



UNIVERSITAT DE BARCELONA

U

B

FACULTAT DE FARMÀCIA

DEPARTAMENT DE FARMACOLOGIA I QUÍMICA TERAPÈUTICA

Programa de doctorat: Química Orgànica i Farmacèutica
Bienni: 2002-2004

SÍNTESI D'ESPIRANS AZABICÍCLICS I DECAHIDROQUINOLINES
VERS LA PREPARACIÓ DE PRODUCTES NATURALS AMB EL
MOTIU ESTRUCTURAL D'1-AZASPIRO[4.5]DECÀ

*Memòria presentada per Eva Ricou i Figuerola per optar al títol de Doctora per
la Universitat de Barcelona*

Dirigida per:

Dr. Josep Bonjoch i Sesé

Dra. Faïza Diaba

Doctoranda: Eva Ricou i Figuerola
2007

No voldria començar aquesta Tesi sense donar les gràcies a tothom que hi ha participat d'una manera o altra.

En primer lloc als meus directors de Tesi, Dr. Josep Bonjoch i Dra. Faïza Diaba. Gràcies, Josep, per haver-me fet un lloc al grup d'investigació, haver-me confiat un tema de recerca que sempre ha estat motivant i per tota la teva ajuda en aquesta Tesi. I Faïza, per l'interès en el seguiment de l'evolució de la recerca, la predisposició a resoldre els meus dubtes que has mostrat en tot moment i per haver-me ensenyat a treballar en un laboratori de Química Orgànica.

També vull agrair a l'Elisabet Teixidó la seva contribució directa en el treball.

Als professors del Departament, els seus ensenyaments en Química i al personal PAS: Marina, Mari i Eva la vostra feina. Especialment a la Dra. Ana Linares la seva ajuda amb els experiments de RMN i l'amabilitat que la caracteritza.

Als actuals companys de grup us vull agrair la vostra paciència i comprensió en el fet que us hagi "okupat" un ordinador durant tantes setmanes. I a tots els companys que heu compartit el dia a dia amb mi, que m'heu donat ànims quan els he necessitat, que m'heu fet confiança de les vostres propies vivències amb la química o amb la vida i amb els que hem passat grans estones també fora del laboratori, us vull agrair tots aquests moments. Em vénen al cap els primers companys que em van acollir: Mercè, Lluís, Susana, Carlos i un llarg etcètera. Els que heu fet la major part de la vostra pròpia Tesi al mateix temps que jo, i hem compartit cursos: Sandra, Oscar... us en recordeu dels problemes a l'aula polivalent?, o reactius, sopars, etc: Davinia, Sandra, Bego, Tània, Robert, Olga... I també penso en els nous fitxatges que heu aportat aquesta il·lusió inicial que és com aire fresc: Viviane, Slavo, Lucía i Christian. Especialmente a ti, Laura, por tu serenidad i a tu, Carlos, per les teves ocurrencies. També penso en els esmorzars compartits amb la Cris i en les seves bromes, en la Sara, gràcies per respondre sempre que se't necessita. Als companys del laboratori D i de dinars, tan propers durant un temps: Sandra, Francesc i Xavi U. us agraeixo les grans

estones passades entre manilla i manilla i l'haver fet del laboratori D el millor lloc on realitzar una Tesi. També penso en els companys de grup: gràcies Laura, la gran “descoberta tardana” que he fet, per la teva naturalitat i el teu companyerisme; Mar per ser sempre tan amable i assenyada i per la teva ajuda informàtica; Xavi V. per la teva honestetat; Àlex per tus bromas tan simpáticas y por tus consejos químicos “qué bueno que escojiste hacer el post-doc aquí!” i Gorka per reanimar una mica el laboratori i per parlar “clar i català”.

Vull agrair-vos molt especialment, Arantxa, Marisa i Ben el vostre suport i la vostra amistat sincera. Gràcies Arantxa pel teu bon cor, la teva generositat i la teva alegria desbordant. Gràcies Marisa per la teva mentalitat oberta i altruïsta, i pel teu optimisme i vitalitat encomanadissos; i gràcies Dr. Bradshaw i Mr. Ben pels teus consells químics, els teus ànims en moments crítics i sobretot per estar sempre fora de la caixa.

També vull agrair als meus companys de BBRAUN l'interès que van demostrar en aquest projecte. Concretament al Modesto i al Joan la comprensió que hi van tenir. I als meus companys: Sílvia, Pablito, Gema, Txell, Emma, Josep, Txema, Jaume i tants d'altres, agrair-vos tot aquell temps. Gràcies especialment a en Pau Turón per haver-me animat sempre a la superació personal i per la seva actitud humana i propera que l'ha convertit en un “Gran Jefe” i en un exemple a seguir.

A les meves amigues més properes: Berta i Ariadna, gràcies per escoltar “rotllos químics” i paranoies vàries durant aquest temps.

I a la meva família: Jordi, papa i mama, gràcies per la vostra confiança en mi, els vostres ànims i el vostre suport incondicional en tots els aspectes.

Per últim, gràcies Jordi per la teva companyia i per la teva comprensió.

INDEX

Capítol 1. Introducció i objectius	1
1.1. Introducció	3
1.2.a. Resum de les síntesis de l'FR901483	11
1.2.b. Resum de les síntesis de les cilindrines	14
1.3. Objectius	16
Capítol 2. Síntesi d'1-azaspiro[4.5]dec-6-en-8-ones	21
2.1. Síntesi enantioselectiva d'1-azaspiro[4.5]dec-6-en-8-ones	24
2.2. Síntesi d'1-azaspiro[4.5]dec-6-en-8-ones racèmiques	32
Capítol 3. Estudis per a la síntesi del sistema azatricíclic de l'FR901483	41
3.1. Estudis per al tancament de l'anell de piperidina mitjançant reaccions catalitzades per Pd o radicalàries	43
3.2. Estudis utilitzant una condensació aldòlica	49
3.3. Estudis a partir de sililenolèters	51
3.4. Estudis a partir d'haloacetamides	63
3.5. Estudis a partir de α -iodocetones	64
3.6. Epíleg	65
Capítol 4. Síntesi de decahidroquinolines i octahidroindoles a partir d'al·lilciclohexilamines	67

4.1. Reacció de iodoaminociclació	70
4.2. Preparació de les bishomoal·lilamines de partida 3a i 4a	73
4.3. Iodoaminociclació de 3a i 4a	74
4.4. Estudis sobre altres sèries de bishomoal·lilamines	78
4.5. Consideracions mecanístiques	83
Capítol 5. Resum i Conclusions	87
Capítol 6. Publicacions i Experimental	95
6.1. Dades generals	97
6.2.1. Preparació dels compostos de 1 a 14 (<i>Tetrahedron: Asymmetry</i> 2006 , 17, 1437-1443)	99
6.2.2. Preparació dels compostos de 15 a 25	135
6.2.3. Preparació dels compostos de 26 a 35 (<i>Arkivoc</i> 2007 , 4, 320-330)	157
6.2.4. Preparació dels compostos de 37 a 57	185
6.2.5. Preparació dels compostos del Capítol 4 (<i>Org. Lett.</i> 2007 , 9, 0000 i material suplementari)	221

ABREVIATURES

Ac	acetil
AIBN	α,α' -bis-isobutironitril
Ar	aril
ax	axial
Bn	benzil
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonil
Bu	butil
^t Bu	<i>tert</i> -butil
¹³ C RMN	ressonància magnètica nuclear de carboni
Cy	ciclohexil
DEAD	azodicarboxilat de dietil
DIBAL-H	hidrur de diisobutilalumini
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfòxid
DPPA	difenilfosforilazida
DTBMP	2,6-di- <i>tert</i> -butil-4-metilpiridina
ED ₅₀	dosi efectiva mitjana
ee	excés enantiomèric
EM	espectrometria de masses
eq	equatorial
equiv	equivalents
Et	etil
gCOSY	gradient COrelated SpectroscopY
gHSQC	gradient Heteronuclear Single Quantum Coherence
HMBC	Heteronuclear Multi Bond Correlation
HMDS	hexametildisilazà
HMPA	hexametilfosforamida
HMQC	Heteronuclear Multi Quantum Coherence
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
¹ H-RMN	ressonància magnètica nuclear de protó
IR	infraroig
LDA	diisopropilamidur de liti

M	molar (mol/dm ³)
Me	metil
Ms	mesil, metilsulfonil
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimida
NMO	<i>N</i> -òxid d' <i>N</i> -metilmorfolina
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
PG	Grup Protector
Ph	fenil
PMB	<i>para</i> -metoxibenzil
ppm	parts per milió
<i>i</i> Pr	isopropil
Pro	prolina
R	cadena alquíllica
<i>rac</i>	racèmic
ref.	referència
RMN	Ressonància Magnètica Nuclear
t.a.	temperatura ambient
TBAF	fluorur de tetrabutilamoni
TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsilil
TBS	<i>tert</i> -butildimetilsilil
TEA	triethylamina
TEMPO	2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi
TFA	àcid trifluoroacètic
THF	tetrahidrofuran
TIPS	triisopropilsilil
TMS	trimetilsilil
TPAP	perrutenat de tetrapropilamoni
TTMSS	tris-trimetilsililsilà
Ts	tosil, <i>p</i> -toluensulfonil
UV	ultraviolat

1. Introducció i objectius

1.1. Introducció

1.2.1. Resum de les síntesis de l'FR901483

1.2.2. Resum de les síntesis de les cilindrines

1.3. Objectius

En aquest capítol es descriuen les característiques generals i estructurals dels compostos dels quals s'han realitzat estudis sintètics en aquesta Tesi (FR901483 i cilindrines) i se'n resumeixen les aproximacions sintètiques prèvies realitzades per diferents autors. Finalment s'expliciten quins són els objectius del treball que es presenta.

1.1. Introducció

L'objectiu final de la línia de recerca en la que s'inscriu aquesta Tesi és la síntesi de productes naturals que incorporin unitats d'1-azaspiro[4.5]decà. En aquest context els objectius específics d'aquesta Tesi s'explicitaran a l'apartat 1.3.

Actualment es coneixen cinc tipus de compostos, tots ells de gran interès farmacològic, que contenen el nucli azaspirànic de referència: l'immunosupressor FR901483,¹ els agents antimuscarínics TAN1251 (A-D)¹ i les cilindricines,² que junt amb els productes marins relacionats lepadiformina² i policitorol A,³ conformen el grup de compostos azatricíclics (Figura 1.1).

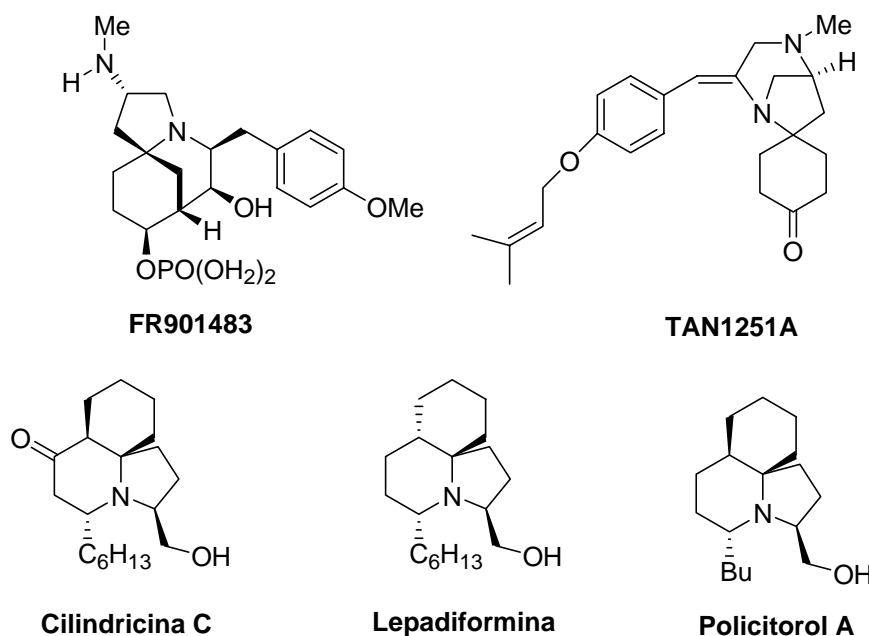


Figura 1.1. Productes naturals que contenen el nucli d'1-azaspiro[4.5]decà

¹ Bonjoch, J.; Diaba, F. *Studies in Natural Products Chemistry* **2005**, *32*, 3-60.

² (a) Weinreb, S. M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2531-2549. (b) Schär, P.; Cren, S.; Renaud, P. *Chimia* **2006**, *60*, 131-141.

³ Issa, H. H.; Tanaka, J.; Rachmat, R.; Setiawan, A.; Trianto, A.; Higa, T. *Mar. Drugs* **2005**, *3*, 78-83.

Els altres productes naturals que contenen el nucli d'1-azaspiro[4.5]decà són molt més complexos (penta- i hexacíclics): els alcaloides indòlics *Kopsia* amb esquelets de lapidilectina i lundurina⁴ i els alcaloides *Galbulimina* amb esquelets d'himgalina i himandrina.⁵

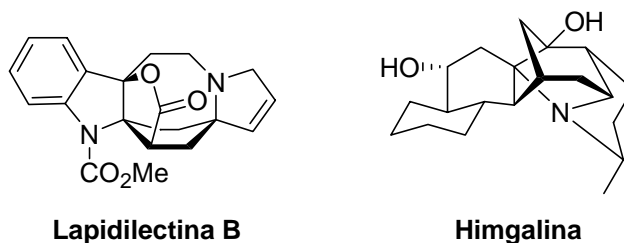


Figura 1.2. Alcaloides complexos que contenen el nucli d'1-azaspiro[4.5]decà

A l'apartat 1.1 s'exposen les dades estructurals de l'FR901483 i les cilindricines, compostos que estan en el punt de mira del treball que ara es presenta, i a l'apartat 1.2 es dóna una visió abreujada de les aproximacions sintètiques descrites fins al present per als compostos esmentats.

1.1.a. FR901483

L'immunosupressor FR901483 (**1**, Figura 1.3) fou aïllat el 1996 del brou de fermentació de la soca fúngica *Cladobotrym* sp. No. 11231 per investigadors de la companyia farmacèutica Fujisawa.⁶ La seva estructura es determinà per cristal·lografia de raigs X, i la configuració absoluta no s'establí fins que Snider no n'assolí la síntesi total enantioselectiva el 1999.⁷ Des d'un punt de vista estructural, la característica més destacada d'**1** és un sistema anular azatricíclic de

⁴ (a) Pearson, W. H.; Lee, I. Y.; Mi, Y.; Stoy, P. J. *Org. Chem.* **2004**, *69*, 9109-9122. (b) Kam, T. S.; Lim, K. H.; Yoganathan, K.; Hayashi, M.; Komiyama, K. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10739-10745.

⁵ (a) O'Connor, P. D.; Mander, L. N.; McLachlan, M. M. W. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 703-706. (b) Shah, U.; Chackalamannil, S.; Ganguly, A. K.; Chelliah, M.; Kolotuchin, S.; Buevich, A.; McPhail, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12654-12655. (c) Evans, D. A.; Adams, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1048-1049.

⁶ Sakamoto, K.; Tsujii, E.; Abe, F.; Nakanishi, T.; Yamashita, M.; Shigematsu, N.; Izumi, S.; Okuhara, M. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 37-44.

⁷ Snider, B. B.; Lin, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7778-7786.

5-azatriciclo[6.3.1.0^{1,5}]dodecà que és la combinació d'un nucli de morfà i d'un nucli d'indolizidina que comparteixen l'anell de piperidina. A més, hi ha un èster de fosfat que és essencial per l'activitat de l'FR901483.

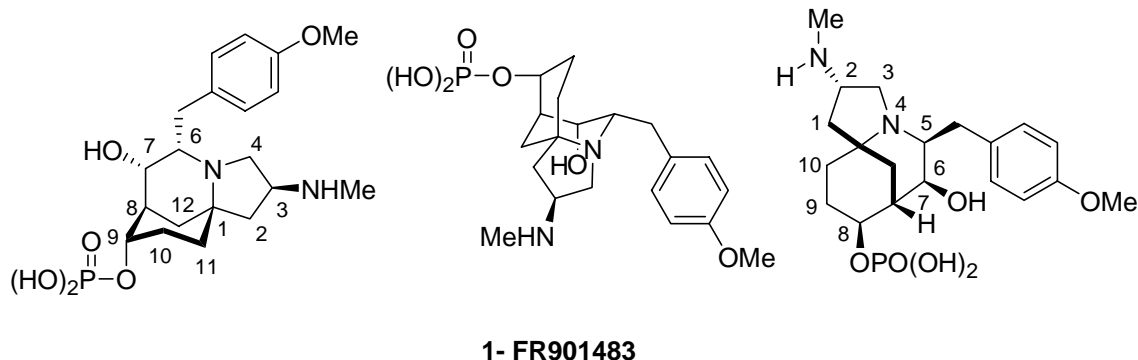
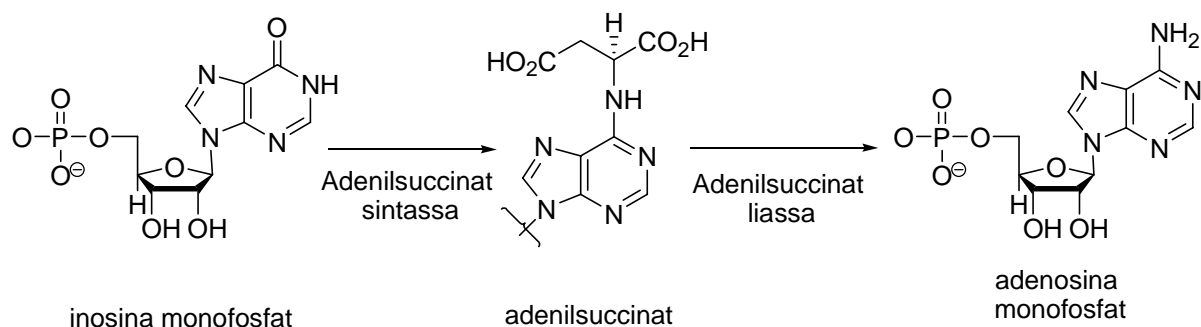


Figura 1.3. L'FR901483 dibuixat en diferents orientacions i amb les diferents numeracions emprades. A la dreta la que s'utilitza en aquesta Tesi (octahidro-1*H*-7,10a-metanopirrolo[1,2-*a*]azocina)

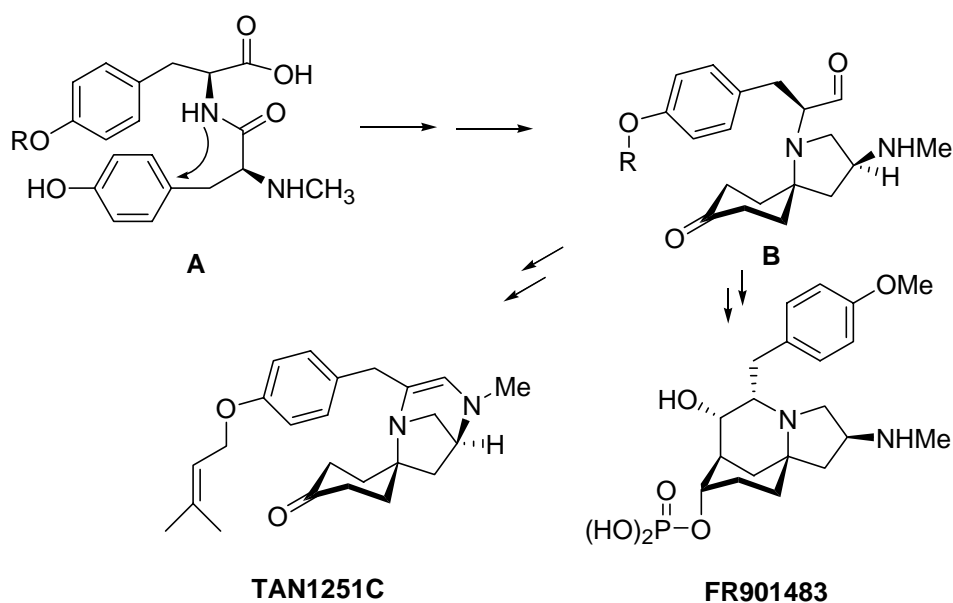
L'FR901483 mostra una activitat immunosupressora potent *in vitro* i prolonga significativament el temps de supervivència d'un al·loempelt en pell de rata, probablement per inhibició de la biosíntesi dels nucleòtids de purina. A més, aquest compost té un mecanisme d'acció diferent al de la ciclosporina A o al del tacrolimus (FK506), fet important donat els efectes secundaris associats a aquests dos fàrmacs. Es creu que el paper de l'FR901483 com a supressor del sistema immunològic prové d'una activitat anti-metabòlica en la qual els enzims adenilsuccinat sintassa i/o adenilsuccinat liassa són inhibits. Aquests enzims funcionen com a catalitzadors clau en la ruta biosintètica *de novo* dels nucleòtids de purina. De fet, l'addició d'adenosina o de desoxiadenosina (però no de desoxiguanosina, desoxicitidina, uridina o timidina) resulta en l'eliminació de l'activitat immunosupressora de l'FR901483. Així, l'immunosupressor deu inhibir una de les etapes clau de la biosíntesi d'adenosina (Esquema 1.1).



Esquema 1.1. Biosíntesi d'adenosina

1.1.b. Compostos de la sèrie TAN1251

Els compostos de la sèrie del TAN1251 tenen un esquelet tricíclic nou que conté un 1,4-diazabiclo[3.2.1]octà i una ciclohexanona espirofusionada. Aquests semblen estar biosintèticament relacionats amb l'FR901483, l'origen biosintètic del qual probablement és un dímer de tirosina modificat com **A** que tanca l'anell de pirrolidina per un acoblament oxidatiu i que per posterior elaboració dona el cetoaldehyd **B** (Esquema 1.2). Una reacció aldòlica intramolecular d'aquest cetoaldehyd portaria a l'esquelet tricíclic de l'FR901483, mentre que la formació d'una dienamina a partir de l'amina secundària i l'aldehyd portaria al TAN1251C, que pot isomeritzar al TAN1251A o reduir-se al TAN1251D.



Esquema 1.2. Possible biosíntesi dels compostos de la sèrie TAN1251 i de l'FR901483

Els compostos TAN1251A-D (Figura 1.4) són una sèrie d'alcaloides aïllats el 1991 del brou de fermentació de la soca fúngica *Penicillium thomii* RA-89 per Takeda Industries.⁸ El TAN1251A i el TAN1251B són antagonistes muscarínics amb possibles aplicacions com a agents midriàtics o antiespasmòdic/antiulcerós que inhibeixen la contracció induïda per acetilcolina en l'ili de porc de Guinea amb valors ED₅₀ de 8.0 i de 10.0 nM, respectivament. L'estereoquímica relativa del TAN1251B es determinà per anàlisi cristal·logràfic de raigs X, i la seva configuració absoluta s'establí per anàlisi del CD del dibenzoat del diol obtingut per reducció de la funció α -hidroxicetona. Com que el TAN1251A es converteix a TAN1251B per l'acció del *Penicillium thomii* RA-89, tots dos tenen la mateixa estereoquímica absoluta. La configuració absoluta del TAN1251C i les configuracions absoluta i relativa del TAN1251D s'assignaren en base a la síntesi que en realitzà Snider.⁹

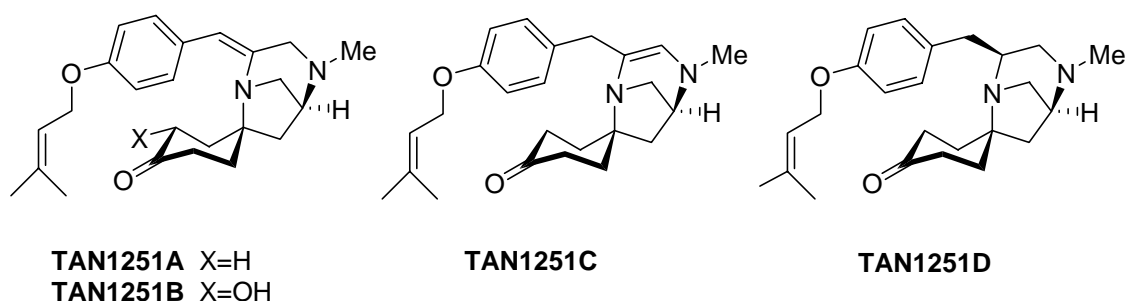


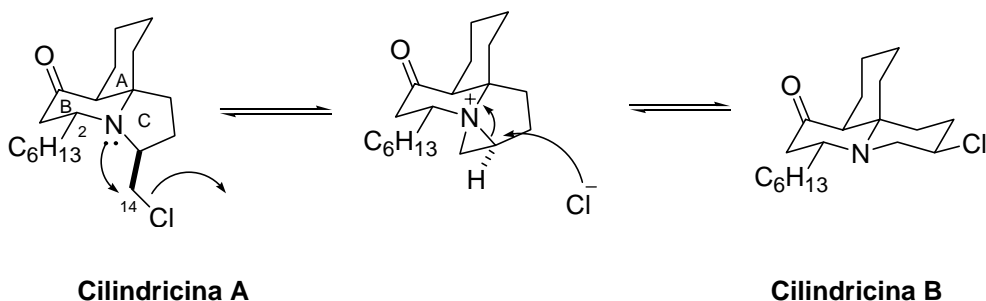
Figura 1.4. Alcaloides de la sèrie TAN1251

⁸ Shirafuji, H.; Tsubotani, S.; Ishimaru, T.; Harada, S. *PCT Int. Appl.* **1991**, WO 91 13,887; *Chem Abstr.* **1992**, 116, 39780t.

⁹ Snider, B. B.; Lin, H. *Org. Lett.* **2000**, 2, 643-646.

1.1.c Cilindricines

Les cilindricines són productes naturals marins aïllats per Blackman i col.¹⁰ que contenen l'esquelet de pirrolo[2,1-]quinolina. El sistema de decahidroquinolina mostra una estereoquímica *cis* i es troba fusionat formant el nucli azaspirànic de referència. Són sistemes disubstituïts en C(2) i C(13). La cilindricina K es l'única funcionalitzada també a l'anell carbocíclic. A principis dels anys 90 aparegueren tres articles¹⁰ en els quals es descrigueren l'aïllament d'una família d'onze alcaloides tricíclics estructuralment relacionats i produïts pel microorganisme marí *Clavelina cylindrica*, que creix a la costa est de Tasmània. Dels dos alcaloides més abundants, la cilindricina A i la cilindricina B, se n'establiren les estructures per anàlisi espectroscòpic i de cristal·lografia de raigs X dels corresponents picrats. El primer compost té un esquelet tricíclic de pirrolo[2,1-]quinolina mentre que el segon conté un sistema pirido[2,1-]quinolina amb expansió de l'anell C. Curiosament, després de sis dies en dissolució de benzè, aquests compostos produeixen la mateixa barreja en equilibri en proporció 3:2 de cilindricina A respecte de cilindricina B. Com que aquest equilibri només es dona amb les bases lliures dels alcaloides (els corresponents picrats són estables), es dedueix que probablement la interconversió es dona via l'intermedi aziridínic (Esquema 1.3).



Esquema 1.3. (+)-Cilindricina A/(+)-Cilindricina B : 3/2 després de 6 dies en benzè

¹⁰ (a) Blackman, A. J.; Li, C. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8645-8656. (b) Li, C.; Blackman, A. J. *Aust. J. Chem.* **1994**, *47*, 1355-1361. (c) Li, C.; Blackman, A. J. *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 955-965.

Posteriors investigacions del grup de Blackman dugueren a l'aïllament d'alguns compostos addicionals minoritaris que contenen el mateix esquelet de pirroloquinolina i la mateixa estereoquímica que la cilindricina A, diferint només en la funcionalització al C-14. Les estructures d'aquests metabòlits foren obtingudes majoritàriament per anàlisi de RMN i per algunes interconversions químiques. Exemples d'aquests alcaloides són les cilindricines C, D, E i F. A més, es trobaren alguns pocs alcaloides del tipus cilindricina A amb una cadena butílica al C-2 en comptes d'un grup hexil (cilindricines G, H i I). Paral·lelament, també en la sèrie de la cilindricina B existeix un segon compost amb una cadena butílica al C-2 (cilindricina J). Per últim, la cilindricina K està relacionada amb la cilindricina A i és l'únic d'aquests alcaloides aïllat fins a la data amb una funcionalització a l'anell A (Figura 1.5).

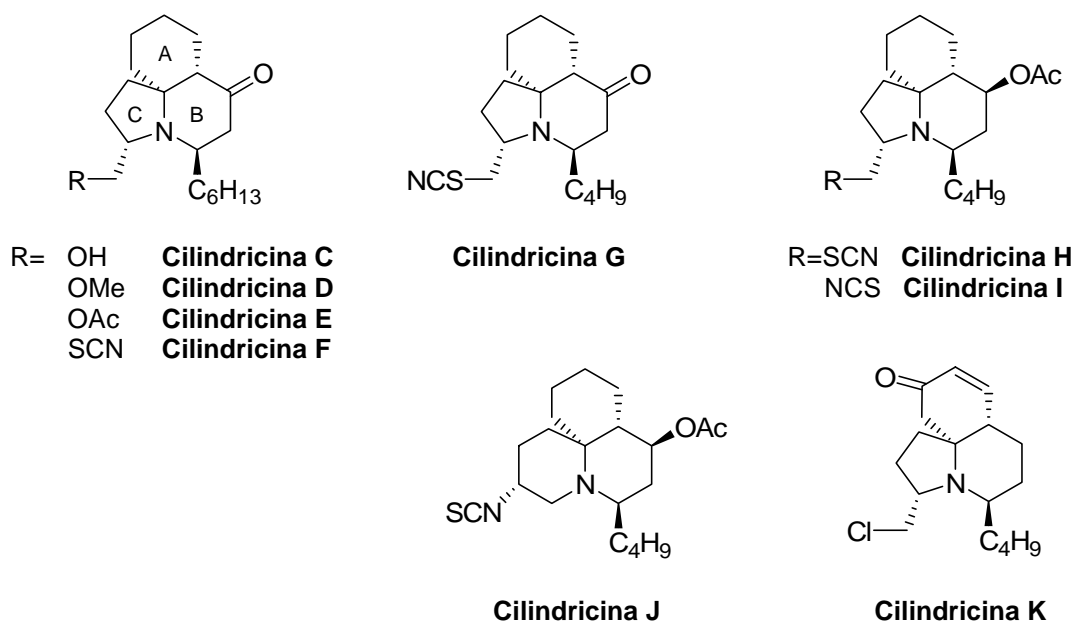


Figura 1.5. Altres (+)-Cilindricines

Totes les cilindricines presenten un sistema d'1-azadecalina de dos anells A i B fusionats en *cis* i es mostren preferentment en la conformació que es mostra a

l'esquema 1.3, com s'ha pogut evidenciar per les dades cristal·logràfiques de raigs X, per les dades espectroscòpiques de RMN i pels càlculs de mecànica molecular.

La configuració absoluta d'aquests alcaloides no fou establerta durant els estudis estructurals. De fet, la lepadiformina² és l'únic membre de la família del qual avui es coneix l'estereoquímica absoluta. Raonablement es podria assumir que les cilindricines tenen la mateixa estereoquímica absoluta però això és una suposició que encara no ha estat demostrada. Tot i així, basant-nos-hi, les estructures mostrades (Figura 1.6) arbitràriament utilitzades per Blackman tindrien la configuració antinatural corresponent a les (-)-cilindricines.

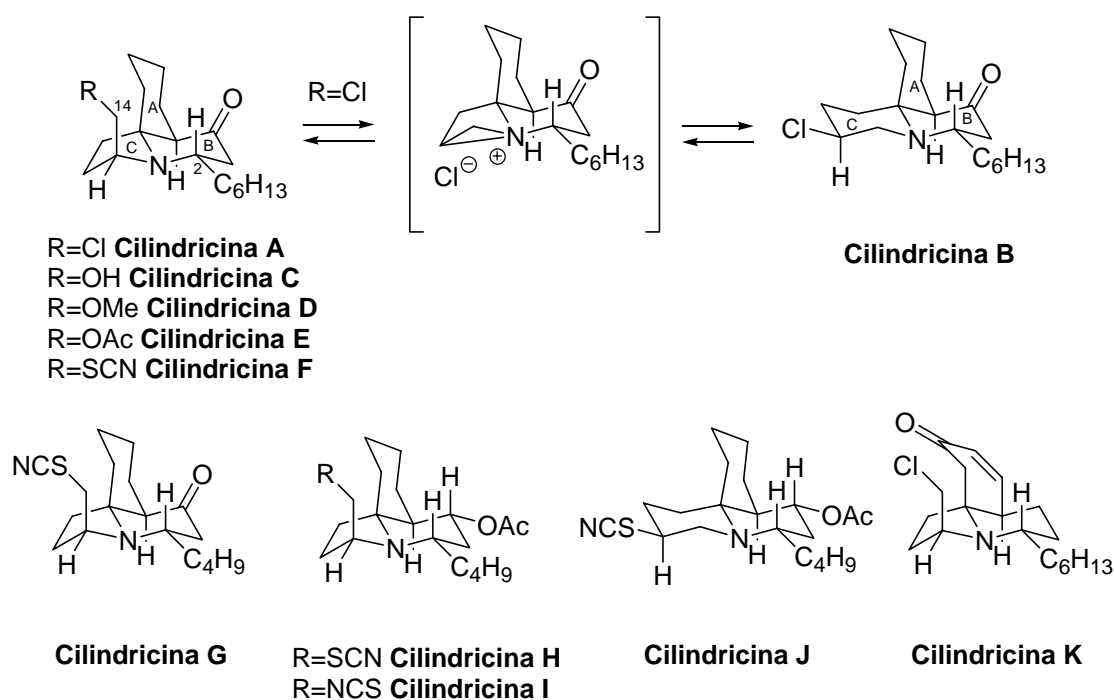


Figura 1.6. (-)-Cilindricines

Els (+)-alcaloides en les sèries naturals (Figura 1.5) serien els enantiòmers a les estructures dibuixades a la figura 1.6. Malauradament, les rotacions òptiques de les cilindricines naturals no es mesuraren durant els treballs d'elucidació estructural i per això no és possible comparar-les amb les dels compostos sintètics

enantiomèricament purs. Així doncs, fins que els compostos no siguin novament aïllats, la qüestió de la seva configuració absoluta romandrà sense resposta.

1.2.a. Resum de les síntesis de l'FR901483¹

Sis síntesis totals de l'FR901483 han estat descrites: les aproximacions amb control enantiomèric de Snider,⁷ Sorensen,¹¹ Ciufolini¹² i Brummond,¹³ i les síntesis del compost en la seva forma racèmica de Funk¹⁴ i Fukuyama.¹⁵ Addicionalment el nucli azatricíclic de l'FR901483 amb major o menor grau de funcionalització ha estat objecte de treballs per part de Kibayashi,¹⁶ Wardrop,¹⁷ el nostre grup de recerca,¹⁸ Martin,¹⁹ Weinreb²⁰ i Reissig.²¹ A la taula 1.1 es mostra un resum de tots els estudis sintètics de l'FR901483.²²

Les estratègies sintètiques desenvolupades per arribar a l'immunosupressor mereixen un breu comentari general. Els majors obstacles en la síntesi de l'alcaloide objectiu els constitueixen la generació de l'espirocentre al C-1 i l'encaix de l'esquelet amb pont de l'alcaloide.

Les diferents estratègies sintètiques adoptades per a la construcció de l'esquelet es mostren a l'esquema 1.4, en el qual s'han omès els substituents de l'esquelet tricíclic en virtut d'una major claredat. Cinc de les síntesis totals utilitzen un procés aldòlic a partir d'una 1-azaspiro[4.5]decanona funcionalitzada per construir el

¹¹ Scheffler, G.; Seike, H.; Sorensen, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4593-4596.

¹² (a) Ousmer, M.; Braun, N. A.; Ciufolini, M. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 765-767. (b) Ousmer, M.; Braun, N. A.; Bavoux, C.; Perrin, M.; Ciufolini, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7534-7538.

¹³ Brummond, K. M.; Hong, S.-P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 907-916.

¹⁴ Maeng, J.-H.; Funk, R. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1125-1128.

¹⁵ Kan, T.; Fujimoto, T.; Ieda, S.; Asoh, Y.; Kitaoka, H.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2729-2731.

¹⁶ (a) Yamazaki, N.; Suzuki, H.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8280-8281. (b) Suzuki, H.; Yamazaki, N.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3013-3015.

¹⁷ Wardrop, D. J.; Zhang, W. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2353-2356.

¹⁸ Bonjoch, J.; Diaba, F.; Puigbó, G.; Peidró, E.; Solé, D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8387-8390.

¹⁹ Simila, S. T. M.; Reichelt, A.; Martin, S. F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2933-2936.

²⁰ Kropf, J. E.; Meigh, I. C.; Bebbington, M. W. P.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2046-2055.

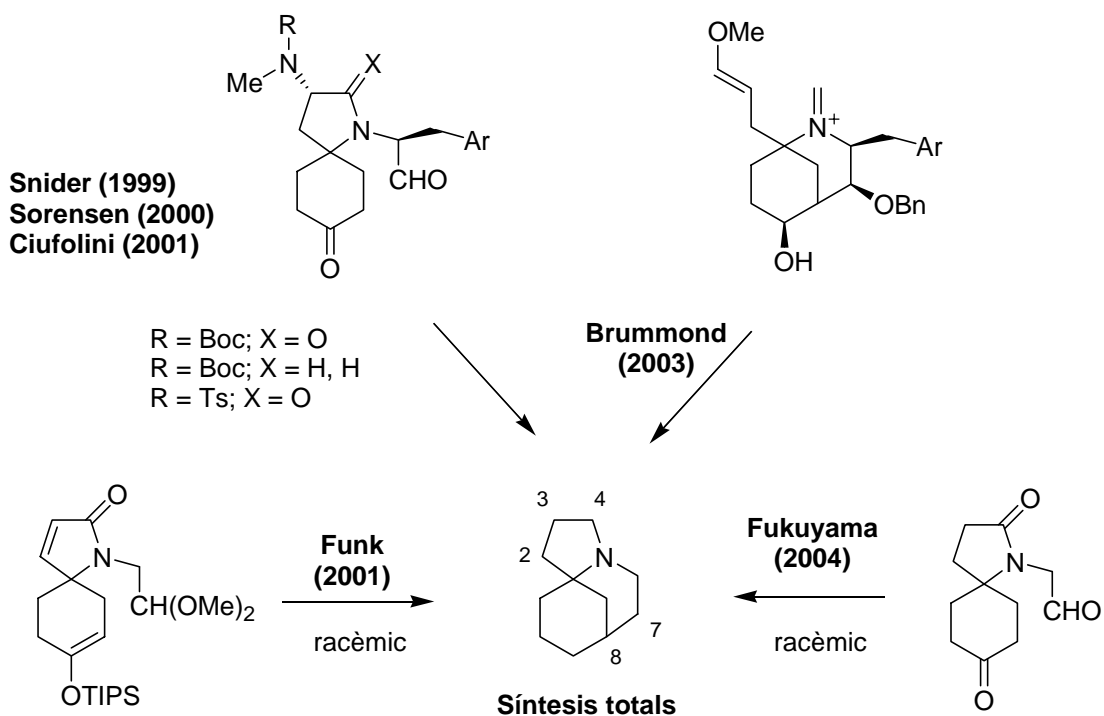
²¹ Kaden, S.; Reissig, H.-U. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4763-4766.

²² Per a d'altres estudis recents en aquest camp, vegeu: Gotchev, D. B.; Comins, D. L. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9393-9402.

nucli azatricíclic objectiu. A la síntesi de Brummond,¹³ el tancament de l'anell s'aconsegueix amb una reacció de Mannich, que és l'últim pas en un procés en *domino* que comença amb un derivat de la ciclohexanona.

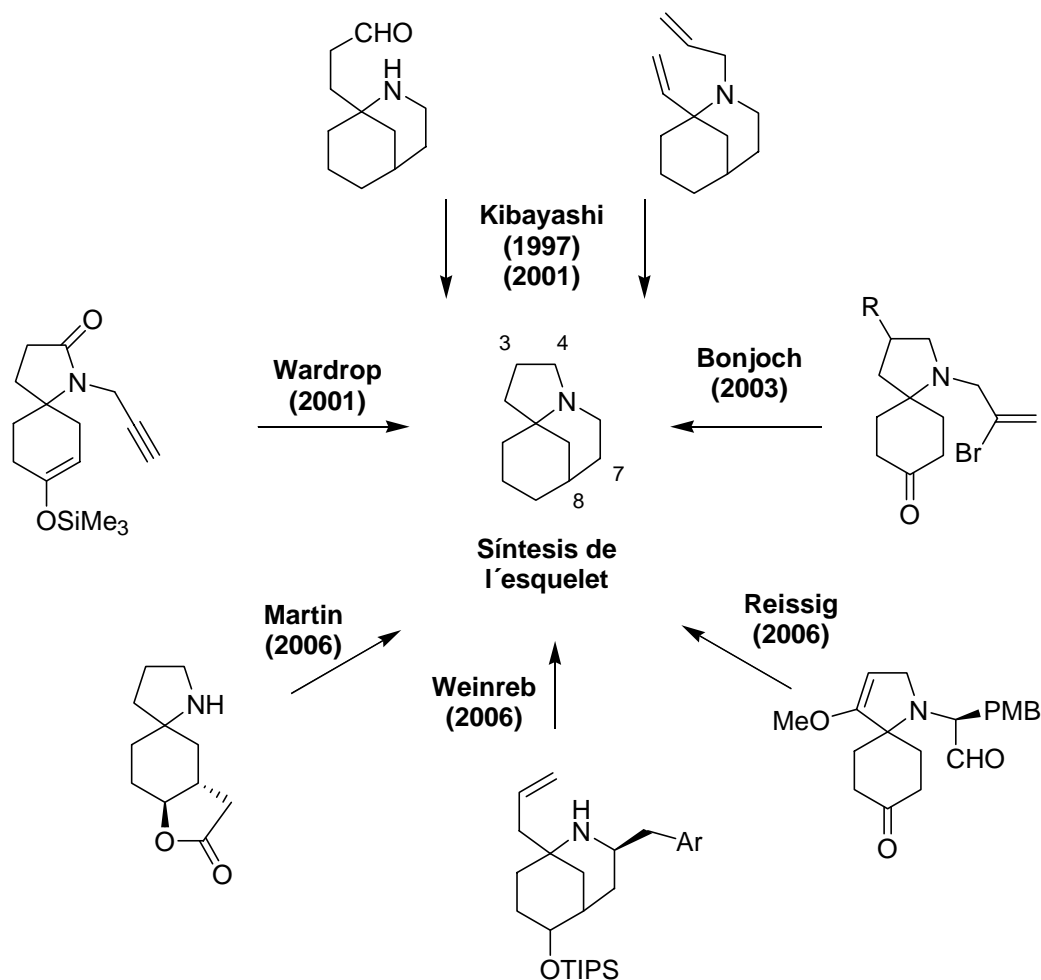
Autor principal (Any)	Ref	Precursor de l'esquelet tricíclic	Enllaç format	Procés	Forma
Síntesis totals					
Snider (1999)	7	azaspirodecanona	C(7)-C(8)	reacció aldòlica	(-)
Sorensen (2000)	11	azaspirodecanona	C(7)-C(8)	reacció aldòlica	(-)
Ciufolini (2001)	12	azaspirodecanona	C(7)-C(8)	reacció aldòlica	(-)
Funk (2001)	14	ciclohexanona	C(7)-C(8)	reacció aldòlica	(±)
Brummond (2003)	13	ciclohexanona	C(3)-C(4)	reacció Mannich	(-)
Fukuyama (2004)	15	azaspirodecanona	C(7)-C(8)	reacció aldòlica	(±)
Nucli azatricíclic					
Kibayashi (1997)	16a	2-azabicyclonona	C(4)-N(5)	aminació reductiva	(±)
Wardrop (2001)	17	azaspirodecanona	C(7)-C(8)	radicalari	(±)
Kibayashi (2001)	16b	2-azabicyclonona	C(2)-C(3)	metàtesi	(±)
Bonjoch (2003)	18	azaspirodecanona	C(7)-C(8)	acoblament amb Pd	(±)
Martin (2006)	19	azaspirodecanol	N(5)-C(6)	lactamització	(±)
Weinreb (2006)	20	2-azabicyclonona	C(4)-N(5)	tioaminociclació	(±)
Reissig (2006)	21	azaspirodecanona	C(7)-C(8)	reacció aldòlica	(±)

Taula 1.1. Síntesis principals en el camp de l'FR901483



Esquema 1.4. Construcció de l'esquelet de l'FR901483 en les seves síntesis totals

Apart de les aproximacions sintètiques descrites en les síntesis totals de l'FR901483, s'han reportat altres set metodologies per assolir-ne l'esquelet azatricíclic (Esquema 1.5). En quatre d'aquestes aproximacions, el sistema en pont s'encaixa per un tancament anular d'una azaspiro[4.5]decanona ja sigui per ciclació radicalària (Wardrop)¹⁷ o per acoblament promogut per pal·ladi d'halurs de vinil amb enolats de cetona (Bonjoch).¹⁸ Martin¹⁹ introdueix un procés de lactamització per generar el sistema en pont, mentre que Reissig²¹ opta per la clàssica aldòlica. A les dues aproximacions de Kibayashi,¹⁶ l'anell de pirrolidina és l'últim en ser format a partir de 2-azabicyclo[3.3.1]nonans substituïts en C-1 ja sigui per una *N*-alquilació intramolecular o per una reacció de ring-closing-metàtesi. Per últim, Weinreb²⁰ utilitza una reacció d'aminociclació sobre un alquè promoguda per clorur de fenilsulfenil.



Esquema 1.5. Aproximacions sintètiques a l'esquelet de l'FR901483

1.2.b. Resum de les síntesis de les cilindricines²

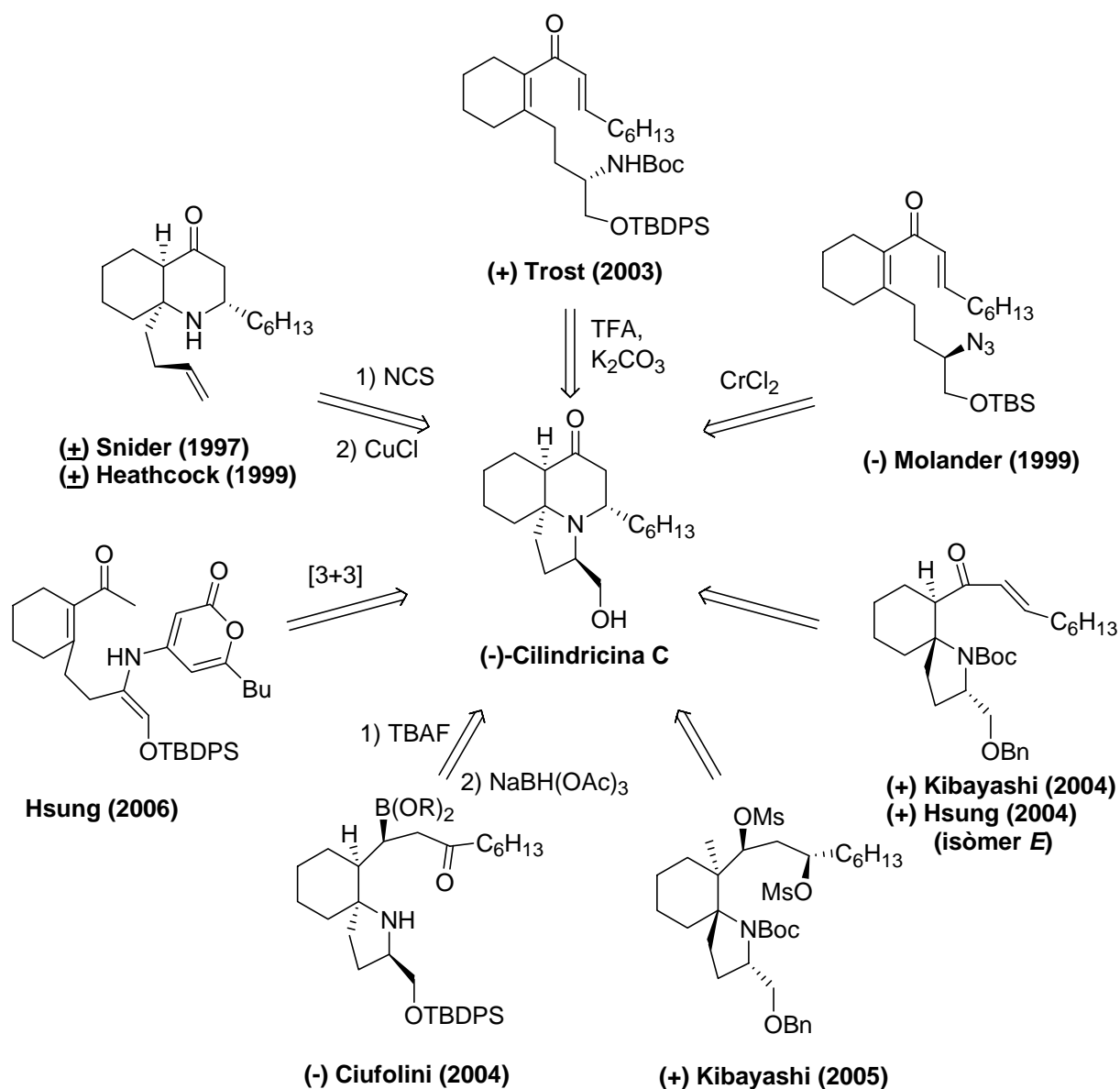
Les primeres síntesis de cilindricines tenien com a etapa final la formació de l'anell espirànic a partir d'una *cis*-decahidroquinolona. Snider²³ dugué a terme la ciclació a través de la *N*-cloroamina i posterior tractament amb CuCl. Heathcock²⁴ preparà el mateix precursor en una altra síntesi racèmica. Una aproximació diferent utilitza 1-azaspirodecans funcionalitzats preformats o generats *in situ*, a partir de ciclohexens 1,2-disubstituïts, per assolir el sistema azatricíclic mitjançant una addició intramolecular de tipus aza-Michael. Les aproximacions de Molander²⁵ a la

²³ Snider, B. B.; Liu, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5630-5633.

²⁴ Liu, J. F.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8263-8266.

²⁵ Molander, G. A.; Rönn, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5183-5187.

(-)-cilindricina C i de Trost²⁶ a la (+)-cilindricina C empen aquesta darrera aproximació, mentre Kibayashi,²⁷ Ciufolini²⁸ i Hsung^{29a} preformen l'azaspirodecà.



Esquema 1.6. Aproximacions sintètiques a les cilindricines

Finalment, en una altra aproximació, Hsung^{29b} forma sincrònicament, i no en un procés *domino* com abans, els anells nitrogenats mitjançant una aza[3+3]cicloaddició per assolir la (-)-cilindricina C (Esquema 1.6).

²⁶ Trost, B. M.; Rudd, M. T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4599-4602.

²⁷ Arai, T.; Abe, H.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5921-5924.

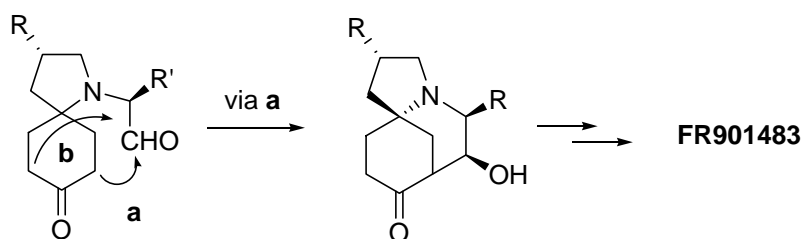
²⁸ Canesi, S.; Bouchu, D.; Ciufolini, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4336-4338.

²⁹ (a) Liu, J.; Hsung, R. P.; Peters, S.D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3989-3992. (b) Swidorski, J. J.; Wang, J.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 777-780.

1.3. OBJECTIUS

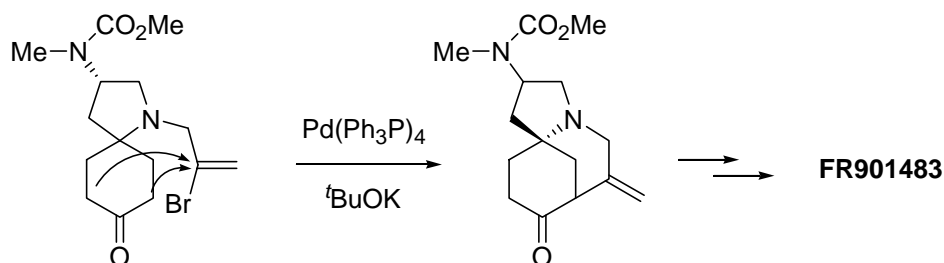
1r objectiu:

Tal com s'ha comentat a l'apartat 1.2.a, la majoria de les síntesis de l'FR901483 publicades aconseguixen el tancament de l'anell de piperidina mitjançant una condensació aldòlica no regioselectiva (Esquema 1.7).



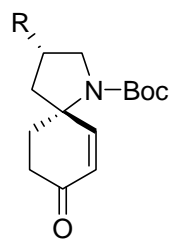
Esquema 1.7. Tancament no regioselectiu de l'anell de piperidina de l'FR901483 per condensació aldòlica

Tampoc en els estudis previs del nostre grup d'investigació¹⁸ vàrem aconseguir un procés regioselectiu en l'acoblament intramolecular d'un bromur vinílic amb l'enolat de la cetona azaspirànica en un procés catalitzat per Pd (Esquema 1.8).



Esquema 1.8. Tancament no regioselectiu de l'anell de piperidina de l'FR901483 per acoblament intervengut per Pd

Per tal d'assolir una síntesi enantioselectiva i alhora regioselectiva en la formació de l'anell piperidínic, ens proposàrem sintetitzar un sistema espirànic amb les dues posicions veïnes del carbonil cetònic (α i α') diferenciades. Una possibilitat atractiva per aquest fi seria disposar de l'enona I.

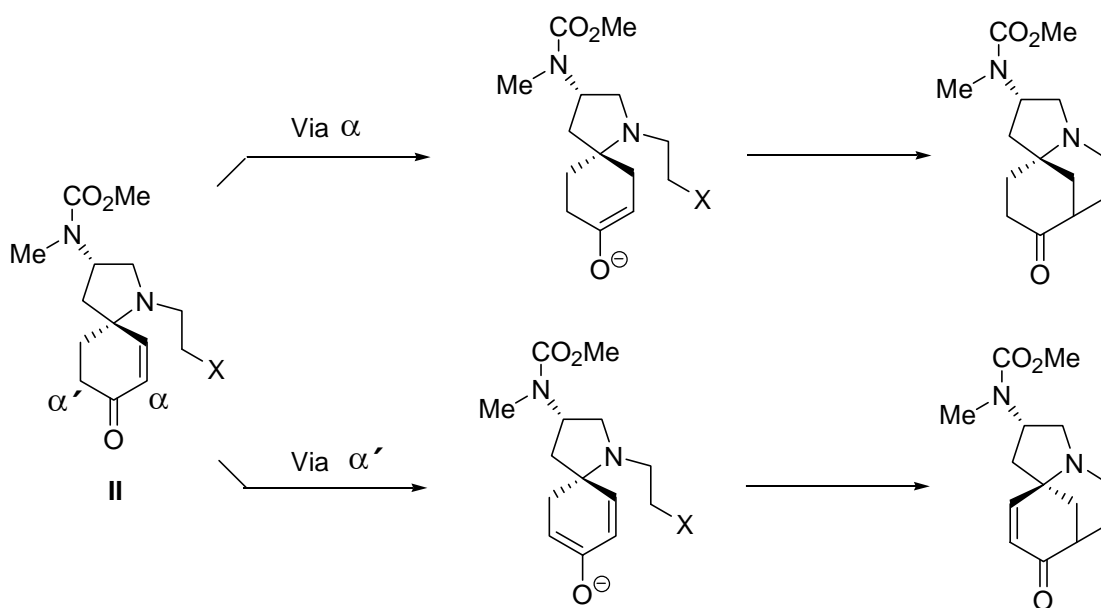


I, R = N(CO₂Me)Me; H

El primer objectiu, doncs, fou la preparació de compostos azaspirànics amb l'estructura I, ja fos en forma racèmica o enantiopura incorporant una funció metilamino en C-3 d'interès en el camp de la síntesi de l'FR901483 o sense funcionalitzar ja sigui per dur a terme estudis model o per aplicar al camp de les cilindrícines. Els resultats obtinguts es presenten al capítol 2.

2n objectiu:

El segon objectiu fou l'estudi de l'elaboració de l'esquelet de pirroloazocina present a l'FR901483 a partir de compostos espirànics tipus II (Esquema 1.9).

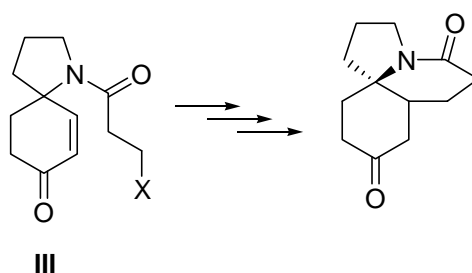


Esquema 1.9. Tancament regioselectiu de l'anell piperidínic

En aquest compost el doble enllaç enònic podria utilitzar-se com a precursor d'un enolat específic que permetria aconseguir la ciclació sobre la posició α . Alternativament, el doble enllaç podria actuar com a bloquejant d'una posició veïna de la cetona **II** i així es generaria un enolat específic en α' .

A l'esquema 1.9 es mostra com emprant un compost **II** de configuració *S* en el carboni espirànic s'obtindria la configuració absoluta de l'FR901483 si es dugués a terme la reacció sobre la posició α . Per obtenir la mateixa configuració absoluta emprant la via que indueix la reacció sobre la posició α' caldria utilitzar com a producte de partida un compost amb configuració *R* en el carboni espirànic.

A partir del compost **I** ($R=H$) podria preparar-se compostos azaspirànics del tipus **III** (Esquema 1.10) que poden ser d'interès en la preparació del sistema de pirroloquinolina present a les cilindricines.



Esquema 1.10. Aproximació sintètica a l'esquelet de les cilindricines

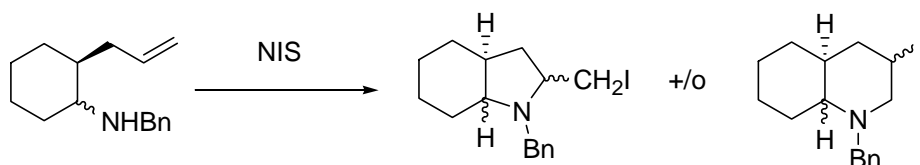
Els estudis per obtenir compostos azatricíclics amb l'estructura de l'FR901483 i amb la de les cilindricines es comentaran al capítol 3.

3r objectiu:

Finalment es presentaran els estudis del desenvolupament d'una nova aproximació a decahidroquinolines en ruta cap a les cilíndriques (capítol 4): l'aminociclació d' α -al·lilciclohexilamines promoguda per NIS.

En aquesta part final de la Tesi es decidí fer un tomb estratègic i es varen iniciar els estudis de síntesi de decahidroquinolines per, en una etapa ulterior no afrontada en aquesta Tesi, utilitzar-les com a intermedis avançats per a la preparació de cilíndriques.

El procediment de síntesi que es decidí estudiar fou l'aminociclació promoguda per NIS de 2-al·lilciclohexilamines. L'estudi proposat caldria que esbrinés si la regioselectivitat i la diastereoselectivitat del procés serien adients per a la preparació de decahidroquinolines d'interès en el context de la síntesi de productes naturals i de manera més concreta de cilíndriques.



Esquema 1.11. Possibles resultats regio i estereoquímics de la ciclació

2. Síntesi d'1-azaspiro[4.5]dec-6-en-8-ones

2.1. Síntesi enantioselectiva d'1-azaspiro[4.5]dec-6-en-8-ones

2.2. Síntesi d'1-azaspiro[4.5]dec-6-en-8-ones racèmiques

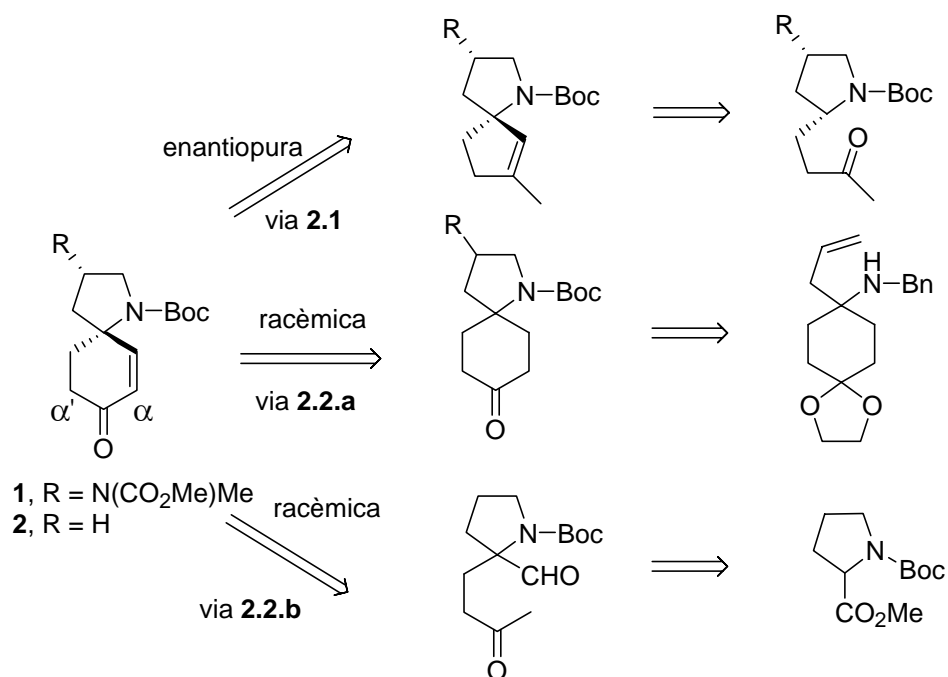
2.2.a. Ciclació d'homoal·lilamines

2.2.b. α -Alquilació de derivats de prolina

En aquest capítol es descriuen les diferents metodologies sintètiques que s'han utilitzat en el transcurs d'aquesta Tesi per elaborar en forma enantipura i racèmica l'1-(N-tert-butoxicarbonil)-3-(N-metil-N-metoxicarbonil)amino-1-azaspiro[4.5]dec-6-en-8-ona i el corresponent derivat sense la funcionalització a C-3.

Tal com s'ha comentat a la introducció, per tal d'assolir una síntesi estereocontrolada de l'FR901483 una possibilitat atractiva seria disposar de l'enona **1** (Esquema 2.1). En aquesta, el doble enllaç enònic podria utilitzar-se com a precursor d'un enolat específic i aconseguir la ciclació sobre la posició α o altrament el doble enllaç podria actuar com a bloquejant d'una posició veïna de la cetona i generar un enolat específic en α' .

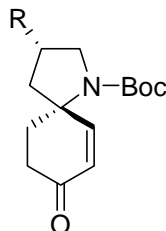
La formació del sistema d'enona present a **1** i a **2** s'ha dut a terme, tal com s'exposa en aquest capítol, mitjançant una condensació aldòlica emprant com a precursor un ciclopentè enantiopur (via **2.1**). Alternativament, el sistema enònic pot ser accessible mitjançant deshidrogenació d'una cetona (via **2.2.a**) que s'ha dut a terme sobre un compost racèmic ($R \neq H$) o bé aquiral ($R = H$). El compost **2** també s'ha preparat de forma racèmica a partir de la L-prolina mitjançant una alquilació no estereocontrolada i novament una ciclació aldòlica per generar l'anell ciclohexenònic (via **2.2.b**).



Esquema 2.1. Diferents rutes sintètiques desenvolupades en aquesta Tesi per assolir **1** i **2**

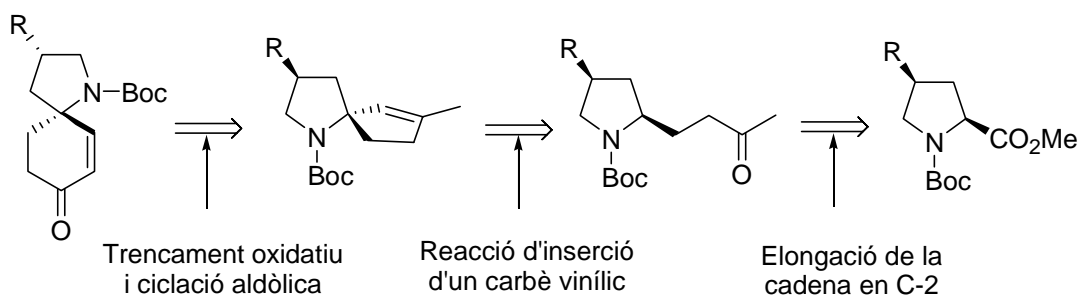
2.1. Síntesi enantioselectiva d'1-azaspiro[4.5]dec-6-en-8-ones³⁰

El primer objectiu de la Tesi fou la síntesi dels compostos **1** i **2** que es mostren a continuació:



1, R = N(CO₂Me)Me
2, R = H

Aquests sistemes espirànics es prepararien per una reacció d'inserció 1,5 d'un carbè sobre el C-2 estereogènic d'una prolina modificada, posterior oxidació del ciclopentè que en resulta i condensació aldòlica final.



1, R = N(CO₂Me)Me
2, R = H

Esquema 2.2. Retrosíntesi proposada pels compostos **1** i **2**

L'aproximació sintètica al nucli d'1-azaspiro[4.4]nonè segueix l'aproximació descrita per Hayes que l'autor desenvolupà per accedir al nucli de cefalotaxina,^{31,32} i que posteriorment aplicà a la síntesi del TAN1251A.³³ Cal dir que els resultats propis

³⁰ Aquest treball ha estat publicat (vegeu apartat 6.2.1. d'aquesta Tesi): Diaba, F.; Ricou, E.; Bonjoch, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1437-1443.

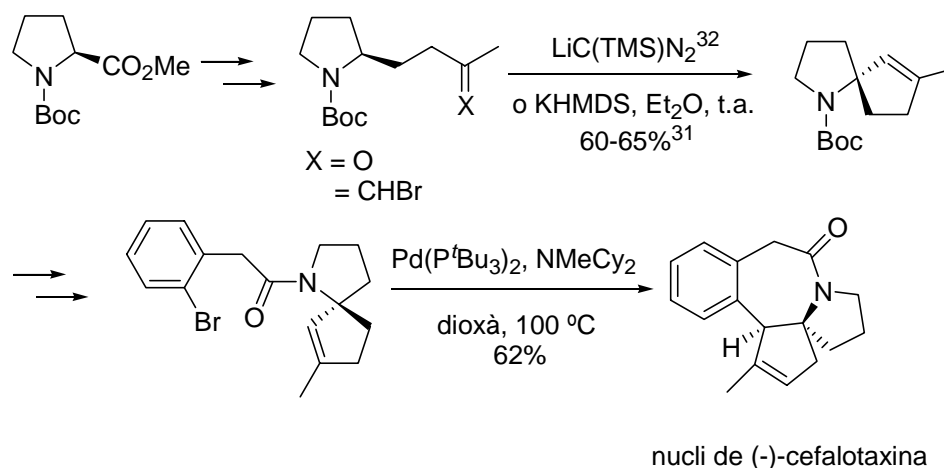
³¹ Worden, S. M.; Mapitse, R.; Hayes, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6011-6014.

³² Mapitse, R.; Hayes, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3541-3542.

³³ Auty, J. M. A.; Churcher, I.; Hayes, C. J. *Synlett* **2004**, 1443-1445.

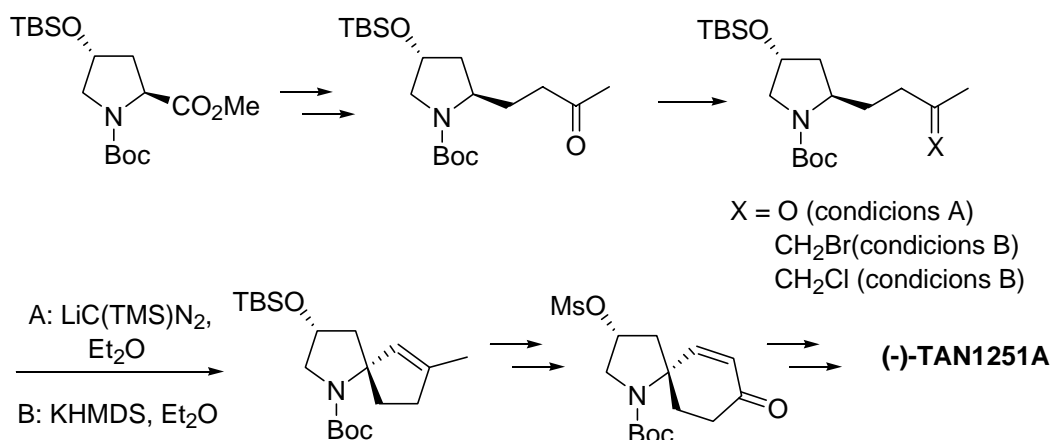
que es detallen a l'apartat 2.1.b es dugueren a terme de manera independent i contemporània als estudis realitzats per Hayes.

Aquest autor utilitzà la reacció d'inserció d'un carbè alquilidènic per sintetitzar de manera enantiomèricament selectiva el nucli d'1-azaspiro[4.4]nonè present a la cefalotaxina.



Esquema 2.3. Síntesi del nucli tetracíclic de la (-)-cefalotaxina proposada per Hayes³¹

També utilitzà aquesta metodologia per, partint de derivats de prolina, sintetitzar nuclis d'1-azaspiro[4.4]nonens que després sotmetria a les condicions d'expansió de cicle mitjançant una seqüència de trencament oxidatiu del doble enllaç i condensació aldòlica per tal d'obtenir els nuclis d'1-azaspiro[4.5]dec-6-en-8-ona.

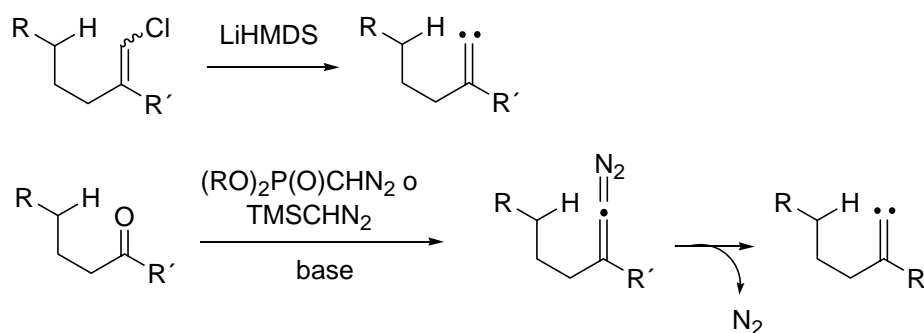


Esquema 2.4. Aproximació sintètica proposada per Hayes als nuclis d'1-azaspiro[4.4]nonè i d'1-azaspiro[4.5]dec-6-en-8-ona³³

Cal comentar que en aquest article, Hayes estudià les diferents possibilitats de generació del carbè alquilidènic a partir d'una cetona o d'un halur de vinil essent la que rendí millor el producte desitjat la que parteix del clorur de vinil.

2.1.a. Reacció d'inserció de carbens alquilidènics

La reacció d'inserció d'un carbè³⁴ permet la construcció estereoespecífica de carbocicles funcionalitzats de cinc o sis membres. Els treballs seminals de Gilbert³⁵ i posteriors d'Ohira³⁶ suggerien que la inserció en un enllaç C-H d'un carbè alquilidènic podria ser un bon mètode general per convertir centres estereogènics terciaris acíclics en centres quaternaris cíclics amb una configuració absoluta definida. La preparació d'aquests carbens alquilidènics se sol fer per α -eliminació d'un clorur de vinil terminal amb *n*-BuLi. Per tal de convertir cetones en carbens alquilidènics directament, Gilbert utilitzà una reacció del tipus Wittig-Horner-Emmons amb dimetildiazometilfosfonat preparat al laboratori i posterior pèrdua de nitrogen. Ohira substituï aquest reactiu per trimetilsilildiazometà,³⁷ millorant-ne els rendiments. A l'esquema 2.5, es mostren els mètodes d'obtenció de carbens alquilidènics.



Esquema 2.5. Mètodes més habitualment emprats per a la generació de carbens alquilidènics

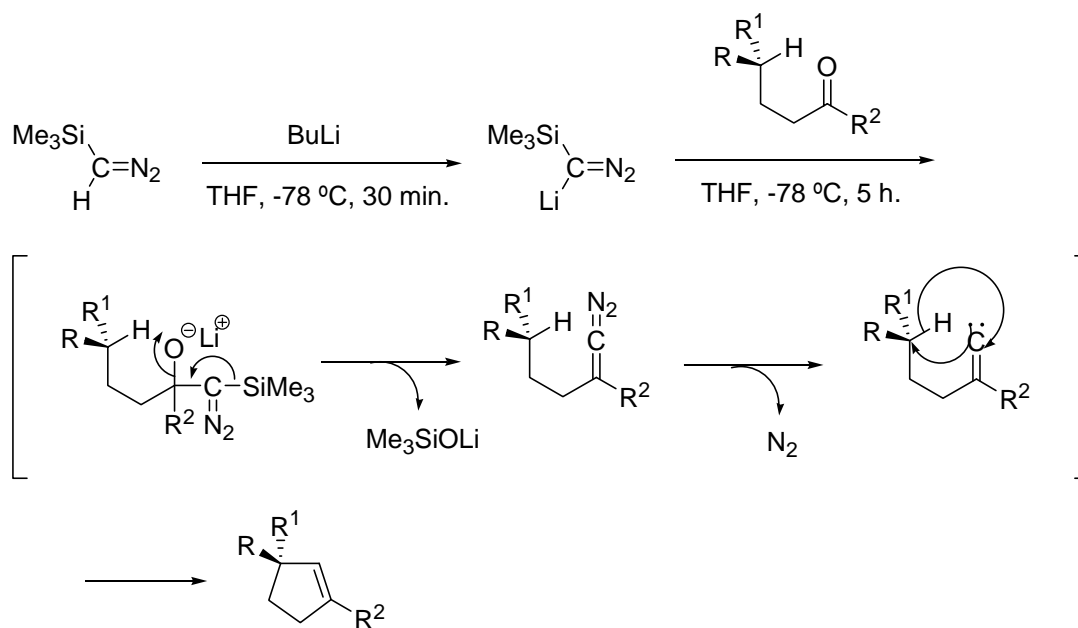
³⁴ Per reviews sobre aquesta reacció vegeu: (a) Taber, D. F. *Methods of Organic Chemistry*; Helmchen, G. E.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York, **1995**, Vol. E21, p. 1127. (b) Kirmse, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1164-1170.

³⁵ (a) Gilbert, J. C.; Giamalva, D. H.; Weerasooriya, U. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5251-5256. (b) Gilbert, J. C.; Giamalva, D. H.; Baze, M. E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2557-2563. (c) Gilbert, J. C.; Blackburn, B. K. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3656-3663.

³⁶ (a) Ohira, S.; Okai, K.; Moritani, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 721-722. (b) Ohira, S.; Sawamoto, T.; Yamoto, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1537.

³⁷ Per a la preparació de TMSCHN₂, vegeu: Shioiri, T.; Aoyama, T.; Mori, S. *Org. Synth.* **1990**, *8*, 1.

A l'esquema 2.6 es mostra el mecanisme de la reacció d'inserció d'un carbè. Un cop s'ha generat el carbè, espècie altament electrofílica pel seu buit electrònic, aquest pateix un atac nucleofílic per part de l'hidrogen en posició γ junt amb el seu parell d'electrons que passen a ocupar l'orbital p buit de l'àtom de carboni del carbè. Alhora el parell d'electrons del carbè ataca el C_γ que ha quedat amb dèficit electrònic donant així una inserció en un enllaç C-H amb retenció de la configuració.

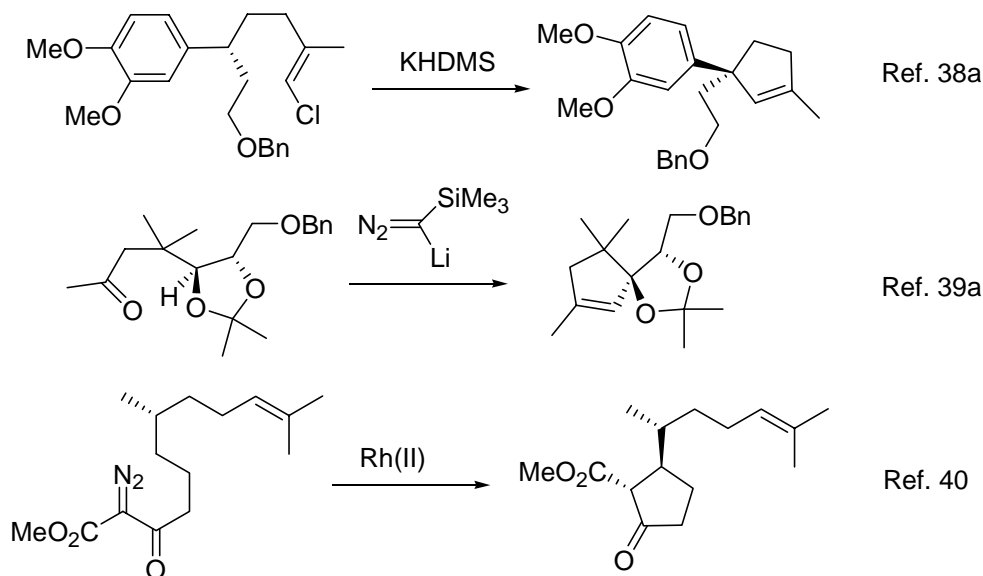


Esquema 2.6. Mecanisme de la reacció d'inserció d'un carbè en un enllaç C-H

L'aplicació de la reacció d'inserció de carbens vinílics (formació d'un enllaç $C_{sp^2}-C_{sp^3}$) a la síntesi de productes naturals ha estat introduïda a la darrera dècada, ja sigui generant-los a partir d'halurs de vinil per α -eliminació³⁸ o bé homologant cetones amb el trimetilsilildiazometà i posterior descomposició del diazocompost format.^{39,40}

³⁸ (a) Taber, D. F.; Neubert, T. D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 143-147. (b) Taber, D. F.; Christos, T. E.; Neubert, T. D.; Batra, D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9673-9678.

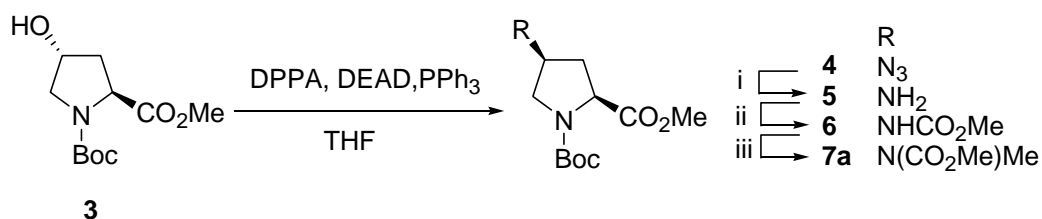
³⁹ (a) Taber, D. F.; Meagley, R. P.; Doren, D. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5723-5728. Vegeu també: (b) Taber, D. F.; Walter, R.; Meagley, R. P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6014-6017. (c) Taber, D. F.; Yu, H.; Incarvito, C. D.; Rheingold, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13285-13290. (d) Nguyen, T. M.; Seifert, R. J.; Mowrey, D. R.; Lee, D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3959-3962.



