

Àlex Cristòfol Martínez

**AZIRIDINACIÓ
ORGANOCATALÍTICA COM A
ETAPA CLAU PER A LA SÍNTESI
DE NOUS INHIBIDORS DE
L'ESFINGOSINA QUINASA**

TREBALL DE FI DE GRAU

**Dirigit per la Dra. Maribel Matheu Malpartida i la Dra.
Yolanda Díaz Giménez**

Grau de Química



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Tarragona

2016

ABREVIATURES

ADP: Adenosinadifosfat

Ala: Alanina

app : Aparent

Asp: Àcid Aspàrtic

ATP: Adenosinatrifosfat

b: Ample

Bn: Benzil

Bz: Benzoil

CAN: Nitrat cèric amònic

CCP: Cromatografia de capa fina

Cer: Ceramida

C_q: Carboni quaternari

d: Doblet

DCE: 1,2-dicloroetà

DDQ: 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona

DIPEA: Diisopropiletilamina

DMF: *N,N*-dimetilformamida

dr: Relació diaestereomèrica

er: Relació enantiomèrica

EtOAc: Acetat d'etil

FGI: Intercanvi de grup funcional

gCOSY: Espectroscòpia de Correlació

gHSQC: Espectroscòpia de Correlació Heteronuclear de *single-quantum*

Gly: Glicina

His: Histidina

Ile: Isoleucina

LA: Àcid de Lewis

Leu: Leucina

LG: Grup sortint

m: Multiplet

Met: Metionina

PG: Grup protector

Phe: Fenilalanina

PMB: *p*-metoxibenzil

q: Quartet

rt: temperatura ambient

Rxm: Mescla de reacció

s: Singlet

S1P: Esfingosina 1-fosfat

S1PP: Esfingosina 1-fosfat fosfatasa

Ser: Serina

SKIs: Inhibidors de l'esfingosina quinasa

SM: Material de partida

Sph: Esfingosina

SphK1: Esfingosina quinasa 1

SphK2: Esfingosina quinasa 2

SphKs: Esfingosines quinases

t: Triplet

t-Bu: *terc*-butil

TBAI: Iodur de tetrabutylamoni

Thr: Treonina

Ts: tosil, *p*-toluensulfonil

Val: Valina

Xantphos: 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxantè

ÍNDEX

1. Abstract.....	1
2. Introducció	2
3. Objectiu.....	10
4. Fonaments.....	11
5. Resultats i discussió	16
5.1. Reacció de monoprotecció	16
5.1.1. Mecanisme.....	16
5.1.2. Discussió dels resultats	17
5.2. Reacció d'oxidació de Swern / Isomerització	18
5.2.1. Mecanisme.....	18
5.2.2. Discussió dels resultats	20
5.3. Reacció d'aziridinació	23
5.3.1. Síntesi del tosiloxicarbat de <i>terc</i> -butil	23
5.3.2. Aziridinació asimètrica	27
5.4. Reacció de Wittig.....	32
5.4.1. Mecanisme.....	32
5.4.2. Discussió dels resultats	32
5.5. Reacció d'apertura de la vinilaziridina	33
5.5.1. Mecanisme.....	34
5.5.2. Discussió dels resultats	35
5.6. Acoblament Radicalari.....	37
5.6.1. Addició Radicalària/ Eliminació.....	37
5.6.2. Reacció de Heck.....	38
6. Part experimental.....	40
6.1. Consideracions generals	40
6.2. Treball experimental	40
7. Conclusions	46
8. Bibliografia	47
9. Annexos.....	50
9.1. Annex A	A1
9.2. Annex B	B1
9.3. Annex C	C1

1. ABSTRACT

The synthesis of a new sphingosine analogue bearing a tetrafluoroethylene moiety has been explored. The design of this new molecule aims at finding SphK1 inhibitors at the nanomolar concentration and has been based on the presence of a tetrafluoroethylene moiety, which should expect to give a better induced fit of the lipophilic tail into the enzyme site, facilitated by the presence of fluorine atoms. Retrosynthetic analysis of the target molecule revealed a 9 step synthesis from *cis*-2-butene-1,4-diol, using an enantioselective reaction. Key to the enantioselectivity of the process is the organocatalytic aziridination reaction, catalysed by the Jørgensen-Hayashi catalyst. A further Wittig reaction and aziridine ring opening allowed to obtain the appropriate terminal alkene from which to explore the introduction of the tetrafluorinated fragment. The aforementioned synthetic pathway has been explored up to step 6, affording the desired intermediate in 4% overall yield.

2. INTRODUCCIÓ

Els esfingolípidos són molècules que es troben presents en els organismes eucariotes que, a més de tenir una funció estructural en les membranes cel·lulars, poden ser senyalitzadors moleculars de molts processos cel·lulars.¹ Estructuralment, els esfingolípidos deriven d'un aminoalcohol insaturat de 18 carbonis, la esfingosina, i es diferencien pels grups R₁, el qual pot un sucre, un grup fosfat, entre d'altres, i R₂ pot ser un hidrogen o bé un àcid gras (Fig. 2.1).

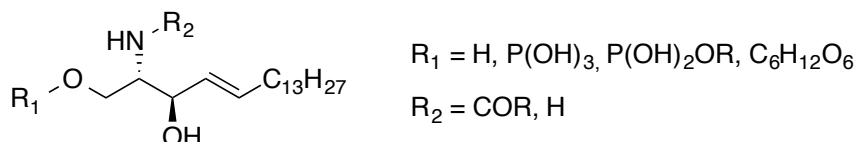
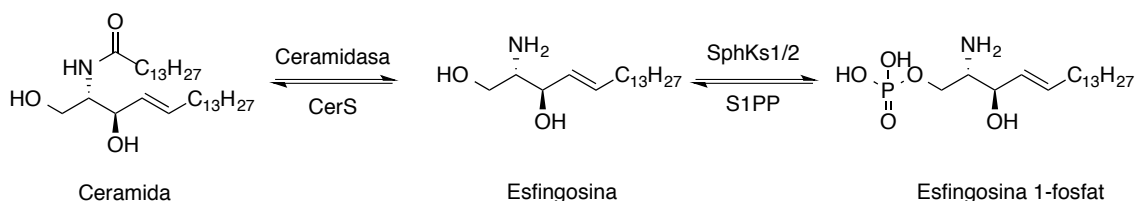


Fig. 2.1. Estructura general d'un esfingolípid.

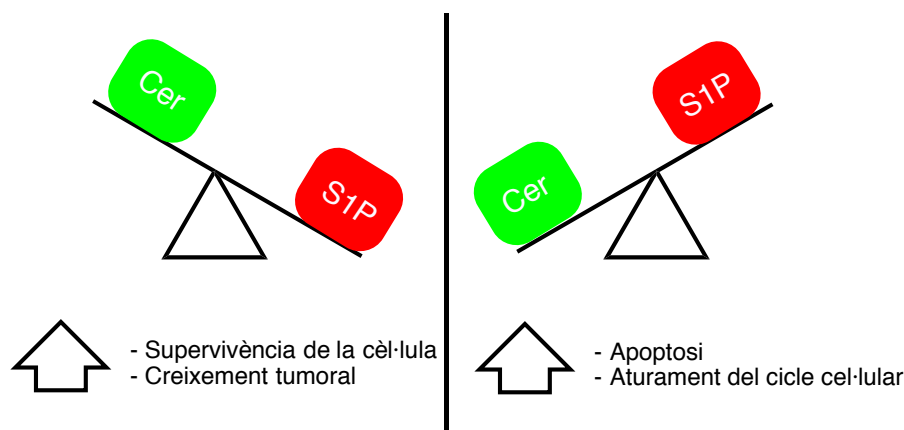
Entre els esfingolípidos, l'esfingosina 1-fosfat (S1P) i la ceramida (Cer), relacionats mitjançant l'esfingosina (Sph), juguen un paper biològic important en diversos processos, com ara l'apoptosi, la mitosi, la migració de limfòcits, el creixement cel·lular o l'angiogènesi.²

El metabolisme dels esfingolípidos implica la desacilació de la ceramida per acció de les ceramidases per generar l'esfingosina. Per altra banda, l'esfingosina pot fosforilar-se en l'oxigen primari, formant l'esfingosina 1-fosfat (Esquema 2.1).³ Aquesta reacció està catalitzada per les esfingosines quinases (SphKs), les quals requereixen la unió de l'ADP per tal de fosforilar l'esfingosina. La SphK1 ha estat detectada en nombrosos càncers i la seva expressió està relacionada amb la severitat de la malaltia i una reducció de la supervivència del pacient.⁴ La funció de l'SphK2, no obstant, encara no està clara, però podria actuar com a supressora dels tumors, o bé, en altres casos, està relacionada amb el creixement tumoral.^{2b,4a} A la vegada, aquest cicle pot revertir-se de tal manera que la S1P pot desfosforilar-se, mitjançant l'enzim esfingosina 1-fosfatasa, i l'esfingosina pot acilar-se amb l'enzim CerS.



Esquema 2.1. Reòstat Cer/S1P.

Aquest equilibri dinàmic, conegut com reòstat Cer/S1P, té unes conseqüències importants en el destí de la cèl·lula. Una major concentració de ceramida conduirà les cèl·lules a un procés d'apoptosi, mentre que l'acumulació de S1P provocarà una situació de supervivència cel·lular (Esquema 2.2).³ En aquest sentit, la regulació del metabolisme dels esfingolípidos pot esdevenir una estratègia a l'hora de curar el càncer.⁵



Esquema 2.2. Conseqüències del desequilibri Cer/S1P en les cèl·lules.

Una aproximació pel tractament del càncer és inhibir les SphKs, particularment la SphK1, la qual juga un paper central en el reòstat Cer/S1P.⁴ En aquest àmbit, s'han dissenyat una diversitat d'inhibidors de la SphK1 (SKIs) durant aquests darrers anys.⁶ D'entre ells, cal destacar tres tipus de compostos:

- Productes naturals.
- Molècules no lipídiques petites.
- Molècules derivades de l'esfingosina.

En referència als productes naturals, cal destacar quatre compostos. En primer lloc, s'ha vist que la jaspina B (Fig. 2.2a), la qual va ser aïllada originàriament de l'esponja *Pachatrissa*, i els seus estereoisòmers exhibeixen una activitat inhibidòria de moderada a potent.^{7a} En segon lloc, la B-5354c (Fig. 2.2b), aïllada del bacteri marí SANK 71896, és un inhibidor no competitiu de les dues SphKs.^{7b} En tercer lloc, la fitoesfingosina (Fig. 2.2c), produïda per microorganismes, llevats, plantes i fongs, és el component majoritari de la seva membrana cel·lular, i a més, pot induir l'apoptosi en cèl·lules canceroses.^{7c} Per últim, un derivat del sesquiterpè, el F-12509A (Fig. 2.2d), produït per un cultiu de *Trichopezozella barbata*, és un inhibidor competitiu respecte a l'esfingosina de les dues formes de SphKs.^{7d} Tot i que aquests compostos han mostrat una inhibició de les SphKs, no han aconseguit ser suficientment selectius i/o potents, tot i que la majoria d'ells han mostrat una activitat anticancerosa i efectes sinèrgics amb diversos medicaments de quimioteràpia *in vitro* i en diversos tipus de rosegadors.⁴

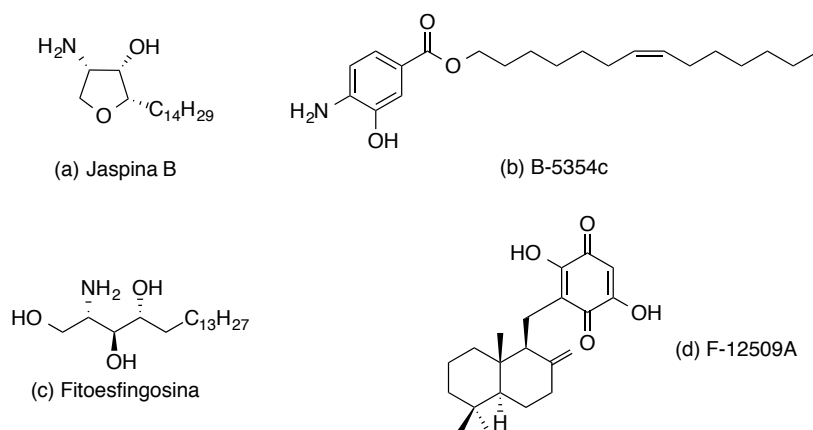


Fig. 2.2. SKIs derivats de productes naturals.

Pel que fa a les molècules no lipídiques petites, s'han descrit quatre estructures moleculars (Fig. 2.3) amb una capacitat inhibidora de la SphK a nivell submicromolar i micromolar. Aquests quatre inhibidors, i diversos derivats d'aquests, són selectius cap a la SphK comparat amb altres quinases humanes, no sent inhibidors competius del centre actiu de l'ATP en la SphK. A més, inhibeixen la proliferació cel·lular de les cèl·lules canceroses.⁸

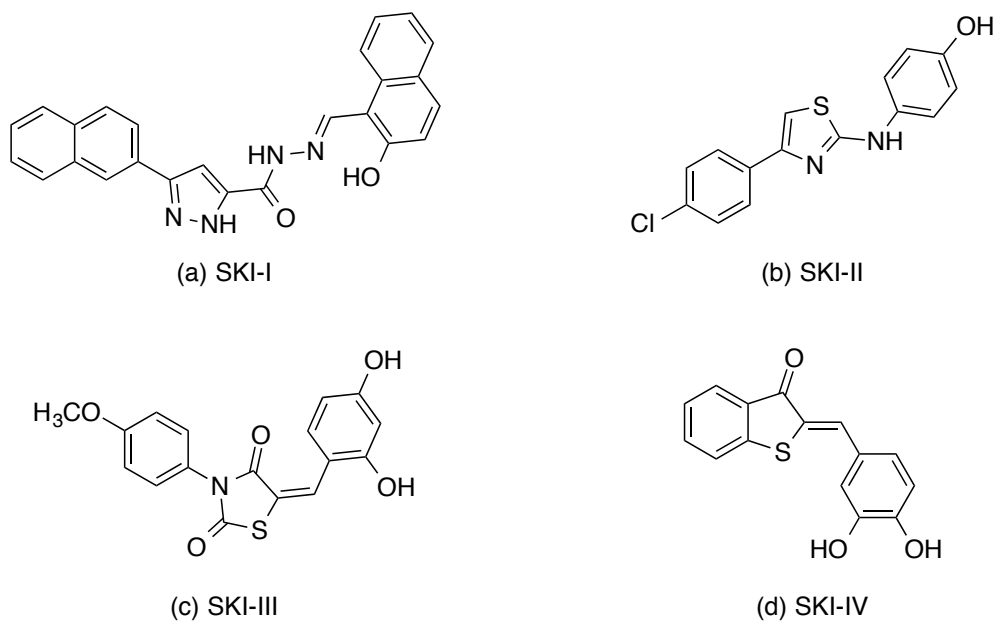


Fig. 2.3. SKIs derivats de molècules no lipídiques petites.

D'altra banda, com que l'estructura molecular de l'esfingosina, en referència sobretot a l'esquelet carbonat, encaixa perfectament amb el centre actiu de les SphKs, una aproximació lògica és la de modificar lleugerament els grups funcionals de la pròpia esfingosina per tal que estableixin unes interaccions més fortes amb el centre actiu. Aquest fet afavoriria la transformació de l'esfingosina en ceramida, ja que el lloc actiu de la SphK1 es trobaria inhibit i, per tant, es donaria un procés d'apoptosi.

Si s'observa l'estructura de l'esfingosina més detalladament, aquesta pot dividir-se en tres regions (Fig. 2.4):

- un cap polar, comprès per un grup hidroxil, el qual pot fosforilar-se.
- una cua lipofílica, formada per una cadena hidrocarbonada llarga.
- una zona d'enllaç, que connecta el cap polar amb la cua lipofílica, composta per un grup hidroxil i un grup amino.

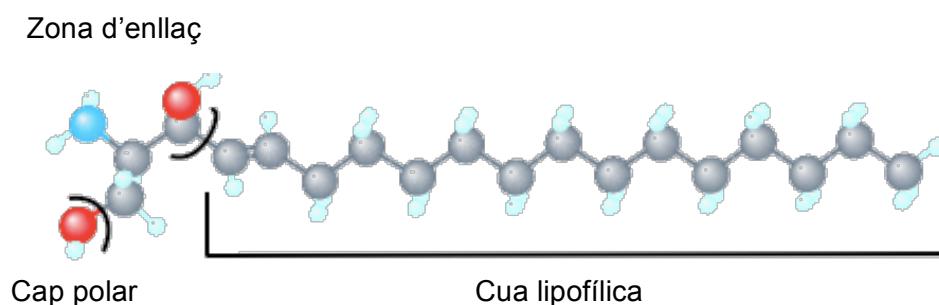


Fig. 2.4. Regions de l'esfingosina segons el tipus d'interaccions que pot formar.

Pel que fa a les modificacions fetes a la part polar, cal destacar l'enigmol (Fig 2.5a), el qual es caracteritza, respecte a l'esfingosina, pel desplaçament del grup hidroxil del carboni 1 al 5. Aquest compost no pot fosforilar-se i, per tant, pot inhibir les SphKs i mostrar una acció anticancerosa.^{9a} A part de l'enigmol, s'han descrit una nova classe d'anàlegs de la esfingosina basats en la introducció del grup amidina (Fig. 2.5b) que inhibien les SphKs a nivell submicromolar. Aquestes amidines aconseguen disminuir els nivells de S1P i causaven una detenció permanent del creixement cel·lular en cultius de cèl·lules musculars.^{9b}

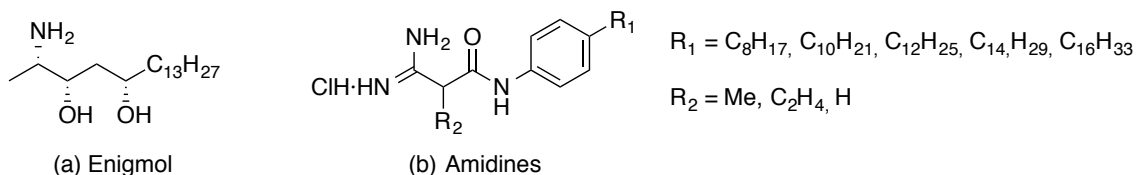


Fig. 2.5. Anàlegs de l'esfingosina on s'ha modificat el cap polar.

Quant a les modificacions a altres parts de la molècula, va observar-se que una reducció de la llargada de la cadena hidrocarbonada podria augmentar la inhibició, que el doble enllaç 4,5-trans en els anàlegs de cadena més curta tenia un efecte inhibitori significatiu, que la substitució de l'esquelet hidrocarbonat per un grup aromàtic en els anàlegs de cadena curta augmentava la inhibició, i que la substitució del grup hidroxil en la zona d'enllaç per un àtom de fluor incrementava la inhibició (Fig. 2.6a).^{10a} A part d'aquestes modificacions, s'ha comprovat que la introducció del grup guanidina (Fig. 2.6b) ha resultat en una inhibició a nivells submicromolars (LCL351). El grup funcional guanidina és capaç de generar interaccions per ponts d'hidrogen més intenses amb el centre catalític de la SphK, i, a més, pot interaccionar amb l'ATP per tal que s'impedeixi la fosforilació.^{10b} D'altra banda, el FTY720 (Fig. 2.6c), també conegut com *fingolimod* , ha estat el més estudiat. Aquest fàrmac és fosforilat per la SphK2, i el compost resultant ha demostrat ser inhibidor de la SphK1 a nivell nanomolar.^{10c}

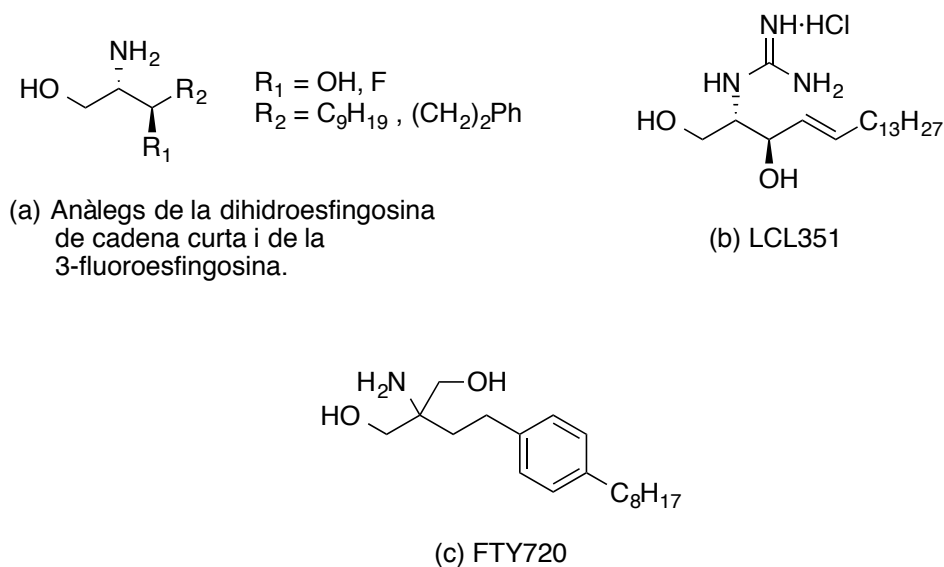


Fig. 2.6. Anàlegs de l'esfingosina descrits amb propietats inhibidores de les SphKs.

Wang *et al.* van aconseguir cristal·litzar la SphK1 unida a l'esfingosina l'any 2013 (Fig. 2.7).¹¹ En aquest estudi, es desvela el centre catalític de l'enzim, i quins aminoàcids estan involucrats en la catàlisi. Amb aquests coneixements, es preveu que hi hagi una millor orientació per buscar un candidat òptim que inhibeixi la SphK1 i pugui ser efectiu contra el càncer.

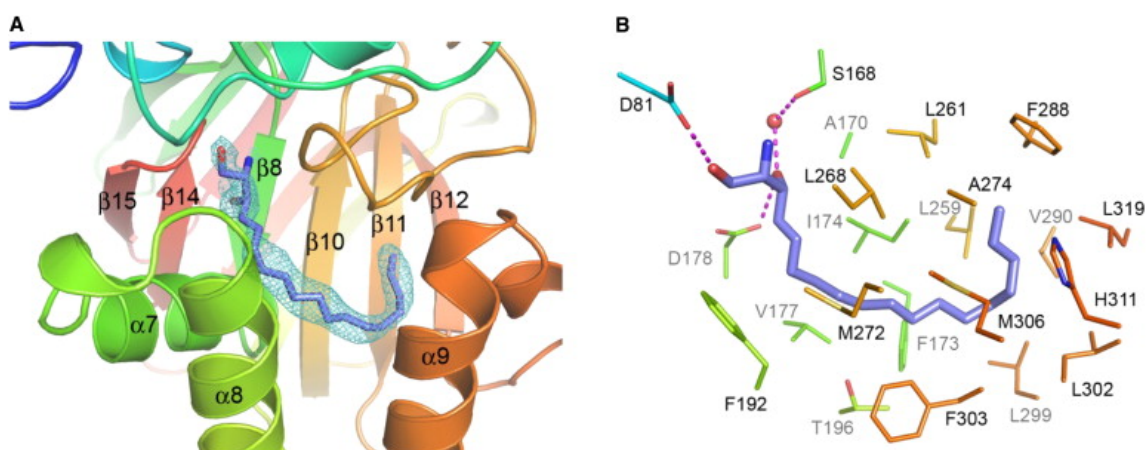


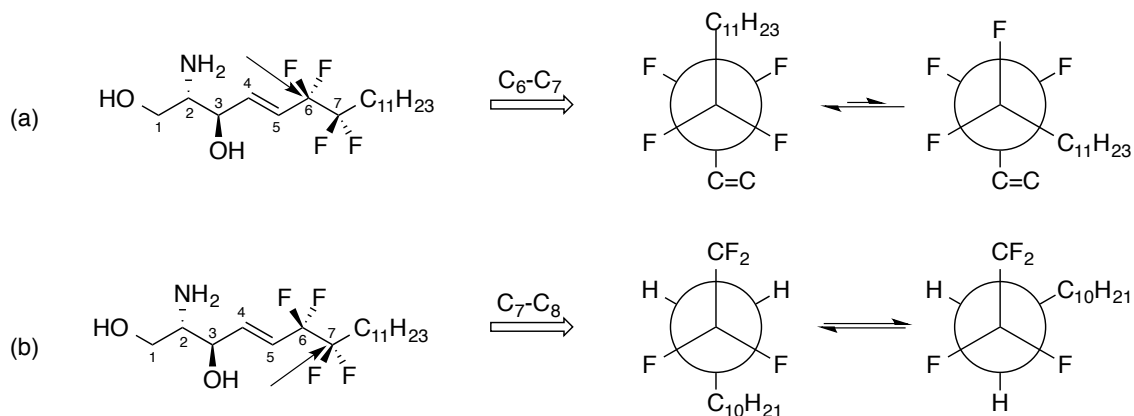
Fig 2.7. Estructura de la SphK1 unida a l'esfingosina. (A) Mode d'unió de l'esfingosina en el domini C-terminal de la SphK1. (B) Interaccions lípid-proteïna entre l'esfingosina i la SphK1. Les línies puntejades en magenta mostren els ponts d'hidrogen. L'esfera vermella correspon a una molècula d'H₂O.

