
Alma Mater Studiorum

Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE CHIMICHE

Dipartimento di chimica "G. Ciamician"

Coordinatore: Chiar.mo Prof. Vincenzo Balzani

Segretario: Chiar.mo Prof. Sergio Zappoli

SINTESI STEREOCONTROLLATA DI PSEUDOPEPTIDI E STUDI CONFORMAZIONALI

**Tesi di dottorato
di:
Daniele Balducci**

**Relatore:
Chiar.mo Prof.
Gianni Porzi**

**Coordinatore:
Chiar.mo Prof.
Vincenzo Balzani**

Settore scientifico disciplinare CHIM/06

Parole chiave: Pseudopeptidi, monolattimi chirali, mimetici del 2,6-DAP

XIX Ciclo (2004-2006)

INDICE

INTRODUZIONE.....	1
SCOPO DELLA TESI.....	7
CAPITOLO 1	
Sintesi di pseudopeptidi contenenti all'interno della struttura derivati dell'acido 2,6-diamminopimelico.....	9
CAPITOLO 2	
Sintesi e studi conformazionali di pseudo di e tripeptidi non naturali contenenti un residuo di L-valina.....	29
CAPITOLO 3	
Sintesi stereoselettiva di un nuovo sintone chirale dipeptidico.....	41
CAPITOLO 4	
Sintesi ed analisi conformazionale di pseudotetrapeptidi non naturali contenenti un residuo di L-valina.....	46
CAPITOLO 5	
Sintesi stereoselettiva ed analisi conformazionale di pseudoeptapeptidi.....	59
CAPITOLO 6	
Sintesi di altri sintoni chirali e relativo impiego per la sintesi di pseudopeptidi superiori....	67
CAPITOLO 7	
Parte sperimentale.....	85
CAPITOLO 8	
Sintesi asimmetrica e screening di inibitori della biotina sintetasi con potenziale attività antibiotica.....	210
BIBLIOGRAFIA.....	213

INTRODUZIONE

I peptidi naturali non trovano vasto impiego come composti farmacologicamente attivi, in quanto presentano notevoli limitazioni al loro utilizzo sia per via orale che endovenosa. I maggiori svantaggi sono ad esempio la scarsa resistenza alle proteasi, la bassa permeabilità alle membrane cellulari dovuta al loro carattere idrofilico e il loro notevole impatto epatico. Inoltre la maggior parte dei peptidi naturali non riescono a superare le barriere biologiche del corpo, come ad esempio quella emato-encefalica.

Un possibile rimedio a questi inconvenienti sta nell'impiego di molecole con una maggiore stabilità metabolica, in grado quindi di svolgere la propria azione prima di essere degradate. A questa classe di composti appartengono i peptidomimetici e i peptidi chimicamente modificati (pseudopeptidi).

I **peptidomimetici** sono composti non proteinogenici che imitano la struttura di un peptide nella conformazione più adatta al sito del recettore. I peptidomimetici sono classificati in tre differenti classi a seconda delle loro caratteristiche:

Tipo I: Sono molecole che mimano la struttura principale dei peptidi e nelle quali sono stati introdotti isosteri dei legami amidici che non modificano sostanzialmente la struttura secondaria ma li rendono meno soggetti all'attacco delle peptidasi.

Tipo II: Sono piccole molecole non peptidiche con una struttura non necessariamente simile a quella del peptide naturale, in grado di interagire con un altro sito del recettore svolgendo un'attività antagonista rispetto al peptide naturale.

Tipo III: Questo tipo di molecole possono essere considerate come mimetici ideali in quanto sono composti non peptidici che contengono i gruppi funzionali necessari per l'interazione con il recettore racchiusi all'interno di una struttura conformazionalmente rigida.

Gli **pseudopeptidi** sono invece, quelle molecole costituite da una parte peptidica ed uno spaziatore non proteinogenico, che può sostituire uno o più amminoacidi, genericamente chiamato "scaffold". Lo "scaffold", che strutturalmente può essere monociclico, biciclico, ma anche una struttura aperta, dovrebbe essere in grado, attraverso la sua rigidità conformazionale, di promuovere anche in piccole molecole i "reverse turns", che sono generalmente presenti nelle proteine ed in piccoli peptidi. Per "reverse turn" si intende quella zona in cui la catena peptidica inverte la propria direzione di propagazione assumendo una forma ad "U" stabilizzata dalla formazione di legami idrogeno intramolecolari (figura 1).

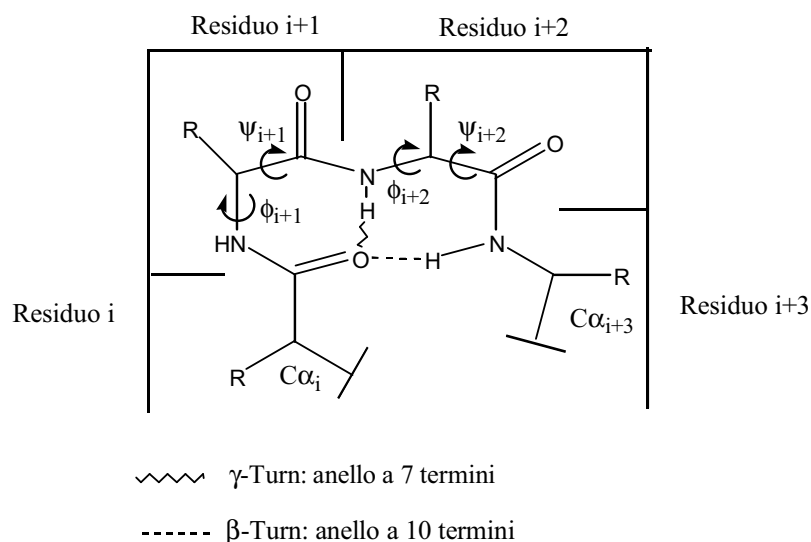


Figura 1

I “reverse turns” nei quali l’ossigeno del gruppo carbonilico del residuo i -esimo forma un legame idrogeno intramolecolare col protone amidico del residuo $i+2$, originando così un anello a 7 termini, sono chiamati γ -turn. I β -turn sono invece quelli in cui l’ossigeno del gruppo carbonilico del residuo i -esimo forma un legame idrogeno intramolecolare col protone amidico del residuo $i+3$ dando così luogo ad un anello a 10 termini.

Esempi di “scaffold” riportati in letteratura sono, ad esempio, l’azabiccicloalcano¹ **a** e l’1-aza-oxabiccicloalcano² **b** che contengono due α -amminoacidi legati tra loro all’interno di una struttura rigida, e Il norborn-5-ene³ **c** che contiene, invece, un β -amminoacido a cui possono essere legate catene peptidiche (Figura 2).

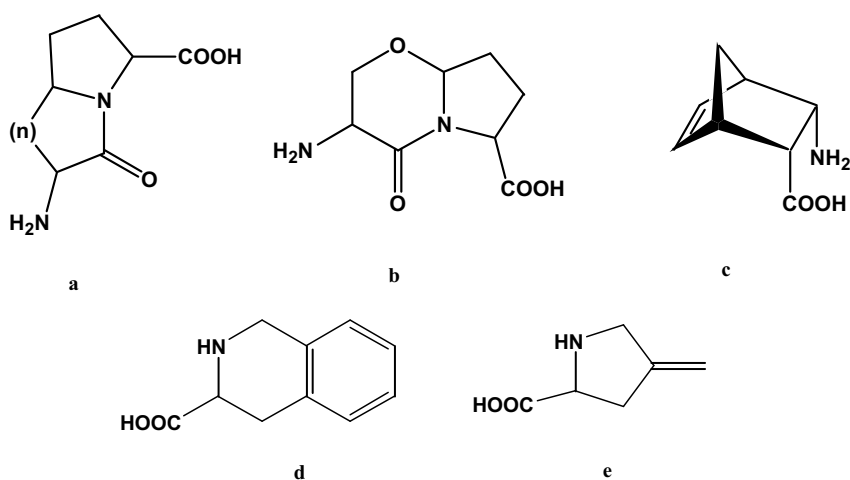


Figura. 2

Esistono inoltre numerosi esempi di scaffold con un singolo amminoacido ciclico, come ad esempio **d** ed **e** (Figura 2).

Sono noti in letteratura diversi tipi di pseudopeptidi biologicamente attivi, in cui sono presenti legami peptidici che coinvolgono amminoacidi non proteinogenici. Lo pseudopeptide **a** (figura 3) ad esempio, è un analogo del dimero costituito da due residui uguali del peptide naturale -Glu-Asp-Cys-Lys-OH connessi a ponte tra gli atomi di zolfo delle due cisteine⁴ **b**. In **a** i due residui di cisteina sono stati sostituiti da un isostere, l'acido L,L-2,7-diamminosuberico, ed è stato osservato che lo pseudopeptide non solo mantiene la stessa attività di emoregolatore che caratterizza il derivato naturale, ma possiede anche una maggiore stabilità metabolica.

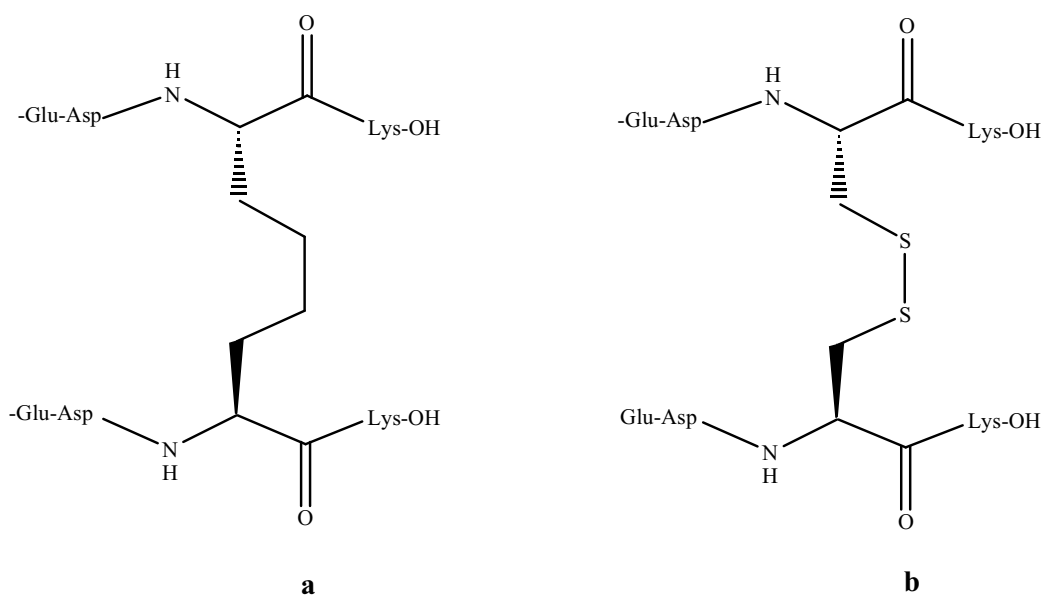


Figura 3

L'oligopeptide riportato in figura 4 contiene l'acido 2,6-diamminopimelico⁵, è stato sintetizzato come analogo del peptide FK156, isolato da una cultura liquida del batterio "Streptomicies". Questo possiede la capacità di migliorare la difesa verso le infezioni microbiche aumentando l'attività antibatterica e antivirale così come il suo analogo.

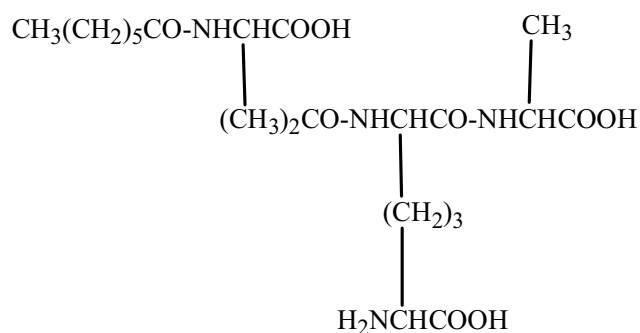


Figura 4

Infine lo pseudopeptide riportato in figura 5, contiene anch'esso l'acido 2,6-diamminopimelico, è stato ricavato dagli estratti solubili in acqua di una particolare specie di batterio "Streptomices" e dà una risposta negativa ai test effettuati sull'attività immunostimolatrice quando $R_1=H$, quando invece questa posizione viene acilata con dodecenilcloruro si sviluppa un'attività antibatterica in varie specie animali⁶.

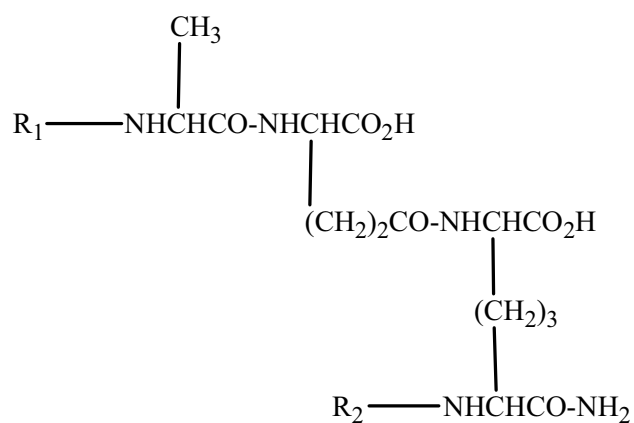
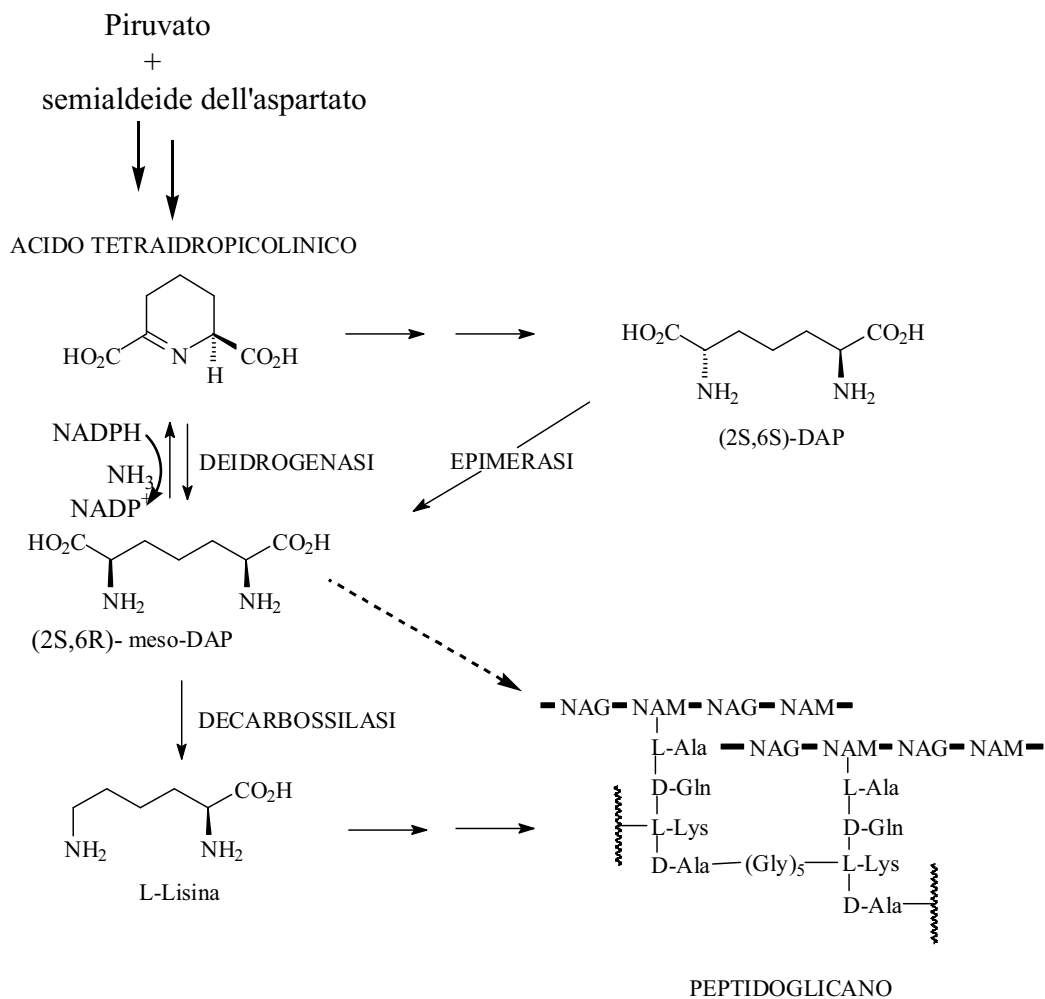


Figura 5

L'acido 2,6-diamminopimelico risulta avere un ruolo determinante nella biosintesi della L-lisina, molecola che agisce da reticolante nella sintesi del peptidoglicano (schema 1).⁷ Come noto, il peptidoglicano è una macromolecola costituita da catene lineari di eterosaccaridi “cross-linked” da corte catene peptidiche. Tale network ha la funzione di impartire rigidità alla parete cellulare del battere. Pertanto, molecole strutturalmente simili a tale acido potrebbero essere in grado di ingannare gli enzimi che presiedono gli ultimi due stadi di tale processo biosintetico, impedendo la formazione del peptidoglicano e causando così la lisi del battere.⁸



Schema 1

dove con NAM e NAG si intendono rispettivamente l'acido N-acetilmuramico e la N-acetilglucosamina (figura 6).

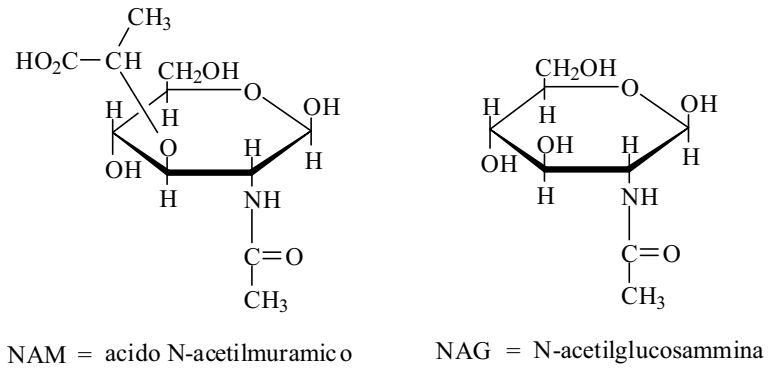


Figura 6

SCOPO DELLA TESI

Obiettivo del presente lavoro di tesi di dottorato era la sintesi stereoselettiva di pseudopeptidi con potenziale attività antibatterica ed il loro relativo studio conformazionale. E' stata realizzata la sintesi di pseudo di-, tri-, tetra- ed eptapeptidi di diversa natura che sono stati sottoposti poi ad analisi conformazionale attraverso l'impiego di tecniche spettroscopiche ($^1\text{H-NMR}$, IR), supportate, in alcuni casi, da calcoli teorici di dinamica molecolare, in modo da evidenziare l'eventuale presenza di legami idrogeno intramolecolari presenti nella struttura. E' stato messo a punto un protocollo per la sintesi di pseudopeptidi (tri ed epta) contenenti mimetici dell'acido (2R,6R) e (2S,6S)-diamminopimelico 2,6-DAP (figura 7) in grado di riorganizzarsi in complesse conformazioni in seguito all'instaurarsi di legami idrogeno intramolecolari.

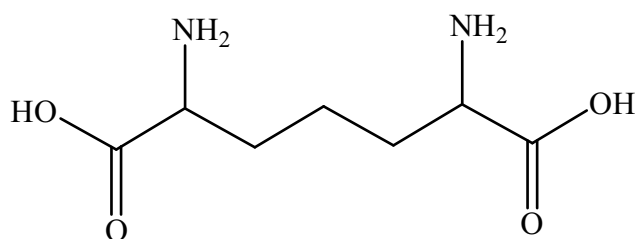


Figura 7

E' stata realizzata anche la sintesi di pseudo dipeptidi conformazionalmente rigidi costituiti da un residuo di L-valina ed un α -amminoacido ciclico non naturale, che poi sono stati impiegati nella sintesi di pseudopeptidi più complessi (figura 8).

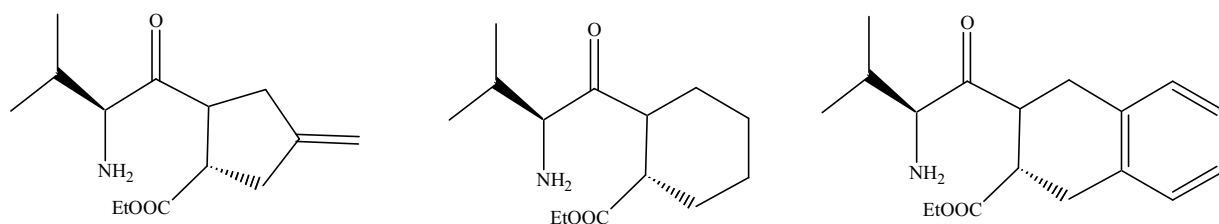


Figura 8

Nell'ultima parte della tesi di dottorato è stata progettata e realizzata la sintesi asimmetrica di diversi sintoni chirali costituiti, in un caso, da un residuo di L-valina e un derivato non naturale dell'acido aspartico, e nell'altro, sempre da un residuo di L-valina ed un amminoacido basico non naturale (γ o δ amminico). Tali sintoni chirali, opportunamente derivatizzati, sono in grado di comportarsi sia da nucleofili che da elettrofili e si sono pertanto rilevati utili building blocks nella sintesi di pseudopeptidi superiori.

Infine, sempre nell'ambito della progettazione di molecole biologicamente attive, in collaborazione con il dott. Paul Evans dell'Università di Dublino è stato realizzato un protocollo per la sintesi asimmetrica dell'acido idnocarpico (figura 9) e di molecole strutturalmente simili.

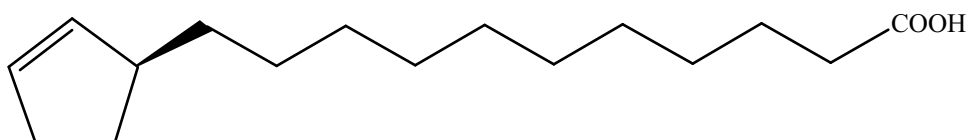
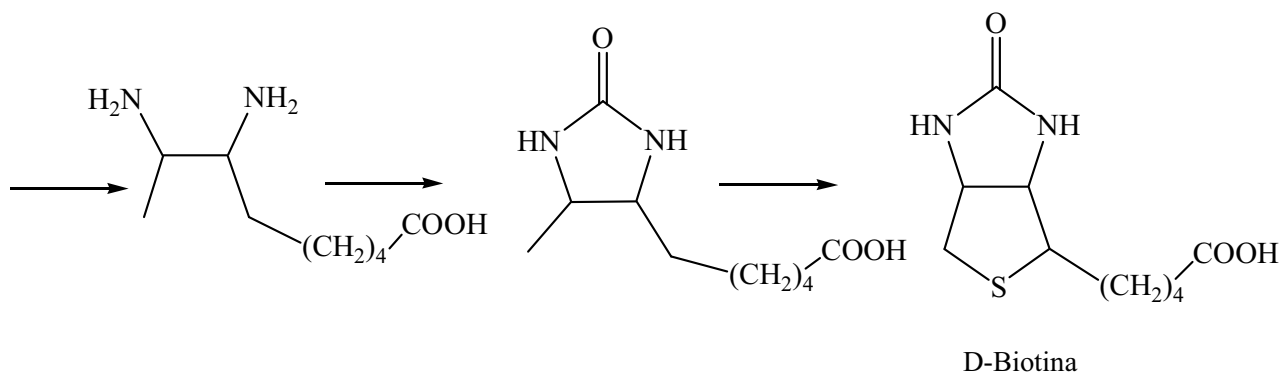


Figura 9

L'acido idnocarpico ha rappresentato per molti anni l'unico rimedio per il trattamento della lebbra avendo un'azione battericida verso l'agente patogeno portatore di tale malattia. Esso svolge la sua azione andando ad inibire l'enzima biotina sintetasi che presiede l'ultimo passaggio della biosintesi della Biotina (schema 2). Pertanto molecole strutturalmente simili a detto acido dovrebbero essere in grado di svolgere un'attività battericida con una buona tossicità selettiva.



Schema 2

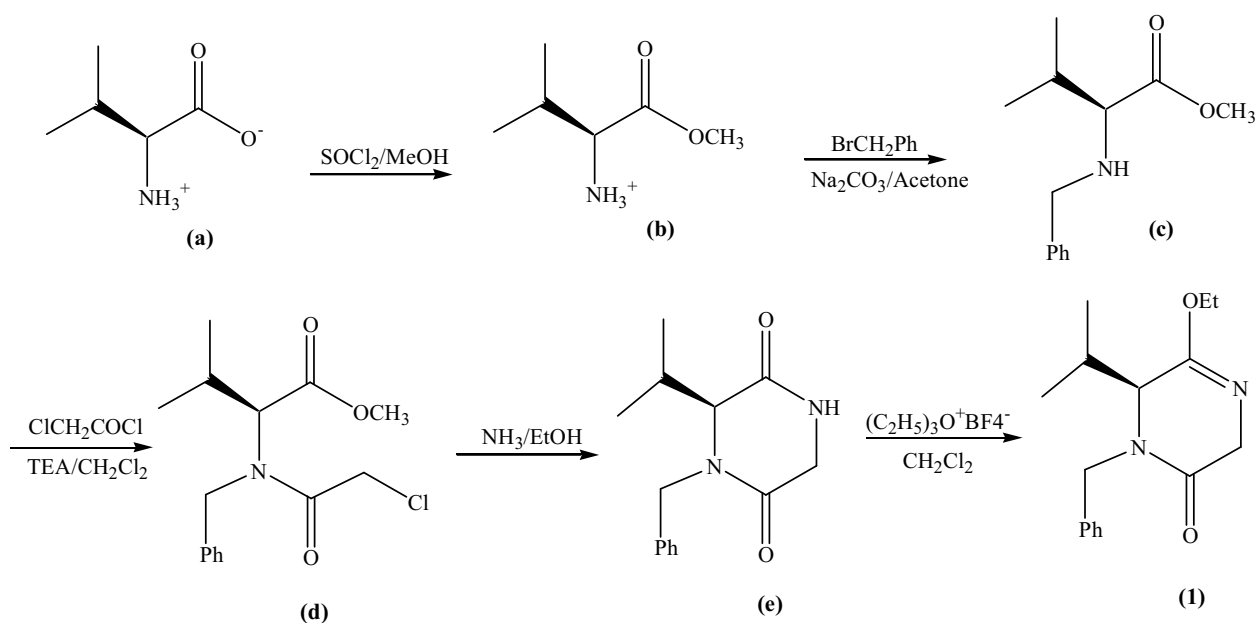
CAPITOLO 1

SINTESI DI PSEUDOPEPTIDI CONTENENTI ALL'INTERNO DELLA STRUTTURA DERIVATI DELL'ACIDO 2,6-DIAMMINOPIMELICO

1.1 Sintesi di pseudotripeptidi C-terminali in entrambe le estremità^{9, 10, 11}

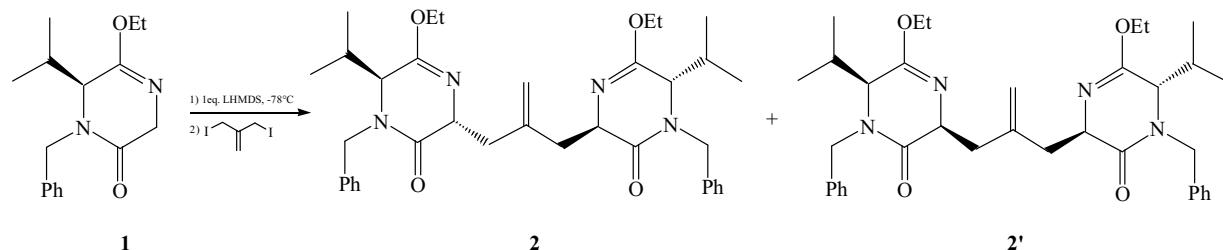
La sintesi di detti pseudopeptidi è stata realizzata impiegando il monolattame chirale **(1)**, derivato da una dichetopiperazina, costituito da un residuo di L-Valina, che funge da induttore chirale e da una glicina facilmente funzionalizzabile in α al gruppo carbonilico (schema 3).

La funzione carbossilica della L-Valina è stata esterificata con cloruro di tionile in metanolo e l'amminoestere risultante **(b)** è stato prima alchilato con bromuro di benzile e successivamente acilato con cloroacetilcloruro. L'intermedio così ottenuto è stato trasformato in una dichetopiperazina **(e)** per ciclizzazione con ammoniaca in etanolo. Infine, quest'ultima è stata convertita nel corrispondente lattame **(1)** per trattamento con trietilossioniotetrafluoroborato.



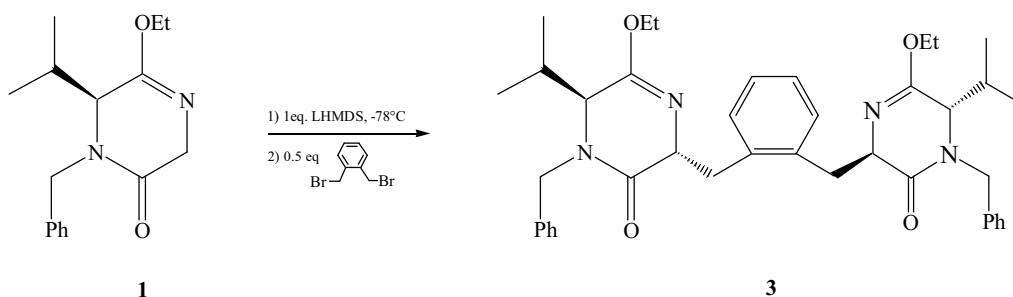
Schema 3

Il sintone chirale **1** è stato metallato con 1 equivalente di LHMDS a -78°C e trattato poi con 0.5 equivalenti di 2-iodometil-3-iodopropene ottenendo così, in buone rese, il composto **2** con un'elevata regioselettività e una diastereoselettività di tipo 1,4-*trans* maggiore del 96%. Si ottiene il composto **2** in presenza di piccole quantità di **2'** che sono facilmente separabili per cromatografia su gel di silice. (schema 4).



Schema 4

Seguendo la stessa strategia e facendo reagire il monolattime **1** con α,α -dibromoortossilene, è stato sintetizzato il composto **3** con una diastereoselettività di tipo 1,4-*trans* maggiore del 98% (schema 5).



Schema 5

I diastereoisomeri **2** e **3** sono stati caratterizzati attraverso spettroscopia di risonanza magnetica protonica (NMR) che ha permesso di confermare la *trans*-induzione. Infatti tramite gli spettri $^1\text{H-NMR}$ e $^{13}\text{C-NMR}$ in tali composti è stato possibile evidenziare un asse di simmetria C_2

(figura 10), poiché il numero dei segnali risulta dimezzato rispetto all'isomero **2'** che è privo di tale simmetria. Sia i protoni che i carboni sono pertanto risultati a due a due magneticamente equivalenti e ciò è coerente con l'esistenza di un asse C_2 .

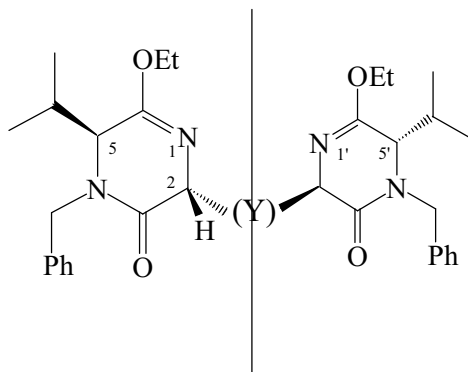


Figura 10

Comunque l'induzione *1,4-trans* può essere determinata anche attraverso esperimenti nOe: infatti, irradiando i metili isopropilici si registra un nOe positivo sull'idrogeno H-2 (figura 10). Tale induzione è stata confermata nel composto **3** di figura 11 in cui è stato osservato uno spostamento a campi più alti del protone in posizione 5 rispetto ad analoghi composti contenenti altri tipi di "scaffold". Nel composto **2** il protone in posizione 5 risuona a 3.7 ppm, nel composto **3** invece, risuona a 3.5 ppm e ciò è dovuto al fatto che l'anello aromatico disponendosi all'interno dell'eterociclo scherma tale idrogeno (rosso). Ne consegue che lo spaziatore aromatico è in posizione *cis* rispetto all' H-5 e quindi in *trans* rispetto al gruppo isopropilico.

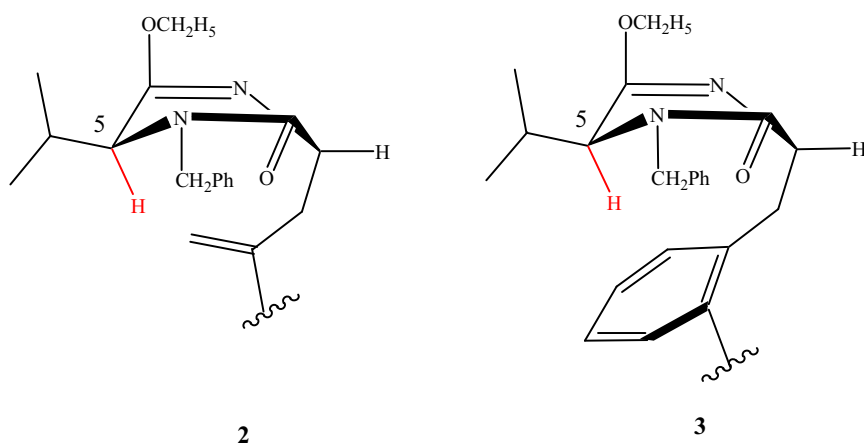
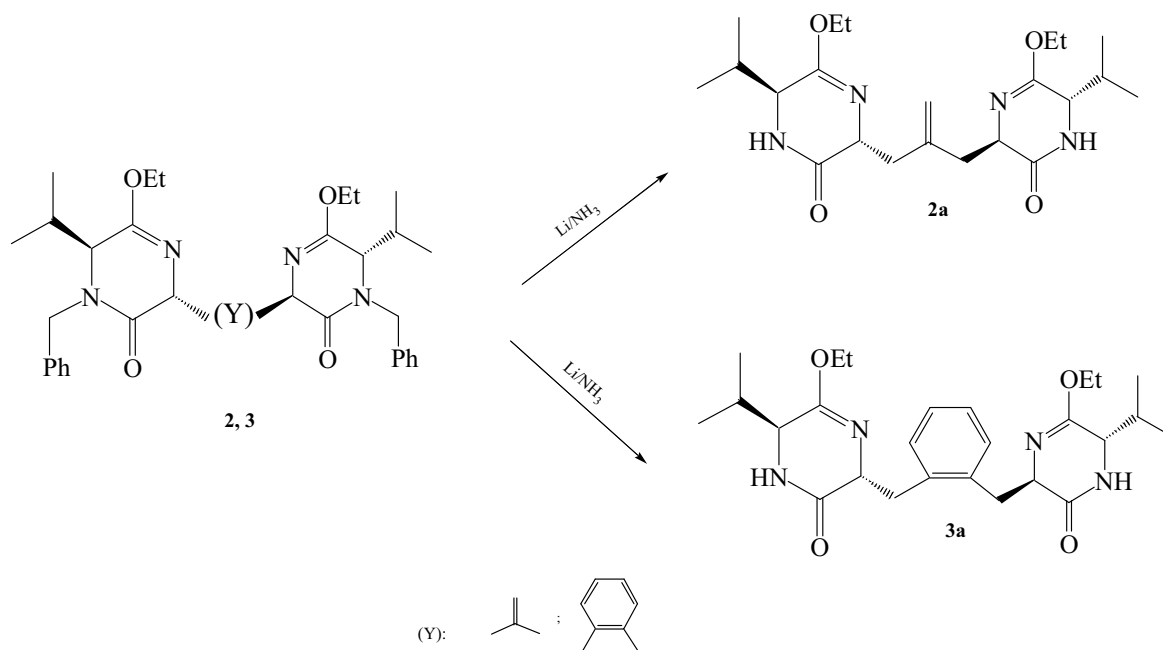


Figura 11

I composti **2** e **3** precedentemente sintetizzati sono stati poi sottoposti a reazione di Birch al fine di deproteggere gli azoti ammidici dalla funzione benzilica (schema 6).

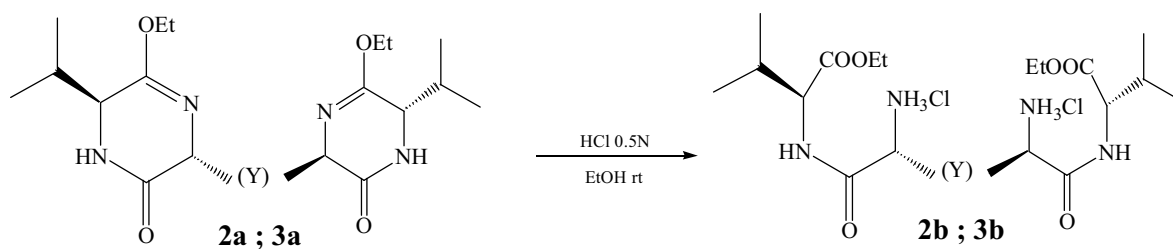


Schema 6

La reazione è stata condotta condensando l'ammoniaca a -60°C e aggiungendo i composti **2** o **3** solubilizzati in THF/t-BuOH in un rapporto 9:1 e quindi litio metallico in piccole porzioni fino al raggiungimento di una colorazione blu persistente. La reazione viene poi spenta con cloruro di ammonio solido. Dopo l'evaporazione dell'ammoniaca si aggiunge acqua e i prodotti vengono estratti con etile acetato e purificati su colonna gel di silice.

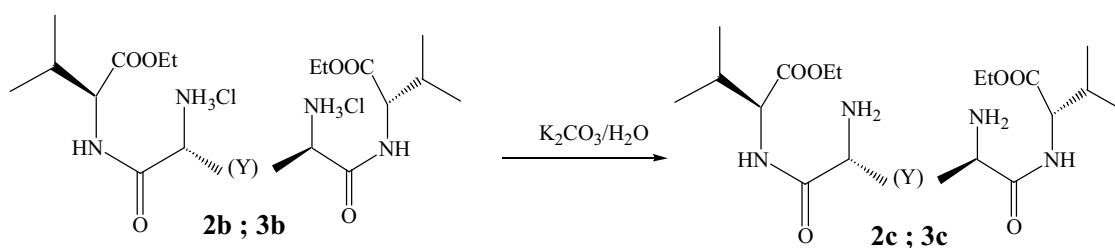
Gli intermedi **2a** e **3a**, sottoposti ad idrolisi acida blanda con HCl 0.5N a temperatura ambiente per circa 3-6 ore, danno con rese quantitative, gli pseudotripeptidi costituiti da due residui di L-valina ed un diamminodiacido (schema 7).

Gli pseudopeptidi presentano la funzione carbossilica esterificata, e quella amminica protonata che può essere liberata e quindi successivamente acilata.



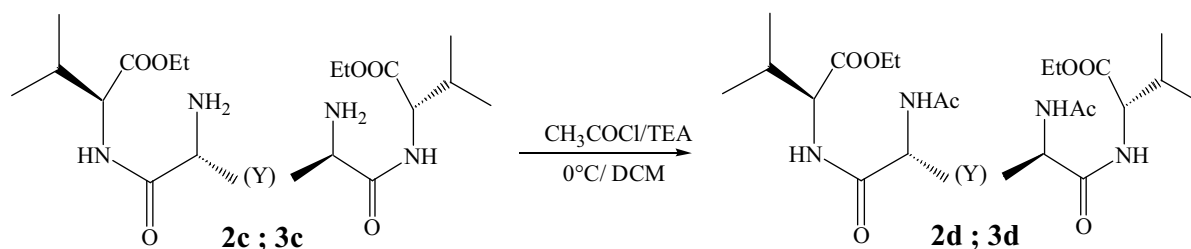
Schema 7

Gli pseudotripeptidi **2b** e **3b** sono stati convertiti nelle corrispondenti ammine **2c** e **3c** per trattamento con K_2CO_3 ed estrazione con etile acetato (schema 8)



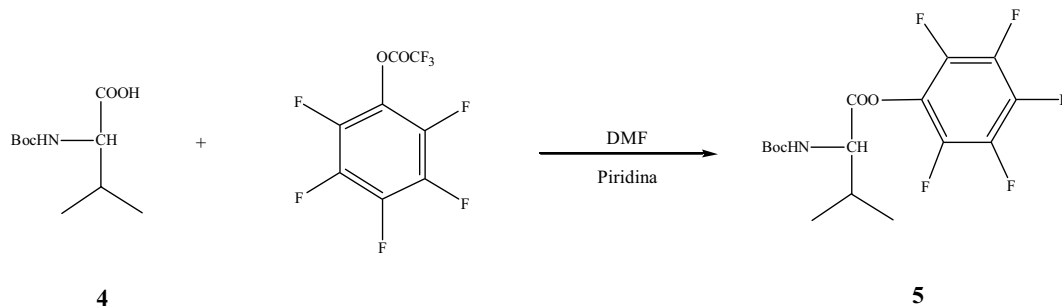
Schema 8

I tripeptidi **2c** e **3c** sono stati ulteriormente acilati per trattamento con 2 equivalenti di acetil cloruro per fornire le diamidi **2d** e **3d** con rese quantitative (schema 9).



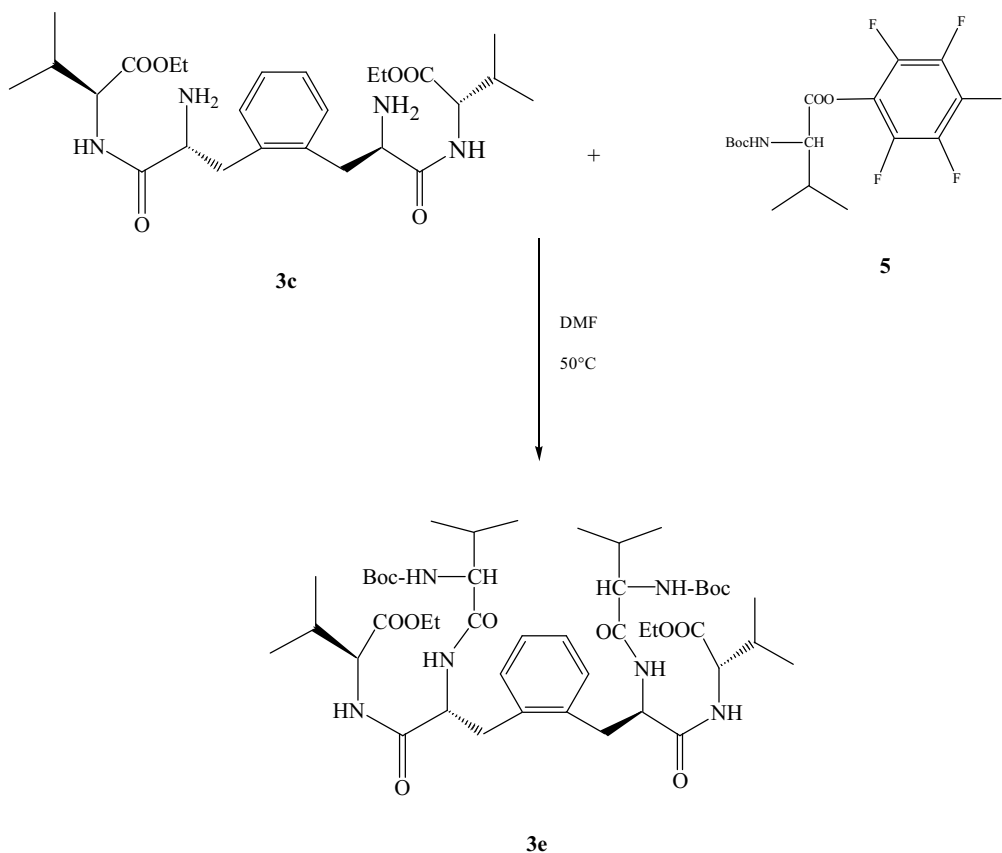
Schema 9

Il composto **3c** è stato poi acilato anche con 2 equivalenti di L-Boc-Valina attivata come estere pentafluorofenilico **5** ottenuto trattando l'amminoacido N-Boc protetto in DMF, con il pentafluorofeniltrifluoroacetato in presenza di piridina (schema 10).



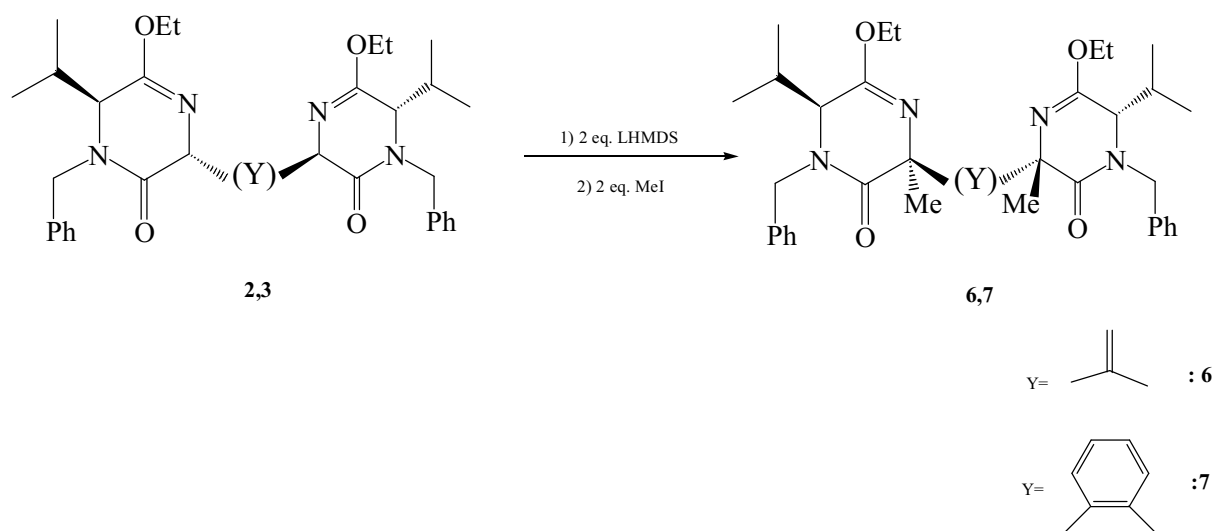
Schema 10

L'ammina **3c**, trattata con l'estere **5**, in DMF a 50°C per circa 24 ore, fornisce lo pseudopentapeptide **3e** (schema 11).



Schema 11

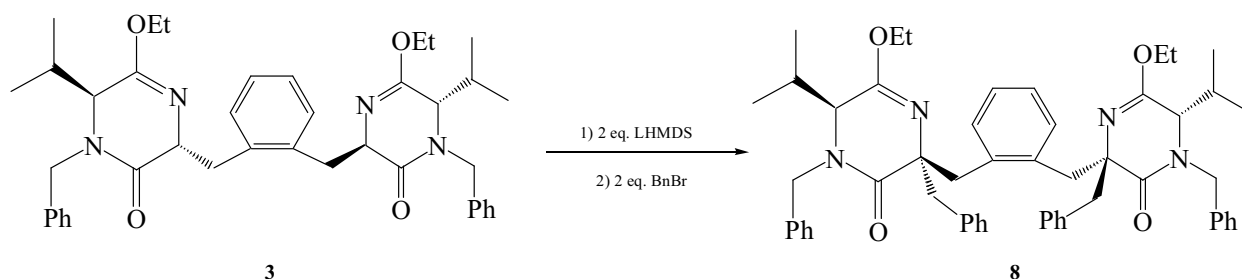
1.1.2 Al fine di ottenere omologhi dei composti **2** e **3** e successivamente tripeptidi con una maggiore costrizione conformazionale, questi sono stati metallati con 2 equivalenti di LHMDS ed alchilati con 2 equivalenti di ioduro di metile, alla temperatura di -78°C , fornendo rispettivamente i composti **6** e **7** con rese superiori al 90% (schema 12).



Schema 12

Le reazioni avvengono con un'elevata regioselettività in quanto vengono alchilate solo le posizioni 2 e 2' e con un induzione 1,4-*trans* del 98% rispetto al gruppo isopropilico della L-valina, con conseguente inversione dello stereocentro coinvolto nella reazione.

Il composto **3** è stato anche alchilato con 2 equivalenti di bromuro di benzile per dare il composto **8** (schema 13).



Schema 13

Anche in questo caso la reazione avviene con elevata resa ($> 90\%$), elevata regioselettività ed elevata diastereoselettività di tipo 1,4-*trans* rispetto al gruppo isopropilico della L-valina. Nel composto **8** l'induzione 1,4-*trans* è stata messa in evidenza attraverso studi di risonanza magnetica nucleare. Si è notato, infatti uno spostamento a campi più alti (a 2.7 ppm) del protone in posizione 5, rispetto a quanto osservato in un analogo composto alchilato con ioduro di metile (a 3.56 ppm) (figura 12).

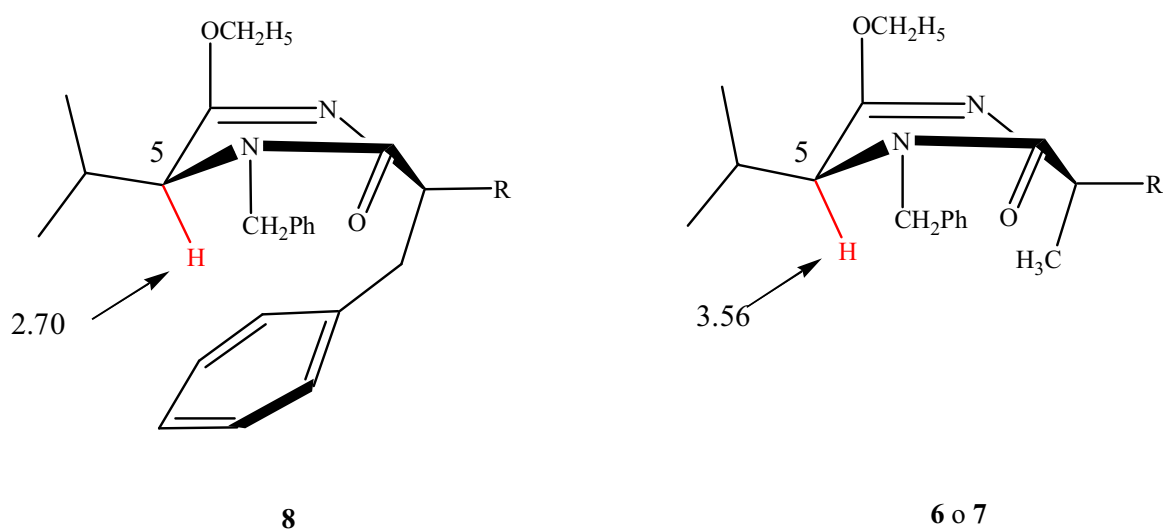
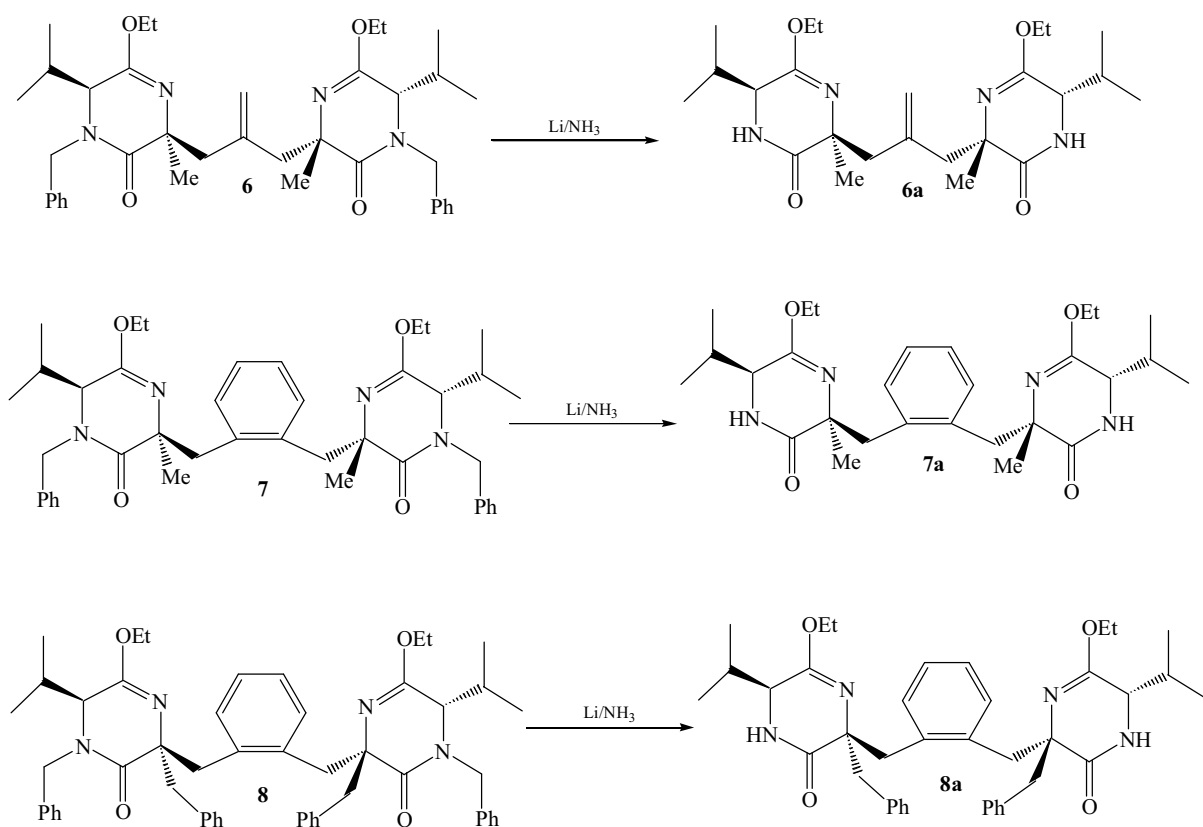


Figura 12

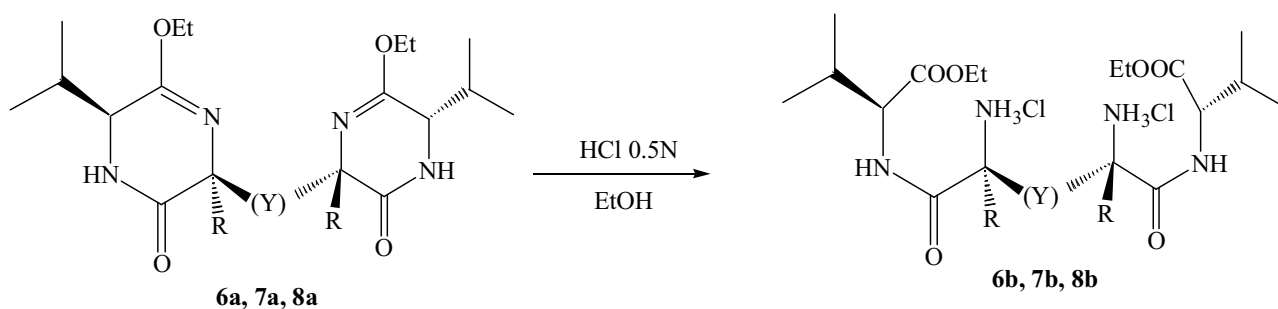
Come già detto, tale spostamento è attribuibile allo schermo dell'anello aromatico sul protone 5. Ne consegue che il gruppo benzilico si trova in posizione *cis* rispetto al protone sul C₅ e quindi in *trans* rispetto al gruppo isopropilico. Da ciò, nota la configurazione assoluta del C₅, essendo partiti dalla L-valina, è stato possibile stabilire la configurazione assoluta del C₂ e quindi l'induzione asimmetrica di tipo 1,4-*trans*.

I composti **6,7**, e **8** sono stati deprotetti sull'azoto ammidico nelle condizioni di Birch ottenendo i corrispondenti prodotti **6a,7a**, e **8a** con rese superiori al 90% (schema 14).



Schema 14

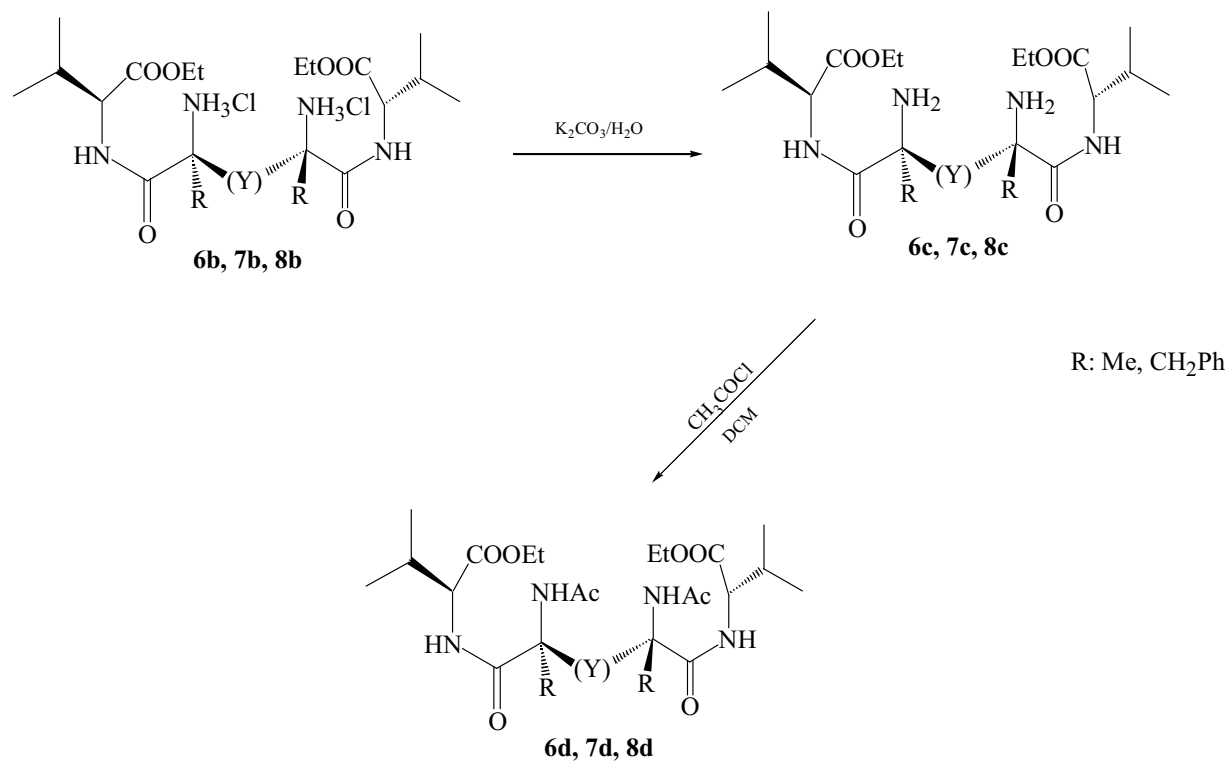
Anche gli intermedi **6a**, **7a** e **8a**, sono stati sottoposti ad idrolisi acida con HCl 0.5N in alcool etilico per fornire i tripeptidi **6b**, **7b** e **8b** (schema 15).



R: Me, CH₂Ph

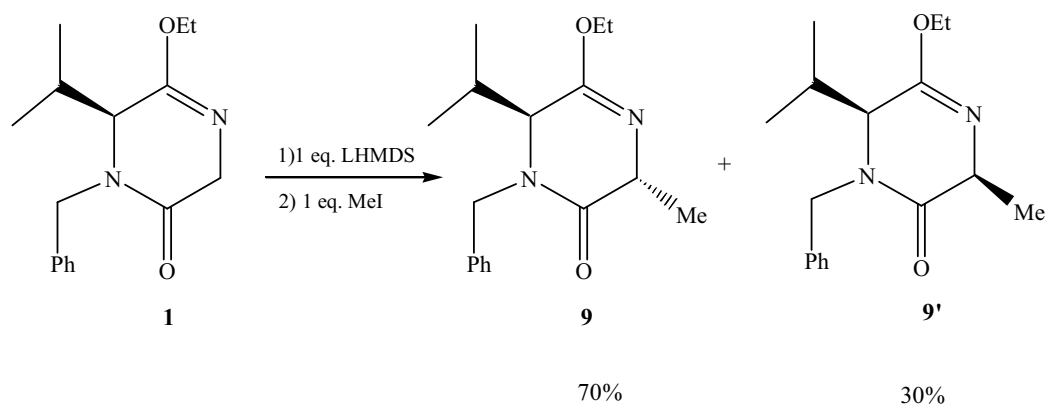
Schema 15

Gli pseudotripeptidi **6b,7b** e **8b** sono stati convertiti nelle corrispondenti ammine e trasformati poi in amidi per trattamento con acetil cloruro in presenza di trietilammina (schema 16)



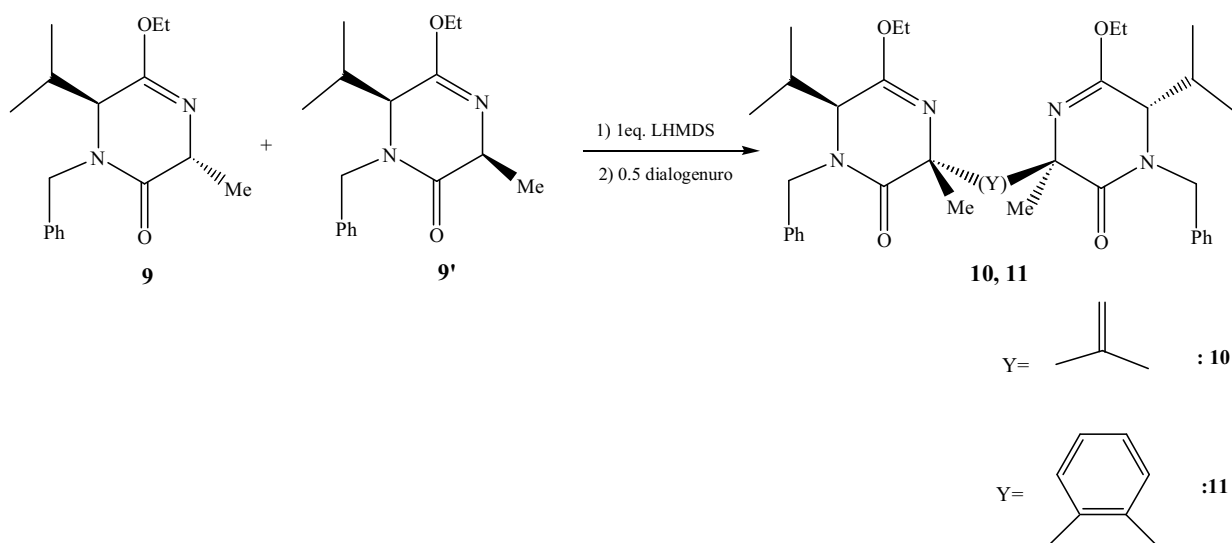
Schema 16

1.1.3 Allo scopo di ottenere strutture diastereoisomere di quelle precedentemente viste è stata messa a punto una seconda strategia nella quale è stata invertita la sequenza delle due reazioni di alchilazione. Il monolattime **1** è stato dunque metallato con 1 eq. di LHMDS ed alchilato con 1 eq. di ioduro di metile fornendo, con buone rese i composti **9** e **9'** in un rapporto 70/30. (schema 17).



Schema 17

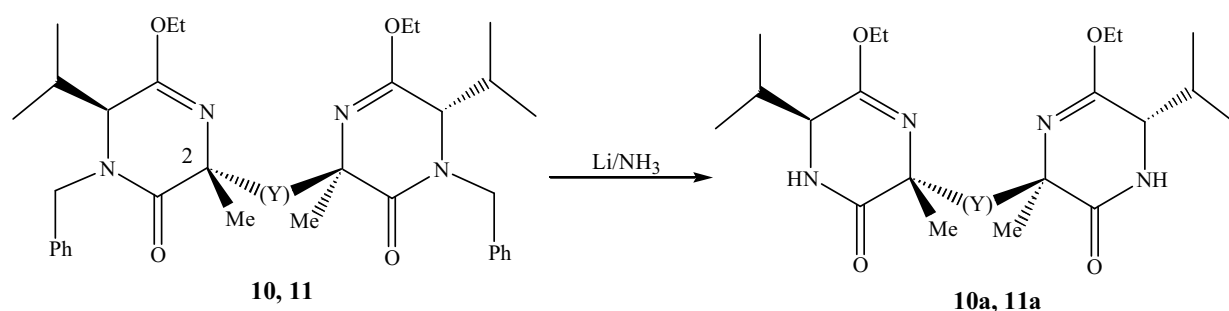
La miscela dei diastereoisomeri è stata nuovamente metallata con 1 eq. di LHMDS e successivamente alchilata con 0.5 eq. dell'opportuno dialogenuro alchilico (2-iodometil-3-iodopropene o dibromoortoxilene) (schema 18).



Schema 18

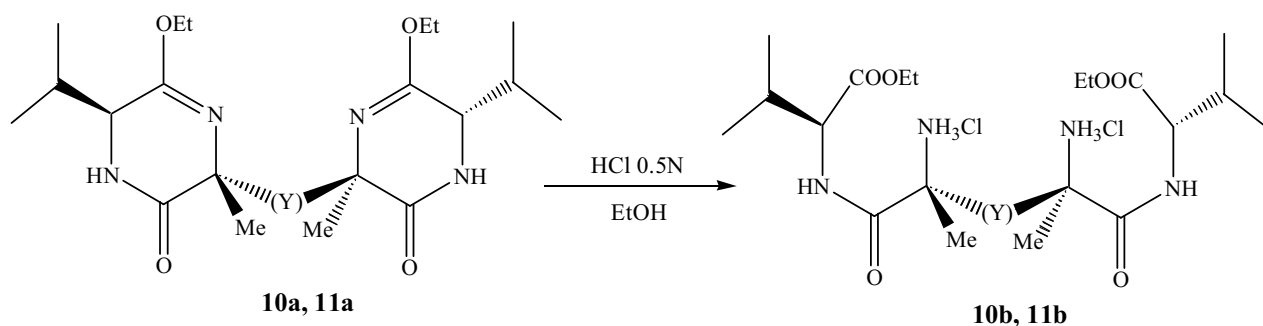
L'induzione 1,4-*trans* già evidenziata nei composti precedentemente sintetizzati è stata nuovamente confermata mediante risonanza magnetica nucleare sfruttando l'Effetto Nucleare Overhauser (nOe). Sia nel composto **10** che **11** irradiando il 2-CH₃ si nota un nOe positivo sui metili del gruppo isopropilico e viceversa. Da ciò si evince che il 2-CH₃ e il gruppo isopropilico sono in 'cis' a conferma della già osservata induzione *trans*.

I composti **10** e **11** sono poi stati deprotetti sull'azoto amidico nelle condizioni di Birch ottenendo i corrispondenti derivati **10a** e **11a** con rese superiori al 90% (schema 19).



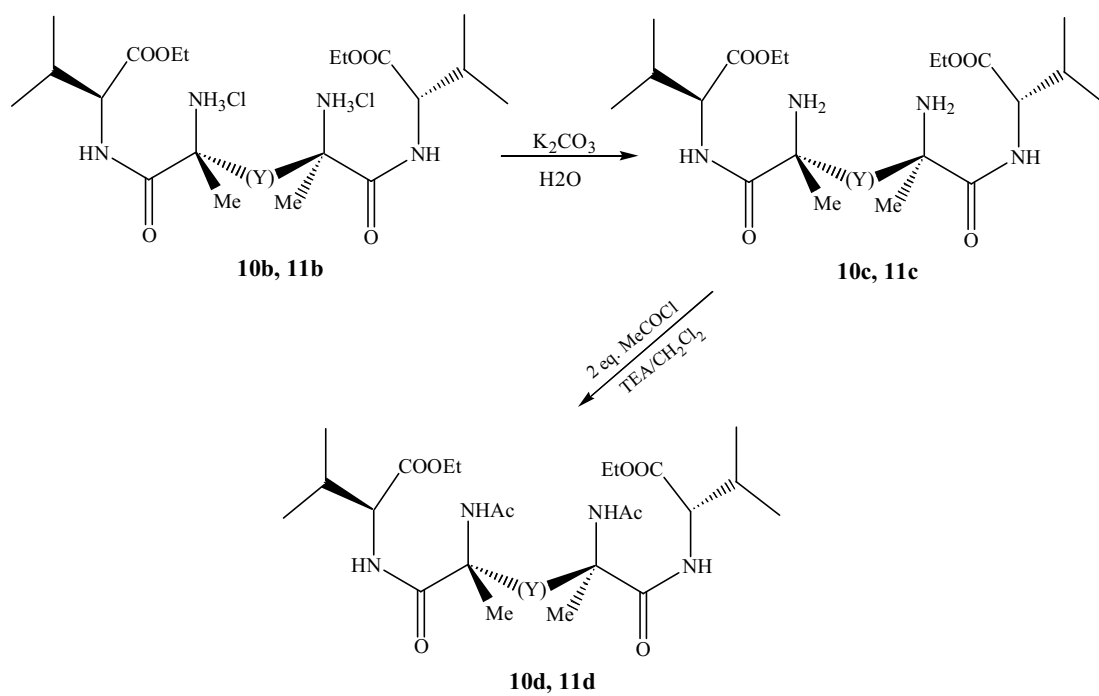
Schema 19

Dopo idrolisi acida in condizioni blande sono stati ottenuti gli pseudotripeptidi **10b** e **11b** (schema 20).



Schema 20

Anche in questo caso i derivati **10b** e **11b** sono stati convertiti nelle relative ammine e quindi nelle corrispondenti amidi (schema 21)



Schema 21

1.2 *Analisi conformazionale*

I “reverse turns” sono un motivo comune nelle strutture delle proteine e vengono spesso utilizzati come elementi di riconoscimento di queste ultime. Un “turn” può essere definito come quel tratto della catena peptidica in cui questa inverte la sua direzione di propagazione adottando conformazioni ad U.

I termini “ γ e β -turns” (figura 1) sono una definizione ristretta e descrivono “turns” di rispettivamente 3 e 4 residui consecutivi.

Queste strutture sono rese possibili dalla presenza di legami idrogeno intramolecolari che possono dar luogo a “ γ -turns” (anelli a sette termini) o “ β -turns” (anelli a dieci termini). Una più ampia classificazione di “ γ -turns” e “ β -turns” si basa sulla geometria della catena principale del peptide come descrizione di ϕ e ψ , angoli di torsione nei residui (i+1), nei “ γ -turns” e (i+2), nei “ β -turns”.

I criteri generalmente utilizzati per valutare la presenza di legami idrogeno intramolecolari in piccoli peptidi^{12, 13} sono:

a) ¹H-NMR

- . Chemical-shift del protone amidico maggiore o uguale a 7 ppm.
- . Coefficiente di temperatura ($\Delta\delta_{\text{NH}}/\Delta T$) minore in valore assoluto a 2.6 ppb/°C
- . Variazione di chemical-shift inferiore a 0.2 ppm, per aggiunta del 10-20% di DMSO, solvente competitivo nella formazione di legami idrogeno.

b) IR

- . La banda di stretching dell’NH amidico compresa fra 3300-3380 cm^{-1} .

