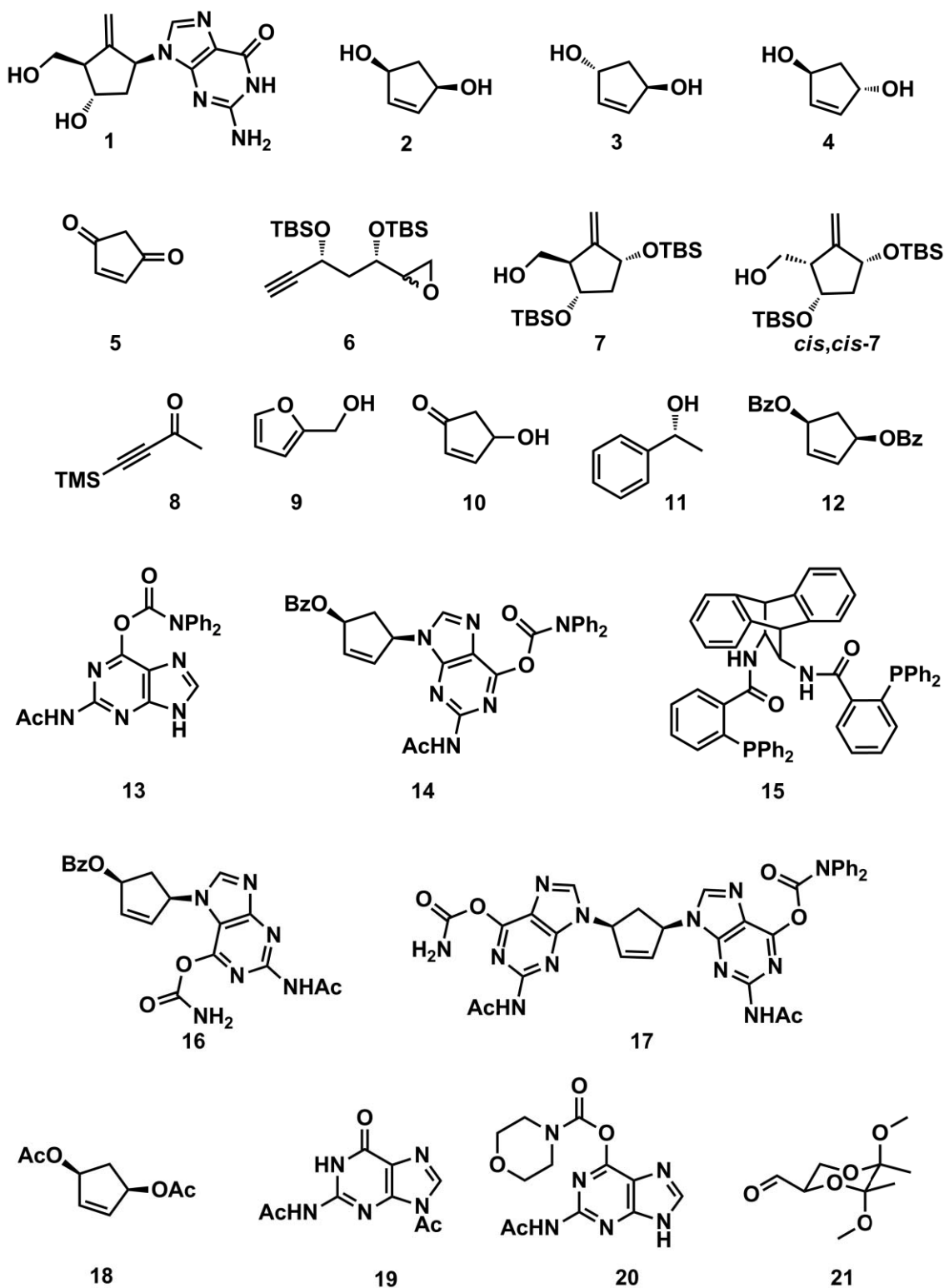
Prod.	Producte
Quant.	Quantitatiu
R	Resposta
r. m.	Relació molar
r.d.	Relació diastereomèrica
r.e.	Relació enantiomèrica
Rdt.	Rendiment
Red-Al®	hidrur de bis(2-metoxietil)alumini i sodi
R _f	Factor de retenció
RMN	Ressonància Magnètica Nuclear
Sat.	Saturat
Subprod.	Subproductes
<i>T</i>	Temperatura
<i>t</i>	Temps
t. a.	Temperatura ambient
TBAF	Fluorur de tetrabutilamoni
TBAI	Iodur de tetrabutilamoni
TBAT	trifenildifluorosilicat de tetrabutilamoni
TBDPS	<i>tert</i> -Butildifenilsilil
TBHP	Hidroperòxid de <i>tert</i> -Butil
TBME	<i>tert</i> -Butilmetilèter
TBS	<i>tert</i> -Butildimetilsilil
^t Bu	<i>tert</i> -Butil