Quant als residus d'aminoàcids que participen en la catàlisi, trobem l'Asp81 (D81 a la Fig. 2.7), que forma un enllaç d'hidrogen amb el grup 1-hidroxil de l'esfingosina, l'Asp178 (D178 a la Fig. 2.7) que estabilitza la unió lipídica interaccionant amb el grup 3-hidroxil a través d'un pont d'hidrogen, i la Ser168 (S168 a la Fig. 2.7), que forma un enllaç d'hidrogen mitjançant l'aigua amb el grup 3-hidroxil. La part lipídica de l'esfingosina està endinsada dintre d'una cavitat hidrofòbica de l'enzim en forma de jota. Els aminoàcids involucrats interaccionen amb l'esfingosina a través de forces de

Van der Waals. Els aminoàcids implicats són: Phe173, Ile174, i Val177 de l'hèlix α 7; Phe192 i Thr196 de l'hèlix α 8; Leu299, Leu302, Phe303, i Met306 de l'hèlix α 9; His311 de l'hèlix 3_{10} ; Leu319 del full β 12; Phe288 i Val290 del full β 11; Leu259 i Leu261 del full β 10; Ala170 del full β 8; Leu268, Met272 i Ala274 del bucle β 10- β 11.¹¹

Pel que fa a la reacció de fosforilació que es produeix dins de l'enzim, s'ha vist que el grup 1-hidroxil està molt a prop del γ -fosfat de la molècula d'ATP. La Asp81 és la base catalítica de la fosforilació, mentre que la Ser79 i la Gly82 estan involucrades en interaccions amb el nucleòtid a través d'enllaços d'hidrogen.¹¹

En aquest treball, es pretén sintetitzar un anàleg de l'esfingosina amb modificacions a la part lipídica que actuï com a inhibidor de la SphK1 (veure Esquema. 2.3). La hipòtesi en la qual es treballa és que la introducció d'una cadena tetrafluoroetilenada podria millorar la interacció amb la part hidrofòbica del centre actiu, ja que es coneix que les unitats CF_2 minimitzen les barreres entre les conformacions *trans* i *gauche*, facilitant l'adopció de diferents conformacions en funció de l'entorn enzimàtic. Entre els fluors veïnals, tendirà a estabilitzar-se la conformació que minimitzi la interacció entre els moments dipolars, propiciant que els grups alquil quedin en una relació antiperiplanar de manera preferent (Esquema. 2.3a). No obstant això, entre el grup CF_2 en C_7 i la resta de la cadena lipofílica hi haurà una barrera conformacional petita entre les conformacions *trans* i *gauche* (Esquema. 2.3b). Aquest fet s'atribueix a un fenomen d'hiperconjugació entre els orbitals enllaçants σ_{C-C} o σ_{C-H} amb un orbital antienllaçant de baixa energia σ^*_{C-F} .^{12a} El benefici de caire electrònic aportat per la hiperconjugació va en contra dels impediments estèrics, i per això pot existir una barrera conformacional petita entre les conformacions *trans* i *gauche*.

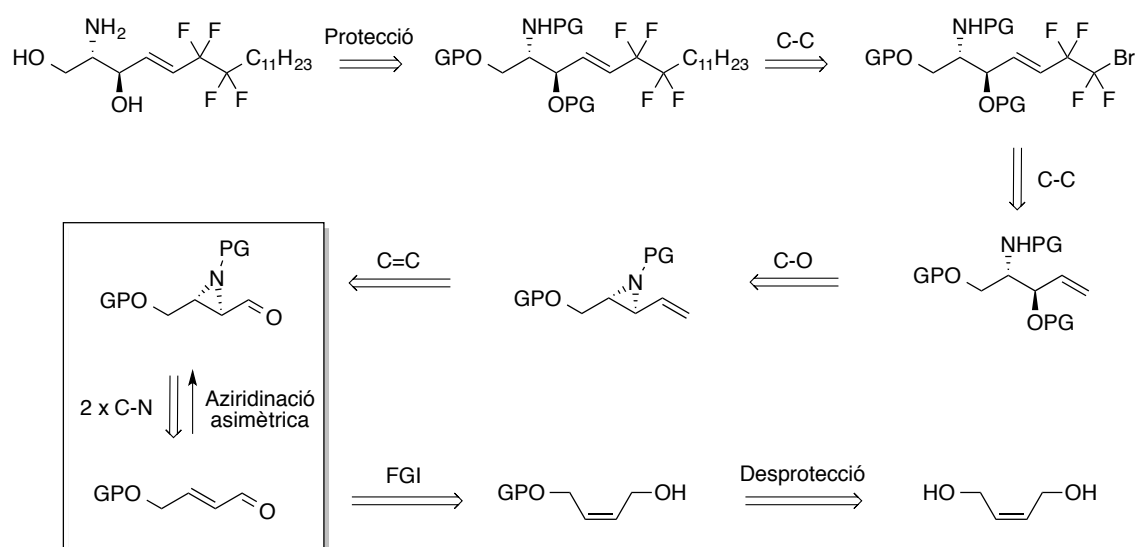


Esquema. 2.3. (a) Equilibri conformacional vist des de l'enllaç C₆-C₇. (b) Equilibri conformacional vist des de l'enllaç C₇-C₈.

A més d'aportar un canvi conformacional, l'intercanvi H/F porta a una molècula més lipofílica, el que afavorirà que el potencial fàrmac pugui travessar més fàcilment la membrana cel·lular. A més, el fluor pot millorar les interaccions amb els enzims, ja que és capaç d'interaccionar amb els enllaços peptídics ($C-F \cdots H-N$), els carbonils ($C-F \cdots C=O$) i amb els protons del carboni α dels aminoàcids ($C-F \cdots H-C\alpha$).^{12b}

Paral·lelament a l'interès biològic que pugui tenir l'inhibidor de l'esfingosina quinasa que vol sintetitzar-se en aquest treball, també hi ha un interès especial en desenvolupar noves metodologies de síntesi. En la seqüència retrosintètica de l'anàleg de l'esfingosina pot observar-se, en un primer lloc, que la molècula objectiu presenta un grup aminoalcohol en relació 1,2 amb una configuració relativa *trans*, un doble enllaç *E*, seguit d'un fragment de tetrafluoroetilè i finalment una cadena

hidrocarbonada llarga. Aquesta molècula objectiu pot provenir d'una altra molècula, on els grups amino i hidroxil estiguin protegits. La desconexió de la cadena hidrocarbonada deixa lloc a la següent desconexió del fragment de tetrafluoroetilè, una dels passos més rellevants de cara a la síntesi d'anàlegs que continguin un fragment de tetrafluoroetilè. Seguidament, la desconexió del grup aminoalcohol en relació 1,2 amb una configuració relativa *trans* obre les portes a una vinilaziridina intermèdia amb una configuració absoluta definida. La posterior desconexió del grup vinil deixa lloc al producte d'una reacció d'aziridinació asimètrica d'un aldehyd α,β -insaturat. Aquesta etapa és clau perquè determina la configuració absoluta de la molècula objectiu i fa que aquesta síntesi sigui enantioselectiva. Per tal de buscar un material de partida comercial i barat, es planteja un intercanvi de grup funcional i una isomerització del doble enllaç que porta a un diol alquenílic monoprotegit. La conseqüent desprotecció acaba amb el material de partida, el *cis*-2-buten-1,4-diol (Esquema 2.4).



Esquema 2.4. Ruta retrosintètica de l'anàleg de l'esfingosina.

Com s'ha observat en la ruta retrosintètica, un possible intermedi en la síntesi d'anàlegs de l'esfingosina és una aziridina, que consisteix en un heterocicle nitrogenat de 3 baules, anàleg a un epòxid, amb la possibilitat de tenir fins a 2 centres quirals (Fig. 2.8), la qual cosa permet que s'obrin metodologies de síntesi per controlar la diaestereoselectivitat, la enantioselectivitat, o les dues.

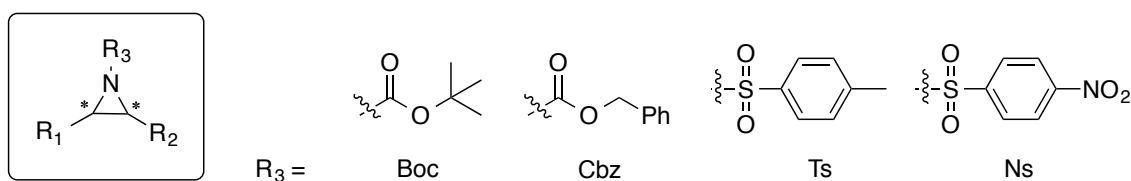
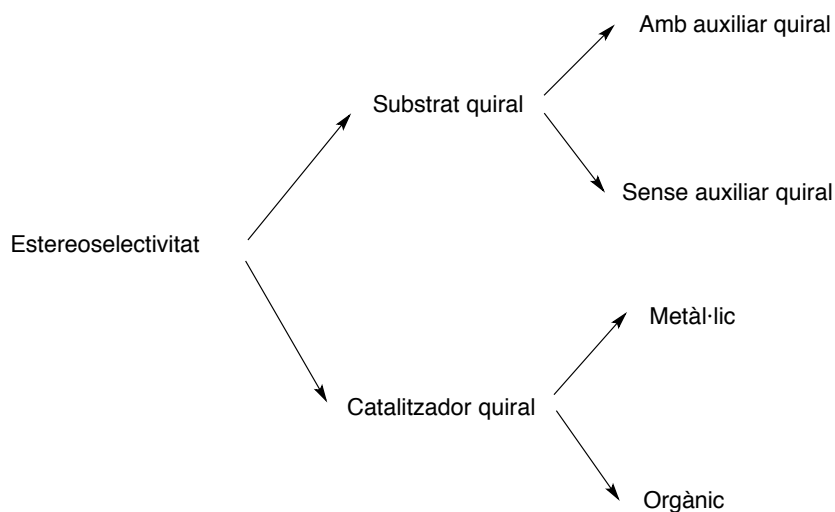


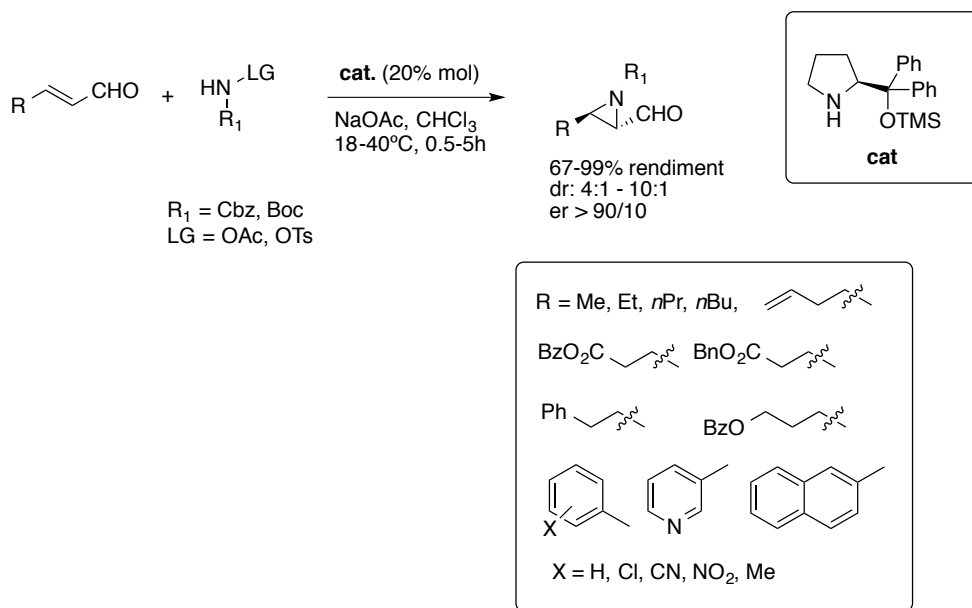
Fig. 2.8. Estructura general d'una aziridina, on R_1 i R_2 poden ser grups molts diversos, mentre que R_3 sol ser un grup protector de carbamats.

Pel que fa al control de l'estereoquímica de l'aziridina, pot distingir-se una primera situació on es parteix d'un substrat quiral, i és aquest el que controlarà l'estereoquímica de l'aziridina resultant, o bé que aquest substrat disposi d'un auxiliar quiral. Per contra, si el substrat no té cap centre estereogènic, es requereix un catalitzador quiral que dirigeixi la estereoquímica, el qual pot ser un catalitzador metàl·lic, o bé orgànic (Esquema 2.5).



Esquema 2.5. Esquema del control de la estereoselectivitat de les aziridines.

En aquest treball, es parteix d'un substrat proquiral, el qual no disposa de centres estereogènics, per tant el control sobre la estereoselectivitat en la reacció d'aziridinació vindrà donat per un catalitzador quiral. En 2007, Córdova *et. al.* van ser pioners a utilitzar el catalitzador de Jørgensen-Hayashi, el qual s'utilitzarà en aquest treball, per a realitzar l'aziridinació asimètrica d'aldehids α,β -insaturats amb hidroxycarbamats acilats en molt bons excessos enantiomèrics (Esquema 2.6).¹³



Esquema 2.6. Aziridinació d'aldehids α,β -insaturats amb una amina quiral.

3. OBJECTIU

L'objectiu d'aquest treball és explorar la síntesi d'un anàleg de l'esfingosina que incorpora un fragment de tetrafluoroetilè (Fig. 3.1), i avaluar la seva activitat inhibidora front a la SphK1.

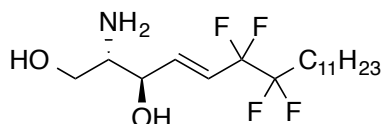


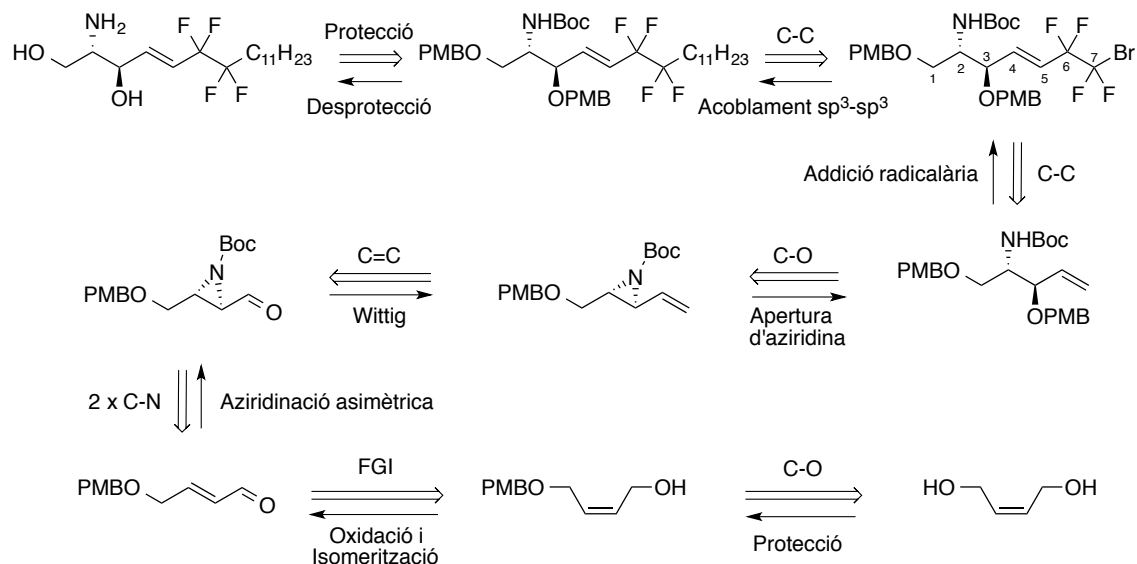
Fig. 3.1. Molècula Objectiu.

L'exploració d'aquesta etapa sintètica també té com a objectius destacables les següents qüestions:

- Explorar la introducció via radicalària del fragment de tetrafluoroetilè.
- Trobar unes condicions per a l'apertura de la vinilaziridina amb alcohol *p*-metoxibenzílic.
- Realitzar l'acoblament sp^3 - sp^3 per a la incorporació de la cadena hidrocarbonada de 11 carbonis.
- Establir una estratègia enantioselectiva per a la síntesi d'anàlegs de l'esfingosina utilitzant la reacció d'aziridinació asimètrica catalitzada per un derivat de la prolina.

4. FONAMENTS

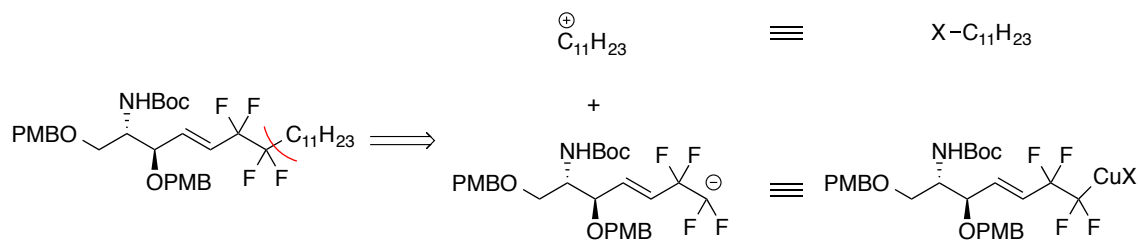
La ruta retrosintètica i les reaccions sintètiques associades de l'anàleg de l'esfingosina que vol sintetitzar-se es mostren indicats a l'esquema 4.1.

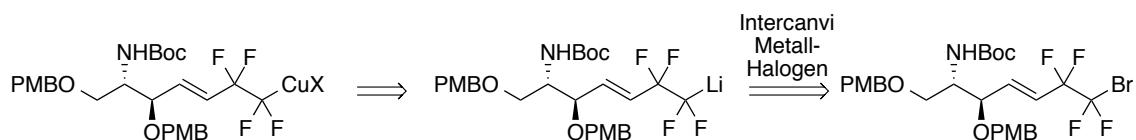


Esquema 4.1. Esquema de la ruta retrosintètica de l'anàleg de l'esfingosina.

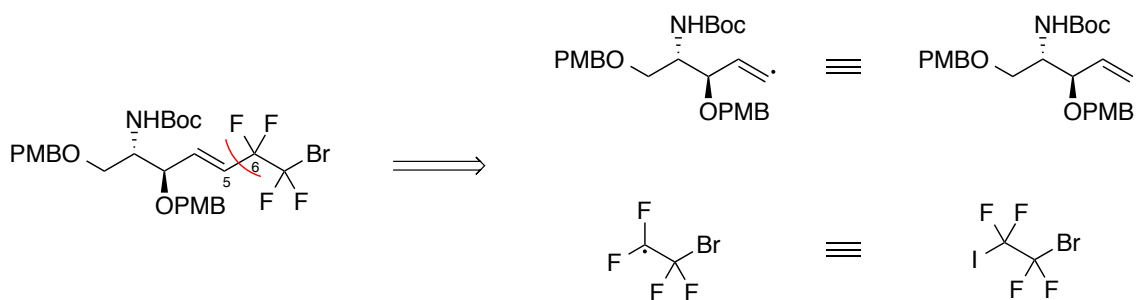
L'anàlisi retrosintètic de la molècula objectiu comença per la protecció dels grups funcionals presents en la molècula. Els grups hidroxils es volen protegir en forma d'èters *p*-metoxibenzílics (PMB), els quals son resistents davant reaccions d'oxidació, medis bàsics i emmascaren la nucleofilia del grup hidroxil.¹⁴ A part d'això, s'ha considerat la protecció de l'amina com a carbamat de *tert*-butil (Boc), el qual no és fàcilment hidrolitzable en condicions bàsiques i és inert respecte a molts altres reactius nucleòfils.¹⁴ Per tant, aquest grup protector és necessari de cara a la reacció d'acoblament sp^3-sp^3 o la reacció de Wittig, les quals es produeixen sota condicions molt bàsiques.

La següent desconexió és d'un enllaç C-C simple, el qual pot ser disconnectat de manera asimètrica, ja que el carbaníon resultant pot estar en la part del $C_{11}H_{23}$ o bé en el carboni *gem*-difluorat (C-7). Com que els àtoms de fluor presenten un fort efecte inductiu, el carbaníon sobre el carboni *gem*-difluorat estarà més ben estabilitzat. Aquest carbaníon pot provenir d'un reactiu organocuprat, que pot formar-se per transmetal·lació amb un organolitiat, el qual pot sintetitzar-se *in situ* a partir d'un halur d'alquil. Per altra banda, el carbocatió pot procedir d'un agent alquilant (Esquema 4.2).

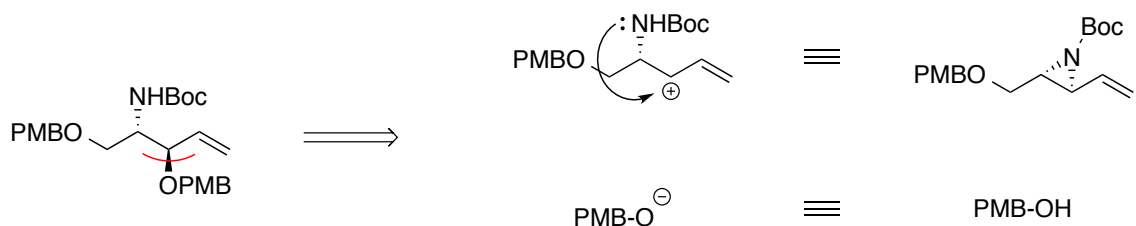


Esquema 4.2. Sintons i equivalents sintètics de la desconexió C₇-C₈.

Seguint l'esquema 4.1, el pròxim enllaç estratègic és l'enllaç C₅-C₆. En aquest cas, el trencament d'aquest enllaç s'ha pensat que sigui de manera homolítica, deixant dos radicals en cada carboni. L'equivalent sintètic del sintó on el radical es troba sobre el carboni alquenílic (C₅) és el mateix alquè, mentre que el radical sobre el carboni *gem*-difluorat (C₆) ha de provenir del trencament homolític d'un enllaç feble, com ara d'un enllaç C-I (Esquema 4.3).

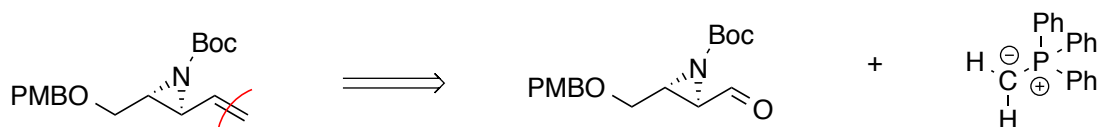
Esquema 4.3. Sintons i equivalents sintètics de la desconexió C₅-C₆.

Un cop s'ha plantejat les desconexions de la part lipídica de l'anàleg de l'esfingosina, la zona d'enllaç de l'anàleg té present dos centres estereogènics en C₂ i C₃, els grups dels quals es troben en disposició *trans*. Aquesta configuració pot controlar-se si es planteja una desconexió 1,2-diX, deixant una vinilaziridina quiral (Esquema 4.4).



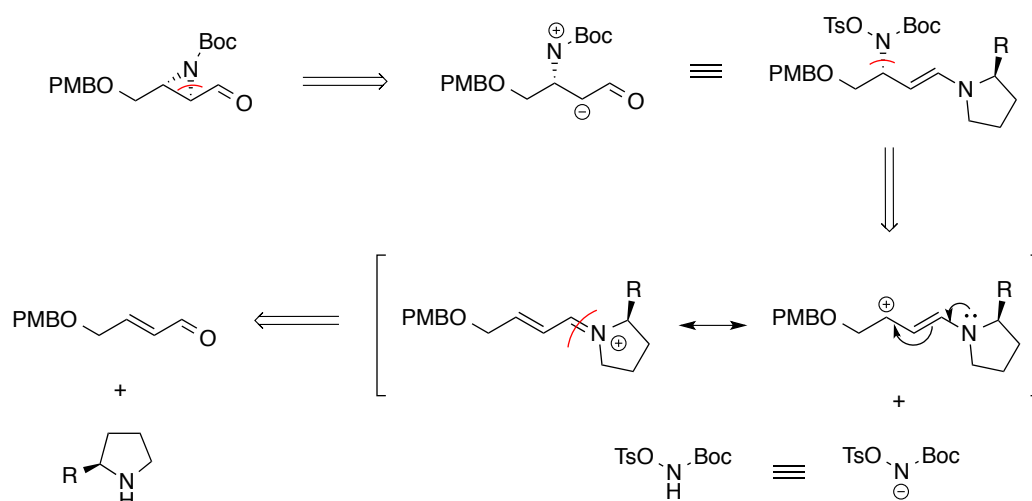
Esquema 4.4. Sintons i equivalents sintètics de la desconexió 1,2-diX.

El grup vinil l'aziridina pot sintetitzar-se fàcilment mitjançant metodologies clàssiques per a la formació d'enllaços C=C, com ara la reacció d'olefinació de Wittig, en la qual el substrat de partida és un aldehyd. En aquest arbre retrosintètic, els reactius resultants de la desconexió C=C es mostren en l'esquema 4.5.



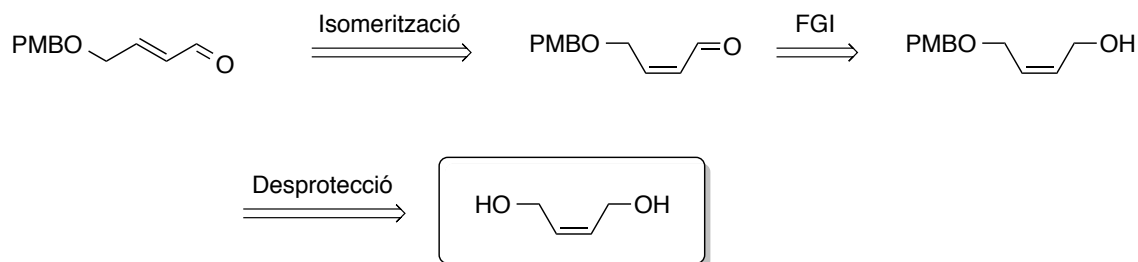
Esquema 4.5. Reactius resultants de la desconnexió C=C.