Le misure spettroscopiche sono state effettuate in soluzioni molto diluite (2mM), in modo da evitare la presenza di legami idrogeno intramolecolari.

E' importante precisare che in molecole con una bassa organizzazione strutturale, un valore del coefficiente di temperatura minore di 2.6 ppb/T è indice sia della presenza sia dell'assenza di un legame idrogeno intramolecolare, mentre un valore molto alto è in genere indice di una condizione di un equilibrio tra una struttura con un legame idrogeno ed una senza legame idrogeno. Per strutture più complesse ed articolate, tale parametro risulta tuttavia essere invece poco consistente, in quanto la presenza di una forte organizzazione all'interno della struttura non permette alla molecola di rispondere in maniera omogenea e lineare alla variazione di temperatura. Di conseguenza, tale parametro risulta essere poco significativo per valutare la presenza o meno di legami idrogeno intramolecolari.¹⁴

Prima della discussione dei dati spettroscopici dei derivati amidici va ricordato che gli spettri NMR di tutti i substrati fin ora descritti presentano la metà dei segnali, a causa della presenza di un asse di simmetria C₂.

Analisi dei prodotti amidici con lo spaziatore insaturo 2d, 6d e 10d:

Substrato	δ_{NH} (ppm)		δ_{NH} (ppm)		$\Delta\delta_{\text{NH}}/\Delta T$		IR (cm ⁻¹) (2mM In CDCl ₃)
	Sol. 2mM (CDCl ₃) H ¹	H ²	Sol. 2mM (CDCl ₃ / DMSO: (80/20) H ¹	H ²	(ppb/°C) (in CDCl ₃) H ¹	H ²	
2d	7.5	7.0	7.9	7.4	2.0	2.1	3415 (stretta) 3303 (larga)
6d	8.1	7.1	8.0	7.2	3.8	1.0	3370 (larga) 3425 (stretta)
10d	7.4	6.9	7.5	7.5	1.9	2.2	3376 (larga) 3281 (larga)

Tabella 1

Dai dati riportati in tabella 1, il protone H^1 del derivato **2d** (figura 13) risuona a 7.5 ppm e passa a 7.9 ppm per aggiunta di DMSO, mentre H^2 passa da 7.0 a 7.4 ppm. Entrambi i protoni presentano un basso coefficiente di temperatura, il che farebbe pensare che siano coinvolti in un legame idrogeno intramolecolare, ma la presenza della banda IR a 3415 cm^{-1} , oltre quella a 3303 cm^{-1} , indica l'esistenza di un NH non impegnato in legami idrogeno.

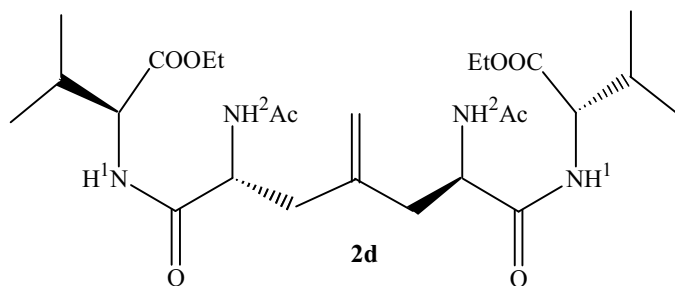


Figura 13

Probabilmente H^1 , il protone più deschermato, risulta essere coinvolto in un legame idrogeno intramolecolare, mentre H^2 , nonostante il basso coefficiente di temperatura, che probabilmente in questo caso risulta essere poco attendibile, sembra trovarsi in una situazione di equilibrio tra una condizione di legame e una di non legame idrogeno.

Per quanto riguarda il substrato **6d** (figura 14), la presenza all'IR di un'unica banda a 3370 cm^{-1} , e gli elevati chemical-shift dei protoni H^1 e H^2 , poco sensibili all'aggiunta di DMSO, lasciano ipotizzare che entrambi siano coinvolti in legami idrogeno intramolecolari.

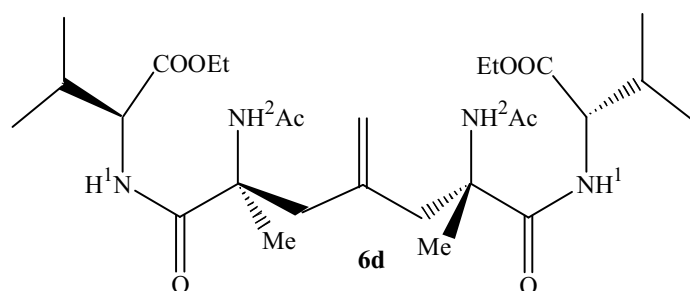


Figura 14

Infine, nel **10d** (figura 15), H^1 risuona a 7.4 ppm e rimane praticamente invariato per aggiunta di DMSO, mentre H^2 passa da 6.9 ppm a 7.5 ppm. Anche in questo caso è possibile ipotizzare che H^1 sia coinvolto in un legame idrogeno intramolecolare, mentre H^2 sia libero. Tali ipotesi sono supportate dallo spettro IR che, oltre alle bande a 3281 cm^{-1} e 3376 cm^{-1} mostra anche quella a 3425 cm^{-1} caratteristica di NH amidici non coinvolti in legami idrogeno.

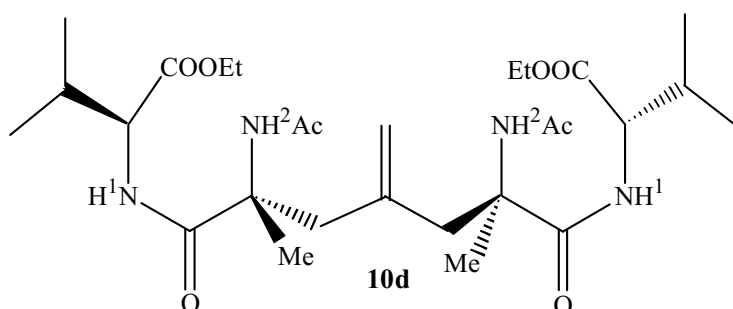


Figura 15

Pertanto si può ritenere che l'introduzione dei due metili in α ai carbonili, in configurazione S, favorisce l'istaurarsi di legami idrogeno intramolecolari, mentre i due CH_3 in configurazione R avrebbero l'effetto di ridurre, almeno per quanto concerne H^2 , la tendenza alla formazione di legami idrogeno di tipo intramolecolare.

Data la buona capacità dello spaziatore insaturo di promuovere organizzazioni molecolari attraverso la formazione di legami idrogeno intramolecolari, sono stati studiati anche i derivati aventi come spaziatore l'anello aromatico.

Analisi dei substrati con lo spaziatore aromatico 3d, 3e, 7d e 11d:

Substrato	δ_{NH} (ppm)		δ_{NH} (ppm)		$\Delta\delta_{\text{NH}}/\Delta T$		IR (cm ⁻¹) (2mM In CDCl ₃)
	Sol. 2mM (CDCl ₃)		Sol. 2mM (CDCl ₃ / DMSO: (80/20)		(ppb/°C) (in CDCl ₃)		
	H ¹	H ²	H ¹	H ²	H ¹	H ²	
3d	8.4	6.6	8.5	8.15	2.4	0.8	3411 (stretta) 3307 (larga)
3e	8.2-8.6	7.0	8.1	8.2	4.4 ^b	4.0 ^b	3386 (larga) 3350 (larga) 3308 (larga)
7d	7.3	6.4	7.65	7.70	8.5	2.4	3419 (stretta) 3370 (larga)
11d	6.8	6.1	7.65	7.75	0.4	0.2	3426 (stretta) 3381 (larga)

b: misurato in DMSO

Tabella 2

Dai dati spettroscopici di **3d** (figura 16), riportati in tabella 2, è possibile ipotizzare la presenza di un forte legame idrogeno intramolecolare fra H¹ e presumibilmente (C-5)=O con il quale origina un anello a 11 termini, oppure con il C=O acetammidico con il quale forma un anello a 12 termini. Per quanto riguarda H², questo non sembra essere coinvolto in un legame idrogeno visto l'elevato shift che subisce per aggiunta di DMSO e la presenza della banda IR a 3411 cm⁻¹ attribuibile ad un NH amidico libero.

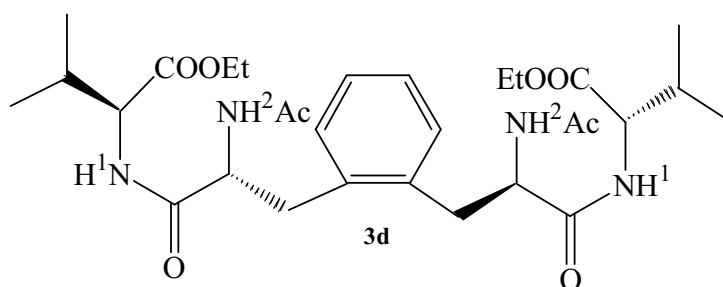


Figura 16

Analogamente a quanto visto per il composto **3d** anche per i derivati **7d** e **11d** (figura 17) l' H^2 acetamidico non risulta essere coinvolto in un legame idrogeno intramolecolare mentre il comportamento di H^1 cambia a seconda del substrato. Per **7d**, H^1 sembra essere coinvolto in una condizione di equilibrio dinamico tra una situazione di legame e di non legame idrogeno: si nota infatti un moderato spostamento per aggiunta di DMSO, un elevato coefficiente di temperatura e una banda di assorbimento IR a 3370 cm^{-1} . Per quanto concerne invece il derivato **11d**, i dati spettroscopici suggeriscono che H^1 non è coinvolto in legami idrogeno.

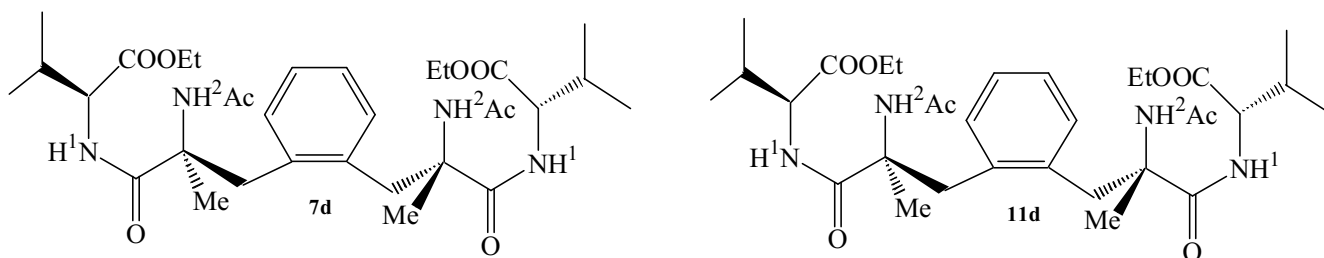
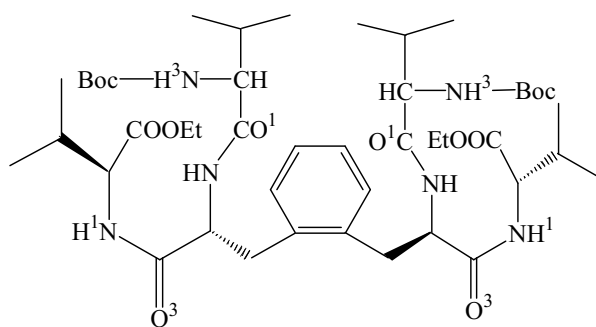


Figura 17

L' $^1\text{H-NMR}$ del derivato **3e** (figura 18) non risulta essere ben risolto ed in particolare il segnale di H^1 , centrato a 8.4 ppm , è largo e poco definito. Tuttavia dopo aggiunta di porzioni successive di DMSO la risoluzione dello spettro migliora diventando più leggibile. I dati spettroscopici di tale derivato suggeriscono che solo H^1 sarebbe impegnato nella formazione di un legame idrogeno intramolecolare.



3e

Figura 18

Il derivato **3e**, ottenuto in forma cristallina è stato studiato mediante diffrazione di raggi X, che hanno messo un evidenza la presenza allo stato solido di quattro legami idrogeno intramolecolari coinvolgenti i protoni ammidici e gli ossigeni carbonilici indicati dalle frecce in figura 19.

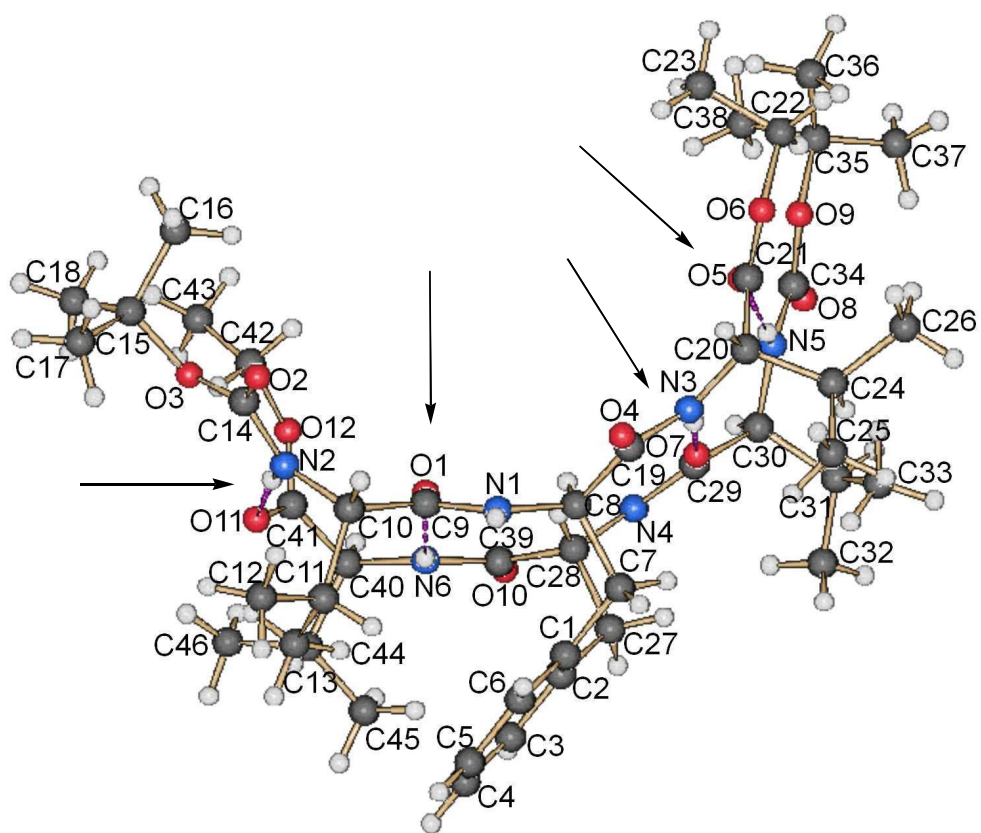


Figura 19

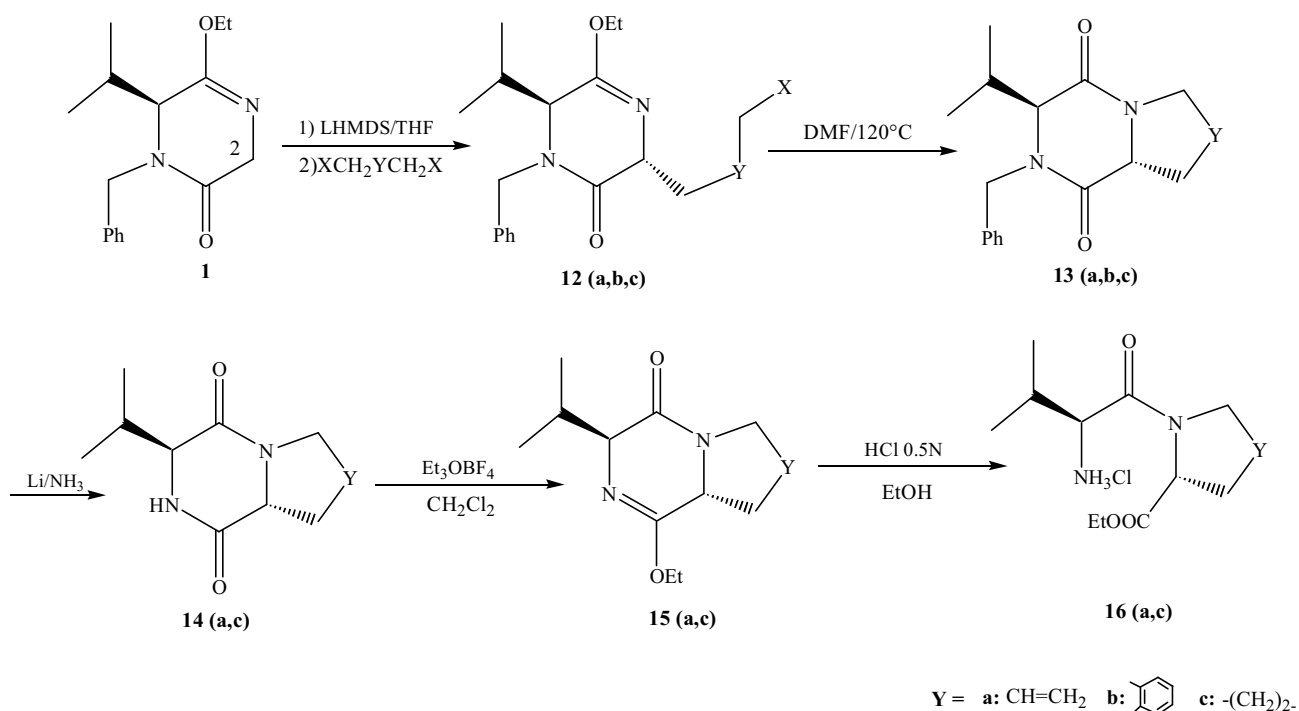
CAPITOLO 2

SINTESI E STUDI CONFORMAZIONALI DI PSEUDO DI E TRIPEPTIDI NON NATURALI CONTENENTI UN RESIDUO DI L-VALINA

2.1 Sintesi asimmetrica di pseudo-di e tripeptidi¹⁵

E' stata realizzata la sintesi di nuovi scaffold con una struttura rigida tale da consentire, dopo l'inserimento di opportune unità amminoacidiche, la formazione di "reverse turn" stabilizzati dalla formazione di legami idrogeno intramolecolari.

La sintesi si basa su una modifica della precedente strategia che prevede sempre l'uso del monolattime **1** come sintone chirale (schema 22).

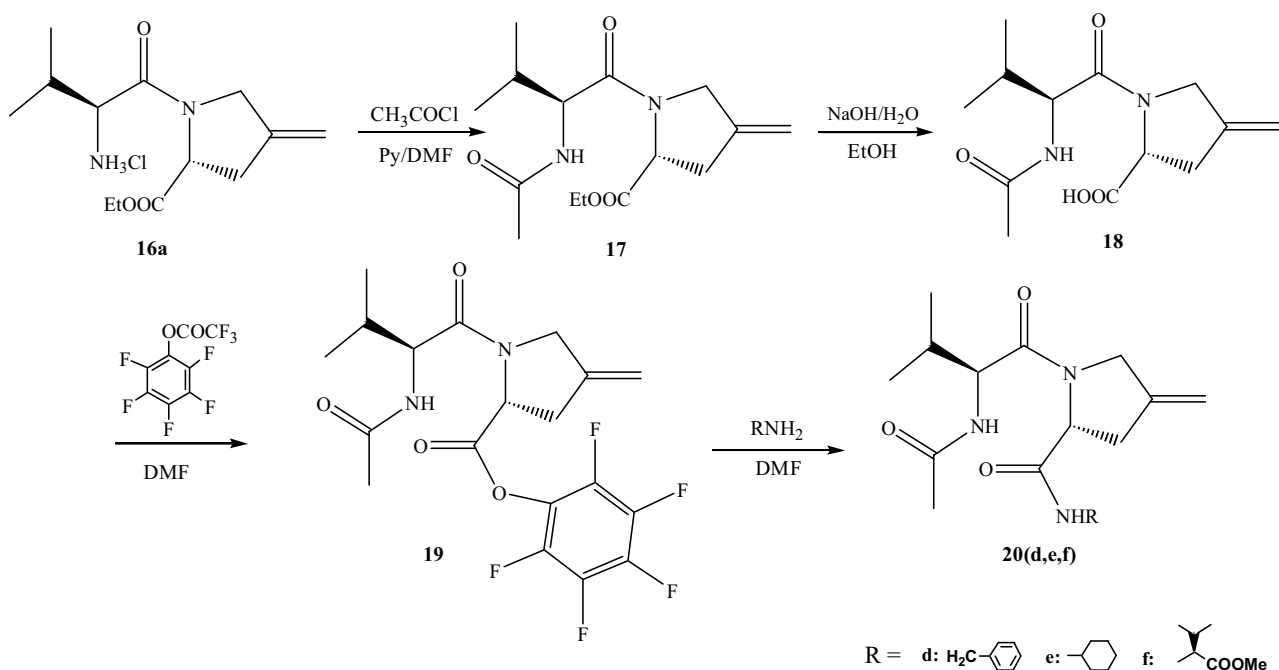


Schema 22

Dopo metallazione di **1** con 1 equivalente di LHMDS a -78°C, l'anione corrispondente è stato alchilato con 1 equivalente dell'opportuno dialogenuro (2-clorometil-3-cloro-propene (**a**), dibromo-orto-xilene (**b**) o 1-iodo-4clorobutano (**c**)). La reazione procede con una totale regioselettività e una elevata diastereoselettività (>96%) di tipo 1-4 *trans* rispetto al gruppo isopropilico.

La configurazione del centro stereogenico C-2 è stata determinata, quando possibile, attraverso l'effetto nOe registrato sul (C-2)-H irradiando i gruppi metilici dell'isopropile. Gli intermedi **12(a-c)** sono stati poi ciclizzati a derivati dichetopiperazinicici in condizioni leggermente diverse a seconda del dialogenuro impiegato nell'alchilazione. Infatti, la ciclizzazione di **12a** e **12b** è stata condotta in acetone a refluxo in presenza di NaI, nel caso invece di **12c** la reazione procede solo in DMF a 110°C, sempre in presenza di NaI. I derivati dichetopiperazinicici **13(a-c)** deprotetti sull'azoto per azione di Li/NH₃ sono stati poi convertiti nei corrispondenti monolattimi **15(a,c)** per azione del trietilossoniotetrafluoroborato. Per successiva idrolisi acida (HCl 0.5N) sono stati isolati i dipeptidi desiderati **16(a,c)**.

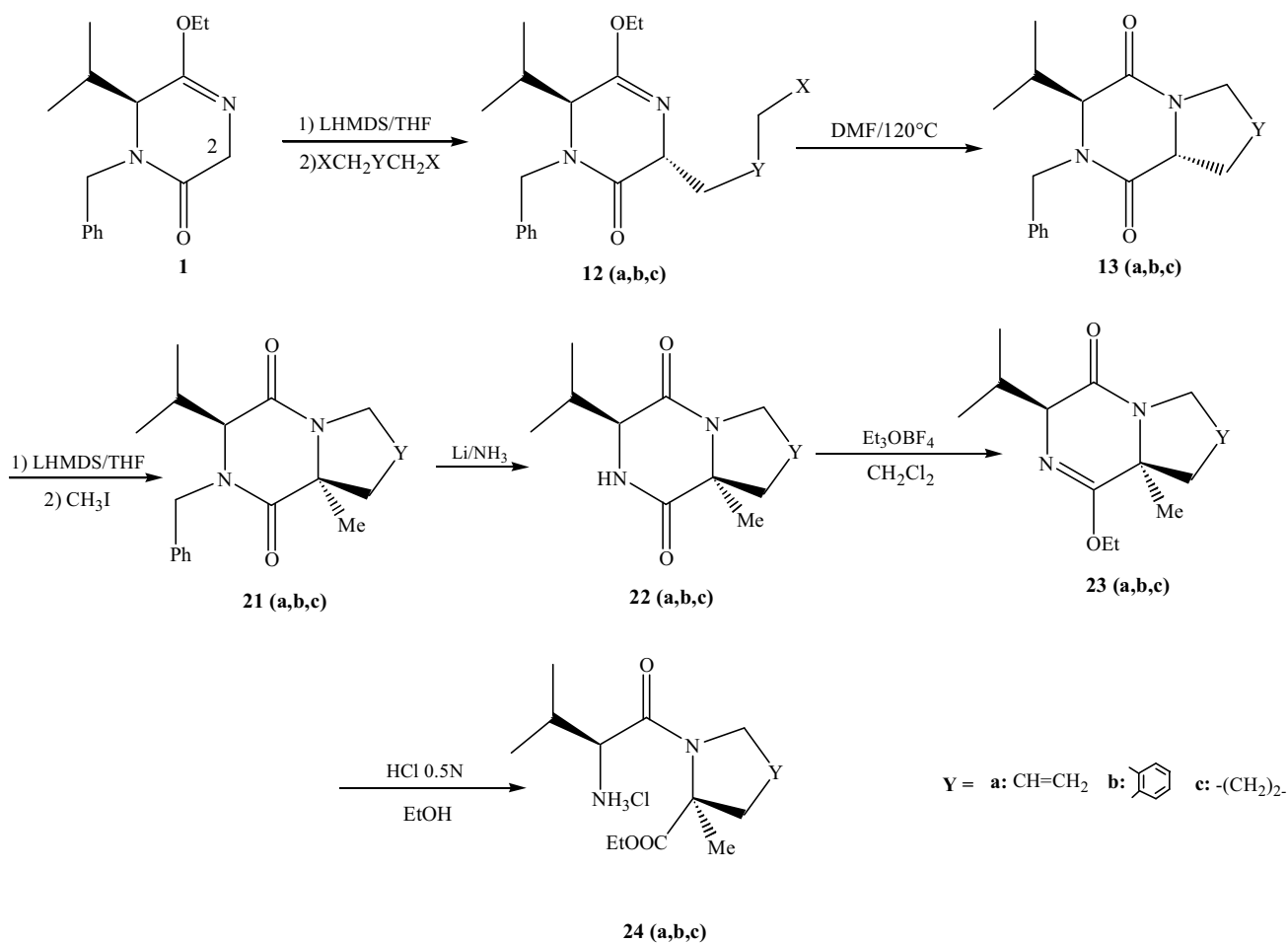
Il dipeptide **16a** è stato quindi acilato con cloruro di acetile ottenendo l'intermedio **17** e poi convertito, per idrolisi alcalina, nel derivato **18** la cui funzione carbossilica è stata attivata come pentafluorofenolestere. L'estere attivato **19** così ottenuto è stato successivamente trattato con tre diverse amine (cicloesilammina, benzilammina e valina metil estere) al fine di formare un nuovo legame amidico e ottenere quindi composti triamidici del tipo **20(d-f)** (schema23).



Schema 23

2.2.1 Visti i risultati ottenuti nel caso dei derivati contenenti mimetici dell'acido-(2,6)-diamminopimelico, si è ritenuto opportuno anche in questi substrati inserire un gruppo metilico in α alla funzione carbonilica dell'imminoacido per valutarne poi l'effetto nella geometria molecolare.

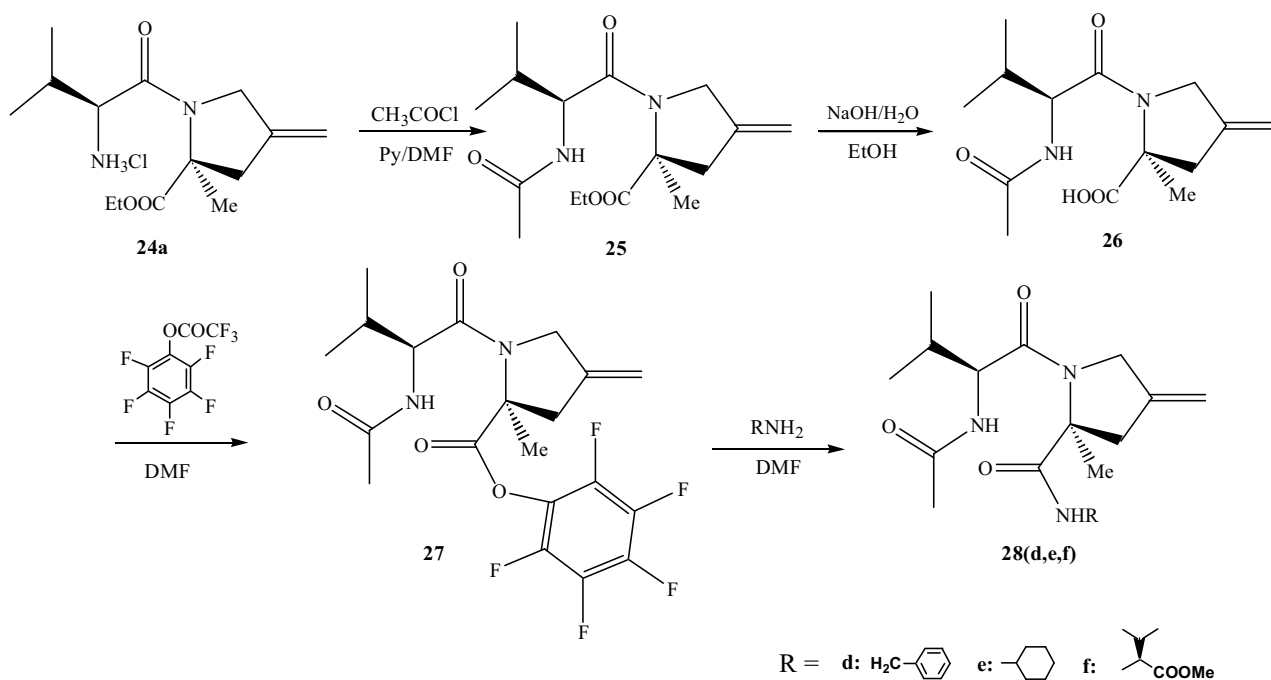
Allo scopo gli intermedi **13(a,b,c)** sono stati alchilati con ioduro di metile e quindi si è poi proceduto nelle stesse condizioni descritte precedentemente (schema 24).



Schema 24

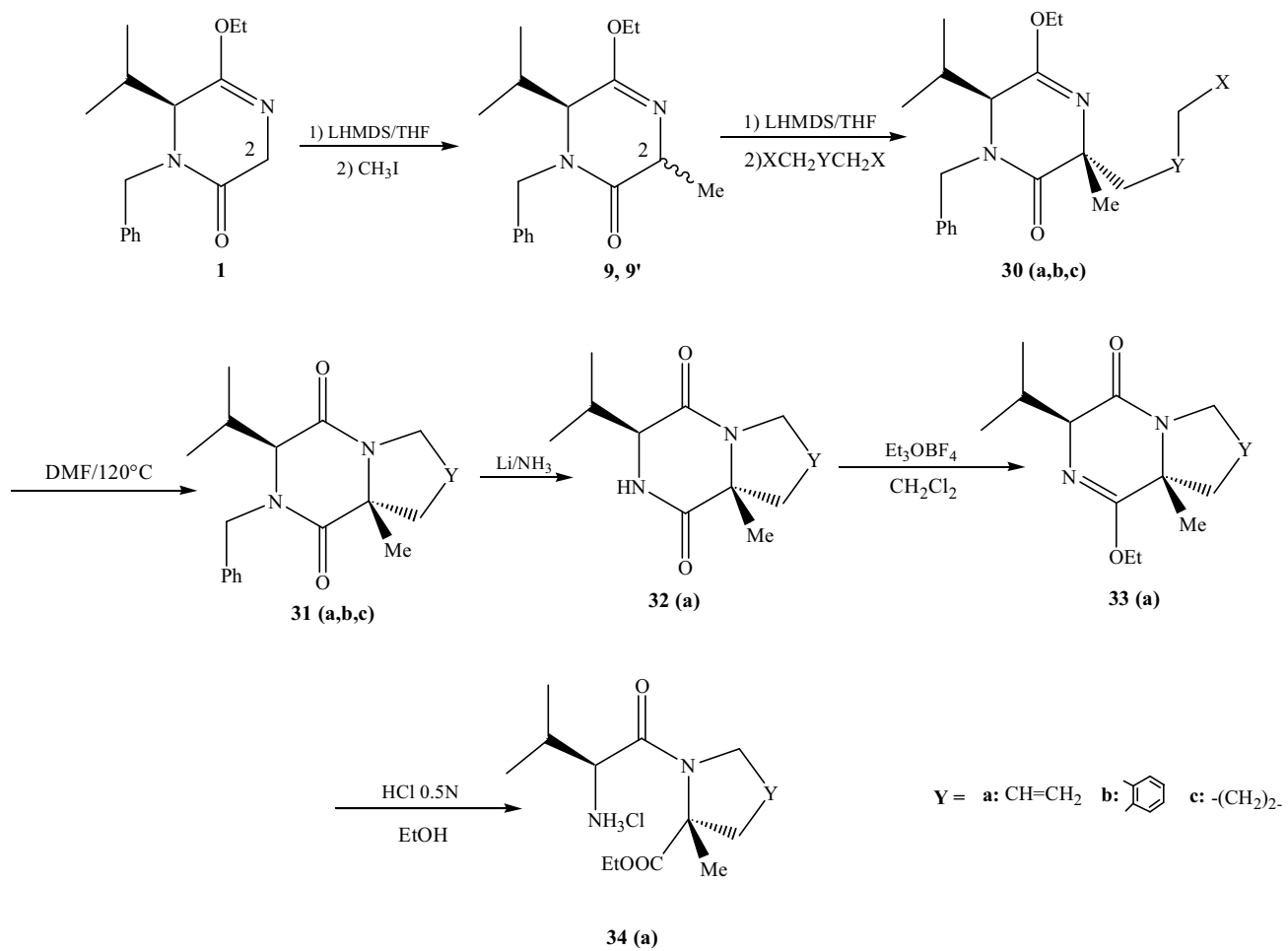
I substrati **21 (a,b,c)** presentano ancora una stereochimica di tipo 1,4 *trans*, determinata sempre attraverso l'effetto nucleare Overauser.

Il dipeptide **24a** è stato acilato sull'azoto amminico, idrolizzato sulla funzione esterea, attivato come pentafluorofenilestere e fatto reagire con diverse ammine primarie ottenendo così i derivati amidici riportati nello schema 25.



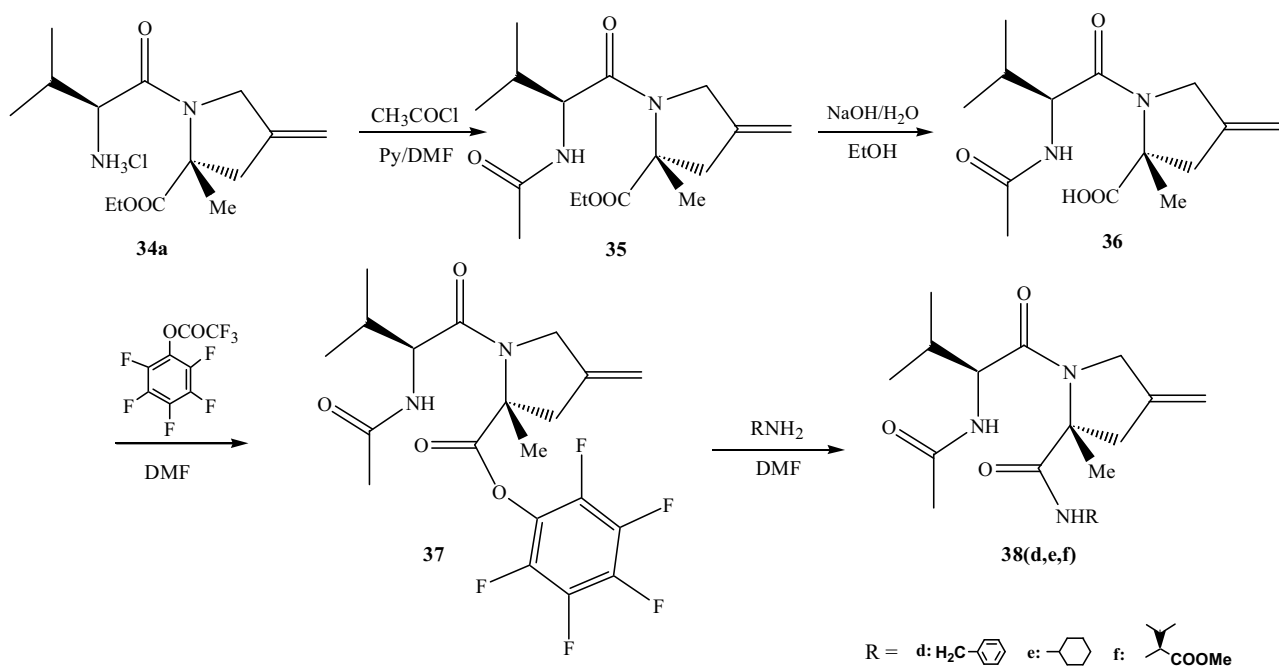
Schema 25

2.1.2 E' stata realizzata anche la sintesi dei substrati **34a** e **38(d,e,f)** con la configurazione assoluta del carbonio α dell'imminoacido opposta a quelli in **24a** e **28(d,e,f)**. A tale scopo è stato invertito l'ordine delle alchilazioni, inserendo prima il gruppo metilico e successivamente il dialoderivato (schema 26).



Schema 26

Il substrato **34a** è stato acilato sull'azoto amminico, idrolizzato e attivato per trattamento con pentafluorofeniltrifluoroacetato. L'estere **37** così ottenuto è stato trattato con diverse ammine primarie originando i derivati **38 (e-f)** (schema 27).



Schema 27

2.2 Analisi conformazionale dei substrati

Anche i substrati **20(d-f)**, **28(d-f)** e **38(d-f)** sono stati studiati dal punto di vista conformazionale per evidenziare l'eventuale presenza di legami idrogeno intramolecolari utilizzando i parametri precedentemente descritti (capitolo 1.2).

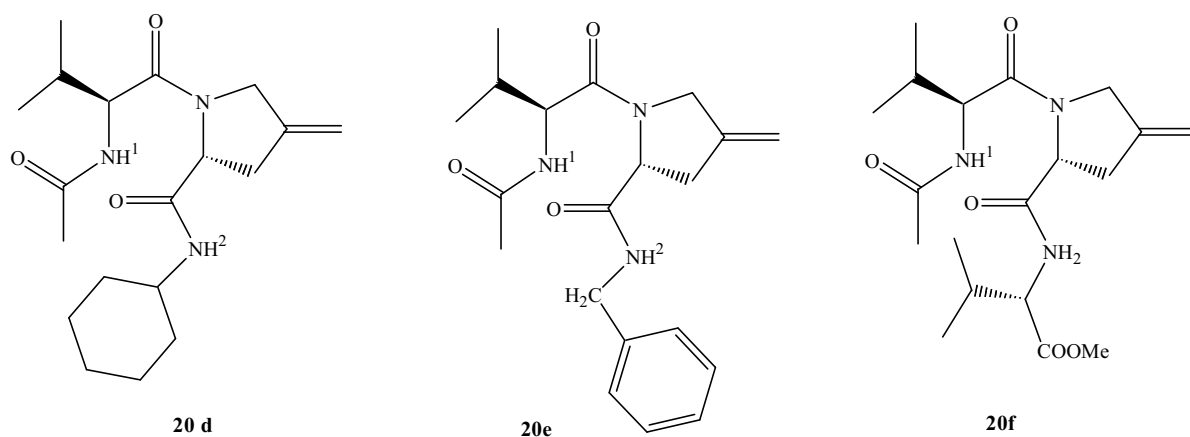


Figura 20

Substrato	δ_{NH} (ppm)		δ_{NH} (ppm)		$\Delta\delta_{\text{NH}}/\Delta T$		IR (cm^{-1}) (2mM in CDCl_3)
	Sol. 2mM (CDCl_3)		Sol. 2mM (CDCl_3 / DMSO: (80/20)		(ppb/ $^{\circ}\text{C}$)		
	H ¹	H ²	H ¹	H ²	(in CDCl_3)	H ¹	
20d	5.96	6.34	7.96	6.55	2.0	0.9	3436 (stretta) 3369 (larga)
20e	5.91	7.05	7.76	7.48	2.9	2.9	3434 (stretta) 3363 (larga)
20f	6.08	7.03	7.73	6.88	2.5	1.0	3430 (stretta) 3290 (larga)

Tabella 3

Dai dati spettroscopici riportati in tabella 3 è possibile ipotizzare che nei composti **20 (d-f)** (figura 20), i protoni H^1 non siano coinvolti in legami idrogeno intramolecolari in quanto risuonano tutti sotto i 7 ppm, risultano molto influenzati dall'aggiunta di DMSO e presentano un basso coefficiente di temperatura. Inoltre, la banda IR a $\nu > 3400 \text{ cm}^{-1}$ è indicativa della presenza di un NH amidico libero. Per quanto riguarda H^2 invece, si può ipotizzare che in tutti i substrati sia coinvolto in un legame idrogeno intramolecolare anche se nel derivato **20 d** risuona a $\delta < 7$ ppm, probabilmente a causa dell'effetto di schermo dell'anello cicloesamico adiacente. La presenza di una banda IR sotto i 3400 cm^{-1} , unitamente agli altri dati spettroscopici, lascia supporre che tale protone sia coinvolto in una struttura stabilizzata da legami idrogeno intramolecolari.

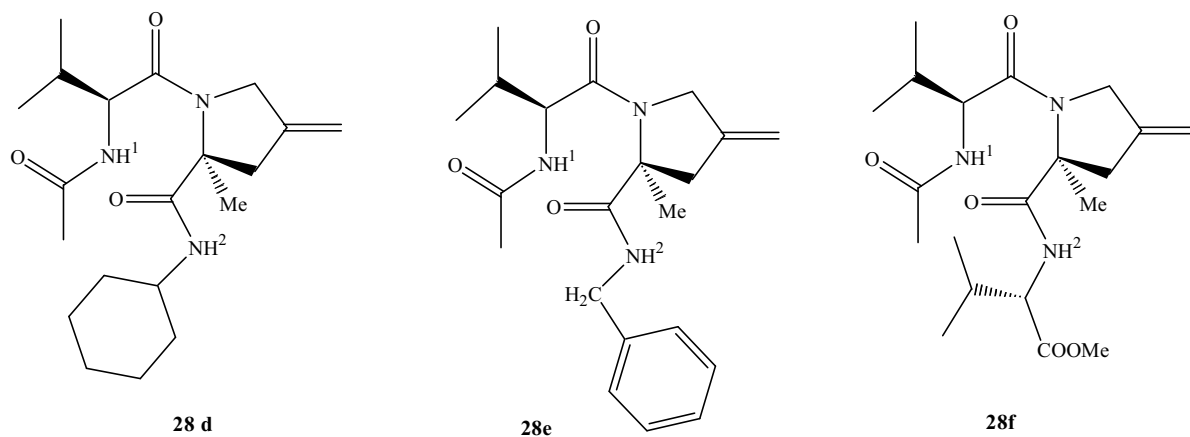


Figura 21

Substrato	δ_{NH} (ppm)		δ_{NH} (ppm)		$\Delta\delta_{\text{NH}}/\Delta T$		IR (cm^{-1}) (2mM in CDCl_3)
	Sol. 2mM (CDCl_3)		Sol. 2mM (CDCl_3 / DMSO: (80/20)		(ppb/ $^{\circ}\text{C}$) (in CDCl_3)		
	H ¹	H ²	H ¹	H ²	H ¹	H ²	
28d	6.10	6.36	7.40	6.64	1.7	1.2	3431 (stretta) 3305 (larga)
28e	6.01	6.71	7.40	7.49	2.2	1.1	3461 (stretta) 3425 (stretta)
28f	6.11	7.96	7.67	7.30	2.4	0.2	3449 (stretta) 3429 (stretta)

Tabella 4

Dai dati riportati in tabella 4 si può ipotizzare che nel derivato **28d** (figura 21) il protone H¹ non sia coinvolto in un legame idrogeno intramolecolare: infatti risuona largamente sotto i 7 ppm, risulta notevolmente sensibile all'aggiunta di DMSO, ed inoltre presenta un basso coefficiente di temperatura. Per quanto riguarda invece H², nonostante che questo risuoni sotto i 7 ppm, a causa

probabilmente dell'effetto di schermo dell'anello cicloesanoico come osservato per l'omologo non alchilato, poiché resta praticamente invariato per aggiunta di DMSO e all'IR risulta una banda a 3305 cm^{-1} , è lecito ritenere che sia coinvolto in un legame idrogeno intramolecolare. Per i derivati **28e** e **28f** (figura 21) invece i dati spettroscopici fanno pensare che non ci siano legami idrogeno che ne stabilizzino la struttura.

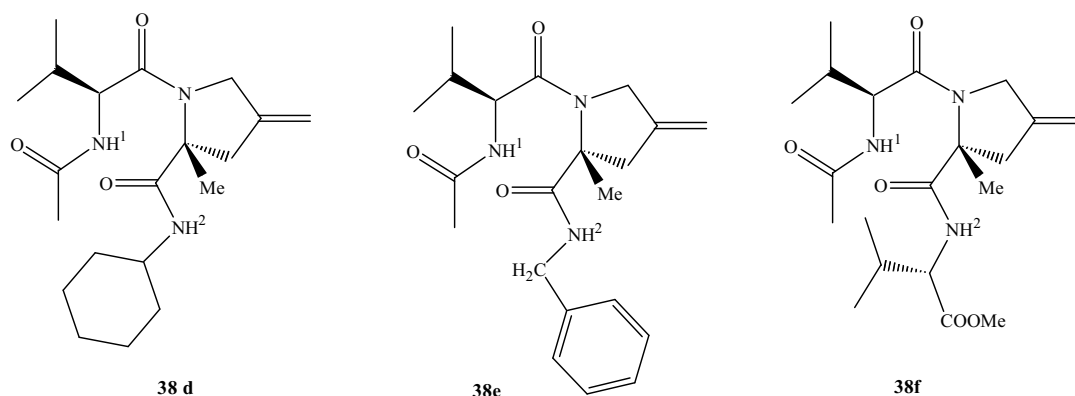


Figura 22

Substrato	δ_{NH} (ppm)		δ_{NH} (ppm)		$\Delta\delta_{\text{NH}}/\Delta T$		IR (cm^{-1}) (2mM in CDCl_3)
	Sol. 2mM (CDCl_3)		Sol. 2mM (CDCl_3 / DMSO: (80/20)		(ppb/ $^{\circ}\text{C}$) (in CDCl_3)		
	H ¹	H ²	H ¹	H ²	H ¹	H ²	
38d	6.16	6.63	8.03	6.92	3.6	1.6	3442 (stretta) 3356 (larga)
38e	5.99	7.28	7.86	7.73	2.6	1.4	3437(stretta) 3349 (larga)
38f	6.26	7.47	7.60	7.49	2.9	2.1	3422 (stretta) 3315 (larga)

Tabella 5

I dati riportati in tabella 5 suggeriscono che nei derivati **38(d-f)** (figura 22) solo i protoni H^2 sembrano essere coinvolti in un legame idrogeno intramolecolare mentre i protoni H^1 risultano essere liberi.

Si può concludere che l'inserimento di un gruppo metilico in α a quello carbonilico in configurazione S (**28(d-f)**) sembra sfavorire l'istaurarsi di legami idrogeno intramolecolari, rispetto ai substrati **38(d-f)** in cui il CH_3 è in configurazione R.

2.3 Analisi cristallografica:

I prodotti **28d** e **28e** (figura 23) sono stati ottenuti in forma cristallina e quindi sono stati sottoposti a diffrazione di raggi X.

I due composti, che differiscono solo per il sostituito sul N2 (essendo in un caso cicloesile e nell'altro benzile), adottano la stessa conformazione allo stato solido.

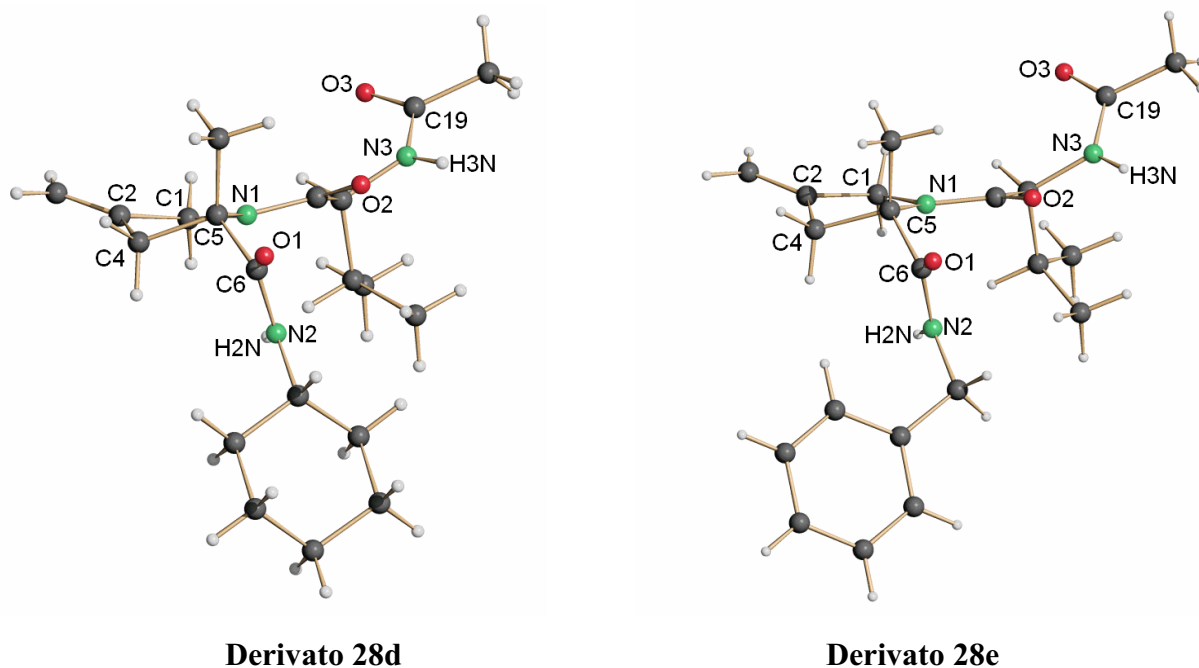


Figura 23

I composti **28d** e **28e** possiedono un gruppo amidico terziario e due secondari tra loro quasi perpendicolari. Allo stato solido nessun gruppo amidico risulta essere coinvolto in legami idrogeno intramolecolari. Infatti, in entrambi i substrati sono evidenziabili quattro legami idrogeno intermolecolari e pertanto ogni molecola risulta essere connessa ad altre quattro (figura 23b). Si può pertanto concludere che per il derivato **28e** i dati spettroscopici trovano conferma nei risultati forniti dai raggi X. Per quanto concerne invece il composto **28d** i dati spettroscopici mettono in evidenza la presenza di un legame idrogeno intramolecolare che però non risulta allo stato solido. Ciò non rappresenta tuttavia una contraddizione in quanto i dati spettroscopici si riferiscono al substrato in soluzione diluita, cioè in condizioni in cui i legami idrogeno intermolecolari sono rotti. Conseguentemente la singola molecola potrà adottare una geometria (evidentemente non concessa nell'impaccamento cristallino) tale da rendere possibile la formazione di un legame idrogeno intramolecolare.

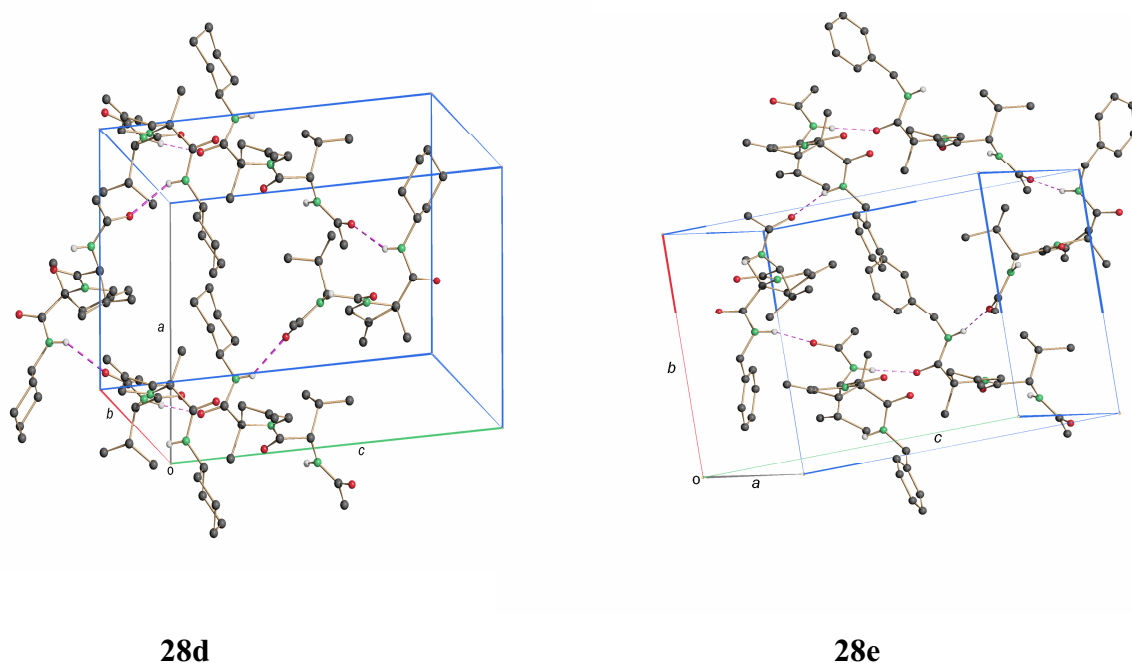


Figura 23b

CAPITOLO 3

SINTESI STEREOSELETTIVA DI UN NUOVO SINTONE CHIRALE DIPEPTIDICO

E' stata realizzata la sintesi di un sintone chirale (figura 24)¹⁶ costituito da L-Valina e un acido aspartico non naturale. Tale sintone è interessante poiché può comportarsi sia da elettrofilo, attraverso l'attivazione del gruppo carbossilico, che da nucleofilo attraverso il gruppo amminico mascherato all'interno della struttura ciclica del lattime.

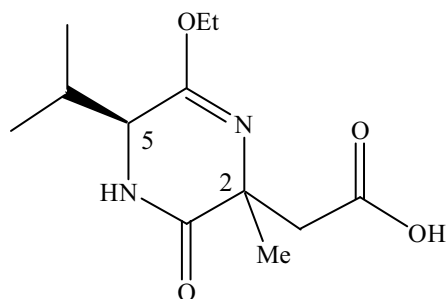
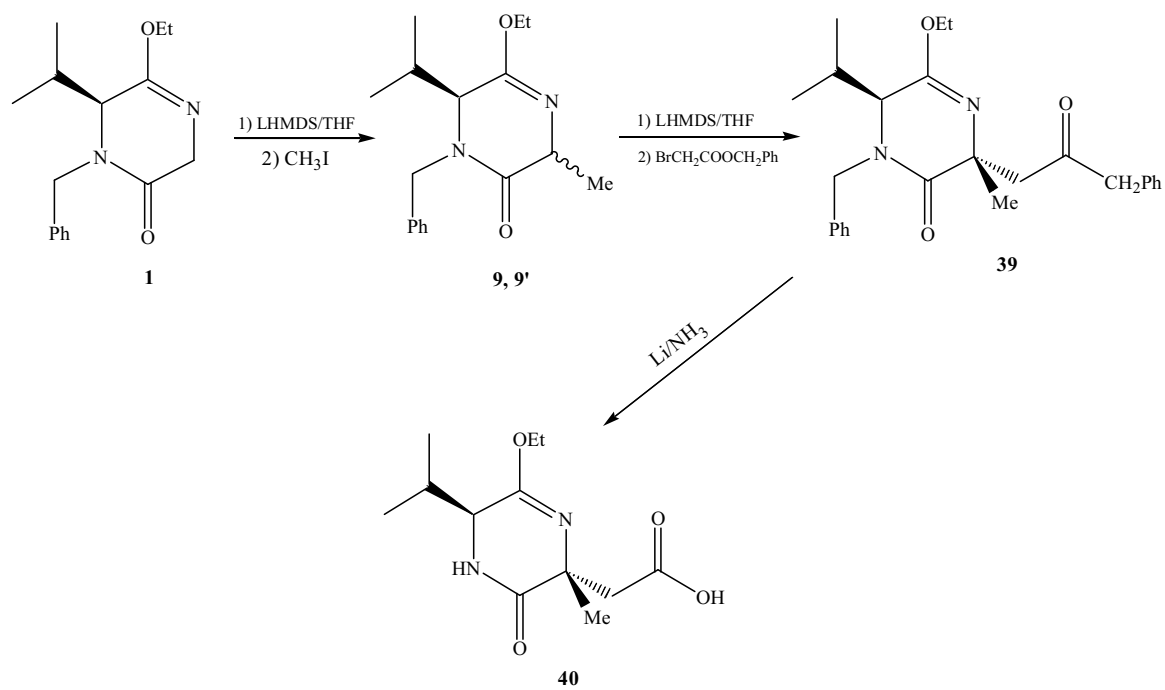


Figura 24

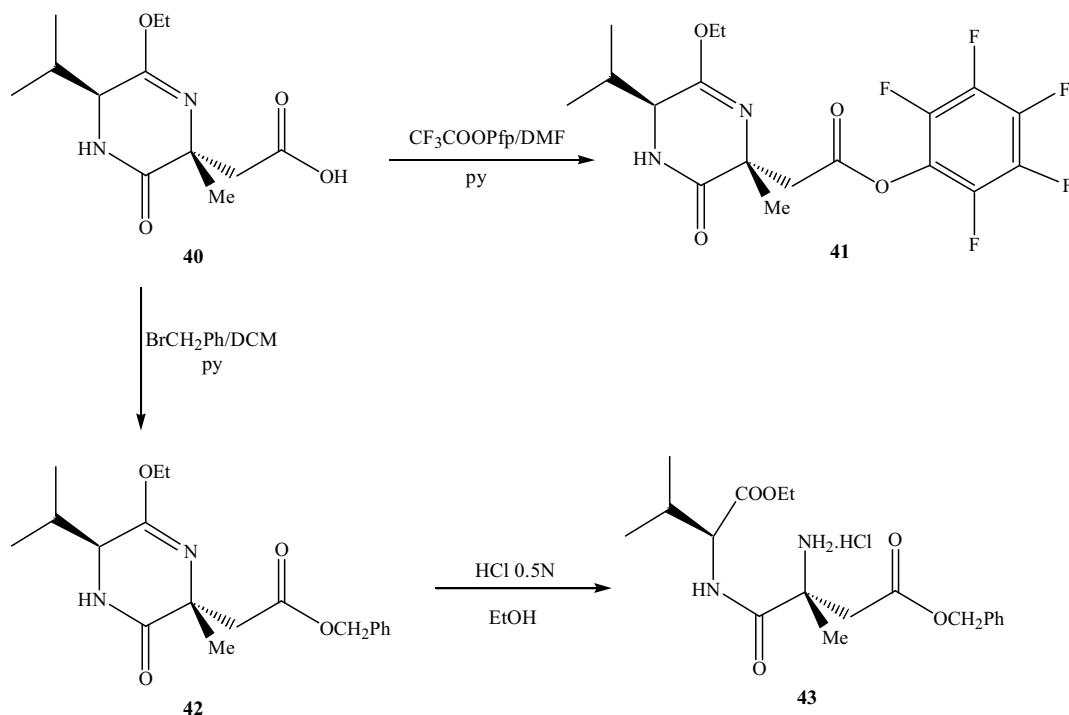
3.1 Sintesi del sintone chirale in configurazione (2R,5S)

Tale sintone chirale è stato ottenuto partendo dal monolattime **1** che, attraverso una semplice sequenza di reazioni ha fornito il derivato **39** in configurazione (2R,5S) con una buona resa ed una diastereoselettività di tipo 1,4-*trans* maggiore del 98%. Tale substrato deprotetto dalle funzioni benziliche nelle condizioni di Birch ha fornito il sintone **40** (schema 28).



Schema 28

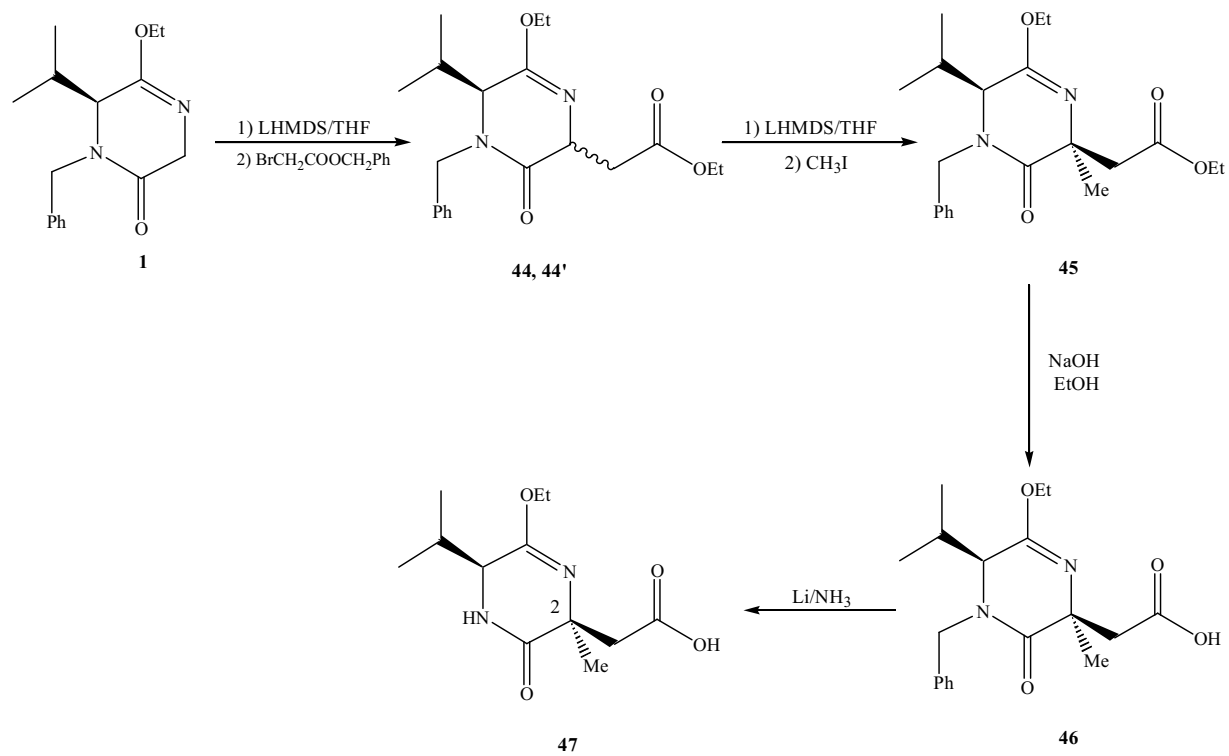
Tale sintone chirale **40** attivato come estere pentafluorofenolico (**41**) può agire da elettrofilo. Trasformato invece nel corrispondente estere benzilico **42**, dopo idrolisi acida fornisce il sintone chirale **43** che è in grado di fungere da nucleofilo nella sua funzione amminica libera (schema 29).



Schema 29

3.2 Sintesi del sintone chirale in configurazione (2S,5S)

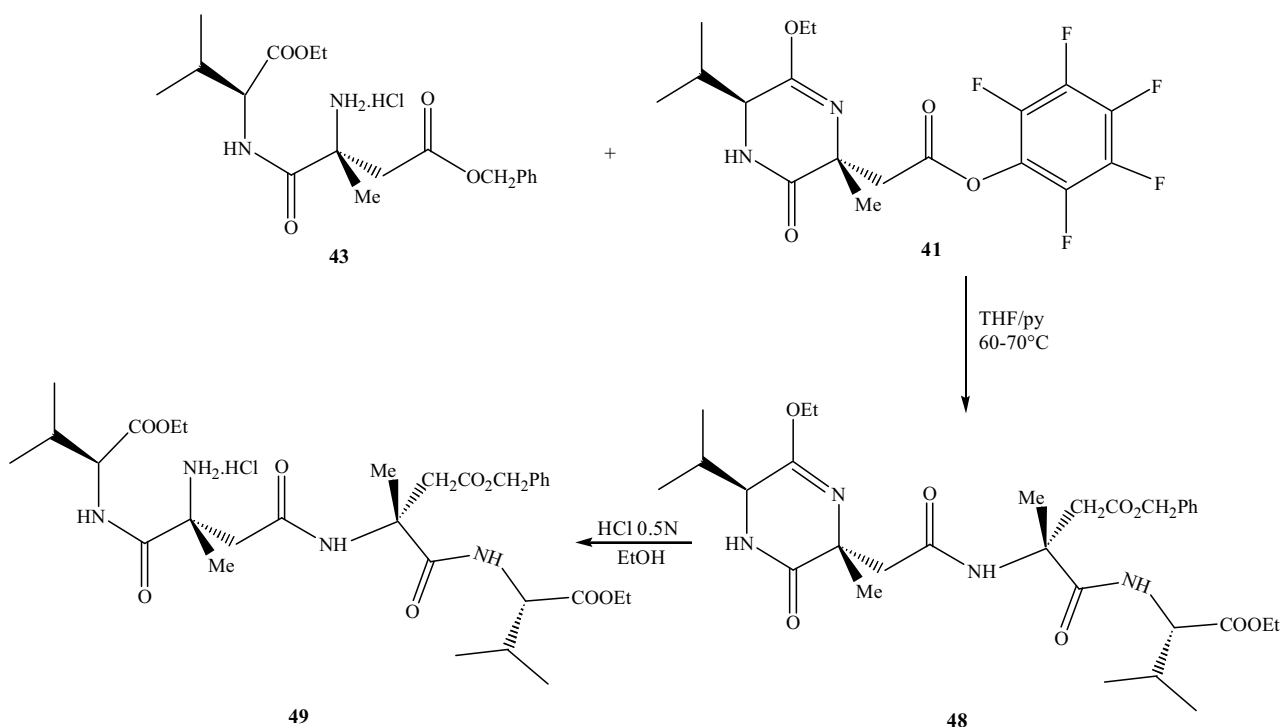
E' stata poi realizzata la sintesi del sintone chirale diastereoisomero di **40** che presenta una configurazione S in posizione 2. A tale scopo il monolattime **1** è stato prima alchilato con bromoacetato di etile, (con bromoacetato di benzile si hanno rese modeste) ottenendo così la miscela **44** + **44'** in rapporto 80/20. Tale miscela è stata nuovamente alchilata con ioduro di metile, con formazione di **45** con una diastereoselettività di tipo 1,4-*trans* totale. Questo è stato poi idrolizzato originando l'intermedio **46**, il quale, deproteggendo all'azoto nelle condizioni di Birch, ha originato il sintone **47** diastereoisomero di **40** (schema 30).



Scheme 30

3.3 sintesi di un pseudotetrapeptide

La sintesi dello pseudotetrapeptide **49** è stata realizzata utilizzando il sintone chirale **40**. Questo, trasformato nello pseudopeptide **43** è stato poi impiegato come nucleofilo per reazione sull'estere attivato **41**, anch'esso derivante dal sintone **40**. Dopo idrolisi acida è stato isolato con buone rese lo pseudotetrapeptide **49** (schema 31).



Schema 31

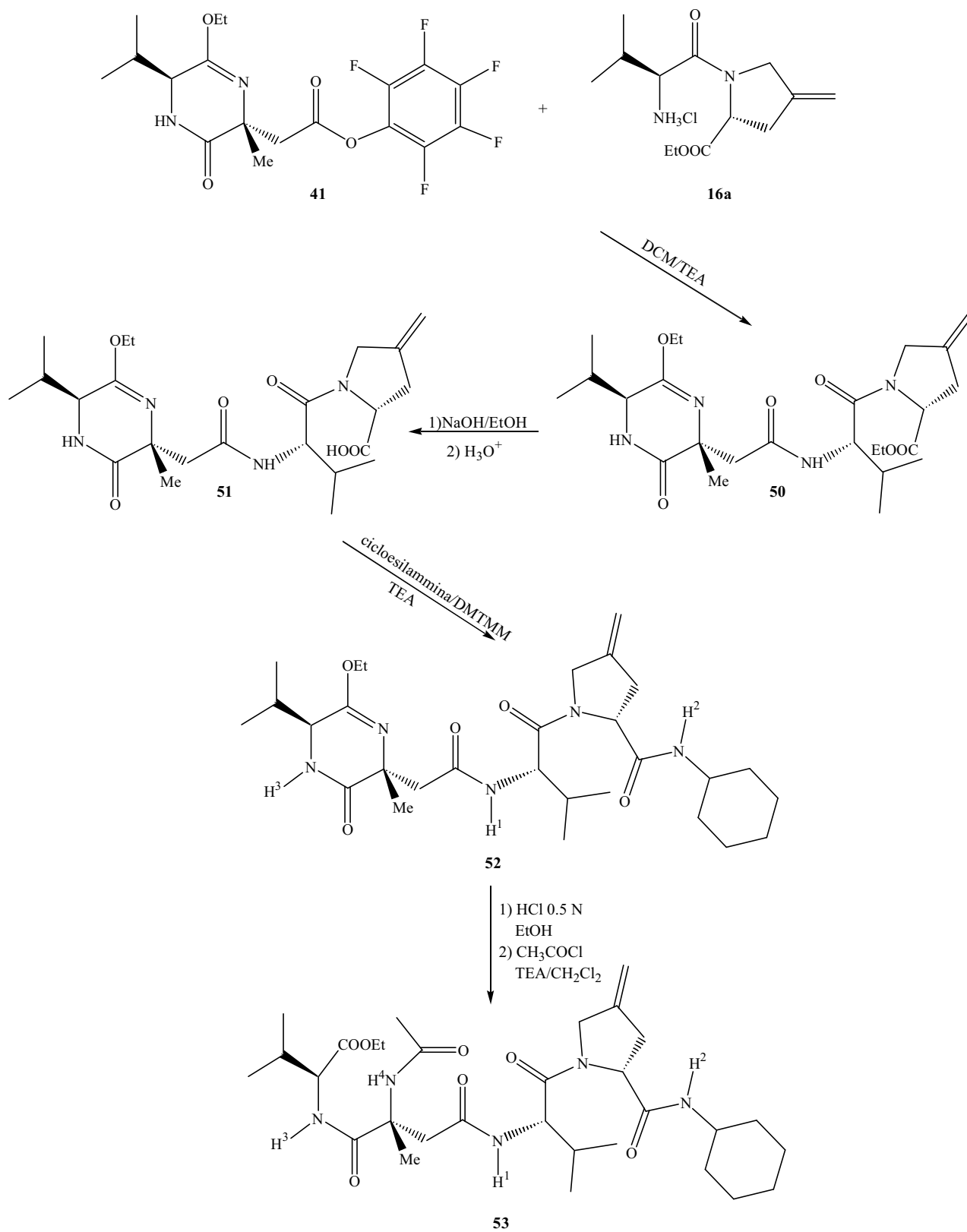
In conclusione è stata messa a punto la sintesi di due pseudopeptidi mascherati (**40**, **47**) costituiti da due amminoacidi, S-valina e acido-metilaspartico. Tali sintoni chirali, si sono dimostrati molto utili per introdurre una struttura pseudodipeptidica sfruttando la funzione amminica o la funzione carbossilica dell'acido R o S- metilaspartico.