Esquema 2.7. Aplicacions de carbenos generats per diferents mètodes en la síntesi de productes naturals

2.1.b. Resultats propis

Per a la síntesi d'**1**, és partí de la 4-hidroxi-L-prolina per arribar a l'èster de prolina degudament funcionalitzat i abordar a posteriori la síntesi de l'FR901483. A partir de l'alcohol **3** s'arribà al producte 4-metilamino protegit **7a** mitjançant una seqüència sintètica de quatre etapes on s'utilitzà una reacció de Mitsunobu⁴¹ per rendir l'azida **4** descrita a la literatura⁴² que fou reduïda a l'amina primària **5**, que es metoxicarbonilà i metilà per donar el carbamat **7a** (Esquema 2.8).



(i) H₂(500 psi), Pd/C, MeOH; (ii) ClCO₂Me, K₂CO₃, CH₃CN; (iii) NaH, MeI, DMF.

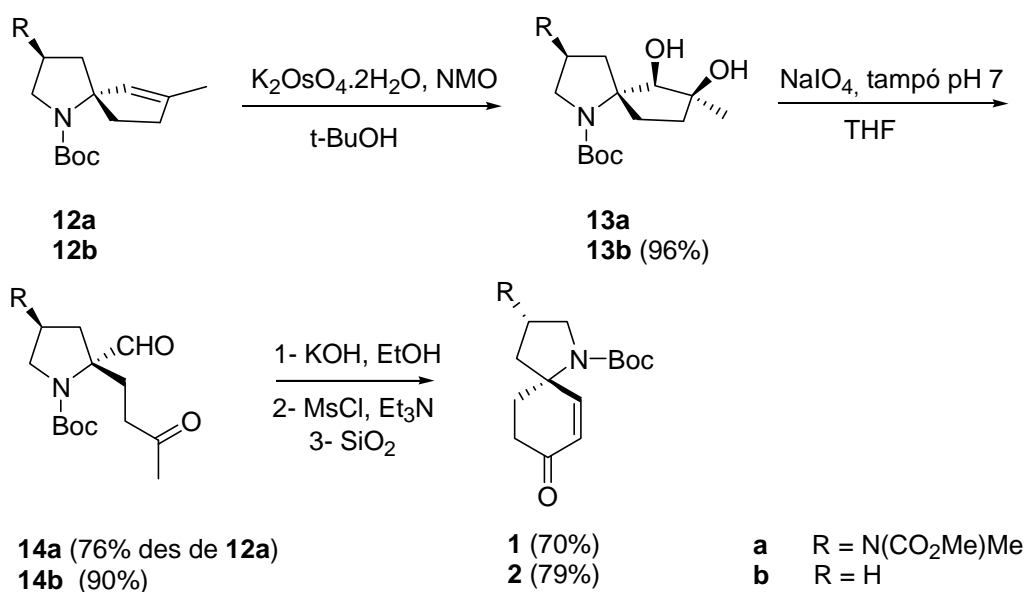
Esquema 2.8. Transformació del grup hidroxil del C-3 a metilamino protegit

⁴⁰ Altres reaccions d'inserció de carbenos molt emprades són les que utilitzen α -diazocetones o anàlegs per a generar α -cetocarbens per acció de Rh(II), formació d'enllaç C_{sp3}-C_{sp3}. Vegeu per exemple: Taber, D. F.; Malcolm, S. C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 944-953.

⁴¹ Mitsunobu, O., *Synthesis*, **1981**, 1-28.

⁴² Gómez-Vidal, J. A.; Silverman, R. B. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2481-2484.

El ciclopentè **12a** fou oxidat mitjançant un protocol de dues etapes. El tractament amb K_2OsO_4 en presència de NMO rendí el diol derivat **13a** com a únic estereoisòmer en el qual els dos grups hidroxil foren lliurats per la cara oposada al grup congestionant N-Boc. L'oxidació d'aquest diol amb $NaIO_4$ rendí el cetoaldehid **14a** que se sotmeté a condicions bàsiques i després fou tractat amb $MsCl$ per tal d'obtenir el producte desitjat **1**.



Esquema 2.10. Últimes etapes de la síntesi dels productes **1** i **2** enantiomèricament purs

Com s'ha comentat abans, durant el transcurs d'aquesta tesi, Hayes i col. publicaren la síntesi d'un compost molt similar a **1** (esquema 2.4)³³ mitjançant el mateix procediment experimental. Com que aquest compost estava dins del marc d'una síntesi del TAN1251A, aquests autors no aprofitaren el doble enllaç de l'enona que nosaltres consideràvem bàsic per la nostra aproximació a l'FR901483, i el reduïren per seguir endavant amb la seva síntesi.

A la vista d'aquests resultats, es revisaren les dades de la síntesi del producte **12b** proposada per Hayes³² per dos motius: d'una banda es considerà interessant el fet de poder accedir a un intermedi avançat de la síntesi de l'FR901483 com és el

producte **2**, seguint la mateixa estratègia sintètica que s'utilitzà en la síntesi d'**1**; i per una altra banda es considerarà interessant comprovar el grau d'estereocontrol amb el qual procedeix la reacció d'inserció 1,5-CH del carbè (**11b**→**12b**) ja que en el procés reportat, els autors no pogueren determinar l'excés enantiomèric del producte sintetitzat **12b**.

El precursor de la ciclació **11b** es preparà com s'ha mostrat en aquest mateix capítol a partir de l'èster derivat de la prolina **7b** de la mateixa manera que s'ha comentat per la sèrie amb el grup metilamino protegit (Esquema 2.9).

La cetona **11b** s'afegí al llarg d'un període de 30 minuts sobre la dissolució de trimetilsilidiazometà de liti a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ preparada *in situ* per addició de BuLi sobre una dissolució de TMSCHN₂ en THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Després de purificar el producte per cromatografia de columna, s'observà que la rotació específica del producte és de $-104,8$ enlloc de $-75,8$ com reportà Hayes al seu moment. Igual que aquest autor, però, nosaltres tampoc poguérem determinar l'excés enantiomèric de **12b** ni amb GC quiral ni amb HPLC quiral.

Es interessant comentar que el període durant el qual s'afegia la cetona semblà determinant en l'estereocontrol de la reacció ja que una addició ràpida de la cetona resultà en un ciclopentè **12b** òpticament inactiu.

L'expansió de l'anell (**12b**→**2**) es dugué a terme segons la mateixa seqüència sintètica que s'ha comentat per l'altra sèrie, amb un trencament de l'anell de **12b** que portà al cetoaldehyd **14b** el qual se sotmeté a un procés de reciclació per condensació aldòlica que per posterior tractament amb clorur de mesil rendí el producte **2** desitjat (Esquema 2.10).

L'excés enantiomèric, en canvi, sí es pogué determinar en el producte **2** que es resolgué per HPLC utilitzant una columna quiral (Chiracel OD, 2% isopropanol en hexà) i es trobà que era del 90%.

A continuació es troben els cromatogrames d'una mostra del producte **2** racèmic (cromatograma a) i d'una mostra del mateix producte enantiomèricament enriquit (cromatograma b) i a partir del qual es calculà l'excés enantiomèric (Figura 2.1).

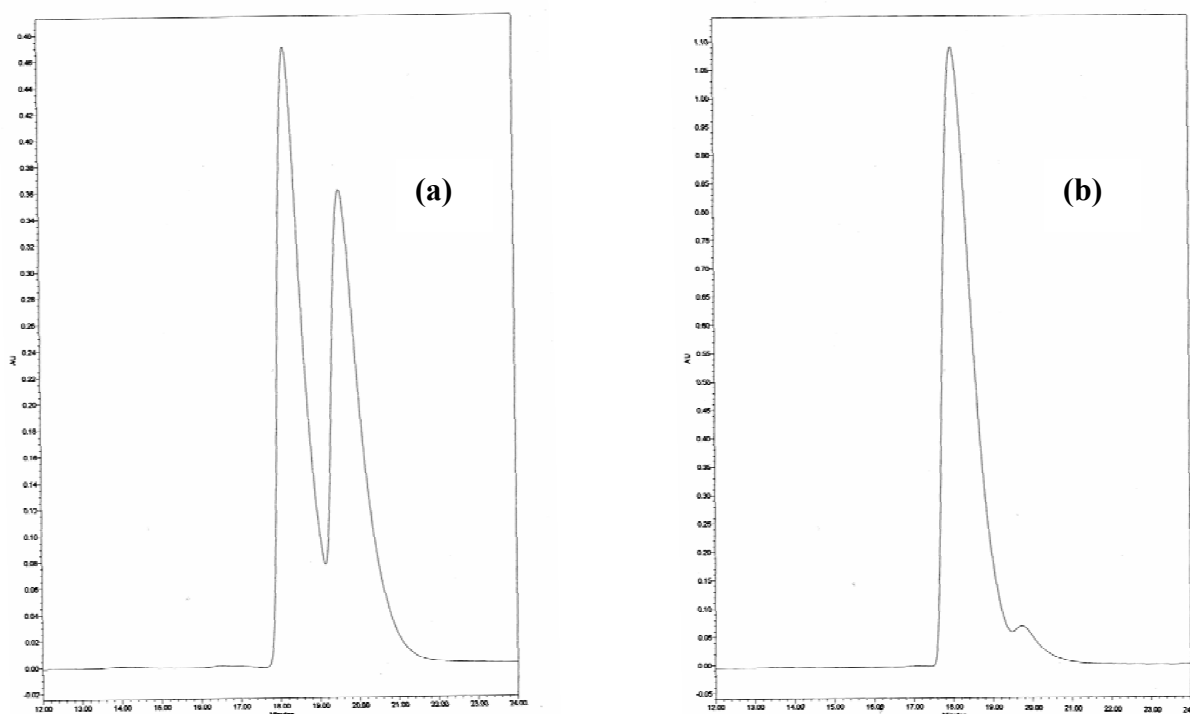


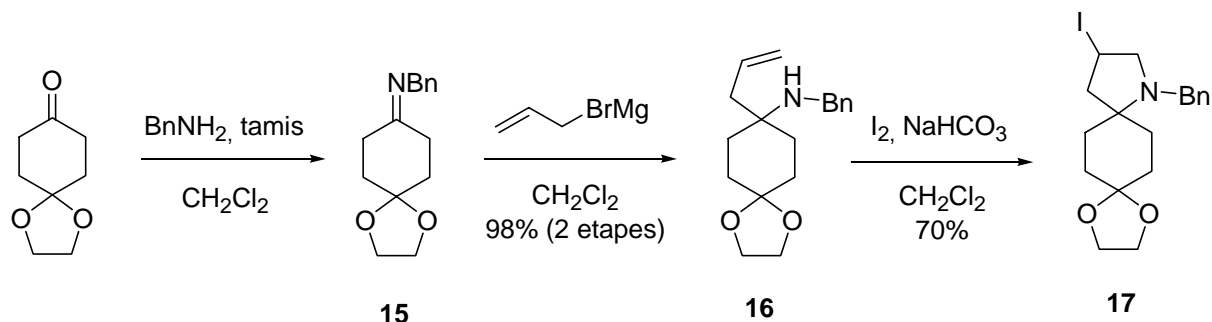
Figura 2.1. Cromatogrames del producte **2**: **(a)** barreja racèmica, **(b)** enantiomèricament enriquit

2.2. Síntesi d'1-azaspiro[4.5]dec-6-en-8-ones racèmiques

A fi i efecte d'obtenir els compostos azaspirànics **1** i **2** en quantitat, per dur a terme els estudis per tal d'elaborar el tercer anell dels productes naturals en consideració, decidirem preparar aquests compostos en la seva forma racèmica emprant rutes amb menys cost econòmic i de temps, ja sigui pel número d'etapes requerides o pel rendiment global.

2.2.a. Ciclació d'homoal·lilamines

Per això, s'utilitzà la metodologia descrita prèviament al grup per la ciclació d'homoal·lilamines¹⁸ per sintetitzar el producte **17**.



Esquema 2.11. Síntesi del nucli d'1-azaspiro[4.5]decà racèmic per ciclació d'una homoal·lilamina

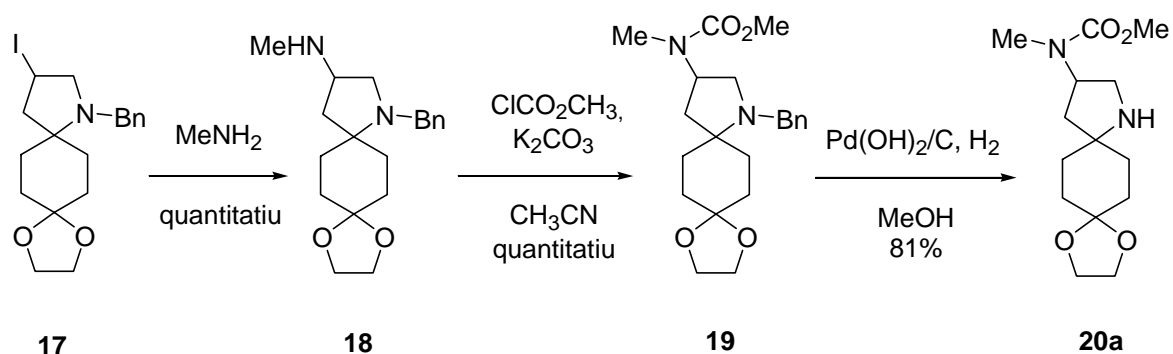
La utilització del iode com a activant d'olefines per fer cicles d'heteroàtoms, es remunta al 1908⁴³ i ja aleshores es postulava que evoluciona via un catió iodoni, però no és fins els anys setanta que s'utilitzà sobre amines. Cal dir que en aquest cas semblava que el nitrogen havia d'estar protegit a causa de la seva facilitat d'ésser oxidat per part del iode, així que diferents autors han emprat estratègies diverses per protegir aquest àtom de l'oxidació.⁴⁴ En el nostre grup d'investigació s'ha utilitzat anteriorment per a la síntesi de compostos similars.⁴⁵ Al capítol 4 es comentarà abastament la reacció de iodoaminociclació.

En el cas de l'homoal·lilamina **16**, el fet que es creï un centre espirànic i per tant quaternari adjacent a l'àtom de nitrogen en el procés de ciclació i que per tant el centre bàsic estigui congestionat fa que l'oxidació sigui difícil i per això la ciclació amb l'amina lliure funciona amb bons rendiments.

⁴³ Vegeu review sobre aquest tipus de ciclacions a: Bartlett, P.A. *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Ed.; Academic Press: New York, **1984**; Vol. 3 part B, 411-454 i referències citades.

⁴⁴ Per a exemples de iodoaminociclacions sobre amines impedides estèricament, vegeu: Chang, K. T.; Jang, K. C.; Park, H. Y.; Kim, Y.-K.; Park, K. H.; Lee, W. S. *Heterocycles* **2001**, *55*, 1173-1179, sobre amines protegides com a sulfonamides vegeu: Biloski, A. J.; Wood, R. D.; Ganem, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3233-3235, sobre amides, carbamats i urees vegeu: Fujita, M.; Kitagawa, O.; Suzuki, T.; Taguchi, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7330-7335.

⁴⁵ Bonjoch, J.; Diaba, F.; Puigbó, G.; Solé, D.; Segarra, V.; Santamaría, L.; Beleta, J.; Ryder, H.; Palacios, J.-M. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2891-2897.



Esquema 2.12. Transformació del grup iodo en un metilamino protegit

En aquest punt de la síntesi s'intentà desbenzilar el producte **17** per diverses metodologies. La metodologia clàssica emprant hidròxid de pal·ladi sobre carboni i hidrogen a pressió donà una barreja del producte de partida i el producte deshalogenat amb el grup benzil encara present. També s'assajà la reacció de transferència catalítica d'hidrogen emprant com a donador de protons formatamònic en presència de pal·ladi sobre carboni en metanol,⁴⁶ però no s'obtingué el producte desitjat sinó que també s'observà que el producte es deshalogenava preferentment i en un baix rendiment. Per últim, s'assajà la desbenzilació en presència de BBr_3 que ha estat recentment reportada com a agent desbenzilant.⁴⁷ Tot i així, sota aquestes condicions s'obtingué el producte sense la protecció de l'acetal a la cetona però encara amb el grup benzil present. Com que la desbenzilació resultava problemàtica decidírem dur a terme primerament la conversió de l'halogen al grup *N*-metil-*N*-(metoxycarbonil)amino i desbenzilar en un estadi posterior de la síntesi (Esquema 2.12). El tractament del iodur **17** amb metilamina aquosa com a dissolvent en un tub tancat a 100 °C durant una nit, promogué la substitució nucleòfila de l'halogen per l'amino amb un excel·lent rendiment, millorant d'aquesta forma les condicions i els rendiments reportats pel nostre grup d'investigació anteriorment.¹⁸ La protecció en

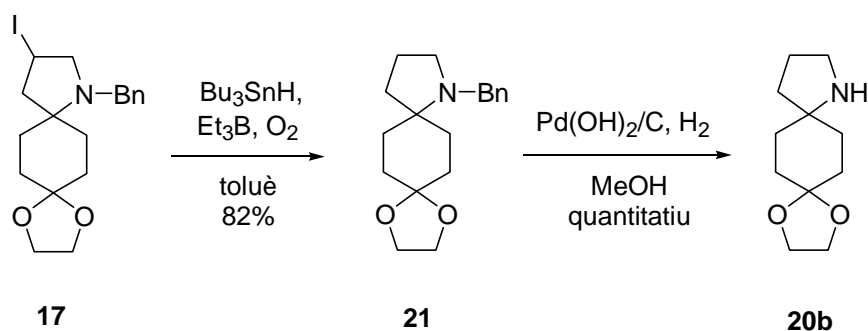
⁴⁶ Anwer, M. K.; Spatola, A. F. *Synthesis* **1980**, 929-932.

⁴⁷ Paliakov, E.; Strekowski, L. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4093-4095.

forma de carbamat de l'amina secundària rendí el producte **19** amb un excel·lent rendiment.

La desbenzilació del producte **19** emprant les condicions clàssiques de desprotecció d'amines que contenen un grup benzil: hidròxid de pal·ladi sobre carboni en diferents concentracions i hidrogen a pressió amb diferents dissolvents (acetat d'etil o metanol), resultaren infructuoses i es recuperà el producte de partida en molts casos. Finalment, quan s'utilitzà metanol com a dissolvent en presència d'hidròxid de pal·ladi sobre carboni com a catalitzador al 20% en pes i escalfant a 60 °C i 400 psi de pressió d'hidrogen durant una nit, s'obtingué el producte desbenzilat desitjat amb un bon rendiment (81%).

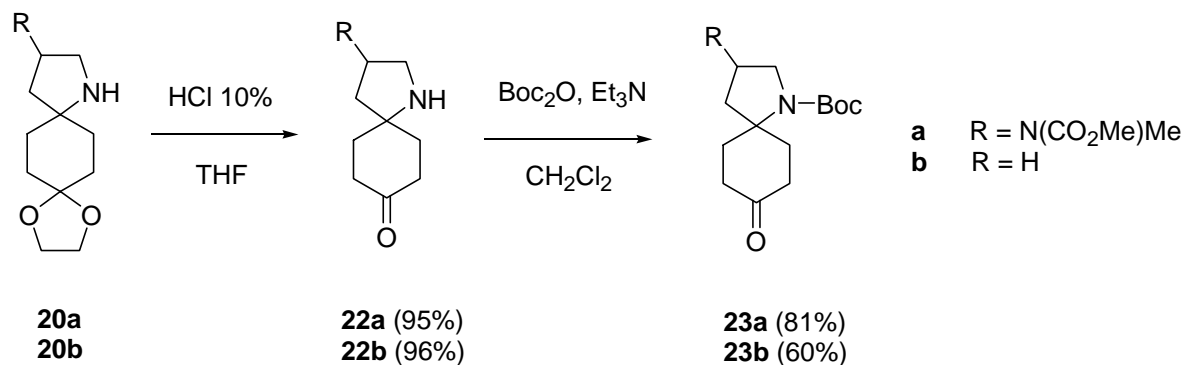
L'azaspirà **17** també proporcionà una entrada a la sèrie desmetilamino ja que l'halogen es pogué reduir fàcilment en condicions radicalàries en presència de Et₃B com a iniciador.⁴⁸ La desbenzilació en les mateixes condicions que pel compost **19** comentat anteriorment rendiren el producte **20b** de forma quantitativa.



Esquema 2.13. Deshalogenació i desbenzilació del compost **17**

Tant el compost **20a** com **20b** foren convertits als carbamats corresponents per tractament amb HCl aquós i posterior protecció de l'amina secundària amb di-*tert*-butil-dicarbonat.

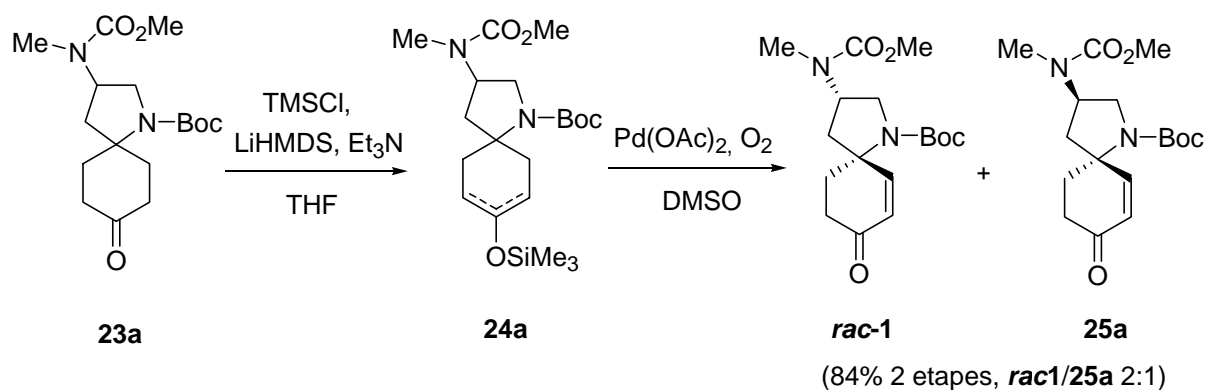
⁴⁸ Haraguchi, K.; Takahashi, H.; Tanaka, H.; Hayakama, H.; Ashida, N.; Nitanda, T.; Baba, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 5309-5316.



Esquema 2.14. Desprotecció del carbonil i protecció de l'amina dels compostos **20**

Finalment la transformació de **23a** en l'enona corresponent es realitzà en dues etapes, primer es preparà el sililenoletèr (com a barreja de regioisòmers) per tractament amb clorur de trimetilsilil i LiHMDS i a continuació aquest s'oxidà amb acetat de pal·ladi en quantitats catalítiques en presència d'una corrent contínua d'oxigen⁴⁹ i en el si de DMSO.⁵⁰

Així, s'obtingueren les enones **rac-1** i **25a** en una proporció 2:1 amb un bon rendiment per a les dues etapes.

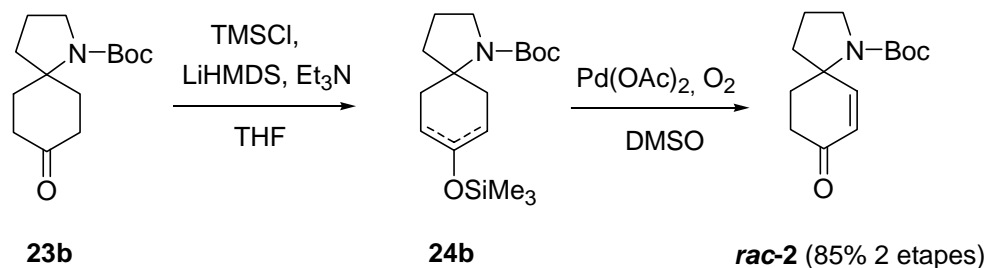


Esquema 2.15. Formació de l'enona α,β -insaturada a partir de la cetona **23a**

⁴⁹ Fuwa, H.; Kainuma, N.; Tachibana, K.; Sasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14983-14992.

⁵⁰ Larock, R. C.; Hightower, T. R.; Kraus, G. A.; Hahn, P.; Zheng, D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2423-2426.

La mateixa seqüència sintètica s'aplicà sobre l'amina **23b** per obtenir l'enona **rac-2** amb rendiments del 85% per les dues etapes.



Esquema 2.16. Formació de l'enona α,β -insaturada a partir de la cetona **23b**

2.2.b. α -Alquilació de derivats de prolina⁵¹

Amb l'objectiu d'escurçar la ruta sintètica i obtenir el compost **rac-2** amb un millor rendiment que els descrits anteriorment, ens interessarem en el procediment de Kawahara i Nagumo per a la preparació del (-)-TAN1251⁵² a partir de derivats de prolina, basada en l'alquilació d'aquests derivats seguit d'algunes transformacions de grup funcional i una condensació aldòlica com a pas final. Aquesta ruta sintètica seria més curta que la desenvolupada al nostre grup d'investigació i presumiblement donaria millors rendiments del producte del nostre interès.

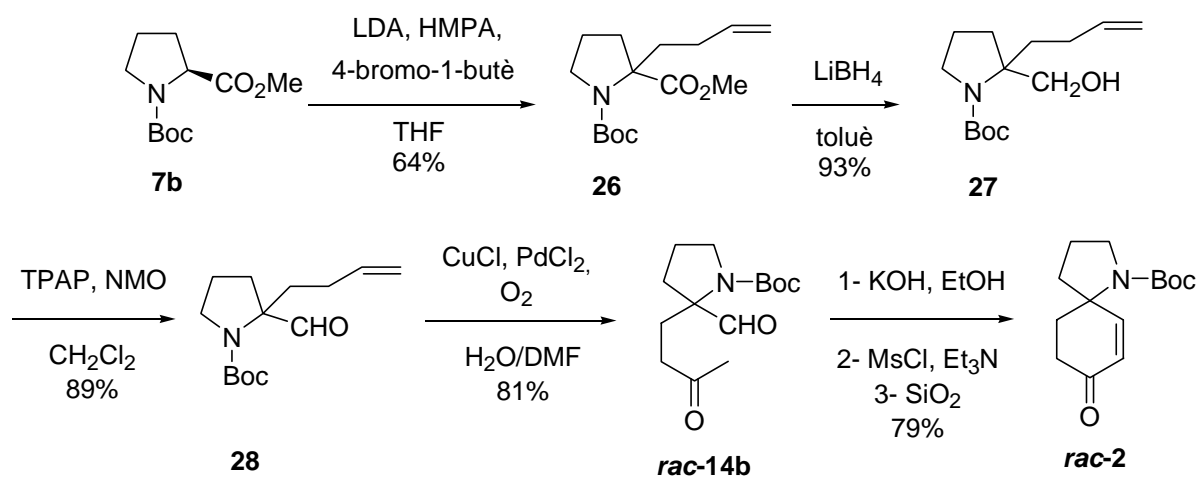
Aquest procediment sintètic començà amb l'alquilació del derivat de L-prolina⁵³ **7b** amb 4-bromobutè per rendir el producte **26** en forma racèmica i amb un rendiment moderat. A partir d'aquí, la seqüència sintètica per accedir al cetoaldehyd **14b**, inclou un procés de reducció de l'èster a l'alcohol amb LiBH_4 , oxidació de l'alcohol a l'aldehyd i posterior oxidació de Wacker de l'alquè terminal per rendir el cetoaldehyd **14b**. La condensació aldòlica i posterior eliminació d'aigua en el cetol

⁵¹ Aquest treball ha estat publicat (vegeu apartat 6.2.3. d'aquesta Tesi): Diaba, F.; Ricou, E.; Solé, D.; Teixidó, E.; Valls, N.; Bonjoch, J. *Arkivoc* **2007**, 4, 320-330.

⁵² Nagumo, S.; Matoba, A.; Ishii, Y.; Yamaguchi, S.; Akutsu, N.; Nishijima, H.; Nishida, A.; Kawahara, N. *Tetrahedron* **2002**, 58, 9871-9877.

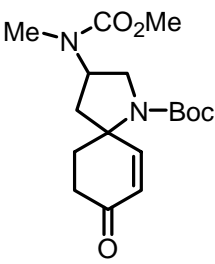
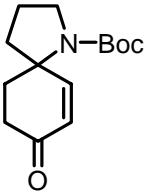
⁵³ Nagumo, S.; Mizukami, M.; Akutsu, N.; Nishida, A.; Kawahara, N. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3209-3212.

intermedi rendí el producte **rac-2** tal com s'ha comentat pel producte enantiomèricament pur.



Esquema 2.17. Preparació de **rac-2**

En resum, hem aconseguit sintetitzar els productes espirànics 1-(*N*-*tert*-butoxicarbonil)-3-(*N*-metil-*N*-metoxicarbonil)amino-1-azaspiro[4.5]decan-8-ona i dec-6-en-8-ona (**1**), i els corresponents derivats sense el grup 3-(*N*-metil-*N*-metoxicarbonil)amino (**2**) utilitzant tres rutes sintètiques diferents i amb rendiments totals acceptables (Taula 2.1), essent la ruta sintètica més versàtil la que implica la iodoaminociclació ja que ens permet accedir als compostos **1** o **2** utilitzant el mateix intermedi.

Producte	Metodologia	Rendiment % (número d'etapes)	Publicació
 <p>1</p>	enantioselectiva (a partir de l'èster de N-Boc-4-hidroxi-L-Pro) (via 2.1)	11 (13)	Ref. 30
	racèmica (a partir monoacetal de 1,4-ciclohexandiona) (via 2.2.a)	24 (10)	No publicat
 <p>2</p>	enantioselectiva (a partir de l'èster de N-Boc-L-Pro) (via 2.1)	26 (9)	Ref. 30
	racèmica (a partir monoacetal de 1,4-ciclohexandiona) (via 2.2.a)	27 (9)	No publicat
	racèmica (a partir de l'èster de N-Boc-L-Pro) (via 2.2.b)	34 (6)	Ref. 51

Taula 2.1. Comparativa dels rendiments i número d'etapes de les diferents rutes emprades per la síntesi d'**1** i **2**

**3. Estudis per a la síntesi del sistema azatricíclic de
l'FR901483**

3.1. Estudis per al tancament de l'anell de piperidina mitjançant reaccions catalitzades per Pd o radicalàries.

3.2. Estudis utilitzant una condensació aldòlica.

3.3. Estudis a partir de sililenolèters.

3.4. Estudis a partir d'haloacetamides.

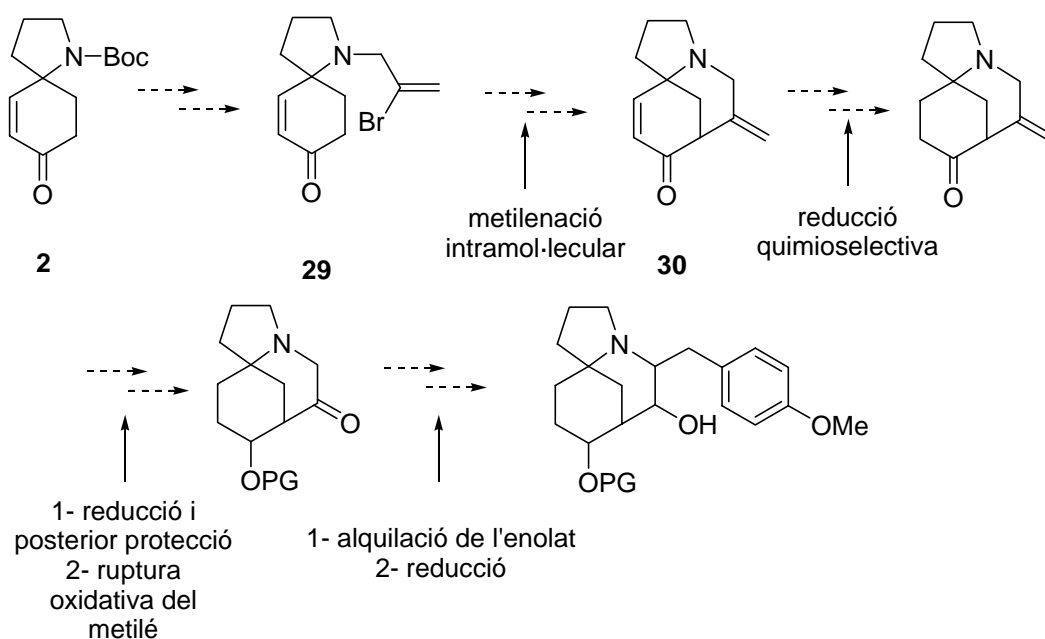
3.5. Estudis a partir d' α -iodocetones.

3.6. Epíleg.

En aquest capítol es descriuen les diferents estratègies que se segueixen per tal de formar l'anell de piperidina per accedir al nucli azatricíclic de l'FR901483 a partir de les 1-azaspiro[4.5]dec-6-en-8-ones i les 1-azaspiro[4.5]decan-8-ones descrites al capítol anterior.

3.1. Estudis per al tancament de l'anell de piperidina mitjançant reaccions catalitzades per Pd o radicalàries *

Els primers intents de formació de l'anell de piperidina present a l'FR901483 es realitzaren sobre el compost model **2** no funcionalitzat en C-3. Amb aquest compost, s'assajà, en aquesta Tesi, la reacció de ciclació d'halurs de vinil sobre enolats de cetona catalitzada per pal·ladi, àmpliament estudiada al nostre grup d'investigació⁵⁴ i aplicada en sistemes similars al que es presenta en aquest treball.¹⁸ Aquesta reacció, simultàniament al tancament anular instal·laria un doble enllaç exocíclic (compost **30**), que permetria prosseguir la síntesi cap a l'immunosupressor de referència mitjançant ulterior ruptura oxidativa del metilè, alquilació de l'enolat resultant i reducció final de la cetona.



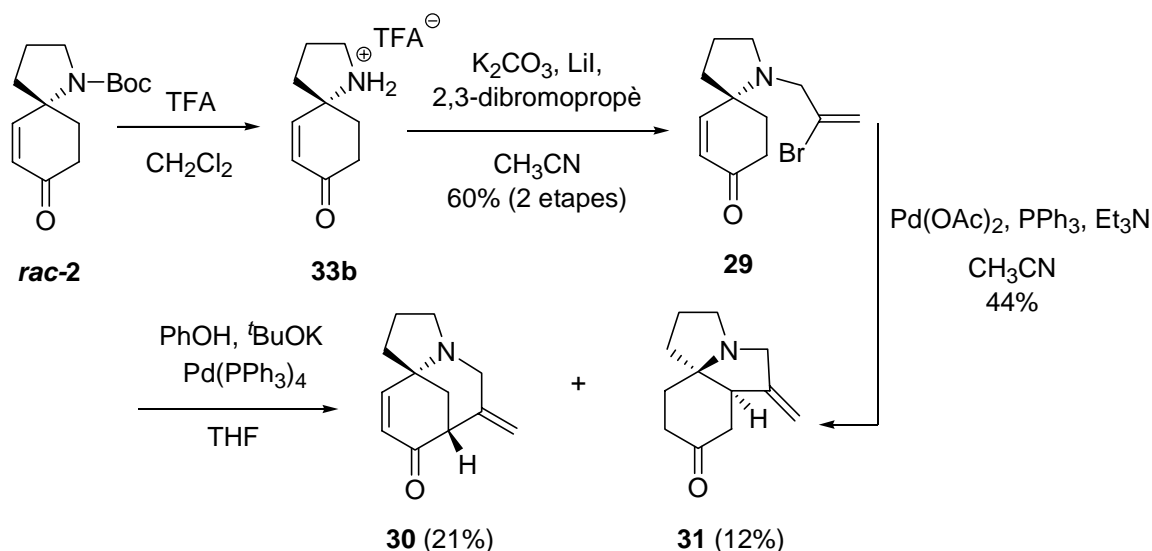
Esquema 3.1. Proposta d'accés a un anàleg de l'FR901483 a partir de l'enona **2**

* Aquest treball ha estat publicat (vegeu apartat 6.2.3 d'aquesta Tesi): ref. 51.

⁵⁴ (a) Solé, D.; Peidro, E.; Bonjoch, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2225-2228. (b) Solé, D.; Diaba, F.; Bonjoch, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5746-5749. (c) Solé, D.; Urbaneja, X.; Bonjoch, J. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1646-1650.

Per a la síntesi del producte **29** necessari per assajar la ciclació comentada, es partí del carbamat **rac-2** que es desprotegí amb àcid trifluoroacètic i s'alquilà amb 2,3-dibromopropè en presència de Lil a 60 °C per obtenir l'amina terciària **29** amb un rendiment d'un 60% per les dues etapes.

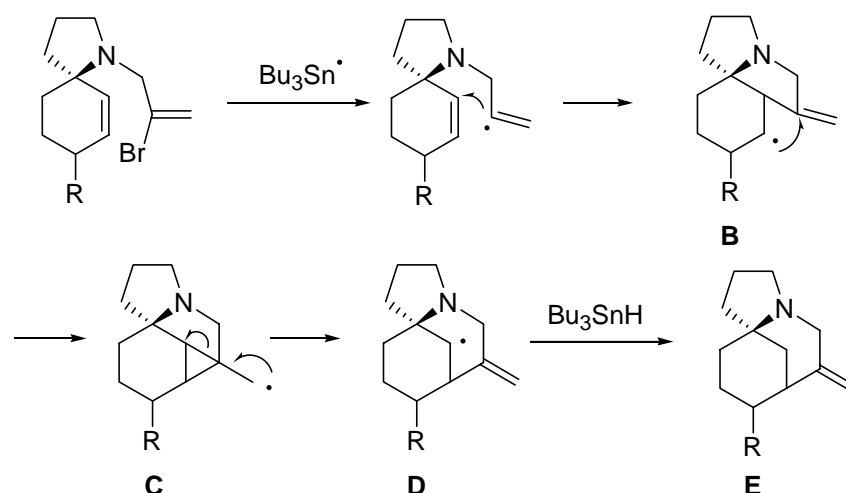
A l'assajar les condicions de ciclació anteriorment reportades pel nostre grup d'investigació en les quals s'utilitza una base feble com és el fenòxid de potassi i Pd(PPh₃)₄ com a catalitzador, la reacció no fou regioselectiva i a més de l'enona **30** desitjada amb un rendiment relativament baix, també s'obtingué la cetona **31** resultant de la reacció de Heck en condicions reductores, demostrant així que l'espècie intermèdia de vinilpal·ladi reacciona tant amb el doble enllaç de l'enolat com amb el de l'enona. De fet, quan l'enona **29** fou sotmesa a les condicions reductores clàssiques de la reacció de Heck, s'obtingué exclusivament la cetona **31** amb un rendiment del 44%.



Esquema 3.2. Resultats dels estudis de ciclació de **29** en presència de pal·ladi

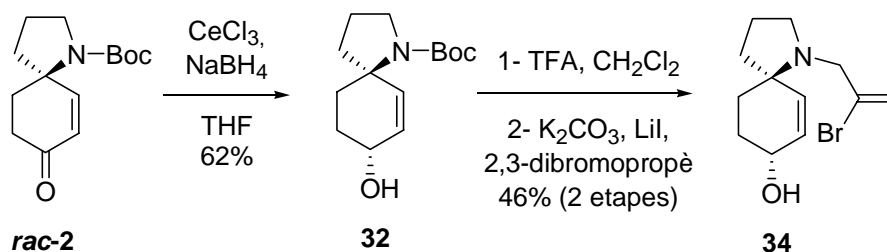
Com a segona alternativa per a la ciclació ens interessarem en formar el tercer anell en condicions radicalàries ja que encara que el radical vinílic generat per l'extracció de l'halogen s'addicionés sobre el C-6 donant el producte 5-exo (**B**), està

descriu a la literatura⁵⁵ que aquest tipus de radicals es poden reorganitzar a través d'un anell de tres baules (**C**) per donar formalment el producte de ciclació 6-endo (**D** i **E**).



Esquema 3.3. Reorganització del radical vinílic (no observada)

Amb aquest fi, reduïrem l'enona **rac-2** en presència de CeCl_3 ⁵⁶ per obtenir estereoselectivament l'alcohol al·lílic **32** que es desprotegí i s'alquilà per a obtenir el bromur vinílic **34**.⁵⁷

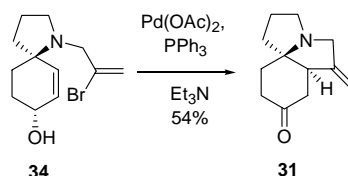


Esquema 3.4. Resultats dels estudis de ciclació de Heck sobre el producte **34**

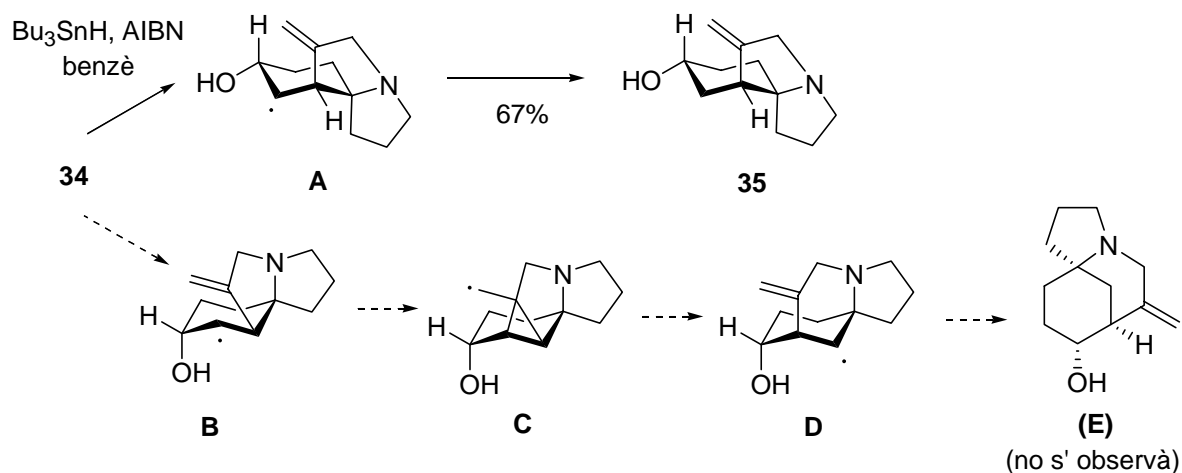
⁵⁵ Crich, D.; Hwang, J. T.; Liu, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3105-3108.

⁵⁶ Luche, J. L.; Rodríguez-Hahn, L.; Crabbe, P. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1978**, 14, 601-602.

⁵⁷ Abans d'assajar la ciclació radicalària de **34** i a fi i efecte de confirmar l'estructura del compost **31** prèviament isolat, se sotmeté el bromur vinílic **34** a les condicions clàssiques de la reacció de Heck, per obtenir **31** amb un millor rendiment. En aquest cas, després del procés de ciclació, l'alquil-pal·ladi format evolucionà regenerant un doble enllaç que al ser de tipus enòlic rendí la cetona **31** en darrera instància.



Quan el precursor radicalari **34** se sotmeté a les condicions radicalàries estàndar amb Bu_3SnH , només es promogué la ciclació radicalària 5-exo per rendir **35**, sense que s'observés el producte **E** (Esquema 3.5).



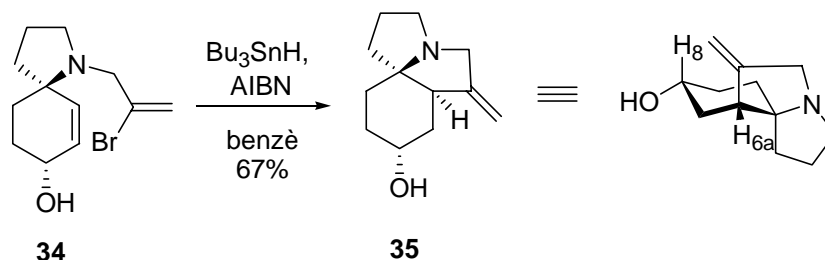
Esquema 3.5. Resultats dels estudis de ciclació radicalària sobre el producte **34** i la reorganització del radical vinil esperada i no observada (en línia discontinua)

El decurs de la reacció deu estar influenciat per factors estèrics. De fet, el radical vinílic inicialment format a partir del compost **34** conformacionalment mòbil, podria donar els dos radicals homoal·lílics conformacionalment diferents (**A** i **B**), però només el radical homoal·lílic **B** podria evolucionar per rendir el radical ciclopropilmetil (**B** → **C**) requerit per a la formació de l'intermedi anular de sis baules **D**, a partir del qual es pot obtenir **E**.

Tenint en compte que l'única conformació detectada del compost **35** és la corresponent a una relació conformacional *trans*-diequatorial entre el grup hidroxil i l'àtom de nitrogen, com suggereixen les dades de RMN, assumírem la mateixa conformació pel seu precursor radicalari **A**. Això suggereix que una de les raons per a la no formació del producte **E** podria ser la inaccessibilitat de la conformació de cadira correcta **B** en el primer radical format. Per altra banda, la manca de reactivitat del radical homoal·lílic **A** al corresponent radical reorganitzat és causa de factors

estèrics, com mostren les conformacions dibuixades a l'esquema 3.5, i al fet que un canvi conformacional a **B** no és possible en l'escala de temps dels processos radicalaris.

El resultat experimental fou que solament s'obtingué l'alcohol **35** també resultat de la ciclació 5-exo. La configuració relativa de **35** s'establí en base al patró de les constants d'acoblament dels protons metínics amb els centres estereogènics C-6_a i C-8.

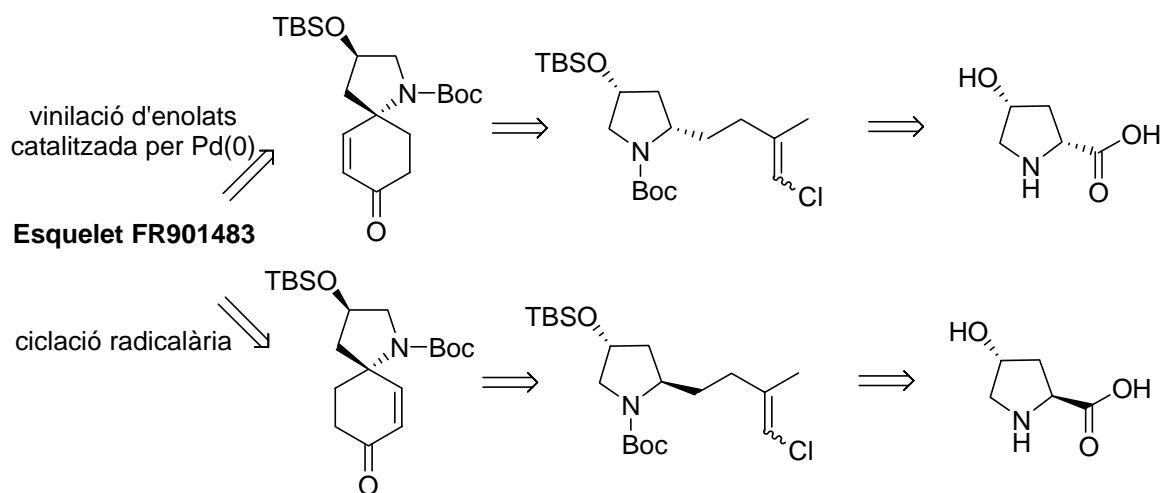


Esquema 3.6. Resultat de la reacció radicalària sobre **34**

Cal comentar que quan havíem publicat aquests resultats,⁵¹ aparegué a la literatura un altre article d'en Hayes i col.⁵⁸ en el qual els autors porten a terme la síntesi del nucli azatricíclic de l'FR901483 utilitzant la mateixa metodologia publicada pel nostre grup d'investigació. En aquest cas, es parteix de la 3-hidroxi-L-prolina protegida en forma de TBS, funcionalització que es mantindrà fins al final de la síntesi a diferència dels nostres estudis en què el grup hidroxil es transforma en el grup metilamino protegit (producte **1**) o senzillament no hi ha substitució al C-3 (producte **2**). A partir d'aquest derivat de prolina, els autors sintetitzen un compost 1-azaspiro[4.5]dec-6-en-8-ona enantiopur anàleg als productes **1** i **2** mitjançant una seqüència molt similar a la nostra, sent l'únic punt de discordança la generació del carbè que s'insereix en un enllaç C-H per formar el sistema espirànic. En aquesta

⁵⁸ Asari, A.; Angelov, P.; Auty, J. M.; Hayes, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2631-2634.

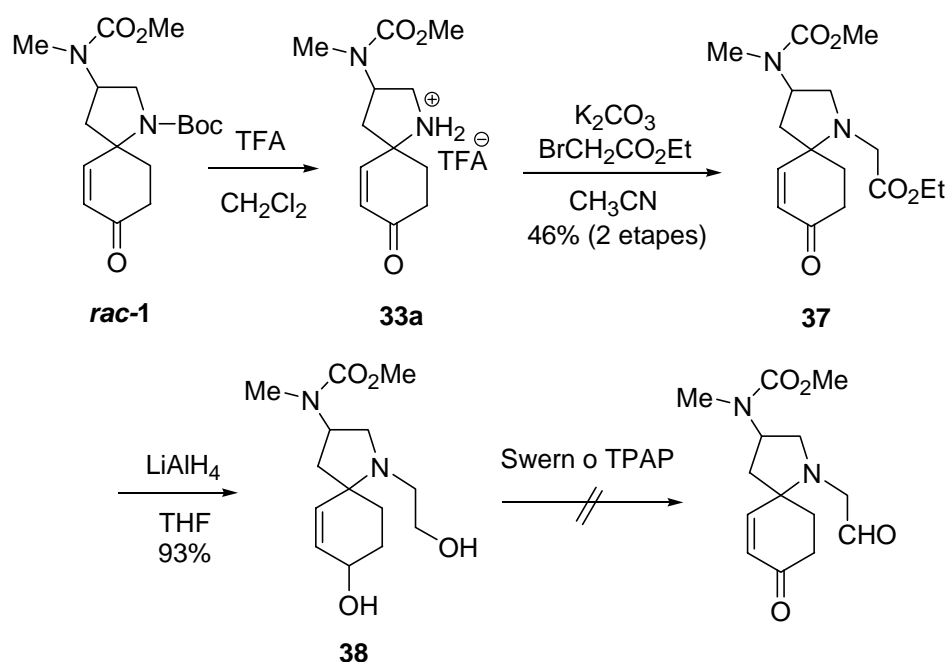
etapa, al nostre grup d'investigació s'utilitzà el reactiu trimetilsilildiazometà i BuLi sobre una cetona, i Hayes i col. empenen un clorur de vinil derivat de la mateixa cetona en presència de KHMDS. Per tancar l'anell de piperidina, els autors també estudien les ciclacions radicalària i d'acoblament d'halurs de vinil amb enolats de cetona promoguda per pal·ladi que s'acaben de descriure en aquest mateix capítol amb resultats similars als nostres. A l'esquema 3.7 es mostra l'anàlisi retrosintètica de les vies explorades per Hayes en aquest article. Els resultats reportats per Hayes són qualitativament iguals als nostres: (i) possibilitat d'accedir a l'esquelet de l'FR901483 emprant el nostre procediment d'acoblament d'halurs vinílics amb enolats catalitzada per Pd(0); (ii) la ciclació radicalària no permet la formació del producte fusionat 6-*endo* sinó que s'aïlla exclusivament el producte 5-*exo*.



Esquema 3.7. Retrosíntesi proposada per Hayes de l'esquelet de l'FR901483⁵⁸

3.2. Estudis utilitzant una condensació aldòlica.

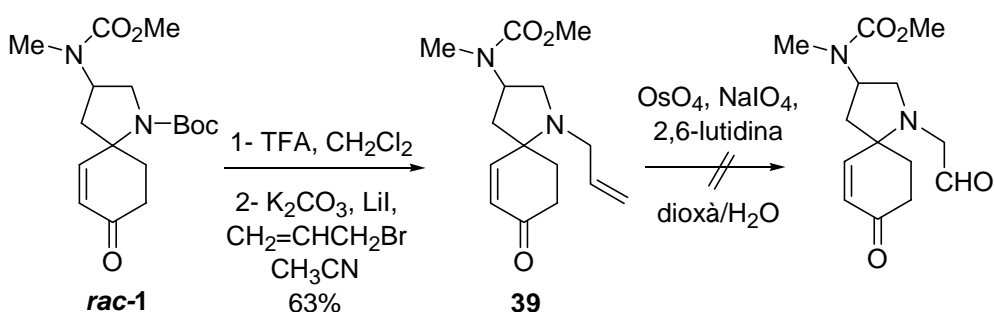
Com ja s'ha esmentat, el doble enllaç del compost **1** és interessant per la possibilitat que ofereix de bloquejar la posició α del carbonil i permetre la generació d'un enolat específic a α' que podria dur a una condensació aldòlica regioselectiva. Per això, ens interessàrem per aconseguir una funcionalització aldehydica a la cadena lateral sobre el nitrogen N(1). Amb aquesta finalitat, realitzàrem la seqüència sintètica que s'indica a l'esquema 3.8.



Esquema 3.8. Estudi de síntesi d'una cadena *N*-alquil amb funcionalització aldehydica

Així doncs, el carbamat **rac-1** es desprotegeix amb àcid trifluoroacètic i s'alquilà sense aïllar la sal intermèdia utilitzant una base i el bromoacetat d'etil en el sí d'acetonitril a 70 °C en un tub tancat amb un rendiment del 46%. La reacció de l'èster **37** amb LiAlH_4 afectà les dues funcionalitzacions susceptibles de reducció i rendí el diol **38** amb un rendiment excel·lent. Malauradament, ni les condicions de l'oxidació de Swern ni l'oxidació amb TPAP no rendiren l'aldehid desitjat per a la posterior condensació aldòlica, obtenint-se una mescla de reacció no identificable.

Intentàrem per una altra via la síntesi d'aquest aldehyd. Així, amb una seqüència sintètica molt similar a la que s'acaba de descriure, s'obtingué l'amina terciària **39** que per oxidació del doble enllaç exocíclic amb tetròxid d'osmi hauria pogut rendir l'aldehyd desitjat. Malauradament, l'oxidació no fou selectiva del doble enllaç *exo* i s'obtingué un producte que podria ser el dihidroxilat al doble enllaç endocíclic però que no s'arribà a aïllar ni identificar (Esquema 3.9).



Esquema 3.9. Estudi de síntesi d'una cadena *N*-alkil amb funcionalització aldehydica

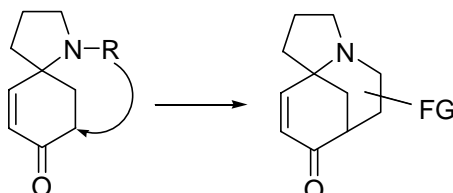
A la vista d'aquests resultats i per la coneguda inestabilitat d' α -aminoaldehyds,⁵⁹ desistírem de la preparació d'aquest aldehyd i intentàrem la formació de l'anell de piperidina per altres vies.

Cal tenir present que, encara que pràcticament totes les síntesis totals de l'FR901483 utilitzen la reacció aldòlica per generar el sistema azatricíclic, en tots els casos, excepte en l'aproximació de Sorensen, el nitrogen al qual està unida la cadena aldehydica és del tipus amida (Esquema 1.4, pàg. 13), amb la qual cosa no hi ha el problema de labilitat aquí esmentat.

⁵⁹ Per *N*-desalquilacions d'aminoacetaldehyds, vegeu: Solé, D.; Bosch, J.; Bonjoch, J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4013-4028 i referències citades.

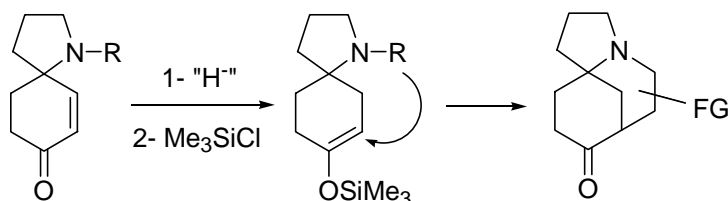
3.3. Estudis a partir de sililenolèters.

Els intents d'aprofitar el doble enllaç de l'enona com a grup bloquejant a fi i efecte d'induir un tancament anular a la posició α dels compostos **1** o **2** no reeixiren i l'únic resultat interessant però no prou eficient fou l'obtenció del compost **30** (Esquema 3.2).



Esquema 3.10. Intents de ciclació a partir de **1** i **2** emprant el doble enllaç com a bloquejant

Així doncs, en aquest moment vàrem decidir el començament de l'estudi del grup enònic com a precursor d'un sililenolèter específic que pogués promoure la ciclació de manera regioselectiva sobre una posició α determinada del carbonil del sistema azaspirànic.



Esquema 3.11. Obtenció de sililenolèters regioselectius a partir de l'enona **1** o **2** i posterior ciclació

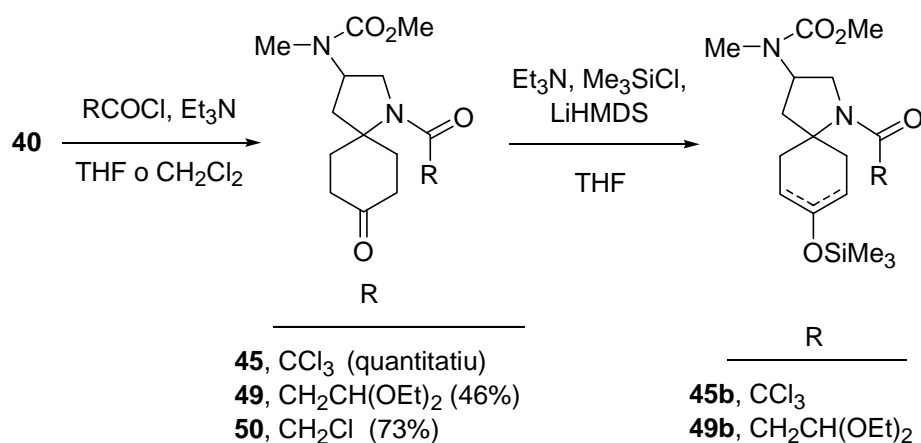
A la literatura està ben referenciada l'obtenció de sililenolèters mitjançant reducció d'enones i atrapat *in situ* del corresponent enolat.^{60,61} Es evident que per poder aplicar l'estratègia cal disposar de mètodes de formació d'anells de piperidina

⁶⁰ Per a un review sobre hidrosililació d'enones utilitzant reactius de coure, vegeu: Rendler, S.; Oestreich, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 498-504, i referències citades. Per altres metodologies d'hidrosililació d'enones, vegeu: amb complexos de rodi: Mori, A.; Kato, T. *Synlett*, **2002**, 1167-1169, i amb tris-pentafluorofenilborà: Blackwell, J. M.; Morrison, D. J.; Piers, W. E. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8247-8254.

⁶¹ Yun, J.; Kim, D.; Yun, H. *Chem. Commun.* **2005**, 5181-5183.

Cal comentar que quan l'amina terciària propargílica fou sotmesa a aquesta seqüència sintètica, s'obtingué el producte **44b** substituït en el carboni acetilènic per el grup trimetilsilil a causa de l'acidesa del protó terminal i de l'excés de reactius utilitzat.

Paral·lelament s'acilà l'amina **40** per tal d'obtenir una altra sèrie de sililenoleters derivats d'una amida. L'acilació es realitzà en general amb el clorur d'acil corresponent en presència de trietilamina en el sí de diclorometà o THF.⁶³ La formació del sililenoletèr es realitzà en idèntiques condicions a les descrites per les amines terciàries. Novament els productes **45b** i **49b** es formen com a barreges regioisomèriques.

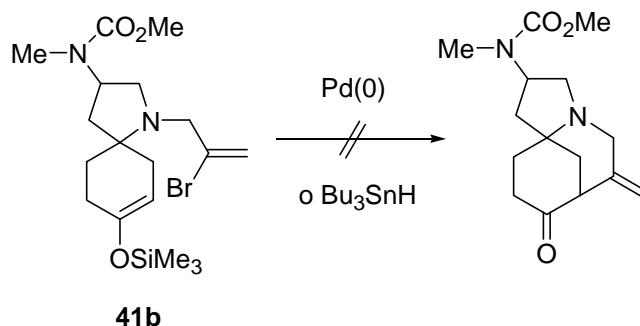


Esquema 3.13. Síntesi d'una sèrie de sililenoleters derivats d'amides terciàries

Amb tots aquests sililenoleters a mà, s'assajaren diferents reaccions de ciclació de l'anell de piperidina en les condicions descrites a la Taula 3.1. i que es comenten a continuació. Per una visualització més fàcil només es dibuixa un dels regioisòmers dels sililenoleters emprats.

⁶³ Vegeu la part experimental per saber més detalls sobre les condicions de reacció i els rendiments obtinguts per a cada compost.

➤ *Intents de ciclació per reacció entre bromur vinílic i sililenolèter*









Esquema 3.14. Intents de ciclació de bromur vinílic **41b**

La reacció de Heck entre el bromur vinílic i el sililenolèter **41b** en les condicions clàssiques ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Ph_3P i Et_3N) donà una mescla no identificable (Taula 3.1. entrada 1). També s'assajà la reacció amb una fosfina que tingués els lligands més voluminosos com és la tri-*o*-tolilfosfina,⁶⁴ però en aquest cas la reacció no evolucionà i només s'obtingué el producte de partida (Taula 3.1. entrada 2). Quan sobre el mateix producte s'assajà la reacció d'acoblament entre el bromur de vinil i l'èter d'enol, s'afegiren anions fluorur per afavorir la desililació promoguda per F^- després de la ciclació; però tampoc en aquest cas s'obtingué el producte desitjat, la mescla de reacció resultà ser el sililenolèter o la cetona precursora (Taula 3.1 entrades 3, 4 i 5).⁶⁵ Tampoc les condicions radicalàries sobre aquest producte foren reeixides ja que es donà l'aromatització del producte amb l'obertura de l'anell de pirrolidina (Taula 3.1. entrada 6).

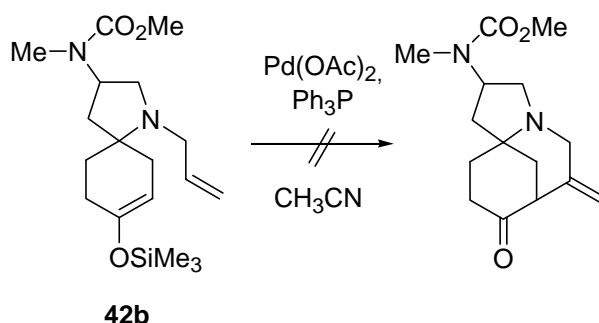
⁶⁴ Harris, D. G. Jr.; Herr, R. J.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5452-5464.

⁶⁵ (a) Su, W.; Raders, S.; Verkade, J. G.; Liao, X.; Hartwig, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5852-5855. (b) Iwama, T.; Birman, V. B.; Kozmin, S. A.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 673-676.

Entrada	R=	Reacció assajada	Condicions	Resultat
1	 producte 41b	Reacció de Heck	Pd(OAc) ₂ , PPh ₃ , TEA	Mescla no identificable
2			Pd(OAc) ₂ , TEA, tri- <i>o</i> -tolilfosfina ⁶⁴	Producte de partida
3		Acoblament d'halurs de vinil i èsters d'enol	Pd(PPh) ₃ , TBAF	Mescla no identificable
4			Pd(PPh) ₃ , CsF (2 equiv.)	Cetona precursora i producte de partida
5			Pd(PPh) ₃ , CsF (1,1 equiv.)	Cetona precursora i producte de partida
6		Radicalària	Bu ₃ SnH, AIBN, benzè, reflux 3 h	Obertura anell piperidina i producte aromàtic
7			Bu ₃ SnH, AIBN, benzè, reflux 4 h	Mescla no identificable
8	 producte 42b	Cicloalquenilació promoguda per Pd ^{66,67}	Pd(OAc) ₂ , PPh ₃	Majoritàriament de cetona precursora
9	 producte 43b	Espiroanulació induïda per sals de Hg	1- HMDS, HgCl ₂ ⁷⁰ 2- HCl, NaI	Mescla no identificable
10		Etenilació de sililenolèters	GaCl ₃ , metilciclohexà ⁷¹	Cetona precursora
11	 producte 44b	Condensació aldòlica	1- DIBALH 2- BF ₃ .OEt ₂ ⁷³	Mescla no identificable
12	 producte 45b	Radicalària ⁷⁴	TTMSS, AIBN, benzè, reflux, 3 h	Mescla no identificable
13			Bu ₃ SnH, AIBN, toluè, reflux, 2 h	Mescla no identificable
14	 producte 49b	Reacció de Mukaiyama ⁷⁵	TiCl ₄ , -78 °C, 1 h ⁷⁶	Cetona precursora
15			TiCl ₄ , -78 °C fins a T.A, 5 h ⁷⁶	Cetona precursora
16			TMSTOTF, -78 °C, 8 h ⁷⁷	Cetona precursora
17			TMSI, -78 °C, 2 h ⁷⁸	Cetona precursora
19			2,6-di- <i>tert</i> -butil-4-metil-piridina, BF ₃ .OEt ₂ , -78 °C, 3 h, i 50 °C 1 nit ⁷⁹	Cetona precursora i sililenolèter de partida

Taula 3.1. Resum de les condicions assajades sobre sililenolèters per a la formació de l'anell de piperidina

➤ Intent de cicloalquenilació promoguda per Pd



Esquema 3.15. Intent de cicloalquenilació promoguda per Pd

La reacció de cicloalquenilació promoguda per Pd que pot proporcionar compostos carbonílics α,β -insaturats a partir de sililenoleters i alquens terminals⁶⁶ i que ha estat emprada exitosament per a la construcció de sistemes bicíclics en pont,⁶⁷ no rendí el producte desitjat quan s'assajà sobre el compost **42b**, obtenint-se la cetona precursora del sililenoletèr i algun altre producte no identificat (Taula 3.1. entrada 8).

➤ Intents de ciclació utilitzant el compost **43b**

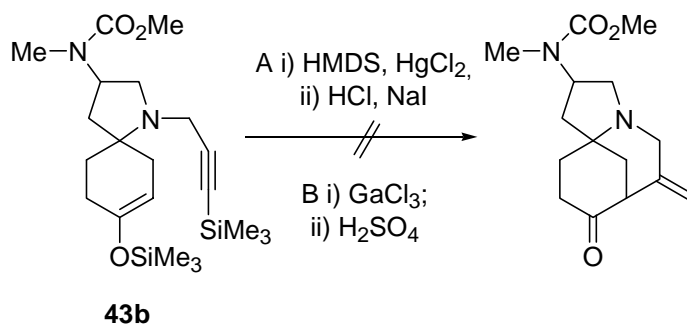
D'altra banda, s'assajà la ciclació tèrmica de compostos carbonílics α,β -insaturats que inclou primer l'enolització i després una reacció tipus Conia-ene, en el qual l'hidrogen que migra és el del grup enol.⁶⁸ Aquesta reacció funciona més eficientment amb l'addició de sals de mercuri i posterior tractament amb HCl per

⁶⁶ (a) Ito, Y.; Aoyama, H.; Hirao, T.; Mockizuki, A.; Saegusa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 494-496. (b) Kende, A. S.; Roth, B.; Sanfilippo, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1784-1785. (c) Toyota, M.; Rudyanto, M.; Ihara, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3374-3386. (d) Toyota, M.; Ihara, M. *Synlett* **2002**, 1211-1222.

⁶⁷ Toyota, M.; Majo, V. J.; Ihara, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1555-1558.

⁶⁸ Conia, J. M.; Le Perche, P. *Synthesis* **1975**, 1.

eliminar el metall.⁶⁹ A la literatura es troba descrita aquesta reacció amb un compost molt similar al que es presenta aquí amb l'hidrogen propargílic substituït pel grup trimetilsilil,⁷⁰ per això s'assajaren aquestes condicions sobre el sililenolèter **43b** però també sense èxit ja que s'obtingué una mescla de reacció no identificable (Taula 3.1 entrada 9).



Esquema 3.15. Intents de ciclació a partir de **43b**

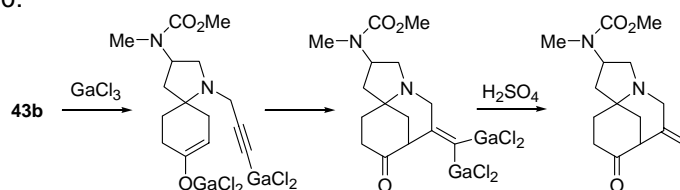
Sobre aquest mateix sililenolèter i en base als estudis reportats per Yamaguchi⁷¹ segons els quals els sililenolèters s'etenilen en la posició α utilitzant trimetilsilietí i altres acetilens terminals en presència de GaCl_3 via transmetal·lació de les dues espècies de silici i carbogal·lació dels organometalls resultants, considerarem interessant d'assajar aquestes condicions sobre **43b** (Taula 3.1 entrada 10) per induir el procés intramolecularment.⁷² La reacció, però, no rendí els resultats esperats i es recuperà la cetona precursora del sililenolèter.

⁶⁹ Boaventura, M. A.; Drouin, J.; Conia, J. M. *Synthesis* **1983**, 801.

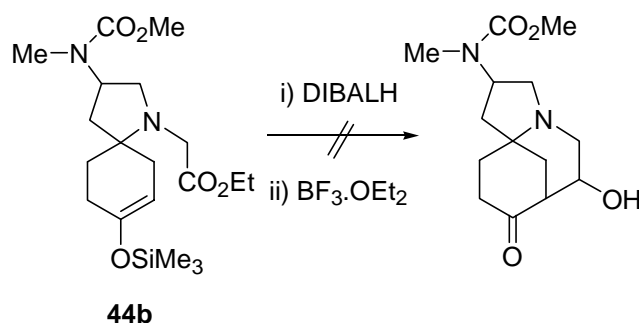
⁷⁰ Frontier, A. L.; Raghavan, S.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6686-6687.

⁷¹ (a) Yamaguchi, M.; Tsukagoshi, T.; Arisawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4074-4075. (b) Arisawa, M.; Miyagawa, C.; Yamaguchi, M. *Synthesis* **2002**, 138-145.

⁷² Decurs de la reacció:



➤ Intent de ciclació per condensació aldòlica



Esquema 3.16. Intents de ciclació per condensació aldòlica a partir de **44b**

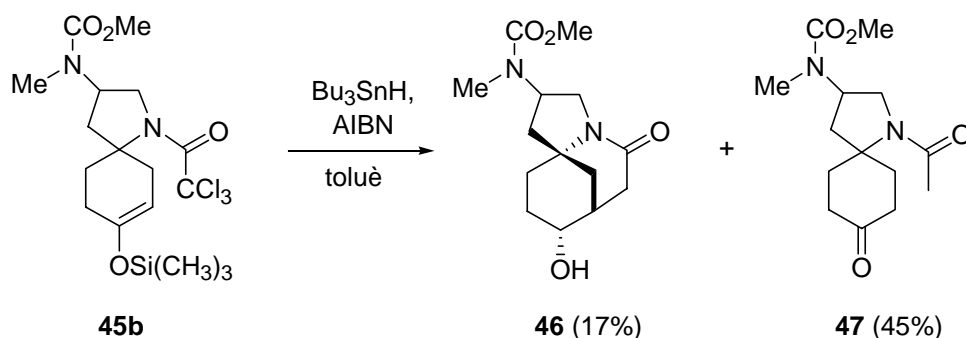
Seguint amb l'experimentació amb sililenoleters, també assajarem la condensació aldòlica entre un equivalent d'un aldehyd generat *in situ* per reducció d'un èster i el sililenoletèr. Aquesta reacció *one-pot* reportada a la literatura⁷³ només funciona en presència de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Es pensa que l'èster es reduït per DIBAL-H a l'hemiactal aluminat que coordina amb el BF_3 donant un intermedi aluminat fortament electrofílic; a partir d'aquí, aquest pot patir un atac nucleofílic per part del sililenoletèr o bé descompondre per donar l'aldehyd i posteriorment la condensació aldòlica. No obstant els bons rendiments dels autors a l'emprar aquesta reacció, quan s'assajà sobre el sililenoletèr **44b** en les mateixes condicions descrites (Taula 3.1. entrada 11), no s'aïllà cap compost identificable i es descartà aquesta aproximació sintètica.

⁷³ Sasaki, M.; Yudin, A. K. *Synlett* **2004**, 2443-2444.

➤ *Intents de ciclació per reacció radicalària a partir de tricloroacetamides*

La utilització de tricloroacetamides com a proradicals emprant com a acceptors radicalaris una àmplia gamma d'alquens, entre ells, sililenolèters, ha estat profusament utilitzada amb èxit al nostre grup d'investigació per a la síntesi de sistemes morfànics similars als que es presenten en aquest treball.⁷⁴ Amb aquesta metodologia s'obtidria una funcionalització carbonílica que podria servir per introduir la funcionalització present al producte natural a l'anell piperidínic.

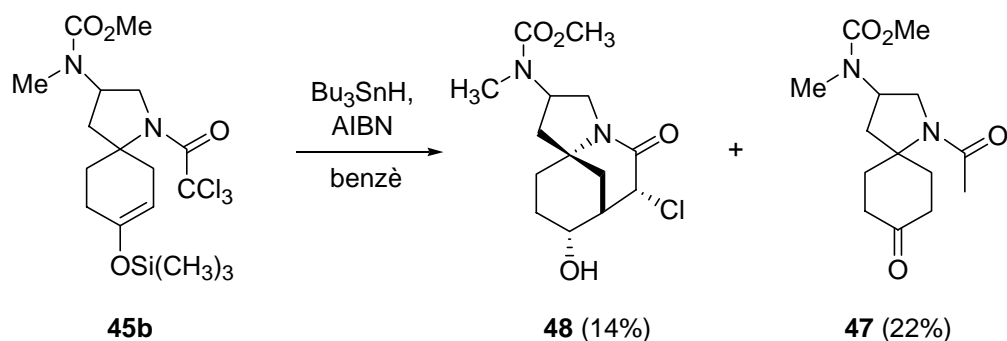
Quan s'utilitzà toluè com a dissolvent, s'obtingué el producte ciclat **46** amb un baix rendiment i el producte reduït **47** com a majoritari (Esquema 3.17).



Esquema 3.17. Intent de ciclació a partir de tricloroacetamides en toluè

Quan s'utilitzà benzè com a dissolvent el rendiment fou encara més baix aïllant-se el producte ciclat però no totalment reduït, el monocloroderivat **48**, junt amb l'*N*-acetilderivat **47**.

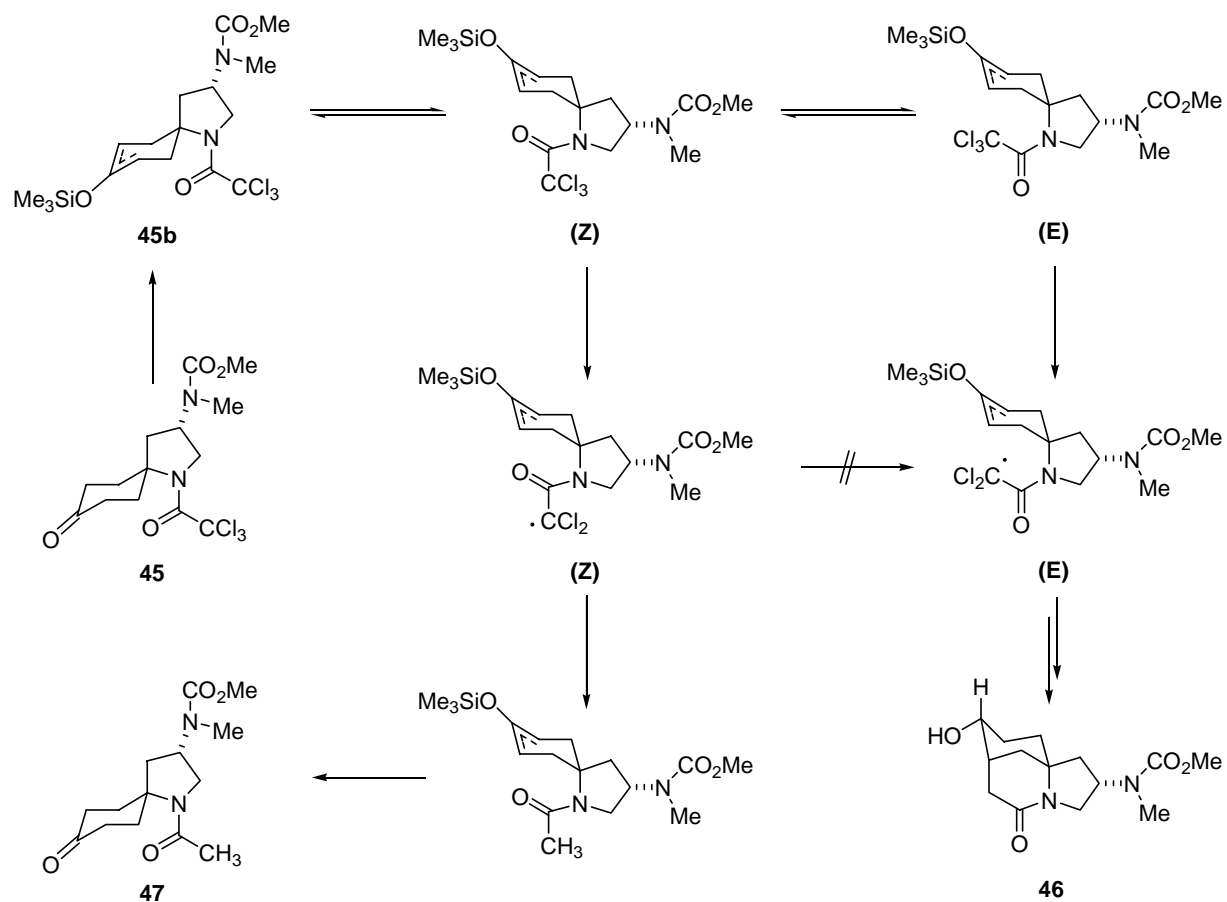
⁷⁴ Quirante, J.; Torra, M.; Diaba, F.; Escolano, C.; Bonjoch, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2399-2410. (b) Quirante, J.; Escolano, C.; Diaba, F.; Bonjoch, J. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1*, **1999**, 1157-1162.



Esquema 3.18. Intent de ciclació a partir de tricloroacetamides en benzè

La reacció de ciclació requereix dos canvis conformacionals importants (Esquema 3.19): la inversió de l'anell de ciclohexà del sistema espirànic per allotjar el nitrogen axialment i el canvi rotacional de l'enllaç N-CO de l'amida ja que quan es forma el radical diclorocarbamoïl, si es troba en la mateixa conformació Z del producte de partida, no té un temps de vida suficient per a permetre la rotació requerida per addicionar-se al doble enllaç del sililenolèter i, en conseqüència, es redueix per a donar finalment l'acetamida **47**. Només les molècules que experimentessin el doble canvi conformacional per a donar la tricloroacetamida E serien útils per a intentar el procés de ciclació que generaria el sistema tricíclic dels productes **46** o **48**.

En resum, els intents de ciclació de la cetona **45** a través del sililenolèter **45b** han estat decepcionants ja que el percentatge de producte de ciclació obtingut (14-17%) no és sintèticament útil. En aquest punt es descartà aquesta via sintètica, només pel baix rendiment. El fet que s'obtingués una barreja diastereomèrica en els compostos de ciclació **46** i **48**, no seria un fet rellevant si la reacció es dugués a terme sobre sililenolèters generats específicament a partir d'enones.



Esquema 3.19. Canvis conformacionals que ha d'experimentar **45** per arribar a **46**

Encara que no es disposà de mostres diastereopures dels compostos **46** i **48**, la seva assignació estructural fou possible mitjançant l'estudi detallat dels seus espectres bidimensionals (COSY, HSQC, NOESY i HMBC). Les dades més significatives de ^1H i ^{13}C RMN es mostren a la figura 3.1.

