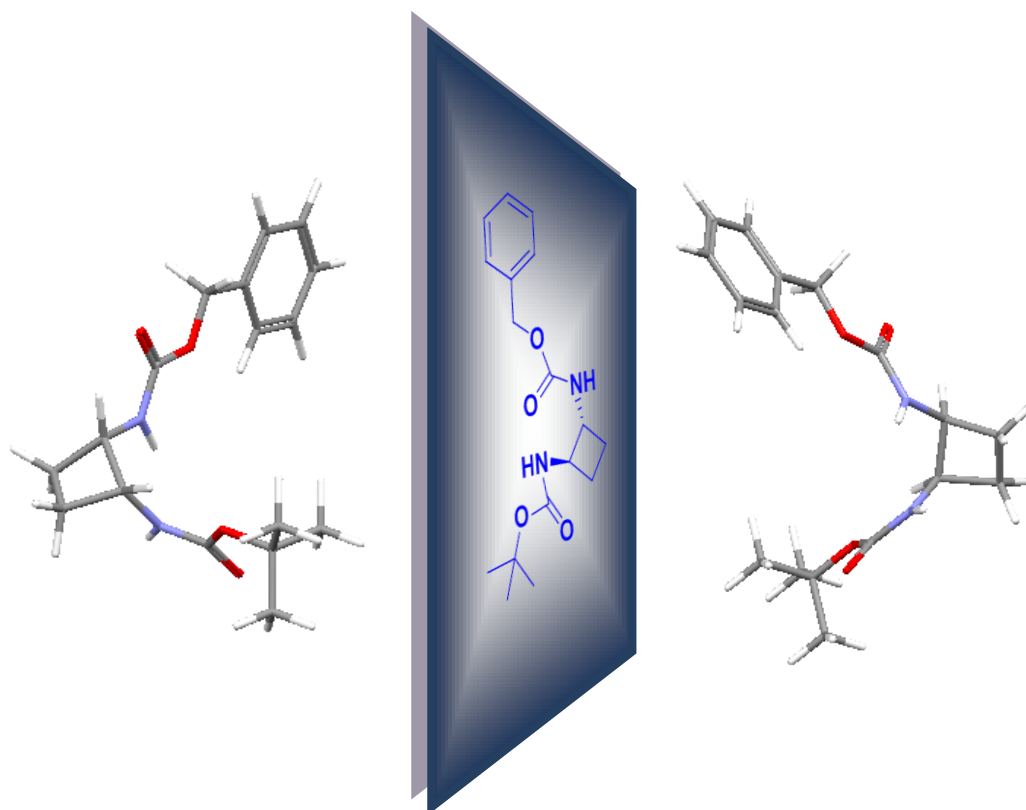


SÍNTESI ESTEREOSELECTIVA DE CICLOBUTAN-1,2-DIAMINES



Marta Sans Valls

Màster en Experimentació Química

Dirigit per la Dra. Ona Illa Soler

Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Ciències, Departament de Química

Bellaterra, Desembre 2011



DEPARTAMENT DE QUÍMICA

SÍNTESI ESTEREOSELECTIVA DE CICLOBUTAN-1,2-DIAMINES

Memòria presentada per aspirar al títol de
Màster en Experimentació en Química
per la Universitat Autònoma de Barcelona,
per Marta Sans Valls

Ona Illa Soler

Marta Sans Valls

Bellaterra, 1 de Desembre de 2011



DEPARTAMENT DE QUÍMICA

Dra. Ona Illa Soler, Professora Lectora del Departament de Química Orgànica de la Universitat Autònoma de Barcelona.

CERTIFICA:

Que aquesta memòria amb el títol "Síntesi estereoselectiva de ciclobutan-1,2-diamines", presentada per Marta Sans Valls ha estat realitzada sota la meva direcció en els laboratoris de la Unitat de Química Orgànica del Departament de Química de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Així mateix, considerant que constitueix treball de Màster en Experimentació Química, autoritzo la seva presentació.

Bellaterra, 1 de desembre de 2011.

Ona Illa Soler

AGRAÏMENTS

A la Dra Ona Illa, directora d'aquest Màster en Experimentació Química, per tota la seva ajuda i el suport rebuts, espero que quedin molts més anys de treball comú. També moltes gràcies per totes les correccions que ha fet d'aquest màster. A la Dra Rosa Maria Ortuño, per donar-me l'oportunitat no només d'entrar en aquest grup de recerca si no de confiar en mi per seguir-ne formant part.

Als meus companys de laboratori Sergi, Raquel, Esther, Juanan, Jimena, Àlex, Èric, Enric i Alessandro, gràcies a tots els que m'heu ajudat en algun moment però sobretot pels bons moments compartits! També voldria agrair al Dr. Jordi Aguilera pel gran ajut que em va donar durant els meus primers mesos en el laboratori.

Als meus companys del Màster Oficial, companys i amics de Química Orgànica, companys de la carrera, amics de Barcelona i amics d'Alcanar, per tots i cadascun dels moments viscuts.

A la meva família i, sobretot, a la meva germana i als meus pares que sense el seu ajut no podria fer realitat cap dels meus propòsits a la vida.

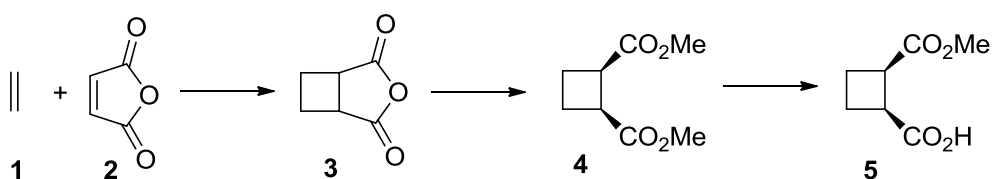
I finalment, a la Marteta. A la qual li dedico aquest treball i tots els que vinguin.

ABREVIATURES

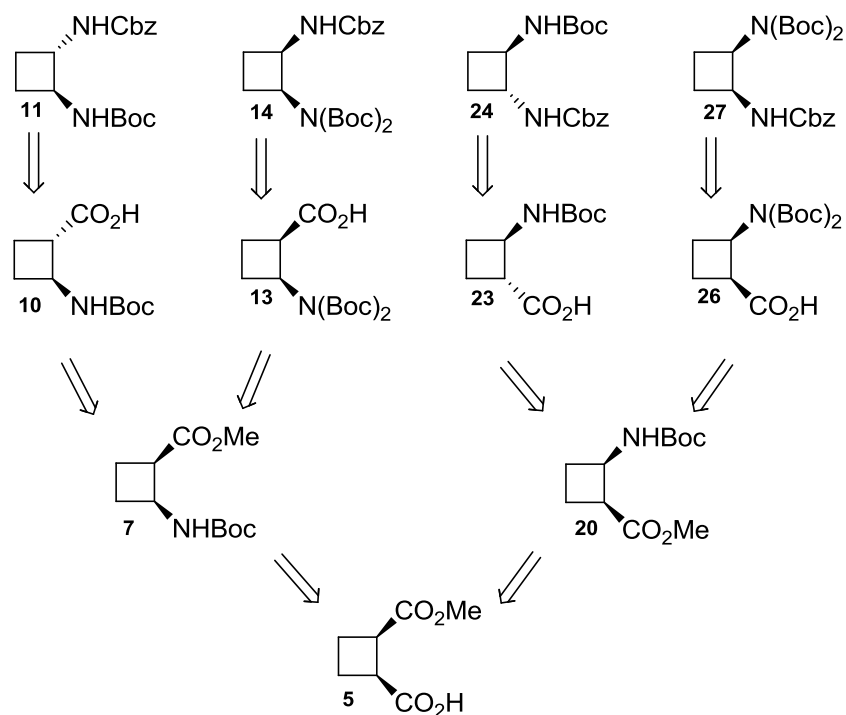
NDMBA	Àcid- <i>N,N'</i> -dimetilbarbitúric
Bn	Benzil
Cbz	Carboxibenzil
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonil
RMN	Ressonància Magnètica Nuclear
SAQ	Servei d'Anàlisi Química
PLE	Pig Liver Esterase (Esterasa del fetge de porc)
Pd/C	Pal·ladi sobre carboni
THF	Tetrahidrofurà
IR	Espectroscòpia d'infraroig
t.a.	Temperatura ambient
anh.	Anhidre
atm.	Atmosferes
rdt.	Rendiment
eq.	Equivalentes
EM	Espectrometria de masses
AcOEt	Acetat d'etil
MeOH	Metanol
EtOH	Etanol
DMAP	4-dimetilaminopiridina

RESUM

En el present treball de màster s'ha dut a terme la síntesi estereoselectiva de ciclobutan-1,2-diamines protegides ortogonalment. S'han sintetitzat els quatre estereoisòmers de la ciclobutan-1,2-diamina partint d'un intermedi comú, l'àcid 2-metoxicarbonil-(1*S*,2*R*)-ciclobutan-1-carboxílic, del qual es disposen metodologies en el nostre grup de recerca per fer-ne la síntesi de manera enantioselectiva.



A partir de **5**, es van sintetitzar les quatre ciclobutan-1,2-diamines.



Posteriorment, les diamines **11**, **14** i **24** van ser selectivament desprotegides i funcionalitzades convenientment.

ÍNDEX

1. INTRODUCCIÓ	
1.1 La química de les amines vicinals	1
1.1.1 Ciclohexan-1,2-diamines	2
1.1.2 Ciclopentan-1,2-diamines	4
1.1.3 Ciclobutan-1,2-diamines	7
1.2 Tiourees	9
1.3 Precedents al grup de recerca	10
2. OBJECTIUS	13
3. RESULTATS I DISCUSSIÓ	
3.1 Síntesi de l'intermedi clau 5	14
3.2 Síntesi de les diamines 11, 14, 24 i 27	16
3.2.1 Síntesi de la diamina 11	16
3.2.2 Síntesi de la diamina 14	18
3.2.2.1 Primera estratègia de síntesi per 14	18
3.2.2.2 Segona estratègia de síntesi per 14	19
3.2.2.3 Tercera estratègia de síntesi per 14	20
3.2.3 Síntesi de la diamina 24	21
3.2.4 Síntesi de la diamina 27	22
3.3 Funcionalització de les diamines 11, 24 i 14	
3.3.1 Funcionalització de la diamina 11	23
3.3.2 Funcionalització de la diamina 24	27
3.3.3 Funcionalització de la diamina 14	28
4. CONCLUSIONS	30
5. PART EXPERIMENTAL	33
5.1 Metodologia general	33
5.1.1 Espectroscòpia i espectrometria	33
5.1.2 Cromatografia	34

5.1.3	Reaccions fotoquímiques	34
5.1.4	Utillatges generals de laboratori	34
5.2	Descripció dels processos experimentals i dels productes	35
6.	ANNEXOS: Espectres RMN	56

1. INTRODUCCIÓ

1.1 La química de les amines vicinals

En els últims anys i fins a l'actualitat, els compostos que incorporen la funcionalitat 1,2-diamina han estat d'interès en diversos camps. Aquesta funcionalitat pot ser trobada en compostos amb un ampli rang d'activitat biològica. Entre els agents medicinals que incorporen la unitat 1,2-diamina podem trobar agents antidepressius, agents contra l'ansietat, agents antiarítmics, antitumorals i antiparàsits. Per exemple, són ben coneguts els complexos 1,2-diamino amb platí pel seu ús en quimioteràpia.¹ (**Figura 1**)

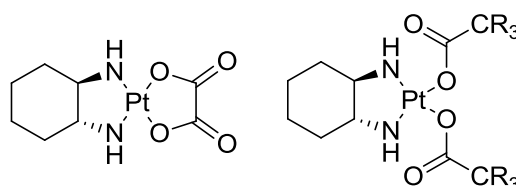


Figura 1 Dos exemples de complexos de platí utilitzats com a agents antitumorals.

Les diamines vicinals han trobat també aplicació com a *building blocks* per a l'obtenció de macrocicles contenint nitrogen, que han estat utilitzats en síntesi asimètrica com a lligands quirals.² Aquestes han anat adquirint importància durant les darreres dècades ja que al ser particularment útils com a auxiliars quirals o lligands, han trobat important aplicació en síntesi estereoselectiva.³

En aquest treball de recerca s'ha dut a terme la síntesi enantioselectiva de ciclobutan-1,2-diamines i la seva posterior funcionalització. Aquestes van ser descrites per primer cop per Schlatter i col·laboradors⁴ i des de llavors es troben poques referències a la bibliografia. No obstant, sí que es troben moltes referències per als anàlegs ciclopentànics⁵ i sobretot per als ciclohexànics,⁶ aquests últims ja citats per la seva acció antitumoral.⁷

¹ T. Le Gall, C. Miokowski, D. Lucet, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2580.

² S. S. Yoon, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 823.

³ J. K. Whitesell, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1581.

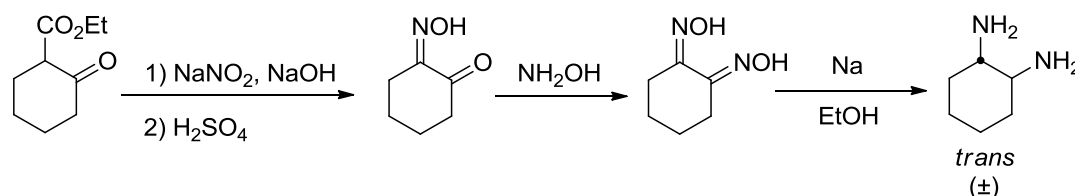
⁴ R. E. Buchman, A. O. Reims, T. Skei, M. J. Schlatter, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 2696.

⁵ J. K. Pokorski, M. A. Witschi, B. L. Purnell, D. H. Apella, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15067.

1.1.1 Ciclohexan-1,2-diamines

La primera ciclohexan-1,2-diamina va ser descrita al 1926, per Wireland, Schlichtung i Langsdorf,⁸ els quals la van obtenir partint de l'àcid hexahidroftàlic. No obstant, el producte podria haver estat una mescla dels isòmers *cis* i *trans*.

Al 1936, Jaeger i Van Dijk van descriure la *trans*-ciclohexan-1,2-diamina com a únic producte de la reducció de 1,2-dioximinociclohexà amb sodi en etanol.⁹ (**Esquema 1**). El producte va ser resolt en les formes dextrògira i levògira mitjançant àcid D-(-)-tartàric.



Esquema 1

La recerca també s'ha centrat en la síntesi del derivat *cis*-ciclohexan-1,2-diamina, el qual es va aconseguir aïllar al 1958 per Yashunkii.¹⁰ Des de llavors, s'han descrit nombroses síntesis^{11,12} per a la preparació del compost *cis*-ciclohexan-1,2-diamina però no va ser fins al 1967 quan es va aconseguir portar a terme una síntesi estereoselectiva.

Aquesta va ser duta a terme per Swift i Swern al 1967.¹³ En aquesta síntesi, el producte de partida era el ciclohexè. (**Esquema 2**)

⁶ (a) Y. L. Bennani, S. Hanessian, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 3161-3196; (b) N. E. Borisova, M.D. Reshehova, Y. Ustynyuk, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 46.

⁷ B. Rosenberg, L. VanCamp, J. E. Trosko, V. H. Mansour, *Nature* **1969**, 222, 385.

⁸ H. Wireland, O. Schlichtung, W. V. Langsdorf, *Z. Physiol. Chem.* **1926**, 74, 161.

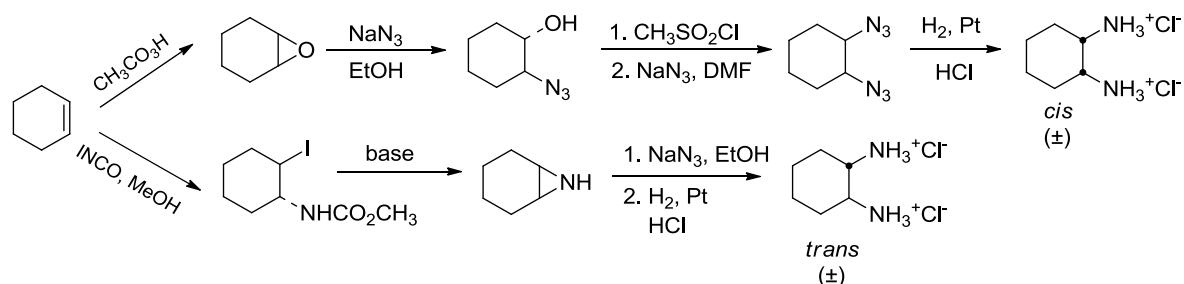
⁹ F. M. Jaeger, J. A. Van Dijk, *Proc. Akad. Sci. Amsterdam* **1936**, 40, 12.

¹⁰ V. G. Yashunkii, *Zh. Obshch. Khim.* **1958**, 28, 1361.

¹¹ C. Simons, U. S. Patent 2, 850, 532 (**1958**)

¹² F. Winternitz, M. Moussereon, R. Dennilauler, *Bull. Soc. Chim. France* **1956**, 382.

¹³ G. Swift, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 511.



Esquema 2

El derivat ciclohexànic és un dels més utilitzats com a lligand i està comercialment disponible. Entre els seus usos més comuns trobem les aplicacions en química mèdica com a agents antitumorals. Els derivats 1,2-diaminociclohexànics han rebut especial atenció degut a la seva acció selectiva cap als receptors σ i κ , els quals juguen un paper important en les cèl·lules causants del càncer.¹⁴ (**Figura 2**)

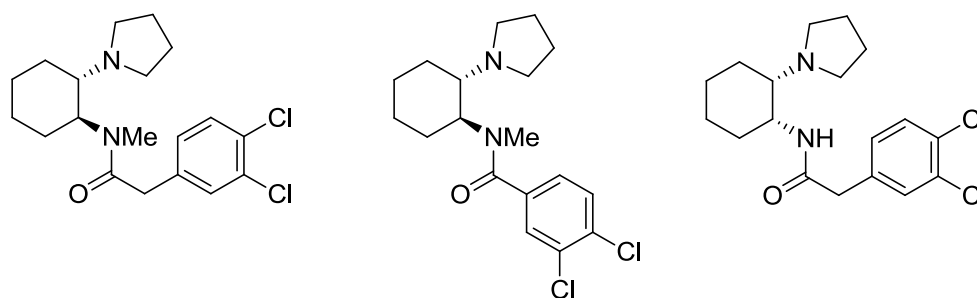


Figura 2 Figura on es mostren exemples de complexos ciclohexànics

També es troben usos com a agents de resolució de mesclures racèmiques.¹⁵ Com per exemple les 1,2-diamines que són utilitzades per a resoldre atropisòmers del binaftol.

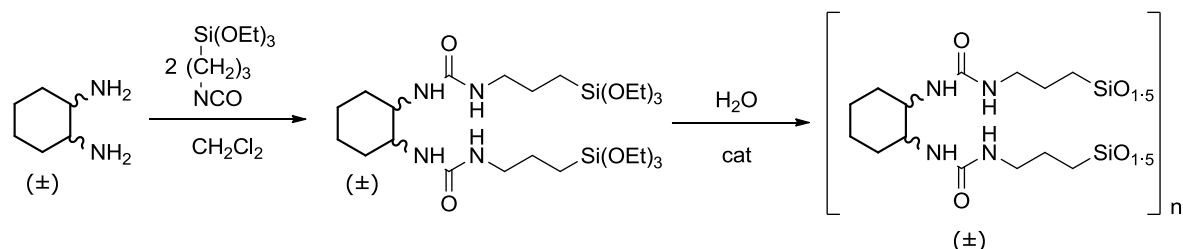
D'altra banda, també són molt utilitzats com a auxiliars quirals en reaccions altament estereoselectives. Hanessian i col·laboradors¹⁶ van demostrar l'ús de fosfonamides bicíclics quirals derivades de la ciclohexan-1,2-diamina com a auxiliars quirals en síntesi orgànica mitjançant reaccions amb bons rendiments i altes diastereoselectivitats.

¹⁴ J. S. Szmskovicz, P.F. Von Voigtlander, *J. Med. Chem* **1982**, 25, 1125.

¹⁵ P. Mangenay, A. Alexakis, J. F. Nonnant, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2677.

¹⁶ S. Hanessian, D. Delorme, S. Beaudoin, Y. Leblanc, *J. Org. Chem.* **1984**, 106, 5754.

Al 2004, Moreau i col·laboradors van descriure amb èxit la síntesi de materials híbrids utilitzant la ciclohexan-1,2-diamina com a precursor.¹⁷ (**Esquema 3**) Aquests també han estat d'interés en l'estudi estructural.¹⁸

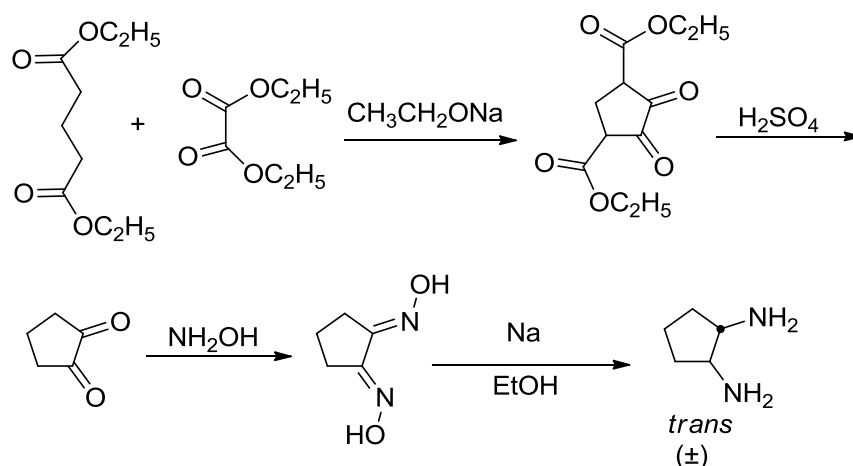


Esquema 3

1.1.2 Ciclopentan-1,2-diamines

Les ciclopentan-1,2-diamines han estat utilitzades en diversos camps, com en la medicina o la bioquímica. No obstant, el fet que no són disponibles comercialment, la seva relativa inestabilitat i la complexitat de les síntesis descrites fins al moment ha produït molt menys interès entre la comunitat científica que el seu homòleg *trans*-ciclohexan-1,2-diamina.

El primer cop que es va sintetitzar la *trans*-1,2-ciclopentandiamina va ser al 1928 per Jaeger i col·laboradors, els quals van dur a terme una síntesi complexa i amb rendiments baixos en tots els casos.¹⁹ (**Esquema 4**)



Esquema 4

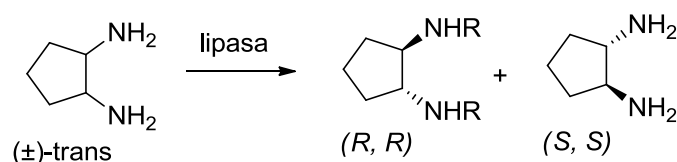
¹⁷ L. Vellutini, C. Bried, M. W. Chi Man, J. J. E. Moreau, *J. Sol-Gel Sci Technol.* **2004**, 31, 151.

¹⁸ I. Karatchevseva, D. J. Cassidy, M. W. Chi Man, D. R. G. Mitchell, J. V. Hanna, C. Carcel, C. Bied, J. J. E. Moreau, J. R. Barlet, *Adv. Funct. Mater.* **2007**, 17, 3926.

¹⁹ F. M. Jaeger, H. B. Z. Blumendal, *Anorg. Chem.* **1928**, 175, 161.

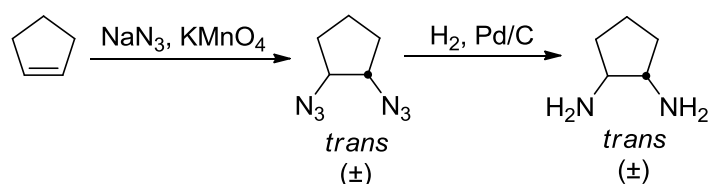
Les primeres aplicacions que van tenir aquests compostos van ser com a lligands en complexacions amb Co (III), Cr (III), Rh (III), i Pt (II). En diversos articles es va discutir la capacitat del compost diamino per formar quelats ja que molts autors consideraven que el complex no n'era capaç degut a la gran distància entre els àtoms de nitrogen en la diamina. Al 1972, un treball realitzat per Toflund i Pedersen,²⁰ va demostrar mitjançant anàlisis de raigs X i experiments de dicroïsmes que el lligand *trans*-1,2-ciclopentandiamina formava normalment quelats amb crom (III).

No va ser fins al 2002 que Gotor i col·laboradors van fer la primera resolució enzimàtica dels dos enantiòmers de la *trans*-ciclopentan-1,2-diamina.²¹ (**Esquema 5**) Degut a que el racèmic *trans*-ciclopentan-1,2-diamina no està disponible comercialment, es va utilitzar el racèmic *trans*-ciclopentan-1,2-diol, que posteriorment es va transformar en la diamina corresponent.²²



Esquema 5

També en el 2002, Daly i Gilheany van proposar una síntesi curta de la *trans*-ciclopentan-1,2-diamina en forma racèmica partint del ciclohexè.²³ (**Esquema 6**)



Esquema 6

El producte racèmic obtingut va ser resolt utilitzant àcid tartàric d'acord amb el mètode de Toflund i Pedersen.¹⁸ En el seu treball proposaven aquest compost com a un anàleg del lligand salen per formar complexos de crom i manganès.

Al 2006, Apella i col·laboradors van descriure una altra síntesi basada en la resolució d'un intermedi racèmic amb àcid camforsulfònic (CSA). Aquesta síntesi

²⁰ A. Toflund, E. Pedersen, *Acta Chemica Scandinavica* **1972**, 26, 4019.

²¹ A. Luna, I. Alfonso, V. Gotor, *Organic Letters* **2002**, 21, 3627.

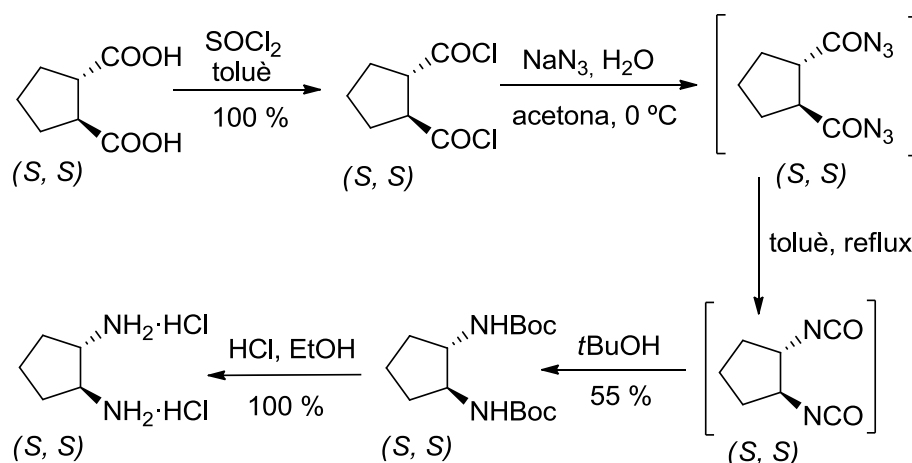
²² Y. S. Or, L. T. Phan, D. T. Chan, K. P. Spina, R. Halla, L. R. Elliot, *Chem. Abstr.* **1997**, 127, 3627.

²³ A. M. Daly, D. G. Gilheany, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 127.

introduïa l'avantatge que es podien obtenir quantitats d'ambdós enantiòmers en escala multi gram.²⁴

Al 2007, Aitken i col·laboradors²⁵ van dur a terme una síntesi senzilla per obtenir la ciclopentan-1,2-diamina. Com a producte de partida van utilitzar l'àcid *trans*-ciclopentan-1,2-dicarboxílic enantiomèricament pur, disponible comercialment.

(Esquema 7)



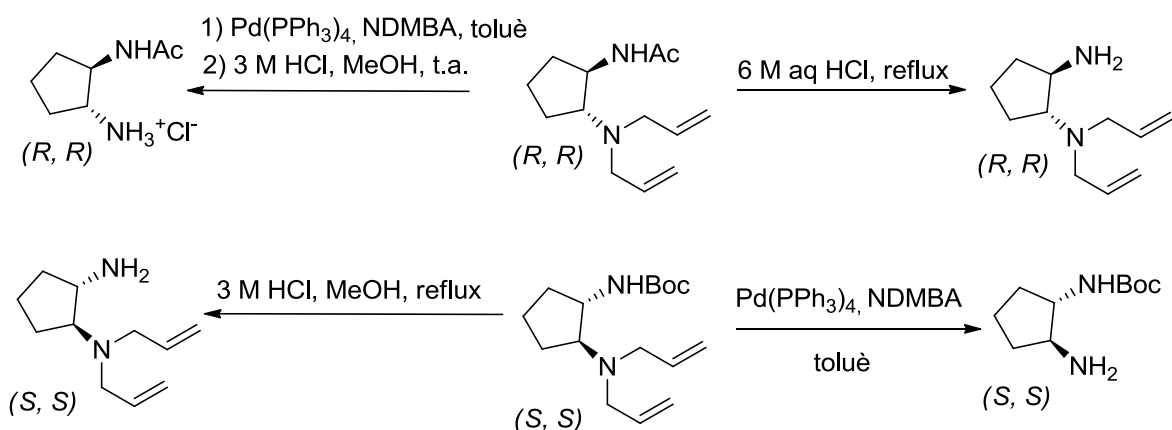
Esquema 7

Finalment, la última síntesi proposada per ambdós enantiòmers del *trans*-ciclopentan-1,2-diamina va ser descrita al 2008 per Gotor i col·laboradors.²⁶ Es tracta d'una resolució enzimàtica del compost racèmic i la novetat que s'introdueix en aquesta síntesi és la presència de compostos òpticament actius bifuncionals que mitjançant una desprotecció selectiva ens permet preparar altres compostos mitjançant transformacions químiques convencionals. (Esquema 8)

²⁴ Q. Xu, D. Apella, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8655.

²⁵ S. Ongeri, D. J. Aitken, P. Husson, *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 2593.

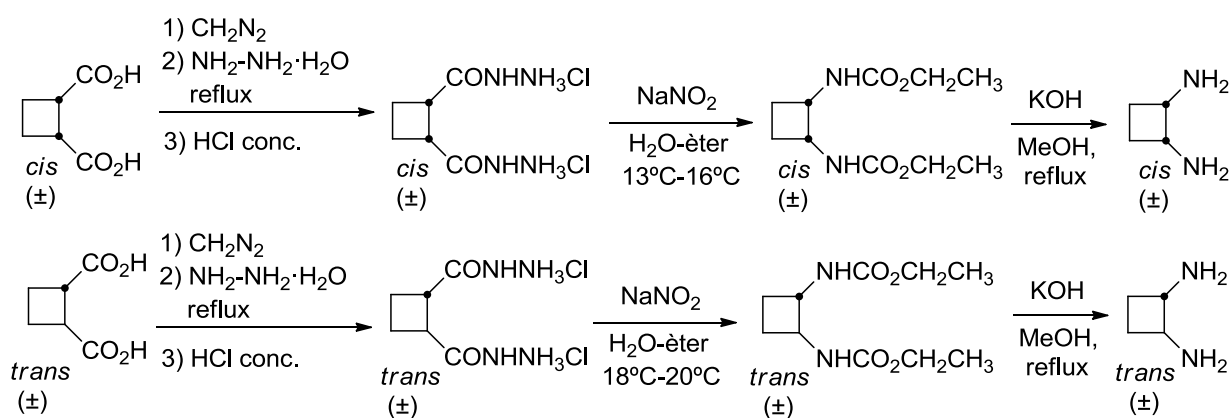
²⁶ C. Peña, J. González-Sabín, F. Rebolledo, V. Gotor, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 751.