CAPITOLO 4

SINTESI ED ANALISI CONFORMAZIONALE DI PSEUDOTETRAPEPTIDI NON NATURALI CONTENENTI UN RESIDUO DI L-VALINA

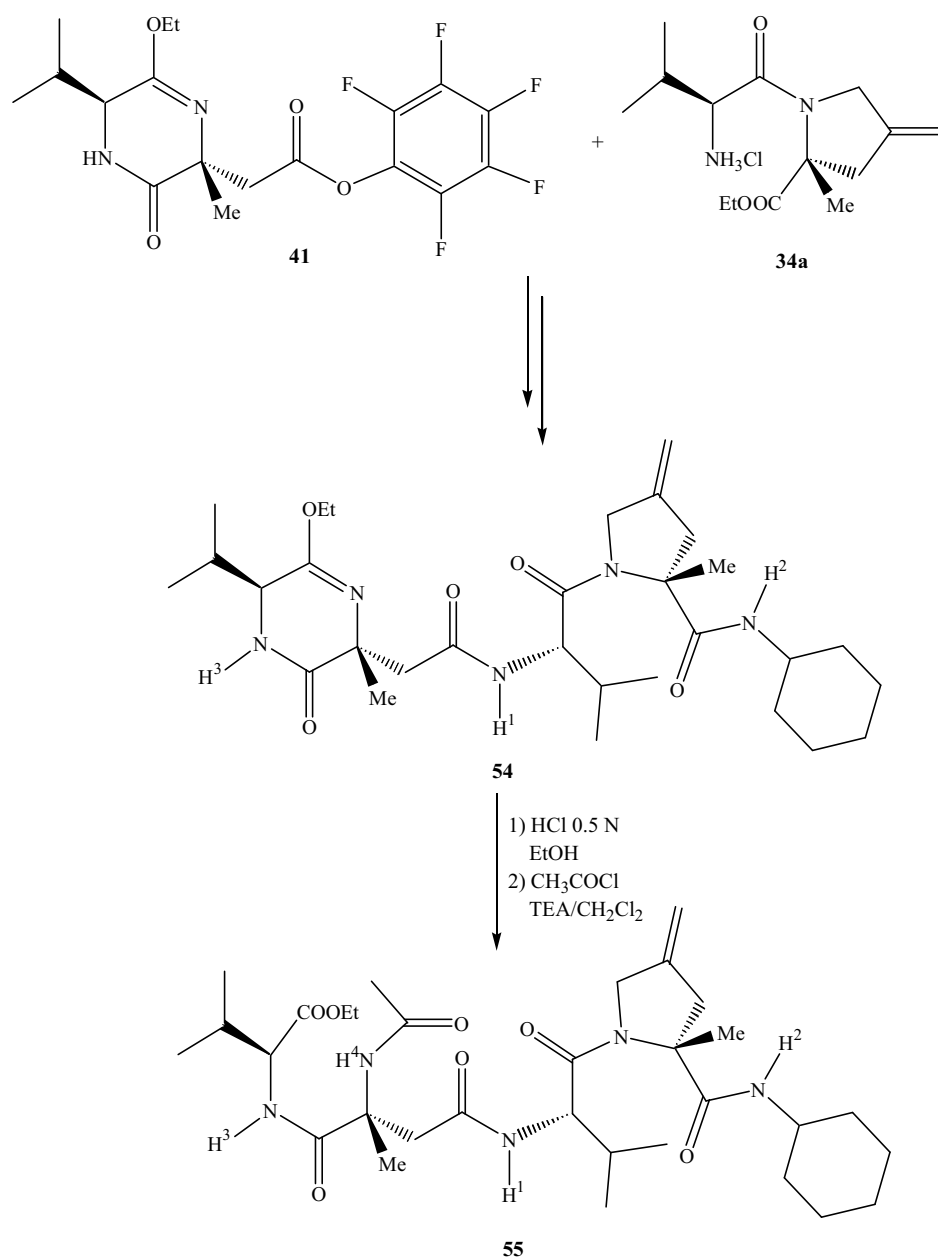
4.1 Sintesi di pseudotetrapeptidi contenenti un imminoacido¹⁷

Il sintone chirale **41**, di cui è stata precedentemente discussa la sintesi è stato impiegato per ottenere pseudo-peptidi più complessi. A tale scopo è stato fatto reagire con lo pseudo-peptide **16a**, ottenuto come già descritto a partire dal monolattame chirale **1**. L'intermedio **50** così ottenuto è stato poi idrolizzato e fatto reagire con cicloesilammina in presenza di dimetossitriazinametilmorfolina (DMTMM).¹⁸ L'addotto **51** è stato poi idrolizzato in condizioni debolmente acide ed infine acilato sulla funzione amminica ottenendo così lo pseudotetrapeptide **53** (schema 32).



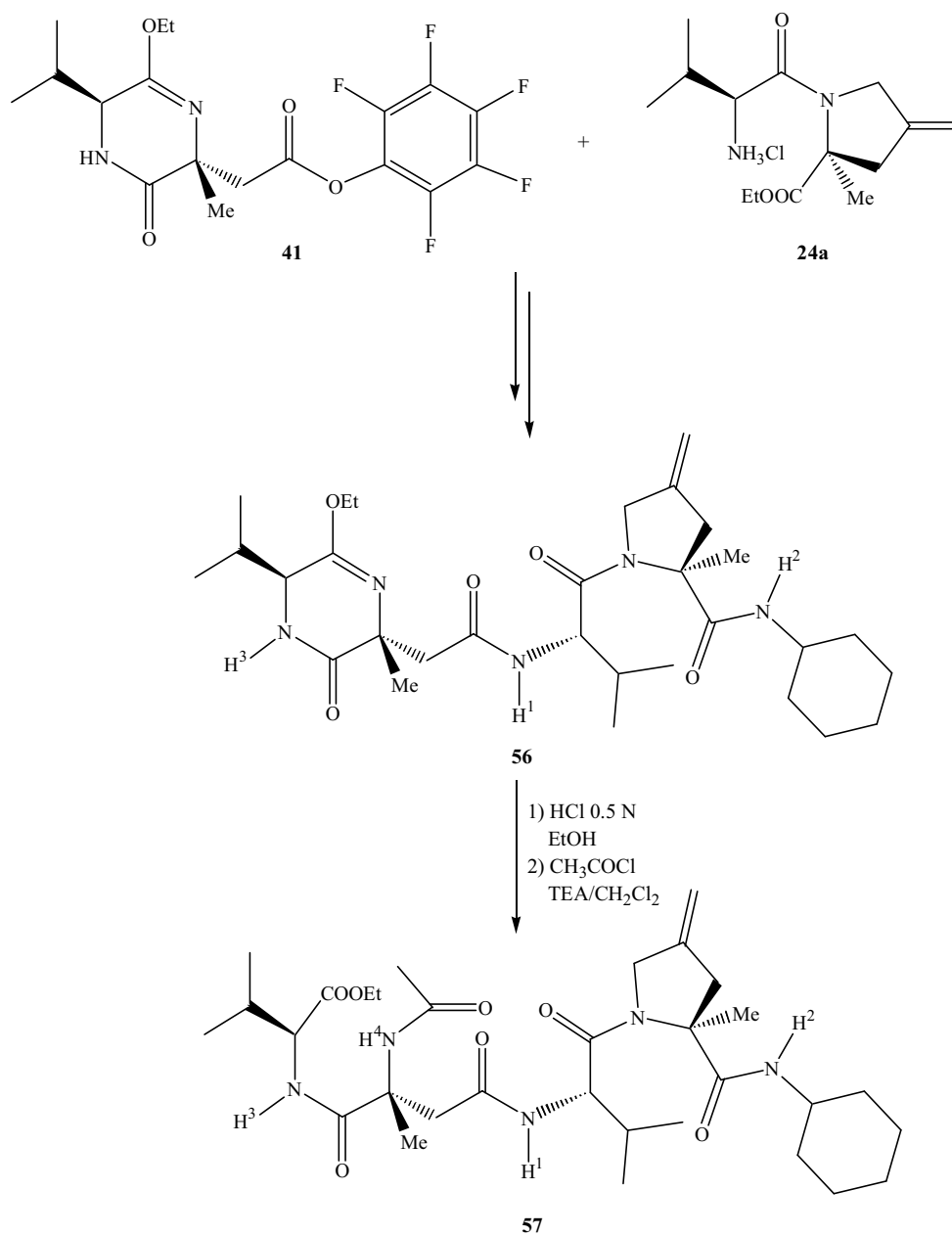
Schema 32

4.1.1 Seguendo la strategia precedentemente descritta è stato sintetizzato uno pseudotetrapeptide simile al **53**, con un gruppo metilico in α al carbonile legato all'anello pirrolidinico. La sintesi è stata condotta facendo reagire l'estere attivato **41** con il derivato **34a** nelle condizioni già descritte (schema 33)



Schema 33

Lo pseudotetrapeptide **57** diastereoisomero di **55**, è stato ottenuto utilizzando il substrato **24a** invece del **34a**, seguendo la stessa strategia precedentemente descritta (schema 34).



Schema 34

4.2 Analisi conformazionale

L'analisi conformazionale degli pseudotetrapeptidi **53**, **55**, **57** e dei loro precursori **52**, **54** e **56** è stata effettuata come descritto in precedenza per composti analoghi. Sono stati infatti condotti studi spettroscopici (NMR e IR)^{12, 13} e calcoli teorici per determinare l'eventuale presenza di "reverse turns", stabilizzati da legami idrogeno intramolecolari.

4.2.1 Analisi conformazionale dei prodotti **52**, **54** e **56**:

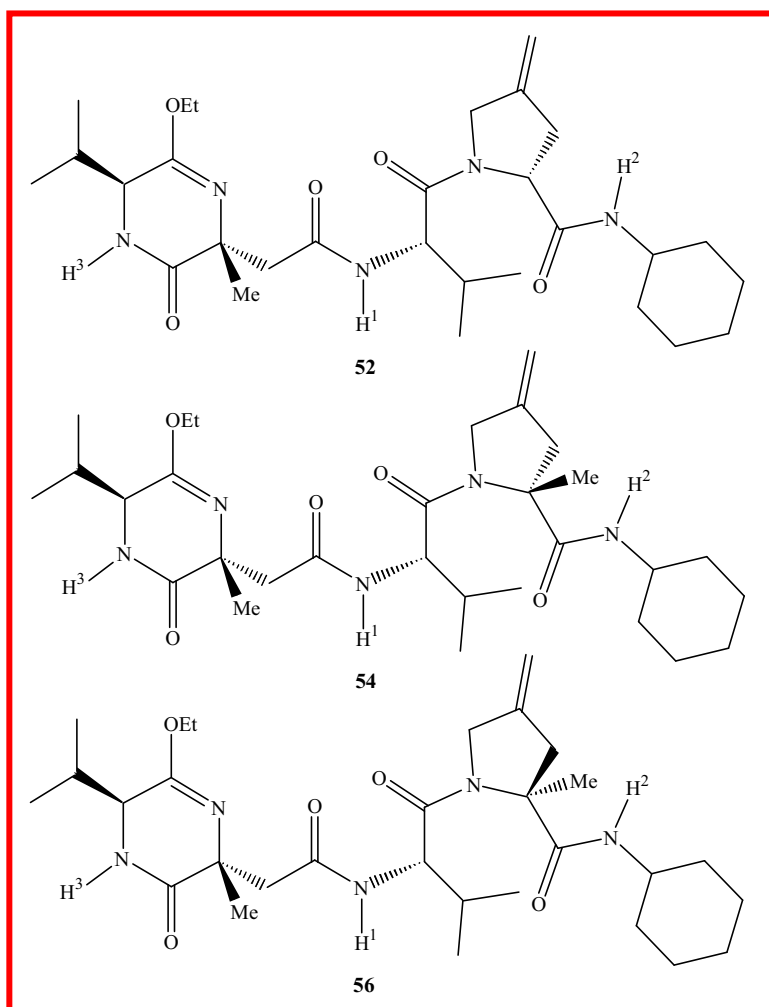


Figura 25

Substrato	δ_{NH} (ppm)	δ_{NH} (ppm)	$\Delta\delta_{\text{NH}}/\Delta T$	IR (cm^{-1}) (2mM in CDCl_3)
	Sol. 2mM (CDCl_3)	Sol. 2mM (CDCl_3 / DMSO (80/20))	(ppb/ $^{\circ}\text{C}$) (in CDCl_3)	
52	H^1 7.20 H^2 6.64 H^3 5.91	H^1 7.90 H^2 6.95 H^3 7.14	H^1 6.4 H^2 2.6 H^3 2.6	3345, 3400
54	H^1 7.27 H^2 6.43 H^3 5.80	H^1 8.00 H^2 6.52 H^3 7.20	H^1 6.0 H^2 2.0 H^3 1.1	3290, 3366, 3400
56	H^1 6.58 H^2 6.41 H^3 5.50	H^1 7.47 H^2 6.65 H^3 7.01	H^1 0.6 H^2 1.4 H^3 1.6	3376, 3394, 3420

Tabella 6

Dall'analisi dei dati riportati in tabella 6 è possibile affermare che in tutti i composti studiati, i protoni H^2 , pur risuonando al di sotto di 7 ppm, a causa dello schermo dell'anello cicloesamico, già detto in precedenza, molto probabilmente sono coinvolti in un legame idrogeno intramolecolare. Tali protoni risultano infatti poco sensibili all'aggiunta di DMSO e presentano un basso coefficiente di temperatura. A sostegno di tale ipotesi è la presenza di bande IR sotto i 3400 cm^{-1} caratteristiche di un protone amidico impegnato in un legame idrogeno intramolecolare. I protoni H^3 non sembrerebbero invece coinvolti nella formazione di legami idrogeno intramolecolari. La stessa cosa vale per H^1 nel derivato **56**, mentre nei derivati **52** e **54**, tale protone sembra trovarsi in una condizione di equilibrio dinamico tra una situazione di legame e non legame idrogeno.

Analisi conformazionale dei prodotti 53, 55 e 57:

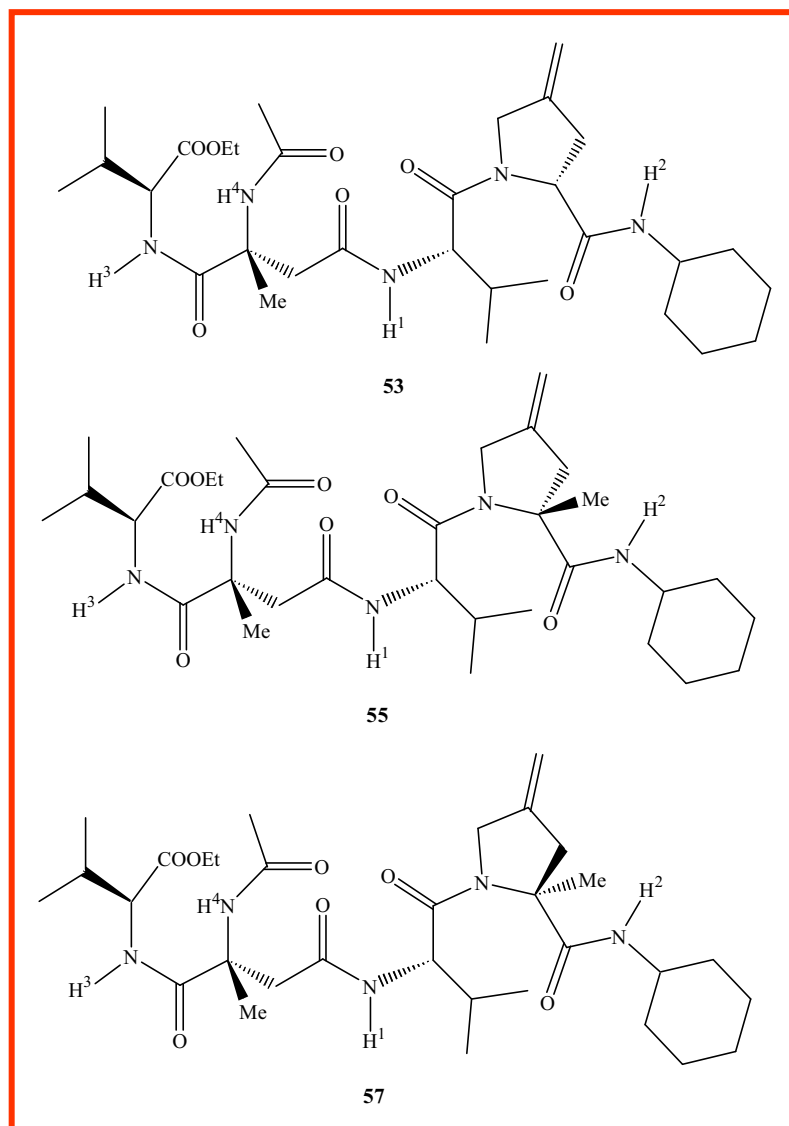


Figura 26

Substrato	δ_{NH} (ppm)	δ_{NH} (ppm)	$\Delta\delta_{\text{NH}}/\Delta T$	IR (cm^{-1}) (2mM in CDCl_3)
	Sol. 2mM (CDCl_3)	Sol. 2mM (CDCl_3 / DMSO (80/20))	(ppb/ $^{\circ}\text{C}$) (in CDCl_3)	
53	H¹ 7.13	H¹ 7.43	H¹ 5.0	3314, 3426
	H² 6.75	H² 6.96	H² 2.0	
	H³ 7.87	H³ 7.93	H³ 0.4	
	H⁴ 7.06	H⁴ 7.77	H⁴ 0.4	
55	H¹ 6.97	H¹ 8.10	H¹ 2.0	3290, 3378, 3419
	H² 6.58	H² 6.58	H² 1.4	
	H³ 7.96	H³ 7.80	H³ 0.9	
	H⁴ 7.30	H⁴ 7.60	H⁴ /	
57	H¹ 6.91	H¹ 7.91	H¹ 5.5	3290, 3378, 3419
	H² 6.48	H² 6.64	H² 0.5	
	H³ 8.04	H³ 7.85	H³ 2.6	
	H⁴ 7.35	H⁴ 7.72	H⁴ 2.6	

Tabella 7

I dati della tabella 7 relativi al substrato **55** suggeriscono che ad eccezione di H^1 che risuona sotto 7 ppm ed è sensibile all'aggiunta di DMSO, tutti gli altri protoni formano legami idrogeno. Infatti risultano poco sensibili al DMSO e presentano un basso coefficiente di temperatura. Inoltre la banda IR al di sotto di 3400 cm^{-1} è indicativa di NH amidici coinvolti in legami idrogeno.

Per quanto riguarda invece i derivati **53** e **57**, H^3 e H^4 sembrano essere coinvolti in legami idrogeno intramolecolari, mentre H^1 appare essere in una condizione di equilibrio dinamico tra una situazione di legame e di non legame idrogeno. Anche in questo caso H^2 pur risuonando al di sotto di 7 ppm è probabilmente interessato nella formazione di legami idrogeno.

4.3 risultati dei calcoli teorici di dinamica molecolare sui derivati 52, 53, 54, 55, 56, 57

Sui substrati 52, 53, 54, 55, 56 e 57, sono stati effettuati calcoli teorici di dinamica molecolare al fine di ottenere ulteriori informazioni sulla loro geometria.

Il protocollo usato è il QMD, impiegato negli ultimi anni per prevedere la geometria di vari peptidi.¹⁹⁻²¹

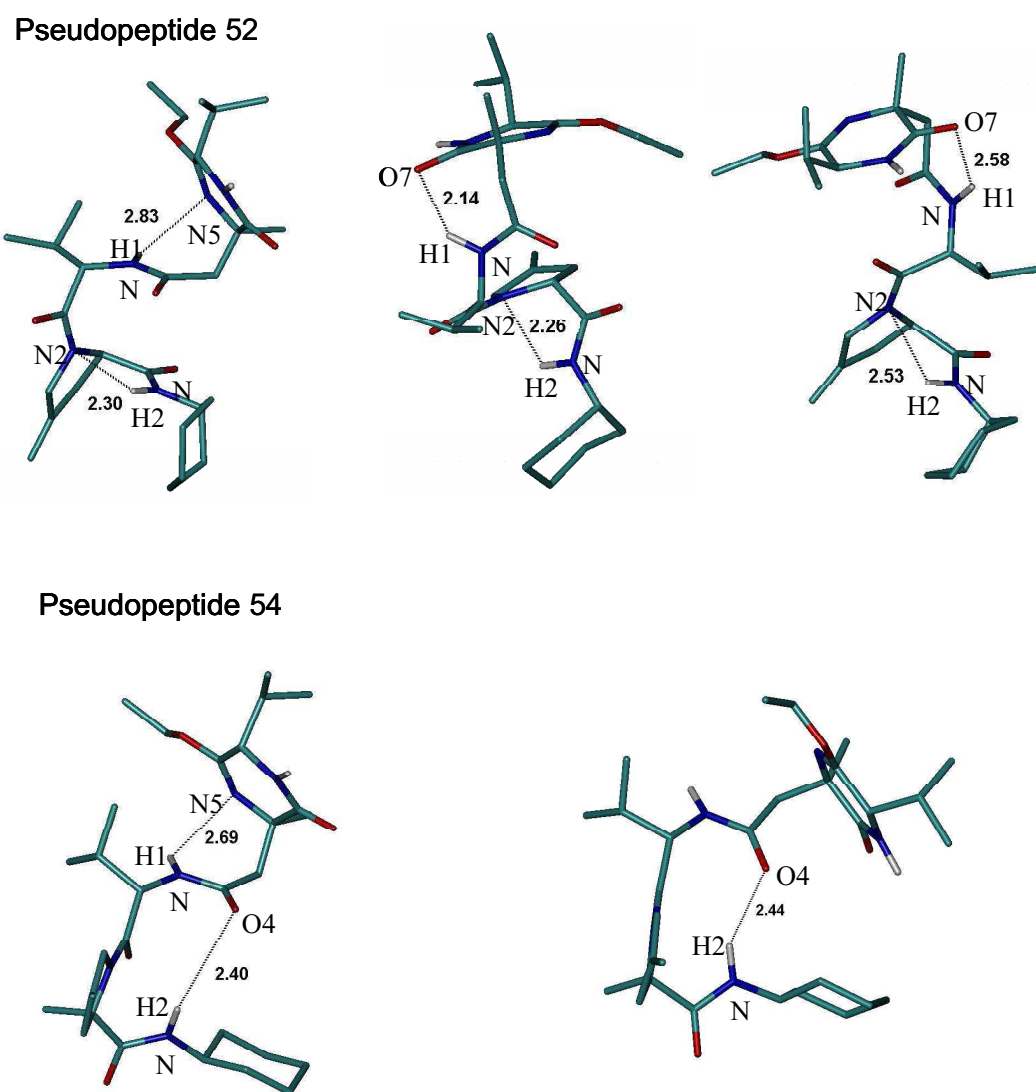


Figura 27

L'analisi dei cluster mostra che il derivato **52** può esistere in varie conformazioni similmente popolate (figura 27), che presentano una geometria elicoidale, non perfettamente definita, in cui H¹ e H² risultano essere coinvolti in un legame idrogeno intramolecolare, con tempi di vita non superiori al 40% (tabella 8), mentre H³ non sembra essere coinvolto in tale interazione. L'inserimento di un gruppo metilico nell'anello a cinque membri, con formazione del substrato **54**, causa la rottura della struttura elicoidale e lo pseudopeptide assume una struttura di tipo β -turn. In entrambe le conformazioni H² risulta essere coinvolto in un legame idrogeno intramolecolare, con un tempo di vita di 77.65% (tabella 8) e quindi responsabile della stabilità della struttura ciclica a dieci membri, cioè il β -turn. Solo in una delle conformazioni H¹ presenta un legame idrogeno intramolecolare, con un tempo di vita del 29.30% (tabella 8) e ciò è coerente con i risultati spettroscopici che evidenziano una situazione di equilibrio dinamico tra una condizione di legame idrogeno e di non legame idrogeno.

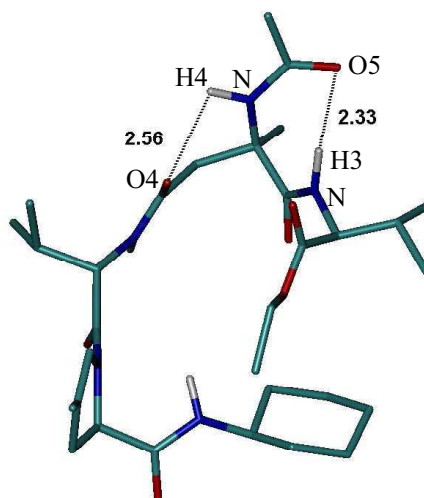
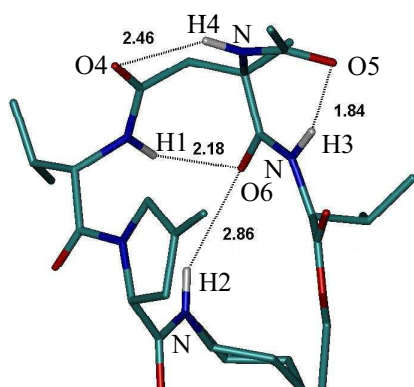
<i>Struttura</i>	<i>Legame idrogeno</i>	<i>Tempo di vita (a)</i>
52	O4 – H2	98.55 %
	N2 – H2	33.85 %
	O7 – H1	21.35 %
	O3 – H2	15.40 %
	N5 – H1	8.30 %
53	O4 – H2	96.20 %
	O5 – H3	94.45 %
	O4 – H4	67.05 %
	N2 – H2	33.35 %
	O6 – H1	18.10 %
	O3 – H2	16.90 %
54	N2 – H2	39.30 %
	N5 – H1	30.25 %
	O7 – H1	27.00 %
	O3 – H2	19.65 %
	O1 – H1	10.50%
	O6 – H1	6.58 %

<i>Struttura</i>	<i>Legame idrogeno</i>	<i>Tempo di vita (a)</i>
55	O5 – H3	85.15 %
	O4 – H4	80.25 %
	O6 – H1	57.10 %
	N2 – H2	34.90 %
	O6 – H2	26.75 %
	O3 – H2	19.50 %
56	O4 – H2	77.65 %
	N2 – H2	38.70 %
	N5 – H1	29.30 %
	O3 – H2	25.60 %
	O6 – H1	8.30 %
57	O4 – H4	48.20 %
	O5 – H3	36.90 %
	N2 – H2	33.25 %
	O7 – H2	33.05 %
	O4 – H3	31.75 %
	O3 – H2	26.00 %
	O8 – H2	14.60 %
	O4 – H2	7.10 %
	O6 – H1	5.95 %

a) i tempi di vita si riferiscono al tempo della dinamica

Tabella 8

Pseudopeptide 53



Pseudopeptide 55

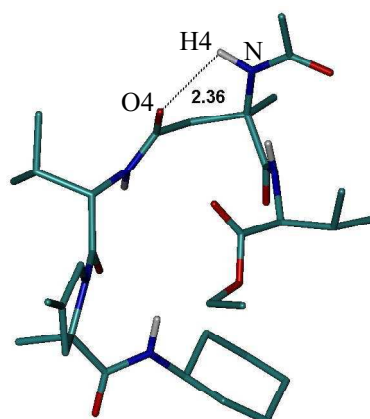
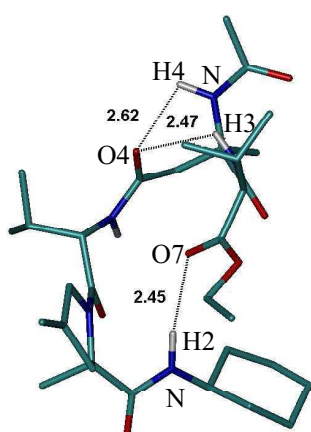
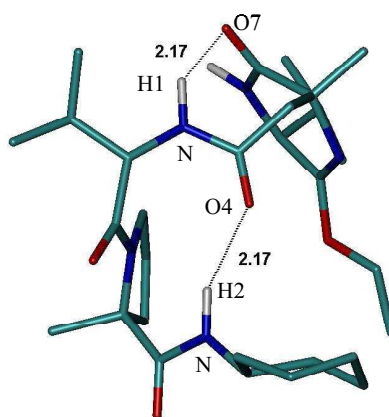
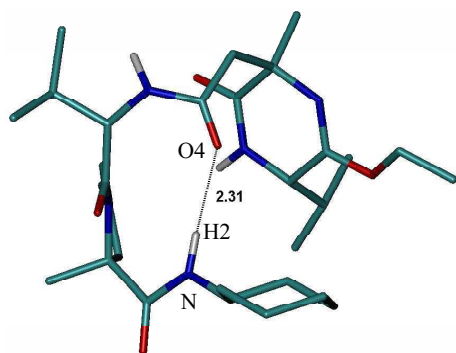


Figura 28

Lo pseudopeptide **53** è un interessante esempio di γ -turn. Nella sua conformazione più popolata (figura 28) H¹, H², H³ e H⁴ sono coinvolti in legami idrogeno intramolecolari con un tempo di vita rispettivamente del 57.1%, 26.75%, 85.15% e 80.29%. Anche in questo caso i calcoli teorici sono in buon accordo con le deduzioni basate sui dati spettroscopici che lasciavano ipotizzare che tutti e quattro i protoni fossero coinvolti in legami idrogeno intramolecolari.

Lo pseudotetrapeptide **55** è caratterizzato da un equilibrio tra due conformazioni principali che sono ancora in buon accordo con quanto dedotto in base ai dati spettroscopici, sia H^2 che H^4 risultano infatti coinvolti in legami idrogeno intramolecolari.

Pseudopeptide 56



Pseudopeptide 57

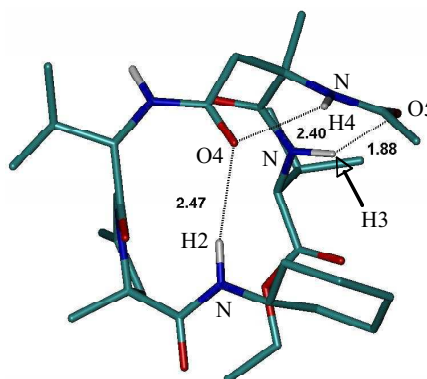
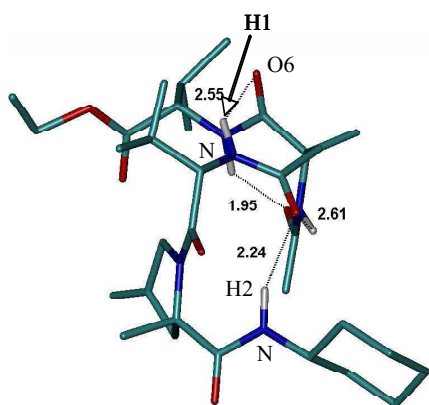


Figura 29

In figura 29 sono riportati le conformazioni calcolate per i composti **56** e **57**. I calcoli teorici confermano, anche in questo caso, le ipotesi fatte sulla base dei dati spettroscopici; si nota infatti che nel derivato **56** H^2 è coinvolto in un legame idrogeno e nel derivato **57** sia H^2 che H^3 che H^4 danno luogo a legami idrogeno intramolecolari.

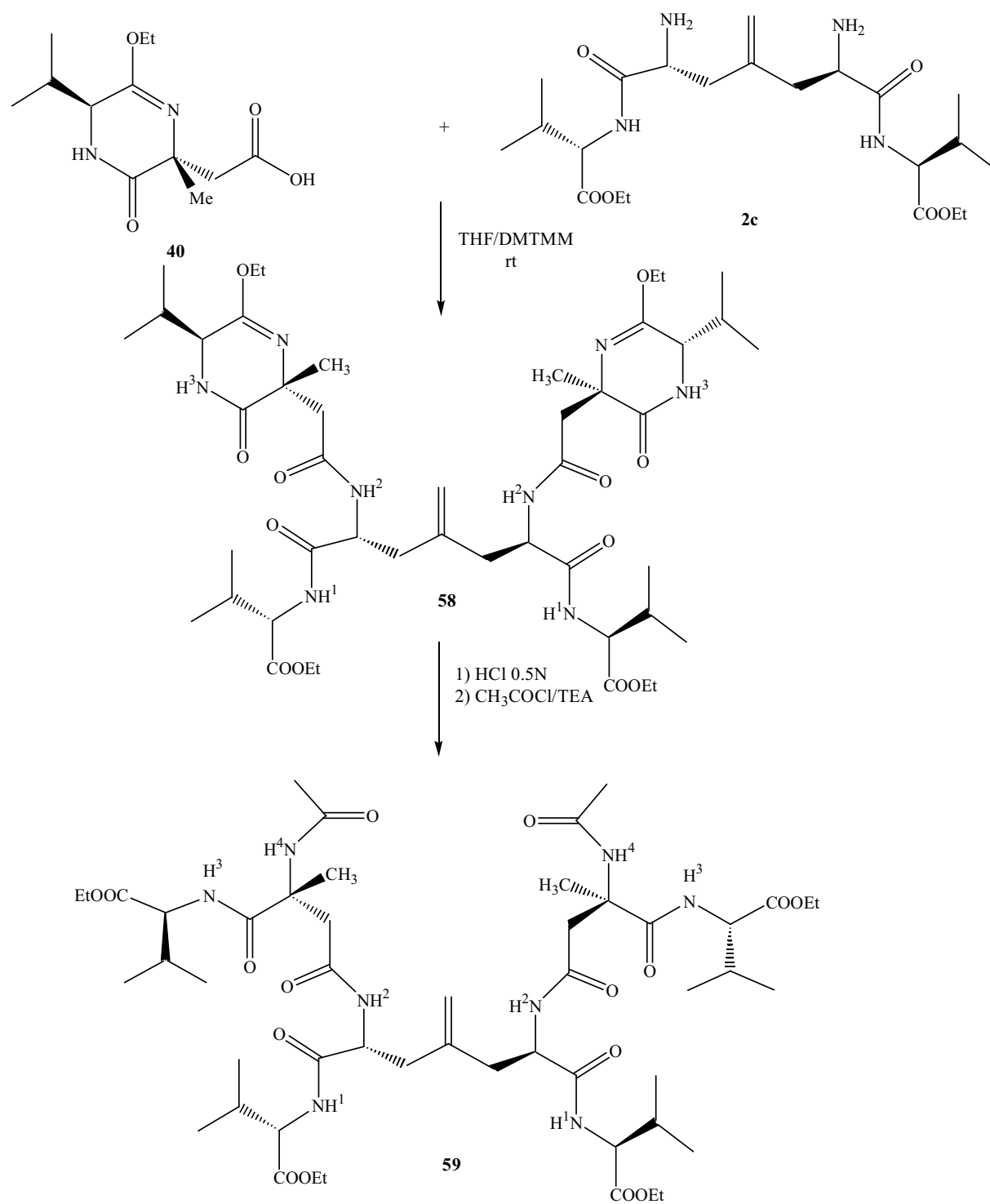
CAPITOLO 5

SINTESI STEREOSELETTIVA ED ANALISI CONFORMAZIONALE DI PSEUDOPEPTIDI

5.1 sintesi di uno pseudoheptapeptide contenente un derivato del (2,6) DAP²²

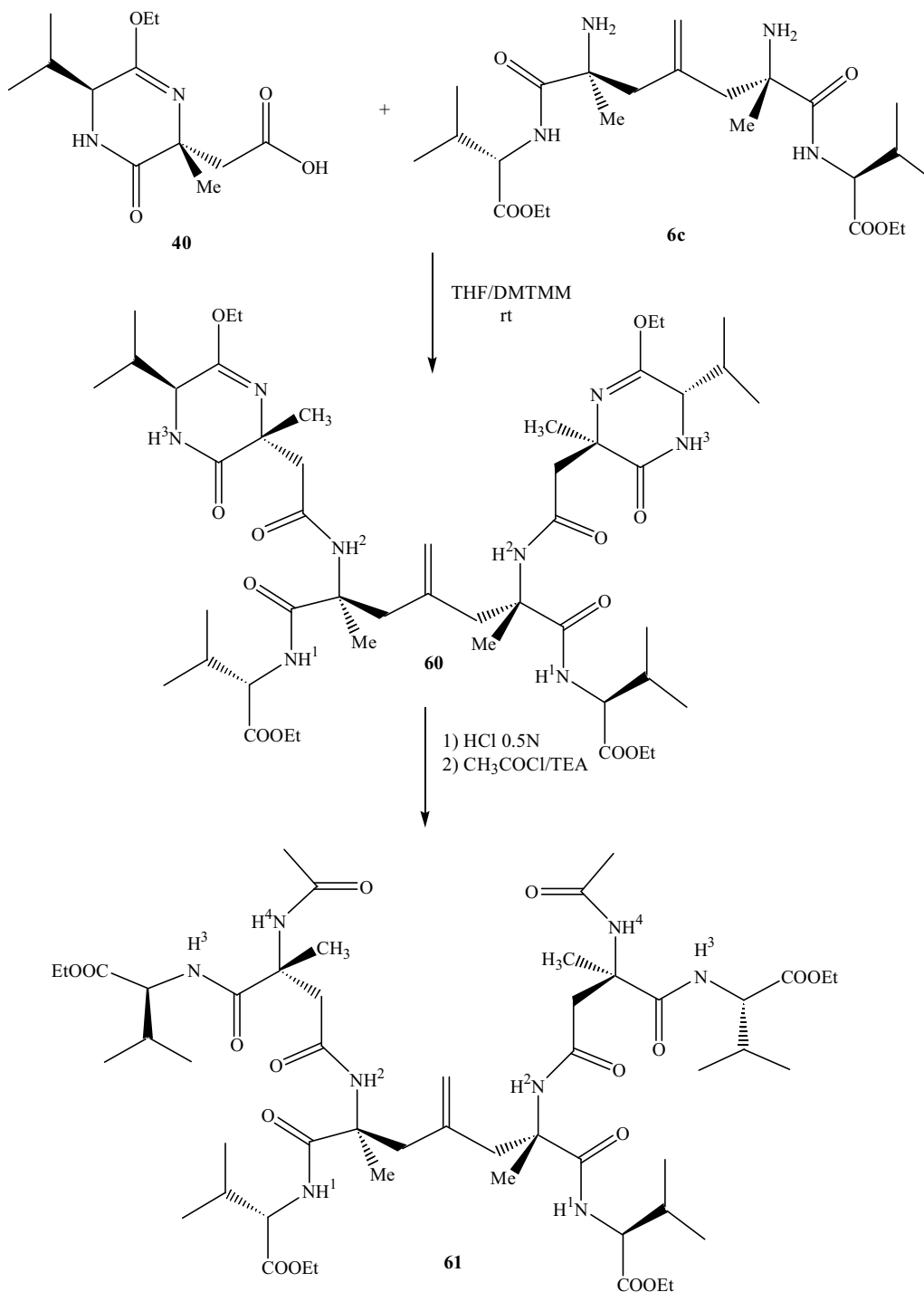
La sintesi di pseudoheptapeptidi ancora più complessi di quelli precedentemente studiati è stata realizzata a partire dal sintone **40**, la cui sintesi è stata trattata nel capitolo 3.

Allo scopo il derivato **40** è stato fatto reagire con il substrato **2c**, in tetraidrofurano in presenza di dimetossitriazinmetilmorfolina (DMTMM) a temperatura ambiente, ottenendo così l'intermedio **58** che è stato poi idrolizzato in ambiente acido e acilato, ottenendo così lo pseudoheptapeptide **59**. Tale derivato è strutturalmente costituito da quattro residui di L-valina, due unità di acido aspartico modificato, ed un derivato γ -metilenico dell'acido-2,6-diamminopimelico. Lo pseudoheptapeptide **59** contiene quattro coppie di NH amidici potenzialmente in grado di dare legami idrogeno intramolecolari con gli ossigeni dei gruppi carbonilici (schema 35).



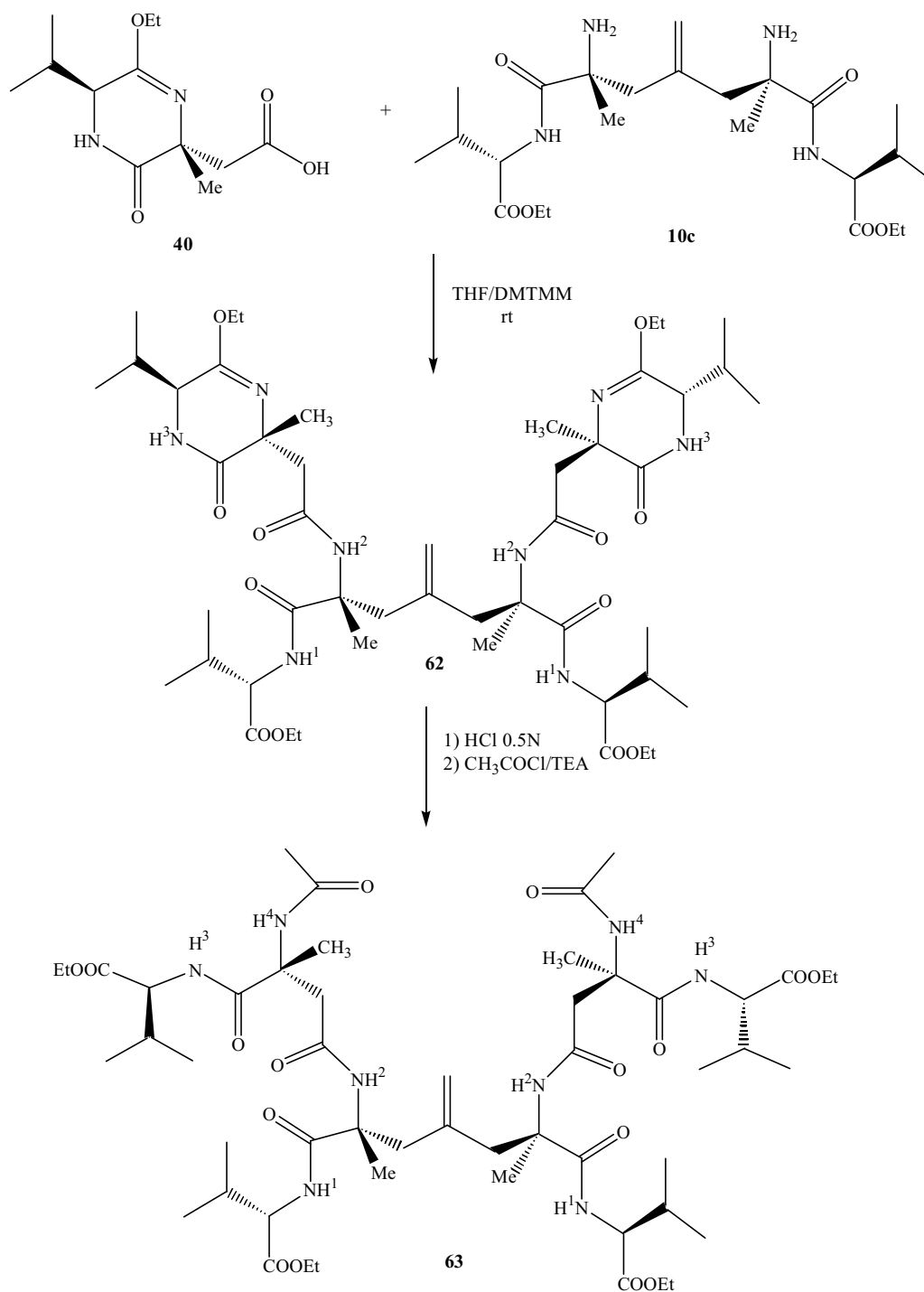
Schema 35

5.1.1 Applicando la stessa metodologia sintetica vista in precedenza è stata realizzata la sintesi dello pseudoeptapeptide **61** contenente un α,α' -dimetil-derivato del (2,6) DAP al fine di valutare l'eventuale influenza a livello conformazionale dei gruppi metilici. In tal caso il sintone chirale **40** è stato fatto reagire con il derivato **6c** (schema 36).



Schema 36

5.1.2 Dal coupling del sintone **40** con il derivato **10c** è stato ottenuto l'intermedio **62** che è stato trasformato nello pseudoheptapeptide **63**, diastereoisomero di **61**, usando la stessa sequenza sintetica precedente (schema 37).



Schema 37

5.2 Analisi conformazionale

Substrato	δ_{NH} (ppm)	δ_{NH} (ppm)	$\Delta\delta_{\text{NH}}/\Delta T$	IR (cm^{-1}) (2mM in CDCl_3)
	Sol. 2mM (CDCl_3)	Sol. 2mM (CDCl_3 / DMSO (80/20))	(ppb/ $^{\circ}\text{C}$) (in CDCl_3)	
58	H^1 7.66	H^1 7.70	H^1 2.6	3275, 3315, 3404
	H^2 7.72	H^2 8.26	H^2 3.0	
	H^3 7.64	H^3 7.60	H^3 6.0	
59	H^1 7.22	H^1 7.83	H^1 3.3	3317, 3420
	H^2 7.54	H^2 7.80	H^2 3.3	
	H^3 7.95	H^3 7.77	H^3 0.6	
	H^4 7.68	H^4 7.86	H^4 1.7	
60	H^1 7.79	H^1 7.78	H^1 3.1	3369, 3434
	H^2 7.08	H^2 7.37	H^2 1.0	
	H^3 6.34	H^3 7.08	H^3 0.9	
61	H^1 8.00	H^1 7.86	H^1 4.3	3358, 3437
	H^2 7.40	H^2 7.43	H^2 1.7	
	H^3 8.50	H^3 7.97	H^3 4.8	
	H^4 7.76	H^4 7.82	H^4 1.2	
62	H^1 7.59	H^1 7.67	H^1 3.3	3306, 3366, 3400
	H^2 6.89	H^2 7.14	H^2 1.6	
	H^3 6.96	H^3 7.27	H^3 4.0	
63	H^1 7.63	H^1 7.68	H^1 3.7	3267, 3366, 3426
	H^2 7.45	H^2 7.80	H^2 1.1	
	H^3 7.99	H^3 8.13	H^3 0.2	
	H^4 7.58	H^4 7.92	H^4 1.3	

Tabella 9

I substrati **58**, **59**, **60**, **61**, **62** e **63** sono stati studiati dal punto di vista conformazionale per evidenziare l'eventuale presenza di legami idrogeno intramolecolari attraverso spettroscopia ^1H -NMR e IR.

Prima di tutto va messo in evidenza che tutti i substrati presentano all'NMR metà dei segnali attesi a causa della esistenza di un asse di simmetria C_2 .

In tabella 9 sono riportati i dati spettroscopici dei tre pseudoheptapeptidi e dei relativi precursori. L'assegnazione dei protoni amidici etichettati come H^1 , H^2 , H^3 e H^4 è stata effettuata attraverso l'effetto nOe e l'irradiazione.

Dall'analisi dei dati spettroscopici relativi ai derivati **59**, **61**, e **63** è possibile dedurre che tutti i protoni amidici sono coinvolti in legami idrogeno intramolecolari. Tuttavia, la presenza di una banda IR a $\nu > 3400 \text{ cm}^{-1}$, attribuibile ad un NH amidico libero, indica che non tutti i protoni sono interessati in legami idrogeno. Pertanto, probabilmente vi sono protoni coinvolti in un equilibrio dinamico tra una struttura con e una senza legami idrogeno e questi potrebbero essere i protoni H^1 poiché mostrano un elevato coefficiente di temperatura. Va però tenuto presente che passando dal derivato **59** al **61** e al **63** la sensibilità di H^1 al DMSO va diminuendo lasciando ipotizzare che l'introduzione dei gruppi metilici, che conferiscono una maggiore rigidità alla molecola, favorirebbe l'instaurarsi di un legame idrogeno da parte di tali protoni.

Per quanto concerne i substrati **58**, **60** e **62**, strutturalmente più rigidi rispetto i derivati precedenti, tutti i protoni amidici sembrano essere coinvolti in legami idrogeno intramolecolari. In questo caso però, quelli interessati ad un equilibrio dinamico tra una situazione di legame intramolecolare e una di non legame sarebbero i protoni H^3 , eccetto nel derivato **60**.

5.3 risultati dei calcoli teorici di dinamica molecolare sui derivati 58, 59, 60, 61, 62, 63

Peptide	Hydrogen bond	Lifetime (%)
58	H1 – O2	44 %
	H2 – O3	30 %
	H2 – N4	29 %
	H1 – O3	15 %
59	H3 – O4	70 %
	H1 – O2	47 %
	H4 – O2	44 %
	H2 – O3	38 %
	H1 – O3	20 %
	H3 – O2	17 %
60	H1 – O2	76 %
	H2 – N4	38 %
	H2 – O3	19 %
	H1 – O3	15 %
61	H1 – O2	72 %
	H3 – O4	67 %
	H4 – O2	36 %
	H2 – O3	33 %
	H1 – O3	16 %
62	H1 – O2	75 %
	H2 – O3	34 %
	H2 – N4	23 %
	H1 – O3	15 %
63	H1 – O2	75 %
	H3 – O4	73 %
	H4 – O2	57 %
	H2 – O3	43 %
	H3 – O2	17 %
	H1 – O3	13 %

Tabella 10

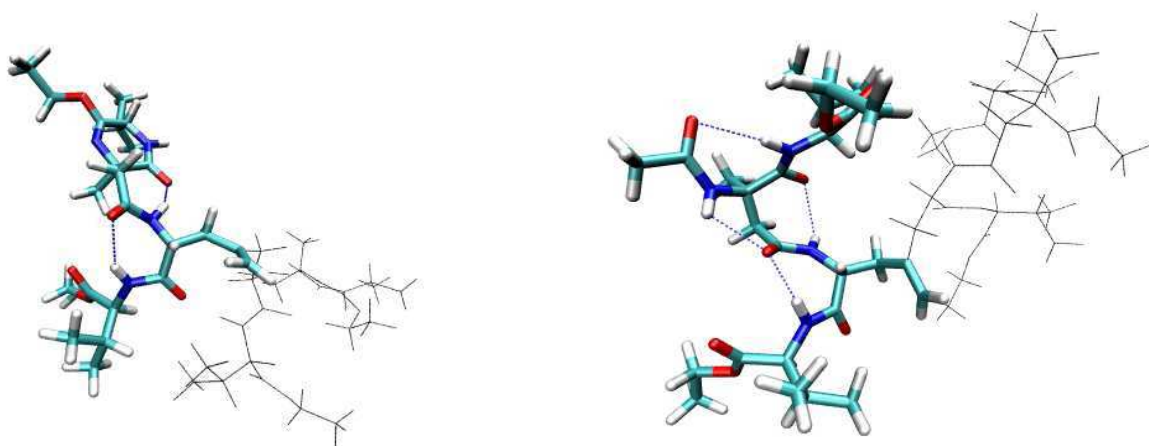
Sui substrati **58**, **59**, **60**, **61**, **62** e **63** sono stati effettuati calcoli teorici in modo da ottenere maggiori informazioni riguardo alla loro geometria. Anche in questo caso la strategia computazionale utilizzata prevede un approccio secondo il modello della dinamica molecolare (QMD)^X.

E' importante sottolineare che la simulazione genera dei cluster che presentano un asse di simmetria C₂ a conferma dell'attendibilità del modello impiegato.

Analizzando i dati computazionali relativi ai substrati **59**, **61** e **63** (figura 30) troviamo un buon accordo con i risultati ottenuti dall'analisi spettroscopica. E' interessante notare che dal tempo di vita del legame idrogeno formato da H¹ (che aumenta dal 47% per il derivato **59**, al 72% per il **61**, al 75% per il **63**, in seguito all'inserimento dei gruppi metilici) è possibile dedurre che tale legame è molto importante nel determinare la geometria molecolare. E' lecito ritenere che i metili, irrigidendo la struttura, ne limitano la libertà conformazionale favorendo quindi l'instaurarsi del legame idrogeno.

La dinamica molecolare evidenzia che anche i protoni H³ e H⁴ risultano essere impegnati in legami idrogeno con tempi di vita lunghi confermando le deduzioni fatte attraverso l'analisi dei dati spettroscopici.

Il comportamento dei substrati **58**, **60** e **62** (figura 30) è molto simile a quello dei derivati appena esaminati, anche in questo caso il tempo di vita del legame idrogeno intramolecolare formato da H¹ aumenta in seguito all'introduzione dei gruppi metilici e come suggerivano i dati spettroscopici il protone H³ non risulta essere coinvolto in legami idrogeno.



Struttura base dei derivati **58**,**60**,**62**

Struttura base dei derivati **59**,**61**,**63**

Data la simmetria C₂ sono stati visualizzati i legami idrogeno solo per una metà del pseudoheptapeptide

Figura 30

CAPITOLO 6

SINTESI DI ALTRI SINTONI CHIRALI E RELATIVO IMPIEGO PER LA SINTESI DI PSEUDOPEPTIDI SUPERIORI

Allo scopo di ottenere pseudopeptidi superiori è stata realizzata la sintesi asimmetrica di sintoni chirali contenenti un'unità di L-valina ed un amminoacido basico non naturale γ o δ amminico (figura 30).

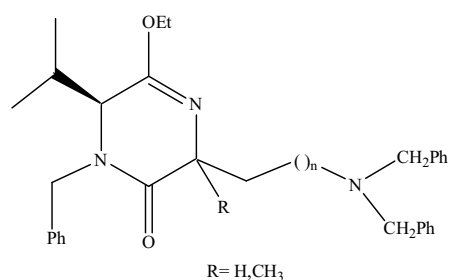


Figura 30

Tale sintone, che maschera un pseudodipeptide, è potenzialmente in grado di agire da nucleofilo sfruttando le funzioni amminiche dell'amminoacido non naturale presenti in α e in γ o in δ ed essere utile alla sintesi di pseudopeptidi superiori (Figura 31).

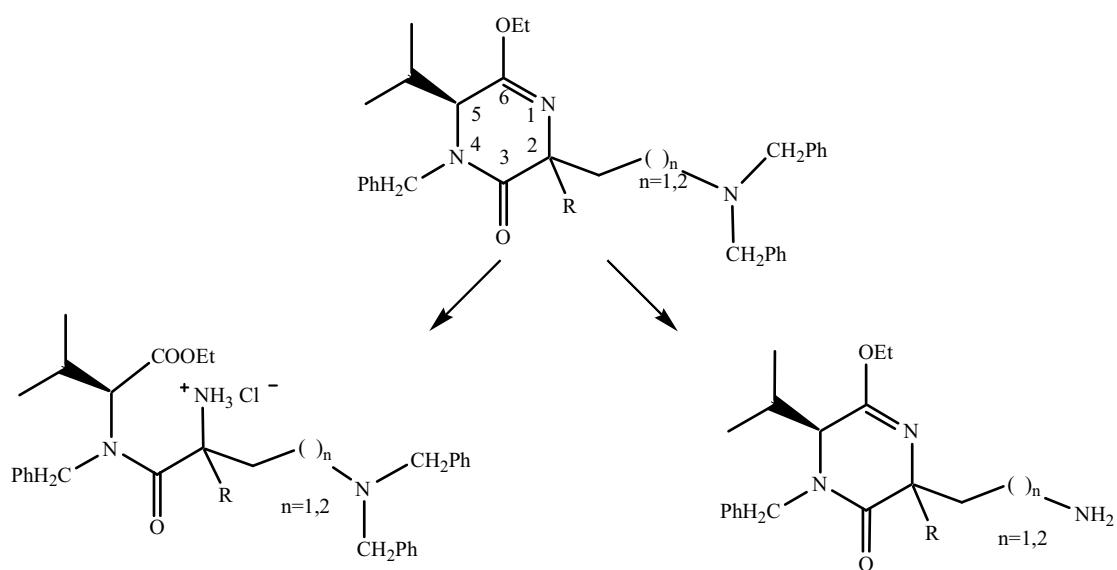
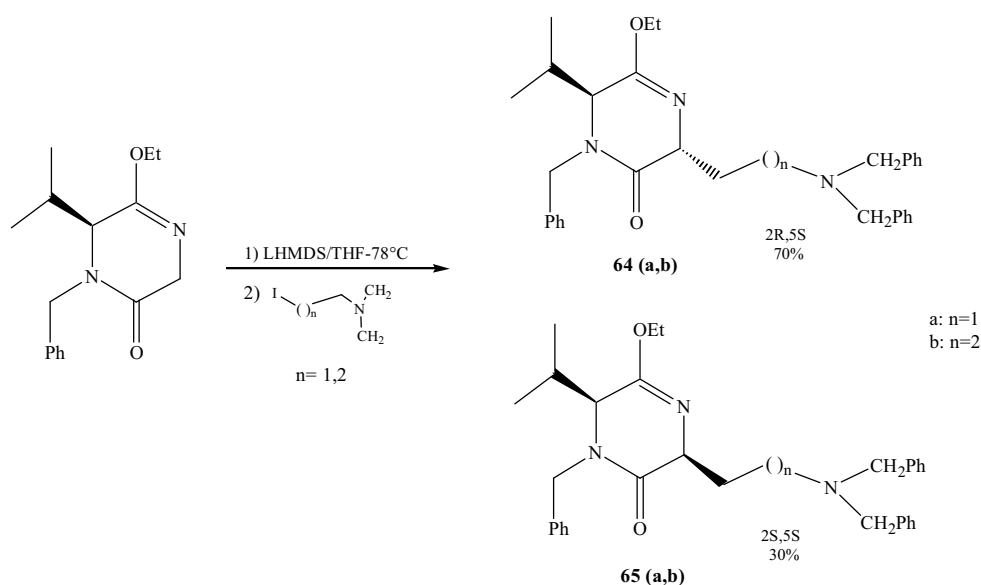


Figura 31

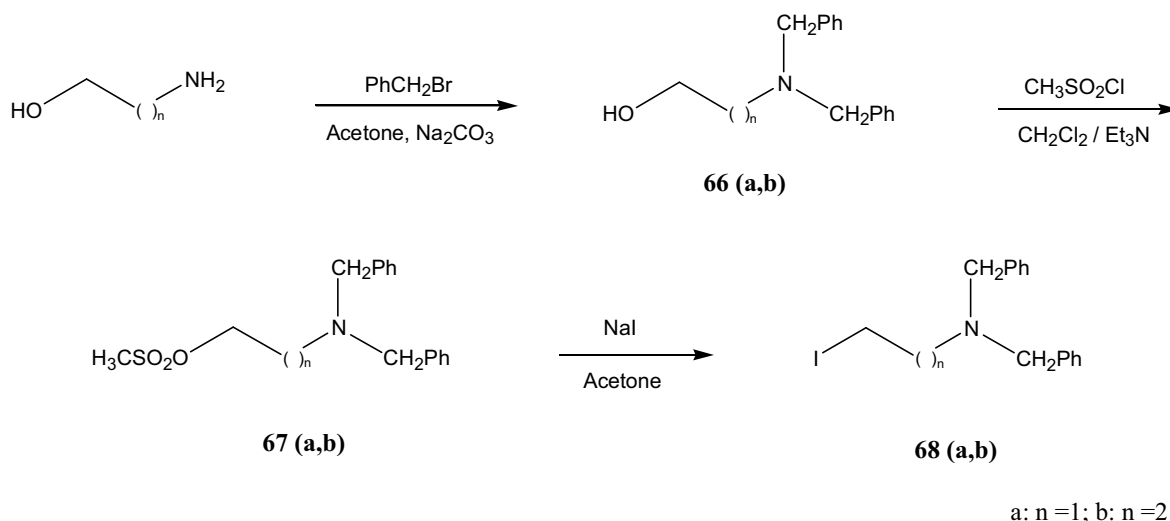
6.1 sintesi di sintoni chirali costituiti da un residuo di L-valina ed una amminoacido basico

La sintesi dei sintoni chirali **69(a,b)** e **71(a,b)** è stata realizzata a partire dal monolattime **1** che dopo metallazione a -78°C con LHMDS è stato alchilato con 1-iodo-2-N,N-dibenzilammino-etano o con 1-iodo-3-N,N-dibenzilammino-propano (Schema 38). La reazione, che avviene con una resa del 95%, produce in entrambi i casi i due diastereoisomeri (2R,5S) e (2S,5S) in un rapporto circa 70/30 con prevalenza dell'isomero *trans*. La stereochimica del C-2 dei diastereoisomeri **64(a,b)** e **65(a,b)** è stata assegnata mediante l'effetto nucleare overhauser (nOe), essendo nota quella del C-5.



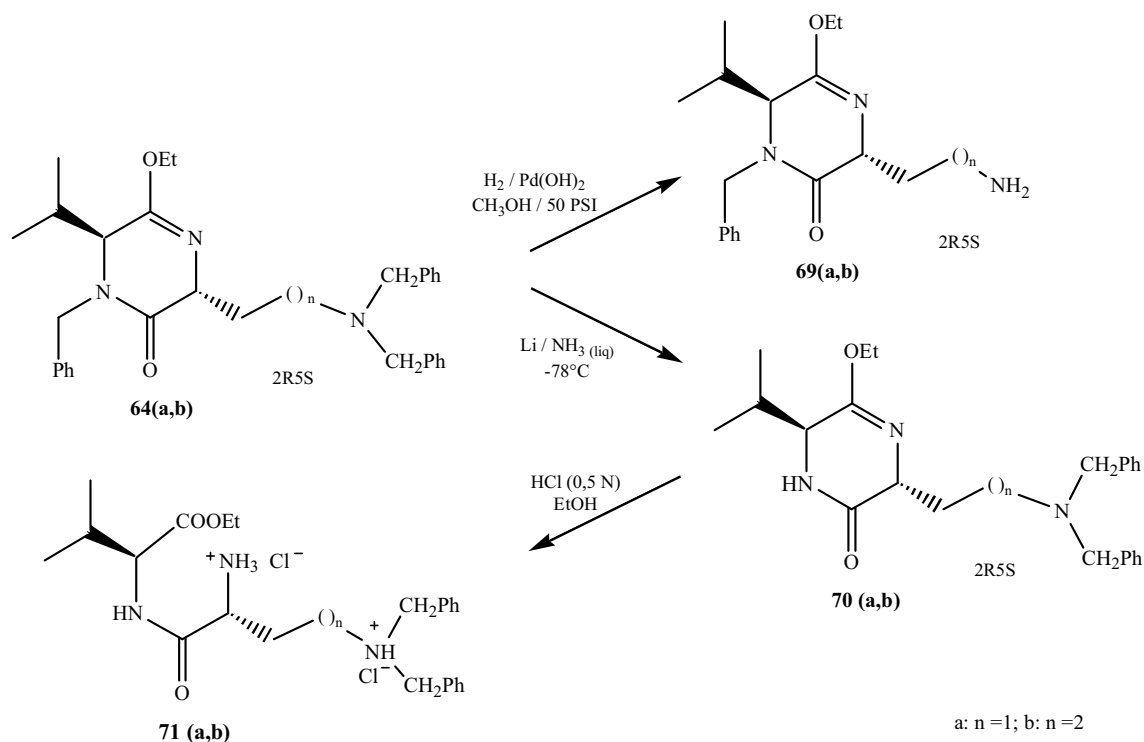
Schema 38

I reattivi 1-iodo-3-N,N-dibenzilammino-propano e 1-iodo-2-N,N-dibenzilammino-etano sono stati preparati a partire dai corrispondenti amminoli commerciali dopo aver protetto la funzione amminica per trattamento con bromuro di benzile in acetone, in presenza di Na_2CO_3 . Il composto ottenuto è stato attivato trasformandolo in mesilato che per trattamento con NaI in acetone è stato convertito nel corrispondente iodo derivato (schema 39).



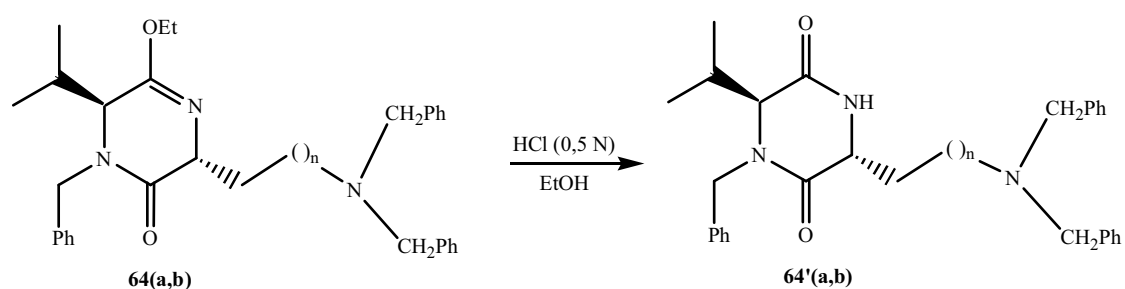
Schema 39

I diastereoisomeri prevalenti (2R,5S) **64(a,b)**, sono stati selettivamente e quantitativamente deprotetti per idrogenolisi liberando il gruppo amminico in catena laterale, con H₂ e Pd(OH)₂ in CH₃OH ad una pressione di 50 PSI (circa 4,2 atm) per 24 ore. I prodotti **67(a,b)** così ottenuti permettono l'introduzione di un dipeptide mascherato non naturale sfruttando la funzione amminica in catena laterale. Deproteggendo selettivamente dalla funzione benzilica presente sull'azoto amidico mediante reazione di Birch (Li/NH₃(liq)) si ottengono i composti **68(a,b)** che, idrolizzati in condizioni blande (HCl 0,5 N), forniscono quantitativamente **69(a,b)**. Tali pseudodipeptidi presentano la funzione α-amminica libera e quindi sono in grado di agire da nucleofili consentendo di introdurre uno pseudodipeptide costituito da un residuo di (S)-Valina e da un amminoacido basico non proteinogenico (Schema 40).



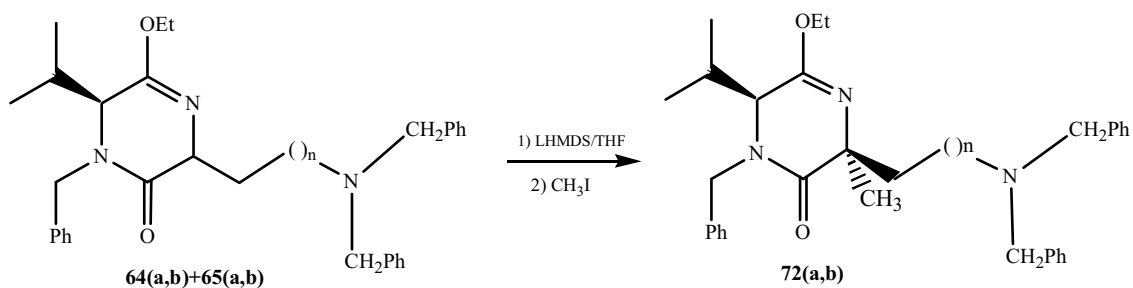
Schema 40

Va notato che la reazione di idrolisi condotta sui substrati aventi l'atomo di azoto ammidico protetto **64(a,b)**, fornisce quantitativamente i derivati dichetopiperazinici **64'(a,b)** (Schema 41).



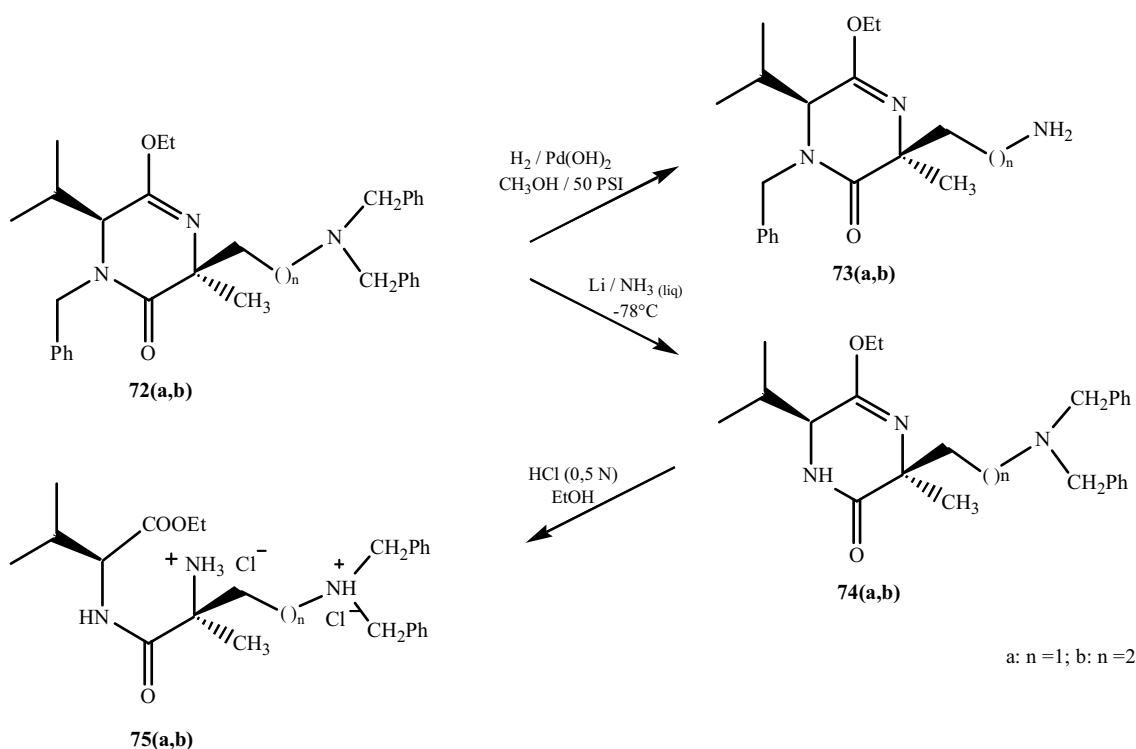
Schema 41

6.2 Allo scopo di ottenere strutture pseudopeptidiche stericamente più ingombrate, le miscele diastereomeriche **64(a,b)+65(a,b)** sono state metallate nuovamente con LHMDS a $-78^\circ C$ ed alchilate con CH_3I . I prodotti **72(a,b)** sono stati ottenuti con resa superiore al 90%, elevata regioselettività e diastereoselettività 1,4 *trans* maggiore del 98%. La stereochimica è stata determinata attraverso l'effetto nucleare overhauser (nOe) (Schema 42).