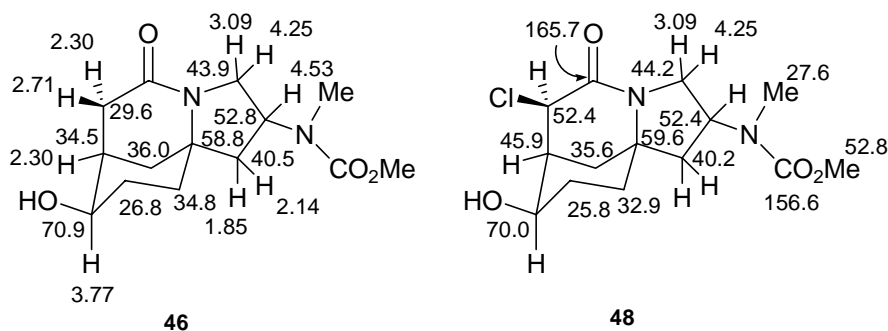
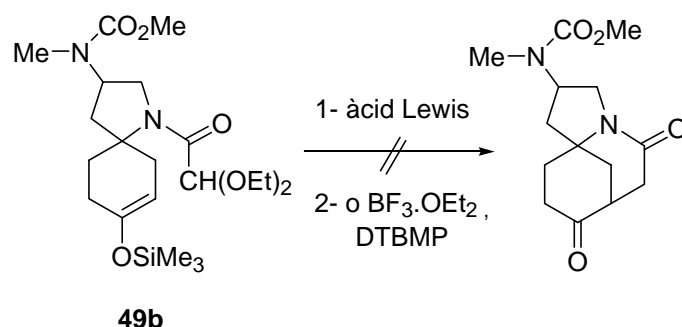


Figura 3.1. Dades espectroscòpiques més significatives dels compostos **46** i **48**

➤ *Intents de ciclació per reacció de Mukaiyama*

Esquema 3.20. Intents de ciclació utilitzant una reacció de Mukaiyama

Finalment, la reacció aldòlica de Mukaiyama⁷⁵ que normalment es porta a terme sobre aldehids, però que està descrita també sobre cetones o acetals, s'assajà sobre el compost **49b**. Es féu reaccionar el sililenolèter en presència de diferents àcids de Lewis (TiCl_4 ,⁷⁶ TMSOTf ⁷⁷ o TMSI ⁷⁸) obtenint-se en tots els casos la cetona precursora del sililenolèter (Taula 3, entrades 14 a 17). Per tal de prevenir la desililació del nucleòfil s'assajà la reacció en presència de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ i 2,6-di-*tert*-butil-4-metilpiridina (DTBMP) com es descriu a la literatura⁷⁹ obtenint-se en aquest cas el sililenolèter de partida junt amb part de la cetona precursora.

A la vista dels resultats obtinguts per tal d'aconseguir un tancament regioselectiu de l'anell de piperidina, volguérem exhaurir les possibilitats de ciclació que ens oferien els compostos que estaven al nostre abast en aquesta línia d'estudi i

⁷⁵ Per als primers articles de la reacció vegeu: (a) Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Banno, K. *Chem. Lett.* **1973**, 1011-1014. (b) Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503-7509. Per veure la reacció amb acetals, consulteu: Mukaiyama, T. *Org. React.* **1982**, *28*, 203-331. Per veure un exemple recent de síntesi total utilitzant aquesta reacció, consulteu: Wu, J.; Shen, X.; Yang, Y. Q.; Hu, Q.; Huang, J. H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3857-3865. Per a un review sobre la reacció vegeu: Mukaiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5590-5614.

⁷⁶ Wu, Y.; Shen, X.; Yang, Y.-Q.; Hu, Q.; Huang, J.-H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3857-3865

⁷⁷ Murata, S.; Suzuki, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3248-3249.

⁷⁸ Sakurai, H.; Sasaki, K.; Hosomi, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 3195-3196.

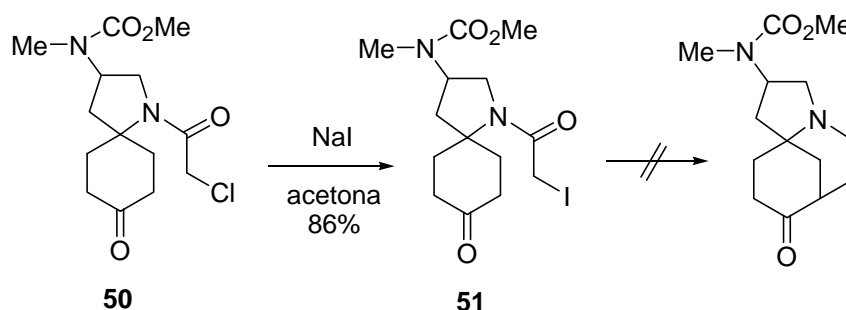
⁷⁹ Adhikari, S.; Caille, S.; Hanbauer, N.; Ngo, V. X.; Overman, L. E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2795-2797.

per això es realitzaren altres assajos de reaccions de ciclació que es detallen a continuació.

3.4. Estudis a partir d'haloacetamides.

Es dugueren a terme sense èxit altres assajos de ciclació del tercer anell sobre monohaloacetamides en medi bàsic per tal d'afavorir una alquilació intramolecular.

D'entrada s'assajà la reacció sobre la cloroacetamida **50** en diferents condicions de dissolvents i de bases (vegeu taula 3.2), però en els assajos es recuperava el producte de partida o es formava una mescla no identificable. Per descartar el fet que la reacció no es dugués a terme a causa del poc caràcter de grup sortint del clorur, es bescanvià aquest per un iodur com s'indica a l'esquema 3.21.



Esquema 3.21. Intent d'alquilació intramolecular de la iodoacetamida **51**

De fet, aquesta reacció està reportada a la literatura sobre una molècula molt semblant a **51** en el marc d'estudis sintètics de l'FR901483.²⁰ Els autors estudien el tancament d'un anell de piperidina sobre la posició α d'una ciclohexanona per formar un esquelet en pont com en el nostre cas. La diferència, però, es troba en el fet que el nostre sistema és rígid per l'acció de l'anell de pirrolidina espirànic a la ciclohexanona, en canvi els autors tenen un sistema obert. Malauradament amb la

iodoacetamida **51** s'obtingueren resultats molt similars als de la cloroacetamida, demostrant que aquesta reacció tampoc funciona pel compost espirànic en estudi.

A la taula 3.2. es resumeixen les condicions assajades i els resultats obtinguts:

X=	Reacció assajada	Condicions	Resultat
Cl producte 50	Alquilació intramolecular	^t BuOK/ ^t BuOH, benzè, 2 h.	Mescla no identificable
		^t BuOK/ ^t BuOH, DMF, 1 h.	Producte de partida i producte no identificat
		LDA, THF	Producte de partida
I producte 51	Alquilació intramolecular	K ₂ CO ₃ , acetona/H ₂ O, 3 dies	Producte de partida
		^t BuOK/ ^t BuOH, benzè, 2 h.	Mescla no identificable
		^t BuOK/ ^t BuOH, DMF, 1 h.	Producte de partida i producte no identificat
		LDA, THF	Producte de partida

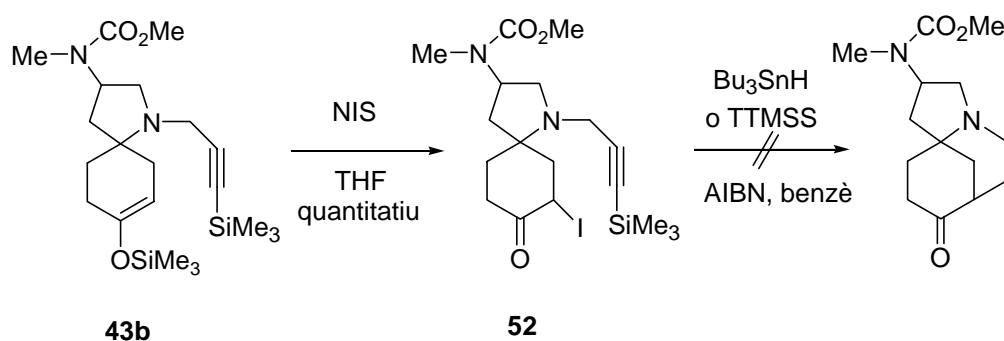
Taula 3.2. Resum condicions assajades i resultats obtinguts amb haloacetamides per a la formació de l'anell de la piperidina

3.5. Estudis a partir d' α -iodocetones.

Per últim s'assajaren condicions radicalàries⁸⁰ emprant l' α -iodocetona **52** com a precursor d'un radical que pogués formar un cicle per addició a un triple enllaç present a la cadena lateral del nucli azaspirànic. La preparació del compost **52** a partir del sililenolèter **43b** es dugué a terme com està reportat a la literatura⁸¹ i procedí amb un excel·lent rendiment. Malauradament tampoc s'obtingueren resultats satisfactoris en la reacció de ciclació que es mostra a l'esquema 3.22.

⁸⁰ Kang, S.; Hau-Wei, L.; Ping-Chang, C.; Shih-Chieh, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8704-8707.

⁸¹ Snider, B. B.; Buckman, B. O. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4883-4888.

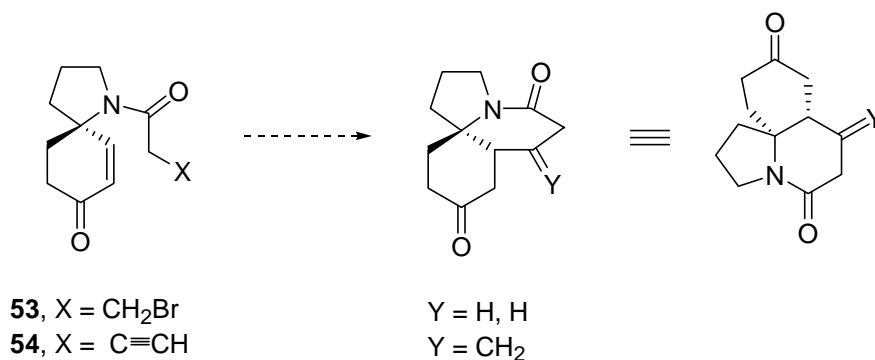
Esquema 3.22. Intent de ciclació del producte **52**

En conclusió, no es pogué sintetitzar el sistema tricíclic d'interès utilitzant cap de les reaccions assajades, amb excepció del procés **45b**→**46** (Esquema 3.17), per la qual cosa descartarem aquesta via d'aproximació a l'immunosupressor FR901483 amb els coneixements actuals.

En aquest punt del treball decidírem tancar el tema i derivar la recerca cap a la síntesi del nucli tricíclic present a les cilindricines, mitjançant una aproximació totalment diferent.

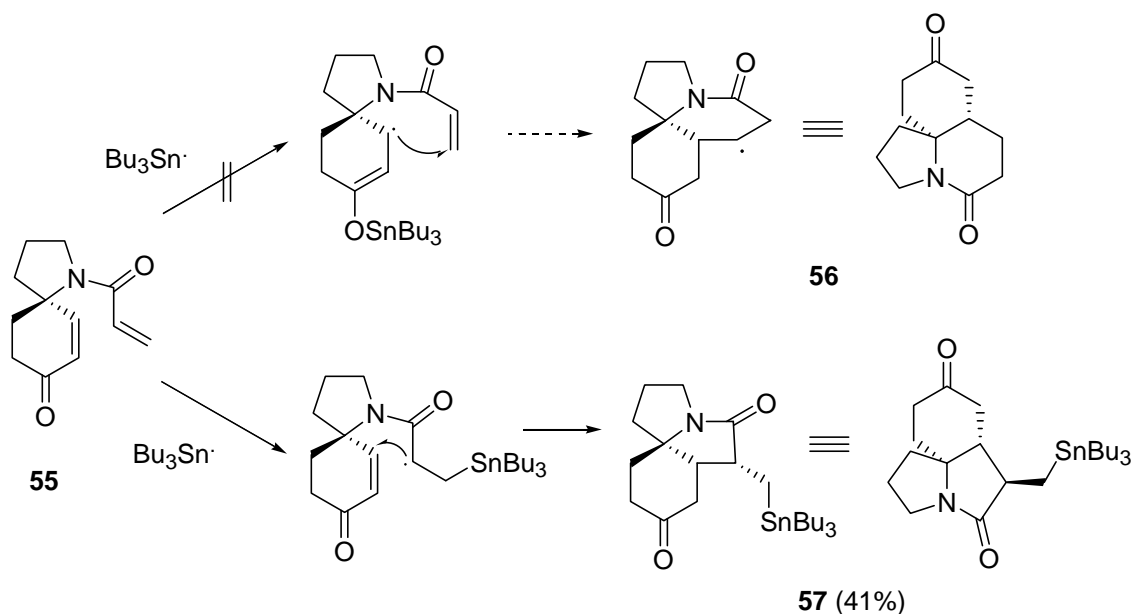
3.6. Epíleg

Encara que l'aproximació sintètica al nucli azatricíclic de les cilindricines podria estudiar-se a partir d'intermedis azaspirànics com els emprats en els estudis precedents, per exemple preparant els compostos **53** i **54** (Esquema 3.23), en veritat només duguérem a terme una inspecció del tema molt preliminar.



Esquema 3.23. Possibles estudis cap al nucli de les cilindricines

L'únic resultat d'interès fou l'intent de generar un radical cetil a partir de l'enona **55** per induir una ciclació radicalària vers la cetolactama **56**.⁸²



Esquema 3.24. Reacció radicalària sobre **55**

La reacció transcorregué amb una quimioselectivitat no desitjada ja que el radical tributilestany s'addicionà preferentment al doble enllaç de l'acrilamida enlloc de al del carboni cetònic i d'aquesta manera el radical format evolucionà cap el sistema azatricíclic **57** amb un rendiment del 41%.

⁸² Bentley, J.; Nilsson, P.A.; Pearson, A.F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 1461-1469.

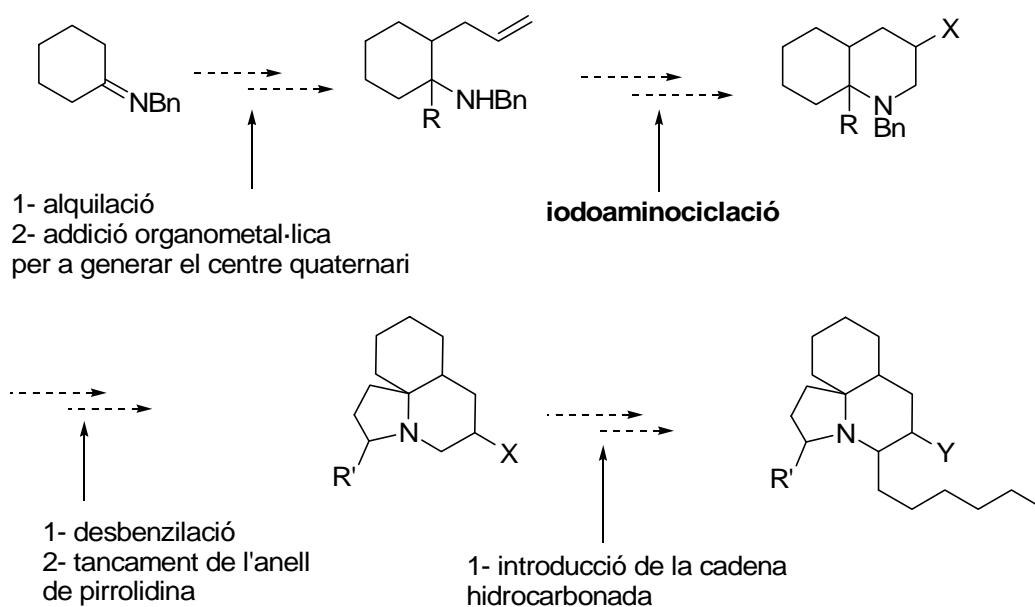
4. Síntesi de decahidroquinolines i octahidroindoles a partir d'al·lilciclohexilamines

-
- 4.1. Reacció de iodoaminociclació
 - 4.2. Preparació de les bishomoal·lilamines de partida **3a** i **4a**
 - 4.3. Iodoaminociclació de **3a** i **4a**
 - 4.4. Estudi sobre altres sèries de bishomoal·lilciclohexilamines:
preparació i reacció de iodoaminociclació.
 - 4.5. Consideracions mecanístiques
-

En aquest capítol es descriu la metodologia sintètica de la formació de decahidroquinolines i octahidroindoles a partir de bishomoal·lilciclohexilamines substituïdes mitjançant la reacció de iodoaminociclació. L'interès del tema rau en la seva possible extensió a la síntesi de cilindrines.

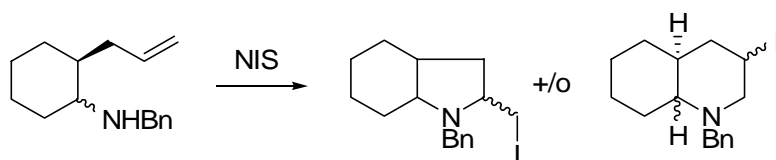
En aquest punt de la Tesi, es decidí canviar radicalment de plantejament sintètic i centrar els nostres esforços en els alcaloides marins cilíndrics, productes naturals estructuralment relacionats amb l'FR901483 ja que també contenen el sistema espirànic d'1-azaspiro[4.5]decà.

L'estratègia que es proposà per abordar la síntesi de l'esquelet de les cilíndrics és la que s'indica a l'esquema 4.1 i amb ella es pretenia accedir primer a la decahidroquinolina i no al sistema azaspirànic com s'ha investigat en els capítols precedents. El producte de partida seria la ciclohexanona que mitjançant α -alquilació de la imina intermèdia i posterior addició d'una espècie organometàlica proporcionaria el centre quaternari. La 2-al·lilciclohexilamina resultant se sotmetria a reaccions d'aminociclació en presència de NIS per formar la decahidroquinolina corresponent i a continuació es completaria la formació del tercer anell i la introducció de la cadena hidrocarbonada en el carboni adjacent al nitrogen aprofitant la funcionalització residual a l'anell piperidínic.



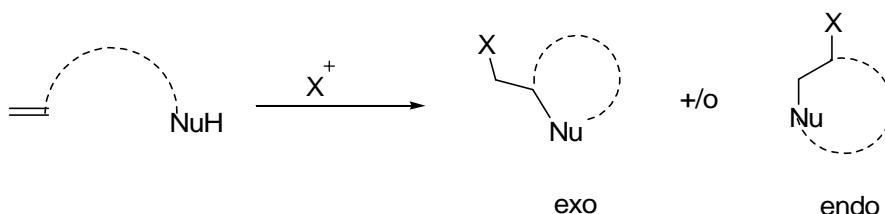
Esquema 4.1. Proposta d'accés a l'esquelet de les cilíndrics

Amb aquest plantejament global, decidírem estudiar la formació de decahidroquinolines a partir de bishomoal·lilamines mitjançant reaccions d'aminociclació promogudes per ions iodoni.⁸³ Així doncs, en aquesta part final de la Tesi ens centràrem en l'estudi de la iodoaminociclació de 2-al·lilciclohexilamines per avaluar la seva potencialitat en la síntesi de decahidroquinolines. Més concretament, l'objectiu d'aquesta part del treball fou esbrinar la regioselectivitat i diastereoselectivitat de la iodoaminociclació de 2-al·lilciclohexilamines (Esquema 4.2).



Esquema 4.2. Possibles regio- i estereoisòmers de la iodoaminociclació de les bishomoal·lilamines

4.1. Reacció de iodoaminociclació



Esquema 4.3. Halociclacions intramoleculares mitjançant addició de nucleòfils sobre alquens

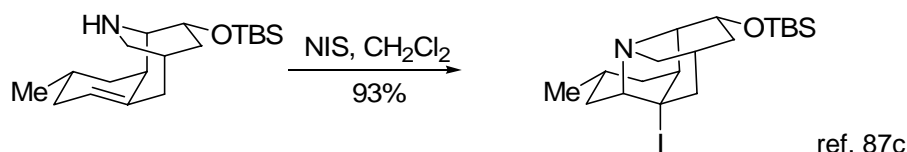
La reacció d'halociclació intramolecular de compostos insaturats amb un centre nucleofilic constitueix una de les estratègies per a la construcció de compostos cíclics de manera estereoselectiva.^{84,85} Tanmateix, la iodoaminociclació d'al·lilamines cícliques per a elaborar motius azabíclics emprant reactius de

⁸³ La reacció de iodoaminociclació ja ha estat emprada en aquesta Tesi en la preparació d'azaspiro[4.5]decans: vegeu pàgina 33. Per estudis del grup de recerca emprant aquesta metodologia, vegeu: Diaba, F.; Puigbò, G.; Bonjoch, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3038-3044 i les referències citades.

⁸⁴ Cardillo, G.; Orena, M. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3321-3408.

⁸⁵ French, A. N.; Bissmire, S.; Wirth, T. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 354-362.

iode té molt pocs precedents a la literatura,^{86,87} a desgrat del seu potencial sintètic com es reflecteix en un treball recent d' A.B. Smith (Esquema 4.4).

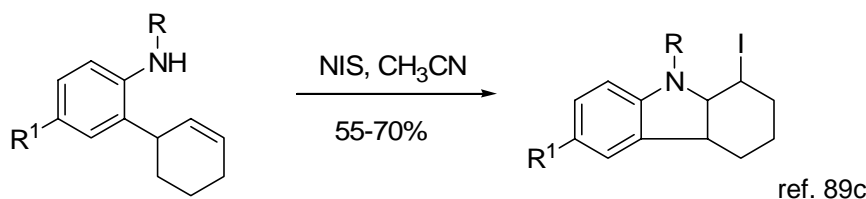


Esquema 4.4. Una de les etapes clau de la síntesi de la (+)-liconadina A i (-)-liconadina B

Encara que més abundants, els exemples de iodoaminociclació d'alquenilamines cíclics emprant amines protegides⁸⁸ o anilines,⁸⁹ són limitats.



Esquema 4.5. Iodoaminociclació de homoal·lilsulfonamides



Esquema 4.6. Iodoaminociclació en la preparació de carbazoles

En contraposició, la reacció d'aminociclació amb alquenilamines acíclics⁹⁰ com la de les seves derivades protegides⁹¹ en forma d'amides o carbamats ha estat

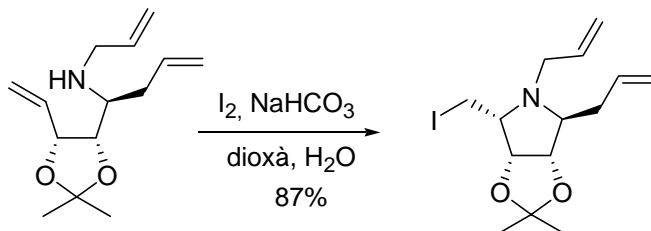
⁸⁶ Per a ciclacions utilitzant iode molecular vegeu: (a) Taner, D.; Sellén, M.; Bäckvall, J.-E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3374-3378. (b) Bowman, W. R.; Clark, D. N.; Marmon, R. J. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1275-1294. (c) Ref. 44.

⁸⁷ Per a ciclacions utilitzant NIS vegeu: (a) Blough, B. E.; Mascarella, S. W.; Rothman, R. B.; Carroll, F. I. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 758-760. (b) Faltz, H.; Bender, C.; Liebscher, J. *Synthesis* **2006**, 2907-2922. (c) Beshore, D. C.; Smith, A. B., III *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4148-4149.

⁸⁸ (a) Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C.; Leite, F. S.; Nunes, M. R. S.; Payret-Arrúa, M. E.; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10915-10924. (b) Jones, A. D.; Knight, D. W.; Hibbs, D. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **2001**, 1182-1203. (c) Marcotullio, M. C.; Campagna, V.; Sternativo, S.; Constantino, F.; Curini, M. *Synthesis* **2006**, 2760-2766. (d) Per la ciclació de *N*-alquenilamides promoguda per ^tBuOI, vegeu: Minakata, S.; Morino, Y.; Oderaoroshi, Y.; Komatsu, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3335-3337.

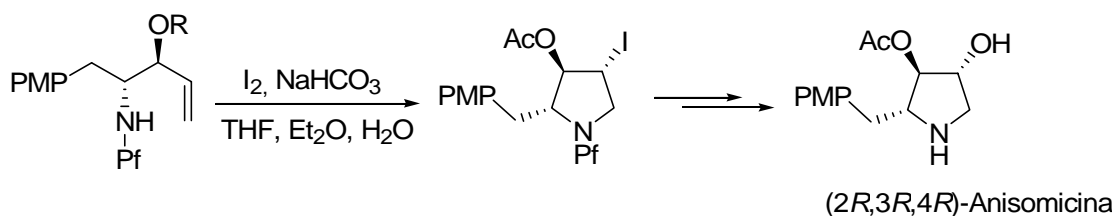
⁸⁹ (a) Francis, C. L.; Ward, A. D. *Aust. J. Chem.* **1994**, *47*, 2109-2117. (b) Gataullin, R. R.; Minnigulov, F. F.; Khakimova, T. V.; Kazhanova, T. V.; Fatykhov, A. A.; Spirikhin, L. V.; Abdrakhmanov, I. B. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2001**, *50*, 456-459. (c) Majumdar, K. C.; Kundu, U. K.; Das, U.; Jana, N. K.; Roy, B. *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 63-67.

objecte de diversos estudis resultant en la formació de l'anell de 5 baules en la majoria dels casos a través de processos 5-endo o 5-exo com es mostra als esquemes següents.



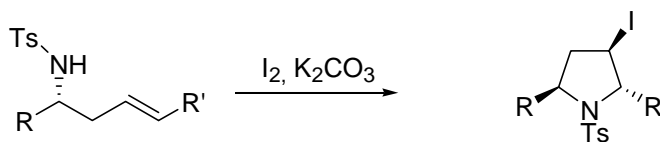
ref. 90f

Esquema 4.7. Iodoaminociclació en la preparació de indolizidines i quinolizidines



ref. 90h

Esquema 4.8. Iodoaminociclació en la preparació de (2R,3R,4R)-anisomicina



ref. 91e

Esquema 4.9. Síntesi asimètrica de pirrolidines

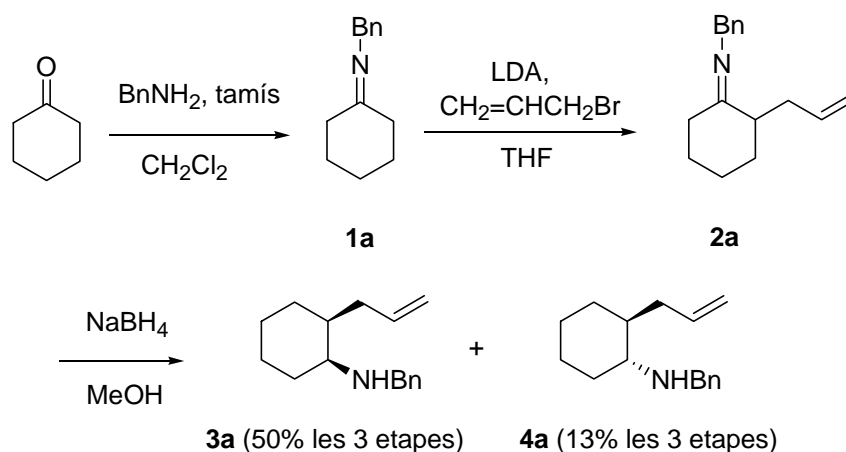
⁹⁰ (a) Wilson, S. R.; Sawicki, R. A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 287-291. (b) Williams, D. R.; Brown, D. L.; Benbow, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1923-1925. (c) Martin, O. R.; Liu, L.; Yang, F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1991-1994. (d) Bubnov, Y. N.; Misharin, M. A.; Ignatenko, A. V. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6259-6262. (e) Hügel, H. M.; Hugues, A. B.; Khalil, K. *Aust. J. Chem.* **1998**, *51*, 1149-1155. (f) Verhelst, S. H. L.; Martinez, B. P.; Timmer, M. S. M.; Lodder, G.; van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S.; van Boom, J. H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9598-9603. (g) Davies, S. G.; Nicholson, R. L.; Price, P. D.; Roberts, P. M.; Smith, A. D. *Synlett* **2004**, 901-903. (h) Kim, J. H.; Long, M. J. C.; Deo, W. D.; Ryu, Y. B.; Yang, M. S.; Park, K. H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4082-4087. (i) Fiorelli, C.; Marchioro, C.; Martelli, G.; Monari, M.; Savoia, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3987-3993.

⁹¹ Vegeu per exemple: (a) Tamaru, Y.; Kawamura, S.; Tanaka, K.; Yoshida, Z. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1063-1066. (b) Knight, D. W.; Redfern, A. L.; Gilmore, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2001**, 2874-2883. (c) Hashihayata, T.; Sakoh, H.; Goto, Y.; Yamada, K.; Morishima, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 423-425. (d) Amjad, M.; Knight, D. W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2825-2828. (e) Davis, F. A.; Song, M.; Augustine, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2779-2786.

4.2. Preparació de les bishomoal·lilamines de partida **3a** i **4a**⁹²

Per iniciar l'estudi de iodoaminociclació de les bishomoal·lilamines, s'escolliren com a productes de partida **3a**⁹³ i **4a**. La seva preparació es dugué a terme mitjançant una seqüència sintètica nova que implicava a partir de la ciclohexanona o els seus derivats (vegeu més endavant), (i) formació de la imina, (ii) α -alquilació, i (iii) reducció, segons es mostra a l'esquema 4.10.

La imina **1a** es preparà per reacció de benzilamina amb ciclohexanona en el si de CH_2Cl_2 i en presència de tamís molecular. A continuació s'alquilà amb bromur d'al·lil en presència de LDA per rendir la imina **2a** que es reduí amb borhidrur de sodi per donar **3a** i **4a** amb una relació *cis/trans* 4:1 i un rendiment global del 63%.



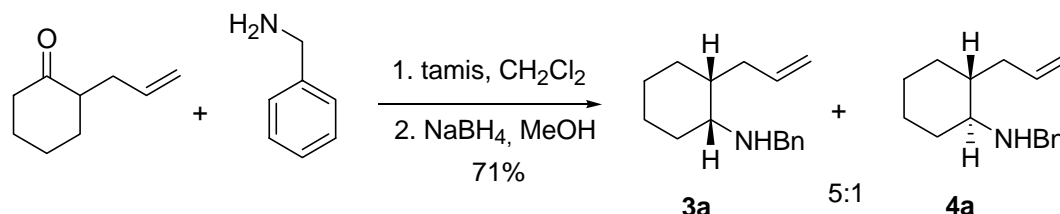
Esquema 4.10. Preparació de les bishomoal·lilamines **3a** i **4a** a partir de la ciclohexanona

Cal comentar que l'obtenció d'aquestes bishomoal·lilamines per alquilació de la imina i posterior reducció no té precedents a la literatura ja que aquest tipus de compostos solen preparar-se per alquilació de la cetona corresponent i posterior

⁹² En virtut d'una major claredat, la numeració dels compostos descrits en aquest capítol és independent de la utilitzada a la part precedent d'aquest treball i és la mateixa que la que es fa servir a l'article en el qual es publiquen aquests resultats: Diaba, F.; Ricou E.; Bonjoch, J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 0000. (web: 06/06/2007).

⁹³ Per a una preparació enantioselectiva de (1*S*,2*S*)-**3a** vegeu: Ros, A.; Magriz, A.; Dietrich, H.; Ford, M.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1917-1920.

aminació reductiva.^{94,95} Així nosaltres també accedírem a les bishomoal·lilamines **3a** i **4a** per aminació reductiva de la 2-al·lilciclohexanona⁹⁶ amb un rendiment global del 71% i amb una relació cis/trans 5:1 (Esquema 4.11).



Esquema 4.11. Preparació de les bishomoal·lilamines **3a** i **4a** a partir de la 2-al·lilciclohexanona

Cal indicar que en aquests moments d'estudi metodològic de la reacció no era tan important l'obtenció diastereoselectiva de l'isòmer *cis* o *trans*, com el fet de poder gaudir de quantitat suficient d'ambdós productes per dur a terme l'estudi de la reacció de iodoaminociclació amb tots dos isòmers.

4.3. Iodoaminociclació de **3a** i **4a**

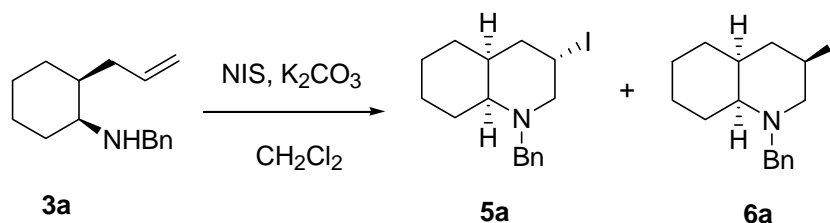
La ciclació promoguda per NIS de la *cis* bishomoal·lilamina **3a** en el si de CH_2Cl_2 a temperatura ambient durant 2 h en presència de K_2CO_3 com a base rendí després de una filtració sobre gel de sílice les 3-iododecahidroquinolines **5a**⁹⁷ i **6a**.

⁹⁴ (a) Hutchins, R. O.; Su, W.-Y.; Sivakumar, R.; Cistone, F.; Stercho, Y. P. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3412. (b) Knupp, G.; Frahm, A. W. *Arch. Pharm.* **1985**, *318*, 250-257.

⁹⁵ Si bé hi ha precedents d' α -alquilació de imines derivades de ciclohexanones, la reacció posterior ha estat sempre la hidròlisi amb la finalitat d'obtenir cetones: a) Meyers, A. I.; Williams, D. R.; Erickson, G. W.; White, S.; Druelinger, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3081-3087. (b) Stritzke, K.; Schulz, S.; Laatsch, H.; Hemke, E.; Beil, W. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 395-401.

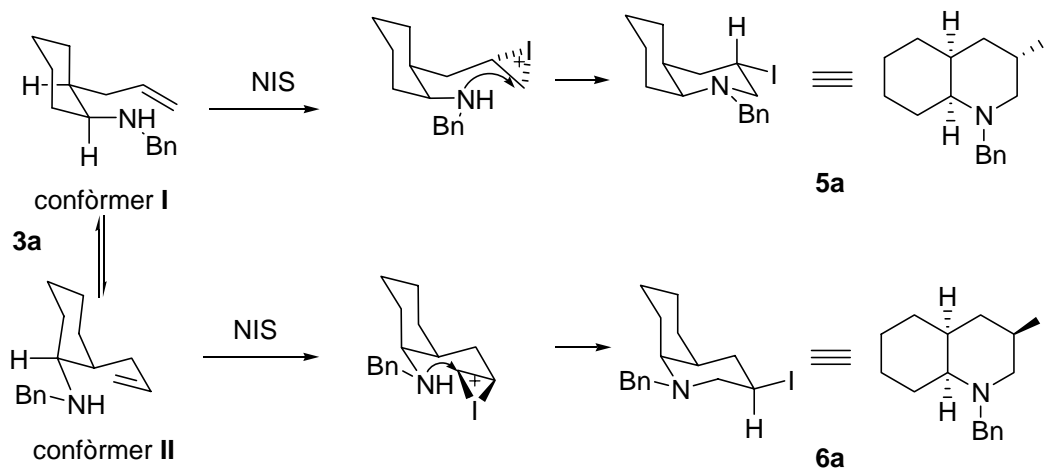
⁹⁶ Una suspensió de 2-al·lilciclohexanona (1.81 g, 12.71 mmol), benzilamina (1.95 ml, 17.79 mmol) i tamís molecular (4 g) en CH_2Cl_2 (40 ml) s'agità a t.a. durant 4 h. A continuació es filtrà sobre celite i es concentrà. A la imina resultant, s'afegí MeOH (15 ml) i NaBH_4 a 0 °C i s'agità a t. a. durant una nit. La mescla es concentrà a sequetat, es redissolgué en CH_2Cl_2 , es rentà amb brine, s'assecà, es concentrà i es purificà per cromatografia de columna (SiO_2 , CH_2Cl_2 - CH_2Cl_2 :MeOH 98:2) obtenint-se **3a** (1.72 g, 59%) i **4a** (0.35 g, 12%).

⁹⁷ Contràriament a **6a**, els espectres de RMN (^1H i ^{13}C) de **5a** presenten senyals molt amples a causa de la seva heterogeneïtat conformacional. La realització dels espectres tant a -20 °C com a 50 °C no millorà la qualitat dels senyals.



Esquema 4.12. Reacció de iodoaminociclació sobre el producte **3a**

La formació d'aquests dos diastereòmers podria explicar-se per la presència dels dos confòrmers de **3a**. Com s'observa a l'esquema 4.13, a la conformació **I** de **3a**, la coordinació de l'àtom de iode es produeix per la cara *Re* del doble enllaç, en canvi en la conformació **II** es produeix per la cara *Si*.⁹⁸ Cadascun d'aquests intermedis o complexos preassociats experimenta posteriorment l'atac regioselectiu per part de l'àtom de nitrogen en un procés 6-*endo* donant lloc a les 3-iododecahidroquinolines **5a** i **6a**⁹⁹ respectivament.

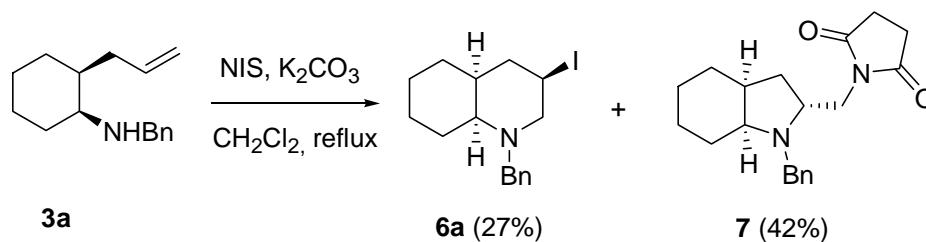


Esquema 4.13. Curs de la reacció de iodoaminociclació en els possibles dos confòrmers de **3a**

⁹⁸ Per a estudis mecanístics vegeu: Mota, A. J.; Castellanos, E.; Alvarez de Cienfuegos, L.; Robles, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1615-1629.

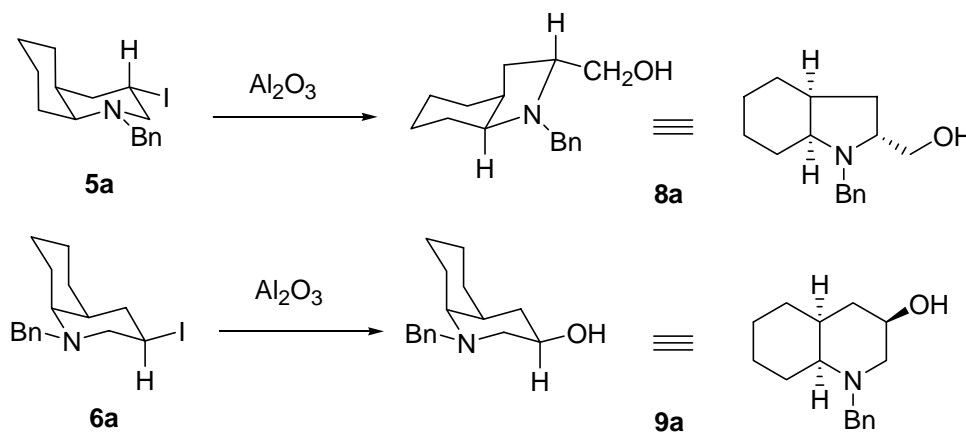
⁹⁹ Curiosament, la reacció d'aminociclació de 2-al·lil-*N*-tosilciclohexilamines promoguda per una oxidació amb MCPBA, proporcionà els octahidroindoles corresponents independentment de la relació *cis* o *trans* de la bishomol·lilamina utilitzada: Nuhrich, A.; Moulines, J. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3075-3088.

Curiosament, quan el cru de la reacció s'escalfà a la temperatura de reflux del dissolvent durant una nit, la imida **7** fou aïllada amb un rendiment del 42% junt amb el compost **6a** (27%). No obstant això, quan **5a** s'escalfà a la temperatura de reflux del CH₂Cl₂ en presència de NaI no s'obtingué el 2-iodometil derivat sinó que es recuperà **5a** intacte.¹⁰⁰



Esquema 4.14. Resultats de la reacció sota condicions de control termodinàmic

Un fet experimental molt significatiu fou l'observat quan **5a** i **6a** s'el·luïren separatament sobre alúmina. En aquest cas, s'obtingueren els alcohols **8a** i **9a** amb retenció de configuració com confirmen les dades de RMN ¹H i ¹³C.¹⁰¹



Esquema 4.15. Obtenció dels alcohols **8a** i **9a**

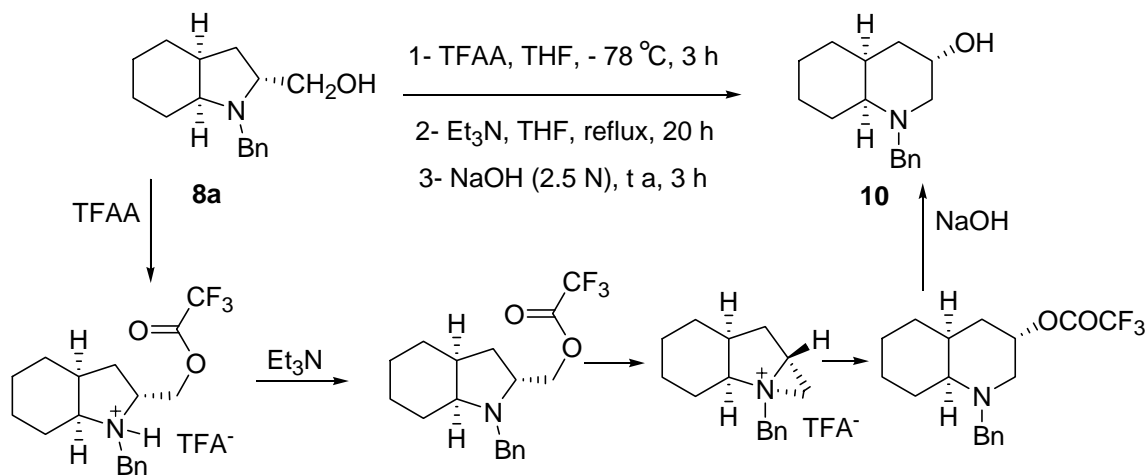
¹⁰⁰ Per veure la inestabilitat d'anàlegs, consulteu: Hjelmgaard, T.; Tanner, D. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1796-1805.

¹⁰¹ Per a un estudi conformacional i configuracional de *cis*-decahidroquinolines vegeu: Vierhapper, F. W.; Eliel, E. L. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 51-62.

De fet, quan el cru de la reacció d'aminociclació (Esquema 4.12) fou purificat directament sobre columna d' Al_2O_3 , l'octahidroindole **8a** i la decahidroquinolina **9a** foren aïllats directament amb un 43% i 29% de rendiment respectivament.

Tot i que està documentat el fet que la substitució nucleofílica de 3-halopiperidines i 2-halometilpirrolidines evoluciona estereoespecíficament via una sal d'aziridini intermèdia amb retenció de configuració,¹⁰² la formació estereoespecífica dels alcohols promoguda per Al_2O_3 no té precedents a la literatura.

També és interessant comentar que quan se sotmeté l'alcohol **8a** a les condicions d'expansió de cicle reportades per Cossy i col.^{102a,103} s'obtingué l'alcohol **10** que és l'epímer en el C-3 del producte **9a**, i la formació del qual s'explica per l'obertura regioselectiva de la sal d'aziridini intermèdia pel carboni metínic donant lloc al producte de control termodinàmic.

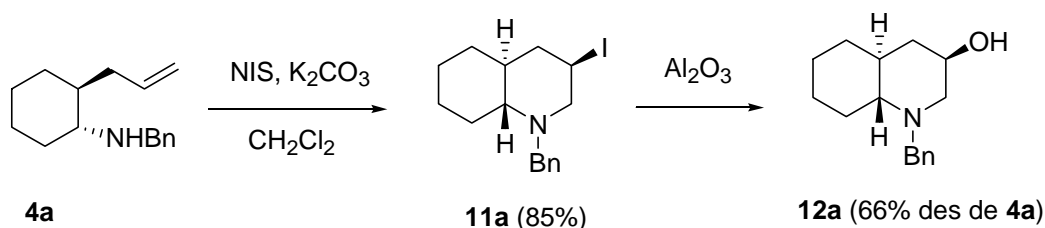


Esquema 4.16. Resultat de les condicions d'expansió de cicle sobre **8a**

¹⁰² (a) Cossy, J.; Dumas, C.; Pardo, D. G. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1693-1699. (b) Graham, M. A.; Wadsworth, A. H.; Thornton-Pett, M.; Rayner, C. M. *Chem. Commun.* **2001**, 966-967.

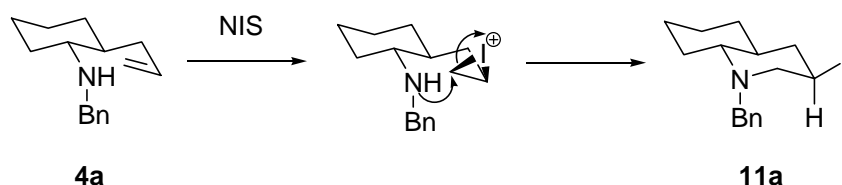
¹⁰³ Per a una aplicació de la metodologia en la síntesi de *cis*-decahidroquinolines vegeu: Mena, M.; Bonjoch, J.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5930-5935.

Paral·lelament, també s'assajà la reacció de ciclació sobre la *trans* bishomoal·lilamina **4a**.



Esquema 4.17. Resultat de la iodoaminociclació del producte **4a**

En aquest cas només s'obtingué la iododecahidroquinolina **11a** provinent també de la ciclació *6-endo-trig* de manera regio- i estereoselectiva en un procés termodinàmicament afavorit.



Esquema 4.18. Conformació de **4a** que rendeix **11a**

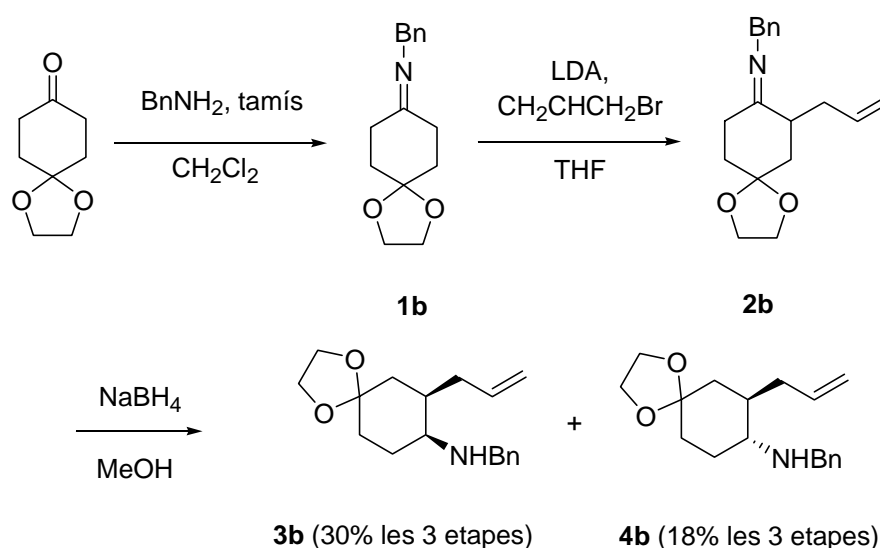
Aquesta decahidroquinolina es pogué purificar a l'eluir sobre gel de sílice (rendiment del 86%) però quan s'eluí sobre alúmina evolucionà amb retenció de configuració a l'alcohol **12a** (rendiment del 66%).

4.4. Estudis sobre altres sèries de bishomoal·lilciclohexilamines: preparació i reacció de iodoaminociclació

En aquest punt del treball es decidí comprovar si la reacció podia ser generalitzable a altres ciclohexanones substituïdes. Per això, triàrem el monoacetal de la 1,4-ciclohexandiona i la 2-metilciclohexanona.

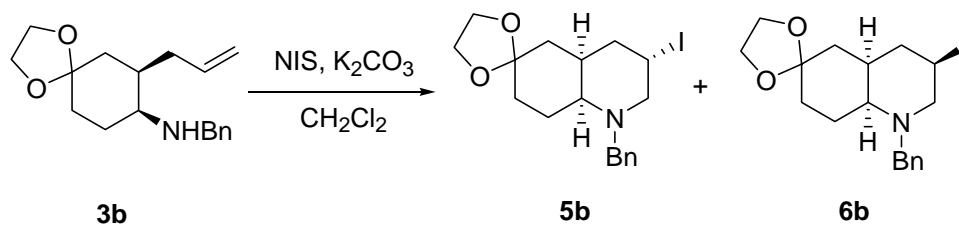
➤ *Resultats a partir del monoacetal de la ciclohexandiona*

A partir del monoacetal de la 1,4-ciclohexandiona i la benzilamina prepararem les bishomoal·lilamines **3b** i **4b** de manera anàloga a la sèrie anteriorment descrita i que es detalla a l'esquema 4.19. D'entrada s'obtingué la imina **1b** que s'alquilà amb bromur d'al·lil en presència de LDA per donar la imina **2b**. La reducció d'aquesta amb NaBH_4 proporcionà les bishomoal·lilamines **3b** i **4b** en una proporció 2:1 i un rendiment global del 48%.



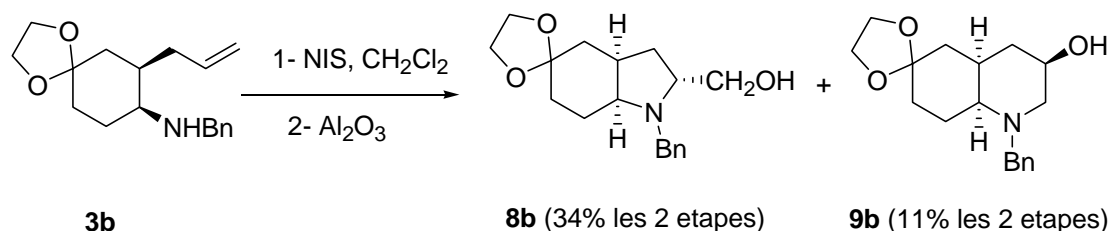
Esquema 4.19. Preparació de les bishomoal·lilamines **3b** i **4b** a partir del monoacetal de la 1,4-ciclohexandiona

Similarment a la sèrie precedent, **3b** se sotmeté a les condicions de iodoaminociclació descrites anteriorment. Així s'obtingué una barreja de dos compostos **5b** (majoritari) i **6b** resultants de una ciclació 6-*endo-trig*. La purificació amb una columna de silica gel ens permeté obtenir només l'isòmer **5b** pur. Com **5a**, els espectres ^1H i ^{13}C de **5b** presenten senyals molt amples que no es pogueren interpretar. Afortunament la realització d'aquests espectres a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ conduí a espectres més ben resolts.



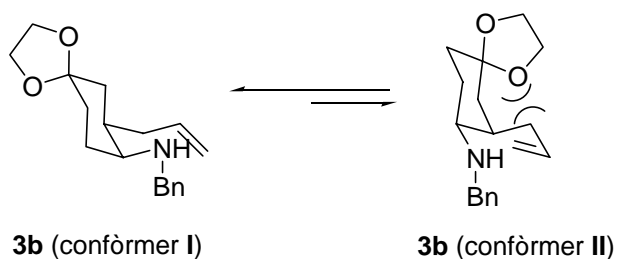
Esquema 4.20. Reacció de iodoaminociclació sobre **3b**

Quan el cru de la reacció d'aminociclació fou purificat directament sobre columna d'alúmina, l'octahidroindole **8b** i la decahidroquinolina **9b** foren aïllats directament amb un 34 i un 11% de rendiment respectivament.



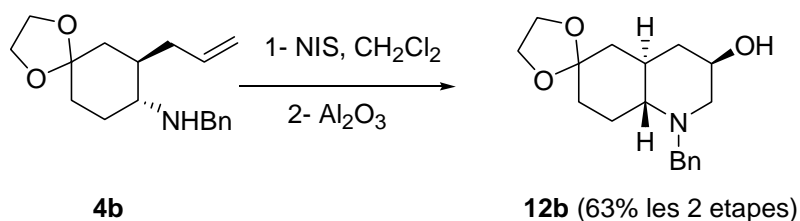
Esquema 4.21. Resultats de la reacció de iodoaminociclació i elució sobre alúmina de **3b**

Anàlogament a la sèrie precedent, l'octahidroindole **8b** provingué de la ciclació 6-*endo-trig* de la bishomoal·lilamina **3b** i de la posterior reorganització via sal d'aziridini de l'isòmer *exo* de la *cis*-decahidroquinolina resultant (**5b**); mentre que la decahidroquinolina **9b** també provingué de la ciclació 6-*endo-trig* de **3b** però amb la posterior reorganització via sal d'aziridini de l'isòmer en aquest cas *endo* de la *cis*-decahidroquinolina resultant (**6b**). A la vista dels resultats del rendiment de **8b** i **9b**, es pot concloure, que el confòrmer majoritari de **3b** és el precursor de la decahidroquinolina *exo*-**5b**. Això es pot racionalitzar pel fet que l'equilibri conformacional es troba desplaçat cap al confòrmer **I** ja que el confòrmer **II** precursor de la forma *endo* presenta una interacció 1,3-diaxial entre el grup acetal i la cadena al·lílica, mentre que el confòrmer **I** precursor de la forma *exo* no (Esquema 4.22).



Esquema 4.22. Equilibri conformacional del compost **3b**

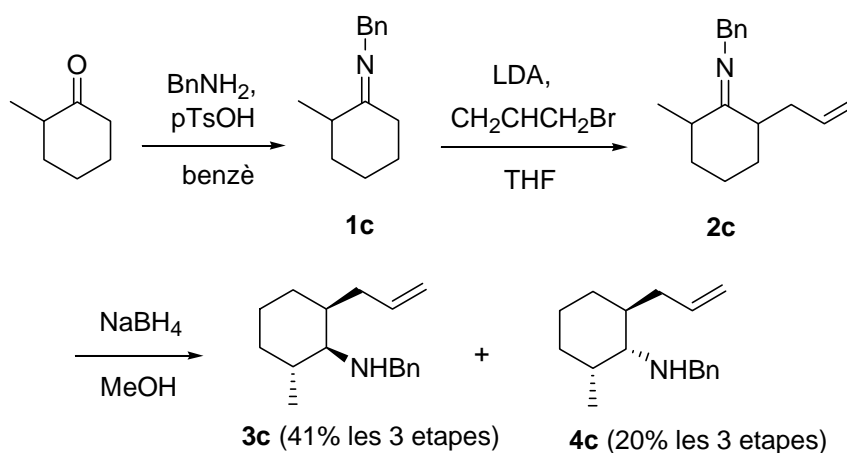
La reacció de iodoaminociclació de **4b**, isòmer *trans* de la bishomoal·lilamina preparada anteriorment, procedí de manera regio i estereoselectiva com per la sèrie precedent, rendint un únic compost que, al ser eluït sobre alúmina, evolucionà cap a la formació de l'alcohol **12b** amb retenció de configuració i amb un bon rendiment per les dues etapes (63%).



Esquema 4.23. Resultat de la reacció de iodoaminociclació i eluïció sobre alúmina de **4b**

➤ *Resultats a partir de la 2-metilciclohexanona*

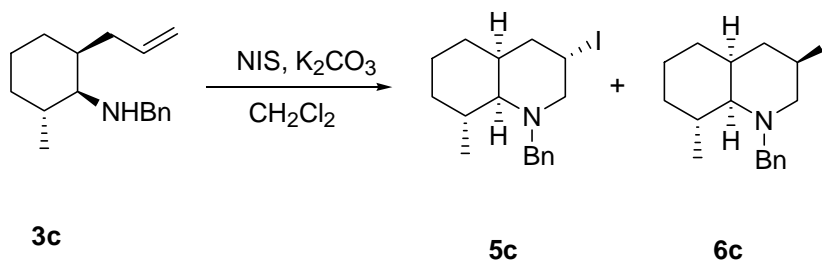
L'última sèrie de bishomoal·lilamines utilitzada per tal d'estudiar l'abast de la reacció de iodoaminociclació ens confirmà els resultats trobats fins aleshores. A l'esquema 4.24 es detalla la seqüència sintètica per a la preparació de les bishomoal·lilamines **3c** i **4c** a partir de la 2-metilciclohexanona.



Esquema 4.24. Preparació de les bishomoal·lilamines **3c** i **4c** a partir de la 2-metilciclohexanona

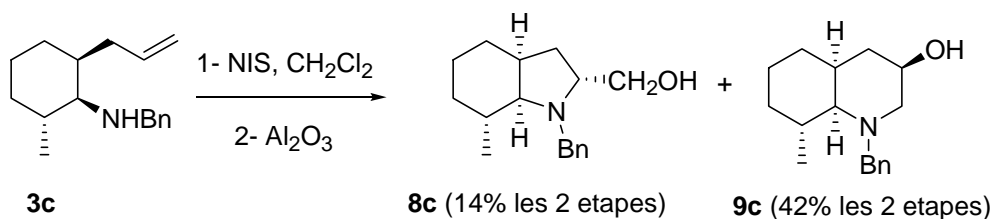
Cal comentar que en aquesta sèrie la formació de la imina **1c** requereix d'unes condicions energèticament més dràstiques que en les dues sèries precedents (reflux del benzè amb un col·lector Dean-Stark) a causa de l'impediment estèric que provoca el grup metil en posició 2 de la ciclohexanona. Quan s'utilitzaren les condicions de reacció descrites per les sèries precedents la conversió a **1c** no fou completa.

La reacció de iodoaminociclació de **3c** en les condicions descrites anteriorment conduí a una barreja de dos isòmers **5c** i **6c** (**6c** majoritari). La purificació per columna de sílica gel ens permeté aïllar només **6c** pur.



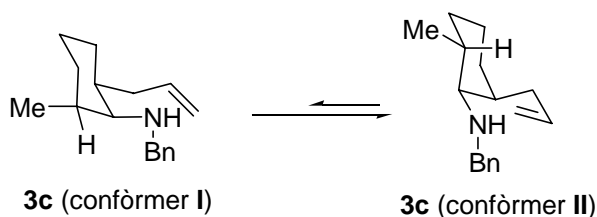
Esquema 4.25. Reacció de iodoaminociclació sobre **3c**

L'elució del cru de reacció sobre alúmina rendí l'octahidroindole **8c** i la decahidroquinolina **9c** com en les sèries precedents.



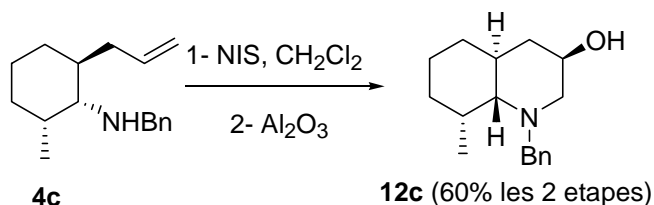
Esquema 4.26. Resultat de la reacció de iodoaminociclació i elució sobre alúmina de **3c**

En aquest cas, al contrari que en les sèries anteriors, el producte majoritari de la ciclació és la decahidroquinolina que prové del confòrmer **II** de **3c**.



Esquema 4.27. Equilibri conformacional del compost **3c**

La reacció de iodoaminociclació de l'isòmer **4c** seguida per tractament amb Al₂O₃ resultà, com per a les sèries anteriors, en la formació d'un únic producte de ciclació amb bons rendiments.



Esquema 4.28. Resultat de la reacció de iodoaminociclació i elució sobre alúmina de **4c**

4.5. Consideracions mecanístiques

La regio- i estereoselectivitat observades en la reacció de iodoaminociclació a partir dels compostos *cis*-(**3a-c**) i *trans*-(**4a-c**) s'explicaria pels següents paràmetres que es resumeixen a l'esquema 4.29.

La formació intramolecular de l'enllaç C-N prové de l'activació inicial del doble enllaç per part de la NIS. En els compostos *cis*, la diastereoselectivitat observada (és

a dir, la selectivitat facial amb què l'àtom de nitrogen s'addiciona a l'enllaç π) està controlada pel substrat que es conformacionalment mòbil. Com s'observa a l'esquema adjunt, a la conformació **I**, la coordinació té lloc per la cara *Re* del doble enllaç i per la cara contrària *Si* a la conformació **II**. Cadascun d'aquests intermedis o complexos preassociats experimenta posteriorment l'atac regioselectiu per part de l'àtom de nitrogen en un procés 6-*endo*. Així, els compostos majoritaris aïllats a partir dels aminoalquens **3a** i **3b**, en els quals la conformació preferida es **I**, són les decahidroquinolines **5**, que posteriorment poden evolucionar cap els octahidroindols **8** en un procés de contracció anular. D'altra banda, el compost **3c**, en el que la conformació preferida es **II** d'acord amb les seves dades de RMN, proporciona essencialment la decahidroquinolina **6c** que evoluciona cap a **9c**. Cal fer esment que encara que les decahidroquinolines **6**, **9** i **10** adopten la mateixa conformació, en el cas dels 8-metil derivats **6c** i **9c**, el parell d'electrons lliures del nitrogen estan en posició equatorial per l'impediment esteric entre C(8)-Me i el grup *N*-benzil.

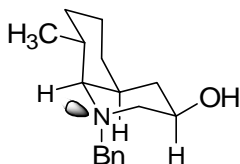
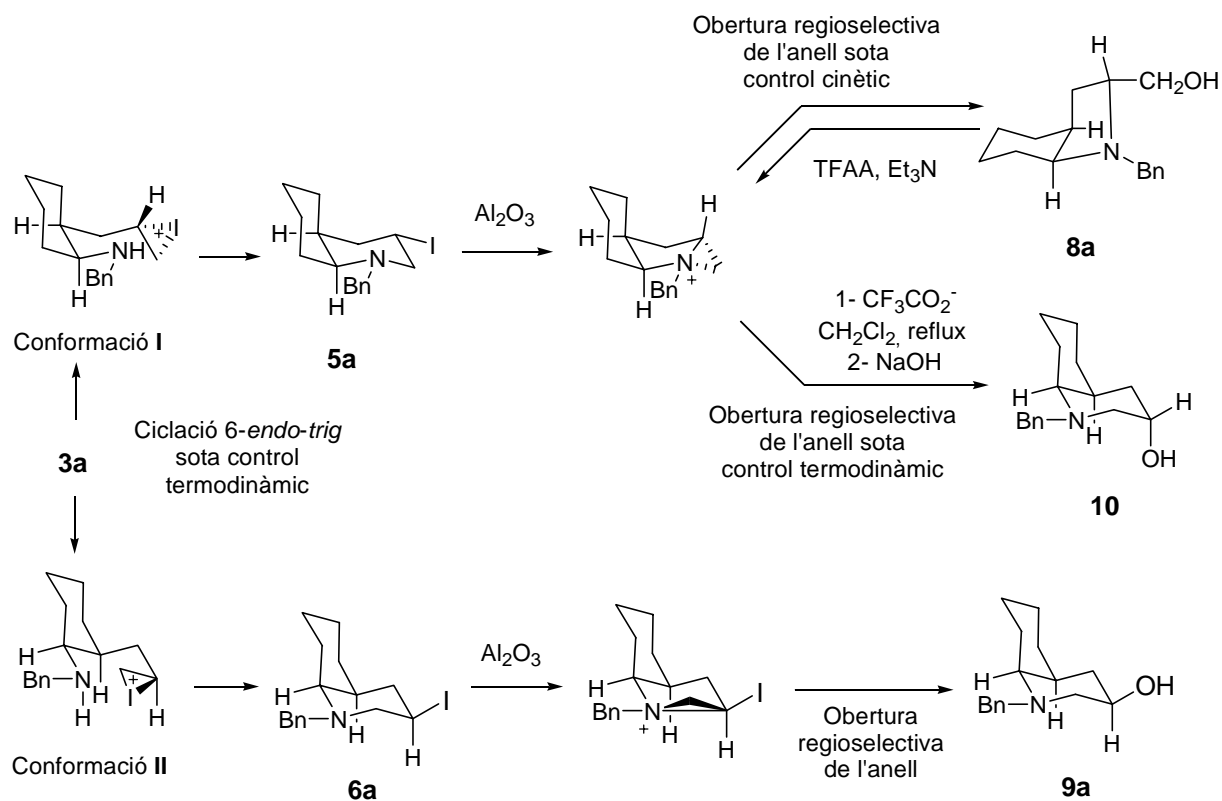


Figura 4.1. Conformació espacial adoptada per **9c**

El procés emprant derivats amb estereoquímica *trans* es totalment regio- i estereoselectiu proporcionant exclusivament decahidroquinolines en totes les circumstàncies.



Esquema 4.29. Consideracions mecanístiques

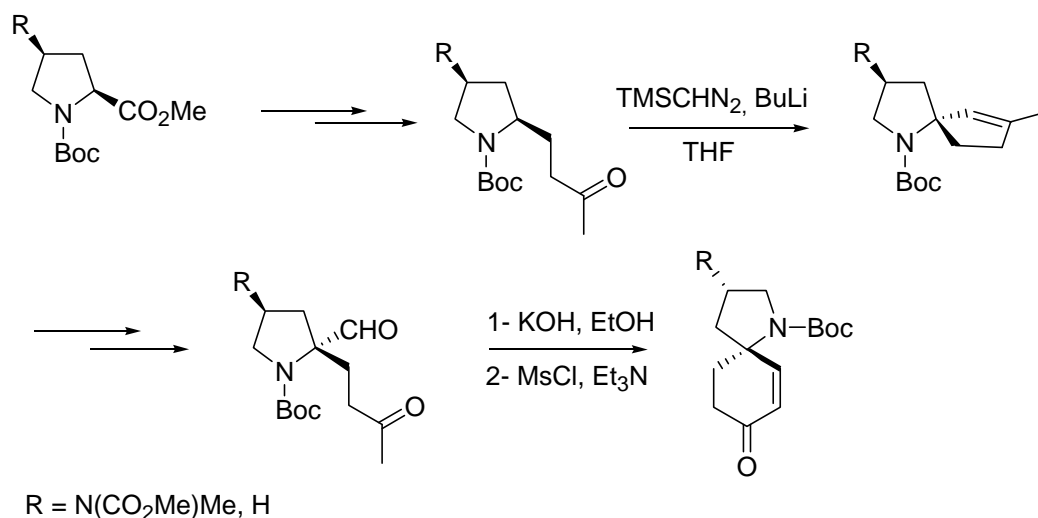
En conclusió, tant els derivats *cis* com els *trans* de les 2-alkil-N-benzilciclohexilamines experimenten ciclacions 6-*endo* per rendir 3-iododecahidroquinolines, però els derivats resultants de l'isòmer *cis* es comporten de manera diferent entre ells. Així, mentre els derivats *exo* (**5**) quan s'elueixen sobre Al_2O_3 , fàcilment formen un ió aziridini que evoluciona als octahidroindols **8** mitjançant una obertura de l'anell d'aziridini sota control cinètic; els derivats *endo* (**6**) pateixen una obertura de l'anell d'aziridini amb regioselectivitat diferent per donar les decahidroquinolines **9** a través d'un atac nucleofílic al carboni metínic. Sota condicions de control termodinàmic, l'obertura de l'anell d'aziridini provinent del derivat *exo* **5a** segueix una regioselectivitat diferent, donant la decahidroquinolina **10**.

5. Resum i conclusions

1. La reacció intramolecular d'inserció de carbens sobre el carboni estereogènic provinent d'una prolina modificada és un mètode adequat per a la síntesi d'1-azaspiro[4.4]nonens enantiopurs, generant de manera enantio- o diastereoselectiva, segons el substrat, el carboni quaternari estereogènic d'aquesta estructura.

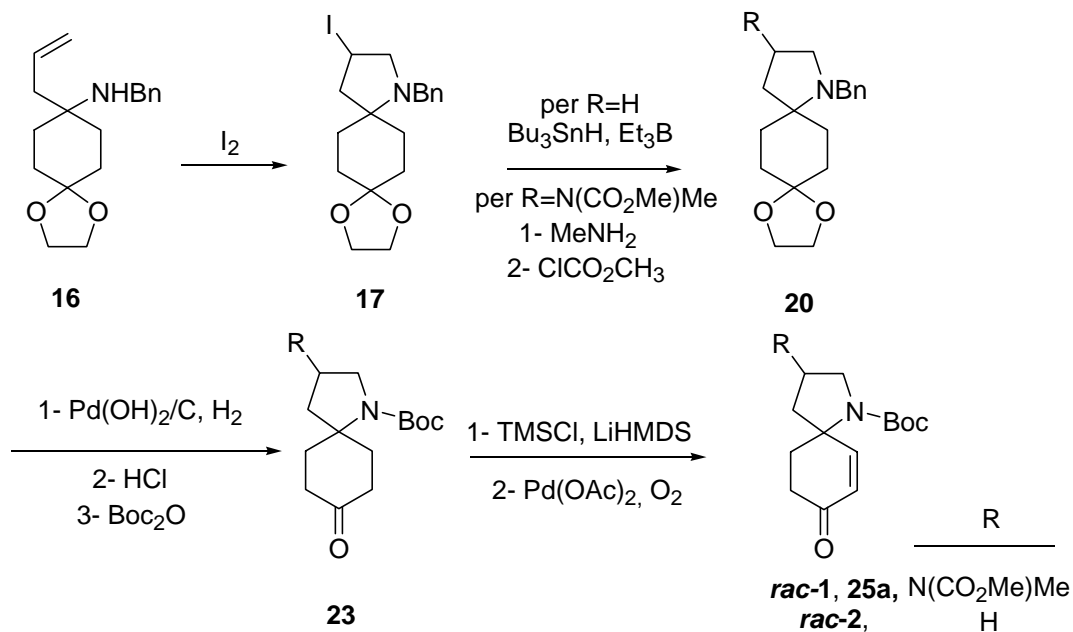
En el cas del procés enantioselectiu cal tenir molta cura en el procediment experimental ja que l'addició ràpida de la cetona precursora del carbè en el medi de reacció on hi ha l'anió del trimetilsilildiazometà implica un augment de la racemització que pot arribar a ser total.

S'han establert els paràmetres per avaluar l'excés enantiomèric del procés per una via indirecta mitjançant l'HPLC en fase quiral del producte d'expansió de tipus azaspiro[4.5]decè.



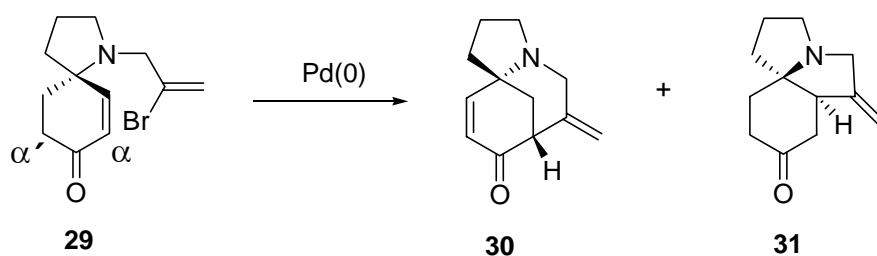
2. S'ha assolit la síntesi d'1-azaspiro[4.5]decans funcionalitzats en C-3 i amb una funcionalització enònica a l'anell carbocíclic que poden considerar-se intermedis sintètics avançats ("building blocks") per a la preparació de productes naturals o anàlegs que continguin aquest motiu estructural azaspirànic. Es descriuen dues vies alternatives, una via enantioselectiva (esquema anterior) i una via menys exigent

experimentalment conduït a productes racèmics (esquema adjunt) que pot emprarse a escala multigram i que facilita qualsevol estudi preliminar de preparació de compostos més complexos.



3. La reacció d'enolats de cetones amb bromurs de vinil catalitzada per Pd(0) no és quimioselectiva ni conseqüentment regioselectiva quan s'aplica a la cetona α,β -insaturada **2**, ja que el procés de la reacció de Heck a la posició β és competitiu amb la reacció sobre l'enolat en α' . Específicament aquest procés emprat sobre l'enona azaspirànica **29** condueix a mesclades dels compostos **30** i **31**.

Encara que els intents de generar regioselectivament l'esquelet azatricíclic de l'FR901483 no han reeixit, la fàcil formació del sistema azatricíclic condensat de perhidropirrol[2,1-*j*]indole podria ser útil en el desenvolupament ulterior de noves rutes de síntesis pels alcaloides de tipus cilindrícina que contenen l'homoesquelet de perhidropirrol[2,1-*j*]quinolina.

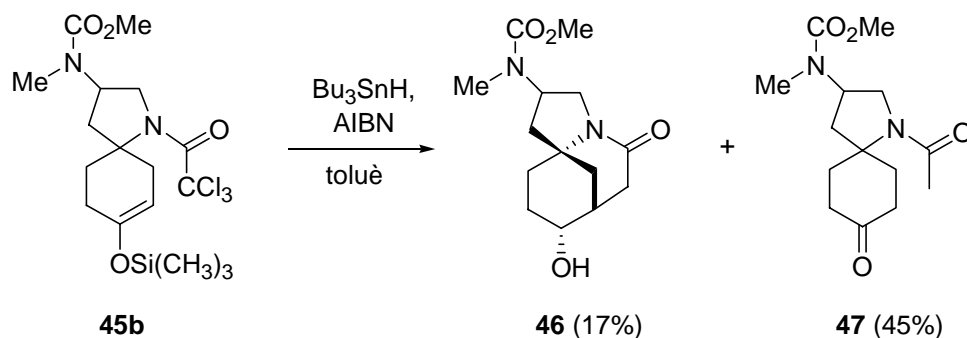


4. Tots els intents per a assolir el tancament de l'anell piperidínic de l'FR901483 utilitzant substrats aminats han estat infructuosos, llevat del que implica l'acoblament d'enolats amb bromurs vinílics catalitzat per Pd(0), comentat anteriorment.

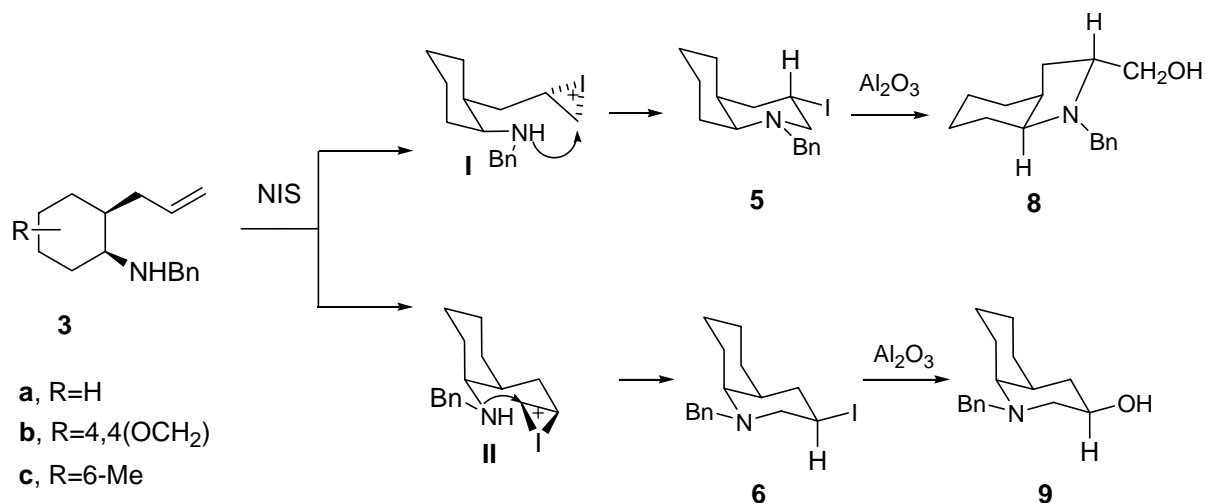
La raó de la dificultat en aquest procés probablement resideix en la dificultat de generar espècies electrofíliques en la posició β d'amines, per la seva inestabilitat a causa de la participació del nitrogen en processos col·laterals ja sigui de desalquilació, formació d'aziridines, descarbonilacions, etc.

A les reaccions que impliquen l'ús d'una amida encara que aquestes no presenten el problema d'inestabilitat, apareix el problema dels possibles rotàmers que junt amb la conformació inicial que potser no adequada per experimentar un procés de ciclació malbarata els intents d'accés al sistema azatricíclic de l'FR901483.

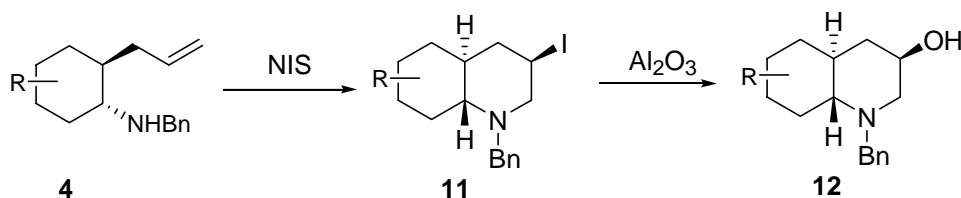
Solament la ciclació radicalària de la tricloroacetamida **45b** permeté l'aïllament de compostos amb el nucli azatricíclic de l'FR901483, encara que el seu baix rendiment inhabilita el seu ús en el procés de síntesi total.



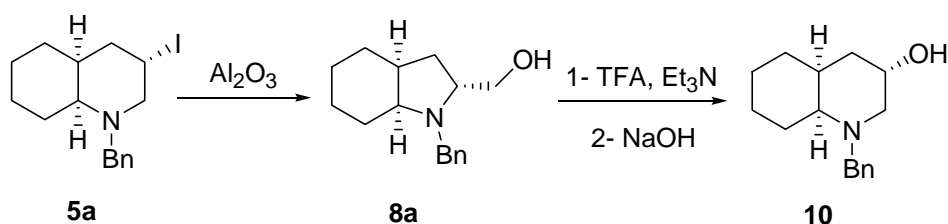
5. La reacció de 2-al·lil-*N*-benzilciclohexilamines amb NIS permet l'accés a decahidroquinolines mitjançant un procés de iodoaminociclació. La regioselectivitat i la diastereoselectivitat observada en les reaccions de iodoaminociclació de *cis*- i *trans*-2-al·lil-*N*-benzilciclohexilamines pot interpretar-se segons els següents paràmetres. La formació intramolecular de l'enllaç C-N prové de l'activació inicial del doble enllaç per part de la NIS. En els compostos *cis*, la diastereoselectivitat observada (es a dir la selectivitat facial amb la que l'àtom de nitrogen s'addiciona a l'enllaç π) està controlada pel substrat que es conformacionalment mòbil. Com s'observa a l'esquema adjunt, a la conformació **I**, la coordinació té lloc per la cara *Re* del doble enllaç i per la cara contrària *Si* a la conformació **II**. Cadascun d'aquests intermedis o complexos preassociats experimenta posteriorment l'atac regioselectiu per part de l'àtom de nitrogen en un procés 6-*endo*. Així, els compostos majoritaris aïllats a partir dels aminoalquens **3a** i **3b**, en el que la conformació preferida es **I**, són les decahidroquinolines **5**, que posteriorment poden evolucionar cap els octahidroindoles **8** en un procés de contracció anular. Per altra part, el compost **3c**, en el que la conformació preferida es **II** d'acord amb les seves dades de RMN, proporciona essencialment la decahidroquinolina **6** que evoluciona cap a **9**. El procés emprant derivats amb estereoquímica *trans* es totalment regio- i estereoselectiu proporcionant exclusivament decahidroquinolines en totes circumstàncies.



6. Les 3-iododecahidroquinolines, obtingudes per iodoaminociclació de 2-aliil-*N*-benzilciclohexilamines tenen una reactivitat diferent segons presenten una fusió *cis* o *trans*. Així, els derivats *cis* al tractar-los amb Al₂O₃ formen fàcilment sals d'aziridini que en un procés de control cinètic proporcionen octahidroindoles en un procés de contracció anular. Els derivats *trans* també formen sals d'aziridini, però en aquestes estructures el bescanvi del iode per hidroxil transcorre mantenint-se l'estructura de decahidroquinolina i la conseqüent retenció de la configuració relativa.