Esquema 8

1.1.3 Ciclobutan-1,2-diamines

Aquestes molècules van ser descrites per primer cop per Schlatter i col·laboradors al 1942.²⁷ Aquests van descriure la síntesi en forma racèmica dels isòmers *cis* i *trans* a través de la degradació dels àcids *cis*- i *trans*-1,2-ciclobutandicarboxílics cap a les corresponents diamines. En aquest procediment, un dels passos clau és una transposició de Schmidt que es mostra a l'**Esquema 9**.



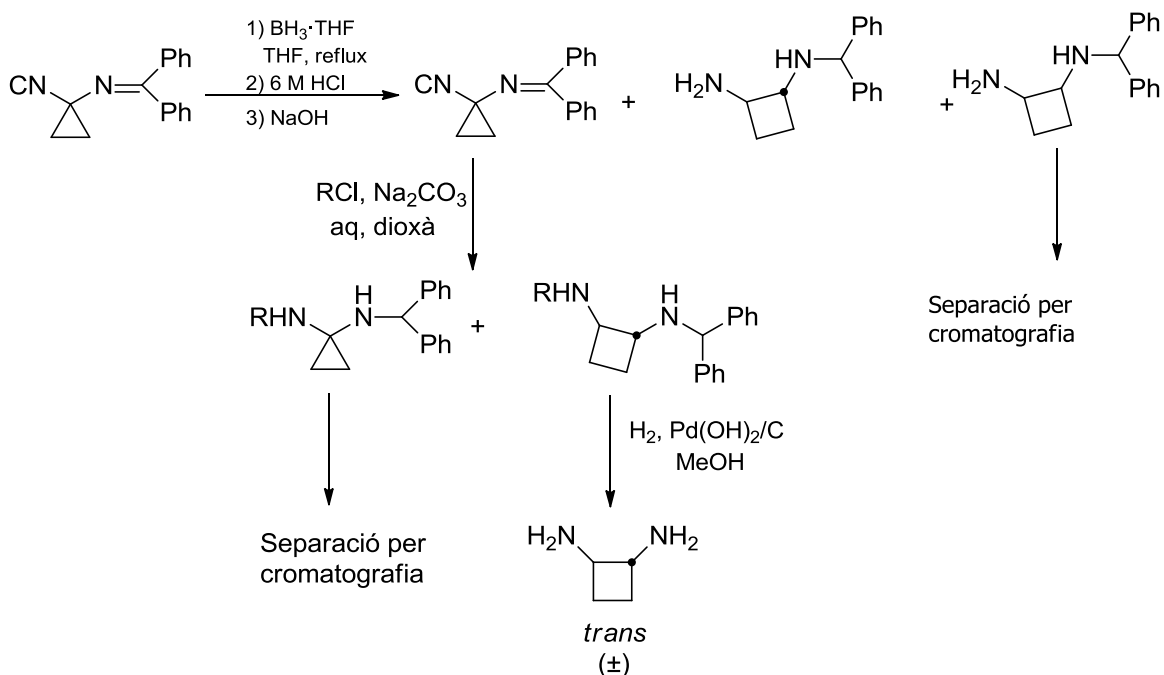
Esquema 9

Al 1996, Aitken i col·laboradors van descriure una síntesi per al compost ciclobutànic racèmic *trans* basat en una reducció del compost 1-(difenilmetil)amino-1-ciclopropancarbonitril amb borà.²⁸ Sorprenentment, a més a més del producte de la

²⁷ R. Edwin, O. A. Reims, T. Skei, J. M. Schlatter, *J. Am. Chem. Soc.*, **1942**, 64, 2696.

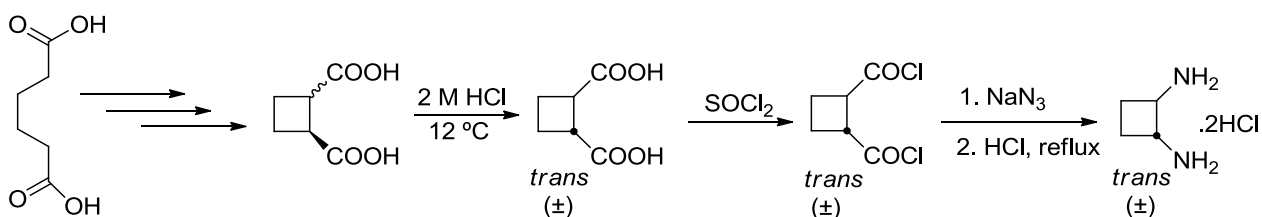
²⁸ F. Vergne, K. Partogyan, D. J. Aitken, H.-P. Husson, *Tetrahedron* **1996**, 52, 2421.

reducció del ciclopropà, s'obtenia també la *trans*-ciclobutan-1,2-diamina en forma racèmica com a subproducte. (**Esquema 10**)



Esquema 10

Al 2002, Daly i Gilheany van descriure les síntesis dels complexos *trans*-ciclobutan-1,2-diamina i *trans*-ciclopentan-1,2-diamina, com s'ha comentat anteriorment, en ambdós casos de forma racèmica.²³ (**Esquema 11**)



Esquema 11

En aquesta síntesi s'obtenia el racèmic ciclobutan-1,2-diamina, i un cop resolt, els compostos ciclobutan-1,2-diamina van ser utilitzats com a components de nous lligands quirals tipus salen en complexos de crom i manganès, els quals van ser avaluats com a agents de transferència d'oxigen en l'epoxidació asimètrica d'alquens.

La *trans*-1,2-ciclobutandiamina, degut a la seva analogia amb la etilendiamina ha estat utilitzada per provar la relació entre estructura i activitat en diferents agents terapèutics i també s'utilitza com a unitat *linker* en fotoconductors polimèrics.²⁹

1.2 Tiourees

En els darrers anys, les tiourees han adquirit gran importància degut a les aplicacions que se'n deriven. Les tiourees han estat utilitzades com a organocatalitzadors en una gran varietat de reaccions i presenten diversos avantatges respecte les urees, com ara una major solubilitat en solvents orgànics, una major capacitat donadora d'hidrogen com a conseqüència de la seva major acidesa i també una menor tendència a l'auto-associació.

El grup de Takemoto va introduir el concepte de catalitzador bifuncional. (**Figura 3**) En aquest tipus d'estructura, el grup tiourea fixa i activa l'electròfil i simultàniament, l'amina actua com a base i activa el nucleòfil. D'aquesta manera, és possible controlar l'aproximació estereoselectiva dels substrats.

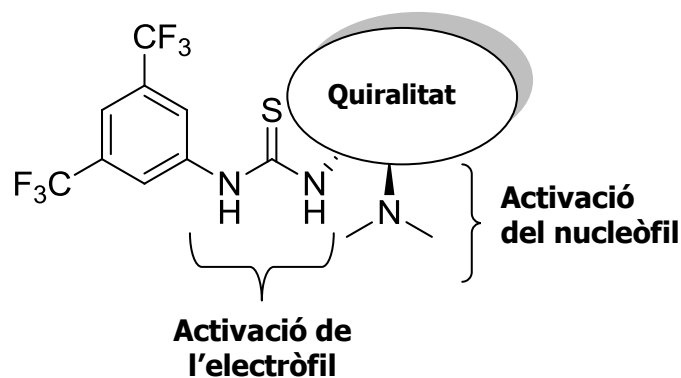
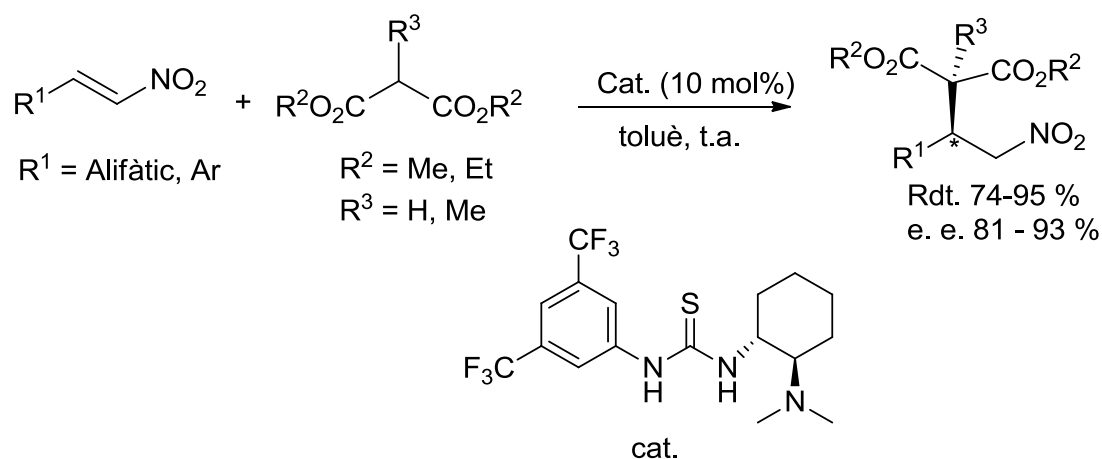


Figura 3 Figura on es mostra la bifuncionalitat de la tiourea de Takemoto

Aquestes tiourees han estat utilitzades com a organocatalitzadors en reaccions d'addició de Michael enantioselectives.³⁰ (**Esquema 12**)

²⁹ P.A. Sturm, M. Cory, D. W. Henry, *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 1327.

³⁰ T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *125*, 12672.



Esquema 12

1.3 Precedents en la síntesi de urees i tiourees ciclobutaniques al grup de recerca

El nostre grup de recerca ha utilitzat el ciclobutà com a element de restricció conformacional en nombrosos treballs. La presència de l'anell ciclobutànic en la molècula aporta rigidesa i dos centres estereogènics de configuració absoluta coneguda. L'ús del compost proquiral 1,2-ciclobutandicarboxilat de dimetil i les seves posteriors transformacions en aminoàcids ha portat al grup de recerca a la síntesi de beta-pèptids,³¹ urees...³² També s'han fet estudis estructurals d'aquests^{33,34,35} i se n'han investigat possibles aplicacions.^{36,37}

³¹ E. Torres, C. Acosta-Silva, F. Rúa, Á. Álvarez-Larena, T. Parella, V. Branchadell, R. M. Ortuño, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5669.

³² E. Gorrea, P. Nolis, A. Alvarez-Larena, E. Da Silva, V. Branchadell, R.M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 339.

³³ R. Gutiérrez-Abad, D. Carbajo, P. Nolis, C. Acosta-Silva, J.A. Cobos, O. Illa, R.M. Ortuño, *Amino Acids* **2011**, *41*, 673.

³⁴ E. Gorrea, P. Nolis, E. Torres, E. Da Silva, D.B. Amabilino, V. Branchadell, R.M. Ortuño, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4588.

³⁵ E. Torres, E. Gorrea, K. K. Burusco, E. Da Silva, P. Nolis, F. Rúa, S. Boussert, I. Díez-Pérez, S. Dannenberg, S. Izquierdo, E. Giral, C. Jaime, V. Branchadell, R. M. Ortuño, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 564.

³⁶ E. Torres, J. Puigmartí-Luis, A. Pérez del Pino, R.M. Ortuño, D.M. Amabilino, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1661.

³⁷ Fernández, E. Torres, F. X. Avilés, R. M. Ortuño, J. Vendrell, *Biorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 3824.

A més a més, utilitzant com a precursor un derivat de (-)-verbenona s'han sintetitzat ciclobutans substituïts en posicions 1,3 per donar lloc a gamma-peptids³⁸ o dendrimers.³⁹

Al 2010, en un treball de recerca defensat per Albert Gargallo es van sintetitzar dues tiourees anàlogues a la tiourea de Takemoto:

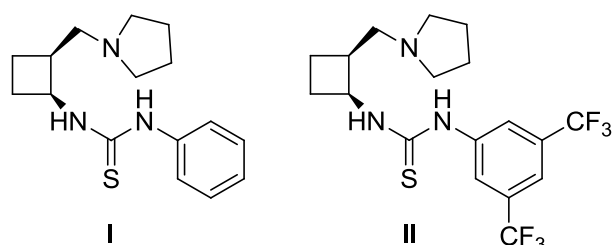
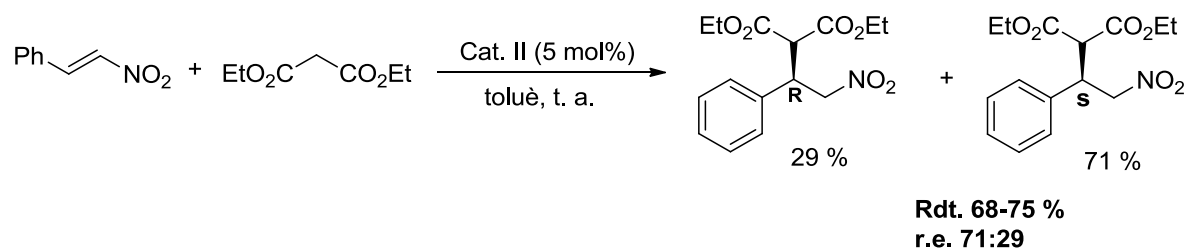


Figura 4 Exemples de tiourees sintetitzades al nostre grup de recerca.

Es van fer proves de catalisi en reaccions d'addició de Michael amb ambdues tiourees, i amb la tiourea **II** (**Figura 4**) es van aconseguir resultats prometedors pel que fa a l'excés enantiomèric. (**Esquema 13**)

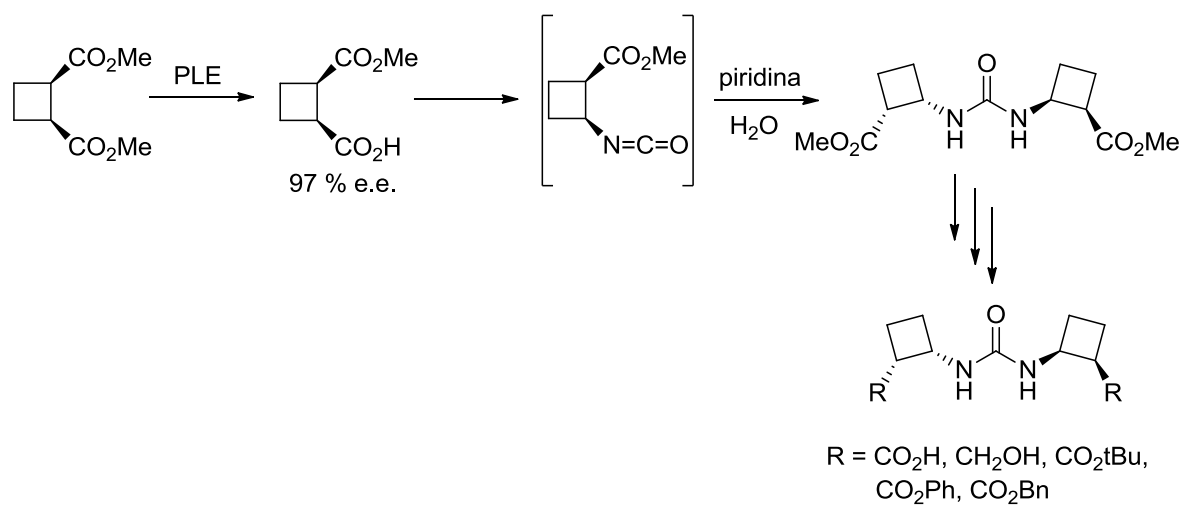


Esquema 13

Més recentment, també dintre del nostre grup d'investigació, s'han posat a punt mètodes sintètics eficients per a la preparació de diferents tipus d'urees ciclobutàniques quirals substituïdes en les posicions 1,2 del ciclobutà com la que es mostra a l'**Esquema 14**. S'han sintetitzat urees bicícliques, i s'ha estudiat el mode d'agregació, tant en solució com en l'empaquetament cristal·lí. Totes les urees preparades tenen simetria C_2 , i els dos anells ciclobutànics aporten un grup funcional addicional. S'ha observat que la naturalesa d'aquests grups influeixen en la disposició espacial que les molècules adopten en l'estructura cristal·lina.

³⁸ J. Aguilera, A. G. Moglioni, G. Y. Moltrasio, R. M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 302.

³⁹ R. Gutiérrez-Abad, O. Illa, R.M. Ortuño, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3148.



Esquema 14

2. OBJECTIUS

2. OBJECTIUS

El primer objectiu d'aquest màster és la síntesi estereoselectiva de ciclobutan-1,2-diamines. Aquestes s'han d'obtenir protegides ortogonalment amb els grups funcionals adients. (**Figura 5**)

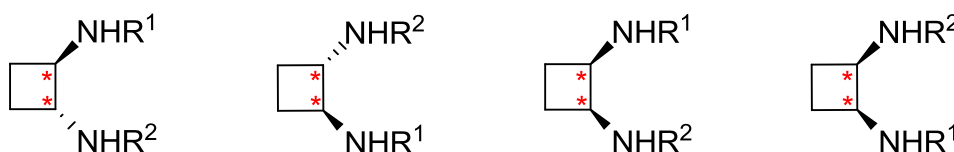
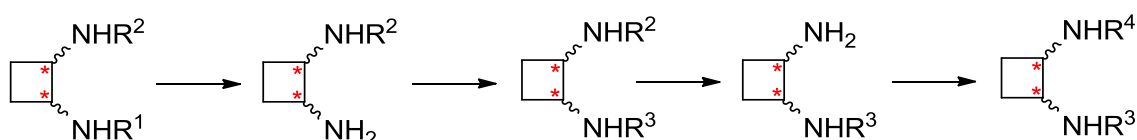


Figura 5 Diamines objectiu, on R^1 i R^2 són diferents grups protectors.

Un cop assolit aquest objectiu, el segon serà assajar la desprotecció selectiva dels grups amino i la posterior funcionalització d'aquests amb grups de diferent reactivitat. (**Esquema 15**)



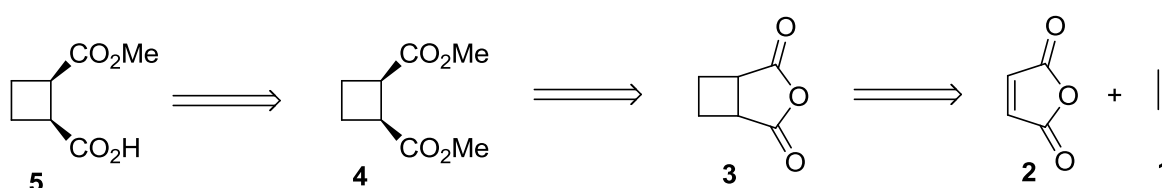
R^1 i R^2 són grups protectors ortogonals i R^3 i R^4 són grups funcionals de diferent reactivitat.

Esquema 15

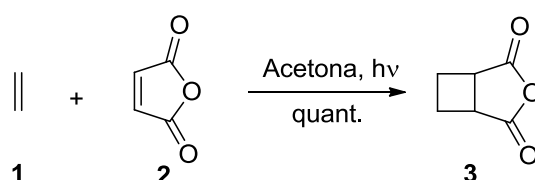
3. RESULTATS I DISCUSSIÓ

3.1 Síntesi de l'intermedi clau **5**

Tal com s'ha explicat abans, el present màster consisteix en la síntesi enantioselectiva de ciclobutan-1,2-diamines. Per tal de realitzar-ho es van plantejar una sèrie de rutes sintètiques que es van dur a terme a partir d'un intermedi comú: l'àcid 2-metoxicarbonil-(1*S*,2*R*)-ciclobutan-1-carboxílic, **5**. En el nostre grup de recerca disposem de metodologies sintètiques adequades per la preparació de **5** de manera enantioselectiva. (**Esquema 16**)

**Esquema 16**

Hi ha diferents mètodes sintètics descrits per a la preparació de ciclobutans.⁴⁰ En el nostre grup de recerca, s'ha optimitzat la metodologia descrita per Huet i col·laboradors i l'anell ciclobutànic es prepara seguint una reacció de cicloaddició [2+2] entre l'etilè i l'anhídrid maleic.⁴¹ (**Esquema 17**)

**Esquema 17**

La reacció es duu a terme en un reactor de vidre pyrex en el qual hi ha dissolt l'anhídrid maleic en acetona. La solució es refreda utilitzant una camisa per on es fa

⁴⁰ (a) N. Gauvry, C. Comoy, C. Lescop, F. Huet, *Synthesis* **1999**, 4, 574. (b) R. Alibés, A. Álvarez-Larena, P. de March, M. Figueredo, J. Font, T. Parella, A. Rustullet, *Org. Lett.* **2006**, 8, 491. (c) R. Alibés, P. de March, M. Figueredo, J. Font, M. Rocamonde, A. Rustullet, A. Alvarez-Larena, J. F. Piniella, T. Parella, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 69.

⁴¹ "Estudis sintètics sobre derivats ciclobutànics: Dièsters, pèptids i urees", Màster en Experimentació Química, Esther Gorrea Morral, Juny **2008**

circular un flux de metanol a $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ i un bany de metanol a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. El sistema se satura amb etilè i es deixa agitant i irradiant durant 5 hores amb una làmpada de 400 W de mitja pressió de mercuri. (**Figura 6**)

La reacció es pot controlar per cromatografia de gasos i també per ressonància magnètica nuclear de protó (RMN ^1H).

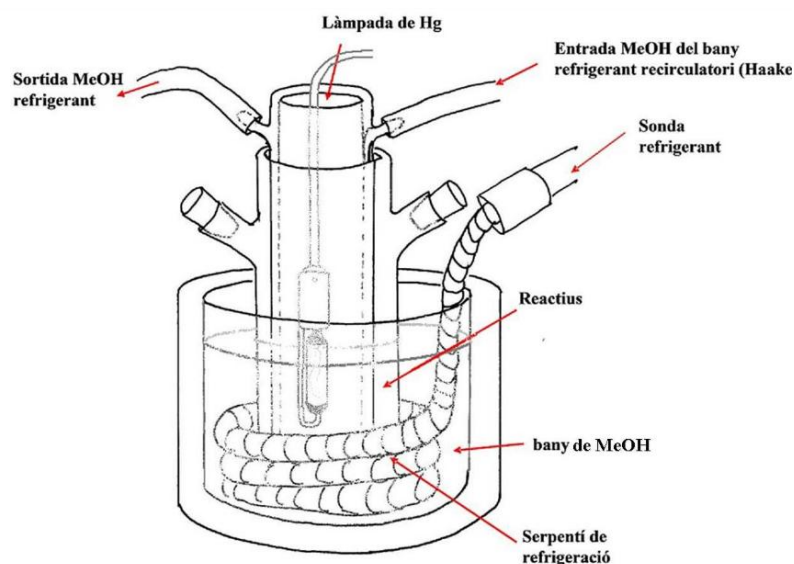
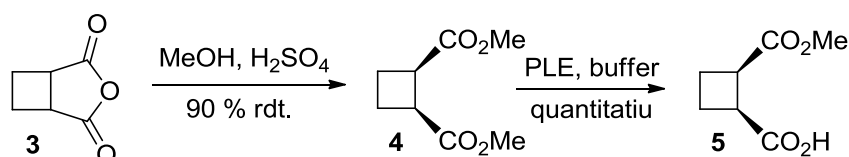


Figura 6 Representació del muntatge de la reacció fotoquímica

A continuació, es procedeix a l'obertura de l'anhídrid cíclic de **3** en presència d'àcid sulfúric i metanol i així s'obté l'intermedi **4** (**Esquema 18**), que es pot purificar per destil·lació a una pressió de 1.0 mbar i una temperatura de $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ obtenint un líquid incolor amb un rendiment del 90 %.

Finalment, l'últim pas es tracta de la hidròlisi enantioselectiva del dièster mitjançant la utilització de l'enzim PLE. Aquest enzim actua sobre el dièster meso produint la hidròlisi sobre el centre proquiral *S* de manera que s'obté l'hemièster **5** amb un rendiment quantitatiu i amb un 97 % d'excés enantiomèric.⁴²

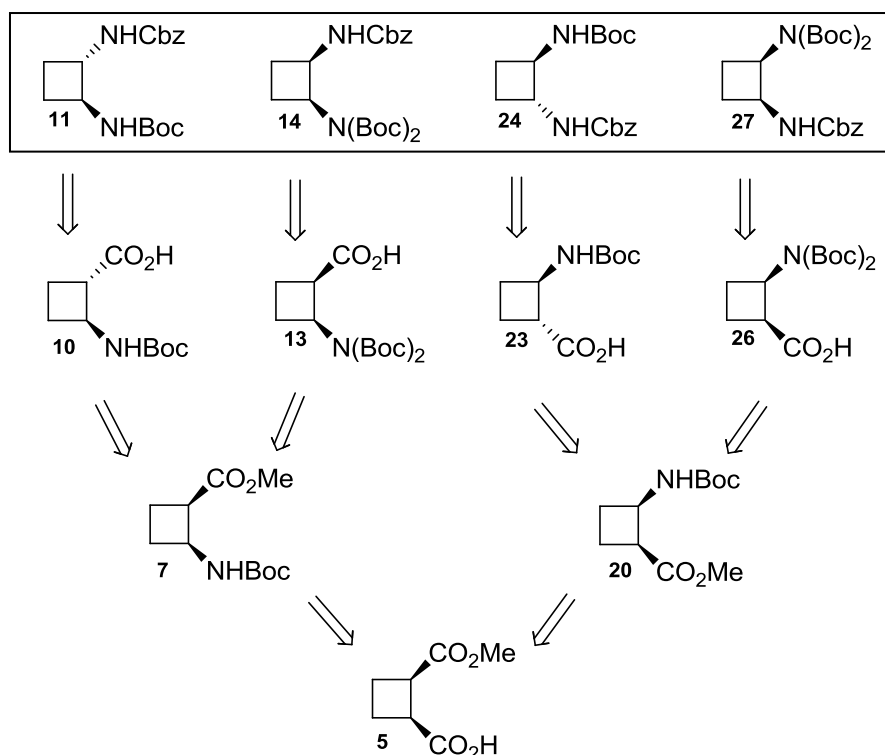


Esquema 18

⁴² M. Martí-Vilà, C. Mingullón, R. M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 4291

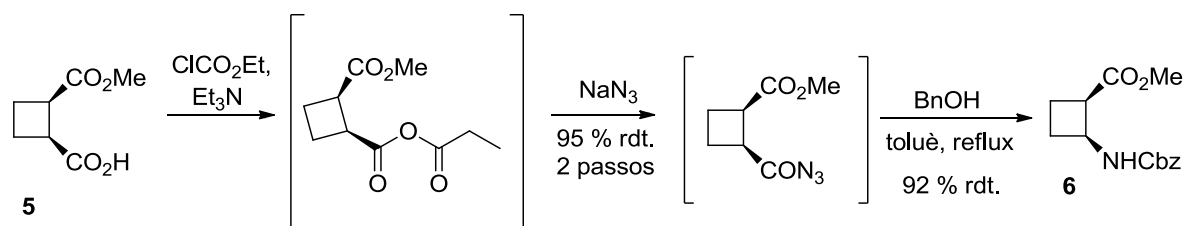
3.2 Síntesi de les diamines **11**, **14**, **24** i **27**

Un cop sintetitzat l'intermedi clau, es va proposar una ruta retrosintètica per a les diamines objectiu. Com veiem a l'**Esquema 19**, es van plantejar quatre rutes per a cadascuna de les amines objectiu prenent en totes l'intermedi **5** com a material de partida quirals.

**Esquema 19**3.2.1 Síntesi de la diamina **11**

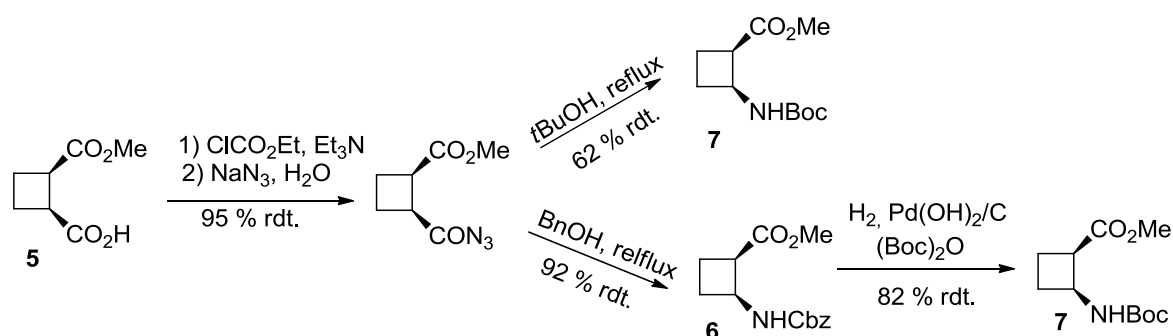
Es va iniciar l'estudi per la síntesi de la *trans*-2-(benziloxicarbonil)amino-(1*S*, 2*S*)-ciclobutan-1-(*tert*-butoxicarbonil)amina, **11**.

La síntesi va començar amb l'activació de l'àcid carboxílic de l'hemièster **5** mitjançant l'ús de cloroformiat d'etil en presència de trietilamina per donar lloc a un anhídrid mixt. Posteriorment, va tenir lloc la formació de l'acilazida per, seguidament, efectuar la transposició de Curtius i sintetitzar l'aminoàcid protegit **6**. Aquesta última reacció es va dur a terme en presència d'alcohol benzílic i a reflux de toluè durant una nit. (**Esquema 20**)



Esquema 20

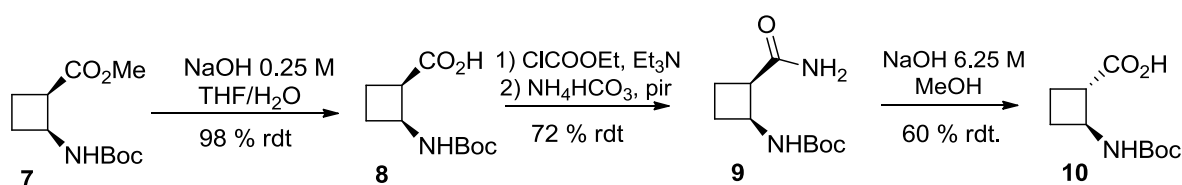
L'aminoàcid **7** ortogonalment protegit podria ser obtingut per una transposició de Curtius a partir de **5** en el sí de *tert*-butanol. No obstant, el baix caràcter nucleòfil de l'alcohol *tert*-butílic degut a la seva voluminositat fa que la reacció doni un millor rendiment utilitzant com a nucleòfil alcohol benzílic seguit d'una posterior hidrogenació en presència de dicarbonat de di*tert*-butil per donar l'amina protegida amb un grup carbamat de *tert*-butil.⁴³ (**Esquema 21**) Segons l'**Esquema 21**, s'observa com el rendiment del primer mètode és d'un 62 % mentre que si es prepara l'aminoàcid **7** seguint el segon mètode el rendiment global és d'un 72 %.



Esquema 21

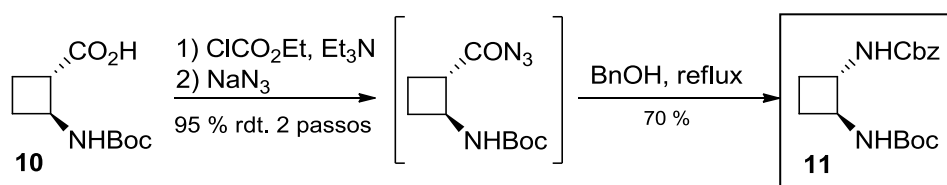
Seguidament va tenir lloc la hidròlisi de l'èster metílic per tal d'obtenir l'àcid carboxílic **8**. (**Esquema 22**) A partir de l'àcid **8** va tenir lloc l'epimerització del C2, per tal d'obtenir l'estereoisòmer **10**. L'epimerització es va dur a terme per transformació de l'àcid en l'amida **9** i posterior tractament amb NaOH 6.25 M a reflux de metanol.

⁴³ S. Izquierdo, F. Rúa, A. Sbai, T. Parella, A. Álvarez-Larena, V. Branchadell, R.M. Ortuño, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7963–7971.