Schema 42

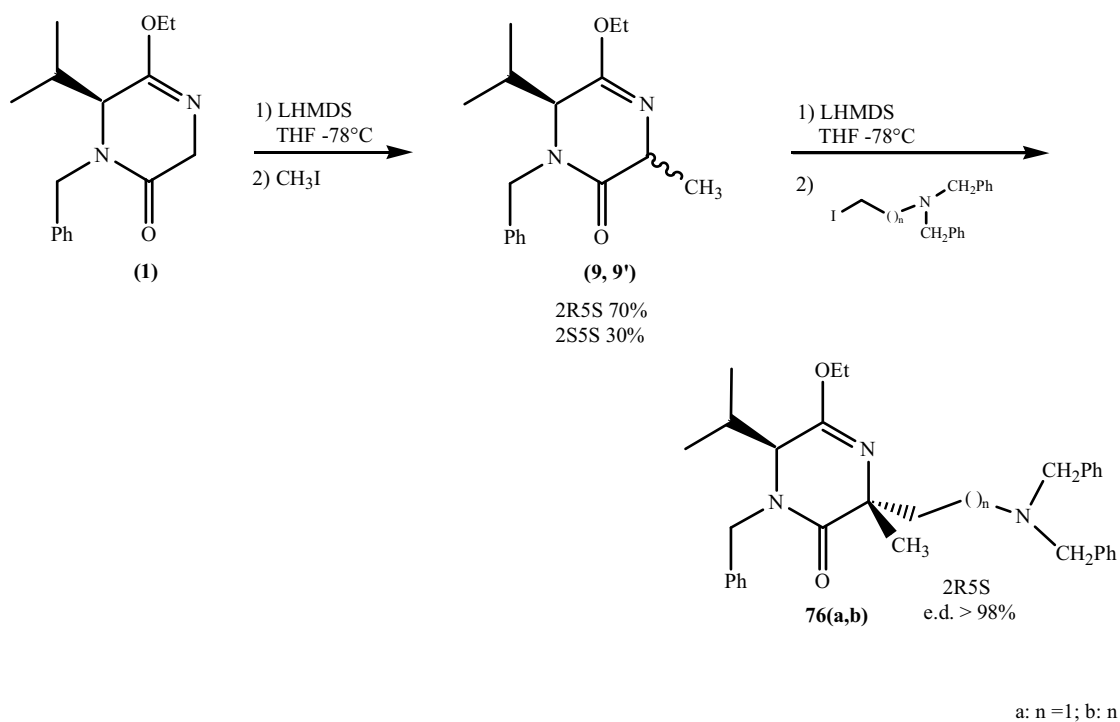
Anche i substrati **72(a,b)** sono stati deprotetti selettivamente dalle funzioni benziliche in catena laterale attraverso idrogenolisi con $\text{H}_2/\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{CH}_3\text{OH}$ a 50 PSI per 24 ore ottenendo i composti **73(a,b)**. Impiegando invece la reazione di Birch ($\text{Li}/\text{NH}_3(\text{liq})$) i derivati **72(a,b)** sono stati deprotetti selettivamente sulla funzione ammidica per fornire **74(a,b)**, che per successiva idrolisi acida danno **75(a,b)** (Schema 43).



Schema 43

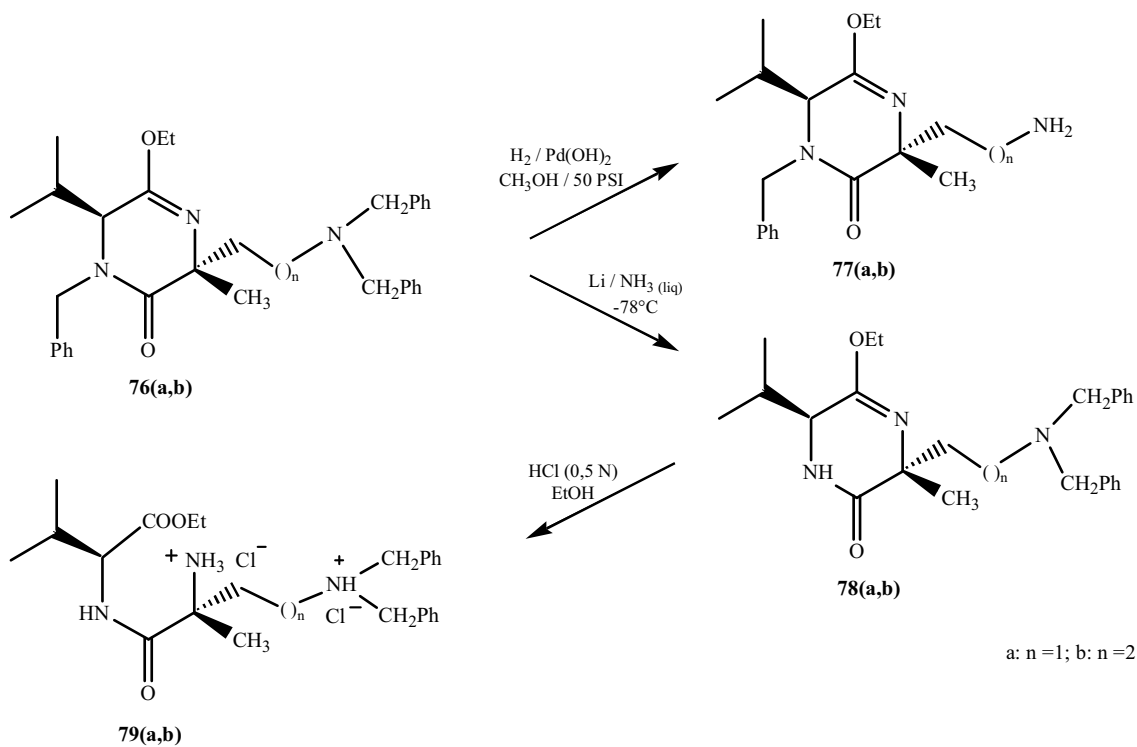
I sintoni **73(a,b)** e **75(a,b)** rappresentano quattro utili substrati per introdurre un pseudodipeptide utilizzando la funzione amminica in catena laterale o quella in posizione α all'amminoacido basico.

6.3 Sono stati sintetizzati anche i diastereoisomeri di **72(a,b)**. A tale scopo il lattime **1** è stato metallato, alchilato con CH₃I e la miscela diastereomerica **9** + **9'** nuovamente metallata ed alchilata con 1-iodo-2-N,N-dibenzilammino-etano o con 1-iodo-3-N,N-dibenzilammino-propano. In tal modo sono stati ottenuti i composti **76(a,b)** con buona resa, elevata regioselettività ed una diastereoselettività maggiore del 98% (schema 44).



Schema 44

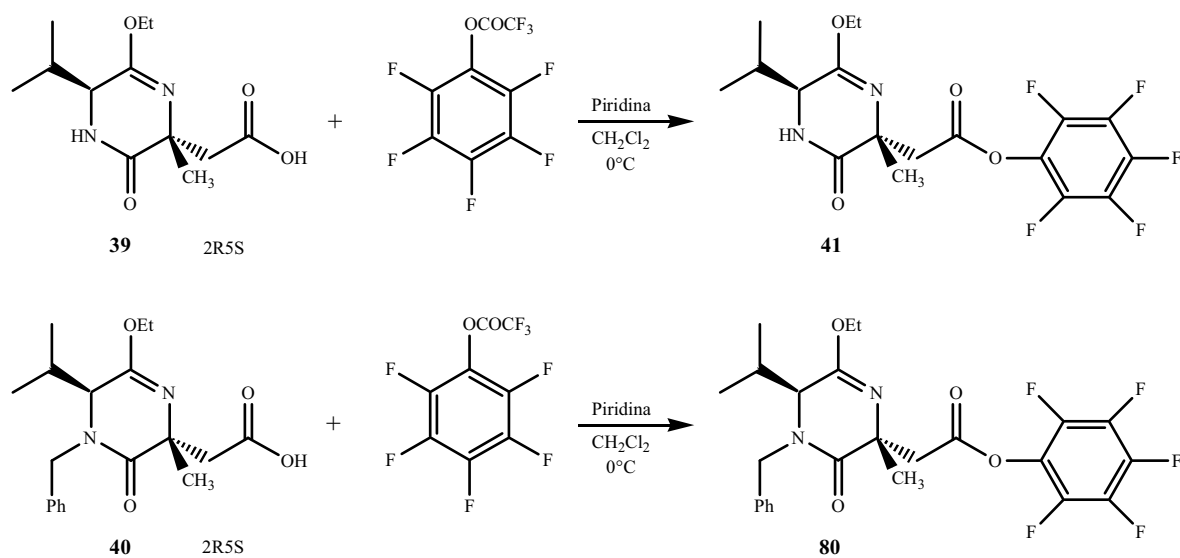
I substrati **76(a,b)**, opportunamente deprotetti hanno fornito i composti **77(a,b)** e **79(a,b)**, anch'essi utili per introdurre uno pseudodipeptide sfruttando la nucleofilia degli atomi di azoto amminici in posizione α , **79 (a,b)**, o in catena laterale, **77(a,b)** (schema 45) .



Schema 45

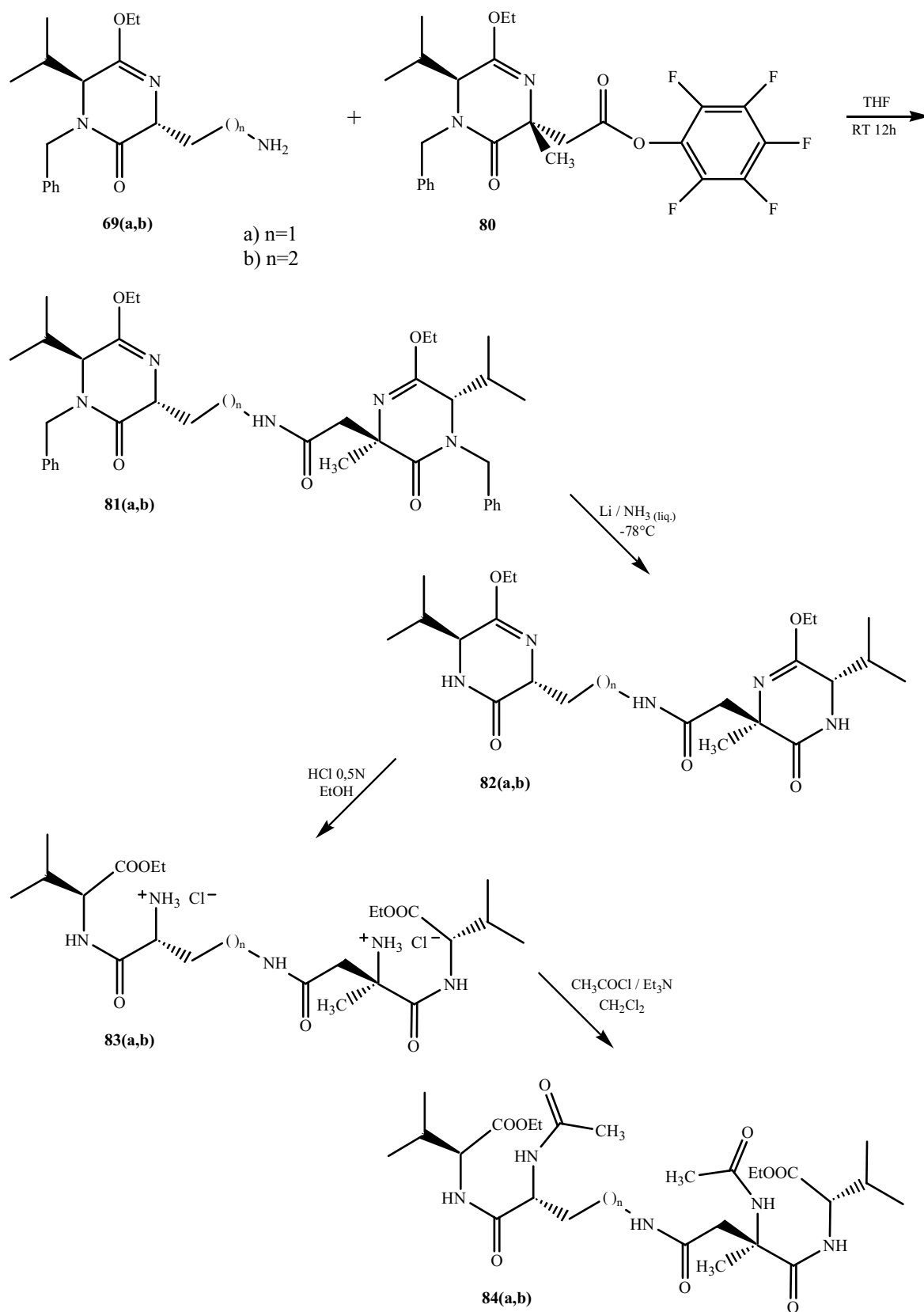
6.4 Allo scopo di sintetizzare strutture più complesse, i composti **69(a,b)**, **73(a,b)**, **77(a,b)** sono stati fatti reagire con gli pseudodipeptidi mascherati **39** e **40** precedentemente sintetizzati (3.1), contenenti un residuo di (S)-Valina ed uno di acido (R)- α -metil-aspartico.

I substrati **39** e **40** sono stati quindi attivati come esteri pentafluorofenilici (**41** e **80**), per trattamento con pentafluorofeniltrifluoroacetato (schema 46).



Schema 46

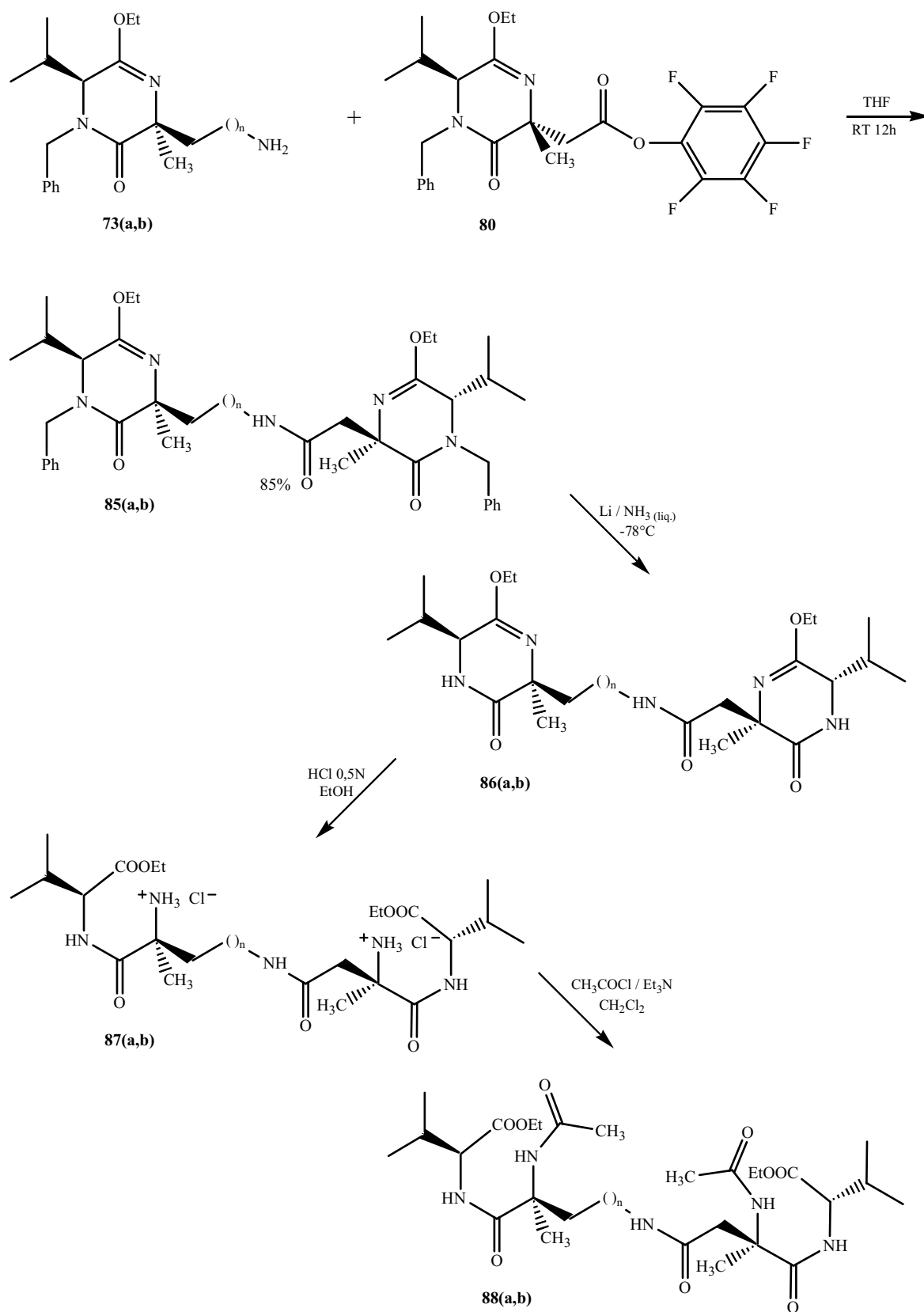
L'estere attivato **80** è stato fatto reagire con i sintoni **69(a,b)** in THF anidro a temperatura ambiente per 12 ore ottenendo gli peptidi mascherati **81(a,b)** con una resa dell'85%. Questi, deprotetti nelle condizioni di Birch (Li/NH₃(liq)) hanno originato i derivati **82(a,b)** che, idrolizzati con HCl 0.5 N, sono stati convertiti nei tetrapseudopeptidi **83(a,b)** contenenti due unità di (S)-Valina, una di acido (R)- α -metil-aspartico e un amminoacido basico non naturale. I sali, acilati con cloruro di acetile, hanno fornito le strutture pseudopeptidiche più complesse **84(a,b)** (schema 47).



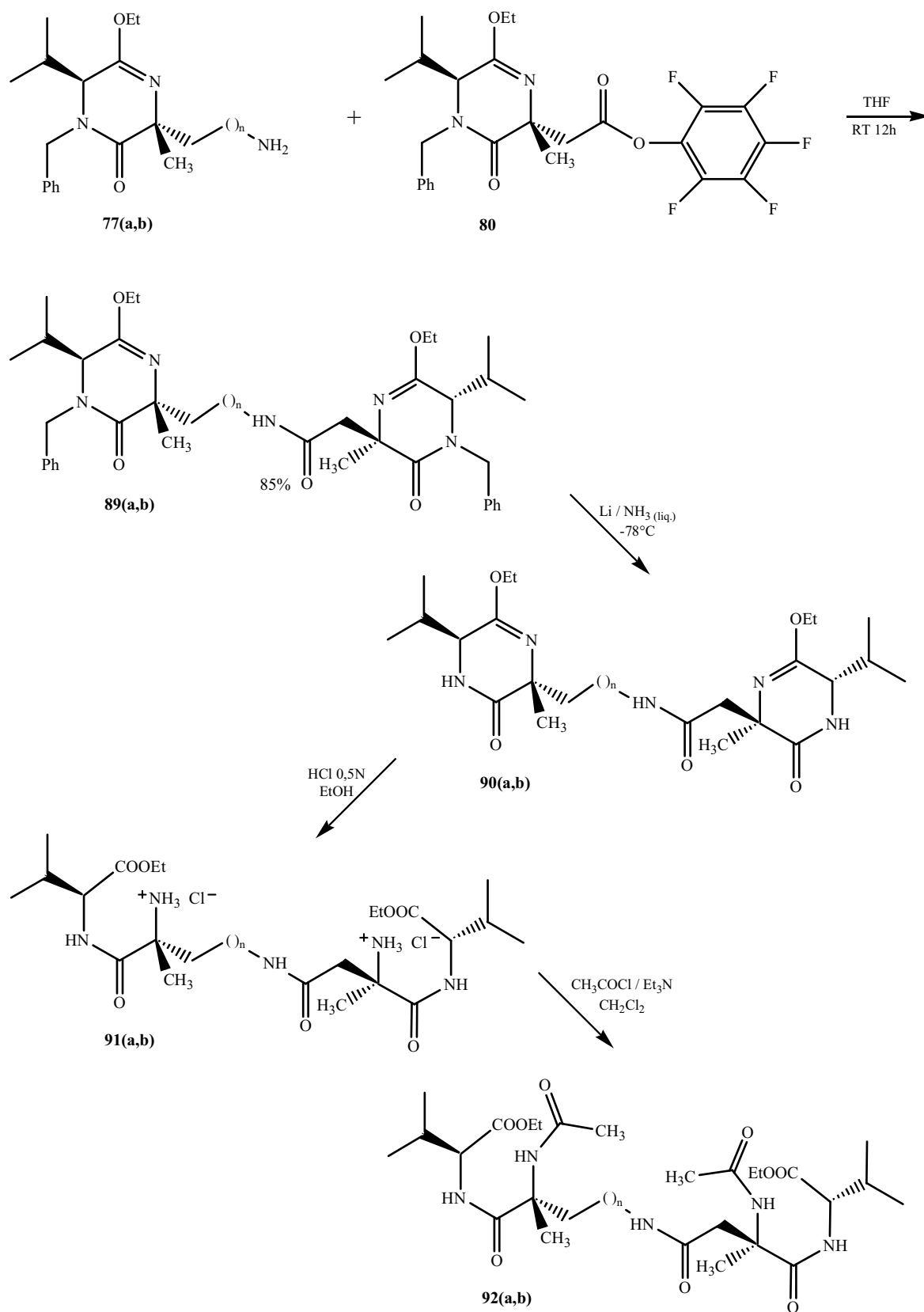
Schema 47

Anche gli pseudodipeptidi mascherati **73(a,b)**, trattati in THF anidro con l'estere attivato **80** per 12 ore, hanno fornito gli intermedi **85(a,b)** (pseudotetrapeptidi mascherati) con una resa del 90%. Questi, deprotetti attraverso reazione di Birch forniscono **86(a,b)**, che idrolizzati in condizioni blande con HCl 0.5 N e poi acilati hanno prodotto le strutture pseudotetrapeptidiche complesse **88(a,b)** (Schema 48).

I sintoni **77(a,b)** nelle stesse condizioni impiegate per **73(a,b)** hanno fornito i derivati **89(a,b)** che, deprotetti a **90(a,b)**, idrolizzati a **91(a,b)** e acilati hanno fornito gli pseudotetrapeptidi complessi **92(a,b)** con una resa dell'80% (schema 49).

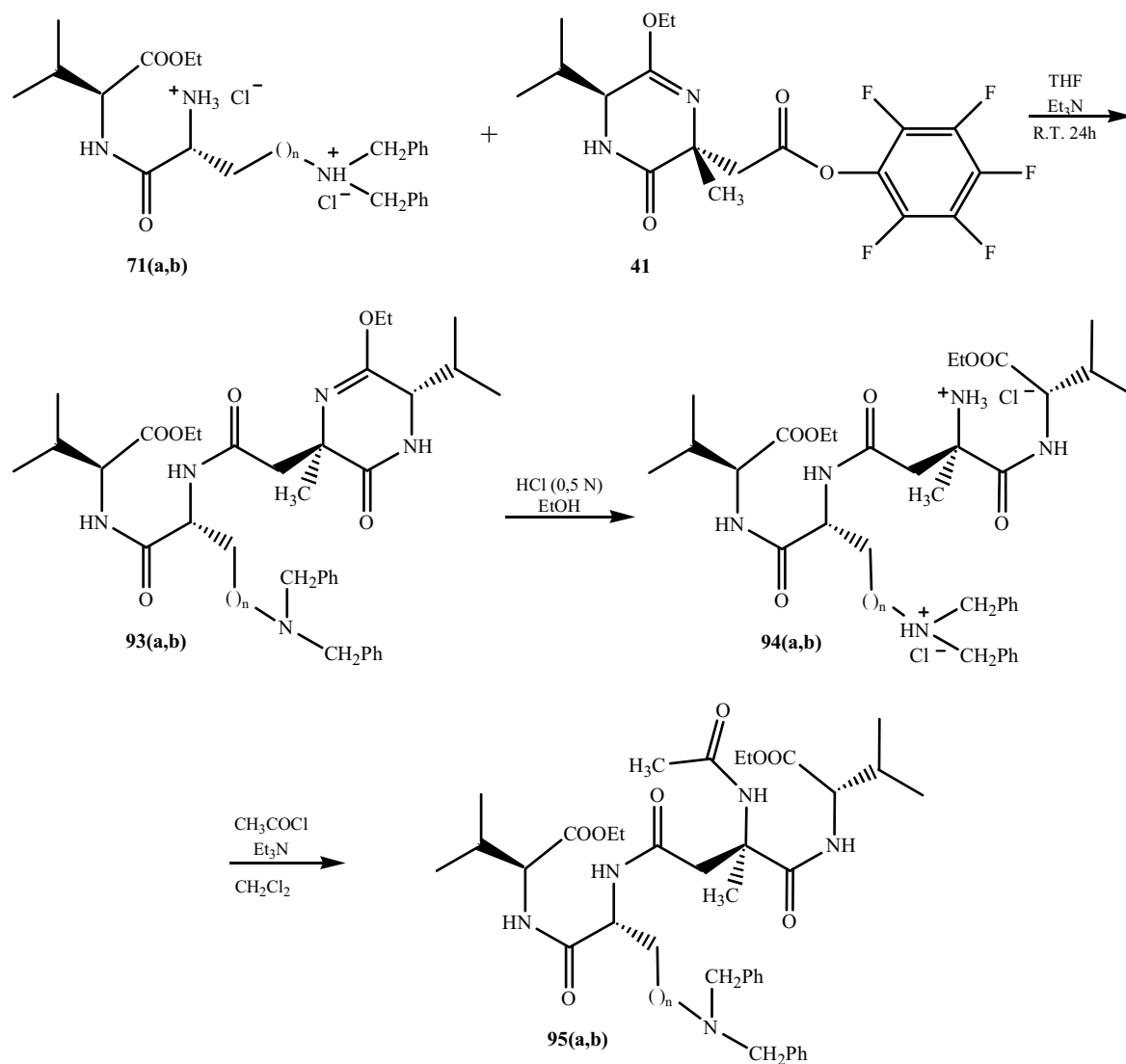


Schema 48



Schema 49

Attraverso la funzione α -amminica gli pseudopeptidi **71(a,b)** sono stati fatti reagire con l'estere attivato **41** in THF in presenza di Et_3N a rt. per 24, per ottenere i prodotti **93(a,b)** con una resa del 70-80%. Anche questi, idrolizzati con HCl 0.5 N in EtOH, hanno fornito i sali **94(a,b)** che per successiva acilazione hanno dato gli pseudotetrapeptidi più complessi **95(a,b)** (schema 50).



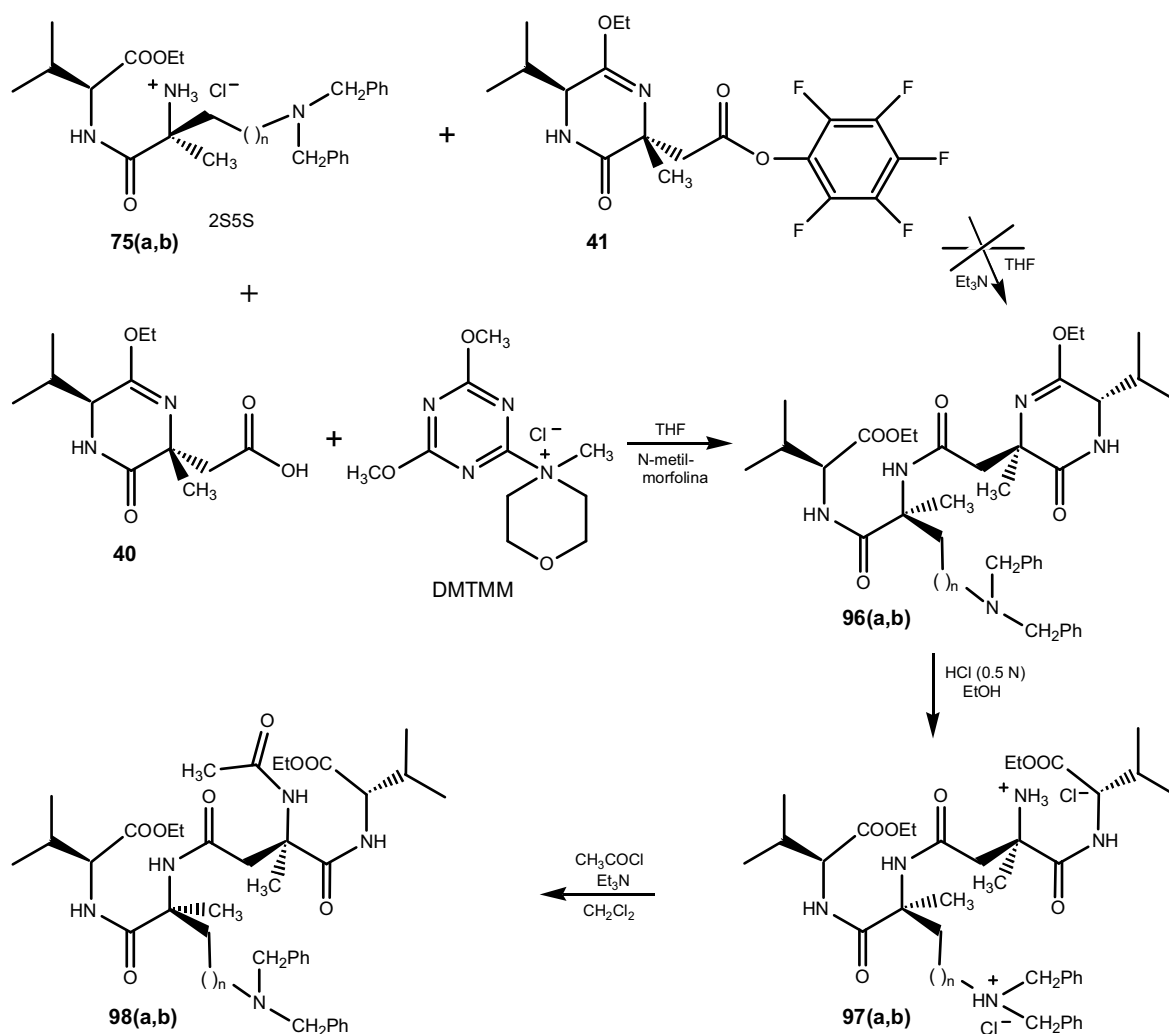
a: n = 1; b: n = 2

Schema 50

Al contrario di **71(a,b)**, i substrati **75(a,b)** non reagiscono con l'estere attivato **41** anche alla temperatura di 60°C ; questa mancanza di reattività rispetto al substrato **69(a,b)** può essere attribuita

all'ingombro sterico causato dal gruppo CH₃ presente sull'atomo di carbonio adiacente all'azoto amminico nucleofilo.

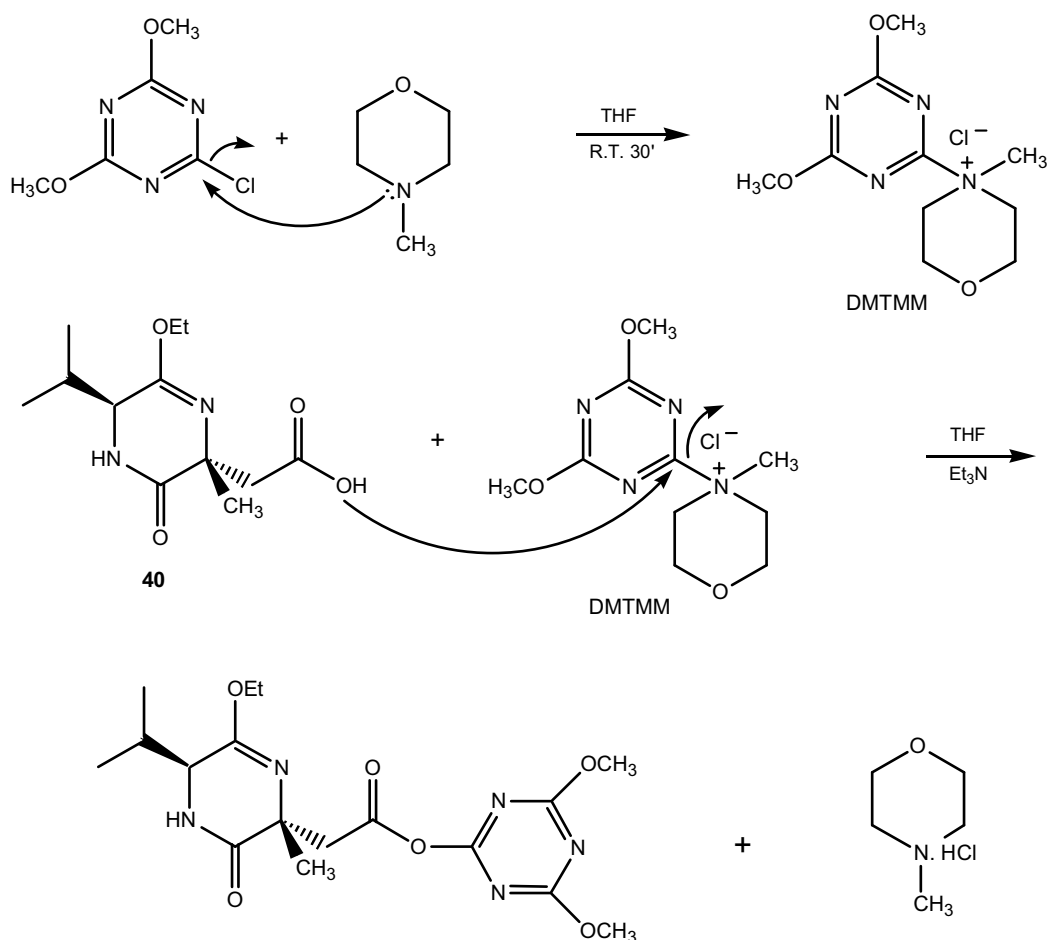
Pertanto sono stati sperimentati altri tipi di attivazione di **40** e migliore è risultato essere quello che fa uso del DMTMM 4-(4,6-Dimetossi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metil-morfolinio cloruro^X che ha permesso di ottenere, a rt. ed in due ore, i prodotti desiderati **96(a,b)** con una resa >80%. Tali composti, idrolizzati con HCl 0.5 N, hanno fornito i peptidi non naturali **97(a,b)**, che dopo acilazione hanno prodotto gli pseudotetrapeptidi **98(a,b)** (schema 51).



a: n = 1; b: n = 2

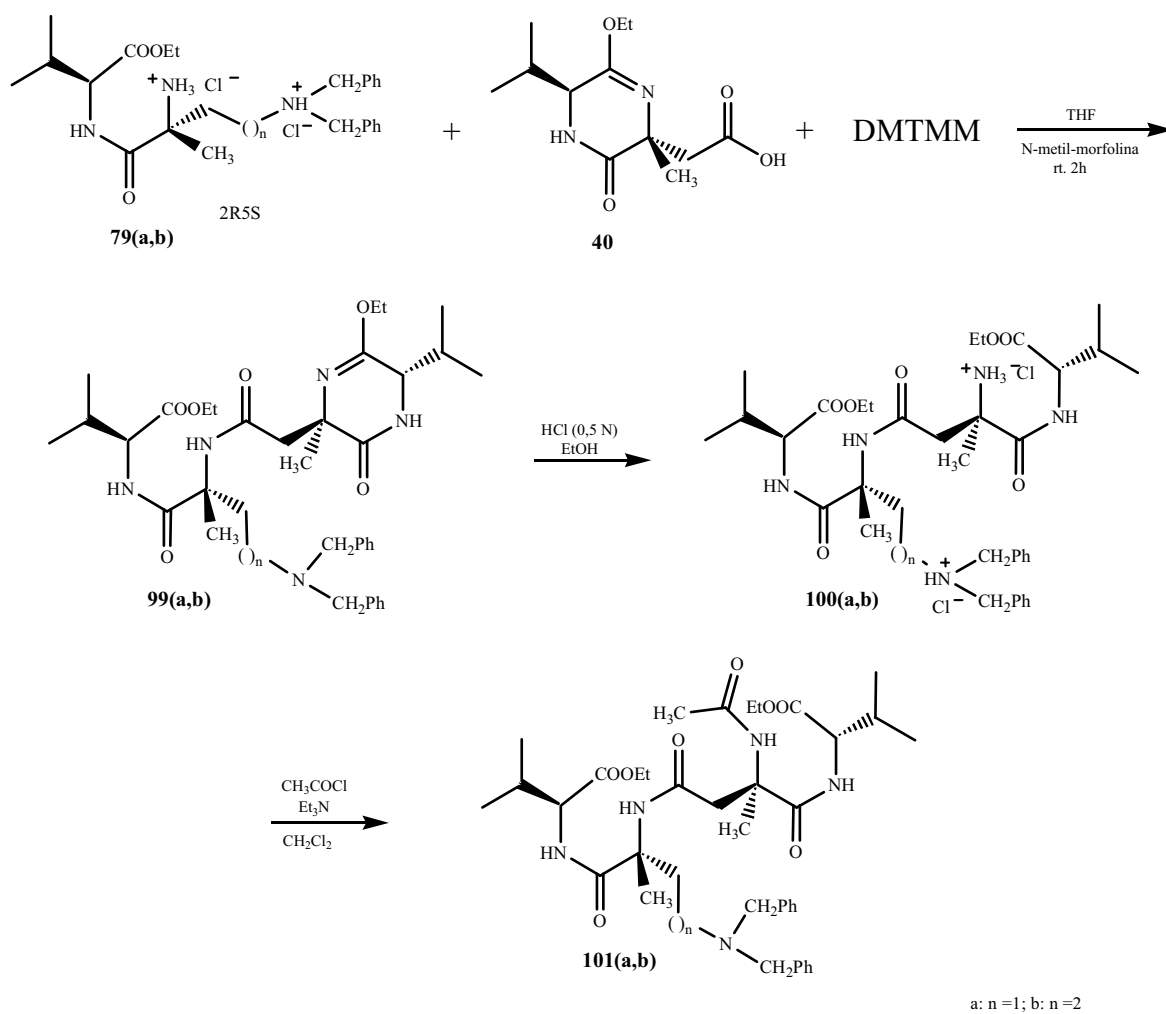
Schema 51

Il DMTMM è stato ottenuto trattando la 2-cloro-4,6-dimetossi-1,3,5-triazina commerciale con 1 equivalente di N-metil-morfolina in THF anidro a rt. per circa 30' (schema 52); il sale 4-(4,6-dimetossi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metil-morfolin cloruro (DMTMM) è stato isolato puro dopo filtrazione. Questo, sospeso in THF anidro, e trattato, con l'acido **40** in presenza di Et₃N o morfolina ha consentito di ottenere un estere attivato non isolato che reagisce con il composto amminico presente per fornire il prodotto desiderato.



Schema 52

Anche i sintoni **79(a,b)** non reagiscono impiegando come acilante l'estere pentafluorofenilico **41**, mentre si ottengono facilmente i composti **99(a,b)** conducendo la reazione a T ambiente con l'acido **40** in presenza dell'attivante DMTMM. Come già visto per i composti ottenuti dai coupling precedenti anche questi sono stati idrolizzati a **100(a,b)** ed acilati nelle stesse condizioni ottenendo gli pseudotetrapeptidi **101(a,b)** (schema 53).



Schema 53

6.2 Analisi conformazionale

In tabella 11 sono riportati i dati spettroscopici dei derivati **84(a,b)**, **88(a,b)**, **92(a,b)**.

	δ_{NH} (ppm) (2mM CDCl ₃)	δ_{NH} (ppm) (CDCl ₃ + 15% DMSO)	$ \Delta\delta_{\text{NH}}/\Delta T $ (ppb/°C) (in CDCl ₃)	ν_{NH} (cm ⁻¹) (2mM CHCl ₃)
84a	H ¹ 6.90 m H ² 6.65 d H ³ 7.47 s H ⁴ 7.65 d H ⁵ 8.25 d	H ¹ 7.71 H ² 7.46 H ³ 7.92 H ⁴ 8.04 H ⁵ 7.74	H ¹ 4.2 H ² 2.1 H ³ 0.6 H ⁴ 6.7 H ⁵ 3.1	3300, 3418
84b	H ¹ 6.50 m H ² 6.59 d H ³ 6.91 d H ⁴ 7.61 s H ⁵ 8.35 d	H ¹ 7.79 H ² 7.39 H ³ 7.77 H ⁴ 8.02 H ⁵ 7.95	H ¹ 3.2 H ² 3.7 H ³ 2.8 H ⁴ 1.3 H ⁵ 1.8	3331, 3429
88a	H ¹ 6.66 m H ² 7.36 s H ³ 7.39 d H ⁴ 7.72 s H ⁵ 8.33 d	H ¹ 7.70 H ² 7.69 H ³ 7.62 H ⁴ 7.94 H ⁵ 7.95	H ¹ 6.0 H ² 5.8 H ³ 3.3 H ⁴ 2.6 H ⁵ 4.0	3290, 3372, 3433
88b	H ¹ 6.62 m H ² 6.80 s H ³ 6.98 d H ⁴ 7.60 s H ⁵ 8.09 d	H ¹ 7.35 H ² 7.31 H ³ 7.38 H ⁴ 7.93 H ⁵ 7.93	H ¹ 4.6 H ² 0.3 H ³ 3.6 H ⁴ 0.6 H ⁵ 0.6	3302, 3372, 3435
92a	H ¹ 6.68 m H ² 7.41 s H ³ 7.61 s H ⁴ 7.66 d H ⁵ 8.34 d	H ¹ 7.70 H ² 7.71 H ³ 7.87 H ⁴ 7.53 H ⁵ 7.74	H ¹ 3.5 H ² 4.0 H ³ 1.3 H ⁴ 2.7 H ⁵ 3.0	3280, 3371, 3433
92b	H ¹ 6.55 m H ² 6.68 s H ³ 7.06 d H ⁴ 7.79 s H ⁵ 8.38 d	H ¹ 7.42 H ² 7.36 H ³ 7.39 H ⁴ 8.00 H ⁵ 7.97	H ¹ - H ² 4.8 H ³ 2.0 H ⁴ 2.6 H ⁵ 2.1	3300, 3371, 3428

Tabella 11

Il chemical shift largamente sopra 7 ppm, la scarsa sensibilità al DMSO e il basso coefficiente di temperatura registrati per il protone H³ nei derivati **84a**, **92a** e **92b**, sono indicativi dell'esistenza di un legame idrogeno intramolecolare. Nei derivati **88a** e **88b**, pur rimanendo poco sensibile al DMSO, il valore del coefficiente di temperatura di tale protone lascia ipotizzare che sia coinvolto in un equilibrio dinamico tra una situazione di legame e una di non legame idrogeno.

Per quanto riguarda il protone H⁴, i dati suggeriscono che in tutti gli pseudopeptidi questo appare coinvolto in un legame idrogeno intramolecolare; in particolare, l'elevato coefficiente di temperatura registrato nel derivato **84a** suggerisce che, in questo caso, si è in presenza di un equilibrio dinamico.

Analogamente ad H⁴ anche il protone H⁵ risulta essere coinvolto in un legame idrogeno in tutti i substrati analizzati, in particolare sembra trovarsi in una condizione di equilibrio dinamico nei derivati **88a** e **92a**.

Analizzando i chemical shift riportati in tabella possiamo anche ipotizzare che molto probabilmente gli pseudopeptidi **84a**, **88a** e **92a** sono più inclini alla formazione di legami idrogeno rispetto ai derivati **84b**, **88b** e **92b**. Infatti, i protoni H¹, H² e H³ di questi ultimi risuonano a campi più alti probabilmente a causa della maggiore flessibilità conferita alla molecola dalla presenza di un metilene in più nella catena laterale che sembrerebbe non favorire la formazione dei legami idrogeno.

CAPITOLO 7

Parte sperimentale

Tutti i reagenti impiegati sono facilmente reperibili in commercio.

Le reazioni sono state seguite tramite cromatografia su strato sottile (TLC), utilizzando piastre di gel di silice MERK Kieselgel 60 F₅₂₄.

I prodotti di reazione sono stati isolati mediante cromatografia su colonna a gel di silice (70-230 mesh) usando come eluente opportune miscele di cicloesano/acetato di etile o metanolo.

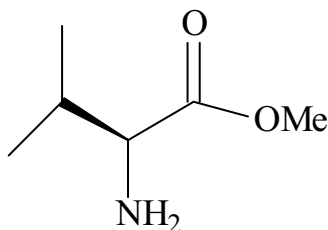
Gli amminoacidi sono stati purificati mediante resina a scambio ionico AMBERLYST H-15 e recuperati dalla stessa per eluizione con una soluzione acquosa di ammoniaca al 10%.

Gli spettri ¹H-NMR e ¹³C-NMR sono stati registrati utilizzando spettrometri VARIAN 200 a 200 MHz o VARIAN 300 a 300 MHz. I chemical shifts sono espressi in ppm e le costanti di accoppiamento *J* in Hz.

Il potere rotatorio specifico è stato determinato con il polarimetro digitale PERKIN ELMER 343 con lampada al sodio. Le misure sono state eseguite a temperatura ambiente e le concentrazioni espresse in gr/100 ml di solvente.

Il THF, l'etere etilico, la DMF, il diclorometano anidri sono acquistati dalla Fluka.

(S)-Valina-metil estere (b)



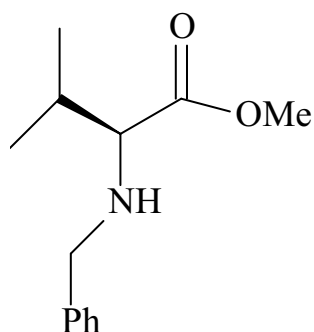
A 500 ml di metanolo, raffreddato a -4°C in un bagno di ghiaccio e sale, si gocciolano lentamente 50.7 ml (700 mmol) di SOCl_2 sotto agitazione. Si aggiungono poi 58.7 g di (S)-Valina (500 mmol) e si lascia reagire per circa 24-48 ore. La reazione è controllata su TLC sviluppando i prodotti con ninidrina. La SO_2 e l' HCl formati nella reazione vengono eliminati con la pompa ad acqua ed il metanolo con il rotavapor. Il cloridrato, solubilizzato in H_2O e raffreddato in un bagno di ghiaccio, viene trattato con una soluzione acquosa di NaOH (500 mmol), per liberare l'amminoestere, saturato con NaCl ed estratto con etere etilico. Dalla fase organica, seccata su Na_2SO_4 , dopo concentrazione al rotavapor si ottengono 54.0 g di prodotto (resa 82.4%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.90 (d, 3H, $J=6.8$ Hz); 0.97 (d, 3H, $J=6.8$ Hz); 1.94-2.10 (m, 1H); 3.30 (d, 1H, $J=5.2$ Hz); 3.72 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 17.0, 19.1, 31.9, 51.4, 59.7, 175.5.

$[\alpha]_{\text{D}}$: + 38.5 (c: 1.0, CHCl_3).

(S)-Benzil-valina metilestere (c)



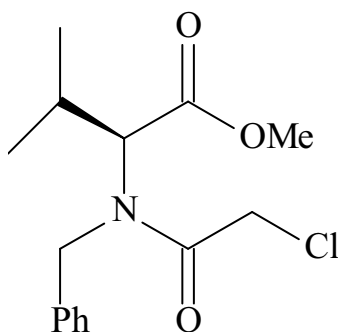
A 54.0 g (412 mmol) di **b** solubilizzati in 400 ml di acetone sono stati aggiunti 40 g (380 mmol) di Na₂CO₃ anidro e, a 0°C, 48.9 ml (412 mmol) di bromuro di benzile. La reazione controllata su TLC procede per circa 12 ore. Dopo filtrazione si concentra ed eventualmente si purifica su colonna di gel di silice.

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.96 (d, 3H, J= 7.0 Hz); 0.98 (d, 3H, J= 7.0 Hz); 1.86-2.03 (m, 1H); 3.05 (d, 1H, J= 6.2 Hz); 3.61 (d, 1H, J= 13.2 Hz); 3.74 (s, 3H); 3.86 (d, 1H, J= 13.2 Hz); 7.2-7.4 (m, 5H).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 18.5, 19.2, 31.6, 51.1, 52.4, 66.3, 126.7, 128.0, 139.8, 175.4.

[α]_D: -53.9 (c: 1.0, CHCl₃).

(S)-N-Benzil-N-cloroacetilvalina metilestere (d)



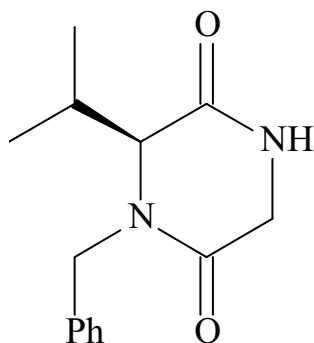
A 89.1 g (300 mmol) di **c** solubilizzati in 300 ml di CH_2Cl_2 si aggiungono 42.1 ml (310 mmol) di trietilamina a 0°C si gocciolano 25 ml (310 mmol) di cloroacetilcloruro. La reazione è seguita su TLC e dopo circa 1 ora si aggiunge H_2O acidificata e si estrae con CH_2Cl_2 . La fase organica viene seccata su Na_2SO_4 e concentrata al rotavapor ed eventualmente purificata su colonna a gel di silice.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.97 (d, 3H, $J= 6.8$ Hz); 1.01 (d, 3H, $J= 6.8$ Hz); 2.28-2.45 (m, 1H); 3.44 (s, 3H); 3.97 (d, 1H, $J= 2.2$ Hz); 4.38 (d, 1H, $J= 10.4$ Hz); 4.75 (s, 2H); 4.90 (d, 1H $J= 10.4$ Hz); 7.1-7.45 (m, 5H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 18.2, 19.7, 27.9, 41.4, 48.2, 51.5, 62.2, 125.4, 127.3, 127.5, 127.9, 128.6, 136.0, 167.7, 170.0.

$[\alpha]_D$: -78.8 (c: 1.1, CHCl_3).

(5S)-4-Benzil-5-isopropil-piperazina-3,6-dione (e)



In una soluzione di 23 g di **d** (77.3 mmol) in 200 ml di EtOH raffreddata a -10°C si gorgoglia NH_3 fino a saturazione (per circa 25 minuti). Si sigilla il pallone di reazione e si lascia reagire tutta la notte. Se il giorno successivo la reazione non è completa si aggiunge ancora NH_3 . A reazione ultimata si elimina l' NH_3 con la pompa ad acqua e si concentra l'alcool etilico al rotavapor. Il prodotto ottenuto è solubilizzato in acetato di etile e lavato con acqua. L'estratto è concentrato non completamente e fatto precipitare aggiungendo etere etilico. Dopo aver filtrato e lavato ancora con etere etilico si ottiene una dichetopiperazina sufficientemente pulita per essere usata nella reazione successiva.

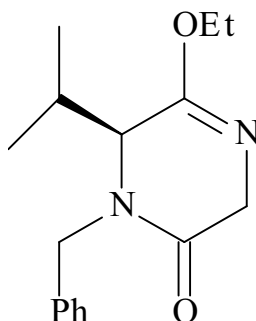
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 1.06 (d, 3H, $J=7$ Hz); 1.13 (d, 3H, $J=7$ Hz); 2.20-2.36 (m, 1H); 3.68 (d, 1H, $J=4.8$ Hz); 3.93 (d, 1H, $J=15$ Hz); 3.98 (dd, 1H, $J=3.0, 17.6$ Hz); 4.16 (d, 1H, $J=17.6$ Hz); 5.45 (d, 1H, $J=15$ Hz); 6.42-6.62 (bs, 1H); 7.2-7.42 (m, 5H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 17.6, 19.7, 31.8, 45.1, 48.2, 64.5, 127.8, 128.7, 135.5, 164.6, 168.0.

$[\alpha]_{\text{D}}$: +10.8 (c: 1.0, CHCl_3).

mp: 107-109 $^{\circ}\text{C}$.

(5S)-4-Benzil-6-etossi-5-isopropil-2,5-diidro-pirazin-3-one (1)



Tale sintesi prevede la preventiva preparazione del trietilossionotetrafluoroborato che è stato ottenuto, in atmosfera inerte, trattando 44.4 ml di BF_3 eterato in etere etilico a ricadere con 22 ml di epicloridrina. Il solido ottenuto (teoricamente 210 mmol) filtrato e lavato con etere etilico è solubilizzato in CH_2Cl_2 e fatto reagire per circa 12 ore con 40 g (160 mmol) di e.

La reazione viene spenta gocciolandola lentamente in una soluzione di H_2O e K_2CO_3 controllando che il pH rimanga basico. Si estrae con etere etilico e la fase organica, seccata su Na_2SO_4 , viene poi concentrata al rotavapor. Il grezzo di reazione così ottenuto viene purificato mediante cromatografia su colonna a gel di silice eluendo con una miscela cicloesano/AcOEt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.95 (d, 3H, $J= 7.2$ Hz); 1.05 (d, 3H, $J= 7.2$ Hz); 1.26 (t, 3H, $J= 7$ Hz); 2.15-2.31 (m, 1H); 3.6-3.7 (m, 1H); 3.93 (d, 1H, $J= 15\text{Hz}$); 3.98-4.23 (m, 4H); 5.48 (d, 1H, $J= 15\text{Hz}$); 7.2-7.4 (m, 5ArH).

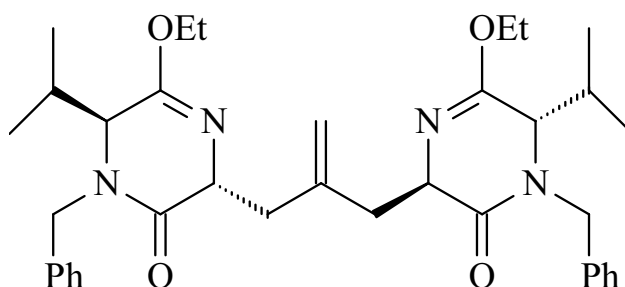
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 14.1, 17.4, 19.9, 31.8, 47.1, 50.8, 61.3, 127.5, 127.9, 128.6, 135.8, 160.2, 168.

$[\alpha]_D$: +68.0 (c: 1.1, CHCl_3).

Metodo generale di formazione di substrati contenenti mimetici dell'acido (2,6)-DAP

A 5.48 gr di lattime **1** (20 mmol), in atmosfera inerte, solubilizzati in 50 ml di THF anidro e raffreddati a -78°C si aggiungono goccia a goccia 1 eq. di LHMDs 1M in THF (20 mmol, 20ml) e si lascia sotto agitazione per un'ora. Si aggiungono 0.5 eq. di dialogenuro alchilico (10 mmol) e si controlla la reazione su TLC. Alla scomparsa dello starting si aggiunge H_2O e si estrae con acetato di etile. La fase organica viene quindi seccata su Na_2SO_4 e concentrata fino a secchezza. Il prodotto viene poi purificato mediante cromatografia su colonna a gel di silice con una miscela cicloesano/AcOEt.

1-[(2R,5S)-4-benzil-2,5-diidro-6-etossi-5-isopropil-pirazin-2-il-3-one]-3-[(2'R,5'S)-4'-benzil-2',5'-diidro-6'-etossi-5'-isopropil-pirazin-2'-il-3'one]-2-metilen-propano (2)

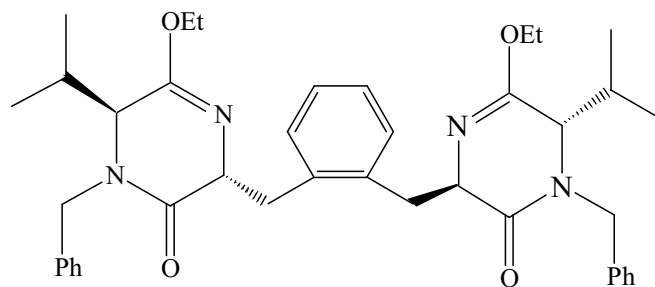


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.94 (d, 6H, $J=7.0$ Hz); 1.05 (d, 6H, $J=7.0$ Hz); 1.22 (t, 6H, $J=7.0$ Hz); 2.13-2.32 (m, 2H); 2.57 (dd, 2H, $J=8.6, 14.2$ Hz); 3.10 (dd, 2H, $J=4.0, 14.2$ Hz); 3.68 (dd, 2H, $J=1.8, 4.0$ Hz); 3.93 (d, 2H, $J=15.0$ Hz); 4.10-4.20 (m, 4H); 4.30 (ddd, 4H, $J=1.4, 4.0, 8.6$ Hz); 5.0 (s, 2H); 5.50 (d, 2H, $J=15$ Hz); 7.16-7.39 (m, 10 ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 13.7, 17.0, 19.5, 30.9, 39.9, 46.8, 57.3, 60.5, 61.3, 113.8, 126.9, 127.3, 127.4, 128.0, 128.1, 135.8, 144.0, 157.9, 169.6

$[\alpha]_{\text{D}}$: +41.6 (c 1.0, CHCl_3).

(2*R*,5*S*)-orto-bis-(4-benzil-2,5-diidro-6-etossi-5-isopropil-pirazin-3-one-2-metilen) benzene (3)



prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2** usando il dibromoortossilene

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.89(d, 6H, J=6.8 Hz); 1.00 (d, 6H, J=7.0 Hz); 1.18 (t, 6H, J=6.8 Hz); 2.19 (m, 2H); 3.33 (dd, 2H, J=7.0 Hz, 13.6 Hz); 3.55 (dd, 2H, J=1.4 Hz, 3.6 Hz); 3.93 (d, 2H, J=15.0 Hz); 3.97-4.2 (m, 6H); 4.38 (m, 2H); 5.5 (d, 2H, J=15.0 Hz); 7-7.4 (m, 14ArH).

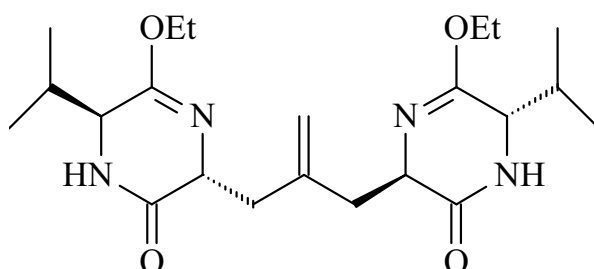
¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 14.0, 17.2, 19.8, 31.2, 35.7, 47.0, 59.6, 60.9, 61.4, 125.5, 127.2, 127.6, 128.4, 130.5, 135.9, 138.6, 158.3, 170.

[α]_D: + 64.2 (c 0.5, CHCl₃).

Metodo generale di riduzione mediante reazione di Birch

In un pallone a tre colli si condensano, a circa -50°C, 100 ml di NH₃ e si introducono sotto agitazione 5 mmol di substrato solubilizzato in 20 ml di THF anidro/t-BuOH in rapporto 9:1. Successivamente si aggiungono lentamente circa 2 eq. di Li metallico in piccole porzioni fino alla persistenza della colorazione blu. La reazione viene quindi spenta per aggiunta di NH₄Cl. Si evapora l'NH₃ con la pompa ad acqua e si concentra al rotavapor. Si riprende la miscela con poca acqua e si estrae con acetato di etile. La fase organica viene seccata su Na₂SO₄ e concentrata fino a secchezza. Il prodotto viene ottenuto con buone rese dopo purificazione su colonna a gel di silice.

1-[(2R,5S)-2,5-diidro-6-etossi-5-isopropil-pirazin-2-il-3-one]-2-[(2'R,5'S)-2',5'-diidro-6'-etossi-5'-isopropil-pirazin-2'-il-3'-one]-2-metilen-propano (2a)



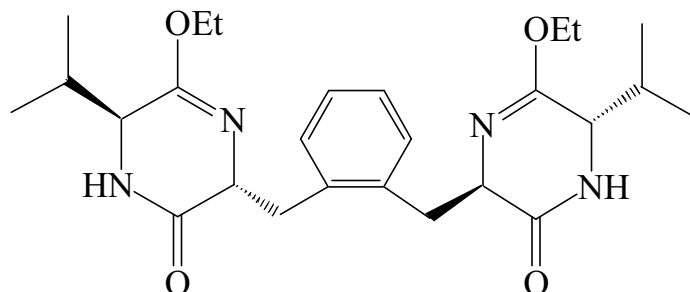
Reazione condotta su **2**

¹H-NMR (CDCl₃), δ : 0.88 (d, 6H, J=7.0 Hz); 0.99 (d, 6H, J=7.0 Hz); 1.28 (t, 6H, J=7.0 Hz); 2.13-2.28 (m, 2H); 2.51 (dd, 2H, J=7.8, 14.0 Hz); 2.85 (dd, 2H, J=4.4, 14.0 Hz); 3.90 (m, 2H); 4.16 (q, 4H, J=7.0 Hz); 4.23 (m, 2H); 4.96 (s, 2H); 5.83 (bs, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ : 14.1, 16.1, 18.1, 31.8, 40.4, 57.5, 58.0, 60.8, 114.8, 143.2, 157.8, 172.1

[α]_D: +58.7 (c 1.1, CHCl₃).

(2R,5S)-orto-bis-(2,5-diidro-6-etossi-5-isopropil-pirazin-3-one-2-metilen) benzene (3a)



Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2a** partendo da **3**

¹H-NMR (CDCl₃), δ : 0.79 (d, 6H, J=7.0 Hz); 0.89 (d, 6H, J=7.0 Hz); 1.23 (t, 6H, J=6.8 Hz); 2.13 (m, 2H); 3.18 (dd, 2H, J=5.8 Hz, 13.6 Hz); 3.28 (m, 2H); 3.7 (dd, 2H, J=4.8 Hz, 13.6 Hz); 4.09 (m, 4H); 4.35 (m, 2H); 5.94 (bs, 2H); 7.08 (m, 4ArH).

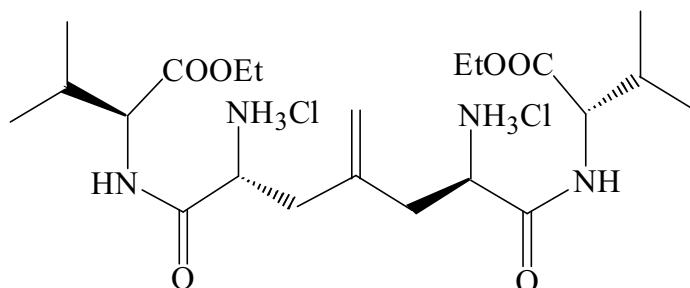
¹³C-NMR (CDCl₃), δ : 14.2, 15.9, 18.1, 31.2, 36.1, 57.8, 59.8, 61.1, 126.1, 130.4, 137.5, 158.3, 171.8.

[α]_D: + 43.2 (c 1.5, CHCl₃).

Metodo generale per l'idrolisi

Ad 1 eq. di substrato in 8 ml di etanolo si aggiungono 4 eq. di HCl 0.5N (8 ml) e si agita per 3-4 ore a temperatura ambiente seguendo la reazione su TLC. A reazione ultimata si concentra sotto vuoto e i prodotti sono ottenuti puri.

(2S,5R,9R,12S)-5,9-diammino-3,11-diaza-2,12-diisopropil-4,10-dioxa-7-metilen-tridecan-1,13-dioato-di etilile-dicloridrato (2b)



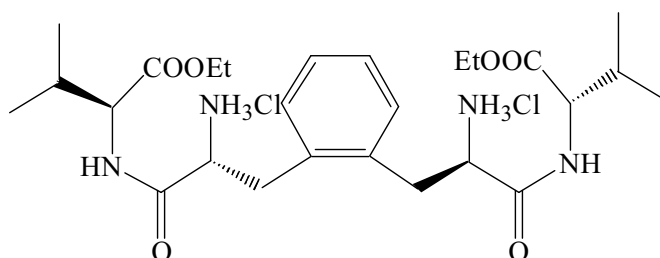
Reazione condotta su **2a**

¹H-NMR (CD₃OD), δ : 1.02 (d, 6H, J=7.2 Hz); 1.06 (d, 6H, J=7.0 Hz); 1.31 (t, 6H, J=7.0 Hz); 2.18-2.38 (m, 2H); 2.54 (dd, 2H, J=10.8, 14.4 Hz); 2.96 (dd, 2H, J=4.8, 14.4 Hz); 4.22 (q, 4H, J=7.0 Hz); 4.32 (d, 2H, J=6.2 Hz); 4.54 (dd, J=4.4, 10.4 Hz); 5.33 (bs 2H).

¹³C-NMR (CD₃OD), δ : 14.6, 19.0, 19.7, 31.5, 38.3, 51.9, 59.8, 62.3, 123.9, 137.3, 170.3, 172.5.

$[\alpha]_D$: -23.5 (c 0.8, HCl 1N).

Orto-bis-[(2S,5R)-5-ammino-3-aza-2-isopropil-4-oxa-esan-1-ato di etile-cloridrato]-benzene (3b)



Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2b** partendo da **3a**

¹H-NMR (CD₃OD), δ: 0.67 (d, 6H, J=6.6 Hz); 0.68 (d, 6H, J=6.6 Hz); 1.29 (t, 6H, J=7.0 Hz); 1.87 (m, 2H); 3.23 (dd, 2H, J=10.8, 13.2 Hz); 3.38 (dd, 2H, J=2.7, 13.2 Hz); 4.11 (d, 2H, J=6.0 Hz) 4.16 (q, 4H, J=7.0 Hz); 7.23 (m, 4ArH).

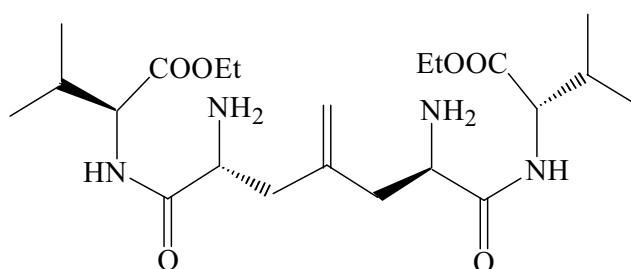
¹³C-NMR (CD₃OD), δ: 14.5, 18.6, 19.2, 31.3, 35.5, 54.8, 59.9, 62.4, 129.5, 132.5, 134.8, 169.7, 172.8

[α]_D : -119.6 (c 0.8, CH₃OH).

Metodo generale di formazione dei composti amminici

Si tratta 1 eq. di substarto con una soluzione acquosa contenente 2 eq. di K₂CO₃, la reazione viene lasciata in agitazione per dieci minuti. Il prodotto è estratto con acetato di etile

(2S,5R,9R,12S)-5,9-diammino-3,11-diaza-2,12-diisopropil-4,10-dioxa-7-metilen-tridecan-1,13-dioato-di etile (2c)



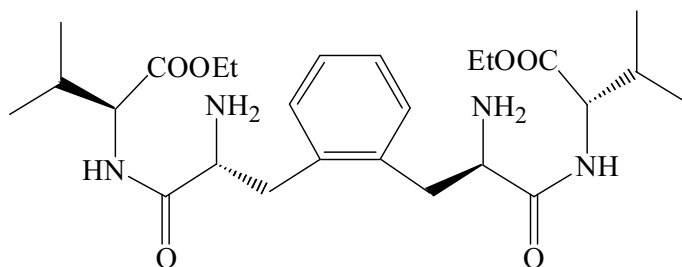
Reazione condotta su **2b**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.90 (d, 6H, J=6.6 Hz); 0.93 (d, 6H, J=6.6 Hz); 1.26 (t, 6H, J=7.0 Hz); 1.62 (bs, 4H); 2.15 (m, 4H); 2.73 (dd, 2H, J=3.4, 14.2 Hz); 3.58 (dd, 2H, J=3.6, 11 Hz); 4.18 (m, 4H); 4.44 (dd, 2H, J=5.2, 9.2 Hz); 4.99 (s, 2H); 7.94 (d, 2H, J=9.2 Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 14.2, 17.7, 19, 31, 40.2, 52.3, 56.9, 61.1, 117.8, 142.1, 171.9, 176.6.

[α]_D : +22.5 (c 1, CHCl₃).

Orto-bis-[(2S,5R)-5-ammino-3-aza-2-isopropil-4-oxa-esan-1-ato di etile]-benzene (3c)



Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2c** partendo da **3b**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.91(d, 12H, J=7.0 Hz); 1.3 (t, 6H, J=7.2 Hz); 2.08 (m, 2H); 2.78 (dd, 2H, J=8.8, 14.2 Hz); 3.42 (dd, 2H, J=4.6, 14.2 Hz); 3.7 (dd, 2H, J=4.8, 8.8 Hz); 4.2 (q, 4H, J=7.2 Hz); 4.49 (dd, 2H, J=4.6, 8.8 Hz); 7.2 (s, 4ArH); 7.71 (d, 2H, J=8.8 Hz).

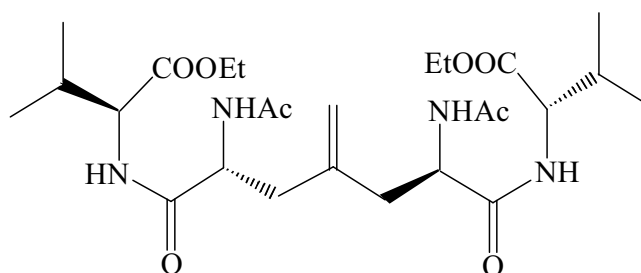
¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 13.8, 17.4, 18.5, 30.5, 37.7, 55.4, 56.6, 60.5, 126.5, 130.1, 136.4, 171.3, 174.1.

[α]_D: + 25.7 (c 1, CHCl₃).

Metodo generale di formazione dei composti acetamidici

A 1 eq. di substrato solubilizzato in 15ml di CH₂Cl₂ sono stati aggiunti 2 eq. di trietilammina sotto agitazione, la reazione viene messa in un bagno a ghiaccio e successivamente vengono gocciolati lentamente 2 eq. di cloruro di acetile. Si segue l'andamento su TLC, quando la reazione è andata a completezza viene lavorata aggiungendo acqua acida ed estraendo con CH₂Cl₂. La fase organica viene seccata su Na₂SO₄ e concentrata al rotavapor.

(2S,5R,9R,12S)-5,9-diacetilammino-3,11-diaza-2,12-diisopropil-4,10-dioxa-7-metilen-tridecan-1,13-dioato-di etilile (2d)



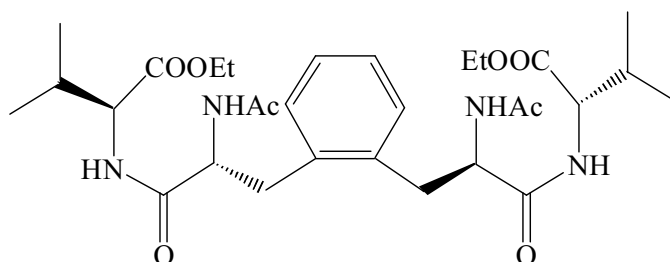
Reazione condotta su **2c**

¹H-NMR (CDCl₃), δ : 0.97 (d, 6H, J=6.6 Hz); 1.0 (d, 6H, J=6.6 Hz); 1.31 (t, 6H, J=6.9 Hz); 2.05 (s, 6H); 2.24 (m, 2H); 2.46 (dd, 2H, J=8.1, 14.7 Hz); 2.61 (dd, 2H, J=5.4, 14.7 Hz); 4.23 (q, 4H, J=6.9 Hz); 4.47 (dd, 2H, J=5.1, 8.4 Hz); 4.85 (s, 2H); 4.93 (m, 2H); 7.05 (d, 2H, J=7.8 Hz); 7.54 (d, 2H, J=8.4 Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ : 14.1, 17.6, 19.0, 22.8, 30.7, 40.5, 51.3, 57.5, 61.0, 115.3, 140.4, 170.6, 171.4, 172.0.

$[\alpha]_D$: +40.7 (c 0.7, CHCl₃).