TEAF	Azeòtrop trietilamina:àcid fòrmic

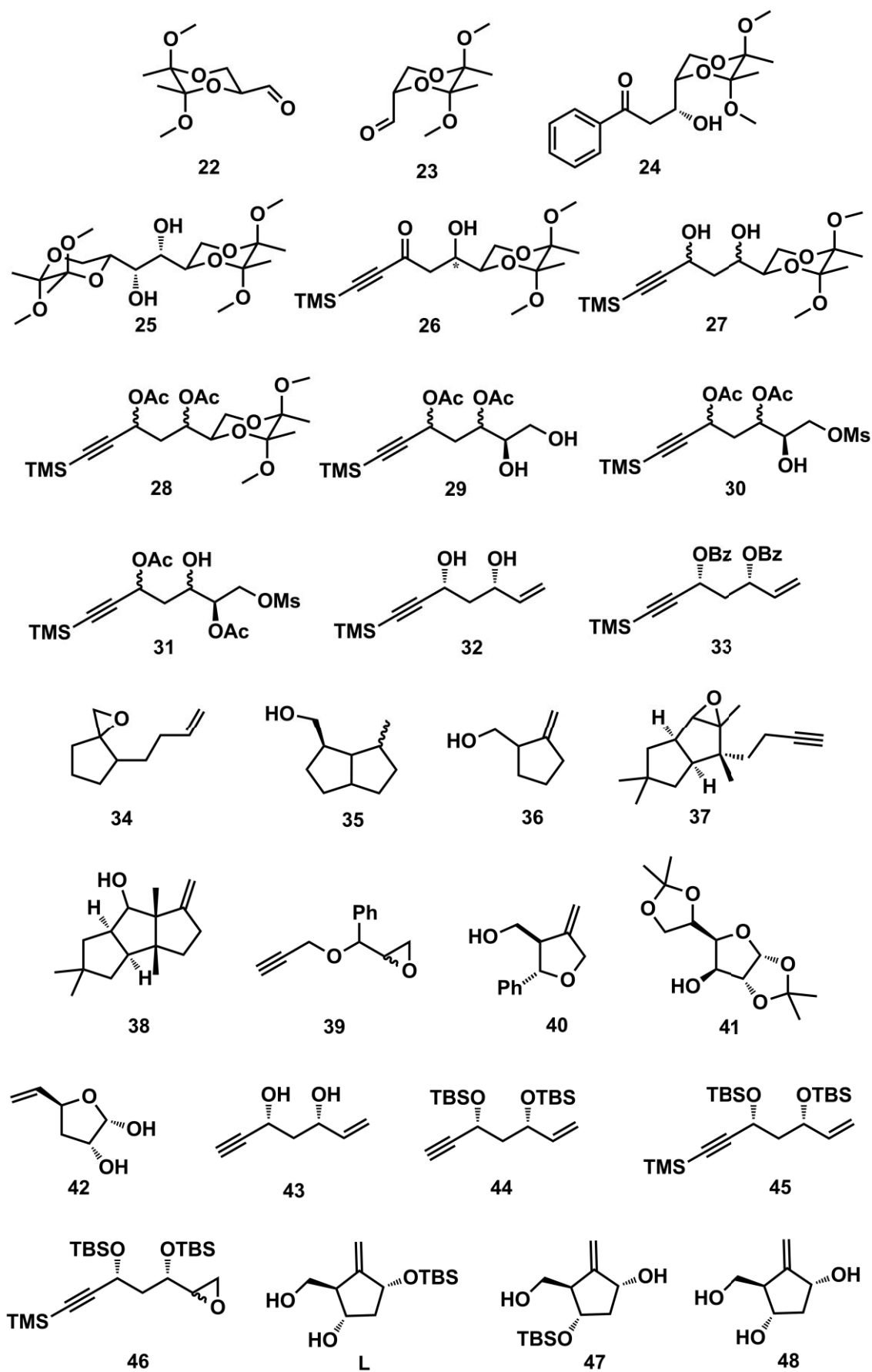
Acrònims i abreviatures

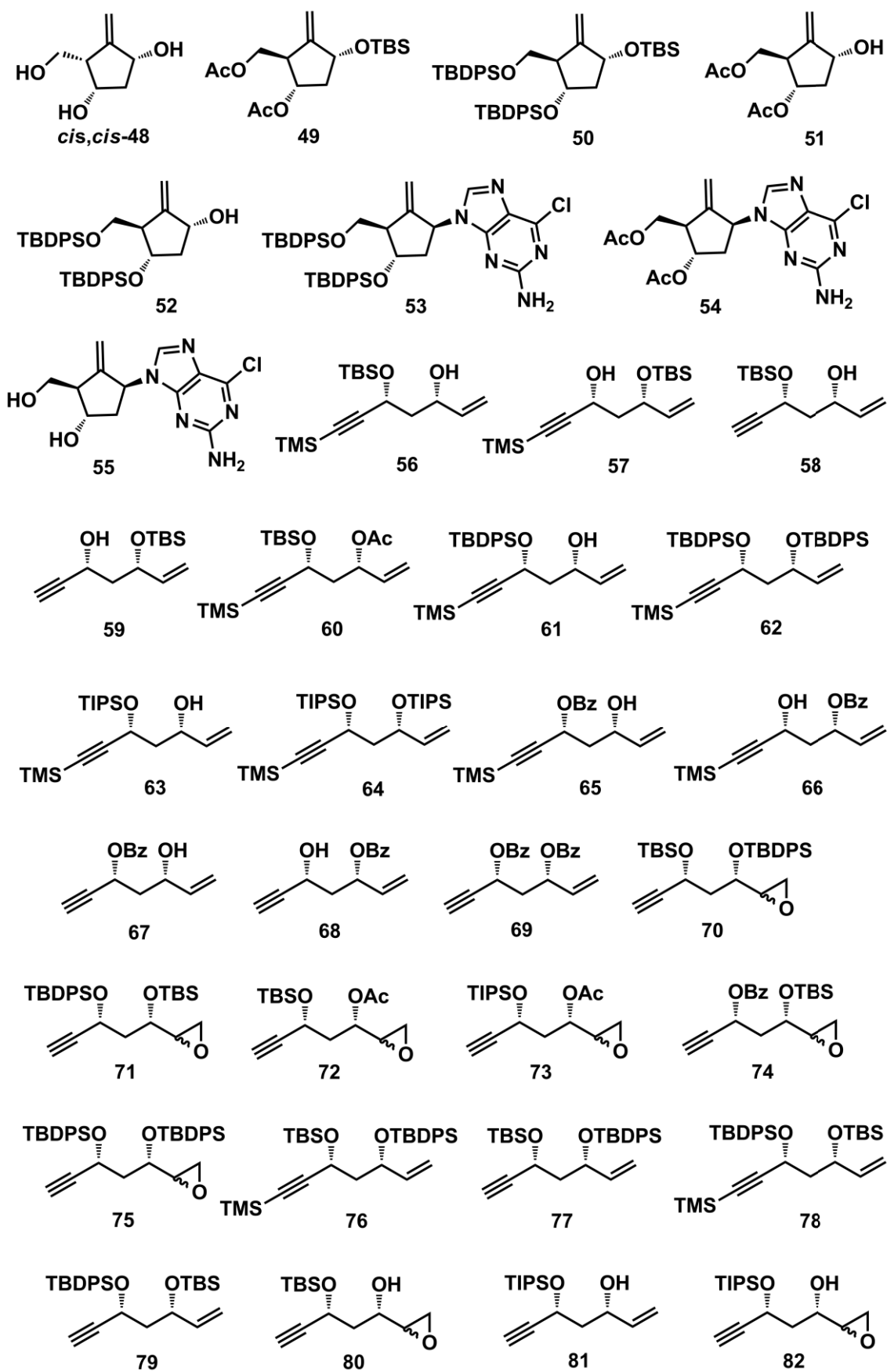
t_{enol}	Temps d'enolització
Tf	Triflat
TFA	Àcid trifluoroacètic
t_{form}	Temps de formació
THF	Tetrahidrofuran
THP	Tetrahidropiran
TIPS	Triisopropil
TMS	Trimetilsilil
t_{reac}	Temps de reacció
Ts	Tosil
TsDPEN	<i>N</i> -(<i>p</i> -Toluensulfonil)-1,2-difeniletildiamina
UV	Ultraviolat
V	Variable
VHB	Virus de l' Hepatitis B
VHI	Virus d'Immunodeficiència Humana

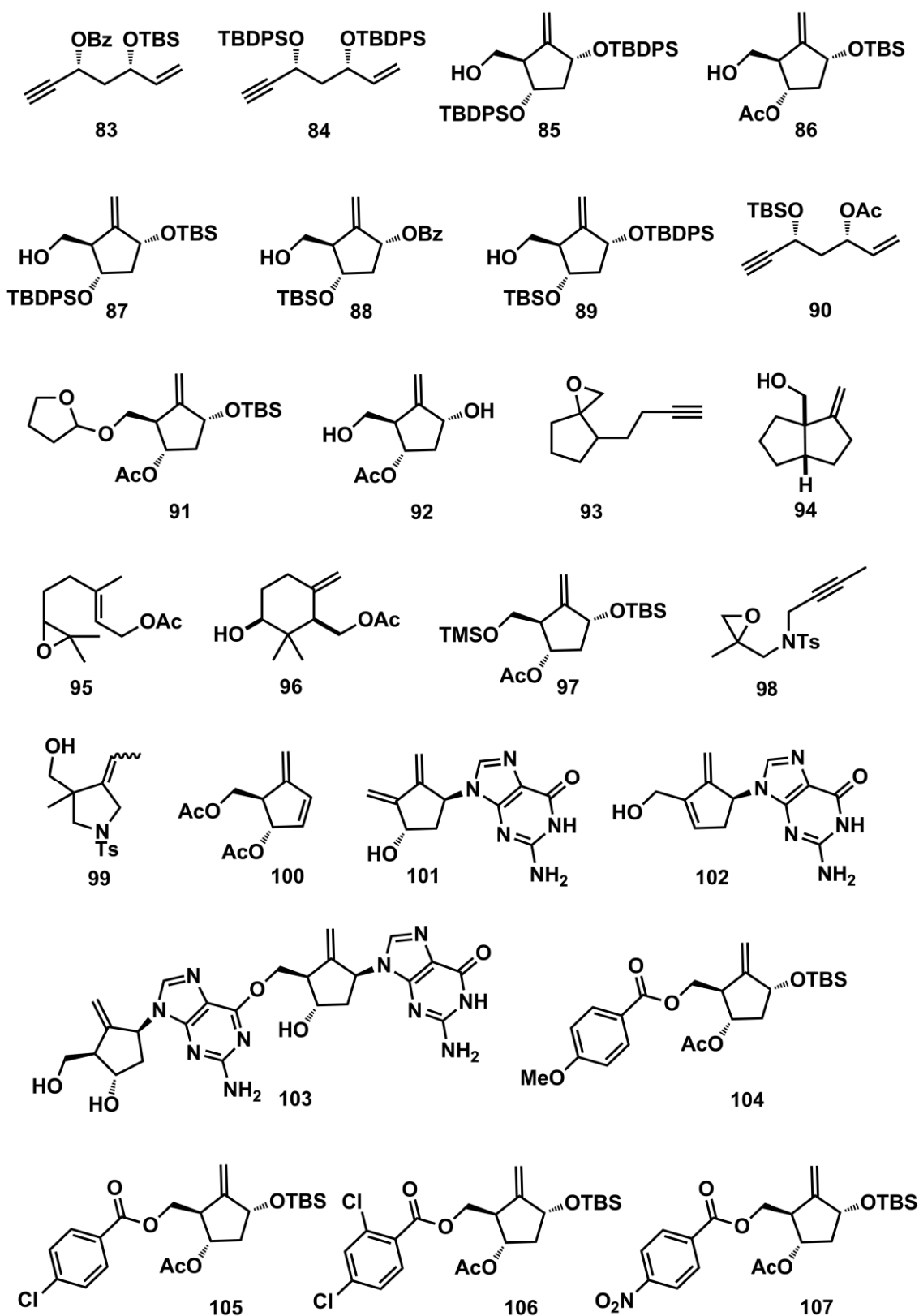
Lista de compostos

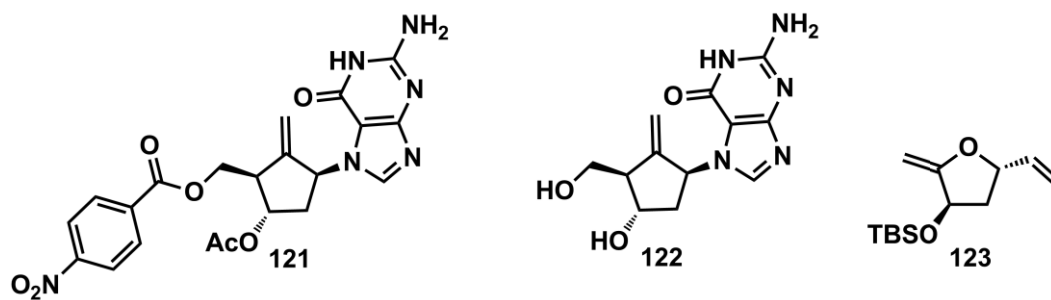
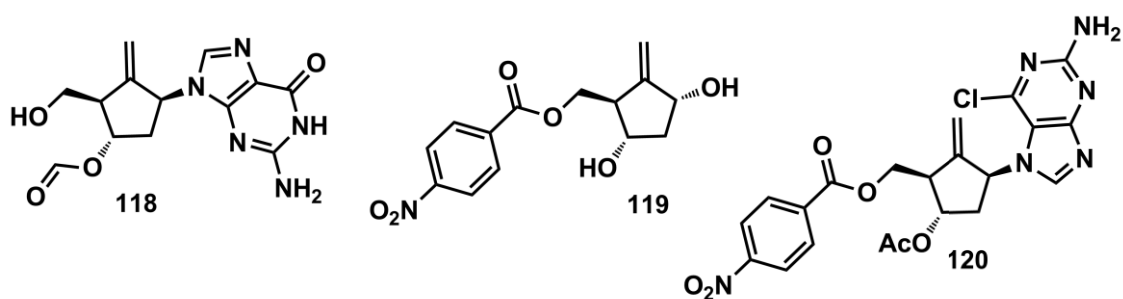
