

Título: SÍNTESIS Y REACTIVIDAD EN PROCESOS DE METÁTESIS DE SISTEMAS AZABICICLO [2.2.N] SUSTITUIDOS EN POSICIÓN CABEZA DE PUENTE

Nombre: CARRERAS PÉREZ-ARADROS, JAVIER

Universidad: Universidad de la Rioja

Departamento: Química

Fecha de lectura: 05/02/2010

Programa de doctorado: QUÍMICA

Dirección:

- > **Director:** ALBERTO AVENOZA AZNAR
- > **Codirector:** JESÚS HECTOR BUSTO SANCIRIÁN

Tribunal:

- > **presidente:** VICENTE GOTOR SANTAMARÍA
- > **secretario:** JESÚS MANUEL PEREGRINA GARCÍA
- > **vocal:** CARLOS CATIVIELA MARÍN
- > **vocal:** SANTIAGO VICENTE LUIS LAFUENTE
- > **vocal:** JOAQUÍN PLUMET ORTEGA

Descriptor:

- > AMINOACIDOS
- > COMPUESTOS HETEROCICLICOS
- > QUIMICA DE LOS COMPUESTOS BICICLICOS
- > ORGANOMETALICOS

El fichero de tesis ya ha sido incorporado al sistema

Localización: BIBLIOTECA UNIVERSITARIA. EDIFICIO CAJA RIOJA

Resumen: Esta tesis doctoral se centra en la obtención de nuevos heterociclos nitrogenados, en la síntesis del compuesto 7-Boc-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-1-carboxilato de metilo, así como en el estudio de su reactividad en secuencias de metátesis.

En el capítulo 2, partiendo de compuestos previamente sintetizados en nuestro grupo, se han obtenido análogos azabicyclicos de 3-[1-metil-2-(S)-pirrolidinilmetoxi]piridina (A-84543), compuesto que presenta actividad analgésica. Estos análogos incorporan el esqueleto 7-azabicyclo[2.2.1]heptano o el 2-azabicyclo[2.2.2]octano. Así mismo se ha introducido una nueva ruta para la síntesis de sistemas 2-azabicyclo[2.2.2]octano-1-sustituidos y del aminoácido 2,5-etanopipécolico.

En el capítulo 3 se ha sintetizado el sistema 7-Boc-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-1-carboxilato de metilo en su forma racémica a escala de gramo, comenzando con una reacción de Diels-Alder entre 1,3-butadieno y 2-

acetamidoacrilato de metilo activada con ácidos de Lewis voluminosos de aluminio. Posteriormente se realizó la separación de sus enantiómeros utilizando L-Ser-OMe como auxiliar quiral. El aminoácido derivado de este sistema azabíclico presenta como subestructuras la prolina y la 3,4-deshidropolina.

Después de introducir la reacción de metátesis y sus grandes posibilidades sintéticas, se ha realizado un estudio de la secuencia metátesis de apertura de anillo - metátesis cruzada (ROM-CM) con el sistema 7-Boc-7-azabíciclo[2.2.1]hept-2-eno-1-carboxilato de metilo y olefinas monosustituidas. Se ha comprobado una dependencia de la regioselectividad en función de la electrónica de la olefina acíclica, obteniéndose un solo regioisómero en el caso de utilizar acrilato de metilo y únicamente el regioisómero contrario al utilizar fenil vinil tioéter. Este cambio es un hecho sin precedentes en la bibliografía.

A partir de las pirrolidinas obtenidas se han sintetizado γ -lactamas bicíclicas, nuevos aminoácidos y aminodiácidos quimera. La metátesis de apertura de anillo (ROM) se ha llevado a cabo con enantiómeros puros, obteniendo 2,5-dietil y 2,5-divinilprolinas enantioméricamente puras.

Finalmente se ha modificado el sustituyente de cabeza de puente del azanorborneno introduciendo un doble enlace exocíclico que nos ha permitido llevar a cabo secuencias de metátesis de apertura de anillo - metátesis de cierre de anillo (ROM-RCM), obteniendo nuevos sistemas espirocíclicos, potencialmente análogos del GABA, diaminas o precursores de peptidomiméticos.