La desconnexió de l'aziridina quiral presenta una primera desconnexió C₃-N, deixant un carbeniò estabilitzat pel carbonil i un nitrogen positiu. L'equivalent sintètic de l'enolat d'un aldehyd podria ser una enamina, en aquest cas, una enamina quiral, i l'equivalent del nitrogen positiu pot ser un tosilat. La posterior desconnexió C₂-N produeix un hidroxycarbat nucleòfil i un catió amoni, el qual pot formar-se a partir de l'aldehyd α,β -insaturat i d'una pirrolidina quiral (Esquema 4.6).



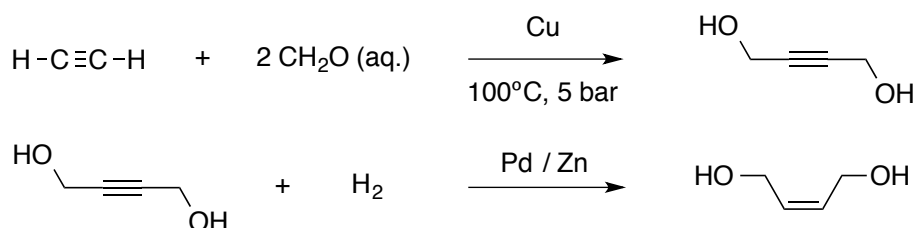
Esquema 4.6. Anàlisi retrosintètica de l'aziridina quiral.

Un cop s'ha plantejat la desconnexió de l'aziridina, i per tal de buscar un material de partida comercial i barat, es planteja un intercanvi de grup funcional, acompanyat d'una isomerització prèvia del doble enllaç i, per últim, la desprotecció de l'èter *p*-metoxibenzilic acaba donant el material de partida de la ruta sintètica (Esquema 4.7).



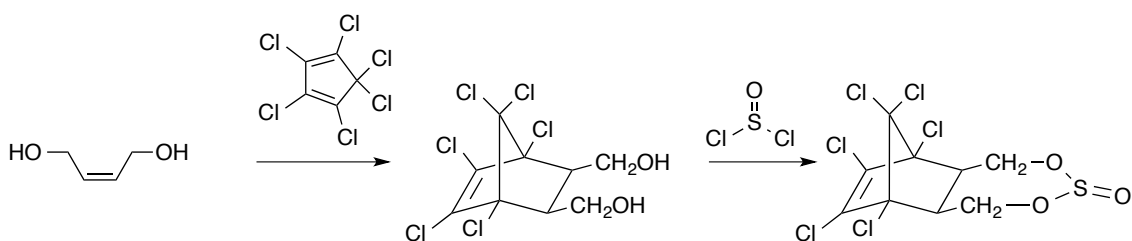
Esquema 4.7. Últimes desconnexions per a donar el material de partida de la ruta sintètica.

El cis-2-buten-1,4-diol és un material de partida barat, ja que presenta diverses aplicacions sintètiques destacables i pot sintetitzar-se a partir de reactius molt econòmics i abundants. La seva síntesi industrial prové de l'acetilè, el qual pot condensar-se amb dues molècules de formaldehid per formar el 2-buten-1,4-diol, i aquest pot hidrogenar-se parcialment amb catalitzadors metàl·lics per formar el cis-2-buten-1,4-diol (Esquema 4.8).¹⁵



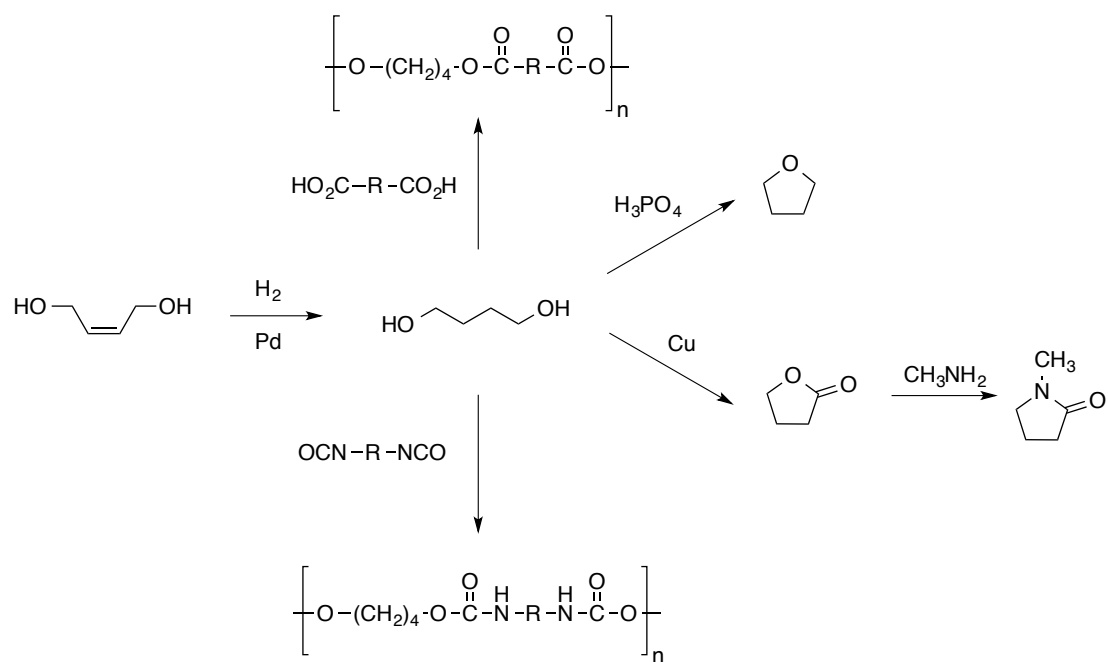
Esquema 4.8. Síntesi industrial del cis-2-buten-1,4-diol a partir de l'acetilè.

A més, el cis-2-buten-1,4-diol és utilitzat com a precursor de l'insecticida Endosulfà, registrat com a Thiodan[®], el qual és sintetitzat per la reacció entre el clorur de tionil i l'adducte de Diels-Alder entre el cis-2-buten-1,4-diol i l'hexacloropentadiè (Esquema 4.9).¹⁵



Esquema 4.9. Síntesi industrial de l'insecticida Endosulfà a partir del cis-2-buten-1,4-diol.

A banda d'això, el cis-2-buten-1,4-diol és el precursor de l'1,4-butandiol, el qual té múltiples sortides en reaccions de polimerització, com ara la producció de polièsters i poliuretans, i també és el material de partida per a la síntesi del THF, o de la γ -butirolactona, la qual també s'utilitza per a sintetitzar *N*-metilpirrolidona i en moltes altres aplicacions (Esquema 4.10).¹⁵



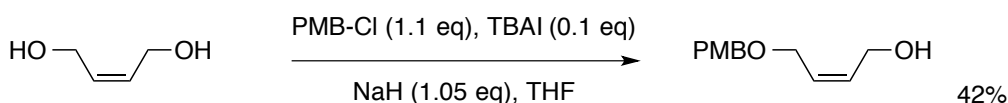
Esquema 4.10. Aplicacions industrials del 1,4-butandiol.

5. RESULTATS I DISCUSSIÓ

5.1. Reacció de monoprotecció

La primera etapa de la síntesi consisteix en la protecció d'un grup alcohol en forma d'èter, en concret, d'un èter *p*-metoxibenzílic (Esquema 5.1.1). L'interès en realitzar aquesta etapa de protecció en aquest punt de l'etapa sintètica té múltiples finalitats:

- Prevenir la seva oxidació en la reacció d'oxidació de Swern.
- Evitar l'alcoholisi del hidroxicarbamat acilat de la reacció d'aziridinació.
- Impedir una apertura de l'aziridina indesitjada durant la reacció de Wittig o la mateixa reacció d'apertura de la vinilaziridina.
- Evitar la seva desprotonació durant l'etapa la reacció de Wittig, l'acoblament del fragment de tetrafluoroetilè o durant l'acoblament sp^3 - sp^3 en l'acoblament de la cadena hidrocarbonada de 11 carbonis.
- Prevenir una ciclació 5-*exo-tet* durant la reacció d'eliminació posterior a l'addició radicalària del fragment de tetrafluoroetilè.

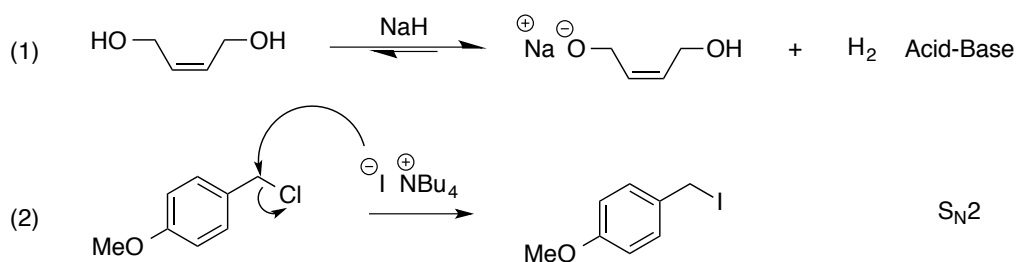


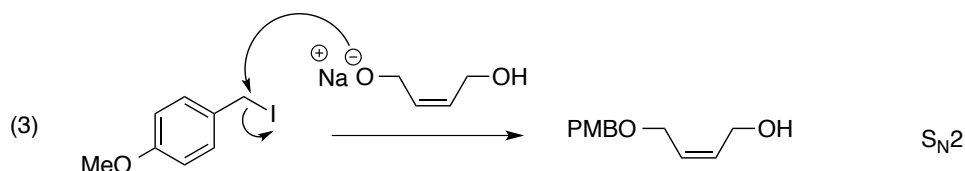
Esquema 5.1.1. Reacció de protecció del cis-2-buten-1,4-diol.

A més, la seva desprotecció pot efectuar-se en medis lleugerament oxidants, utilitzant CAN o DDQ, de forma que pot ser desprotegit selectivament.¹⁴ Per això, la protecció com a èter *p*-metoxibenzílic pot oferir una millor desprotecció que un èter benzílic, el qual s'hauria de desprotegir per hidrogenòlisi, i resultaria complicat que fos una desprotecció selectiva sense reduir el doble enllaç present en la molècula objectiu.

5.1.1. Mecanisme

El mecanisme de la reacció comença per la reacció àcid-base entre l'hidrur de sodi i el diol, per formar l'alcòxid de sodi i hidrogen molecular. El TBAI pot actuar com a catalitzador de la reacció, desplaçant el clorur i actuant com a millor grup sortint per tal que l'alcòxid de sodi pugui finalment desplaçar aquest iodur i acabar formant el producte final de la reacció (Esquema 5.1.1.1).





Esquema. 5.1.1.1. Mecanisme de la reacció de l'etapa 1.

La substitució nucleòfila pot seguir un mecanisme $\text{S}_{\text{N}}1$ o $\text{S}_{\text{N}}2$. En el cas d'aquesta reacció, tot i que el grup OCH_3 afavoreixi l'estabilització del carbocatió benzílic, i desfavoreixi l'estat de transició en el mecanisme $\text{S}_{\text{N}}2$, el que fa que pugui afavorir-se el mecanisme concertat $\text{S}_{\text{N}}2$ és la presència d'un bon nucleòfil, el baix impediment estèric de la posició benzílica, i l'ús d'un dissolvent polar apròtic com el THF, el qual no disminuirà la nucleofília de l'alcòxid i tampoc podrà estabilitzar el carbocatió resultant del mecanisme $\text{S}_{\text{N}}1$.

5.1.2. Discussió dels resultats

El seguiment de la reacció va dur-se a terme per CCP, i va observar-se que al cap de 42h la reacció no s'arriba a completar, ja que segueix havent-hi el diol de partida (Fig. 5.1.2.1). A més, s'observa l'aparició de dues altres taques de R_f més alt, a part de la del producte monoprotegit ($R_f = 0.21$), les quals una d'elles pot correspondre al producte diprotegit, i l'altra a l'excés de clorur de *p*-metoxibenzil.

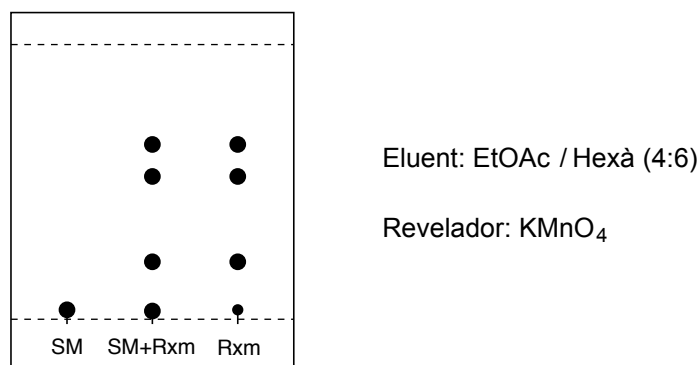


Fig. 5.1.2.1. CCP de la mescla de reacció.

Els paràmetres de la purificació per cromatografia en columna van escollir-se segons les consideracions mencionades en l'annex A.

Utilitzant els paràmetres descrits en la cromatografia en columna, va ser possible purificar el producte monoprotegit, el qual es va obtenir en un 42% de rendiment. El rendiment baix es deu a la formació del producte diprotegit.

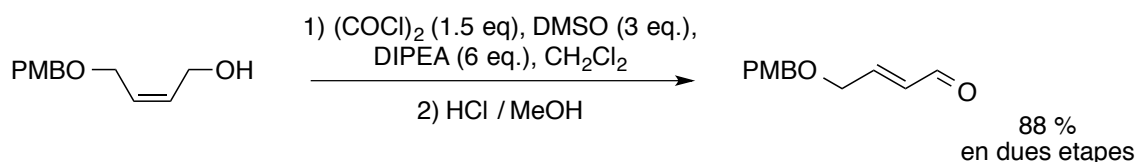
Tot i que la reacció de monoprotecció no va ser optimitzada, per tal d'aconseguir una major selectivitat cap al producte monoprotegit, podria provar-se de canviar la base. *Nagashima, et. al.* va descriure la protecció amb PMB-Cl amb DIPEA en CH_2Cl_2 a reflux, i amb K_2CO_3 , 18-corona-6, en DMF a temperatura ambient.¹⁴

Les dades espectroscòpiques que han permès confirmar l'estructura molecular del producte han estat les següents (veure Annex C, p. C1 i C2):

- L'aparició dels senyal a l'espectre de RMN de ^1H a 7.25 ppm (appd, $J_{\text{orto-meta}} = 8.7$ Hz, 2H, H_{orto}), 6.87 ppm (appd, $J_{\text{meta-orto}} = 8.7$ Hz, 2H, H_{meta}), 4.44 ppm (s, 2H, CH_2Ar) i 3.79 ppm (s, 3H, H_{OCH_3}) són indicatius que el grup PMB està present a la molècula.
- El senyal a 2.57 ppm (bs, 1H, OH) indica que hi ha un grup hidroxil present en la molècula, i que, per tant, el producte està monoprotegit.
- La constant d'acoblament $J_{\text{H}_2\text{-H}_3} = 11.2$ Hz entre els protons alquenílics indica una disposició *cis*.
- Els senyals de RMN de ^{13}C a 159.3 ppm (C_{para}) i 113.9 ppm (C_{meta}) i 55.3 ppm (C_{OCH_3}) són molt indicatius d'un d'anell amb un grup OCH_3 .

5.2. Reacció d'oxidació de Swern / Isomerització

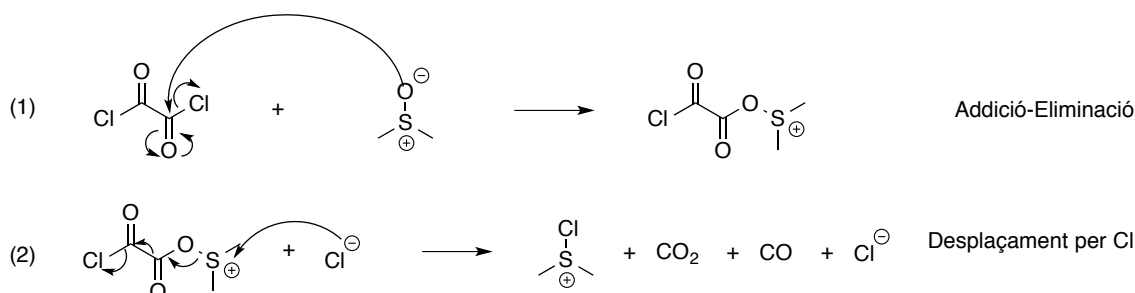
La segona etapa de la síntesi consisteix en l'oxidació de l'alcohol al·lílic, seguit de l'isomerització del doble enllaç, al corresponent aldehyd α,β -insaturat *trans*. Aquesta etapa és necessària de cara a la següent reacció d'aziridinació, la qual té lloc sobre aldehyds α,β -insaturats. A més, es van escollir les condicions d'oxidació de Swern (Esquema. 5.2.1), la qual sol proporcionar rendiments superiors a altres metodologies d'oxidació parcial d'alcohols al·lílics, com el PCC ¹⁶ o el MnO_2 .¹⁷

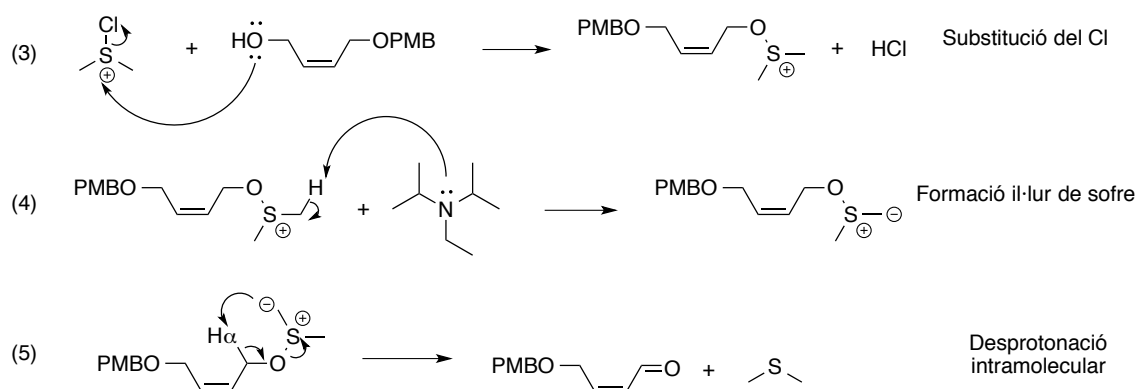


Esquema. 5.2.1. Oxidació de l'alcohol al·lílic de l'etapa 2.

5.2.1. Mecanisme

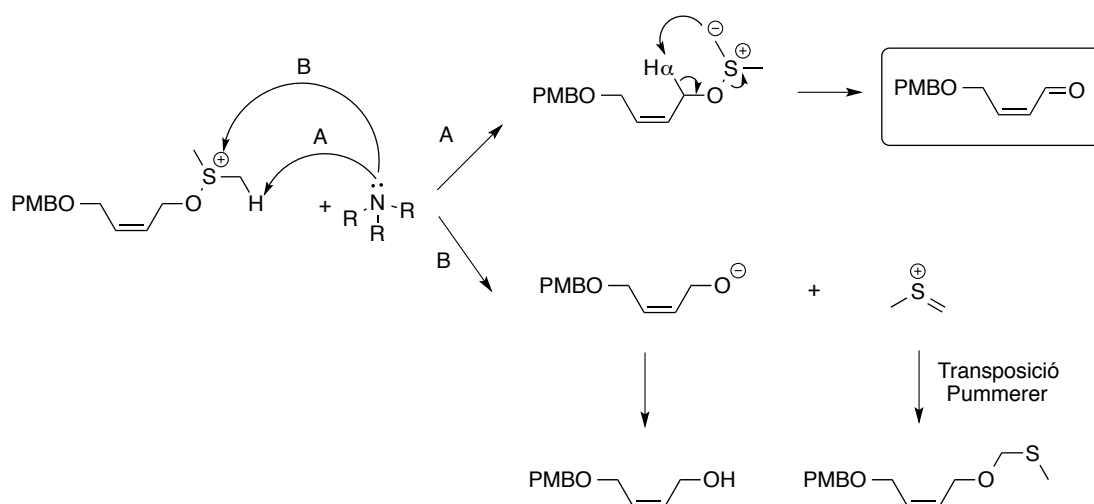
El mecanisme de reacció comença per l'activació del DMSO amb el clorur d'oxal·lil, el qual acaba amb la formació de l'ió clorosulfoni i el despreniment de CO_2 i CO . L'addició del substrat al medi de reacció fa que es produeixi la substitució del clorur pel substrat, formant un ió d'alcoxisulfoni i desprenent-se HCl . Seguidament, l'addició de DIPEA produeix un il·lur de sulfoni, el qual pot desprotonar H_α de manera intramolecular per donar l'aldehyd α,β -insaturat i desprendre's sulfur de dimetil (Esquema 5.2.1.1).





Esquema 5.2.1.1. Mecanisme de l'oxidació de Swern.

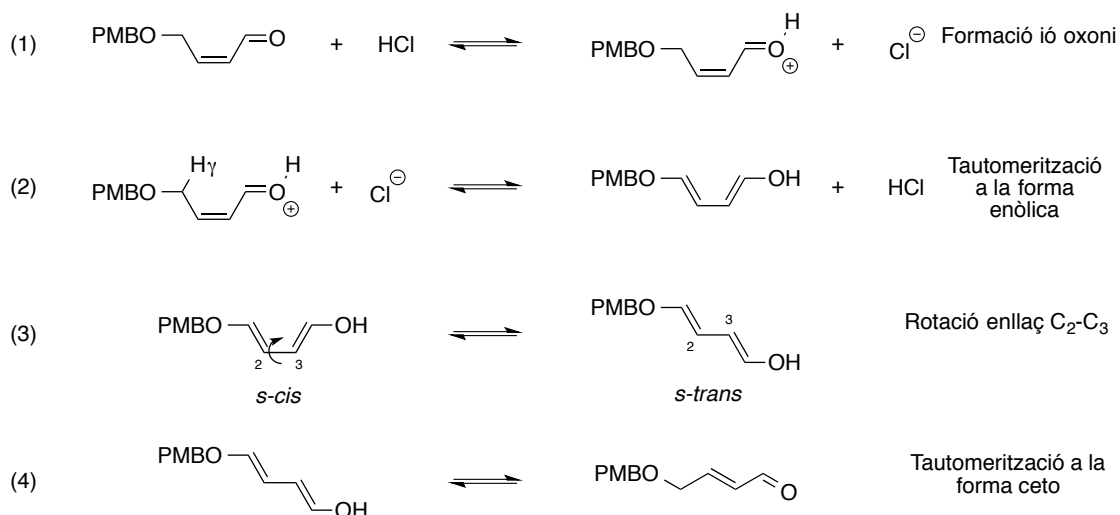
En la reacció d'oxidació de Swern, la base que sol utilitzar-se és la trietilamina. No obstant això, Swern *et. al.* va demostrar que la utilització de bases més voluminoses, com ara la diisopropiletilamina (DIPEA) millora el rendiment de la reacció. Aquest fet, s'explica en el pas 4 de l'esquema 5.2.1.1, ja que la base té dues opcions. La primera, és que desprotoni el grup metil veí a l'àtom de sofre per a donar el corresponent il·lur de sofre, el qual acabarà en el producte oxidat desitjat. L'altra possibilitat és que la base ataqüi l'àtom de sofre, i que llavors es torni a recuperar l'alcohol de partida, o bé que hi hagi una transposició de Pummerer i es produeixi el tioacetal (Esquema 5.2.1.2).¹⁸



Esquema 5.2.1.2. Mecanisme de la formació dels diferents subproductes de la reacció.

El fet d'utilitzar una base que sigui més voluminosa farà que s'impedeixi l'atac a l'àtom de sofre, i facilitarà la desprotonació del grup metil veí a l'àtom de sofre, el qual està estèricament menys impedit.

A banda d'això, la reacció d'oxidació de Swern en alcohols al·lílics manté la configuració del doble enllaç, tal com es va observar quan es va realitzar la oxidació de Swern sobre àcids grassos amb una insaturació *cis*.¹⁶ Per tant, per tal d'obtenir el doble enllaç *trans*, cal sotmetre el producte d'oxidació de la reacció de Swern a un procés d'isomerització. Ghosh *et. al.* van descriure la isomerització d'un substrat molt semblant en medi àcid, utilitzant una quantitat catalítica d'HCl/EtOH 5 M.¹⁷ Seguint els seus resultats, l'aldehid α,β -insaturat *cis* va ser sotmès en medi àcid durant 2h utilitzant una quantitat catalítica d'HCl/MeOH 1.25 M donat que en EtOH no estava disponible en el laboratori. El mecanisme del procés d'isomerització implica la tautomerització ceto-enòlica catalitzada per àcid. Sota aquestes condicions, pot formar-se l'enol estès, en la forma *s-cis*, que evolucionarà cap a la forma *s-trans*, la qual és termodinàmicament més estable. Finalment, l'enol tautomeritzarà a la forma ceto per a donar l'aldehid α,β -insaturat *trans* (Esquema 5.2.1.3).



Esquema 5.2.1.3. Mecanisme de la isomerització del substrat.

5.2.2. Discussió dels resultats.

El seguiment de la reacció va fer-se per CCP. En aquest cas, l'anàlisi va mostrar que la reacció s'havia completat al cap de 2 hores (Fig. 5.2.2.1).