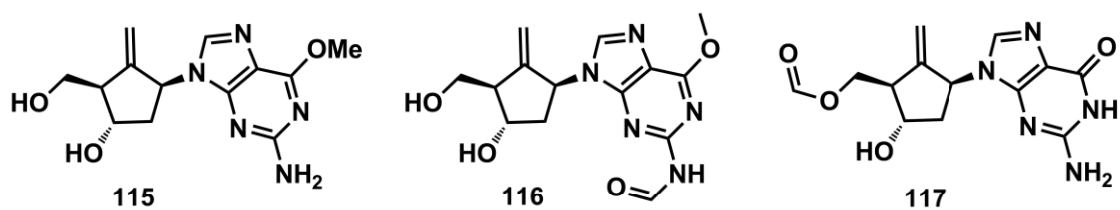
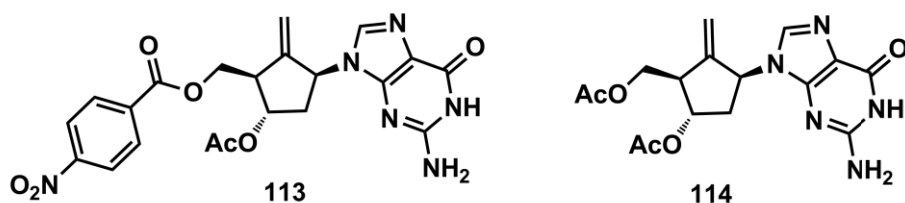
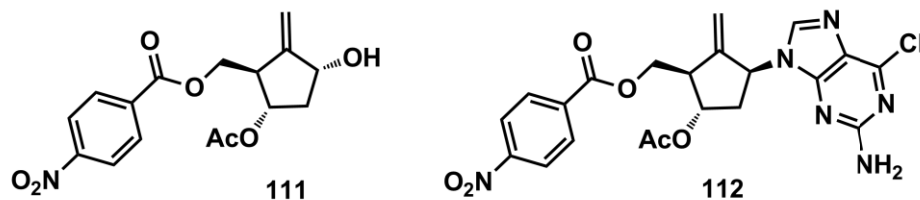
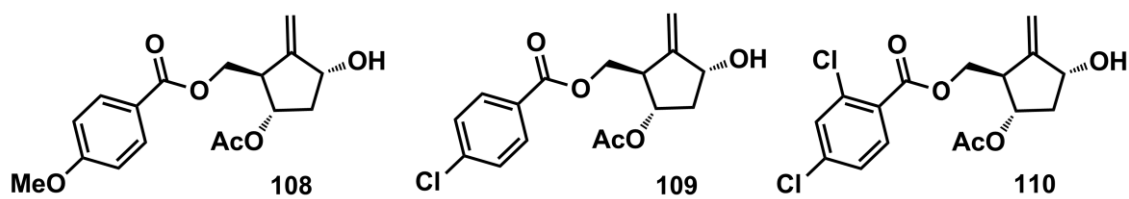
Llista de compostos











Bibliografia

Bibliografia

1. (a) Tan, C.-K. *Hepatitis B Annu.* **2006**, 3, 35; (b) Kamiya, N., *J. Antimicrob. Chemother.* **2003**, 51, 1085.
2. Tenney, D. J.; Rose, R. E.; Baldick, C. J.; Pokornowski, K. A.; Eggers, B. J.; Fang, J.; Wichroski, M. J.; Xu, D.; Yang, J.; Wilber, R. B.; Colonna, R. J. *Hepatology* **2009**, 49, 1503.
3. (a) Maynard, J. E. *Vaccine* **1990**, 8, Supplement 1, S18; (b) Liaw, Y. F.; Tai, D. I.; Chu, C. M.; Chen, T. J. *Hepatology* **1988**, 8, 493.