Orto-bis-[(2S,5R)-5-acetilammino-3-aza-2-isopropil-4-oxa-esan-1-ato di etile]-benzene (3d)

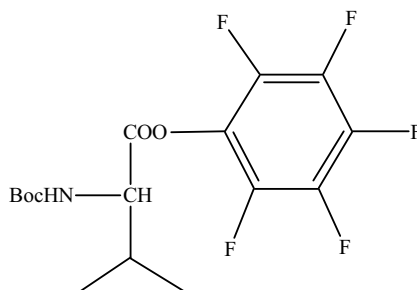


Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2d** partendo da **3c**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.88 (d, 6H, J=6.6 Hz); 0.91 (d, 6H, J=6.6 Hz); 1.28 (t, 6H, J=7.2 Hz); 1.85 (s, 6H); 2.15 (m, 2H); 3.12 (m, 4H); 4.2 (q, 4H, J=7.2 Hz); 4.3 (m, 2H); 5.28 (m, 2H); 6.64 (d, 2H, J=7.6 Hz); 7 (m, 4ArH); 8.4 (bs, 2H). **¹³C-NMR (CDCl₃), δ:** 14.2, 17.7, 19, 22.6, 30.1, 38.3, 54.2, 58.3, 60.8, 126.6, 131.5, 135.5, 169.4, 171.2, 171.7.

[α]_D: +33 (c 1, CHCl₃).

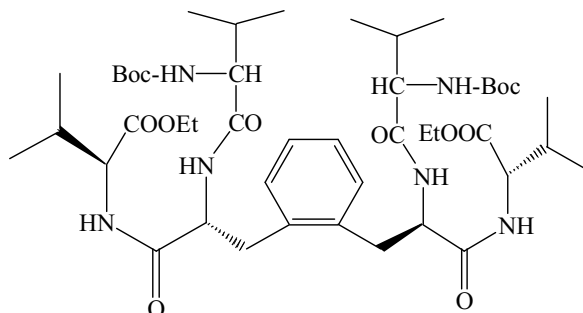
N-Boc-(S)-Valina-pentafluorofenil-estere (5)



¹H-NMR (CDCl₃), δ: 1.06 (d, 3H, J=6.6 Hz); 1.12 (d, 3H, J=6.6 Hz); 2.36 (m, 1H); 4.60 (m, 1H); 5.05 (d, 1H, J=8.7 Hz)

Orto-bis-[(2R,5S)-5-N-Boc-Valinammino-3-aza-2-isopropil-4-oxa-esan-1-ato di etile]-benzene

(3e)



¹H-NMR (DMSO), δ : 0.6 (d, 6H, J=6.6 Hz); 0.66 (d, 6H, J=7.0 Hz); 0.78 (d, 12H, J=6.0 Hz); 1.18 (t, 6H, J=6.2 Hz); 1.38 (s, 18H); 1.75 (m, 2H); 1.93 (m, 2H); 2.95 (m, 4H); 3.86 (dd, 2H, J=6.2, 8.4 Hz); 4.12 (m, 8H); 4.95 (m, 2H); 6.55 (d, 2H, J=8.6 Hz); 7.06 (m, 4ArH); 8.1 (d, 2H, J=8.0 Hz); 8.2 (d, 2H, J=8.8 Hz).

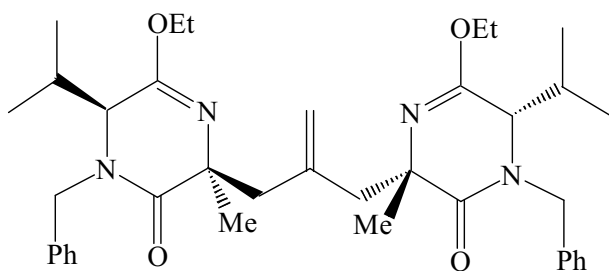
¹³C-NMR (CDCl₃), δ : 14.2, 17.2, 18.2, 19, 19.3, 28.3, 31.1, 38.3, 54.3, 58, 59.2, 60.3, 61, 79.5, 127.1, 131.9, 135, 155.7, 170.9, 171.2.

[α]_D: -49 (c: 1.1, CHCl₃).

Metodo generale di dialchilazione

La reazione è condotta in atmosfera di gas inerte. Si solubilizza 1mmol di substrato in 50 ml di THF anidro. Si raffredda la miscela di reazione a -78°C e si aggiungono 2 eq. di LHMDS in THF anidro. Si mantiene l'agitazione per un'ora e si aggiungono 2 eq. dell'opportuno alogenuro alchilico. A reazione ultimata si aggiunge acqua e si estrae con acetato di etile. La fase organica viene seccata su Na_2SO_4 e concentrata al rotavapor.

1-[(2*S*,2'*S*,5*S*,5'*S*)-4'-Benzil-5-idro-6-etossi-5-isopropil-pirazin-2-metil-2-il-3-one]-3-[4'-benzil-2',5'-diidro-6'-etossi-5'-isopropil-2'-metil-pirazin-2'-il-3'one]-2-metilenpropano (6)



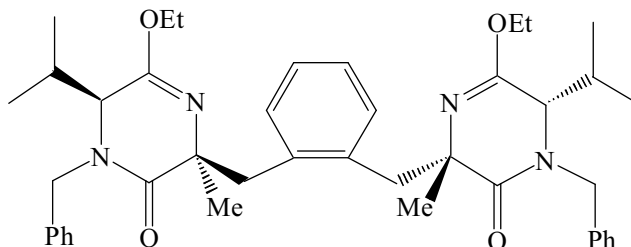
Reazione condotta su **2**

¹H-NMR (CDCl₃), δ : 0.90 (d, 6H, $J=6.6$ Hz); 0.93 (d, 6H, $J=6.6$ Hz); 1.26 (t, 6H, $J=7.0$ Hz); 1.62 (bs, 4H); 2.15 (m, 4H); 2.73 (dd, 2H, $J=3.4, 14.2$ Hz); 3.58 (dd, 2H, $J=3.6, 11.0$ Hz); 4.18 (m, 4H); 4.44 (dd, 2H, $J=5.2, 9.2$ Hz); 4.99 (s, 2H); 7.94 (d, 2H, $J=9.2$ Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ : 14.2, 17.7, 19, 31, 40.2, 52.3, 56.9, 61.1, 117.8, 142.1, 171.9, 176.6.

$[\alpha]_{\text{D}}$: +22.5 (c 1, CHCl₃).

(2*R*,5*S*)-orto-bis-(4-benzil-2,5-dihidro-6-etoossi-5-isopropil-2-metil-pirazin-3-one-2-metilen) benzene (7)



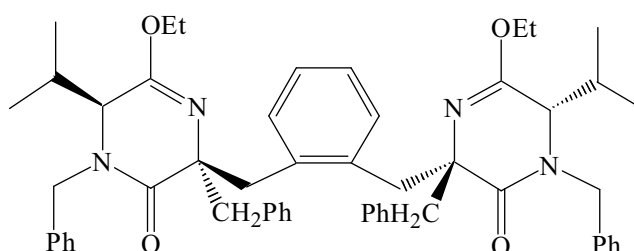
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **6** partendo da **3**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.03 (d, 6H, J=7 Hz); 0.83 (d, 6H, J=6.8 Hz); 1.23 (t, 6H, J=7.0 Hz); 1.5 (s, 6H); 1.65 (m, 2H); 3.28 (d, 2H, J=13.6 Hz); 3.56 (d, 2H, J=2.4 Hz); 3.78 (d, 2H, J=13.4 Hz); 3.92 (d, 2H, J=15.0 Hz); 4.11 (m, 4H); 5.41 (d, 2H, J=15.0 Hz); 7.2 (m, 14ArH).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 14.2, 15.1, 20.7, 29.9, 32.3, 42.6, 47.1, 60.2, 61.1, 63.5, 126.2, 127.3, 127.9, 128.5, 131.6, 136.6, 138.0, 155.1, 172.0.

[α]_D: -34.4 (c: 0.2, CHCl₃).

(2*R*,6*S*)-orto-bis-(2,4-dibenzil-2,5-diidro-6-etoossi-5-isopropil-2-pirazin-3-one-2-metilene) benzene (8)



Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **6**, partendo da **3**, impiegando benzilbromuro

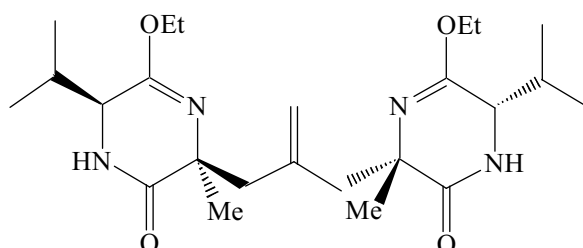
¹H-NMR (CDCl₃), δ: -0.2 (d, 6H, J=6.9 Hz); 0.68 (d, 6H, J= 6.9 Hz); 1.33 (t, 6H, J=7.2 Hz); 2.92 (d, 2H, J=2.4 Hz); 3.04 (d, 2H, J=12.3 Hz); 3.46 (d, 2H, J=12.3 Hz); 3.5 (d, 2H, J= 12.9 Hz); 4.0 (d,

2H, J=12.9 Hz); 4.13 (d, 2H, J=15.3 Hz); 4.29 (m, 4H); 4.71 (d, 2H, J=15.3 Hz); 6.7-7.36 (m, 24ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 14, 14.5, 20.8, 29.2, 42.9, 48.1, 49.5, 60.4, 61.4, 68.3, 126.4, 126.9, 127.8, 128.2, 130.8, 131.9, 136.1, 137.3, 137.9.

$[\alpha]_{\text{D}}$: -97 (c 1, CHCl_3).

1-[(2*S*,2'*S*,5*S*,5'*S*)-5-idro-6-etossi-5-isopropil-pirazin-2-metil-2-il-3-one]-3-[-2',5'-diidro-6'-etossi-5'-isopropil-2'-metil-pirazin-2'-il-3'one]-2-metilenpropano (6a)



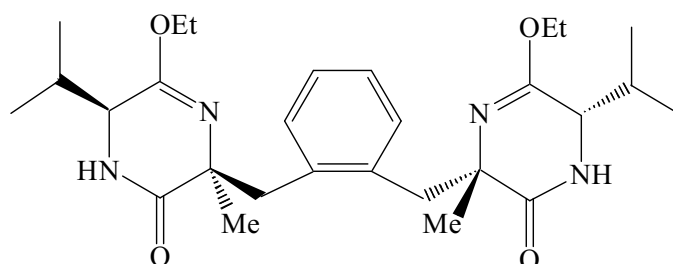
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2a** partendo da **6**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.82 (d, 6H, J=6.6 Hz); 0.97 (d, 6H, 7.4 Hz); 1.29 (t, 6H, J=7.4 Hz); 1.35 (s, 6H); 2.15 (m, 2H); 2.43 (d, 2H, J=12.8 Hz); 2.76 (d, 2H, J=12.8 Hz); 3.92 (dd, 1H, J=1.4, 3.2 Hz); 4.17 (q, 4H, J=7.4 Hz); 4.96 (s, 2H); 6.0 (s, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 14.5, 16.2, 18.6, 29.6, 30.5, 47.3, 58.2, 61.1, 62.2, 119.0, 142.2, 155.4, 173.9

$[\alpha]_{\text{D}}$: +93.2 (c 0.47, CHCl_3).

(2*S*,5*S*)-orto-bis-(6-etossi-1*H*-6-idro-5-isopropil-2-metil-pirazin-2-il-3-one) xilene (7a)



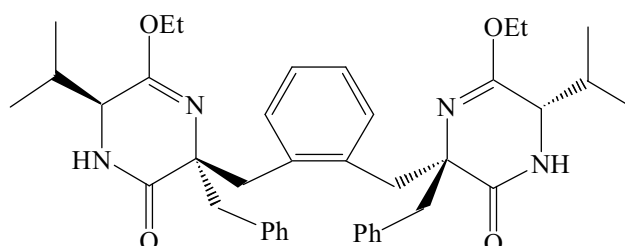
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2a** partendo da **7**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.0 (d, 6H, J=6.9 Hz); 0.70 (d, 6H, J=7.2 Hz); 1.26(t, 6H, J=6.9 Hz); 1.58 (s, 6H); 1.72 (m, 2H), 3.24 (d, 2H, J=13.2 Hz); 3.73 (d, 2H, J=13.2 Hz); 3.75 (dd, 2H, J=1.5, 3.9 Hz); 4.15 (m, 4H); 5.66 (s, 2H); 6.92-7.18 (m, 4 ArH).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 14.2, 15.2, 18.1, 30.6, 30.7, 42.4, 57.9, 60.7, 62.9, 126.2, 131.0, 137.7, 155.5, 173.9

[α]_D: +22.7 (c: 0.94, CHCl₃).

Orto-bis-[(2*S*, 5*S*)-2-benzil-6-etossi-1*H*-5-idro-5-isopropil-pirazin-2-il-3-one]-xilene (8a)



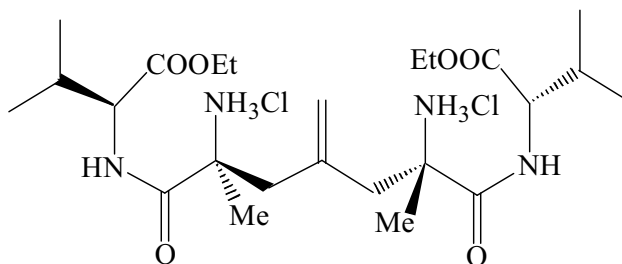
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2a** partendo da **8**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: -0.16 (d, 6H, J=7.0 Hz); 0.52 (d, 6H, J=7.0Hz); 1.28(t, 6H, J=7.4 Hz); 1.65 (m, 2H), 2.77 (dd, 2H, J=1.4, 3.0Hz); 2.96 (d, 2H, J=12.4 Hz); 3.38 (d, 2H, J=12.4 Hz); 3.39 (d, 2H, J=13.2 Hz); 3.84 (d, 2H, J=13.2 Hz) 4.20 (m, 4H); 5.29 (s, 2H); 6.90-7.33 (m, 14 ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 14.4, 14.5, 17.7, 29.7, 41.6, 48.3, 57.2, 60.8, 67.7, 126.2, 126.4, 127.6, 130.6, 130.9, 136.7, 137.5, 156.5, 171.8

$[\alpha]_{\text{D}}$: -108.2 (c: 1.03, CHCl_3).

(2S,5S,9S,12S)-5,9-diammino-3,11-diaza-5,9-dimetil-2, 12-diisopropil-4,10-doxa-7-metilen-tridecan-1,13-diato di etile-cloridrato (6b)



Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2b** partendo da **6a**

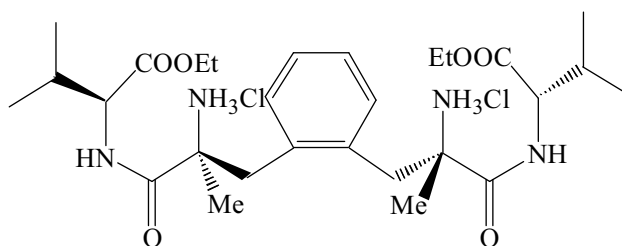
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.97 (d, 6H, $J=6.6$ Hz); 1.03 (d, 6H, 76.9 Hz); 1.37 (t, 6H, $J=7.2$ Hz); 1.75 (s, 6H); 2.43 (m, 2H); 2.60 (d, 2H, $J=14.4$ Hz); 2.81 (d, 2H, $J=14.4$ Hz); 4.35 (m, 4H); 4.88 (d, 2H, $J=5.6$ Hz); 5.45 (s, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 14.5, 17.9, 19.6, 24.3, 32.4, 42.9, 58.9, 60.8, 63.9, 127.3, 135.3, 171.6, 175.7

$[\alpha]_{\text{D}}$: -49.0 (c: 1.08, CHCl_3).

m.p.: 77.2°C

Orto-bis-[(2S, 5S)-5-ammino-3-aza-2-isopropil-5-metil-4-oxa-esan-1-ato di etili]-benzene-cloridrato (7b)



Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2b** partendo da **7a**

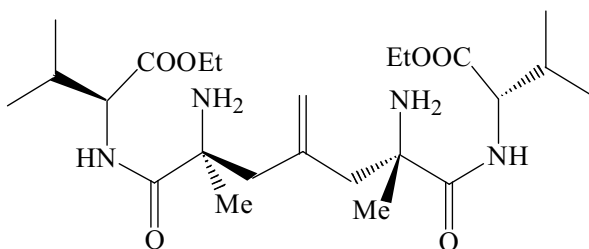
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.99 (d, 6H, $J=7.0$ Hz); 1.02 (d, 6H, $J=7.0$ Hz); 1.33 (t, 6H, $J=7.0$ Hz); 1.80 (s, 6H); 2.30 (m, 2H); 3.46 (qAB, 2H, $J=15.0$ Hz); 4.28 (q, 4H, $J=7.0$ Hz); 4.47 (d, 2H, $J=6.6$ Hz); 7.30 (m, 4 ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 14.6, 19.1, 19.6, 22.9, 31.7, 40.0, 60.1, 62.5, 62.8, 129.5, 133.2, 134.3, 171.9, 172.8.

$[\alpha]_{\text{D}}$: -21.2 (c: 0.54, HCl 1N).

m.p.: 113.4-115°C

(2S,5S,9S,12S)-5,9-diammino-3,11-diaza-2,12-diisopropil-5,9-dimetil-4,10-dioxa-7-metilen-ridecan-1,13-diato die tile (6c)



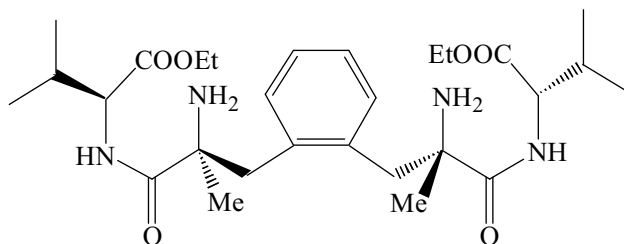
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2c** partendo da **6b**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : (d, 12H, J=7 Hz); 1.27 (t, 6H, J=7 Hz); 1.29 (s, 6H); 2.18 (m, 2H); 2.19 (d, 2H, J=13.8 Hz); 2.75 (d, 2H, J=13.8 Hz); 4.17 (m, 4H); 4.38 (dd, 2H, J=5.2, 9.2 Hz); 5 (s, 2H); 8.32 (d, 2H, J=9.2 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 13.9, 17.5, 18.8, 27.7, 30.4, 45.9, 56.9, 57.0, 60.7, 119.0, 141.5, 171.6, 177.1.

$[\alpha]_{\text{D}}$:-43.7 (c 1.6, CHCl_3).

Orto-bis-[(2S,5S)-5-ammino-3-aza-2-isopropil-5-metil-4-oxa-esan-1-ato di etile]-benzene (7c)



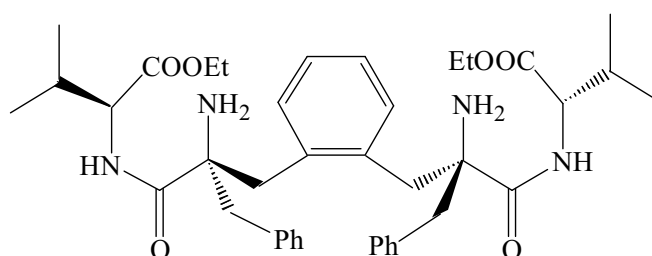
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2c** partendo da **7b**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.83 (d, 6H, $J=6.8$ Hz); 0.86 (d, 6H, $J=6.8$ Hz); 1.28 (t, 6H, $J=7$ Hz); 1.39 (s, 6H); 1.46 (bs, 4H); 2.15 (m, 2H); 3.05 (d, 2H, $J=13.8$ Hz); 3.41 (d, 2H, $J=13.8$ Hz); 4.2 (m, 4H); 4.42 (dd, 2H, $J=4.8, 8.8$ Hz); 7.1-7.27 (m, 4ArH); 8.08 (d, 2H, $J=8.8$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 14.1, 17.7, 18.8, 30, 30.7, 41.7, 57.1, 59.2, 60.9, 126.9, 130.9, 136.2, 171.7, 176.5.

$[\alpha]_D$: -75.9 (c: 0.6, CHCl_3).

Orto-bis-[(2S,5S)-5-ammino-3-aza-5-benzil-2-isopropil-4-oxa-esan-1-ato di etile]-benzene (8c)

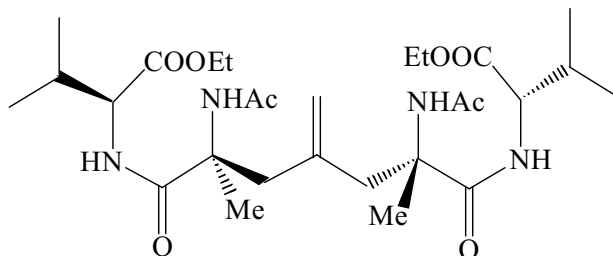


Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2c** partendo da **8b**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.75 (d, 6H, $J=6.6$ Hz); 0.78 (d, 6H, $J=6.6$ Hz); 1.23 (t, 6H, $J=7.2$ Hz); 1.48 (m, 2H), 2.00 (m, 2H); 2.77; 2.59 (d, 2H, $J=13.2$ Hz); 2.70 (d, 2H, $J=13.6$ Hz); 3.22 (d, 2H, $J=13.6$ Hz); 3.48 (d, 2H, $J=13.2$ Hz) 4.10 (m, 4H); 4.33 (dd, 2H, $J=3.6, 8.8$ Hz); 7.03-7.19 (m, 14 ArH); 7.73 (d, 2H, $J=8.8$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 14.1, 17.9, 18.8, 31.0, 39.9, 46.2, 57.3, 60.8, 62.7, 126.9, 127.0, 128.3, 130.4, 131.2, 135.9, 136.2, 171.2, 175.0

(2S,5S,9S,12S)-5,9-diacetammino-3,11-diazza-2,12-diisopropil-5,9-dimetil-4,10-dioxa-7-metilen-tridecen1,13-diato dietile (6d)



Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2d** partendo da **6c**

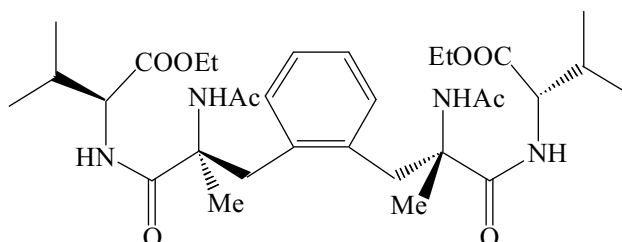
¹H-NMR (CDCl₃), δ: (d,6H,J=7); 0.98 (d,6H,J=7); 1.34 (t,6H,J=7); 1.75 (s,6H); 1.97 (s,6H); 2.28 (d,2H, J=14); 2.3 (m,2H); 3.18 (d,2H,J=14); 4.26 (q,4H,J=7); 4.85 (m,4H); 7.05 (s,2H); 8.08 (d,2H,J=9.6 Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 14.0, 17.3, 19.1, 24.1, 24.6, 31.3, 39.4, 57.2, 60.1, 61.9, 120.3, 137.9, 169.1, 173.8, 174.2.

[α]_D: +21.6 (c 0.4, CHCl₃).

m.p. 195.5-197°C

Orto-bis-[(2S,5S)-5-acetilammino-3-aza-2-iopropil5-5-metil-4-oxa-esan-1-ato di etile]-benzene (7d)



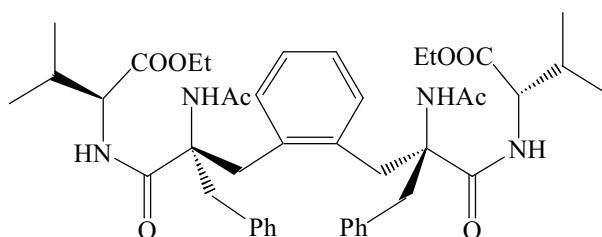
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2d** partendo da **7c**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.94 (d, 6H, J=6.8 Hz); 0.97 (d, 6H, J=6.8 Hz); 1.34 (t, 6H, J=7.4 Hz); 1.73 (s, 6H); 1.94 (s, 6H); 2.25 (m, 2H); 3.37 (q_{AB}, 4H, J=14.2 Hz); 4.26 (m, 4H); 4.7 (dd, 2H, J=4.4, 9.2 Hz); 6.36 (s, 2H); 7.12 (s, 4ArH); 7.35 (d, 2H, J=9.2 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 14.1, 17.4, 19, 23.5, 24.4, 31.7, 37.4, 57.3, 61.1, 61.5, 126.3, 131.4, 135.3, 170.1, 172.2, 173.6.

$[\alpha]_{\text{D}}$: +13.9 (c: 0.8, CHCl_3).

Orto-bis-[(2*S*,5*S*)-5-acetilammino-3-aza-2-iopropil5-5-benzil-4-oxa-esan-1-ato di etile]-benzene (8d)



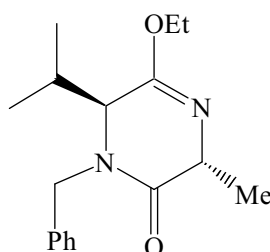
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2d** partendo da **8c**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.86 (d, 6H, $J=6.8$ Hz); 0.97 (d, 6H, $J=6.8$ Hz); 1.31 (t, 6H, $J=7.4$ Hz); 1.98 (s, 6H); 2.05 (m, 2H); 3.32 (d, 2H, $J=14.4$ Hz); 3.55 (q_{AB} , 4H, $J=15.0$); 3.87 (d, 2H, $J=14.4$ Hz); 4.25 (m, 4H); 4.40 (dd, 2H, $J=4.5, 7.5$ Hz); 6.48 (s, 2H); 7.20 (m, 14ArH); 7.33 (d, 2H, $J=7.5$ Hz).

Metodo generale di Alchilazione

A 5 mmol dello starting, solubilizzato in circa 10 mL di THF anidro, sotto atmosfera inerte, alla temperatura di -78°C sono stati aggiunti 5 mL (5 mmol) di LHMDs. Dopo circa 50 ' si è portata la temperatura nuovamente a -78°C ed è stato aggiunto 1 eq. di alogenuro alchilico. A reazione ultimata, dopo 2-3 ore, il prodotto è stato estratto con acetato di etile, seccato con Na_2SO_4 , concentrato al rotavapor e purificato su colonna a gel di silice

(5S, 2R)-5-Benzil-6-etossi-5-isopropil-2-metil-5-idro-pirazin-3-one (9)



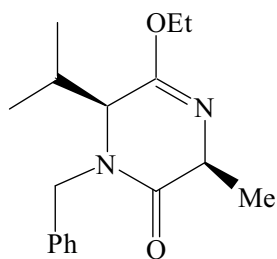
Reazione condotta su **1** impiegando ioduro di metile

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.95 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.06 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.26 (t, 3H, $J=7.2$ Hz); 1.57 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 2.22 (m, 1H); 3.70 (dd, 1H, $J=1.4, 4.0$ Hz); 3.95 (d, 1H, $J=15.0$ Hz); 4.02-4.20 (m, 3H); 5.47 (d, 1H, $J=15.0$ Hz); 7.15-7.20 (m, 5ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 14.2, 17.7, 20.1, 20.7, 31.6, 47.5, 53.9, 61.1, 62.4, 127.4, 127.7, 128.6, 136.3, 159.2, 171.3

$[\alpha]_{\text{D}}$: +24.2 (c 1.7, CHCl_3).

(5S, 2S)-5-Benzil-6-etossi-5-isopropil-2-metil-5-idro-pirazin-3-one (9')



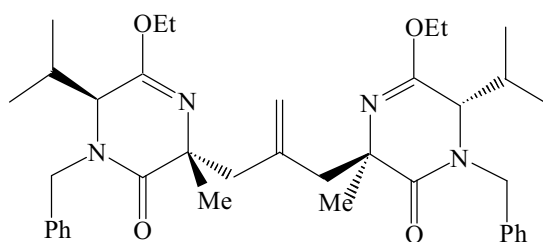
Diastereoisomero di **9**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.94 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.09 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.26 (t, 3H, J=7.2 Hz); 2.18 (m, 1H); 3.73 (dd, 1H, J=1.8, 3.4 Hz); 3.94 (d, 1H, J=15.0 Hz); 4.02-4.29 (m, 2H); 5.49 (d, 1H, J=15.0 Hz); 7.23-7.37 (m, 5ArH).

**Metodo generale di formazione di substrati contenenti mimetici dell'acido (2,6)-DAP
 α -metilato in configurazione R**

A 20 mmol di **9**, in atmosfera inerte, solubilizzati in 50 ml di THF anidro e raffreddati a -78°C si aggiungono goccia a goccia 1 eq. di LHMDS 1M in THF (20 mmol, 20ml) e si lascia sotto agitazione per un'ora. Si aggiungono 0.5 eq. di dialogenuro alchilico (10 mmol) e si controlla la reazione su TLC. Alla scomparsa dello starting si aggiunge H₂O e si estrae con acetato di etile. La fase organica viene quindi seccata su Na₂SO₄ e concentrata fino a secchezza. Il prodotto viene poi purificato mediante cromatografia su colonna a gel di silice con una miscela cicloesano/AcOEt.

1-[(2*R*,2'*R*,5*S*,5'*S*)-4'-Benzil-5-idro-6-etossi-5-isopropil-pirazin-2-metil-2-il-3-one]-3-[4'-benzil-2',5'-diidro-6'-etossi-5'-isopropil-2'-methil-pirazin-2'-il-3'one]-2-metilenpropano (10**)**



Reazione condotta impiegando 2-clorometil-3-cloropropene

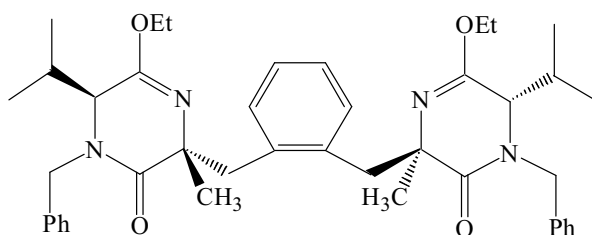
¹H-NMR (CDCl₃), δ : 0.84 (d, 6H, J=6.6 Hz); 1 (d, 6H, J=6.9 Hz); 1.25 (t, 6H, J=7.2 Hz); 1.44 (s, 6H); 2.17 (m, 2H); 2.41 (d, 2H, J=12.6 Hz); 2.79 (d, 2H, J=12.6 Hz); 3.65 (d, 2H, J=2.4 Hz); 3.93 (d, 2H, J=15.3 Hz); 4.04-4.3 (m, 4H); 4.81 (s, 2H); 5.42 (d, 2H, J=15.3 Hz); 7.18-7.38 (m, 10ArH).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ : 14.1, 16.8, 20.2, 29.1, 29.2, 46.4, 49.2, 60.3, 60.6, 62.5, 117.5, 127.3, 128.3, 128.4, 135.5, 142.8, 155.0, 171.5.

$[\alpha]_D$: -107.6 (c 1.1, CHCl₃).

m.p. 237-240 °C (dec.).

(2S,6S)-orto-bis-(2,4-dibenzil-2,5-diidro-6-etossi-5-isopropil-2-pirazin-3-one-2-metilene)
benzene (11)



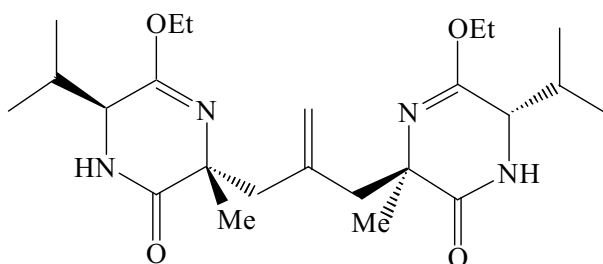
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **10** impiegando dibromoortossilene

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.81 (d, 6H, J=6.6 Hz); 0.89 (d, 6H, J=6.8 Hz); 1.2 (t, 6H, J=7.0 Hz); 1.6 (s, 6H); 2.02 (m, 2H); 3.28 (d, 2H, J=2.6 Hz); 3.48 (d, 2H, J=13.6 Hz); 3.6 (d, 2H, J=13.6 Hz); 3.84 (d, 2H, J=15.0 Hz); 3.8-4.3 (m, 4H); 5.4 (d, 2H, J=15.0 Hz); 6.8-7.25 (m, 14ArH).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 14.1, 16.7, 20.1, 28.8, 29.9, 44.5, 46.1, 59.9, 60.2, 62.7, 125.6, 127.1, 128.1, 128.3, 130.6, 135.1, 137.7, 155, 171.7.

[α]_D: -10.7 (c 1, CHCl₃).

1-[(2R,2'R,5S,5'S)-5-idro-6-etossi-5-isopropil-pirazin-2-metil-2-il-3-one]-3-[-2',5'-diidro-6'-etossi-5'-isopropil-2'-methyl-pirazin-2'-il-3'one]-2-metilenpropano (10a)



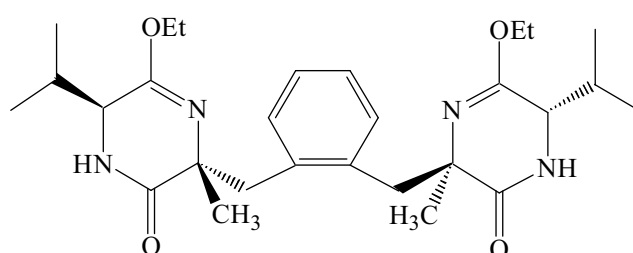
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2a** partendo da **10**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.83 (d, 6H, J=6.6 Hz); 0.96 (d, 6H, J=7.4 Hz); 1.28 (t, 6H, J=7.2 Hz); 1.28 (s, 6H); 2.25 (m, 2H); 2.27 (d, 2H, J=13.2 Hz); 2.73 (d, 2H, J=13.2 Hz); 3.87 (dd, 2H, J=1.8, 2.4 Hz); 4.16 (m, 4H); 4.83 (s, 2H); 6.1 (bs, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 14.3, 16.0, 18.2, 28.9, 30.8, 48.3, 58.4, 60.9, 61.8, 116.7, 142.5, 155.9, 173.9.

[α]_D: -95.5 (c 1.1, CHCl₃)

(2*R*,5*S*)-orto-bis-(6-etossi-1*H*-6-idro-5-isopropil-2-metil-pirazin-2-il-3-one) xilene (11a)



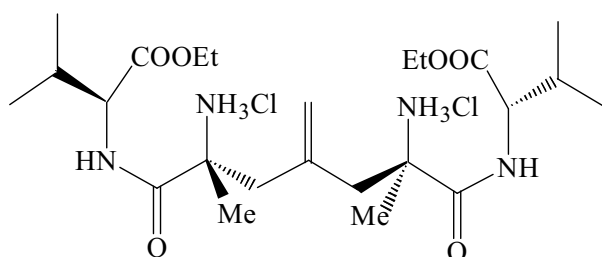
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2a** partendo da **11**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.72 (d, 6H, J=7.0 Hz); 0.8 (d, 6H, J=7.2 Hz); 1.23 (t, 6H, J=7.4 Hz); 1.6 (s, 6H); 2.08 (m, 2H); 2.89 (dd, 2H, J=1.2, 3.0 Hz); 3.11 (d, 2H, J=13.2 Hz); 3.49 (d, 2H, J=13.2 Hz); 3.9-4.3 (m, 4H); 5.55 (bs, 2H); 7.1 (m, 4ArH).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 14.2, 15.5, 18, 29.1, 30, 43.9, 57.4, 60.8, 62.8, 126.3, 130.2, 137, 155.8, 173.8.

[α]_D: -30.3 (c 1.1, CHCl₃)

(2S,12S,5R,9R)-5,9-diammino-3,11-diaza-5,9-dimetil-2,12-diisopropil-4,10-dioxa-7-metilen-tridecan-1,13-diato di etile cloridrato (10b)



Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2b** partendo da **10a**

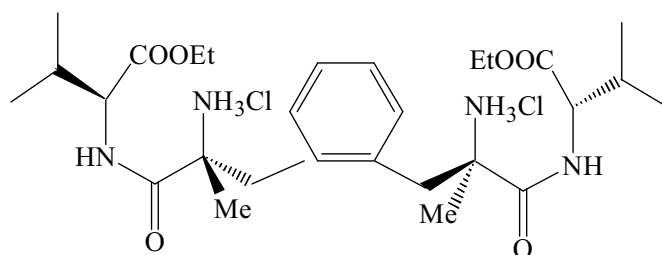
¹H-NMR (CD₃OD), δ: 1.03 (d, 6H, J=6.6 Hz); 1.08 (d, 6H, J=6.6 Hz); 1.29 (t, 6H, J=7.0 Hz); 1.75 (s, 6H); 2.26 (m, 2H); 2.92 (qAB, 4H, J=15.2 Hz); 4.2 (m, 4H); 4.91 (d, 2H, J=5.6 Hz); 5.33 (s, 2H)

¹³C-NMR (CD₃OD), δ: 14.6, 19.7, 19.9, 22.7, 30.9, 43.8, 60.9, 61.8, 62.2, 124.3, 136.7, 172.5, 172.7

[α]_D: -23.7 (c 1.08, CHCl₃)

m.p. 202.3-205.6°C

Orto-bis-[(2S,5R)-5-ammino-3-aza-2-isopropil-5-metil-4-oxa-esan-1-ato di etile]-benzene-cloridrato (11b)



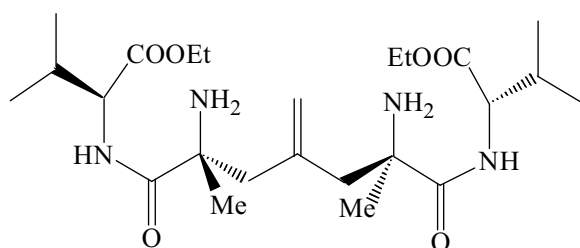
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2b** partendo da **11a**

¹H-NMR (CD₃OD), δ: 0.97 (d, 12H, J=7.0 Hz); 1.29 (t, 6H, J=7,2 Hz); 1.79 (s, 6H); 2.09 (m, 2H); 3.35 (d, 2H, J=14.6 Hz); 3.68 (d, 2H, J=14.6 Hz); 4.14 (m, 6H); 7.19 (s, 4 ArH)

¹³C-NMR (CD₃OD), δ:14.5, 19.5, 20.1, 21.7, 30.8, 40.1, 61.2, 62.2, 62.6, 129.5, 133.1, 134.5, 172.2, 172.7

[α]_D: +56.3 (c 1.09, CHCl₃)

(2S,5R,9R,12S)-5,9-diammino-3,11-diaza-5,9-dimetil-2,12-diisopropil-4,10-dioxa-7-metilen-tridecan-1,13-diato di etile (10c)



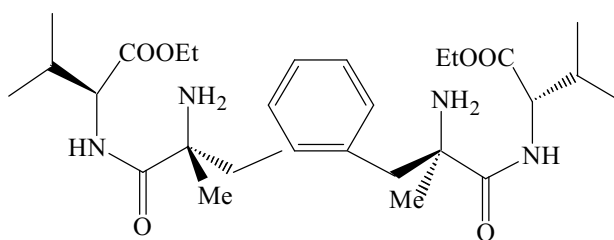
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2c** partendo da **10b**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.91 (d, 6H, J=7.2 Hz); 0.94 (d, 6H, J=7.2 Hz); 1.26 (t, 6H, J=7.0 Hz); 1.30 (s, 6H); 1.70 (bs, 4H); 2.08 (d, 2H, J=14.7 Hz); 2.21 (m, 2H); 2.83 (d, 2H, J=14.7 Hz); 4.20 (m, 4H); 4.42 (dd, 2H, J=4.8, 9.3 Hz); 4.93 (s, 2H); 8.29 (d, 2H, J=9.3 Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 14.1, 17.4, 18.9, 28.9, 30.9, 46.7, 56.5, 56.7, 60.8, 117.1, 141.9, 171.8, 176.9.

[α]_D: +17.2 (c 1, CHCl₃).

(3S,6R)-Oro-bis-(6-ammino-4-aza-3-etossicarbonil-2,6-dimetil-5-oxa-ept-7-il) benzene (11c)



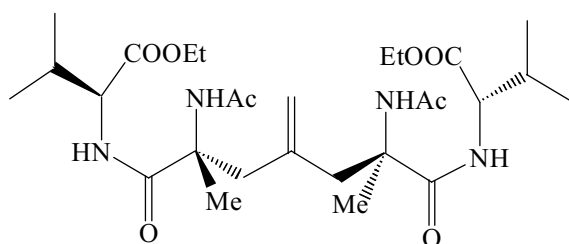
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2c** partendo da **11b**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.92 (d, 6H, J=7.0 Hz); 0.96 (d, 6H, J=7.0 Hz); 1.27 (t, 6H, J=7.0Hz); 1.37 (s, 6H); 2.2 (m, 2H); 3.22 (q_{AB}, 4H, J=14 Hz); 4.18 (q, 4H, J=7.0 Hz); 4.47 (dd, 2H, J=5.2, 9.0 Hz); 7.2 (m, 4ArH); 8.11 (d, 2H, J=9.0 Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 14.2, 17.7, 19, 28.2, 31.2, 41.5, 57, 59, 60.9, 126.9, 130.8, 136.3, 171.7, 176.8.

[α]_D: +56 (c 1.2, CHCl₃).

(2S,5R,9R,12S)-5,9-diacetammino-3,11-diaza-2,12-diisopropil-5,9-dimetil-4,10-dioxa-7-metilen-tridecni1,13-diato dietile (10d)



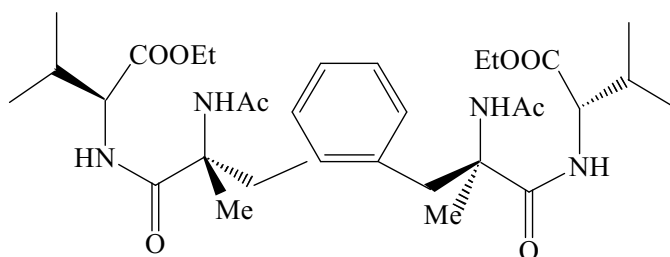
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2d** partendo da **10c**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.94 (d, 6H, J=7.0 Hz); 0.99 (d, 6H, J=7.0 Hz); 1.3 (t, 6H, J=7.4 Hz); 1.61 (s, 6H); 2.08 (s, 6H); 2.22 (m, 2H); 2.67 (q_{AB}, 4H, J=14.6Hz); 4.21 (m, 4H); 4.46 (dd, 2H, J=4.8, 8.2 Hz); 5.06 (s, 2H); 6.98 (s, 2H); 7.44 (d, 2H, J=8.2 Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 14.1, 17.7, 18.9, 23.9, 31.0, 43.4, 57.7, 59.6, 61.1, 121.1, 139.9, 170.9, 171.8, 174.2

[α]_D: +69.7 (c 0.9, CHCl₃)

Orto-bis-[(2S,5R)-5-acetilammino-3-aza-2-iopropil5-5-metil-4-oxa-esan-1-ato di etile]-benzene (11d)



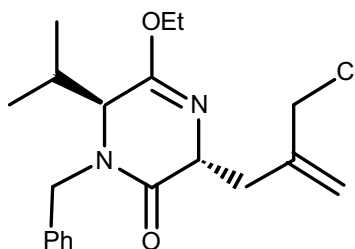
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2d** partendo da **11c**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.87 (d, 6H, J=6.8 Hz); 0.90 (d, 6H, J=6.8 Hz); 1.28 (t, 6H, J=6.8 Hz); 1.51 (s, 6H); 2.0 (s, 6H); 2.12 (m, 2H); 3.45 (q_{AB}, 4H, J=14.8 Hz); 4.2 (m, 4H); 4.45 (dd, 2H, J=4.6, 8.0 Hz); 6.2 (s, 2H); 6.87 (d, 2H, J=8.0 Hz); 7.15 (m, 4ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 14, 17.7, 18.6, 23.4, 23.7, 31, 37, 57.5, 60.8, 61, 126.5, 130.8, 135.6, 170.3, 171.6, 173.5.

$[\alpha]_{\text{D}}$: +69.7 (c 0.9, CHCl_3).

(2*R*,5*S*)-4-Benzil-6-etossi-2-(2-clorometil-allil)-5-isopropil-2,5-diidro-4H-pirazin-3-one (12a)



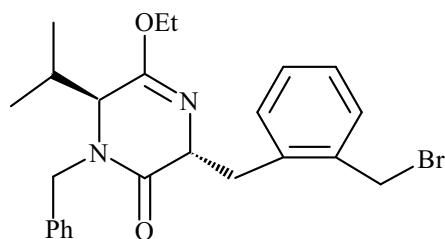
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **9**, impiegando 2-clorometil-3-cloropropene

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.95 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.07 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.27 (t, 3H, $J=7.0$ Hz); 2.18-2.30 (m, 1H); 2.69 (dd, 1H, $J=8.1, 14.1$ Hz); 3.08 (dd, 1H, $J=4.2, 14.1$ Hz); 3.71 (dd, 1H, $J=1.8, 4.2$ Hz); 3.95 (d, 1H, $J=15$ Hz); 4.03-4.28 (m, 5H); 5.17 (d, 1H, $J=0.9$ Hz); 5.28 (d, 1H, $J=0.9$ Hz); 5.48 (d, 1H, $J=15$ Hz); 7.19-7.40 (m, 5 ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 13.8, 17.3, 19.7, 31.3, 36.3, 41.2, 48.9, 57.9, 61, 61.7, 116.4, 127.3, 127.5, 128.4, 135.9, 142.9, 159.1, 169.3.

$[\alpha]_{\text{D}}$: -31.3 (c 1.4, CHCl_3)

(2*R*,5*S*)-4-Benzil-6-etossi-2-(2-bromometil-benzil)-5-isopropil-2,5-diidro-4H-pirazin-3-one (12b)



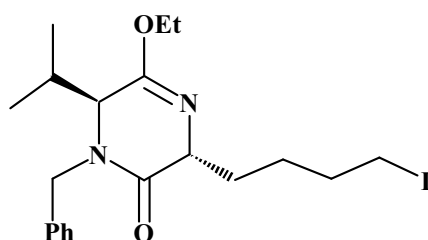
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **9**, impiegando dibromoortossilene

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ 0.9 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.02 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.21 (t, 3H, $J=7.0$ Hz); 2.19 (m, 1H); 3.37 (dd, 1H, $J=7.2, 13.8$ Hz); 3.57 (dd, 1H, $J=1.6, 4.2$ Hz); 3.64 (dd, 1H, $J=4.4, 13.8$ Hz); 3.88 (d, 1H, $J=15.0$ Hz); 3.9-4.2 (m, 2H); 4.4 (m, 1H); 4.84 (s, 2H); 5.48 (d, 1H, $J=15.0$ Hz); 7.01 (m, 2ArH); 7.2-7.44 (m, 7ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 14.0, 17.4, 19.8, 31.4, 33.0, 35.0, 47.1, 59.1, 61, 61.7, 126.5, 127.3, 127.5, 128.2, 128.5, 130.1, 131.5, 135.8, 137.1, 138.1, 159.2, 169.4.

$[\alpha]_{\text{D}}$: -50.5 (c 1.3, CHCl_3).

(2*R*,5*S*)-4-Benzil-6-etossi-2-(4-chlorobutil)-5-isopropil-2,5-diidro-4*H*-pirazin-3-one, (12c)



Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **9**, impiegando 1,4-diiodobutano

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.92 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.04 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.25 (t, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.5 (m, 2H); 1.8-2.17 (m, 4H); 2.18-2.35 (m, 1H); 3.21 (t, 2H, $J=7.0$ Hz); 3.69 (dd, 1H, $J=1.8, 4.0$ Hz); 3.9 (d, 1H, $J=15.0$ Hz); 4.02-4.22 (m, 3H); 5.48 (d, 1H, $J=15.0$ Hz); 7.16-7.4 (m, 5ArH).

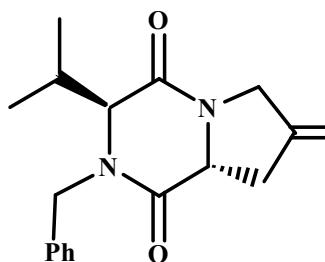
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 7.2, 14.1, 17.5, 19.9, 26.2, 31.5, 32.5, 33.4, 47.2, 57.5, 61.1, 61.8, 127.5, 127.8, 128.7, 136.2, 159.1, 170.3.

$[\alpha]_{\text{D}}$: +33.4 (c 1.1, CHCl_3).

Metodo generale di ciclizzazione

Al prodotto sciolto in una piccola quantità di acetone o DMF, sono stati aggiunti 1.5 eq di NaI ed il tutto è stato messo a riflusso. La reazione è stata seguita su TLC ed una volta ultimata è stata lavorata ed estratta con acetato di etile

(2*S*,5*R*)-4-benzil-5-isopropil-8-metilen-1,4-diazabicyclo[4,3,0]nonan-3,6-dione (13a)



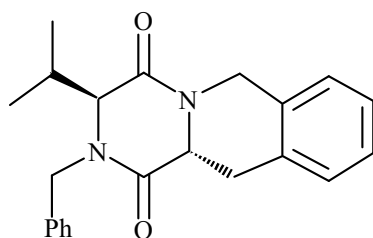
Reazione condotta su **12a**

¹H-NMR (CDCl₃), δ : 1.07 (d, 3H, J=6.9 Hz); 1.18 (d, 3H, J=6.9 Hz); 1.58 (s, 3H); 2.25 (m, 1H); 2.75 (bs, 2H); 3.72 (d, 1H, J=6.2 Hz); 3.92 (m, 1H); 3.94 (d, 1H, J=14.8 Hz); 4.61 (m, 1H); 5.13-5.23 (m, 2H); 5.48 (d, 1H, J=14.8 Hz); 7.16-7.42 (m, 5ArH).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ : 18.6, 20, 24.5, 31.5, 45.6, 47.9, 48.4, 63.8, 65.6, 109.2, 127.3, 128.4, 135.5, 140.1, 163.1, 169.3.

$[\alpha]_D$:-16.9 (c 1.6, CHCl₃)

(3*S*,11*aR*)-2-Benzil-3-isopropil-2,3,11,11a-tetraidro-6*H*-pirazino[1,2-*b*]isochinolino-1,4-dione (13b)



Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **13a** partendo da **12b**

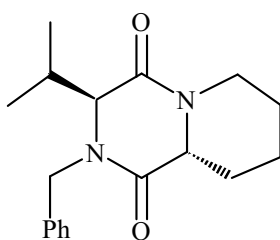
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.99 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.14 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 2.3 (m, 1H); 2.99 (dd, 1H, $J=11.8, 15.4$ Hz); 3.63 (dd, 1H, $J=3.6, 15.4$ Hz); 3.81 (d, 1H, $J=5.2$ Hz); 3.99 (d, 1H, $J=15.0$ Hz); 4.22 (dd, 1H, $J=3.6, 11.8$ Hz); 4.75 (q_{AB}, 2H, $J=17.2$ Hz); 5.5 (d, 1H, $J=15.0$ Hz); 7.17-7.42 (m, 5ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 17.7, 19.8, 31.9, 33.3, 44.6, 48.2, 54.3, 64.7, 126.9, 127.0, 127.7, 127.8, 128.6, 131.3, 133.4, 135.5, 165.1, 166.3

$[\alpha]_D$: +91.4 (c 0.6, CHCl_3).

m.p. 118-120°C.

(2*S*,5*R*)-1-Benzyl-2-isopropyl-1,4-diazabicyclo[4,4,0]decan-3,6-dione (13c)



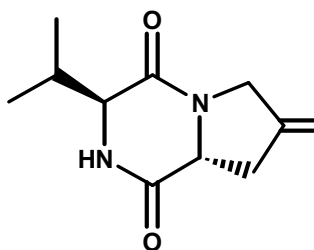
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **13a** partendo da **12c**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.94 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.11 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.4-1.82 (m, 4H); 2.04 (m, 1H); 2.32 (m, 1H); 2.53 (m, 2H); 3.76 (d, 1H, $J=3.0$ Hz); 3.9 (d, 1H, $J=15.0$ Hz); 3.92 (m, 1H); 4.7 (m, 1H); 7.18-7.4 (m, 5ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 16.4, 19.2, 23.3, 23.5, 30.9, 31.8, 40.9, 46.8, 56.9, 62.8, 127.1, 127.3, 128.2, 135.3, 163.6, 166.2.

$[\alpha]_D$: -11.8 (c 0.8, CHCl_3).

(2*S*,5*S*)-2-Isopropil-8-metilen-1,4-diazabicyclo[4,3,0]nonan-3,6-dione (14a)



Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2a** partendo da **13a**

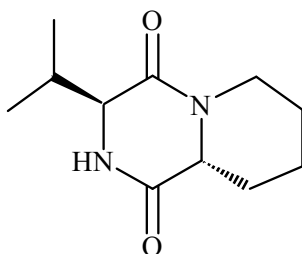
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 1.03 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.1 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.53 (s, 3H); 2.25 (m, 1H); 2.62-2.91 (m, 2H); 3.81 (dd, 1H, $J=3.2, 5.8$ Hz); 3.95 (m, 1H); 4.6 (m, 1H); 5.22 (m, 2H); 6.3 (bs, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 18.1, 19.3, 25.6, 32.9, 44.4, 49, 62.6, 63.8, 109.8, 140, 164.1, 171.8, 184.4.

$[\alpha]_{\text{D}}$: 100.9 (c 0.8, CHCl_3).

Mp: 148-150°C

(2*S*,5*R*)-32Isopropyl-1,4-diazabicyclo[4,4,0]decan-2,6-dione, (14c)



Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2a** partendo da **13c**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.89 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.05 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.41-1.63 (m, 3H); 1.76 (m, 1H); 2.05 (m, 1H); 2.37-2.61 (m, 3H); 3.87 (m, 1H); 3.95 (m, 1H); 4.75 (m, 1H); 6.19 (bs, 1H).

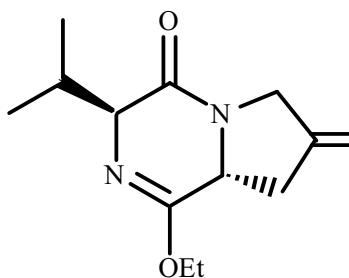
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 15.7, 18.6, 24.2, 24.4, 31.1, 32.8, 42.4, 58.1, 59.9, 164.4, 168.5.

Metodo generale per la formazione del lattime

Per eseguire tale reazione è stato preparato il trietilossionotetrafluoroborato nel seguente modo: sotto atmosfera inerte, in uno speciale pallone, sono stati messi a refluxo 44.4 mL di BF₃ in etere etilico. Successivamente sono stati aggiunti 22 mL di epocloridrina a ricadere per circa un'ora. Fatto ciò si è lasciato il tutto a temperatura ambiente sotto agitazione per un'altra ora e si è eliminato l'etere attraverso la filtrazione. Il precipitato è stato lavato con etere anidro.

Il prodotto così ottenuto è stato solubilizzato in CH₂Cl₂ e fatto reagire per circa 12 ore con l'opportuna dichetopiperazina. La reazione è stata spenta gocciolandola lentamente in una soluzione di K₂CO₃, controllando che il pH rimanesse basico. Il tutto è stato estratto in etere etilico e la fase organica seccata con Na₂SO₄. Infine il prodotto è stato purificato su colonna di gel di silice.

(3*S*,6*S*)-3-Isopropil-5-etossi-8-metilen-1,4-diazabicciclo[4,3,0]-4-nonen-2-one (15a)



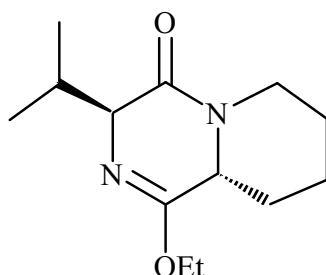
Reazione condotta su **14a**

¹H-NMR (CDCl₃), δ : 0.88 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.06 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.31 (t, 3H, J=7.0 Hz); 2.27 (m, 1H); 2.58 (m, 1H); 2.87 (dd, 1H, J=6.6, 15.4 Hz); 3.85 (m, 1H); 4.04-4.27 (m, 4H); 4.52 (m, 1H); 5.11 (m, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ : 13.2, 16.8, 18.4, 32.7, 36.2, 48.0, 55.4, 60.5, 65.7, 107.7, 140.5, 158.3, 167.1

[α]_D : +371.0 (c 0.6, CHCl₃).

3.21 (3*S*,6*S*)-3-Isopropyl-6-methyl-5-ethoxy-8-methylen-1,4-diazabicyclo[4,3,0]-4-nonen-2-one
(15c)

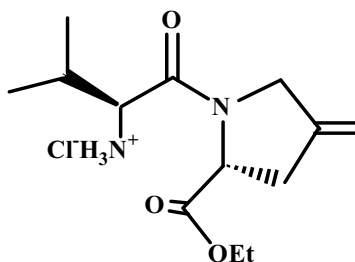


Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **15a** partendo da **14c**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.71 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.1 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.27 (t, 3H, $J=7.0$ Hz); 2.48-2.79 (m, 3H), 3.79 (d, 1H, $J=2.6$ Hz); 3.9 (m, 1H); 4.18 (m, 2H); 4.37 (m, 1H); 5.11 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 13.8, 16.0, 19.7, 22.8, 28.9, 43.0, 47.4, 60.9, 61.6, 62.8, 109.1, 141.2, 162.3, 167.5.

Cloridrato dell'estere etilico dell'acido 2*R*-2-metil-1-(2*S*-amino-3*S*-metil-butirril)-4*S*-metilen-pirrolidina (16a)

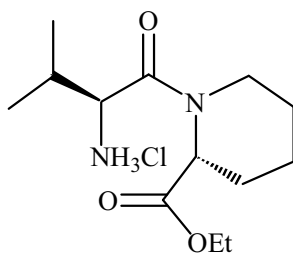


Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2b** partendo da **15a**

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD), δ : 1.06 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.14 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.29 (t, 3H, $J=7.0$ Hz); 2.3 (m, 1H); 2.66 (m, 1H); 3.09 (m, 1H); 4.12-4.26 (m, 3H); 4.38 (m, 2H); 4.68 (dd, 1H, $J=2.6, 10.0$ Hz); 5.15 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD), δ : 14.4, 17.3, 19.2, 30.6, 36.1, 52.3, 57.8, 60.4, 62.6, 109.6, 143.2, 168.9, 172.9.

(2*R*,2'*S*)-1-(2'-amino-3'-methyl-butirryl)-piperidin-2-carboxylic acid ethyl ester hydrochloride (16c)



Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2b** partendo da **15c**

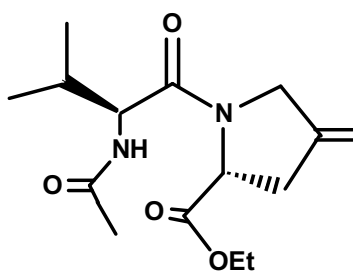
¹H-NMR (CD₃OD), δ : 1.03 (d,3H,J=7); 1.16 (d,3H,J=7); 1.31 (t,3H,J=7); 1.49 (m,2H); 1.77 (m,3H), 2.1-2.4 (m,2H); 3.42 (m,1H); 3.85 (m,1H); 4.24 (q,2H,J=7); 4.4 (d,1H,J=4.4); 5.21 (m,1H).

¹³C-NMR (CD₃OD) δ : 14.9, 17.3, 19.6, 22.0, 26.3, 28.0, 31.3, 45.3, 54.6, 56.8, 62.9, 170.2, 172.2.

[α]_D: +94.5 (c 1, CHCl₃).

m.p. 151-2°C

Estere metilico dell'acido 2*R*-1-(2*S*-Acetilamino-3*S*-metil-butirril)-4*R*-metileno-pirrolidina (17)



Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2d** partendo da **16a**

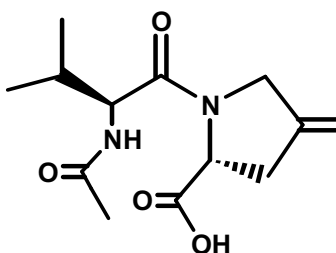
¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.93 (d, 3H, J= 7 Hz); 0.97 (d, 3H, J= 7 Hz); 1.24 (t, 3H, J= 7.2Hz); 2.02 (s, 3H); 2.04 (m, 1H); 2.65 (m, 1H); 2.96 (m, 1H); 4.18 (q, 2H, J= 7.2 Hz); 4.29 (d, 1H, J= 14.2 Hz); 4.46 (d, 1H, J= 14.2 Hz); 4.55-4.70 (m, 2H); 5.05 (m, 2H); 6.3 (d, 1H, J= 8.8 Hz) .

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 13.9, 17.6, 19.3, 22.9, 31.1, 35.2, 51.1, 55.3, 58.5, 61.0, 108.9, 141.7, 169.9, 171.1 .

Idrolisi basica degli esteri etilici

Ad una soluzione di estere (5 mmol) in 5 mL di EtOH sono stati aggiunti 5 mL di una soluzione 2N di NaOH a temperatura ambiente seguendo la reazione su TLC. A reazione ultimata, è stato eliminato l'etanolo al rotavapor, è stata aggiunta acqua e sono stati estratti i neutri con EtOAc. Le acque, acidificate fino a pH 2-3 sono state estratte con EtOAc. La fase organica seccata con Na_2SO_4 e concentrata ci permette di ottenere l'acido carbossilico.

Acido 2*R*-1-(2*S*-Acetilamino-3*S*-metil-butirril)-4*R*-metilen-pirrolidina (18)



Reazione condotta su **17**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.97 (d, 6H, $J=7$ Hz); 1.97 (s, 3H); 2.03 (m, 1H); 2.75-3.05 (m, 2H); 4.31 (d, 1H, $J=14.4$ Hz); 4.50-4.71 (m, 3H); 5.12 (m, 2H); 5.36-5.68 (s, 1H, COOH); 7.11 (d, 1H, 9.2 Hz).

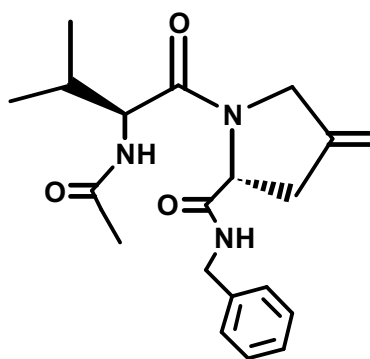
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 17.9, 19.2, 22.2, 30.9, 35.2, 51.5, 55.7, 58.6, 109.1, 141.4, 171.5, 171.9, 173.3.

Metodo generale di coupling

In atmosfera di azoto si solubilizzano 0.4 mmol di estere attivato **19** in 3 mL di dimetilformammide anidra. Successivamente si aggiungono 0.8 mmol di ammina e si lascia reagire il tutto sotto agitazione per circa un'ora.

Avvenuta la reazione si estrae la fase organica, si secca con Na_2SO_4 e si purifica attraverso colonna in gel di silice.

Benzilamide dell'acido 2*S*-1-(2*S*-Acetilamino-3*S*-metil-butirril)-4*S*-metilen-pirrolidina (20d)



Reazione condotta impiegando benzilammina

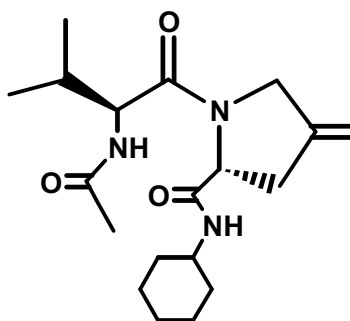
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 1.02 (d, 3H, $J=7$ Hz); 1.04 (d, 3H, $J=7$ Hz); 1.68 (s, 3H); 2.03 (m, 1H); 2.75-3.05 (m, 2H); 4.13 (dd, 1H, $J=6.2, 9.2$ Hz); 4.20-4.34 (m, 2H); 4.55-4.66 (m, 2H); 4.87 (dd 1H, $J=3.6, 6.8$ Hz); 5.14 (m, 2H); 6.46 (d, 1H $J=6.2$ Hz); 7.30 (m, 5ArH); 7.39 (t, 1H $J=5.6$ Hz);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 18.9, 21.9, 29.7, 36.0, 43.1, 51.4, 58.2, 60.3, 109.6, 126.9, 127.1, 128.2, 137.9, 141.4, 171.0, 172.0, 172.7

$[\alpha]_D$: +50.1 (c: 1.8, CHCl_3).

Cicloesilamide dell'acido 2*S*-1-(2*S*-Acetilamino-3*S*-metil-butirril)-4*S*-metilen-pirrolidina

(20e)



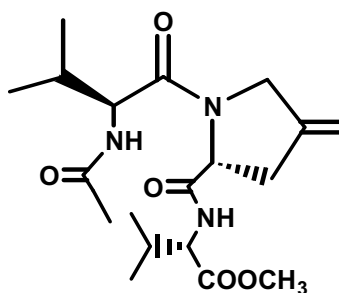
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **20d**, impiegando cicloesilammina

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.96 (d, 3H, J= 6.9 Hz); 1.01 (d, 3H, J= 6.9 Hz); 1.16-1.95 (m, 10H); 2.04 (s, 3H); 2.01 (m, 1H); 2.70-3.00 (m, 2H); 3.68 (m, 1H); 4.17 (dd, 1H, J= 7.2, 9 Hz); 4.30 (d, 1H, J= 14.4 Hz); 4.60 (d, 1H, J= 14.4 Hz); 4.75 (dd, 1H, J= 1.8, 8.4 Hz); 5.14 (m, 2H); 6.50 (d, 1H, J= 6.6 Hz); 6.50 (d, 1H, J= 8.1 Hz);

¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 18.9, 19.1, 22.7, 24.9, 25.5, 29.9, 32.5, 32.7, 36.0, 48.3, 51.3, 57.8, 60.1, 108.9, 142.1, 169.3, 171.5, 171.7.

[α]_D: +53.2 (c: 0.96, CHCl₃).

Estere metilico dell'acido (2*S*,2'*S*,2''*S*)-2-[[1-(2'*S*-Acetilamino-3'-metil-butirril)-4''-metilen-pirrolidina-2''-carbonil]-amino}3-metil-butirrico



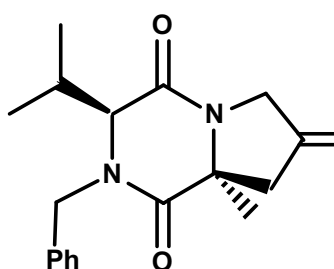
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **20d**, impiegando L-valinametilestere

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.89 (d, 3H, $J=6.9$ Hz); 0.96 (d, 3H, $J=6.9$ Hz); 1.00 (d, 3H, $J=6.9$ Hz); 1.02 (d, 3H, $J=6.9$ Hz); 2.03 (s, 3H); 2.17 (m, 2H); 2.70 (m, 1H); 3.12 (d, 1H, $J=15$ Hz); 3.69 (s, 3H); 4.31 (s, 2H); 4.45-4.50 (m, 2H); 4.91 (d, 1H, $J=9$ Hz); 5.12 (m, 2H); 6.47 (d, 1H, $J=8.4$ Hz); 7.44 (d, 1H, $J=8.7$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 17.7, 18.3, 19.1, 19.4, 22.8, 30.5, 30.6, 33.6, 51.1, 51.9, 56.5, 57.4, 59.1, 108.8, 142.3, 170.4, 171.7, 172.4.

$[\alpha]_{\text{D}}$: +8.7 (c: 0.62, CHCl_3)

(3*S*,6*S*)-4-Benzil-3-isopropil-6-metil-8-metilen-1,4-diazabicyclo[4,3,0]nonan-2,5-dione (21a)



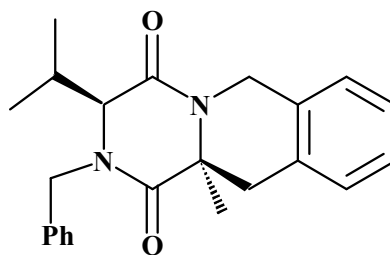
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **9** partendo da **13a**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.87 (d, 3H, $J=7$ Hz); 1.16 (d, 3H, $J=7$ Hz); 1.5 (s, 3H); 2.4 (m, 1H); 2.85 (m, 2H); 3.79 (d, 1H, $J=2.6$ Hz); 3.97 (d, 1H, $J=15$ Hz); 4 (m, 1H); 4.47 (m, 1H); 5.19 (m, 2H); 5.55 (d, 1H, $J=15$ Hz); 7.18-7.4 (m, 5ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 15.5, 19.8, 26.7, 30.2, 43.4, 46.5, 48.4, 63.4, 63.8, 109.9, 127.8, 127.9, 128.7, 135.6, 140.6, 163, 169.9.

$[\alpha]_{\text{D}}$: +133.2 (c 0.9, CHCl_3).

(3*S*,11*aS*)-2-Benzil-3-isopropil-11*a*-metil-2,3,11,11*a*-tetraidro-6*H*-pirazino[1,2-*b*] isoquinolin-1,4-dione, (21b)



Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **9** partendo da **13b**

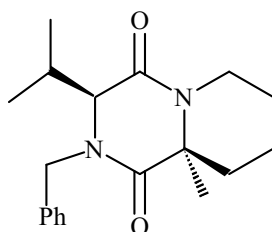
¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.9 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.13 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.6 (s, 3H); 2.36 (m, 1H); 3.3 (q_{AB}, 2H, J=16.4 Hz); 3.89 (d, 1H, J=3.0 Hz); 3.99 (d, 1H, J=14.8 Hz); 4.25 (d, 1H, J=18.0 Hz); 5.38 (d, 1H, J=18.0 Hz); 5.56 (d, 1H, J=14.8Hz); 7.10-7.44 (m, 9ArH).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ : 16.8, 19.9, 24.7, 30.8, 38.9, 41.4, 47.1, 58.9, 63.2, 126.1, 126.7, 126.9, 128.0, 128.1, 128.9, 129.6, 130.5, 130.9, 162.9, 169.4.

[α]_D: -118.3 (c 0.7, CHCl₃).

m.p. 161-163°C.

(3*S*,6*S*)-4-benzil-3-isopropil-6-metil-1,4-diazabicciclo[4,4,0]decan-2,5-dione (21c)



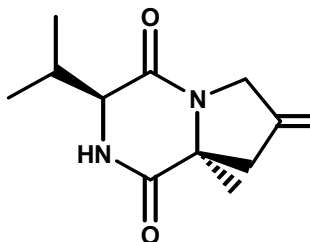
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **9** partendo da **13c**

¹H-NMR (CDCl₃), δ : 0.85 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.04 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.23 (m, 1H); 1.52 (s, 3H); 1.58-1.80 (m, 4H); 2.1-2.36 (m, 2H); 2.57-2.8 (m, 2H); 3.68 (d, 1H, J=2.6 Hz); 3.85 (d, 1H, J=15.0 Hz); 4.5 (m, 1H); 5.36 (d, 1H, J=15.0 hz); 7.08-7.3 (m, 5ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 16.6, 19.2, 19.7, 23.4, 24.9, 30.5, 33.8, 36.9, 46.7, 59.6, 62.5, 127.7, 128.4, 135.5, 162.1, 170.0.

$[\alpha]_{\text{D}}$: -54.9 (c 0.9, CHCl_3).

(3*S*,6*S*)-3-Isopropil-6-metil-8-metilen-1,4-diazabicciclo[4,3,0]nonan-2,5-dione (22a)

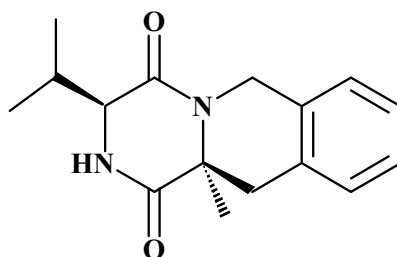


Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2a** partendo da **21a**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.9 (d, 3H, $J=7$ Hz); 1.09 (d, 3H, $J=7$ Hz); 1.45 (s, 3H); 2.65 (m, 1H); 2.96 (m, 1H); 3.97 (m, 1H); 4.04 (m, 1H); 4.38 (m, 1H); 5.17 (m, 2H); 6.11 (bs, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 15.8, 19, 23.6, 28.9, 43, 48.9, 59.9, 110.2, 140.2, 164.3, 172.4.