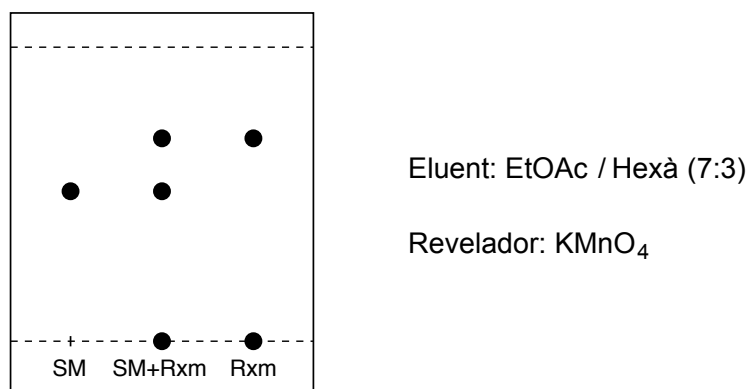


Fig. 5.2.2.1. CCP de la mescla de reacció.

En el procés de l'aïllament del producte, va afegir-se un 10 % d'excés de HCl 1M respecte els mols afegits de DIPEA, per tal de neutralitzar completament aquesta base. Aquest fet va comprovar-se mitjançant una tira de pH. A més, per tal de comprovar que la reacció d'oxidació de Swern s'havia produït i que retenia la configuració del doble enllaç, va sotmetre's el cru de reacció a un anàlisi de RMN de ^1H . Aquesta anàlisi va mostrar que s'havia retingut la configuració del doble enllaç, ja que apareixien dos senyals a 6.63 ppm (dt, $J = 11.6, 5.5$ Hz, 1H) i 6.04 ppm (ddt, $J = 11.6, 6.8, 2.0$ Hz, 1H). El desplaçament químics d'ambdós senyals són indicatius de protons alquenílics, i la constant d'acoblament gran, $J = 11.6$ Hz, mostra que es troben en una disposició *cis*. No obstant això, també s'observa un senyal a 6.38 ppm (ddt, $J = 15.8, 7.9, 1.9$ Hz, 1H) corresponent a una protó alquenílic en disposició *trans*, per tant, indicatiu que una petita part va isomeritzar-se. Una probable causa de l'isomerització podria ser el tractament amb HCl durant l'aïllament del producte. A més, també va detectar-se una quantitat petita de material de partida, el qual pot haver-se format per la via B de l'esquema 5.2.1.2, ja que la conversió del material de partida era completa per CCP (Fig. 5.2.2.2).

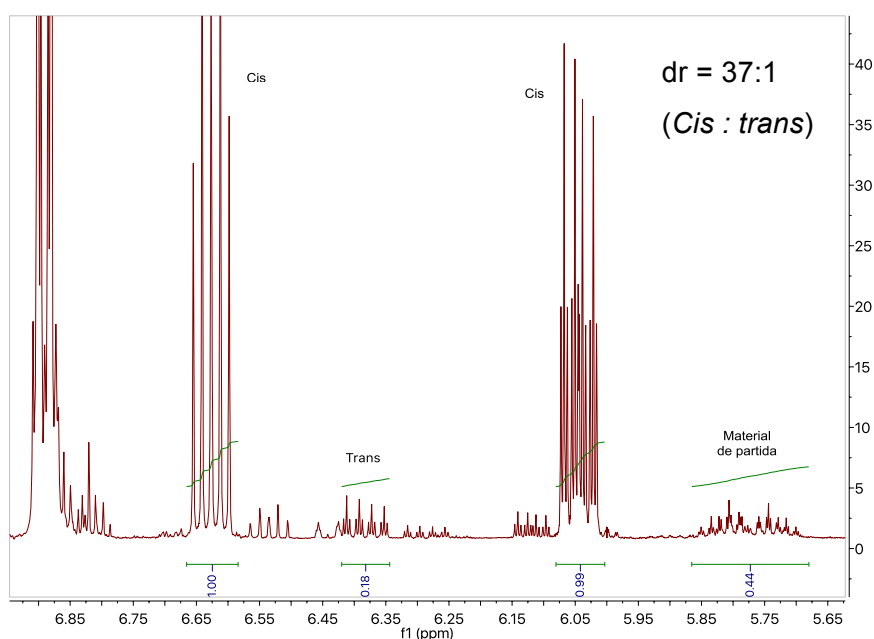


Fig. 5.2.2.2. ^1H RMN del cru de la reacció d'oxidació.

Per tal de comprovar que la isomerització s'havia produït satisfactòriament, i com que per CCP resultava difícil discernir si la reacció havia tingut lloc, també va realitzar-se una anàlisi de RMN de ^1H . L'aparició dels senyals a 6.83 ppm, el qual queda parcialment solapat, i el mateix senyal de la Fig. 5.2.2.2, a 6.38 ppm (ddt, $J = 15.8, 7.9, 1.9$ Hz, 1H), corresponen a protons alquenílics en disposició *trans* ($J = 15.8$ Hz). Aquestes dades espectroscòpiques demostren que el procés d'isomerització s'havia produït completament, sense que s'apreciessin traces de l'isòmer *cis* (Fig. 5.2.2.3).

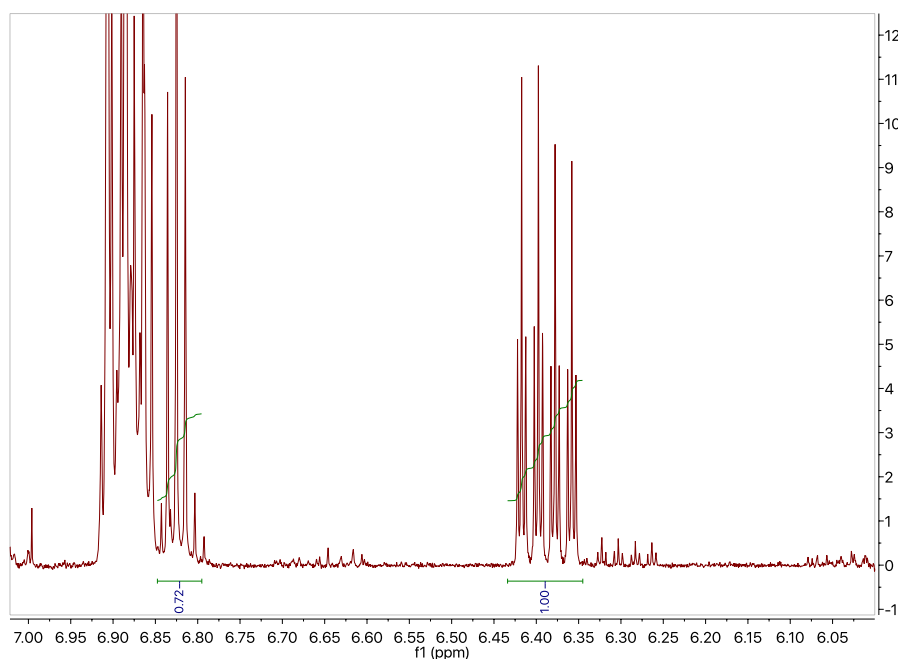
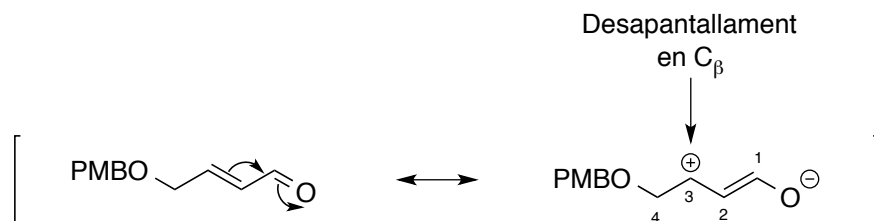


Fig. 5.2.2.3. ^1H RMN del cru de la reacció d'isomerització.

Escollint els paràmetres de la separació cromatogràfica seguint les consideracions mencionades en l'annex A, va aconseguir-se separar el producte del material de partida. El rendiment en dues etapes va resultar ser del 88%.

Les dades espectroscòpiques que han permès confirmar l'estructura molecular del producte han estat les següents (veure Annex C, p. C3 i C4):

- El senyal de RMN de ^1H a 9.57 ppm (d, $J_{\text{H}_1\text{-H}_2} = 7.9$ Hz, 1H, H_1) s'ajusta a un protó d'aldehid acoblat a un protó alquenílic.
- Els senyals de protons alquenílics, a 6.83 ppm, el qual queda solapat, i a 6.38 ppm (ddt, $J_{\text{H}_2\text{-H}_3} = 15.8$ Hz, $J_{\text{H}_2\text{-H}_1} = 7.9$ Hz, $J_{\text{H}_2\text{-H}_4} = 1.9$ Hz, 1H, H_2), indiquen a través de la constant d'acoblament gran, $J_{\text{H}_2\text{-H}_3}$, que la molècula té una insaturació *trans*, que a través de $J_{\text{H}_2\text{-H}_1}$, es troba acoblat a un protó d'aldehid, i que es troba acoblat a protons al·lílics, $J_{\text{H}_2\text{-H}_4}$. Respecte el material de partida, pot observar-se que els senyals surten més desapantallats, la qual cosa concorda amb l'efecte ressonant del carbonil.
- El senyal de l'espectre de RMN de ^{13}C a 193.4 ppm (C_1) indica clarament un carboni d'aldehid.
- El senyal a 153.4 ppm (C_3) és molt diferenciador d'un carboni sp^2 en β a un carbonil, ja que la forma ressonant deixa el carboni en β carregat positivament, indicant una deficiència electrònica i, conseqüentment, un desapantallament d'aquest nucli (Fig. 5.2.2.4).

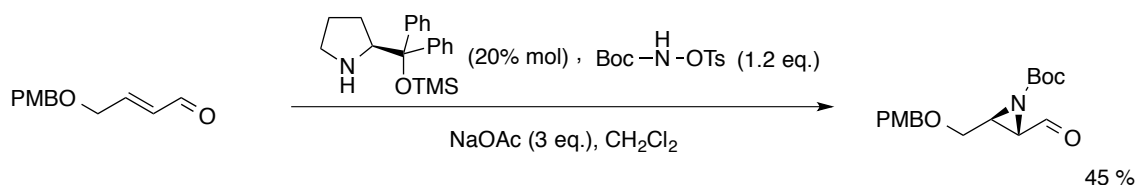
Fig. 5.2.2.4. Explicació del desapantallament en C₃.

Malgrat haver identificat clarament l'aldehyd α,β -insaturat *trans*, l'espectre de ^1H i ^{13}C van indicar que hi havia altres compostos presents en la mostra, a part del producte desitjat, les quals no va ser possible relacionar amb altres productes secundaris.

En base als resultats obtinguts, una manera de propiciar a que es produeixi la isomerització durant l'aïllament del producte de l'oxidació de Swern seria afegir més excés d'HCl, i deixar-lo més temps en contacte amb el medi àcid. D'aquesta manera es podria estalviar el pas d'isomerització amb HCl / MeOH.

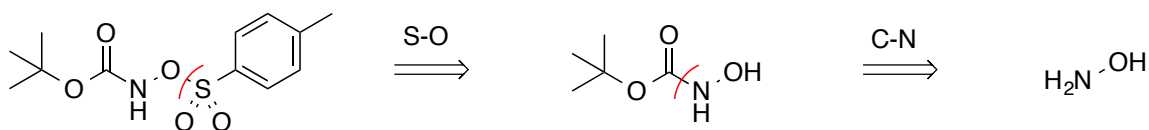
5.3. Reacció d'aziridinació

La tercera etapa consisteix en la reacció d'aziridinació asimètrica de l'aldehyd α,β -insaturat sintetitzat en el pas anterior (Esquema 5.3.1). Aquesta és la reacció més rellevant de l'etapa sintètica, ja que determina la configuració absoluta i relativa de dos centres quirals, cosa que és de vital importància a l'hora de sintetitzar molècules amb activitat biològica.

Esquema 5.3.1. Reacció d'aziridinació asimètrica de l'aldehyd α,β -insaturat.

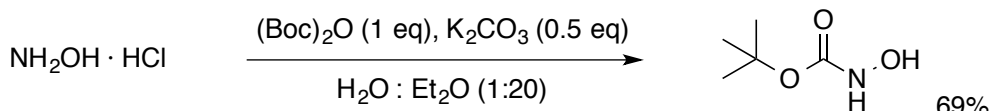
5.3.1. Síntesi del tosilocarbamat de *terc*-butil

Per tal d'aconseguir l'aziridinació de l'aldehyd α,β -insaturat, és necessari la presència d'un nucleòfil nitrogenat tou. Tot i que aquest reactiu és comercial, el preu sol ser car, i per aquest motiu, va sintetitzar-se al laboratori. Retrosintèticament, aquesta molècula pot visualitzar-se en una part central (NH-O), on s'ha tosilat el grup hidroxil i s'ha protegit el grup amino com a carbamat (Esquema 5.3.1.1).



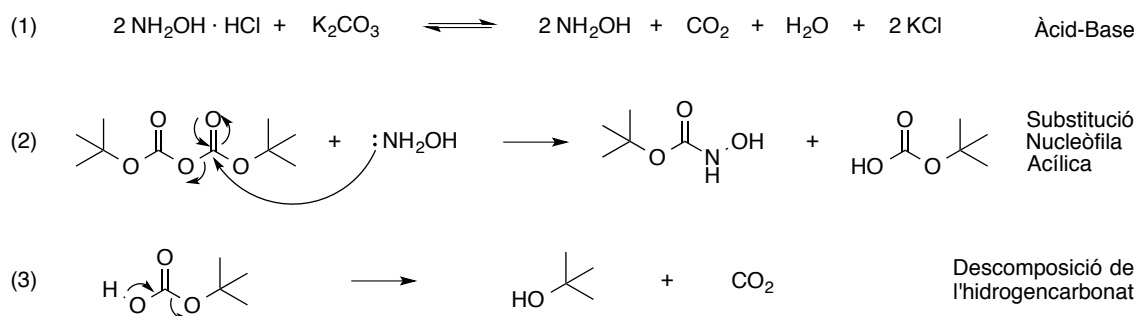
Esquema 5.3.1.1. Anàlisi retrosintètic del reactiu nitrogenat.

La primera reacció consisteix en la protecció del grup amino de la hidroxilamina com a carbamat. La reacció necessita un agent acilant, el $(\text{Boc})_2\text{O}$, una base per tal d'alliberar la hidroxilamina de la seva sal, i un sistema de dissolvents que sigui capaç de solubilitzar la hidroxilamina, i les sals. Per això, és necessari la presència d'aigua com a dissolvent, per solubilitzar les sals, l'èter per solubilitzar els compostos orgànics, i una bona agitació per a posar en contacte les dues fases per tal que es produeixi la reacció (Esquema 5.3.1.2).



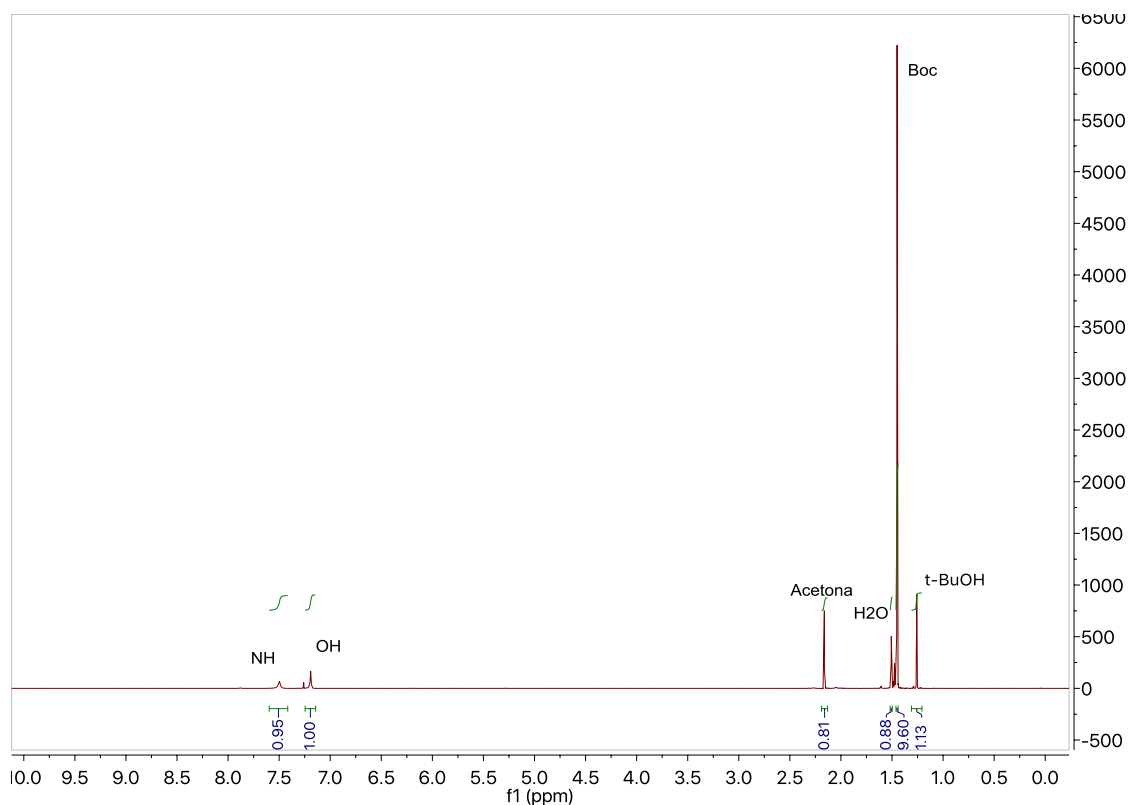
Esquema 5.3.1.2. Reacció de protecció del grup amino.

El mecanisme de la reacció comença per un seguit de reacció àcid-base entre l'hidroclorur d'hidroxilamina i el carbonat de potassi, arribant a la formació de l'amina lliure i desprenent-se CO_2 i, posteriorment, es produirà la substitució nucleòfila acílica per donar el producte d'interès. Com a subproducte, es produeix *tert*-butanol, el qual es forma en la descomposició de l'hidrogencarbonat resultant. (Esquema 5.3.1.3).



Esquema 5.3.1.3. Mecanisme de la reacció de protecció de l'hidroxilamina.

Per tal de corroborar que el cru de reacció contenia el producte d'interès, es va sotmetre aquest a una anàlisi de RMN de ^1H , la qual va confirmar que l'estructura molecular era la correcta, ja que pot distingir-se els protons metàl·lics del grup protector com a singlet a 1.45 ppm, el senyal del protó del grup OH a 7.20 ppm i el NH a 7.50 ppm. El senyal a 1.28 ppm correspon a *t*-BuOH, present en aproximadament 6.6% (*p/p*), el qual era el subproducte de la reacció, i el senyal a 2.17 ppm pot correspondre a acetona que pugui haver quedat al tub a causa d'un mal assecat del mateix. El senyal a 1.51 ppm pot correspondre a H_2O provinent del CDCl_3 (Fig. 5.3.1.1).

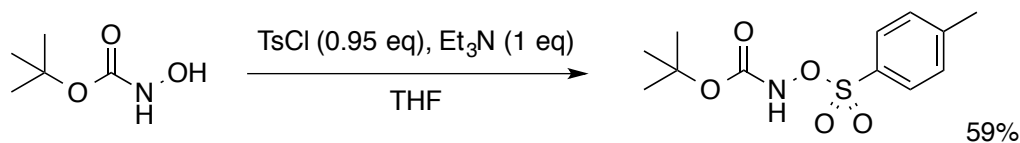


$$\% (p/p) t - BuOH = \frac{\frac{1.13}{9H} \cdot 74.12}{\left(\frac{1.13}{9H} \cdot 74.12 + \frac{1.00}{1H} \cdot 133.15\right)} \cdot 100 = 6.6 \% \quad (5.3.1.-1)$$

$$\% R = \frac{g \text{ obtinguts}}{g \text{ teòrics}} \cdot 100 = \frac{3,90g - 0.066 \cdot 3.90g}{5.21g} \cdot 100 = 69\% \quad (5.3.1.-2)$$

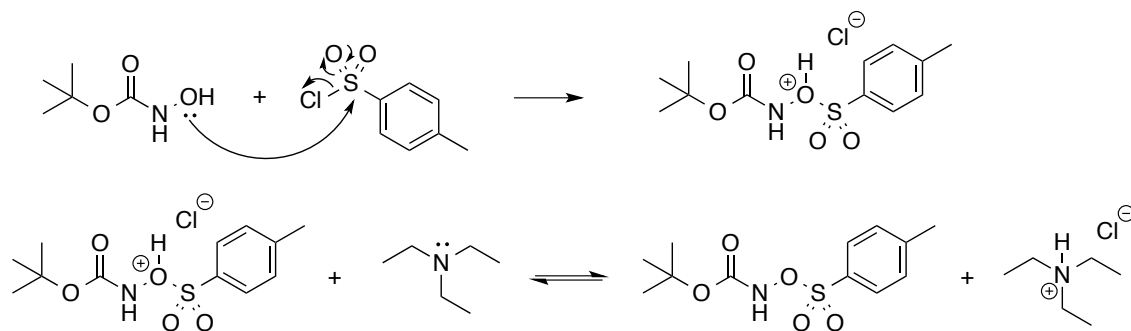
Fig. 5.3.1.1. RMN de 1H del cru de reacció, càlcul del % (p/p) del subproducte, i càlcul del rendiment (% R) de la reacció.

L'última etapa de la síntesi del reactiu nitrogenat consisteix en una reacció de tosilació, en la que s'utilitza clorur de tosil i una base nitrogenada, la qual sol ser la trietilamina, per tal de neutralitzar l'àcid clorhídric que es forma durant la reacció (Esquema 5.3.1.4).



Esquema 5.3.1.4. Reacció de tosilació de l'hidroxicarbamat de *terc*-butil.

El mecanisme de la reacció consisteix en dues etapes, la primera és la substitució nucleòfila acílica entre l'hidroxicarbamat de *terc*-butil i el clorur de tosil, i la segona és la neutralització de l'HCl (Esquema 5.3.1.5).



Esquema 5.3.1.5. Mecanisme de la reacció de tosilació de l'hidroxicarbamat de *terc*-butil.

El seguiment de la reacció va fer-se per CCP, la qual va mostrar que la reacció no va arribar a completar-se a llarg d'un cap de setmana (Fig. 5.3.1.2), ja que va detectar-se TsCl en el medi de reacció, el qual era el reactiu limitant de la reacció.

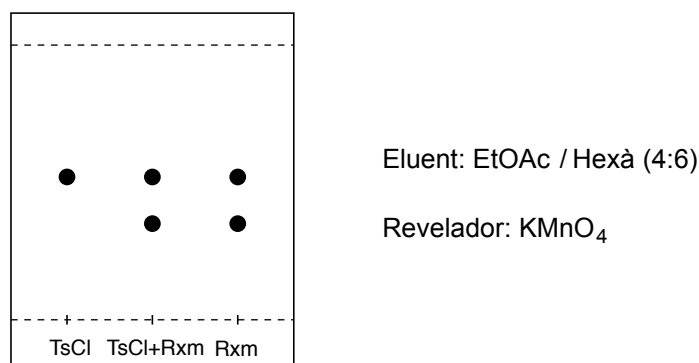


Fig. 5.3.1.2. CCP de la mescla de reacció.

Quant a l'aïllament del producte, va filtrar-se el precipitat blanquinós, el qual era l'hidroclorur de trietilamina que es forma durant la reacció i que no és soluble en THF. La solució filtrada va rentar-se amb HCl 1M per tal de neutralitzar petites traces de trietilamina que pogués haver quedat. Per últim, va purificar-se el producte per trituració amb ciclohexà per tal de treure petites impureses de clorur de tosil. Aquest mètode de purificació va resultar ser senzill, ràpid, i eficaç.

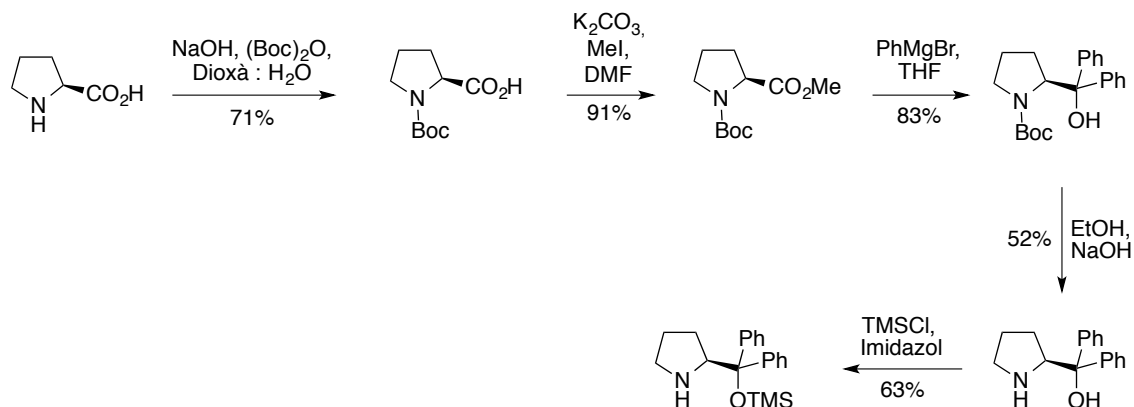
Les dades espectroscòpiques que han permès confirmar l'estructura molecular del producte han estat les següents (veure Annex C, p. C7 i C8):

- El senyal de l'espectre de RMN de ^1H a 2.46 ppm (s, 3H, $\text{H}_{\text{CH}_3\text{-Ts}}$) és característica d'un grup metil α a un anell aromàtic.
- Els senyals a 7.92-7.85 (m, 2H, H_{orto}) i 7.39-7.33 (m, 2H, H_{meta}) corresponent a protons aromàtics

- El senyal de l'espectre de RMN de ^{13}C a 21.9 ppm ($\text{CH}_3\text{-Ts}$) és indicatiu d'un grup metil.