Esquema 22

Finalment, es va portar a terme una transposició de Curtius en presència d'alcohol benzílic. D'aquesta manera es va obtenir la diamina protegida ortogonalment **11**. (Esquema 23)



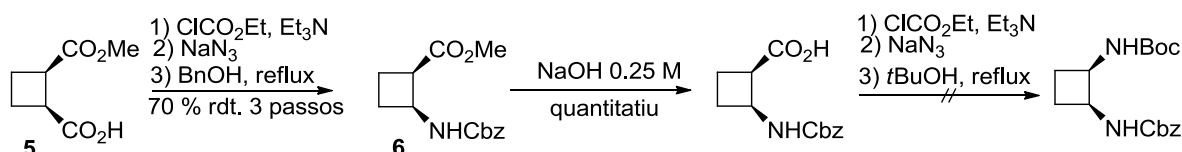
Esquema 23

3.2.2 Síntesi de la diamina **14**

3.2.2.1 Primera estratègia de síntesi per **14**

Per tal de sintetitzar la diamina **14** es va proposar una síntesi que permetria arribar al producte final amb només cinc etapes partint de l'intermedi **5**.

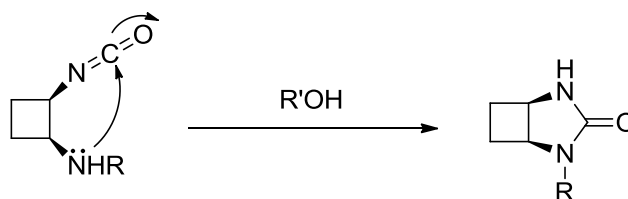
Primerament, es va portar a terme una transposició de Curtius en presència d'alcohol benzílic per donar lloc a l'amina **6** protegida en forma de carbamat de benzil. Seguidament, es va realitzar una hidròlisi bàsica de l'èster metílic amb NaOH 0.25 M i emprant una barreja de THF/H₂O com a dissolvent. Per acabar, es va assajar una transposició de Curtius en presència de *tert*-butanol amb la finalitat de preparar la diamina protegida ortogonalment. (Esquema 24)



Esquema 24

Quan es va analitzar el cru de la reacció per ¹H RMN, es va observar que l'última reacció no havia tingut lloc. El producte obtingut va poder ser identificat com una urea cíclica descrita anteriorment en el grup de recerca.³¹ La urea, tal com s'observa a

l'**Esquema 25**, es forma degut a un atac nucleofílic intramolecular del parell electrònic no enllaçant del nitrogen del grup carbatat sobre el carbonil de l'isocianat.



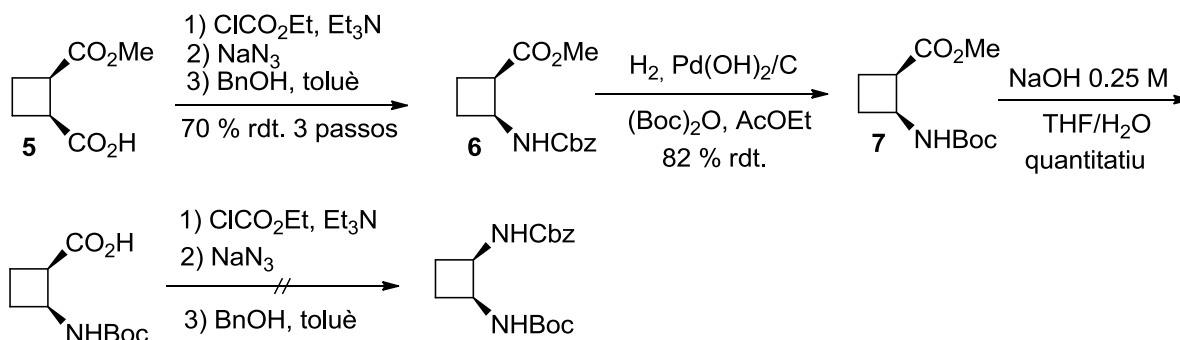
R = Cbz, Boc, R' = *t*Bu, Bn

Esquema 25

En un principi es va pensar que el problema era degut al *tert*-butanol, el qual era massa poc nucleòfil i llavors l'atac intramolecular era afavorit. Per tant, es va introduir un petit canvi a la seqüència sintètica.

3.2.2.2 Segona estratègia de síntesi per **14**

Tal com s'observa a l'**Esquema 26**, un cop obtingut l'intermedi **6**, la síntesi del qual ja hem descrit anteriorment, es va realitzar un canvi de grup protector mitjançant una hidrogenació utilitzant hidròxid de pal·ladi sobre carboni com a catalitzador i en presència de dicarbonat de di(*tert*-butil). Després d'obtenir el compost **7** es va realitzar una hidròlisi bàsica de l'èster metílic per poder realitzar la reacció de transposició de Curtius final en presència d'alcohol benzílic, que és més bon nucleòfil que el *tert*-butanol.



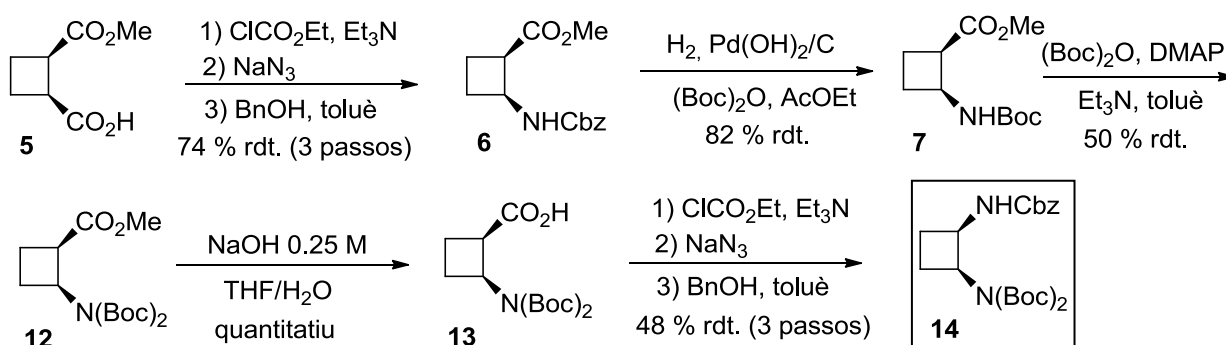
Esquema 26

No obstant, aquesta estratègia sintètica tampoc va funcionar i el producte obtingut és el que es mostra en l'**Esquema 25** amb R = Boc. Això era degut a que la formació d'una urea cíclica de 5 baules es veia afavorida.

La única alternativa possible que es va proposar va ser diprotegir un grup amino per tal que la formació de l'anell no tingués lloc.

3.2.2.3 Tercera estratègia de síntesi per **14**

La reacció de diprotecció del grup amino de **7** en forma de dicarbamat de *tert*-butil es va dur a terme amb dos equivalents de dicarbonat de di(*tert*-butil) en presència de dos equivalents trietilamina i DMAP en quantitat catalítica a reflux de toluè durant una nit. El rendiment va ser d'un 50 % i no va augmentar al prolongar el temps de reacció. Després va tenir lloc la reacció de saponificació per obtenir **8**. Malgrat l'impediment estèric del compost **7**, el rendiment de la reacció de saponificació va ser quantitatiu al utilitzar un gran excés de base (7.5 eq.) i un temps de reacció més llarg (12 hores). Finalment, la reacció de transposició Curtius es va realitzar amb 3 equivalents d'alcohol benzílic, per tal d'afavorir l'atac nucleofílic. Es va obtenir la diamina **14** amb un rendiment del 48 % en el pas final. (**Esquema 27**)

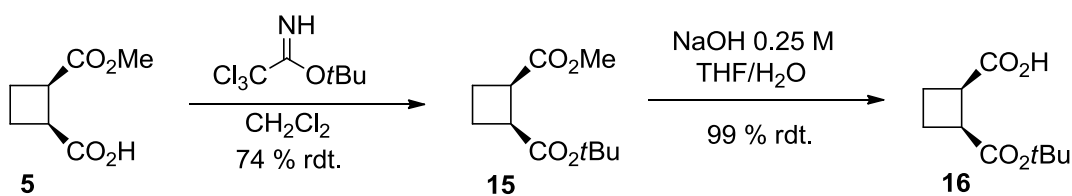


Esquema 27

3.2.3 Síntesi de la diamina **24**

Per tal de sintetitzar la diamina **24** es va haver de proposar una ruta sintètica diferent a la del seu enantiòmer, la diamina **11**.

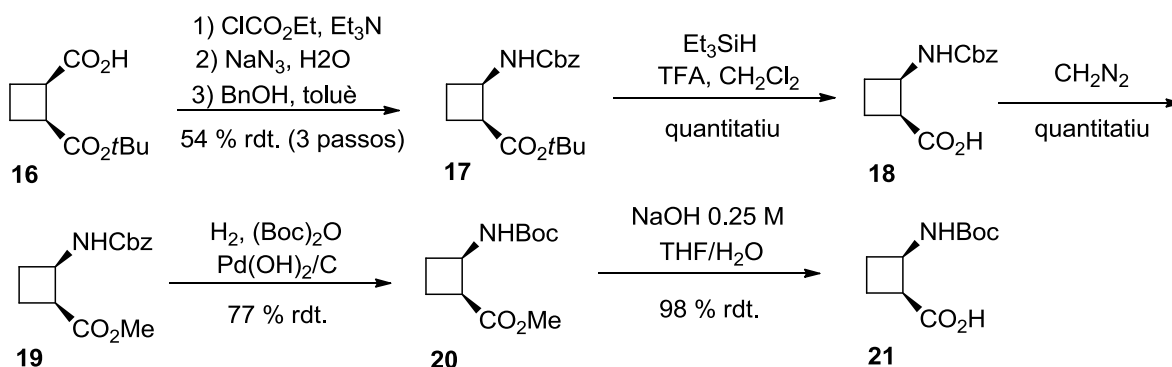
Com podem observar a l'**Esquema 29**, la síntesi va començar amb la protecció del grup àcid carboxílic de l'intermedi **5** per tal d'obtenir una protecció ortogonal dels grups presents en les posicions 1 i 2. La protecció de l'àcid carboxílic en forma d'èster *tert*-butílic va tenir lloc afegint 2 equivalents de 2,2,2-tricloroacetimidat de *tert*-butil i deixant-ho reaccionar durant una nit utilitzant com a dissolvent diclorometà anhidre. Seguidament es va dur a terme la hidròlisi bàsica selectiva del grup èster metílic del dièster **15**. Aquesta es va portar a terme afegint NaOH 0.25 M i utilitzant com a dissolvent una barreja de THF/H₂O.



Esquema 29

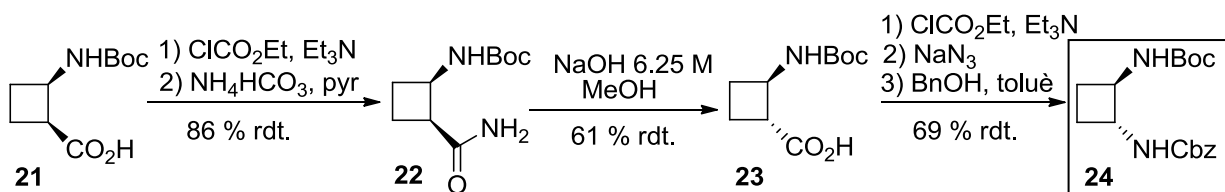
Seguidament, tal com veiem a l'**Esquema 30**, va tenir lloc la formació de l'acilazida en condicions anàlogues a les usades anteriorment en presència de BnOH i, posteriorment, la transposició de Curtius per obtenir l'aminoàcid **17**. El següent pas va ser la hidròlisi de l'èster *tert*-butílic amb àcid trifluoroacètic en presència de trietilsilà i amb diclorometà anhidre. La reacció de metilació de l'àcid carboxílic va tenir lloc mitjançant l'addició de diazometà sobre el producte de partida dissolt prèviament en diclorometà. El diazometà es genera *in situ* per reacció de diazald (*N*-metil-*N*-nitrosil-*p*-toluensulfonamida) en CH₂Cl₂ amb una solució d'hidròxid de potassi en etanol i escalfant a 80 °C.

Per a sintetitzar **21** cal passar pels intermedis **19** i **20** ja que si s'hidrogena el grup carbamat de benzil en presència de dicarbonat de di-*tert*-butil, s'obté el producte diprotegit no ortogonalment, en forma d'èster *tert*-butílic i carbamat de *tert*-butil.



Esquema 30

El següent pas va ser la síntesi de l'amida **22** a partir de **21**. Finalment, es va realitzar l'epimerització de *C2* per donar l'àcid carboxílic **23** sobre el qual, posteriorment transformat en acilazida, va tenir lloc una transposició de Curtius en presència d'alcohol benzílic per donar la diamina **24** protegida ortogonalment, en una seqüència anàloga al que s'ha explicat anteriorment per a **11** (Esquema 31)

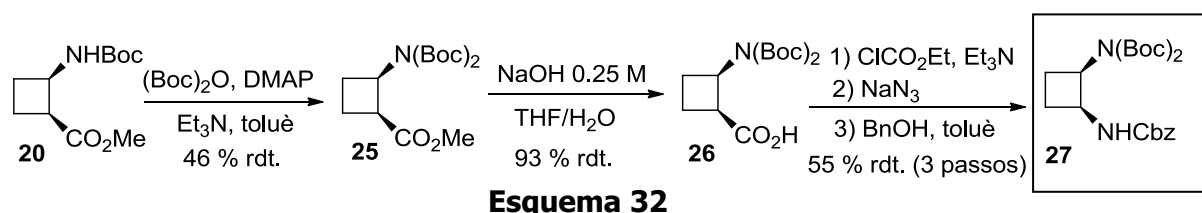


Esquema 31

3.2.4 Síntesi de la diamina **27**

Finalment, per efectuar la síntesi de la última diamina es va partir de l'intermedi **20** ja descrit anteriorment.

L'intermedi **20** es va fer reaccionar amb 2 equivalents de dicarbonat de di-*tert*-butil en presència de 2 equivalents de trietilamina i DMAP amb quantitat catalítica. La reacció es va deixar durant una nit a reflux de toluè. En aquest cas la diprotecció de la funció amina també era necessària per evitar la formació de la urea cíclica, donat que els dos substituents estan en posició relativa *cis*. Posteriorment, va tenir lloc la hidròlisi de l'èster metílic amb NaOH 0.25 M i la síntesi va concloure amb una transposició de Curtius en presència d'alcohol benzílic per donar lloc a la diamina **34** amb un rendiment del 55 % a l'últim pas. (Esquema 32)



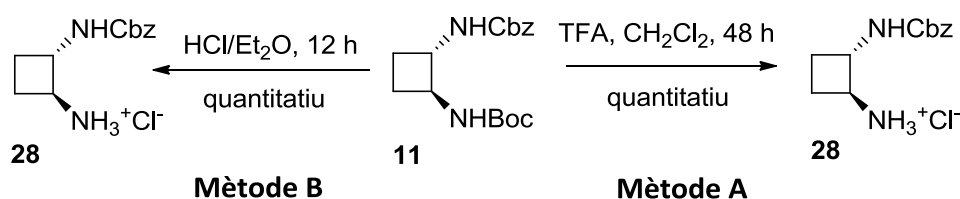
Un cop sintetitzades les diamines **11** (9 etapes, 15 % rdt. global), **14** (8 etapes, 13 % rdt. global), **24** (13 etapes, 10 % rdt. global) i **27** (12 etapes, 7 % rdt. global), es va procedir a fer la funcionalització d'aquestes.

3.3 Funcionalització de les diamines **11**, **24** i **14**

3.3.1 Funcionalització de la diamina **11**

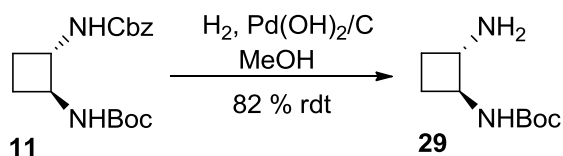
Per tal de funcionalitzar el compost **11**, era necessari desprotegir selectivament els grups amino. Es va començar eliminant el grup carbamat de *tert*-butil, en condicions àcides. Es van assajar dos mètodes diferents.

Tal com veiem a l'**Esquema 33**, un dels mètodes de desprotecció consisteix en la utilització d'àcid trifluoroacètic en diclorometà i l'altre mitjançant una solució 1 M d'àcid clorhídric en èter dietílic. Ambdós rendiments van ser quantitius però mentre el temps de reacció per a la desprotecció amb àcid clorhídric va ser de 12 h, amb la solució de trifluoroacètic va ser de 48 h. Per tant, el procediment utilitzat durant la resta de síntesi per desprotegir l'amina en forma de carbamat de *tert*-butil va ser la hidròlisi amb la solució d'àcid clorhídric en èter.



Esquema 33

També es va desprotegir l'amina en forma de carbamat de benzil per tal de donar l'amina lliure, que també va ser caracteritzada. Es va dissoldre el producte en metanol, es va afegir hidròxid de pal·ladi sobre carboni i es va deixar reaccionant a 6 atm d'hidrogen durant una nit. (**Esquema 34**)

**Esquema 34**

Les amines ciclobutàniques descrites fins el moment en el present màster es poden funcionalitzar en ordre d'obtenir compostos bifuncionals que podrien ser utilitzats en organocatàlisi i també com a lligands quirals en catàlisi metàl·lica. La primera síntesi plantejada va ser la funcionalització de la diamina en forma de tiourea per reacció amb un tioisocianat i la formació d'una amina secundària a l'altre extrem.

L'elecció de la tiourea com a grup funcional ve donada per una sèrie d'avantatges que presenten les tiourees respecte als seus anàlegs urees i que són molt importants si es volen utilitzar en el camp de l'organocatàlisi.

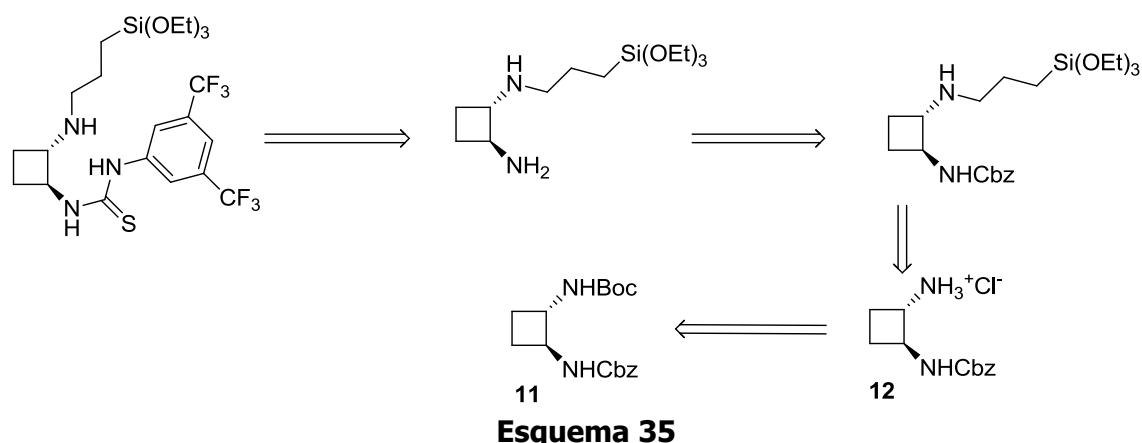
- A) Les tiourees tenen una major solubilitat en dissolvents orgànics
- B) Les tiourees presenten una major capacitat donadora d'hidrogen com a conseqüència de la seva major acidesa (pK_a tiourea = 21.0, pK_a urea=26.9)⁴⁴
- C) Les tiourees tenen una menor tendència a l'auto-associació que les urees, ja que aquestes últimes són acceptors més forts de protons.

D'altra banda, va ser escollit un grup amb $-\text{Si}(\text{OEt})_3$ per tal de formar un material híbrid orgànic-inorgànic, que aporta com a principal avantatge el fet de que si es vol utilitzar en organocatàlisi, la filtració al final de la reacció permet una fàcil separació del producte i la recuperació del catalitzador.⁴⁵

Per tant, la primera retrosíntesi plantejada va ser la que es mostra a l'**Esquema 35**.

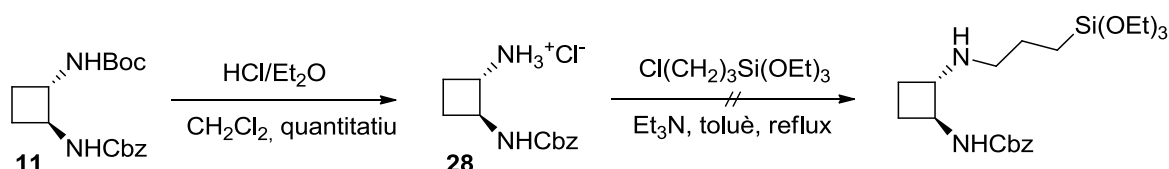
⁴⁴ F. G. Bordwell, D. J. Algrim, J. A. Jr. Harrelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5903

⁴⁵ M. Trilla, R. Pleixats, M. W. Chi Man, C. Bied, J. J. Moreau, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 577



Esquema 35

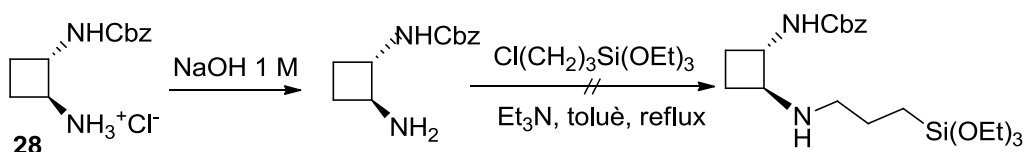
Un cop realitzada la desprotecció de l'amina, es va intentar la reacció de substitució nucleòfila en condicions anhidres, ja que el grup trietoxisilil és fàcilment hidrolitzable. (**Esquema 36**)



Esquema 36

En l'anàlisi per RMN ^1H del cru de la reacció, es va observar que hi havia un gran excés de reactiu sense reaccionar la qual cosa podria indicar que la reacció no havia funcionat. Es va decidir purificar el cru de la reacció mitjançant una cromatografia en columna però durant l'elució no es va trobar el producte. Sí que es va recuperar el reactiu 3-cloropropiltriètoxisilil i, no obstant, a la columna es va quedar retinguda la sal de l'amina. La hipòtesi que es va plantejar en aquell moment va ser que la trietilamina no era prou forta per alliberar el clorhidrat del producte de partida i que el que es necessitava era l'amina lliure per tal de reaccionar amb el derivat clorat.

A continuació es va procedir a efectuar uns rentats bàsics de l'intermedi 28 per tal d'alliberar l'amina que reaccionaria amb el derivat halogenat. (**Esquema 37**)



Esquema 37

No obstant, seguint aquest procediment vam tenir el mateix problema que anteriorment i la reacció no va funcionar. El que es va pensar llavors va ser que el problema era degut a que el clorur era un mal grup sortint i això feia que la reacció de substitució no tingués lloc. Els bons grups sortints són aquelles espècies menys bàsiques, ja que s'enllacen feblement al carboni. (**Figura 7**)

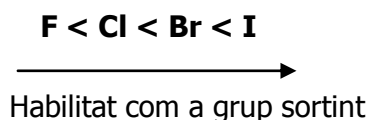


Figura 7

Per tant, segurament en un futur si es vol provar aquesta reacció s'haurà d'utilitzar un compost amb brom o iode com a halogen o bé utilitzar altres grups sortints més actius que facin possible la reacció de substitució nucleòfila. Es podrien utilitzar alguns ions com els descrits a la **Figura 8**. Aquests, degut a l'efecte ressonant, són menys bàsics i per tant millor grups sortints.

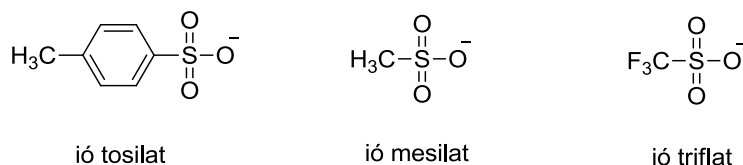
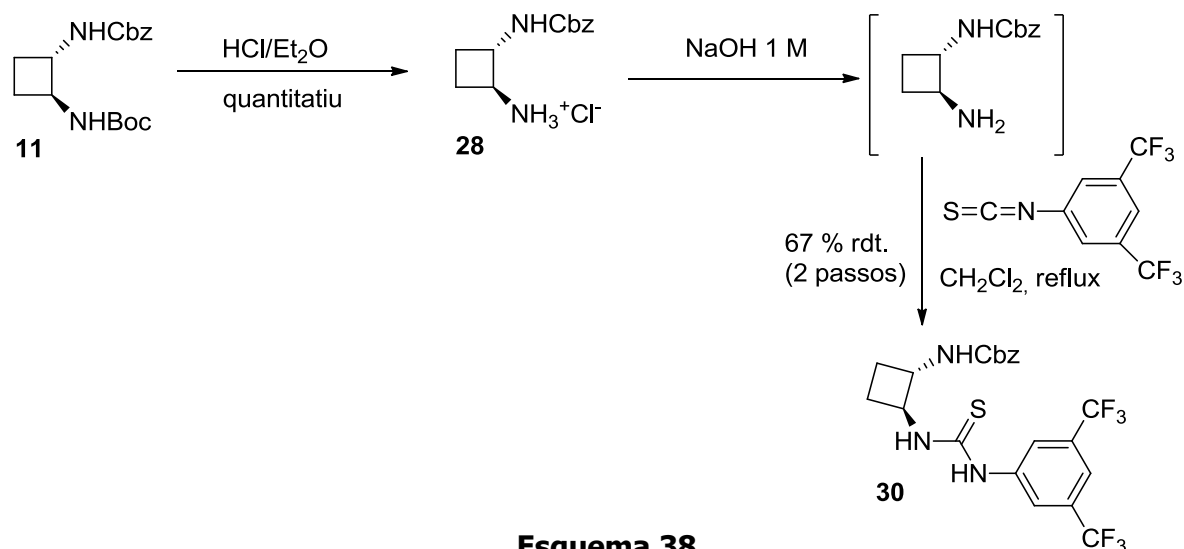


Figura 8

Finalment, a partir del compost **11**, es va proposar realitzar primer la síntesi de la tiourea, la qual va ser caracteritzada.

Primerament es va desprotegir el grup amino que es trobava en forma de carbamat de *tert*-butil mitjançant una solució 1 M d'HCl en èter dietílic. Finalment, l'intermedi amb l'amina desprotegida es va fer reaccionar amb 1.5 equivalents de 3,5-bis(trifluorometil)fenil tioisocianat i es va deixar a reflux de diclorometà anhidre durant una nit, obtenint-se la tiourea **30** amb un 67 % de rendiment. (**Esquema 38**)



Esquema 38

3.3.2 Funcionalització de la diamina **24**

En aquest cas es va decidir començar la funcionalització fent una aminació reductiva per donar lloc a l'amina secundària.

L'aminació reductiva consisteix en un procés de dues etapes en el qual un aldehyd o cetona reacciona amb NH_3 o amb una amina primària per tal de formar una amina secundària. Primerament té lloc una reacció reversible en la qual es forma l'intermedi imina amb alliberament d'aigua. Seguidament es realitza la reducció de l'enllaç $\text{C}=\text{N}$ per donar lloc finalment a l'amina secundària. (**Figura 9**)

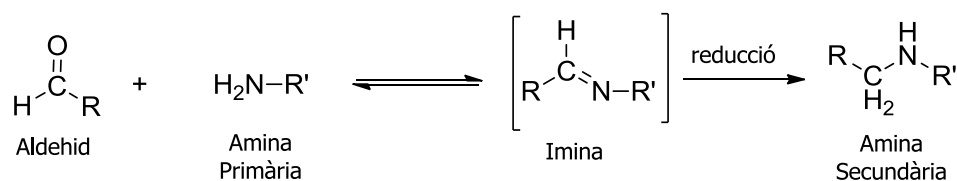
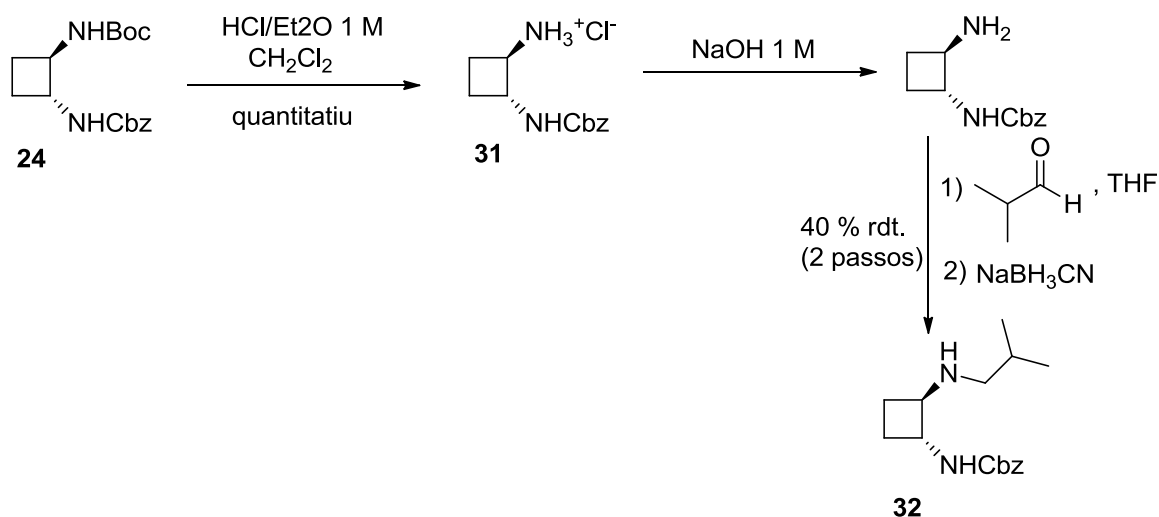


Figura 9

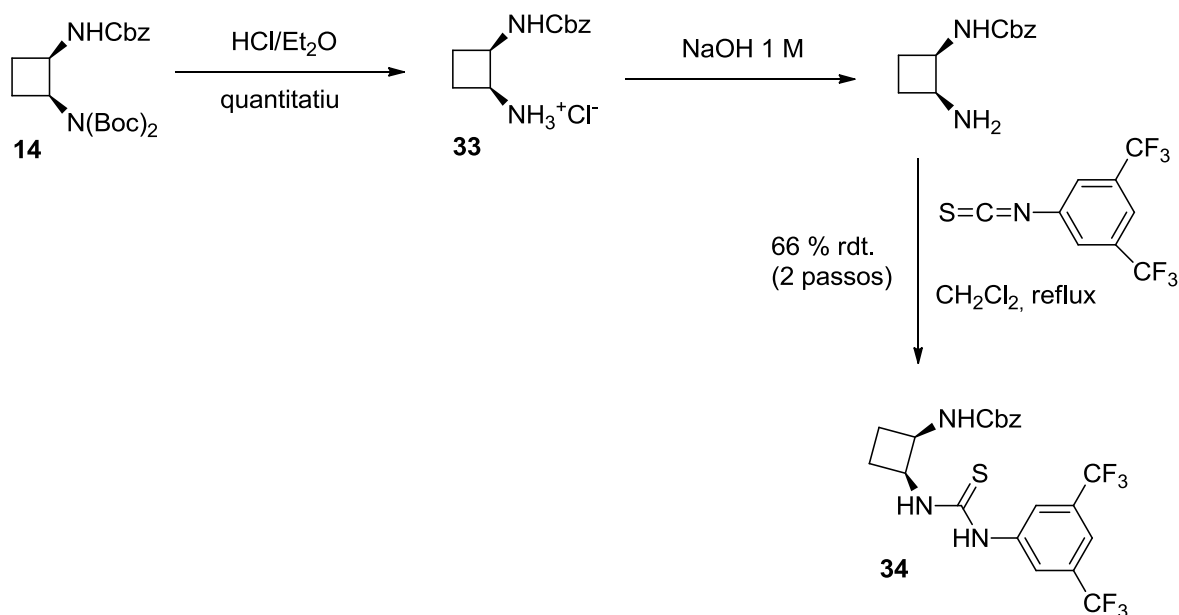
L'aldehyd escollit va ser l'isobutiraldehyd i l'agent reductor emprat va ser el cianoborhidrur de sodi (NaBH_3CN). El compost **24** es va tractar igual que el seu enantiòmer **11**, obtenint uns resultats similars. Es va alliberar l'amina protegida en forma de carbamat de *tert*-butil amb una solució 1 M d' HCl en èter i posteriorment es van fer rentats bàsics per obtenir l'amina lliure. A partir d'aquesta, es va realitzar l'aminació reductiva sota una atmosfera de nitrogen i utilitzant THF anhidre com a dissolvent. (**Esquema 39**)



Esquema 39

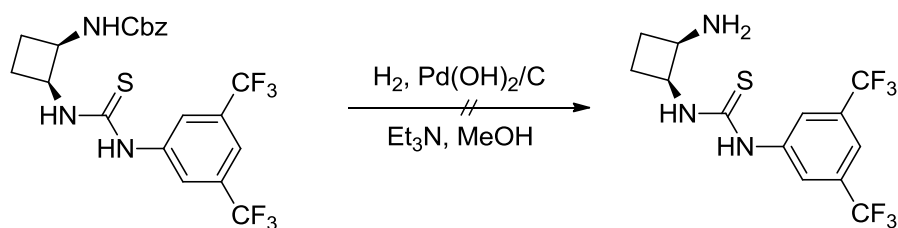
3.3.3 Funcionalització de la diamina 14

La diamina **14** es va funcionalitzar en condicions anàlogues a la diamina **11**, obtenint la tiourea **34**. (Esquema 40)



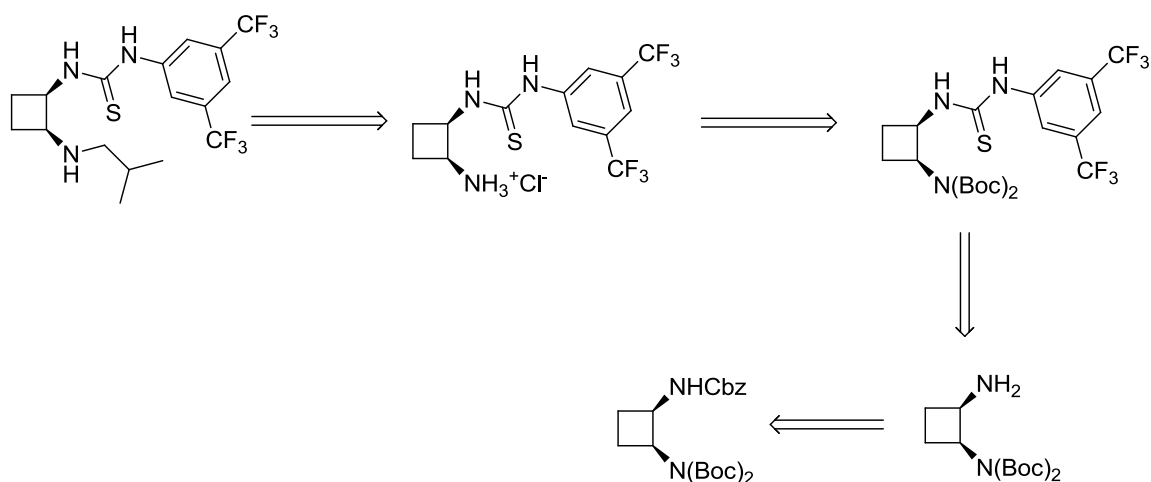
Esquema 40

Seguidament, es va intentar funcionalitzar l'altra amina per tal d'obtenir una amina secundària. Per tal d'aconseguir-ho, es va intentar l'hidrogenòlisi del carbamat de benzil tal com s'observa a l'Esquema 41.