4. Beasley, R. P.; Hwang, L. Y.; Lin, C. C.; Chien, C. S. *Lancet* **1981**, 2, 1129.
5. (a) Stevens, C. E.; Neurath, R. A.; Beasley, R. P.; Szmunes, W. *J. Med. Virol.* **1979**, 3, 237; (b) Xu, Z. Y.; Liu, C. B.; Francis, D. P.; Purcell, R. H.; Gun, Z. L.; Duan, S. C.; Chen, R. J.; Margolis, H. S.; Huang, C. H.; Maynard, J. E., *Pediatrics* **1985**, 76, 713; (c) Beasley, R. P.; Hwang, L. Y. *J. Infect. Dis.* **1983**, 147, 185.
6. Kaito, M.; Ishida, S.; Tanaka, H.; Horiike, S.; Fujita, N.; Adachi, Y.; Kohara, M.; Konishi, M.; Watanabe, S. *Med. Mol. Morphol.* **2006**, 39, 63.
7. Locarnini, S. *Semin. Liver Dis.* **2004**, 24 Suppl 1, 3.
8. Dixon, J. S.; Boehme, R. E. *Acta Gastro-enterol. Belg.* **2000**, 63, 348.
9. Dando, T. M.; Plosker, G. L. *Drugs* **2003**, 63, 2215.
10. (a) Lai, C.-L.; Gane, E.; Liaw, Y.-F.; Hsu, C.-W.; Thongsawat, S.; Wang, Y.; Chen, Y.; Heathcote, E. J.; Rasenack, J.; Bzowej, N.; Naoumov, N. V.; Di Bisceglie, A. M.; Zeuzem, S.; Moon, Y. M.; Goodman, Z.; Chao, G.; Constance, B. F.; Brown, N. A. *N. Engl. J. Med.* **2007**, 357, 2576; (b) Lai, C.-L.; Leung, N.; Teo, E.-K.; Tong, M.; Wong, F.; Hann, H.-W.; Han, S.; Poynard, T.; Myers, M.; Chao, G.; Lloyd, D.; Brown, N. A. *Gastroenterology* **2005**, 129, 528.