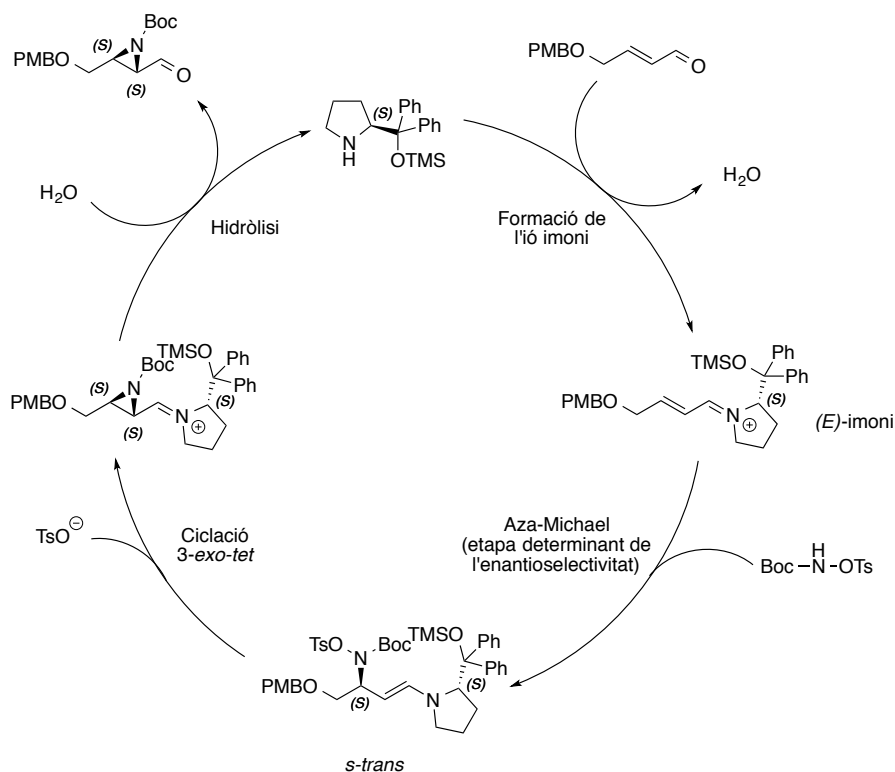
5.3.2. Aziridinació asimètrica

Tal com mostra l'esquema 5.3.1, a la reacció d'aziridinació asimètrica que va realitzar-se amb aquest treball s'utilitza el NaOAc com a base. La seva funció no queda del tot clara en l'article original de Córdoba *et. al.*¹³ No obstant això, una possible funció important d'aquesta seria la neutralització de l'àcid *p*-toluensulfònic que es genera, el qual podria protonar el grup amino del catalitzador i dificultar la catàlisi. A més, aquesta reacció utilitza el catalitzador de Jørgensen-Hayashi, el qual pot emprar-se en la formació d'una gran varietat d'enllaços amb alts excessos enantiomèrics i bons rendiments.^{19a} Aquest catalitzador prové de l'aminoàcid prolina, la qual es troba present en la naturalesa com a únic enantiòmer, la (*S*)-prolina. Tot i que aquest catalitzador és comercial, resulta més econòmic sintetitzar-lo al laboratori a partir de la (*S*)-prolina, en 5 etapes (Esquema 5.3.2.1). La primera reacció és la protecció del grup amino amb $(\text{Boc})_2\text{O}$ per formar el carbamat. Seguidament, es produeix la esterificació de l'àcid carboxílic via la formació del carboxilat i la posterior $\text{S}_{\text{N}}2$. En tercer lloc, pot observar-se la formació del prolinol mitjançant una doble addició al carbonil del bromur de fenilmagnesi. Tot seguit, es produeix la desprotecció del grup Boc en medi bàsic, utilitzant NaOH en EtOH. L'última etapa consisteix en la sililació del grup hidroxil amb clorur de trimetilsilil per tal de donar el catalitzador desitjat. Cal dir que aquesta síntesi ja va ser realitzada prèviament al laboratori, i per tant, va utilitzar-se directament el catalitzador ja preparat.



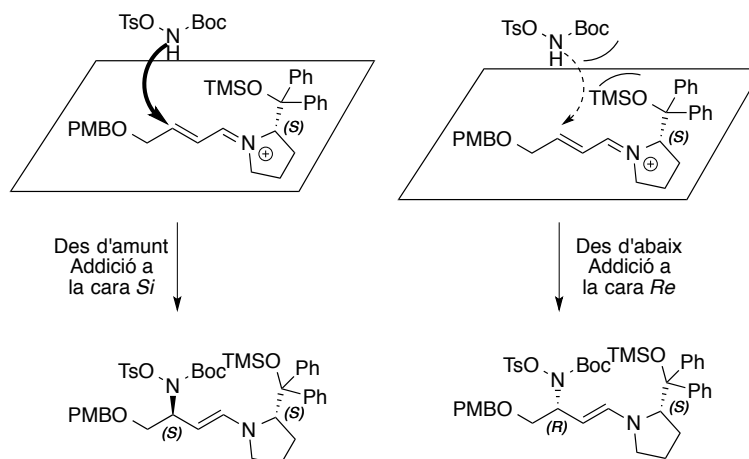
Esquema 5.3.2.1. Síntesi del catalitzador del catalitzador orgànic quiral.

Pel que fa al cicle catalític de la reacció, pot observar-se que, primerament, té lloc la formació de l'ió (*E*)-imoni més estable, el qual activa el substrat, és a dir, fa que la posterior reacció d'aza-Michael sigui més ràpida. La reacció d'aza-Michael produeix un intermedi de reacció, una enamina quiral en la forma *s-trans*, la qual pot patir una ciclació 3-*exo-tet* per a formar l'aziridina quiral. Per completar el cicle catalític i la reacció en cascada, es produeix la hidròlisi de l'ió imoni per tal de recuperar el catalitzador i completar la transformació sintètica (Esquema 5.3.2.2).



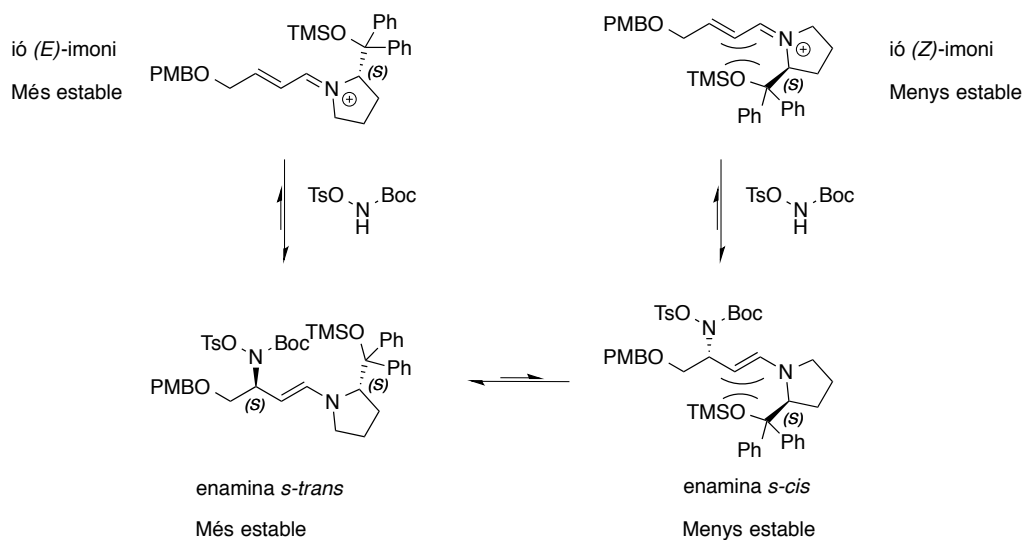
Esquema 5.3.2.2. Cicle catalític del catalitzador de Jørgensen-Hayashi sobre el substrat de partida.

L'origen de l'enantioselectivitat es troba en l'elecció que té el nucleòfil nitrogenat en afegir-se per la cara *Re* o la cara *Si* del doble enllaç. Inicialment, si l'addició es produís sobre el substrat proquiral sense cap catalitzador quiral, l'addició del nucleòfil tindria lloc en les dues cares sense cap distinció, el que portaria a una mescla racèmica. D'altra banda, amb la presència del catalitzador, l'addició del nucleòfil tindrà lloc de manera preferent sobre la cara *Si*, ja que el grup voluminós en C α bloquejarà la cara *Re*, el que conduirà a alts excessos enantiomèrics de l'enantiòmer (2*S*,3*R*) (Esquema 5.3.2.3).



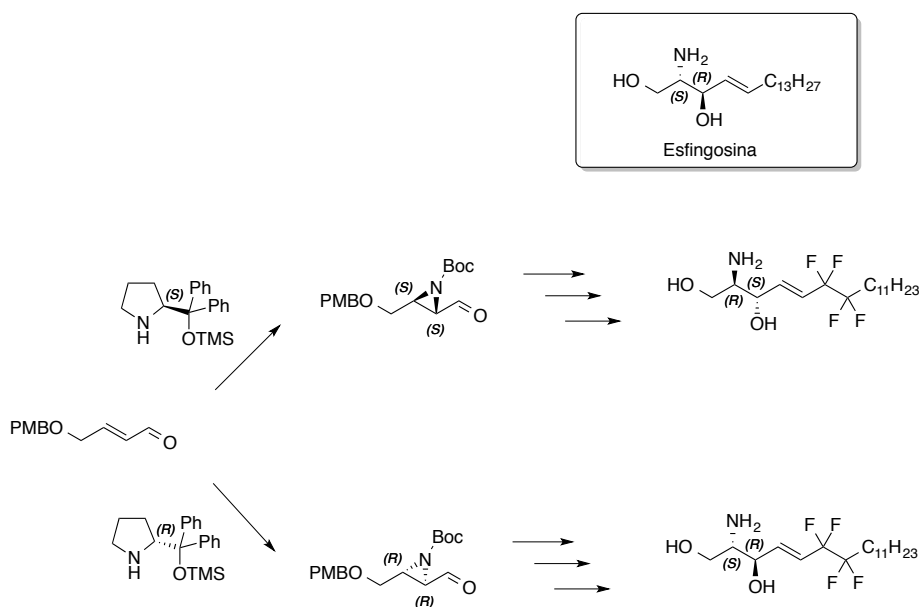
Esquema 5.3.2.3. Explicació de l'origen de l'enantioselectivitat.

Estudis conformationals en solució per RMN,²⁰ càlculs teòrics^{19,21b} i anàlisis de l'estructura cristal·lina de les enamines intermèdies²¹ en diversos substrats i amb el mateix catalitzador de Jørgensen-Hayashi utilitzat, apunten a que l'enamina intermèdia es troba exclusivament en la forma *s-trans*, en lloc de la forma més impedida *s-cis*. El fet que l'enamina es trobi en la forma *s-trans*, també implica que l'ió imoni que es formi sigui l'ió (*E*)-imoni, en lloc de l'ió (*Z*)-imoni (Esquema 5.3.2.4).



Esquema 5.3.2.4. Estabilitat de les possibles enamines intermèdies i ions imoni.

Basant-se en aquest estudi, el producte que s'obtingria (2*S*,3*S*) seria l'enantiòmer de l'esfingosina. Caldria utilitzar el catalitzador (*R*) per tal d'obtenir un anàleg amb la mateixa configuració que l'esfingosina (Esquema 5.3.2.5).



Esquema 5.3.2.5. Influència de la configuració del catalitzador en el resultat quiral del procés.

No obstant això, per raons de temps i donat que ja es disposava del catalitzador de configuració absoluta (S), va decidir-se explorar la viabilitat de la síntesi utilitzant aquest catalitzador.

Pel que fa a la part experimental, cal destacar que aquesta reacció va seguir-se per ^1H RMN. Al cap de 4h, l'anàlisi va mostrar que la reacció s'havia completat, ja que no va apreciar-se cap senyal de protons alquenílics a la zona de 6.5-5.0 ppm, i van observar-se dos senyals a 3.19 ppm (dd, $J = 5.0, 2.7$ Hz, 1H) i 3.00 ppm (td, $J = 3.9$ Hz, 2.7 Hz, 1H) corresponents als protons de l'aziridina. A més, el diastereoisòmer que s'observa és l'aziridina *trans*, la qual presenta una costat d'acoblament entre els dos protons del cicle, $^3J_{\text{H}2-\text{H}3} = 2.7$ Hz, la qual és petita a causa que l'angle diedre s'allunya de 180° , mentre que si estiguessin en *cis*, l'angle diedre seria aproximadament de 0° , que correspon a un màxim en la corba de Karplus (Fig. 5.3.2.1).

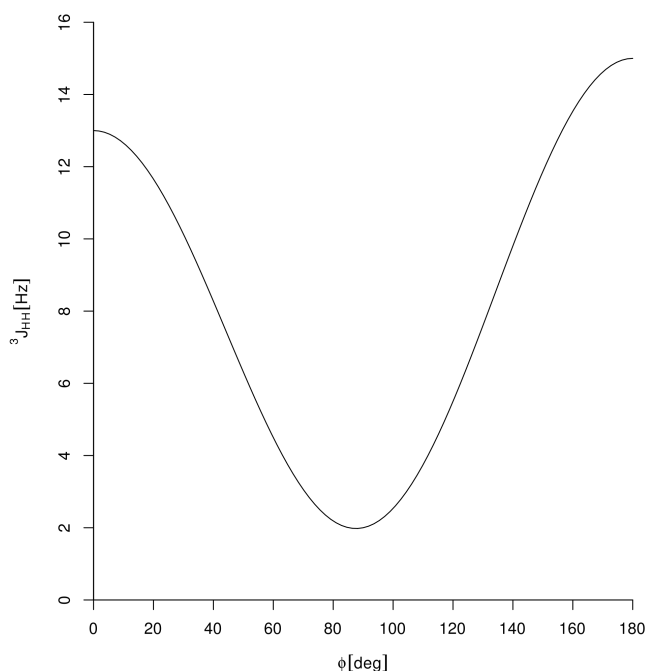


Fig. 5.3.2.1. Corba de Karplus, on es representen els valors de la constant d'acoblament veïnal $^3J_{\text{HH}}$ front l'angle diedre ϕ .

Per tal d'escollir el sistema de elució de la purificació cromatogràfica, va provar-se la utilització de EtOAc/Hexà amb diferents proporcions en una CCP. Aquest sistema d'elució no va mostrar una bona resolució entre els pics, els quals tenien un R_f molt semblant. Per aquest motiu, va provar-se en Et_2O /Hexà (4:6), en el qual la resolució dels pics era major (Fig. 5.3.2.2).

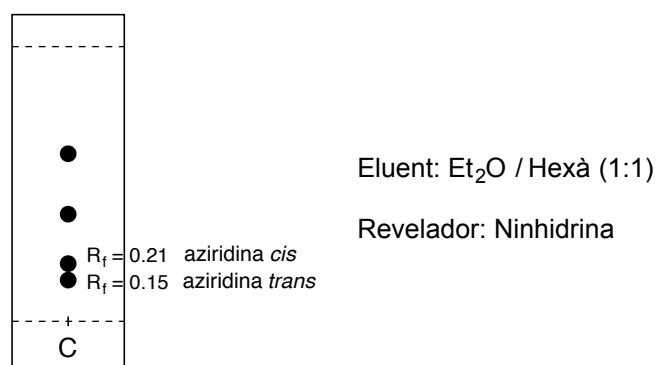


Fig. 5.3.2.2. CCP del cru de reacció.

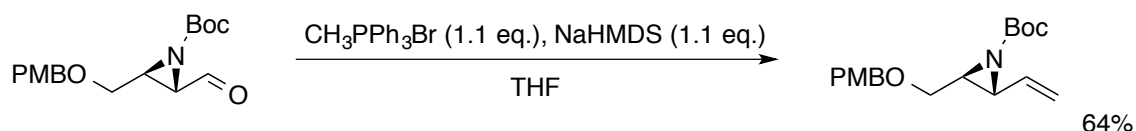
Fixant els altres paràmetres de la columna cromatogràfica d'acord a les consideracions mencionades a l'annex A, i malgrat que les taques estiguessin casi solapades, va poder-se separar l'aziridina *trans* ($R_f = 0.15$), la qual era la desitjada, de l'aziridina *cis* ($R_f = 0.21$). Les altres dues taques podrien correspondre al catalitzador, i a l'excés de nucleòfil nitrogenat. El rendiment de la reacció d'aziridinació va ser del 45%.

Les dades espectroscòpiques que han permès confirmar l'estructura molecular del producte han estat les següents (veure Annex C, p. C5 i C6):

- Els senyals de l'espectre de RMN de ^1H a 3.19 (dd, $J_{\text{H}_2-\text{H}_1} = 5.0$ Hz, $J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 2.7$ Hz, 1H, H_2), 3.00 (td, $J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 3.9$ Hz, $J_{\text{H}_3-\text{H}_2} = 2.7$ Hz, 1H, H_3), corresponent als protons de l'aziridina. A més, la constant d'acoblament, $J_{\text{H}_2-\text{H}_3}$, al tenir un valor petit, dóna informació que es tracta de l'aziridina *trans*.
- El senyal intens a 1.44 ppm (s, 9H, $\text{H}_{t-\text{Bu}}$) és indicatiu que el grup Boc està present.
- Els senyals a 3.70 (dd, $J_{\text{H}_4-\text{H}_4'} = 11.1$ Hz, $J_{\text{H}_4-\text{H}_3} = 3.9$ Hz, 1H, H_4), 3.65 (dd, $J_{\text{H}_4'-\text{H}_4} = 11.1$ Hz, $J_{\text{H}_4'-\text{H}_3} = 3.9$ Hz, 1H, H_4'), corresponen als protons metilènics H_4 i H_4' , els quals apareixen a desplaçaments químics diferents, acoblats geminalment, $J_{\text{H}_4-\text{H}_4'}$, i el senyal presenta un pronunciat efecte teulada. El fet que aquest dos protons siguin diaesterotòpics, i que tinguin un fort efecte teulada, confirma la presència d'un centre quiral a la molècula.
- El desdoblament dels protons benzílics, associats als senyals de 4.50 ppm (d, $J_{\text{gem}} = 11.6$ Hz, 1H, $\text{CHH}'\text{Ar}$) i 4.45 ppm (d, $J_{\text{gem}} = 11.6$ Hz, 1H, $\text{CHH}'\text{Ar}$), junt amb l'efecte teulada que mostren els senyals, mostren que aquests dos protons també són diaestereotòpics, la qual cosa també confirma la presència d'un centre quiral a la molècula.
- La absència dels senyals a 6.83 ppm i a 6.38 ppm, corresponents als protons alquenílics del material de partida, també confirmen que la reacció ha tingut lloc sobre el doble enllaç.
- Els senyals de l'espectre de RMN de ^{13}C a 43.3 ppm (C_2) i 41.9 ppm (C_3) indiquen la presència de carbonis units a nitrogen.
- Els senyals a 158.3 ppm ($\text{C}=\text{O}$), 55.4 (OCH_3), i 28.0 (CH_3 *t*-Bu) confirmen la presència del Boc.

5.4. Reacció de Wittig

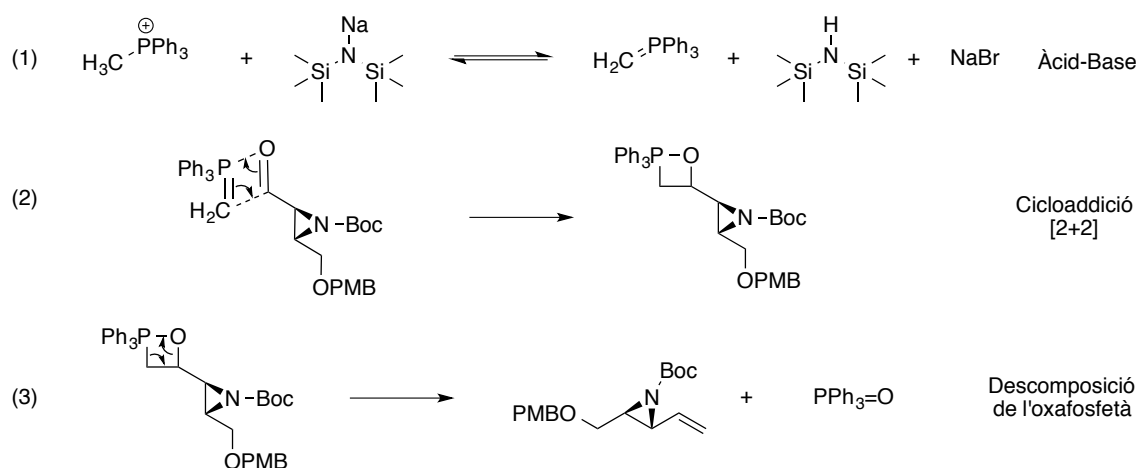
La quarta etapa de la ruta sintètica consisteix en una reacció d'olefinació de Wittig, en la que es forma un doble enllaç C=C a partir de l'aldehid present en la molècula. La formació de la vinilaziridina resultant és important per tal de controlar la regioselectivitat en C₃ durant l'apertura de l'aziridina en medi àcid que es realitzarà en l'etapa posterior. Aquesta reacció necessita la formació d'un il·lur de fòsfor, el qual pot formar-se amb una base forta, en aquest cas NaHMDS (pKa = 26 en THF),²³ i la sal de fosfoni corresponent, en aquest cas el bromur de metiltrifenilfosfoni (Esquema 5.4.1).



Esquema 5.4.1. Reacció d'olefinació de Wittig per a la síntesi de la vinilaziridina.

5.4.1. Mecanisme

El mecanisme de la reacció de Wittig comença per la reacció àcid-base entre la sal de fosfoni i la base, per tal de formar l'il·lur de fosfoni. Tal com va corroborar Gilheany, *et al.*,²⁴ la següent etapa de la reacció de Wittig "sense sals de liti" és una cicloadició [2+2] irreversible entre l'il·lur de fosfoni i l'aldehid, per a formar un oxafosfetà intermedi, possiblement amb el grup metilè en C₄ *trans* a l'enllaç C₃-N, la qual seria la configuració que es formaria de la cicloadició [2+2] per la cara *Si*, la qual està menys impedita. La descomposició tèrmica d'aquest intermedi condueix a la formació de l'alquè, i l'òxid de trifenilfosfina com a subproducte. La descomposició tèrmica de l'oxafosfetà és la força directora de la reacció, ja que la formació d'òxid de trifenilfosfina té associat una ΔH molt negativa. (Esquema 5.4.1.1).



Esquema 5.4.1.1. Mecanisme de la reacció d'olefinació de Wittig.

5.4.2. Discussió dels resultats

El seguiment de la reacció va fer-se per CCP, el qual va mostrar que la conversió del material de partida era completa. El cru de la reacció va mostrar dues taques, la del

producte de la reacció ($R_f = 0.38$) i una taca a la línia base que és visible per UV-Vis, però no s'oxida amb KMnO_4 , la qual pot coincidir amb l'òxid de trifenilfosfina (Fig. 5.4.2.1).

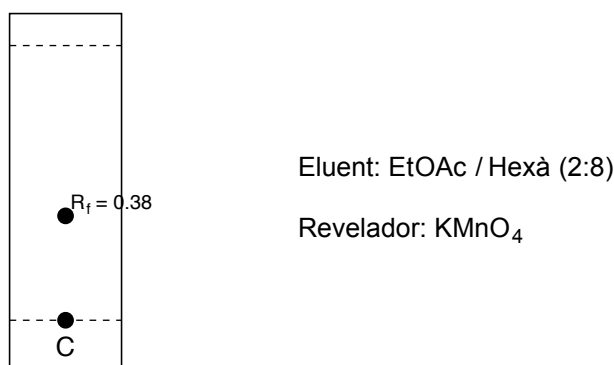


Fig. 5.4.2.1. CCP del cru de la reacció d'olefinació de Wittig.

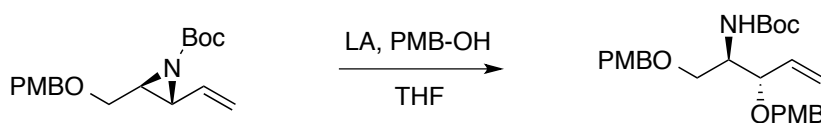
Fixant els altres paràmetres de la columna cromatogràfica d'acord a les consideracions mencionades a l'annex A, va poder-se purificar fàcilment el producte, i va obtenir-se un rendiment del 64%.