**Esquema 41**

No obstant, aquesta reacció no es va produir. Es va provar de canviar el dissolvent o de deixar-ho reaccionant un cap de setmana, però no s'aconseguia desprotegir l'amina. Es va pensar que això podia ser degut a un efecte π -stacking entre l'anell aromàtic del carbamat i el de la tiourea.

En un futur, s'haurà d'assajar una ruta alternativa per tal d'obtenir el compost desitjat, com per exemple la proposada a l'**Esquema 42**.

**Esquema 42**

4. CONCLUSIONS

4. CONCLUSIONS

Durant aquest treball de recerca s'han sintetitzat les diamines **11**, **24**, **14** i **27** (**Figura 10**) de forma enantioselectiva i protegides ortogonalment a partir d'un mateix intermedi comú, l'hemièster **5**,

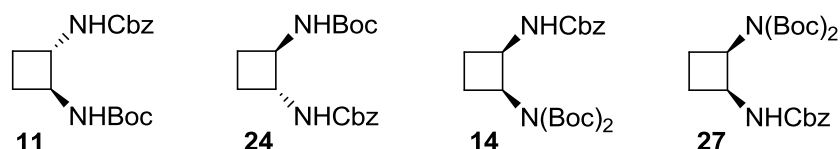
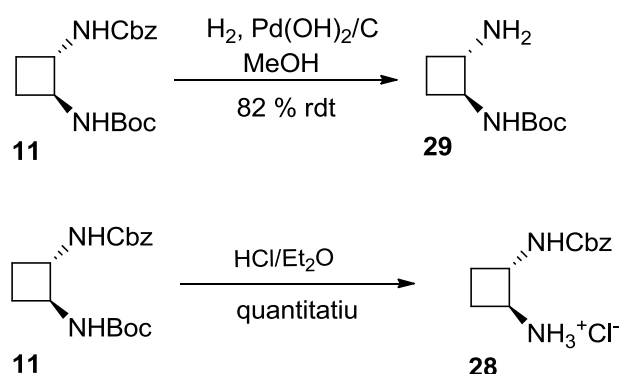


Figura 10 Ciclobutan-1,2- diamines sintetitzades

La diamina **11** s'ha obtingut mitjançant una síntesi de **9** etapes i amb un 15 % de rendiment global. La diamina **24** s'ha obtingut mitjançant una síntesi de **13** etapes i amb un 10 % de rendiment global. La diamina **14** s'ha obtingut mitjançant una síntesi de **8** etapes i amb un 13 % de rendiment global. La diamina **27** s'ha obtingut mitjançant una síntesi de **12** etapes i amb un 7 % de rendiment global.

D'altra banda, s'han pogut eliminar selectivament els dos grups protectors de la diamina **11**. (**Esquema 43**)



Esquema 43

A més a més, un cop eliminat selectivament el grup carbat de *tert*-butil en condicions àcides, les diamines **11** i **24** s'han pogut funcionalitzar amb dos grups de diferent reactivitat com són un grup tiourea i una amina secundària. (**Figura 11**)

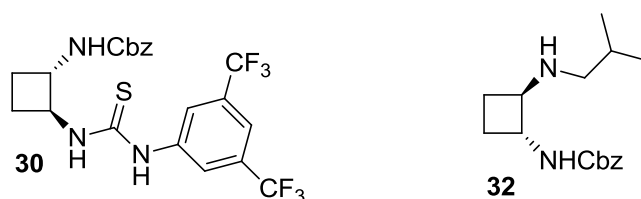


Figura 11 Diamines **30** i **32** funcionalitzades amb un grup tiourea i una amina secundària, respectivament

Finalment, la diamina **34** també ha estat funcionalitzada amb un grup tiourea de forma anàloga a **30**. (**Figura 12**)

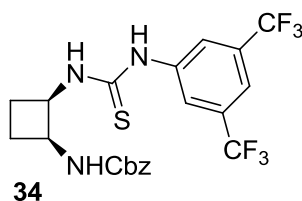
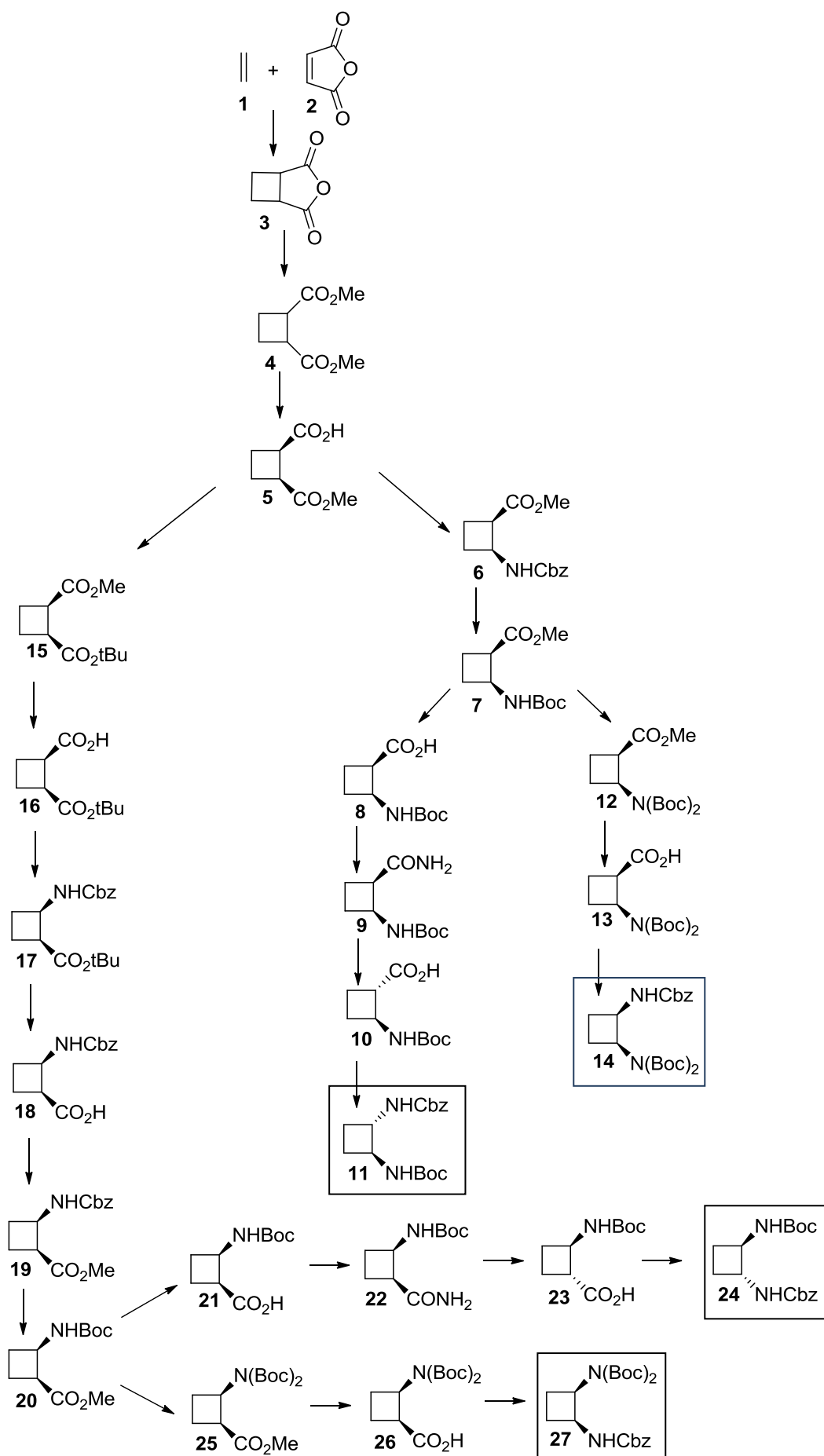


Figura 12 Diamina **34** funcionalitzada amb un grup tiourea.

S'ha assajat també la desprotecció del grup amino protegit amb carbat de benzil del compost **34**. No obstant, com que no va funcionar, s'ha plantejat una futura ruta sintètica per funcionalitzar ambdós extrems de **34**.

Per concloure, les rutes sintètiques que s'han portat a terme per tal de realitzar la síntesi de les ciclobutan-1,2-diamines es mostra a continuació.



5. PART EXPERIMENTAL

5.1 Metodologia general

5.1.1 Espectroscòpia i espectrometria

Els espectres de Ressonància Magnètica Nuclear de ^1H a 250 MHz / 360 MHz i ^{13}C a 62.5 MHz / 90 MHz han estat enregistrats al Servei de Ressonància Magnètica Nuclear de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Els desplaçaments químics per a cada senyal es donen en ppm, utilitzant com a referència els següents valors:

- **CDCl_3** : $\delta = 7.26$ i 77.2 per a ^1H i ^{13}C , respectivament.
- **Metanol- d_4** : $\delta = 3.31$ i 49.0 per ^1H i ^{13}C , respectivament.

Les abreviatures utilitzades per designar la multiplicitat dels senyals han estat:

s	singlet
d	doblet
t	triplet
q	quartet
m	multiplet
a.c.	absorció complexa
s. a.	singlet ample

Els espectres de masses d'alta resolució, han estat enregistrats al Servei d'Anàlisi Química (SAQ) de la Universitat Autònoma de Barcelona. S'han realitzat en un aparell Bruker model SQUIRE 3000; les anàlisis s'han efectuat per la tècnica d'electrospray.

Els espectres d'infraroig (IR) s'han enregistrat amb un espectrofotòmetre model Bruker Tensor 27 amb accessori d'ATR del Servei d'Anàlisi Química tipus Golden Gate amb un cristall de diamant. El valor dels senyals es donen en cm^{-1} .

5.1.2 Cromatografia

La tècnica de cromatografia en columna s'ha realitzat utilitzant com a fase estacionària gel de sílice Baker[®] de la següent mida de partícula: 0.04-0.06 nm, 230-400 mesh

Les cromatografia en capa fina CCF, s'ha realitzat sobre cromatofolis Alugram Sil G/UV₂₅₄ de 0.25 mm de gruix. Els mètodes utilitzats per a visualitzar les taques han estat:

- Irradiació amb làmpada d'UV₂₅₄
- Submergint el cromatofoli en una solució aquosa bàsica de KMnO₄ o en una solució àcida de vainillina en etanol.

5.1.3 Reaccions Fotoquímiques

Aquestes s'han dut a terme en un reactor fotoquímic amb camisa de refrigeració de pyrex, de la marca *Trallero & Schlee*. La irradiació s'ha realitzat amb una làmpada de mercuri de 400 W de la marca Photochemical Reactors LTD. Per la camisa de refrigeració s'ha fet circular metanol a -25 °C i s'ha refrigerat addicionalment el sistema utilitzant un bany a -50 °C.

5.1.4 Utilitatges generals de laboratori

Les rotacions òptiques específiques $[\alpha]_D$, s'han mesurat a temperatura ambient en un polarímetre *Propol Automatisches*, model Dr Kermchen, utilitzant una cubeta de 0.5 cm de longitud per a cada mesura.

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

La liofilització de les mostres s'ha realitzat en un liofilitzador o serpenti refrigerant, model Telstar al nostre laboratori.

Les micro - destil·lacions han estat realitzades en un destil·lador de la marca Buchi, de model KRV65/30.

Els dissolvents van ser directament utilitzats degut a la seva qualitat. En cas que fos necessari, van ser destil·lats sota atmosfera de nitrogen utilitzant procediments

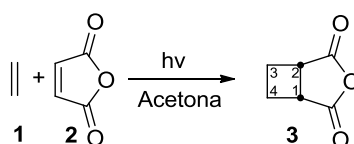
estàndard descrits a Vogel's, *Textbook of practical Organic Chemistry*, Ed. Logman Scientific and Technical, UK, 1989.

Les hidrogenacions a pressió han estat realitzades amb un hidrogenador model Chemipress 80, dissenyat per Trallero & Schlee.

5.2 Descripció dels processos experimentals i dels productes.

NOTA INFORMATIVA: Degut a la repetició dels processos sintètics durant el treball experimental, s'han resumit en un únic procediment comú tots els productes que s'obtenen de la mateixa manera. La descripció experimental es fa amb les quantitats del primer producte descrit i tots els altres s'obtenen en proporció a aquestes.

Anhídrid ciclobutan-1,2-dicarboxílic



En un reactor de vidre pyrex de 1000 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 1.5 g (15.3 mmols) d'anhídrid maleic en 500 mL d'acetona. Es refreda la solució fent circular metanol com a refrigerant per la camisa de pyrex a $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ i usant un bany de metanol a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. El sistema se satura amb etilè bombollejant durant 15 minuts.

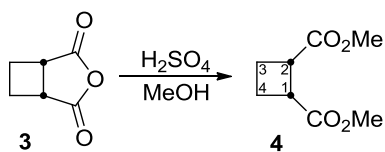
Finalment, el sistema es deixa irradiant durant 4 hores amb una làmpada de mitja pressió de mercuri. Transcorregut el temps de reacció, s'evapora el dissolvent al rotavapor. S'obtenen 1.93 g d'un sòlid blanc amb un rendiment quantitatiu que s'identifica com l'adducte **3**

Dades espectroscòpiques:

- **$^1\text{H NMR}$** (250 MHz, CDCl_3): 2.35 (a.c., 2H, $\text{H}_{3\text{S}}$, $\text{H}_{4\text{R}}$), 2.74 (a.c., 2H, $\text{H}_{3\text{R}}$, $\text{H}_{4\text{S}}$), 3.52 (a. c., 2H, H_1 , H_2).

Les dades espectroscòpiques concorden amb les prèviament descrites en:

J. J. Tufariello, A. S. Milowsky, M. Al-Nuri, S. Goldstein, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 267.

Ciclobutan-1,2-dicarboxilat de dimetil

En un baló de 250 mL de capacitat es dissolen 1.9 g (15.1 mmols) de **3** en 50 mL de metanol. A continuació s'afegeix 1.0 mL de H₂SO₄ i es deixa la solució agitant a temperatura ambient tota la nit.

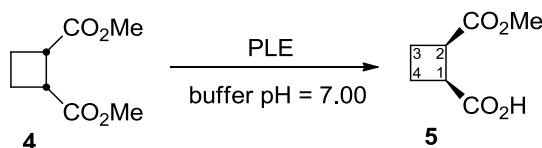
Passat aquest temps s'addicionen 100 mL de CH₂Cl₂ i es fan rentats amb una solució aquosa saturada de NaHCO₃ (3 x 50 mL) i amb una solució aquosa saturada de NaCl (2 x 50 mL). A continuació s'asseca la fase orgànica amb MgSO₄, es filtra i s'evapora l'excés de dissolvent obtenint 2.23 g d'un oli groguenc. El cru de reacció es pot purificar per destil·lació obtenint un oli transparent amb un 90 % de rendiment.

Dades espectroscòpiques

- **¹H-RMN** (250 MHz, CDCl₃): 2.19 (a. c., 2H, H_{3S}, H_{4R}), 2.10 (a.c., 2H, H_{3R}, H_{4S}), 3.31 (a.c., 2H, H₁, H₂), 3.58 (s, 6H, Me)

Les dades espectroscòpiques concorden amb les prèviament descrites en:

S. Izquierdo, F. Rúa, A. Sbai, T. Parella, A. Álvarez-Larena, V. Branchadell, R. M. Ortuño, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7963.

Àcid 2-metoxicarbonil-(1*S*, 2*R*)-ciclobutan-1-carboxílic

En un erlenmeyer de 250 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 3.6 g (21 mmols) de **4**, en 250 mL d'una solució tampó preparada a partir de KH₂PO₄ 0.1 M a pH=7 i s'addicionen 98 mg de PLE. Es deixa la solució agitant a temperatura ambient durant 7 hores i es va controlant el pH de la solució amb un pH-metre mantenint-ho neutre mitjançant l'addició d'una solució aquosa bàsica de NaOH 1M.

Un cop transcorregut el temps de reacció s'acidifica la fase aquosa amb HCl 2M fins a pH=2 i es fan extraccions amb acetat d'etil (4 x 100 mL). La fase orgànica s'asseca amb MgSO₄, es filtra i s'evapora al rotavapor obtenint així 3.2 g de l'hemièster **5** amb rendiment quantitatiu.

Dades espectroscòpiques:

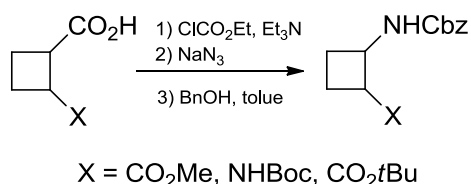
- **¹H-RMN** (250 MHz, CDCl₃): 2.23 (a.c., 2H, H_{3S}, H_{4R}), 2.41 (a.c., 2H, H_{3R}, H_{4S}), 3.43 (a.c., 2H, H₁, H₂), 3.69 (s, 3H, Me)

Les dades espectroscòpiques concorden amb les prèviament descrites en:

S. Izquierdo, F. Rúa, A. Sbai, T. Parella, A. Álvarez-Larena, V. Branchadell, R. M. Ortuño, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7963.

Transposició de Curtius

(Aplicat per a la formació dels compostos **6**, **11**, **14**, **17**, **24** i **27**)



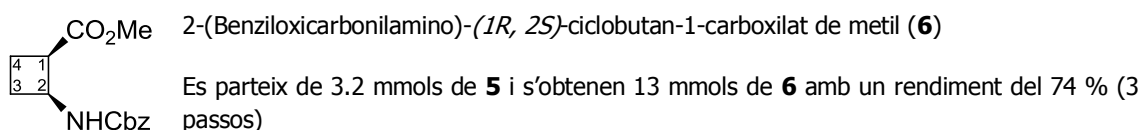
En un baló de 250 mL de capacitat i proveït d'agitació magnètica es dissolen 5.73 g (3.2 mmols) de **5** en 80 mL d'acetona anhidra. A continuació, s'hi addicionen 4.5 mL (1.3 eq, 47.1 mmols) de cloroformiat d'etil i 6.5 mL (1.3 eq, 47.1 mmols) de trietilamina. El sistema es deixa agitant a uns 0 °C durant 30 minuts. Posteriorment, s'hi addicionen 5.9 g (2.5 eq, 90.6 mmols) de NaN₃ dissolts prèviament en 10 mL d'aigua. El sistema es deixa agitant a temperatura ambient durant dues hores. Finalment, s'afegeixen 80 mL d'aigua i es realitzen tres extraccions amb 80 mL de CH₂Cl₂. La fase orgànica s'asseca amb MgSO₄ anhidre i s'evapora al rotavapor. Així s'obtenen 5.18 g (18.9 mmols, 80 % rdt.) d'un oli groguenc que s'utilitza sense purificació prèvia.

A continuació, en un baló de 250 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, es dissolen 2.54 g (13.8 mmols) de l'acilazida obtinguda al pas anterior en 80 mL de toluè. A continuació s'hi addicionen 3.4 mL (2.1 eq, 30.5 mmols)

d'alcohol benzílic. El sistema s'escalfa a 150 °C i es deixa agitant 12 hores. Passat aquest temps, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i es liofilitza el producte per tal d'eliminar l'excés d'alcohol benzílic. El cru es purifica per cromatografia en columna utilitzant com a eluent una barreja d'acetat d'etil - hexà en proporcions 1 a 3. S'obtenen així 3.39 g (13 mmols, 92 % rdt.) d'un oli groguenc clar que s'identifica com a **6**.

NOTA: Les acilazides són potencialment explosives i cal no evaporar a sequedat.

Dades espectroscòpiques, experimentals i rendiments per als compostos 6, 11, 14, 17, 24 i 27

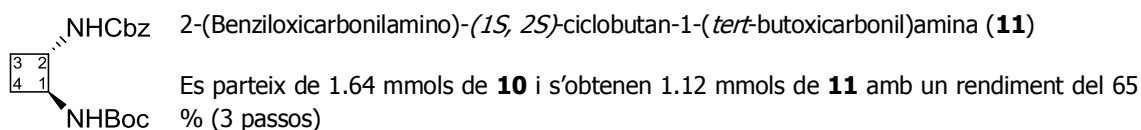


En la purificació per cromatografia en columna s'usa com a eluent una barreja d'acetat d'etil - hexà en proporcions 1 a 3.

- **¹H RMN** (250 MHz, CDCl₃): 1.97 (a.c., 2H, H_{4*R*}, H_{3*S*}), 2.18-2.43 (a.c., 2H, H_{4*S*}, H_{3*R*}), 3.39 (m, 1H, H₂), 3.66 (s, 3H, Me), 4.46 (m, 1H, H₁), 5.08 (s, 2H, CH₂Ph), 5.64 (s.a., 1H, NH), 7.34 (m, 5H, H_{Ar})

Les dades espectroscòpiques concorden amb les prèviament descrites en:

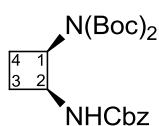
M.Martín-Vilà, E. Muray, G. P. Aguado, A. Alvarez-Larena, V. Branchadell, C. Minguillón, E. Giralt, R. M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3569.



En la purificació per cromatografia en columna s'usa com a eluent una barreja d'acetat d'etil - hexà en proporcions 1 a 2.

- **[α]_D** = + 2 (*c* = 1, CH₂Cl₂)
- **Punt de fusió:** 133 °C - 137 °C (CH₂Cl₂)
- **IR (ATR):** 3338.7, 2978.2, 2481.9, 1676.1, 1637.7, 1618.7, 1420.0
- **¹H RMN (250 MHz, CDCl₃):** 1.43 (s, 9H, *t*Bu), 1.77 (m, 2H), 2.16 (a.c., 2H), 3.89 (m, 2H, H₁, H₂), 4.95 (s.a., 1H, NH), 4.95-5.08 (s, 2H, CH₂Ph), 5.83 (s.a., 1H, NH), 7.34 (m, 5H, H_{Ar})
- **¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃):** 23.5, 23.8 (C₄, C₃), 28.5 (*t*Bu), 52.8, 54.1 (C₁, C₂), 66.9 (CH₂Ph), 80.0 (C_{quaternari}), 128.3 (C_o, C_p), 128.7 (C_m), 136.6 (C_{ipso}), 155.3, 156.1 (C=O)
- **EM d'alta resolució:**
Calculat per a C₁₇H₂₄N₂O₄Na (M + Na)⁺: 343.1626

Experimental: 343.1628

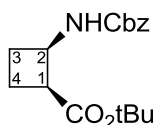


1-(Bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino)-(*1R*, *2S*)-ciclobutan-2- (benziloxycarbonyl)amina (**14**)

Es parteix de 0.50 mmols de **13** i s'obtenen 0.36 mmols de **14** amb un rendiment del 55 % (3 passos)

En la purificació per cromatografia en columna s'usa com a eluent una barreja d'acetat d'etil – hexà en proporcions 1 a 2.

- **[α]_D** = - 5.7 (*c* = 1.94, CH₂Cl₂)
- **IR (ATR):** 3053.7, 2985.6, 2305.2, 2050.8, 1719.4, 1421.9, 1264.6
- **¹H RMN (250 MHz, CDCl₃):** 1.48 (s, 18H, *t*Bu), 2.25-2.44 (a.c., 4H), 4.47-4.76 (a.c., 2H), 5.08 (s.a., 2H, CH₂Ph), 6.12 (a.c., 1H, NH), 7.34 (m, 5H, H_{Ar})
- **¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃):** 21.9-23.6 (C₃-C₄), 28.2 (*t*Bu), 53.4-53.49 (C₁, C₂), 66.6 (CH₂Ph), 83.2 (C_{quaternari}), 128.2, 128.6, 128.7 (C_{aromatics}), 136.9 (C_{ipso}), 153.5 (C=O), 156.0 (C=O)
- **EM d'alta resolució:**
 Calculat per a C₂₂H₃₂N₂O₆Na (M + Na)⁺: 443.2153
 Experimental: 443.2156



2-Benziloxycarbonylamino-(*1S*, *2R*)-ciclobutan-1-carboxilat de *tert*-butil (**17**)

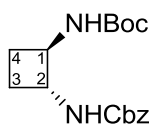
Es parteix de 7.3 mmols de **16** i s'obtenen 4.1 mmols de **17** amb un rendiment del 54 % (3 passos)

En la purificació per cromatografia en columna s'usa com a eluent una barreja d'acetat d'etil – hexà en proporcions 1 a 4.

- **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃): 1.43 (s, 9H, *t*Bu), 1.95 (m, 2H, H_{4S}, H_{3R}), 2.20 (m, 1H, H_{3S}), 2.34 (m, 1H, H_{4R}), 3.25 (m, 1H, H₂), 4.49 (m, 1H, H₁), 5.08 (s, 2H, CH₂Ph), 5.65 (d, 1H, ³J_{H,H} = 9.4 Hz, NH₁), 7.34 (m, 5H, H_{Ar})

Les dades espectroscòpiques concorden amb les prèviament descrites en:

S. Izquierdo, M. Martin-Vila, A. G. Moglioni, V. Branchadell, R. M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2403.



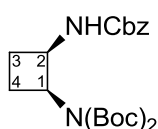
2-(Benziloxycarbonylamino)-(*1R*, *2R*)-ciclobutan- 1-(*tert*-butoxycarbonyl)amina (**24**)

Es parteix de 1.4 mmols de **23** i s'obtenen 1.0 mmols de **24** amb un rendiment del 69 % (3 passos)

En la purificació per cromatografia en columna s'usa com a eluent una barreja d'acetat d'etil – hexà en proporcions 1 a 2.

- **[α]_D** = - 10 (*c* = 1.4, Metanol)
- **Punt de fusió:** 144 °C – 149 °C (CH₂Cl₂)

- **IR (ATR):** 3343.8, 2972.2, 1674.8, 1519.3, 1274.5, 1161.2
- **¹H RMN (360 MHz, CDCl₃):** 1.42 (s, 9H, *t*Bu), 1.46 (a.c., 2H), 2.13 (a.c., 2H), 3.86 (m, 2H, H₁, H₂), 4.97 (s.a., 1H, NH), 5.08 (s.a., 2H, CH₂Ph), 5.29 (s.a., 1H, NH), 7.34 (m, 5H, H_{Ar})
- **¹³C RMN (90 MHz, CDCl₃):** 23.8, 28.2 (C₄, C₃), 28.5 (*t*Bu), 53.2, 53.8 (C₁, C₂), 66.8 (CH₂Ph), 79.7 (C_{quaternari}), 128.3, 128.7 (C_{or}, C_p, C_m), 136.6 (C_{ipso}), 155.3, 155.8 (C=O)
- **EM d'alta resolució:**
 Calculat per a C₁₇H₂₄N₂O₄Na (M + Na)⁺: 343.1628
 Experimental: 343.1632



1-(Bis(*tert*-butoxicarbonilamino)-(1*S*, 2*R*)-ciclobutan-2-(benziloxycarbonil)amina (**27**)

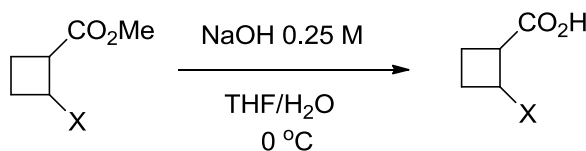
Es parteix de 0.82 mmols de **26** i s'obtenen 0.41 mmols de **27** amb un rendiment del 48 % (3 passos)

En la purificació per cromatografia en columna s'usa com a eluent una barreja d'acetat d'etil – hexà en proporcions 1 a 2.