11. Van Bömmel, F.; Wünsche, T.; Mauss, S.; Reinke, P.; Bergk, A.; Schürmann, D.; Wiedenmann, B.; Berg, T. *Hepatology* **2004**, 40, 1421.
12. Sims, K. A.; Woodland, A. M. *Pharmacotherapy* **2006**, 26, 1745.
13. Colonna, R. J.; Rose, R.; Baldick, C. J.; Levine, S.; Pokornowski, K.; Yu, C. F.; Walsh, A.; Fang, J.; Hsu, M.; Mazzucco, C.; Eggers, B.; Zhang, S.; Plym, M.; Kleczewski, K.; Tenney, D. J. *Hepatology* **2006**, 44, 1656.
14. Lok, A. S. F.; McMahon, B. J. *Hepatology* **2009**, 50, 661.
15. (a) Zhaller, R.; Slusarchyk, W. A. EP481754 B1, **1992**; (b) Zhaller, R.; Slusarchyk, W. A. US5206244, **1993**.

16. (a) Bisacchi, G. S.; Chao, S. T.; Bachard, C.; Daris, J. P.; Innaimo, S.; Jacobs, G. A.; Kocy, O.; Lapointe, P.; Martel, A.; Merchant, Z.; Slusarchyk, W. A.; Sundeen, J. E.; Young, M. G.; Colonno, R.; Zahler, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 127; (b) Innaimo, S. F.; Seifer, M.; Bisacchi, G. S.; Standring, D. N.; Zahler, R.; Colonno, R. J. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 1444.
17. Bisacchi, G. S.; Sundeen, J. E. WO1998009964A1 , **1998**.
18. Pendri, Y. R.; Patel, S.; Evans, J. M.; Liang, J.; Kronental, D. R.; Powers, G. L.; Prasad, S. J.; Bien, J. T.; Shi, Z.; Patel, R. N.; Chan, Y. Y.; Yeung, Y.; Rijhwani, S. K.; Shingh, A. K.; Wang, S.; Stojanovic, M.; Polniaszek, R.; Lewis, C.; Zhou, M. X.; Vemishetti, P. WO2004052310A3, **2004**.
19. Zhou, M. X.; Vemishetti, P.; Pendri, Y. R.; Singh, A. K.; Prasad, S. J.; Dhokte, U. P.; Qiang, X.; Mountford, P.; Hartung, K. B.; Sailes, H. WO2005118585A1, **2005**.
20. Zhou, M. X.; Reiff, E. A.; Vemishetti, P.; Pendri, Y. R.; Dhokte, U. P.; Prasad, S. J.; Qiang, X.; Mountford, P.; Hartung, K. B.; Sailes, H. US007968555B2, **2011**.
21. Khanapure, S. P.; Najafi, N.; Manna, S.; Yang, J.-J.; Rokach, J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (23), 7548.
22. (a) Yin, F.; Fang, Y.; Li, C. CN20101221961, **2010**; (b) Lee, J.; Kim, J. K.; Lee, J. E.; Park, H.; Coi, T. J.; Park, E.-J.; Kim, C. K.; Lim, E. J.; Chan, Y.-K.; Lee, G. S. US 2011/0251387A1, **2011**; (c) Guo, L. W.; Yang, J.; Li, P. *Chin. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 907.
23. Zhou, B.; Li, Y. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 502.
24. Kaneko, C.; Sugimoto, A.; Tanaka, S. *Synthesis* **1974**, 876.
25. Zuercher, W. J.; Hashimoto, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6634.
26. Tietze, L. F.; Stadler, C.; Böhnke, N.; Brasche, G.; Grube, A. *Synlett* **2007**, *3*, 485.
27. (a) Saddler, J. C.; Donaldson, R. E.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2110; (b) Muzammil, M.; Mansuri, C. US5744600, 1994; (c) Kimura, S.; Ehama, R.; Inomata, K. *Synthesis* **2002**, *8*, 1027.
28. Trost, B. M.; Madsen, R.; Guile, S. D.; Brown, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5947.
29. Koga, M.; Schneller, S. W. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6471.
30. Trost, B. M.; Kuo, G. H.; Benneche, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 621.

31. Ziegler, F. E.; Sarpong, M. A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9013.
32. Gansäuer, A.; Lauterbach, T.; Narayan, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5556.
33. Morgan, B. S.; Hoenner, D.; Evans, P.; Roberts, S. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2807.
34. DePuy, G. *Org. Synth.* **1973**, *5*, 324.
35. Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226.
36. Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 40.
37. (a) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551; (b) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S.; Chen, C. P.; Singh, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925.