En condicions de control termodinàmic, l'obertura de les sals d'aziridini provenint de *cis*-decahidroquinolines canvia de regioselectivitat i dóna lloc a *cis*-decahidroquinolines amb bescanvi funcional.



Aquests darrers resultats obren una nova ruta per accedir tant a octahidroindoles com a decahidroquinolines funcionalitzats. El fet que la ruta sigui succinta (5 etapes amb només 2 purificacions per columna) i versàtil (aplicable a diferents ciclohexanones) fa d'aquesta aproximació sintètica una ruta molt atractiva per preparar aquests sistemes azabicíclics en propers objectius de recerca encaminats a la síntesi total de cilindrines, policitorols i fascularina.

6. Publicacions i Experimental

6.1. Dades generals

Dissolvents i reactius: generalment, els dissolvents es destil·laren abans de ser emprats. Quan fou necessària la utilització de dissolvents anhidres, aquests s'assecaren seguint els mètodes descrits a la bibliografia.¹⁰⁴ Els extrets orgànics, abans d'ésser concentrats a pressió reduïda, s'assecaren sobre Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidres. La purificació prèvia dels reactius comercials que ho requeriren es realitzà seguint les tècniques descrites a la bibliografia.¹ Celite[®] és una marca registrada de Johns-Maneville Corp.

Cromatografia de capa fina: les cromatografies en capa fina es realitzaren en plaques de sílice (60 F₂₅₄, Merck), o bé cromatofolis plàstics d'òxid d'alúmina (polygram[®] ALOX N/UV₂₅₄), i les taques es localitzaren amb l'ajuda de llum UV i per revelat amb una dissolució aquosa a l'1% de KMnO₄ o amb una barreja 1:1 d'una dissolució aquosa de KI al 10% i una dissolució aquosa d'H₂PtCl₆ al 1%.

Cromatografia de columna: la purificació i/o aïllament dels productes es dugué a terme, sempre que no s'indiqui el contrari, mitjançant cromatografia flaix utilitzant com a fase estacionària gel de sílice (SDS 60 ACC 35-70 µm) o bé gel d'alúmina (Merck, òxid d'alumini 90 estabilitzat).

Poder rotatori: expressat com a [α]_D, es mesurà en un polarímetre Perkin-Elmer 241 emprant en totes les mesures realitzades una làmpada de sodi de 589 nm.

Punt de fusió: es determinaren en tubs capil·lars oberts, en un aparell Gallenkamp i no foren corregits.

Espectres d'infraroig (IR): s'enregistraren en un espectrofotòmetre Nicolet 205 FT-IR i s'indiquen únicament els valors d'absorció més significatius en cm⁻¹.

Espectres de ressonància magnètica nuclear (RMN): els espectres de RMN de ¹H i ¹³C es realitzaren en espectròmetres Gemini 200 (200 i 50 MHz), Varian 300 (300 i 75 MHz), Mercury 400 (400 i 100 MHz) o Varian Inova 500 (500 i 125 MHz). Els espectres de correlació ¹H-¹H (COSY, NOESY) i ¹H-¹³C (HSQC) s'enregistraren en un espectròmetre Mercury 400 (400 i 100 MHz) o Varian Inova 500. Els desplaçaments químics s'expressen en valors δ en parts per milió (ppm) utilitzant Me₄Si com a referència interna. Les abreviacions utilitzades en l'assignació dels

¹⁰⁴ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon Press Ltd: Oxford 1980.

senyals són: s, singulet; d, doblet; t, triplet; q, quadriplet; m, multiplet; ba, banda ampla; dd, doble doblet; dt, doble triplet; dm, doble multiplet; td, triplet de doblets; tt, triplet de triplets; qd, quadriplet de doblets; ddd, doble doblet de doblets; ddt, doble doblet de triplets; dddd, doble doblet de doblet de doblets; dtd, doble triplet de doblets; tdd, triple doblet de doblets.

Espectres de masses: els espectres de masses de baixa resolució per impacte electrònic (IE) o per ionització química (IQ) es realitzaren en un espectròmetre Hewlett-Packard 5989A. Els espectres de masses d'alta resolució per electroesprai (ESI-MS) per a la determinació de la massa exacta es realitzaren en un espectròmetre de masses LC/MSD-TOF (Agilent technologies).

Anàlisis elementals: es realitzaren en un analitzador Carlo Erba 1106 en el Departament de Química Orgànica i Biològica del Centre d'Investigació i Desenvolupament (CSIC).

Cromatografia d'alta resolució (HPLC): la cromatografia d'alta resolució es realitzà amb un equip Waters 515 proveït d'un detector de doble λ Waters 2487 i injector manual. El software de l'equip fou Millennium de Waters i la columna quiral emprada Chiralcel OD(250x4.6 mm, I.D. 5 μ m; J. T. Baker).

6.2.1. Preparació dels compostos 1-14

Synthesis of enantiopure 1-azaspiro[4.5]dec-6-en-8-ones from L-proline derivatives

Faïza Diaba, Eva Ricou i Josep Bonjoch

Tetrahedron: Asymmetry **2006**, 17, 1437-1443.

Synthesis of enantiopure 1-azaspiro[4.5]dec-6-en-8-ones from L-proline derivatives

Faïza Diaba, Eva Ricou and Josep Bonjoch*

Laboratori de Química Orgànica, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona, Av. Joan XXIII s/n, 08028 Barcelona, Spain

Received 24 April 2006; accepted 1 May 2006

Abstract—An enantioselective synthesis of protected 1-azaspiro[4.5]dec-6-en-8-one derivatives was achieved using an alkylidene carbene 1,5-CH insertion reaction as the key step.
© 2006 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

The 1-azaspiro[4.5]decane¹ skeleton is found in several natural products, such as TAN1251 derivatives, FR901483,^{2,3} cylindricines,⁴ lepadiformines⁵ and lapidilectine B (Fig. 1).⁶

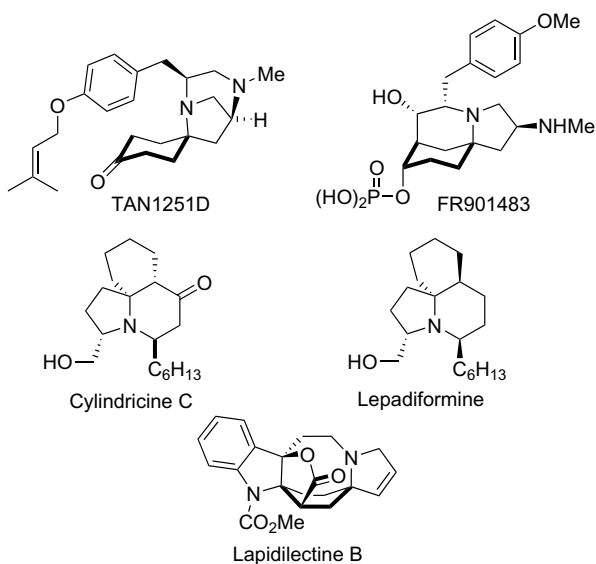
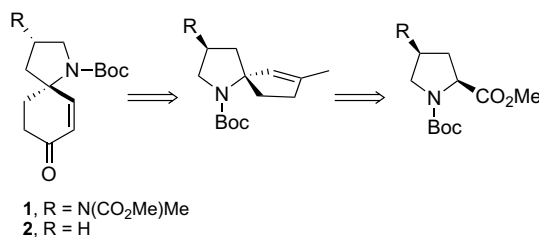


Figure 1.

Following our studies in the FR901483 series starting from 1-azaspiro[4.5]decan-8-ones,⁷ we herein report the synthe-

sis of undescribed enantiopure 1-azaspiro[4.5]dec-6-en-8-one⁸ derivatives **1** and **2**, which could be considered as building blocks for the enantioselective construction of the azatricyclic ring of some of the aforementioned alkaloids. The synthetic approach follows the methodology recently reported by Hayes,⁹ based on the alkylidene carbene 1,5-CH insertion in proline derivatives, which he has also used in a formal synthesis of TAN1251A (see Scheme 1).¹⁰

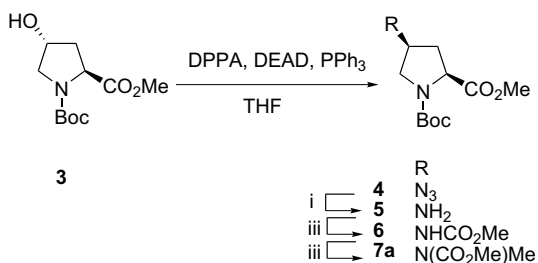


Scheme 1.

2. Results and discussion

The synthetic studies were first devoted to the synthesis of **1** using proline **3** as the starting material. Alcohol **3** was converted to the protected 4-methylamino derivative **7a** through a four-step sequence involving a Mitsunobu process¹¹ to give azide **4**,¹² which was reduced to the primary amine **5**,¹³ undergoing subsequent methoxycarbonylation and methylation to give carbamate **7a** (Scheme 2). The methoxycarbonyl group at C-2 of proline **7a** was transformed into the required 3-oxobutyl side chain by an initial

* Corresponding author. Tel.: +34 934 024 540; fax: +34 934 024 539; e-mail: josep.bonjoch@ub.edu



Scheme 2. Reagents and conditions: (i) H_2 (500 psi), Pd/C, MeOH, rt overnight; (ii) ClCO_2Me , K_2CO_3 , CH_3CN ; (iii) NaH, MeI, DMF.

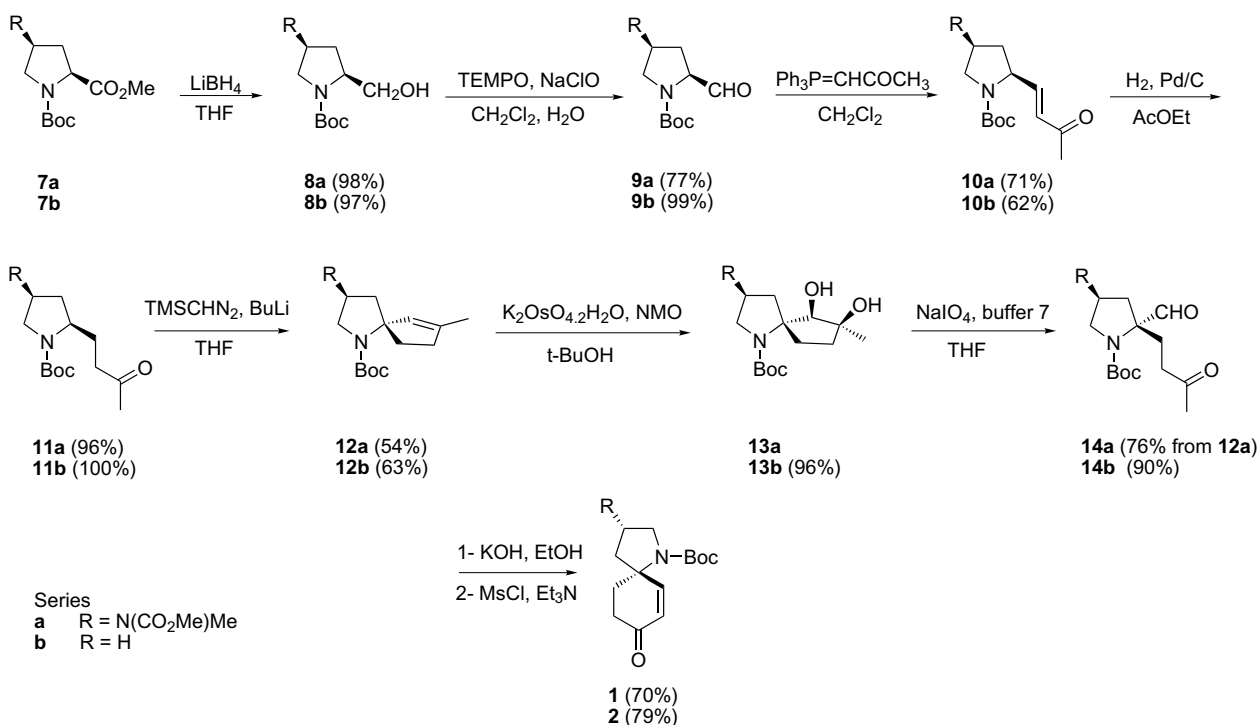
conversion to aldehyde **9a** (TEMPO, NaOCl, NaBr)¹⁴ through alcohol **8a**, followed by a Wittig olefination and hydrogenation of the resulting enone **10a** (Scheme 3).

At this point, the critical construction of the stereogenic quaternary spirocentre was undertaken following the Ohira protocol.¹⁵ Ketone **11a** was added to a preformed solution of lithium(trimethylsilyl)diazomethane at -78°C to form the corresponding alkylidene carbene and, after the CH insertion,¹⁶ the cyclized azaspiranic compound **12a** was isolated in 54% yield, with the process being stereocontrolled. Cyclopentene **12a** was oxidatively cleaved by a two-step protocol. Treatment with K_2OsO_4 in the presence of NMO provided the dihydroxy derivative **13a** as a single diastereomer with the hydroxy groups being delivered opposite to the bulky Boc-protecting group. Oxidation of **13a** using NaIO_4 provided ketoaldehyde **14a**, which was exposed to alkaline conditions and then treated with MsCl¹⁷ to give target compound **1** in 70% overall yield from **14a**.

After these results, we revisited Hayes' synthesis⁹ of azaspiranic compound **12b** for two reasons: (i) in order to gain access to an advanced intermediate in the pathway towards target **2**, following the chemistry used in the preparation of **1**, and (ii) to check the level of stereocontrol in the 1,5-CH insertion reaction (**11b**→**12b**), since in the reported process the authors were unable to determine the enantiomeric excess of the synthesized **12b**.

The required cyclization precursor **11b**¹⁸ was prepared as outlined in Scheme 3 starting from proline **7b**, which was sequentially reduced to alcohol **8b**, oxidized to aldehyde **9b** and submitted to a chain extension sequence through a Wittig process followed by hydrogenation.

Ketone **11b** was added over a period of 30 min instead of 15 min^{9a} to lithium(trimethylsilyl)diazomethane solution at -78°C , prepared by the addition of BuLi to a solution of TMSCHN_2 in THF at -78°C . After column chromatography, **12b** was obtained in 63% yield and its specific rotation was -104.8 instead of -78 , as reported by Hayes. The time over which the ketone was added to the carbene solution seemed to determine the reaction's stereocontrol, since quick addition of the ketone gave optically inactive cyclopentene **12b**. The latter was used to synthesize the same cyclohexene **2** in a racemic manner to provide reference samples for an enantiomeric excess determination. As occurred in series **a**, the ring enlargement (**12b**→**2**) was carried out by an initial ring cleavage of **12b**, leading to ketoaldehyde **14b**. This underwent the recyclization process by an aldol condensation, which after treatment with MsCl gave target **2** from **12b** in 68% overall yield. Like Hayes, we were initially unable to determine the % ee of



Scheme 3. Preparation of **1** and **2**.

12b using either chiral GC or HPLC. Fortunately, in a later stage of the synthesis, **2** was resolved using a chiral HPLC (Chiracel OD, 2% isopropanol in hexane) and was found to have an enantiomeric excess of 90%.

3. Conclusion

Enantiomerically pure 1-azaspiro[4.5]dec-6-en-8-ones were synthesized from L-proline derivatives using a stereocontrolled 1,5-CH insertion as a key step. These intermediates are suitable precursors of FR901483, cylindricines or lepadiformine.

4. Experimental

^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded in CDCl_3 solution at 200, 300, or 400 MHz, and 50.3, 75.4 or 100 MHz, respectively. In addition, chemical shifts are reported as δ values (ppm) relative to internal Me_4Si . Infrared spectra were recorded on a Nicolet 205 FT-IR spectrophotometer. Optical rotations were taken on a Perkin–Elmer 241 polarimeter with a 1 mL ($L = 1$ dm) cell. TLC was performed on SiO_2 (silica gel 60 F254, Merck). The spots were located by UV light and a 1% KMnO_4 solution. Chromatography refers to flash chromatography and carried out on SiO_2 (silica gel 60, SDS, 230–400 mesh). HPLC analyses for the determination of enantiomeric excess were carried out using a daicel Chiralcel OD-H column (250×4.6 mm I.D., 5 μm ; J. T. Baker) on a Waters model 2487 Dual Absorbance Detector and set at the wavelength of 220 nm. The chromatographic resolution of compound **2** was achieved using 2:98 2-propanol/hexane as the mobile phase in an isocratic run. All reactions were carried out under an argon atmosphere with dry, freshly distilled solvents under anhydrous conditions. Drying of the organic extracts during the work-up of reactions was performed over anhydrous Na_2SO_4 . Melting points were determined in a capillary tube on a Büchi apparatus. L-Proline and *trans*-4-hydroxy-L-proline were used as chiral starting materials purchased from Panreac and Fluka, respectively.

4.1. *tert*-Butyl 2-methyl (2*S*,4*S*)-4-[(*N*-methoxycarbonyl)-*N*-methylamino]pyrrolidine-1,2-dicarboxylate **7a**

Starting from alcohol **3** (22.6 g, 112.4 mmol), azide **4** was prepared according to the protocol reported by Silverman.¹¹ After chromatography (hexane–hexane/EtOAc 60:40), **4**¹² was obtained as a viscous yellow oil in a quantitative yield. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -40.3$ (c 1, CHCl_3); IR (NaCl, neat): 2977, 2105, 1755, 1704 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.42 and 1.47 (2s, 9H, CH_3), 2.17 (2t, 1H, $J = 4.4$ Hz, H-3), 2.47 (m, 1H, H-3), 3.48 (m, 1H, H-5), 3.72 (m, 1H, H-5), 3.76 (s, 3H, CH_3O), 4.16 (m, 1H, H-4), 4.33 and 4.43 (2dd, 1H, $J = 8.8, 4.6$ Hz, H-2); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50.3 MHz) δ 28.2 and 28.3 (CH_3), 35.0 and 36.0 (C-3), 50.7 and 51.2 (C-5), 52.2 and 52.4 (CH_3O), 57.3 and 57.6 (CH), 58.2 and 59.2 (CH), 80.5 (CH_3), 153.3 and 153.8 (CO), 171.8 and 172.1 (CO). A suspension of **4** (5.31 g, 19.6 mmol) and Pd/C (0.53 g, 10%) in MeOH (60 mL) was stirred overnight at rt under hydrogen pressure (500 psi). The mixture

was then filtered on a Celite pad and concentrated to yield **5**¹³ in a quantitative yield and was pure enough to be used in the next step without further purification. To a solution of primary amine **5** (8.83, 36.1 mmol) in CH_3CN were added successively methyl chloroformate (5.6 mL, 72.3 mmol) and K_2CO_3 (10.1 g, 72.3 mmol). The mixture was stirred at rt for 4 h, concentrated, and the residue diluted with CH_2Cl_2 and washed with concentrated NaHCO_3 . The organic layer was dried and concentrated to yield carbamate **6** as a colourless oil (9.6 g, 88%). $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -23.7$ (c 0.85, CHCl_3); IR (NaCl, neat): 3333, 2978, 1700 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.41 and 1.46 (2s, 9H, CH_3), 1.95 (br s, 1H, H-3), 2.48 (m, 1H, H-3), 3.51 (m, 1H, H-5), 3.66 (m, 1H, H-5), 3.66 (s, 3H, CH_3O), 3.77 (s, 3H, CH_3O), 4.28 (m, 1H, H-2), 4.36 (br s, 1H, NH), 5.83 (br s, 1H, H-4); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50.3 MHz) δ 28.2 and 28.3 (CH_3), 35.7 and 36.7 (C-3), 49.5 and 50.5 (CH), 52.1 (CH_3O), 52.3 and 52.5 (CH_3O), 52.8 and 53.4 (C-5), 57.5 and 57.7 (CH), 80.4 (C), 153.2 and 154.0 (CO), 156.2 (CO), 174.3 (CO). To a solution of **6** (5.4 g, 17.9 mmol) in DMF (250 mL) at 0 °C were added NaH (0.86 g, 19.7 mmol) portionwise and then MeI (3.71 mL, 59 mmol). The mixture was stirred overnight at rt and quenched by adding a saturated solution of NH_4Cl . The aqueous phase was extracted with ether and the organics dried and concentrated to yield compound **7a** (4.6 g, 82%). An analytical sample was obtained by chromatography eluting with CH_2Cl_2 . $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -44.7$ (c 1, CHCl_3); IR (NaCl, neat): 3019, 1748, 1692 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.41 and 1.45 (2s, 9H, CH_3), 1.98 (m, 1H, H-3), 2.42 (td, 1H, $J = 12.4, 7.6$ Hz, H-3), 2.83 (s, 3H, CH_3N), 3.33 (m, 1H, H-5), 3.71 (m, 1H, H-5), 3.72 (s, 3H, CH_3O), 3.76 (s, 3H, CH_3O), 4.24 (m, 1H, H-2), 4.79 (br s, 1H, H-4); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50.3 MHz) δ 28.2 and 28.3 (CH_3), 28.8 (CH_3N), 31.6 and 32.6 (C-3), 46.2 and 46.6 (C-5), 52.1 and 52.3 (CH_3O), 52.6 and 53.2 (CH), 52.9 (CH_3O), 57.1 and 57.5 (CH), 80.5 (C), 153.4 and 154.1 (CO), 156.7 (CO), 173.1 (CO). Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 53.15; H, 7.65; N, 8.86. Found: C, 53.23; H, 7.64; N, 8.62.

4.2. *tert*-Butyl (2*S*,4*S*)-2-(hydroxymethyl)-4-[(*N*-methoxycarbonyl)-*N*-methylamino]pyrrolidine-1-carboxylate **8a**

To a solution of **7a** (5.18 g, 16.37 mmol) in THF (75 mL) at 0 °C was added LiBH_4 (0.75 g, 32.75 mmol) portionwise and the mixture stirred overnight at rt. The reaction was quenched by the addition of water and the resulting clear solution extracted with ether (5×250 mL). The combined organic phase was washed with saturated aqueous NaHCO_3 (200 mL), then with brine (200 mL) and dried. Removal of the solvent provided alcohol **8a** as a viscous colourless oil (4.61 g, 98%), which was used in the next step without further purification. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -43.7$ (c 1, CHCl_3); IR (NaCl, neat): 3444, 2977, 1693 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.46 (s, 9H, CH_3), 1.66 (br s, 1H, H-3), 2.12 (td, 1H, $J = 12.0, 7.5$ Hz, H-3), 2.81 (s, 3H, CH_3N), 3.12 (t, 1H, $J = 10.5$ Hz, H-5), 3.61 (dd, 1H, $J = 11.5, 6.5$ Hz, CH_2OH), 3.71 (s, 3H, CH_3O), 3.71 (m, 1H, H-5), 3.74 (br t, 1H, $J = 11.5$ Hz, CH_2OH), 3.94 (br s, 1H, H-2), 4.63 (br s, 1H, H-4); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50.3 MHz) δ 28.1 (CH_3), 28.6 (CH_3N), 30.1 (C-3), 47.2 (C-5), 52.2

(C-4), 52.5 (CH₃O), 58.7 (C-2), 66.1 (CH₂OH), 80.3 (C), 156.0 (CO), 156.5 (CO).

4.3. *tert*-Butyl (2*S*)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidine-1-carboxylate **8b**

Operating as above, from ester **7b** (10.3 g, 47.8 mmol) and LiBH₄ (2.19 g, 95.6 mmol) in THF (350 mL), **8b**¹⁹ (8.74 g, 97%) was isolated.

4.4. *tert*-Butyl (2*S*,4*S*)-2-formyl-4-[(*N*-methoxycarbonyl)-*N*-methylamino]pyrrolidine-1-carboxylate **9a**

To a solution of alcohol **8a** (3.14 g, 10.88 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) at 0 °C were added successively under vigorous stirring TEMPO (0.035 g, 0.022 mmol) and NaBr (0.13 g, 10.88 mmol). To the resulting mixture was added a solution of NaHCO₃ (2.12 g, 25.02 mmol) and 10% NaClO in active chlorine (20.65 mL, 16.64 mmol) in water (50 mL) and the mixture rapidly extracted with ether (4 × 100 mL). The combined organic phase was first washed with a solution of NaHSO₄ (10%) and KI (4%), then with brine and dried. After removal of all volatiles in vacuum, aldehyde **9a** (2.40 g, 77%) was obtained as a colourless oil, which was used in the next step without further purification. An analytical sample was obtained by chromatography (hexane/EtOAc 50:50). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -70.7$ (*c* 1, CHCl₃); IR (NaCl, neat): 3017, 2980, 1736, 1691 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.43 and 1.47 (2s, 9H, CH₃), 1.97 (td, 1H, *J* = 11.8, 10.6 Hz, H-3), 2.24 (m, 1H, H-3), 2.84 (s, 3H, CH₃N), 3.31 (td, 1H, *J* = 9.6, 9.2 Hz, H-5), 3.72 (s, 3H, CH₃O), 3.75 (m, 1H, H-5), 4.13 (m, 1H, H-2), 4.76 (br s, 1H, H-4); ¹³C NMR (CDCl₃, 50.3 MHz) δ 26.9 and 27.0 (CH₃), 28.1 (CH₃N), 28.3 (C-3), 45.4 and 45.7 (C-5), 51.6 (CH₃O), 51.9 and 52.6 (C-4), 61.7 and 62.0 (C-2), 79.4 and 79.8 (C), 152.2 and 153.4 (CO), 155.3 (CO), 197.5 and 197.8 (CO). Anal. Calcd for C₁₃H₂₂N₂O₅·2/3H₂O: C, 52.33; H, 7.88; N, 9.39. Found: C, 52.56; H, 8.05; N, 8.90.

4.5. *tert*-Butyl (S)-2-formylpyrrolidine-1-carboxylate **9b**

Operating as above, from alcohol **8b** (23.8 g, 118.5 mmol), TEMPO (0.38 g, 2.37 mmol) and NaBr (12.31 g, 118.5 mmol) in CH₂Cl₂ (550 mL) and then a solution of NaHCO₃ (23.12 g, 272.5 mmol) and NaClO (225 mL, 181.3 mmol) in water (550 mL), **9b**²⁰ (23.3 g, 99%) was isolated.

4.6. *tert*-Butyl (2*S*,4*S*)-2-[(1*E*)-3-oxobut-1-enyl]-4-[(*N*-methoxycarbonyl)-*N*-methylamino]pyrrolidine-1-carboxylate **10a**

A solution of aldehyde **9a** (1.06 g, 3.71 mmol) and 1-triphenylphosphoranylidene-2-propanone (1.79 g, 5.57 mmol) in CH₂Cl₂ (30 mL) was stirred overnight at rt. The mixture was concentrated and purified by chromatography, eluting with ethyl acetate, to give enone **10a** (0.86 g, 71%) as a viscous colourless oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -31.8$ (*c* 1, CHCl₃); IR (NaCl, neat): 3017, 2980, 1686, 1630 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.42 (s, 9H, CH₃), 1.84 (m, 1H, H-3), 2.28 (s, 3H, CH₃), 2.29 (m, 1H, H-3), 2.83 (s, 3H, CH₃N), 3.22 (t, 1H, *J* = 10.2 Hz, H-5), 3.72 (s, 3H, CH₃O), 3.77 (br t, 1H, *J* = 10.2 Hz, H-5), 4.37 (br s, 1H, H-2), 4.70 (br s, 1H, H-4), 6.13 (d, 1H, *J* = 16 Hz, =CH), 6.70 (dd,

1H, *J* = 16, 7.2 Hz, =CH); ¹³C NMR (CDCl₃, 50.3 MHz) δ 27.3 (CH₃), 28.3 (CH₃)₃, 29.0 (CH₃N), 34.5 (C-3), 46.6 (C-5), 52.8 (C-4), 52.8 (CH₃O), 56.7 (C-2), 80.3 (C), 129.4 (=CH), 147.5 (=CH), 154.1 (CO), 156.7 (CO), 198.0 (CO). Anal. Calcd for C₁₆H₂₆N₂O₅·1/4 H₂O: C, 58.08; H, 8.07; N, 8.47. Found: C, 57.98; H, 7.97; N, 8.33.

4.7. *tert*-Butyl (S)-2-[(1*E*)-3-oxobut-1-enyl]pyrrolidine-1-carboxylate **10b**

Operating as above, from aldehyde **9b** (10.3 g, 51.83 mmol) and 1-triphenylphosphoranylidene-2-propanone (25 g, 77.7 mmol) in CH₂Cl₂ (300 mL), after chromatography (hexane–hexane/EtOAc 60:40), **10b** was isolated as a viscous colourless oil (7.6 g, 62%). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -86.9$ (*c* 1.1, CHCl₃); IR (NaCl, neat): 3018, 2979, 1686, 1630 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.43 and 1.47 (2s, 9H, CH₃), 1.70–1.93 (m, 3H), 2.11 (m, 1H), 2.26 (s, 3H, CH₃), 3.44 (br s, 2H, CH₂-5), 4.41 (br s, 1H, H-2), 6.07 (dd, 1H, *J* = 15.6 Hz, 1.6, =CH), 6.67 (dd, 1H, *J* = 15.4, 5.4 Hz, =CH); ¹³C NMR (CDCl₃, 50.3 MHz) δ 22.8 and 23.3 (C-4), 26.9 (CH₃), 28.1 (CH₃), 30.6 and 31.6 (C-3), 46.1 and 46.3 (C-5), 57.3 and 57.7 (C-2), 79.3 (C), 129.1 (=CH), 147.2 (=CH), 153.9 (CO), 197.9 (CO). Anal. Calcd for C₁₃H₂₁NO₃·0.2H₂O: C, 64.52; H, 8.87; N, 5.79. Found: C, 64.57; H, 8.74; N, 5.76.

4.8. *tert*-Butyl (2*R*,4*S*)-2-(3-oxobutyl)-4-[(*N*-methoxycarbonyl)-*N*-methylamino]pyrrolidine-1-carboxylate (**11a**)

A suspension of enone **10a** (1.73 g, 5.30 mmol) and Pd/C (0.18 g, 10%) in ethyl acetate (70 mL) was stirred overnight under hydrogen pressure (500 psi). The mixture was filtered on a Celite pad and concentrated to yield **11a** (1.68 g, 96%). This compound was pure enough for the next step. An analytical sample was obtained by chromatography (hexane–hexane/EtOAc 40:60). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -47.3$ (*c* 1, CHCl₃); IR (NaCl, neat): 2974, 1697 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.46 (s, 9H, CH₃), 1.50–1.90 (m, 2H), 2.02–2.32 (m, 2H), 2.17 (s, 3H, CH₃), 2.45 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 2.83 (s, 3H, CH₃N), 3.08 (t, 1H, *J* = 10.6 Hz), 3.63–3.90 (m, 2H), 3.71 (s, 3H, CH₃O), 4.55 (br s, 1H, H-4); ¹³C NMR (CDCl₃, 50.3 MHz) δ 28.2 (CH₃), 29.0 (CH₃N), 29.0 (CH₂), 29.6 (CH₃), 33.2 (CH₂), 39.6 (CH₂), 46.3 (C-5), 52.6 (CH₃O), 52.8 (CH), 54.9 (CH), 79.5 (C), 154.3 (CO), 156.6 (CO), 207.8 (CO).

4.9. *tert*-Butyl (S)-2-(3-oxobutyl)pyrrolidine-1-carboxylate **11b**

Operating as above, from enone **10b** (3.7 g, 15.47 mmol) and Pd/C (0.37 g, 10%) in ethyl acetate (70 mL), **11b** was isolated in a quantitative yield (3.7 g). An analytical sample was obtained by chromatography (hexane–hexane/EtOAc 40:60). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -51.8$ (*c* 1, CHCl₃); IR (NaCl, neat): 3019, 2976, 1711, 1681 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.46 (s, 9H, CH₃), 1.55–1.73 (m, 2H), 1.75–1.99 (m, 4H), 2.15 (s, 3H, CH₃), 2.46 (br s, 2H), 3.30 (br s, 1H), 3.42 (br s, 1H), 3.81 (br s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 23.1 and 23.7 (CH₂), 28.5 (CH₃), 28.7 (CH₂), 29.8 (CH₃), 30.3 and 30.7 (CH₂), 40.7 (CH₂), 46.3 (CH₂), 56.5 (C-2), 79.3 (br s, C), 154.8 (CO), 208.3 and 208.7 (CO).

4.10. *tert*-Butyl (5*R*)-4-[(*N*-methoxycarbonyl)-*N*-methylamino]-7-methyl-1-azaspiro[4.4]non-6-ene-1-carboxylate **12a**

To a solution of trimethylsilyldiazomethane (2 M in diethyl ether, 2.48 mL, 4.96 mmol) in dry THF (30 mL) at -78°C was added BuLi (1.6 M in hexanes, 3.10 mL, 4.96 mmol) and the mixture stirred at this temperature for 30 min. A solution of ketone **11a** (1.09 g, 3.31 mmol) in THF (25 mL) was then added and the mixture stirred at this temperature for 5 h. The reaction was then quenched with water and extracted with ether (5×100 mL). The organics were washed with brine, dried and concentrated to yield a yellow oil, which was purified by chromatography (hexane/ CH_2Cl_2 50:50–100). Compound **12a** was obtained as a colourless oil (0.58 g, 54%). $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -78.3$ (*c* 1, CHCl_3); IR (NaCl, neat): 2973, 2931, 1701 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.39 (s, 9H, CH_3), 1.71 (s, 3H, CH_3 -7), 1.80–2.75 (m, 6H), 2.81 (s, 3H, CH_3N), 3.23 (br s, 1H), 3.59 (br s, 1H), 3.70 (s, 3H, CH_3O), 4.62 (br s, 1H, H-3), 5.19 (s, 1H, H-6); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 16.5 (CH_3 -7), 28.5 (CH_3), 28.8 (CH_3N), 35.7 (CH_2), 35.7 and 37.0 (CH_2), 43.7 and 45.3 (CH_2), 48.1 (CH_2), 51.3 (C-3), 52.7 (CH_3O), 73.9 (C-5), 79.2 (C), 127.0 and 128.4 (C-6), 141.2 and 142.7 (C-7), 153.0 and 154.5 (CO), 157.0 (CO). Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: C, 61.24; H, 8.77; N, 8.40. Found: C, 61.47; H, 9.01; N, 8.60.

4.11. *tert*-Butyl (5*R*)-7-methyl-1-azaspiro[4.4]non-6-ene-1-carboxylate **12b**

To a solution of trimethylsilyldiazomethane (2 M in diethyl ether, 2 mL) in dry THF (20 mL) at -78°C was added BuLi (1.6 M in hexanes, 2.5 mL) and the mixture was stirred at this temperature for 1 h. A solution of ketone **11b** (0.80 g, 3.33 mmol) in THF (20 mL) was added over 30 min using a syringe pump. After the addition the reaction mixture was stirred at -78°C for a further 1 h and then it was allowed to reach 0° over another 1 h. The reaction mixture was quenched with water at 0° and extracted with ether (5×50 mL). The combined organic extracts were dried and concentrated to yield a yellow liquid, which was purified by chromatography (hexane–hexane/EtOAc 90:10). Compound **12b** was obtained as a colourless oil (0.471 g, 63%). $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -104.8$ (*c* 1, CHCl_3); IR (NaCl, neat): 2970, 2931, 1687 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.40 (s, 9H, (CH_3)), 1.71 (s, 3H, CH_3 -7), 1.67–1.89 (m, 5H), 2.09–2.52 (m, 3H), 3.34 and 3.48 (2br s, 2H, CH_2 -2), 5.10 and 5.20 (2br s, 1H, H-6); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 16.4 (CH_3 -7), 22.4 (CH_2), 28.4 (CH_3), 35.3 (CH_2), 36.8 (CH_2), 41.0 (CH_2), 47.4 (CH_2), 74.5 (C-5), 78.2 (C), 129.6 and 130.2 (C-6), 138.9 (C-7), 154.5 (CO). Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_2 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$: C, 69.79; H, 9.79; N, 5.81. Found: C, 69.79; H, 9.84; N, 5.81. HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_2$: 237.1729; found: 237.1614.

4.12. *tert*-Butyl (3*S*,5*R*,6*R*,7*S*)-6,7-dihydroxy-4-[(*N*-methoxycarbonyl)-*N*-methylamino]-7-methyl-1-azaspiro[4.4]nonane-1-carboxylate **13a**

To a solution of NMO (10 g, 82.35 mmol) in *tert*-BuOH (30 mL) and water (30 mL) were successively added at rt

$\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.15 g, 5%) and a solution of **12a** (3 g, 9.25 mmol) in acetone (30 mL). The mixture was stirred overnight at rt, extracted with CH_2Cl_2 (5×100 mL) and dried. The crude was pure enough to be used in the next step without further purification (3.3 g, 100%). An analytical sample of **13a** was obtained by column chromatography (CH_2Cl_2 – CH_2Cl_2 /MeOH 90:10). $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +11.8$ (*c* 1, CHCl_3), IR (NaCl, neat): 3422, 2972, 1685 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.32 (s, 3H, CH_3 -7), 1.44 and 1.48 (2s, 9H, (CH_3)₃C), 1.60–1.98 (m, 3H), 2.08 (m, 1H), 2.30 and 2.46 (2m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.80 (s, 3H, CH_3N), 3.13 and 3.23 (2t, 1H, $J = 9.9$ Hz, H-2), 3.61 (m, 1H, H-2), 3.70 (s, 3H, CH_3O), 4.10 and 4.27 (2d, 1H, $J = 7.8$ Hz, H-6), 4.86 (br s, 1H, H-3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 26.1 and 26.4 (CH_3 -7), 28.6 (CH_3), 28.7 (CH_3N), 33.7 and 34.7 (CH_2), 35.6 and 35.7 (CH_2), 39.1 and 40.5 (CH_2), 47.5 (CH_2), 50.9 and 51.5 (C-3), 52.8 (CH_3O), 70.1 and 70.3 (C-5), 77.9 (C-7), 79.2 and 80.3 (C), 80.0 and 81.3 (C-6), 153.3 and 153.7 (CO), 157.2 (CO).

4.13. *tert*-Butyl (5*S*,6*R*,7*S*)-6,7-dihydroxy-7-methyl-1-azaspiro[4.4]nonane-1-carboxylate **13b**

Compound **13b** was prepared from **12b** following the same procedure for **13a** with some modifications. Compound **12b** (0.69 g, 2.9 mmol), NMO (2.28 g, 18.85 mmol), $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.017 g, 2.5%), BuOH (5 mL), water (5 mL) and acetone (5 mL). After extraction with CH_2Cl_2 , the organics were placed on a silica gel pad and eluted first with CH_2Cl_2 to eliminate the impurities and then with ethyl acetate to provide the desired compound **13b** (0.76 g, 96%) as a white solid. Mp: 130–131 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +40.5$ (*c* 1.05, CHCl_3), IR (NaCl, neat): 3421, 2972, 2874, 1688, 1665 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.32 (s, 3H, CH_3 -7), 1.45 and 1.48 (2s, 9H, CH_3), 1.56–2.70 (m, 8H), 3.34 (br s, 2H, CH_2 -2), 4.32 and 4.58 (2br s, 1H, H-6); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 22.7 and 22.9 (C-3), 26.9 (CH_3 -7), 28.6 (CH_3), 32.4 and 34.1 (CH_2), 35.1 and 36.9 (CH_2), 35.4 (CH_2), 47.9 and 48.0 (CH_2), 70.9 and 71.1 (C-5), 77.0 (C-7), 77.9 and 79.5 (C-6), 78.7 and 79.9 (C), 153.6 and 154.0 (CO). Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_4$: C, 61.97; H, 9.29; N, 5.16. Found: C, 61.65; H, 9.37; N, 5.03.

4.14. *tert*-Butyl (2*R*,4*S*)-2-formyl-4-[(*N*-methoxycarbonyl)-*N*-methylamino]-2-(3-oxobutyl)pyrrolidine-1-carboxylate **14a**

To a deoxygenated solution of **13a** (3.3 g, 9.2 mmol) in THF (40 mL) and pH 7 buffer (20 mL) was added NaIO_4 (9.21 g, 43.1 mmol) and the mixture stirred at rt for 4 h. Water was then added till all the solid was dissolved and the mixture extracted with CH_2Cl_2 (5×100 mL). The combined organic phase was dried and concentrated to yield ketoaldehyde **14a** (2.49 g, 76%). $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +12.5$ (*c* 1, CHCl_3); IR (NaCl, neat): 2974, 1695 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.43 and 1.45 (2s, 9H, CH_3), 1.90–2.70 (m, 6H), 2.16 and 2.17 (2s, 3H, CH_3), 2.82 (m, 1H), 2.85 (s, 3H, CH_3N), 3.29 (q, 1H, $J = 10.5$ Hz), 3.70 (s, 3H, CH_3O), 3.82 and 3.94 (2t, 1H, $J = 9.0$ Hz), 4.52 (m, 1H, H-4), 9.56 and 9.62 (2s, 1H, CHO); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 26.8 (CH_2), 28.2 (CH_3), 28.4 (CH_3N), 29.7

and 30.0 (CH₃), 34.6 and 35.4 (CH₂), 37.6 and 38.2 (CH₂), 47.8 (C-5), 52.0 (br s, C-4), 52.8 (CH₃O), 69.3 and 69.7 (C-2), 80.9 and 81.6 (C), 153.1 and 154.0 (CO), 156.6 (CO), 199.1 and 199.7 (CHO), 207.0, 207.7 (CO).

4.15. *tert*-Butyl (2*S*)-2-formyl-2-(3-oxobutyl)pyrrolidine-1-carboxylate **14b**

Operating as above, from diol **13b** (0.7 g, 2.58 mmol) and NaIO₄ (1.65 g, 7.74 mmol) in THF (9 mL) and pH 7 buffer (4.5 mL), keto aldehyde **14b** (0.7 g, 90%) was isolated. [α]_D²³ = +11.9 (*c* 1.1, CHCl₃); IR (NaCl, neat): 2976, 1692 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.43 and 1.45 (2s, 9H, CH₃), 1.57–2.31 (m, 6H), 2.13 and 2.17 (2s, 3H, CH₃), 2.39–2.74 (m, 2H), 3.37–3.77 (m, 2H, CH₂-5), 9.35 and 9.38 (2s, 1H, CHO); ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 22.7 and 23.5 (C-4), 26.6 and 26.6 (CH₂), 28.2 and 28.3 (CH₃), 29.8 and 29.9 (CH₃), 33.2 and 33.7 (CH₂), 38.5 and 38.8 (CH₂), 47.7 and 48.1 (C-5), 70.2 and 70.6 (C-2), 80.3 and 81.4 (C), 153.3 and 154.4 (CO), 198.6 and 198.7 (CHO), 207.6, 208.5 (CO). Anal. Calcd for C₁₄H₂₃NO₄: C, 62.43; H, 8.61; N, 5.20. Found: C, 62.52; H, 8.74; N, 5.13.

4.16. *tert*-Butyl (3*S*,5*R*)-4-[(*N*-methoxycarbonyl)-*N*-methylamino]-8-oxo-1-azaspiro[4.5]dec-6-ene-1-carboxylate **1**

To a solution of **14a** (0.66 g, 1.86 mmol) in ethanol (50 mL) was added KOH (0.61 g, 9.3 mmol) at 0 °C and the mixture stirred at rt for 2 h. The reaction was then quenched with a saturated aqueous NH₄Cl. Ethanol was then removed under reduced pressure and the mixture extracted with ether (3 × 50 mL). The combined organic extracts were dried, and the solvent was removed. To a stirred solution of the above azaspiro aldol in CH₂Cl₂ (7 mL) were added MsCl (0.97 mL, 12.27 mmol) and Et₃N (2.1 mL, 15.1 mmol). The mixture was stirred overnight at rt, then a saturated solution of NaHCO₃ was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The organics were dried, concentrated and purified by chromatography (CH₂Cl₂–CH₂Cl₂/MeOH 99:1) providing **1** (0.45 g, 70%). [α]_D²³ = –18.3 (*c* 1.05, CHCl₃); IR (NaCl, neat): 2974, 1686 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.43 (s, 9H, CH₃), 1.92 (br s, 1H), 2.24–2.65 (m, 4H), 2.86 (s, 3H, CH₃N), 3.34 (br s, 1H), 3.73 (s, 3H, CH₃O), 3.85 (br s, 1H), 4.72 (br s, 1H, H-3), 5.88 (br d, 1H, H-7), 6.92 (br s, 1H, H-6); ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 28.3 (CH₃), 29.2 (CH₃N), 34.0 (CH₂), 35.5 (CH₂), 40.8 and 41.6 (CH₂), 47.4 (C-2), 51.8 (C-3), 52.8 (CH₃O), 61.0 (C-5), 80.4 and 81.0 (C), 126.6 and 127.4 (C-7), 153.4 (CO), 156.7 (C-6), 197.4 (CO). Anal. Calcd for C₁₇H₂₆N₂O₅·4/5CH₂Cl₂: C, 56.12; H, 7.25; N, 7.52. Found: C, 56.19; H, 7.34; N, 7.48.

4.17. *tert*-Butyl (5*S*)-8-oxo-1-azaspiro[4.5]dec-6-ene-1-carboxylate **2**

Operating as above, from **14b** (0.5 g), gave enone **2** (0.4 g, 79%). **2** was isolated as a colourless viscous liquid, which crystallized on standing: mp: 101–103 °C; [α]_D²³ = –111.5 (*c* 0.95, CHCl₃); IR (NaCl, neat): 2972, 2878, 1685 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.41 and 1.45 (2s, 9H, CH₃), 1.75–2.02 (m, 4H), 2.22 (m, 1H), 2.36–2.58

(m, 2H), 2.65 and 2.85 (2dt, 1H, *J* = 13.5, 5.4 Hz), 3.34–3.68 (m, 2H), 5.87 and 5.94 (2d, 1H, *J* = 10.2 Hz, H-7), 6.74 and 6.86 (2d, 1H, *J* = 10.2 Hz, H-6); ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 22.3 and 23.0 (C-3), 28.3 (CH₃), 30.1 and 31.4 (CH₂), 34.7 and 35.3 (CH₂), 35.6 and 35.7 (CH₂), 47.2 (C-2), 61.6 and 61.8 (C-5), 79.7 and 80.4 (C), 126.4 and 126.9 (C-7), 153.4 (CO), 157.3 and 157.4 (C-6), 197.9 and 198.2 (CO). Anal. Calcd for C₁₄H₂₁NO₃·1/5H₂O: C, 65.96; H, 8.46; N, 5.49. Found: C, 65.99; H, 8.50; N, 5.37. HRMS calcd for C₁₄H₂₁NO₃: 251.1521; found: 251.1423.

Acknowledgements

This work was supported by the MEC (Spain) FEDER (Project CTQ2004-04701). Thanks are also due to the DURSI, Catalonia, for Grant 2005SGR-00442.

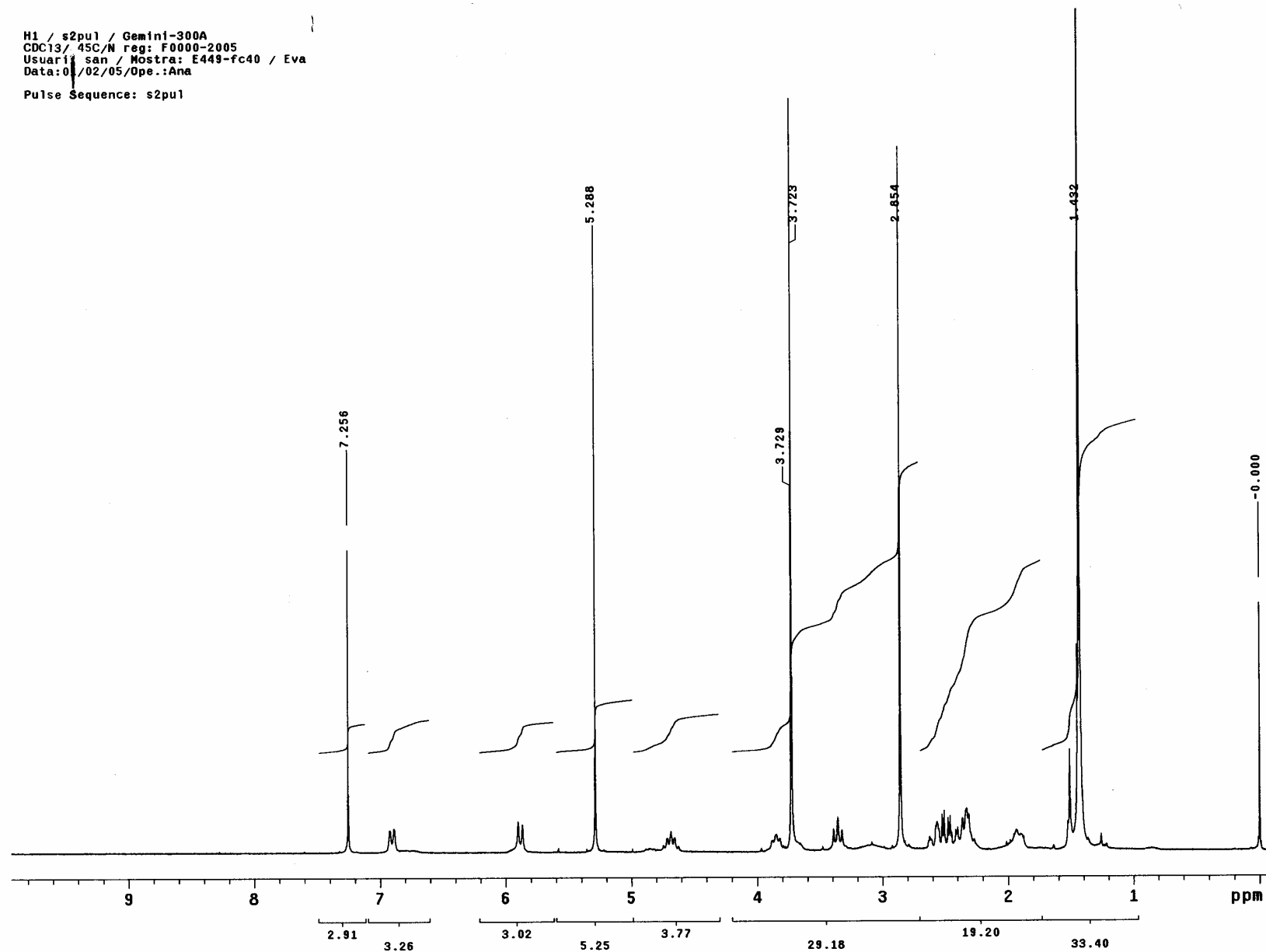
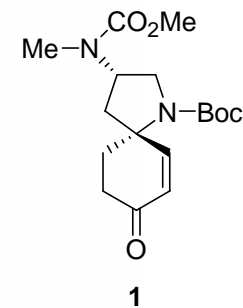
References

- For a review on the synthesis of 1-azaspiro[4.5]decanes, see: Dake, G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3467–3492.
- For a review on the synthesis of FR901483 and TAN1251 derivatives, see: Bonjoch, J.; Diaba, F. In *Studies in Natural Products Chemistry*; Atta-ur-Rahman, Ed.; Elsevier Science: Amsterdam, 2005; Vol. 32, pp 3–60.
- For a recent work in this field, see: Kropt, J. E.; Meigh, I. C.; Bebbington, M. W. P.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2046–2055, and references cited therein; See also, Mizutani, H.; Takayama, J.; Honda, T. *Synlett* **2005**, 328–330.
- Swidorski, J. J.; Wang, J.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2006**, *4*, 777–780, and references cited therein.
- For recent work related to the synthesis of lepadiformine, see: (a) Lee, M.; Lee, T.; Eun-Young, K.; Ko, Hyojin; Deukjoon, K.; Sanghee, K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 745–748; (b) Schär, P.; Renaud, P. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1569–1571, and references cited therein.
- Pearson, W. H.; Lee, I. Y.; Mi, Y.; Stoy, P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9109–9122.
- (a) Bonjoch, J.; Diaba, F.; Puigbó, G.; Solé; Segarra, V.; Santamaría, L.; Beleta, J.; Ryder, H.; Palacios, J.-M. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2891–2897; (b) Puigbó, G.; Diaba, F.; Bonjoch, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2657–2665; (c) Bonjoch, J.; Diaba, F.; Puigbó, G.; Peidró, E.; Solé, D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8387–8390.
- For the synthesis of racemic 1-benzyl-1-azaspiro[4.5]dec-6-en-8-one see: Pearson, A. J.; Ham, P.; Rees, D. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1982**, 489–497.
- (a) Mapitse, R.; Hayes, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3541–3542; (b) Worden, S. M.; Mapitse, R.; Hayes, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6011–6014.
- Auty, J. M. A.; Churcher, I.; Hayes, C. J. *Synlett* **2004**, 1443–1445.
- Gomez-Vidal, J. A.; Silverman, R. B. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2481–2484.
- Marusawa, H.; Setoi, H.; Sawada, A.; Kuroda, A.; Seki, K.; Motoyama, Y.; Tanaka, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1399–1415.
- McCafferty, D. J.; Slate, C. A.; Nakhle, B. M.; Graham, H. D.; Austell, T. L.; Vachet, R. W.; Mullis, B. H.; Erickson, B. W. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9859–9872.
- Jurczac, J.; Gryko, D.; Korbzycka, E.; Gruza, H.; Prokopowicz, P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6051–6064.

15. Ohira, S.; Okai, K.; Moritani, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 9, 721–722.
16. For the application of this methodology to the synthesis of terpenes see: (a) Nguyen, T. M.; Seifert, R. J.; Mowrey, D. R.; Lee, D. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3959–3962; (b) Taber, D. F.; Meagley, R. P.; Doren, D. J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5723–5728.
17. For a similar process see: Nagumo, S.; Matoba, A.; Ishii, Y.; Yamaguchi, S.; Akutsu, N.; Nishijima, H.; Nishida, A.; Kawahara, N. *Tetrahedron* **2002**, 58, 9871–9877.
18. For a synthesis of *ent*-**11b** by a different approach, see: Dieter, R. K.; Oba, G.; Chandupatla, K. R.; Topping, C. M.; Lu, K.; Watson, R. T. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3076–3086.
19. Koh, D. W.; Coyle, D. L.; Mehta, N.; Ramsinghani, S.; Hyuntae, K.; Slama, J. T.; Jacobson, M. K. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 4322–4332.
20. Berschke, B.; Ankersen, M.; Bauer, M.; Hansen, T. K.; Hansen, B. S.; Nielsen, K. K.; Raun, K.; Richter, L.; Westergaard, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, 37, 487–501.

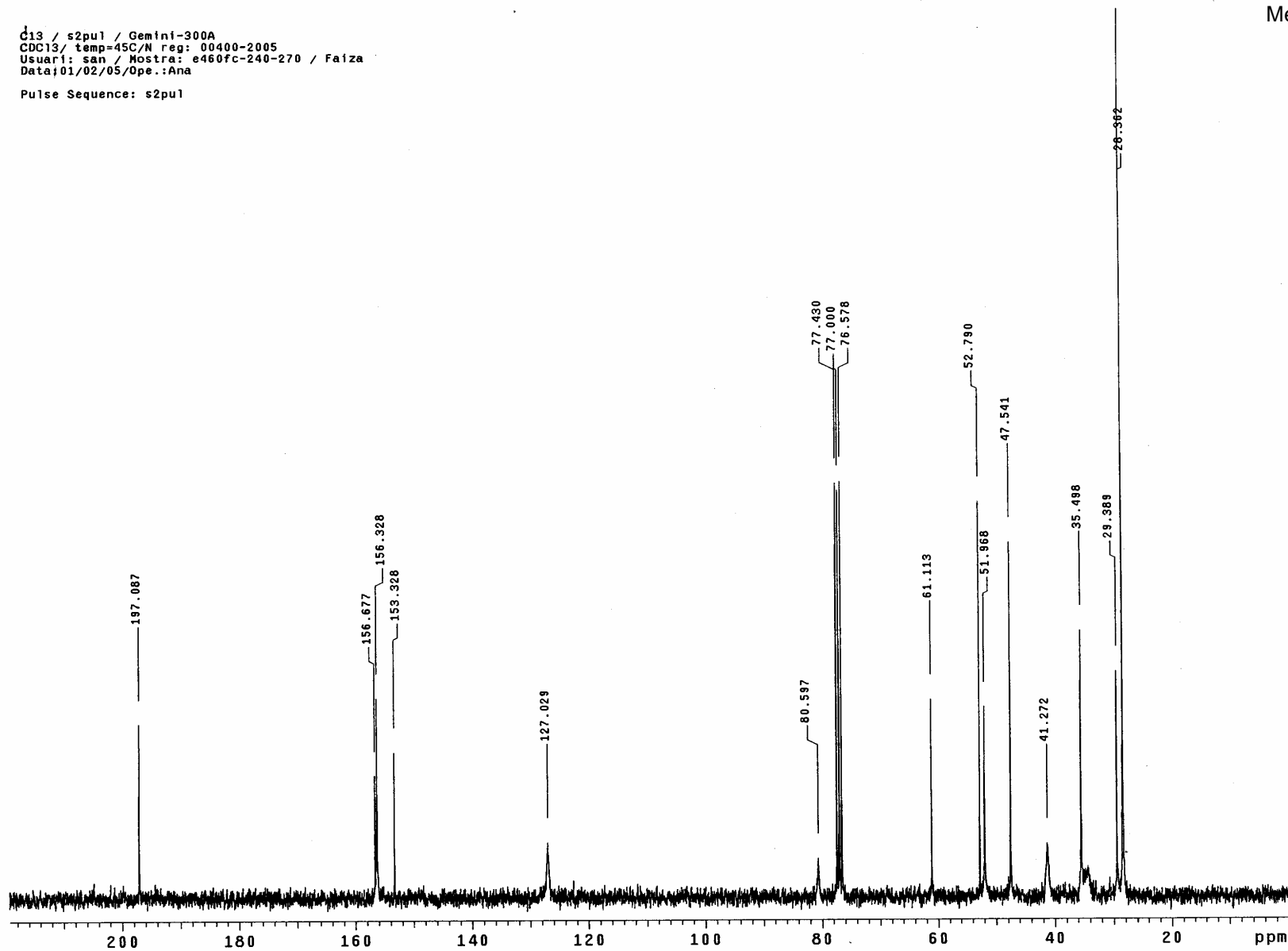
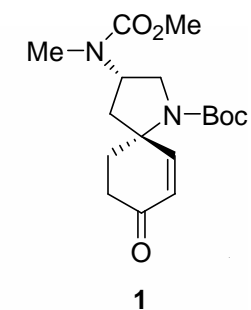
Espectres seleccionats

H1 / s2pu1 / Gemini-300A
CDC13 / 45C/N reg: F0000-2005
Usuari: san / Nostra: E449-fc40 / Eva
Data: 01/02/05/Ope.: Ana
Pulse Sequence: s2pu1



1-*tert*-Butoxycarbonyl-3-(*N*-metil-*N*-metoxycarbonil)amino-1-azaspiro[4.5]dec-6-en-8-ona

d13 / s2pu1 / Gemini-300A
CDC13 / temp=45C/N reg: 00400-2005
Usuari: san / Mostra: e460fc-240-270 / Faiza
Data: 01/02/05 / Ope.: Ana
Pulse Sequence: s2pu1

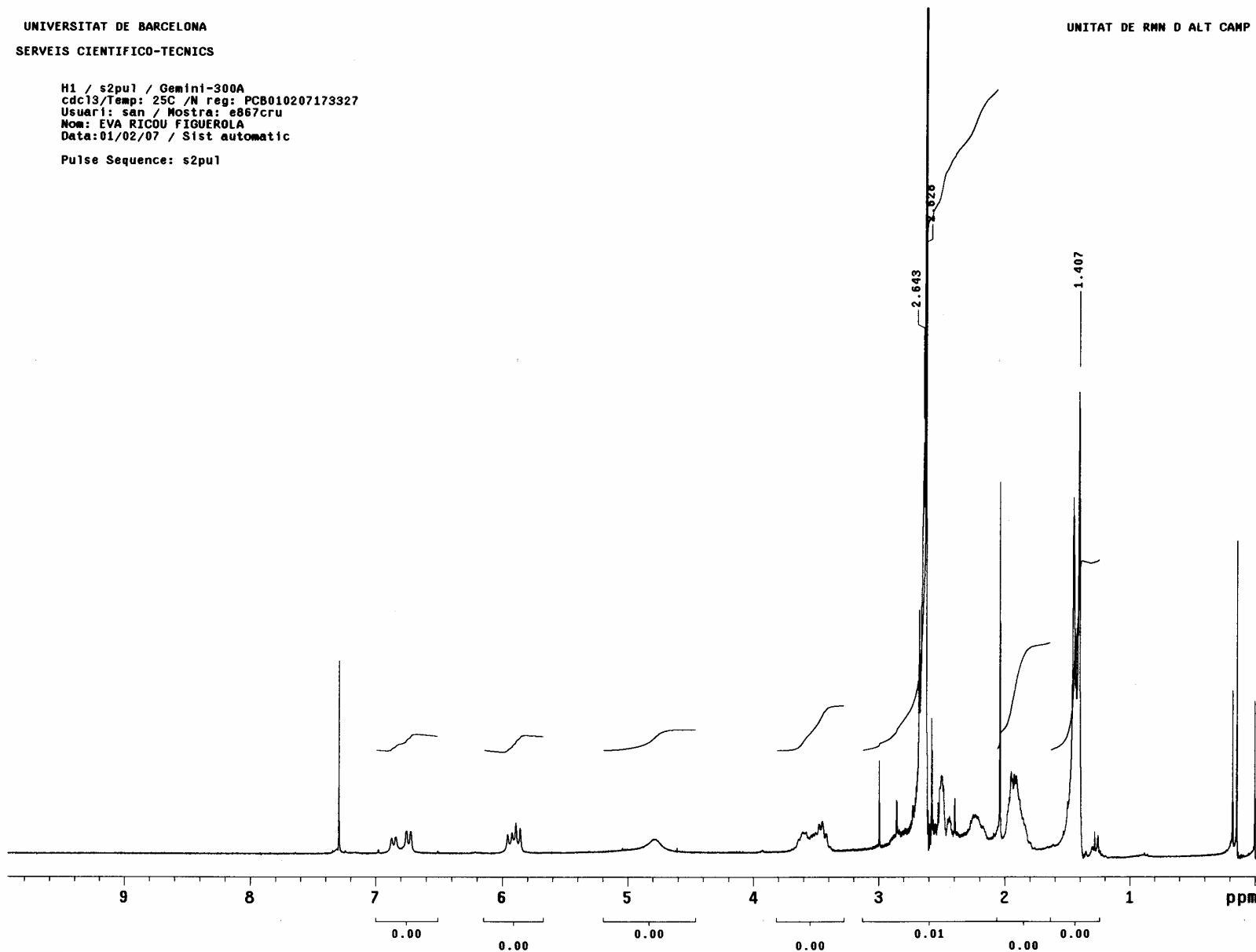
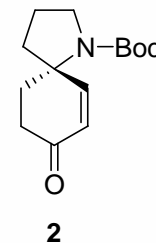


1-tert-Butoxycarbonyl-3-(N-metil-N-metoxycarbonyl)amino-1-azaspiro[4.5]dec-6-en-8-ona

UNIVERSITAT DE BARCELONA
SERVEIS CIENTIFICO-TECNICS

H1 / s2pu1 / Gemini-300A
cdc13/Temp: 25C /N reg: PCB010207173327
Usuari: san / Mostra: e867cru
Nom: EVA RICOU FIGUEROA
Data:01/02/07 / Sist automatic
Pulse Sequence: s2pu1

UNITAT DE RMN D ALT CAMP

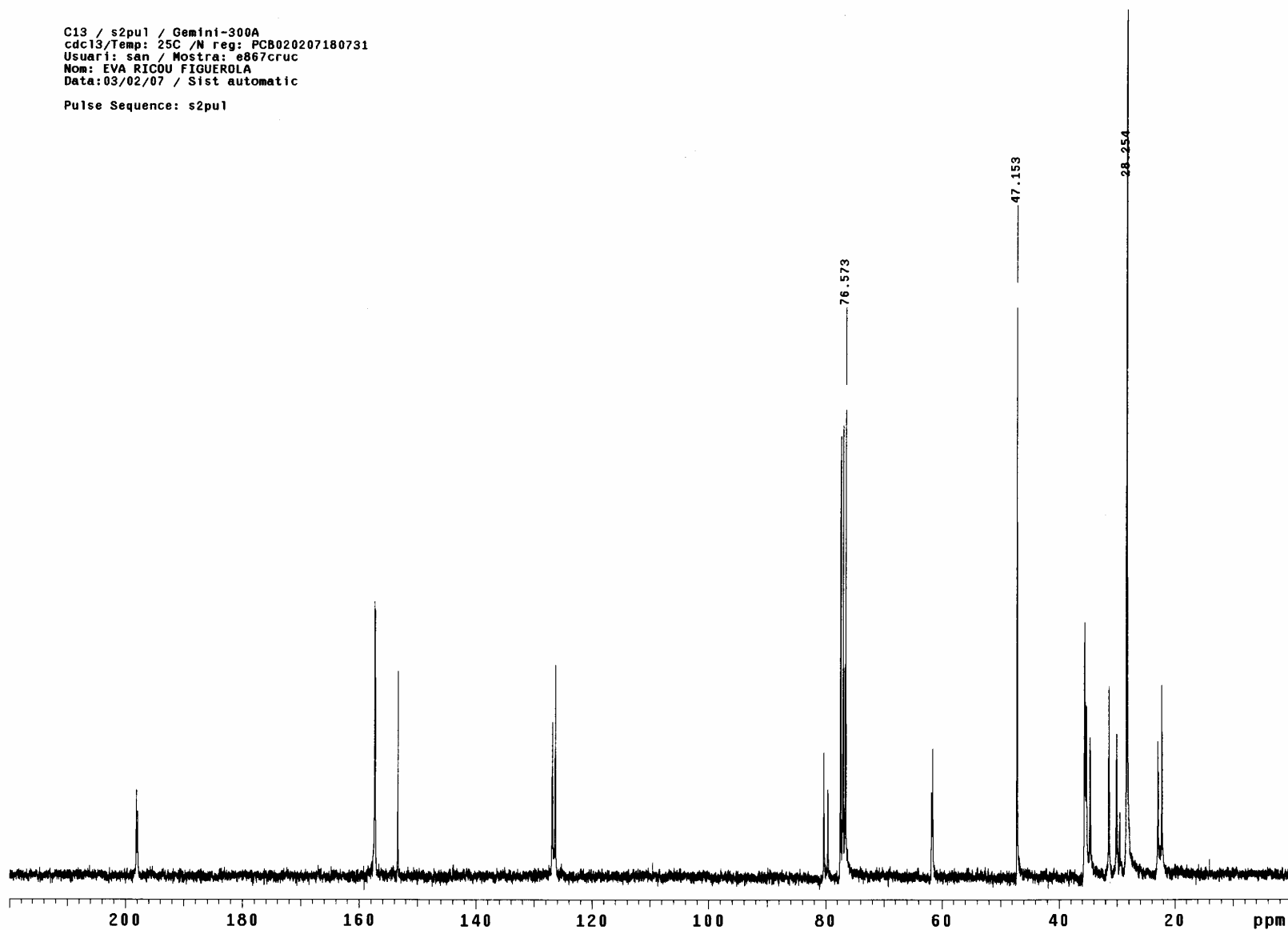
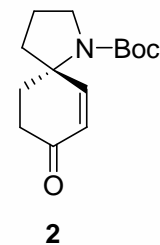


1-*tert*-Butoxycarbonil-1-azaspiro[4.5]dec-6-en-8-ona

UNIVERSITAT DE BARCELONA
SERVEIS CIENTIFICO-TECNICS

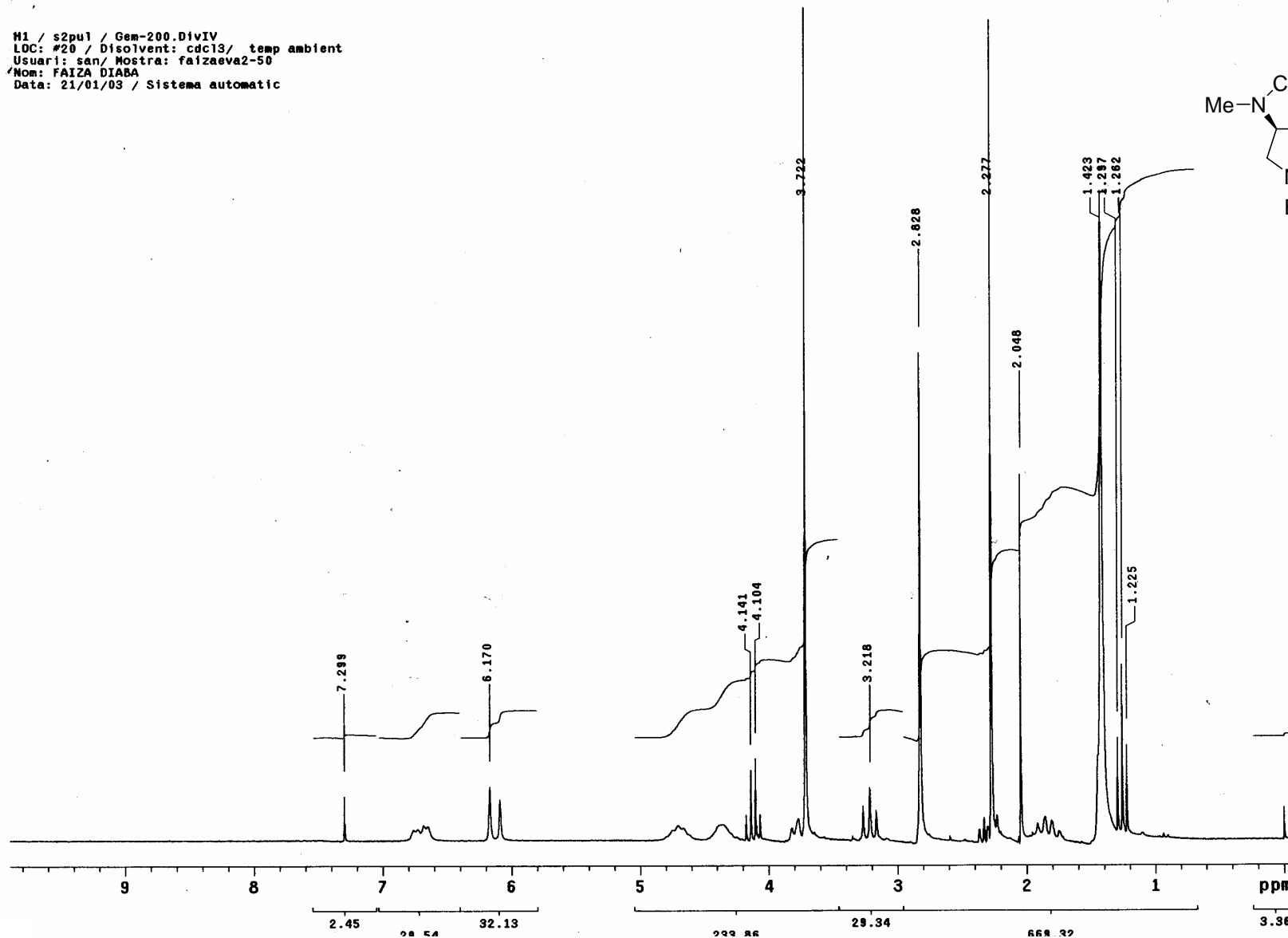
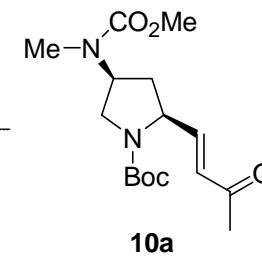
UNITAT DE RMN D ALT CAMP

C13 / s2pu1 / Gemini-300A
cdc13/Temp: 25C /N reg: PCB020207180731
Usuari: san / Mostra: e867cruc
Nom: EVA RICDU FIGUEROLA
Data:03/02/07 / Sist automatic
Pulse Sequence: s2pu1



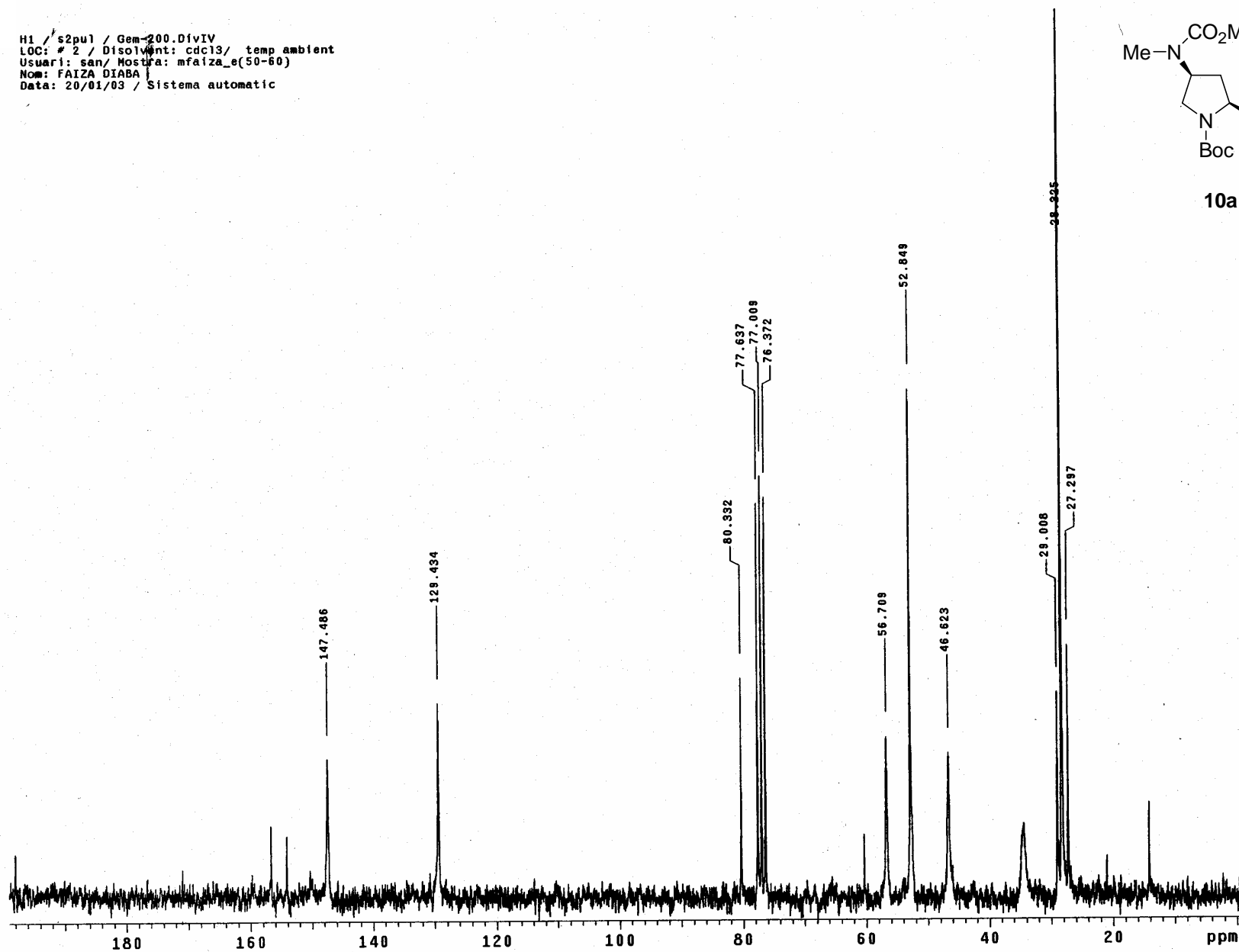
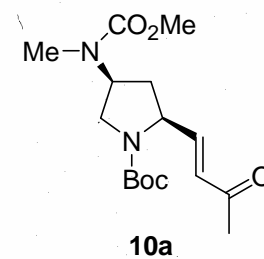
1-*tert*-Butoxicarbonil-1-azaspiro[4.5]dec-6-en-8-ona

M1 / s2pu1 / Gem-200.DivIV
LDC: #20 / Disolvent: cdcl3/ temp ambient
Usuari: san/ Mostra: faizaeva2-50
Nom: FAIZA DIABA
Data: 21/01/03 / Sistema automatic



tert-Butyl (2*S*,4*S*)-2-[(*E*)-3-oxobut-1-enyl]-4-[(*N*-methoxycarbonyl)-*N*-methylamino]pyrrolidine-1-carboxylate

H1 / s2pu1 / Gem-200.DivIV
LOC: # 2 / Disolvent: cdcl3/ temp ambient
Usuari: san/ Mostra: mfaiza_e(50-60)
Nom: FAIZA DIABA
Data: 20/01/03 / Sistema automatic

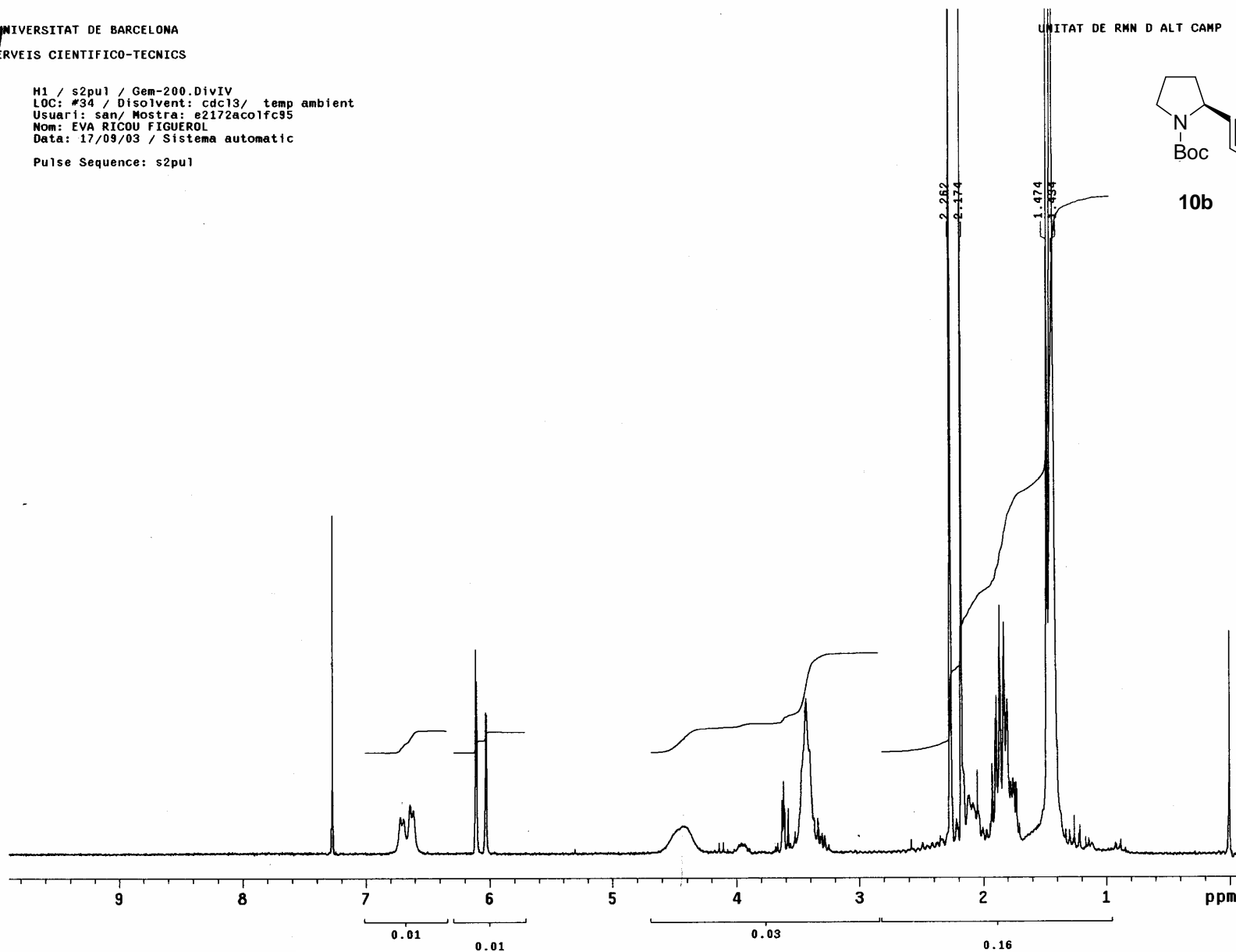
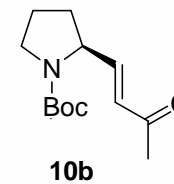


tert-Butyl (2S,4S)-2-[(1E)-3-oxobut-1-enyl]-4-[(N-methoxycarbonyl)-N-methylamino]pyrrolidine-1-carboxylate