- **[α]_D** = + 17.1 (*c* = 0.8, MeOH)
- **IR (ATR):** 2917.8, 2849.5, 1727.6, 1466.9, 1244.2
- **¹H RMN (250 MHz, CDCl₃):** 1.48 (s, 18H, *t*Bu), 1.96 (a.c., 1H), 2.24 (a.c., 3H), 4.47-4.75 (a.c., 1H, H₁, H₂), 5.08 (s. a., 2H, CH₂Ph), 6.08 (a.c., 1H, NH), 7.34 (m, 5H, H_{Ar})
- **¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃):** 23.7, 26.5 (C₃, C₄), 28.4 (*t*Bu), 51.4, 53.7 (C₁, C₂), 66.8 (CH₂Ph), 83.4 (C_{quaternari}), 128.3, 128.4 (C_{or}, C_p), 128.8 (C_m), 137.2 (C_{ipso}), 153.3, 153.7, 156.2.
- **EM d'alta resolució:**
 Calculat per a C₂₂H₃₂N₂O₆Na (M + Na)⁺: 443.2153
 Experimental: 443.2161

Saponificació d'èster metílic

(Procediment aplicat per a la formació dels compostos **8**, **13**, **16**, **23** i **26**)



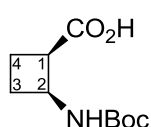
X = NHBoc, CO₂*t*Bu, N(Boc)₂

En un baló de 250 mL de capacitat i proveït d'agitació magnètica es dissolen 790 mg (3.4 mmols) de **7** en una mescla de THF-H₂O (55 mL) en proporció 1:10. A

continuació, s'afegeixen 34 mL (2.5 eq, 8.6 mmols) d'una solució aquosa bàsica de NaOH 0.25 M. La solució es deixa agitant a 0 °C durant tres hores.

Una vegada ha transcorregut el temps de reacció s'atura l'agitació i s'acidifica la fase aquosa fins a pH=2 afegint una solució d'HCl 2 M. A continuació, es realitzen extraccions amb CH₂Cl₂ (4x50 mL). La fase orgànica s'asseca amb MgSO₄, es filtra i s'evapora el solvent a pressió reduïda obtenint 730 mg (3.39 mmols, 98 % rdt) de **8** com un sòlid blanc. Aquest producte s'utilitza sense purificació prèvia per a la següent reacció

Dades espectroscòpiques, experimentals i rendiments per als compostos 8, 16, 21, 28 i 33



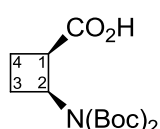
Àcid 2-*tert*-butoxicarbonilamino-(1*R*, 2*S*)-ciclobutan-1-carboxílic (**8**)

Es parteix de 3.4 mmols de **7** i s'obtenen 3.39 mmols de **8** amb un rendiment del 98 %

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): 1.45 (s, 9H, *t*Bu), 1.70-2.35 (a.c., 4H, H_{4*R*}, H_{4*S*}, H_{3*R*}, H_{3*S*}), 3.36 (m, 1H, H₂), 4.35 (m, 1H, H₁), 5.57 (s.a., 1H, NH₂).

Les dades espectroscòpiques concorden amb les prèviament descrites en:

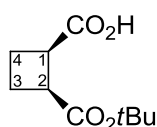
S. Izquierdo, F. Rúa, A. Sbai, T. Parella, A. Álvarez-Larena, V. Branchadell, R. M. Ortuño
J. Org. Chem. **2005**, *70*, 7693.



Àcid 2-bis(*tert*-butoxicarbonilamino)-(1*R*, 2*S*)-ciclobutan-1-carboxílic (**13**)

Es parteix de 0.61 mmols de **12** i s'obtenen 0.61 mmols de **13** amb rendiment quantitatiu.

- **[α]_D** = - 22.7 (*c* = 1, MeOH)
- **IR (ATR):** 2979.0, 1703.6, 1350.4, 1120.9.
- **¹H RMN (360 MHz, CDCl₃):** 1.46 (s, 18H, *t*Bu), 1.97 (m, 1H), 2.21-2.31 (a.c., 2H), 2.62 (m, 1H), 3.42 (m, 1H, H₂), 4.58 (qt, 1H, H₁, J=14 Hz)
- **¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃):** 19.3 (C₄), 27.4 (C₃), 28.5 (*t*Bu), 44.9 (C₁), 51.9 (C₂), 83.1(C_{quaternari}), 153.0 (C=O_{carbamat}), 179.1 (C=O_{àcid carboxílic})
- **E.M. d'alta resolució:**
Calculat per a C₁₅H₂₅NO₆Na (M + Na)⁺: 338.1574
Experimental: 338.1581



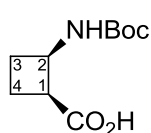
Àcid 2-(*tert*-butoxicarbonil)-(1*R*, 2*S*)-ciclobutan-1-carboxílic (**16**)

Es parteix de 7.33 mmols de **15** i s'obtenen 7.29 mmols de **16** amb un rendiment del 99 %

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): 1.46 (s, 9H, *t*Bu), 2.22 (a.c., 2H, H_{4S} , H_{3R}), 2.38 (a.c., 2H, H_{4R} , H_{3S}), 3.38 (m, 2H, H_1 , H_2)

Les dades espectroscòpiques concorden amb les prèviament descrites en:

S. Izquierdo, M. Martin-Vila, A. G. Moglioni, V. Branchadell, R. M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2403.



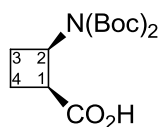
Àcid 2-(*tert*-butoxicarbonil)amino-(1*S*, 2*R*)-ciclobutan-1-carboxílic (**21**)

Es parteix de 4.00 mmols de **20** i s'obtenen 3.34 mmols de **21** amb un rendiment del 98 %

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): 1.43 (s, 9H, *t*Bu), 1.76-2.41 (m, 4H, H_{3R} , H_{3S} , H_{4R} , H_{4S}), 3.32 (m, 1H, H_2), 4.30 (m, 1H, H_1), 5.60 (s. a., 1H, NH_1).

Les dades espectroscòpiques concorden amb les prèviament descrites en:

C. Fernandes, C. Gauzy, Y. Yang, O. Roy, E. Pereira, S. Faure, D. J. Aitken *Synthesis* **2007**, *14*, 2222.



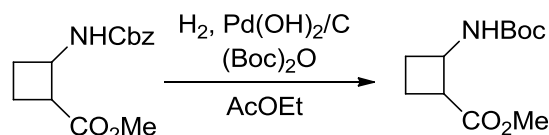
Àcid 2-bis(*tert*-butoxicarbonilamino)-(*1R*, 2*S*)-ciclobutan-1-carboxílic (**23**)

Es parteix de 0.32 mmols de **22** i s'obtenen 0.30 mmols de **23** amb rendiment del 93 %.

- $[\alpha]_D^{25} = +16.1$ ($c = 1$, CH_2Cl_2)
- **IR (ATR)**: 3155.7, 2951.6, 2660.7, 1737.7, 1709.2, 1657.2, 1562.4
- $^1\text{H RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): 1.49 (s, 18H, *t*Bu), 1.96 (a.c., 1H), 2.25 (a.c., 2H), 2.60 (a.c., 1H), 3.47 (a.c., 1H, H_1), 4.61 (qt, 1H, H_2 , $J=14$ Hz)
- $^{13}\text{C RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3): 27.1 (C_4), 28.1 (*t*Bu), 29.9 (C_3), 44.7 (C_2), 51.7 (C_1), 83.0 ($\text{C}_{\text{quaternari}}$), 152.9 ($\text{C}=\text{O}_{\text{carbamat}}$)

Canvi de grup protector d'amina via hidrogenació

(Procediment aplicat per a la formació dels compostos **7** i **20**)

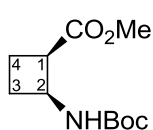


En un recipient hidrogenador proveït d'agitació magnètica es dissolen 3.04 g (11.5 mmols) de **6** en la mínima quantitat d'acetat d'etil. Seguidament s'afegeixen 3.2 ml de dicarbonat de di*tert*-butil (1.2 eq, 13.9 mmols) i 0.91 g de $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (30 % en

pes). Es deixa la solució agitant a temperatura ambient durant 12 hores a 7 atm de pressió d'hidrogen.

Passat aquest temps, es filtra el cru de reacció a través de celite[®] i es renta amb abundant acetat d'etil. Tot seguit s'evapora el solvent obtenint un oli transparent. El cru es purifica per cromatografia en columna utilitzant una barreja d'hexà - acetat d'etil en proporcions 4 a 1 com a eluent. S'obtenen 2.17 g (9.5 mmols, 82 % rdt) d'un sòlid blanc cristal·lí que s'identifica com **7**.

Dades espectroscòpiques, experimentals i rendiments per als compostos 7 i 20



2-*Tert*-butoxycarbonylamino-(1*R*, 2*S*)-ciclobutan-1-carboxilat de metil (**7**)

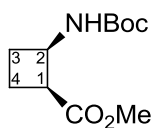
Es parteix de 11.5 mmols de **6** i s'obtenen 9.5 mmols de **7** amb un rendiment del 82 %

En la purificació per cromatografia en columna s'usa com a eluent una barreja d'acetat d'etil – hexà en proporcions 1 a 4.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): 1.38 (s, 9H, *t*Bu), 1.87-1.97 (a.c., 2H, H_{3*R*}, H_{4*S*}), 2.25 (a.c., 2H, H_{3*S*}, H_{4*R*}), 3.35 (m, 1H, H₂), 3.67 (s, 3H, Me), 4.41 (m, 1H, H₁), 5.33 (s.a., 1H, NH₁).

Les dades espectroscòpiques concorden amb les prèviament descrites en:

S. Izquierdo, F. Rúa, A. Sbai, T. Parella, A. Álvarez-Larena, V. Branchadell, R. M. Ortuño *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7693.



2-*Tert*-butoxycarbonylamino-(1*S*, 2*R*)-ciclobutan-1-carboxilat de metil (**20**)

Es parteix de 3.53 mmols de **19** i s'obtenen 3.9 mmols de **20** amb un rendiment del 77 %

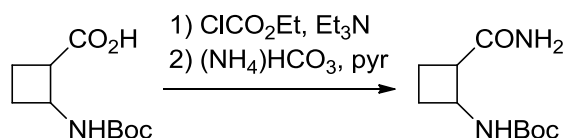
En la purificació per cromatografia en columna s'usa com a eluent una barreja d'acetat d'etil – hexà en proporcions 1 a 4.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): 1.42 (s, 9H, *t*Bu), 1.98 (s. ample, 2H, H_{3*S*}, H_{4*R*}), 2.22 (m, 1H, H_{4*S*}), 2.34 (m, 1H, H_{3*R*}), 3.39 (m, 1H, H₂), 3.71 (s, 3H, Me), 4.45 (m, 1H, H₁), 5.32 (s. a., 1H, NH₁).

Les dades espectroscòpiques concorden amb les prèviament descrites en:

C. Fernandes, C. Gauzy, Y. Yang, O. Roy, E. Pereira, S. Faure, D. J. Aitken, *Synthesis* **2007**, *14*, 2222.

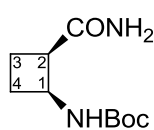
Formació d'amida a partir d'àcid carboxílic

(Procediment aplicat per a la formació dels compostos **9** i **22**)

En un baló de 100 mL de capacitat i sota una atmosfera de nitrogen es dissolen 720 mg (3.34 mmols) de **8** en 20 mL d'acetona anhidra i s'afegeixen 0.4 mL (1.2 eq, 4.2 mmols) de cloroformat d'etil i 0.6 mL (1.2 eq, 4.02 mmols) d' Et₃N. La reacció transcorre a 0 °C durant mitja hora. Posteriorment, s'afegeixen 793 mg de NH₄HCO₃ (3 equivalents, 10 mmols) i 0.8 mL de piridina (3 eq, 10.1 mmols) i la reacció es deixa evolucionar a temperatura ambient durant dues hores.

Finalment, es fan extraccions amb acetat d'etil (3 x 20 mL), s'asseca la fase orgànica amb sulfat de magnesi anhidre i s'evapora el dissolvent al rotavapor obtenint 590 g (2.75 mmols, 72 % rdt.) d'un sòlid blanc que s'utilitzarà en la següent etapa sense purificació.

Dades espectroscòpiques, experimentals i rendiments per als compostos 9 i 22



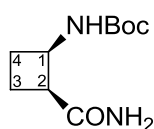
1- *Tert*-butoxycarbonylamino-(1*S*, 2*R*)-ciclobutan-2-amida (**9**)

Es parteix de 3.34 mmols de **8** i s'obtenen 2.75 mmols de **9** amb un rendiment del 72 %

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): 1.42 (s, 9H, *t*Bu), 1.83-2.41 (a.c., 4H, H_{3*R*}, H_{3*S*}, H_{4*R*}, H_{4*S*}), 3.49 (m, 1H, H₂), 4.41 (m, 1H, H₁), 5.33 (s. a., 2H, NH₂), 5.53 (s. a., 1H, NH₁).

Les dades espectroscòpiques concorden amb les prèviament descrites en:

C. Fernandes, E. Pereira, S. Faure, D. J. Aitken, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3217.



1- *Tert*-butoxycarbonylamino-(1*R*, 2*S*)-ciclobutan-2-amida (**22**)

Es parteix de 1.86 mmols de **21** i s'obtenen 1.59 mmols de **22** amb un rendiment del 86 %

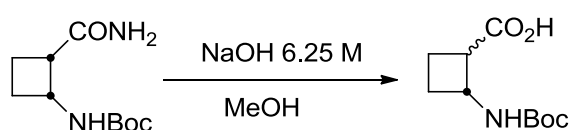
$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): 1.45 (s, 9H, *t*Bu), 1.85-2.38 (a.c., 4H, H_{3R} , H_{3S} , H_{4R} , H_{4S}), 3.29 (m, 1H, H_2), 4.41 (m, 1H, H_1), 5.30 (s. a., 2H, NH_2), 5.53 (s. a., 1H, NH_1).

Les dades espectroscòpiques concorden amb les prèviament descrites en:

C. Fernandes, E. Pereira, S. Faure, D. J. Aitken, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3217.

Epimerització de C_α d'amida i transformació en àcid carboxílic

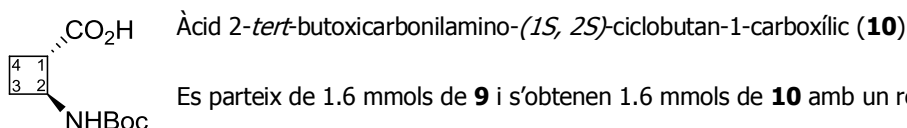
(Procediment aplicat per a la formació dels compostos **10** i **23**)



En un baló de 50 mL de capacitat es dissolen 340 mg (1.6 mmols) de **9** en 20 mL de metanol i s'afegeixen 2.5 mL (10 eq, 15.6 mmols) d'una solució bàsica de NaOH 6.25 M. La reacció es deixa amb agitació magnètica i a reflux durant una nit.

Una vegada ha transcorregut el temps de reacció, s'atura l'agitació i s'acidifica la fase aquosa fins a $\text{pH}=2$ afegint una solució de HCl 2 M. A continuació, es realitzen extraccions amb CH_2Cl_2 . La fase orgànica s'asseca amb MgSO_4 , es filtra i s'evapora el solvent a pressió reduïda obtenint un sòlid groguenc. El cru de la reacció es pot purificar per cromatografia en columna utilitzant com a eluent acetat d'etil:hexà en proporcions 1 a 1 obtenint 200 mg (1.6 mmols, 60 % rdt.) d'un sòlid blanc que s'identifica com a **10**.

Dades espectroscòpiques, experimentals i rendiments per als compostos 10 i 23



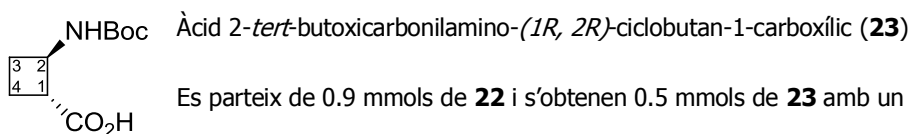
Es parteix de 1.6 mmols de **9** i s'obtenen 1.6 mmols de **10** amb un rendiment del 60 %

En la purificació per cromatografia en columna s'usa com a eluent una barreja d'acetat d'etil – hexà en proporcions 1 a 1.

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): 1.44 (s, 9H, *t*Bu), 1.88 (a.c., 2H, H_{3S} , H_{4R}), 2.22 (a.c., 2H, H_{3R} , H_{4S}), 3.10 (m, 1H, H_2), 4.14 (m, 1H, H_1), 6.28 (s. a., 1H, NH_1).

Les dades espectroscòpiques concorden amb les prèviament descrites en:

Gorrea Morral E, Tesi doctoral, 2011



Es parteix de 0.9 mmols de **22** i s'obtenen 0.5 mmols de **23** amb un rendiment del 61 %

En la purificació per cromatografia en columna s'usa com a eluent una barreja d'acetat d'etil – hexà en proporcions 1 a 1.

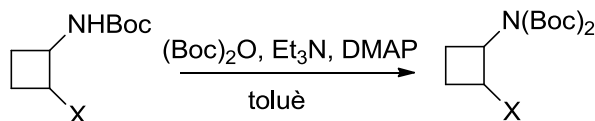
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): 1.44 (s, 9H, *t*Bu), 1.78 (a.c., 2H, H_{3S}, H_{4R}), 2.22 (a.c., 2H, H_{3R}, H_{4S}), 3.14 (m, 1H, H₂), 4.10 (m, 1H, H₁), 5.02 (s. a., 1H, NH₁).

Les dades espectroscòpiques concorden amb les prèviament descrites en:

C. Fernandes, C. Gauzy, Y. Yang, O. Roy, E. Pereira, S. Faure, D. J. Aitken, *Synthesis* **2007**, *14*, 2222.

Protecció d'amina en forma de dicarbamat de *tert*-butil

(Procediment aplicat per a la formació dels compostos **12** i **25**)

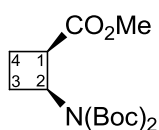


X = CO₂Me

En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat es dissolen 360 mg (1.57 mmols) de **28** en 20 mL de toluè anhidre sota una atmosfera de nitrogen. També s'addiciona a la mescla 90 mg (0.5 eq, 0.74 mmols) de DMAP i 0.5 mL (2 eq, 3.6 mmols) de trietilamina. La mescla es deixa amb agitació magnètica i a reflux durant 18 hores. L'evolució de la reacció es pot seguir per capa prima.

Transcorregut el temps de reacció, s'evapora el dissolvent al rotavapor. El cru de la reacció es purifica per cromatografia en columna utilitzant com a eluent una mescla d'hexà i acetat d'etil en proporcions 4 a 1. S'obtenen així 260 mg (0.80 mmols, 50 % rdt.) d'un oli transparent de producte identificat com **12**.

Dades espectroscòpiques, experimentals i rendiments per als compostos **12** i **25**



2-Bis(*tert*-butoxycarbonylamino)-(*1R*, *2S*)-ciclobutan-1-carboxilat de metil (**12**)

Es parteix de 1.6 mmols de **11** i s'obtenen 0.80 mmols de **12** amb un rendiment del 50 %

En la purificació per cromatografia en columna s'usa com a eluent una barreja d'acetat d'etil – hexà en proporcions 1 a 4.

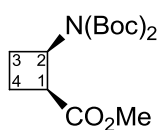
$[\alpha]_D = -6.3$ ($c = 2$, MeOH)

IR (ATR): 2981.3, 2716.3, 2250.0, 2113.8, 1779.8, 1731.6, 1701.1, 1355.9, 1251.0.

- **$^1\text{H RMN}$ (250 MHz, CDCl_3):** 1.44 (s, 18H, *t*Bu), 1.87 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 3.35 (m, 1H, H_1), 3.61 (s, 3H, Me), 4.56 (qt, 1H, H_2 , $J=12.5$ Hz)
- **$^{13}\text{C RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3):** 18.1 (C_3), 26.3 (C_4), 27.7 (*t*Bu), 44.1 (C_2), 51.3 (C_1), 51.08 (Me), 82.0 ($C_{\text{quaternari}}$), 152.2, 172.9.
- **EM d'alta resolució:**

Calculat per a $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{Na}$ ($M + \text{Na}$) $^+$: 352.1731

Experimental: 352.1728



2-Bis(*tert*-butoxycarbonylamino)-(*1S*, *2R*)-ciclobutan-1-carboxilat de metil (**25**)

Es parteix de 0.44 mmols de **24** i s'obtenen 0.20 mmols de **25** amb un rendiment del 46 %

En la purificació per cromatografia en columna s'usa com a eluent una barreja d'acetat d'etil – hexà en proporcions 1 a 4.

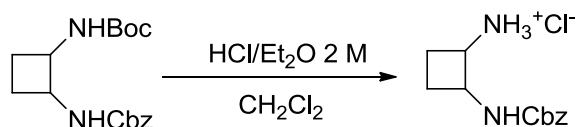
- $[\alpha]_D = +11.4$ ($c = 3$, MeOH)
- **IR (ATR):** 2978.9, 1700, 1650, 1367.8, 1352.3, 1118.5
- **$^1\text{H RMN}$ (360 MHz, CDCl_3):** 1.45 (s, 18H, *t*Bu), 1.87 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 3.36 (m, 1H, H_1), 3.62 (s, 3H, Me), 4.56 (qt, 1H, H_2 , $J=14.3$ Hz)
- **$^{13}\text{C RMN}$ (90 MHz, CDCl_3):** 18.4 (C_3), 26.7 (C_4), 28.1 (*t*Bu), 44.5 (Me), 51.5 (C_1), 51.7 (C_2), 82.4 ($C_{\text{quaternari}}$), 152.5, 173.2, 174.0.
- **EM d'alta resolució:**

Calculat per a $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{Na}$ ($M + \text{Na}$) $^+$: 352.1731

Experimental: 352.1735

Desprotecció del grup amina en forma de carbamat de *tert*-butil

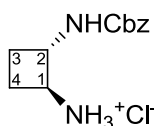
(Procediment aplicat per a la formació dels compostos **28**, **31** i **33**)



En un baló de 50 mL de capacitat es dissolen 250 mg (0.9 mmols) de **11** en 10 mL de CH₂Cl₂ i s'afegeixen 5.5 mL (16 eq, 14 mmols) d'una solució d'HCl en èter 2 M. La reacció es deixa agitant a temperatura ambient durant tota la nit.

Transcorregut el temps de reacció, s'evapora el dissolvent i s'obtenen d'aquesta manera 200 mg d'un oli marronós amb un rendiment quantitatiu.

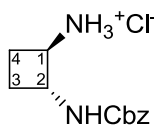
Dades espectroscòpiques, experimentals i rendiments per als compostos 28, 31 i 33



Clorhidrat de 2-benziloxycarbonylamino-(*1S*, *2S*)-ciclobutanamina (**28**)

Es parteix de 0.9 mmols de **11** i s'obtenen 0.78 mmols de **28** amb rendiment quantitatiu.

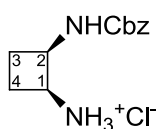
- **[α]_D** = + 3.7 (*c* = 1, MeOH)
- **IR (ATR):** 2952.9, 2142.4, 1687.0, 1527.2, 1249.0
- **¹H RMN (250 MHz, CDCl₃):** 1.80-2.21 (a.c., 4H), 3.59 (m, 1H, H₁), 4.10 (m, 1H, H₂), 5.08 (m, 2H, CH₂Ph), 7.33 (m, 5H, H_{Ar})
- **¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃):** 20.7, 22.7 (C₄, C₃), 50.9, 52.8 (C₁, C₂), 66.9 (CH₂Ph), 128.2, 128.4, 128.8 (C_{arom}), 137.4 (C_{ipso}), 157.4
- **EM d'alta resolució:**
 Calculat per a C₁₂H₁₇ClN₂O₂Na (M + Na)⁺: 221.1285
 Experimental: 221.1287



Clorhidrat de 2-(benziloxycarbonylamino)-(*1R*, *2R*)-ciclobutanamina (**31**)

Es parteix de 0.40 mmols de **24** i s'obtenen 0.39 mmols de **31** amb rendiment quantitatiu.

- **IR (ATR):** 2952.3, 1688.1, 1527.9, 1273.8
- **¹H RMN (250 MHz, CDCl₃):** 1.79-2.18 (a.c., 4H), 3.58 (m, 1H, H₁), 4.11 (m, 1H, H₂), 5.04 (s, 2H, CH₂Ph), 7.30 (m, 5H, H_{Ar})



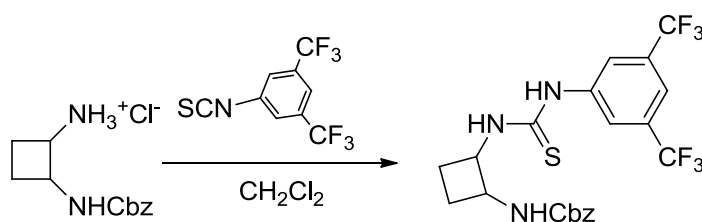
Clorhidrat de 2-benziloxicarbonilamino-(1*S*, 2*R*)-ciclobutanamina (**33**)

Es parteix de 0.20 mmols de **14** i s'obtenen 0.19 mmols de **33** amb rendiment quantitatiu.

- $[\alpha]_D = + 17.7$ ($c = 2.8$, MeOH)
- **IR (ATR):** 3344.3, 3053.6, 2986.8, 2305.3, 2163.6, 2050.7, 1979.7, 1708.8, 1519.2, 1421.7
- **¹H RMN (250 MHz, CDCl₃):** 2.05-2.25 (a.c., 4H), 3.89 (a.c., 1H, H₁), 4.36 (a.c., 1H, H₂), 4.16 (a.c., 1H, NH), 5.10 (a.c., 2H, CH₂Ph), 7.36 (m, 5H, H_{Ar})
- **¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃):** 23.4, 24.6 (C₄, C₃), 50.9, 53.3 (C₁, C₂), 66.8 (CH₂Ph), 128.7, 128.8, 129.2 (C_{Ar}), 137.6 (C_{ipso}), 157.9 (C=O_{carbamat})
- **EM d'alta resolució:**
 Calculat per a C₁₂H₁₇ClN₂O₂Na (M + Na)⁺: 221.1285
 Experimental: 221.1284

Síntesi de tiourees

(Procediment aplicat per a la formació dels compostos **30** i **34**)

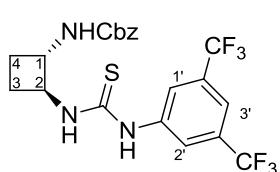


El producte **28** (150 mg, 0.68 mmols) es dissol en 10 mL de CH₂Cl₂ i es fan rentats amb una solució bàsica de NaOH 1M (3x10 mL). La fase orgànica s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre i s'evapora el dissolvent al rotavapor. S'obtenen 115 mg de l'amina lliure amb un 91 % de rendiment. Seguidament, es dissol l'amina lliure en un baló de dues boques de 25 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen en 7 ml de CH₂Cl₂ anhidre. A continuació s'addicionen 0.130 mL (1.5 eq, 0.71 mmols) de 3,5-bis(trifluorometil)fenil tioisocianat. El sistema s'escalfa a reflux i es deixa agitant durant una nit.

Transcorregut el temps de reacció, el dissolvent s'evapora sota pressió reduïda. El cru de reacció obtingut es purifica mitjançant una cromatografia en columna utilitzant com a eluent una barreja d'acetat d'etil - hexà en proporcions 1 a 2.

S'obtenen així 175 mg (0.35 mmols, 74 % rdt.) d'un oli incolor que s'identifica com el producte **30**

Dades espectroscòpiques, experimentals i rendiments per als compostos **30** i **34**.

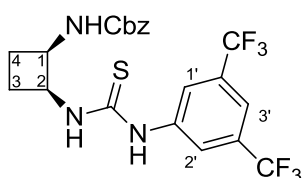


2-(3-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)tiourea)-(1*S*, 2*S*)-ciclobutan-1-benziloxycarbonilamina (**30**)

Es parteix de 0.58 mmols de **28** i s'obtenen 0.35 mmols de **30** amb un rendiment del 67 % (2 etapes)

En la purificació per cromatografia en columna s'usa com a eluent una barreja d'acetat d'etil – hexà en proporcions 1 a 2.

- **[α]_D** = - 16 (c = 1, MeOH)
- **IR (ATR):** 3355.0, 2253.2, 1698.0, 1382.6, 1278.9
- **¹H RMN (250 MHz, CDCl₃):** 1.65-2.41 (a.c., 4H), 3.99 (s.a., 1H, H₂), 4.62 (s.a., 1H, H₁), 5.03-5.05 (a.c., 2H, CH₂Ph), 5.47 (s.a., NH₂), 7.26 (m, 5H, H_{Ar}), 7.55-8.64 (a.c., 3H, H₃, H_{1'}, H_{2'})
- **¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃):** 22.9 (C₄), 29.5 (C₃), 41.8 (C₁), 53.4 (C₂), 67.2 (CH₂Ph), 118.1, 121.3, 123.2, 124.3, 128.0, 128.6, 131.3, 131.7, 132.0, 132.4, 135.6, 139.9, 156.5, 180.1
- **EM d'alta resolució:**
 Calculat per a C₂₁H₁₉F₆N₃O₂NaS (M + Na)⁺: 514.0994
 Experimental: 514.0994



2-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)tiourea)-(1*R*, 2*S*)-ciclobutan-1-benziloxycarbonilamina (**34**)

Es parteix de 0.18 mmols de **14** i s'obtenen 0.14 mmols de **34** amb un rendiment del 66 %.

En la purificació per cromatografia en columna s'usa com a eluent una barreja d'acetat d'etil – hexà en proporcions 1 a 2

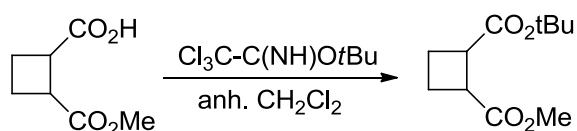
- **[α]_D** = + 2.4 (c = 2, CH₂Cl₂)
- **IR (ATR):** 3053.6, 2360.1, 1723.7, 1422.0, 1264.3.
- **¹H RMN (250 MHz, CDCl₃):** 2.04-2.39 (a.c., 4H), 3.91 (a.c., 1H, H₂), 4.33 (a.c., 1H, H₁), 5.07 (a.c., 2H, CH₂Ph), 5.42 (s.a., NH), 7.30 (m, 5H, H_{Ar}), 7.61 (m, 1H, H₃), 8.00-8.41 (m, 2H, H_{1'}, H_{2'})
- **¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃):** 23.7 (C₃), 25.6 (C₄), 30.2, (C₁), 54.6 (C₂), 67.9 (CH₂Ph), 119.0, 122.1, 124.2, 125.1, 128.1, 128.5, 128.8, 128.9, 129.2, 132.5, 136.1, 140.9, 157.7, 180.74, 181.6.
- **EM d'alta resolució:**

Calculat per a $C_{21}H_{19}F_6N_3O_2NaS$ (M + Na)⁺: 514.0994

Experimental: 514.1003

Síntesi d'èster *tert*-butílic

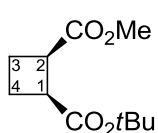
(Procediment aplicat per a la formació del compost **15**)



2,2,2-tricloroacetimidat de *tert*-butil (5.6 mL, 31.3 mmols, 2.5 eq) s'afegeix a una solució de l'àcid **5** (2 g, 12.6 mmols) en diclorometà sec (50 mL) sota atmosfera de Nitrogen i la mescla s'agita durant una nit.

Passat aquest temps, la mescla s'evapora fins a sequedat a pressió reduïda. El cru de reacció es purifica per columna cromatogràfica utilitzant una barreja d'acetat d'etil - hexà com a eluent en proporcions 1 a 3. S'obtenen d'aquesta manera 700 mg (3.27 mmols, 74 % rdt.) d'un oli incolor identificat com **15**.

Dades espectroscòpiques, experimentals i rendiments per al compost 15



1-*Tert*-butil-2-metil-(1*S*, 2*R*)-ciclobutan-1,2-dicarboxilat

En la purificació per cromatografia en columna s'usa com a eluent una barreja d'acetat d'etil - hexà en proporcions 1 a 3.