Les dades espectroscòpiques que han permès confirmar l'estructura molecular del producte han estat les següents (veure Annex C, p. C9 i C10):

- Els senyals de l'espectre de RMN de ^1H a 5.47 ppm (dd, $J_{\text{H}_5\text{-H}_4} = 16.8$ Hz, $J_{\text{H}_5\text{-H}_5'} = 1.9$ Hz, 1H, H_5), 5.43 – 5.32 ppm (m, 1H, H_4), 5.28 ppm (dd, $J_{\text{H}_5'\text{-H}_4} = 9.8$ Hz, $J_{\text{H}_5'\text{-H}_5} = 2.0$ Hz, 1H, H_5') indiquen la presència d'un grup vinil, ja que la integració dels 3 senyals correspon a 3 protons.
- Els protons de l'aziridina ara apareixen a 2.96 ppm (dd, $J_{\text{H}_3\text{-H}_4} = 7.9$ Hz, $J_{\text{H}_3\text{-H}_2} = 3.1$ Hz, 1H, H_3), 2.66 ppm (td, $J_{\text{H}_2\text{-H}_1} = 4.6$ Hz, $J_{\text{H}_2\text{-H}_3} = 3.1$ Hz, 1H, H_2). Respecte al material de partida, aquests es troben més apantallats, a causa de l'absència de l'efecte polaritzant del grup aldehyd. A més, la constant d'acoblament $J_{\text{H}_3\text{-H}_4}$ també ha augmentat de valor, i indica l'acoblament a un protó alquenílic.
- La desaparició del senyal a 9.15 ppm (d, $J_{\text{H}_1\text{-H}_2} = 5.0$ Hz, 1H, H_1), corresponent al protó de l'aldehyd del material de partida, no apareix en l'espectre.
- L'aparició de dos nous senyals a l'espectre de RMN de ^{13}C , a 133.8 ppm (C_4) i 119.9 ppm (C_5), indiquen dos nous carbonis sp^2 alquenílics.

5.5. Reacció d'apertura de la vinilaziridina.

La cinquena etapa consisteix en l'apertura de la vinilaziridina en medi àcid, utilitzant un nucleòfil oxigenat (Esquema 5.5.1). En el cas d'aquesta seqüència sintètica, resulta útil obrir la vinilaziridina amb alcohol *p*-metoxibenzílic, per tal que en la reacció de desprotecció posterior puguin desprotegir-se els dos grups PMB simultàniament.

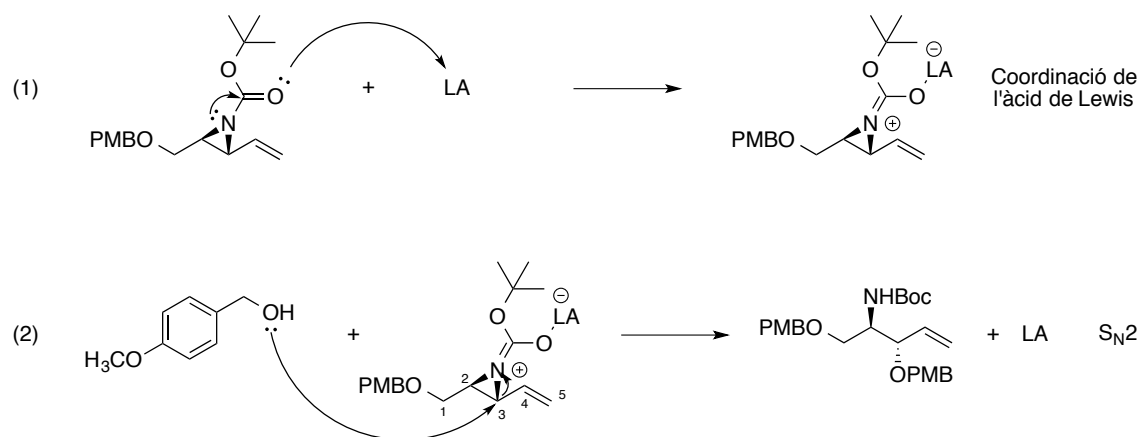


Esquema 5.5.1. Apertura de la vinilaziridina amb alcohol *p*-metoxibenzílic.

Donat que aquesta reacció amb el mateix substrat i nucleòfil no ha estat descrita prèviament a la literatura, va buscar-se un procediment experimental general per a l'apertura d'aziridines,²⁵ i va buscar-se algunes condicions amb substrats i nucleòfils semblants per a aconseguir aquesta transformació. En la recerca bibliogràfica, va trobar-se que l'àcid de Lewis que sol catalitzar l'apertura d'aziridines amb alcohols arílics és el $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.²⁶ A més d'aquest, també va provar-se el $\text{Yb}(\text{OTf})_3$. El dissolvent de la reacció que va escollir-se va ser el THF, el qual s'utilitzava en el procediment experimental general de l'apertura d'aziridines,²⁵ i perquè és un dissolvent polar apròtic, el qual hauria d'afavorir el mecanisme $\text{S}_{\text{N}}2$ i que, per tant, es donés la reacció més favorablement.

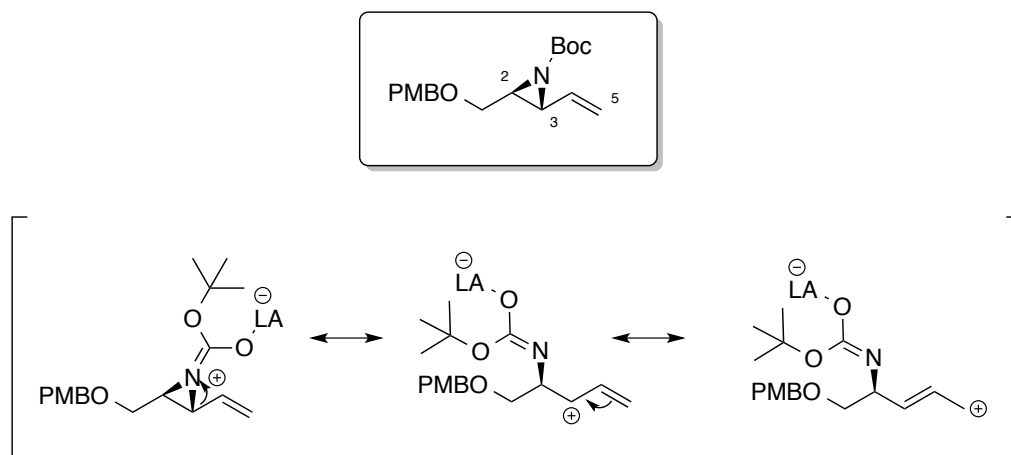
5.5.1. Mecanisme

Pel que fa al mecanisme de la reacció, el primer que succeirà serà l'activació de l'aziridina per coordinació de l'àcid de Lewis. Posteriorment, es produirà la substitució nucleòfila bimolecular, per tal de donar el producte de la reacció i alliberar l'àcid de Lewis com a catalitzador (Esquema 5.5.1.1).



Esquema 5.5.1.1. Mecanisme de la reacció d'apertura de la vinilaziridina.

D'aquest mecanisme cal destacar dues qüestions. En primer lloc, la regioselectivitat de la transformació és un paràmetre rellevant, ja que el nucleòfil té 3 posicions on pot atacar: C_2 , C_3 , i C_5 . D'entre aquestes posicions, C_2 i C_3 són els centres durs, és a dir, amb més càrrega positiva, a causa de la polarització causada per l'àtom de nitrogen adjacent, mentre que C_5 és el centre tou, amb menys càrrega positiva a causa de la baixa polarització de l'enllaç $\text{C}=\text{C}$. Com que els nucleòfils oxigenats són centres durs, a causa de l'electronegativitat de l'àtom d'oxigen, aquest tendirà a interaccionar amb els centres durs, per tant amb C_2 i C_3 . D'aquestes dues posicions, i com que l'apertura és en medi àcid, l'atac nucleòfil es produirà majoritàriament sobre el carboni on la càrrega positiva estigui més estabilitzada. En aquest cas, la presència del grup vinil fa que aquest pugui estabilitzar per ressonància la càrrega positiva en C_3 , a diferència de C_2 (Esquema 5.5.1.2).



Esquema 5.5.1.2. Raonament de la regioselectivitat de l'apertura de l'aziridina mitjançant estructures ressonants claus.

L'altra qüestió rellevant és la estereoselectivitat de la transformació. En aquest aspecte, com que el mecanisme S_N2 és estereoespecífic, l'atac nucleofílic sempre es produirà de manera dorsal. Per tant, el nucleòfil s'aproximarà a l'enllaç C_3-N per sota, i interaccionarà amb l'orbital $\sigma^*_{C_3-N}$, resultant en una inversió de la configuració en C_3 (Fig. 5.5.1.1)

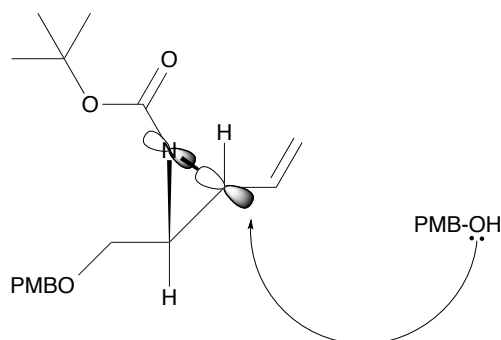


Fig. 5.5.1.1. Representació de l'atac nucleofílic a l'orbital $\sigma^*_{C_3-N}$.

5.5.2. Discussió dels resultats

Les condicions de reacció que van provar-se, juntament amb els resultats obtinguts es troben resumits a la taula 5.5.2.1. Ambdós àcids de Lewis van mostrar que els percentatges del producte desitjat són baixos, a causa de la desprotecció del grup amino. Això va detectar-se per CCP amb el revelador de ninhidrina, on apareixia una taca corresponent a un producte polar, amb un grup amino lliure, ja que la taca era de color lila. La taca superior és el producte de reacció desitjat, mentre que la taca de R_f intermig, que no revela en ninhidrina, però sí en $KMnO_4$ i és visible per UV-Vis, pot correspondre a l'excés de PMB-OH (Fig. 5.5.2.1).

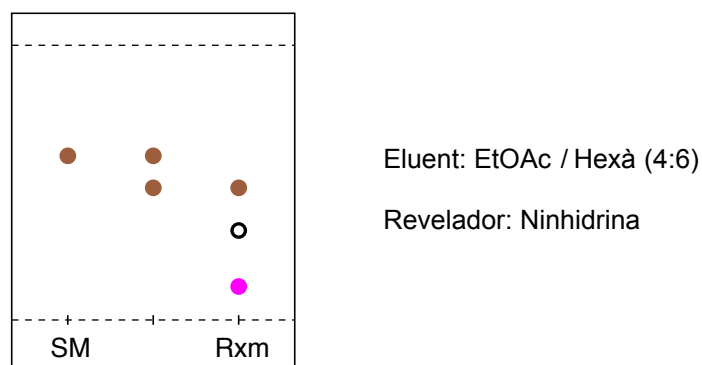


Fig. 5.5.2.1. CCP de la mescla de reacció de l'apertura de l'aziridina.

Com que els dos espectres de RMN de ^1H dels crús de reacció corresponent als dos primers assajos amb $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ i $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ eren molt semblants, es van combinar els dos per purificar-los per tal de seguir amb la següent reacció de la ruta sintètica. D'altra banda, va realitzar-se un tercer experiment, on va escollir-se el $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ com a àcid de Lewis, ja que l'espectre de RMN de ^1H del cru que era el que desprotegia el Boc amb menor proporció, i també és el més econòmic. Va pensar-se que disminuint la temperatura podria evitar-se la desprotecció del Boc, ja que aquesta té associada el desreniment de gasos. També es va pensar en posar una quantitat catalítica de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ en lloc d'estequiomètrica, ja que aquest és un catalitzador de la reacció i hauria de poder actuar en quantitats catalítiques. Per últim, va reduir-se el temps de reacció, pensant que la desprotecció del Boc podia haver-se donat després de l'apertura de l'aziridina. Aquest assaig va demostrar que el rendiment de producte protegit era més elevada, tot i que segueix sent un rendiment baix. En aquest assaig, també va observar-se la amina lliure per CCP, tot i que semblava que en menor proporció (Taula 5.5.2.1).

Taula 5.5.2.1. Resultats dels diferents experiments de l'apertura de l'aziridina.

Entrada	Àcid de Lewis	Eq.	Temperatura	Temps	Rendiment ^a
1	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	1	rt	3 h	17 %
2	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$	1	rt	3 h	
3	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	0.1	0 °C	30 min	33%

^aRendiments aïllats de la purificació per columna.

Veient els resultats, de cara a seguir optimitzant la reacció, altres propostes que es podrien intentar podrien ser les següents:

- Provar un àcid de Lewis més dèbil en quantitats catalítiques, com ara el LiClO_4 o el $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, els quals no estaven disponibles al laboratori.
- Disminuir la temperatura de la reacció.

Les dades espectroscòpiques que han permès confirmar l'estructura molecular del producte han estat les següents (veure Annex C, p. C11 i C12):

- Els senyals aromàtics de l'espectre de RMN de ^1H a 7.16 ppm (m, 4H, H_{orto}) i 6.90 – 6.80 ppm (m, 4H, H_{meta}) integren per 4 protons cadascun, el que indica la incorporació d'un segon grup PMB a la molècula.

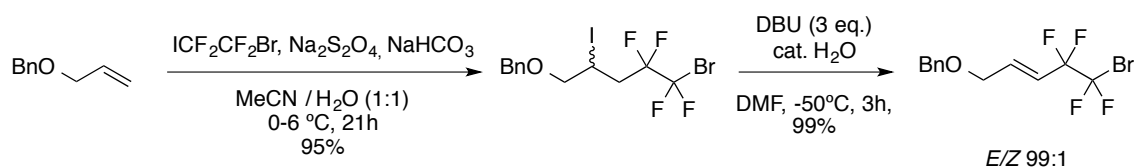
- El fet que hi ha un segon grup PMB també pot corroborar-se amb la presència de dos senyals a 3.80 ppm (s, 3H, OCH₃) i 3.77 ppm (s, 3H, OCH₃), els quals indiquen que hi ha dos grup OCH₃ a la molècula.
- La desaparició dels senyals d'aziridina a 2.96 ppm (dd, $J_{H_3-H_4} = 7.9$ Hz, $J_{H_3-H_2} = 3.1$ Hz, 1H, H₃) i 2.66 ppm (td, $J_{H_2-H_1} = 4.6$ Hz, $J_{H_2-H_3} = 3.1$ Hz, 1H, H₂) del material de partida és indicatiu que s'ha produït l'apertura de l'aziridina.
- Els senyals a 6.12 – 5.99 ppm (m, 1H, H₄) i 5.09 – 5.01 ppm (m, 2H, H₅ i H₅) corresponen a protons vinílics, ja que integren per 3 protons. Això és informatiu que l'apertura de l'aziridina no s'ha produït en C₅.
- El senyal del protó H₂ a 4.05 ppm (m, 1H, H₂), pot indicar que està adjacent al grup NHBoc, ja que no es troba prou desapantallat per està adjacent també al grup vinil. Això pot confirmar que l'apertura de la vinilaziridina s'ha produït per C₃.
- Els dos grup PMB també poden discernir-se en l'espectre de RMN de ¹³C, ja que apareixen quatre senyal molt característiques d'aquest grup a 159.4 ppm (C_{para}), 158.4 ppm (C_{para}), 55.4 ppm (OCH₃) i 55.4 ppm (OCH₃).

5.6. Acoblament Radicalari

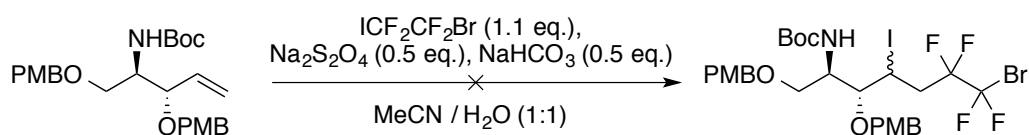
La sisena etapa, i a la última en la que va poder-se arribar, consisteix en l'acoblament del fragment de tetrafluoroetilè. Aquest és l'etapa on s'aconsegueix la modificació estructural més rellevant per a la síntesi de la molècula objectiu, i una possible via d'accés a altres anàlegs fluorats.

5.6.1. Addició Radicalària/Eliminació

Lindau, *et. al.* van descriure l'addició radicalària del 1-bromo-1,1,2,2-tetrafluoro-2-iodoetà amb un alcohol al·lílic protegit com a èter benzílic amb un rendiment excel·lent i la posterior reacció d'eliminació amb una relació de l'alquè *E/Z* molt elevada (Esquema 5.6.1.1).²⁷



Seguint les pautes descrites a l'article,²⁷ van reproduir-se les mateixes condicions en el producte de l'apertura de la vinilaziridina (Esquema 5.6.1.2).



Malgrat haver-se utilitzant les mateixes condicions proposades a l'article, la conversió del material de partida va ser nul·la en les dues ocasions que va provar-se aquesta reacció. En el primer experiment, donat que per CCP no s'observava cap conversió del material de partida, va afegir-se més $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ i va deixar-se un dia més. Malgrat aquest intent, no va observar-se cap canvi per CCP, per tant va decidir-se pujar la temperatura fins a temperatura ambient i deixar la reacció tot el cap de setmana. No obstant això, l'espectre de RMN de ^1H del cru de la reacció no va mostrar cap senyal diferent al material de partida. Per això, va tornar-se a repetir l'experiment, aquesta vegada fent que la mescla de reacció fos més concentrada, i posant en contacte el material de partida amb els dissolvents 15 minuts en un bany d'ultrasons, per tal d'evitar que la reacció no tingui lloc a causa d'una falta de solubilitat. Tot i així, la reacció no va tenir lloc en cap extensió, i va recuperar-se el material de partida íntegrament (Taula 5.6.1.1).

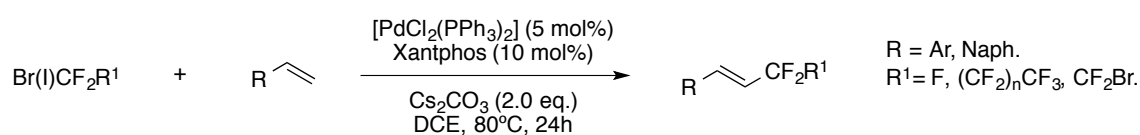
Taula 5.6.1.1. Resum de les condicions de reacció provades.

Entrada	Eq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$	Temperatura	Temps	Ultrasons	Volum Dissolvent
1	0.5 \rightarrow 1 eq.	4°C \rightarrow rt	5 dies	-	0.8 mL
2	0.5 eq.	rt	21 h	15 min	0.2 mL

Coneixent els resultats negatius de l'addició radicalària, va buscar-se canviar la reacció per a una altra que aconseguís la mateixa transformació química.

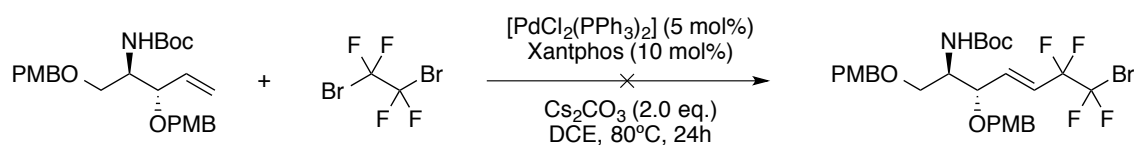
5.6.2. Reacció de Heck

Zhang, *et. al.* van descriure la reacció de Heck amb el reactiu 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetrafluoroetà i un complex de pal·ladi amb el lligand bidentat Xantphos (Esquema 5.6.2.1).²⁸



Esquema 5.6.2.1. Reacció de Heck descrita per Zhang, *et. al.*

Inspirat per aquests resultats, es van provar les mateixes condicions de reacció pel producte de la reacció d'apertura de la vinilaziridina (Esquema 5.6.2.2).



Esquema 5.6.2.2. Reacció de Heck del producte de l'apertura de la vinilaziridina.

Desafortunadament, aquest cop tampoc va aconseguir-se cap conversió del material de partida en 24h de reacció, ja que l'anàlisi per CCP no va mostrar la desaparició del material de partida, i l'espectre de ^1H del cru de reacció tampoc va mostrar diferències significatives respecte el del material de partida.

De cara a continuar amb aquest estudi, podria intentar-se canviar algunes condicions que van provar-se a l'article, com ara:

- Canviar el precursor de catalitzador a $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$
- Incrementar els equivalents de precursor i de lligand, a 10% mol i 20% mol, respectivament.
- Canviar el dissolvent a 1,4-dioxà.
- Canviar la base a K_2CO_3 .

6. PART EXPERIMENTAL

6.1. Consideracions generals

Tots els reactius van ser adquirits de Sigma Aldrich, Alfa Aesar, ChemCollect GmbH o Panreac. El diclorometà, el tetrahidrofurà (THF) i la trietilamina es van assecar usant mètodes estàndard. El 1,2-dicloroetà (DCE) va ser assecat amb tamisos moleculars de 4Å activats.

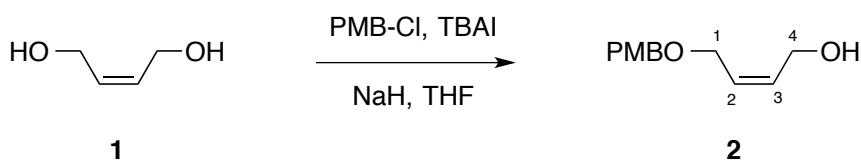
Els espectres de ^1H i ^{13}C RMN es van registrar en un espectrofotòmetre Varian® Mercuri VX 400 o en un Bruker® Avanç Ultrashield (400 MHz i 100.6 MHz, respectivament). Els espectres de RMN van ser totalment assignats amb les tècniques bidimensionals gCOSY i gHSQC. Es van referenciar els espectres de ^1H i ^{13}C amb el senyal del CDCl_3 a 7.26 ppm i 77.16 ppm, respectivament. Les constants d'acoblament (J) es presenten en Hz amb les següents abreviatures de divisió: s = singlet, d = doblet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, b = ample i app = aparent.

El seguiment de les reaccions va fer-se per cromatografia de capa fina o per RMN de ^1H . La cromatografia de capa fina (CCP) es va dur a terme en plaques d'alumini recobertes de gel de sílice 60 F254 Merck®. La visualització de les plaques de sílice es va aconseguir utilitzant un llum d'UV ($\lambda = 254 \text{ nm}$) i/o escalfant les plaques que es van submergir prèviament en una solució de KMnO_4 o de ninhidrina. La cromatografia en columna es va dur a terme utilitzant flux forçat del dissolvent indicat en gel de sílice 60 de mida de partícula 0.040-0.063 mm de Merck®.

El tractament dels residus s'ha realitzat seguint els protocols de la URV. Els dissolvents no clorats s'han recollert per un costat, tot diferenciant-los dels dissolvents clorats. Els reactius sòlids s'han llançat en el corresponent bidó de residus sòlids, i el gel de sílice utilitzat s'ha llançat al bidó de residus de gel de sílice. Les fases aquoses de les extraccions s'han abocat al contenidor de solucions aquoses.

6.2. Treball experimental

(Z)-4-(p-metoxibenziloxi)2-buten-1-ol (**2**)²⁹

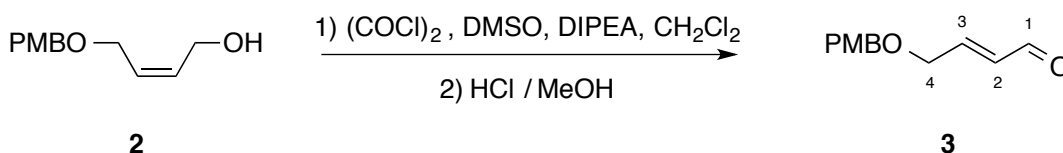


En un matràs de dues boques de 100 mL secat a l'estufa, es va suspendre NaH (477 mg, 11.92 mmol, 60% dispersió en oli mineral) es va suspendre en THF anhidre (22.7 mL) sota argó per donar una suspensió blanquinosa. La suspensió es va refredar a una temperatura de 0 °C amb un bany d'aigua-gel. Seguidament, el compost **1** (1.00 g, 11.35 mmol) es va afegir a la suspensió gota a gota durant 5 minuts i, tot seguit, TBAI (461 mg, 1.25 mmol) va addicionar-se a la suspensió en una porció. Després que la reacció estigués agitant-se durant 42h, NH_4Cl saturat (5 mL) i H_2O (5 mL) es va afegir a la barreja de reacció. Les dues fases van separar-se i la fase aquosa va extreure's amb EtOAc (10 mL x 3). Les capes orgàniques combinades es van assecar amb Na_2SO_4 , es van filtrar i es van concentrar. El cru de reacció es va purificar per

cromatografia flash en una columna de gel de sílice i es va eluir amb EtOAc/Hexà (4:6) per donar el compost **2** (1.00 g, 42% rendiment) com un oli groc. Les dades espectroscòpiques estan d'acord amb les proposades.²⁹

R_f EtOAc/Hexà (4:6) : 0.21; **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz) δ in ppm : 7.25 (appd, J_{orto-meta} = 8.7 Hz, 2H, H_{orto}), 6.87 (appd, J_{meta-orto} = 8.7 Hz, 2H, H_{meta}), 5.78 (dt, J_{H3-H2} = 11.2 Hz, J_{H3-H4} = 6.1 Hz, J_{H3-H1} = 1.1 Hz, 1H, H₃), 5.70 (dt, J_{H2-H3} = 11.2 Hz, J_{H2-H1} = 6.3 Hz, J_{H2-H4} = 1.2 Hz, 1H, H₂), 4.44 (s, 2H, CH₂Ar), 4.12 (d, J_{H4-H3} = 6.1 Hz, 2H, H₄), 4.04 (dd, J_{H1-H2} = 6.1, J_{H1-H3} = 1.1 Hz, 2H, H₁), 3.79 (s, 3H, H_{OCH3}), 2.57 (bs, 1H, OH). **¹³C RMN** (CDCl₃, 100.6 MHz) δ in ppm : 159.3 (C_{para}), 132.5 (C₃), 129.9 (C_{ipso}), 129.6 (C_{orto}), 128.1 (C₂), 113.9 (C_{meta}), 72.1 (CH₂Ar), 65.4 (C₁), 58.6 (C₄), 55.3 (C_{OCH3}).