(3*S*,11*aS*)-3-Isopropyl-11a-methyl-2,3,11,11a-tetrahydro-6*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinoline-1,4-dione, (22b)



Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2a** partendo da **21b**

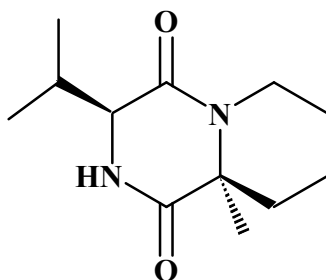
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.89 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.09 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.52 (s, 3H); 2.59 (m, 1H); 3.21(q_{AB} , 2H, $J=16.0$ Hz); 4.06 (bs, 1H); 4.36 (d, 1H, $J=18.0$ Hz); 5.35 (d, 1H, $J=18.0$ Hz); 6.61 (bs, 1H); 7.15-7.4 (m, 4ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 15.7, 18.7, 20.0, 31.7, 39.2, 42.3, 58.4, 59.7, 126.0, 126.9, 127.0, 129.4, 130.6, 130.8, 164.8, 171.3.

$[\alpha]_{\text{D}}$: -164.4 (c 0.9, CHCl_3).

m.p. 184-186°C.

(3*S*,6*S*)-3-Isopropyl-6-methyl-1,4-diazabicyclo[4,4,0]decan-2,5-dione, (22c)



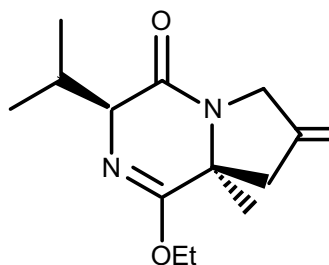
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2a** partendo da **21c**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.77 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 0.96 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.18-1.8 (m, 5H); 1.46 (s, 3H); 2.1 (m, 1H); 2.47 (m, 1H); 2.59-2.8 (m, 1H); 3.83 (bs, 1H); 4.53 (m, 1H); 7.67 (bs, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 15.5, 18.3, 19.1, 32.3, 24.6, 31.5, 34.2, 37.3, 58.8, 58.9, 164.6, 172.2.

$[\alpha]_{\text{D}}$: -65 (c 1.1, CHCl_3).

(3*S*,6*S*)-3-Isopropil-6-metil-5-etossi-8-metilen-1,4-diazabicyclo[4,3,0]-4-nonen-2-one (23a)



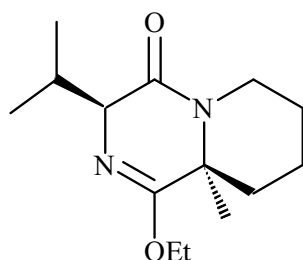
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **15a** partendo da **22a**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.71 (d, 3H, J=7 Hz); 1.1 (d, 3H, J=7 Hz); 1.27 (t, 3H, J=7 Hz); 2.48-2.79 (m, 3H), 3.79 (d, 1H, J=2.6 Hz); 3.9 (m, 1H); 4.18 (m, 2H); 4.37 (m, 1H); 5.11 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 13.8, 16, 19.7, 22.8, 28.9, 43, 47.4, 60.9, 61.6, 62.8, 109.1, 141.2, 162.3, 167.5.

$[\alpha]_{\text{D}}$: +2.11 (c 0.99, CHCl_3).

(3*S*,6*S*)-3-Isopropil-6-metil-5-etossi-1,4-diazabicciclo[4,4,0]-4-decen-2-one, (23b)



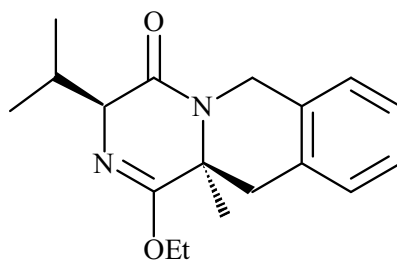
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **15a** partendo da **22b**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.7 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.09 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.26 (t, 3H, J=7.0 Hz); 1.2-1.8 (m, 5H); 1.48 (s, 3H); 1.97-2.14 (m, 1H); 2.56 (m, 1H); 2.71 (m, 1H); 3.89 (dd, 1H, J=1.2, 3.4 Hz); 3.98-4.28 (m, 2H); 4.65 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 14.1, 16.3, 19.4, 19.7, 21.1, 25.2, 31.8, 34.7, 36.3, 57.0, 60.6, 62.2, 161.1, 168.1.

$[\alpha]_{\text{D}}$: -71.4 (c 0.8, CHCl_3).

(3*S*,11*aS*)-1-Etossi-3-isopropil-11*a*-metil-3,6,11,11*a*-tetraidro-pirazino[1,2-*b*] isochinolin-4-one, (23c)



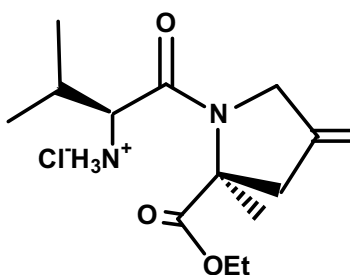
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **15a** partendo da **22c**

¹H-NMR (CDCl₃), δ : 0.7 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.13 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.36 (t, 3H, J=7.0 Hz); 1.43 (s, 3H); 2.58 (m, 1H); 3.11 (q_{AB}, 2H, J=16.2 Hz); 4.04 (d, 1H, J=2.8 Hz); 4.10-4.39 (m, 3H); 5.43 (d, 1H, J=18.0 Hz); 7.1-7.3 (m, 4ArH).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ : 14.2, 16.3, 19.6, 22.3, 31.9, 39.4, 40.7, 56.0, 61.0, 62.8, 126.1, 126.6, 129.2, 130.8, 131.0, 160.2, 168.3.

[α]_D: -162.8 (c 0.5, CHCl₃).

Cloridrato dell'estere etilico dell'acido 2*S*-2-metil-1-(2*S*-ammino-3*S*-metil-butirril)-4*S*-metilen-pirrolidinico (24a)



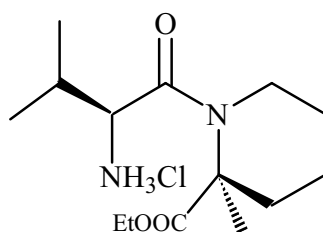
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2b** partendo da **23a**

¹H-NMR (CD₃OD), δ : 1.09 (d, 3H, J=7 Hz); 1.18 (d, 3H, J= Hz 7); 1.27 (t, 3H, J=7 Hz); 1.53 (s, 3H); 2.27 (m, 1H); 2.58 (d, 1H, J=15 Hz); 2.94 (m, 1H); 3.99 (d, 1H, J=5.6 Hz); 4.18 (m, 2H); 4.4 (m, 2H); 5.18 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD), δ : 14.7, 17.7, 19.4, 21.2, 31.1, 45.9, 53.1, 58.2, 62.9, 68.3, 110.2, 143.0, 168.6, 174.1.

$[\alpha]_{\text{D}}$:-12.2 (c 0.4, CHCl_3).

Cloridrato dell'estere etilico dell'acido 2*S*-2-metil-1-(2*S*-ammino-3*S*-metil-butirril)-piperidinico (24b)



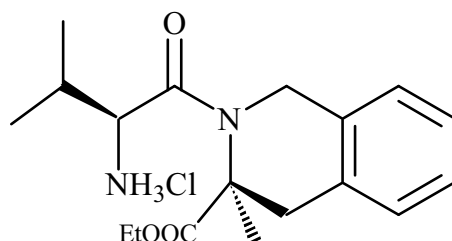
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2b** partendo da **23b**

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD), δ : 1.08 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.16 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.26 (t, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.5 (s, 3H); 1.58-1.97 (m, 6H); 2.23 (m, 1H); 3.33 (m, 1H); 3.8 (m, 1H); 3.98-4.27 (m, 2H); 4.29 (d, 1H, $J=5.0$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD), δ : 14.4, 17.2, 18.3, 18.8, 19.0, 24.5, 31.3, 35.2, 43.5, 56.8, 62.0, 62.2, 170.1, 175.4.

$[\alpha]_{\text{D}}$: +70.6 (c 0.7, HCl 1N).

Cloridrato dell'estere etilico dell'acido 2*S*-2-metil-1-(2*S*-ammino-3*S*-metil-butirril)-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolinico (24c)



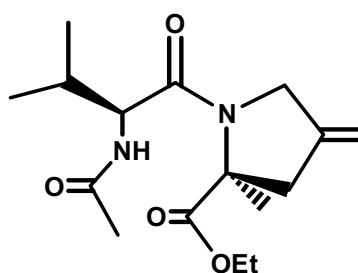
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2b** partendo da **23c**

¹H-NMR (CDCl₃), δ : 1.12 (t,3H,J=7); 1.13 (d,3H,J=7); 1.26 (d,3H,J=7); 1.35 (s,3H); 2.4 (m,1H); 2.98 (q_{AB},2H,J=15); 3.94-4.37 (m,2H); 4.62 (m,1H); 4.73 (q_{AB},2H,J=14.6); 7.06-7.43 (m,4ArH); 8.47 (bs,3H).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ : 13.9, 17.1, 19.2, 20.9, 29.4, 40.2, 46.4, 56.2, 61.1, 62.0, 126.3, 127.0, 127.2, 127.9, 133.2, 133.9, 167.4.

[α]_D: -26.4 (c 1.2, CHCl₃).

Estere etilico dell'acido 2*S*-1-(2*S*-Acetilammino-3*S*-metil-bitirril)-2*S*-metil-4*S*-metilen-pirrolidinico (25)



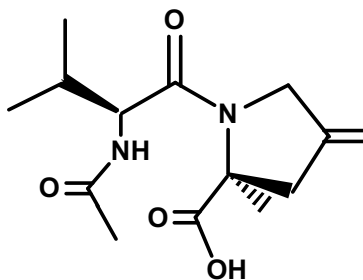
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2d** partendo da **24a**

¹H-NMR (CDCl₃), δ : 0.92 (d, 3H, J= 6.6 Hz); 1.00 (d, 3H, J= 6.6 Hz); 1.23 (t, 3H, J= 7.4 Hz); 1.46 (s, 3H); 1.97 (s, 3H); 2.03 (m, 1H); 2.43 (d, 1H, J= 14.8 Hz); 2.88 (d, 1H, J= 14.8 Hz); 4.15 (m, 2H); 4.32 (bs, 2H); 4.48 (dd, 1H, 7, 9.2 Hz); 5.06 (m, 2H); 6.20 (d, 1H, J= 9.2 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 13.2, 17.7, 18.0, 19.6, 21.5, 29.8, 43.9, 51.0, 55.6, 60.1, 65.0, 108.2, 141.0, 169.8, 170.2, 171.5 .

$[\alpha]_{\text{D}}$: -35.5 (c: 0.95 CHCl_3) .

Acido 2*S*-1-(2*S*-Acetilamino-3*S*-metil-butirril)-2*S*-metil-4*S*-metilen-pirrolidinico (26)



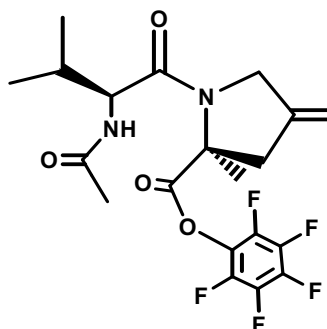
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **18** partendo da **25**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.91 (d, 3H, $J= 6.6$ Hz); 0.98 (d, 3H, $J= 6.6$ Hz); 1.50 (s, 3H); 2.00 (s, 3H); 2.08 (m, 1H); 2.48 (d, 1H, 14.6 Hz); 3.03 (d, 1H, 14.6 Hz); 3.08-3.50 (s, 1H, COOH); 4.33 (d, 1H, $J= 14$ Hz); 4.44-4.53 (m, 2H); 5.09 (m, 2H); 6.51 (d, 1H, $J= 9$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 18.9, 20.4, 22.7, 31.0, 44.9, 52.2, 55.9, 66.3, 109.4, 141.0, 171.0, 171.2, 176.3 .

$[\alpha]_{\text{D}}$: -33.7(c 0.2, CHCl_3).

Estere pentafluorofenolico dell'acido 2*R*-(2*S*,2*S*)-1-(2*S*-Acetilamino-3*S*-metil-butirril)-2*R*-metil-4*R*-metilen-pirrolidinico (27)



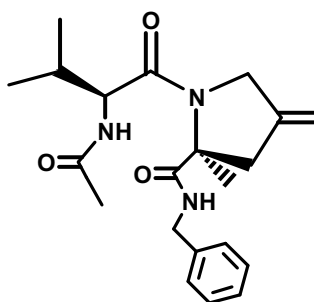
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **19** partendo da **26**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.96 (d, 3H, 6Hz); 1.03 (d, 3H, 6Hz); 1.57 (s, 3H); 2.03 (s, 3H); 2.07 (m, 1H); 2.68 (d, 1H, 15 Hz); 3.17 (d, 1H, 15 Hz); 4.36- 4.61 (m, 3H); 5.20 (m, 2H); 6.12 (d, 1H, J= 8.4 Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 18.3, 18.4, 20.2, 22.1, 30.5, 44.4, 51.5, 56.7, 65.5, 109.7, 125.0 (m), 135.5-142.5 (m); 140.6, 168.5, 170.6, 171.6.

[α]_D: -38.7 (c: 0.41 CHCl₃)

Benzilamide dell'acido 2*S*-1-(2*S*-Acetilamino-3*S*-metil-butirril)-2*S*-metil-4*S*-metilen-pirrolidinico (28d)



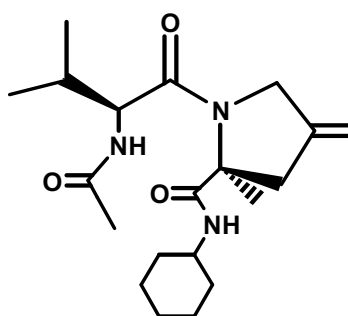
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **20d** partendo da **27**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.89 (d, 3H, J= 6.9 Hz); 0.96 (d, 3H, J= 6.9 Hz); 1.63 (s, 3H); 2.01 (m, 1H); 2.05 (s, 3H); 2.47 (dd, 1H, J= 1.5-15.9 Hz); 3.23 (d, 1H, J= 15.9 Hz); 4.32 (d, 1H, J= 13.8 Hz); 4.52 (m, 4H); 5.01 (m, 2H); 6.23 (d, 1H, J= 8.7 Hz); 6.72 (t, 1H, J= 5.1 Hz); 7.33 (m, 5H).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 17.7, 19.1, 21.1, 22.8, 30.8, 43.7, 45.0, 52.7, 56.0, 67.9, 108.7, 127.2, 127.5, 128.4, 138.0, 141.0, 170.1, 171.4, 172.5.

[α]_D: -39.6 (c: 0.61 CHCl₃)

Cicloesilamide dell'acido 2*S*-1-(2*S*-Acetilamino-3*S*-metil-butirril)-2*S*-metil-4*S*-metilen-pirrolidinico (28e)



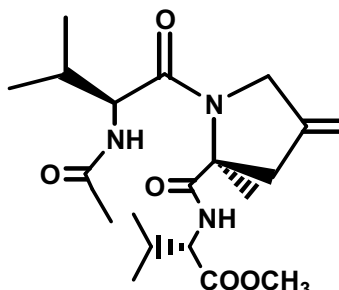
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **20d** partendo da **27**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.98 (d, 3H, J= 6.9 Hz); 1.04 (d, 3H, J= 6.9 Hz); 1.10-1.98 (m, 10H); 1.60 (s, 3H); 2.03 (s, 3H); 2.05 (m, 1H); 2.42 (d, 1H, J= 15 Hz); 3.20 (d, 1H, J= 15Hz); 3.75 (m, 1H); 4.30 (d, 1H, J= 13 Hz); 4.50 (d, 1H, J= 13 Hz); 4.58 (dd, 1H, J= 6.6, 8.7 Hz); 5.10 (m, 2H); 6.08 (d, 1H, J= 8.4 Hz); 6.40 (d, 1H, J= 7.8 Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 17.9, 19.3, 21.4, 22.8, 24.6, 25.4, 30.9, 32.69, 32.72, 44.9, 48.2, 52.8, 56.1, 68.2, 108.5, 141.1, 170.1, 171.5, 171.6.

[α]_D: -59.7 (c: 0.34 CHCl₃)

Estere metilico dell'acido (2S,2'S,2''S)-2-[[1-(2'-Acetilamino-3'-metil-butirril)-2''-metil-4''-metilen-pirrolidina-2''-carbonil]-amino]3-metil-butirrico (28f)



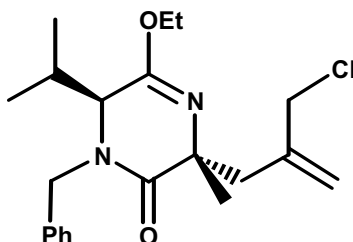
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **20d** partendo da **27**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.92 (d, 3H, J= 6.9 Hz); 0.94 (d, 3H, J= 6.9 Hz); 0.96 (d, 3H, J= 6.9 Hz); 1.03 (d, 9H, J= 6.9 Hz); 1.66 (s, 3H); 2.03 (s, 3H); 2.08 (m, 1H); 2.18 (m, 1H); 2.45 (d, 1H, J= 15 Hz); 3.18 (d, 1H, J= 15 Hz); 3.72 (s, 3H); 4.30 (d, 1H, J= 13 Hz); 4.56 (m, 3H); 5.06 (m, 2H); 6.24 (d, 1H, J= 9.2 Hz); 6.96 (d, 1H, J=8.4 Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 17.6, 17.8, 18.9, 19.5, 21.5, 23.2, 31.1, 31.3, 45.1, 52.0, 52.9, 55.8, 57.5, 68.2, 108.8, 141.1, 170.0, 171.3, 172.3, 172.6 .

[α]_D: -54.4 (c: 0.57 CHCl₃)

(2R,5S)-4-Benzil-6-etossi-2-metil-2-(2-chlorometil-allil)-5-isopropil-2,5-diidro-4H-pirazin-2-one (30a)



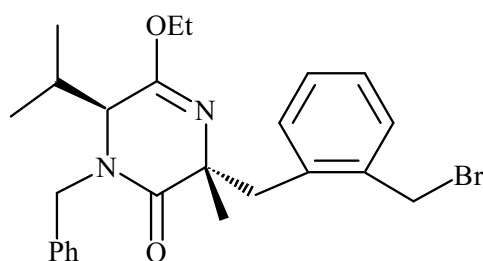
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **9**, partendo da **9**, impiegando 2-clorometil-3-cloropropene

¹H-NMR (CDCl₃), δ : 0.89 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.05 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.26 (t, 3H, J=7.0 Hz); 1.49 (s, 3H); 2.20 (m, 1H); 2.53 (d, 1H, J=13.2 Hz); 2.72 (d, 1H, J=13.2 Hz); 3.72 (m, 1H); 3.91 (d, 1H, J=15.3 Hz); 4.02 (q, 2H, J=11.7 Hz); 4.00-4.25 (m, 2H); 5.03 (s, 1H); 5.11 (s, 1H); 5.42 (d, 1H, J=15.3 Hz); 7.17-7.40 (m, 5ArH) .

¹³C-NMR (CDCl₃), δ : 14.3, 17.4, 20.6, 29.1, 29.8, 45.5, 46.7, 49.7, 60.8, 61.2, 61.7, 118.4, 127.5, 128.3, 128.6, 135.7, 141.7, 156.1, 171.3 .

[α]_D : -29.9 (c 1.5, CHCl₃) .

**(2*R*,5*S*)-4-Benzil-6-etossi-2-(4-chlorobutil)-5-isopropil-2-metil-2,5-diidro-4*H*-pirazin-3-one
(30b)**



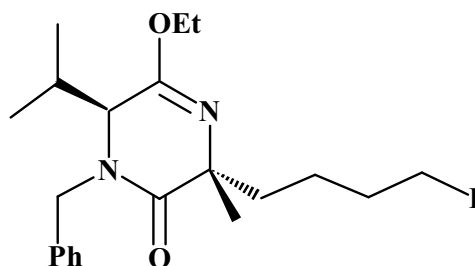
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **9** , partendo da **9** , impiegando dibromoortossilene

¹H-NMR (CDCl₃), δ : 0.95 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.07 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.16 (m, 1H); 1.26 (t, 3H, J=7.4 Hz); 1.47 (s, 3H); 1.56 (m, 1H); 1.75 (m, 2H); 2.07 (m, 1H); 2.23 (m, 1H); 3.13 (t, 2H, J=7.0 Hz); 3.78 (d, 1H, J=2.6 Hz); 3.89 (d, 1H, J=15.0 Hz); 4.1 (m, 2H); 5.53 (d, 1H, J=15.0 Hz); 7.2-7.42 (m, 5ArH).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ : 7.0, 14.0, 17.1, 20.3, 28.7, 29.5, 33.2, 42.0, 46.3, 60.2, 60.5, 60.9, 127.4, 128.3, 128.5, 135.8, 155.8, 172.0.

[α]_D : -11.9 (c 0.9, CHCl₃).

(2*R*,5*S*)-4-Benzyl-5-ethoxy-2-(2-bromomethyl-benzyl)-5-isopropyl-2-methyl-2,5-dihydro-4*H*-pyrazin-3-one (30c)



Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **9** , partendo da **9** , impiegando 1,4-diodobutano

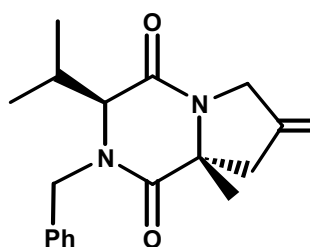
¹H-NMR (CDCl₃), δ : 0.87 (d, 3H, J=7.0 Hz); 0.94 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.27 (t, 3H, J=7.0 Hz); 1.68 (s, 3H); 2.1 (m, 1H); 3.09 (d, 1H, J=13.6 Hz); 3.34 (d, 1H, J=2.4 Hz); 3.64 (d, 1H, J=13.6 Hz); 3.75 (d, 1H, J=15.0 Hz); 3.9-4.4 (m, 2H); 4.83 (s, 2H); 5.43 (d, 1H, J=15.0 Hz); 6.58 (m, 2Ar H); 7.08-7.18 (m, 7ArH).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ : 14.0, 16.8, 20.0, 28.9, 29.8, 33.1, 43.6, 45.6, 59.8, 60.3, 62.0, 126.5, 127.0, 127.6, 127.9, 128.9, 130.2, 131.5, 134.7, 136.5, 137.3, 155.9, 170.9.

[α]_D: +12.2 (c 1.1, CHCl₃).

(3*S*,6*R*)-4-Benzil-3-isopropil-6-metil-8-metilen-1,4diazabicciclo[4,3,0]nonan-2,5-dione

(31a)



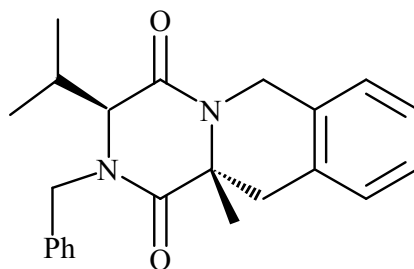
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **13a** , partendo da **30a**

¹H-NMR (CDCl₃), δ : 1.07 (d, 3H, J=6.9 Hz); 1.18 (d, 3H, J=6.9 Hz); 1.58 (s, 3H); 2.25 (m, 1H); 2.75 (bs, 2H); 3.72 (d, 1H, J=6.2 Hz); 3.92 (m, 1H); 3.94 (d, 1H, J=14.8 Hz); 4.61 (m, 1H); 5.13-5.23 (m, 2H); 5.48 (d, 1H, J=14.8 Hz); 7.16-7.42 (m, 5ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 18.6, 20, 24.5, 31.5, 45.6, 47.9, 48.4, 63.8, 65.6, 109.2, 127.3, 128.4, 135.5, 140.1, 163.1, 169.3.

$[\alpha]_{\text{D}}$:-16.9 (c 1.6, CHCl_3).

(3*R*,11*aS*)-2-Benzil-3-isopropil-11*a*-metil-2,3,11,11*a*-tetraidro-6*H*-pirazino[1,2-*b*] isoquinolin-1,4-dione (31*b*)



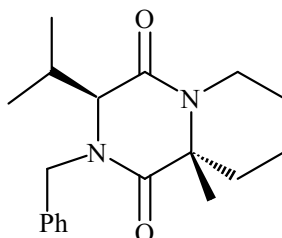
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **13a** , partendo da **30b**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 1.05 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.22 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.61 (s, 3H); 2.37 (m, 1H); 3.1 (d, 1H, $J=15.9$ Hz); 3.37 (d, 1H, $J=15.9$ Hz); 3.89 (d, 1H, $J=3.3$ Hz); 3.99 (d, 1H, $J=15.0$ Hz); 4.25 (d, 1H, $J=18.0$ Hz); 5.54 (d, 1H, $J=18.0$ Hz); 5.58 (d, 1H, $J=15.0$ Hz); 7.17-7.42 (m, 9ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 17.9, 20.2, 22.7, 31.4, 41.7, 47.6, 58.7, 63.5, 125.8, 126.8, 126.9, 128.0, 128.9, 129.4, 130.3, 131.2, 135.6, 163.5, 169.8.

$[\alpha]_{\text{D}}$: +29.6 (c 0.8, CHCl_3)

(3*R*,6*S*)-4-benzil-3-isopropil-6-metil-1,4-diazabicciclo[4,4,0]decan-2,5-dione (31*c*)



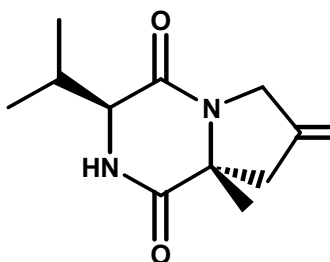
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **13a** , partendo da **30c**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.95 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.12 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.22-1.85 (m, 5H); 1.65 (s, 3H); 2.17-2.36 (m, 2H); 2.7 (m, 1H); 3.78 (d, 1H, $J=3.2$ Hz); 3.9 (d, 1H, $J=15.0$ Hz); 4.66 (m, 1H); 5.44 (d, 1H, $J=15.0$ Hz); 7.18-7.42 (m, 5ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 17.7, 20.1, 21.1, 24.4, 31.0, 37.1, 37.5, 47.4, 59.7, 63.2, 127.6, 127.8, 128.7, 135.7, 162.8, 170.5.

$[\alpha]_D$: -44.2 (c 0.9, CHCl_3)

(3*S*,6*R*)-3-Isopropil-6-metil-8-metilen-1,4-diazabicyclo[4,3,0]nonan-2,5-dione (32a)



Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2a** , partendo da **31a**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 1.03 (d, 3H, $J=7$ Hz); 1.1 (d, 3H, $J=7$ Hz); 1.53 (s, 3H); 2.25 (m, 1H); 2.62-2.91 (m, 2H); 3.81 (dd, 1H, $J=3.2, 5.8$ Hz); 3.95 (m, 1H); 4.6 (m, 1H); 5.22 (m, 2H); 6.3 (bs, 1H).

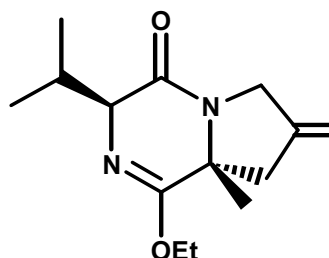
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 18.1, 19.3, 25.6, 32.9, 44.4, 49, 62.6, 63.8, 109.8, 140, 164.1, 171.8, 184.4.

$[\alpha]_D$: 100.9 (c 0.8, CHCl_3).

Mp: 148-150°C.

(3*S*,6*R*)-3-Isopropil-6-metil-5-etossi-8-metilen-1,4-diazabicciclo[4,3,0]-4-nonen-2-one

(33a)



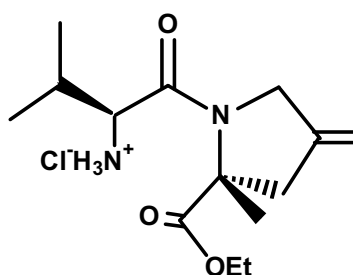
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **15a** , partendo da **32a**

¹H-NMR (CDCl₃), δ : 1.09 (d, 3H, J=7 Hz); 1.17 (d, 3H, J=7 Hz); 1.23 (t, 3H, J=7 Hz); 1.53 (s, 3H); 2.3 (m, 1H); 2.53 (d, 1H, J=15.2 Hz); 2.88 (d, 1H, J=15.2 Hz); 4.21 (m, 4H); 4.66 (d, 1H, J=13.6 Hz); 5.07 (d, 2H, J=15.2 Hz); 8.45 (bs, 3H).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ : 14.1, 17.3, 18.8, 21.3, 29.8, 44.5, 52.4, 56.5, 61.7, 66.6, 109, 140.9, 166.9, 172.7.

[α]_D : +47.5 (c 0.7, CHCl₃).

Cloridrato dell'estere etilico dell'acido 2*R*-2-metil-1-(2*S*-amino-3*S*-metil-butirril)-4*R*-metilen-pirrolidina (34a)



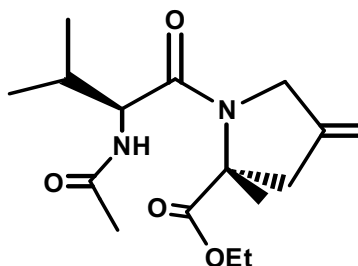
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2b** , partendo da **33a**

¹H-NMR (CDCl₃), δ : 1.09 (d, 3H, J=7 Hz); 1.17 (d, 3H, J=7 Hz); 1.23 (t, 3H, J=7 Hz); 1.53 (s, 3H); 2.3 (m, 1H); 2.53 (d, 1H, J=15.2 Hz); 2.88 (d, 1H, J=15.2 Hz); 4.21 (m, 4H); 4.66 (d, 1H, J=13.6 Hz); 5.07 (d, 2H, J=15.2 Hz); 8.45 (bs, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 14.1, 17.3, 18.8, 21.3, 29.8, 44.5, 52.4, 56.5, 61.7, 66.6, 109, 140.9, 166.9, 172.7.

$[\alpha]_{\text{D}}$: 47.5 (c 0.7, CHCl_3).

Estere metilico dell'acido 2R-1-(2S-Acetilamino-3S-metil-bitirril)-2R-metil-4R-metilenpirrolidina (35)



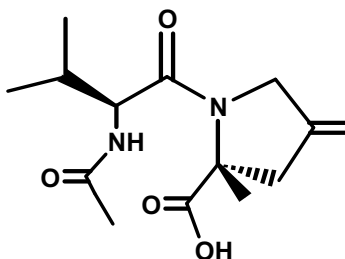
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2d** , partendo da **34a**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.92 (d, 3H, $J= 6.6$ Hz); 0.97 (d, 3H, $J= 6.6$ Hz); 1.21 (t, 3H, $J= 6.8$ Hz); 1.54 (s, 3H); 1.98 (m, 1H); 2.00 (s, 3H); 2.52 (dd, 1H, $J= 1.4, 15.4$ Hz); 2.89 (d, 1H, $J= 15.4$ Hz); 4.15 (m, 2H); 4.23 (d, 1H, $J= 14.2$ Hz); 4.56 (d, 1H, $J= 14.2$ Hz); 4.56 (dd, 1H, $J= 7, 9.2$ Hz); 5.07 (m, 2H); 6.22 (d, 1H, $J= 9.2$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 13.7, 17.6, 18.9, 20.9, 22.6, 31.0, 44.4, 52.1, 55.3, 60.7, 65.8, 108.4, 141.3, 169.8, 170.3, 172.5.

$[\alpha]_{\text{D}}$: +2.8 (c 0.47, CHCl_3).

Acido 2R-1-(2S-Acetilamino-3S-metil-butirril)-2R-metil-4R-metilenpirrolidina (36)



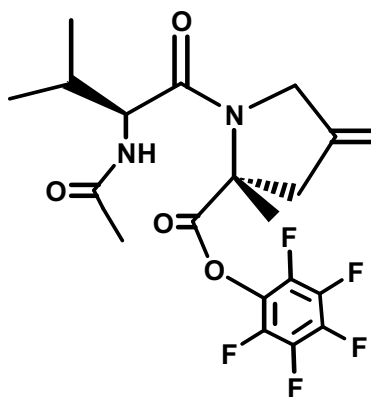
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **18** , partendo da **35**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.95 (d, 6H, $J= 6.6$ Hz); 1.56 (s, 3H); 1.99 (s, 3H); 2.06 (m, 1H); 2.54 (d, 1H, $J= 15.4$ Hz); 3.00 (d, 1H, $J= 15.4$ Hz); 4.26 (d, 1H, $J= 14$ Hz); 4.52 (t, 1H, $J= 8.4$ Hz); 4.65 (d, 1H, $J= 14$ Hz); 5.09 (m, 2H); 7.43 (d, 1H, $J= 8.8$ Hz); 7.80-8.20 (s, 1H, COOH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 18.1, 19.0, 21.1, 22.5, 31.1, 44.6, 52.7, 55.9, 66.5, 109.0, 141.2, 171.3, 171.6, 175.4.

$[\alpha]_{\text{D}}$: +5.56 (c: 0.47 CHCl_3)

Estere pentafluorofenolico dell'acido 2*R*-1-(2*S*-Acetilamino-3*S*-metil-butirril)-2*R*-metil-4*R*-metilen-pirrolidina (37)



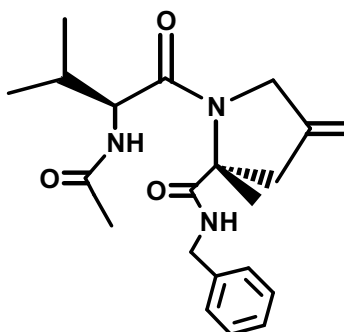
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **19**, partendo da **36**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.99 (d, 3H, $J= 6$ Hz); 1.03 (d, 3H, $J= 6$ Hz); 1.70 (s, 3H); 2.04 (s, 3H); 2.08 (m, 1H); 2.75 (d, 1H, $J= 15.6$ Hz); 3.18 (d, 1H, $J= 15.6$ Hz); 4.35 (d, 1H, $J= 13.8$ Hz); 4.62 (dd, 1H, $J= 7.5, 9.3$ Hz); 4.69 (d, 1H, $J= 13.8$ Hz); 5.19 (m, 2H); 6.14 (d, 1H, $J= 9.3$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 17.8, 19.0, 21.2, 22.8, 31.3, 44.1, 52.0, 55.3, 65.8, 109.7, 125 (m), 135-144 (m), 140.6, 168.7, 170.1, 170.7.

$[\alpha]_{\text{D}}$: -6.85 (c: 1.0 CHCl_3)

**Benzilamide dell'acido 2*R*-1-(2*S*-Acetilamino-3*S*-metil-butirril)-2*R*-metil-4*R*-metilen-
pirrolidina (38d)**



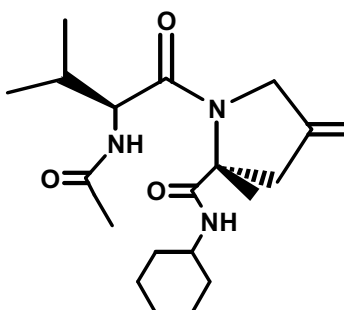
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **20d**, partendo da **37**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 1.02 (d, 3H, J= 7 Hz); 1.03 (d, 3H, J= 7 Hz); 1.67 (s, 3H); 1.76 (s, 3H); 2.05 (m, 1H); 2.62 (d, 1H, J= 15.8 Hz); 3.03 (d, 1H, J= 15.8 Hz); 4.06 (dd, 1H, J= 7, 9.2 Hz); 4.24 (dd, 1H, J= 4.8, 15 Hz); 4.31 (d, 1H, J= 14.6 Hz); 4.60 (dd, 1H, J= 7, 15 Hz); 4.76 (d, 1H, J= 14.6 Hz); 5.07 (m, 2H); 6.07 (d, 1H, J= 4.8 Hz); 7.09 (m, 1H); 7.28 (m, 5ArH).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 18.8, 19.1, 22.1, 22.2, 30.3, 43.4, 46.4, 53.3, 58.2, 68.6, 108.8, 126.8, 127.4, 128.2, 138.8, 140.8, 171.4, 172.0, 173.0.

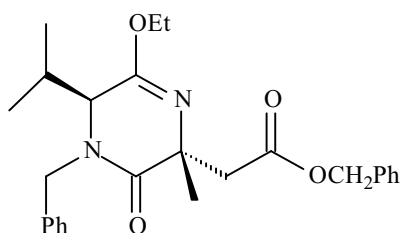
[α]_D: + 4.9 (c: 1.02, CHCl₃).

**Cicloesilamide dell'acido 2*R*-1-(2*S*-Acetilamino-3*S*-metil-butirril)-2*R*-metil-4*R*-metilen-
pirrolidina (38e)**



Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **20d**, partendo da **37**

Estere benzilico dell'acido-(2R,5S)-(4-benzil-6-etossi-5-isopropil-2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetraidropirazin-2-il)-acetico (39)



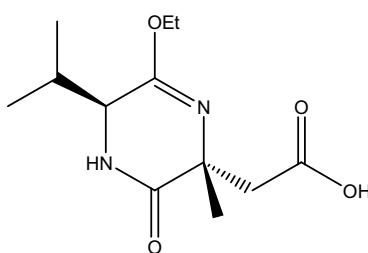
prodotto ottenuto con la stessa procedura di **9**, partendo da **9**, con bromoacetato di benzile

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.89 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.05 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.18 (t, 3H, J=7.0 Hz); 1.53 (s, 3H); 2.20 (m, 1H); 2.71 (d, 1H, J=15.8 Hz); 3.40 (d, 1H, J=15.8 Hz); 3.73 (d, 1H, J=2.6 Hz); 3.79-4.07 (m, 2H); 4.18 (d, 1H, J=15.0 Hz); 5.05 (qAB, 2H, J=12.4 Hz); 5.25 (d, 1H, J=15.0 Hz); 7.33 (m, 10ArH)

¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 13.9, 17.0, 20.5, 29.0, 29.3, 46.7, 47.0, 58.6, 60.7, 61.7, 65.7, 127.3, 127.9, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 135.9, 136.0, 156.9, 170.4, 171.6

[α]_D: -6.8 (c: 1.45, CH₃Cl)

Acido-(6-etossi-5-isopropil-2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetraidropirazin-2-il)-acetico (40)



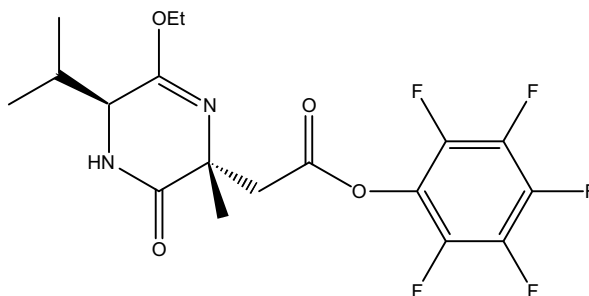
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2a**, partendo da **39**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.89 (d, 3H, J=6.9 Hz); 1.02 (d, 3H, J=6.9 Hz); 1.29 (t, 3H, J=7.2 Hz); 1.47 (s, 3H); 2.30 (m, 1H); 2.30 (m, 1H); 2.73 (d, 1H, J=16.5 Hz); 3.05 (d, 1H, J=16.5 Hz); 4.00 (m, 1H); 4.12 (m, 2H); 7.37 (s, 1H)

¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 14.0, 16.1, 18.5, 28.6, 30.5, 30.9, 45.3, 57.8, 58.7, 61.5, 157.7, 174.3, 174.9

[α]_D: -9.2 (c: 0.6 CHCl₃)

Estere pentafluorofenilico dell'acido-(2R,5S)-(6-etossi-5-isopropil-2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetraidropirazin-2-il)-acetico (41)



Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **19**, partendo da **40**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.91 (d, 3h, $J=7.0$ Hz); 1.02 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.28 (t, 3H, $J=7.4$ Hz); 1.55 (s, 3H); 2.32 (m, 1H); 2.97 (d, 1H, $J=16.2$ Hz); 3.56 (d, 1H, $J=16.2$ Hz); 4.03 (m, 1H); 4.13 (m, 2H); 5.93 (s, 1H)

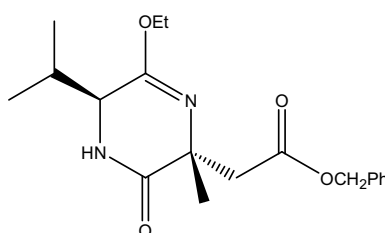
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 13.9, 16.3, 18.4, 29.1, 30.8, 44.8, 55.4, 59.0, 61.4, 133.0-148.0, 134-148 (m, C-F), 158.3, 166.9, 173.2

$[\alpha]_{\text{D}}$: -0.2 (c: 0.6 CHCl_3)

Formazione dell'estere benzilico

10 mmol dell'acido sciolte in CH_2Cl_2 (10 mL) sono trattate a temperatura ambiente con 11 mmol di piridina e 11 mmol di bromuro di benzile per 24 ore, seguendo la reazione su TLC. A fine reazione si diluisce con CH_2Cl_2 e si lava con acqua acidulata.

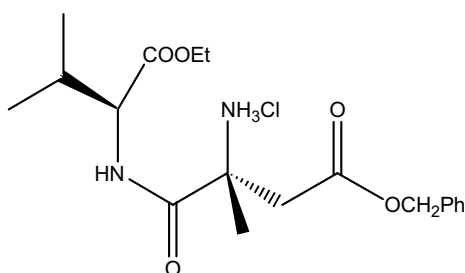
Estere benzilico dell'acido-(2R,5S)-(6-etossi-5-isopropil-2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetraidropirazin-2-il)-acetico (42)



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.85 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 0.94 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.23 (t, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.45 (s, 3H); 2.25 (m, 1H); 2.67 (d, 1H, $J=16.2$ Hz); 3.28 (d, 1H, $J=16.2$ Hz); 3.74 (m, 1H); 4.03 (m, 2H); 5.08 (qAB, 2H, $J=12.2$ Hz); 5.58 (bs 1H); 7.32 (m, 5ArH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 13.5, 15.8, 17.8, 28.6, 30.1, 45.3, 57.7, 58.1, 60.3, 65.3, 127.5, 127.7, 127.8, 135.5, 157.2, 169.8, 173.5

Dipeptide [(OEt)-Val-(2R)-metil-asp(OBn)]·HCl (43)

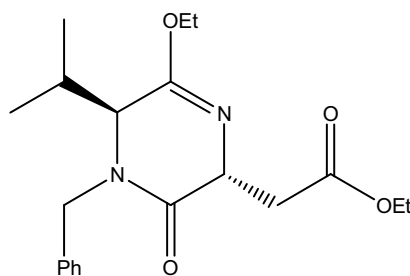


Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2b**, partendo da **42**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.92 (t, 6H, $J=7.0$ Hz); 1.24 (t, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.88 (s, 3H); 2.22 (m, 1H); 3.35 (s, 2H); 4.18 (m, 2H); 4.48 (dd, 1H, $J=5.1, 7.8$ Hz); 5.14 (s, 2H); 7.37 (m, 5ArH); 8.13 (d, 1H, $J=7.8$ Hz); 8.99 (bs, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 14.0, 18.0, 18.8, 22.8, 30.7, 39.8, 58.2, 58.9, 61.3, 67.2, 128.2, 128.3, 128.4, 134.8, 169.5, 171.2, 171.3

Estere etilico dell'acido-(2R,5S)-(-4-benzil-6-etossi-5-isopropil-3-oxo-2,3,4,5-tetraidropirazin-2-il)-acetico (44)

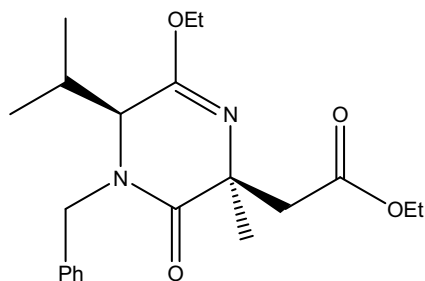


Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **9**, con bromoacetato di etile

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.98 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.08 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.24 (t, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.28 (t, 3H, $J=7.0$ Hz); 2.26 (m, 1H); 2.95(dd, 1H, $J=6.3, 15.9$ Hz); 3.08 (dd, 1H, $J=5.7, 15.9$ Hz); 3.72 (dd, 1H, $J=1.8, 4.5$ Hz); 3.97 (d, 1H, $J=15.0$ Hz); 4.18 (m, 4H); 4.48 (m, 1H); 5.51(d, 1H, $J=15.0$ Hz); 7.31(m, 5ArH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 13.7, 13.8, 17.3, 19.6, 31.2, 38.7, 47.0, 55.1, 59.7, 60.9, 61.9, 127.2, 127.5, 128.1, 128.3, 135.8, 159.5, 169.1, 171.1

Estere etilico dell'acido-(2S,5S)-(-4-benzil-6-etossi-5-isopropil-2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetraidropirazin-2-il)-acetico (45)

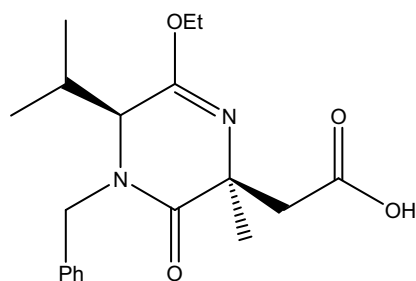


Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **9**, partendo da **44**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.95 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.08 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.25 (m, 6H); 1.58 (s, 3H); 2.23 (m, 1H); 2.82 (bs, 2H); 3.75 (d, 1H, J=2.2 Hz); 4.01(d, 1H, J=15.0 Hz); 4.16 (m, 4H); 5.46 (d, 1H, J=15.0 Hz); 7.30 (m, 5ArH)

¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 13.5, 13.7, 16.2, 20.1, 29.3, 29.4, 45.1, 46.3, 58.6, 59.5, 60.3, 61.0, 127.0, 127.4, 128.2, 135.9, 155.7, 169.7, 171.0

Acido-(2S,5S)-(-4-benzil-6-etossi-5-isopropil-2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetraidropirazin-2-il)-acetico (46)

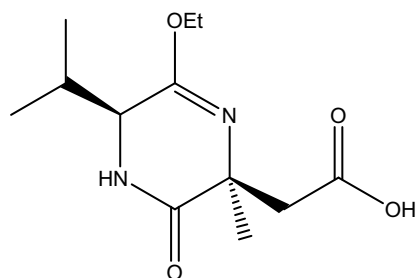


Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **18**, partendo da **45**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.89 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.10 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.31 (t, 3H, J=7.0 Hz); 1.60 (s, 3H); 2.29 (m, 1H); 2.76 (d, 1H, J=15.6 Hz); 3.14 (d, 1H, J=15.6 Hz); 3.84 (m, 1H); 3.94 (d, 1H, J=15.0 Hz); 4.13 (m, 2H); 5.52 (d, 1H, J=15.0 Hz); 7.30 (m, 5ArH)

¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 13.6, 16.3, 20.1, 29.3, 29.5, 45.1, 46.6, 58.1, 61.0, 61.3, 127.6, 127.8, 128.6, 135.3, 156.9, 171.3, 173.2, 175.9

Acido-(2S,5S)-(6-etossi-5-isopropil-2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetraidropirazin-2-il)-acetico (47)



Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2a**, partendo da **46**

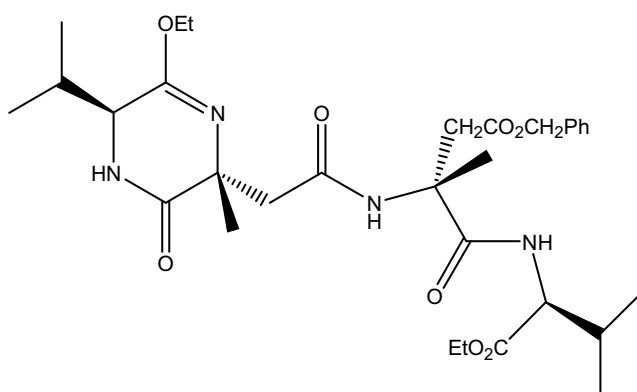
¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.87 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.05 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.32 (t, 3H, J=7.0 Hz); 1.48 (s, 3H); 2.38 (m, 1H); 2.87 (qAB, 2H, J=15.9 Hz); 4.05 (m, 1H); 4.16 (q, 2H, J=7.0 Hz); 7.15 (bs, 1H)

¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 13.8, 15.9, 18.1, 27.9, 30.3, 44.6, 57.9, 61.7, 157.7, 174.1, 174.7

Reazione di Coupilg

1 mmol dello starting in 7 mmol di THF, è stata trattata, a ricadere, con 1.1 mmol di **(41)** in presenza di 1.1 mmol di piridina, per 40 ore seguendo la reazione su TLC.

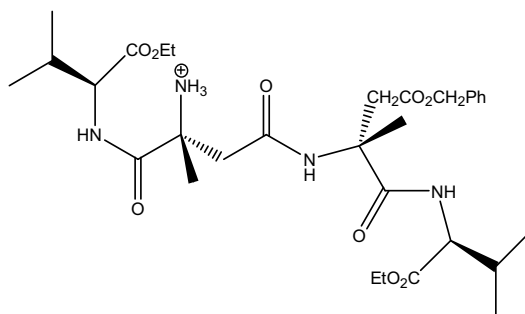
(2R,5S,2'S,5'R)-(6-etossi-5-isopropil-2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetraidropirazin-2-il)-8'-[3',6'-dianza-4',7'-dioxo-2-isopropil-5'-metil-5'-(estere benzilico dell'acido acetico)-ottanoato d'etile
(48)



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.90 (m, 12H); 1.25 (m, 6H); 1.44 (s, 3H); 1.61 (s, 3H); 2.20 (m, 2H); 2.69 (qAB, 2H, $J=14.6$ Hz); 3.12 (qAB, 2H, $J=16.6$ Hz); 4.15 (m, 5H); 4.43 (dd, 1H, $J=5.1, 7.8$ Hz); 5.10 (s, 2H); 6.34 (bs, 1H); 7.16 (bs, 1H); 7.35 (d, 1H, $J=7.8$ Hz); 7.37 (m, 5ArH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 14.1, 14.2, 16.2, 17.8, 18.4, 18.9, 21.0, 23.4, 28.7, 30.7, 31.0, 40.0, 48.1, 57.7, 58.3, 58.7, 60.3, 61.0, 66.4, 128.1, 128.2, 128.5, 135.5, 151.0, 170.4, 170.9, 171.9, 172.9, 173.5

Tetrapeptide [(OEt)-Val-(2R)-metil-Asp-(2R)-metil-Asp(OBn)-Val]-HCl (49)

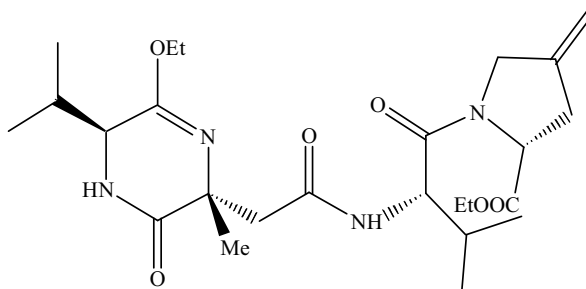


Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2b**, partendo da **48**

¹H-NMR (CD₃OD), δ: 0.93 (d, 3H, J=7.0 Hz); 0.94 (d, 3H, J=7.0 Hz); 0.98 (d, 3H, J=7.0 Hz); 0.99 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.28 (t, 6H, J=7.0 Hz); 1.62 (s, 3H); 1.65 (s, 3H); 2.20 (m, 2H); 2.98 (qAB, 2H, J=16.4 Hz); 3.22 (qAB, 2H, J=17.8 Hz); 4.22 (m, 6H); 5.16 (s, 2H); 7.37 (m, 5ArH)

¹³C-NMR (CD₃OD), δ: 14.8, 19.1, 19.4, 19.8, 22.6, 24.4, 31.7, 32.2, 40.4, 41.9, 59.8, 59.9, 60.0, 60.5, 62.6, 62.7, 67.9, 129.6, 129.7, 129.9, 137.6, 170.7, 172.1, 172.2, 173.0, 173.6, 175.1

Estere etilico dell'acido-1-{2(*S*)-[2-(6-Etossi-5(*S*)-isopropil-2(*R*)-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetraidropirazin-2-il)-acetilamino]-3-metil-butiril}-4-metilene-pirrolidino-2(*R*)-carbossilico (50)

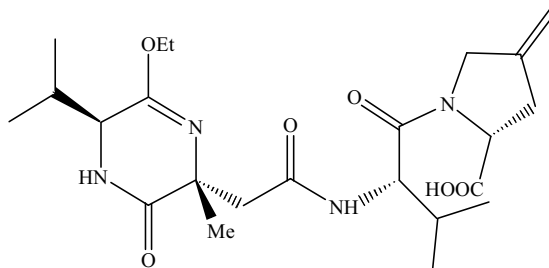


Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **48** partendo da **16a** impiegando l'estere attivato **41**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.89 (d, 3H, J=6.9 Hz); 0.91 (d, 3H, J=6.9 Hz); 0.94 (d, 3H, J=6.9 Hz); 1.01 (d, 3H, J=6.9 Hz); 1.29 (m, 6H); 1.48 (s, 3H); 2.0 (m, 1H); 2.29 (m, 1H); 2.54 (d, 1H, J=14.1 Hz); 2.68 (m, 1H); 2.96 (m, 1H); 3.06 (m, 1H, J=14.1 Hz); 4.05 (m, 1H); 4.18 (m, 2H); 4.26 (d, 1H, J=14.1 Hz); 4.36 (d, 1H, J=14.1 Hz); 4.62 (m, 1H); 5.09 (m, 2H); 6.01 (s, 1H); 6.72 (d, 1H, J=8.1 Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 13.9, 14.0, 16.1, 17.6, 18.2, 19.2, 28.1, 30.7, 31.4, 35.2, 47.2, 51.1, 54.9, 58.4, 58.6, 61.0, 61.2, 108.8, 141.8, 157.2, 169.7, 170.6, 171.0, 173.3.

Acido-1-[2(*S*)-[2-(6-Etossi-5(*S*)-isopropil-2(*R*)-metill-3-oxo-2,3,4,5-tetraidro-pirazin-2-il)-acetilamino]-3-metill-butiril]-4-metilene-pirrolidino-2(*R*)-carbossilico (51)



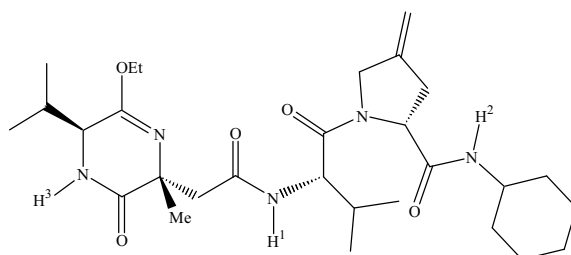
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **18**, partendo da **50**

¹H NMR (CD₃OD) δ: 0.93 (d, 3H, J=6.9 Hz); 0.94 (d, 3H, J=6.9 Hz); 0.96 (d, 3H, J=6.9 Hz); 1.04 (d, 3H, J=6.9 Hz); 1.29 (t, 3H, J=6.9 Hz); 1.43 (s, 3H); 1.54 (s, 3H); 2.03 (m, 1H); 2.5 (m, 1H); 2.63 (d, 2H, J=15.0 Hz); 2.92 (d, 1H, J=15.0 Hz); 2.98 (d, 1H, J=15.0 Hz); 4.02 (d, 1H, J=3.3 Hz); 4.05-4.25 (m, 2H); 4.35 (dd, 1H, J=1.5, 13.8 Hz); 4.44 (d, 1H, J=8.4 Hz); 4.52 (d, 1H, J=13.8 Hz); 5.25 (m, 2H).

¹³C NMR (CD₃OD) δ: 14.9, 17.5, 18.9, 19.0, 19.7, 21.8, 29.4, 32.3, 32.5, 46.0, 53.7, 57.2, 59.8, 59.9, 62.5, 67.5, 109.4, 143.6, 159.4, 171.5, 172.4, 176.1, 176.3.

[α]_D: -16,9 (c: 0.9 CHCl₃)

Cicloesil-amide dell'acido-1-[2(*S*)-[2-(6-Etossi-5(*S*)-isopropil-2(*R*)-metill-3-oxo-2,3,4,5-tetraidro-pirazin-2-il)-acetilamino]-3-metill-butiril]-4-metilene-pirrolidino-2(*R*)-carbossilico (52)



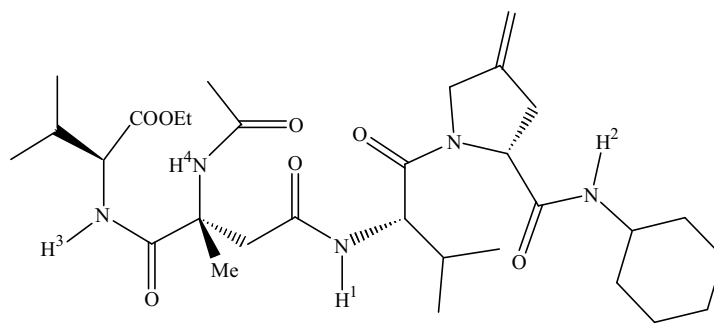
Prodotto ottenuto da **51**, impiegando cicloesilammina in presenza di DMTMM

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.90 (d,3H,J=6.8); 0.97 (d,3H,J=6.8); 0.99 (d,3H,J=6.8); 1.01 (d,3H,J=6.8); 1.1-1.9 (m,10H); 1.33 (t,3H,J=7.2); 1.5 (s,3H); 2.02 (m, 1H); 2.25 (m,1H); 2.69 (d,1H,J=14.6); 2.75 (m,1H); 2.86 (d,1H,J=14.8); 2.95 (d,1H,J=15); 3.67 (m,1H); 4.01 (m,1H); 4.05-4.35 (m,4H); 4.42 (d,1H,J=14.2); 4.7 (d,1H,J=8.8); 5.08 (m,2H); 6.14 (s,1H); 6.67 (d,1H,J=8.6); 7.38 (d,1H,J=7.2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 14.1, 16.5, 18.4, 18.6, 19.2, 24.2, 24.9, 25.4, 27.9, 29.7, 30.5, 30.9, 31.2, 32.5, 35.6, 47.0, 48.7, 51.4, 56.9, 58.8, 60.0, 61.6, 109.0, 142.1, 157.7, 169.7, 171.3, 173.2.

$[\alpha]_{\text{D}}$: +41.0 (c: 0.4, CHCl_3).

**1-[(1-carbonil-2(*S*)-isopropil-3,8-diaza-4,7-dioxo-6(*R*)-*N*-acetamido-6-metil-9(*S*)-isopropil)etil
decanoato]-4-metilen-2(*R*)-cicloesilcarbamoilpirrolidina cloridrato (53)**



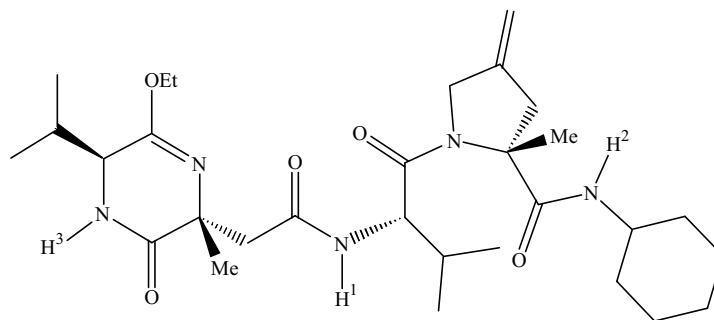
Prodotto ottenuto da 52

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.9-1.05 (m, 12H); 1.29 (t, 3H, J=7.2 Hz); 1.71 (s, 3H); 2.07 (s, 3H); 1.05-2.0 (m, 10H); 2.08 (m, 1H); 2.27 (m, 1H); 2.63 (d, 1H, J=14.2 Hz); 2.83 (m, 1H); 2.96 (d, 1H, J= 14.2 Hz); 3.13 (d, 1H, J=14.2 Hz); 3.75 (m, 1H); 4.18-4.38 (m, 4H); 4.43 (m, 2H); 4.73 (m, 1H); 5.09 (m, 2H); 6.75 (d, 1H, J=8.4 Hz); 7.07 (s, 1H); 7.13 (d, 1H, J=6.3 Hz); 7.88 (d, 1H, J=8,7 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 14.1, 17.7, 18.4, 19.0, 19.3, 23.6, 23.8, 24.9, 25.4, 29.9, 30.9, 32.6, 32.8, 35.8, 42.9, 48.5, 51.3, 57.4, 57.7, 59.2, 60.0, 61.1, 108.8, 142.0,1, 169.6, 171.0, 171.1, 171.7, 171.8, 173.7.

$[\alpha]_{\text{D}}$: +75.7 (c 0.5 CHCl_3).

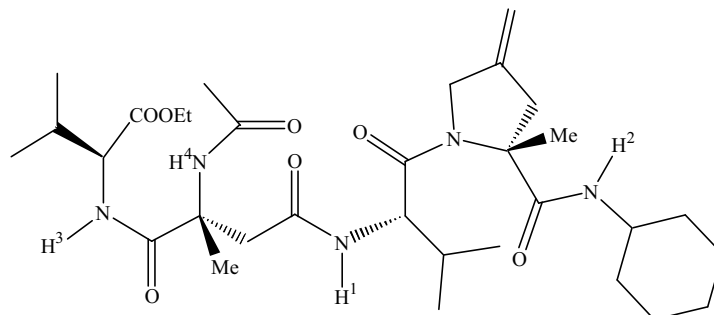
Cicloesil-amide dell'acido-1-{2(*S*)-[2-(6-Etossi-5(*S*)-isopropil-2(*R*)-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetraidro-pirazin-2-il)-acetilamino]-3-metil-butiril}-2(*R*)-metil-4-metilen-pirrolidino-2-carbossilico (54)



¹H-NMR (CDCl₃), δ : 0.94 (d, 3H, J=6.8 Hz); 1.02 (m, 9H); 1.3 (t, 3H, J=7.0 Hz); 1.5 (s, 3H); 1.7 (s, 3H); 1.1-1.9 (m, 10H); 2.0 (m, 1H); 2.15 (m, 1H); 2.52 (d, 1H, J=15.0 Hz); 2.69 (d, 1H, J=14.6 Hz); 2.86 (d, 1H, J=14.6 Hz); 3.02 (d, 1H, J=15.0 Hz); 3.65 (m, 1H); 4.0-4.4 (m, 5H); 4.55 (d, 1H, J=13.5 Hz); 5.02 (m, 2H); 6.02(s, 1H); 6.44 (d, 1H, J=8.0 Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ : 14.0, 16.4, 18.4, 18.8, 18.9, 21.9, 24.9, 25.0, 25.5, 27.7, 30.8, 31.2, 32.6, 46.2, 46.7, 48.6, 53.2, 57.3, 58.6, 61.5, 68.4, 108.4, 141.1, 157.7, 169.0, 171.3, 171.8, 173.1.

**1-[(1-carbonil-2(*S*)-isopropil-3,8-diaza-4,7-dioxo-6(*R*)-*N*-acetamido-6-metil-9(*S*)-isopropil)etil
decanoato]-2(*R*)-metili-4-metilen-2(*R*)-cicloesilcarbamoilpirrolidina cloridrato (55)**

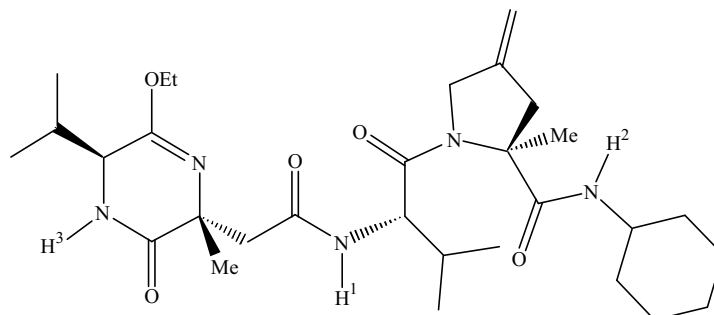


Prodotto ottenuto da **54**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.92 (d, 3H, J=6.9 Hz); 0.96 (d, 3H, J=6.9 Hz); 0.98 (d, 6H, J=6.6 Hz); 1.27 (t, 3H, J=7.2 Hz); 1.64 (s, 3H); 1.68 (s, 3H); 1.1-1.9 (m, 10H); 2.02 (m, 1H); 2.23 (m, 1H); 2.53 (d, 1H, J=15.6 Hz); 2.64 (d, 1H, J=14.4 Hz); 2.97 (m, 2H); 3.7 (m, 1H); 4.16 (m, 3H); 4.27 (d, 1H, J=13.8 Hz); 4.4 (m, 1H); 4.57 (d, 1H, J=13.8 Hz); 5.04 (m, 2H); 6.54 (d, 1H, J=8.1 Hz); 7.24 (d, 1H, J=6.6 Hz); 7.46 (s, 1H); 7.86 (d, 1H, J=8.1 Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 14.1, 17.6, 18.5, 18.9, 19.0, 21.7, 23.9, 24.9, 25.5, 29.9, 30.8, 32.6, 32.7, 43.4, 46.2, 48.6, 53.1, 57.6, 57.8, 59.5, 61.1, 65.8, 68.4, 108.6, 140.9, 170.7, 171.2, 171.6, 171.7, 172.0, 173.9.

Cicloesil-amide dell'acido-1-[2(*S*)-[2-(6-Etossi-5(*S*)-isopropil-2(*R*)-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetraidro-pirazin-2-il)-acetilamino]-3-metil-butiril]-2(*S*)-metil-4-metilen-pirrolidino-2-carbossilico (56)

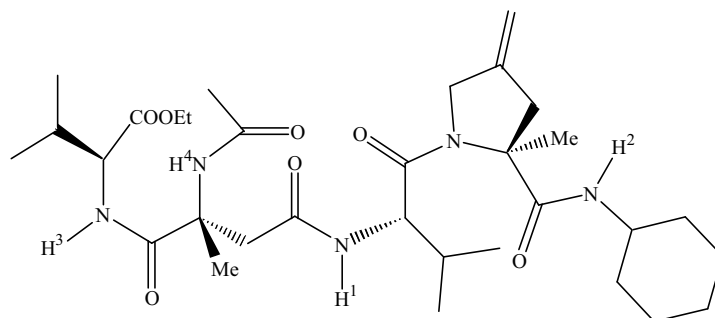


¹H-NMR (CDCl₃), δ : (miscela 4:1 di conformeri A/B) 0.9 (d, 3H, J=6.9 Hz); 0.93 (d, 3H, J=6.9 Hz); 0.99 (d, 3H, J=6.6 Hz); 1.02 (d, 3H, J=6.6 Hz); 1.16-1.95 (m, 10H); 1.3 (A) (t, 3H, J=6.9 Hz); 1.31 (B) (t, 3H, J=6.9 Hz); 1.46 (s, 3H); 1.6 (s, 3H); 2.01 (m, 1H); 2.3 (m, 1H); 2.4 (A) (dd, 1H, J=1.2, 15.3 Hz); 2.55 (A) (d, 1H, J=15.0 Hz); 2.7(B) (d, 1H, J=15.0 Hz); 2.87(B) (d, 1H, J=15.0 Hz); 3.07 (A) (d, 1H, J=14.7 Hz); 3.19 (A) (d, 1H, J=15.3 Hz); 3.74 (m, 1H); 4.02-4.30 (m, 3H); 4.24 (d, 1H, J=13.5 Hz); 4.45 (d, 1H, J=13.5 Hz); 4.53 (dd, 1H, J=6.9, 8.7 Hz); 5.05 (m, 2H); 5.92 (A) (s, 1H); 6.03 (B) (s, 1H); 6.44 (A) (d, 1H, J=7.8 Hz); 6.59 (B) (d, 1H, J=7.8 Hz); 6.7 (A) (d, 1H, J=9.3 Hz); 7.9 (B) (d, 1H, J=9.3 Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ : 14.1, 16.2, 17.6, 18.4, 19.3, 21.6, 24.7, 25.5, 28.5, 30.7, 31.2, 32.7, 32.8, 45.0, 47.3, 48.3, 52.9, 55.5, 58.6, 58.8, 61.4, 68.3, 108.5, 141.2, 157.4, 170.0, 171.2, 171.7, 173.6.

$[\alpha]_D$: -34.3 (c 0.7, CHCl₃)

**1-[(1-carbonil-2(*S*)-isopropil-3,8-diaza-4,7-dioxo-6(*R*)-*N*-acetamido-6-metil-9(*S*)-isopropil)etil
decanoato]-2(*S*)-metili-4-metilen-2(*R*)-cicloesilcarbamoilpirrolidina cloridrato (57)**



prodotto ottenuto da **56**

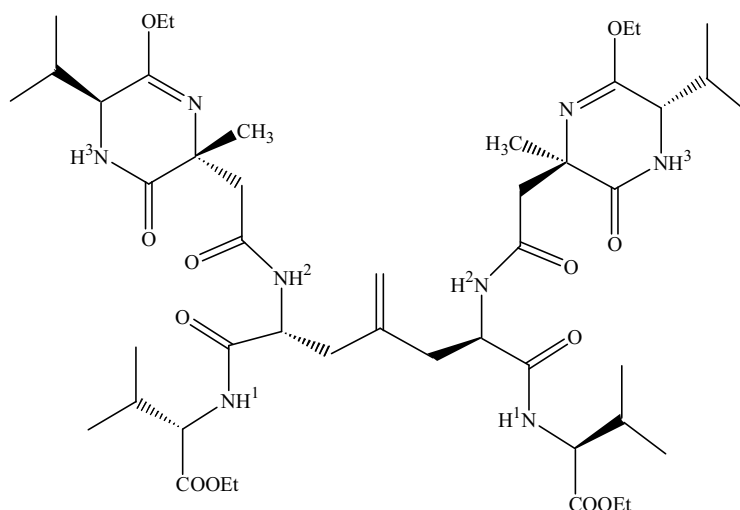
¹H-NMR (CDCl₃), δ: (miscela 4:1 di conformeri A/B) 0.96 (d, 3H, J=6.6 Hz); 0.98 (d, 3H, J=6.6 Hz); 1.0 (d, 3H, J=6.6 Hz); 1.04 (d, 3H, J=6.6 Hz); 1.1-2.0 (m, 10H); 1.29 (t, 3H, J=6.9 Hz); 1.62 (s, 3H); 1.67 (s, 3H); 2.04 (s, 3H), 2.05 (m, 1H); 2.22 (m, 1H); 2.41 (A) (d, 1H, J=14.7 Hz); 2.66 (A) (d, 1H, J=14.4 Hz); 3.04 (A) (d, 1H, J=14.4 Hz); 3.16 (B) (d, 1H, J=14.4 Hz); 3.23 (A) (d, 1H, J=15.3 Hz); 3.73 (m, 1H); 4.1-4.6 (m, 6H); 5.08 (m, 2H); 6.5 (A) (d, 1H, J=8.1 Hz); 6.53 (B) (d, 1H, J=8.1 Hz); 6.87 (B) (d, 1H, J=9.0 Hz); 6.96 (A) (d, 1H, J=8.1 Hz); 7.36 (B) (s, 1H); 7.39 (A) (s, 1H); 7.98 (A) (d, 1H, J=8.7 Hz); 8.26 (B) (d, 1H, J=7.8 Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 14.1, 17.7, 18.1, 19.0, 19.3, 21.4, 22.9, 24.0, 24.7, 25.5, 30.5, 30.8, 32.7, 32.8, 42.3, 44.9, 48.4, 52.9, 56.8, 57.8, 58.7, 61.0, 68.4, 108.4, 141.4, 170.6, 170.8, 171.1, 171.6, 171.8, 173.5.