UNIVERSITAT DE BARCELONA
SERVEIS CIENTIFICO-TECNICS

H1 / s2pu1 / Gem-200.DivIV
LOC: #34 / Disolvent: cdc13/ temp ambient
Usuari: san/ Mostra: e2172acofc95
Nom: EVA RICOU FIGUEROL
Data: 17/09/03 / Sistema automatic
Pulse Sequence: s2pu1

UNITAT DE RMN D ALT CAMP



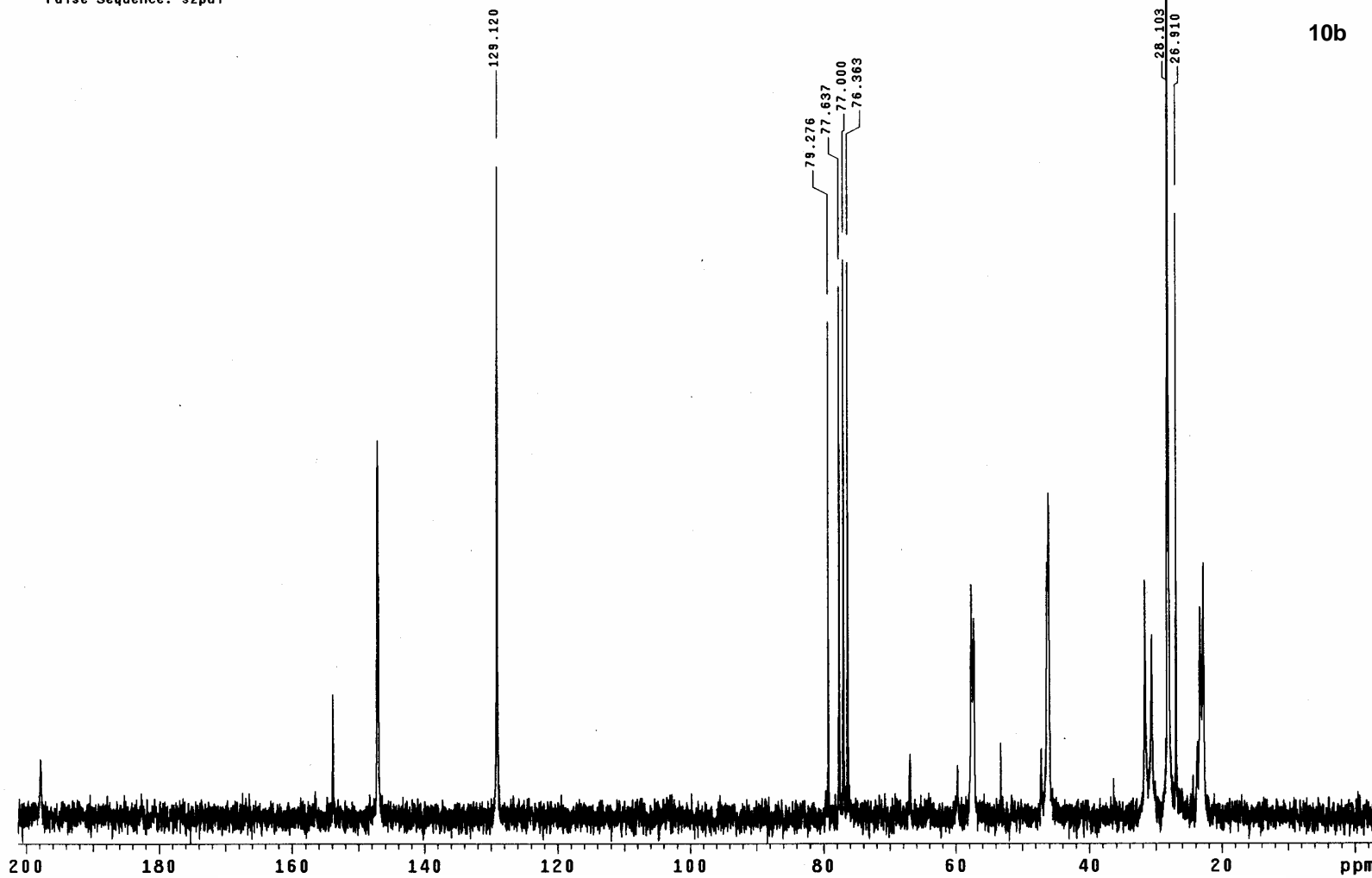
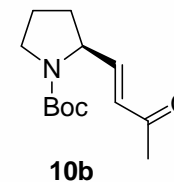
tert-Butyl (S)-2-[(1E)-3-oxobut-1-enyl]pyrrolidine-1-carboxylate

UNIVERSITAT DE BARCELONA
SERVEIS CIÈNTIFIC-TÈCNICS

H1 / s2pu1 / Gem-200.DivIV
LOC: #42 / Dissolvent: cdc13/ temp ambient
Usuari: san/ Mostra: e2172aco1fc95c
Nom: EVA RICOU FIGUEROL
Data: 18/09/03 / Sistema automatic

Pulse Sequence: s2pu1

UNITAT DE RMN D'ALT CAMP

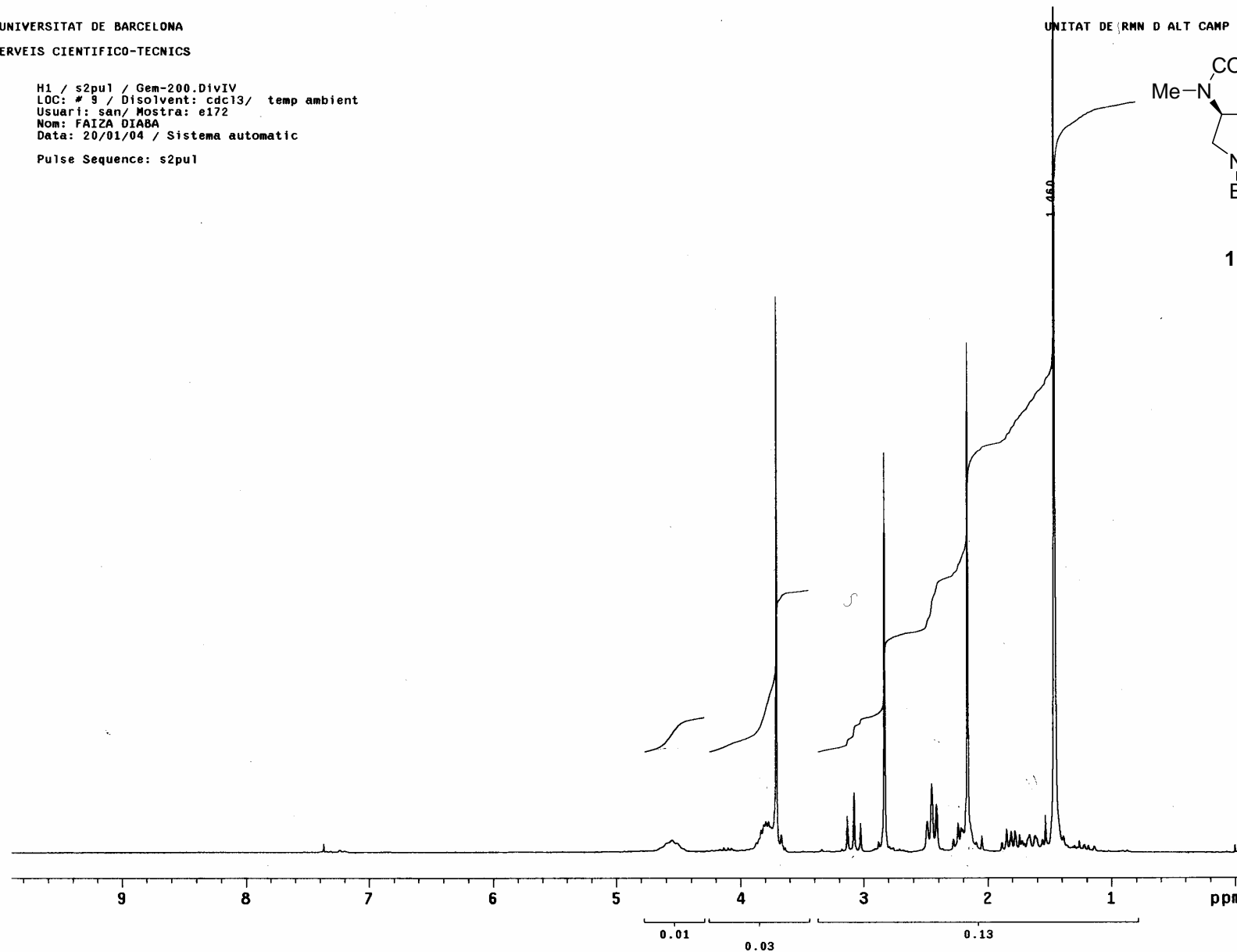
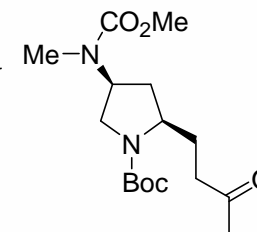


tert-Butyl (S)-2-[(1*E*)-3-oxobut-1-enyl]pyrrolidine-1-carboxylate

UNIVERSITAT DE BARCELONA
SERVEIS CIENTIFICO-TECNICS

H1 / s2pu1 / Gem-200.DivIV
LOC: # 9 / Disolvent: cdcl3/ temp ambient
Usuari: san/ Mostra: e172
Nom: FAIZA DIABA
Data: 20/01/04 / Sistema automatic
Pulse Sequence: s2pu1

UNITAT DE RMN D ALT CAMP



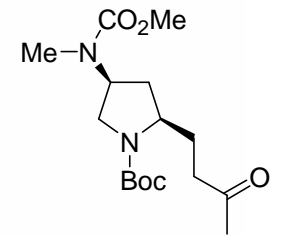
***tert*-Butyl (2*R*,4*S*)-2-(3-oxobutyl)-4-[(*N*-methoxycarbonyl)-*N*-methylamino]pyrrolidine-1-carboxylate**

UNIVERSITAT DE BARCELONA
SERVEIS CIENTIFICO-TECNICS

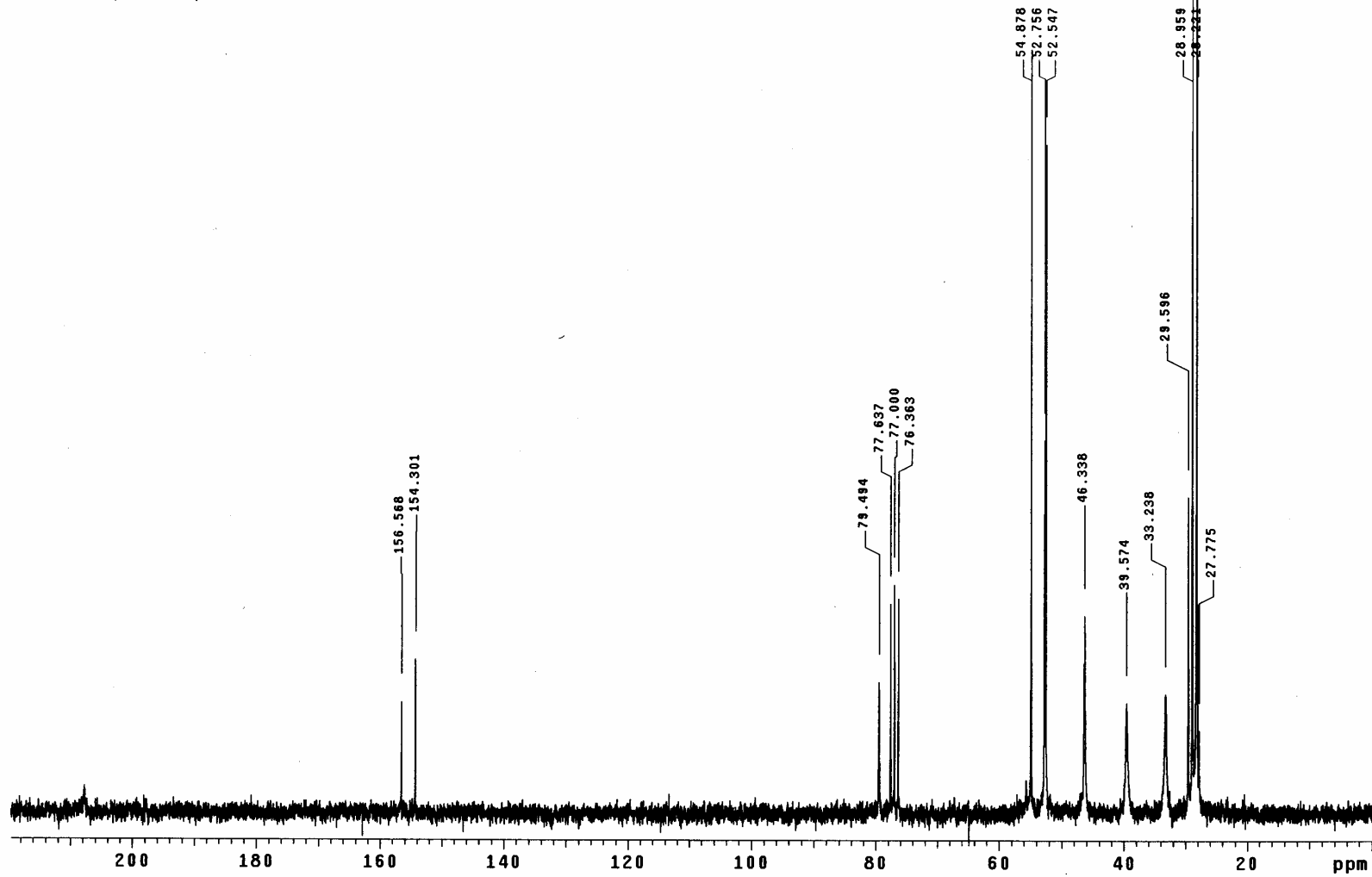
H1 / s2pu1 / Gem-200.DivIV
LOC: # 9 / Dissolvent: cdcl3/ temp ambient
Usuari: san/ Mostra: e172
Nom: FAIZA DIABA
Data: 20/01/04 / Sistema automatic

Pulse Sequence: s2pu1

UNITAT DE RMN D ALT CAMP



11a

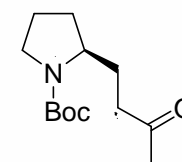


tert-Butyl (2*R*,4*S*)-2-(3-oxobutyl)-4-[(*N*-methoxycarbonyl)-*N*-methylamino]pyrrolidine-1-carboxylate

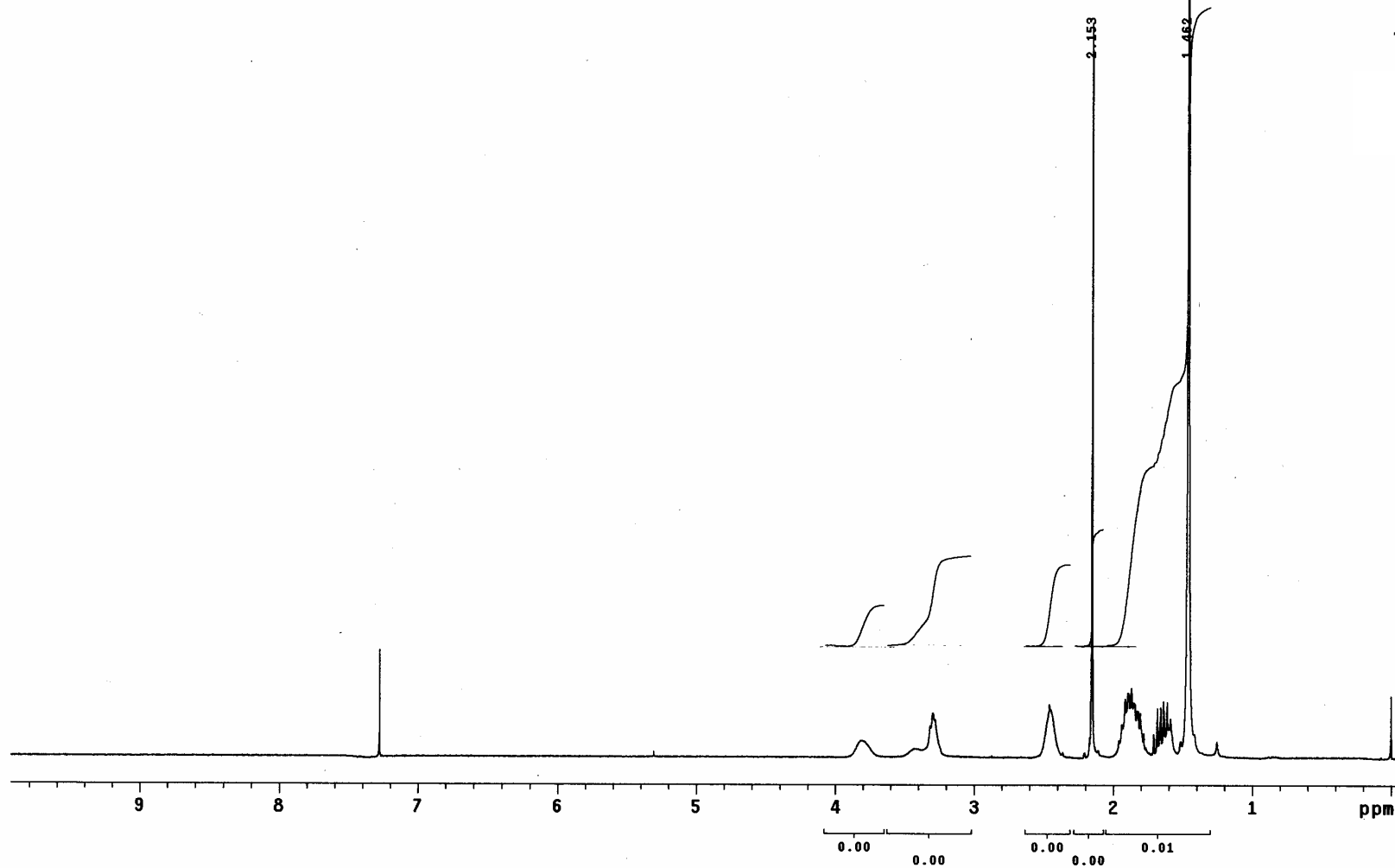
UNIVERSITAT DE BARCELONA
SERVEIS CIENTIFICO-TECNICS

H1 / s2pu1 / Gemini-300A
cdc13/Temp: Ambient /N reg: PCB050905170840
Usuari: san / Mostra: e228fc74a100
Nom: EVA RICOU FIGUEROLA
Data: 05/09/05 / Sist automatic
Pulse Sequence: s2pu1

UNITAT DE RMN D ALT CAMP



11b



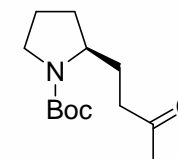
tert-Butyl (S)-2-(3-oxobutyl)pyrrolidine-1-carboxylate

UNIVERSITAT DE BARCELONA
SERVEIS CIENTIFICO-TECNICS

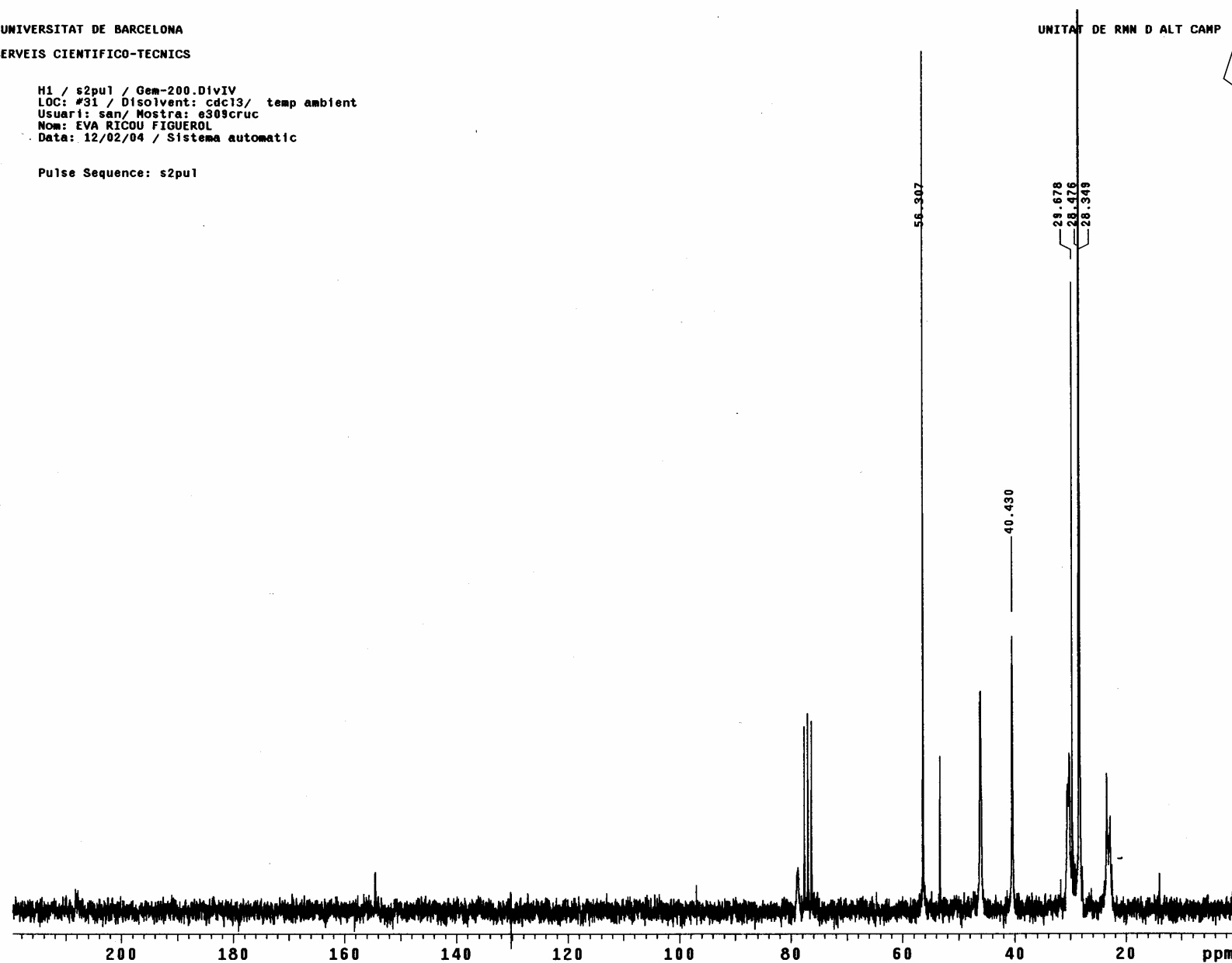
H1 / s2pu1 / Gem-200.DivIV
LOC: #31 / Disolvent: cdc13/ temp ambient
Usuari: san/ Mostra: e309cruc
Nom: EVA RICOU FIGUEROL
Data: 12/02/04 / Sistema automatic

Pulse Sequence: s2pu1

UNITAT DE RMN D ALT CAMP



11b

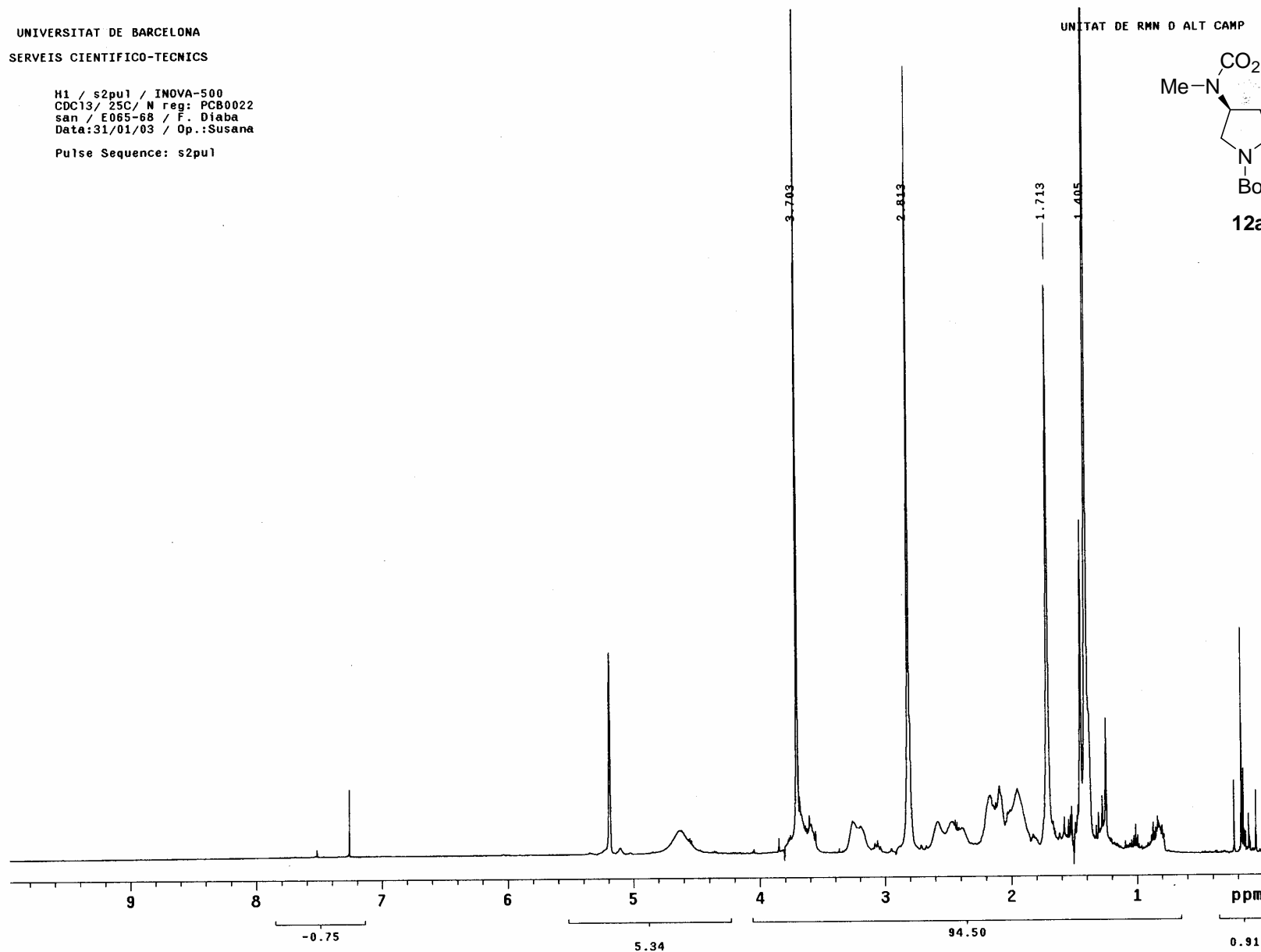
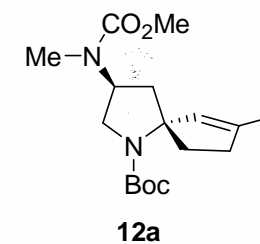


tert-Butyl (S)-2-(3-oxobutyl)pyrrolidine-1-carboxylate

UNIVERSITAT DE BARCELONA
SERVEIS CIENTIFICO-TECNICS

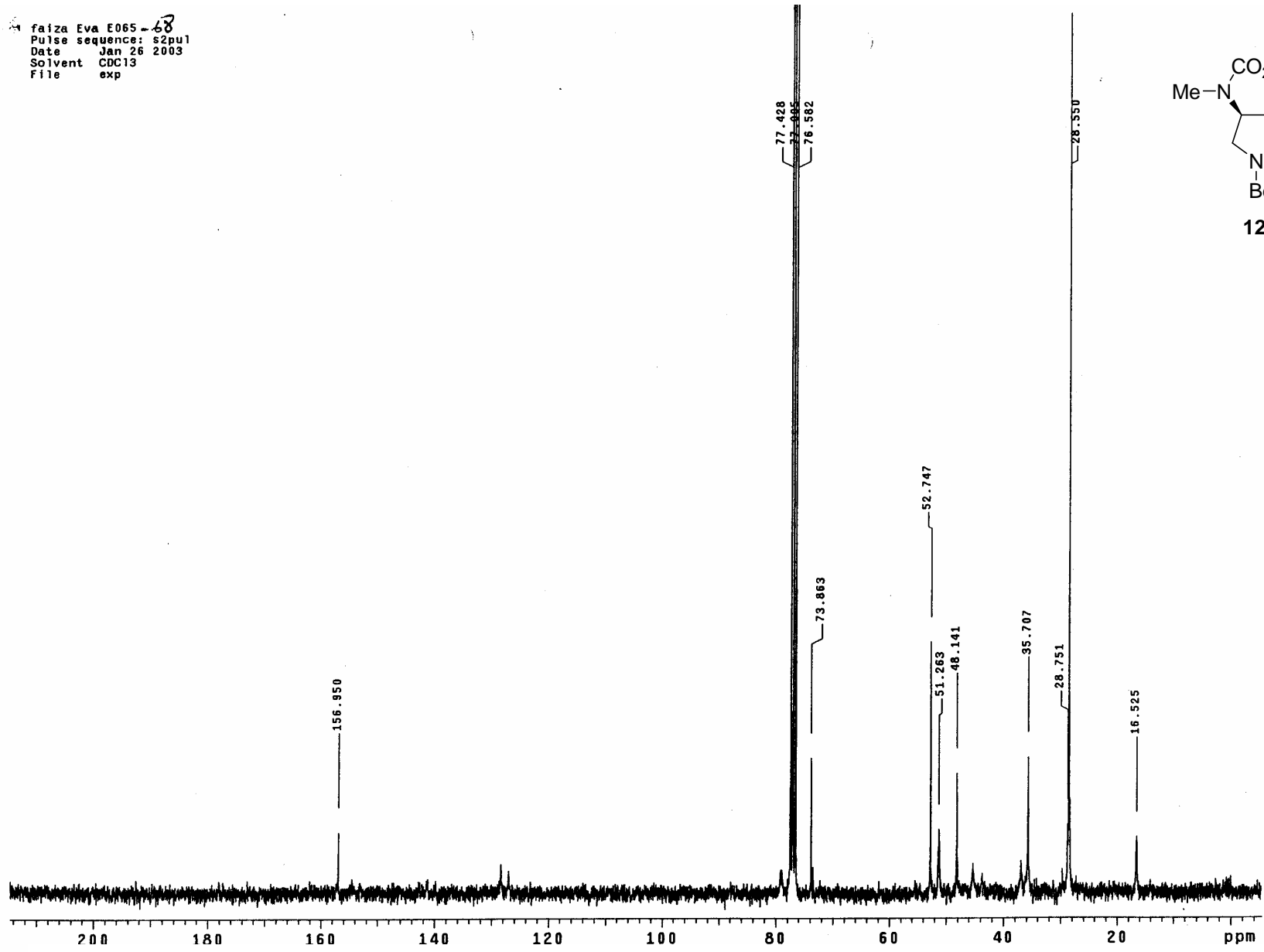
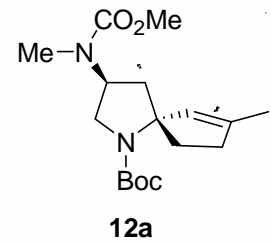
H1 / s2pu1 / INOVA-500
CDC13/ 25C/ N reg: PC80022
san / E065-68 / F. Diaba
Data:31/01/03 / Op.:Susana
Pulse Sequence: s2pu1

UNITAT DE RMN D ALT CAMP



tert-Butyl (5*R*)-4-[(*N*-methoxycarbonyl)-*N*-methylamino]-7-methyl-1-azaspiro[4.4]non-6-ene-1-carboxylate

faiza Eva E065 - 68
Pulse sequence: s2pu1
Date Jan 26 2003
Solvent CDCl3
File exp



tert-Butyl (5*R*)-4-[(*N*-methoxycarbonyl)-*N*-methylamino]-7-methyl-1-azaspiro[4.4]non-6-ene-1-carboxylate

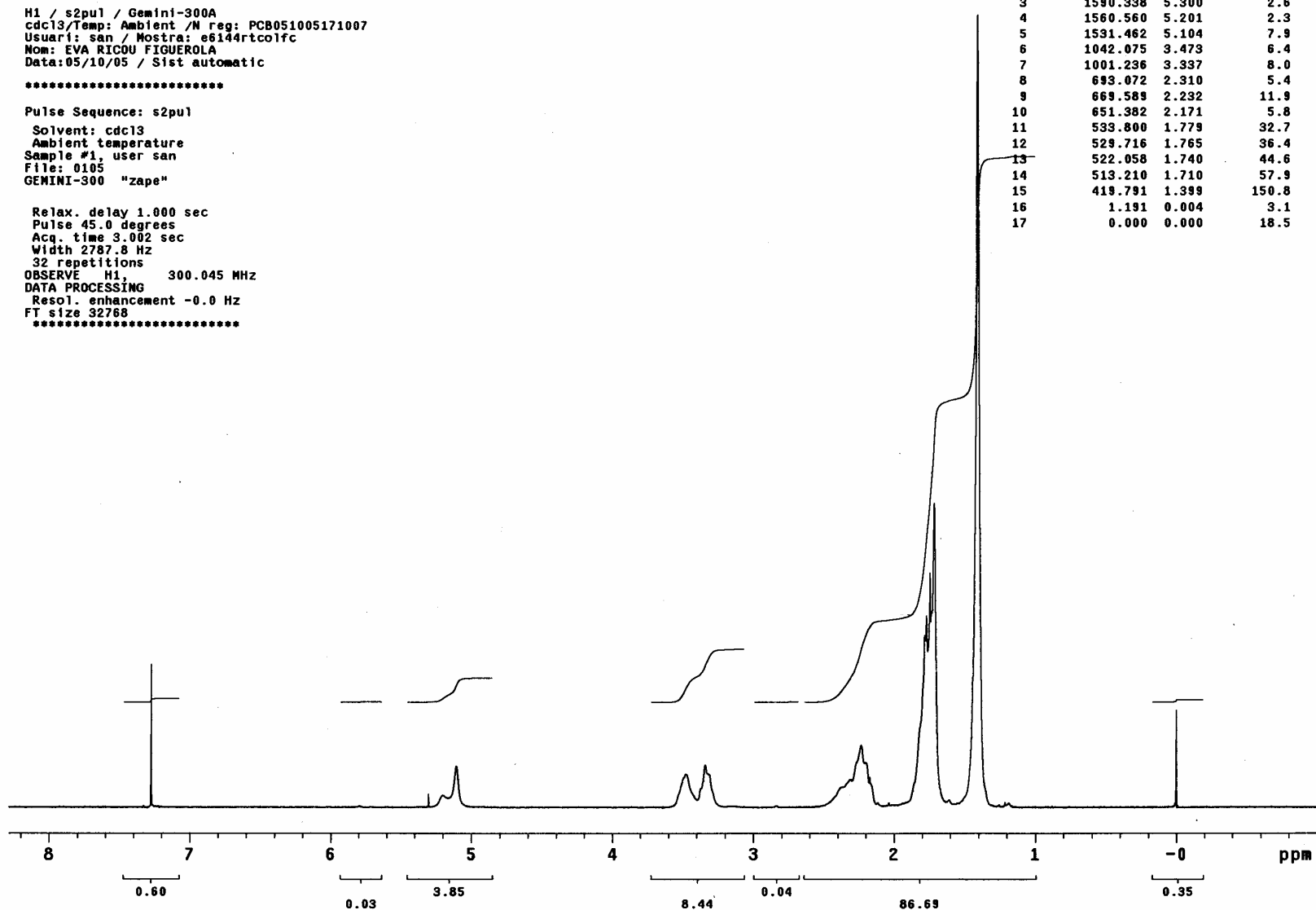
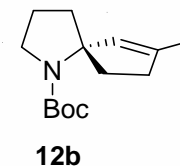
UNITAT DE RMN D ALT CAMP
 SERVEIS CIENTIFICO-TECNICS
 UNIVERSITAT DE BARCELONA

H1 / s2pul / Gemini-300A
 cdc13/Temp: Ambient /N reg: PCB051005171007
 Usuari: san / Mostra: e6144rtcolfc
 Nom: EVA RICOU FIGUEROLA
 Data:05/10/05 / Sist automatic

Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: cdc13
 Ambient temperature
 Sample #1, user san
 File: 0105
 GEMINI-300 "zape"

Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 3.002 sec
 Width 2787.8 Hz
 32 repetitions
 OBSERVE H1, 300.045 MHz
 DATA PROCESSING
 Resol. enhancement -0.0 Hz
 FT size 32768

INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	2183.184	7.276	4.1
2	2181.993	7.272	27.2
3	1590.338	5.300	2.6
4	1560.560	5.201	2.3
5	1531.462	5.104	7.9
6	1042.075	3.473	6.4
7	1001.236	3.337	8.0
8	693.072	2.310	5.4
9	669.589	2.232	11.9
10	651.982	2.171	5.8
11	539.800	1.779	32.7
12	529.716	1.765	36.4
13	522.058	1.740	44.6
14	513.210	1.710	57.9
15	419.791	1.399	150.8
16	1.191	0.004	3.1
17	0.000	0.000	18.5



tert-Butyl (5*R*)-7-methyl-1-azaspiro[4.4]non-6-ene-1-carboxylate

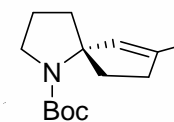
UNITAT DE RMN D ALT CAMP
SERVEIS CIENTIFICO-TECNICS
UNIVERSITAT DE BARCELONA

C13 / s2pul / Gemini-300A
cdc13/Temp: Ambient /N reg: PCB051005171315
Usuari: san / Mostra: e6144rtcoifc
Nom: EVA RICDU FIGUEROLA
Data:05/10/05 / Sist automatic

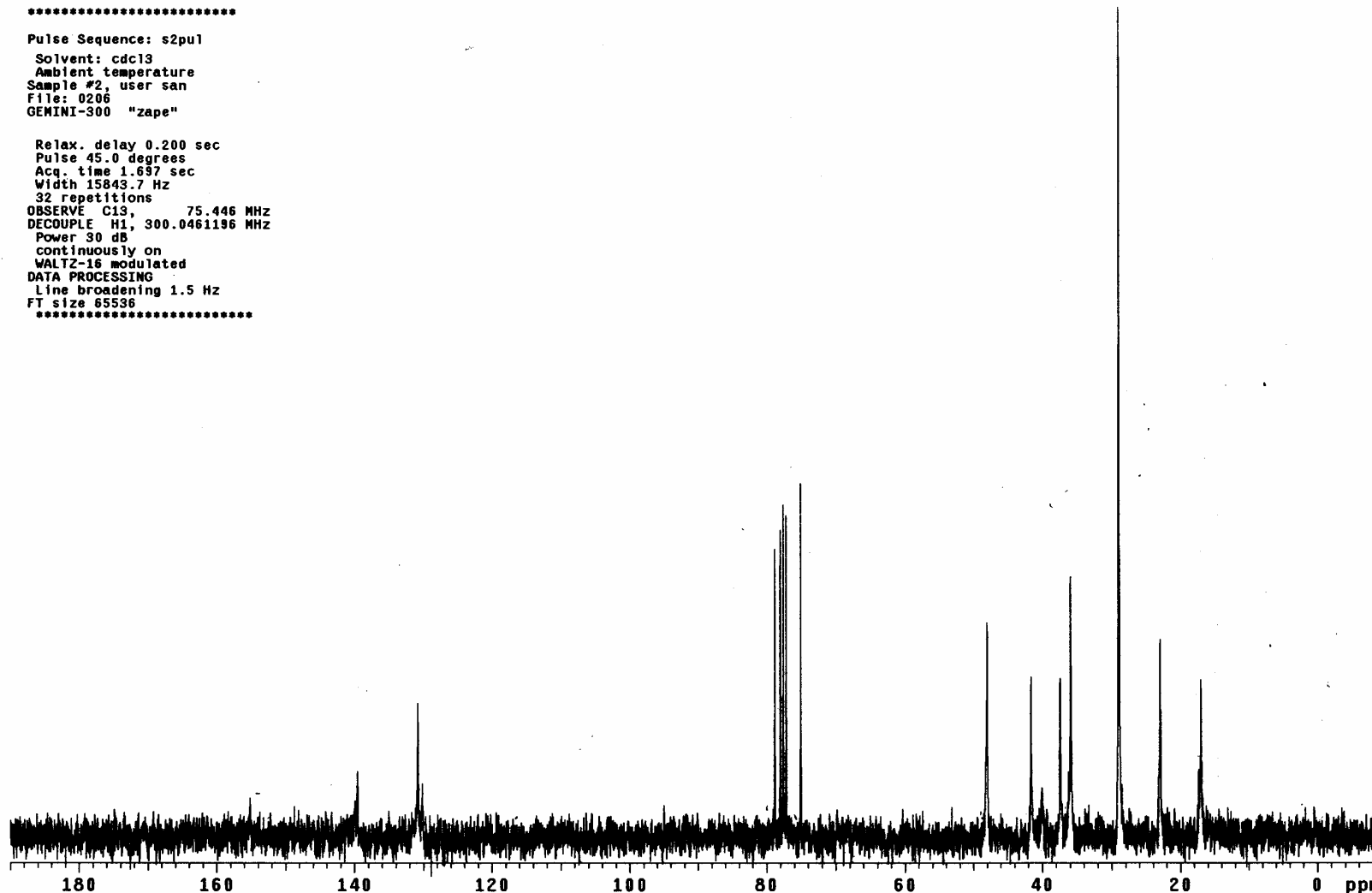
Pulse Sequence: s2pul

Solvent: cdc13
Ambient temperature
Sample #2, user san
File: 0206
GEMINI-300 "zape"

Relax. delay 0.200 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.697 sec
Width 15843.7 Hz
32 repetitions
OBSERVE C13, 75.446 MHz
DECOUPLE H1, 300.0461196 MHz
Power 30 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.5 Hz
FT size 65536



12b



tert-Butyl (5R)-7-methyl-1-azaspiro[4.4]non-6-ene-1-carboxylate

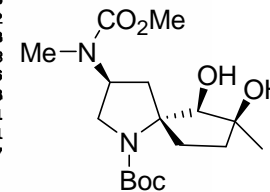
UNITAT DE RMN D ALT CAMP
 SERVEIS CIENTIFICO-TECNICS
 UNIVERSITAT DE BARCELONA

H1 / s2pu1 / Gemini-300A
 cdc13/Temp: 25C /N reg: PCB050306183429
 Usuari: san / Mostra: e208f74
 Nom: FAIZA DIABA
 Data:05/03/06 / Sist automatic

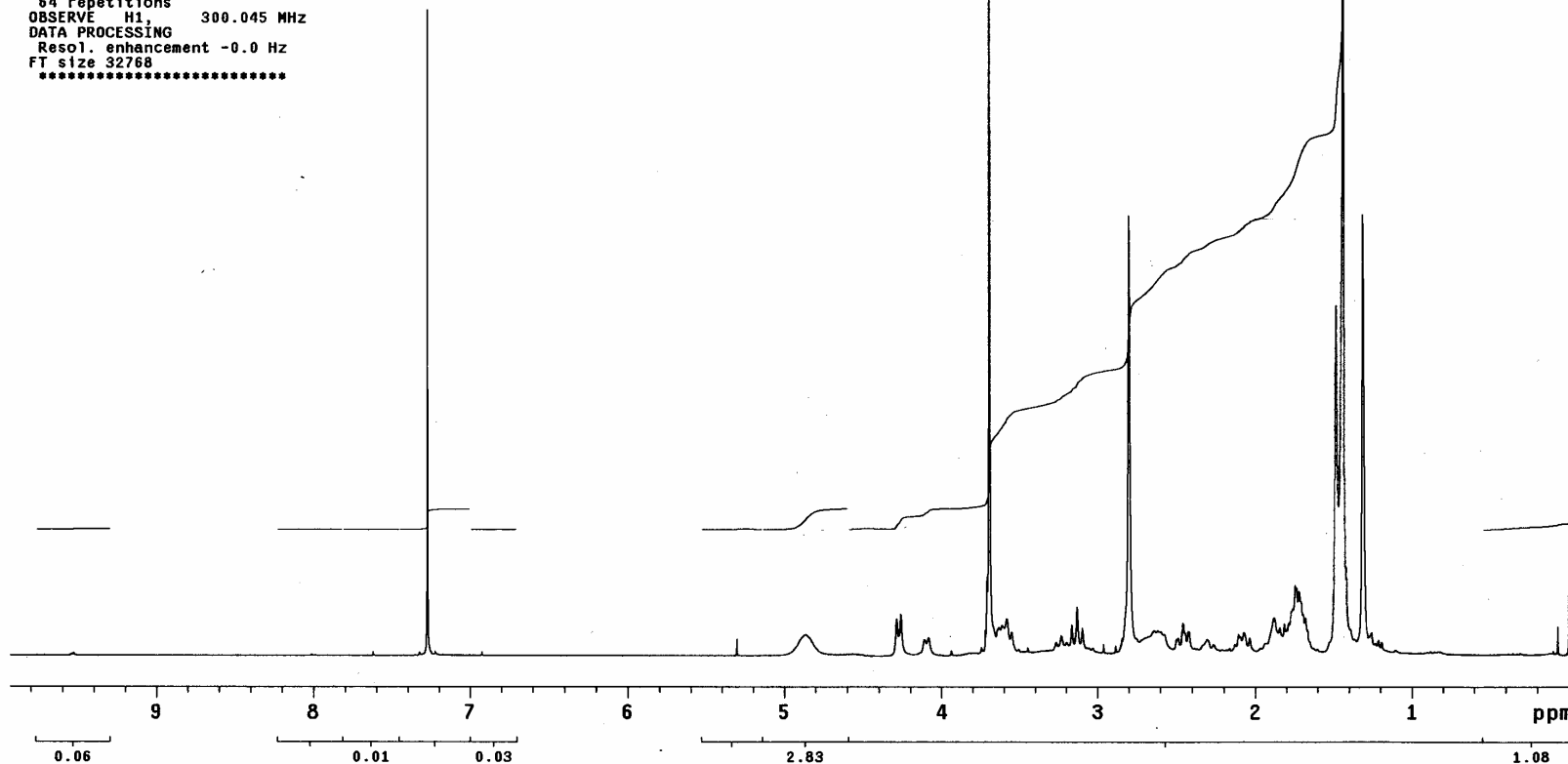
Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: cdc13
 Temp. 25.0 C / 298.1 K
 Sample #28, user san
 File: 2802
 GEMINI-300 "zape"

Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 3.000 sec
 Width 4800.7 Hz
 64 repetitions
 OBSERVE H1, 300.045 MHz
 DATA PROCESSING
 Resol. enhancement -0.0 Hz
 FT size 32768

INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	2182.782	7.275	102.5
2	1112.929	3.709	12.6
3	1108.826	3.696	151.4
4	840.410	2.801	70.0
5	523.352	1.744	11.2
6	520.715	1.735	10.8
7	516.026	1.720	10.3
8	445.406	1.484	55.6
9	432.513	1.441	146.8
10	425.480	1.418	14.1
11	394.712	1.316	70.1
12	0.000	0.000	9.7



13a



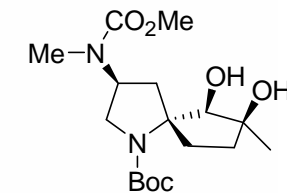
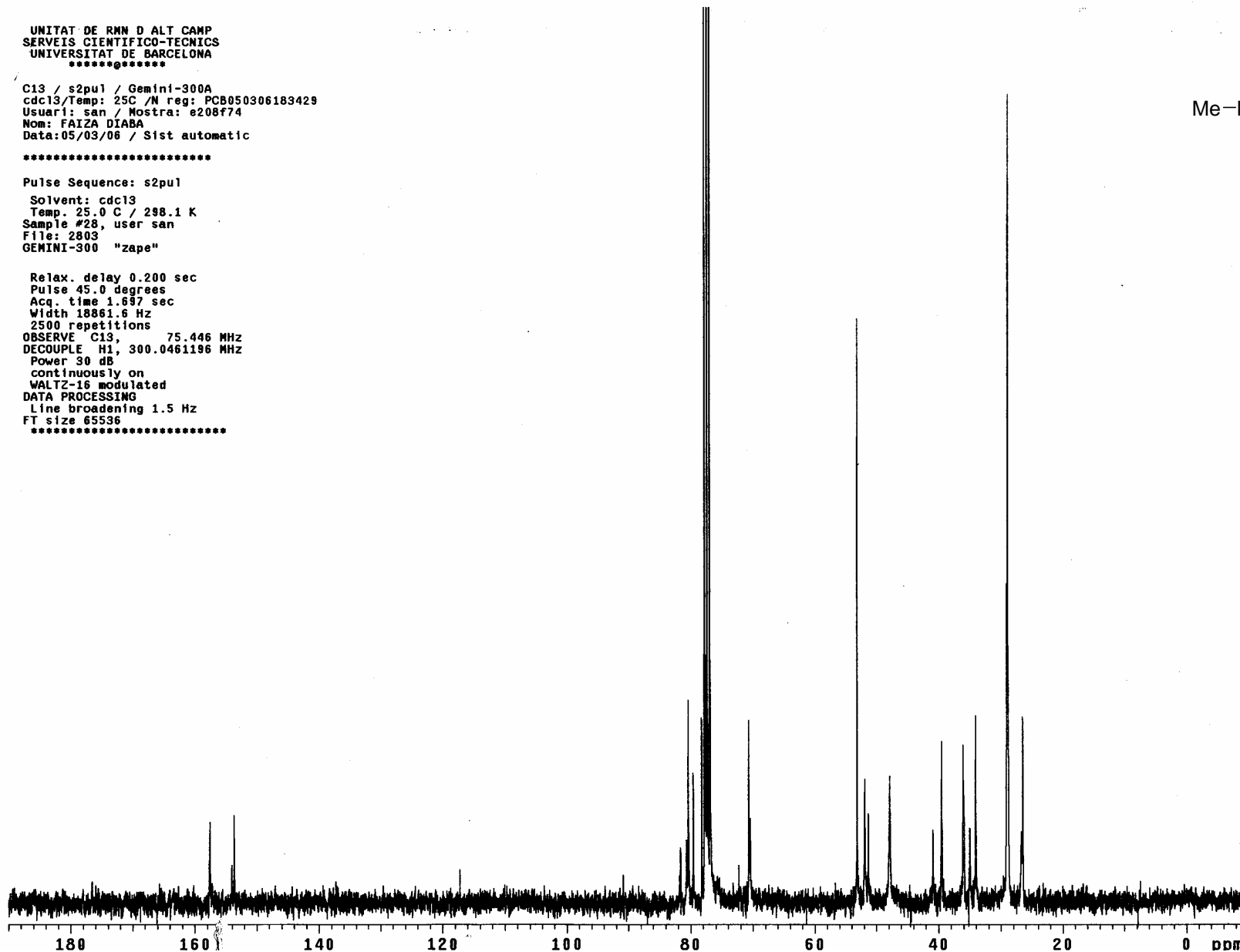
tert-Butyl (3*S*,5*R*,6*R*,7*S*)-6,7-dihydroxy-4-[(*N*-methoxycarbonyl)-*N*-methylamino]-7-methyl-1-azaspiro[4.4]nonane-1-carboxylate

UNITAT DE RMN D ALT CAMP
SERVEIS CIENTIFICO-TECNICS
UNIVERSITAT DE BARCELONA

C13 / s2pu1 / Gemini-300A
cdc13/Temp: 25C /N reg: PCB050306183429
Usuari: san / Mostra: e208f74
Nom: FAIZA DIABA
Data:05/03/06 / Sist automatic

Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: cdc13
Temp: 25.0 C / 298.1 K
Sample #28, user san
File: 2803
GEMINI-300 "zape"

Relax. delay 0.200 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.697 sec
Width 18861.6 Hz
2500 repetitions
OBSERVE C13, 75.446 MHz
DECOUPLE H1, 300.0461196 MHz
Power 30 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.5 Hz
FT size 65536



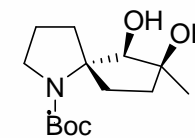
13a

tert-Butyl (3*S*,5*R*,6*R*,7*S*)-6,7-dihydroxy-4-[(*N*-methoxycarbonyl)-*N*-methylamino]-7-methyl-1-azaspiro[4.4]nonane-1-carboxylate

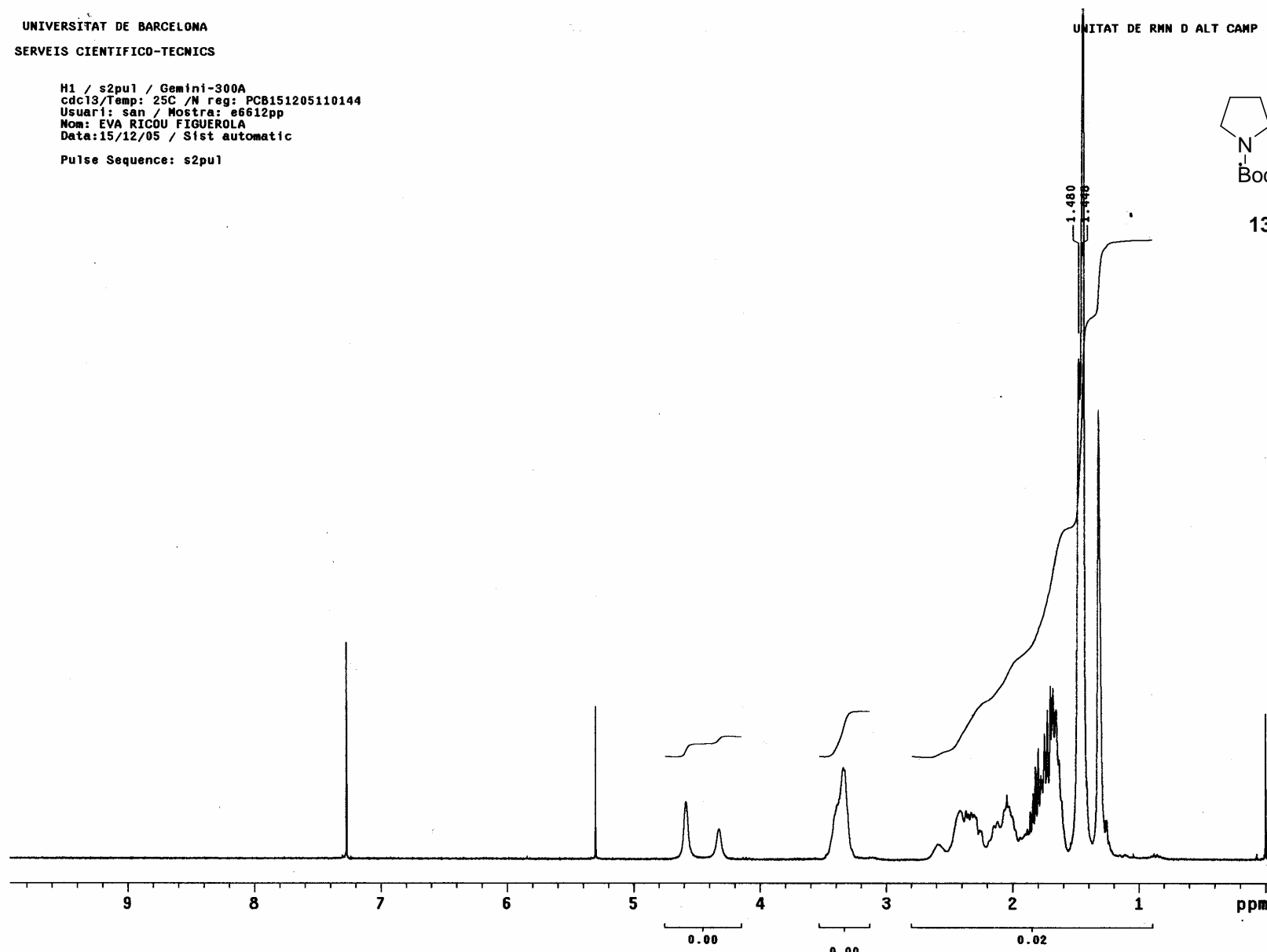
UNIVERSITAT DE BARCELONA
SERVEIS CIENTIFICO-TECNICS

H1 / s2pu1 / Gemini-300A
cdc13/Temp: 25C /N reg: PCB151205110144
Usuari: san / Mostra: e6612pp
Nom: EVA RICOU FIGUEROLA
Data:15/12/05 / Sist automatic
Pulse Sequence: s2pu1

UNITAT DE RMN D ALT CAMP



13b

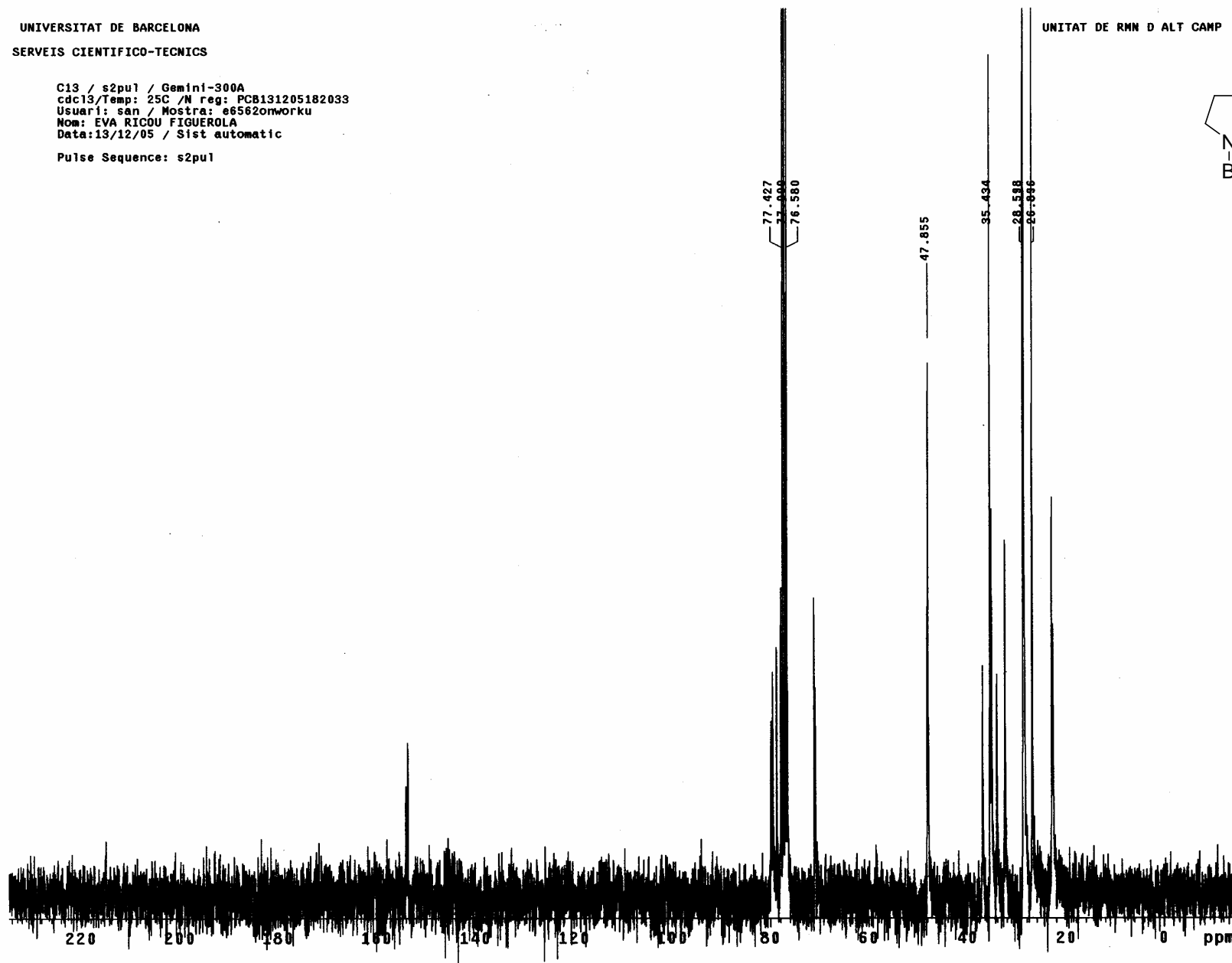
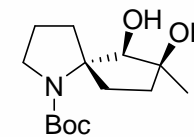


tert-Butyl (5*S*,6*R*,7*S*)-6,7-dihydroxy-7-methyl-1-azaspiro[4.4]nonane-1-carboxylate

UNIVERSITAT DE BARCELONA
SERVEIS CIENTIFICO-TECNICS

C13 / s2pu1 / Gemini-300A
cdc13/Temp: 25C /N reg: PCB131205182033
Usuari: san / Mostra: e6562onworku
Nom: EVA RICOU FIGUEROLA
Data:13/12/05 / Sist automatic
Pulse Sequence: s2pu1

UNITAT DE RMN D ALT CAMP



tert-Butyl (5*S*,6*R*,7*S*)-6,7-dihydroxy-7-methyl-1-azaspiro[4.4]nonane-1-carboxylate

UNITAT DE RMN D ALT CAMP
 SERVEIS CIENTIFICO-TECNICS
 UNIVERSITAT DE BARCELONA

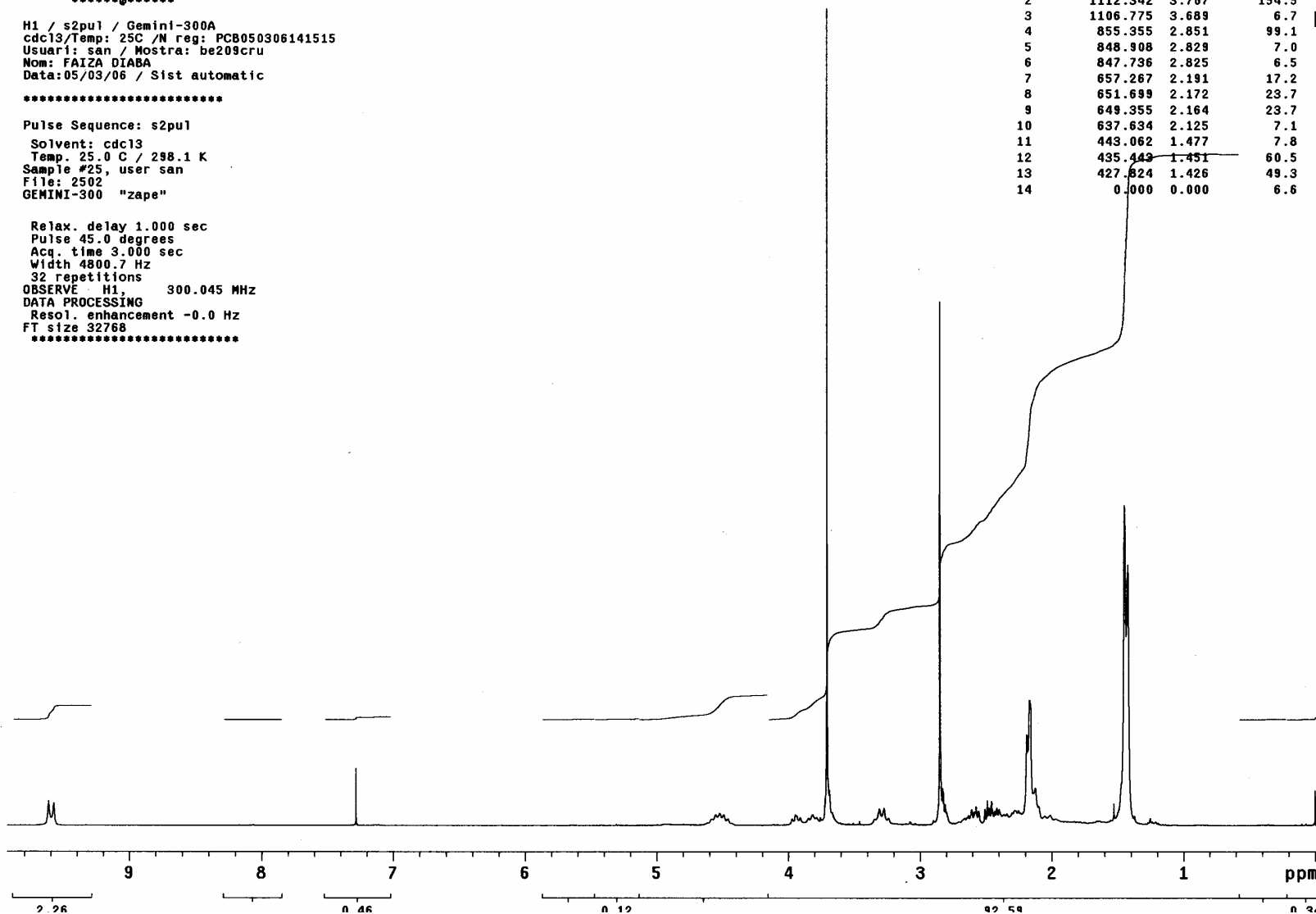
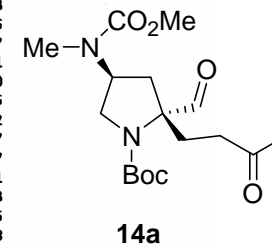
H1 / s2pul / Gemini-300A
 cdc13/Temp: 25C /N req: PCB050306141515
 Usuari: san / Mostra: be209cru
 Nom: FAIZA DIABA
 Data:05/03/06 / Sist automatic

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: cdc13
 Temp. 25.0 C / 298.1 K
 Sample #25, user san
 File: 2502
 GEMINI-300 "zape"

Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 3.000 sec
 Width 4800.7 Hz
 32 repetitions
 OBSERVE H1, 300.045 MHz
 DATA PROCESSING
 Resol. enhancement -0.0 Hz
 FT size 32768

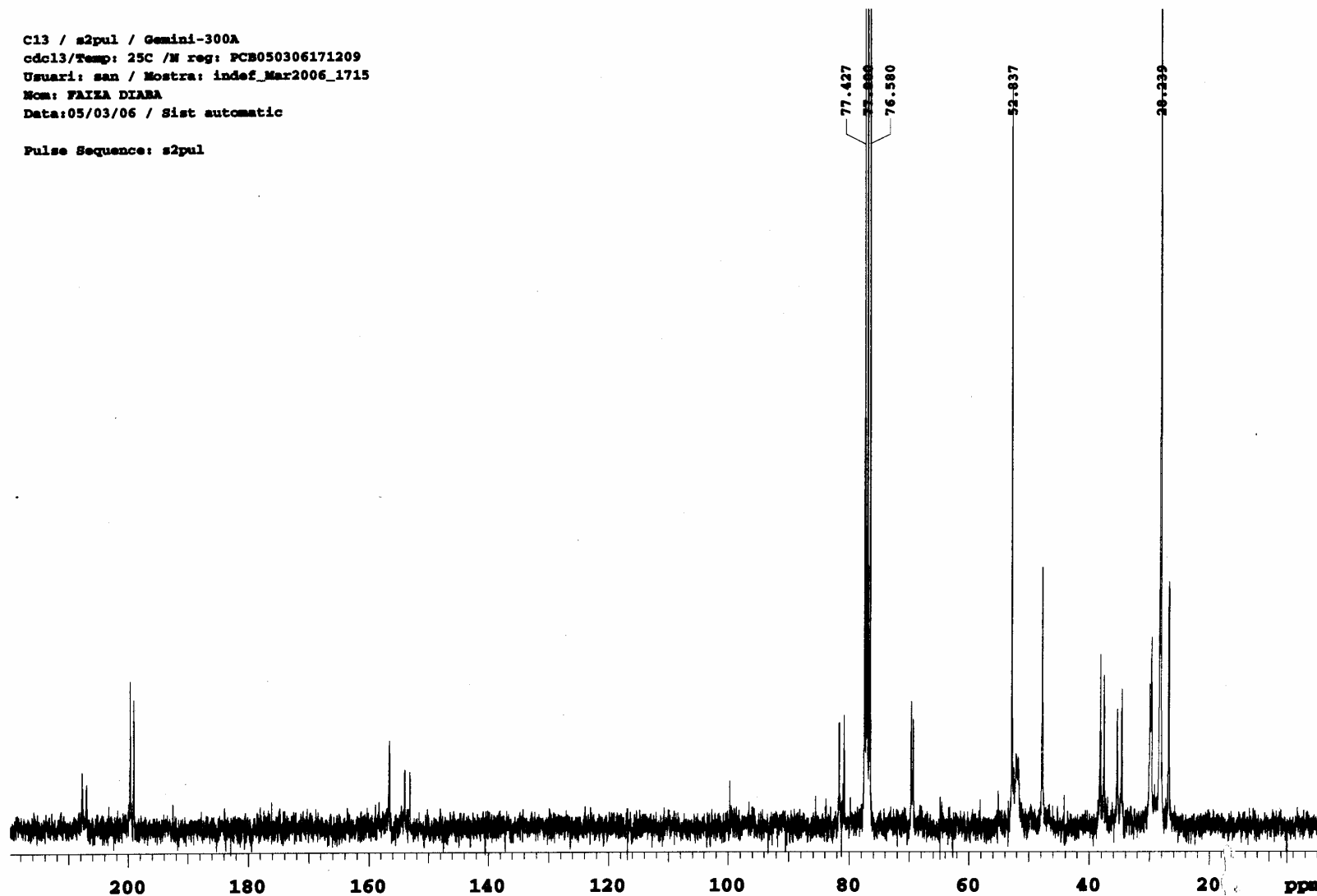
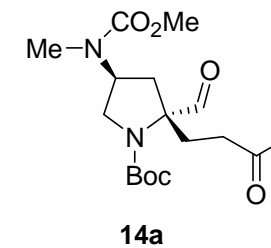
INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	2184.833	7.282	10.8
2	1112.342	3.707	154.5
3	1106.775	3.689	6.7
4	855.355	2.851	99.1
5	848.908	2.829	7.0
6	847.736	2.825	6.5
7	657.267	2.191	17.2
8	651.699	2.172	23.7
9	649.355	2.164	23.7
10	637.634	2.125	7.1
11	443.062	1.477	7.8
12	435.443	1.451	60.5
13	427.624	1.426	49.3
14	0.000	0.000	6.6



tert-Butyl (2*R*,4*S*)-2-formyl-4-[(*N*-methoxycarbonyl)-*N*-methylamino]-2-(3-oxobutyl)pyrrolidine-1-carboxylate

C13 / s2pul / Gemini-300A
cdcl3/Temp: 25C /N reg: PCB050306171209
Usuari: san / Mostra: indef_Mar2006_1715
Nom: FAIXA DIARA
Data:05/03/06 / Sist automatic

Pulse Sequence: s2pul

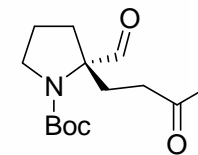


tert-Butyl (2*R*,4*S*)-2-formyl-4-[(*N*-methoxycarbonyl)-*N*-methylamino]-2-(3-oxobutyl)pyrrolidine-1-carboxylate

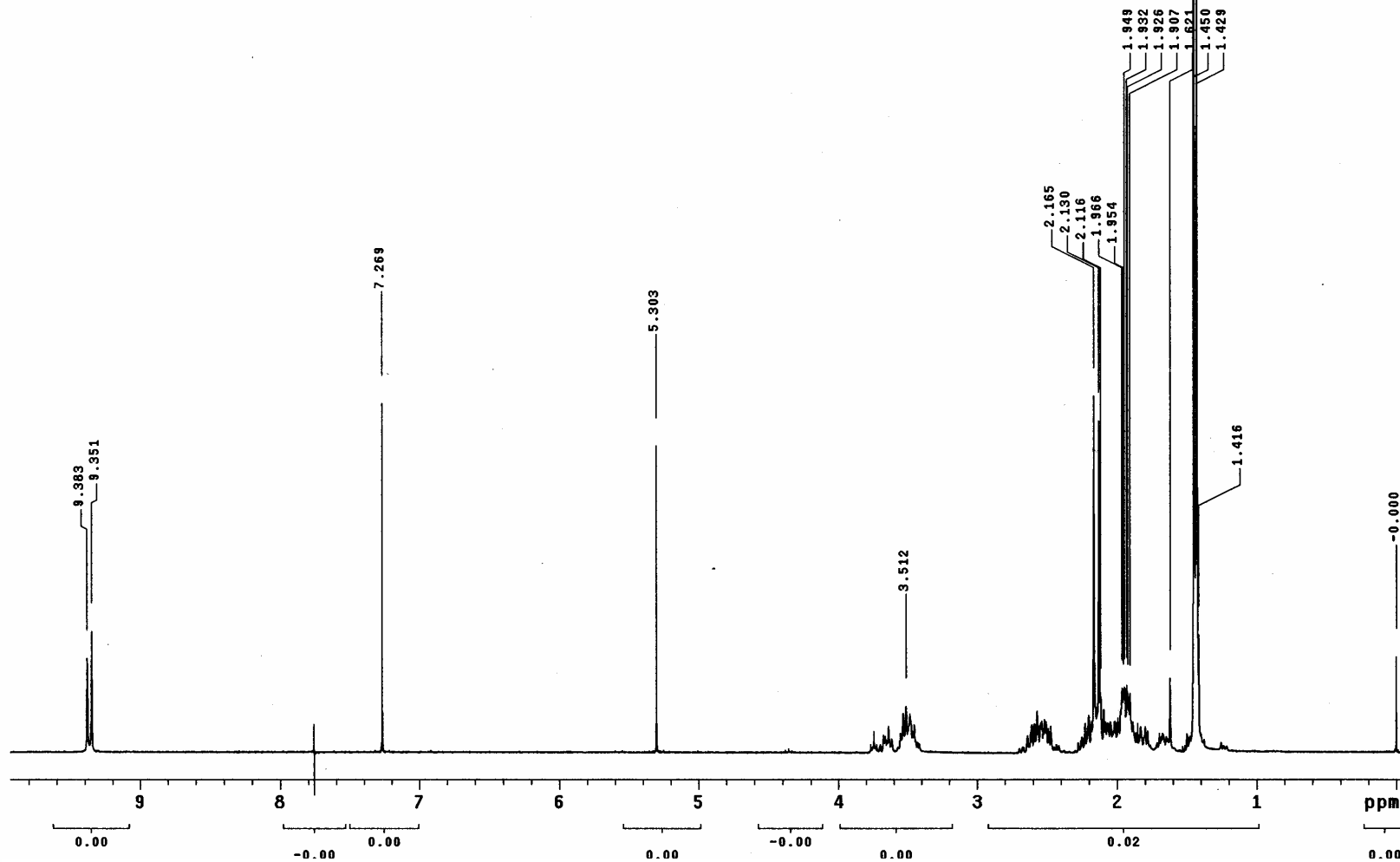
UNIVERSITAT DE BARCELONA
SERVEIS CIENTIFICO-TECNICS

H1 / s2pu1 / Gemini-300A
cdc13/Temp: 25C /N reg: PCB301105182514
Usuari: san / Mostra: e657cru
Nom: EVA RICOU FIGUEROLA
Data:30/11/05 / Sist automatic
Pulse Sequence: s2pu1

UNITAT DE RMN D ALT CAMP



14b

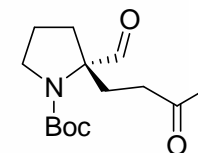


tert-Butyl (2S)-2-formyl-2-(3-oxobutyl)pyrrolidine-1-carboxylate

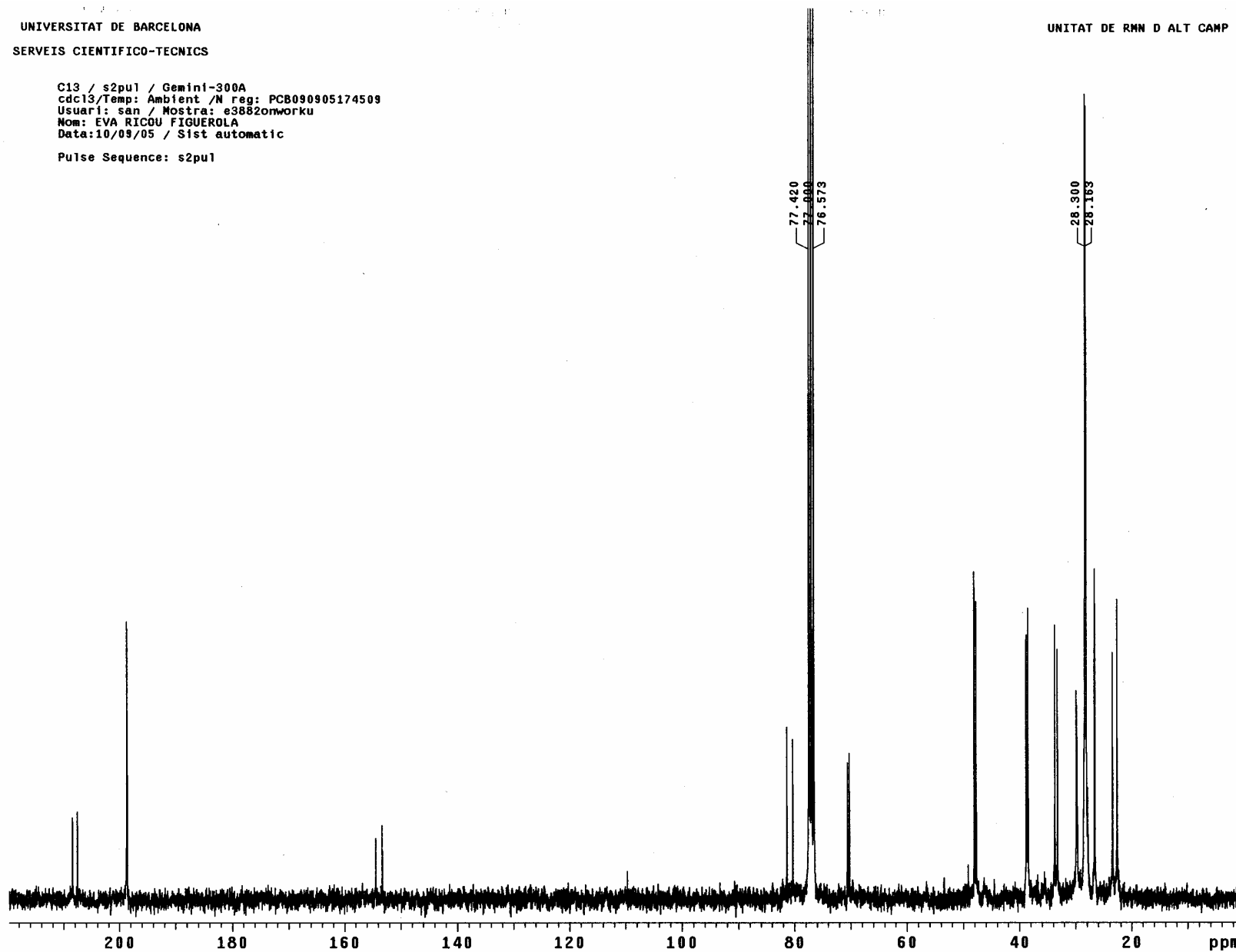
UNIVERSITAT DE BARCELONA
SERVEIS CIENTIFICO-TECNICS

C13 / s2pu1 / Gemini-300A
cdc13/Temp: Ambient /N reg: PCB090905174509
Usuari: san / Mostra: e3882onworku
Nom: EVA RICOU FIGUEROLA
Data:10/09/05 / Sist automatic
Pulse Sequence: s2pu1

UNITAT DE RMN D ALT CAMP

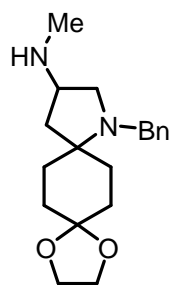


14b



tert-Butyl (2S)-2-formyl-2-(3-oxobutyl)pyrrolidine-1-carboxylate

6.2.2. Preparació dels compostos 15-25



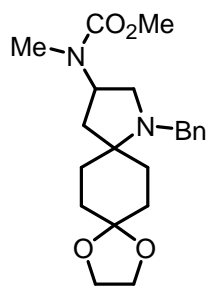
Acetal etilènic de l'1-Benzil-3-metilamino-1-azaspiro[4.5]decan-8-ona (18)

Una dissolució del iodo derivat **17** (4.51 g, 91.6 mmol) en dissolució aquosa de metilamina al 40% (50 ml) s'agità a 100 °C en un tub tancat durant 1 nit. La mescla de reacció s'extragué amb CH₂Cl₂ (5x100 ml).