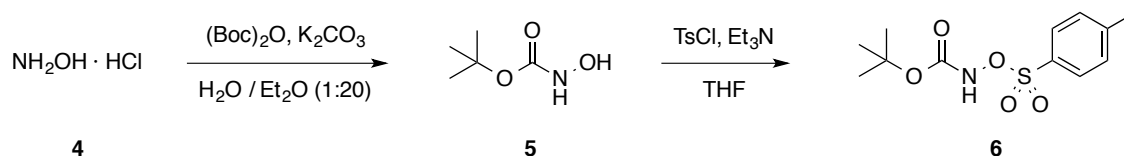
(E)-4-(p-metoxibenziloxi)2-butenal (**3**)¹⁷



En un matràs de fons rodó de 250 mL, assecat a l'estufa, va dissoldre's el clorur d'oxal·lil (1.9 mL, 22.33 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (50 mL) sota argó. La solució va refredar-se a -78°C en el cryocool, i va addicionar-se gota a gota una solució de DMSO anhidre (3.2 mL, 44.66 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (9 mL). La solució va deixant-se agitant durant 20 minuts i, tot seguit, va afegir-se gota a gota el compost **2** (3.1 g, 14.89 mmol) dissolt en CH₂Cl₂ anhidre (3.5 mL) durant 5 minuts. Aquesta solució va deixant-se agitant durant 1h, quan va addicionar-se DIPEA (23.2 mL, 133.97 mmol) gota a gota. La mescla de reacció va deixar-se agitant 20 minuts a -78°C i, tot seguit, va deixar-se escalfar a temperatura ambient. La mescla de reacció va rentar-se amb HCl 1M (147.4 mL, 147.4 mmol) i va separar-se les dues fases. La fase orgànica va assecar-se amb Na₂SO₄, va filtrar-se i concentrar-se. El cru de reacció va utilitzar-se en la següent etapa sense purificar.

El cru de reacció del pas anterior va dissoldre's en CH₂Cl₂ (30 mL) i va afegir-se HCl / MeOH 1.25M (1 mL). La mescla de reacció va deixar-se agitant durant 2h. Tot seguit, es va neutralitzar amb NaHCO₃ (sat.) (40 mL), va separar-se la fase orgànica, aquesta va rentar-se amb NaCl (sat.) (15 mL), va assecar-se amb Na₂SO₄, es va filtrar i concentrar. El cru es va purificar per cromatografia flash en una columna de gel de sílice i es va eluir en EtOAc/Hexà (3:7) per donar el compost **3** (2.71g, 88% rendiment en dues etapes) com un oli groc.

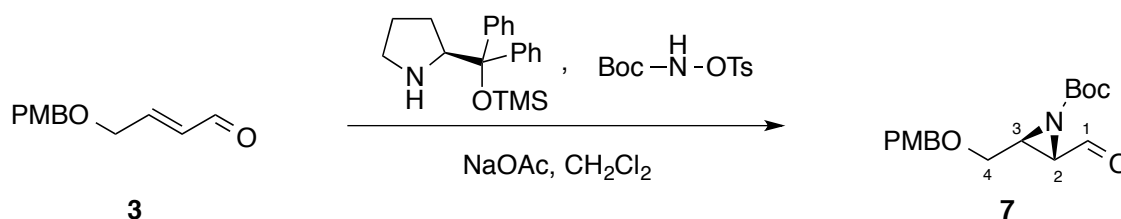
R_f EtOAc/Hexà (3:7): 0.24; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ in ppm : 9.57 (d, J_{H1-H3} = 7.9 Hz, 1H, H₁), 7.31 – 7.21 (m, 2H, H_{orto}), 6.92 – 6.79 (m, 3H, H_{meta} i H₃), 6.38 (ddt, J_{H2-H3} = 15.8 Hz, J_{H2-H1} = 7.9 Hz, J_{H2-H4} = 1.9 Hz, 1H, H₂), 4.52 (s, 2H, CH₂Ar), 4.25 (dd, J_{H4-H3} = 4.2 Hz, J_{H4-H2} = 1.9 Hz, 2H, H₄), 3.80 (s, 3H, H_{OCH3}). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ in ppm : 193.4 (C₁), 159.5 (C_{para}), 153.4 (C₃), 131.9 (C₂), 130.4 (C_{ipso}), 129.5 (C_{meta}), 114.0 (C_{orto}), 72.8 (CH₂Ar), 68.4 (C₄), 55.4 (C_{OCH3}).

(Tosiloxi)carbamat (6) de *terc*-butil ²⁵

En un matràs de fons rodó de 250 mL assecat a l'estufa, es va suspendre l'hidroclorur d'hidroxilamina **4** (4.08 g, 58.76 mmol) en Et_2O (39 mL) obert a l'aire. Tot seguit, es va afegir K_2CO_3 (2.70 g, 19.59 mmol), seguit d' H_2O (2.6 mL). La suspensió va deixar-se 1h agitant, i després, va refredar-se la solució a 0 °C en un bany d' H_2O -gel. A aquest suspensió, va afegir-se una solució de $(\text{Boc})_2\text{O}$ (9 mL, 39.18 mmol) en Et_2O (13 mL) gota a gota durant 10 minuts. La reacció va deixar-se escalfar fins a temperatura ambient i va deixar-se agitant 21h. Seguidament, la mescla de reacció va diluir-se amb H_2O (45 mL) i es van separar les dues fases. La capa aquosa va extreure's amb Et_2O (45 mL x 3). Les capes orgàniques combinades van rentar-se amb NaCl (sat.) (30 mL x 1), van assecar-se amb MgSO_4 , es van filtrar i concentrar. El cru de reacció va utilitzar-se en la següent etapa sense purificar.

El cru de reacció del pas anterior va dissoldre's en THF anhidre (40 mL) sota argó per donar una solució incolora. Després, va afegir-se el TsCl (5.31 g, 27.83 mmol) en una sola porció. La solució va refredar-se a 0°C en un bany d' H_2O -gel i va afegir-se Et_3N (4.1 mL, 29.29 mmol) gota a gota durant 5 minuts. La mescla de reacció va deixar-se agitant durant tot el cap de setmana. El precipitat blanquinós obtingut va filtrar-se i es va rentar amb THF (90 mL), i la solució groga pàl·lida va concentrar-se. L'oli groc resultant va dissoldre's en EtOAc (80 mL) i va rentar-se amb HCl 1M (100 mL). La fase aquosa va extreure's amb EtOAc (50 mL x 3), i les fases orgàniques combinades van rentar-se amb NaCl (sat.) (25 mL x 1), van assecar-se amb Na_2SO_4 , es van filtrar i concentrar. El cru de reacció va purificar-se per trituració amb ciclohexà (100 mL) per donar el compost **6** (4.6 g, 59% rendiment) com un sòlid blanquinós. Les dades espectroscòpiques estan d'acord amb les proposades.²⁵

R_f $\text{EtOAc}/\text{Hexà}$ (1:4): 0.21; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ in ppm : 7.92 – 7.85 (m, 2H, H_{orto}), 7.67 (s, 1H, $\text{H}_{\text{carbamate}}$), 7.39 – 7.33 (m, 2H, H_{meta}), 2.46 (s, 3H, $\text{H}_{\text{CH}_3\text{-Ts}}$), 1.30 (s, 9H, $\text{H}_{\text{t-Bu}}$). $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ in ppm: 154.2 ($\text{C}=\text{O}$), 146.1 (C_{ipso}), 130.6 (C_{para}), 129.8 (C_{orto}), 129.8 (C_{meta}), 84.0 (C_q t-Bu), 27.8 (CH_3 t-Bu), 21.9 ($\text{CH}_3\text{-Ts}$).

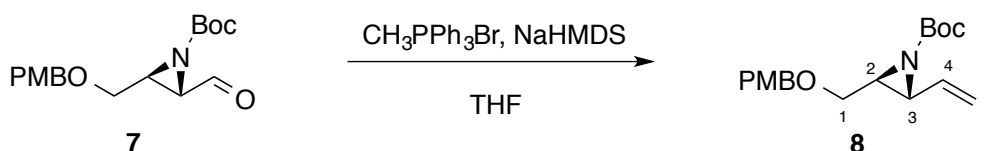
(2S,3S)-2-formil-3-((*p*-metoxibenziloxi)metil)aziridina-1-carboxilat de *terc*-butil (7)

En un matràs de fons rodó de 100 mL assecat a l'estufa, es va suspendre el *terc*-butil (tosiloxi)carbamat (1.76 g, 6.13 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (15 mL) obert a l'aire, donant una suspensió groga pàl·lida. A la suspensió, va afegir-se el catalitzador (332 mg, 1.02 mmol) dissolt en CH_2Cl_2 anhidre (5 mL). Després, va afegir-se NaOAc (1.51 g, 18.38

mmol) a la barreja de reacció d'una sola porció. Tot seguit, va addicionar-se el compost **3** (1.05 g, 5.10 mmol) dissolt en CH₂Cl₂ (5.5 mL). La reacció va deixar-se agitant durant 4.30 h. La mescla de reacció va diluir-se amb H₂O (20 mL) i van separar-se les dues fases. La fase aquosa va extreure's amb EtOAc (20 mL x 3). Les fases orgàniques combinades van rentar-se amb NaHCO₃ (sat.) (10 mL) i amb NaCl (sat.) (10 mL). Tot seguit, la fase orgànica va assecar-se amb Na₂SO₄, es va filtrar i concentrar. El cru de reacció es va purificar per cromatografia flash en una columna de gel de sílice i es va eluir amb Et₂O/Hexà (4:6) per donar el compost **7** (750 mg, 45% rendiment) com un oli groc.

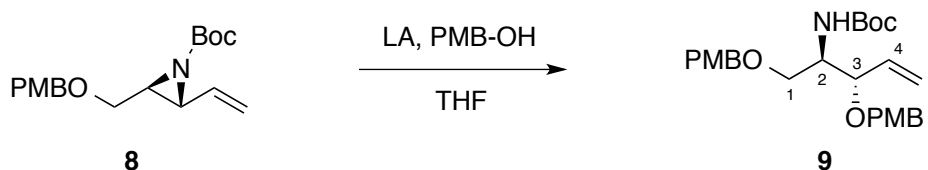
R_f Et₂O/Hexà (4:6): 0.15; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ in ppm: 9.15 (d, J_{H1-H2} = 5.0 Hz, 1H, H₁), 7.25 – 7.19 (m, 2H, H_{orto}), 6.91 – 6.82 (m, 2H, H_{meta}), 4.50 (d, J_{gem} = 11.6 Hz, 1H, CHH'Ar), 4.45 (d, J_{gem} = 11.6 Hz, 1H, CHH''Ar), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.70 (dd, J_{H4-H4'} = 11.1 Hz, J_{H4-H3} = 3.9 Hz, 1H, H₄), 3.65 (dd, J_{H4'-H4} = 11.1 Hz, J_{H4'-H3} = 3.9 Hz, 1H, H_{4'}), 3.19 (dd, J_{H2-H1} = 5.0 Hz, J_{H2-H3} = 2.7 Hz, 1H, H₂), 3.00 (td, J_{H3-H4} = 3.9 Hz, J_{H3-H2} = 2.7 Hz, 1H, H₃), 1.44 (s, 9H, H_{t-Bu}). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ in ppm: 196.0 (C₁), 159.5 (C_{para}), 158.3 (C=O), 129.5 (C_{ipso}), 129.5 (C_{orto}), 114.0 (C_{meta}), 82.6 (C_q t-Bu), 72.8 (CH₂Ar), 66.4 (C₄), 55.4 (OCH₃), 43.9 (C₂), 41.9 (C₃), 28.0 (CH₃ t-Bu).

(2S,3R)-2-((p-metoxibenziloxi)metil)-3-vinilaziridina-1-carboxilat de *terc*-butil (**8**)



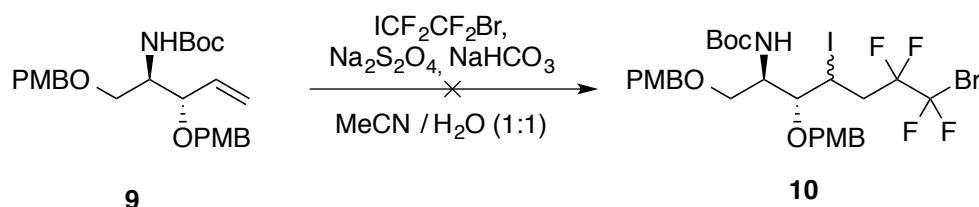
En un matràs de fons rodó de 100 mL assecat a l'estufa, es va suspendre el bromur de metiltrifenilfosfoni (819 mg, 2.29 mmol) en THF anhidre (14 mL) sota argó. Després, va afegir-se NaHMDS 1M en THF (2.3 mL, 2.29 mmol) gota a gota per donar una suspensió groga intensa. Al cap de 10 minuts, va afegir-se una solució del compost **7** (670 mg, 2.08 mmol) en THF anhidre (5.6 mL) gota a gota. La mescla de reacció va deixar-se agitant durant tot el cap de setmana. Seguidament, la mescla va concentrar-se, i el cru de reacció va purificar-se per cromatografia flash en una columna de gel de sílice i es va eluir amb EtOAc/Hexà (2:8) per donar el compost **8** (424 mg, 64 % rendiment) com un oli groc.

R_f EtOAc/Hexà (3:7) : 0.52; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ in ppm: 7.32 – 7.21 (m, 2H, H_{orto}), 6.91 – 6.83 (m, 2H, H_{meta}), 5.47 (dd, J_{H5-H4} = 16.8 Hz, J_{H5-H5'} = 1.9 Hz, 1H, H₅), 5.43 – 5.32 (m, 1H, H₄), 5.28 (dd, J_{H5'-H4} = 9.8 Hz, J_{H5'-H5} = 2.0 Hz, 1H, H_{5'}), 4.49 (s, 2H, CH₂Ar), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.66 (dd, J_{H1-H1'} = 11.0 Hz, J_{H1-H2} = 4.6 Hz, 1H, H₁), 3.55 (dd, J_{H1'-H1} = 11.0 Hz, J_{H1'-H2} = 4.6 Hz, 1H, H_{1'}), 2.96 (dd, J_{H3-H4} = 7.9 Hz, J_{H3-H2} = 3.1 Hz, 1H, H₃), 2.66 (td, J_{H2-H1} = 4.6 Hz, J_{H2-H3} = 3.1 Hz, 1H, H₂), 1.44 (s, 9H, H_{t-Bu}). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ in ppm: 160.2 (C_{para}), 159.3 (C=O), 133.8 (C₄), 130.0 (C_{ipso}), 129.5 (C_{orto}), 119.9 (C₅), 113.9 (C_{meta}), 81.4 (C_q t-Bu), 72.7 (CH₂Ar), 68.2 (C₁), 55.4 (OCH₃), 43.3 (C₃), 42.9 (C₂), 28.1 (CH₃ t-Bu).

((2R,3S)-1,3-bis(*p*-metoxibenziloxi)4-penten-2-il)carbamat de *tert*-butil (9)

En un matràs de fons rodó de 5 mL assecat a l'estufa, va dissoldre's el compost **8** (50 mg, 0.16 mmol) en THF anhidre (1 mL) sota argó per donar una solució incolora. La solució va refredar-se a 0°C en un bany d'H₂O-gel. Tot seguit, va afegir-se una solució d'alcohol *p*-metoxibenzílic (26 mg, 0.19 mmol) en THF anhidre (0.6 mL) gota a gota. Després, va afegir-se BF₃·OEt₂ (2 µL, 0.02 mmol) d'una sola porció. La mescla de reacció va deixar-se agitant durant 30 minuts, quan va afegir-se NaHCO₃ (sat.) (2 mL) i es va diluir amb H₂O (2 mL). La mescla va extreure's amb EtOAc (3 x 5 mL). Les fases orgàniques combinades van rentar-se amb NaCl (sat.) (5 mL), es va assecat amb Na₂SO₄, es van filtrar i concentrar. El cru de reacció va purificar-se per cromatografia flash en una columna de gel de sílice i es va eluir amb EtOAc/Hexà (1.5:8.5) per donar el compost **9** (23 mg, 33% rendiment) com un oli groc.

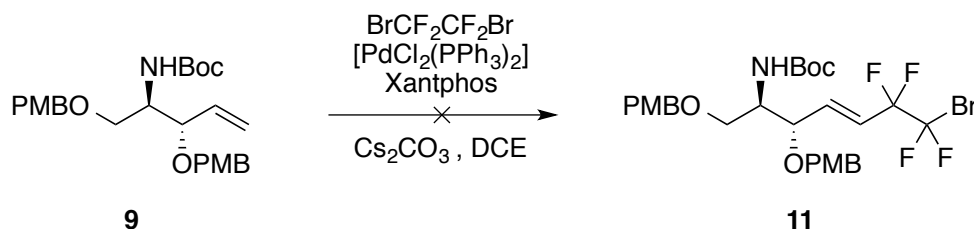
R_f EtOAc/Hexà (1.5 / 8.5) : 0.17; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ in ppm : 7.16 (m, 4H, H_{orto}), 6.90 – 6.80 (m, 4H, H_{meta}), 6.12 – 5.99 (m, 1H, H₄), 5.09 – 5.01 (m, 2H, H_{5'} i H₅), 4.93 (d, J_{NH-H2} = 9.6 Hz, 1H, H_{NH}), 4.66 (d, J_{gem} = 6.7 Hz, 1H, CH₂Ar), 4.62 (d, J_{gem} = 6.7 Hz, 1H, CH₂Ar), 4.43 (s, 2H, CH₂Ar), 4.05 (m, 1H, H₂), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.51 – 3.42 (m, 2H, H₁ i H₃), 3.36 (dd, J_{H1'-H1} = 10.0 Hz, J_{H1'-H2} = 3.1 Hz, 1H, H_{1'}), 1.45 (s, 9H, H_{t-Bu}). **¹³C NMR** (100.6 MHz, CDCl₃) δ in ppm : 159.4 (C_{para}), 158.4 (C_{para}), 155.9 (C=O), 139.6 (C₄), 133.7 (C_{ipso}), 129.7 (C_{orto}), 129.7 (C_{ipso}), 129.0 (C_{orto}), 116.2 (C₅), 114.3 (C_{meta}), 113.9 (C_{meta}), 94.8 (CH₂Ar), 79.4 (C_q t-Bu), 69.2 (CH₂Ar), 68.1 (C₁), 55.4 (OCH₃), 55.4 (OCH₃), 54.1 (C₂), 52.1 (C₃), 28.6 (CH₃ t-Bu).

((2R,3R)-7-bromo-6,6,7,7-tetrafluoro-4-iodo-1,3-bis(*p*-metoxibenziloxi)heptan-2-il)carbamat de *tert*-butil (10) ²⁷

En un matràs de fons rodó de 5 mL assecat a l'estufa, va suspendre's el compost **9** (25 mg, 0.05 mmol) en MeCN / H₂O (1:1) (0.8 mL) per donar una suspensió groga pàl·lida. La mescla va refredar-se a 0°C en el *cryocool*, i tot seguit, va afegir-se d'una sola porció 1-bromo-1,1,2,2-tetrafluoro-2-iodoetà (10 µL, 0.06 mmol), Na₂S₂O₄ (5 mg, 0.03 mmol) i el NaHCO₃ (2 mg, 0.03 mmol). La mescla de reacció va deixar-se agitant a 4 °C durant 24h. La anàlisi per CCP a t = 24h va mostrar que cap reacció havia tingut lloc. Va afegir-se Na₂S₂O₄ (5 mg, 0.05 mmol) i la mescla va deixar-se agitant 24h. La anàlisi per CCP a t = 48h va mostrar que cap reacció havia tingut lloc. La mescla de reacció va escalfar-se a temperatura ambient, i va deixar-se agitant 72h. Tot seguit, va

diluir-se amb H₂O i va extreure's amb EtOAc. Les fases orgàniques combinades van rentar-se amb NaCl (sat.), van assecar-se amb Na₂SO₄, es van filtrar i concentrar. La anàlisi de RMN de ¹H del cru de la reacció va mostrar que cap reacció havia tingut lloc.

((2*R*,3*S*,*E*)-7-bromo-6,6,7,7-tetrafluoro-1,3-bis(*p*-metoxibenziloxi)4-hepten-2-il)carbamat de *terc*-butil (11**)**²⁸



En un vial, va afegir-se una solució de [PdCl₂(PPh₃)₂] (2 mg, 0.003 mmol) en DCE anhidre (0.1 mL) sota argó. Després, va afegir-se una solució de Xantphos (4 mg, 0.01 mmol) en DCE anhidre (0.1 mL). Tot seguit, va afegir-se el Cs₂CO₃ (43 mg, 0.13 mmol) d'una sola porció, i seguidament, va afegir-se 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetrafluoroetà (8 µL, 0.07 mmol). Per últim, va afegir-se una solució del compost **9** (30 mg, 0.07 mmol) en DCE anhidre (0.45 mL). La mescla de reacció va escalfar-se a 80°C en un bany d'oli, i va deixar-se agitant 24h. La mescla de reacció va diluir-se amb EtOAc, i va filtrar-se a través de celita. El cru de reacció va sotmetre's a una anàlisi de ¹H RMN, el qual va mostrar que cap reacció havia tingut lloc.

7. CONCLUSIONS

The most relevant conclusions that can be drawn from the present work are summarised as follows:

- The social implication of the novel sphingosine analogue is evident due to the potential anticancer activity of the target compound.
- The protection of *cis*-2-buten-1,4-diol was poorly selective towards the monoprotected product. Switching to a less basic base might enhance this selectivity outcome.
- Although isomerization using HCl/MeOH of the *cis* alkene intermediate after Swern oxidation lead to an impure product, the impurities could be removed along the synthetic pathway. Nonetheless, to improve the yield and simplicity of the process, the acidic wash performed to neutralise DIPEA ought to be performed with a larger excess of HCl to isomerise the product more readily during the workup, and thus avoid undergoing an extra isomerization step.
- The absolute configuration of the product of the asymmetric aziridination using (*S*)-2-(diphenyl(trimethylsilyl)oxy)methylpyrrolidine must be determined, as the right enantiomer is paramount to obtain a biologically active molecule.
- Swern oxidation and Wittig olefination have been undergone with satisfactory results.
- Nucleophilic ring opening of the vinylaziridine has been achieved in poor yields, due to cleavage of Boc group. A further screening study needs to be performed to find the optimal conditions for this chemical transformation.
- Free-radical addition using Na₂S₂O₄ and Heck reaction have failed for the moment as a way to introduce the desired fluorinated fragment. Extensive screening of conditions of the aforementioned reactions should be performed.

As an overall conclusion, it could be thus said that the synthetic pathway for the synthesis of a novel tetrafluorinated sphingosine analogue, in view to obtain an active sphingosine kinase inhibitor, has been explored up to step 6. The synthesis of the terminal alkene intermediate, from which to explore the introduction of the tetrafluorinated fragment, has been achieved in a 4% overall yield, thus providing a synthetic methodology to explore the introduction of the tetrafluoroethylene fragment.