38. (a) Cossy, J.; Eustache, F.; Dalko, P. I. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5005; (b) Hennig, M.; Püntener, K.; Scalone, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1849.
39. (a) Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986; (b) Jones, D. K.; Liotta, D. C.; Shinkai, I.; Mathre, D. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 799.
40. Mathre, D. J.; Jones, T. K.; Xavier, L. C.; Blacklock, T. J.; Reamer, R. A.; Mohan, J. J.; Jones, E. T. T.; Hoogsteen, K.; Baum, M. W.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 751.
41. Burlina, F.; Clivio, P.; Fourrey, J.-L.; Riche, C.; Thomas, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8151.
42. Suzuka, T.; Kawatsura, M.; Okada, A.; Hayashi, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 511.
43. Trost, B. M.; Li, L.; Guile, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8745.
44. Trost, B. M.; Shi, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3037.
45. Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *1*, 395.
46. Fiaud, J. C.; Legros, J. Y. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1907.
47. Trost, B. M.; Strege, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1649.
48. Trost, B. M.; Weber, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1611.
49. Trost, B. M.; Herndon, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6835.

50. (a) Arena, C. G.; Drommi, D.; Faraone, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2765; (b) Frost, C. G.; Howarth, J.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1089; (c) Pregosin, P. S.; Salzmann, R. *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *155*, 35.
51. Will, S. G.; Magriotis, P.; Marinelli, E. R.; Dolan, J.; Johnson, F. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5432.
52. Tsuji, J.; Ueno, H.; Kobayashi, Y.; Okumoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2573.
53. Baeckvall, J. E.; Bystroem, S. E.; Nordberg, R. E. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4619.
54. Zou, R.; Robins, M. J. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 1436.
55. Seyden-Penne, J., *Chiral auxiliaries and ligands in asymmetric synthesis*. Wiley & Sons: New York, 1995.
56. Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307.
57. Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*. Springer: Heidelberg, 1999; Vol. 1 - 3.
58. (a) Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2199; (b) Anh, N. T., *Regio- and stereo-selectivities in some nucleophilic reactions in Organic Chemistry Syntheses and Reactivity*. Springer Berlin/Heidelberg: 1980; Vol. 88, 145; (c) Nguyen Trong, A.; Eisenstein, O.; Lefour, J. M.; Tran Huu Dau, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6146.
59. Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Shefter, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5065.
60. Lodge, E. P.; Heathcock, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3353.
61. (a) Cornforth, J. W.; Cornforth, R. H.; Mathew, K. K. *J. Chem. Soc.* **1959**, 112; (b) Gawley, R. E. *Principles of asymmetric synthesis*. Pergamon: 1996.
62. Reetz, M. T.; Hüllmann, M.; Seitz, T., *Angew. Chem., Int. Ed.* **1987**, *26*, 477.
63. (a) Bartlett, P. A.; Jernstedt, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1607; (b) Heathcock, C. H.; Young, S. D.; Hagen, J. P.; Pirrung, M. C.; White, C. T.; VanDerveer, D. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3846.
64. (a) Michel, P.; Ley, S. V. *Synthesis* **2003**, 1598; (b) Ley, S. V.; Michel, P. *Synthesis* **2004**, 147.
65. Knudsen, K. R.; Stepan, A. F.; Michel, P.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1471.

66. Per consultar exemples de reaccions aldòliques amb reducció dirigida *in situ* vegeu: (a) Paterson, I.; Perkins, M. V. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1811; (b) Paterson, I.; Perkins, M. V. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 801; (c) Narasaka, K.; Pai, F.-C. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2233; (d) Burova, S. A.; McDonald, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2495; (e) Esteve, J.; Matas, S.; Pellicena, M.; Velasco, J.; Romea, P.; Urpí, F.; Font-Bardia, M., *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 3146.
67. (a) Tzschucke, C. C.; Pradidphol, N.; Diéguez-Vázquez, A.; Kongkathip, B.; Kongkathip, N.; Ley, S. V. *Synlett* **2008**, 1293; (b) Shih, T.-L.; Wu, S.-H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2957; (c) Austin, K. A. B.; Banwell, M. G.; Loong, D. T. J.; Rae, A. D.; Willis, A. C. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1081.
68. Larock, R. C., *Comprehensive Organic Transformations*. Wiley: 1999.
69. O'Donnel, C. J.; Burke, S. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8614.
70. Paterson, I.; Florence, G. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6935.
71. (a) Goodman, J. M.; Kahn, S. D.; Paterson, I. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3295; (b) Goodman, J. M.; Paton, R. S. *Chem. Commun.* **2007**, 2124.
72. Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543.
73. Reetz, M. T., *Organometallics in Synthesis. A manual*. M. John Wiley & Sons: Chichester, 2002.
74. (a) Gansäuer, A.; Bluhm, H. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2771; (b) Gansäuer, A. *Top. Curr. Chem.*. 2006; Vol. 264; (c) Barrero, A. F.; Quílez del Moral, J. F.; Sánchez, E. M.; Arteaga, J. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *7*, 1627.