Els extrems orgànics s'assecaren i es concentraren obtenint-se l'amina **18** que no es purificà i s'utilitzà directament en la reacció següent (3.4 g, quantitatiu).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1.45 (m, 1H), 1.54 (dd, *J* = 12.9, 5.7 Hz, 1H, H-4), 1.55 (m, 1H), 1.61-1.82 (m, 5H), 1.91 (td, *J* = 13.2, 4.2 Hz, 1H), 2.17-2.25 (dd, *J* = 12.9, 8.4 Hz, 1H, H-4), 2.31 (s, 3H, NCH₃), 2.55 (dd, *J* = 9.5, 4.5 Hz, 1H, H-2), 2.80 (dd, *J* = 9.5, 6.6 Hz, 1H, H-2), 3.11 (m, 1H, H-3), 3.54 i 3.69 (2d, *J* = 13.2 Hz, 1H cadascun, CH₂Ar), 3.94 (s, 4H, CH₂O), 7.30 (m, 5H, Ar).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 28.8 (C-10), 30.9 (C-6), 32.4 i 32.5 (C-7 i C-9), 34.6 (NCH₃), 41.7 (C-4), 51.8 (CH₂Ar), 56.4 (C-2), 56.7 (C-3), 61.9 (C-5), 64.1 (CH₂O), 108.4 (C-8), 126.3 (*p*-Ar), 127.9 i 128.0 (*o,m*-Ar), 140.6 (*ipso*-Ar).



Acetal etilènic de l'1-Benzil-3-(*N*-metil-*N*-metoxicarbonil)amino-1-azaspiro[4.5]decan-8-ona (19)

A una dissolució de l'amina **18** (3.72 g, 11.7 mmol) en CH₃CN (200 ml) s'addicionà, sota atmosfera d'argó, K₂CO₃ (3.41 g, 24.4 mmol) i cloroformiat de metil (1.9 ml, 24.4 mmol). La mescla de

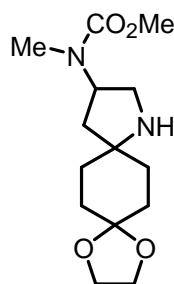
reacció s'agità durant 4 h a temperatura ambient i es concentrà a sequetat. El residu es redissolgué en CH₂Cl₂ (50 ml) i una dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ (100 ml) i s'extragué amb el mateix dissolvent (5x100 ml). Els extrems orgànics s'assecaren i es concentraren obtenint-se l'amina **19** que no es purificà i s'utilitzà directament en la reacció següent (4,4 g, quantitatiu).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, COSY, HSQC): 1.51-1.56 (m, 3H, H-4, H-7 i H-10), 1.65-1.73 (m, 3H, H-6, H-7 i H-10), 1.78-1.82 (m, 2H, H-6, H-9_{eq}), 2.06 (td, *J* = 12.2, 3.8 Hz, 1H, H-9_{ax}), 2.35-2.48 (m, 1H, H-4), 2.68 (m, 2H, H-2), 1.77 (s, 3H, NCH₃), 3.24

(d, $J = 13.2, 4.5$ Hz, 1H, CH₂Ar), 3.64 (s, 3H, OCH₃), 3.92 (d, $J = 13.2$ Hz, CH₂Ar), 3.95 (s, 4H, CH₂O), 4.79 (m, 1H, H-3), 7.27 (m, 5H, Ar).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, HSQC): 25.0 (ba, C-10), 28.4 (ba, NCH₃), 30.9 (C-6), 32.3 (C-7), 32.9 (C-9), 38.2 (C-4), 51.9 (C-3), 52.0 (CH₂Ar), 52.4 (OCH₃), 53.6 (C-2), 62.5 (C-5), 64.1 i 64.2 (CH₂O), 108.4 (C-8), 126.5 (*p*-Ar), 128.0 (*o,m*-Ar), 140.4 (*ipso*-Ar), 156.8 (CO₂Me).

HRMS calculada per a C₂₁H₃₀N₂O₄: 374.484; trobada: 374.487



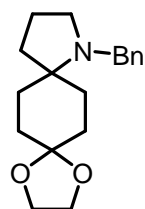
Acetal etilènic de la 3-(*N*-Metil-*N*-metoxycarbonilamino)-1-azaspiro[4.5]decan-8-ona (20a)

A una dissolució de l'amina **19** (1.04 g, 2.78 mmol) en MeOH (70 ml), s'addicionà Pd(OH)₂/C al 10% (0.23 g, 20% en pes) i s'agità durant 1 nit a 60 °C i 400 psi de pressió d'hidrogen en un reactor dissenyat per

a aquesta funció. La mescla de reacció es filtrà a través d'un llit de celite i se n'evaporà el dissolvent. El residu es purificà per cromatografia de columna (Al₂O₃, CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂:MeOH 95:5), obtenint-se l'amina **20a** (0.64 g, 81%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1.65 (m, 2H), 1.81-2.38 (m, 8H, ciclohexà i 2H-4), 2.95 (s, 3H, NCH₃), 3.38 (dd, $J = 12.3, 7.8$ Hz, 1H, H-2), 3.62 (dd, $J = 12.3, 9.5$ Hz, 1H, H-2), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.94 (s, 4H, CH₂O), 4.99 (m, 1H, H-3).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 30.6 (NCH₃), 30.9 (C-6), 31.6 (C-10), 32.7 (C-7 i C-9), 36.6 (C-4), 43.9 (C-2), 52.9 (OCH₃), 53.4 (C-3), 64.2 i 64.3 (CH₂O), 65.8 (C-5), 106.7 (C-8), 156.5 (CO₂Me).



Acetal etilènic de l'1-Benzil-1-azaspiro[4.5]decan-8-ona (21)

A una dissolució del iodo derivat **17** (1.1 g, 2.66 mmol) en toluè (50 ml) a -40 °C, s'addicionà Bu₃SnH (1.11 ml, 4.02 mmol), Et₃B (1.34 ml, 1.34 mmol) i es mantingué sota atmosfera d'oxigen creada amb un globus. La mescla de reacció s'agità a aquesta temperatura durant 2 h i se n'evaporà

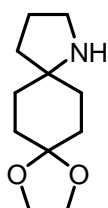
el dissolvent. El residu es redissolgué en CH₂Cl₂ (50 ml) i es rentà amb dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ (50 ml). La fase aquosa s'estrugué repetidament amb CH₂Cl₂ (4x50 ml). Els extrems orgànics s'assecaren i es concentraren. El residu es

purificà per cromatografia de columna (Al_2O_3 , hexà 100% a CH_2Cl_2 100%), obtenint-se l'amina **21** (0.63 g, 82%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 COSY, HSQC): 1.59-2.44 (m, 12H), 3.37 (t, 2H, $J = 11.4$ Hz, 2H, H-2), 3.95 (m, 4H, CH_2O), 4.24 (ba, 2H, CH_2Ar) 7.38 (m, 3H, Ar), 7.75 (m, 2H, Ar).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 19.0 (C-3), 27.6 (CH_2), 31.4 (CH_2), 31.5 (CH_2), 51.0 (C-2), 51.7 (CH_2Ar), 64.0 i 64.3 (CH_2O), 73.0 (C-5), 106.3 (C-8), 128.5 (CH, Ar), 129.4 (CH, Ar), 131.2 (CH, Ar).

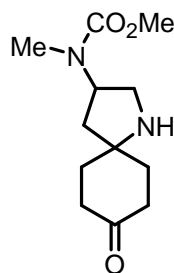
Acetal etilènic de l'1-Azasp[4.5]decan-8-ona (**20b**)



Procedint de la mateixa manera que per a l'obtenció de l'amina **20a** i partint de l'amina **21** (100 mg, 0.35 mmol), $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ al 10% (20 mg, 20% en pes) en MeOH (70 ml) i pressió d'hidrogen de 400 psi, s'obtingué l'amina **20b** que no es purificà i s'utilitzà directament en la reacció següent (70 mg, quantitatiu).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 1.61-1.88 (m, 12H, 2H-4, 4H-6 i 4H-7), 2.81 (ba, 1H, NH), 3.04 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz, 2H, H-2), 3.94 (m, 4H, OCH_2).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 24.6 (C-3), 31.9 (CH_2), 34.3 (CH_2), 35.8 (CH_2), 45.0 (C-2), 61.4 (C-5), 64.0 (CH_2O), 108,1 (C-8).



3-(*N*-Metil-*N*-metoxicarbonil)amino-1-azasp[4.5]decan-8-ona (**22a**)

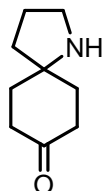
A una dissolució de l'amina **20a** (1.58 g, 5.56 mmol) en THF (80 ml) s'addicionà una dissolució aquosa de HCl al 10% (160 ml). La mescla de reacció s'agità durant 1 nit a temperatura ambient, es basificà amb K_2CO_3 sòlid fins a obtenir pH 9 i s'extragué amb CH_2Cl_2 (5x150 ml). Els extrems orgànics s'assecaren i es concentraren obtenint-se la cetona **22a** (1.27 g, 95%) que es purificà per cromatografia de columna (Al_2O_3 , hexà: CH_2Cl_2 3:2 a CH_2Cl_2 :MeOH 99:1), obtenint-se el producte purificat (0.92 g, 73%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 1.66-1.74 (m, 2H), 1.82-1.94 (m, 3H), 1.98 (dd, $J = 7.5$, 6.3 Hz, 1H), 2.07 (dd, $J = 12.9$, 9.0 Hz, 1H), 2.25-2.35 (m, 2H, H-4), 2.50-2.68 (m,

2H, NH i H-4), 2.87 (s, 3H, NCH₃), 2.98 (dd, $J = 12.0, 6.9$ Hz, 1H, H-2), 3.20 (dd, $J = 12.0, 7.9$ Hz, 1H, H-2), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 4.69 (dt, $J = 15.6, 8.4$ Hz, 1H, H-3).

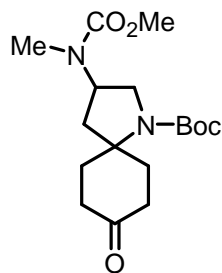
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 28.9 i 29.7 (C-6 i C-10), 30.0 (NCH₃), 37.4 i 38.0 (C-7 i C-9), 39.1 (C-4), 47.4 (C-2), 52.3 (OCH₃ i C-3), 59.8 (C-5), 156.4 (CO₂Me), 210.6 (CO).

1-Azaspiro[4.5]decan-8-ona (22b)



Procedint de la mateixa manera que per a l'obtenció de l'amina **22a** i partint de l'amina **20b** (0.40 g, 2.05 mmol) i dissolució aquosa de HCl al 10% (41 ml) en THF (20 ml), s'obtingué l'amina **22b** que no es purificà i s'utilitzà directament en la reacció següent (0.30 g, 96%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1.69 (m, 2H, H-3), 1.86 (m, 6H, 2H-4 i 4H-6), 2.32 (m, 2H, 2H-7), 2.56 (m, 2H, 2H-7), 3.03 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz, 2H, H-2).



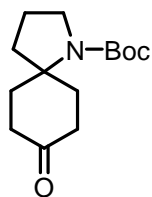
1-*tert*-Butoxycarbonyl-3-(*N*-metil-*N*-metoxycarbonyl)amino-1-azaspiro[4.5]decan-8-ona (23a)

A una dissolució de l'amina **22a** (1.18 g, 4.91 mmol) en CH₂Cl₂ (6 ml) a -10 °C s'addicionà, sota atmosfera d'argó, Et₃N (2.05 ml, 14.73 mmol) i dicarbonat de di-*tert*-butil (1.20 g, 5.40 mmol). La mescla de reacció s'agità a aquesta temperatura durant 1 nit, s'hi adicionà dissolució aquosa d'HCl 1M (7 ml) i s'extragué amb CH₂Cl₂ (5x10 ml). Els extrems orgànics es rentaren amb dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ (50 ml), s'assecaren i es concentraren. El residu es purificà per cromatografia de columna (SiO₂, CH₂Cl₂ 100% a CH₂Cl₂:MeOH 95:5), obtenint-se el carbamat **23a** (1.35 g, 81%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃ COSY, HSQC): 1.45 (s, 9H, (CH₃)₃), 1.65-1.90 (m, 2H, H-6_{ax} i H-10_{ax}), 1.95 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H, H-4), 2.25-2.60 (m, 5H, 2H-7, 2H-9 i H-4), 2.81 (m, 1H, H-6_{eq} o H-10_{eq}), 2.86 (s, 3H, NCH₃), 3.17 (m, 1H, H-2), 3.26 (m, 1H, H-6_{eq} o H-10_{eq}), 3.69 (m, 1H, H-2), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 4.78 (ba, 1H, H-3).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 28.3 ((CH₃)₃), 28.6 (NCH₃), 30.5 i 32.0 (CH₂), 33.9 i 35.3 (CH₂), 38.0 (2C, CH₂ i C-4), 38.4 (CH₂), 47.6 (C-2), 50.4 i 50.9 (C-3), 52.6 (OCH₃), 61.3 (C-5), 79.4 i 80.3 (CMe₃), 153.0 (CO₂CMe₃), 156.7 (CO₂Me), 209.6 (CO). El desdoblament d'alguns senyals es deu a la presència de rotàmers.

Anàlisi calculada per a C₁₇H₂₈N₂O₅: C, 59.98; H, 8.29; N, 8.23, Trobada: C, 59.73; H, 8.30; N, 8.03.



1-*tert*-Butoxycarbonyl-1-azaspiro[4.5]decan-8-ona (**23b**)

Procedint de la mateixa manera que per a l'obtenció del producte **23a** i partint de l'amina **22b** (0.30 g, 1.96 mmol), Et₃N (0.82 ml, 5.89 mmol) i dicarbonat di-*tert*-butil (0.48 g, 2.16 mmol) en CH₂Cl₂ (2.5 ml), s'obtingué un cru de reacció que es purificà per cromatografia de columna (SiO₂, CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂:MeOH 99:1), obtenint-se el carbamat **23b** (0.30 g, 60%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1.45 (s, 9H, (CH₃)₃), 1.67 (m, 2H), 1.83 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.07 (m, 2H), 2.40 (m, 4H, H-7), 2.82 (dm, 2H), 3.46 (m, 2H, H-2).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 21.6 i 21.9 (C-3), 28.4 ((CH₃)₃), 31.7 i 33.2 (C-6), 36.3 i 36.9 (C-7), 38.4 (C-4), 47.8 (C-2), 61.9 (C-5), 78.7 i 79.7 (CMe₃), 153.2 i 153.6 (CO₂CMe₃), 210.4 (CO). El desdoblament d'alguns senyals es deu a la presència de rotàmers.

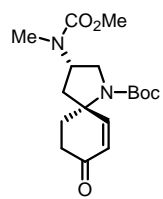
1-*tert*-Butoxycarbonyl-3-(*N*-metil-*N*-metoxycarbonyl)amino-1-azaspiro[4.5]dec-6-en-8-ona (*rac*-1 i **25a**)

A una dissolució del carbamat **23a** (0.28 g, 0.83 mmol) en THF (20 ml) a -78 °C s'addicionà, sota atmosfera d'argó i en aquest ordre, Et₃N (0.58 ml, 4.17 mmol), TMSCl (0.54 ml, 4.17 mmol) i una dissolució de LiHMDS 1 M en THF (1.67 ml, 1.67 mmol). La mescla de reacció s'agità a aquesta temperatura durant 30 min passats els quals s'hi afegí dissolució aquosa tamponada a pH 7 (20 ml) i s'extragué amb AcOEt (3x20 ml). Els extrems orgànics es rentaren amb dissolució aquosa tamponada a pH 7, s'assecaren i es concentraren obtenint-se el sililenoèter derivat **24a** que no es purificà i s'utilitzà directament en la reacció següent. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃):** 0.19 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 1.48 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.67-2.00 (m, 3H), 2.08-2.25 (m, 4H), 2.85 (s, 3H, NCH₃), 2.86-3.30 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 4.74 (m, 2H, H-3 i H-7).

A la dissolució del sililenoèter **24a** anterior (0.83 mmol) en DMSO (25 ml) s'addicionà, sota atmosfera d'argó, Pd(OAc)₂ (0.019 g, 0.083 mmol). La mescla de reacció s'agità a 75 °C sota corrent d'oxigen durant 5 h i s'abocà sobre èter (25 ml).

Els extrems orgànics es rentaren amb dissolució aquosa saturada de NaCl (20 ml), s'assecaren i es concentraren. El residu es purificà per cromatografia de columna (SiO₂, CH₂Cl₂ 100% a CH₂Cl₂:MeOH 98:2), obtenint-se l'enona desitjada com a barreja dels dos diastereòmers **rac-1** i **25a** en una proporció de 2.6:1 (0.25 g, 89% per les dues etapes).

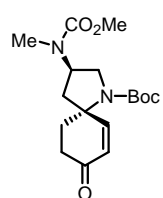
Isòmer majoritari: **(3RS,5SR)-1**



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, +45 °C)*: 1.43 (s, 9H, (CH₃)₃), 1.92 (m, 1H, H-4), 2.27-2.37 (m, 2H, H-9), 2.44 (m, 1H, H-10), 2.49 (dd, *J* = 14.1, 5 Hz, 1H, H-4), 2.57 (m, 1H, H-10), 2.86 (s, 3H, NCH₃), 3.36 (t, *J* = 10 Hz, 1H, H-2), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (t, *J* = 10 Hz, 1H, H-2), 4.68 (q, *J* = 10 Hz, 1H, H-3), 5.88 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, H-7), 6.91 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, H-6).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 28.4 ((CH₃)₃), 29.4 (NCH₃), 34.0 (CH₂), 35.5 (CH₂), 41.3 (CH₂), 47.4 (C-2), 51.8 (C-3), 52.8 (OCH₃), 61.0 (C-5), 80.6 (CMe₃), 127.0 (C-7), 153.3 (CO₂CMe₃), 156.3 (NCO₂Me), 156.7 (C-6), 197.0 (CO).

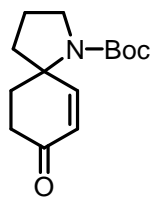
Isòmer minoritari: **(3RS,5RS)-25a**



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1.41 i 1.45 (2s, 9H, (CH₃)₃), 1.88-2.08 (m, 2H), 2.22-2.68 (m, 4H), 2.86 (s, 3H, NCH₃), 3.33 i 3.36 (2 dd, *J* = 11 i 10 Hz, 1H, H-2), 3.66 (m, 1H, H-2), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 4.70 i 4.89 (2 ba, 1H, H-3), 5.89 i 5.96 (2d, *J* = 10.2 Hz, 1H, H-7), 6.73 i 6.84 (2d, *J* = 10.2 Hz, 1H, H-6). Alguns senyals estan desdoblats per la presència de dos rotàmers.

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 28.4 ((CH₃)₃), 28.9 (NCH₃), 30.1 i 31.4 (CH₂), 35.2 i 35.6 (CH₂), 36.4 (CH₂), 46.9 (C-2), 51.3 i 52.0 (C-3), 52.9 (OCH₃), 60.8 i 61.0 (C-5), 80.4 i 81.2 (CMe₃), 126.8 i 127.3 (C-7), 153.3 (CO₂CMe₃), 156.1 (C-6), 156.8 (CO₂CH₃), 197.5 i 197.8 (CO).

* L'espectre de RMN d'aquest compost que apareix cantat a l'article de la secció 6.2.1 i que correspon a la molècula enantiomèricament pura, està realitzat a 25 °C.



1-*tert*-Butoxycarbonil-1-azaspiro[4.5]dec-6-en-8-ona (*rac*-2)

Procedint de la mateixa manera que per a l'obtenció de l'enona *rac*-1/25a i partint del carbamat **23b** (0,30 g, 1.18 mmol) i Et₃N (0.82 ml, 5.90 mmol), TMSCl (0.76 ml, 5.90 mmol) i una dissolució de LiHMDS 1 M en THF per a l'obtenció del sililenolèter **24b**. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1.18 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.70-1.80 (m, 5H), 1.90-2.23 (m, 3H), 2.58-3.10 (m, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.56 (dm, 1H), 4.76 (m, 1H, H-7).

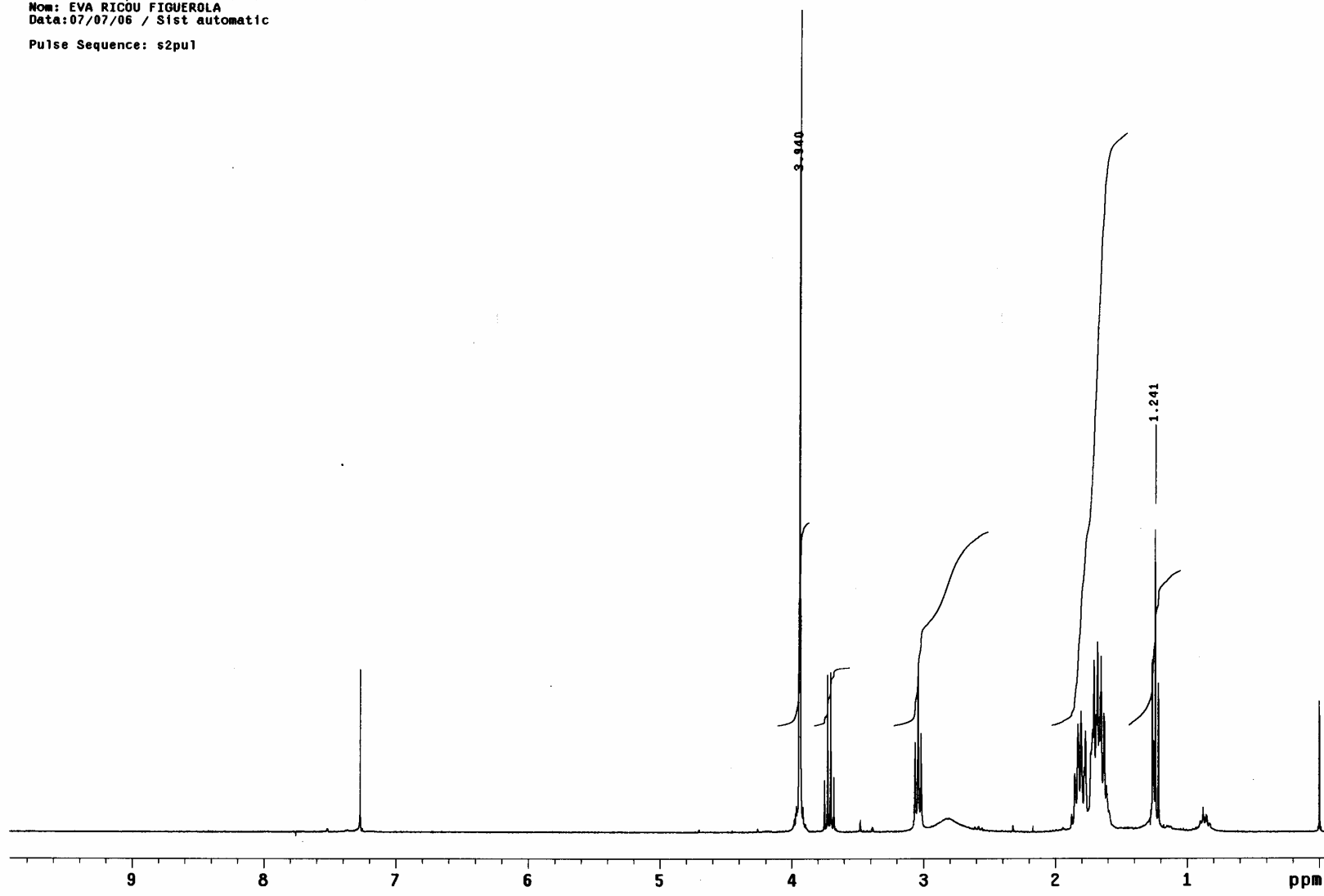
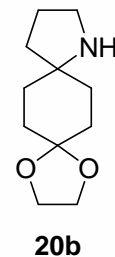
I Pd(OAc)₂ (27 mg, 0.12 mmol) en DMSO (30 ml) per a l'oxidació, s'obtingué l'enona derivada *rac*-2 que no es purificà (0.25g, 84% per les dues etapes).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1.41 i 1.45 (s, 9H, CH₃), 1.75-2.02 (m, 4H), 2.22 (m, 1H), 2.36-2.58 (m, 2H), 2.65 i 2.85 (2dt, *J* = 13.5 i 5.4 Hz, 1H), 3.34-3.68 (m, 2H), 5.87 i 5.94 (2d, *J* = 10.2 Hz, 1H, H-7), 6.74 i 6.86 (2d, *J* = 10.2 Hz, 1H, H-6). El desdoblament d'alguns senyals es deu a la presència de rotàmers.

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 22.3 i 23.0 (C-3), 28.3 (CH₃), 30.1 i 31.4 (CH₂), 34.7 i 35.3 (CH₂), 35.6 i 35.7 (CH₂), 47.2 (C-2), 61.6 i 61.8 (C-5), 79.7 i 80.4 (CMe₃), 126.4 i 126.9 (C-7), 153.4 (CO), 157.3 i 157.4 (C-6), 197.9 i 198.2 (C-8). El desdoblament d'alguns senyals es deu a la presència de rotàmers.

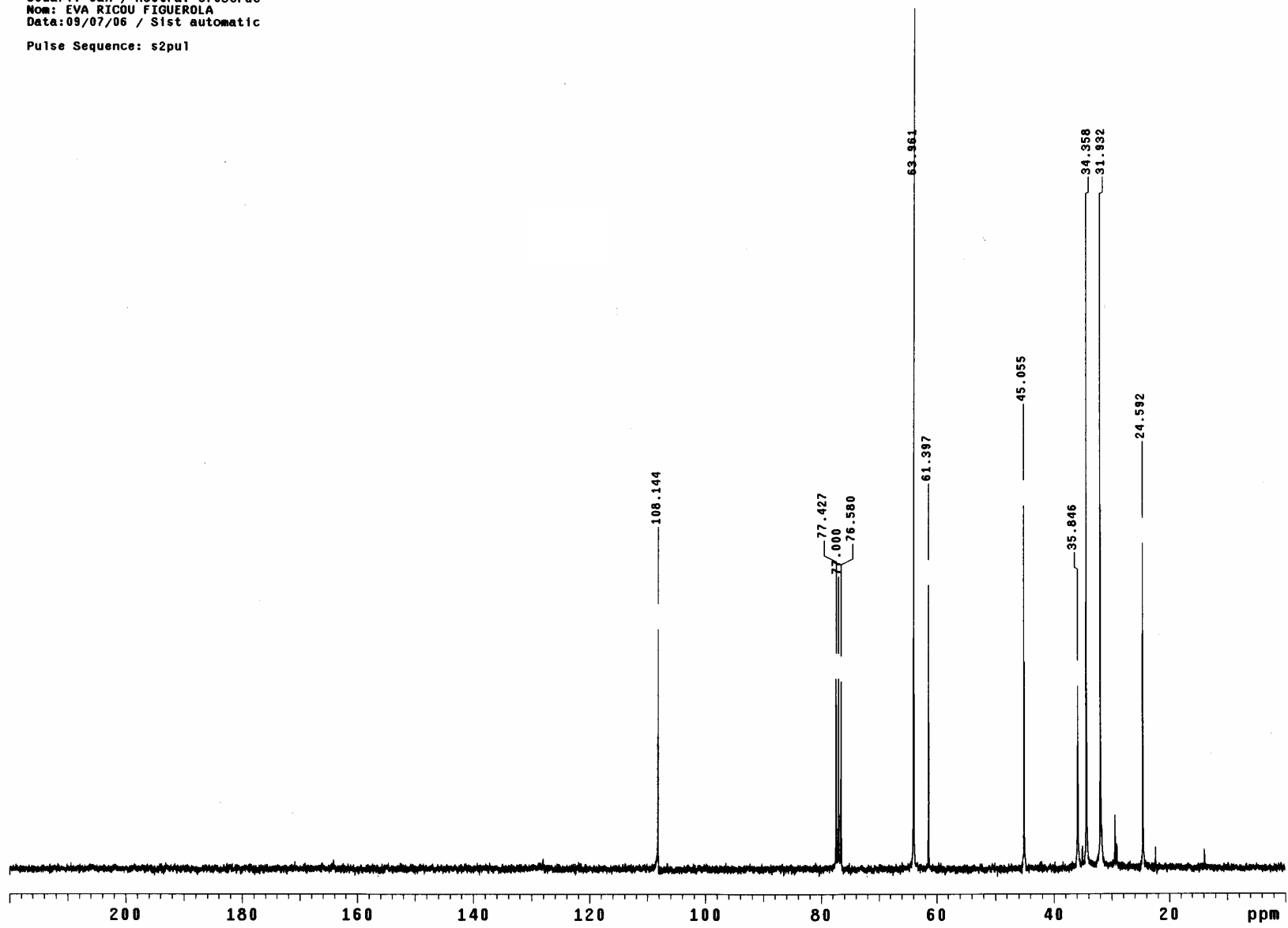
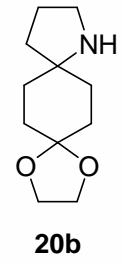
Espectres seleccionats

H1 / s2pu1 / Gemini-300A
Cdc13/Temp: 25C / N reg: PCB070706120223
Usuari: san / Mostra: s793cru
Nom: EVA RICOU FIGUEROLA
Data:07/07/06 / Sist automatic
Pulse Sequence: s2pu1



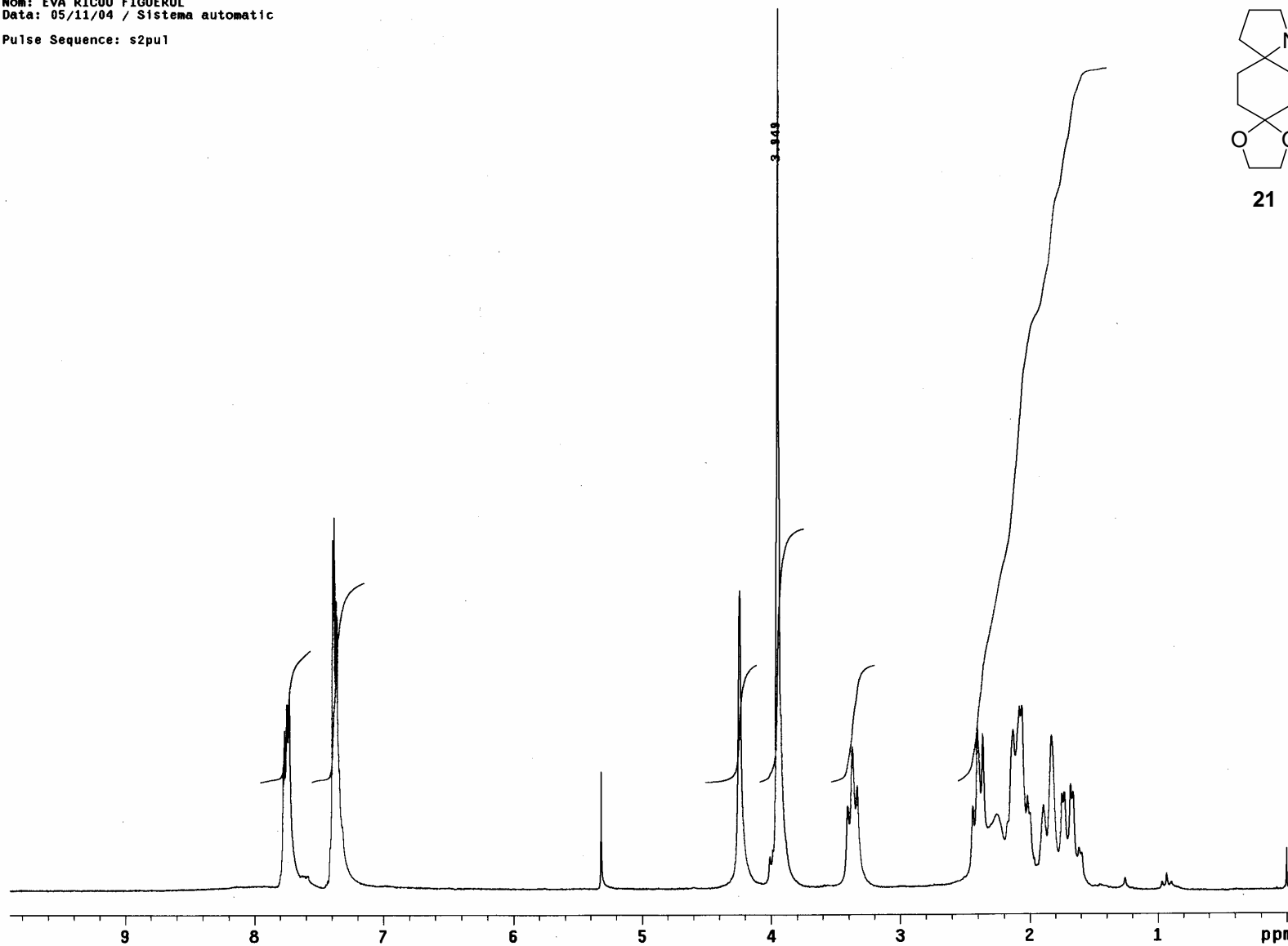
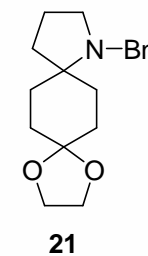
Acetat etilènic de l'1-Azaspiro[4.5]decan-8-ona

C13 / s2pu1 / Gemini-300A
cdc13/Temp: 25C / N reg: PCB070706182300
Usuari: san / Mostra: e793cruc
Nom: EVA RICOU FIGUEROLA
Data:09/07/06 / Sist automatic
Pulse Sequence: s2pu1



Acetat etilènic de l'1-Azaspiro[4.5]decan-8-ona

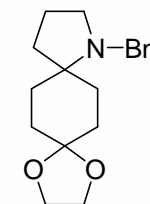
H1 / s2pu1 / Gem-200.D1vIV
LOC: #33 / Disolvent: cdc13/ temp ambient
Usuari: san/ Mostra: e423fc19a31c
Nom: EVA RICOU FIGUEROL
Data: 05/11/04 / Sistema automatic
Pulse Sequence: s2pu1



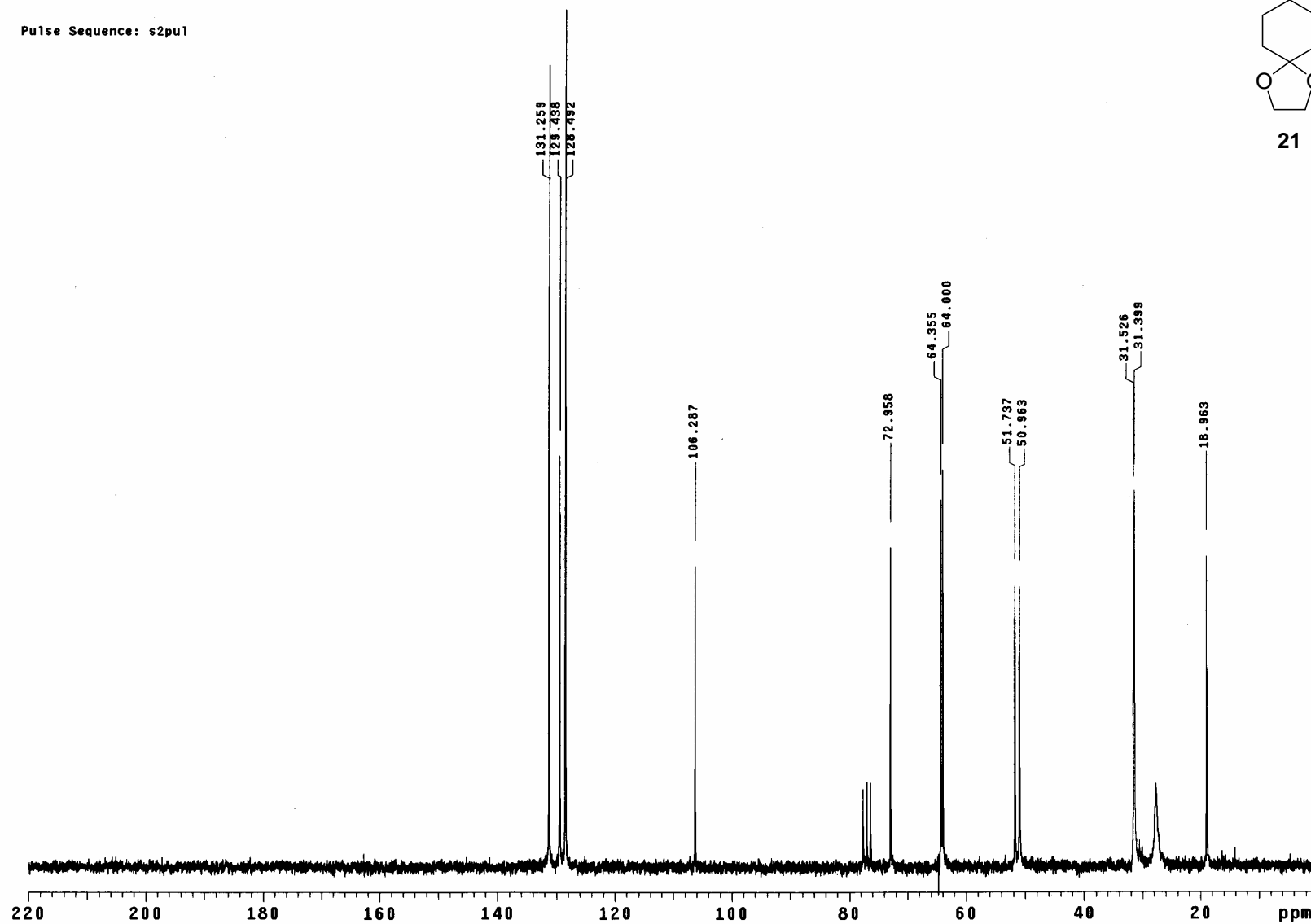
Acetat etilènic de l'1-Benzil-1-azaspiro[4.5]decan-8-ona

H1 / s2pu1 / Gem-200.DivIV
LDC: #33 / Disolvent: cdc13/ temp ambient
Usuari: san/ Mostra: e423fc19a31c
Nom: EVA RICOU FIGUEROL
Data: 05/11/04 / Sistema automatic

Pulse Sequence: s2pu1



21

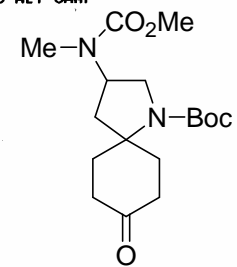


Acetat etilènic de l'1-Benzil-1-azaspiro[4.5]decan-8-ona

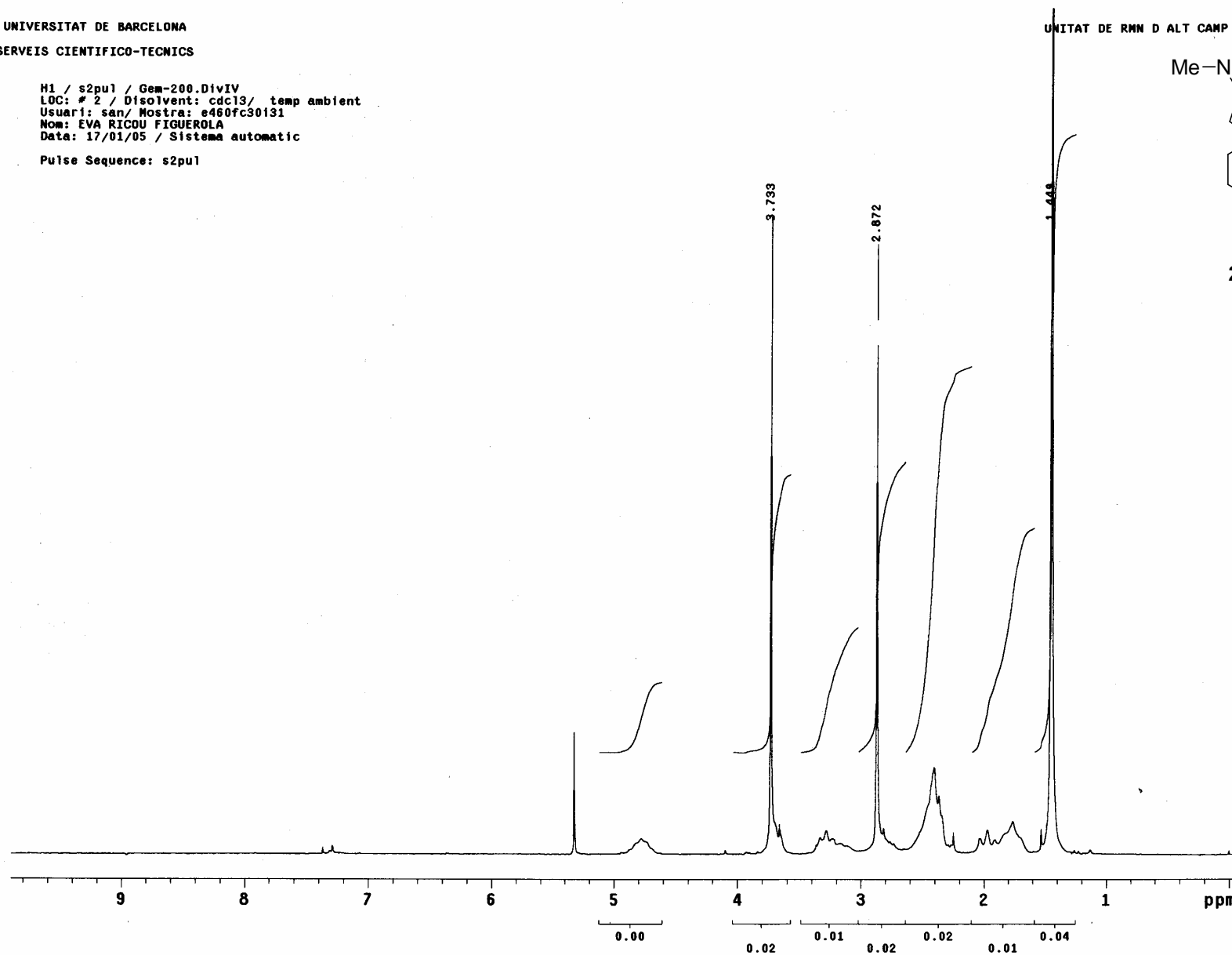
UNIVERSITAT DE BARCELONA
SERVEIS CIENTIFICO-TECNICS

H1 / s2pu1 / Gem-200.DivIV
LOC: # 2 / Disolvent: cdc13/ temp ambient
Usuari: san/ Mostra: e460fc30131
Nom: EVA RICDU FIGUEROLA
Data: 17/01/05 / Sistema automatic
Pulse Sequence: s2pu1

UNITAT DE RMN D ALT CAMP



23a

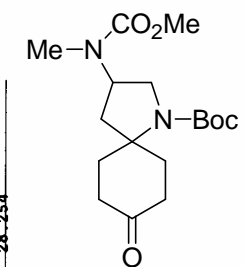


1-tert-Butoxycarbonil-3-(N-metil-N-metoxicarbonil)amino-1-azaspiro[4.5]decan-8-ona

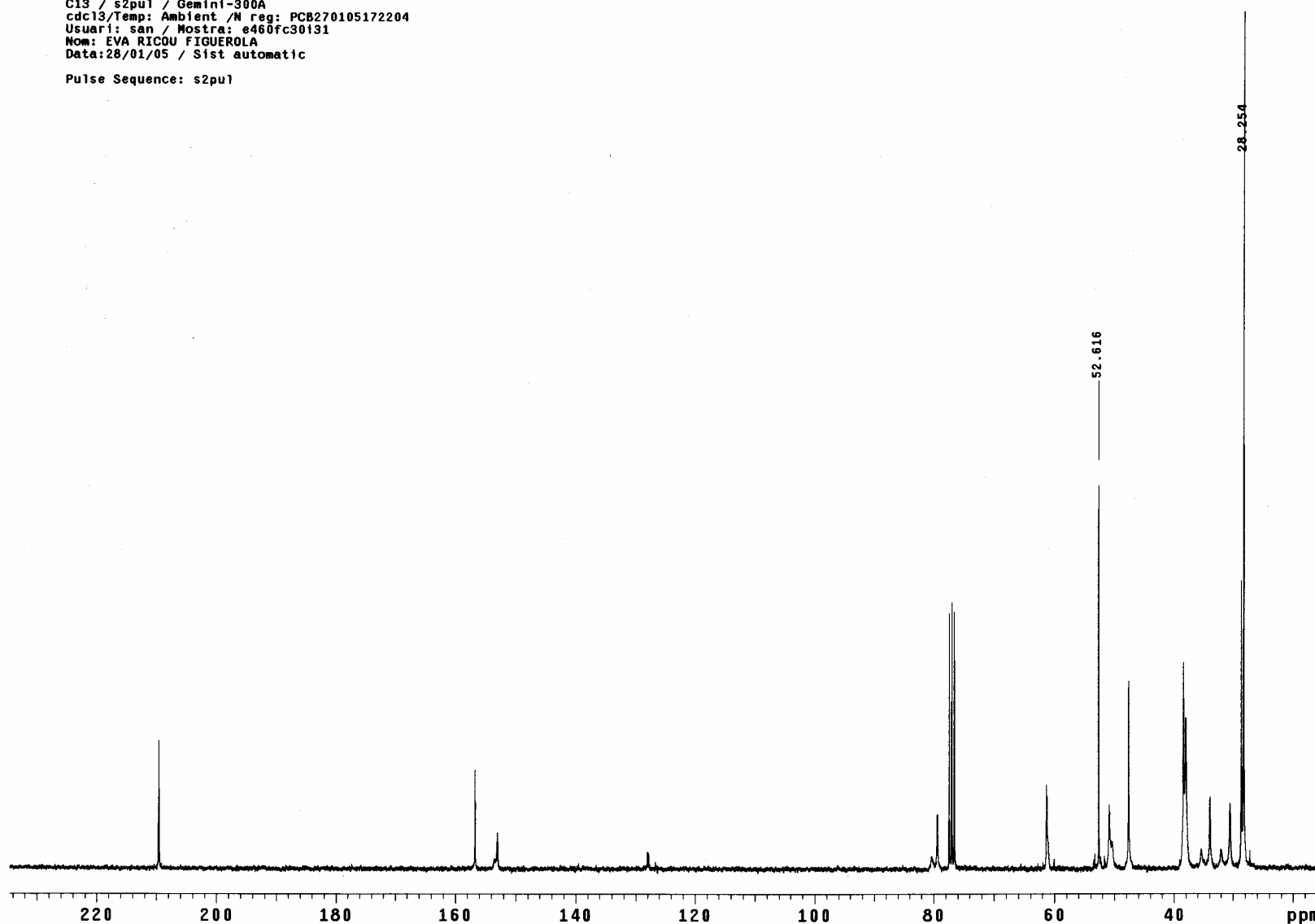
UNIVERSITAT DE BARCELONA
SERVEIS CIENTIFICO-TECNICS

C13 / s2pu1 / Gemini-300A
cdc13/Temp: Ambient / N reg: PCB270105172204
Usuari: san / Mostra: e460fc30i31
Nom: EVA RICDU FIGUEROLA
Data:28/01/05 / Sist automatic
Pulse Sequence: s2pu1

UNITAT DE RMN D ALT CAMP

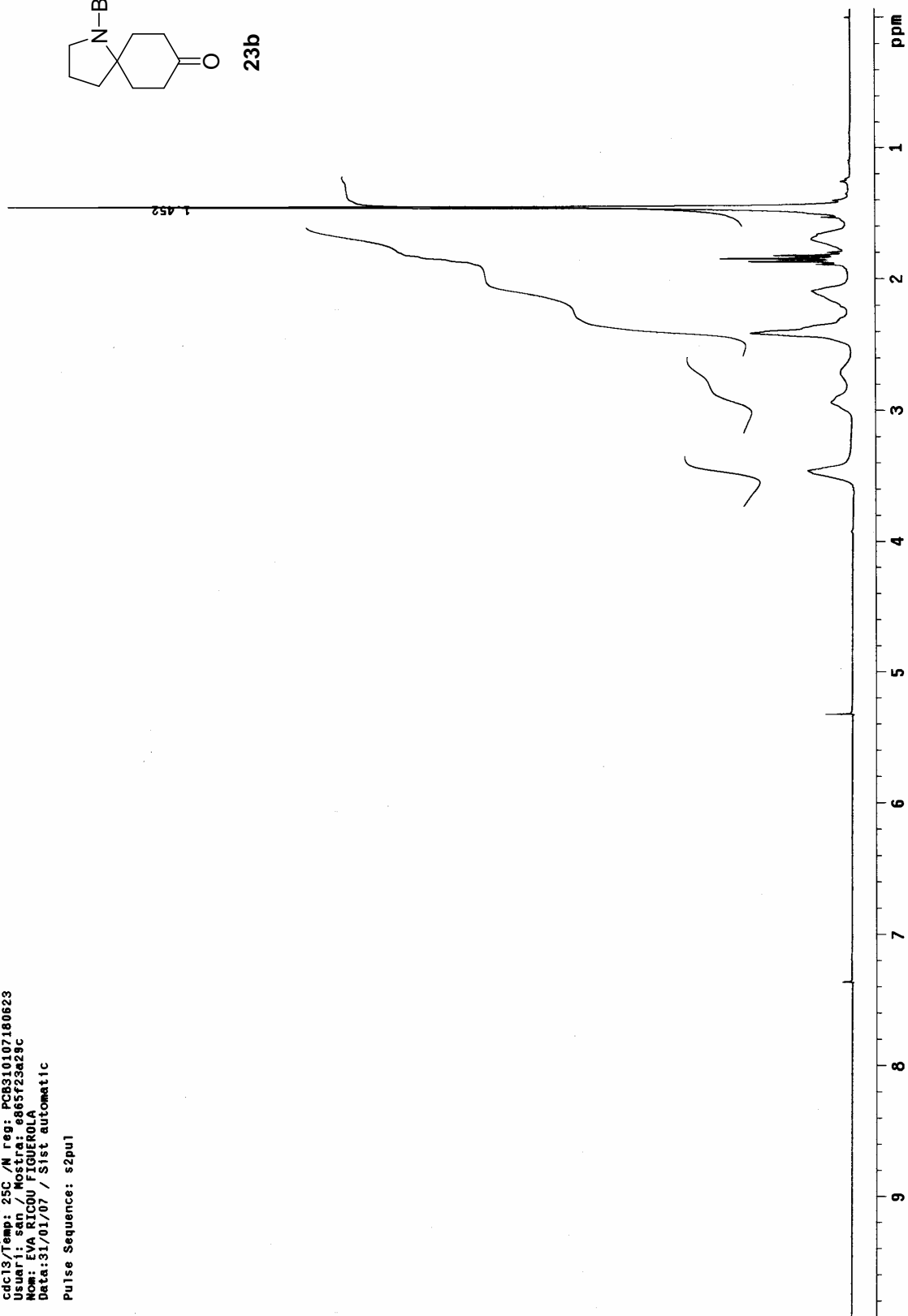
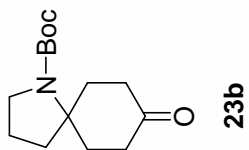


23a



1-tert-Butoxycarbonil-3-(N-metil-N-metoxycarbonil)amino-1-azaspiro[4.5]decan-8-ona

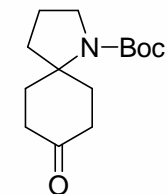
H1 / s2pu1 / Gemini-300A
Cdci3/Temp: 25C / N reg: FCBS10107180623
Usuari: sen / Mostra: e865f23a29c
Nom: EVA RICDU FIGUEROLA
Data:31/01/07 / Sist automatic
Pulse Sequence: s2pu1



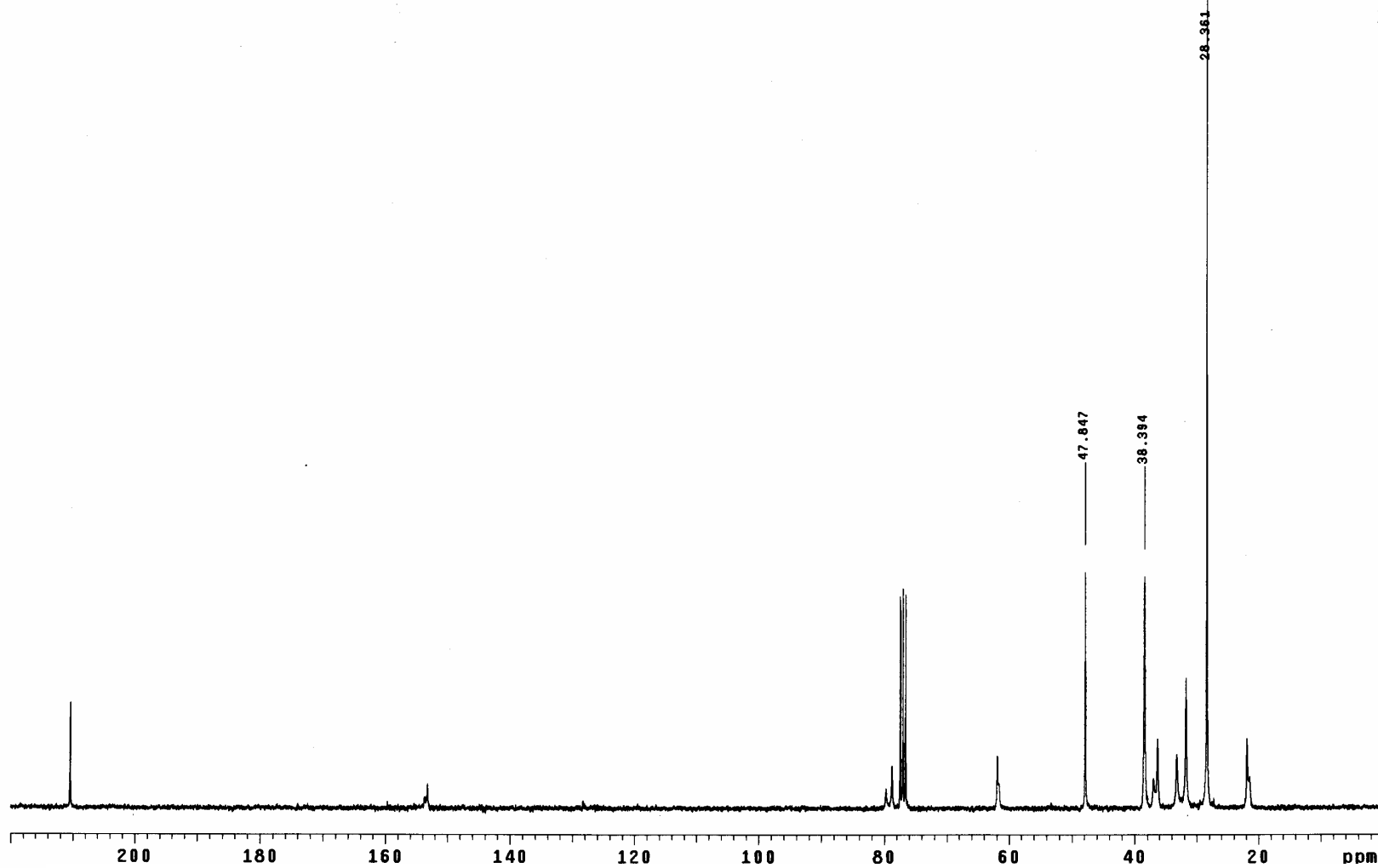
1-tert-Butoxycarbonyl-1-azaspiro[4.5]decan-8-one

C13 / s2pu1 / Gemini-300A
cdc13/Temp: 25C /M reg: PCB310107180623
Usuari: san / Mostra: e865f23a29c
Nom: EVA RICOU FIGUEROLA
Data:31/01/07 / Sist automatic

Pulse Sequence: s2pu1



23b

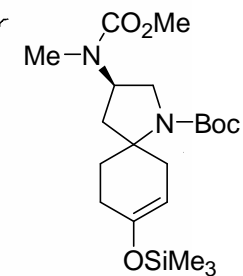
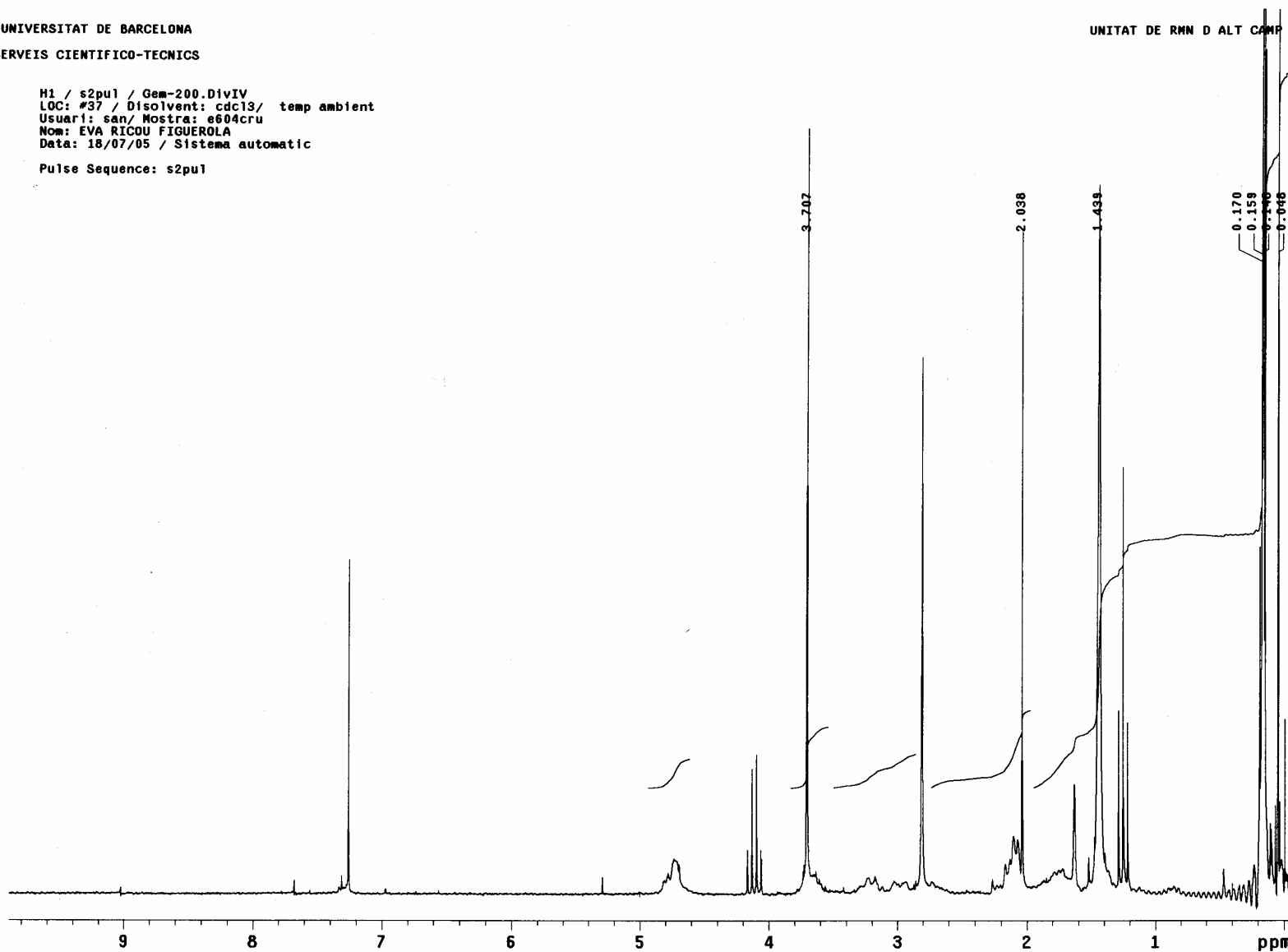


1-tert-Butoxycarbonyl-1-azaspiro[4.5]decan-8-one

UNIVERSITAT DE BARCELONA
SERVEIS CIENTIFICO-TECNICS

H1 / s2pu1 / Gem-200.DivIV
LOC: #37 / Disolvent: cdc13/ temp ambient
Usuari: san/ Mostra: e604cru
Nom: EVA RICDU FIGUEROLA
Data: 18/07/05 / Sistema automatic
Pulse Sequence: s2pu1

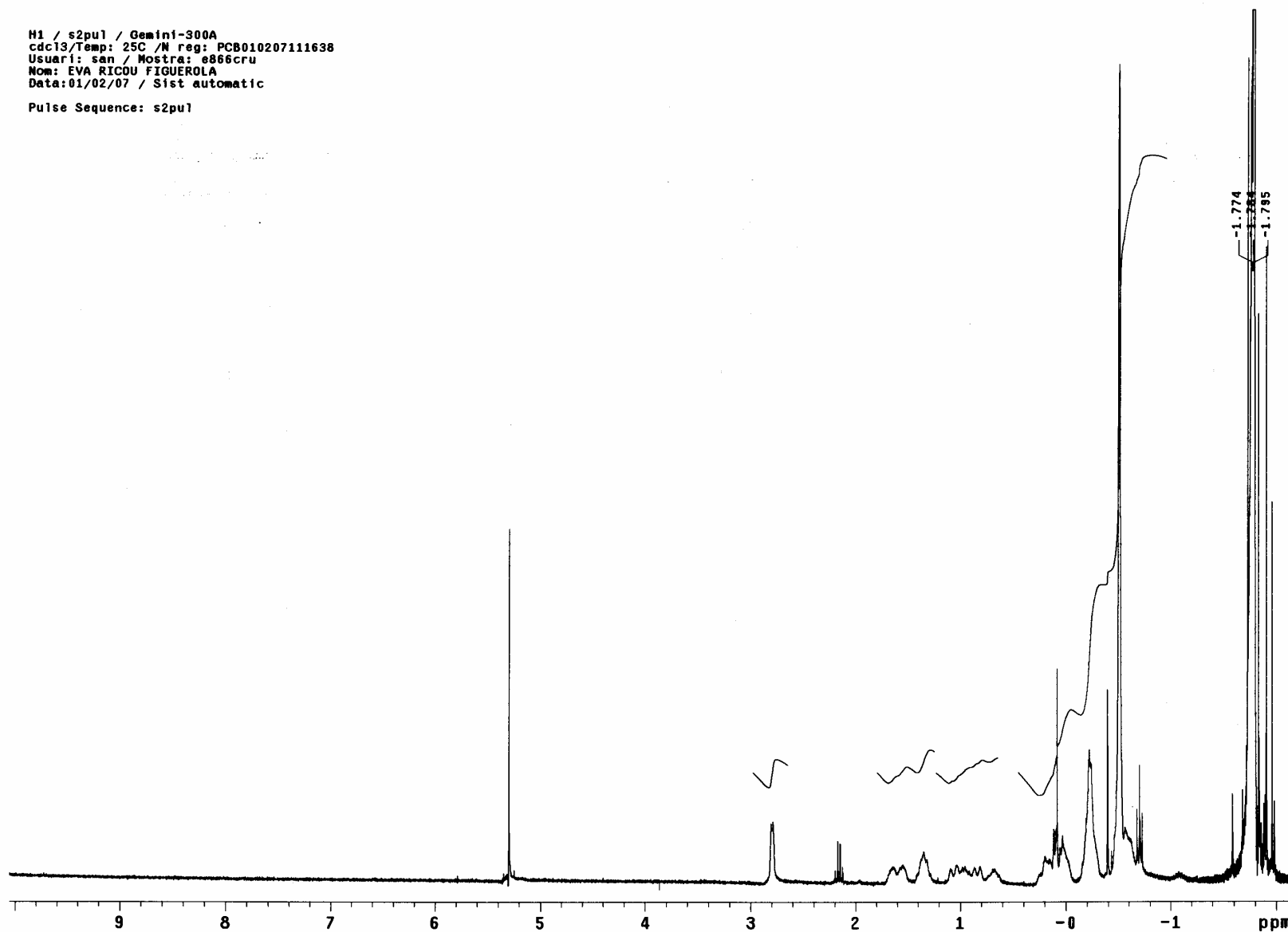
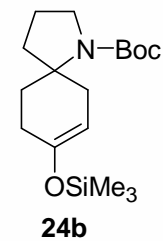
UNITAT DE RMN D ALT CAMP



24a

Trimetilsililenolèter de l'1-*tert*-Butoxicarbonil-3(*N*-metil-*N*-metoxicarbonil)amino-1-azaspiro[4.5]decan-8-ona

H1 / s2pu1 / Gemini-300A
cdcl3/Temp: 25C /N reg: PCB010207111638
Usuari: san / Mostra: 6866cru
Nom: EVA RICOU FIGUEROLA
Data:01/02/07 / Sist automatic
Pulse Sequence: s2pu1

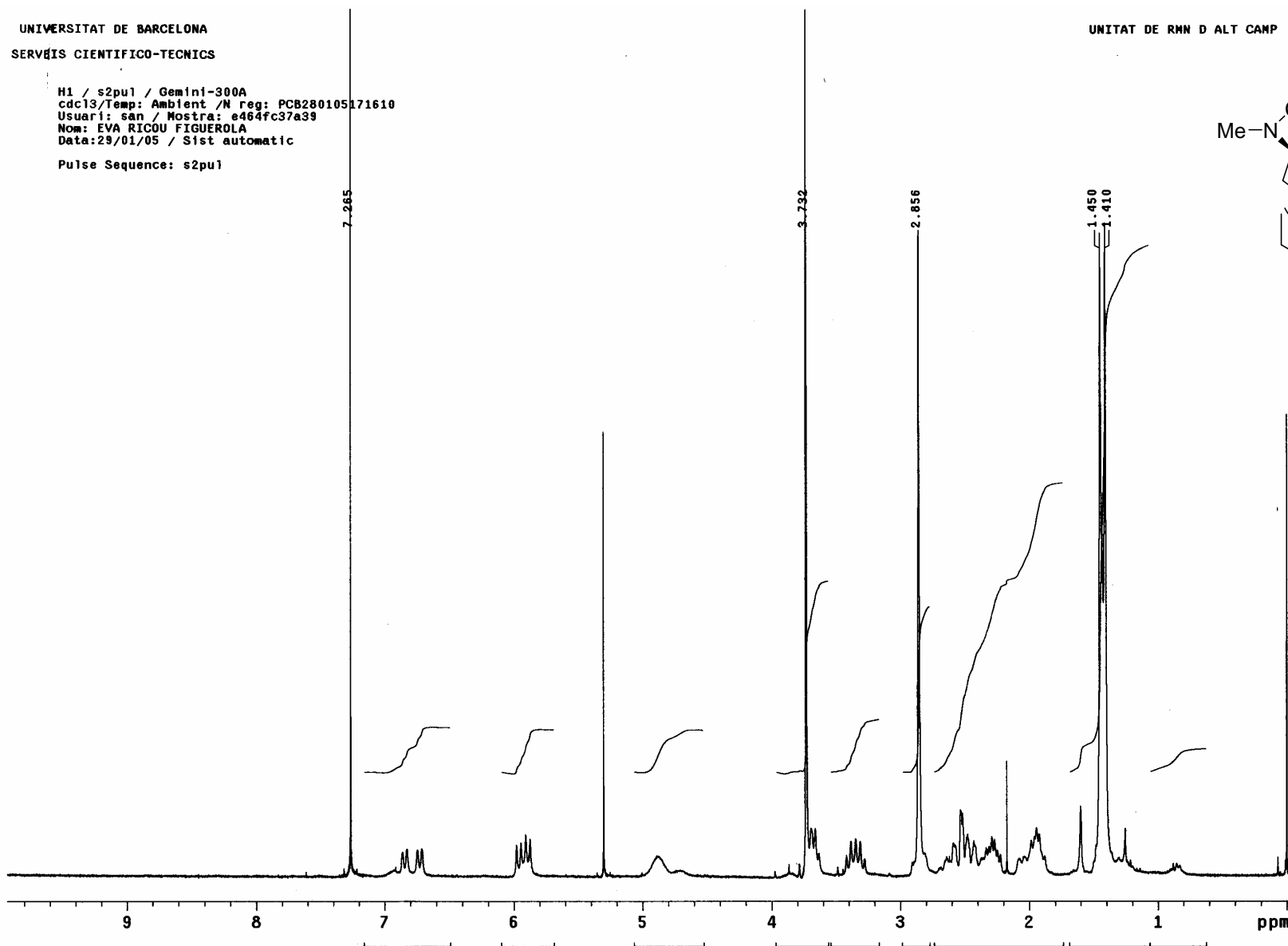
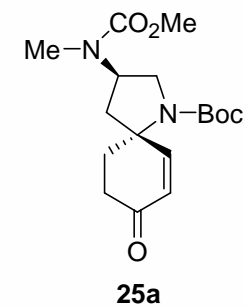


Trimetilsililenolèter de l'1-*tert*-Butoxicarbonil-1-azaspiro[4.5]decan-8-ona

UNIVERSITAT DE BARCELONA
SERVEIS CIENTIFICO-TECNICS

H1 / s2pu1 / Gemini-300A
cdc13/Temp: Ambient /N reg: PCB280105171610
Usuari: san / Mostra: e464fc37a39
Nom: EVA RICOU FIGUEROLA
Data: 29/01/05 / Sist automatic
Pulse Sequence: s2pu1

UNITAT DE RMN D ALT CAMP

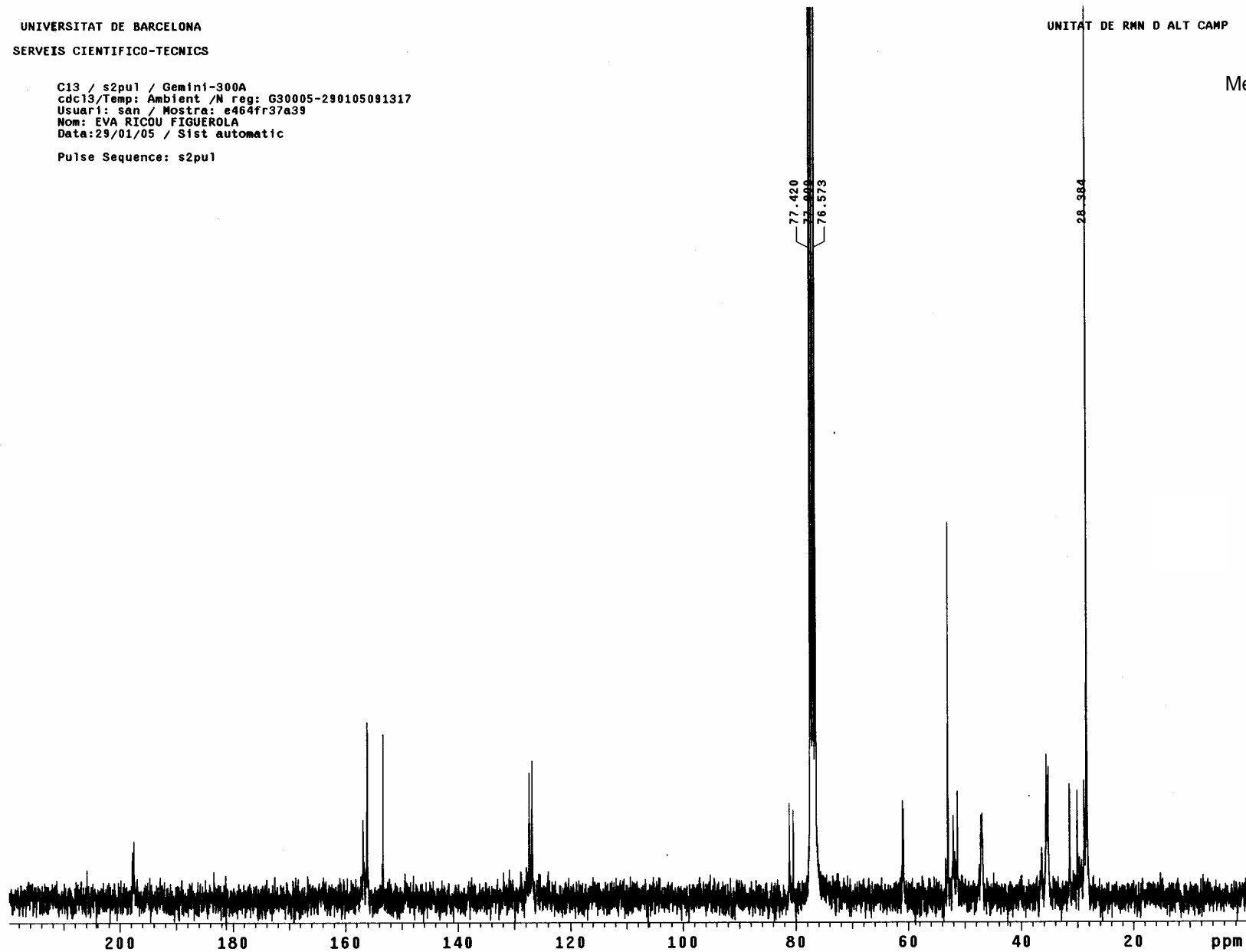
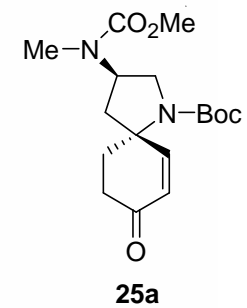


1-*tert*-Butoxycarbonil-3-(*N*-metil-*N*-metoxycarbonil)amino-1-azaspiro[4.5]decan-8-ona

UNIVERSITAT DE BARCELONA
SERVEIS CIENTIFICO-TECNICS

C13 / s2pu1 / Gemini-300A
cdc13/Temp: Ambient /N reg: G30005-290105091317
Usuari: san / Hostra: e464fr37a39
Nom: EVA RICOU FIGUEROLA
Data:29/01/05 / Sist automatic
Pulse Sequence: s2pu1

UNITAT DE RMN D ALT CAMP



1-*tert*-Butoxycarbonil-3-(*N*-metil-*N*-metoxycarbonil)amino-1-azaspiro[4.5]decan-8-ona

6.2.3. Preparació dels compostos 26-35

Studies in the FR901483 tricyclic skeleton synthesis and a new approach to the perhydropyrrolo[2,1-*b*]indole ring system

Faïza Diaba, Eva Ricou, Daniel Solé, Elisabet Teixidó, Nativitat Valls i Josep Bonjoch

Arkivoc **2007**, 4, 320-330.

Studies in the FR901483 tricyclic skeleton synthesis and a new approach to the perhydropyrrolo[2,1-*i*]indole ring system

Faïza Diaba, Eva Ricou, Daniel Solé, Elisabet Teixidó, Nativitat Valls, and Josep Bonjoch*

Laboratori de Química Orgànica, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona, Av. Joan XXIII s/n, 08028-Barcelona, Spain
E-mail: josep.bonjoch@ub.edu

Dedicated with admiration to Professor Joan Bosch on his 60th anniversary

Abstract

Palladium- and radical-mediated cyclizations from *N*-(2-bromoprop-2-enyl)-1-azaspiro[4.5]decanes were studied, leading to the formation of azatricyclic derivatives embodying 7,10a-methanopyrrolo[1,2-*a*]azocine or a pyrrolo[2,3-*i*]indole framework depending on the reaction conditions

Key words: Palladium, radical cyclization, Heck reaction, nitrogen heterocycles, spirane derivatives

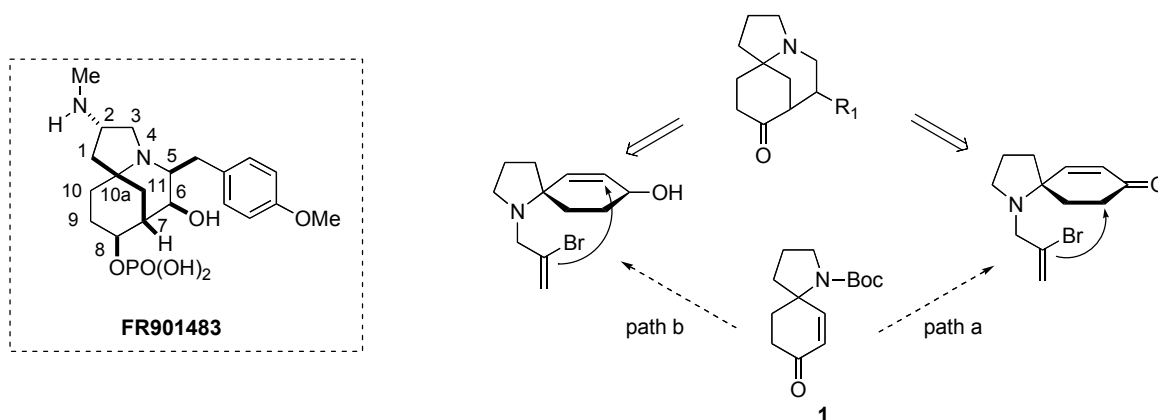
Introduction

The immunosuppressant FR901483 (Scheme 1) was isolated by a Fujisawa group in 1996,^{1,2} who determined the structure by X-ray crystallography and the absolute configuration was eventually assigned when Snider achieved the enantiocontrolled total synthesis in 1999.³ From a structural point of view, the most conspicuous feature of FR901483 is an azatricyclic ring system consisting of the combined morphan and indolizine nuclei sharing the piperidine ring.

In recent years several groups have succeeded in synthesizing the FR901483.³⁻⁸ Four of them (Snider,³ Sorensen,⁴ Ciufolini,⁵ and Brummond⁶) achieved the enantioselective synthesis of the natural enantiomer, while Funk's⁷ and Fukuyama's⁸ syntheses were developed in the racemic series. In all reported routes, a functionalized 1-azaspiro[4.5]decan-8-one was used as an intermediate to build the azatricyclic core of the target, using an aldol process whose regioselectivity is sensitive to the substitution pattern and reaction conditions.