8. BIBLIOGRAFIA

- (1) (a) Hannun, Y. A.; Obeid, L. M. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2008**, *9*, 139–150. (b) Ponnusamy, S.; Meyers-Needham, M.; Senkal, C. E.; Saddoughi, S. A.; Sentelle, D.; Selvam, S. P.; Salas, A.; Ogretmen, B. *Future Oncol.* **2010**, *6*, 1603–1624. (c) Bartke, N.; Hannun, Y. A. *J. Lipid Res.* **2009**, *50 Suppl*, S91–S96. (d) Merrill, A. H. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6387–6422.
- (2) (a) Spiegel, S.; Milstien, S. *Nat. Rev. Immunol.* **2011**, *11*, 403–415. (b) Strub, G. M.; Maceyka, M.; Hait, N. C.; Milstien, S.; Spiegel, S. *Adv. Exp. Med. Biol.* **2010**, *688*, 141–155. (c) Graf, C.; Klumpp, M.; Habig, M.; Rovina, P.; Billich, A.; Baumruker, T.; Oberhauser, B.; Bornancin, F. *Mol. Pharmacol.* **2008**, *74*, 925–932. (d) Chi, H. *Trends Pharmacol. Sci.* **2011**, *32*, 16–24.
- (3) Plano, D.; Amin, S.; Sharma, A. K. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5509–5524.
- (4) (a) Pyne, N. J.; Pyne, S. *Nat. Rev. Cancer* **2010**, *10*, 489–503. (b) Gault, C. R.; Obeid, L. M. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **2011**, *46*, 342–351. (c) Salas, A.; Ponnusamy, S.; Senkal, C. E.; Meyers-Needham, M.; Selvam, S. P.; Saddoughi, S. A.; Apohan, E.; Sentelle, R. D.; Smith, C.; Gault, C. R.; Obeid, L. M.; El-Shewy, H. M.; Oaks, J.; Santhanam, R.; Marcucci, G.; Baran, Y.; Mahajan, S.; Fernandes, D.; Stuart, R.; Perrotti, D.; Ogretmen, B. *Blood* **2011**, *117*, 5941–5952. (d) Shirai, K.; Kaneshiro, T.; Wada, M.; Furuya, H.; Bielawski, J.; Hannun, Y. A.; Obeid, L. M.; Ogretmen, B.; Kawamori, T. *Cancer Prev. Res.* **2011**, *4*, 454–462. (e) Vadas, M.; Xia, P.; McCaughan, G.; Gamble, J. *Biochim. Biophys.* **2008**, *1781*, 442–447.
- (5) (a) Beckham, T. H.; Cheng, J. C.; Marrison, S. T.; Norris, J. S.; Liu, X. *Adv. Cancer Res.* **2013**, *117*, 1–36. (b) Truman, J.-P.; García-Barros, M.; Obeid, L. M.; Hannun, Y. A. *Biochim. Biophys. Acta* **2014**, *1841*, 1174–1188. (c) García-Barros, M.; Coant, N.; Truman, J.-P.; Snider, A.J.; Hannun, Y.A. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lip.* **2014**, *1841*, 773–782. (d) Rao, R. P.; Vaidyanathan, N.; Rengasamy, M.; Mammen Oommen, A.; Somaiya, N.; Jagannath, M. R. *J. Lipids*, **2013**, 178910. (e) Adan-Gokbulut, A.; Kartal-Yandim, M.; Iskender, G.; Baran, Y. *Curr. Med. Chem.* **2013**, *20*, 108–122. (f) Santos, C.R.; Schulze, A. *FEBS Journal* **2012**, *279*, 2610–2623. (g) Kolesnick, R. *J. Clin. Inv.* **2002**, *110*, 3–8. (h) Giussani, P.; Tringali, C.; Riboni, L.; Viani, P.; Venerando, B. *Int. J. Mol. Sci.* **2014**, *15*, 4356–4392. (i) Ponnusamy, S.; Meyers-Needham, M.; Senkal, C. E.; Saddoughi, S. A.; Sentelle, D.; Selvam, S. P.; Salas, A.; Ogretmen, B. *Future Oncol.* **2010**, *6*, 1603–1624.
- (6) (a) Gustin, D. J.; Li, Y.; Brown, M. L.; Min, X.; Schmitt, M. J.; Wanska, M.; Wang, X.; Connors, R.; Johnstone, S.; Cardozo, M.; Cheng, A. C.; Jeffries, S.; Franks, B.; Li, S.; Shen, S.; Wong, M.; Wesche, H.; Xu, G.; Carlson, T. J.; Plant, M.; Morgenstern, K.; Rex, K.; Schmitt, J.; Coxon, A.; Walker, N.; Kayser, F.; Wang, Z. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 4608–4616. (b) Wang, Z.; Min, X.; Xiao, S.-H.; Johnstone, S.; Romanow, W.; Meininger, D.; Xu, H.; Liu, J.; Dai, J.; An, S.; Thibault, S.; Walker, N. *Structure* **2013**, *21*, 798–809.
- (7) (a) Yoshimitsu, Y.; Oishi, S.; Miyagaki, J.; Inuki, S.; Ohno, H.; Fujii, N. *Bioorganic Med. Chem.* **2011**, *19*, 5402–5408. (b) Kono, K.; Tanaka, M.; Ogita, T.; Kohama, T. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 759–764. (c) Park, M. T.; Kang, J. A.; Choi, J. A.; Kang, C. M.; Kim, T. H.; Bae, S.; Kang, S.; Kim, S.; Choi, W. I.; Cho, C. K.; Chung, H. Y.; Lee, Y. S.; Lee, S. J. *Clin. Cancer Res.* **2003**, *9*, 878–885. (d) Kono, K.; Tanaka, M.; Ogita, T.; Hosoya, T.; Kohama, T. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 459–466.

- (8) French, K. J.; Schrecengost, R. S.; Lee, B. D.; Zhuang, Y.; Smith, S. N.; Eberly, J. L.; Yun, J. K.; Smith, C. D. *Cancer Res.* **2003**, *63*, 5962–5969.
- (9) (a) Symolon, H.; Bushnev, A.; Peng, Q.; Ramaraju, H.; Mays, S. G.; Allegood, J. C.; Pruett, S. T.; Sullards, M. C.; Dillehay, D. L.; Liotta, D. C.; Merrill, A. H. *Mol. Cancer Ther.* **2011**, *10*, 648–657. (b) Mathews, T. P.; Kennedy, A. J.; Kharel, Y.; Kennedy, P. C.; Nicoara, O.; Sunkara, M.; Morris, A. J.; Wamhoff, B. R.; Lynch, K. R.; MacDonald, T. L. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2766–2778.
- (10) (a) De Jonghe, S.; Van Overmeire, I.; Poulton, S.; Hendrix, C.; Busson, R.; Van Calenbergh, S.; De Keukeleire, D.; Spiegel, S.; Herdewijn, P. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 3175–3180. (b) Sharma, A. K. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2011**, *21*, 807–812. (c) Brinkmann, V.; Davis, M. D.; Heise, C. E.; Albert, R.; Cottens, S.; Hof, R.; Bruns, C.; Prieschl, E.; Baumruker, T.; Hiestand, P.; Foster, C. A.; Zollinger, M.; Lynch, K. R. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 21453–21457.
- (11) Wang, Z.; Min, X.; Xiao, S.-H.; Johnstone, S.; Romanow, W.; Meininger, D.; Xu, H.; Liu, J.; Dai, J.; An, S.; Thibault, S.; Walker, N. *Structure* **2013**, *21*, 798–809.
- (12) (a) Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8315–8359. (b) Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881–1886.
- (13) Vesely, J.; Ibrahim, I.; Zhao, G.-L.; Rios, R.; Córdova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 778–781.
- (14) Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis: Fourth Edition*; Wiley: Estats Units, 2007.
- (15) Weissermel, K.; Arpe, H.J. *Química Orgánica Industrial*; Reverte: Barcelona, 1981.
- (16) Mancuso, A. J.; Huang, S.-L.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480–2482.
- (17) Ghosh, A. K.; Li, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4164–4167.
- (18) Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651–1660.
- (19) (a) Franzén, J.; Marigo, M.; Fielenbach, D.; Wabnitz, T. C.; Kjærsgaard, A.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296–18304. (b) Dinér, P.; Kjærsgaard, A.; Lie, M. A.; Jørgensen, K. A. *Chem. - A Eur. J.* **2008**, *14*, 122–127. (c) Zhao J. Q.; Gan L. H. , *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *16*, 2661–2665.
- (20) Schmid, M. B.; Zeitler, K.; Gschwind, R. M. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1793–1803.
- (21) (a) Seebach, D.; Grošelj, U.; Badine, D. M.; Schweizer, W.B.; Beck, A. K. *Helv. Chim. Acta.* **2008**, *91*, 1999–2034; (b) Grošelj, U.; Seebach, D.; Badine, D. M.; Schweizer, W. B.; Beck, A. K.; Krossing, I.; Klose, P.; Hayashi, Y.; Uchimaru, T. *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 1225–1259.
- (22) Pham, V. T.; Joo, J. E.; Tian, Y. S.; Oh, C. Y.; Ham, W. H. *Arch Pharm Res.* **2007**, *30*, 22–27.
- (23) Ripin, D.H.; Evans, D.A. Evans pKa table.
http://evans.rc.fas.harvard.edu/pdf/evans_pKa_table.pdf (data de consulta 21 maig 2016).
- (24) Byrne, P. A.; Gilheany, D. G. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 6670–6696.
- (25) Molnár, I. G.; Tanzer, E. M.; Daniliuc, C.; Gilmour, R. *Chem.- A Eur. J.* **2014**, *20*, 794–800.

- (26) Hu, X. E. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 2701–2743.
- (27) Timofte, R. S.; Lindau, B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3673–3676.
- (28) Feng, Z.; Min, Q. Q.; Zhao, H. Y.; Gu, J. W.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1270–1274.
- (29) Aldrich, L. N.; Berry, C. B.; Bates, B. S.; Konkol, L. C.; So, M.; Lindsley, C. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *20*, 4215–4218.

ANNEX A^{a, b}

Per tal d'escollir un sistema d'elució correcte, s'escull un sistema de dissolvents que separi clarament els compostos i que deixi el compost d'interès en un R_f de 0.35-0.25. Si els components a separar estan més a prop en la CCP de R_f 0.15, l'augment de la resolució es pot aconseguir mitjançant l'ús d'una columna més llarga, o alternativament, utilitzant un sistema de dissolvents menys polar.

El diàmetre de la columna pot escollir-se a partir de la quantitat de mostra a purificar i a partir del ΔR_f dels compostos a separar. Juntament amb el diàmetre de la columna, també pot saber-se el volum de cada fracció amb la mateixa informació (Taula A.1).

Taula A.1. Relació entre el pes de la mostra i el ΔR_f amb el diàmetre i el volum de cada fracció

Diàmetre (mm)	Pes de la mostra (mg)		Volum fracció (mL)
	$\Delta R_f \geq 0.2$	$\Delta R_f \geq 0.1$	
10	100	40	5
20	400	160	10
30	900	360	20
40	1600	600	30
50	2500	1000	50

Per últim, l'alçada de la fase estacionària en la columna s'escull a partir de les dades del pes de la mostra i el ΔR_f dels compostos a separar. Aquest ΔR_f dels compostos a separar pot correlacionar-se amb els grams de fase estacionària tal com s'indica a la taula A.2:

Taula A.2. Relació entre ΔR_f i els grams de fase estacionària.

ΔR_f	Relació Fase estacionària: Mostra
≥ 0.35	20 : 1
≥ 0.25	30 : 1
≥ 0.15	50 : 1
< 0.15	100 : 1

Considerant que la fase estacionària és gel de sílice, pot saber-se el volum de gel de sílice que s'utilitzarà a la columna a partir de la seva densitat, $\rho_{\text{sílice}}$, la qual s'aproxima a 0.5 g/mL, els grams de mostra, w_{mostra} , i la relació entre la fase estacionària i els grams de mostra, $r_{\text{sílice/mostra}}$, trobada a partir de la taula A.2, emprant l'equació A-1.

$$V_{\text{sílice}} = \frac{w_{\text{mostra}} \cdot r_{\text{sílice/mostra}}}{\rho_{\text{sílice}}} = \frac{w_{\text{mostra}} \cdot r_{\text{sílice/mostra}}}{0.5} \quad (\text{A-1})$$

^a Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. J. *Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923–2925.

^b Leonard, J.; Lygo, B.; Procter, G. *Advanced Practical Organic Chemistry*; CRC Press: India, 2013

Un cop es coneix $V_{sílice}$, l'alçada de la fase estacionària, h , pot calcular-se utilitzant l'expressió matemàtica del volum d'un cilindre (Equació A-2), la qual requereix conèixer el diàmetre de la columna, d , el qual pot trobar-se a la taula A.1, i el volum de gel de sílice, $V_{sílice}$ calculat anteriorment mitjançant l'expressió A1.

$$h = \frac{V_{sílice}}{\pi \cdot \left(\frac{d}{2}\right)^2} \quad (\text{A-2})$$

ANNEX B

El càlcul econòmic s'ha dividit en 3 apartats, els quals eren els més influents en el preu de cada etapa.

En primer lloc, s'ha calculat el preu dels reactius i dissolvents necessaris per a preparar la reacció. El preu d'aquests s'ha trobat en la pàgina web del proveïdor o en la factura corresponent.

En segon lloc, el preu de la purificació té en compte el volum de dissolvent estimat en cada cas i els grams de gel de sílice utilitzats. Els grams de gel de sílice utilitzats s'han calculat a partir de l'alçada de gel de sílice en la columna, h , i el diàmetre de la columna, d , utilitzant la expressió matemàtica del volum d'un cilindre. Un cop se sap $V_{sílice}$, poden aïllar-se els grams de gel de sílice, $w_{sílice}$, amb la densitat del gel de sílice, $\rho_{sílice}$, la qual s'aproxima a 0.5 g/mL.

$$V_{sílice} = \pi \cdot \left(\frac{d}{2}\right)^2 \cdot h \quad (\text{B-1})$$

$$w_{sílice} = V_{sílice} \cdot \rho_{sílice} = V_{sílice} \cdot 0.5 \quad (\text{B-2})$$

Pel que fa al volum de dissolvent utilitzat en cada separació cromatogràfica, pot dividir-se en dues parts: l'utilitzat en preparar la columna cromatogràfica, i l'utilitzat en eluir la mostra. En el primer cas, s'ha aproximat que el volum de dissolvent que s'utilitza és l'equivalent en omplir una alçada de 50 cm de la columna (les columnes solen tenir 60 cm d'alçada). Per tant, el volum utilitzat, V_1 , ve donat per la següent expressió:

$$V_1 = \pi \cdot \left(\frac{d}{2}\right)^2 \cdot h = \pi \cdot \left(\frac{d}{2}\right)^2 \cdot 50 \quad (\text{B-3})$$

En el segon cas, el volum d'eluent utilitzat pot correlacionar-se amb l' R_f del compost més polar, de manera que, com el front del dissolvent té sempre R_f igual a 1, les vegades necessàries que requereix l'eluent per eluir el compost més polar és $1/R_f$. Per tant, sabent el diàmetre de la columna, d , i l'alçada de fase estacionària, h_{est} , pot saber-se el mínim volum d'eluent per eluir el compost més polar, $V_{mínim}$.

$$V_{mínim} = \frac{1}{R_f} \cdot \left[\pi \cdot \left(\frac{d}{2}\right)^2 \cdot h_{est} \right] \quad (\text{B-4})$$

No obstant això, existeixen diversos fenòmens que fan que els pics s'eixamplin, el que fa que sigui necessari un volum extra d'eluent. Per tal de quantificar aquest efecte, s'ha escollit arbitràriament un excés del 30% respecte el mínim volum necessari per eluir el compost més polar, $V_{mínim}$. Fent aquesta suposició, el volum utilitzant en l'elució dels compostos, V_2 , pot calcular-se amb la següent expressió:

$$V_2 = 1.3 \cdot V_{mínim} \quad (\text{B-5})$$

Un cop se sap el volum necessari per preparar la columna cromatogràfica, V_1 , i el volum d'eluent, V_2 , i donat que el sistema d'elució sol estar format per dos dissolvents, pot calcular-se el volum gastat de cada dissolvent. Per tal de calcular-ho, si es defineix prèviament la fracció volumètrica de cada dissolvent, f_{polar} i f_{apolar} , el volum utilitzat del dissolvent polar, V_{polar} , i del dissolvent apolar, V_{apolar} , pot trobar-se de la següent manera:

$$f_{polar} = \frac{\text{proporció polar}}{(\text{proporció polar} + \text{proporció apolar})} \quad (\text{B-6})$$

$$f_{apolar} = \frac{\text{proporció apolar}}{(\text{proporció polar} + \text{proporció apolar})} \quad (\text{B-7})$$

$$V_{polar} = f_{polar} \cdot (V_1 + V_2) \quad (\text{B-8})$$

$$V_{apolar} = f_{apolar} \cdot (V_1 + V_2) \quad (\text{B-9})$$

Per últim, també s'ha considerat el preu corresponents a les anàlisis de ressonància magnètica nuclear que van realitzar-se a les diferents mostres. El temps de cada anàlisi és bastant aproximat segons el nombre, el tipus d'experiment o de la quantitat de mostra disponible. Generalment, s'ha considerat que la caracterització del compost (^1H , ^{13}C , gCOSY i gHSQC) ha tardat 30 minuts, mentre que experiments puntuals han tardat 10-15 minuts, tot i que en casos amb poca mostra, l'experiment de RMN de ^{13}C pot haver tardat més d'una hora.

El balanç econòmic de la reacció de protecció es mostra desglossat a la taula B.1.. Pot observar-se que el reactiu més car d'aquesta etapa és el clorur de *p*-metoxibenzil, i que la purificació va suposar el percentatge més elevat respecte el cost total.

Taula B.1. Balanç econòmic de la reacció de protecció.

REACCIÓ					
Substància	Preu (€/g o €/mL)	Quantitat (g o mL)	Cost (€)	% Individual	% Respecte Total
Cis-2-buten- 1,4-diol	0,7440	4,00 g	2,98	13,7	
Clorur de <i>p</i> - metoxibenzil	1,6800	10,40 g	17,47	80,2	28,6
TBAI	0,3610	1,85 g	0,67	3,1	
NaH	0,3470	1,91 g	0,66	3,0	
THF	0,0120	90,80 mL	1,09	5,0	
PURIFICACIÓ					
Gel de sílice	0,0278	540 g	15,03	27,6	
EtOAc	0,0071	2340 mL	16,68	30,6	68,0
Hexà	0,0065	3510 mL	22,78	41,8	

Continuació Taula B.1

ESPECTROSCÒPIA				
Tècnica	€/min	Temps (min)	Cost (€)	% Respecte Total
RMN	0,0917	30	2,75	3,4
TOTAL			80,11€	100,0

El balanç econòmic de la reacció d'oxidació de Swern i la posterior isomerització de l'alqué es mostra desglossat a la taula B.2. Anàlogament a l'etapa anterior, la purificació ha resultat ser més cara que els reactius de la reacció. D'entre els reactius, tot i que el clorur d'oxalil és el més car, la DIPEA resulta ser el reactiu amb més pes econòmic, degut al gran excés afegit.

Taula B.2. Balanç econòmic de la reacció de Swern / Isomerització.

REACCIÓ					
Substància	Preu (€/g o €/mL)	Quantitat (g o mL)	Cost (€)	% Individual	% Respecte Total
Clorur d'oxalil	1,6600	2,83 g	4,70	37,5	
DMSO	0,5920	3,20 mL	1,88	15,0	
CH ₂ Cl ₂	0,0027	92,50 mL	0,25	2,0	
DIPEA	0,2460	23,20 mL	5,70	45,5	24,0
HCl/MeOH	0,4620	1,00 mL	0,46	3,7	
PURIFICACIÓ					
Gel de sílice	0,0278	304 g	8,46	22,8	
EtOAc	0,0071	1.289 mL	9,19	24,7	68,4
Hexà	0,0065	3.009 mL	19,53	52,5	
ESPECTROSCÒPIA					
Tècnica	€/min	Temps (min)	Cost (€)	% Respecte Total	
RMN	0,0917	45	4,13	7,6	
TOTAL			54,32€	100,0	

El balanç econòmic de la síntesi del tosiloxicarbamat de *terc*-butil es mostra desglossat a la taula B.3. Pot observar-se, contràriament a les etapes anteriors, que el cost de la

purificació ha disminuït notablement en utilitzar la trituració en lloc d'una purificació per columna cromatogràfica. Pel que fa als reactius, cal destacar el dicarbonat de di-*tert*-butil i el clorur de tosil com els reactius més cars.

Taula B.3. Balanç econòmic de la síntesi del tosiloxicarbamat de *tert*-butil.

REACCIÓ					
Substància	Preu (€/g o €/mL)	Quantitat (g o mL)	Cost (€)	% Individual	% Respecte Total
NH ₂ OH·HCl	0,6100	4,08 g	2,49	15,0	
(Boc) ₂ O	1,0560	8,55 g	9,03	54,5	
K ₂ CO ₃	0,0484	2,70 g	0,13	0,8	75,3
Et ₂ O	0,0148	52,00 mL	0,77	4,6	
TsCl	1,0600	5,31 g	5,63	34,0	
Et ₃ N	0,1100	4,80 mL	0,45	2,7	
THF	0,0120	40,00 mL	0,48	2,9	
PURIFICACIÓ					
Ciclohexà	0,0349	100 mL	3,49		13,8
ESPECTROSCÒPIA					
Tècnica	€/min	Temps (min)	Cost (€)		% Respecte Total
RMN	0,0917	30	2,75		10,9
TOTAL			25,21€		100,0

En comparació amb el reactiu comercial de Sigma Aldrich, en el que 5 grams costen 207€, aquesta síntesi ha resultat en un estalvi del 86.8%, i s'han estalviat 179.60€.

$$\text{€ estalviats} = 207.00\text{€} - \frac{5\text{ g}}{4.6\text{ g}} \cdot 25.21\text{€} = 179.60\text{€} \quad (\text{B-10})$$

$$\% \text{ estalviat} = \frac{179.60}{207.00} \cdot 100 = 86.8\% \quad (\text{B-11})$$

El balanç econòmic de l'aziridinació asimètrica es mostra desglossat a la taula B.4. Per tal de simplificar, el preu del catalitzador s'ha considerat que fos igual al del reactiu comercial, donat a què la síntesi d'aquest s'havia portat a terme sense seguir un control del cost de les separacions cromatogràfiques. En el balanç, pot observar-se que el catalitzador és el reactiu més car amb diferència, tot i que la purificació cromatogràfica segueix sent l'etapa més cara. També cal destacar que el canvi de l'EtOAc per Et₂O encareix la purificació.

Taula B.4. Balanç econòmic de la reacció d'aziridiniació asimètrica.

REACCIÓ					
Substància	Preu (€/g o €/mL)	Quantitat (g o mL)	Cost (€)	% Individual	% Respecte Total
Catalitzador	83,7000	0,33 g	27,79	99,7	
NaOAc	0,0260	1,51 g	0,04	0,1	42,3
CH ₂ Cl ₂	0,0027	25,50 mL	0,07	0,2	
PURIFICACIÓ					
Gel de sílice	0,0278	285 g	7,93	22,4	
Et ₂ O	0,0148	1122 mL	16,61	46,8	53,5
Hexà	0,0065	1683 mL	10,92	30,8	
ESPECTROSCÒPIA					
Tècnica	€/min	Temps (min)	Cost (€)		% Respecte Total
RMN	0,0917	30	2,75		4,2
TOTAL			66,11€		100,0

El balanç econòmic de la reacció de Wittig es mostra desglossat a la taula B.5. En aquesta etapa, la qual s'ha realitzat amb menys quantitat de material de partida, pot apreciar-se que la caracterització per RMN comença a tenir més pes en el cost total de l'etapa, i també que la purificació cromatogràfica segueix sent la més influent en el preu final. Pel que fa als reactius, la NaHMDS ha resultat ser el reactiu més car.

Taula B.5. Balanç econòmics de la reacció de Wittig.

REACCIÓ					
Substància	Preu (€/g o €/mL)	Quantitat (g o mL)	Cost (€)	% Individual	% Respecte Total
CH ₃ PPh ₃ Br	0,4800	0,82 g	0,39	17,2	
NaHMDS	0,7500	2,30 mL	1,73	75,5	23,6
THF	0,0120	14,00 mL	0,17	7,3	
PURIFICACIÓ					
Gel de sílice	0,0278	31 g	0,87	18,7	
EtOAc	0,0071	114 mL	0,81	17,5	48,0
Hexà	0,0065	457 mL	2,97	63,8	

Continuació Taula B.5

ESPECTROSCÒPIA				
Tècnica	€/min	Temps (min)	Cost (€)	% Respecte Total
RMN	0,0917	30	2,75	28,4
TOTAL			9,68€	100,0

El balanç econòmic de la cinquena etapa es mostra desglossat a la taula B.6. Cal destacar el preu del Yb(OTf)₃, el qual és el reactiu més car amb diferència, i el preu dels experiments de RMN, els quals han costat més temps, sobretot pel temps d'adquisició necessitat per l'espectre de ¹³C, a causa de la poca quantitat de mostra disponible.

Taula B.6. Balanç econòmic de la reacció d'apertura de l'aziridina.

REACCIÓ					
Substància	Preu (€/g o €/mL)	Quantitat (g o mL)	Cost (€)	% Individual	% Respecte Total
BF ₃ ·OEt ₂	0,6000	0,021 mL	0,01	0,4	
Yb(OTf) ₃	35,4000	0,097 g	3,43	97,4	12,0
PMB-OH	0,2610	0,078 g	0,02	0,6	
THF	0,0120	4,8 mL	0,06	1,6	
PURIFICACIÓ					
Gel de sílice	0,0278	35 g	0,97	9,1	
EtOAc	0,0071	225 mL	1,60	14,9	36,6
Hexà	0,0065	1260 mL	8,18	76,0	
ESPECTROSCÒPIA					
Tècnica	€/min	Temps (min)	Cost (€)	% Respecte Total	
RMN	0,0917	165	15,13	51,4	
TOTAL			29,41€	100,0	

El balanç econòmic de l'acoblament radicalari es mostra desglossat a la taula B.7. D'entre els reactius, cal destacar el cost del 1-bromo-1,1,2,2-tetrafluoro-2-iodoetà, i un

cop més els experiments de RMN són els que tenen més influència en el preu de la etapa quan es parteix de poca quantitat de material de partida.

Taula B.7. Balanç econòmic de la l'acoblament radicalari.

REACCIÓ					
Substància	Preu (€/g o €/mL)	Quantitat (g o mL)	Cost (€)	% Individual	% Respecte Total
ICF ₂ CF ₂ Br	10,0400	0,148 g	1,49	70,5	
Na ₂ S ₂ O ₄	0,5800	0,010 g	0,01	0,3	
MeCN	0,0915	0,500 mL	0,05	2,2	
[PdCl ₂ (PPh ₃) ₂]	49,4000	0,002 g	0,10	4,7	27,7
Xantphos	46,6000	0,004 g	0,19	8,8	
BrCF ₂ CF ₂ Br	6,4000	0,017 g	0,11	5,2	
Cs ₂ CO ₃	3,5200	0,043 g	0,15	7,2	
DCE	0,0392	0,650 mL	0,03	1,2	
ESPECTROSCÒPIA					
Tècnica	€/min	Temps (min)	Cost (€)		% Respecte Total
RMN	0,0917	60	5,50		72,3
TOTAL			7,61€		100,0

Les conclusions més rellevants de l'apartat econòmic d'aquest treball són les següents:

- La purificació per cromatografia en columna ha estat sempre l'etapa amb més transcendència econòmica. D'altra banda, la trituració ha demostrat disminuir els costos de la purificació significativament.
- Els catalitzadors o reactius molt específics són comparativament més cars que els dissolvents, les sals inorgàniques i altres substàncies orgàniques freqüents.
- Les reaccions que requereixen l'optimització de les condicions solen necessitar un ampli ventall d'experiments de RMN, els quals tindran bastanta influència en el preu final.
- El cost final d'aquest projecte s'ha estimat ser de 272,45€.

ANNEX C