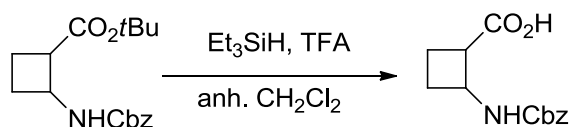
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): 1.43 (s, 9H, *t*Bu), 2.16 (a.c., 2H, H_{3*S*}, H_{4*R*}), 2.35 (a.c., 2H, H_{3*R*}, H_{4*S*}), 3.32 (a.c., 2H, H₁, H₂), 3.68 (s, 3H, Me)

Les dades espectroscòpiques concorden amb les prèviament descrites en:

S. Izquierdo, M. Martin-Vila, A. G. Moglioni, V. Branchadell, R. M. Ortuno, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2403.

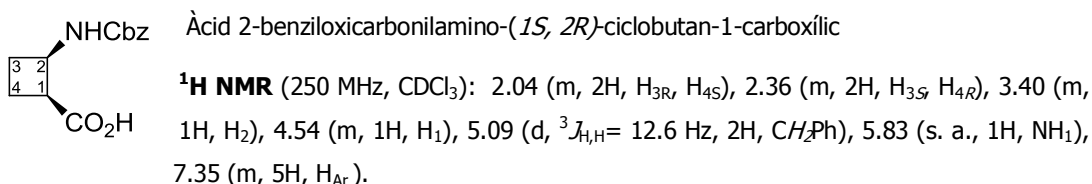
Desprotecció de l'àcid carboxílic en forma d'èster *tert*-butílic

(Procediment aplicat per a la formació del compost **18**)



Es dissolen 970 mg del compost **17** (3.2 mmols), 3.2 mL d'àcid trifluoroacètic (13 eq, 42 mmols) i 1.27 mL de trietilsilà (2.5 eq, 7.95 mmols) en diclorometà anhidre (15 mL). La mescla s'agita a temperatura ambient durant tota la nit. El solvent s'evapora i l'excès de trifluoroacètic s'elimina al liofilitzador obtenint 820 mg (3.29 mmols, rendiment quantitatiu) d'un oli groguenc que s'identifica com el compost **18**.

Dades espectroscòpiques, experimentals i rendiments per al compost 18.

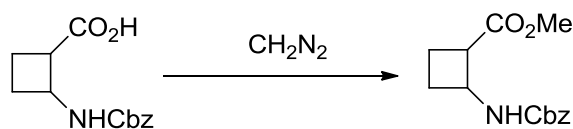


Les dades espectroscòpiques concorden amb les prèviament descrites en:

S. Izquierdo, M. Martin-Vila, A. G. Moglioni, V. Branchadell, R. M. Ortuno, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2403.

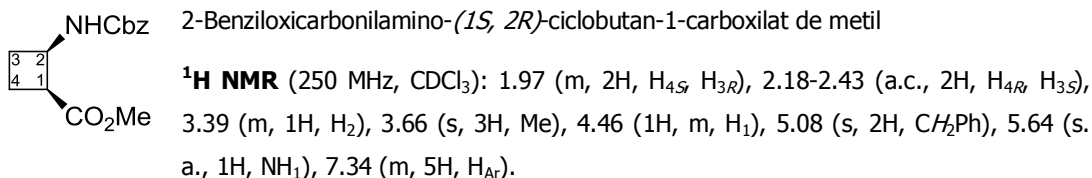
Protecció d'àcid carboxílic en forma d'èster metílic

(Procediment aplicat per a la formació del compost **19**)



L'àcid **18** (380 mg., 1.51 mmols) és metilat per l'acció d'un excés de diazometà (5 eq) en una solució de diclorometà. S'obtenen de forma quantitativa 400 mg (1.52 mmols) del compost **19**.

Dades espectroscòpiques, experimentals i rendiments per al compost 19.

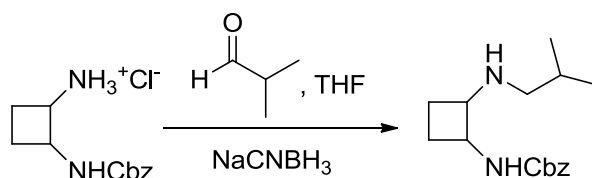


Les dades espectroscòpiques concorden amb les prèviament descrites en:

S. Izquierdo, M. Martín-Vila, A. G. Moglioni, V. Branchadell, R. M. Ortuno, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2403.

Formació d'una amina secundària via aminació reductora

(Procediment aplicat per a la formació del compost **32**)

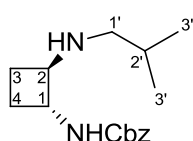


El producte **31** (65 mg, 0.25 mmols) es dissol en 5 mL de CH₂Cl₂ i es fan rentats amb una solució bàsica de NaOH 1M (3 x 5 mL). La fase orgànica s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre i s'evapora el dissolvent al rotavapor. S'obtenen 56 mg de l'amina lliure amb un 89 % de rendiment.

En un baló de 100 mL de capacitat es dissolen 50 mg (0.23 mmols) de **31** en 10 mL de tetrahidrofurà anhidre i s'afegeixen 0.11 mL d'isobutiraldehid (5 eq, 1.2 mmols). La reacció es deixa agitant sota atmosfera anhidra durant una hora. Transcorregut aquest temps, s'addicionen sobre la mescla de reacció 23 mg (1.6 eq, 0.370 mmols) de l'agent reductor cianoborhidru de sodi. La solució es deixa agitant durant tota la nit.

Transcorregut el temps de reacció, s'evapora el solvent a sequedat i al residu s'afegeixen 10 mL de CH₂Cl₂ i es fan rentats amb una solució saturada de bicarbonat sòdic (3 x 10 mL). La solució orgànica s'asseca amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el solvent al rotavapor obtenint-se un oli groguenc que pot ser purificat per cromatografia en columna utilitzant com a eluent una barreja d'hexà-Acetats d'etil en proporcions 2 a 1. Finalment, s'obtenen 26 mg d'un oli incolor amb un 50 % de rendiment que s'identifica com el producte **32**.

Dades espectroscòpiques, experimentals i rendiments per al compost 32.



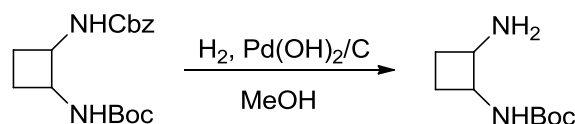
2-(Isobutilamino)-(1*R*, 2*R*)-ciclobutan-1-carbamat de benzil

En la purificació per cromatografia en columna s'usa com a eluent una barreja d'acetat d'etil – hexà en proporcions 1 a 2.

- **[α]_D** = - 1.2 (*c* = 1.93, CH₂Cl₂)
- **IR (ATR):** 2955.1, 2870.7, 2251.2, 2050.1, 1703.3, 1521.8, 1263.4
- **¹H RMN (250 MHz, CDCl₃):** 0.89-0.91 (d, 6H, H₃, J=5.78 Hz), 1.25 (a.c., 2H), 2.05-2.17 (a.c., 2H), 1.73 (a.c., 1H, H₂), 2.31 (a.c., 2H, H_{1'}), 3.16 (m, 1H, H₂), 3.91 (m, 1H, H₁), 5.08 (s, 2H, CH₂Ph), 7.34 (m, 5H, H_{Ar})
- **¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃):** 20.8 (C₃), 23.1, 23.8 (C₃, C₄), 28.4 (C₂), 53.24 (C_{1'}), 54.76 (C₁), 62.1 (C₂), 67.0 (CH₂Ph), 128.29, 128.33, 128.71, 136.7, 155.68
- **EM d'alta resolució:**
 Calculat per a C₁₆H₂₄N₂O₂Na (M + Na)⁺: 227.1 (911)
 Experimental: 227.1912

Desprotecció del grup amina en forma de carbamat de benzil via hidrogenació

(Procediment aplicat per a la formació del compost **29**)

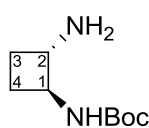


En un recipient hidrogenador proveït d'agitació magnètica es dissolen 100 mg (0.31 mmols) de **11** en la mínima quantitat de metanol. Seguidament s'afegeixen 300

mg de Pd(OH)₂/C (30 % en pes). Es deixa la solució agitant a temperatura ambient durant 12 hores a 5 atm de pressió d'hidrogen.

Passat aquest temps, es filtra el cru de reacció a través de celite[®] i es renta amb abundant acetat d'etil. Tot seguit s'evapora el solvent i s'obtenen 48 mg (0.27 mmols, 82 % rdt.) d'un oli transparent cristal·lí que s'identifica com **29**.

Dades espectroscòpiques, experimentals i rendiments per al compost 29

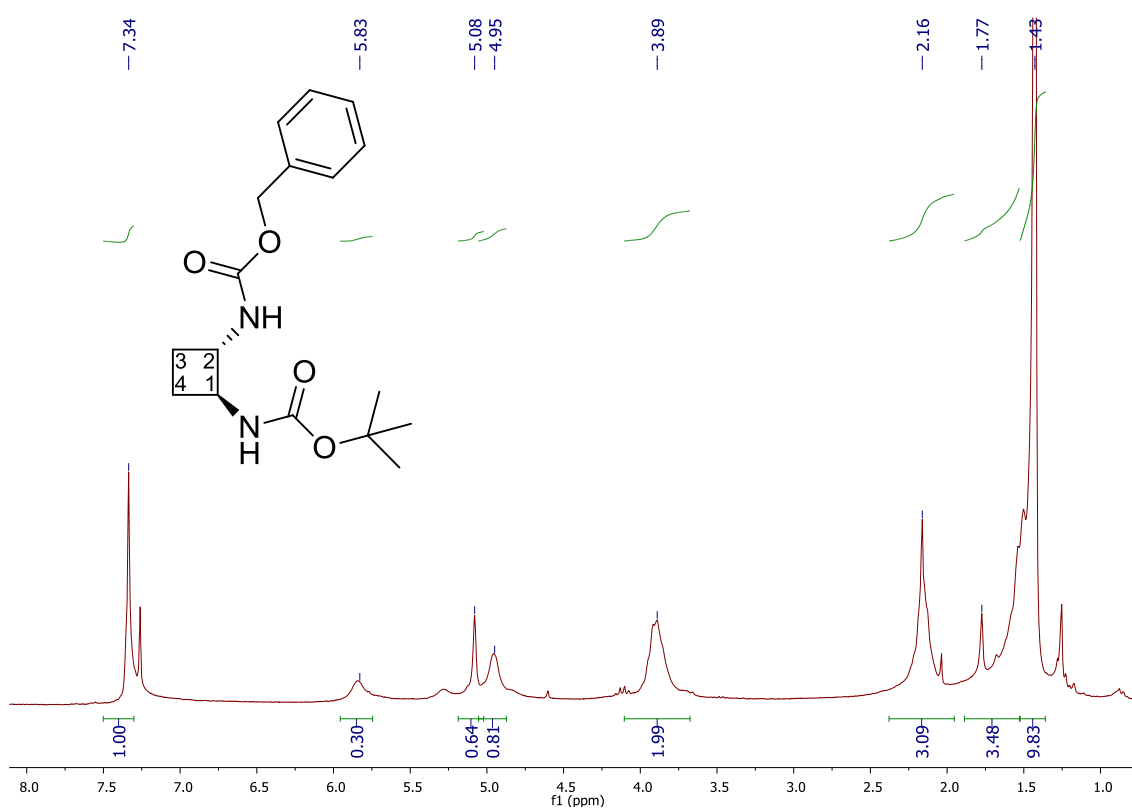
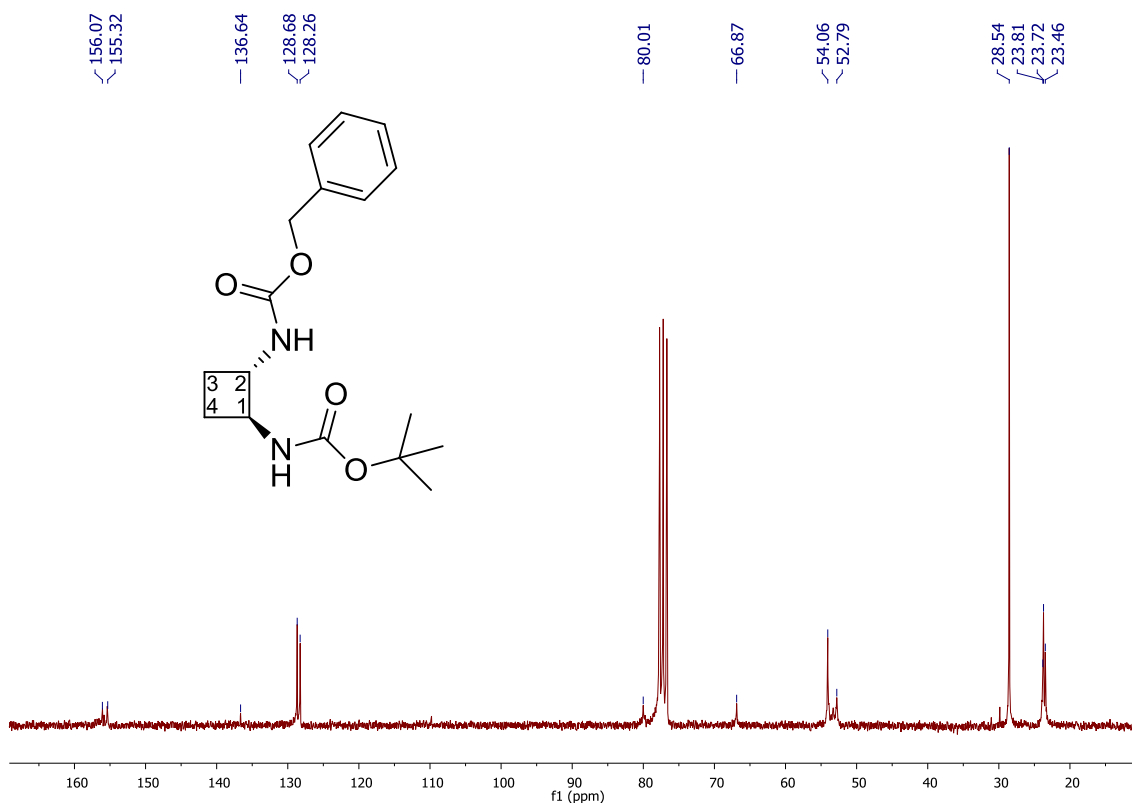


1-*Tert*-butoxycarbonylamino-(1*S*, 2*S*)-ciclobutan-2-amina (**29**)

Es parteix de 0.31 mmols de **11** i s'obtenen 0.27 mmols de **29** amb un rendiment del 82 %

- **[α]_D** = + 10 (*c* = 1, CH₂Cl₂)
- **¹H RMN (360 MHz, MeOD)**: 1.43 (s, 9H, *t*Bu), 2.01 (a.c., 4H), 3.12 (s.a., 1H, H₂), 3.61 (m, 1H, H₁)
- **¹³C RMN (62.5 MHz, MeOD)**: 22.0, 24.0 (C₄, C₃), 27.3 (9H, *t*Bu), 54.7, 55.1 (C₁, C₂), 78.6 (C_{quaternari}), 156.3.
- **EM d'alta resolució**:
 Calculat per a C₁₆H₂₄F₆N₂O₂Na (M + Na)⁺: 227.1911
 Experimental: 227.1912

6. ANNEXOS

**Figura 13:** Espectre de RMN ^1H de **11** en CDCl_3 **Figura 14:** Espectre de RMN ^{13}C de **11** en CDCl_3

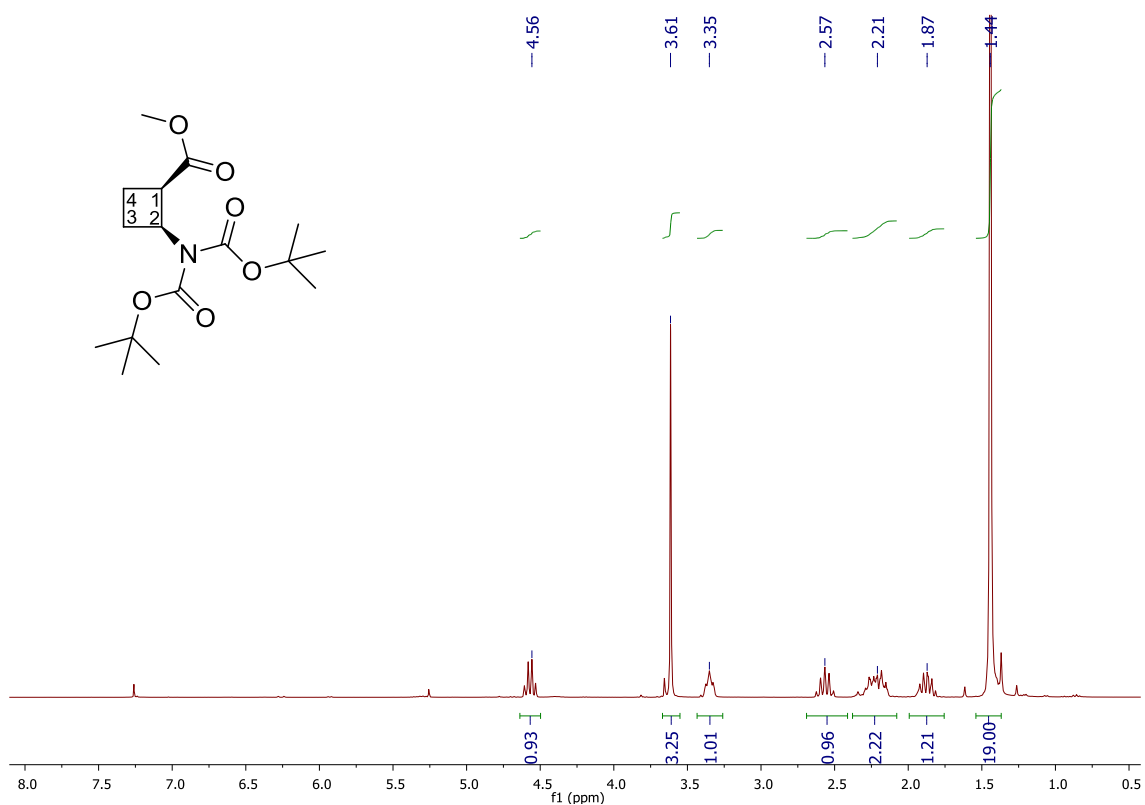


Figure 15: Espectre de RMN ^1H de **12** en CDCl_3

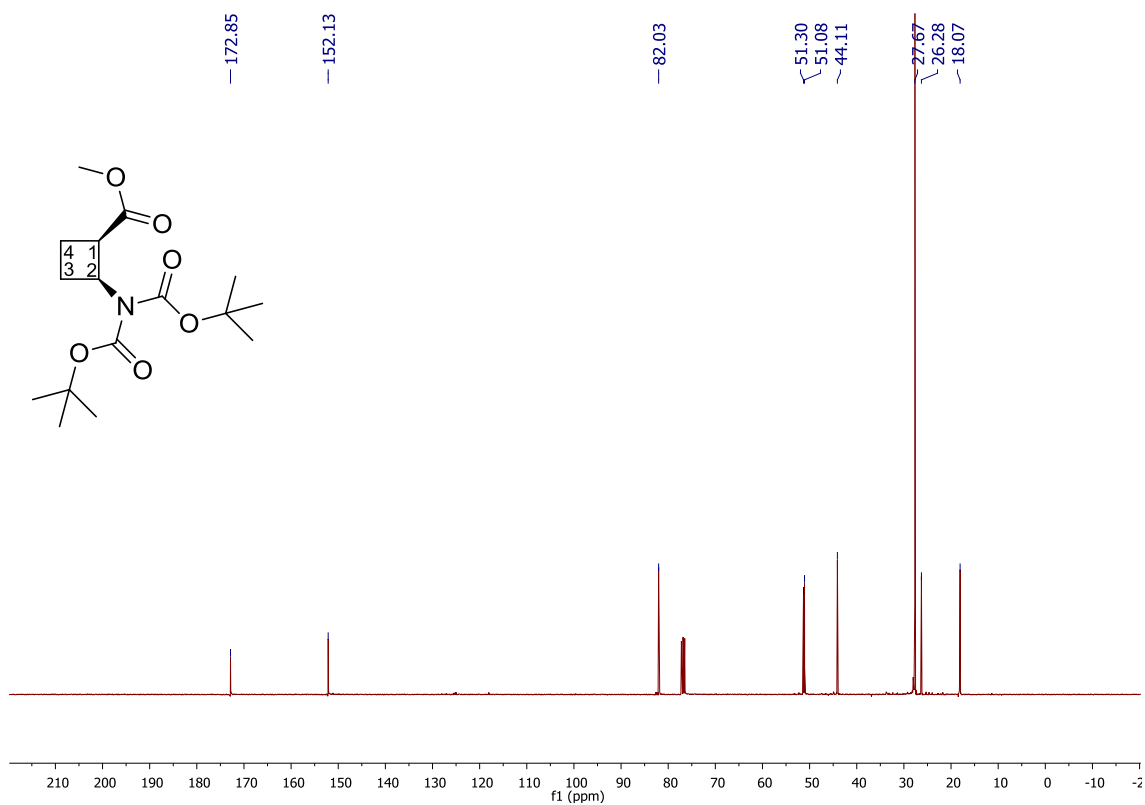
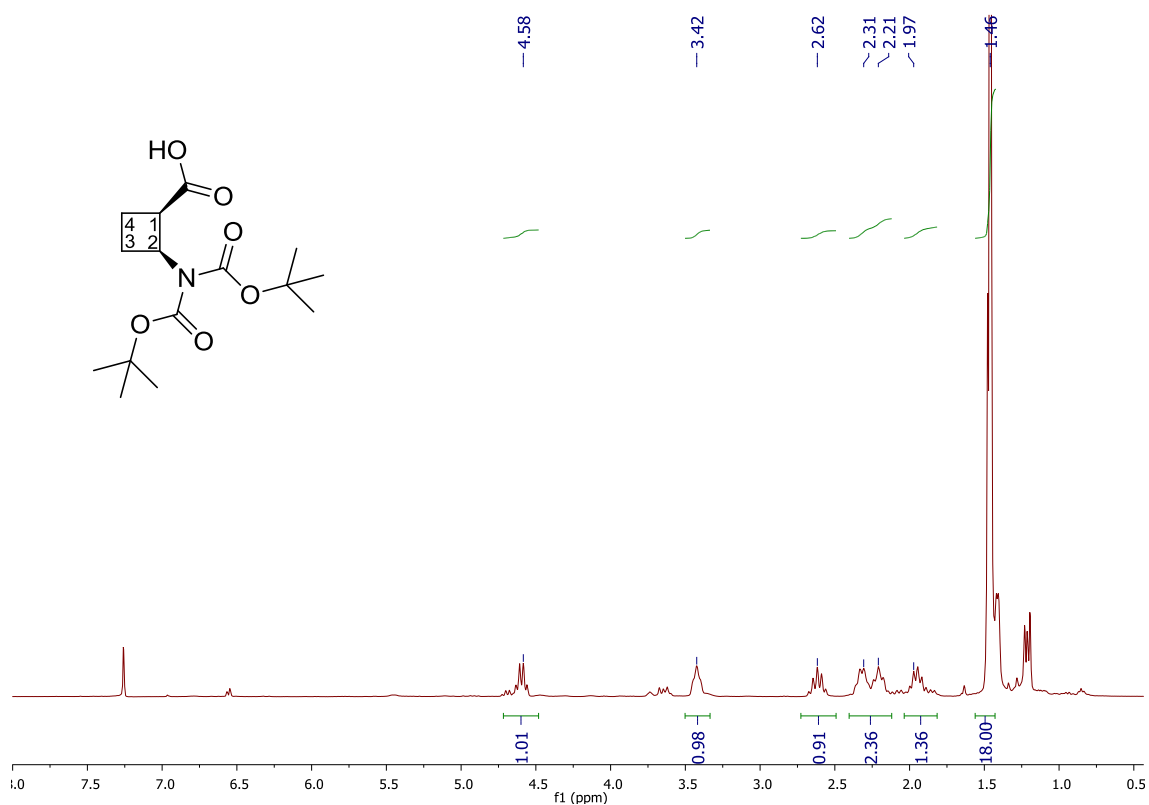
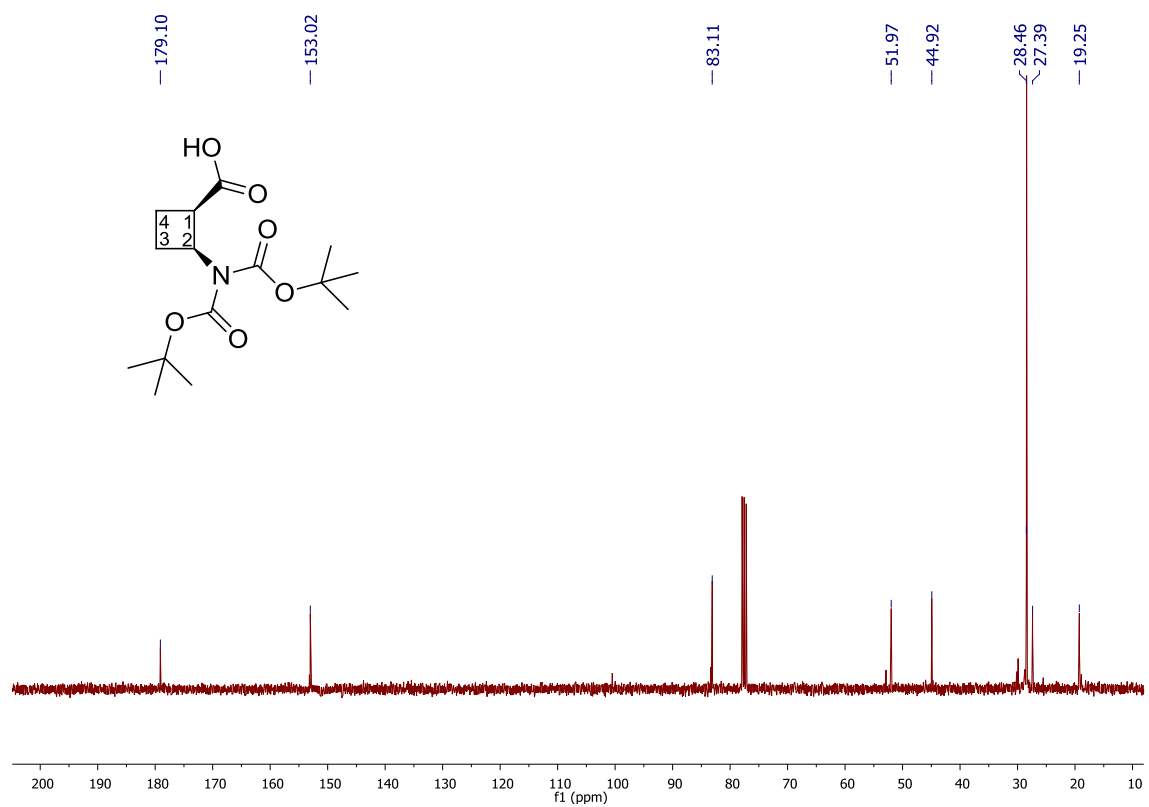