With the aim of approaching the FR901483 framework¹⁰ through a regioselective ring closure from an azaspiro[4.5]decan-8-one, we decided to prepare the azaspiranic enone **1** with the idea of forming the bridge either on the carbonyl α' position, the double bond acting as a blocking group (path a) or on the double bond, after reduction of the enone group, (path b) (Scheme 1). In the

former case we would explore our Pd(0)-catalyzed intramolecular coupling of amino-tethered vinyl halides and ketone enolates¹¹ as the methodology for the synthesis of the target nitrogen heterocycle using an enone as the substrate. Path b, on the other hand, would lead to a reversed regioselectivity, enabling us to study the feasibility of a radical cyclization either through a direct 6-*endo* or 5-*exo* process followed by a rearrangement of the initially-formed homoallyl radical, via a reversible 3-*exo-trig* cyclization, to give the corresponding six-membered ring.¹²

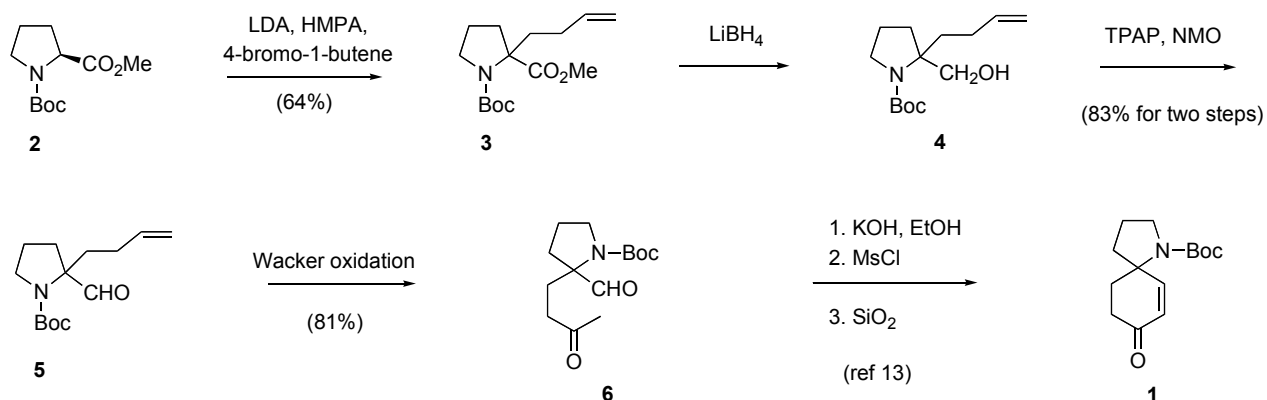


Scheme 1

Results and Discussion

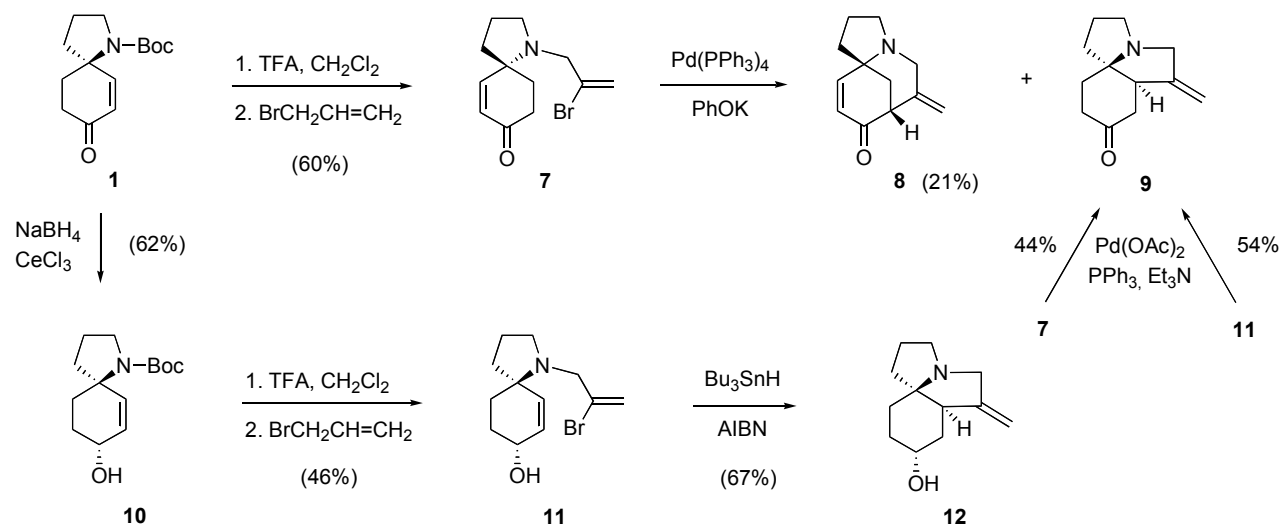
To access the tricyclic skeleton of FR901483 through the proposed methodology we required a cyclization precursor embodying the 1-azaspiro[4.5]dec-6-en-8-one framework (i.e. **1**). Although we have recently described an approach to obtain compounds of this type in their enantiopure form,¹³ for this study we prepared compound **1** in its racemic form. Our protocol to assemble this azabicyclic system was inspired by Kawahara and Nagumo's procedure¹⁴ for preparing spiro lactams from proline derivatives, based on the alkylation of a proline derivative followed by some functional group interconversion steps and a final aldol cyclization step.

The synthesis (Scheme 2) starts with the alkylation of the L-proline derivative **2** with 4-bromo-1-butene using 1.15 eq of LDA to afford racemic **3** (64%).¹⁵ The synthetic sequence **3** \rightarrow **6** involves conversion of ester **3** to aldehyde **5** through a reduction-oxidation process, followed by Wacker oxidation of the terminal alkene to give the keto aldehyde **6**. Aldol condensation and successive elimination process in the ketol intermediate gave cyclohexenone **1**, in accordance with the recently reported protocol.¹³



Scheme 2. Synthesis of the azaspiranic intermediate **1**.

Removal of the Boc group and alkylation of the secondary amine with 2,3-dibromopropene provided the aminotethered ketone vinyl halide **7**, which was submitted to the Pd promoted cyclization in presence of KOPh^{11c} (Scheme 3). Treatment of vinyl halide **7** with 0.2 equiv of $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ and 2.5 equiv of KOPh in refluxing THF gave a mixture of tricyclic enone **8** (21% yield) and tricyclic ketone **9** (12%). It became clear from this result that the use of a base to form the enolate does not allow the regiocontrol in the cyclization step, since the vinylpalladium intermediate species reacted with both the enolate and enone double bonds.¹⁶ In the latter case the reaction evolved through a Heck reductive process. The two compounds formed were separated and their structure elucidated by 2D NMR spectra (see Table 1). Compound **9** was obtained in better yield (44%) when the same precursor **7** was subjected to a classical Heck reaction conditions [$\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 , Et_3N]. Operating from the vinyl bromide **11** the yield increased to 54 %.



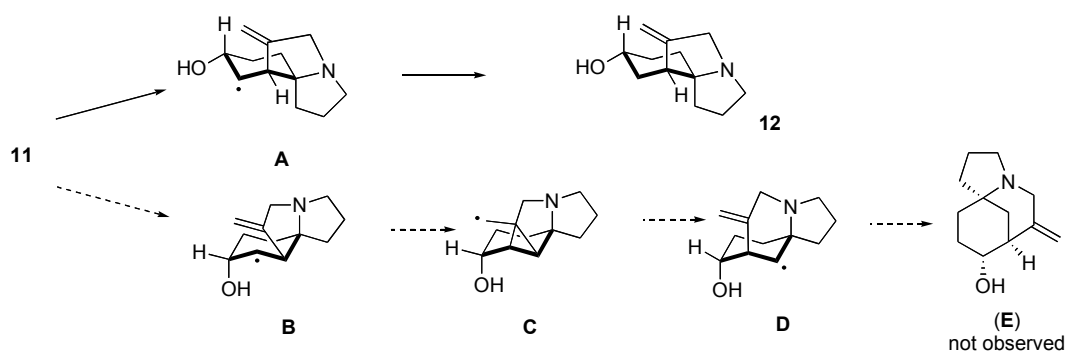
Scheme 3. Palladium- and tributylstannane-promoted cyclization of vinyl bromides **7** and **11**.

Although this ring-forming reaction led to the azatricyclic compound **8** and constitutes a novel approach to the heterocyclic system found in FR901483, the low regioselectivity (2 to 1) together with the poor yield in the synthesis of the bridged azatricyclic compound, via the intramolecular palladium-catalyzed enolate-driven cross coupling between the vinyl halide and the enone, induced us to discard this approach. Thus we turned our attention to Path b using the same azaspiranic intermediate **1**.

As we mentioned before, we were curious to see if a radical process from vinyl bromide **11** through a homoallyl-cyclopropylmethyl radical could be an entry to the FR901483 framework. Reduction of enone **1** with NaBH₄/CeCl₃ stereoselectively gave the allylic alcohol **10**, which after deprotection and alkylation with 2,3-dibromopropene provided the radical precursor **11**. Subjection of the vinyl bromide **11** to standard tin hydride conditions promoted only the 5-*exo* radical cyclization to give **12**, no bridged product **E** being observed (Scheme 4).

The course of the reaction may be influenced by steric factors. Indeed, the vinyl radical initially formed from the conformationally mobile **11** could lead to two conformationally different homoallyl radicals (**A** and **B**), but only homoallyl radical **B** could evolve to afford the cyclopropylmethyl radical (**B** \rightarrow **C** process) required for the formation of the six-membered ring intermediate **D**, from which **E** could be obtained.

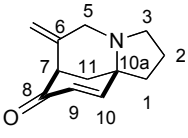
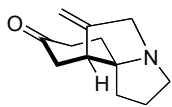
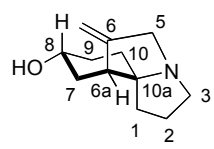
Considering that the only conformation detected for compound **12** was that corresponding to a trans-diequatorial conformational relationship between the hydroxyl group and the nitrogen atom, as suggested by the NMR experiments (Table 1), we assumed the same conformation for its radical precursor **A**. This may suggest that one of the reasons for the non-formation of compound **E** is the inaccessibility of the correct chair conformation **B** in the first radical formed. In turn, the lack of reactivity in the homoallyl radical **A** to the corresponding rearranged radical is due to steric reasons, as the conformation depicted in Scheme 4 shows, and to the fact that a conformational change to **B** is not available in the time-scale of the radical processes.



Scheme 4

Table 1 shows the NMR data of the three azatricyclic compounds reported here. Comparison of the NMR values of protons and carbons in the C(3)-C(5)-C(10a) domain reveals significant differences (Table 1). Most notably, the spirane carbon C-10a of the bridged compound **8** resonates at δ 58.3, whereas that of fused compounds **9** and **12** appears at δ 71.6.

Table 1. NMR data of azatricyclic compounds **8**, **9**, and **12**

						
	8		9		12	
	δ_C	δ_H	δ_C	δ_H	δ_C	δ_H
1	35.6	1.75 (m)/1.94 (m)	37.8	1.85-2.05 (m)	35.0	1.78-1.95 (m)
2	20.6	1.93-2.12 (m)	24.8	1.85-2.05 (m)	25.1	1.90-2.07 (m)
3	50.2	2.48 (td, 8.8, 6.4) 3.03 (td, 9.2, 3.6)	54.9	2.76(m) 3.17 (m)	55.5	2.61 (td, 9.6, 6.8) 3.24 (td, 9.6, 2.8)
5	51.7	3.16 (brd, 13.6) 3.46 (d, 13.6)	58.7	3.34 (d, 14.4) 3.80 (d, 14.4)	56.7	3.39 (dd, 15.6, 1.6) 3.79 (brd, 15.6)
6	140.1		151.6		152.1	
6a	---		47.0	2.77 (brs)	46.3	2.53 (brs)
7	53.3	3.24 (t, 2.6)	40.0	2.57 (dd, 16, 6.4) 2.64 (dd, 16, 4.8)	32.4	1.48-1.62 (m) 2.28 (ddt, 13.6, 4.4, 2.8)
8	198.2		211.4		65.9	3.76 (tt, 10.8, 4.4)
9	130.6	6.24 (dd, 10.4, 1.6)	37.0	2.24 (ddd, 17.2, 9.2, 4.8)	33.6	1.29 (tdd, 12.3, 10.8, 4.4)
				2.39 (ddd, 17.2, 8.4, 4.4)		1.81-1.92 (m)
10	148.6	6.57 (dd, 10.4, 2.0)	34.3	1.80 (ddd, 13.6, 8.4, 4.8) 1.85-2.05 (m)	33.5	1.47 -1.57 (m)
10a	58.3		71.6		71.6	
11	38.5	1.82 (ddd, 12.4, 3, 2) 2.37 (dd, 12.4, 3.2)		---		---
=CH ₂	113.0	4.93 (brs) 5.02 (brs)	105.9	4.86 (brd, 1.6) 5.00 (brd, 1.6)	104.1	4.93 (q, 2.4) 4.97 (dt, 2.8, 2.0)

¹H and ¹³C NMR spectra were recorded in CDCl₃ at 400 MHz and 100 MHz, respectively. Assignments were aided by gCOSY, gHSQC, and gHMBC spectra.

The relative configuration of **12** was inferred from the pattern of the two methine proton coupling constants of the stereogenic carbons at C-6a and C-8.

In summary, although the attempts to introduce a regioselective formation of the FR901483 azatricyclic framework have not been very fruitful, the easy formation of the tricyclic system of perhydropyrrolo[2,1-*i*]indole¹⁷ could be useful in the development of new synthetic routes to cylindricine¹⁸ and lepadiformine alkaloids¹⁹ embodying the related azatricyclic framework of perhydropyrrolo[2,1-*j*]quinoline.

Experimental Section

General Procedures. ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded in CDCl₃ solution. Chemical shifts are reported as δ values (ppm) relative to internal Me₄Si. Infrared spectra were recorded on a Nicolet 205 FT-IR spectrophotometer. TLC was performed on SiO₂ (silica gel 60 F₂₅₄, Merck) or on Al₂O₃ (aluminium oxide 60 F254, Merck). The spots were located by UV light, a 1% KMnO₄ aqueous solution or a 1.5% K₂PtCl₆ aqueous solution. Unless otherwise noted chromatography refers to flash chromatography and was achieved on SiO₂ (silica gel 60, SDS, 230–400 mesh). All reactions were carried out under an argon atmosphere with dry, freshly distilled solvents and under anhydrous conditions. Drying of the organic extracts during the work-up of reactions was performed over anhydrous Na₂SO₄.

***tert*-Butyl 2-methyl 2-(But-3-enyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate (3).** To a solution of diisopropylamine (4.21 mL, 30.1 mmol) in THF (100 mL) was added at -78 °C *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 20 mL, 32.1 mmol) dropwise and the mixture was stirred at this temperature for 10 min. A solution of **2** (5.94 g, 25.9 mmol) and HMPA (20 mL, 129.6 mmol) in THF (30 mL) was added via cannula and stirring was continued for a further 30 min. 4-bromo-1-butene (7.2 g, 51.8 mmol) was added dropwise at -78 °C and the mixture was allowed to reach rt while stirring overnight. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous NH₄Cl (50 mL) and extracted with ether (3×50 mL). The combined organic extracts were washed with brine (3×50 mL), dried, concentrated and purified by chromatography (hexane/EtOAc 4:1 to 1:1) yielding **3** as a viscous colorless oil (4.7 g, 64%). IR (neat) 3077, 2975, 2878, 1742, 1700, 1641 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) 1.41 and 1.45 (2s, 9H, CH₃), 1.70-2.50 (m, 8H), 3.41 (m, 1H, H-5), 3.70 (m, 1H, H-5), 3.70 (s, 3H, CH₃O), 4.82-5.12 (m, 2H, =CH₂), 5.81 (m, 1H, =CH); ¹³C NMR (CDCl₃, 50.3 MHz) 22.6 and 23.2 (CH₂), 27.9 (CH₂), 28.2 and 28.3 (CH₃), 33.3 and 34.3 (CH₂), 36.1 and 37.3 (CH₂), 48.4 (CH₂N), 52.0 (CH₃O), 67.2 and 67.7 (C-2), 79.3 and 79.8 (C), 114.2 and 114.4 (=CH₂), 138.0 and 138.3 (=CH), 153.6 and 153.8 (CO), 175.1 (CO). Anal. Calcd for C₁₅H₂₅NO₄·1/4H₂O: C 62.59, H 8.93, N 4.87; found C 62.65, H 8.69, N 4.83.

***tert*-Butyl 2-(But-3-enyl)-2-hydroxymethylpyrrolidine-1-carboxylate (4).** To a solution of **3** (4.17 g, 14.7 mmol) in toluene (100 mL) at -78 °C was added dropwise a solution of DIBAL (1 M in CH₂Cl₂, 56.43 mL, 56.43 mmol). After being stirred at rt overnight, the reaction mixture was quenched with water (5 mL), filtered on a celite pad, dried and concentrated to yield alcohol **4** (3.5 g, 93%) pure enough to be used in the next step without further purification. An analytical

sample was obtained by chromatography (hexane/EtOAc 9:1) as a viscous colorless oil. IR (neat) 3400, 3076, 2974, 2877, 1692, 1667 cm^{-1} , ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) 1.46 (s, 9H, CH_3), 1.65-2.38 (m, 8H), 3.23-3.55 (m, 2H, CH_2N), 3.65 (d, 2H, $J = 5.4$ Hz, CH_2OH), 4.85-5.15 (m, 2H, $=\text{CH}_2$), 5.36 (t, 1H, $J = 5.4$ Hz, OH), 5.82 (m, 1H, $=\text{CH}$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50.3 MHz) 22.0 (CH_2), 28.4 (CH_3), 28.8 (CH_2), 31.7 (CH_2), 34.0 and 34.7 (CH_2), 48.7 and 49.3 (CH_2N), 67.3 (C-2), 67.6 and 69.1 (CH_2OH), 79.9 (C), 114.2 ($=\text{CH}_2$), 138.4 ($=\text{CH}$), 155.9 (CO). Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_3$: C 65.85, H 9.87, N 5.49; found: C 65.93, H 9.91, N 5.43.

tert-Butyl 2-(But-3-enyl)-2-formylpyrrolidine-1-carboxylate (5). To a solution of alcohol **4** (1.08 g, 4.24 mmol) in CH_2Cl_2 (80 mL) were added successively 4 Å molecular sieves (4.6 g), NMO (0.77 g, 6.37 mmol) and TPAP (0.077 g, 0.21 mmol) and the mixture was stirred at rt for 5 h. The reaction mixture was diluted with ether, filtered on florisil and concentrated yielding aldehyde **5** (0.95 g, 89%) as a viscous colorless oil. IR (neat) 3077, 2976, 2932, 2881, 2804, 2702, 1736, 1691, 1641 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) 1.42 and 1.46 (2s, 9H, CH_3), 1.70-2.20 (m, 8H), 3.32-3.80 (m, 2H, CH_2N), 4.90-5.15 (m, 2H, $=\text{CH}_2$), 5.82 (m, 1H, $=\text{CH}$), 9.41 and 9.51 (2s, 1H, CHO); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50.3 MHz) 22.9 and 23.6 (CH_2), 28.0 (CH_2), 28.2 and 28.4 (CH_3), 31.3 and 31.9 (CH_2), 32.6 and 33.8 (CH_2), 48.2 and 48.3 (CH_2N), 70.6 and 70.9 (C-2), 80.0 and 80.9 (C), 114.5 and 114.7 ($=\text{CH}_2$), 137.8 and 138.1 ($=\text{CH}$), 153.3 (CO), 199.5 and 200.1 (CO). Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_3$: C 66.37, H 9.15, N 5.53; found: C 66.32, H 9.24, N 5.47.

tert-Butyl 2-Formyl-2-(3-oxobutyl)pyrrolidine-1-carboxylate (6). A mixture of CuCl (0.29 g, 2.9 mmol), PdCl₂ (0.138 g, 0.78 mmol), water (1 mL) and DMF (15 mL) was stirred at rt and under an oxygen atmosphere for 1 h. To the resulting mixture was added a solution of aldehyde **5** (0.70 g, 2.8 mmol) in DMF (15 mL) and stirring at rt under oxygen was prolonged for a further 5 h. The mixture was quenched by the addition of saturated aqueous NaHCO₃ (10 mL), saturated aqueous NH₄Cl (10 mL) and extracted with ether/hexane (1:1 300 mL). The organics were washed with brine, dried and concentrated to yield keto aldehyde **6** (0.6 g, 81%) pure enough to be used in the next step without further purification. An analytical sample was obtained by chromatography (hexane/AcOEt 9:1). The NMR data of **6** coincide with those reported for this compound when it was synthesized in an enantiopure form using another methodology.¹³

tert-Butyl 8-Oxo-1-azaspiro[4.5]dec-6-ene-1-carboxylate (1) was prepared from **6** following our previously reported procedure.¹³

1-(2-Bromoprop-2-enyl)-1-azaspiro[4.5]dec-6-en-8-one (7). A mixture of **1** (0.23 g, 0.92 mmol) and TFA (2.87 mL, 37.2 mmol) in CH_2Cl_2 (9 mL) was stirred at rt for 2 h prior to solvent evaporation. The residue was taken up in 10 mL of CH_3CN and 2,3-dibromopropene (0.16 mL, 1.40 mmol), K₂CO₃ (0.39 g, 2.79 mmol) and LiI (0.013 g, 0.09 mmol) were added. The resulting mixture was heated overnight at 60 °C, quenched with water (5 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (5×25 mL). The organic extracts were dried, concentrated and the residue purified by chromatography (CH_2Cl_2) to give pure compound **7** as a viscous yellowish oil (0.147 g, 60%). IR (neat) 2948, 2809, 1681, 1630 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) 1.80-2.16 (m, 6H), 2.40-2.59 (m, 2H), 2.82 and 2.95 (2m, 2H, H-2), 3.30 (d, 1H, $J = 15$ Hz, CH_2N), 3.35 (d, 1H, $J = 15.3$ Hz,

CH₂N), 5.52 (brs, 1H, =CH₂), 5.88 (brs, 1H, =CH₂), 5.98 (dd, 1H, *J* = 10.2, 0.6 Hz, H-7), 6.80 (dd, 1H, *J* = 10.2, 1.8 Hz, H-6); ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) 22.0 (C-3), 29.7 (CH₂), 34.8 (CH₂), 35.8 (CH₂), 50.5 (C-2), 57.8 (CH₂N), 63.5 (C-5), 117.0 (=CH₂), 129.6 (C-7), 132.6 (C-Br), 156.4 (C-6), 199.0 (C=O). Anal. Calcd for C₁₂H₁₆BrNO: C 53.35, H 5.97, N 5.18; found: C 53.73, H 6.21, N 4.44.

6-Methylene-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H,10aH-7,10a-methanopyrrolo[1,2-a]azocin-8-one (8).

To a solution of **7** (35 mg, 0.13 mmol) in THF (5 mL) were added phenol (37 mg, 0.39 mmol), *t*-BuOK solution (1 M in butanol, 0.32 mL, 0.32 mmol) and Pd(PPh₃)₄ (30 mg, 0.026 mmol). The resulting mixture was refluxed overnight, then diluted with CH₂Cl₂ (25 mL) and washed with saturated aqueous NaHCO₃, aqueous NaOH (2M) and brine. The organics were dried, concentrated and the residue purified by chromatography on Al₂O₃ (activity II-III, 70-230 mesh) eluting from hexane to 7:3 hexane/EtOAc to give **8** (5.1 mg, 21%) followed by **9** (3 mg, 12%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 1.75 (m, 1H, H-1), 1.82 (ddd, 1H, *J* = 12.4, 3, 2 Hz, H-11eq), 1.93-2.12 (m, 2H, CH₂-2), 1.94 (m, 1H, H-1), 2.37 (dd, 1H, *J* = 12.4, 3.2 Hz, H-11ax), 2.48 (td, 1H, *J* = 8.8, 6.4 Hz, H-3), 3.03 (td, 1H, *J* = 9.2, 3.6 Hz, H-3), 3.16 (brd, 1H, *J* = 13.6 Hz, H-5), 3.24 (t, 1H, *J* = 2.6 Hz, H-7), 3.46 (d, 1H, *J* = 13.6 Hz, H-5), 4.93 (brs, 1H, =CH₂), 5.02 (brs, 1H, =CH₂), 6.24 (dd, 1H, *J* = 10.4, 1.6 Hz, H-9), 6.57 (dd, 1H, *J* = 10.4, 2 Hz, H-10); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 20.6 (C-2), 35.6 (C-1), 38.5 (C-11), 50.2 (C-3), 51.7 (C-5), 53.3 (C-7), 58.3 (C-10a), 113.0 (H₂C=), 130.6 (C-9), 140.1 (C-6), 148.6 (C-10), 198.2 (CO). HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₂H₁₆NO 190.1226 [M+H]⁺; found 190.1222. For analytical data of **9**, see below.

(6aRS,10aRS)-6-Methylene-2,3,5,6,6a,7,9,10-octahydro-1H-pyrrolo[2,1-*i*]indol-8-one (9).

From 7. Palladium acetate (43 mg, 0.19 mmol) was added to a solution of **7** (51 mg, 0.19 mmol), PPh₃ (0.22 g, 0.83 mmol) and Et₃N (0.2 mL, 1.43 mmol) in CH₃CN (5 mL) and the mixture was refluxed for 4 h. Saturated aqueous Na₂CO₃ was added and the mixture extracted with CHCl₃ (5×25 mL). The combined organic extracts were dried, concentrated and purified by chromatography (CH₂Cl₂ to 5% MeOH in CH₂Cl₂) to give pure **9** (16 mg, 44%). IR (neat): 2949, 2866, 1717, 1666 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 1.80 (ddd, 1H, *J* = 13.6, 8.4, 4.8 Hz, H-10), 1.85-2.05 (m, 5H), 2.24 (ddd, 1H, *J* = 17.2, 9.2, 4.8 Hz, H-9), 2.39 (ddd, 1H, *J* = 17.2, 8.4, 4.4 Hz, H-9), 2.57 (dd, 1H, *J* = 16.0, 6.4 Hz, H-7), 2.64 (dd, 1H, *J* = 16.0, 4.8 Hz, H-7), 2.76 (m, 1H, H-3), 2.77 (brs, 1H, H-6a), 3.17 (m, 1H, H-3), 3.34 (d, 1H, *J* = 14.4 Hz, H-5), 3.80 (d, 1H, *J* = 14 Hz, H-5), 4.86 (brd, 1H, *J* = 1.6 Hz, H₂C=), 5.00 (brd, 1H, *J* = 1.6 Hz, =CH₂); ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) 24.8 (C-2), 34.3 (C-10), 37.0 (C-9), 37.8 (C-1), 40.0 (C-7), 47.0 (C-6a), 54.9 (C-3), 58.7 (C-5), 71.6 (C-10a), 105.9 (H₂C=), 151.6 (C-6), 211.4 (CO). HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₂H₁₈NO 192.1383 [M+H]⁺; found 192.1377.

From 11. Operating as above from **11** (26 mg, 0.095 mmol), Pd(OAc)₂ (6 mg, 0.029 mmol), PPh₃ (16 mg, 0.062 mmol) and Et₃N as solvent (4.3 mL). After 1.5 h of reflux **9** was isolated (9.8 mg, 54%).

tert-Butyl (5RS,8RS)-8-Hydroxy-1-azaspiro[4.5]dec-6-ene-1-carboxylate (10). To a solution of enone **1** (100 mg, 0.40 mmol) in THF (10 mL) at 0 °C was added CeCl₃ (125 mg, 0.5 mmol) and the mixture was stirred for 5 min. NaBH₄ (20 mg, 0.5 mmol) was added and stirring was

continued for 5 min at 0 °C and 10 min at rt. The reaction mixture was evaporated to dryness, water (10 mL) was added and the mixture extracted with CHCl₃. The combined organic extracts were dried and concentrated. After chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 99.5:0.5) **10** (63 mg, 62%) was obtained as a viscous colorless oil. IR (neat) 3416, 2972, 2870, 1683 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 1.42 and 1.43 (2s, 9H, CH₃), 1.46-1.67 (m, 2H), 1.77 (m, 3H), 1.98 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.21 and 2.41 (2t, 1H, *J* = 13.6 Hz), 3.35 (m, 1H, H-2), 3.49 and 3.56 (2m, 1H, H-2), 4.26 and 4.44 (2brs, 1H, H-8), 5.45 and 5.53 (2d, 1H, *J* = 10 Hz, H-7), 5.63 and 5.72 (2d, 1H, *J* = 10 Hz, H-6); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 22.2 and 22.7 (C-3), 28.4 and 28.6 (CH₃), 30.8 (C-10), 32.0 and 32.3 (C-9), 38.6 and 39.5 (C-4), 47.5 and 47.8 (C-2), 61.9 and 62.0 (C-5), 67.0 and 67.4 (C-8), 79.0 and 79.4 (C), 130.3 and 130.7 (C-6), 136.0 and 135.5 (C-7), 153.2 (CO). HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₄H₂₃NNaO₃ 276.1570 [M+Na]⁺; found 276.1565.

(5*RS*,8*RS*)-1-(2-Bromoprop-2-enyl)-1-azaspiro[4.5]dec-6-en-8-ol (11). Operating as in the preparation of **7**, from allylic alcohol **10** (0.273 g, 1.08 mmol), TFA (3.35 mL, 40.1 mmol) and CH₂Cl₂ (10 mL). The mixture was concentrated and the residue was treated with 2,3-dibromopropene (0.186 mL, 1.62 mmol), K₂CO₃ (0.3 g, 2.16 mmol) and LiI (0.015 g, 0.108 mmol) in CH₃CN (10 mL). After chromatography (CH₂Cl₂-CH₂Cl₂/MeOH 98:2) pure **11** (0.134 g, 46%) was isolated as a viscous yellowish oil: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 1.10-1.64 (m, 3H), 1.71-1.90 (m, 4H), 2.11 (m, 1H), 2.77 and 2.84 (2m, 2H, CH₂-2), 3.20 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz, CH₂N), 3.26 (d, 1H, *J* = 15.2 Hz, CH₂N), 4.23 (m, 1H, H-8), 5.48 (brs, 1H, =CH₂), 5.53 (d, 1H, *J* = 10 Hz, H-6), 5.77 (dt, 1H, *J* = 10, 1.6 Hz, H-7), 5.88 (brs, 1H, =CH₂); ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) 21.8 (C-3), 28.5 (C-10), 31.6 (C-9), 37.8 (C-4), 50.5 (C-2), 57.7 (CH₂N), 63.5 (C-5), 67.3 (C-8), 116.3 (H₂C=), 133.0 (C-6), 133.3 (C-Br), 134.8 (C-7). Anal. Calcd for C₁₂H₁₈BrNO: C 52.95, H 6.67, N 5.15; found: C 52.58, H 6.65, N 4.91.

(6*ARS*,8*RS*,10*ARS*)-6-Methylene-2,3,6,6a,7,8,9,10-octahydro-1*H*,5*H*-pyrrolo[2,1-*i*]indol-8-ol (12). A mixture of **11** (21 mg, 0.077 mmol), Bu₃SnH (0.034 mL, 0.123 mmol) and catalytic amount of AIBN (3 mg, 0.018 mmol) in benzene (15 mL) was refluxed for 4 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue purified by chromatography (CH₂Cl₂ to CH₂Cl₂/MeOH 97:3 saturated with NH₃) to provide pure **12** as a white solid (10 mg, 67%): mp 108-109 °C (CH₂Cl₂/hexane). IR (NaCl, neat) 3358, 3068, 2926, 2855, 1663 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 1.29 (tdd, 1H, *J* = 12.3, 10.8, 4.4 Hz, H-9ax), 1.45-1.57 (m, 2H, CH₂-10), 1.48-1.62 (m, 1H, H-7ax), 1.78-1.95 (m, 2H, CH₂-1), 1.81-1.92 (m, 1H, H-9eq), 1.90-2.07 (m, 2H, CH₂-2), 2.28 (ddt, 1H, *J* = 13.6, 4.4, 2.8 Hz, H-7eq), 2.53 (brs, 1H, H-6a), 2.61 (td, 1H, *J* = 9.6, 6.8 Hz, H-3), 3.24 (td, 1H, *J* = 9.6, 2.8 Hz, H-3), 3.39 (dd, 1H, *J* = 15.6, 1.6 Hz, H-5), 3.76 (tt, 1H, *J* = 10.8, 4.4 Hz, H-8ax), 3.79 (brd, 1H, *J* = 15.6 Hz, H-5), 4.93 (q, 1H, *J* = 2.4 Hz, =CH₂), 4.97 (dt, 1H, *J* = 2.8, 2 Hz, =CH₂); ¹³C NMR (CDCl₃, 50.3 MHz) 25.1 (C-2), 32.4 (C-7), 33.5 (C-10), 33.6 (C-9), 35.0 (C-1), 46.3 (C-6a), 55.5 (C-3), 56.7 (C-5), 65.9 (C-8), 71.6 (C-10a), 104.1 (=CH₂), 152.1 (C-6). HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₂H₂₀NO 194.1539 [M+H]⁺; found 194.1538.

Acknowledgements

This research was supported by the Ministry of Education and Science (MEC, Spain)-FEDER through project CTQ2004-04701/BQU. Thanks are also due to the DURSI (Catalonia) for Grant 2005SGR-00442.

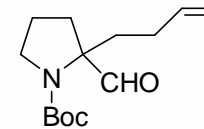
References and Footnotes

1. Sakamoto, K.; Tsujii, E.; Abe, F.; Nakanishi, T.; Yamashita, M.; Shigematsu, N.; Izumi, S.; Okuhara, M. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 37.
2. For a review on the synthesis of FR901483, see: Bonjoch, J.; Diaba, F. *Studies in Natural Products Chemistry* **2005**, *32*, 3.
3. Snider, B. B.; Lin, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7778.
4. Scheffler, G.; Seike, H.; Sorensen, E. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4593.
5. Ousmer, M.; Braun, N. A.; Bavoux, C.; Perrin, M.; Ciufolini, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7534.
6. Brummond, K. M.; Hong, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 907.
7. Maeng, J.-H.; Funk, R. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1125.
8. Kan, T.; Fujimoto, T.; Ieda, S.; Asoh, Y.; Kitaoka, H.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2729.
9. For other synthetic approaches leading to the tricyclic framework of FR901483, see (a) Yamazaki, N.; Suzuki, H.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8280. (b) Wardrop, D. J.; Zhang, W. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2353. (c) Suzuki, H.; Yamazaki, N.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3013. (d) Bonjoch, J.; Diaba, F.; Puigbó, G.; Peidró, E.; Solé, D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8387. (e) Panchaud, P.; Ollivier, C.; Renaud, P.; Zigmantas, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2755. (f) Kropf, J. E.; Meigh, I. C.; Bebbington, W. P.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2046. (g) Simila, S. T. M.; Reichelt, A.; Martin, S. F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2933.
10. For our previous work in this field, see: (a) Bonjoch, J.; Diaba, F.; Puigbó, G.; Solé, D.; Segarra, V.; Santamaría, L.; Beleta, J.; Ryder, H.; Palacios, J.-M. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2891. (b) Puigbó, G.; Diaba, F.; Bonjoch, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2657. (c) ref 9d.
11. For studies on this methodology, see (a) Solé, D.; Peidró, E.; Bonjoch, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2225. (b) Solé, D.; Diaba, F.; Bonjoch, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5746. (c) Solé, D.; Urbaneja, X.; Bonjoch, J. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1646. See also ref 9d.
12. For six-membered ring formation by vinyl radical cyclization, see: Padwa, A.; Rashatasakhon, P.; Ozdemir, A. D.; Willis, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 519 and references therein.
13. Diaba, F.; Ricou, E.; Bonjoch, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1437. For a seminal work in this field, see; Auty, J. M. A.; Churcher, I.; Hayes, C. J. *Synlett.* **2004**, 1443.

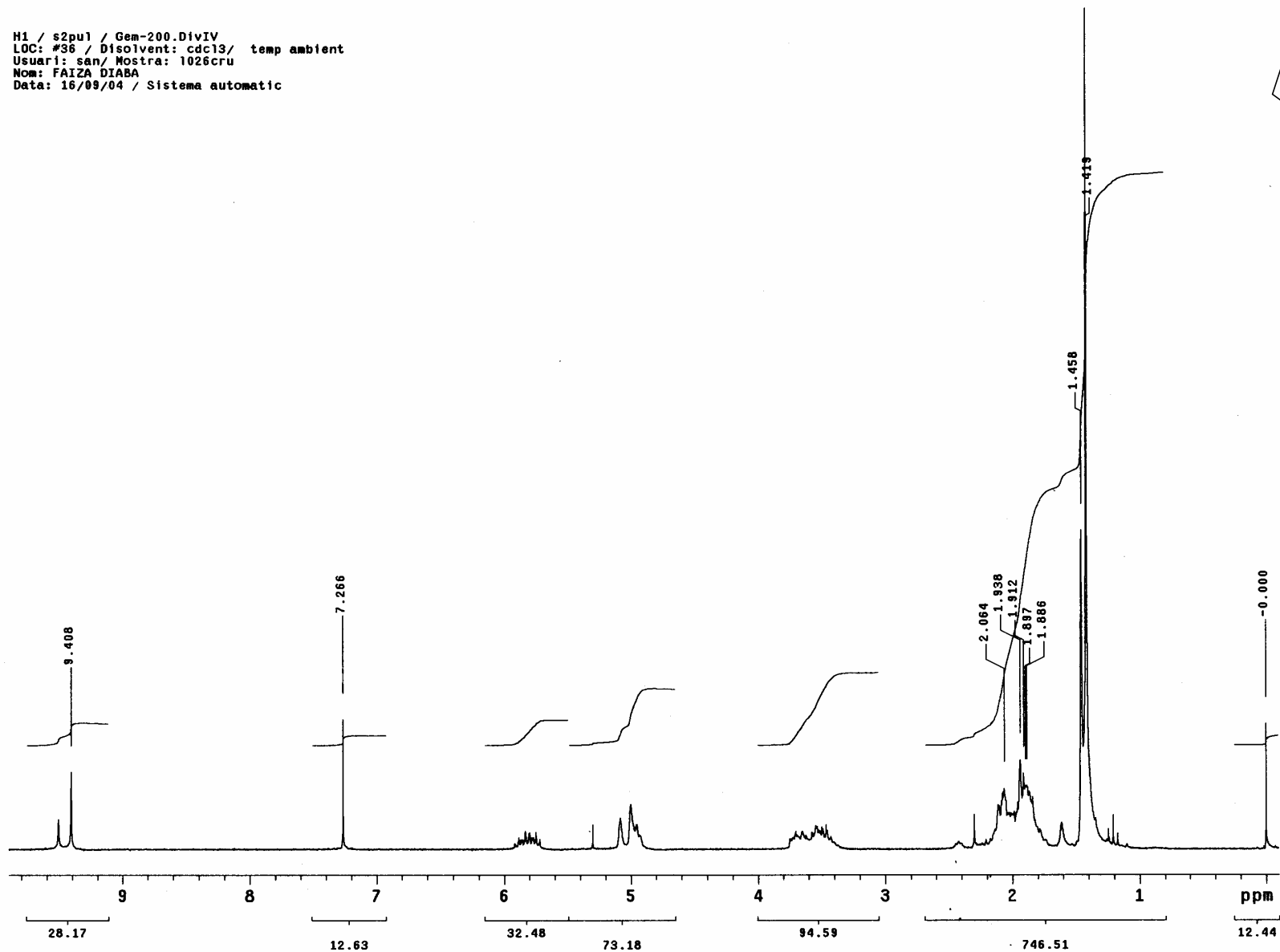
14. Nagumo, S.; Matoba, A.; Ishii, Y.; Yamaguchi, S.; Akutsu, N.; Nishijima, H.; Nishida, A.; Kawahara, N. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9871.
15. For a synthesis of a related enantiopure 2,2-disubstituted proline, see: Khalil, E. M.; Ojala, W. H.; Pradhan, A.; Nair, V. D.; Gleason, W. B.; Mishra, R. K.; Johnson, R. L. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 628.
16. For a similar dichotomy, see (a) Khan, F. A.; Czerwonka, R.; Reissig, H.-U. *Synlett* **1996**, 533. (b) Khan, F. A.; Czerwonka, R.; Reissig, H.-U. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3607.
17. For other approaches to the azatricyclic ring of **12**, see: (a) Sato, T.; Nakamura, N.; Ikeda, K.; Okada, M.; Ishibashi, H.; Ikeda, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1992**, 2399. (b) Denmark, S. E.; Middleton, D. S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1604. (c) Parsons, A. F.; Williams, D. A. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7217.
18. Swidorski, J. J.; Wang, J.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 777 and references therein.
19. (a) Lee, M.; Lee, T.; Eun-Young, K.; Ko, Hyojin; Deukjoon, K.; Sanghee, K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 745. (b) Schär, P.; Renaud, P. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1569 and references therein.

Espectres Seleccionats

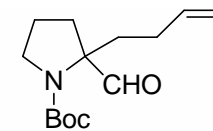
H1 / s2pu1 / Gem-200.DivIV
LOC: #36 / Disolvent: cdc13/ temp ambient
Usuar1: san/ Nostra: 1026cru
Nom: FAIZA DIABA
Data: 16/09/04 / Sistema automatic



28

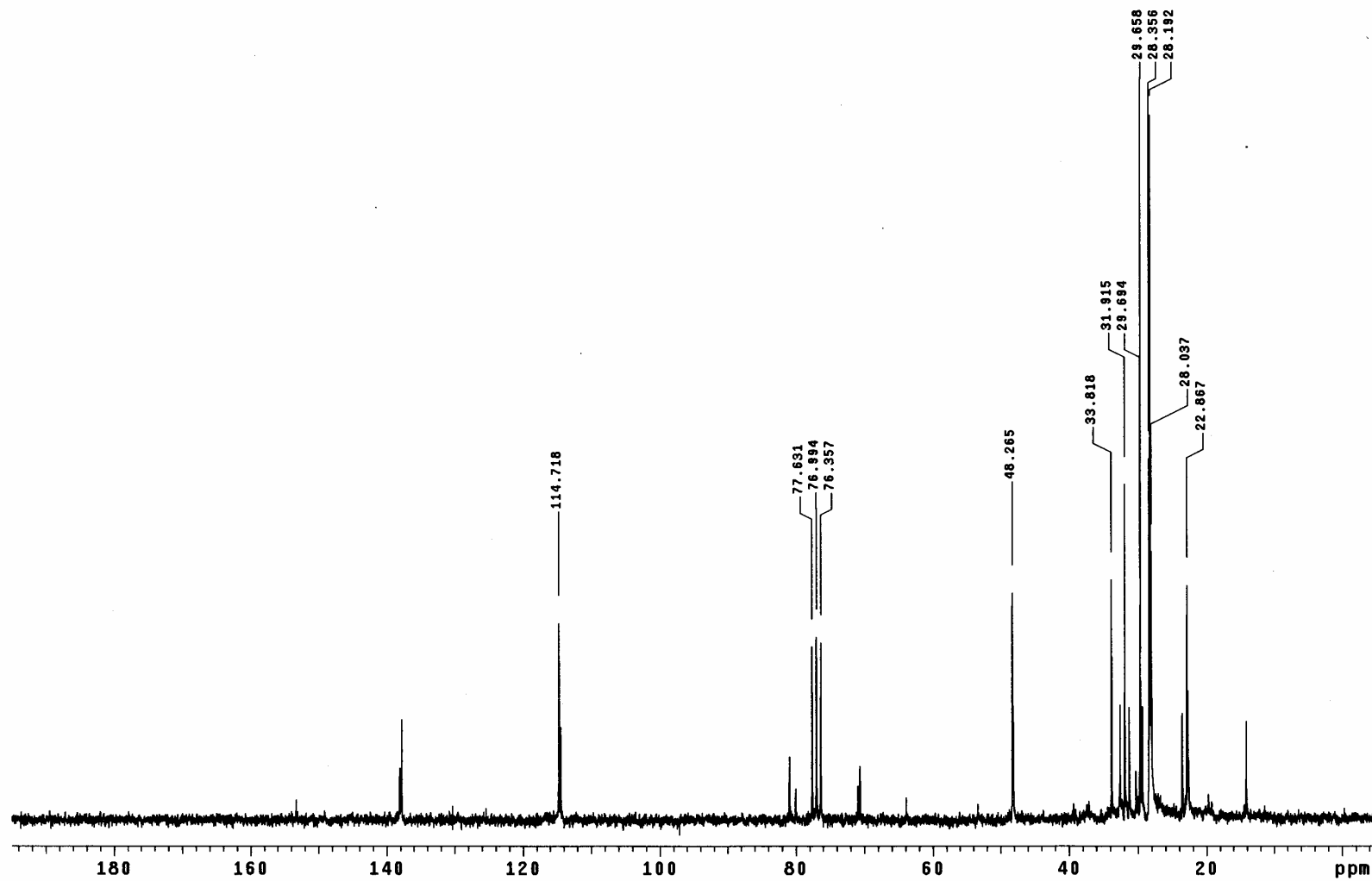


tert-Butyl 2-(But-3-enyl)-2-formylpyrrolidine-1-carboxylate



28

H1 / s2pu1 / Gem-200.DivIV
LOC: #37 / Disolvent: cdcl3/ temp ambient
Usuari: san/ Mostra: 1008
Nom: FAIZA DIABA
Data: 19/07/04 / Sistema automatic

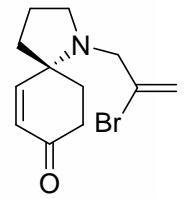


tert-Butyl 2-(But-3-enyl)-2-formylpyrrolidine-1-carboxylate

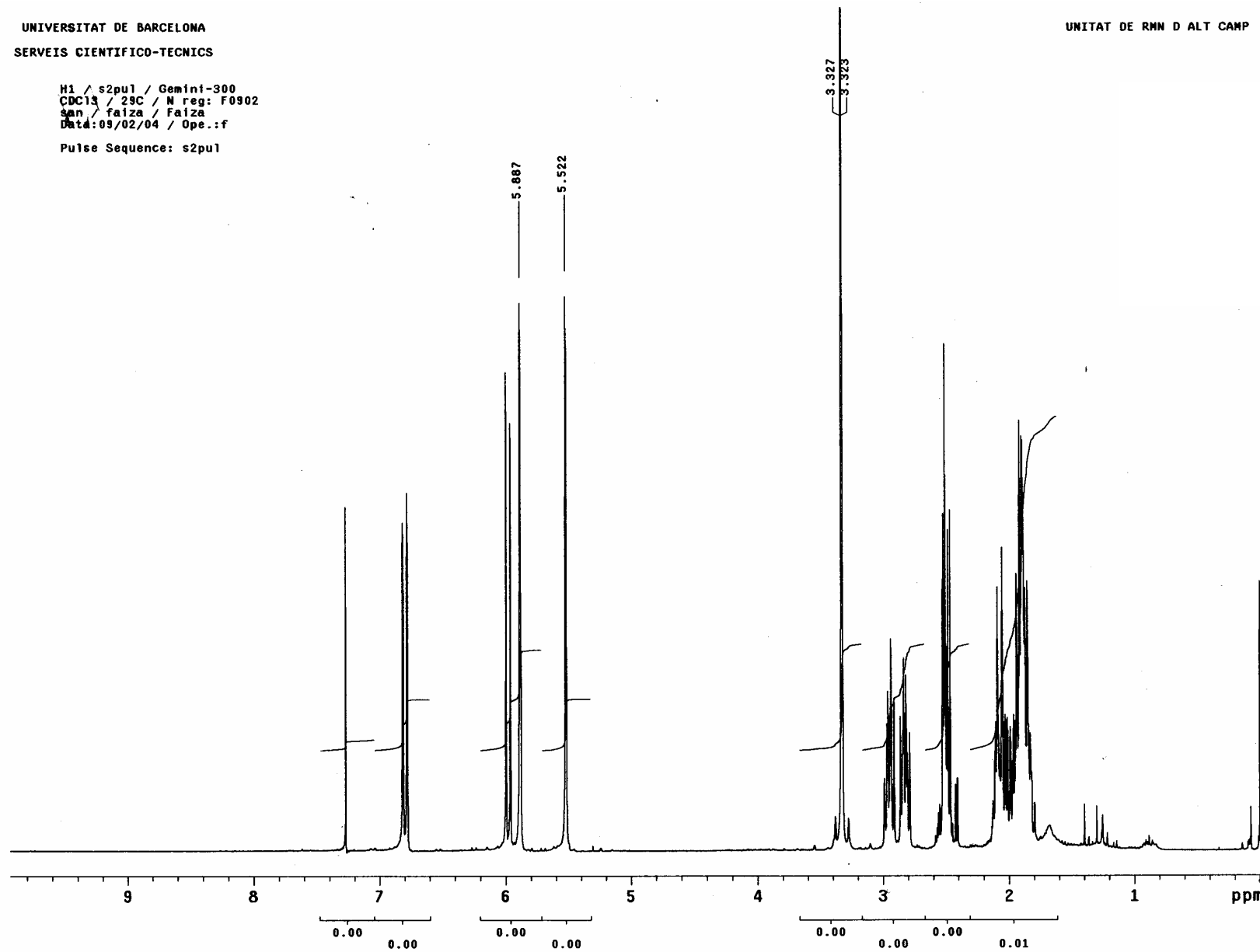
UNIVERSITAT DE BARCELONA
SERVEIS CIENTIFICO-TECNICS

H1 / s2pu1 / Gemini-300
CDC13 / 29C / N reg: F0902
san / faiza / Faiza
Data: 09/02/04 / Ope.: f
Pulse Sequence: s2pu1

UNITAT DE RMN D ALT CAMP



29

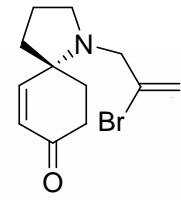


1-(2-Bromoprop-2-enyl)-1-azaspiro[4.5]dec-6-en-8-one

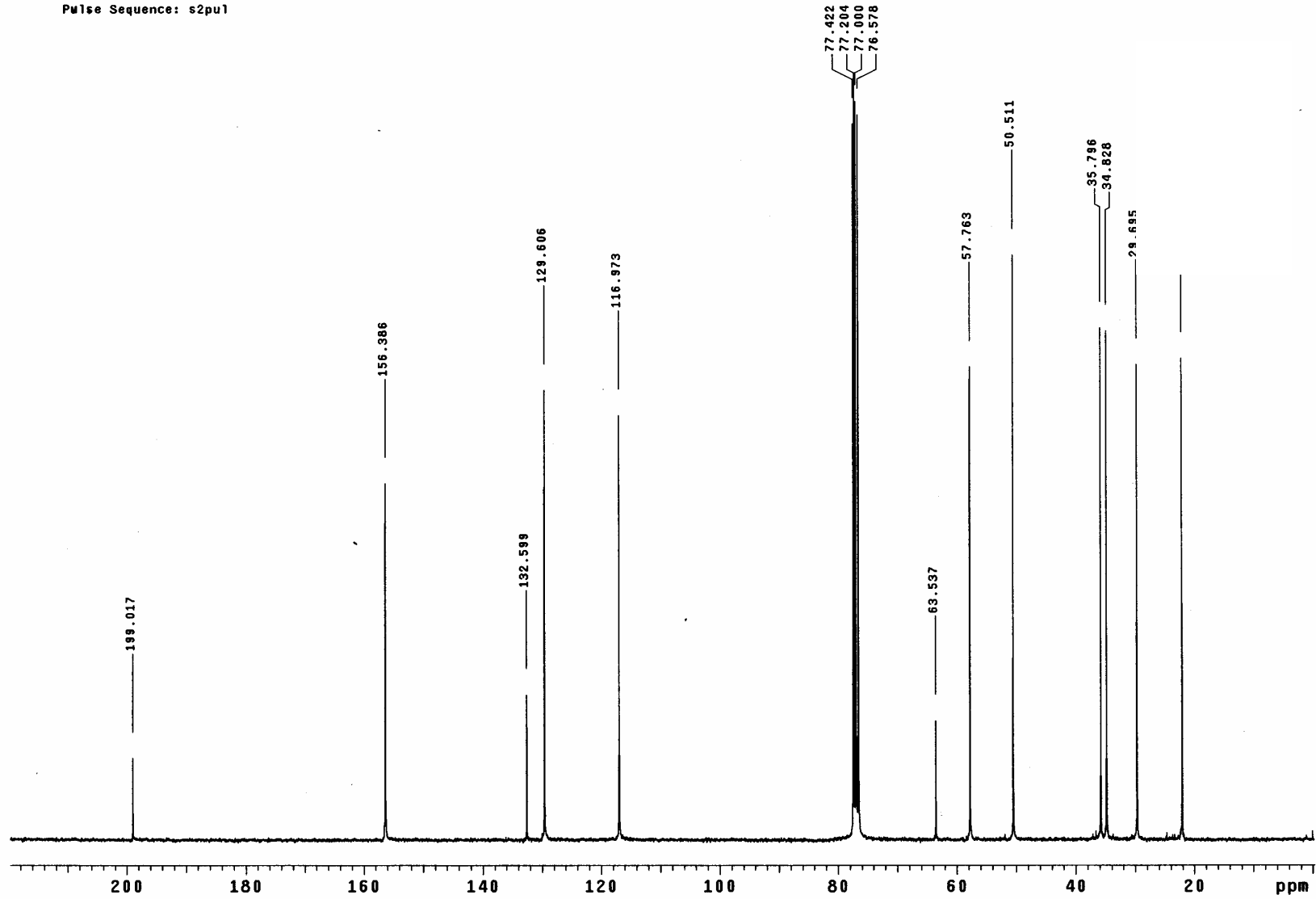
UNIVERSITAT DE BARCELONA
SERVEIS CIENTIFICO-TECNICS

Pulse Sequence: s2pu1

UNITAT DE RMN D ALT CAMP



29



1-(2-Bromoprop-2-enyl)-1-azaspiro[4.5]dec-6-en-8-one

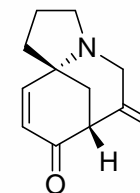
UNITAT DE RMN D'ALT CAMP
SERVEIS CIENTIFICOS-TECNICS
UNIVERSITAT DE BARCELONA

H1 / s2pu1 / Mercury-400
cdc13/Temp: 25C /N reg: M40004-2992
Usuari: san / Mostra: s373fc6a13
Nom: FAIZA DIABA
Data:07/07/04 / Sist automatic

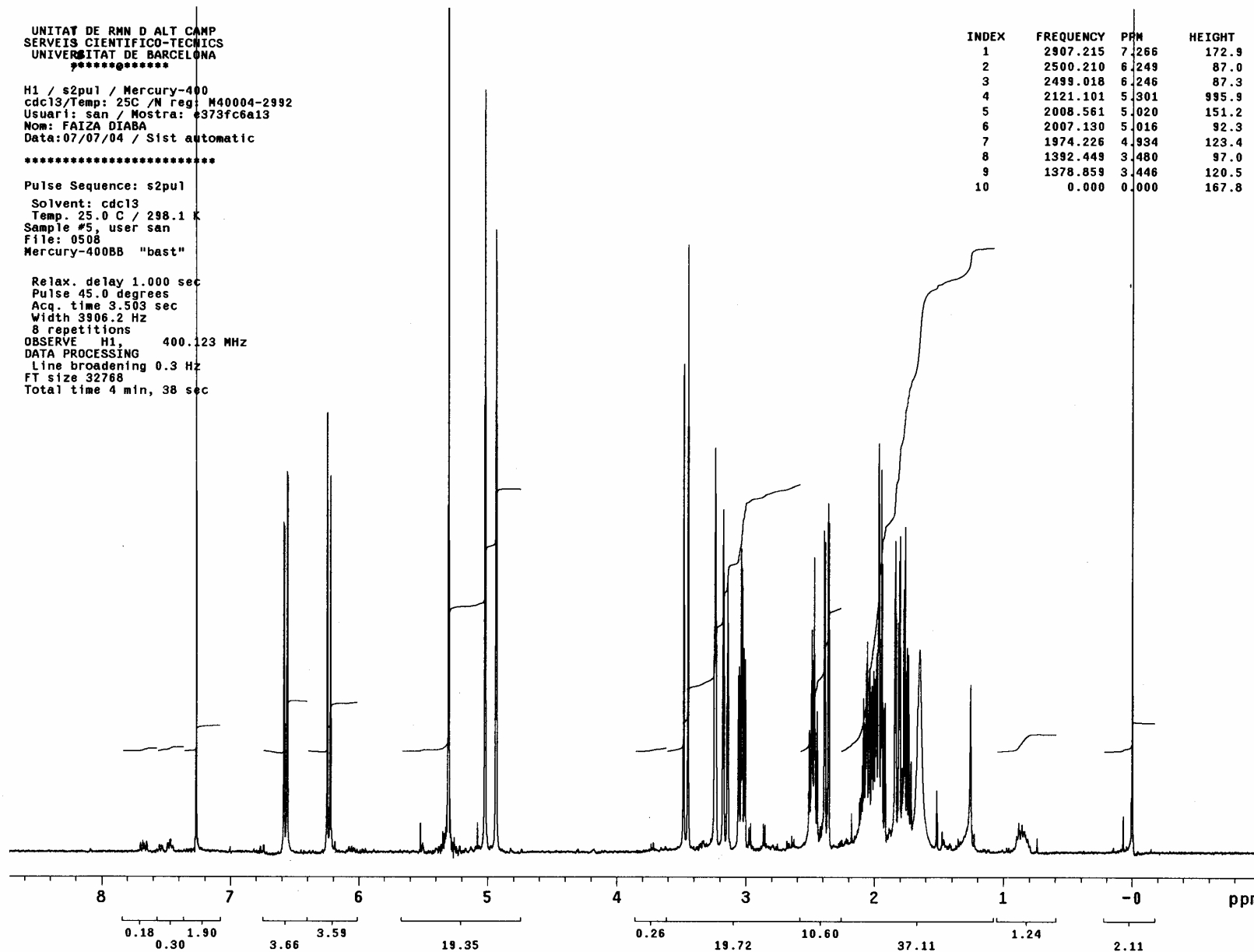
Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: cdc13
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Sample #5, user san
File: 0508
Mercury-400BB "bast"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 3.503 sec
Width 3906.2 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.123 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 0.3 Hz
FT size 32768
Total time 4 min, 38 sec

INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	2907.215	7.266	172.9
2	2500.210	6.249	87.0
3	2499.018	6.246	87.3
4	2121.101	5.301	995.9
5	2008.561	5.020	151.2
6	2007.130	5.016	92.3
7	1974.226	4.934	123.4
8	1392.449	3.480	97.0
9	1378.859	3.446	120.5
10	0.000	0.000	167.8



30

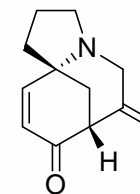
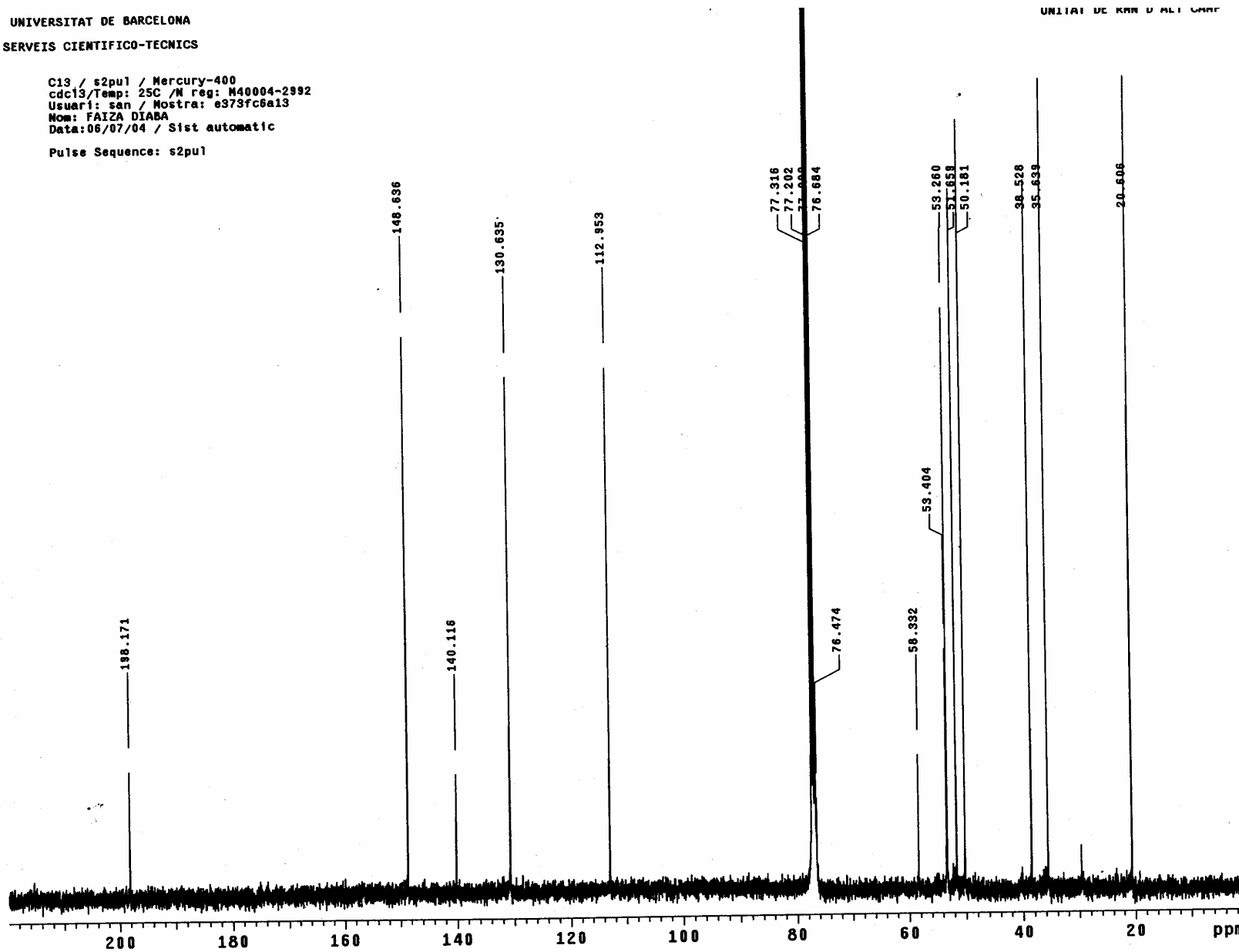


6-Methylene-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H,10aH-7,10a-methanopyrrolo[1,2-a]azocin-8-one

UNIVERSITAT DE BARCELONA
SERVEIS CIENTIFICO-TECNICS

C13 / s2pu1 / Mercury-400
cdc13/Temp: 25C /M reg: H40004-2992
Usuari: san / Nostra: e373fc6a13
Nom: FAIZA DIABA
Data:06/07/04 / Sist automatic
Pulse Sequence: s2pu1

UNITAT DE KM D ALT CAMP

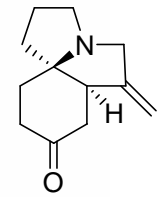


30

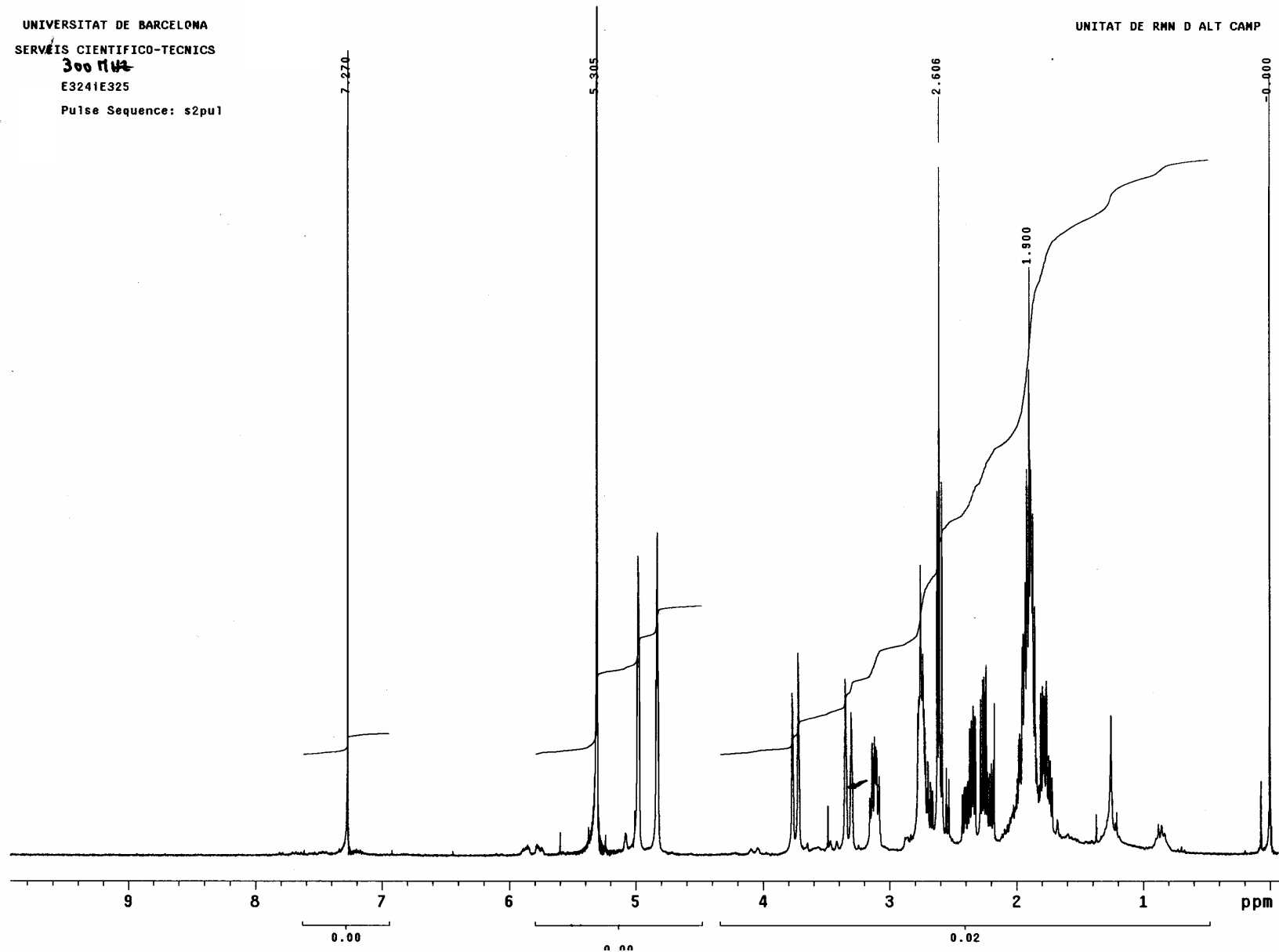
6-Methylene-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H,10aH-7,10a-methanopyrrolo[1,2-a]azocin-8-one

UNIVERSITAT DE BARCELONA
SERVEIS CIENTIFICO-TECNICS
300 MHz
E3241E325
Pulse Sequence: s2pu1

UNITAT DE RMN D ALT CAMP



31

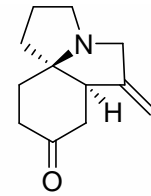


(6aRS,10aRS)-6-Methylene-2,3,5,6,6a,7,9,10-octahydro-1H-pyrrolo[2,1-b]indol-8-one

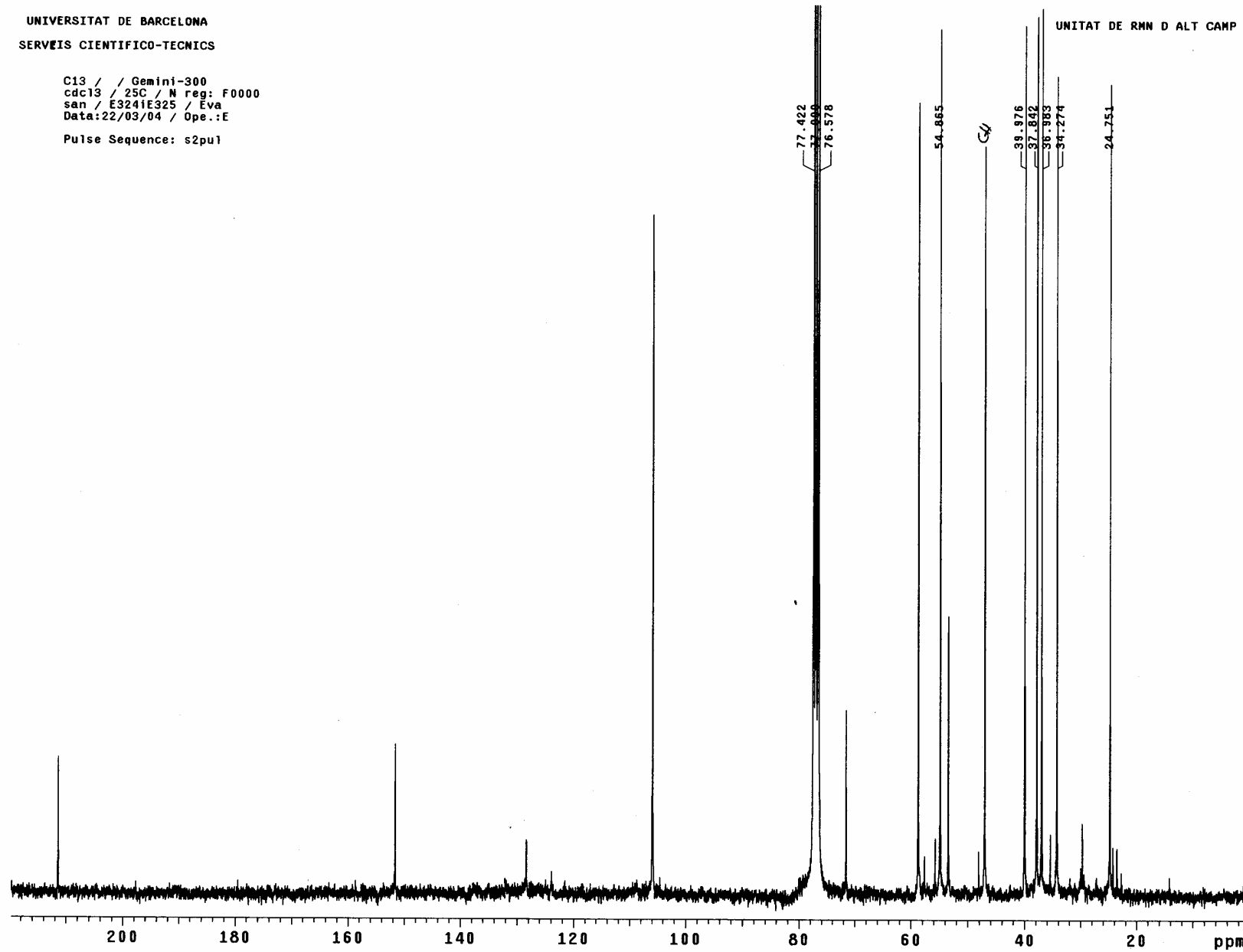
UNIVERSITAT DE BARCELONA
SERVEIS CIENTIFICO-TECNICS

C13 / / Gemini-300
cdCl3 / 25C / N reg: F0000
sxn / E3241E325 / Eva
Data:22/03/04 / Dpe.:E
Pulse Sequence: s2pu1

UNITAT DE RMN D ALT CAMP



31



(6aRS,10aRS)-6-Methylene-2,3,5,6,6a,7,9,10-octahydro-1H-pyrrolo[2,1-b]indol-8-one

UNITAT DE: RMN D'ALT CAMP
SERVEIS CIÈNTIFICS-TÈCNICS
UNIVERSITAT DE BARCELONA

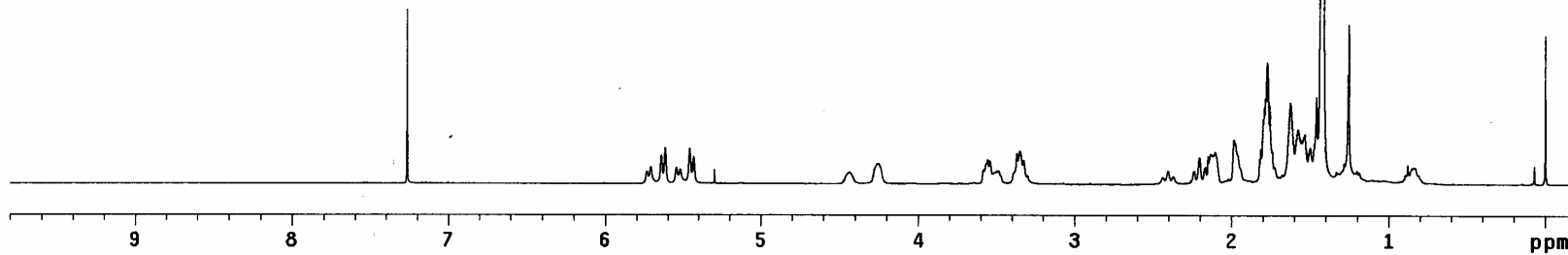
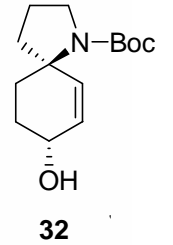
H1 / s2pu1 / Mercury-400_gui
cdc13/Temp: 25C /N reg: M40006-250706180933
Usuari: san / Mostra: e316f45a75
Nom: FAIZA DIABA
Data: 26/07/06 / S1st automatic

Pulse Sequence: s2pu1

Mercury-400BB "fenix"

Relax. delay 0.500 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 3.500 sec
Width 6402.0 Hz
32 repetitions
OBSERVE H1, 400.112 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 0.3 Hz
FT size 65536

INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	2906.985	7.265	27.7
2	720.543	1.801	10.3
3	717.808	1.794	12.1
4	744.877	1.787	13.6
5	709.602	1.774	19.4
6	703.155	1.757	12.6
7	650.990	1.627	13.0
8	630.866	1.577	8.7
9	563.976	1.460	13.9
10	572.449	1.431	78.3
11	567.955	1.419	162.0
12	502.114	1.255	25.4
13	-0.000	-0.000	23.7



Tert-Butyl (5RS,8RS)-8-Hydroxy-1-azaspiro[4.5]dec-6-ene-1-carboxylate

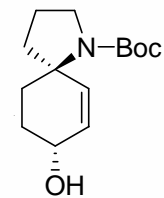
UNITAT DE RNN D ALT CAMP
SERVEIS CIENTIFICO-TECNICS
UNIVERSITAT DE BARCELONA

C13 / s2pu1 / Mercury-400_qui
cdc13/Temp: 25C /N reg: M40006-250706180933
Usuari: san / Mostra: e316f45a75
Nom: FAIZA DIABA
Data:26/07/06 / Sist automatic

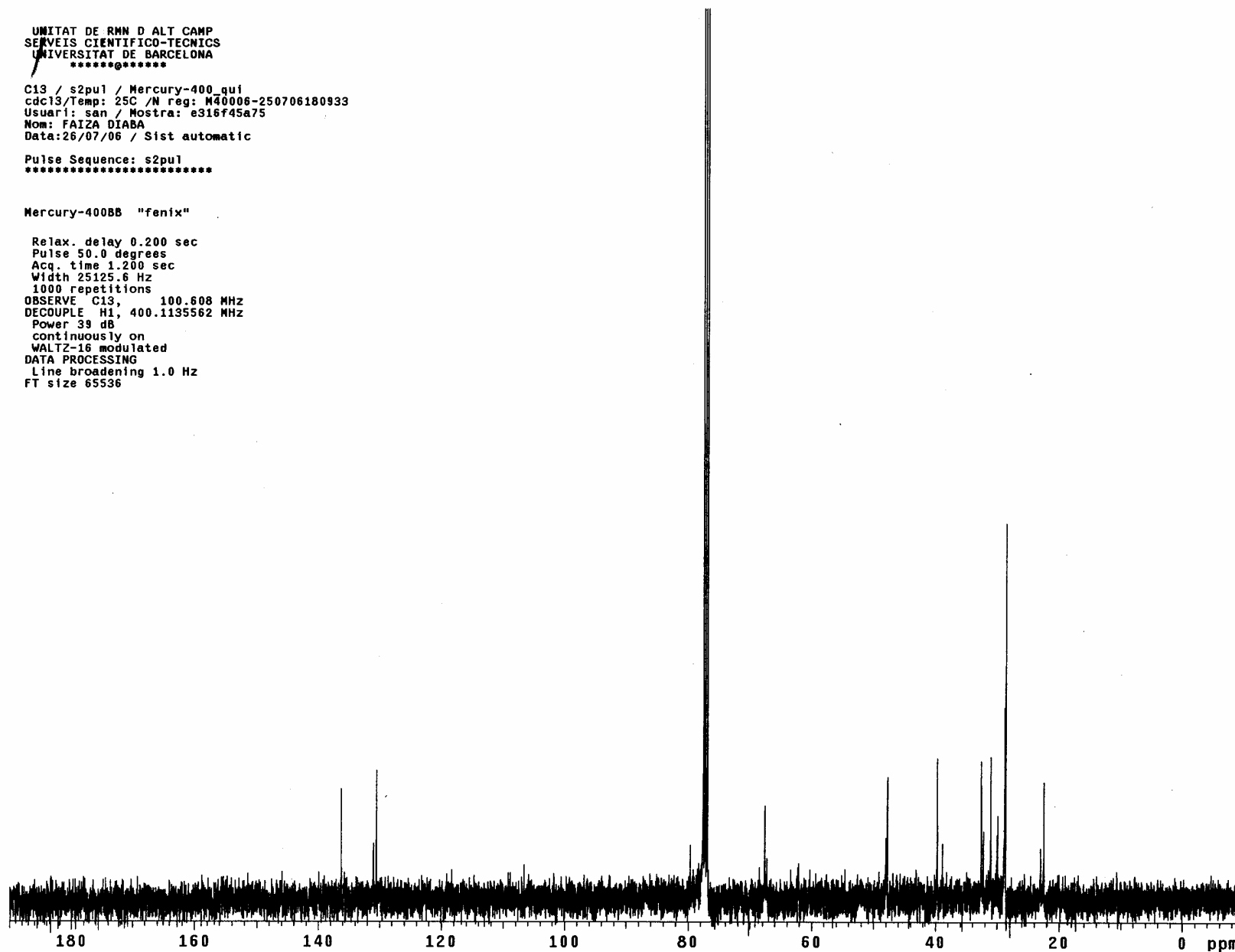
Pulse Sequence: s2pu1

Mercury-400BB "fenix"

Relax. delay 0.200 sec
Pulse 50.0 degrees
Acq. time 1.200 sec
Width 25125.6 Hz
1000 repetitions
OBSERVE C13, 100.608 MHz
DECOUPLE H1, 400.113562 MHz
Power 33 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 65536



32

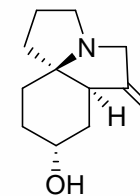


Tert-Butyl (5*RS*,8*RS*)-8-Hydroxy-1-azaspiro[4.5]dec-6-ene-1-carboxylate

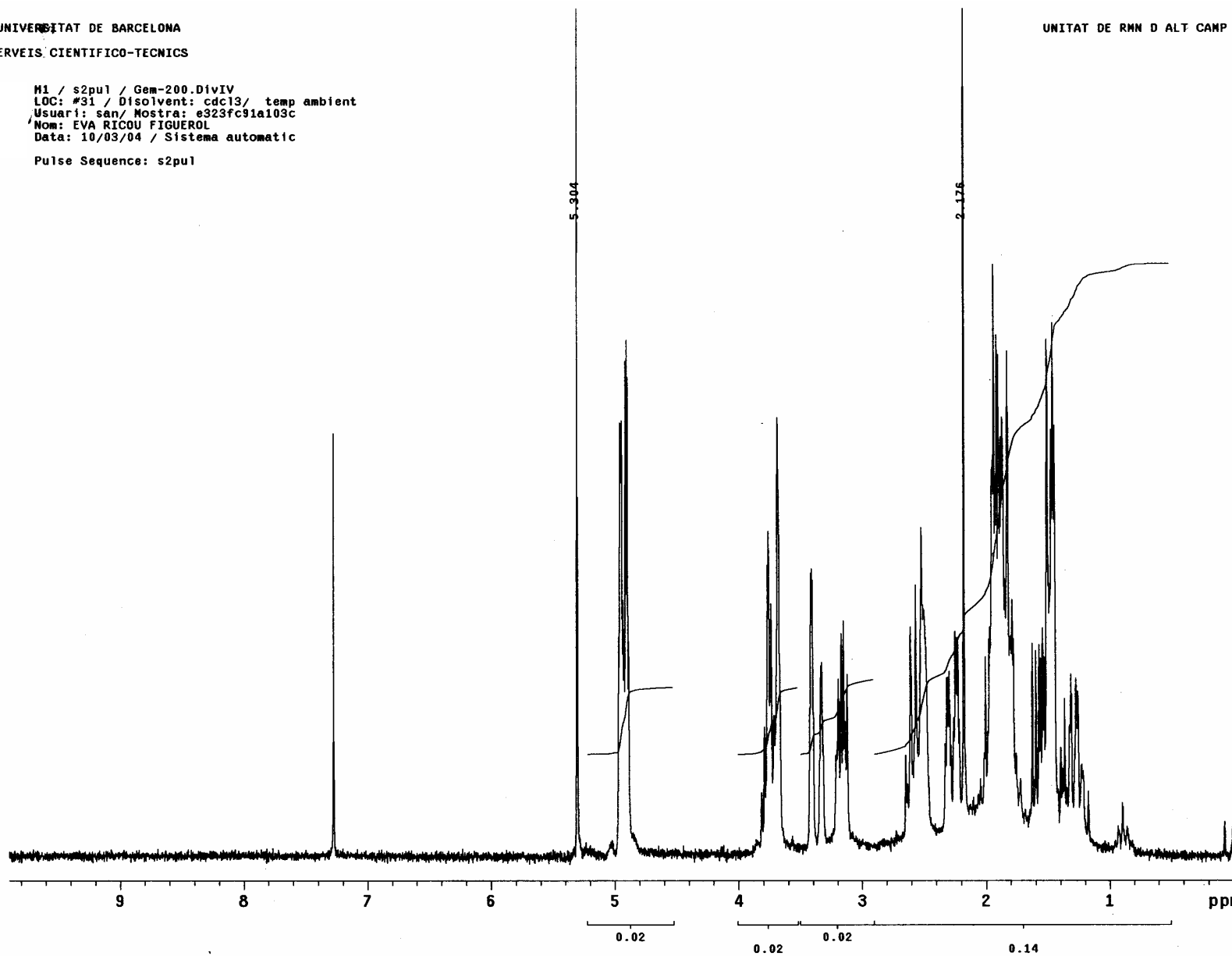
UNIVERSITAT DE BARCELONA
SERVEIS CIENTIFICO-TECNICS