75. Kochi, J. K.; Singleton, D. M.; Andrews, L. J. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 3503.
76. RajanBabu, T. V.; Nugent, W. A.; Beattie, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6408.
77. RajanBabu, T. V.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986.
78. Korth, H.-G.; Sustmann, R.; Dupuis, J.; Giese, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1986**, 1453.
79. Nugent, W. A.; RajanBabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8561.
80. RajanBabu, T. V.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4525.
81. Sannigrahi, M.; Mayhew, D. L.; Clive, D. L. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2776.
82. Mandal, P. K.; Maiti, G.; Roy, S. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2829.

83. Spellmeyer, D. C.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 959.
84. Beckwith, A. L. J.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3925.
85. Banerjee, B.; Roy, S. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2*, 489.
86. Gansäuer, A.; Pierobon, M.; Bluhm, H. *Synthesis* **2001**, 2500.
87. Cayley, A. *Synlett* **2007**, 339.
88. Jeong, L. S.; Yoo, S. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 847.
89. Wuts, P. G. M., *Greene's protective groups in Organic Synthesis*. 4th edition ed.; Wiley: 2007.
90. (a) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, *1*; (b) Swamy, K. C. K.; Kumar, N. N. B.; Balaraman, E.; Kumar, K. V. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551.
91. Kotnis, A. S.; Vanyo, D.; Srivastava, S.; Singh, A. K.; Bush, J.; Prasad, J. S.; Kientzler, D. C.; Delaney, E. J.; Kiang, S. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 301.
92. Askin, D.; Angst, C.; Danishefsky, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 622.
93. Vollhardt, K. P. C.; Schore, N. E., *Organic Chemistry. Structure and Function*. 5th ed.: 2005.
94. Yeom, C.-E.; Kim, M. J.; Choi, W.; Kim, B. M. *Synlett* **2008**, 565.
95. Enemærke, R. J.; Hjøllund, G. H.; Daasbjerg, K.; Skrydstrup, T. C. *R. Sci., Ser. IIC: Chim.* **2001**, *4*, 435.
96. Manzer, L. E.; Mintz, E. A.; Marks, T. J., 18. Cyclopentadienyl Complexes of Titanium(III) and Vanadium(III). In *Inorg. Synth.*, John Wiley & Sons, Inc.: 2007.
97. Samuel, E.; Vedel, J. *Organometallics* **1989**, *8*, 237.
98. (a) Coutts, R. S. P.; Wailes, P. C.; Martin, R. L. *J. Organomet. Chem.* **1973**, *47*, 375; (b) Stephan, D. W. *Organometallics* **1992**, *11*, 996; (c) Sekutowski, D. G.; Stucky, G. D. *Inorg. Chem.* **1975**, *14*, 2192; (d) Sekutowski, D.; Jungst, R.; Stucky, G. D. *Inorg. Chem.* **1978**, *17*, 1848.
99. Kim, S.; Park, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 439.
100. (a) Gansäuer, A.; Pierobon, M.; Bluhm, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 101; (b) Gansäuer, A.; Bluhm, H.; Pierobon, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849.
101. Gansäuer, A.; Bluhm, H. *Chem. Commun.* **1998**, 2143.

102. Gansäuer, A.; Pierobon, M. *Synlett* **2000**, 1357.
103. Justicia, J.; Rosales, A.; Buñuel, E.; Oller-López, J. L.; Valdivia, M.; Haïdour, A.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Cárdenas, D. J.; Cuerva, J. M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778.
104. Gansäuer, A.; Otte, M.; Shi, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *133*, 416.
105. Fletcher, S.; Shahani, V. M.; Lough, A. J.; Gunning, P. T. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4621.
106. (a) Yan, H. CN20071047774A. **2007**; (b) Han, C. Y. CN101012228A, **2007**; (c) Zhibing, L. CN101016299, **2007**; (d) Ge, Y; Ye, X.; Zhang, K.; Liu, F.; Yuang, J. CN101130542, **2008**.
107. (a) Bartra, M.; Berenguer, R.; Velasco, J.; Ariza, J.; Farràs, J. WO2012085209A1, **2010**; (b) Berenguer, R.; Badia, L.; Gasanz, Y.; Velasco, J.; Ariza, J. Application number 11382360.3-2101, **2011**.
108. (a) Box, G. E. P.; Hunter, W. G.; Hunter, J.S. *Estadística para investigadores*. Ed. Reverté: Barcelona, 1989; (b) Carlson, R. *Design and optimization in organic synthesis*. Elsevier: Amsterdam, 1992; (c) Daniel, C. *Applications of statistics to industrial experimentation*. Wiley: New York, 1993; (d) Davies, L. *Efficiency in research, development and production: The statistical design and analysis of chemical experiments*. Royal Society of Chemistry: Cambridge, 1993.
109. <http://www.umetrics.com/modde>.
110. (a) Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734; (b) Baldwin, J. E.; Thomas, R. C.; Kruse, L. I.; Silberman, L. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3846.