Figure 16: Espectre de RMN ^{13}C de **12** en CDCl_3

**Figura 17:** Espectre de RMN ^1H de **13** en CDCl_3 **Figura 18:** Espectre de RMN ^{13}C de **13** en CDCl_3

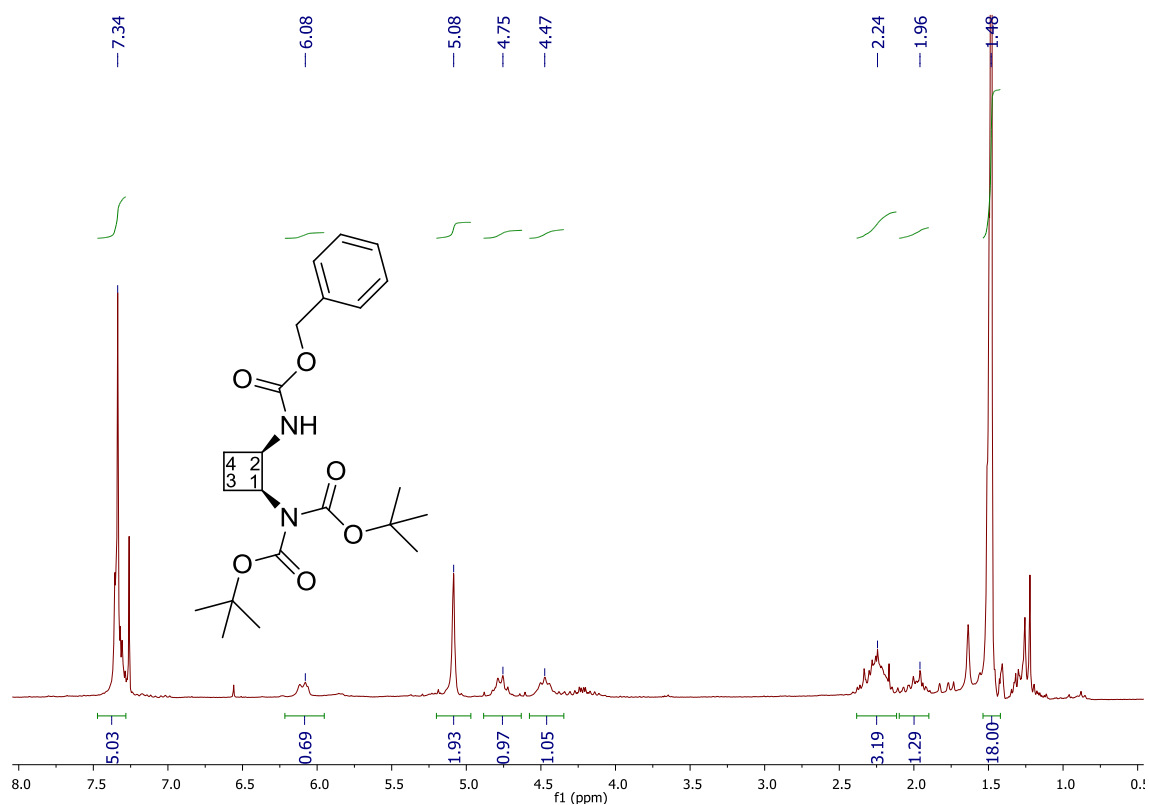


Figura 19: Espectre de RMN ^1H de **14** en CDCl_3

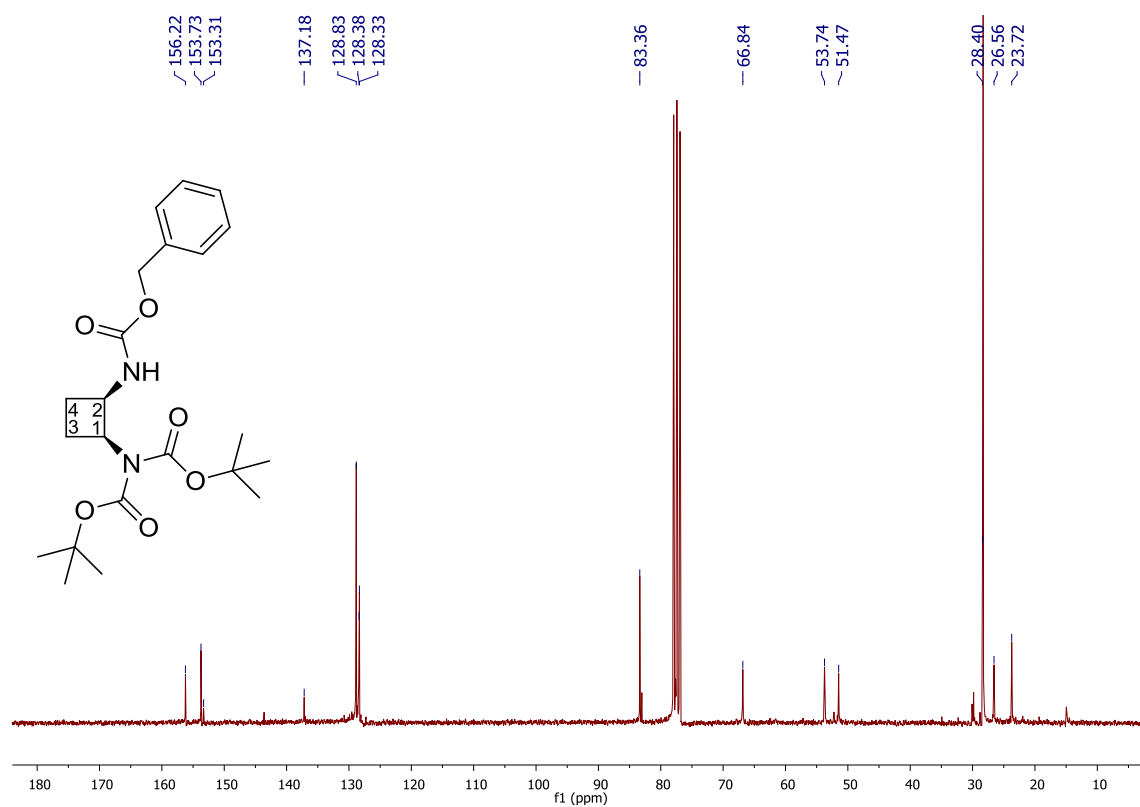
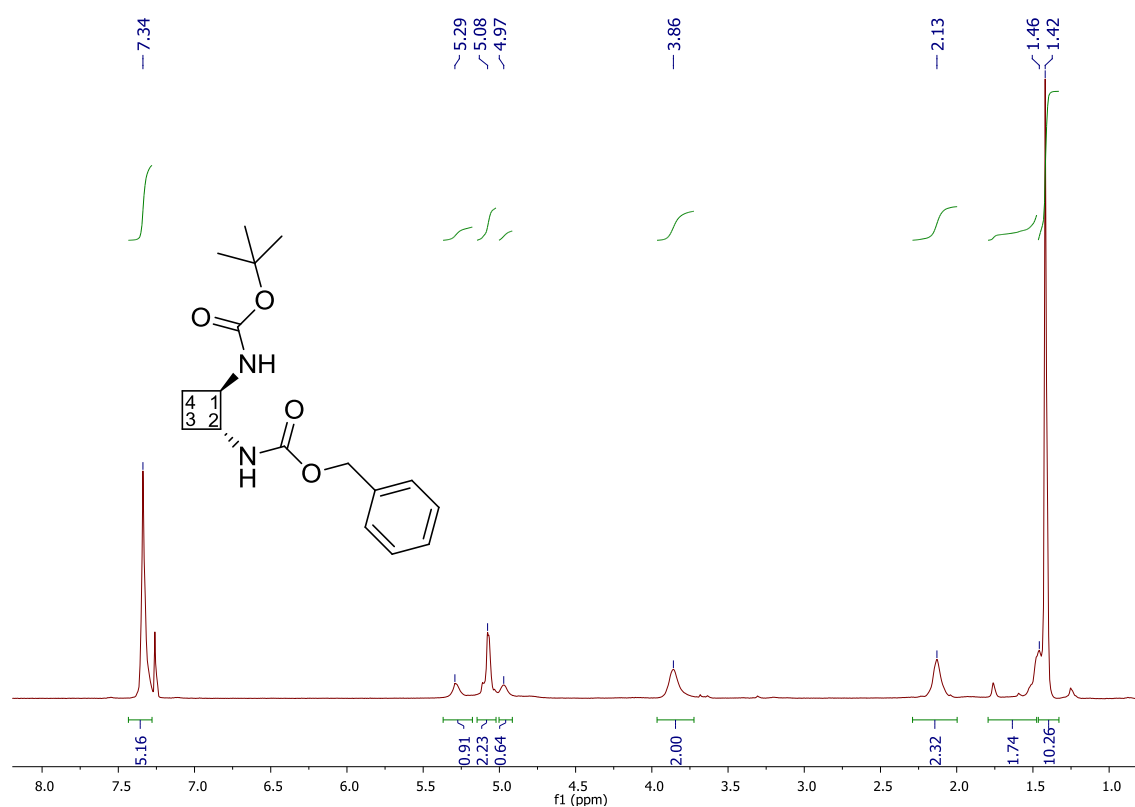
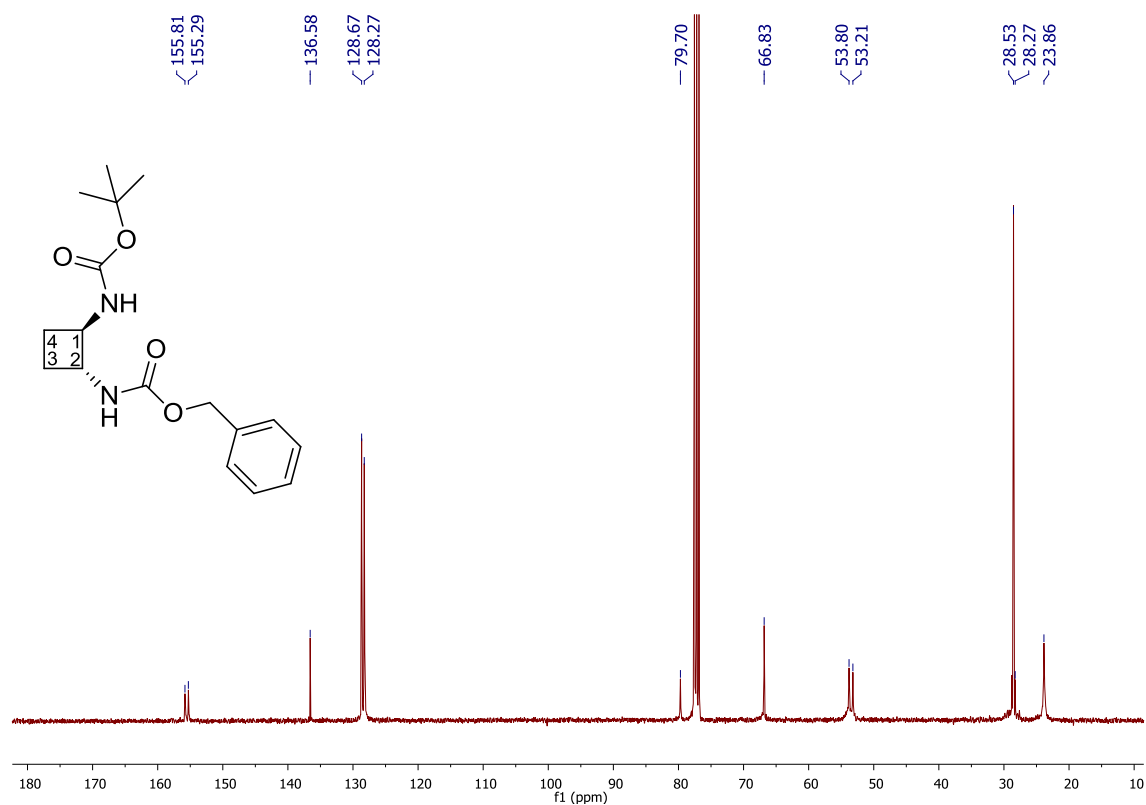


Figura 20: Espectre de RMN ^{13}C de **14** en CDCl_3

**Figura 21:** Espectre de RMN ^1H de **24** en CDCl_3 **Figura 22:** Espectre de RMN ^{13}C de **24** en CDCl_3

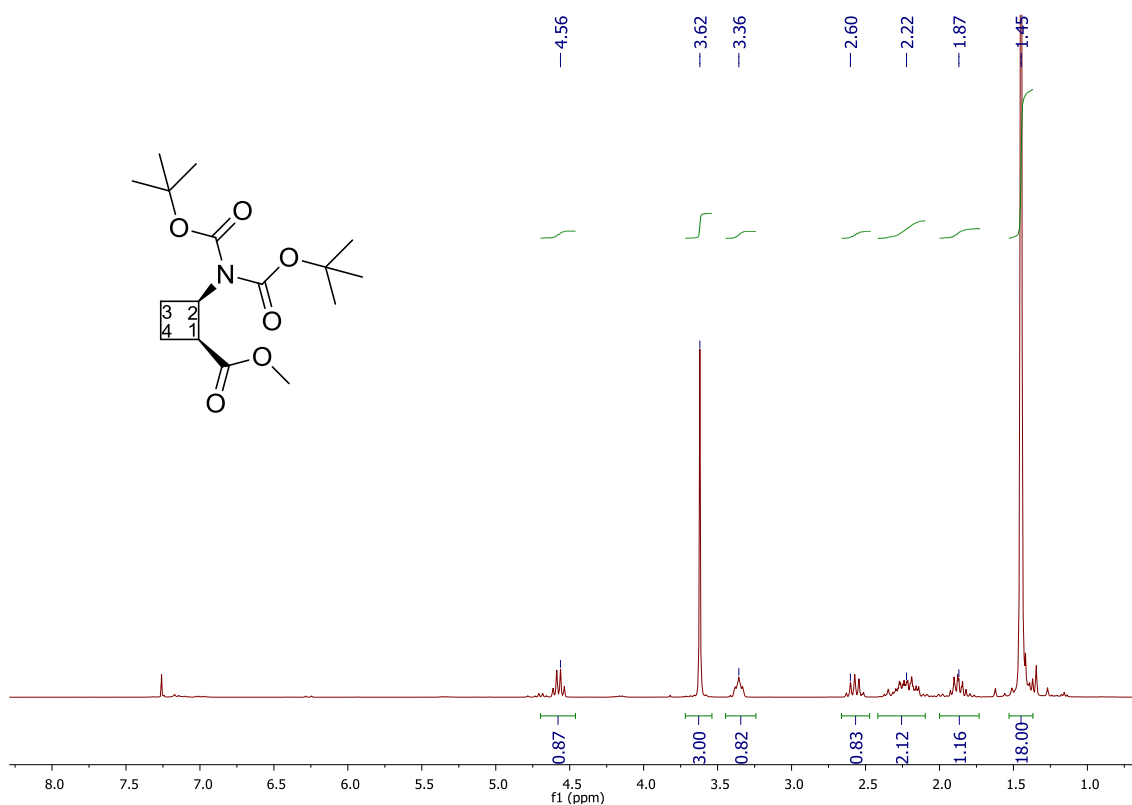


Figure 23: Espectre de RMN ^1H de **25** en CDCl_3

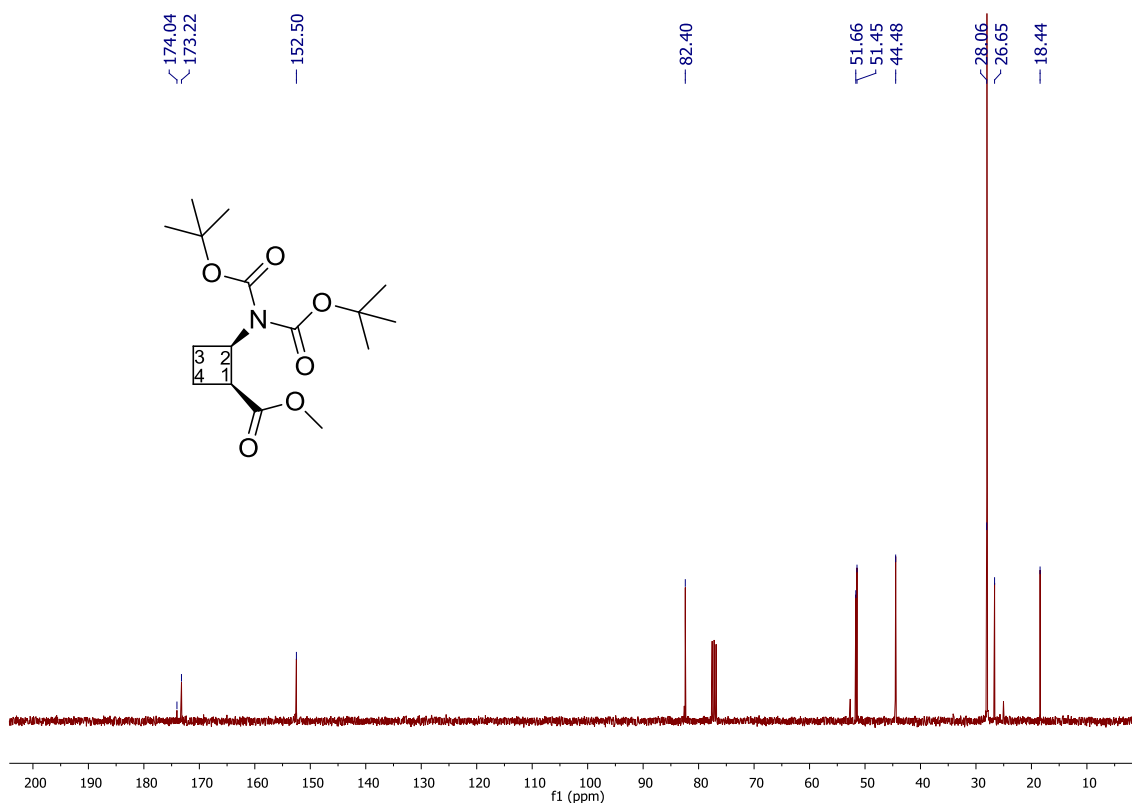
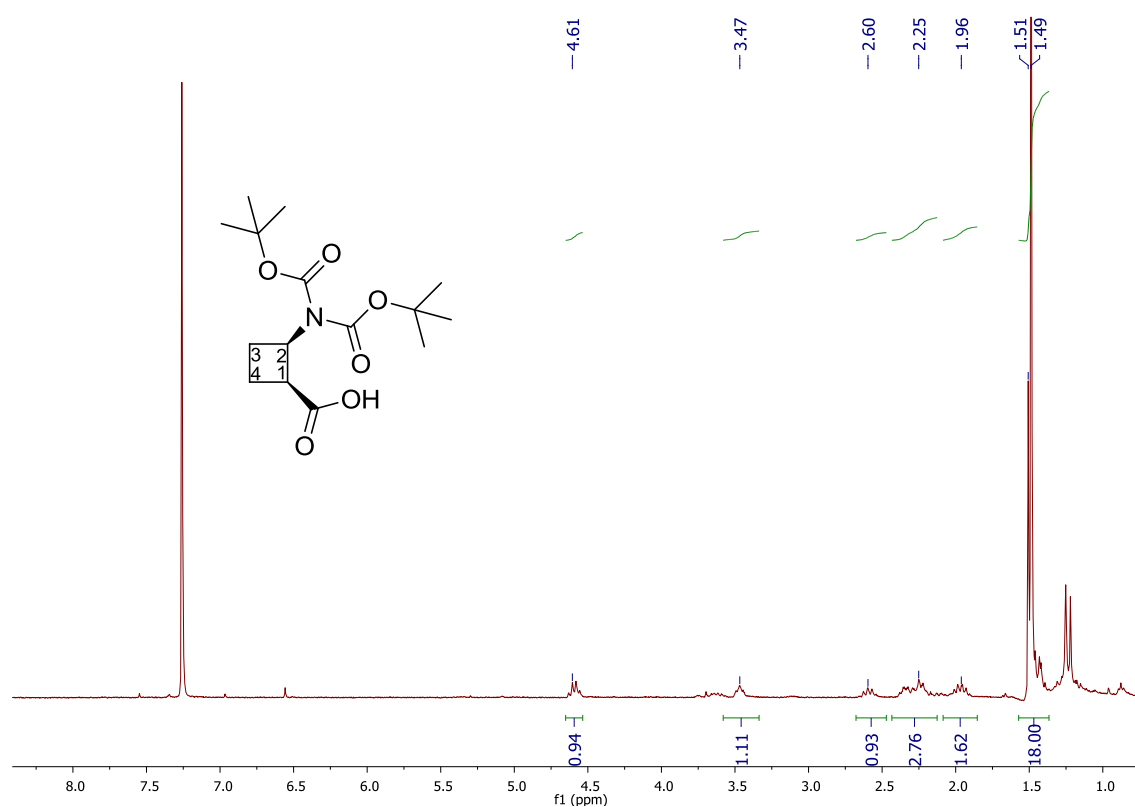
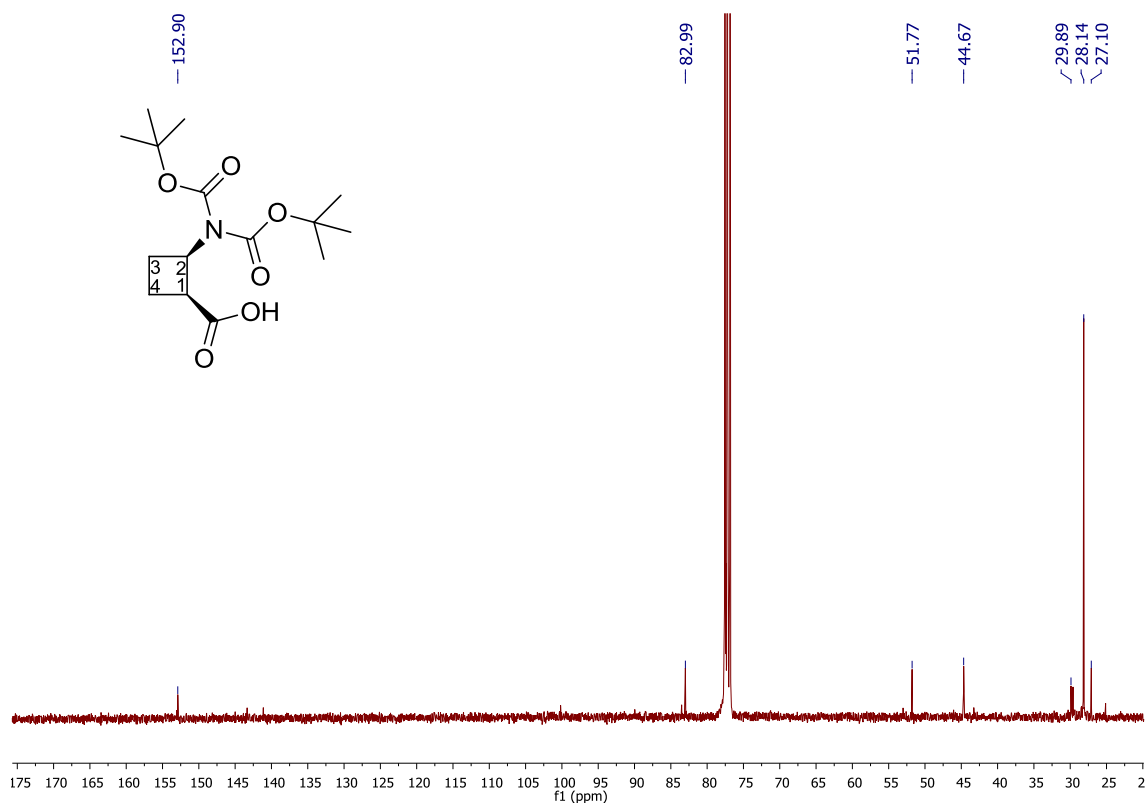