Metodo generale per la formazione degli pseudoeptapeptidi

A 2 mmol dello starting, disciolto in 15 mL di THF anidro, sono state aggiunte 4 mmol di **40**. Dopo 10 min sono state addizionate alla miscela di reazione 4.8 mmol di DMTMM e il tutto è stato lasciato in agitazione per 12 ore. La soluzione è stata filtrata, diluita con acetato d'etile e lavata prima con una soluzione 2N di NaOH e poi con una soluzione di 0.5N HCl. Dopo evaporazione sotto vuoto, il residuo è stato purificato con colonna cromatografica su gel di silice eluita con una soluzione di cicloesano/acetato d'etile

Pseudoeptapeptide (58)



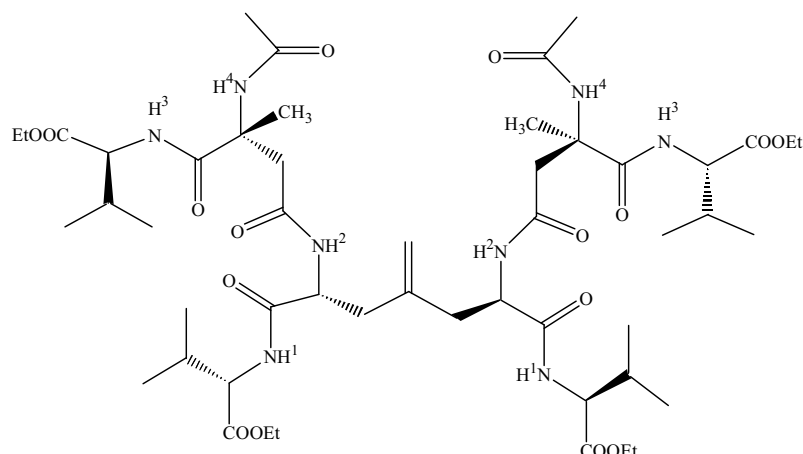
Reazione condotta su **2c**

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.8-1.1 (m,24H); 1.29 (t,12H,J=7Hz); 1.5 (s,6H); 2-2.5 (m,8H); 2.57 (d,2H,J=14.2Hz); 3.24 (d,2H,J=14.2Hz); 4.03 (m,2H); 4.18 (m,8H); 4.75 (dd,2H,J=5.2, 8.8Hz); 4.67 (m,2H); 4.82 (bs,2H); 7.47 (s,2H); 7.52 (d,2H,J=8.8Hz); 7.74 (d,2H,J=8.8z).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 14.1, 16.2, 17.8, 18.4, 19.0, 29.5, 30.6, 30.9, 39.0, 47.2, 52.1, 57.1, 58.7, 59.0, 61.3, 113.0, 140.1, 156.7, 170.4, 172.7, 172.8, 174.0.

$[\alpha]_D^{25}$: -28 (c 2.1, CHCl_3).

Pseudopeptide (59)



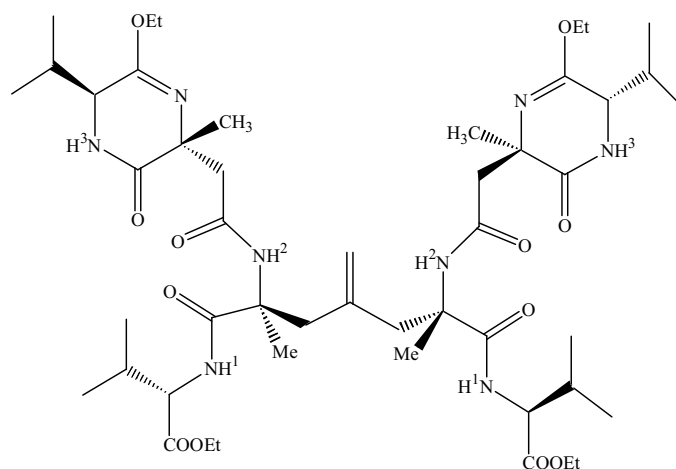
Prodotto ottenuto partendo da **60** dopo idrolisi acida (stessa procedura di **2b**) e successiva acilazione (stessa procedura di **2d**)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.95 (m,24H); 1.29 (t,12H,J=6.6); 1.64 (s,6H); 2.06 (s,6H); 2.22 (m,4H); 2.48 (dd,2H,J=8, 15.4Hz); 2.63 (dd,2H,J=5.6, 15.4Hz); 2.72 (d,2H,J=14.2Hz); 3.12 (d,2H,J=14.2Hz); 4.2 (m,8H); 4.45 (dd,2H,J=4.8, 8.4Hz); 4.51 (dd,2H,J=5, 8.8Hz); 4.71 (m,2H); 4.88 (bs,2H); 7.22 (d,2H,J=8.8Hz); 7.54 (d,2H,J=7.6Hz); 7.68 (s,2H); 7.95 (d,2H,J=8.4Hz).

¹³C NMR (CDCl₃) δ : 14.1, 17.6, 17.7, 18.8, 23.1, 23.8, 30.9, 31, 37.8, 41.5, 51.2, 57.3, 57.5, 59, 61.1, 61.2, 116.1, 139.8, 171.2, 171.3, 171.6, 171.7, 171.8, 173.6.

[α]_D :+67 (c 0.7, CHCl₃).

Pseudopeptide (60)



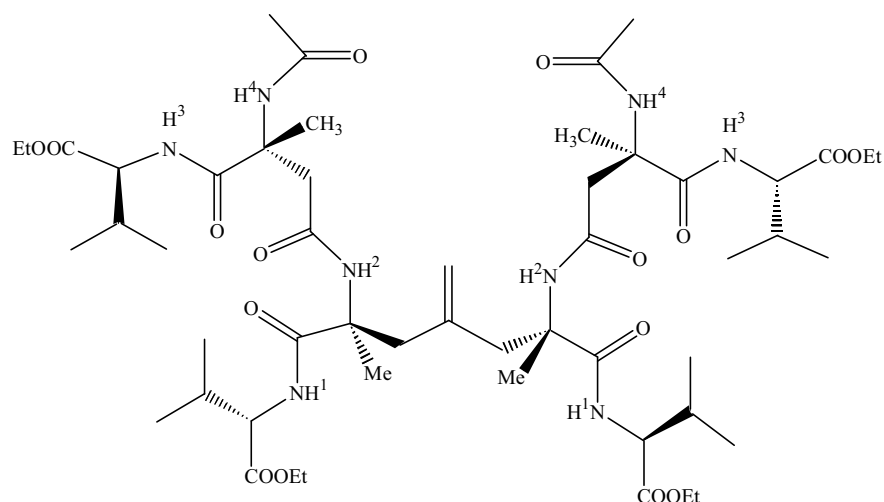
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **58** partendo da **6c**

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (d,6H,J=6.6Hz); 0.9 (d,6H,J=6.6Hz); 0.96 (d,6H,J=6.6Hz); 1.04 (d,6H,J=6.6Hz); 1.29 (t,6H,J=6.9Hz); 1.32 (t,6H,J=6.9Hz); 1.42 (s,6H); 1.66 (s,6H); 2.28 (m,4H); 2.29 (d,2H,J=14.7Hz); 2.5 (d,2H,J=14.7Hz); 3.03 (d,4H,J=14.7Hz); 4.05 (m,2H); 4.2 (m,8H); 4.77 (bs,2H); 4.8 (dd,2H,J=5.1, 9Hz); 6.34 (s,2H); 7.08 (s,2H); 7.79 (d,2H,J=9Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 14, 14.1, 16.3, 17.3, 18.4, 19, 24, 29.6, 30.6, 31.3, 39.5, 40, 56.9, 58.4, 58.8, 60.3, 61.1, 61.6, 120.9, 137.6, 157.6, 169.1, 173.5, 173.9, 174.

$[\alpha]_{\text{D}}$:-10.6 (c 1.5, CHCl_3).

Pseudopeptide (61)



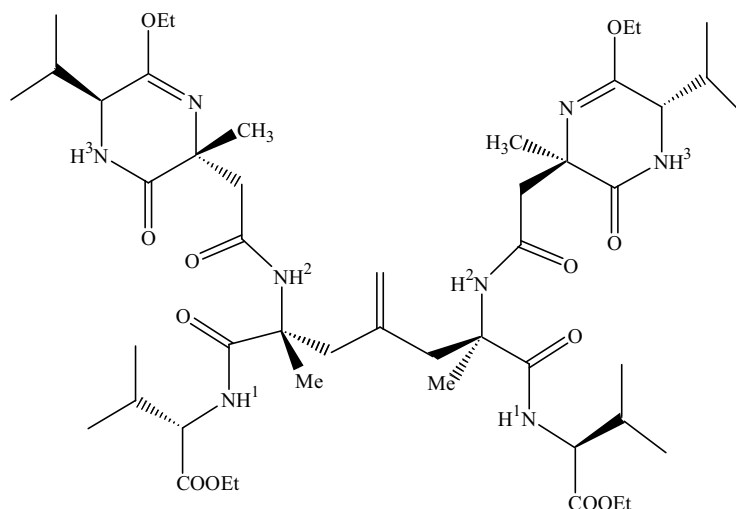
Prodotto ottenuto partendo da **60** dopo idrolisi acida (stessa procedura di **2b**) e successiva acilazione (stessa procedura di **2d**)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98 (m,24H); 1.29 (t,6H,J=6.9Hz); 1.35 (t,6H,J=7.2Hz); 1.71 (s,6H); 1.72 (s,6H); 2.04 (s,6H); 2.15 (m,4H); 2.31 (d,2H,J=14.6Hz); 2.51 (d,2H,J=14.8Hz); 3.7 (d,2H,J=14.8Hz); 3.72 (d,2H,J=14.6Hz); 4.2 (m,8H); 4.43 (dd,2H,J=4.5, 8.1Hz); 4.8 (bs,2H); 4.85 (dd,2H,J=3.9, 9.6 Hz); 7.4 (s,2H); 7.76 (s,2H); 8 (d,2H,J=9.6Hz); 8.5 (d,2H,J=8.1Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 14, 14.1, 17.4, 19.1, 19.2, 22.8, 23.7, 24.2, 30.8, 31.2, 39.7, 42.9, 57.3, 57.7, 58.8, 60.5, 60.9, 61.9, 120.3, 138, 170, 170.6, 171.6, 173.5, 173.8.

$[\alpha]_{\text{D}}$:+36.2 (c 0.6, CHCl_3).

Pseudopeptide (62)



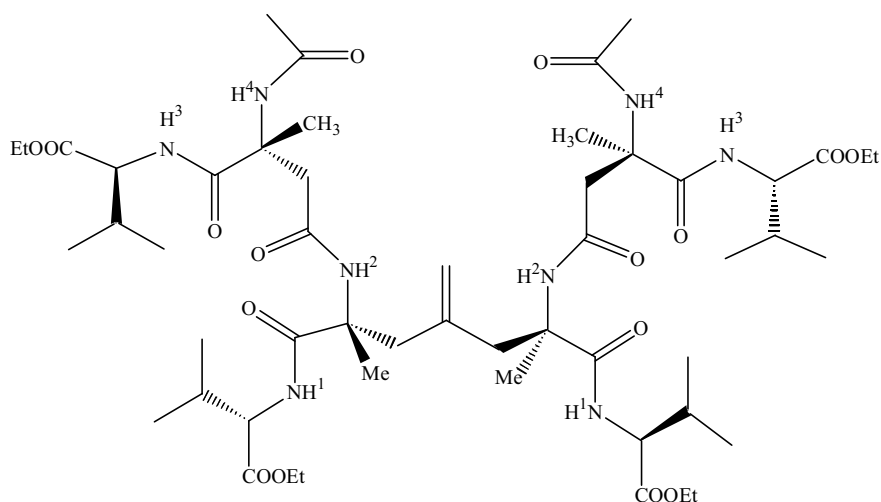
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **58** partendo da **11c**

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1 (m, 24H); 1.29 (t, 12H, $J=6.6\text{Hz}$); 1.46 (s, 6H); 1.56 (s, 6H); 2.16 (m, 2H); 2.3 (m, 2H); 2.54 (d, 2H, $J=13.8\text{Hz}$); 2.55 (q_{AB}, 2H, $J=13.8, 4\text{Hz}$); 3.14 (d, 2H, $J=13.8\text{Hz}$); 3.14 (d, 2H, $J=13.8\text{Hz}$); 4.05 (m, 2H); 4.18 (m, 8H); 4.45 (dd, 2H, $J=5.4, 7.8\text{Hz}$); 4.96 (bs, 2H); 6.89 (s, 2H); 6.96 (s, 2H); 7.59 (d, 2H, $J=7.8\text{Hz}$).

$^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 13.9, 14.0, 16.4, 17.9, 18.2, 18.9, 22.8, 29.0, 30.6, 30.8, 43.9, 48.2, 57.7, 58.7, 58.9, 59.7, 60.9, 61.3, 120.5, 138.9, 157.0, 170.3, 172.4, 173.9, 174.3.

$[\alpha]_{\text{D}}$: +10.2 (c 1, CHCl_3).

Pseudopeptide (63)



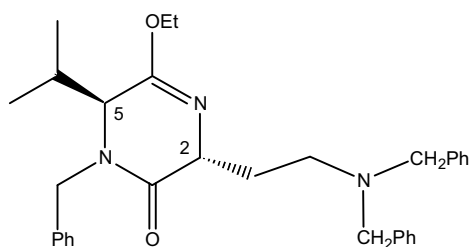
Prodotto ottenuto partendo da **62** dopo idrolisi acida (stessa procedura di **2b**) e successiva acilazione (stessa procedura di **2d**)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98 (m,24H); 1.29 (t,12H,J=7); 1.58 (s,6H); 1.68 (s,6H); 2.05 (s,6H); 2.1 (m,4H); 2.5 (d,2H,J=14.2Hz); 2.57 (d,2H,J=13.6Hz); 2.83 (d,2H,J=14.2Hz); 3.04 (d,2H,J=13.6 Hz); 4.2 (m,8H); 4.42 (dd,2H,J=4.8, 8.4Hz); 4.53 (dd,2H,J=5.2, 8.4Hz); **5.02** (bs,2H); 7.45 (s,2H); 7.58 (s,2H); 7.63 (d,2H,J=8.4Hz); 7.99 (d,2H,J=8.4Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 14, 17.7, 18.9, 23.5, 23.9, 30.8, 31.2, 43.1, 57.3, 57.7, 59.1, 60.1, 60.9, 121.4, 139.9, 171, 171.3, 171.7, 172.1, 173.5, 173.7.

$[\alpha]_{\text{D}}$:+15.8 (c: 0.4, CHCl_3).

(2R,5S)-4-Benzil-2-(3-dibenzilamminoetil)-6-etossi-5-isopropil-3-oxo-2,3,4,5-tetraidropirazina (64a)



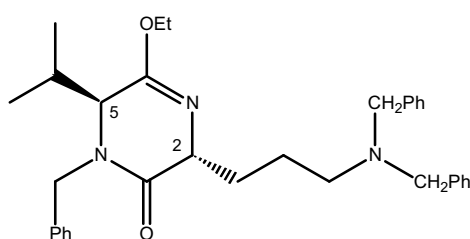
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **9** impiegando lo iodo-derivato **68a**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.92 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.03 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.12(t, 3H, J=7.0 Hz); 1.90 (m, 1H); 2.20 (m, 2H); 2.40-2.83 (m, 3H); 3.45-3.85 (m, 7H); 3.91(d, 1H,J=15.0 Hz); 4.10 (m, 1H); 5.46 (d, 1H, J=15.0 Hz); 7.10-7.45 (m, 15 ArH).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 14.3, 17.9, 20.3, 31.1, 31.7, 47.7, 49.6, 56.0, 58.4, 61.2, 62.1, 126.7, 127.4, 128.1, 128.2, 128.3, 128.5, 128.9,129.1, 136.6, 140.2, 159.1,171.0 .

[α]_D : +39.8 (C = 0.98; CHCl₃).

(2R,5S)-4-Benzil-2-(3-dibenzilamminopropil)-6-etossi-5-isopropil-3-oxo-2,3,4,5-tetraidropirazina (64b)



Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **9** impiegando lo iodo-derivato **68b**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.92 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.06 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.24 (t, 3H, J=7.2 Hz); 1.60 (m, 2H); 1.90 (m, 1H); 2.09 (m, 1H); 2.22 (m, 1H); 2.50 (t, 2H, J=7.2); 3.58 (s, 4H); 3.70 (dd, 1H, J=1.8, 3.9 Hz); 3.91 (d, 1H, J=15 Hz); 4.05 (m, 3H); 5.50 (d, 1H, J=15 Hz); 7.20-7.50 (m, 15ArH).

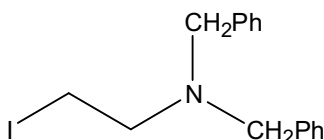
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 14.0; 17.3; 19.8; 22.2; 31.2; 31.4; 47.1; 52.9; 57.3; 57.9; 60.8; 61.7; 126.4; 127.3; 127.6; 127.8; 128.5; 128.6; 136.3; 139.7; 158.7; 170.1 .

$[\alpha]_{\text{D}}$: +41.0 (C = 0.91; CHCl_3).

Metodo generale per la formazione dello Iodo-derivato

50 mmol di amminolo solubilizzati in 100mL di acetone sono state trattate con 105 mmol di bromuro di benzile in presenza di 100 mmol di K_2CO_3 per circa 12 ore. A reazione ultimata si filtra, si concentra e il grezzo di reazione solubilizzato in DCM è stato trattato a 0°C con 105 mmol di metansolfonilcloruro seguendo la reazione su TLC. Successivamente la reazione è stata diluita con DCM e lavata con acqua acidula. Dopo concentrazione il residuo è stato trattato con 120 mmol di NaI in acetone a riflusso per circa 24-48 ore. Dopo filtrazione e concentrazione lo iodo-derivato è stato purificato su colonna a gel di silice.

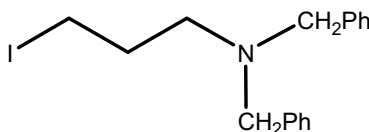
1-Iodo-2-dibenzilammino-propano (68a)



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 2.88 (t, 2H, $J=7.8$ Hz); 3.21 (t, 2H, $J=7.8$ Hz); 3.68 (s, 4H); 7.23-7.51 (m, 10ArH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 4.03, 26.7, 55.7, 57.7, 126.9, 128.1, 128.6, 138.7.

1-Iodo-3-dibenzilammino-propano (68b)



Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **68a**

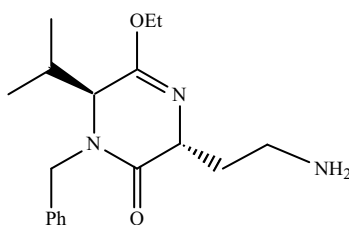
¹H-NMR (CDCl₃), δ: 2.04 (m, 2H); 2.56 (t, 2H, J=6.6 Hz); 3.20 (t, 2H, J=7.0 Hz); 3.60 (s, 4H); 7.25-7.40 (m, 10ArH).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 4.3; 31.4; 53.6, 58.4; 126.8; 128.1; 128.7; 139.3.

Metodo generale di idrogenolisi

A 10 mmoli (5.11 g) di starting, sciolto in 20 ml di CH₃OH, sono aggiunti 500 mg di Pd(OH)₂ e idrogenati a 50 PSI in un idrogenatore di Parr per 24 ore. A reazione ultimata si filtra il catalizzatore e si concentra sotto vuoto

(2R,5S)-4-benzil-2-(2-amminoetil)-6-etossi-5-isopropil-3-oxo-2,3,4,5-tetraidropirazina (69a)

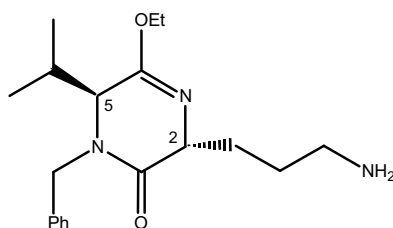


Reazione condotta su **64a**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.96 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.08 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.279(t, 3H, J=7.0 Hz); 2.10 (m, 1H); 2.23 (m, 1H); 2.43 (m, 1H); 3.17 (m, 2H); 3.71 (m, 1H); 3.97 (d, 1H, J=15.0 Hz); 4.10 (m, 4H); 4.41 (bs, 2H); 5.45 (d, 1H, J=15.0 Hz); 7.18-7.43 (m, 5 ArH).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 13.8, 17.5, 19.7, 31.3, 33.7, 38.4, 47.5, 56.6, 61.4, 61.9, 127.3, 127.4, 128.5, 135.7, 159.9, 169.8

(2R,5S)-4-benzil-2-(3-amminopropil)-6-etossi-5-isopropil-3-oxo-2,3,4,5-tetraidropirazina (69b)

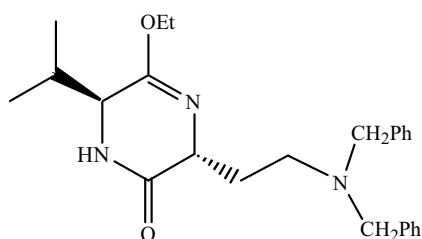


Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **69a** partendo da **64b**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.95 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.07 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.27 (t, 3H, J=7.0 Hz); 1.62 (m, 2H); 1.90-2.35 (m, 5H); 2.79 (t, 2H, J=6.9 Hz); 3.72 (m, 1H); 3.94 (d, 1H, J=15.0 Hz); 4.12 (m, 3H); 5.50 (d, 1H, J=15.0 Hz); 7.18-7.40 (m, 5 ArH).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 13.7; 17.0; 19.5; 31.1; 46.9; 48.8; 53.4; 57.1; 60.6; 60.7; 61.4; 127.3; 127.8; 128.2; 135.8; 158.9; 169.9 .

(2R,5S)-2-(2-dibenzilamminoetil)-6-etossi-5-isopropil-3-oxo-2,3,4,5-tetraidropirazina (70a)



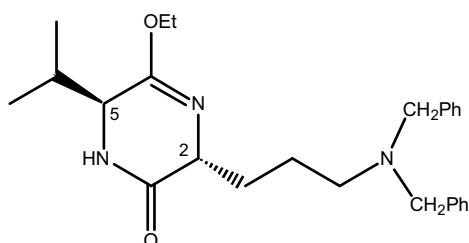
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2a** partendo da **64a**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.86 (d, 3H, J=7.0 Hz); 0.98 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.15 (t, 3H, J=7.2 Hz); 1.93 (m, 1H); 2.06-2.40 (m, 2H); 2.64 (t, 2H, J=7.0 Hz); 3.59 (qAB, 4H, J=13.6 Hz); 3.81 (m, 3H); 4.07 (m, 1H); 5.98 (bs, 1H); 7.17-7.43 (m, 10 ArH).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 14.0, 16.2, 18.1, 30.9, 32.1, 49.2, 55.3, 58.1, 58.2, 60.8, 126.4, 127.8, 128.7, 139.8, 158.2, 172.8

[α]_D : +62.9 (C = 1.1; CHCl₃).

(2R,5S)-2-(3-dibenzilamminopropil)-6-etossi-5-isopropil-3-oxo-2,3,4,5-tetraidropirazina (70b)



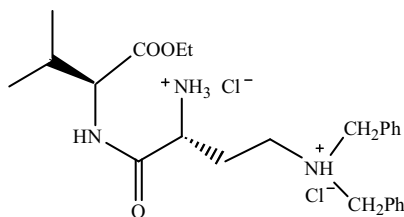
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2a** partendo da **64b**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.86 (d, 3H, J=7.0 Hz); 0.98 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.27 (t, 3H, J=7.2 Hz); 1.45-2.00 (m, 4H); 2.06 (m, 1H); 2.46 (t, 2H, J=7 Hz); 3.57 (s, 4H); 3.81 (m, 1H); 4.10 (m, 3H); 6.04 (bs, 1H); 7.10-7.50 (m, 10 ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 14.0; 16.1; 18.0; 22.1; 31.5; 32.0; 52.9; 57.0; 58.0; 58.1; 60.9; 126.4; 127.9; 128.6; 139.7; 158.3; 172.6 .

$[\alpha]_{\text{D}}$: +47.1 (C = 1.04; CHCl_3)

(2S, 5R)-5-ammino-3-aza-8- (N,N-dibenzilzmmino)-2-isopropil-5-metil-4-oxa-ottanoto di etile cloridrato (71a)



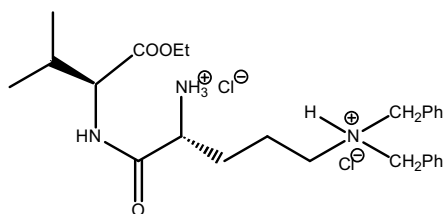
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di 2b partendo da **70b**

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD), δ : 0.87 (d, 3H, J=6.9 Hz); 0.93 (d, 3H, J=6.9 Hz); 1.31 (t, 3H, J=7.2 Hz); 2.09 (m, 1H); 2.50 (m, 2H); 3.20-3.43 (m, 2H); 4.20 (m, 4H); 4.95 (s, 4H); 7.60 (m, 10 ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD), δ : 14.8, 19.2, 19.8, 27.5, 31.7, 52.3, 58.7, 59.8, 59.9, 62.6, 130.6, 131.3, 132.8, 169.3, 172.6

$[\alpha]_{\text{D}}$: -31.4 (C = 1.5; CH_3OH).

Dipeptide [(EtO)Val- δ -N,N-dibenzil-(R)-Ornitina] \cdot 2HCl (71b)



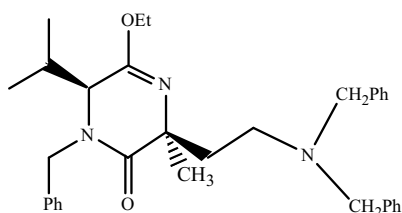
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di 2b partendo da **70b**

¹H-NMR (CD₃OD), δ: 1.00 (d, 3H, J=6.9 Hz); 1.01 (d, 3H, J=6.9 Hz); 1.32 (t, 3H, J=7.05 Hz); 1.75-2.10 (m, 4H); 2.20 (m, 1H); 3.15 (m, 2H); 4.10 (m, 1H); 4.24 (q, 2H, J=7.05 Hz); 7.35 (m, 10 ArH).

¹³C-NMR (CD₃OD), δ: 14.8; 19.0; 19.9; 21.0; 30.2; 31.8; 52.9; 54.0; 58.3; 59.7; 59.8; 62.5, 130.5; 130.8; 131.3; 132.7; 170.4; 172.8;

[α]_D : -22.94 (C = 1.04; CH₃OH).

(2S,5S)- 4-Benzil-2-(2-dibenzilamminoetil)-6-etossi-5-isopropil-2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetraidropirazina (72a)



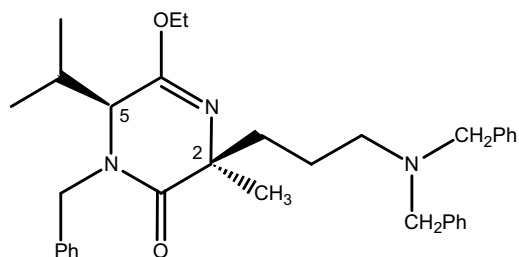
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **9** partendo da **64a**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: : 0.82 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1,05 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.11 (t, 3H, J=7.0 Hz); 1.38 (s, 3H); 2.05 (m, 1H); 2.20 (m, 2H); 2.70 (m, 2H); 3.62 (s, 4H); 3.69 (d, 1H, J=2.4 Hz); 3.77 (m, 2H); 3.94 (d, 1H, J=15.0 Hz); 5.50 (d, 1H, J=15.0 Hz); 7.18-7.45 (m, 15 ArH).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ 14.0, 17.1, 20.6, 26.8, 28.9, 29.9, 38.0, 46.5, 47.9, 58.2, 59.3, 60.5, 60.9, 126.5, 127.5, 128.0, 128.6, 136.3, 139.9, 155.0, 173.0

[α]_D : -1.1 (C = 0.9; CHCl₃).

(2S,5S)- 4-Benzil-2-(3-dibenzilamminopropil)-6-etossi-5-isopropil-2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetraidropirazina(72b)



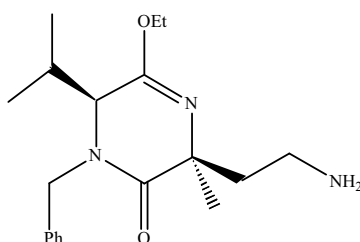
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **9** partendo da **64b**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.86 (d, 3H, J=6.9 Hz); 1.06 (d, 3H, J=6.9 Hz); 1.21 (t, 3H, J=7.2 Hz); 1.38 (s, 3H); 1.60-1.90 (m, 4H); 2.20 (m, 1H); 2.42 (t, 1H, J=6.0 Hz); 3.54 (s, 4H); 3.71 (m, 1H); 3.96 (d, 1H, J=16.5 Hz); 4.05 (m, 2H); 4.48 (d, 1H, J=16.5 Hz); 7.30 (m, 15 ArH).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 13.9; 17.1; 20.5; 21.4; 29.0; 29.7; 38.7; 46.5; 53.3; 57.9; 60.0; 60.4; 60.9; 126.5; 127.3; 127.7; 127.9; 128.5; 136.3; 139.6; 154.9; 173.0.

[α]_D : +5.3 (C = 1.19; CHCl₃).

(2S,5S)-4-Benzil-2-(2-amminoetil)-6-etossi-5-isopropil-2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetraidropirazina (73a)



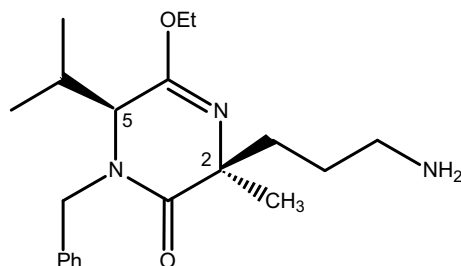
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **69a** partendo da **72a**

¹H-NMR δ(CDCl₃): 0.93(d, 3H, J=7.0Hz); 1.09(d, 3H, J=7.0Hz); 1.26(t, 3H, J=7.0Hz); 1.45(s 3H); 1.93(bs, 2H); 2.00(m, 2H); 2.25(m, 1H); 2.95(m, 2H); 3.75(d, 1H, J=2.4Hz); 3.95(d, 1H, J=15.0Hz); 4.07(m, 2H); 5.50(d, 1H, J=15.0Hz); 7.18-7.42(m, 5ArH).

$^{13}\text{C-NMR } \delta(\text{CDCl}_3)$: 13.7; 16.8; 20.1; 28.9; 29.4; 37.6; 43.7; 46.2; 59.4; 60.2; 60.7; 127.1; 127.5; 128.3; 135.9; 154.9; 172.4.

$[\alpha]_{\text{D}}$: +13,2 (C = 1.16; CHCl_3).

(2S,5S)-4-Benzil-2-(3-amminopropil)-6-etossi-5-isopropil-2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetraidropirazina (73b)



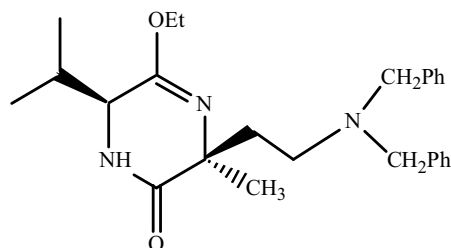
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **69a** partendo da **72b**

$^1\text{H-NMR } (\text{CDCl}_3)$, δ : 0.91 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.08 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.25 (t, 3H, J=7.0 Hz); 1.42 (s, 3H); 1.40-2.00 (m, 6H); 2.20 (m, 1H); 2.73 (t, 3H, J=7.0 Hz); 3.75 (m, 1H); 3.94 (d, 1H, J=15 Hz); 4.10 (m, 2H); 5.50 (d, 1H, J=15 Hz); 7.15-7.40 (m, 5ArH).

$^{13}\text{C-NMR } (\text{CDCl}_3)$, δ : 13.7; 16.7; 20.2; 27.7; 28.9; 29.4; 38.1; 41.9; 46.2; 59.7; 60.2; 60.7; 127.1; 127.5; 128.2; 135.9; 154.8; 172.6.

$[\alpha]_{\text{D}}$: +3.1 (C = 0.86; CHCl_3).

(2S,5S)-2-(2-dibenzilamminoetil)-6-etossi-5-isopropil-2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetraidropirazina (74a)



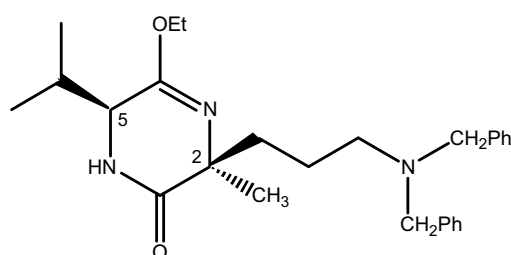
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2a** partendo da **72a**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.72 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 0.96 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.15 (t, 3H, $J=7.2$ Hz); 1.36 (s, 3H); 1.96 (m, 1H); 2.20-2.60 (m, 4H); 3.48 (d, 2H, $J=15.0$ Hz); 3.70 (d, 2H, $J=15.0$ Hz); 3.85 (m, 2H); 3.95 (m, 1H); 5.93 (bs, 1H); 7.17-7.43 (m, 10 ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ 14.0, 16.1, 18.3, 26.8, 28.6, 30.5, 37.8, 48.9, 57.9, 58.1, 59.0, 60.8, 126.5, 127.9, 128.6, 139.8, 155.8, 174.6

$[\alpha]_D$: -16.9 ($C = 1.3$; CHCl_3).

(2S,5S)-2-(3-dibenzilamminopropil)-6-etossi-5-isopropil-2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetraidropirazina (74b)

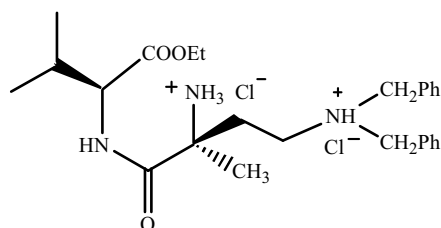


Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2a** partendo da **72b**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.89 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.02 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.28 (t, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.37 (s, 3H); 1.40-1.70 (m, 3H); 1.94 (m, 1H); 2.36 (m, 1H); 2.43 (t, 2H, $J=7.0$ Hz); 3.55 (qAB, 4H, $J=15.3$ Hz); 4.00 (m, 1H); 4.12 (m, 2H); 5.80 (bs, 1H); 7.35 (m, 10ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 14.1; 16.2; 18.3; 22.2; 28.7; 30.5; 38.3; 53.4; 57.9; 59.9; 60.8; 126.5; 127.9; 128.6; 139.7; 156.0; 175.0 .

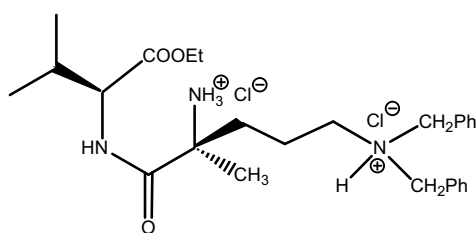
(2S,5S)-5-ammino-3-aza-8-(N,N-dibenzilammino)-2-isopropil-5-metil-4-oxa-ottanoato di etile 75(a)



Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2b** partendo da **74a**

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD), δ : 1.04 (m, 6H); 1.33(t, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.77 (s, 3H); 2.30 (m, 1H), 2.60 (m, 1H); 2.90 (m, 1H) 3.38 (m, 2H); 4.21 (m, 2H); 4.45 (m, 5H); 7.56 (m, 10 ArH)
 $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD), δ : 15.0, 19.8, 19.9, 23.4, 31.2, 32.2, 49.9, 58.1, 58.5, 60.6, 60.7, 62.6, 130.6, 131.2, 132.7, 171.4, 173.2
 $[\alpha]_{\text{D}}$: -2.2 ($C = 0.91$; CH_3OH).

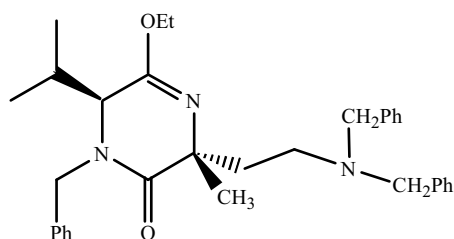
Dipeptide [(EtO)Val- δ -N,N-dibenzil-(S)- α -metil-Ornitina]-2HCl (75b)



Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2b** partendo da **74b**

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD), δ : 1.05 (m, 6H); 1.28 (m, 3H); 1.70 (s, 3H); 1.84-2.25 (m, 4H); 2.30 (m, 1H); 3.14 (t, 2H, $J=7.8$ Hz); 4.10-4.27 (m, 2H); 4.40 (m, 5H); 7.55 (m, 10ArH).
 $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD), δ : 14.9; 19.1; 19.5; 19.9; 23.3; 31.4; 35.4; 58.8; 59.3; 60.5; 61.6; 62.7; 130.8; 130.9; 131.5; 132.8; 172.5; 173.7 .
 $[\alpha]_{\text{D}}$: -8.9 ($C = 0.90$; CH_3OH).

(2R,5S)-4-Benzil-2-(2-dibenzilamminoetil)-6-etossi-5-isopropil-2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetraidropirazina (76a)



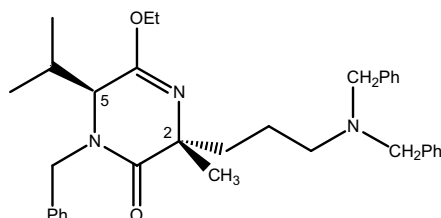
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **9**, condotta su **9** impiegando lo iodo-derivato **68a**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.86 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.03 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.12 (t, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.48 (s, 3H); 1.93 (m, 1H), 2.03-2.55 (m, 4H); 3.45 (d, 2H, $J=13.6$ Hz) 3.58-4.00 (m, 6H); 5.45 (d, 1H, $J=15.0$ Hz); 7.02-7.41 (15 ArH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 14.0, 17.2, 20.4, 28.9, 29.5, 39.7, 46.5, 48.4, 58.0, 59.5, 60.5, 61.0, 126.5, 128.0, 128.5, 128.6, 128.7, 136.1, 139.7, 155.7, 172.0

$[\alpha]_{\text{D}}$: +1.7 ($C = 1.0$; CHCl_3).

(2R,5S)-4-Benzil-2-(3-dibenzilamminopropil)-6-etossi-5-isopropil-2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetraidropirazina (76b)



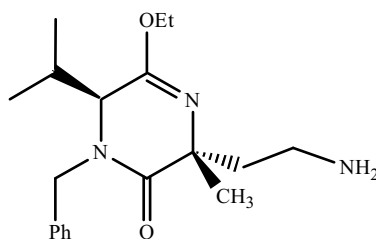
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **9**, condotta su **9** impiegando lo iodo-derivato **68b**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.94 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.11 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.26 (t, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.32 (m, 1H); 1.48 (s, 3H); 1.54 (m, 2H); 2.07 (m, 1H); 2.27 (m, 1H), 2.40 (t, 2H, $J=6.9$ Hz); 3.51 (qAB, 4H, $J=13.8$ Hz); 3.80 (d, 1H, $J=2.7$ Hz); 3.91 (d, 1H, $J=15.0$ Hz); 3.94-4.18 (m, 2H); 5.55 (d, 1H, $J=15.0$ Hz); 7.20-7.40 (m, 15ArH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 14.1; 17.2; 20.4; 21.8; 29.6; 41.0; 46.4; 53.2; 57.9; 60.4; 60.5; 61.0; 126.5; 127.5; 127.9; 128.4; 128.6; 136.1; 139.7; 155.7; 172.2 .

$[\alpha]_{\text{D}}$: -0.80 ($C = 1.38$ CHCl_3).

(2R,5S)-2-(2-amminoetil)-4-benzil-6-etossi-5-isopropil-2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetraidropirazina (77a)



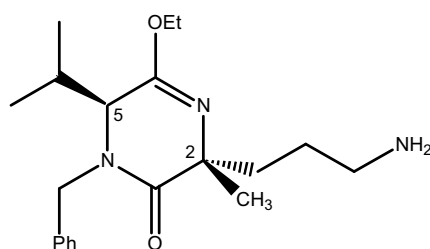
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **69** partendo da **76a**

¹H-NMR (CD₃OD), δ: 0.92 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.09 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.27 (t, 3H, J=7.0 Hz); 1.50 (s, 3H); 1.80 (m, 1H); 2.25 (m, 2H); 2.58 (m, 1H); 3.82 (d, 1H, J=3.0 Hz); 4.15 (m, 3H); 5.25 (d, 1H, J=15.0 Hz); 7.35 (m, 5ArH)

¹³C-NMR (CD₃OD), δ: 15.0, 18.2, 21.3, 29.5, 31.4, 38.4, 46.0, 48.6, 61.2, 62.4, 63.4, 129.2, 129.6, 130.1, 137.8, 158.4, 174.1

[α]_D : +4.6 (C = 0.92 CH₃OH).

(2R,5S)-2-(3-amminopropil)-4-benzil-6-etossi-5-isopropil-2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetraidropirazina (77b)



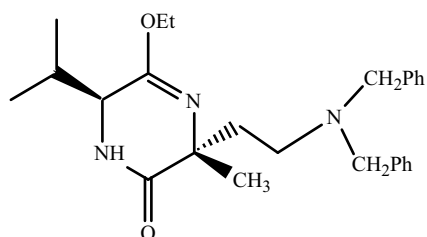
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **69** partendo da **76b**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.90 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.07 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.25 (t, 3H, J=7.2 Hz); 1.47 (s, 3H); 1.20-1.70 (m, 3H); 2.00-2.30 (m, 2H); 2.63 (m, 2H); 3.77 (d, 1H, J=3.0 Hz); 3.92 (d, 1H, J=15.0 Hz); 4.05 (m, 2H); 5.46 (d, 1H, J=15.0 Hz); 7.3 (m, 5ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 13.6; 16.8; 19.9; 28.0; 28.3; 29.2; 40.0; 41.5; 46.3; 59.8; 60.1; 60.8; 127.1; 127.9; 128.1; 135.6; 155.4; 171.8 .

$[\alpha]_{\text{D}}$: -2.4 ($C = 1.47$ CHCl_3).

(2R,5S)-2-(2-dibenzilamminoetil)-6-etossi-5-isopropil-2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetraidropirazina (78a)



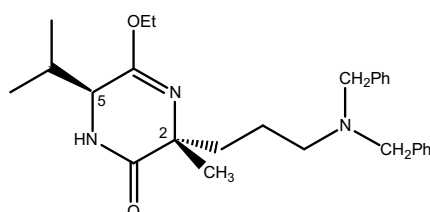
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2a** partendo da **76a**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.83 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 0.96 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.15 (t, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.41 (s, 3H); 1.82 (m, 1H); 2.05-2.42 (m, 4H); 3.62 (s, 4H); 3.70-4.02 (m, 3H); 5.75 (bs 1H); 7.15-7.43 (m, 10 ArH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 13.9, 16.1, 18.2, 28.8, 30.9, 38.3, 48.6, 58.0, 58.2, 58.7, 60.6, 126.4, 127.8, 128.6, 139.6, 156.1, 174.3

$[\alpha]_{\text{D}}$: +14.3 ($C = 1.4$ CHCl_3).

(2R,5S)-2-(3-dibenzilamminopropil)-6-etossi-5-isopropil-2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetraidropirazina (78b)

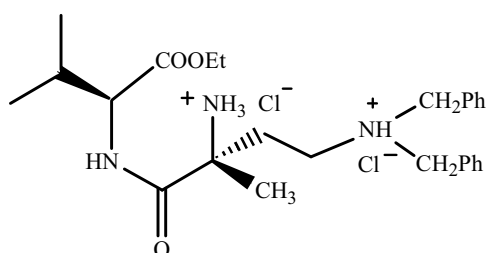


Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2a** partendo da **76b**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.86 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 0.99 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.28 (m, 3H); 1.41 (s, 3H); 1.30-1.45 (m, 2H); 1.54 (m, 1H); 1.94 (m, 1H); 2.26 (m, 1H); 2.41 (t, 2H, $J=6.9$ Hz); 3.55 (qAB, 4H, $J=14.8$ Hz); 3.83 (m, 1H); 4.10 (m, 2H); 5.72 (bs, 1H); 7.30 (m, 10 ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 14.1; 16.0; 18.2; 21.8; 28.7; 30.9; 39.5; 53.3; 58.0; 58.2; 59.8; 60.7; 126.5; 127.9; 128.6; 139.7; 156.1; 174.6 .

(2S,5R)-5-ammino-3-aza-8-(N,N-dibenzilammino)-2-isopropil-5-metil-4-oxa-ottanoato di etile
(79a)



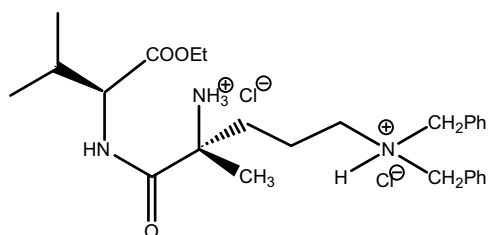
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2b** partendo da **78a**

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD), δ : 0.90 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 0.92 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.28 (t, 3H, $J=7.0$ Hz); 2.10 (m, 1H); 2.70 (m, 2H); 3.01-3.40 (m, 2H); 4.16 (m, 3H); 4.43 (m, 4H); 7.6 (m, 10 ArH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD), δ : 14.8, 19.8, 20.1, 22.8, 31.3, 32.4, 58.8, 60.4, 61.0, 62.6, 130.6, 130.8, 131.6, 132.9, 171.3, 172.7

$[\alpha]_D$: -21.6 ($C = 0.25$ CH_3OH).

Dipeptide [(EtO)Val- δ -N,N-dibenzil-(R)- α -metilornitina]·2HCl (79b)



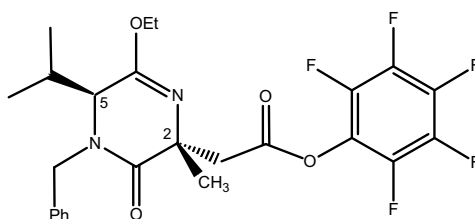
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2b** partendo da **78b**

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD), δ : 0.98 (d, 6H, $J=7.0$ Hz); 1.31 (t, 3H, $J=6.9$ Hz); 1.67 (s, 3H); 1.80-2.05 (m, 3H); 2.05-2.30 (m, 2H); 3.12 (t, 2H, $J=7.2$ Hz); 4.22 (m, 3H); 4.44 (s, 4H); 7.50 (m, 10 ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD), δ : 14.8; 19.7; 19.9; 22.8; 31.3; 35.1; 52.9; 58.6; 60.8; 61.5; 62.5; 130.7; 130.8; 131.5; 132.8; 172.4, 172.9 .

$[\alpha]_{\text{D}}$: -19.1 ($C = 1.20$; CHCl_3).

Pentafluorofenil-(2R,5S)-(4-benzil-6-etossi-5-isopropil-2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetraidropirazin-2-il) acetato (80)



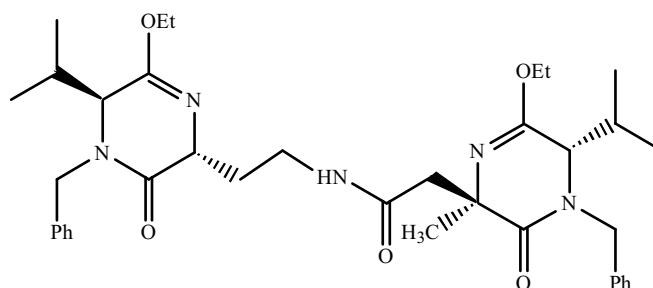
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **19** partendo da **40**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.96 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.11 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.23 (t, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.61 (s, 3H); 2.30 (m, 1H); 2.95 (d, 1H, $J=15.8$ Hz); 3.70 (d, 1H, $J=15.8$ Hz); 3.86 (d, 1H, $J=2.6$ Hz); 4.00 (m, 3H); 5.48 (d, 1H, $J=14.6$ Hz); 7.20 (m, 5ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 13.7; 17.1, 20.3; 28.7; 29.5; 46.0; 46.7; 58.9; 61.1; 61.3; 127.3; 128.1; 128.7; 135.3; 157.7; 166.4; 170.9 .

$[\alpha]_{\text{D}}$: -31.5 ($C = 1.13$; CHCl_3).

(2'R,5'S,2''R,5''S)-5-(4'-benzil-6'-etossi-5'-isopropil-3'-oxo-2',3',4',5'-tetraidropirazin-2'-il)-1-(4''-benzil-6''-etossi-5''-isopropil-2''-metil-3''-oxo-2'',3'',4'',5''-tetraidropirazin-2''-il)-2-oxo-3-aza-pentano (81a)



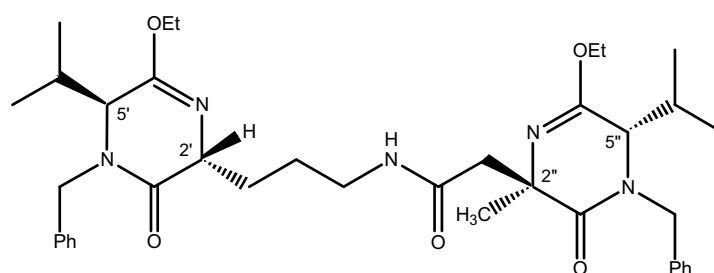
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **48** partendo da **69a** impiegando l'estere attivato **80**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.92 (m, 6H); 1.05 (d, 6H, J=7.0 Hz); 1.27 (m, 6H); 1.53 (s, 3H); 1.95 (m, 2H) 2.10-2.45 (m, 3H); 2.57 (d, 1H, J=14.2 Hz); 2.97 (d, 1H, J=14.2 Hz); 3.33 (m, 1H); 3.57 (m, 1H); 3.69 (dd, 1H, J=1.8, 4.0 Hz); 3.83 (d, 1H, J= 3.0 Hz); 3.96 (d, 1H, J=15.0 Hz); 4.16 (m, 6H); 5.32 (d, 1H, J=15.0 Hz); 5.44 (d, 1H, J=15.0 Hz); 6.90 (m 1H): 7.15-7.24 (m, 10 ArH)

¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 13.9, 14.0, 17.2, 17.6, 19.9, 20.4, 28.4, 29.6, 31.5, 32.6, 37.1, 47.2, 47.6, 48.6, 57.1, 59.0, 60.9, 61.4, 61.6, 62.0, 127.3, 127.6, 128.0, 128.5, 128.7, 136.0, 136.1, 156.8, 159.8, 169.6, 170.0, 171.8.

[α]_D : +28.4 (C = 0.88; CHCl₃).

(2'R,5'S,2''R,5''S)-6-(4'-benzil-6'-etossi-5'-isopropil-3'-oxo-2',3',4',5'-tetraidropirazin-2'-il)-1-(4''-benzil-6''-etossi-5''-isopropil-2''-metil-3''-oxo-2'',3'',4'',5''-tetraidropirazin-2''-il)-2-oxo-3-aza-esano (81b)



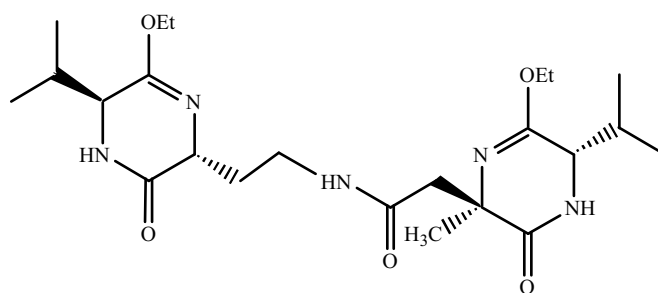
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **48** partendo da **69b** impiegando l'estere attivato **80**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.92 (m, 6H); 1.05 (m, 6H); 1.21 (t, 3H, J=7.2 Hz); 1.23 (t, 3H, J=7.2 Hz); 1.58 (s, 3H); 1.60 (m, 1H); 1.8-2.4 (m, 5H); 2.68 (d, 1H, J= 14.4 Hz); 2.95 (d, 1H, J=14.4 Hz); 3.25 (m, 2H); 3.68 (m, 1H); 3.82 (d, 1H, J= 2.6 Hz); 3.91 (d, 1H, J=15.4 Hz); 4.1(m, 5H); 5.34 (d, 1H, J=15.4 Hz); 5.47 (d, 1H, J=15.4 Hz); 6.58 (m, 1H); 7.3 (m, 10 ArH).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 13.8; 13.9; 17.1; 17.4; 19.8; 20.3; 25.0; 28.0; 29.6; 30.6; 31.4; 38.9; 47.2; 48.4; 57.2; 59.0; 60.9; 61.0; 61.5, 61.8, 127.3; 127.4; 127.6; 127.9; 128.4; 128.5; 135.9; 136.0; 156.7; 159.3; 169.7; 170.1; 171.6 .

[α]_D : +31.2 (C = 2.20; CHCl₃).

(2'R,5'S,2''R,5''S)-5-(6'-etossi-5'-isopropil-3'-oxo-2',3',4',5'-tetraidropirazin-2'-il)-1-(6''-etossi-5''-isopropil-2''-metil-3''-oxo-2'',3'',4'',5''-tetraidropirazin-2''-il)-2-oxo-3-aza-pentano (82a)



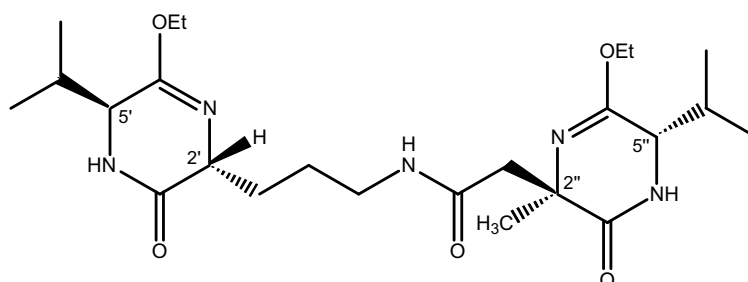
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2a** partendo da **81a**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.86 (d, 6H, J=7.0 Hz); 0.98 (d, 6H, J=7.0 Hz); 1.27 (m, 6H); 1.41 (s, 3H); 1.90 (m, 1H); 2.20 (m, 3H), 2.47 (d, 1H, J=14.4 Hz); 2.80 (d, 1H, J=14.4 Hz); 3.40 (m, 2H); 3.86 (d, 1H, J=2.6 Hz); 3.97-4.23 (m, 6H); 6.78 (bs, 1H); 6.84 (bs, 1H); 7.04 (bs 1H)

¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 14.0, 14.1, 16.3, 16.5, 18.3, 18.4, 28.1, 31.0, 32.3, 32.7, 36.5, 47.3, 56.6, 58.5, 58.6, 61.2, 61.4, 157.3, 159.4, 170.0, 172.1, 174.0

[α]_D : +9.22 (C = 0.2; CHCl₃).

(2'R,5'S,2''R,5''S)-6-(6'-etossi-5'-isopropil-3'-oxo-2',3',4',5'-tetraidropirazin-2'-il)-1-(6''-etossi-5''-isopropil-2''-metil-3''-oxo-2'',3'',4'',5''-tetraidropirazin-2''-il)-2-oxo-3-aza-esano
(82b)



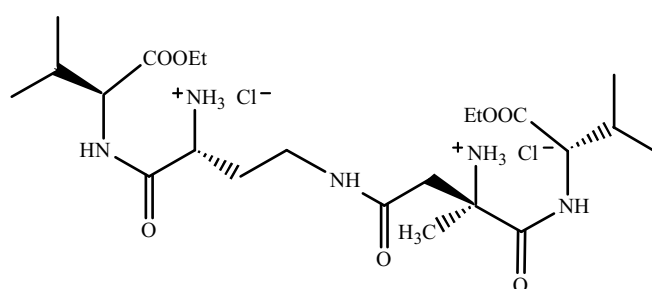
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2a** partendo da **81b**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.92 (m, 12H); 1.26 (m, 6H); 1.46 (s, 3H); 1.50-2.10 (m, 4H); 2.28 (m, 2H); 2.46 (d, 1H, J=14.2 Hz); 2.97 (d, 1H, J=14.2 Hz); 3.1 (m, 1H); 3.37 (m, 1H); 3.90 (m, 1H); 3.92-4.20 (m, 6H); 6.16 (m, 1H); 6.23 (bs, 1H); 6.36 (bs, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 14.0; 14.1; 16.1; 16.2; 18.2; 18.4; 25.1; 28.7; 30.7; 31.2; 32.1; 32.8; 38.8; 47.6; 57.1; 58.5; 58.6; 58.9; 61.2; 61.3; 157.1; 158.5; 169.8; 172.2; 173.8 .

[α]_D : +33.8 (C = 0.95; CH₃OH).

Estere etilico dell'acido (2S,5R,11R,14S)-5,11-diamino-3,8,13-triazo-2,14-diisopropil-4,7,12-trioxo-pentadecan-1,15-dioico cloridrato (83a)

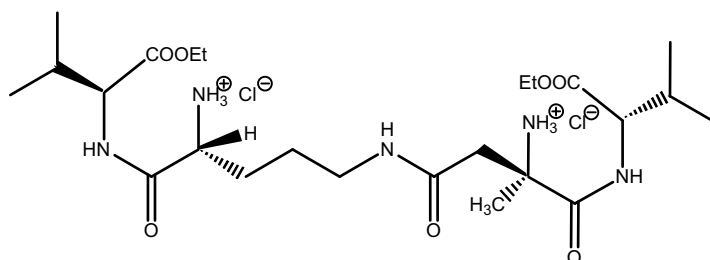


Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2b** partendo da **82a**

¹H-NMR (CD₃OD), δ: 0.99 (m, 12H); 1.29 (t, 3H, J=7.0 Hz); 1.31 (t, 3H, J=7.0 Hz); 1.66 (s, 3H); 1.98-2.38 (m, 4H); 3.04 (d, 1H, J=17.0 Hz); 3.30 (d, 1H, J=17.0 Hz); 3.42 (m, 2H); 4.03 (t, 1H, J=7.0 Hz); 4.23 (m, 5H); 4.41 (d, 1H, J=5.6 Hz);

[α]_D : -30.0 (C = 2.14; CH₃OH).

Estere etilico dell'acido (2*S*,5*R*,12*R*,15*S*)-5,12-diamino-3,8,14-triazo-2,15-diisopropil-4,7,13-trioxo-esadecan-1,16-dioico cloridrato (83b)



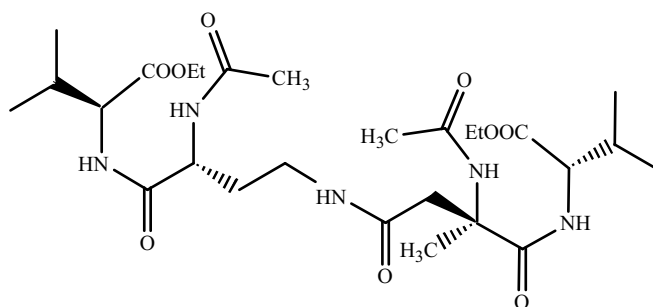
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2b** partendo da **82b**

¹H-NMR (CD₃OD), δ: 1.00 (m, 12H); 1.27 (m, 6H); 1.65 (s, 3H); 1.60-2.00 (m, 4H); 2.15 (m, 2H); 2.96 (d, 1H, J=16 Hz); 3.19 (d, 1H, J=16 Hz); 3.30 (m, 2H); 4.06 (m, 1H); 4.10-4.40 (m, 6H);

¹³C-NMR (CD₃OD), δ: 14.5; 18.4; 18.7; 19.0; 19.6; 19.7; 22.7; 25.6; 30.3; 31.2; 31.7; 39.6; 40.9; 53.9; 58.3; 59.5; 60.1; 62.2; 62.4; 170.5; 171.1; 172.1; 172.7; 172.8 .

[α]_D : -26.0 (C = 0.96; CH₃OH).

Estere etilico dell'acido (2*S*,5*R*,11*R*,14*S*)-5,11-diacetoamido-3,8,13-triazo-2,14-diisopropil-4,7,12-trioxo-pentadecan-1,15-dioico **84(a)**



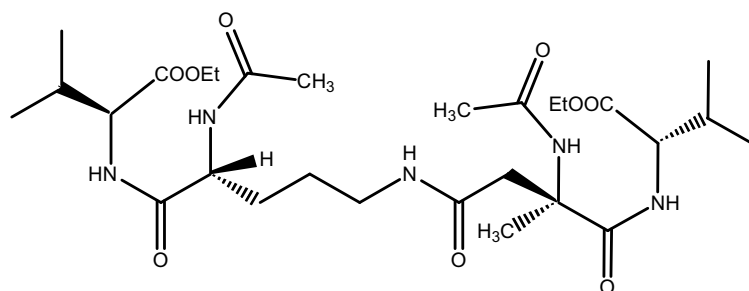
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2d** partendo da **83a**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.97 (m, 12H); 1.24 (m, 6H); 1.70 (s, 3H); 1.71-2.98 (m, 2H); 2.03 (s, 6H); 2.22 (m, 2H); 2.64 (d, 1H, J=14.0 Hz); 2.95 (d, 1H, J=14.0 Hz); 3.10 (m, 1H); 3.65 (m, 1H); 4.18 (m, 5H); 4.50 (m, 2H); 6.66 (d, 1H, J=5.4 Hz); 6.93 (m, 1H); 7.47 (s, 1H); 7.65 (d, 1H, J=6.8 Hz); 8.23 (d, 1H, J=7.8 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 14.1, 17.7, 17.8, 19.0, 19.1, 23.0, 23.8, 30.8, 30.9, 33.6, 36.1, 42.8, 43.2, 50.6, 57.6, 57.8, 59.1, 61.0, 170.5, 171.2, 171.4, 171.6, 173.6

$[\alpha]_{\text{D}}$: +38.5 ($C = 0.71$; CHCl_3).

Estere etilico dell'acido (2*S*,5*R*,12*R*,15*S*)-5,12-diacetoamido-3,8,14-triazo-2,15-diisopropil-5,12-dimetil-4,7,13-trioxo-esadecan-1,16-dioico (84b)



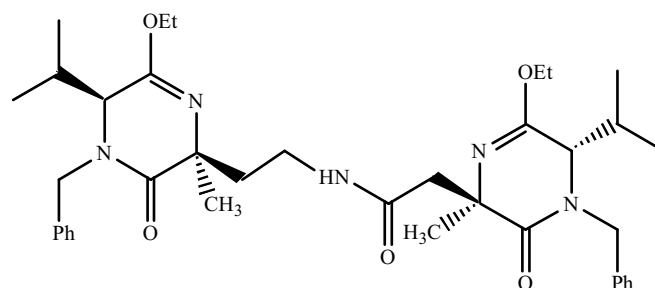
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2d** partendo da **83b**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.98 (m, 12H); 1.30 (t, 6H, $J=7.5$ Hz); 1.70 (s, 3H); 1.50-1.78 (m, 3H); 1.88 (m, 1H); 2.03 (s, 3H); 2.04 (s, 3H); 2.20 (m, 2H); 2.62 (d, 1H, $J=14.1$ Hz); 2.95 (d, 1H, $J=14.1$ Hz); 3.30 (m, 2H); 4.20 (m, 4H); 4.42 (dd, 1H, $J=4.8, 8.1$ Hz); 4.48 (dd, 1H, $J=5.1, 8.4$ Hz); 4.62 (m, 1H); 6.80 (d, 1H, $J=8.1$ Hz); 7.00 (m, 1H); 7.20 (d, 1H, $J=8.4$ Hz); 7.75 (s, 1H); 8.26 (d, 1H, $J=8.1$ Hz);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 14.0; 17.5; 17.7; 18.9; 22.6; 22.9; 23.9; 25.4; 29.9; 30.9; 38.8; 42.4; 52.4; 57.2; 57.6; 58.9; 61.0; 170.6; 170.9; 171.0; 171.5; 172.0; 173.7 .

$[\alpha]_{\text{D}}$: +34.1 ($C = 0.58$; CHCl_3).

(2'*S*,5'*S*,2''*R*,5''*S*)-6-(4'-benzil-6'-etossi-5'-isopropil-2'-metil-3'-oxo-2',3',4',5'-tetraidropirazin-2'-il)-1-(4''-benzil-6''-etossi-5''-isopropil-2''-metil-3''-oxo-2'',3'',4'',5''-tetraidropirazin-2''-il)-2-oxo-3-aza-pentano (85a)



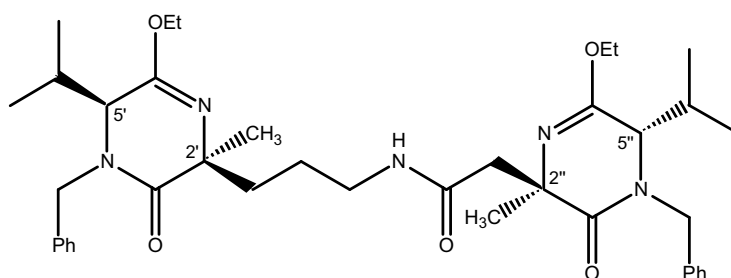
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **48** partendo da **73a** impiegando l'estere attivato **80**

¹H-NMR δ(CDCl₃): 0.90(d, 6H, J=7.0Hz); 1.05(d, 3H, J=7.0 Hz); 1.08(d, 3H, J=7.0 Hz); 1.23(t, 3H, J=7.0Hz); 1.26(t, 3H, J=7.0Hz); 1.44(s, 3H); 1.54(s, 3H); 1.90 (m, 1H); 2.20(m,3H); 2.58(d, 1H, J=14.6Hz); 3.00(d, 1H, J=14.6Hz); 3.42(m, 2H); 3.76 (d, 1H, J=2.4 Hz); 3.83(d, 1H, J=2.6Hz); 3.94 (d, 1H, J=15.0 Hz); 4.12(m, 4H); 4.18 (d, 1H, J=15.0 Hz); 5.34(d, 1H, J=15.0Hz); 5.50(d, 1H, J=15.0 Hz); 6.80(m, 1H); 7.35(m, 10ArH).

¹³C-NMR δ(CDCl₃): 13.7; 13.8; 16.8; 16.9; 20.1; 20.2; 28.3; 29.3; 29.5; 35.0; 39.4; 46.4; 46.9; 48.4; 58.8; 59.4; 60.5; 60.8; 61.3, 127.0; 127.3; 127.6; 127.8; 128.3, 128.4, 135.7; 135.8; 155.5; 156.5; 169.3; 171.5; 172.3.

[α]_D : -1.22 (C = 1.63; CHCl₃).

(2'S,5'S,2''R,5''S)-6-(4'-benzil-6'-etossi-5'-isopropil-2'-metil-3'-oxo-2',3',4',5'-tetraidropirazin-2'-il)-1-(4''-benzil-6''-etossi-5''-isopropil-2''-metil-3''-oxo-2'',3'',4'',5''-tetraidropirazin-2''-il)-2-oxo-3-aza-esano (85b)



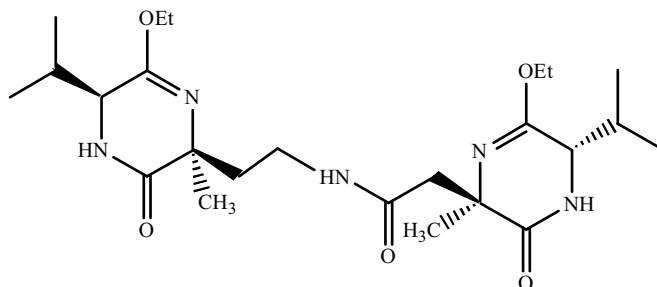
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **48** partendo da **73b** impiegando l'estere attivato **80**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.91 (m, 6H); 1.09 (d, 6H, J=7.0 Hz); 1.26 (m, 6H); 1.40 (s, 3H); 1.57 (s, 3H); 1.50-2.00 (m, 4H); 2.21 (m, 2H); 2.84 (qAB, 2H, J=14.4 Hz); 3.18 (m, 1H); 3.24 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 3.83 (m, 1H); 3.93 (d, 1H, J= 15.0 Hz); 3.98-4.22 (m, 5H); 5.39 (d, 1H, J=15.0 Hz); 5.52 (d, 1H, J=15.0 Hz); 6.55 (m, 1H); 7.20-7.42 (m, 10ArH).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 13.9; 14.0; 17.0; 17.2; 20.4; 24.2; 28.1; 29.0; 29.6; 29.7; 38.3; 39.3; 46.3; 47.1; 48.5, 59.1; 59.8; 60.5; 60.8; 60.9; 61.5; 127.3; 127.4; 127.8; 127.9; 128.5, 128.6; 135.9; 136.0; 155.1; 156.7; 169.7; 171.6; 172.7 .

[α]_D : +5.4 (C = 0.80; CHCl₃).

(2'S,5'S,2''R,5''S)-6-(6'-etossi-5'-isopropil-2'-metil-3'-oxo-2',3',4',5'-tetraidropirazin-2'-il)-1-(6''-etossi-5''-isopropil-2''-metil-3''-oxo-2'',3'',4'',5''-tetraidropirazin-2''-il)-2-oxo-3-azapentano (86a)



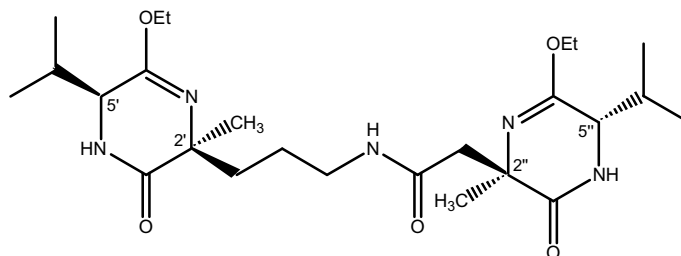
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2a** partendo da **85a**

¹H-NMR δ(CDCl₃): 0.83(d, 3H, J=7.0Hz); 0.87(d, 3H, J=7.0Hz); 0.98(d, 3H, J=7.0Hz); 1.06(d, 3H, J=7.0Hz); 1.26(t, 3H, J=7.0Hz); 1.29(t, 3H, J=7.0Hz); 1.35(s, 3H); 1.43(s, 3H); 1.98(m, 2H); 2.35(m, 3H); 2.98(d, 1H, J=14.6Hz); 3.18(m, 1H); 3.35(m, 1H); 3.98(m, 1H); 4,11(m, 5H); 5.85(bs, 1H); 6.40(bs, 1H).