Figure 24: Espectre de RMN ^{13}C de **25** en CDCl_3

**Figura 25:** Espectre de RMN ^1H de **26** en CDCl_3 **Figura 26:** Espectre de RMN ^{13}C de **26** en CDCl_3

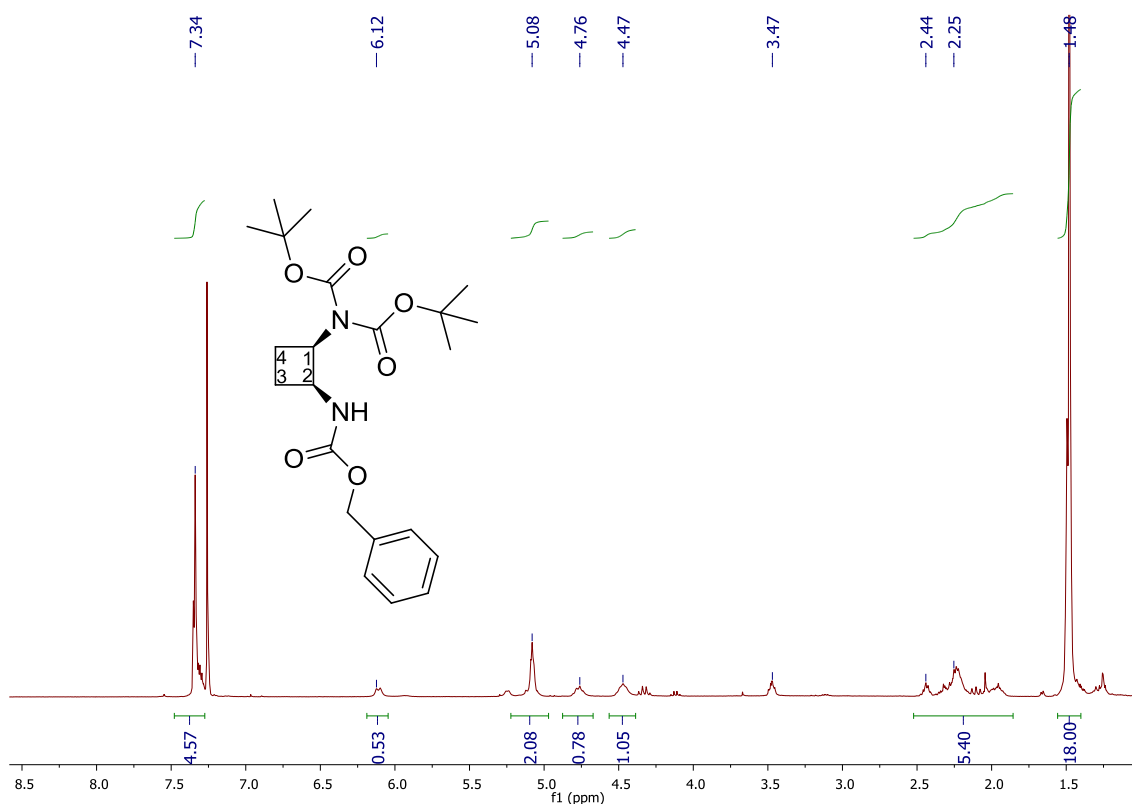


Figura 27: Espectre de RMN ^1H de **27** en CDCl_3

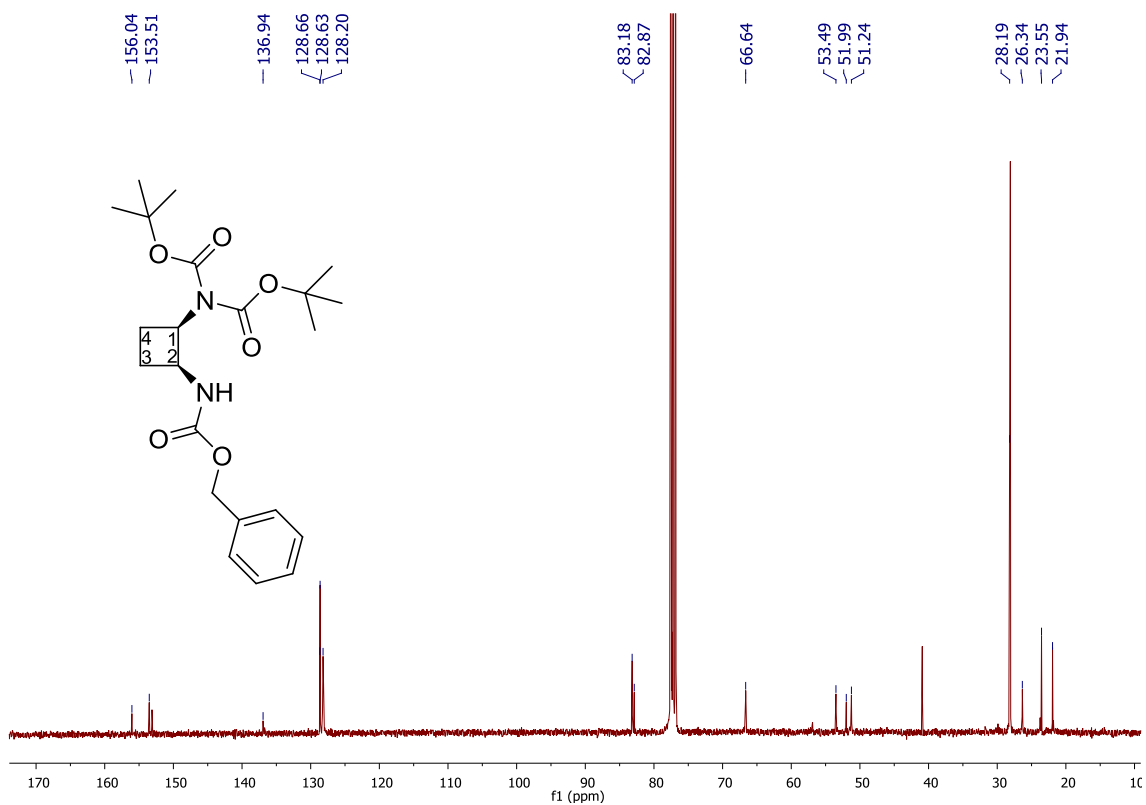
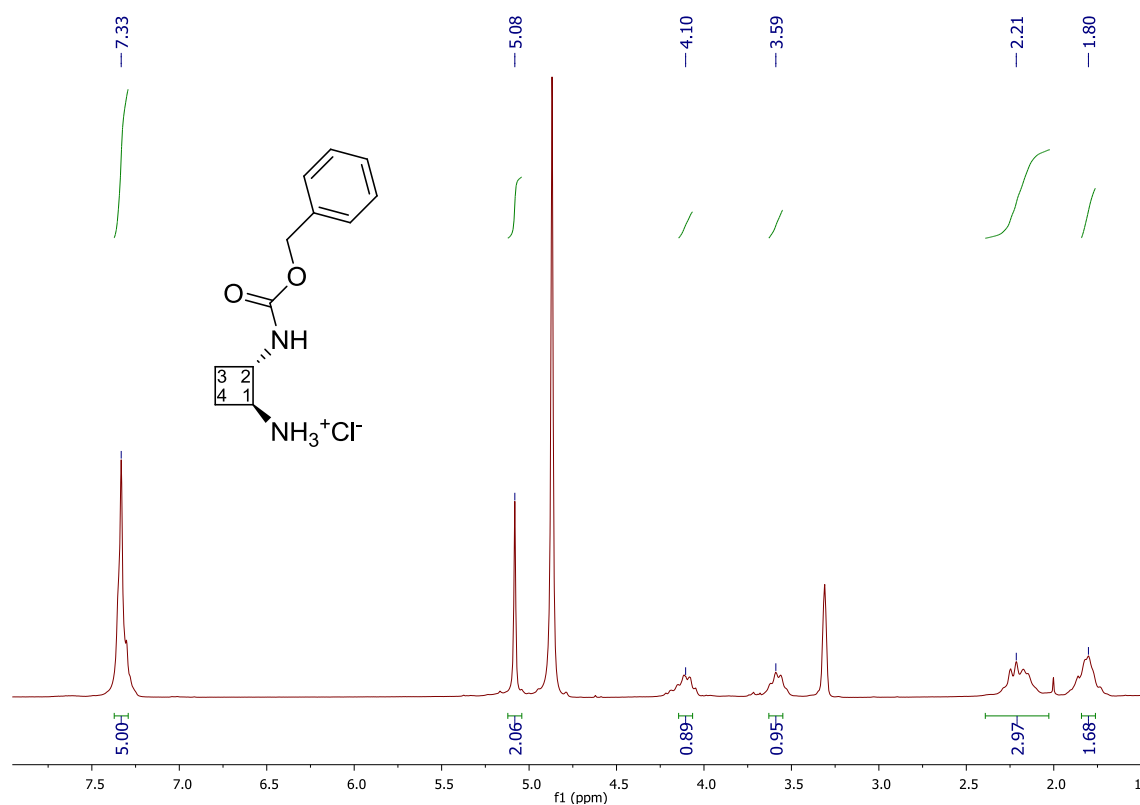
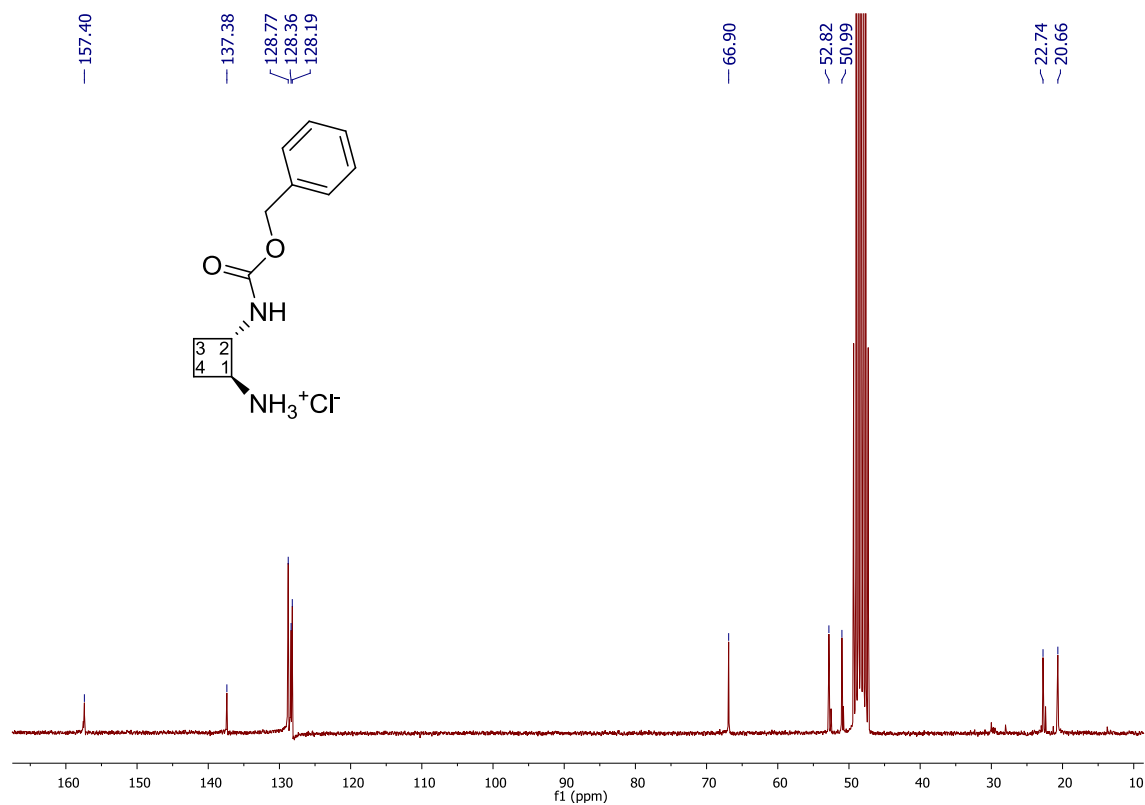
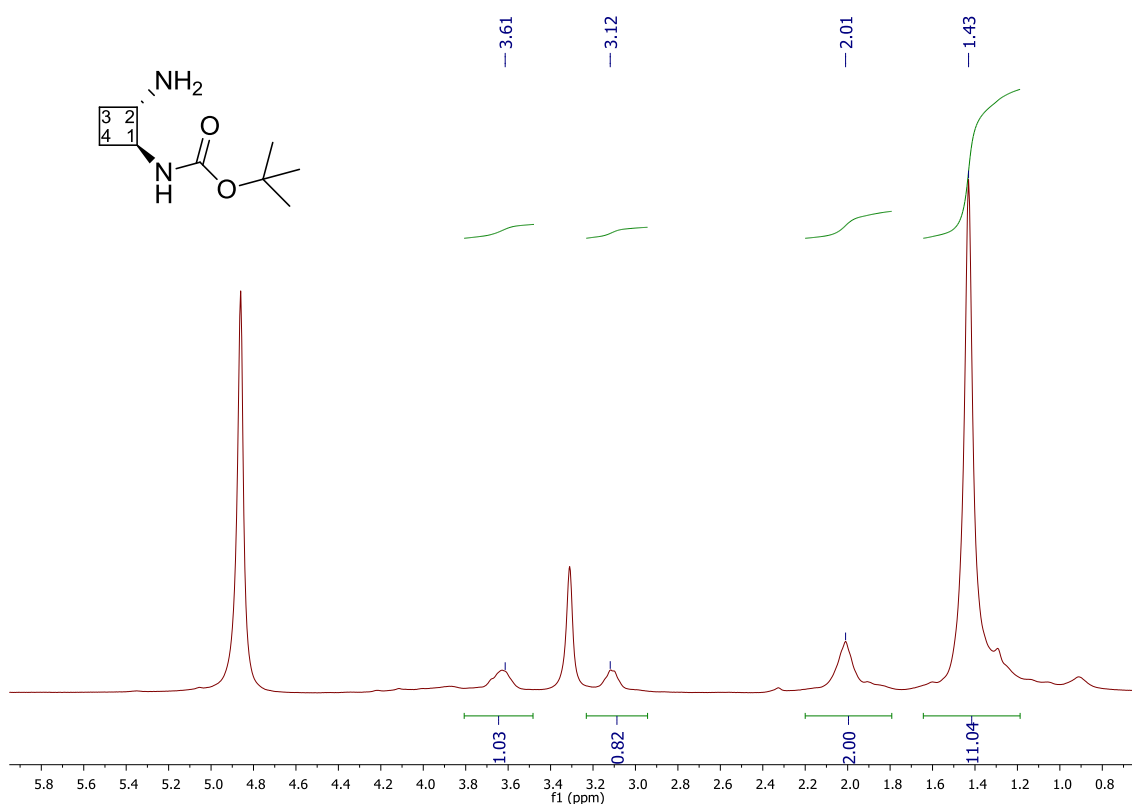
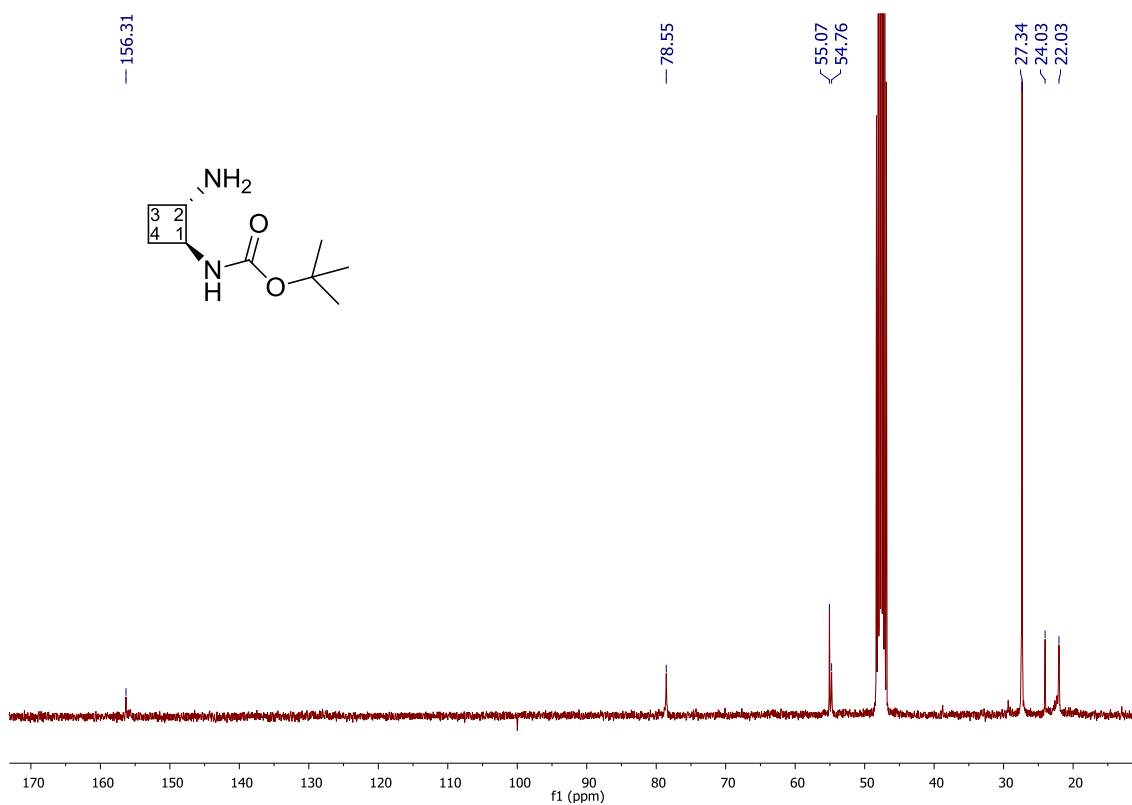
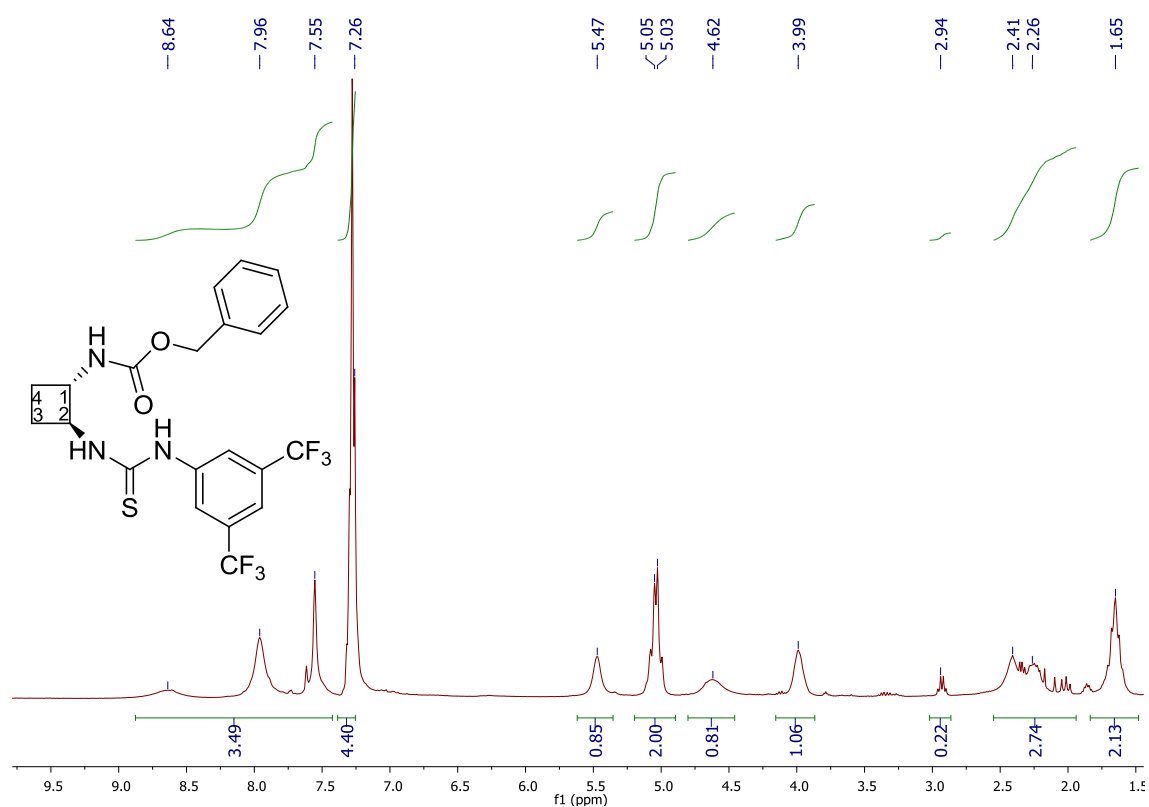
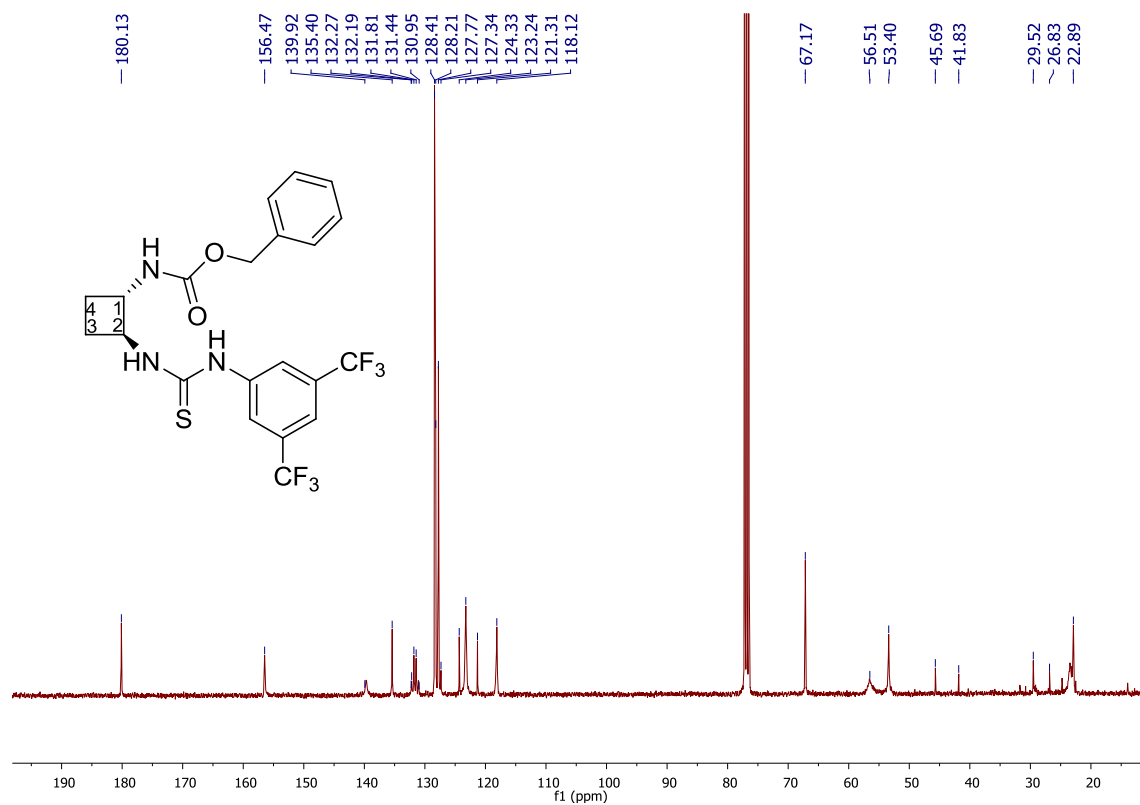
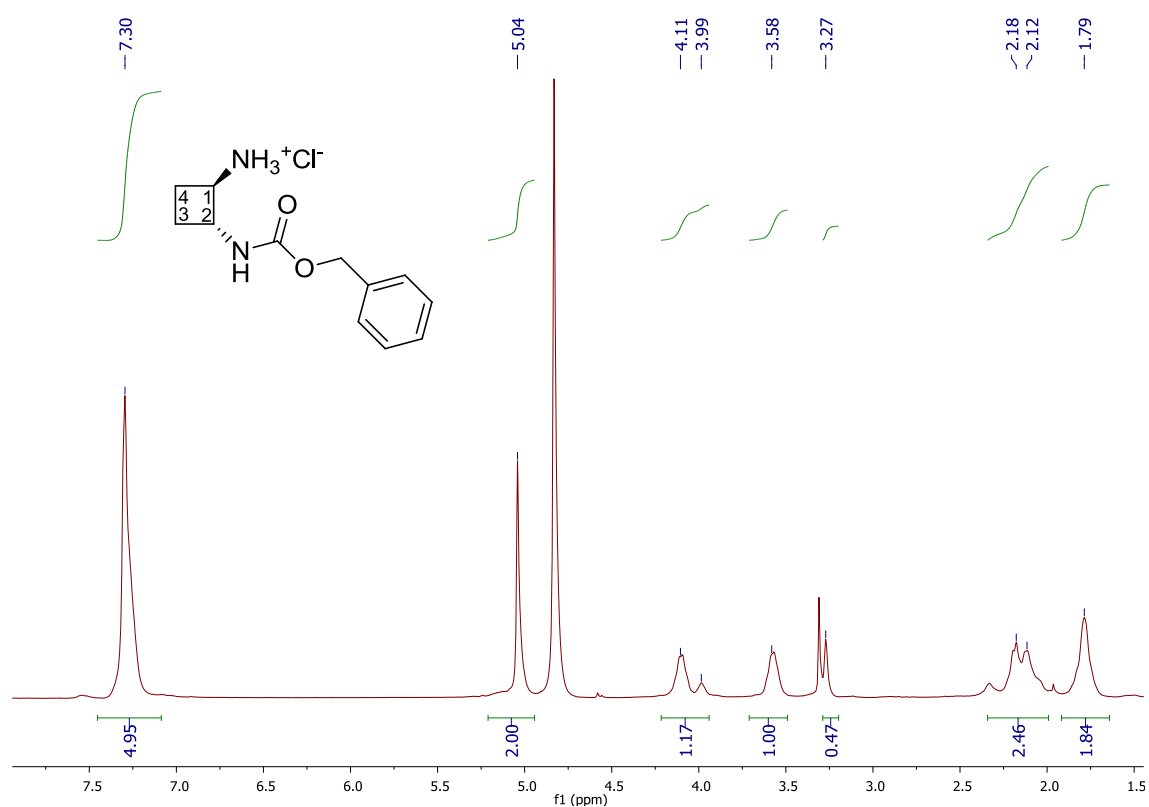
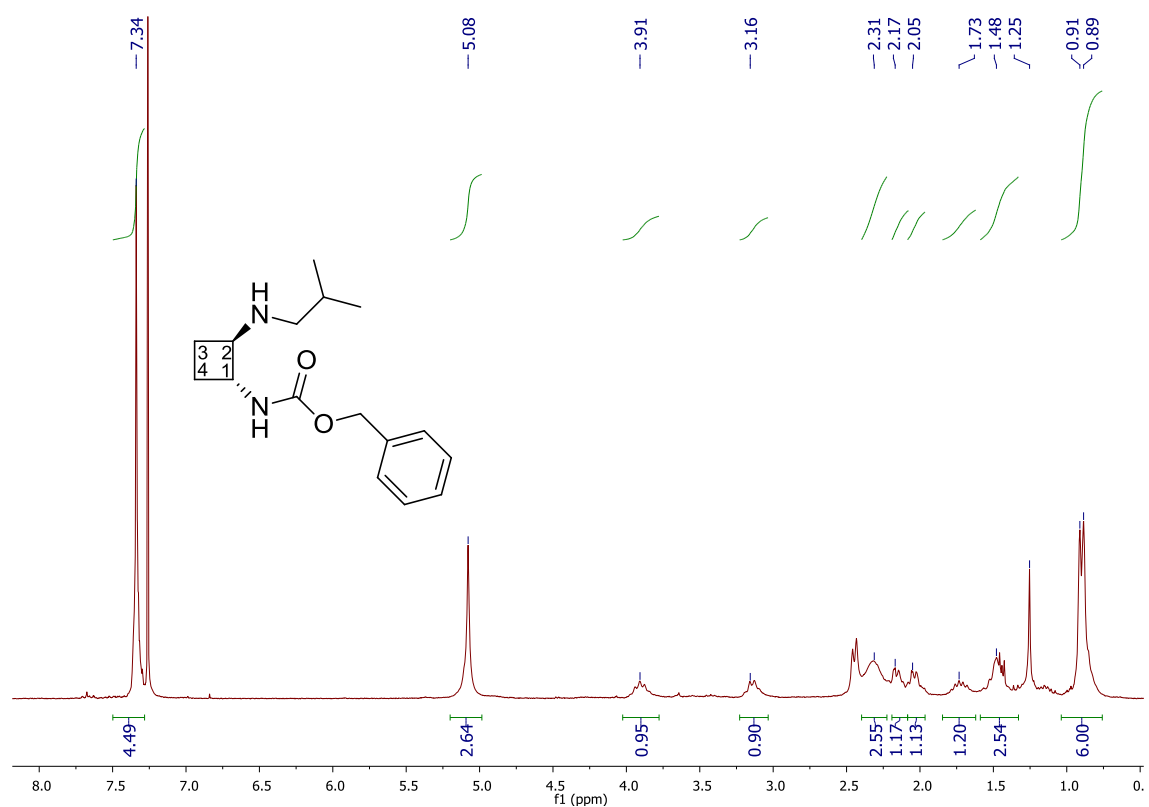


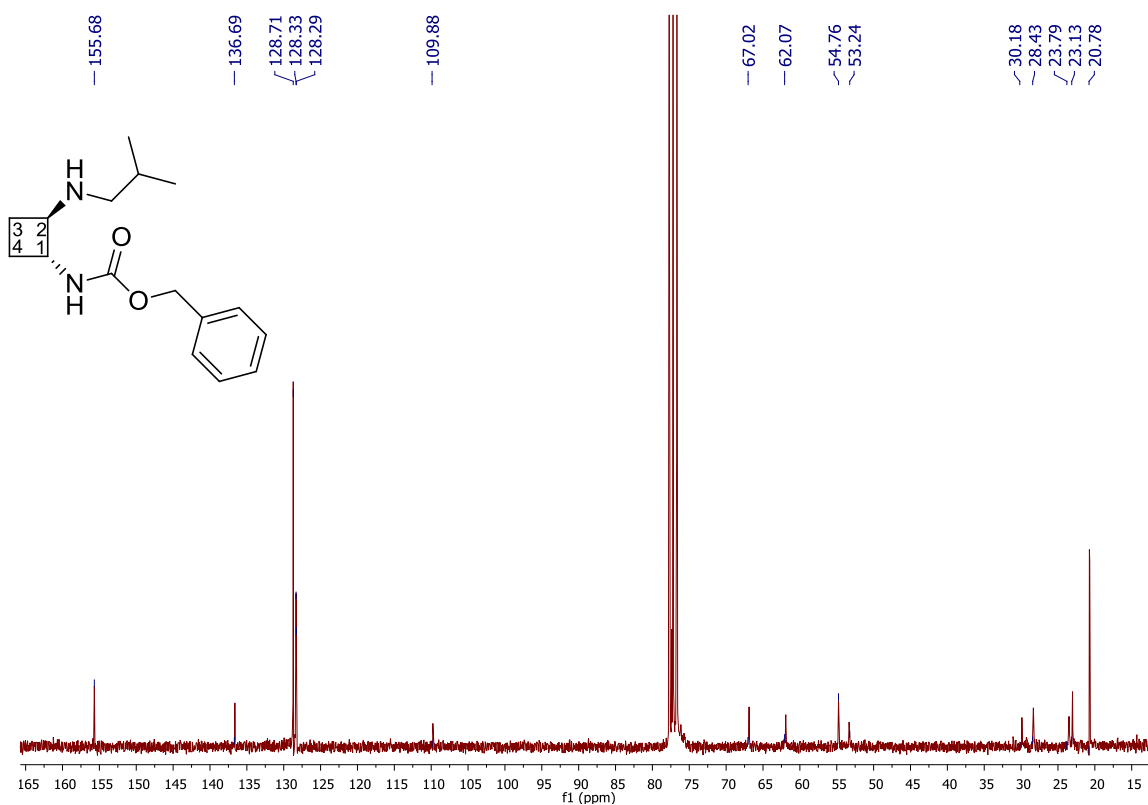
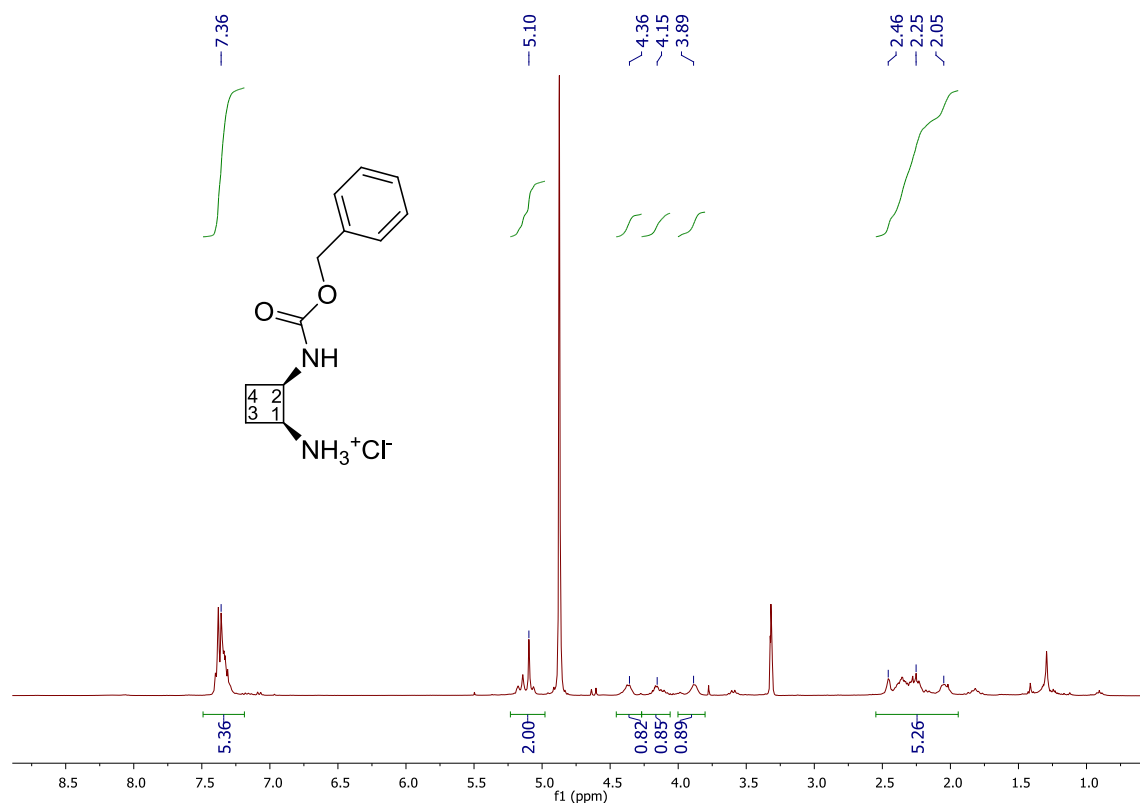
Figura 28: Espectre de RMN ^{13}C de **27** en CDCl_3

**Figura 29:** Espectre de RMN ^1H de **28** en MeOH**Figura 30:** Espectre de RMN ^{13}C de **28** en MeOH

**Figura 31:** Espectre de RMN ^1H de **29** en MeOD**Figura 32:** Espectre de RMN ^{13}C de **29** en MeOD

Figura 33: Espectre de RMN ^1H de **30** en CDCl_3 Figura 34: Espectre de RMN ^{13}C de **30** en CDCl_3

**Figura 35:** Espectre de RMN ^1H de **31** en MeOD**Figura 36:** Espectre de RMN ^1H de **32** en CDCl_3

**Figura 37:** Espectre de RMN ^{13}C de **32** en CDCl_3 **Figura 38:** Espectre de RMN ^1H de **33** en MeOD

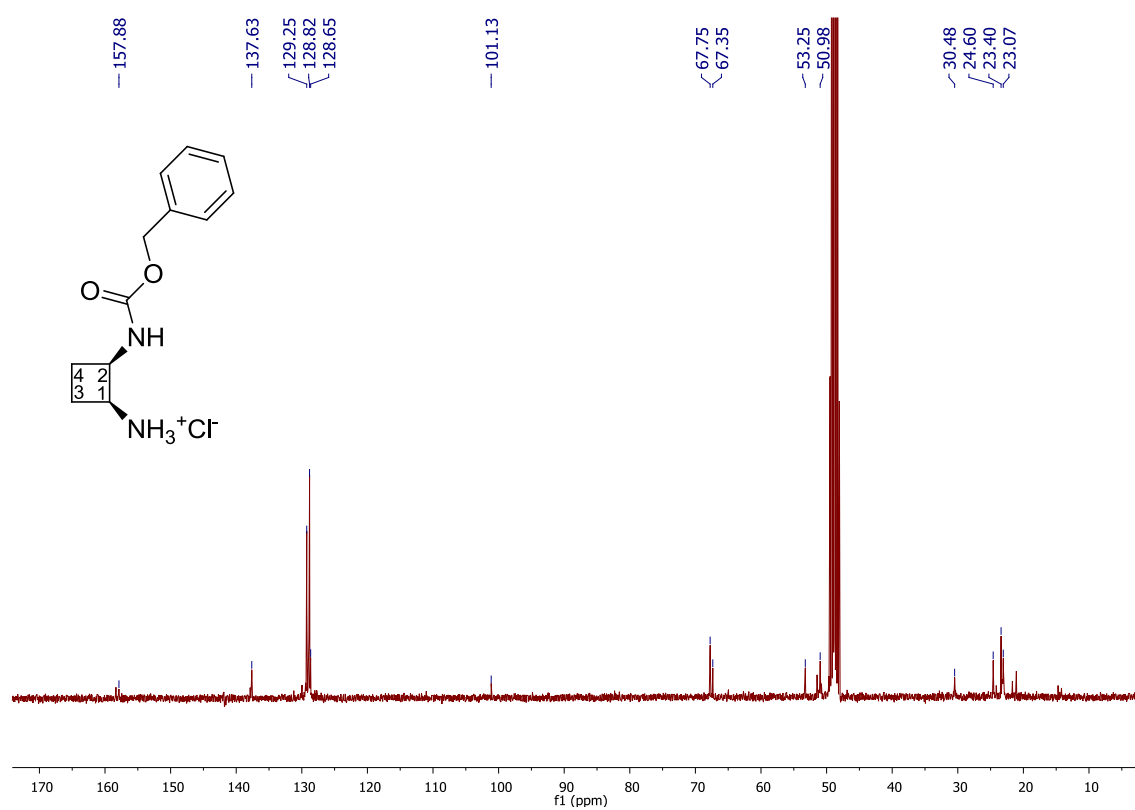


Figura 39: Espectre de RMN ^{13}C de **33** en MeOD

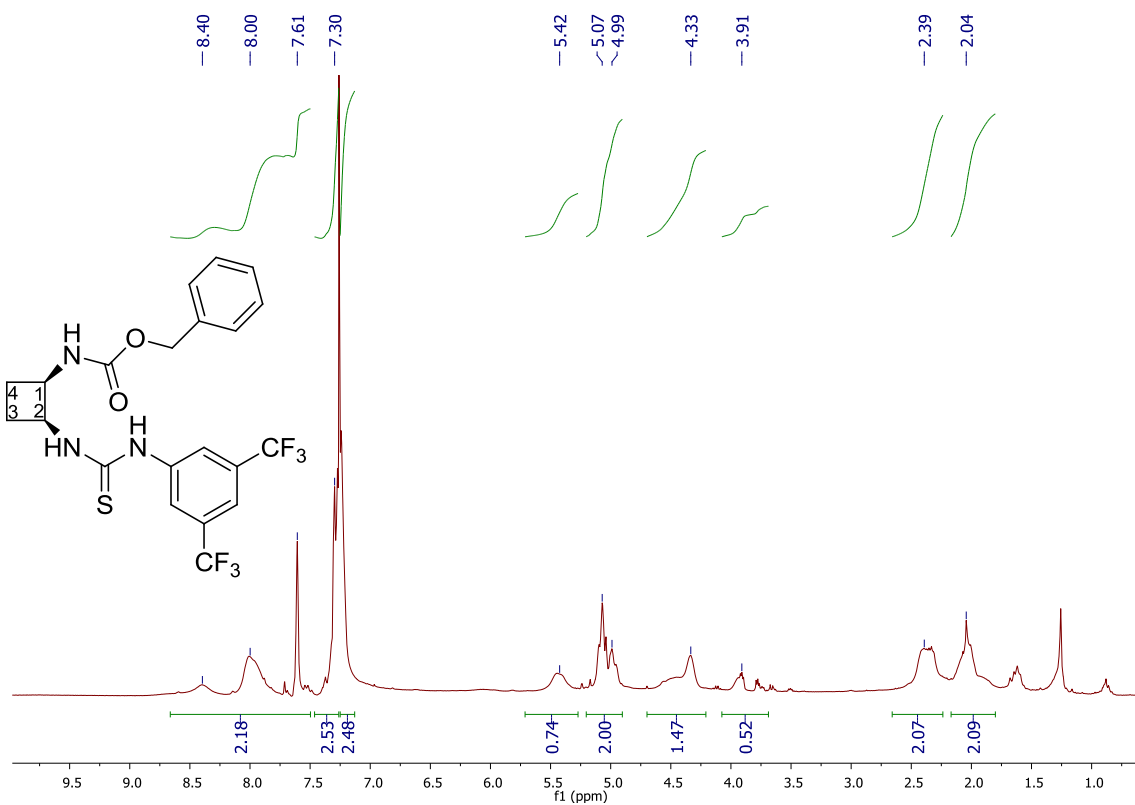


Figura 40: Espectre de RMN ^1H de **34** en CDCl_3

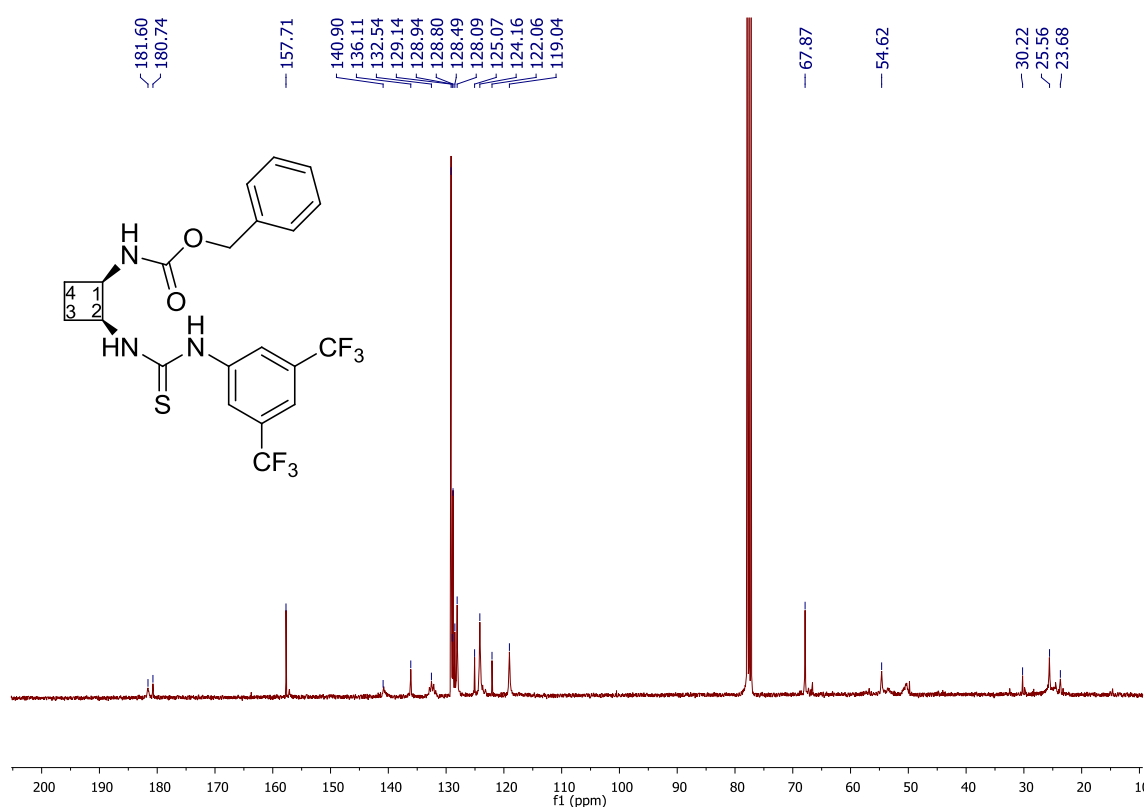


Figura 41: Espectre de RMN ^{13}C de **34** en CDCl₃