¹³C-NMR δ(CDCl₃): 13.9; 14.0; 15.9; 16.1; 18.1; 18.3; 27.8; 28.6; 30.4; 30.5; 35.5; 38.9; 47.3; 58.0; 58.4; 58.5; 59.3; 61.0; 61.3; 156.8; 157.2; 169.6; 173.9; 174.4.

[α]_D : -2.84 (C = 0.088; CHCl₃).

(2'S,5'S,2''R,5''S)-6-(6'-etossi-5'-isopropil-2'-metil-3'-oxo-2',3',4',5'-tetraidropirazin-2'-il)-1-(6''-etossi-5''-isopropil-2''-metil-3''-oxo-2'',3'',4'',5''-tetraidropirazin-2''-il)-2-oxo-3-azasesano (86b)



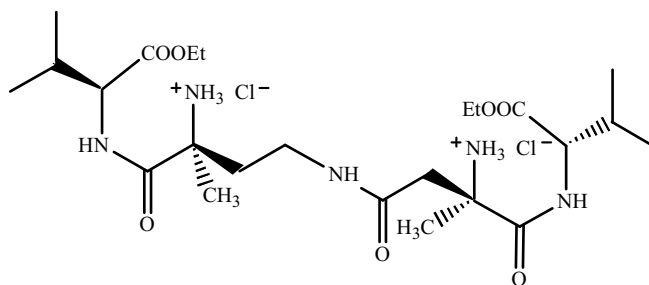
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2a** partendo da **85b**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.85 (m, 6H); 1.00 (m, 6H); 1.27 (m, 3H); 1.34 (s, 6H); 1.44 (s, 3H); 1.40-1.70 (m, 2H); 2.00 (m, 2H); 2.30 (m, 2H); 2.47 (d, 1H, $J=14.6$ Hz); 2.94 (d, 1H, $J=14.6$ Hz); 3.08 (m, 1H); 3.28 (m, 1H); 3.90-4.30 (m, 6H); 6.05 (s, 1H); 6.10 (m, 1H); 6.48 (bs, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 13.8; 13.9; 16.0; 16.1; 18.0; 18.1; 24.4; 28.0; 28.5; 30.1; 30.6; 37.6; 38.8; 47.1; 57.7; 58.3; 59.5; 60.0; 60.7; 60.8; 156.1; 157.1; 169.6; 173.7; 174.5 .

$[\alpha]_{\text{D}}$: -19.9 ($C = 0.73$; CHCl_3).

Estere etilico dell'acido (2*S*,5*R*,11*R*,14*S*)-5,11-diamino-3,8,13-triazo-2,14-diisopropil-5,11-dimetil-4,7,12-trioxo-pentadecan-1,15-dioico cloridrato (87a)



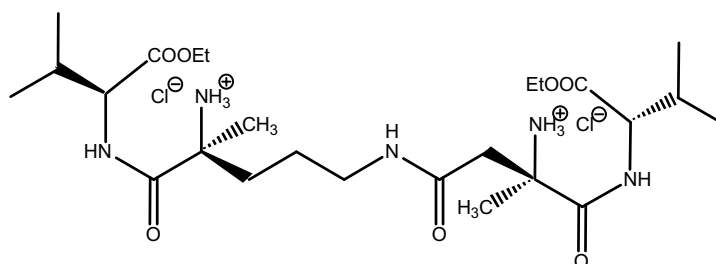
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2b** partendo da **86a**

$^1\text{H-NMR}$ $\delta(\text{CD}_3\text{OD})$: 0.99 (m, 12H); 1.28(t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$); 1.29(t, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.66(s, 3H); 1.67(s, 3H); 2.00-2.42(m, 5H); 2.97(d, 1H, $J=16.8\text{Hz}$); 3.27(d, 1H, $J=16.8\text{Hz}$); 3.35(m, 1H); 4.25 (m, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ $\delta(\text{CD}_3\text{OD})$: 14.8; 14.9; 19.4; 19.5; 19.9; 20.0; 23.1; 23.4; 31.4; 31.5; 35.4; 37.7; 41.1; 59.8; 60.5; 60.8; 62.5; 62.6; 171.6; 172.3; 172.4; 172.9; 173.0

$[\alpha]_{\text{D}}$: -19.2 ($C = 1.06$; CHCl_3).

Estere etilico dell'acido (2*S*,5*R*,12*R*,15*S*)-5,12-diamino-3,8,14-triazo-2,15-diisopropil-5,12-dimetil-4,7,13-trioxo-esadecan-1,16-dioico cloridrato (87b)

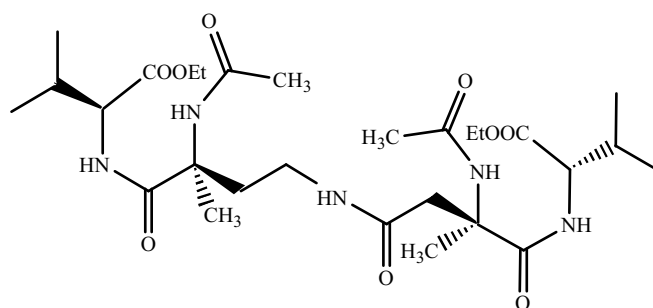


Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2b** partendo da **86b**

¹H-NMR (CD₃OD), δ: 1.00 (m, 12H); 1.60 (m, 6H); 1.65 (s, 6H); 1.50-2.00 (m, 3H); 2.22 (m, 3H); 2.99 (d, 1H, J=16.8 Hz); 3.19 (d, 1H, J=16.8 Hz); 3.20-3.40 (m, 2H); 4.20 (m, 4H); 4.33 (m, 2H).

¹³C-NMR (CD₃OD), δ: 14.9; 15.0; 19.3; 19.5; 20.0; 20.1; 23.0; 23.6; 24.1; 31.5; 35.8; 40.2; 41.2; 59.8; 60.4; 61.9; 62.5; 62.6; 171.3; 172.6; 172.8; 173.0; 173.3 .

Estere etilico dell'acido (2*S*,5*R*,11*R*,14*S*)-5,11-diacetoamido-3,8,13-triazo-2,14-diisopropil-5,11-dimetil-4,7,12-trioxo-pentadecan-1,15-dioico (88a)

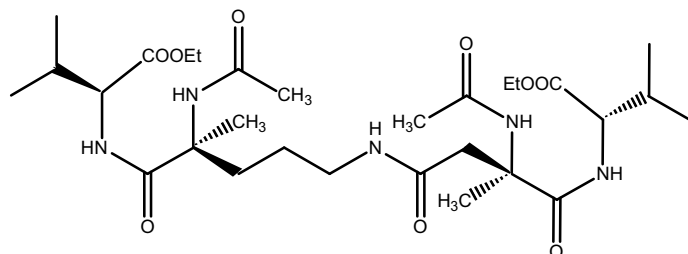


Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2d** partendo da **87b**

¹H-NMR δ(CDCl₃): 0.95(m, 12H); 1.27(t, 3H, J=7.0Hz); 1.28(t, 3H, J=7.0Hz); 1.60(s, 3H); 1.67(s,3H); 2.05(s 6H); 2.10-2.37(m, 3H); 2.49(d, 1H, J=14.1 Hz); 2.91 (d, 1H, J=14.1Hz); 3.15 (m, 2H); 3.35 (m, 1H); 4.19(m, 4H); 4.42(m, 2H); 6.85(m, 1H); 7.39(s, 1H); 7.40(d, 1H, J=8.2 Hz); 7.74(s, 1H); 8.31(d, 1H, J=8.7Hz).

¹³C-NMR δ(CDCl₃): 13.9; 17.4; 17.6; 18.8; 20.6; 22.7; 23.1; 23.4; 23.7; 30.5; 30.7; 35.2; 35.9; 41.9; 45.8; 57.6; 58.8; 59.6; 60.9; 60.9; 170.9;171.0; 171.2; 171.3; 171.6; 173.6; 173.8; 173.9

Estere etilico dell'acido (2*S*,5*S*,12*R*,15*S*)-5,12-diacetomido-3,8,14-triazo-2,15-diisopropil-5,12-dimetil-4,7,13-trioxo-esadecan-1,16-dioico (88b)



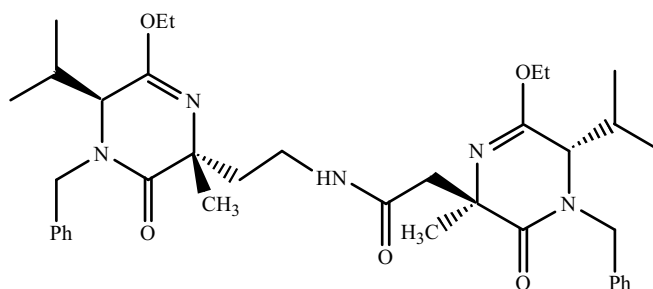
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2d** partendo da **87b**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 1.00 (m, 12H); 1.31 (m, 6H); 1.66 (s, 3H); 1.40-1.90 (m, 3H); 2.04 (s, 3H); 2.06 (s, 3H); 2.25 (m, 2H); 2.50 (m, 1H); 2.81 (d, 1H, J=14.7 Hz); 2.99 (d, 1H, J=14.7 Hz); 3.18 (m, 1H); 3.35 (m, 1H); 4.25 (m, 4H); 4.45 (dd, 1H, J=4.8, 8.1 Hz); 4.49 (dd, 1H, J=5.1, 8.4 Hz); 6.90 (s, 1H); 7.00 (d, 1H, J=8.4 Hz); 7.66 (s, 1H); 8.14 (d, 1H, J=8.1 Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 14.0; 17.6; 17.8; 18.9; 19.0; 23.0, 23.3; 23.4; 23.8; 24.0; 30.7; 30.9; 33.1; 38.9; 42.2; 57.4; 57.7; 58.7; 60.2; 61.1; 61.4; 170.1; 170.8; 170.9; 171.6; 172.3; 173.7, 174.2 .

[α]_D : +26.1 (C = 0.48; CHCl₃).

(2'*R*,5'*S*,2''*R*,5''*S*)-6-(4'-benzil-6'-etossi-5'-isopropil-2'-metil-3'-oxo-2',3',4',5'-tetraidropirazin-2'-il)-1-(4''-benzil-6''-etossi-5''-isopropil-2''-metil-3''-oxo-2'',3'',4'',5''-tetraidropirazin-2''-il)-2-oxo-3-aza-pentano (89a)



Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **48** partendo da **76a** impiegando l'estere attivato **80**

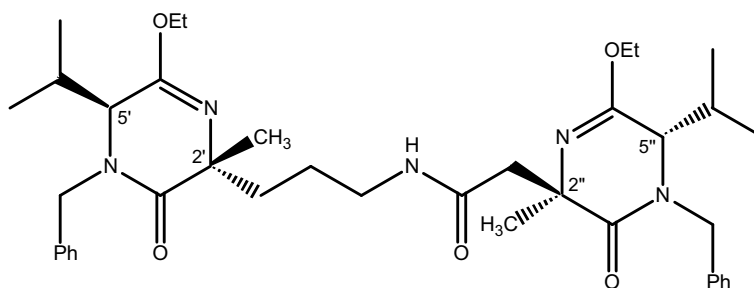
¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.90 (d, 6H, J=7.0 Hz); 1.05 (d 3H, J=7.0Hz); 1.06 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.25 (m, 6H); 1.48 (s, 3H); 1.52 (s, 3H); 1.90 (m, 1H); 2.18 (m, 3H); 2.59 (d, 1H, J=14.2 Hz); 2.89 (d,

1H, J=14.2 Hz); 3.08 (m, 1H); 3.30 (m, 1H); 3.76 (d, 1H; J= 2.8 Hz); 3.80 (d, 1H, J=2,8 Hz); 4.10 (m, 6H); 5.35 (d, 2H, J=15 hz); 6.59 (m, 1H); 7.23 (m, 10 ArH)

¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 13.7, 13.8, 17.1, 17.2, 20.2, 28.1, 28.2, 29.4, 29.6, 35.3, 41.5, 46.8, 48.3, 58.8, 56.0, 60.7, 61.3, 127.1, 127.3, 127.7, 127.8, 128.3, 128.5, 135.7, 135.8, 156.3, 156.6, 169.3, 171.5, 171.8

[α]_D : +7.1 (C = 0.70; CH₃OH).

(2'R,5'S,2''R,5''S)-6-(4'-benzil-6'-etossi-5'-isopropil-2'-metil-3'-oxo-2',3',4',5'-tetraidropirazin-2'-il)-1-(4''-benzil-6''-etossi-5''-isopropil-2''-metil-3''-oxo-2'',3'',4'',5''-tetraidropirazin-2''-il)-2-oxo-3-aza-esano (89b)



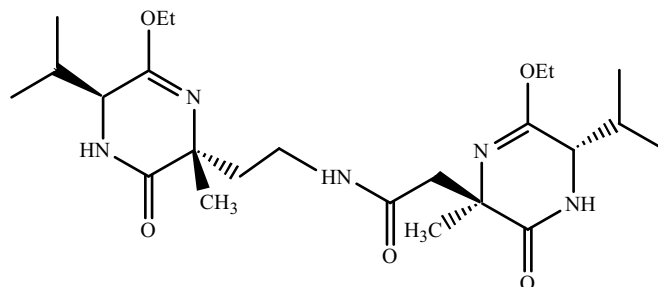
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **48** partendo da **76b** impiegando l'estere attivato **80**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.87 (d, 6H, J=7.0 Hz); 1.03 (d, 6H, J=7.0 Hz); 1.20 (m, 6H); 1.42 (s, 3H); 1.52 (s, 3H); 1.10-1.60 (m, 3H); 1.98-2.24 (m, 1H); 2.18 (m, 2H); 2.77 (qAB, 2H, J=14.4 Hz); 3.10 (m, 2H); 3.71 (m, 1H); 3.80 (m, 1H); 3.85-4.15 (m, 6H); 5.26 (d, 1H, J=15.0 Hz); 5.43 (d, 1H, J=15.0 Hz); 6.42 (m, 1H); 7.18-7.35 (m, 10 ArH).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 13.8; 14.0; 17.2; 20.3; 20.4; 24.3; 28.1; 28.7; 29.6; 29.7; 38.9; 40.4; 46.5; 47.2; 48.5; 59.1; 60.1; 60.6; 60.9; 61.1; 61.5; 127.5; 127.9; 128.2; 128.5; 128.6; 135.9; 156.0; 156.8; 170.0; 171.6; 172.1 .

[α]_D : +9.7 (C = 1.19 CHCl₃).

(2'R,5'S,2''R,5''S)-6-(6'-etossi-5'-isopropil-2'-metil-3'-oxo-2',3',4',5'-tetraidropirazin-2'-il)-1-(6''-etossi-5''-isopropil-2''-metil-3''-oxo-2'',3'',4'',5''-tetraidropirazin-2''-il)-2-oxo-3-azapentano (90a)



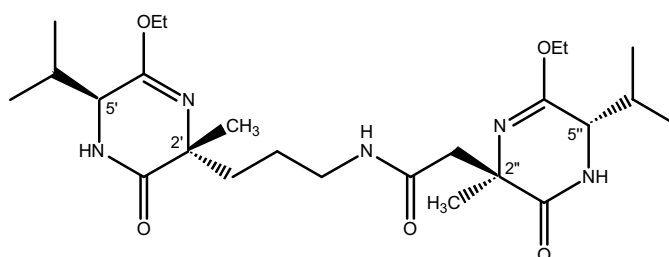
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2a** partendo da **89a**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.85 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 0.89 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 0.99 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.01 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.78 (m, 1H); 2.20 (m, 3H); 2.59 (qAB, 2H, $J=14.8$ Hz); 3.10 (m, 1H); 3.38 (m, 1H); 3.90 (m, 2H); 4.15 (m, 4H); 6.60 (m, 1H) 7.17 (bs 1H); 7.23 (bs 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 14.1, 14.2, 16.3, 16.8, 18.4, 18.6, 27.4, 29.2, 30.9, 31.4, 35.0, 40.4, 46.8, 58.2, 58.4, 58.6, 61.1, 61.3, 157.4, 157.5, 169.8, 173.8, 174.7

$[\alpha]_{\text{D}}$: +12.0 ($C = 0.87$ CHCl_3).

(2'R,5'S,2''R,5''S)-6-(6'-etossi-5'-isopropil-2'-metil-3'-oxo-2',3',4',5'-tetraidropirazin-2'-il)-1-(6''-etossi-5''-isopropil-2''-metil-3''-oxo-2'',3'',4'',5''-tetraidropirazin-2''-il)-2-oxo-3-azapesano (90b)



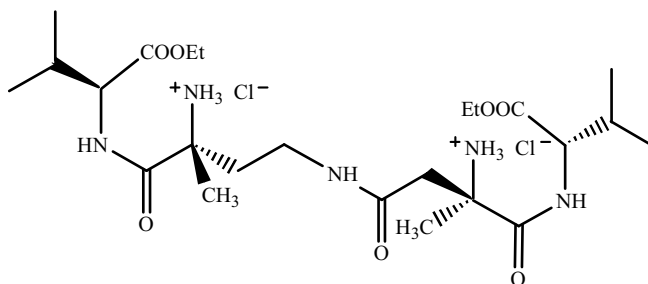
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2a** partendo da **89b**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.88 (m, 6H); 1.02 (m, 6H); 1.29 (m, 6H); 1.40 (s, 3H); 1.45 (s, 3H); 1.40-1.80 (m, 2H); 1.96 (m, 1H); 2.10 (s, 1H); 2.30 (m, 2H) 2.47 (d, 1H, $J=14.7$ Hz); 2.98 (d, 1H, $J=14.7$ Hz); 3.15 (m, 1H); 3.25 (m, 1H); 3.95 (m, 1H); 4.15 (m, 5H); 6.10 (m, 1H); 6.48 (s, 1H); 6.59 (s, 1H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 14.0; 14.1; 16.1; 16.2; 18.3; 18.4; 24.5; 28.6; 28.8; 30.7; 31.0; 38.9; 39.1; 47.5; 58.5; 58.6; 58.8; 59.8; 61.0; 61.2; 156.3; 157.1; 169.8; 173.9; 174.3 .

$[\alpha]_{\text{D}}$: +5.5 ($C = 0.91$ CHCl_3).

Estere etilico dell'acido (2*S*,5*R*,11*R*,14*S*)-5,11-diamino-3,8,13-triazo-2,14-diisopropil-5,11-dimetil-4,7,12-trioxo-pentadecan-1,15-dioico cloridrato (91a)



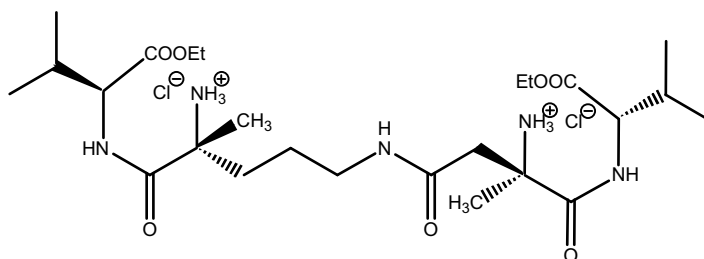
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2b** partendo da **90a**

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD), δ : 1.00 (m, 12H); 1.28 (t, 6H $J=7.0$ Hz); 1.66 (s, 3H); 1.68 (s, 3H); 2.21 (m, 4H); 2.95 (d, 1H, $J=16.8$ Hz); 3.30 (m, 3H); 4.23 (m, 6H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD), δ : 14.8, 19.4, 19.8, 20.0, 23.1, 23.4, 31.5, 35.6, 37.7, 41.1, 59.7, 60.4, 60.6, 60.7, 62.5, 171.8, 172.3, 172.4, 172.9, 173.0.

$[\alpha]_{\text{D}}$: -29.5 ($C = 0.5$ CH_3OH).

Estere etilico dell'acido (2*S*,5*R*,12*R*,15*S*)-5,12-diamino-3,8,14-triazo-2,15-diisopropil-5,12-dimetil-4,7,13-trioxo-esadecan-1,16-dioico cloridrato (91b)

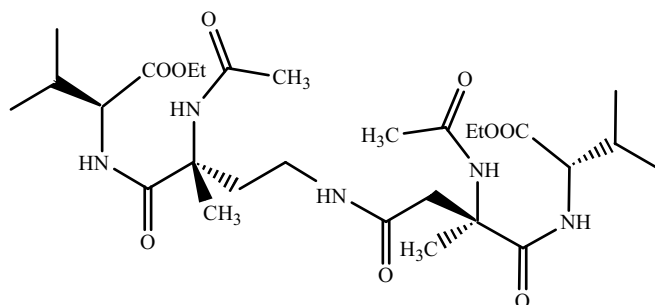


Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2b** partendo da **90b**

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD), δ : 1.00 (m, 12H); 1.28 (t, 6H, $J=7.4$ Hz); 1.30-1.60 (m, 2H); 1.64 (s, 3H); 1.65 (s, 3H); 1.90-2.40 (m, 4H); 2.97 (d, 1H, $J=16.8$ Hz); 3.19 (d, 1H, $J=16.8$ Hz); 3.21 (m, 2H); 4.18 (m, 4H); 4.30 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD), δ : 14.9; 18.7; 19.3; 19.9; 20.0; 20.1; 23.0; 23.3; 26.6; 31.3; 31.5; 35.9; 40.2; 41.2; 58.6; 59.8; 60.4; 60.7; 61.8; 62.5; 171.3; 172.4; 172.8; 172.9; 173.0 .

Estere etilico dell'acido (2*S*,5*R*,11*R*,14*S*)-5,11-diacetoamido-3,8,13-triazo-2,14-diisopropil-5,11-dimetil-4,7,12-trioxo-pentadecan-1,15-dioico (92a)



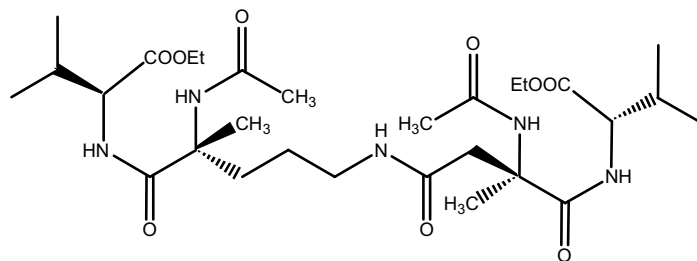
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2d** partendo da **91a**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.94 (d, 6H, $J=7.0$ Hz); 0.98 (d, 6H, $J=7.0$ Hz); 1.27 (t, 6H, $J=7.0$ Hz); 1.61 (s, 3H); 1.67 (s, 3H); 2.06 (s, 3H); 2.08 (s, 3H); 2.22 (m, 4H); 2.58 (d, 1H, $J=14.1$ Hz); 2.95 (d, 1H, $J=14.1$ Hz); 3.23 (m, 2H); 4.18 (m, 4H); 4.43 (m, 2H); 7.17 (m, 1H); 7.52 (s, 1H); 7.63 (d, 1H, $J=8.4$ Hz); 7.70 (s, 1H); 8.28 (d, 1H, $J=8.1$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 14.1, 17.6, 19.0, 19.1, 23.0, 23.4, 23.9, 24.1, 30.9, 35.6, 37.8, 42.4, 57.6, 57.8, 59.0, 60.3, 61.1, 171.0, 171.1, 171.5, 171.6, 171.8, 173.6, 173.7.

$[\alpha]_{\text{D}}$: +53.3 (C = 0.4 CH_3Cl)

Estere etilico dell'acido (2*S*,5*R*,12*R*,15*S*)-5,12-diacetoamido-3,8,14-triazo-2,15-diisopropil-5,12-dimetil-4,7,13-trioxo-esadecan-1,16-dioico (92b)



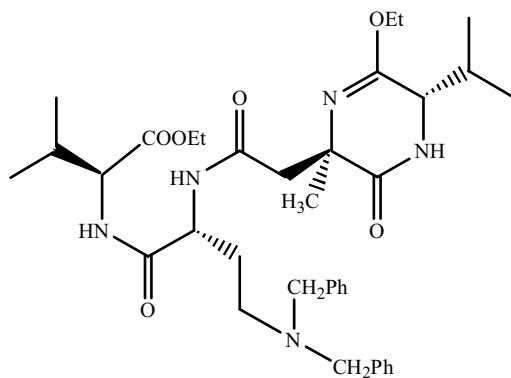
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2d** partendo da **91b**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.98 (m, 12H); 1.23 (m, 6H); 1.40-1.80 (m, 3H); 1.57 (s, 3H); 1.66 (s, 3H); 2.00 (s, 3H); 2.05 (s, 3H); 2.20-2.50 (m, 3H); 2.52 (d, 1H, $J=14.1$ Hz); 2.92 (d, 1H, $J=14.1$ Hz); 3.20 (m, 1H); 3.35 (m, 1H); 4.20 (m, 5H); 4.44 (m, 1H); 6.62 (m, 1H); 6.83 (s, 1H); 7.06 (d, 1H, $J=8.4$ Hz); 7.84 (s, 1H); 8.27 (d, 1H, $J=8.4$ Hz);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 14.0; 17.4; 17.7; 19.0; 20.9; 22.9; 23.3; 23.6; 23.8; 23.9; 30.7; 30.9; 34.2; 38.9; 42.5; 57.5; 59.0; 60.2; 60.3; 61.1; 61.2; 170.3; 170.9; 171.1; 171.5; 171.9; 173.7; 173.8.

$[\alpha]_{\text{D}}$: +28.3 ($C = 0.94$ CHCl_3).

(2S,5R,2'R,5'S)-Etil-8-(6'-etossi-5'-isopropil-2'-metil-3'-oxo-2',3',4',5'-tetraidropirazin-2'-il)-[3,6-diaza-4,7-dioxo-2-isopropil-5-(2-N,N-dibenzilamminoetil)] ottanoato (93a)

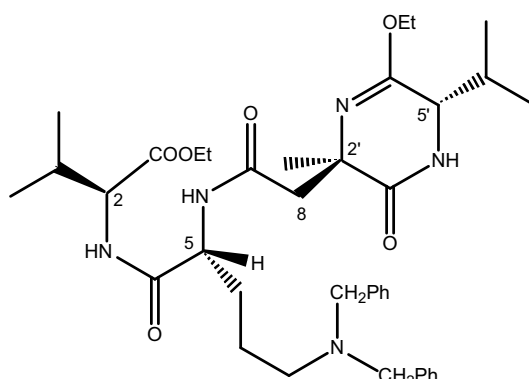


Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **48** partendo da **71a** impiegando l'estere attivato **41**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.93 (m, 12H); 1.30 (m, 6H); 1.41 (s, 3H); 2.02 (m, 2H); 2.13 (m, 1H); 2.45 (d, 1H, $J=15.0$ Hz); 2.60 (m, 3H); 2.86 (d, 1H, $J=15.0$ Hz); 3.60 (bs, 4H); 4.00-4.30 (m, 5H); 4.41 (dd, 1H, $J=5.7, 8.1$ Hz); 4.46 (m, 1H); 5.71 (bs, 1H); 6.77 (d, 1H, $J=8.7$ Hz); 7.20 (d, 1H, $J=8.1$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 14.0, 16.2, 17.9, 18.1, 18.9, 28.6, 30.5, 30.7, 47.3, 50.3, 52.5, 57.3, 7.8, 58.4, 58.7, 61.3, 61.5, 127.0, 128.2, 129.0, 138.6, 157.6, 171.0, 171.8, 172.6,

(2S,5R,2'R,5'S)-Etil-8-(6'-etossi-5'-isopropil-2'-metil-3'-oxo-2',3',4',5'-tetraidropirazin-2'-il)-[3,6-diaza-4,7-dioxo-2-isopropil-5-(3-N,N-dibenzilamminopropil)] ottanoato (93b)



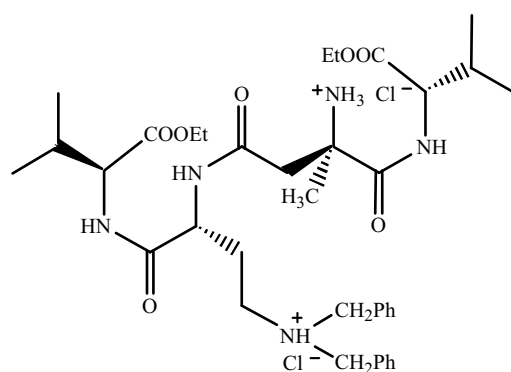
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **48** partendo da **71b** impiegando l'estere attivato **41**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.93 (m, 12H); 1.25 (m, 6H); 1.46 (s, 3H); 1.40-2.00 (m, 4H); 2.03-2.25 (m, 2H); 2.74 (qAB, 2H, J=15 Hz); 3.57 (s, 4H); 3.95-4.30 (m, 5H); 4.40 (m, 2H); 5.97 (s, 1H); 6.56 (d, 1H, J=8.4 Hz); 6.91 (d, 1H, J=7.8 Hz); 7.2-7.4 (m, 10 ArH).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 14.0; 14.1; 16.3; 17.7; 18.3; 18.9; 23.2; 27.9; 30.2; 30.9; 31.0; 47.0; 52.7; 52.9; 57.0; 58.1; 58.4; 58.6; 61.0; 61.6; 126.7; 128.1; 128.6; 139.5; 157.5; 170.1; 171.6; 173.2 .

[α]_D : +13.8 (C = 1.00; CHCl₃)

Estere etilico dell'acido 9(R)-ammino-3,6,11, triaza-5(R)-(N,N-dibenzilammino)-2(S), 12(S)-diisopropil-9-metil-4,7,10 trioxa-1,13- tridecandioico 94(a)



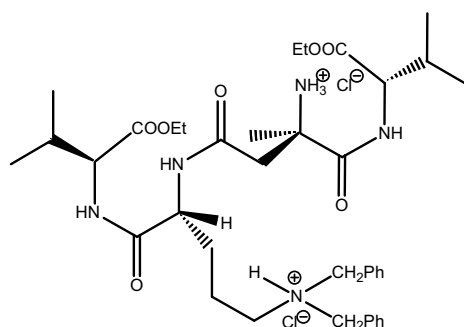
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2b** partendo da **93a**

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD), δ : 0.97 (m, 12H); 1.30 (t, 6H, $J=7.0$ Hz); 1.68 (s, 1H); 2.02-2.42 (m, 4H); 3.03 (d, 1H, $J=16.5$ Hz); 3.25 (d, 1H, $J=16.5$ Hz); 3.35 (m, 2H); 4.23 (m, 6H); 4.50 (m, 5H); 7.58 (m, 10 ArH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD), δ : 14.9, 19.1, 19.4, 19.9, 20.0, 22.8, 28.0, 31.6, 32.0, 39.3, 41.4, 51.8, 52.9, 58.9, 59.7, 60.5, 62.5, 62.6, 130.8, 131.0, 131.5, 132.7, 171.4, 172.3, 172.8, 172.9, 173.0

$[\alpha]_{\text{D}}$: -18.5 (C 0.3; CH_3OH)

Tetrapeptide [(EtO)Val- δ -N,N-dibenzil-(R)-Ornitina-(R)- α -metil-Asp-Val(EtO)] \cdot 2HCl (94b)

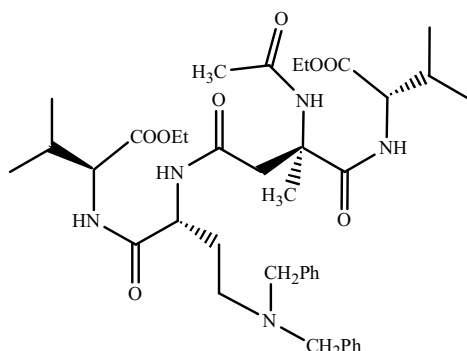


Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2b** partendo da **93b**

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD), δ : 0.98 (m, 12H); 1.29 (m, 6H); 1.69 (s, 3H); 1.72 (m, 2H); 2.05 (m, 2H); 2.20 (m, 2H); 3.03 (d, 1H, $J=17.1$ Hz); 3.17 (m, 2H); 3.34 (d, 1H, $J=17.1$ Hz); 4.20 (m, 4H); 4.29 (d, 1H, $J=6.6$ Hz); 4.30 (d, 1H, $J=6.6$ Hz); 4.43 (m, 5H); 7.45-7.65 (m, 10 ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD), δ : 14.9; 19.1; 19.5; 19.9; 20.2; 21.6; 23.0; 30.6; 31.5, 31.9; 41.2; 53.4; 54.3; 58.4; 59.6; 59.7; 60.4; 60.5; 62.4; 130.7; 130.9; 131.4; 132.7; 171.3; 172.3; 172.9; 173.2; 173.8 .

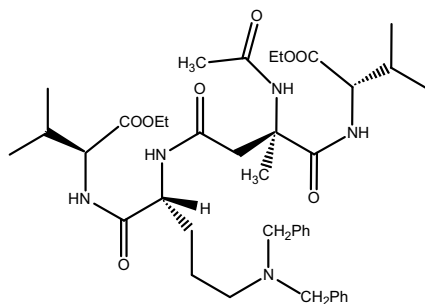
**Estere etilico dell'acido 9(R)-acetamido-3,6,11, triaza-5(R)-(N,N-dibenzilamminoetil)-2(S),
12(S)-diisopropil-9-metil-4,7,10 trioxa-1,13- tridecandioico (95a)**



Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2d** partendo da **94a**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.92 (m, 12H); 1.26 (m, 6H); 1.67 (s, 3H); 2.01 (s, 3H) 2.07 (s, 3H); 2.20 (m, 4H); 2.58 (d, 1H, J=14.2Hz); 2.93 (d, 1H, J=14.2 Hz); 3.08 (m, 1H); 3.90-4.30 (m, 8 H); 4.38 (m, 2H); 4.70 (m, 1H); 7.30-7.61 (m 10 ArH +1 CONH), 7.85 (bs 2H), 8.15 (d, 1H, J=8.0 Hz)

**Tetrapeptide [(EtO)Val-δ-N,N-dibenzil-(R)-Ornitina-(R)-α-metil-α-N-acetil-Asp-Val(EtO)]
(95b)**



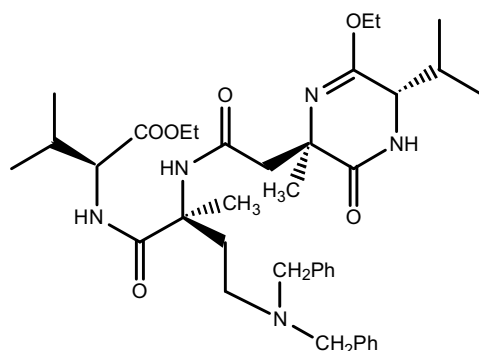
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2d** partendo da **94b**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.95 (m, 12H); 1.28 (m, 6H); 1.60 (m, 3H); 1.66 (s, 3H); 1.88 (m, 1H); 2.04 (s, 3H); 2.22 (m, 2H); 2.46 (m, 2H); 2.62 (d, 1H, J=13.8 Hz); 3.02 (d, 1H, J=13.8 Hz); 3.70 (m, 4H); 4.20 (m, 4H); 4.33 (m, 1H); 4.45 (dd, 1H, J=4.8, 8.7 Hz); 4.51 (dd, 1H, J=4.8-8.7 Hz); 6.57 (d, 1H, J=8.7 Hz); 6.70 (d, 1H, J=7.5 Hz); 7.3 (m, 10 ArH); 7.48 (s, 1H); 8.37 (d, 1H, J= 8.1 Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 14.0; 17.4; 17.6; 18.8; 18.9; 22.9; 23.9; 29.2; 30.8; 30.9; 42.0; 52.6; 53.0; 57.0; 57.5; 58.1; 59.0; 60.9; 61.0; 126.7; 128.0; 128.6; 139.4; 170.9; 171.2; 171.5; 171.6; 173.6 .

[α]_D : +33.0 (C = 1.88; CHCl₃).

(2S,5S,2'R,5'S)-Etil-8-(6'-etossi-5'-isopropil-2'-metil-3'-oxo-2',3',4',5'-tetraidropirazin-2'-il)-[3,6-diaza-4,7-dioxo-2-isopropil-5-metil-5-(2-N,N-dibenzilamminoetil)] ottanoato (96a)



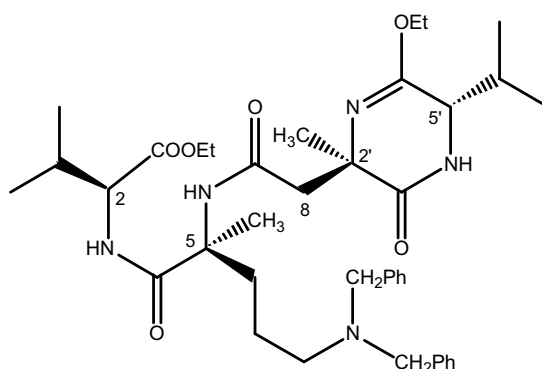
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **58** partendo da **73a**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.86 (m, 9H); 1.00 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.26 (t, 6H); 1.45 (s, 3H); 1.50 (s, 3H); 1.80-2.40 (m, 4H), 2.35 (d, 1H, $J=14.0$ Hz); 2.44-2.80 (m, 2H); 2.88 (d, 1H, $J=14.0$ Hz); 3.41 (d, 2H, $J=13.2$ Hz); 3.68 (d, 2H, $J=13.2$ Hz); 4.00-4.30 (m, 6H); 6.10 (bs, 1H); 7.29 (m, 10 ArH); 7.60 (d, 1H, $J=8.2$ Hz); 8.51 (bs, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 14.0, 14.1, 15.9, 18.2, 19.1, 23.3, 29.2, 30.3, 30.6, 34.3, 48.5, 50.2, 57.9, 58.4, 58.5, 59.0, 60.8, 61.2, 61.6, 127.3, 128.4, 129.4, 138.0, 157.2, 170.8, 172.0, 173.7, 174.2

$[\alpha]_D$: -73.8 ($C = 1.22$; CHCl_3).

(2S,5S,2'R,5'S)-Etil-8-(6'-etossi-5'-isopropil-2'-metil-3'-oxo-2',3',4',5'-tetraidropirazin-2'-il)-[3,6-diaza-4,7-dioxo-2-isopropil-5-metil-5-(3-N,N-dibenzilamminpropil)] ottanoato (96b)



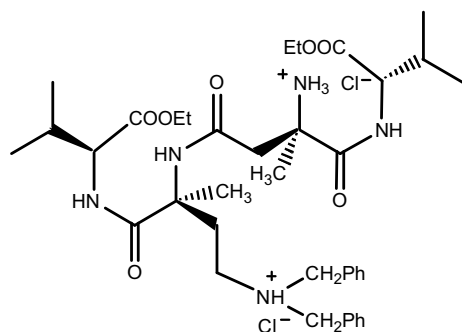
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **58** partendo da **73b**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.90 (m, 12H); 1.30 (m, 6H); 1.45 (s, 3H); 1.48 (s, 3H); 1.40-2.10 (m, 4H); 2.1 (m, 2H); 2.45 (m, 2H); 2.52 (d, 1H, $J=14.7$ Hz); 3.02 (d, 1H, $J=14.7$ Hz); 3.60 (bs, 4H); 3.95 (m, 1H); 4.03 (m, 1H); 4.16 (m, 4H); 4.42 (dd, 1H, $J=5.1, 8.4$ Hz); 6.06 (s, 1H); 6.75 (s, 1H); 6.94 (d, 1H, $J=8.4$ Hz); 7.35 (m, 10ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 14.0; 14.1; 16.6; 17.9; 18.2; 19.1; 19.7; 21.2; 21.8; 22.6; 27.0; 28.9; 30.4; 31.9; 38.5; 48.0; 52.9; 57.8; 58.7; 59.1; 60.2; 61.4; 127.0; 128.2; 129.9; 138.8; 157.7; 171.5; 173.1; 174.0; 174.5 .

$[\alpha]_{\text{D}}$: -11.5 ($C = 0.96$; CH_3OH).

Estere etilico dell' acido 9(*R*)-ammino-3,6,11-triaza-5(*S*)-(N,N-dibenzilamminoetil)-2(*S*),12(*S*)-diisopropil-9-metil-4,7,10-trioxa-1,13-ridecadioico (97a)



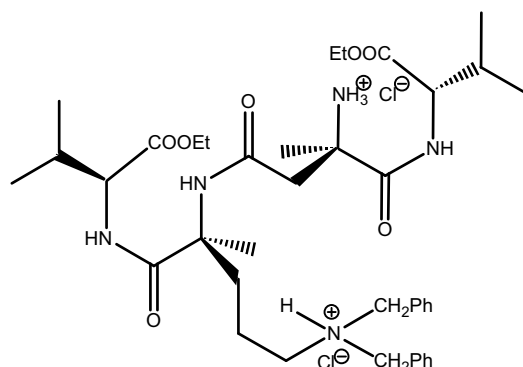
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2b** partendo da **96a**

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD), δ : 1.00 (m, 12H); 1.28 (m, 9H); 1.69 (s, 3H); 2.21 (m, 3H); 2.80 (m, 1H); 3.06 (d, 1H, $J=16.8$ Hz); 3.21 (d, 1H, $J=16.8$ Hz); 3.37 (m, 2H); 4.10-4.42 (m, 9H); 4.64 (d, 1H, $J=13.5$ Hz); 7.55 (m, 10 ArH);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD), δ : 14.8, 14.9, 19.6, 19.9, 20.0, 20.1, 22.8, 23.9, 31.6, 33.0, 39.5, 41.5, 50.7, 58.4, 58.8, 59.7, 60.7, 60.9, 62.6, 130.7, 130.8, 131.2, 131.4, 132.4, 132.5, 171.4, 172.3, 172.9, 173.0, 176.5

$[\alpha]_{\text{D}}$: +13.3 ($C = 1.12$; CH_3OH).

**Tetrapeptide [(EtO)Val- δ -N,N-dibenzil-(R)- α -metil-Ornitina-(R)- α -metil-Asp-Val(EtO)] \cdot 2HCl
(97b)**



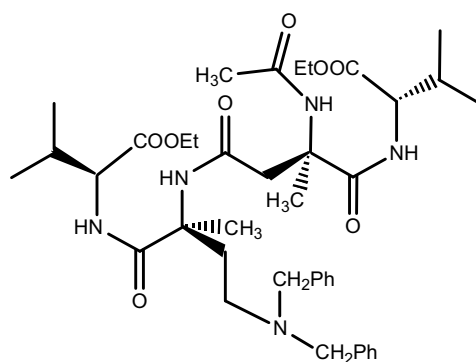
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2b** partendo da **96b**

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD), δ : 0.98 (m, 12H); 1.28 (m, 6H); 1.59 (s, 3H); 1.66 (s, 3H), 1.90 (m, 4H); 2.20 (m, 2H); 3.04 (qAB, 2H, $J=18.4$ Hz) 3.05 (m, 2H); 4.10-4.30 (m, 6H); 4.40 (s, 1H); 7.50 (m, 10 ArH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD), δ : 14.9, 19.5, 19.6, 20.0, 22.9, 23.5, 34.6, 41.6, 53.7, 58.4, 59.8, 60.2, 60.5, 61.4, 62.5, 130.6, 131.0, 131.3, 132.7, 170.8, 172.3, 172.8, 173.6, 175.9

$[\alpha]_D$: -6.4 ($C = 0.7$; CH_3OH).

**Estere etilico dell' acido 9(R)-acetamido-3,6,11-triaza-5(S)-(N,N-dibenzilamminoetil)-
2(S),12(S)-diisopropil-9-metil-4,7,10-trioxa-1,13-ridecadioico (98a)**

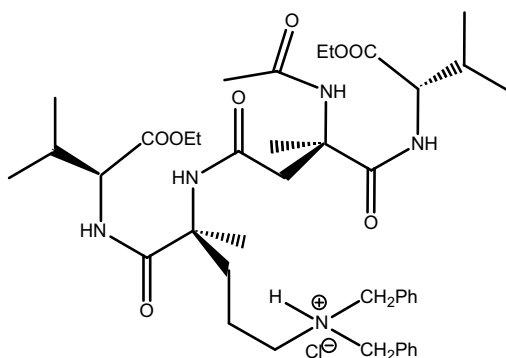


Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2d** partendo da **97a**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.90 (m, 12H); 1.25 (m, 9H); 1.70 (s, 3H); 2.02 (s, 3H); 2.20 (m, 2H); 2.45 (m, 3H); 2.77 (d, 1H, $J=14.4$ Hz); 3.00 (m, 2H); 4.10 (m, 8 H); 4.40 (m, 2H); 7.40 (m, 10 ArH); 7.60 (d, 1H, $J=8.1$ Hz); 7.80 (s, 1H); 7.90 (d, 1H, $J=8.4$ Hz); 8.17 (bs, 1)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 14.0, 14.1, 17.7, 18.4, 19.0, 19.1, 23.9, 29.6, 30.5, 31.0, 43.2, 49.4, 56.7, 57.6, 58.1, 59.6, 59.9, 60.9, 129.1, 130.5, 171.5, 171.6, 171.7, 173.7, 173.8

Tetrapeptide [(EtO)Val- δ -N,N-dibenzil-(R)- α -metil-Ornitina-(R)- α -metil- α -N-acetil-Asp-Val(EtO)] (98b)



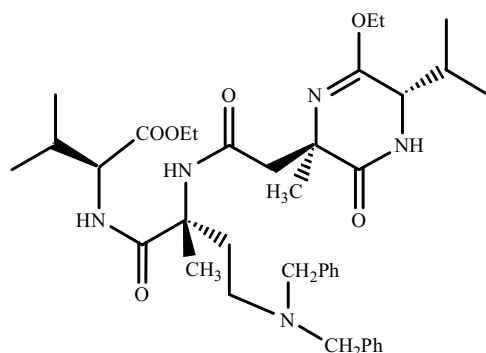
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2d** partendo da **97b**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.94 (m, 12H); 1.25(t, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.27 (t, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.47-2.00 (m, 4H); 1.69 (s, 3H); 2.02 (m, 3H); 2.18 (m, 2H); 2.42 (m, 3H); 2.90 (d, 1H, $J=13.6$ Hz); 3.58 (s, 4H); 4.15 (m, 4H); 4.39(dd, 1H, $J=5.0, 8.0$ Hz); 4.52 (dd, 1H; $J=5.6, 8.0$ Hz); 6.74 (s, 1H); 6.93 (d, 1H, $J=8.0$ Hz); 7.63 (s, 1H); 8.18 (d, 1H, $J=8.0$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 14.0, 17.8, 18.9, 20.9, 21.7, 23.9, 30.7, 31.0, 35.9, 43.5, 52.9, 57.1, 57.8, 59.1, 60.4, 60.8, 126.7, 128.0, 128.6, 139.1, 170.3, 171.1, 171.9, 173.3, 173.6

$[\alpha]_D$: +73.0 ($C = 0.7$; CHCl_3).

(2S,5R,2'R,5'S)-Etil-8-(6'-etossi-5'-isopropil-2'-metil-3'-oxo-2',3',4',5'-tetraidropirazin-2'-il)-[3,6-diaza-4,7-dioxo-2-isopropil-5-metil-5-(2-N,N-dibenzilamminoetili)] ottanoato (99a)



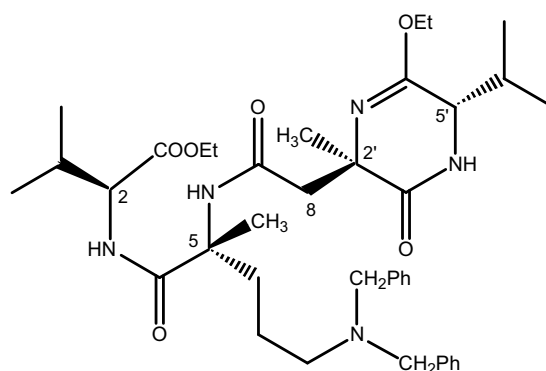
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **58** partendo da **77a**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.88 (m, 9H); 0.99 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.23 (t, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.26 (t, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.40 (s, 3H); 1.43 (s, 3H); 1.90-2.30 (m, 4H); 2.39 (d, 1H, $J=15.0$ Hz); 2.66 (m, 2H); 2.95 (d, 1H, $J=15.0$ Hz); 3.58 (qAB, 4H, $J=13.2$ Hz); 3.98-4.28 (m, 5H); 4.38 (dd, 1H, $J=5.4, 8.4$ Hz); 5.99 (bs, 1H); 7.30 (m, 10 ArH+ 1CONH); 8.19 (bs, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 13.8, 13.9, 16.1, 17.8, 18.2, 18.7, 22.7, 28.7, 30.4, 30.7, 33.9, 47.7, 49.7, 57.4, 57.9, 58.2, 58.4, 60.6, 60.7, 61.1, 126.9, 128.1, 129.0, 138.2, 157.2, 170.1, 171.6, 173.4, 173.7

$[\alpha]_{\text{D}}$: 33.4 ($C = 2.48$; CHCl_3).

(2S,5R,2'R,5'S)-Etil-8-(6'-etossi-5'-isopropil-2'-metil-3'-oxo-2',3',4',5'-tetraidropirazin-2'-il)-[3,6-diaza-4,7-dioxo-2-isopropil-5-metil-5-(3-N,N-dibenzilamminopropil)] ottanoato (99b)



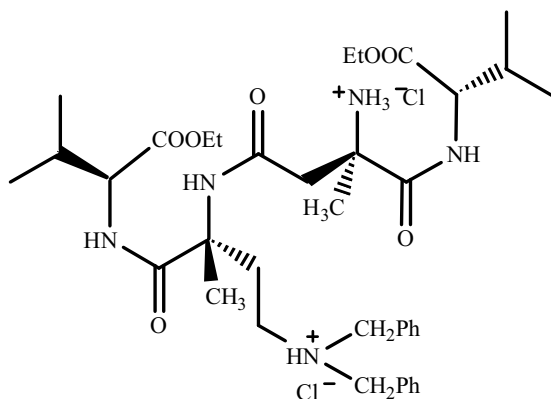
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **58** partendo da **77b**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.91 (m, 12H); 1.25 (m, 6H); 1.47 (s, 3H); 1.53 (s, 3H); 1.40-1.80 (m, 3H); 2.12 (m, 3H); 2.42 (t, 2H, $J=6.6$ Hz); 2.54 (d, 1H, $J=14.4$ Hz); 2.97 (d, 1H, $J=14.4$ Hz); 3.57 (s, 4H); 4.00 (m, 1H); 4.06-4.25 (m, 4H); 4.49 (dd, 1H, $J=5.5-8.1$ Hz); 5.75 (bs, 1H); 6.80 (s, 1H); 6.85 (d, 1H, $J=8.4$ Hz); 7.35 (m, 10 ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), δ : 14.0; 14.1; 16.2; 17.7; 18.3; 18.9; 21.6; 23.1; 28.4; 30.8; 31.0; 35.3; 48.1; 53.1; 57.4; 58.0; 58.6; 58.7; 60.4; 61.0; 61.4; 126.7; 128.0; 128.7; 139.4; 157.3; 169.8; 171.8; 173.4; 173.8 .

$[\alpha]_{\text{D}}$: -3.4 ($C = 1$; CHCl_3).

Estere etilico dell' acido 9(*R*)-ammino-3,6,11-triaza-5(*R*)-(N,N-dibenzilamminoetil)-2(*S*),12(*S*)-diisopropil-9-metil-4,7,10-trioxa-1,13-tridecadioico cloridrato (100a)

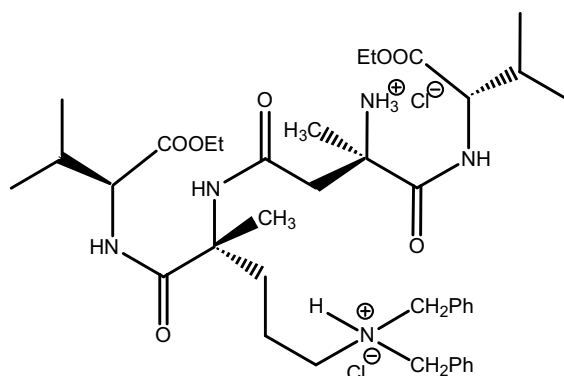


Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2b** partendo da **99a**

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD), δ : 1.02 (m, 12H); 1.30 (m, 9H); 1.73 (s, 3H); 2.22 (m, 2H); 2.79 (m, 1H); 3.03 (qAB, 2H, $J=16.2$ Hz); 3.35 (m, 2H); 4-10-4.60 (m, 10H); 7.55 (m, 10 ArH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD), δ : 14.8, 14.9, 19.1, 19.6, 19.8, 20.1, 22.5, 24.0, 31.6, 32.0, 32.8, 41.9, 58.3, 58.9, 59.5, 59.9, 60.8, 60.9, 62.6, 130.7, 130.8, 131.5, 132.6, 171.1, 172.3, 172.8, 1750, 176.2

**Tetrapeptide [(EtO)Val- δ -N,N-dibenzil-(R)- α -metil-Ornitina-(R)- α -metil-Asp-Val(EtO)] \cdot 2HCl
(100b)**



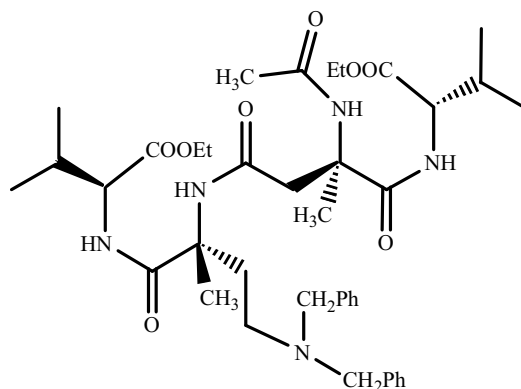
Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2b** partendo da **99b**

¹H-NMR (CD₃OD), δ : 1.00 (m, 12H); 1.27 (t, 3H, J=7.4 Hz); 1.28 (t, 3H, J= 7.4 Hz); 1.50 (s, 3H); 1.69 (s, 3H); 1.90 (m, 4H); 2.10 (m, 2H); 3.10 (m, 4H); 4.10-4.30 (m, 6H); 4.40 (s, 4H); 7.38 (m, 10 ArH).

¹³C-NMR (CD₃OD), δ : 14.8; 14.9; 19.6; 20.0; 22.9; 23.1; 31.5; 31.7; 35.9; 41.6; 53.5; 58.3; 58.5; 59.8; 60.1; 60.2; 60.6; 61.3; 62.5; 130.7; 131.0; 131.4; 132.7; 171.2; 172.3; 172.9; 173.8; 175.6 .

$[\alpha]_D$: -9.7 (C = 0.7; CH₃OH).

**Estere etilico dell' acido 9(R)-acetamido-3,6,11-triaza-5(S)-(N,N-dibenzilamminoetil)-
2(S),12(S)-diisopropil-9-metil-4,7,10-trioxa-1,13-tridecadioico (101a)**

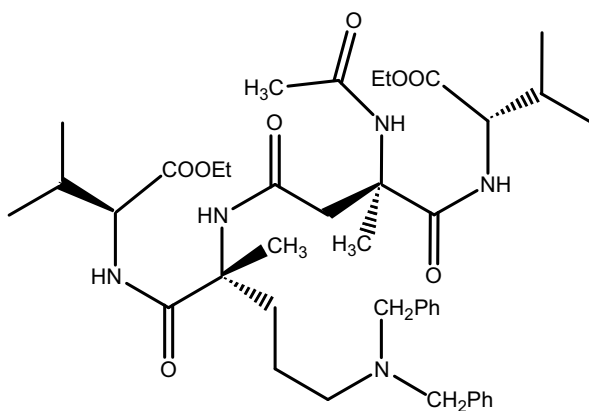


Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2d** partendo da **100a**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.95 (m, 12H); 1.23 (t, 3H, J=7.0 Hz); 1.25 (t, 3H, J=7.0 Hz); 1.39 (s, 3H); 1.63 (s, 3H); 2.01 (s, 3H); 2.17 (m, 2H); 2.40 (m, 3H); 2.79 (d, 1H, J=14.1 Hz); 3.01 (m, 2H); 3.95-4.23 (m, 8H); 4.31 (m, 1H); 4.41 (m, 1H); 7.30-7.50 (m, 10 arH); 7.53 (d, 1H, J=8.4 Hz); 7.85 (bs, 1H); 7.99 (d, 1H, J=8.1 Hz); 8.16 (bs 1H)

¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 14.0, 14.1, 17.8, 17.9, 18.9, 20.9, 23.3, 23.5, 23.8, 30.7, 30.8, 31.7, 42.9, 48.8, 56.9, 57.5, 57.8, 59.1, 59.7, 61.0, 128.8, 130.4, 171.1, 171.2, 171.8, 171.9, 173.6

Tetrapeptide [(EtO)Val-δ-N,N-dibenzil-(R)-α-metil-Ornitina-(R)-α-metil-α-N-acetil-Asp-Val(EtO)] (101b)



Prodotto ottenuto con la stessa procedura di **2d** partendo da **100b**

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 0.92 (m, 12H); 1.27 (m, 6H); 1.48 (s, 3H), 1.47-2.00 (m, 4H); 1.69 (s, 3H); 2.03 (s, 3H); 2.10 (m, 2H); 2.42 (d, 1H, J=13.8 Hz); 2.43 (m, 2H); 2.94 (d, 1H, J=13.8 Hz); 3.57 (s, 4H); 4.16 (m, 4H); 4.38 (dd, 1H, J=5.2, 8.0 Hz); 4.52 (dd, 1H, J=5.0, 8.4 Hz); 6.73 (d, 1H, J=8.4 Hz); 6.81 (s, 1H); 7.30 (m, 10ArH); 7.56 (s, 1H); 8.24 (d, 1H, J=8.0 Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 14.0; 17.7; 18.9; 19.0; 21.0; 22.8; 23.7; 24.0; 30.7; 31.1; 34.5; 43.4; 52.9; 57.1; 57.9; 58.0; 59.2; 60.3; 60.9; 61.0; 126.9; 128.1; 128.9; 138.7; 170.5; 171.1; 171.7; 171.9; 173.4; 173.7.

[α]_D: +27.0 (C = 0.7; CHCl₃).

CAPITOLO 8

Sintesi asimmetrica e Screening di inibitori della biotina sintetasi con potenziale attività antibiotica

Sempre nell'ambito della sintesi di molecole biologicamente attive, in collaborazione con il dott. Paul Evans dell'U.C.D. college di Dublino, è stato messo a punto un progetto per la sintesi di inibitori dell'enzima biotina sintetasi che presiede l'ultimo passaggio della biosintesi della biotina nel battere responsabile della lebbra (*Mycobacterium leprae*).

Il progetto prevedeva la realizzazione di un protocollo per la sintesi enantioselectiva dei due enantiomeri dell'acido Idnocarpico (estratto dai semi di *Hydnocarpus wightiana*) (figura 1), che per molti anni ha rappresentato l'unico rimedio per il trattamento della lebbra. Si voleva pertanto realizzare analoghi di tale acido al fine di ottenere molecole con una maggiore attività antibatterica.

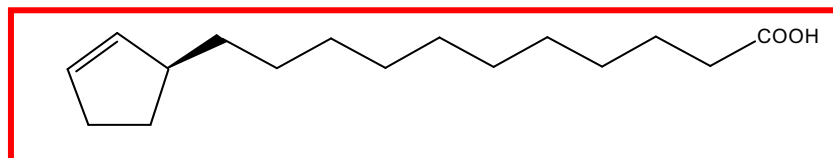
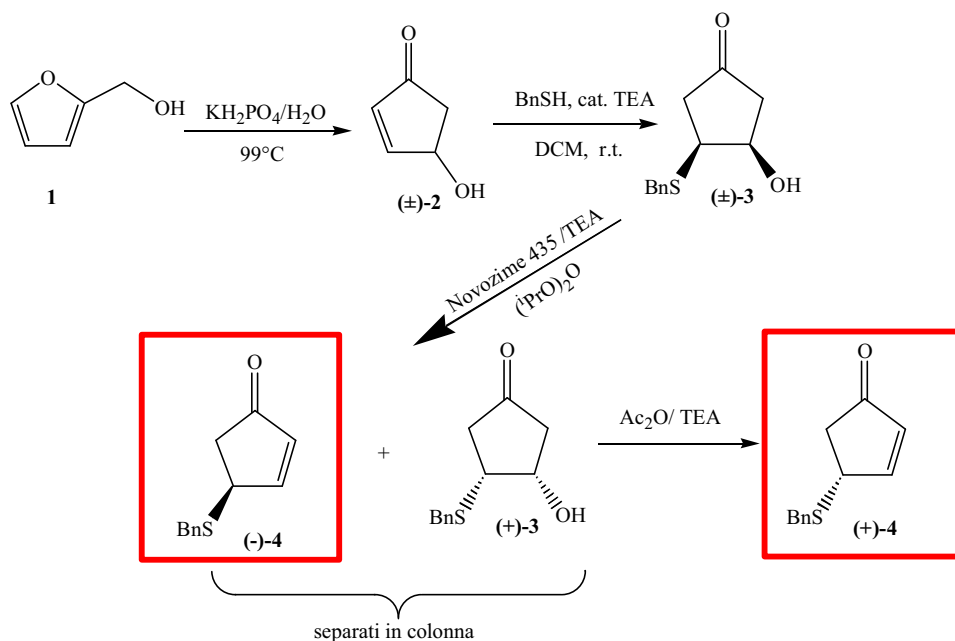


Figura 1

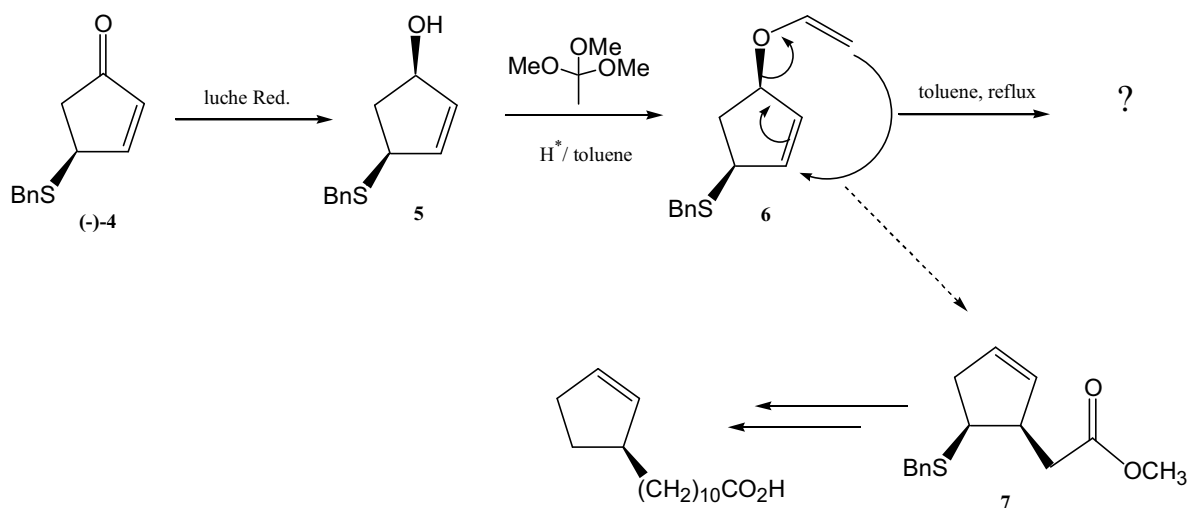
La strategia sintetica prevedeva la sintesi dei sintoni chirali (+)**4** e (-)**4**, utili intermedi per la sintesi asimmetrica dell'acido Idnocarpico. A tale scopo l'alcool furfurilico **1** è stato trasformato nella miscela racemica **2** per trattamento con KH_2PO_4 in acqua all'ebollizione. La miscela racemica così ottenuta è stata poi fatta reagire con benzilmercaptano in cloruro di metilene e una quantità catalitica di trietilammina, ottenendo i due enantiomeri (+)**3** e (-)**3**, che presentano una stereochimica esclusivamente *syn*. La miscela racemica (\pm)**3** è stata risolta con l'impiego della lipasi *Novozyme 435*, che catalizza, in presenza di vinilacetato, l'esterificazione selettiva di (-)**3**, lasciando inalterato l'enantiomero (+)**3** che viene poi convertito nell'intermedio (+)**4** per reazione con anidride acetica e trietilammina (schema 1).



Schema 1

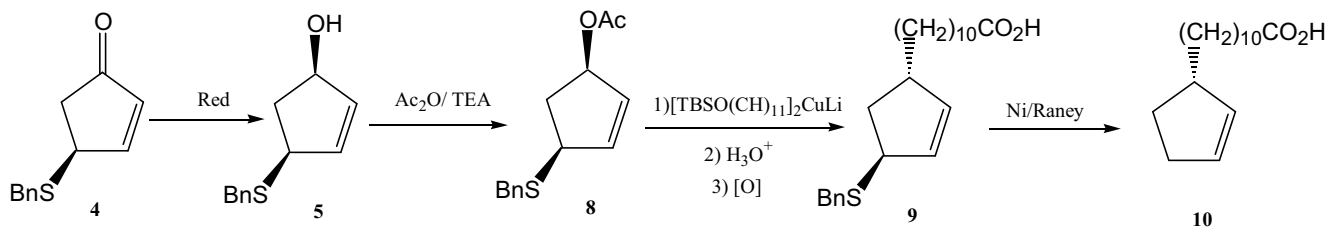
Il primo protocollo sintetico prevedeva la riduzione del gruppo carbonilico di **4** al corrispondente alcool **5**. La successiva trasformazione di **5** nell'allil-vinil-etero **6**, avrebbe consentito, attraverso il riarrangiamento di Claisen, la formazione dell'estere **7**. Tale intermedio, attraverso poche reazioni avrebbe dovuto portare all'enantiomero (S) dell'acido Idnocarpico.

Sfortunatamente a livello del riarrangiamento di Claisen la reazione non ha seguito il decorso sperato originando un prodotto che non è stato possibile al momento identificare con sicurezza, ma che certamente non era quello desiderato (Schema 2).



Schema 2

La seconda strategia prevedeva l'attivazione dell'alcool **5** a dare l'intermedio **8** dal quale poi attraverso pochi steps si sarebbe dovuti arrivare all'acido (S) Idnocarpico **10** (schema 3).



Schema 3

Seguendo la stessa procedura precedentemente descritta, il secondo enantiomero dell'acido idnocarpico si sarebbe ottenuto partendo dall'altro enantiomero **5**.

Questa seconda strategia è stata solo parzialmente realizzata in quanto si è pervenuti solo ad ottenere l'intermedio **8** essendo terminato il periodo di studio di quattro mesi trascorsi a Dublino.

BIBLIOGRAFIA

1. Scolastico, C. et al.; *Eur. J. Org. Chem.* **1997**, 389-400; Scolastico, C. et al.; *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2571-2581; Scolastico, C. et al.; *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2563-2569
2. Hanessian, S.; *Tetrahedron* **1997**, 53, 12789-12854.
3. Jones, I. G.; Jones, W. ; North, M.; *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1505-1513.
4. Fisher, P. M.; Solbakken, M.; Undheim, K.; *Tetrahedron* **1994**, 50, 2277-2288
5. Oku, T.; Imanishi, J.; Kishida, T.; *Antiviral research* **1986**, 6, 233.239.
6. Bouchaudon, J.; Ducrut-Rosset, G.; Farge, D.; James, C.; *J. Org. Chem.* **1989**, 1, 695-701.
7. Lam, L. K. P.; Arnold, L. D.; Kalantar, T. H., et al., *J. Bio. Chem.* **1988**, 24, 11814.
8. Kelland G. J.; Arnold, D. L.; et al.; *J. Org. Chem.*, **1986**, 261, 28, 13219; Williams, R. M.; et al., *Tetrahedron* **1996**, 52, 1150; Song, Y.; Niederer, D. et al., *Tetrahedron* **1994**, 59, 5784-5793; Bold, G.; Allmendinger, T.; et al., *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 865; Girodeau, J.; Agouridas, C. et al., *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 1023-1030.
9. Balducci, D.; Grandi, A.; Porzi, G.; Sabatino, P.; Sandri, S.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 3929-3937.
10. Balducci, D.; Porzi, G.; Sandri, S. *Tetrahedron Asymmetry*, **2004**, 15, 1085 e riferimenti in esso contenuti.
11. Balducci, D.; Crupi, S.; Galeazzi, R.; Piccinelli, F.; Porzi, G.; Sandri, S. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, 16, 1103
12. Belvisi, L.; Bernardi, A.; Manzoni, L.; Potenza, D.; Scolastico, C.; *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 389-400; Estiarte, M. A.; Rubiralta, M.; Diez, A.; Thormann, M.; Giralt, E.; *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6992-6999.
13. a) Baek, Bong-hyeon; Lee, Myung-ryul, Kim, Kwang-Yon; Cho, Ung-in; Boo, Doo Wan; Shin, Injae *Org. Letters* **2003**, 5, 971. b) Trabocchi, A.; Occhiato, E.G., Potenza, D. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 7483. c) Fernamdez, M. M.; Diez, A.; Rubiralta, M.; Montenegro, E.; Casamitijana, N.; Kogan, M. J.; Giralt, E. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7587. d) Dan Yang; Bing Li, Fei-Fu Ng; Yi Long Yan; Jin Qu; Yun-Dong Wu *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7303. e) Belvisi, L.; Bernardi, A.; Manzoni, L.; Potenza, D.; Scolastico, C.; *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2563-2669.
14. a) T. Cierpicki, J. Otlewski *J. Biomol: NMR* **2001**, 21, 249 e riferimenti in esso contenuti. b) N. H. Andersen, J.W. Neidigh, S. M. Harris, G. M. Lee, Zhihong Liu and Tong *J. Am. Chem. Soc* **1997**, 119, 8547. c) N. J. Baxter, M.P. Williamson *J. Biomol. NMR*, **1997**, 9, 359

15. Balducci, D.; Emer, E.; Piccinelli, F.; Porzi, G.; Recanatini, M.; Sandri, S. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 3785 e riferimenti in esso contenuti.
16. Balducci, D.; Grandi, A.; Porzi, G.; Sandri, S. *Tetrahedron Asymmetry*, **2006**, *17*, 1521 e riferimenti in esso contenuti.
17. Balducci, D.; Bottoni, S.; Calvaresi, M.; Porzi, G.; Sandri, S. *Tetrahedron Asymmetry*, **2006**, *17*, 3273.
18. Munetaka Kunishima; Chiho Kawachi; Jun Morita; Keiji Terao; Fumiaki Iwasaki; Shohei Tani *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13159.
19. Pettitt, B. M.; Matsunaga, T.; Al-Obeidi, F.; Gehrig, C.; Hruby, V. J.; Karplus, M. *Biophys. J. Biophys. Soc.* **1991**, *60*, 1540.
20. O'Connor, S. D.; Smith, P. E.; Al-Obeidi, F.; Pettitt, B. M. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2870.
21. D.A. Case, T.A. Darden, T.E. Cheatham, III, C.L. Simmerling, J. Wang, R.E. Duke, R. Luo, K.M. Merz, B. Wang, D.A. Pearlman, M. Crowley, S. Brozell, V. Tsui, H. Gohlke, J. Mongan, V. Hornak, G. Cui, P. Beroza, C. Schafmeister, J.W. Caldwell, W.S. Ross, and P.A. Kollman (**2004**), AMBER 8, University of California, San Francisco.
22. Balducci, D.; Bottoni, S.; Calvaresi, M.; Porzi, G.; Sandri, S. *Tetrahedron Asymmetry*, in corso di stampa.