M1 / s2pu1 / Gem-200.DivIV
LOC: #31 / Disolvent: cdc13/ temp ambient
Usuari: san/ Mostra: e323fc91a103c
Nom: EVA RICOU FIGUEROL
Data: 10/03/04 / Sistema automatic
Pulse Sequence: s2pu1

UNITAT DE RMN D ALT CAMP



35



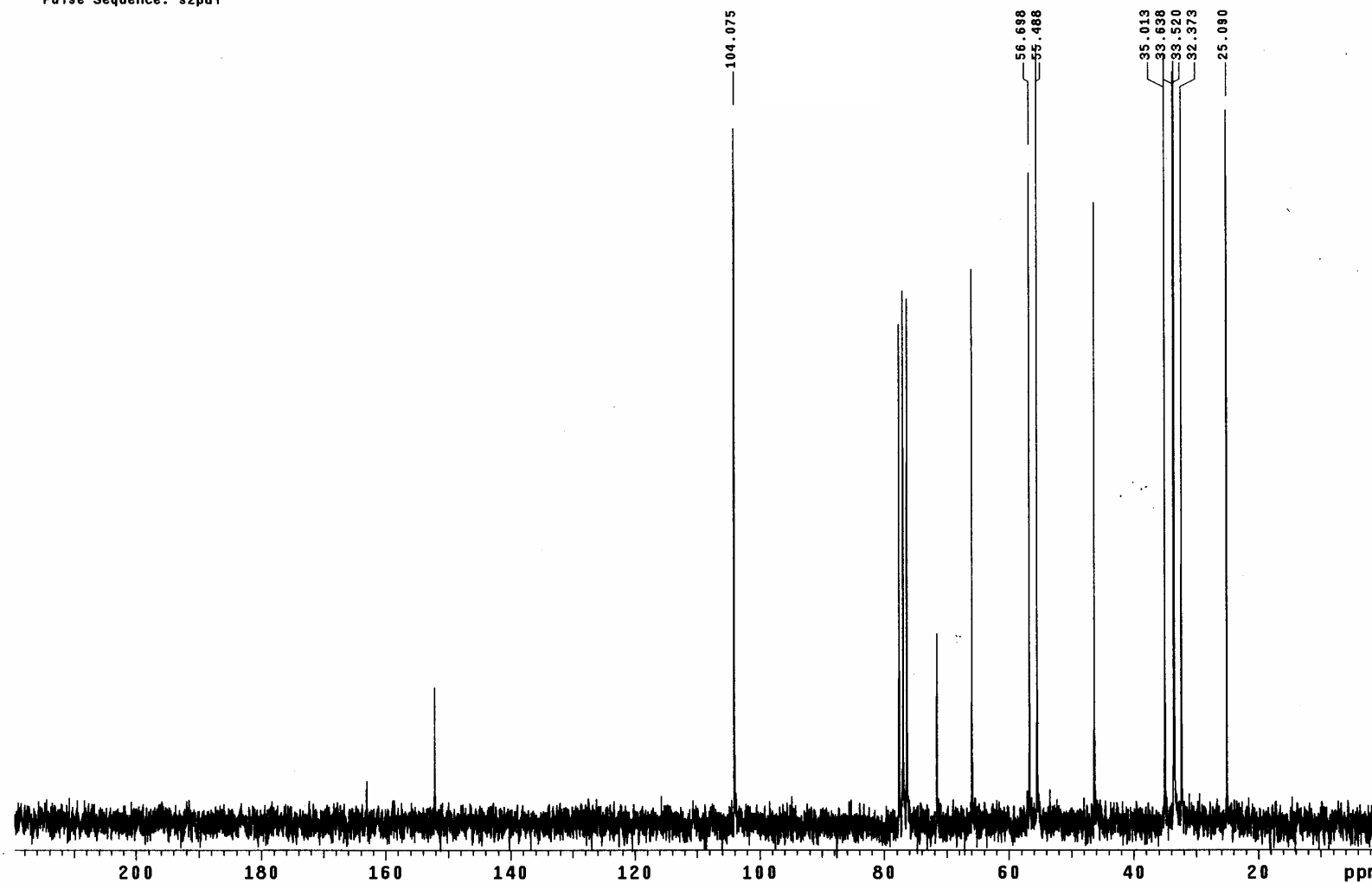
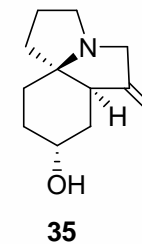
(6aRS,8RS,10aRS)-6-Methylene-2,3,6,6a,7,8,9,10-octahydro-1H,5H-pyrrolo[2,1-i]indol-8-ol

UNIVERSITAT DE BARCELONA
SERVEIS CIENTIFICO-TECNICS

M1 / s2pu1 / Gem-200.DivIV
LOC: #31 / Disolvent: cdc13/ temp ambient
Usuari: san/ Mostra: e323fc91a103c
Nom: EVA RICOU FIGUEROL
Data: 10/03/04 / Sistema automatic

Pulse Sequence: s2pu1

UNITAT DE RMN D ALT CAMP



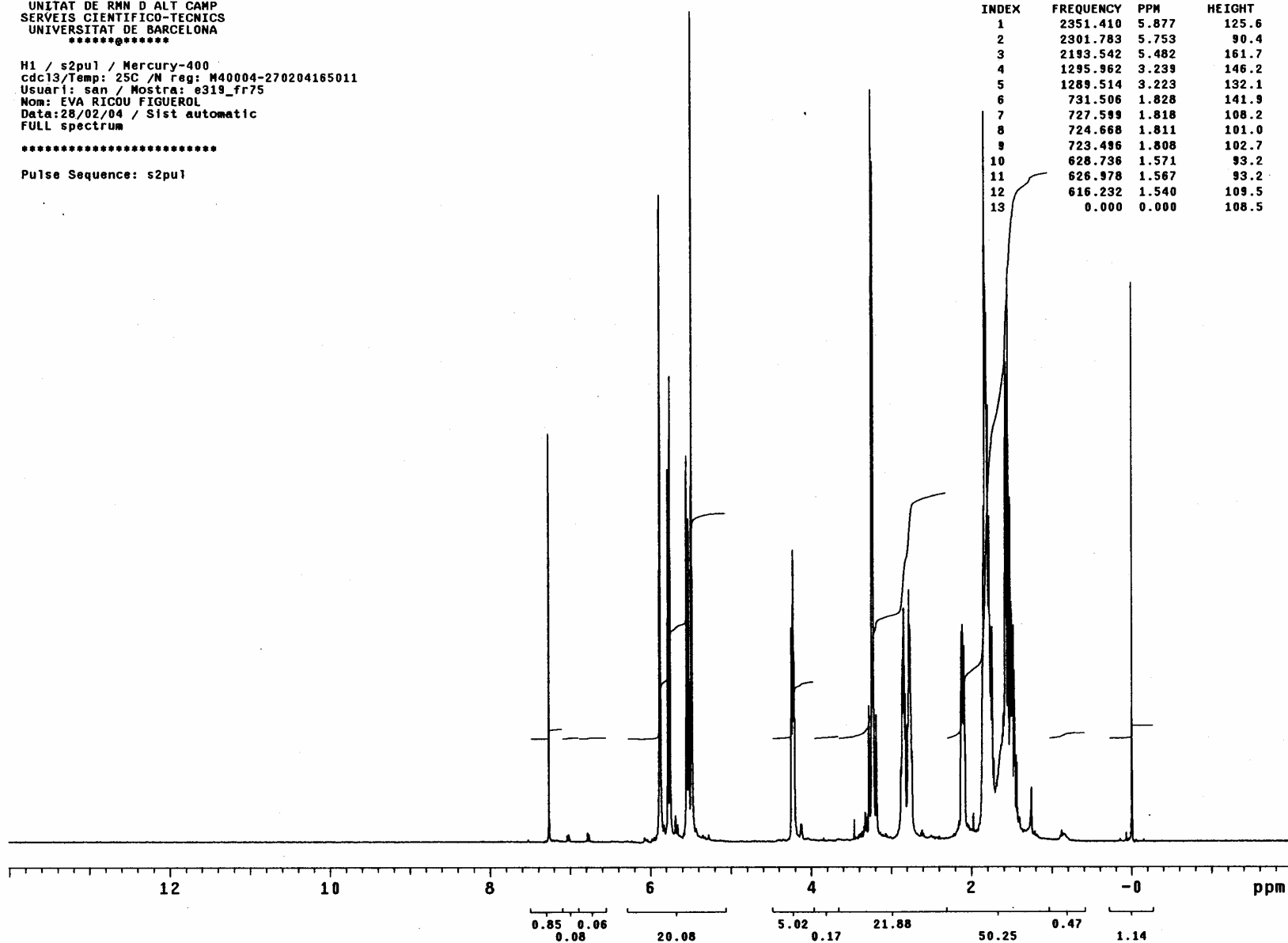
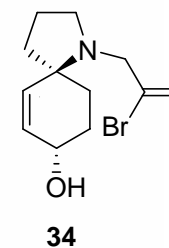
(6aRS,8RS,10aRS)-6-Methylene-2,3,6,6a,7,8,9,10-octahydro-1H,5H-pyrrolo[2,1-i]indol-8-ol

UNITAT DE RMN D ALT CAMP
SERVEIS CIENTIFICO-TECNICS
UNIVERSITAT DE BARCELONA

H1 / s2pu1 / Mercury-400
cdc13/Temp: 25C /N reg: M40004-270204165011
Usuari: san / Mostra: e319_fr75
Nom: EVA RICOU FIGUEROL
Data:28/02/04 / Sist automatic
FULL spectrum

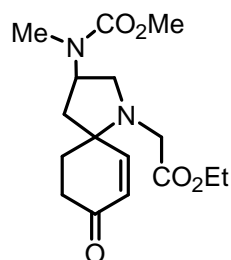
Pulse Sequence: s2pu1

INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	2351.410	5.877	125.6
2	2301.783	5.753	90.4
3	2193.542	5.482	161.7
4	1295.962	3.239	146.2
5	1289.514	3.223	132.1
6	731.506	1.828	141.9
7	727.599	1.818	108.2
8	724.668	1.811	101.0
9	723.496	1.808	102.7
10	628.736	1.571	93.2
11	626.978	1.567	93.2
12	616.232	1.540	109.5
13	0.000	0.000	108.5



(5RS,8RS)-1-(2-Bromoprop-2-enyl)-1-azaspiro[4.5]dec-6-en-8-ol

6.2.4. Preparació dels compostos 37-57



1-Etoxicarbonilmetil-3-(*N*-metil-*N*-metoxycarbonil)amino-1-azaspiro[4.5]dec-6-en-8-ona (37)

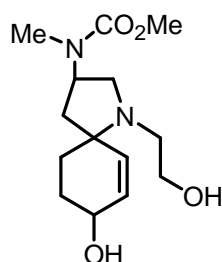
A una dissolució d'una barreja dels carbamats **rac-1** i **25a** (0.64 g, 1.91 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) a 0 °C s'addicionà, sota atmosfera d'argó, TFA (0.80 ml, 76.4 mmol). La mescla de reacció s'agità durant 2 h deixant-la atemperar i se n'evaporà el dissolvent obtenint-se el trifluoroacetat d'amoni corresponent que s'utilitzà directament en la reacció següent.

El residu es redissolgué en CH₃CN (25 ml) i s'hi adicionà K₂CO₃ (0.8 g, 5.73 mmol). La mescla de reacció s'agità durant 2 min i s'hi adicionà bromoacetat d'etil (0.45 ml, 3.82 mmol). La mescla de reacció s'agità a 70 °C durant 5 h, s'abocà sobre dissolució aquosa saturada de NaCl i s'extragué amb CH₂Cl₂ (5x50 ml). Els extrems orgànics s'assecaren i es concentraren obtenint-se el producte **37** com a barreja de dos diastereòmers que se separaren per cromatografia de columna (SiO₂, hexà a hexà:acetat d'etil 1:1), obtenint-se els dos diastereòmers de **37** (diastereòmer majoritari: 0.23 g, 37% i diastereòmer minoritari: 0.06g, 9%).

La majoria dels senyals dels dos productes foren coincidents si no és així, s'especifica a continuació.

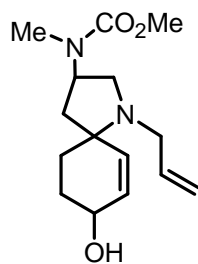
¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): 1.27 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH₃) [isòmer minoritari: 1.20 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH₃)], 1.50-2.60 (m, 6H), 2.96 (s, 3H, NCH₃), 2.80-3.60 (m, 4H), 3.70 i 3.71 (2s, 3H, OCH₃), 4.16 (q, *J* = 7 Hz, 2H, OCH₂CH₃) [isòmer minoritari: 4.10 (q, *J* = 7 Hz, 2H, OCH₂CH₃)], 4.91 (ba 1H, H-3), 5.98 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-7) [isòmer minoritari: 6.02 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-7)], 6.87 (dd, *J* = 10.4, 2 Hz, 1H, H-6) [isòmer minoritari: 6.77 (dd, *J* = 10.4, 2 Hz, 1H, H-6)].

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) (diastereòmer majoritari): 13.9 (CH₃), 28.6 (NCH₃), 33.3 (CH₂), 35.8 (CH₂), 40.7 (CH₂), 50.0 (C-2), 52.0 (C-3), 52.4 (OCH₃), 54.0 (NCH₂), 60.5 (CH₂, OCH₂), 63.5 (C-5), 129.3 (C-7), 152.2 (C-6), 156.6 (NCO₂Me), 170.6 (CO₂Et), 197.9 (C-8).



1-(2-hidroxiètil)-3-(*N*-metil-*N*-metoxicarbonil)amino-1-azaspiro[4.5]dec-6-en-8-ol (38)

A una dissolució de la barreja diastereomèrica de l'aminoèster **37** (92 mg, 0.28 mmol) en THF (10 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ s'addicionà, sota atmosfera d'argó, LiAlH_4 (33 mg, 0.85 mmol). La mescla de reacció s'agità durant 1 h a aquesta temperatura i després durant 2 h més a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Transcorregut aquest temps s'addicionaren en aquest ordre, 0.033 ml d'aigua, 0.033 ml de dissolució aquosa de NaOH al 15% i 0.1 ml d'aigua i s'extragué amb CH_2Cl_2 (3x10 ml). Els extrets orgànics s'assecaren i es concentraren obtenint-se el producte **38** que no es purificà i s'utilitzà directament en la reacció següent (75 mg, 93%).



1-Al·lil-3-(*N*-metil-*N*-metoxicarbonil)amino-1-azaspiro[4.5]dec-6-en-8-ona (39)

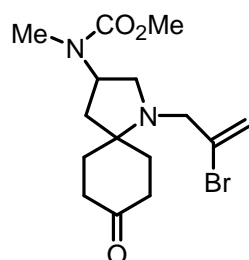
Procedint de la mateixa manera que per a l'obtenció de l'amina **37** i partint d'una barreja dels carbamats **rac-1** i **25a** (0.28g, 0.84 mmol) i TFA (2.62 ml, 33.7 mmol) en CH_2Cl_2 per a la desprotecció i K_2CO_3 (0.35 g, 2.53 mmol), 2-bromo-propè (0.15 ml, 1.68 mmol) i Lil (catalític) en CH_3CN (30 ml) per a l'alquilació, s'obtingué un cru que consistí en una barreja de dos diastereòmers que se separaren per cromatografia de columna (SiO_2 , CH_2Cl_2 100% a CH_2Cl_2 :MeOH 99:1), per rendir el producte **39** (diastereòmer majoritari: 130 mg, 56%, diastereòmer minoritari: 17 mg, 7%).

La majoria dels senyals dels dos productes foren coincidents si no és així, s'especifica a continuació

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 1.90 (m, $J = 14.1$ Hz, 1H), 2.02 (dd, $J = 13.2, 7.0$ Hz, 1H), 2.27-2.38 (m, 2H), 2.43-2.56 (m, 2H), 2.85-2.94 (m, 1H), 2.90 (s, 3H, NCH_3) [isòmer minoritari: 2.88 (s, 3H, NCH_3)], 3.02 (dd, $J = 10.8, 4.5$ Hz, 1H) [isòmer minoritari: 2.97 (dd, $J = 10.8, 4.5$ Hz, 1H)], 3.33 (ddt, $J_{gem} = 13.8$ Hz, $J = 5.1, 1.8$ Hz, 1H) [isòmer minoritari: 3.20 (ddt, $J_{gem} = 13.8$ Hz, $J = 5.1, 1.8$ Hz, 1H)], 3.69 (s, 3H, OCH_3), 3.73 (m, 1H), 4.89 (ba, s, 1H, H-3), 5.09 (dm, $J_{cis} = 11.7$ Hz, 1H, $=\text{CH}_2$ cis), 5.19 (dq, $J_{trans} = 17.1$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, $=\text{CH}_2$ trans), 5.79 (dddd, $J_{trans} = 17.1$ Hz, $J_{cis} = 11.7$ Hz, $J^3 = 6.9, 5.1$ Hz, 1H, CH=), 5.97 (dd, $J = 10.5, 0.6$ Hz, 1H, H-7) [6.00

(d, $J = 10.4$ Hz, 1H, H-7)], 6.91 (dd, $J = 10.2, 1.8$ Hz, 1H, H-6) [isòmer minoritari: 6.77 (dd, $J = 10.4, 2.0$ Hz, 1H, H-6)].

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) (diastereòmer majoritari): 28.4 i 28.8 (NCH₃), 33.0 (CH₂), 36.1 (CH₂), 41.0 (CH₂), 51.8 (C-2 o NCH₂), 52.0 (C-3), 52.6 (OCH₃), 53.8 (C-2 o NCH₂), 63.5 (C-5), 116.5 (=CH₂), 129.4 (C-7), 136.2 (CH=), 153.4 (C-6), 156.5 (CO₂Me), 198.6 (C-8).

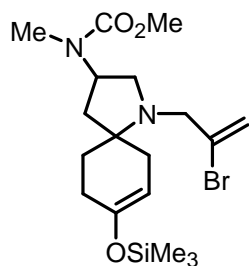


1-(2-Bromoprop-2-enil)-3-(*N*-metil-*N*-metoxicarbonil)amino-1-azaspiro[4.5]decan-8-ona (41)

Sobre una dissolució de l'amina **22a** (0.37 g, 1.56 mmol) en CH_3CN s'addicionà, sota atmosfera d'argó, K_2CO_3 (0.65 g, 4.68 mmol). La mescla de reacció s'agità durant 2 min i s'hi adicionaren Lil (0.021 g, 0.16 mmol) i 1,2-dibromopropè (0.36 ml, 3.12 mmol). La mescla de reacció s'agità a 60 °C en un tub tancat durant una nit, s'abocà sobre dissolució aquosa saturada de Na_2CO_3 (50 ml) i s'extragué amb CH_2Cl_2 (5x50 ml). Els estrets orgànics es rentaren amb dissolució aquosa saturada de NaCl, s'assecaren i es concentraren. Una part d'aquest residu es purificà per cromatografia de columna (SiO_2 , hexà:acetat d'etil 80:20 a hexà:acetat d'etil 1:1), obtenint-se el producte alquilat **41** (0.24g, 43%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , COSY, HSQC): 1.65 (m, 1H, H-6 o H-10), 1.80 (m, 3H, H-4, H-6 i H-10_{ax}), 2.02 (dt, $J = 14.0, 9.8$ Hz, 1H, H-10_{eq}), 2.42 (m, 4H, 2H-7 i 2H-9), 2.57 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H, H-4_{eq}), 2.79 (t, $J_{gem} = J_{cis} = 9.5$ Hz, 1H, H-2), 2.92 (s, 3H, NCH₃), 2.98 (dd, $J_{gem} = 9.5$ Hz, $J_{trans} = 3.2$ Hz, 1H, H-2), 3.02 (d, $J_{gem} = 14.0$ Hz, 1H, NCH₂), 3.44 (d, $J_{gem} = 14.0$ Hz, 1H, NCH₂), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 4.95 (m, 1H, H-3), 5.52 (s, 1H, =CH₂), 5.83 (s, 1H, =CH₂).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 27.4 (CH₂), 28.6 (NCH₃), 34.9 (C-10), 38.1 (CH₂), 38.3 (C-4), 39.1 (CH₂), 51.6 (C-3), 52.5 (OCH₃), 53.4 (C-2), 56.1 (NCH₂), 62.1 (C-5), 117.5 (=CH₂), 132.4 (C=), 156.8 (CO₂Me), 210.1 (CO).

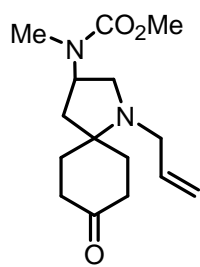


Trimetilsililenolèter de l'1-(2-Bromoprop-2-enil)-3-(N-metil-N-metoxicarbonil)amino-1-azaspiro[4.5]decan-8-ona (41b)

A una dissolució de l'amina **41** (75 mg, 0.20 mmol) en THF (10 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ s'addicionà, sota atmosfera d'argó i en aquest ordre Et_3N (0.13 ml, 0.97 mmol), TMSCl (0.13 ml, 0.97 mmol) i una dissolució de LiHMDS 1 M en THF (0.47 ml, 0.47 mmol). La mescla de reacció s'agità a aquesta temperatura durant 30 min passats els quals s'hi afegí dissolució aquosa tamponada a pH 7 (20 ml) i s'extragué amb AcOEt (3x10 ml). Els extrems orgànics es rentaren amb dissolució aquosa tamponada a pH 7, s'assecaren i es concentraren obtenint-se el sililenolèter derivat **41b** (barreja de regioisòmers) que no es purificà i s'utilitzà directament en els intents de ciclació.

$^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): 0.17 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.52 (m, 2H), 1.77-2.40 (m, 6H), 2.75 (m, 1H), 2.88 (s, 3H, NCH_3), 2.99 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, NCH_2), 3.43 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, NCH_2), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 3.71 (m, 1H), 4.82 (m, 2H, H-3 i H-7), 5.49 (s, 1H, H_{cis}), 5.83 (s, 1H, H_{trans}).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): 0.6 i 1.3 ($(\text{CH}_3)_3$), 5.6 (NCH_3), 27.0 (CH_2), 29.3 (CH_2), 32.2 (CH_2), 39.0 (CH_2), 39.5 (CH_2), 52.1 (C-3), 53.0 (OCH_3), 54.2 (C-2), 57.0 (NCH_2), 62.0 (C-5), 100.2 (C-7), 117.2 ($=\text{CH}_2$), 133.0 ($\text{CH}=\text{}$), 150.0 (C-8), 156.0 (CO_2Me).



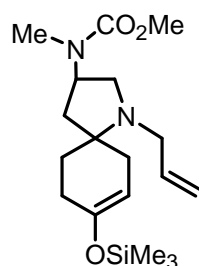
1-Al·lil-3-(N-metil-N-metoxicarbonil)amino-1-azaspiro[4.5]decan-8-ona (42)

Procedint de la mateixa manera que per a l'obtenció de l'amina **41** i partint de l'amina **22a** (0.40 g, 1.65 mmol), K_2CO_3 (0.69 g, 4.95 mmol), 2-bromopropè (0.29 ml, 3.3 mmol) i LiI (22 mg, 0.16 mmol) en CH_3CN (30 ml), s'obtinguè un cru de reacció que es purificà per cromatografia de columna (SiO_2 , CH_2Cl_2 a $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 99:1) per rendir el producte **42** (0.234 g, 51%).

$^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): 2.5-2.8 (m, 4H, 2H-6 i 2H-10), 2.05 (dt, $J = 12.8, 8.8$ Hz, 1H, H-4), 2.38-2.45 (m, 4H, 2H-7 i 2H-9), 2.52 (dd, $J_{gem} = 12.8$ Hz, $J_{trans} = 9.2$ Hz, 1H, H-4), 2.72-2.86 (m, 2H, H-2 i NCH_2), 2.89 (s, 3H, NCH_3), 2.95 (dd, $J_{gem} = 10.6$ Hz, $J_{cis} = 4$ Hz, 1H, H-2 $_{cis}$), 3.28 (dd, $J_{gem} = 13.6$ Hz, $J^{\beta} = 5.2$ Hz, 1H, NCH_2), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 4.87 (ba, s, 1H, H-3), 5.07 (d, $J_{cis} = 10$ Hz, 1H, H_{cis}), 5.18

(dd, $J_{trans} = 17.2$ Hz, $J_{gem} = 1$ Hz, 1H, H_{trans}), 5.80 (dddd, $J_{trans} = 17.2$ Hz, $J_{cis} = 10.0$ Hz, $J^3 = 4.8, 2.2$ Hz, 1H, CH=).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃): 27.3 (CH₂), 28.5 (NCH₃), 34.7 (CH₂), 38.2 (CH₂), 38.3 (CH₂), 39.1 (C-4), 50.5 (NCH₂), 51.7 (C-3), 52.5 (OCH₃), 53.6 (C-2), 61.8 (C-5), 116.0 (=CH₂), 136.5 (CH=), 156.7 (OCH₃), 210.4 (CO).

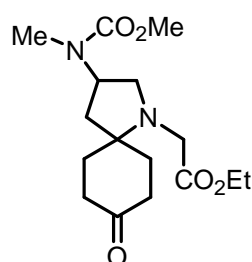


Trimetilsililenolèter de l'1-AI-lil-3-(N-metil-N-metoxycarbonil)amino-1-azaspiro[4.5]decan-8-ona (42b)

Procedint de la mateixa manera que per a l'obtenció del sililenolèter **41b** i partint de l'amina **42** (102 mg, 0.36 mmol), Et₃N (0.25 ml, 1.82 mmol), TMSCl (0.24 ml, 1.82 mmol) i LIHMDS (0.87 ml d'una dissolució 1M en THF, 0.87 mmol) en THF (10 ml), s'obtingué el sililenolèter derivat **42b** (barreja de regioisòmers) que no es purificà i s'utilitzà directament en els intents de ciclació.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): 0.02 (2s, 9H, (CH₃)₃), 1.32 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.89-1.99 (m, 4H), 2.70 (s, 3H, NCH₃), 2.70 (m, 3H), 3.10 (m, 1H), 3.52 (s, 3H, OCH₃), 4.63 (m, 2H, H-3 i H-7), 4.97 (m, 2H, =CH₂), 5.65 (m, 1H, CH=).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃): 0.2 i 1.1 ((CH₃)₃), 24.8 i 26.5 (CH₂), 28.5 (NCH₃), 28.9 (CH₂), 31.7 i 33.2 (CH₂), 39.0 (CH₂), 50.8 i 51.1 (NCH₂), 51.7 (C-3), 52.7 (OCH₃), 53.7 i 54.1 (C-2), 61.5 (C-5), 102.1 i 102.7 (C-7), 115.6 i 115.7 (=CH₂), 137.0 (CH=), 149.2 i 149.6 (C-8), 156.7 (CO₂Me).



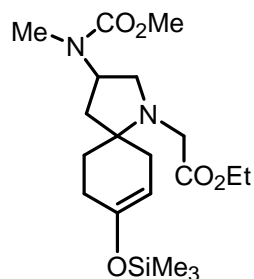
1-Etoxicarbonilmetil-3-(N-metil-N-metoxycarbonil)amino-1-azaspiro[4.5]decan-8-ona (43)

Procedint de la mateixa manera que per a l'obtenció de l'amina **37** i partint de l'amina **22a** (140 mg, 0.58 mmol), K₂CO₃ (0.24 g, 1.75 mmol) i 2-bromoacetat d'etil (0.13 ml, 1.17 mmol) en CH₃CN (8 ml), s'obtinguè un cru de reacció que es purificà per cromatografia de columna (SiO₂, hexà:acetat d'etil 80:20 a acetat d'etil 100%), obtenint-se **43** (92 mg, 49%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.55-2.01 (m, 4H, H-6 i H-10), 2.41 (m, 4H, 2H-7 i 2H-9), 2.53 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H, H-4), 2.85 (m, 1H, H-4), 2.89 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H, H-2), 2.96 (s, 3H, NCH₃), 3.04 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, NCH₂),

3.22 (td, $J_{gem} = 10.2$ Hz, $J^3 = 3.3$ Hz, 1H, H-2), 3.45 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, NCH₂), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 4.16 (q desdoblada, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.91 (ba, s, 1H, H-3).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 14.1 (CH₃), 27.6 (CH₂), 28.6 (NCH₃), 35.1 (CH₂), 38.2 (2C, C-7 i C-9), 39.2 (C-4), 49.2 (C-2), 52.0 (C-3), 52.6 (OCH₃), 54.1 (CH₂CH₃), 60.7 (NCH₂), 62.3 (C-5), 156.9 (CO₂Me), 171.1 (CO₂Et), 210.2 (C-8).

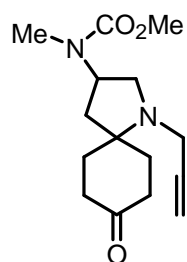


Trimetilsililenolèter de l'1-Etoxicarbonilmetil-3-(N-metil-N-metoxicarbonil)amino-1-azaspiro[4.5]decan-8-ona (43b)

Procedint de la mateixa manera que per a l'obtenció del sililenolèter **41b** i partint de l'amina **43** (57 mg, 0.17 mmol), Et₃N (0.12 ml, 0.87 mmol), TMSCl (0.11 ml, 0.87 mmol) i LiHMDS (0.35 ml d'una dissolució 1M en THF, 0.35 mmol) en THF (8 ml), s'obtingué el sililenolèter derivat **43b** que no es purificà i s'utilitzà directament en els intents de ciclació.

El producte es presentà en forma de dos regioisòmers que no se separaren a una proporció relativa de 1:1.4. La majoria dels senyals de RMN dels dos isòmers foren coincidents o no es pogueren resoldre, en cas contrari s'especifica a continuació.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): 0.15 (s, 9H, (CH₃)₃), 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃), 1.46 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 2.10 (m, 4H), 2.82 (m, 1H), 2.91 (s, 3H, NCH₃), 2.94-3.16 (m, 1H), 3.42 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, NCH₂) isòmer minoritari: 3.45 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, NCH₂), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 3.69-3.75 (m, 1H), 4.14 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, OCH₂CH₃) [isòmer minoritari: 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, OCH₂CH₃)], 4.80 (m, 2H, H-3 i H-7).



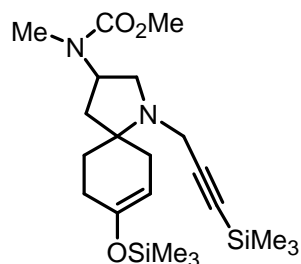
1-Propargil-3-(N-metil-N-metoxicarbonil)amino-1-azaspiro[4.5]decan-8-ona (44)

Procedint de la mateixa manera que per a l'obtenció de l'amina **41** i partint de l'amina **22a** (0.41 g, 1.21 mmol), K₂CO₃ (0.51 g, 3.64 mmol), bromur de propargil (0.19 ml, 2.43 mmol) i Lil (16 mg, 0.12 mmol) en CH₃CN (20 ml), s'obtingué un cru de reacció que es purificà per cromatografia de columna (SiO₂, CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂:MeOH 99:1, per rendir **44** (0.229 g, 55%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, COSY, HSQC): 1.79 (m, 4H, H-4, H-6_{ax} i 2H-10), 2.05 (m, 1H, H-6_{eq}), 2.22 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, ≡CH), 2.40 (m, 4H, 2H-7 i 2H-9), 2.50 (m, 1H, H-4), 2.90 (s, 3H, NCH₃), 3.08 (m, 2H, H-2), 3.26 (dd, $J_{gem} = 17.0$ Hz, $J^4 = 2.7$ Hz,

^1H RMN (NCH₂), 3.45 (dd, $J_{gem} = 17.0$ Hz, $J^A = 2.7$ Hz, 1H, NCH₂), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 4.90 (ba, s, 1H, H-3).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl₃, HSQC): 28.7 (2C, CH₂ i NCH₃), 34.7 (CH₂), 35.9 (NCH₂), 38.2 (C-4), 38.4 (CH₂), 39.0 (CH₂), 51.7 (C-3), 52.6 (C-2), 52.7 (OCH₃), 62.0 (C-5), 72.3 ($\equiv\text{CH}$), 80.7 (C \equiv), 156.9 (CO₂Me), 210.2 (CO).



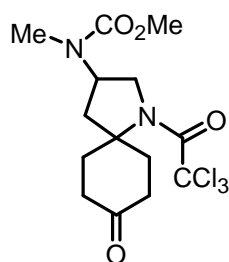
Trimetilsililenolèter del 3-(N-Metil-N-metoxycarbonil)amino-1-(3-trimetilsilanilprop-2-inil)-1-azaspiro[4.5]decan-8-ona (44b)

Procedint de la mateixa manera que per a l'obtenció del sililenolèter **41b** i partint de l'amina **44** (0.186 g, 0.67 mmol), Et₃N (0.46 ml, 3.34 mmol), TMSCl (0.43 ml, 3.34 mmol) i LiHMDS (1.60 ml d'una dissolució 1M en THF, 1.60 mmol) en THF (20 ml), s'obtingué el sililenolèter derivat **44b** que no es purificà i s'utilitzà directament en els intents de ciclació.

El producte es presentà com a barreja de dos regioisòmers que no se separaren a una proporció relativa de 1:2.3. La majoria dels senyals de RMN dels dos isòmers foren coincidents o no es pogueren resoldre, en cas contrari s'especifica a continuació.

^1H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1.18 (m, 18H, 2Si(CH₃)₃), 1.37-1.51 (m, 2H), 1.63-1.83 (m, 2H), 2.04-2.18 (m, 4H), 2.80 (s, 3H, NCH₃) [isòmer minoritari: 2.81 (s, 3H, NCH₃)], 2.94 (m, 2H), 3.17 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H, NCH₂) [isòmer minoritari: 3.18 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H, NCH₂)], 3.36 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H, NCH₂) [isòmer minoritari: 3.37 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H, NCH₂)], 3.62 (s, 3H, OCH₃), 4.72 (m, 2H, H-3 i H-7).

^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl₃): -0.2 i 0.14 (2Si(CH₃)₃), 25.9 i 27.6 (CH₂), 28.3 i 28.5 (NCH₃), 28.8 (CH₂), 31.4 i 33.0 (CH₂), 37.1 i 37.3 (CH₂), 38.9 (CH₂), 51.5 (C-3), 52.3 (OCH₃), 52.8 i 53.0 (C-2), 61.4 (C-5), 88.3 (C \equiv), 102.0 i 102.4 ($=\text{CH}$), 103.5 ($\equiv\text{CSi}$), 149.3 i 149.6 (C-7), 156.7 (CO).



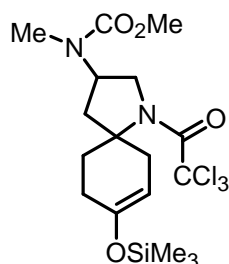
1-Tricloroacetil-3-(*N*-metil-*N*-metoxycarbonil)amino-1-azaspiro[4.5]decan-8-ona (45)

Sobre una dissolució de l'amina **22a** (0.18 g, 0.74 mmol) en CH₂Cl₂ (7 ml) s'addicionà, sota atmosfera d'argó, piridina (0.15 ml, 1.86 mmol) i clorur de tricloroacetil (0.10 ml, 0.89 mmol). La mescla de reacció s'agità a temperatura ambient durant una nit transcorreguda la qual es concentrà a sequetat, es redissolgué en CH₂Cl₂ (20 ml) i es rentà successivament amb dissolució aquosa HCl 1 M (20 ml), dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ (20 ml) i dissolució aquosa saturada de NaCl. Els extrems orgànics s'assecaren i es concentraren. El residu es purificà per cromatografia de columna (SiO₂, CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂:MeOH 90:10, obtenint-se el producte acilat **45** (0.169 g, 59%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, COSY, HSQC): 1.77-1.84 (m, 2H, H-6_{eq} i H-10_{eq}), 2.03 (td, *J* = 12.3, 1.2 Hz, 1H, H-4), 2.30-2.42 (m, 2H, H-7_{ax}, H-9_{ax}), 2.48 (dd, *J* = 12.3, 6.3 Hz, 1H, H-4), 2.54 (dm, *J* = 16.2 Hz, 1H, H-9_{eq}), 2.68 (dtd, *J* = 16.2, 5.1, 1.5 Hz, 1H, H-7_{eq}), 2.91 (s, 3H, NCH₃), 3.00 (td, *J* = 13.2, 5.7 Hz, 1H, H-10_{ax}), 3.19 (td, *J* = 12.9, 5.1 Hz, 1H, H-6_{ax}), 3.69 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-2), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 4.39 (ddd, *J* = 10.8, 7.2, 1.2 Hz, 1H, H-2), 4.79 (m, 1H, H-3).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, HSQC): 29.0 (C-10), 29.4 (NCH₃), 32.9 (C-6), 37.8 (C-4 i C-9), 38.1 (C-7), 50.5 (C-2), 52.2 (C-3), 53.1 (OCH₃), 67.1 (C-5), 94.2 (CCl₃), 156.7 (CO₂Me), 158.4 (COCCl₃), 209.4 (C-8).

Anàlisi calculada per a C₁₄H₁₉Cl₃N₂O₄: C, 43.60; H, 4.97; N, 7.26. Trobada: C, 43.53; H, 5.00; N, 7.09.



Trimetilsililenolèter de l'1-Tricloroacetil-3-(*N*-metil-*N*-metoxycarbonil)amino-1-azaspiro[4.5]decan-8-ona (45b)

Procedint de la mateixa manera que per a l'obtenció del sililenolèter **41b** i partint del producte **45** (0.17 g, 0.44 mmol), Et₃N (0.30 ml, 2.19 mmol), TMSCl (0.28 ml, 2.19 mmol) i LiHMDS (1.05 ml d'una dissolució 1M en THF, 1.05 mmol) en THF (20 ml), s'obtingué el sililenolèter derivat **45b** (quantitatiu) que no es purificà i s'utilitzà en els intents de ciclació.

El producte es presentà com a barreja de dos regioisòmers que no se separaren a una proporció relativa de 1:2.7. La majoria dels senyals de RMN dels dos isòmers

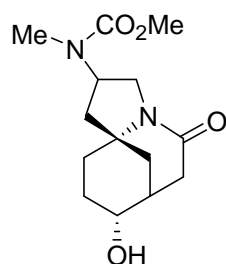
foren coincidents o no es pogueren resoldre, en cas contrari s'especifica a continuació.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 0.17 i 0.18 (2s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$), 1.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.49 (dm, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.78-1.90 (m, 2H), 2.04-2.34 (m, 3H), 2.87 (s, 3H, NCH_3), 3.08-3.25 (m, 2H), 3.49-3.75 (m, 1H), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 4.35 (m, 1H, H-2), 4.73-4.82 (m, 2H, H-3 i H-7).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 0.04 ($(\text{CH}_3)_3$), 28.1 i 28.3 (CH_2), 29.1 (NCH_3), 29.5 (CH_2), 30.6 (CH_2), 37.2 i 37.5 (CH_2), 50.5 i 50.7 (C-2), 52.0 i 52.2 (C-3), 52.8 (OCH_3), 67.1 i 67.2 (C-5), 94.4 (CCl_3), 101.7 i 101.9 ($=\text{CH}$), 148.7 i 149.1 (C-7), 156.7 (CO_2Me), 158.0 (COCCl_3).

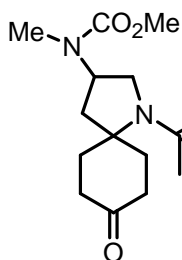
Reacció de 45b amb Bu_3SnH

A una dissolució de **45b** (158 mg, 0.35 mmol) en toluè anhidre (4 ml) s'addicionà, sota atmosfera d'argó, AIBN (60 mg, 0.37 mmol). La mescla resultant s'escalfà fins a la temperatura de reflux del dissolvent i aleshores s'addicionà gota a gota Bu_3SnH (0.42 mL, 1.55 mmol). La mescla de reacció s'agità a la mateixa temperatura durant 3 h i després es deixà arribar a temperatura ambient. A continuació, s'eliminà el dissolvent a pressió reduïda i el residu es purificà per cromatografia de columna (Al_2O_3 , CH_2Cl_2 a CH_2Cl_2 -MeOH 92:8), obtenint-se el producte de ciclació **46** com una mescla diastereosiomèrica (17 mg, 17%) i l'acetil derivat **47** (45 mg, 46%).



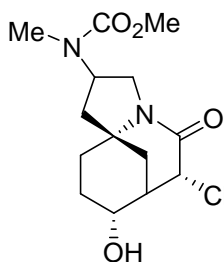
8-Hidroxi-2-(*N*-metil-*N*-metoxicarbonil)-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1*H*,10a*H*-7,10a-metanopirrolo[1,2-*a*]azocin-5-ona (46)

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , COSY, NOESY, HSQC, HMBC): 1.54 (td, $J = 13.5, 4.0$ Hz, 1H). 1.80 (m, 1H, H-9), 1.85 (dd, $J = 13.0, 8.0$ Hz, 1H, H-1), 2.14 (dd, $J = 13.0, 10.0$ Hz, 1H, H-1), 2.30 (m, 2H, H-6 i H-7), 2.71 (dd, $J = 17.0, 11.0$ Hz, 1H, H-6), 2.83 (s, 3H, NMe), 3.09 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H, H-3), 3.69 (s, 3H, OMe), 3.77 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, H-8), 4.25 (dd, $J = 11.5, 8.5$ Hz, 1H, H-3), 4.53 (m, 1H, H-2). Per l'isòmer minoritari s'observa senyal a 2.76 (s, 3H, NMe). **^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3):** 26.8 (C-9), 29.4 (NMe), 29.6 (C-6), 34.5 (C-7), 34.8 (C-10), 36.0 (C-11), 36.5 (CH_2), 40.5 (C-1), 43.9 (C-3), 52.8 (C-2), 52.9 (OMe), 58.8 (C-10a), 70.9 (C-8), 156.7 (NCO), 170.0 (CO). Per l'isòmer minoritari s'observen senyals a 59.7 (C-10a) i 70.7 (C-8).



1-Acetil-3-(*N*-metil-*N*-metoxicarbonil)amino-1-azaspiro[4.5]decan-8-ona (47)

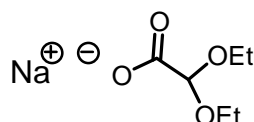
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, COSY): 1.70 (m, 1H, H-6_{eq}), 1.78 (m, 1H, H-10_{eq}), 1.89 (m, 1H, H-4), 2.04 (s, 3H, NCH₃), 2.52-2.42 (m, 3H, H-7_{ax} i H-9), 2.45 (dd, *J* = 12.3, 6.6 Hz, 1H, H-4), 2.63 (dtd, *J* = 15.3, 4.8, 1.5 Hz 1H, H-7_{eq}), 2.89 (s, 3H, NCH₃), 2.97 (tdd, *J* = 13.2, 5.7, 1.2 Hz, 1H, H-10_{ax}), 3.29 (td, *J* = 13.1, 4.8 Hz, 1H, H-6_{ax}), 3.42 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H, H-2), 3.72 (m, 1H, H-2), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 4.82 (m, 1H, H-3).



7-Cloro-8-hidroxi-2-(*N*-metil-*N*-metoxicarbonil)-2,3,4,5,6,7,8,9-octahidro-1*H*,10a*H*-7,10a-metanopirrolo[1,2-*a*]azocin-5-ona (48)

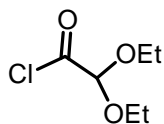
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, HSQC, COSY): 1.25-2.44 (m, 8H, 2H-1, 2H-9, 2H-10 i 2H-11), 2.46 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-7), 2.87 (s, 3H, NCH₃), 3.18 (m, 1H, H-3), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (m, 1H, H-8), 4.22 (dd, *J* = 12.0, 8.0 Hz, 1H, H-3), 4.53-4.68 (m, 2H, H-2 i H-6).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 25.8 (C-10), 27.6 (NMe), 32.9 (C-9), 35.6 (C-11), 40.2 (C-1), 44.2 (C-3), 45.9 (C-7), 52.4 (C-6 i C-2), 52.8 (OMe), 58.8 (C-10a), 59.6 (C-10a), 70.0 (C-8), 156.6 (NCO), 165.7 (CO).



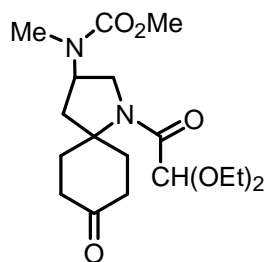
2,2-Dietoxiacetat sòdic (49c)

Sobre una dissolució de dietildietoxiacetat (10.0 g, 56.8 mmol) en etanol (24 ml) i aigua (12 ml), s'addicionà NaOH (2.32 g, 56.8 mmol). La mescla de reacció s'agità a la temperatura de reflux de la mescla de dissolvents (92 °C) durant 5 h, es concentrà i s'assecà a l'estufa de buit durant una nit a 70 °C obtenint-se la sal **49c** com a sòlid blanc que no es purificà i s'utilitzà directament en la reacció següent.



Clorur de 2,2-Dietoxiacetil (**49d**)

Sobre una dissolució del producte **49c** (83 mg, 0.49 mmol) en èter anhidre (1 ml) a 10 °C s'addicionà lentament i sota atmosfera d'argó, SOCl_2 (0.024 ml, 0.32 mmol). La mescla de reacció s'agità a la temperatura de reflux durant 30 min obtenint-se el clorur d'acil **26** que no s'aillà i s'utilitzà directament en la reacció següent.

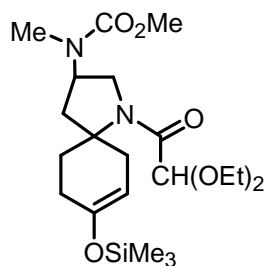


1-(2,2-Dietoxi-1-oxoetil)-3-(*N*-metil-*N*-metoxicarbonil)amino-1-azaspiro[4.5]decan-8-ona (**49**)

Sobre una dissolució de l'amina **22a** (61 mg, 0.25 mmol) en THF (3.5 ml) a 0 °C s'addicionà, sota atmosfera d'argó, Et_3N (0.053 ml, 0.38 mmol) i amb un trànsfer, el clorur d'acil **49d** en èter anhidre acabat de preparar (0.38 mmol). La mescla de reacció s'agità durant 2 h a aquesta temperatura i se n'evaporà el dissolvent. El residu es redissolgué en CH_2Cl_2 i es rentà amb brine. Els extrems orgànics s'assecaren i es concentraren. El residu es purificà per cromatografia de columna (SiO_2 , CH_2Cl_2 100% a CH_2Cl_2 : MeOH 95:5), obtenint-se **46** (43 mg, 46%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , COSY, HSQC): 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.74 (m, 2H, H-6 i H-10), 1.95 (td, $J = 12.0, 0.9$ Hz, 1H, H-4), 2.26-2.52 (m, 4H, H-4, H-7_{ax}, 2H-9), 2.65 (dtd, $J = 15.6, 4.5$ i 1.8 Hz, 1H, H-7_{eq}), 2.88 (s, 3H, NCH_3), 3.00 (td, $J = 12.9, 5.1$ Hz, 1H, H-10), 3.23 (td, $J = 12.6, 4.5$ Hz, 1H, H-6), 3.50 (d, $J_{\text{gem}} = 10.8$ Hz, 1H, H-2), 3.48-3.75 (m, 4H, OCH_2CH_3), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 4.07 (dd, $J_{\text{gem}} = 10.8$ Hz, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-2), 4.74 (m, 1H, H-3), 4.79 (s, 1H, $\text{CH}(\text{OEt})_2$).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , HSQC): 15.13 i 15.15 (2C, CH_3), 29.0 (NCH_3), 29.8 (CH_2), 33.1 (CH_2), 37.8 (CH_2), 38.3 (2C, C-4 i CH_2), 47.2 (C-2), 51.9 (C-3), 52.9 (OCH_3), 62.8 i 62.9 (2C, OCH_2CH_3), 64.0 (C-5), 101.3 ($\text{CH}(\text{OEt})_2$), 156.9 (CO_2Me), 166.4 (COCH), 210.2 (C-8).

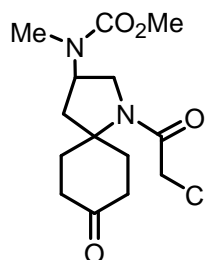


Trimetilsililenolèter de l'1-(2,2-Dietoxi-1-oxoetil)-3-(N-metil-N-metoxicarbonil)amino-1-azaspiro[4.5]decan-8-ona (49b)

Procedint de la mateixa manera que per a l'obtenció del sililenolèter **41b** i partint del producte **46** (0.17 g, 0.46 mmol), Et₃N (0.26 ml, 1.92 mmol), TMSCl (0.25 ml, 1.92 mmol) i LiHMDS (0.77 ml d'una dissolució 1M en THF, 0.77 mmol) en THF (25 ml), s'obtingué el sililenolèter derivat **46b** com a barreja de dos regioisòmers que no es purificà i s'utilitzà en els intents de ciclació.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 0.14 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 1.21 i 1.23 (2t, *J* = 7.2 Hz, 6H, OCH₂CH₃), 1.41 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 2.07 (m, 3H), 2.81 (s, 3H, NCH₃), 3.12-3.22 (m, 1H), 3.38 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.49-3.71 (m, 6H), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.93-4.08 (m, 1H, H-2), 4.75 (m, 2H, H-3 i H-7).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, HSQC): 0.25 ((CH₃)₃), 15.12 (CH₃), 28.3 i 28.4 (CH₂), 28.8 i 29.0 (NCH₃), 29.6 i 29.8 (CH₂), 30.5 i 31.1 (CH₂), 32.6 i 33.1 (CH₂), 37.8 i 38.3 (CH₂), 47.3 i 47.5 (CH₂), 51.7 i 52.1 (C-3), 52.8 i 52.9 (OCH₃), 62.5 i 62.6 (CH₂), 64.0 i 64.1 (C-5), 101.0 (CH), 102.3 (CH), 148.7 i 149.2 (C-8), 156.9 (CO₂Me), 166.07 i 166.12 (NCOCH).



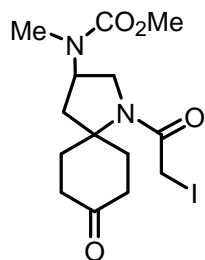
1-Cloroacetil-3-(N-metil-N-metoxicarbonil)amino-1-azaspiro[4.5]decan-8-ona (50)

Sobre una dissolució de l'amina **22a** (0.423 g, 1.76 mmol) en CH₂Cl₂ (60 ml) s'addicionà, sota atmosfera d'argó, Et₃N (0.28 ml, 2.0 mmol) i clorur de cloroacetil (0.18 ml, 1.83 mmol). La mescla de reacció s'agità a temperatura ambient durant 2 h, s'hi addicionà dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ (50 ml) i s'extragué amb CH₂Cl₂ (5x100 ml). Els extrems orgànics s'assecaren i es concentraren. El residu es purificà per cromatografia de columna (SiO₂, CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂:MeOH 95:5, obtenint-se **50** (0.407 g, 73%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, COSY, HSQC): 1.76 (m, 2H, H-6 o H-10), 2.03 (t, 1H, H-4), 2.34 (m, 2H, H-7 o H-9), 2.47 (m, 2H, H-7 o H-9), 2.65 (dtd, *J*_{gem} = 15.6 Hz, *J* = 4.8 i 1.6 Hz, 1H, H-4), 2.90 (s, 3H, NCH₃), 2.94 (m, 1H, H-6 o H-10), 3.23 (td, *J*_{gem} = 13.2, *J*_{ax-ax} = 13.2 Hz, *J*_{ax-eq} = 5.2 Hz, 1H, H_{βax}), 3.55 (t, *J*_{gem} = *J*_{trans} = 10.0 Hz,

^1H , H-2), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.78 (m, 1H, H-2), 3.96 (d, $J_{\text{gem}} = 14.4$ Hz, 1H, CH_2Cl), 3.99 (d, $J_{\text{gem}} = 14.4$ Hz, 1H, CH_2Cl), 4.83 (ba, s, 1H, H-3).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , HSQC): 29.3 (NCH_3), 29.7 (CH_2), 33.2 (CH_2), 37.7 (2C, C-7 i C-9), 38.3 (C-4), 43.7 (CH_2Cl), 48.3 (C-2), 51.8 (C-3), 53.0 (OCH_3), 64.2 (C-5), 156.8 (CO_2Me), 165.0 (COCH_2), 209.6 (C-8).

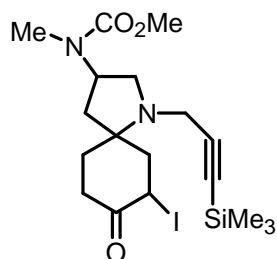


1-iodoacetil-3-(*N*-metil-*N*-metoxicarbonil)amino-1-azaspiro[4.5]decan-8-ona (51)

Sobre una dissolució del producte **50** (46 mg, 0.15 mmol) en acetona (1 ml) s'addicionà, sota atmosfera d'argó, NaI (0.22 g, 1.46 mmol) i s'agità a la temperatura de reflux del disolvent durant 2 h. La mescla de reacció s'atemperà, s'abocà sobre AcOEt (10 ml) i es rentà amb aigua (10 ml). Els extrems orgànics s'assecaren i es concentraren obtenint-se el producte **51** (51 mg, 86%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 1.69-1.82 (m, 2H, H-6 o H-10), 2.03 (t, , $J = 12.3$ Hz, 1H, H-4), 2.26-2.38 (m, 2H, H-7 o H-9), 2.45 (m, 2H, H-7 o H-9), 2.64 (dtd, $J_{\text{gem}} = 15.6$ Hz, $J = 3.6$ i 1.8 Hz, 1H, H-4), 2.87 (m, 1H, H-6 o H-10), 2.92 (s, 3H, NCH_3), 3.21 (td, $J_{\text{gem}} = 12.6$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, H-6 o H-10), 3.47 (t, $J = 10$ Hz, 1H, H-2), 3.57 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, CH_2I), 3.69 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, CH_2I), 3.73 (m, 1H, H-2), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 4.87 (ba, s, 1H, H-3).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 0.41 (CH_2I), 29.3 (NCH_3), 29.3 (CH_2), 32.9 (CH_2), 37.7 (CH_2), 38.2 (2C, C-4 i CH_2), 49.2 (C-2), 51.6 (C-3), 53.0 (OCH_3), 64.0 (C-5), 156.8 (CO_2Me), 166.7 (COCH_2), 209.8 (C-8).



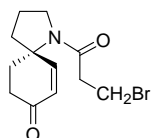
7-iodo-3-(*N*-metil-*N*-metoxicarbonil)amino-1-(3-trimetilsilanilprop-2-inil)-1-azaspiro[4.5]decan-8-ona (52)

Sobre una dissolució del sililenolèter **44b** (64 mg, 0.15 mmol) en THF (3 ml) s'addicionà, sota atmosfera d'argó, NIS (44 mg, 0.19 mmol). La mescla de reacció s'agità a temperatura ambient durant 45 min transcorreguts els quals es diluí amb una dissolució aquosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10% i s'extragué amb èter (3x20 ml). Els extrems orgànics s'assecaren i es concentraren obtenint-se la cetona **49** (72 mg) que no es purificà i s'utilitzà directament en posteriors reaccions.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 0.13 i 0.14 (2s, 9H, (CH₃)₃), 1.23 (m, 1H), 1.69-1.90 (m, 2H), 2.13 (td, *J* = 13.8, 4.8 Hz, 1H), 2.36-2.59 (m, 3H), 2.67-2.74 (m, 1H), 2.86 i 2.88 (2s, 3H, NCH₃), 2.95-3.15 (m, 2H), 3.30 (2d, *J* = 17.4, 17.1 Hz, 1H, NCH₂), 3.43 (2d, *J* = 17.4, 17.1 Hz, 1H, NCH₂), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 4.91 (m, 2H, H-3 i H-7).

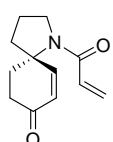
1-(3-bromopropanoïl)-1-azaspiro[4.5]dec-6-en-8-ona (53) i 1-acriloïl-1-azaspiro[4.5]dec-6-en-8-ona (55)

Sobre una dissolució del producte **33b** (0.1 g, 0.4 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (4 ml) s'addicionà trietilamina (0.056 ml, 0.4 mmol) i clorur de 3-bromopropanoïl (0.04 ml, 0.4 mmol) a 0 °C i sota atmosfera d'argó. La mescla resultant es deixà en agitació durant una nit passada la qual es diluí en acetat d'etil i es rentà amb una solució aquosa saturada de Na₂CO₃, una solució d'HCl (1 M) i finalment amb una solució aquosa saturada de NaCl. A continuació s'assecà la fase orgànica sobre Na₂SO₄ anhidre i es concentrà a pressió reduïda obtenint-se un residu que es purifica per cromatografia de columna (SiO₂, CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂/MeOH 97:3). S'obtingué primer el producte **53** (10 mg, 9%) i seguidament el producte **55** (20 mg, 21%).



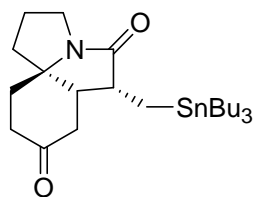
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1.80-1.90 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.35-2.60 (m, 2H), 2.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂CO), 3.64 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, BrCH₂), 5.94 (dd, *J* = 10.2, 0.9 Hz, 1H, H-7), 6.82 (dd, *J* = 10.2 i 2.1 Hz, 1H, H-6).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 23.5 (CH₂), 27.1 (CH₂), 29.5 (CH₂), 34.3 (CH₂), 35.2 (CH₂), 38.3 (BrCH₂), 47.8 (C-2), 63.6 (C-5), 126.6 (C-7), 156.2 (C-6), 168.4 (NCO), 197.7 (CO).



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1.80-1.90 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.40-2.60 (m, 3H), 3.03 (m, 1H), 3.60-3.81 (m, 2H), 5.71 (dd, *J* = 9.3 i 3 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.95 (dd, *J* = 10.2 i 0.9 Hz, 1H, H-7), 6.38 (dd, *J* = 9.6 i 3 Hz, 1H, CH₂=), 6.47 (dd, *J* = 9.6 i 3 Hz, 1H, CH₂=), 6.86 (dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1H, H-6).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 23.6 (CH₂), 29.5 (CH₂), 34.3 (CH₂), 35.3 (CH₂), 47.7 (C-2), 63.5 (C-5), 126.5 (CH=), 128.5 (CH₂=), 128.6 (CH=CH₂), 156.5 (C-6), 164 (NCO), 197.9 (CO).



(6RS,6aRS,10aRS)-6-tributylstannylmethylhexahydro-1H,5H-pyrrolo[2,1-]indole-5,8(6H)-dione (57)

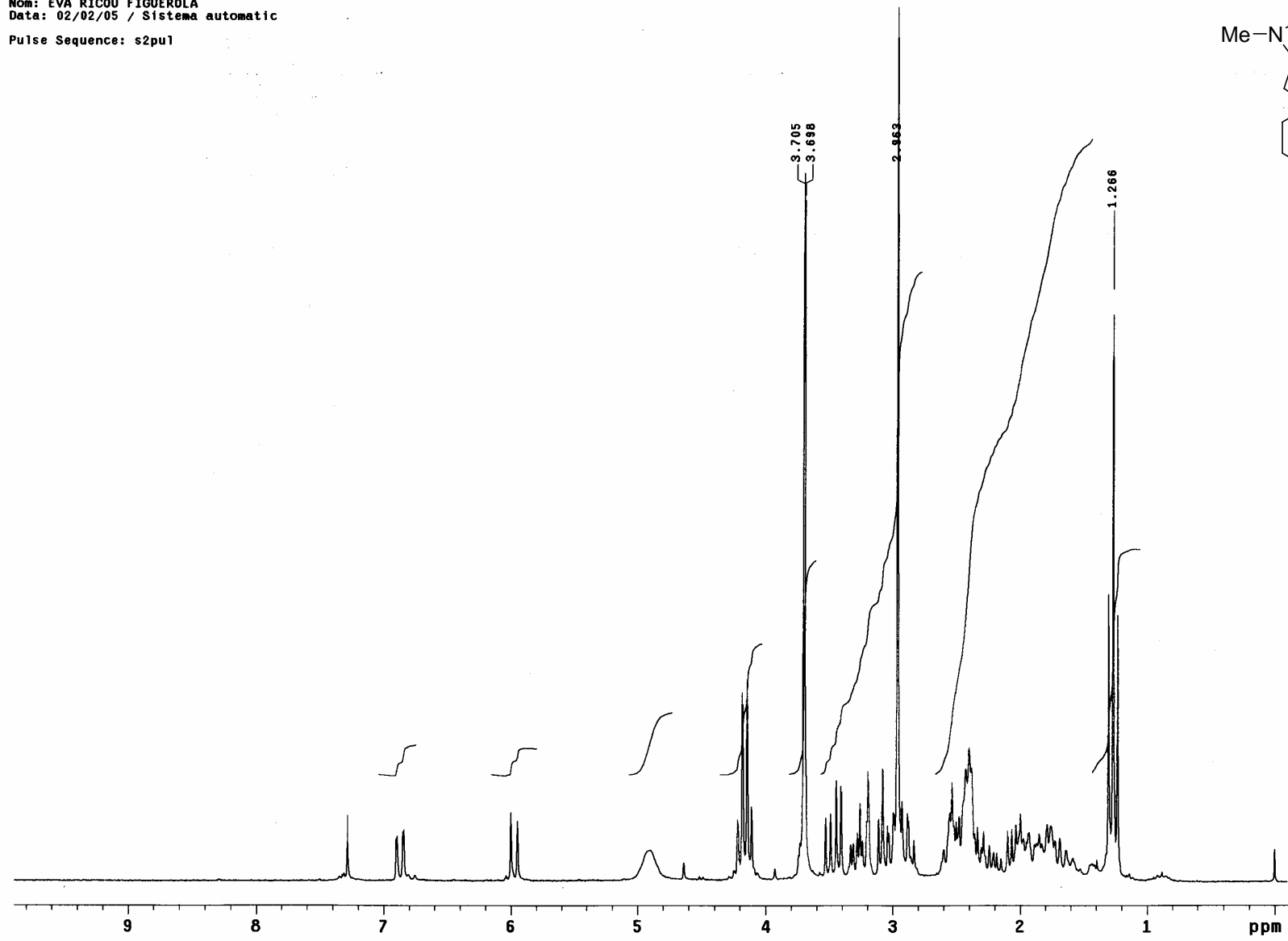
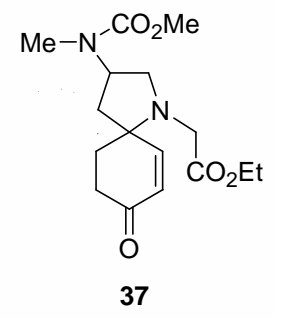
Una dissolució de **55** (13 mg, 0.063 mmol) en benzè (2 ml) s'agità a temperatura de reflux i se li incorpora, amb una xeringa, una solució de Bu_3SnH (0.019 ml, 0.070 mmol) i AIBN (3.35 mg, 0.020 mmol) en benzè (2 ml) durant 1.5 h. Transcorregudes 3 h, se n'evaporà el dissolvent obtenint-se un residu que es purificà per cromatografia de columna (Al_2O_3 , CH_2Cl_2 100%) rendint el producte **57** (15 mg, 41%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 0.69 (dd, $J = 12.6, 10.4$ Hz, 1H), 0.85 (m, 6H, CH_2), 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 9H, CH_3), 0.93 (dd, $J = 12.6, 6.9$ Hz, 1H), 1.29 (m, 6H, CH_2), 1.45 (m, 6H, CH_2), 1.58 (m, 1H, H-1), 1.86 (ddd, $J = 14.8, 9.6, 5.2$ Hz, 1H, H-10), 2.04 (m, 2H), 2.13 (m, 3H), 2.32 (ddd, 1H, $J = 17.6, 9.2, 4.8$ Hz, H-9), 2.39 (ddd, 1H, $J = 17.6, 7.2, 5.2$ Hz, H-9), 2.54 (dd, $J = 16.6, 3.2$ Hz, 1H, H-7), 2.56 (m, 1H, H-6), 2.69 (dd, $J = 16.6, 6.8$, 1H, H-7), 3.08 (m, 1H, H-3), 3.73 (dt, 1H, 11.6, 8.0, H-3).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 10.2 (CH_2), 10.4 (CH_2), 13.7 (CH_3), 25.2 (C-2), 27.4 (CH_2), 29.2 (CH_2), 30.5 (C-10), 36.0 (C-9), 38.6 (C-1), 40.9 (C-7), 41.0 (C-3), 50.0 (C-6), 51.3 (C-6a), 66.2 (C-10a), 176.5 (C-5), 210.7 (C-8).

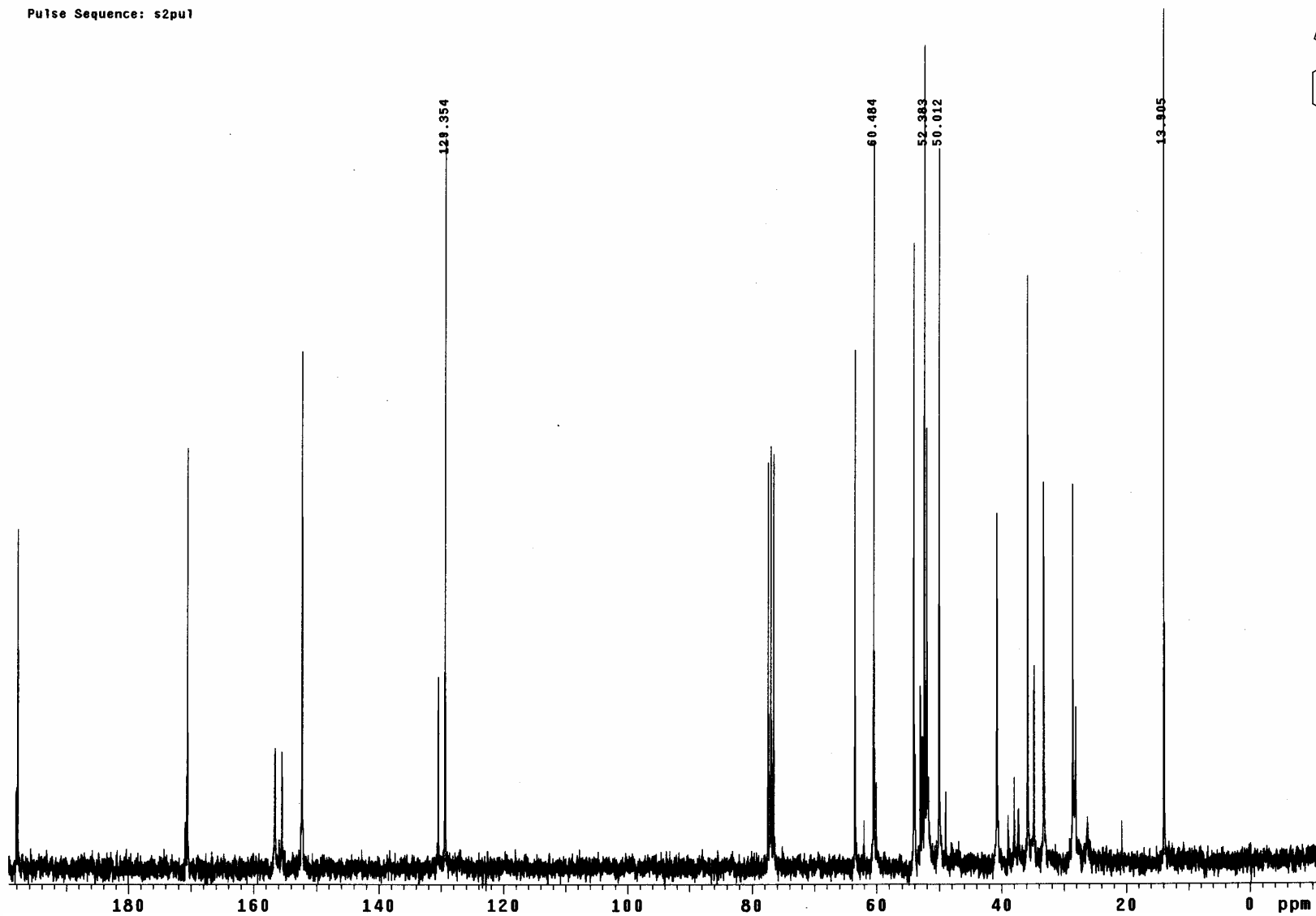
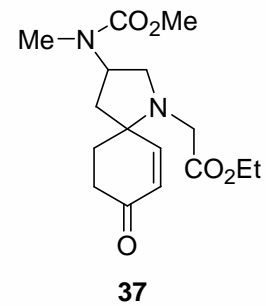
Espectres Seleccionats

H1 / s2pu1 / Gem-200.DivIV
LOC: #20 / Disolvent: cdc13/ temp ambient
Usuari: san/ Mostra: e472fc126a150
Nom: EVA RICOU FIGUEROLA
Data: 02/02/05 / Sistema automatic
Pulse Sequence: s2pu1



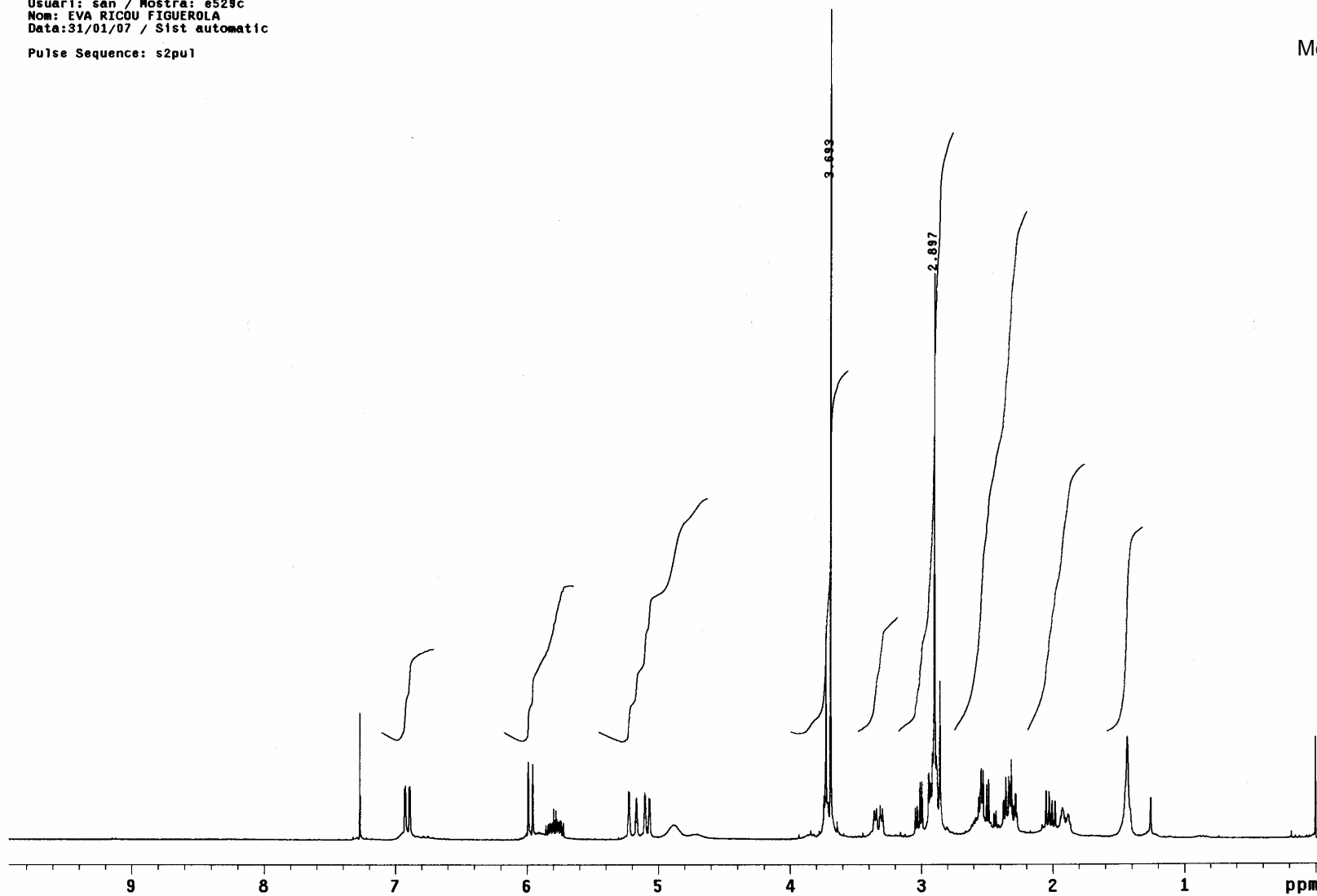
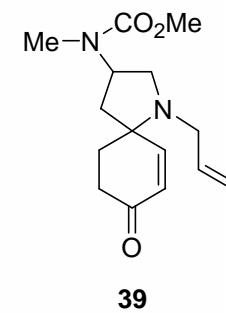
1-Etanoat d'etil-3-(*N*-metil-*N*-metoxicarbonil)amino-1-azaspiro[4.5]dec-6-en-8-ona

C13 / s2pu1 / Gemini-300A
cdc13/Temp: Ambient /N reg: PCB010205194338
Usuari: san / Mostra: e472fc100a12
Nom: EVA RICDU FIGUEROLA
Data:01/02/05 / Sist automatic
Pulse Sequence: s2pu1



1-Etanoat d'etil-3-(*N*-metil-*N*-metoxicarbonil)amino-1-azaspiro[4.5]dec-6-en-8-ona

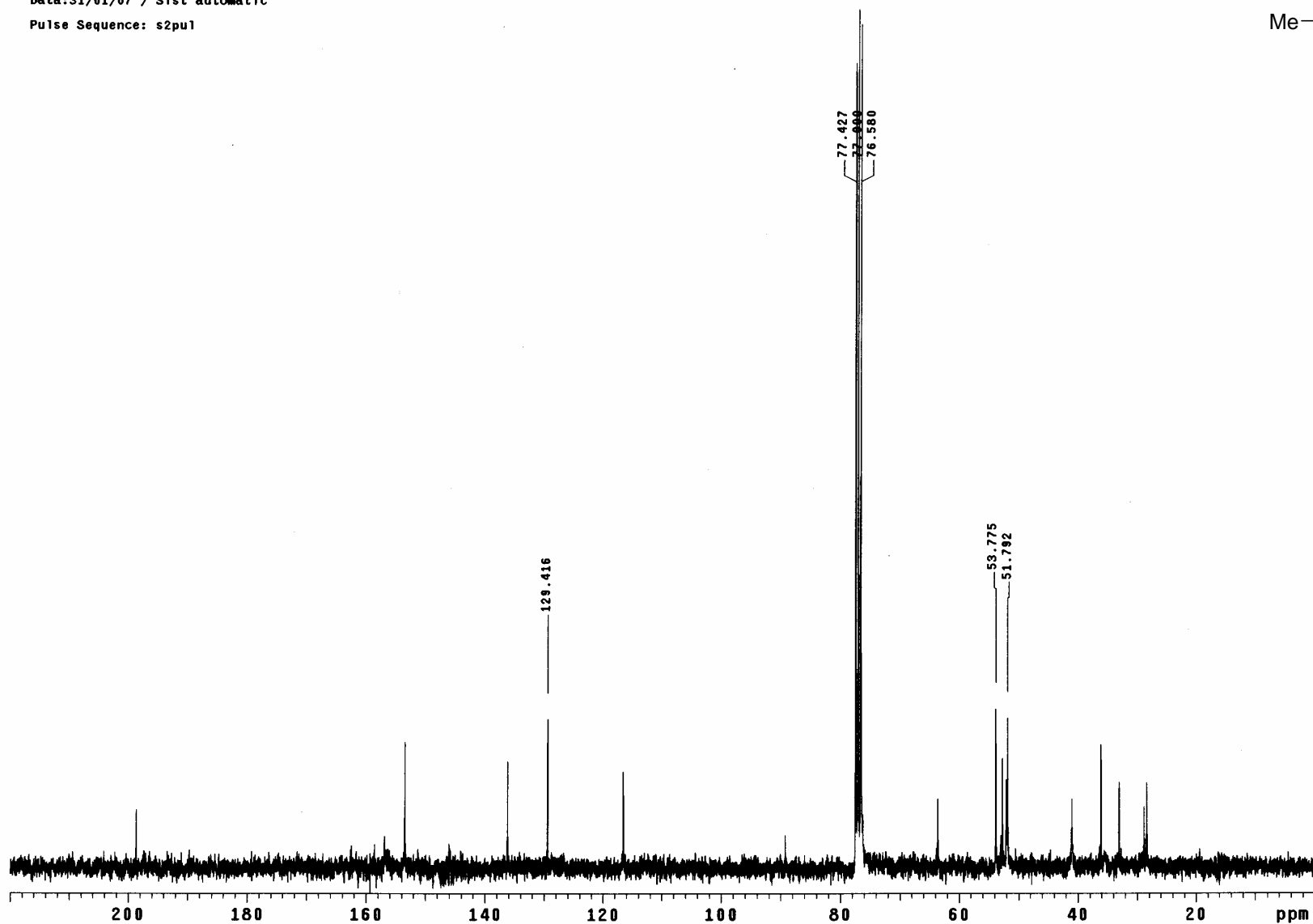
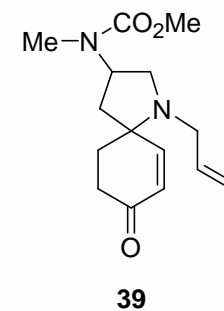
H1 / s2pu1 / Gemini-300A
cdc13/Temp: 25C /N reg: PCB310107180623
Usuari: san / Mostra: e528c
Nom: EVA RICOU FIGUEROLA
Data:31/01/07 / Sist automatic
Pulse Sequence: s2pu1



1-Al-lil-3-(*N*-metil-*N*-metoxicarbonil)amino-1-azaspiro[4.5]dec-6-en-8-ona

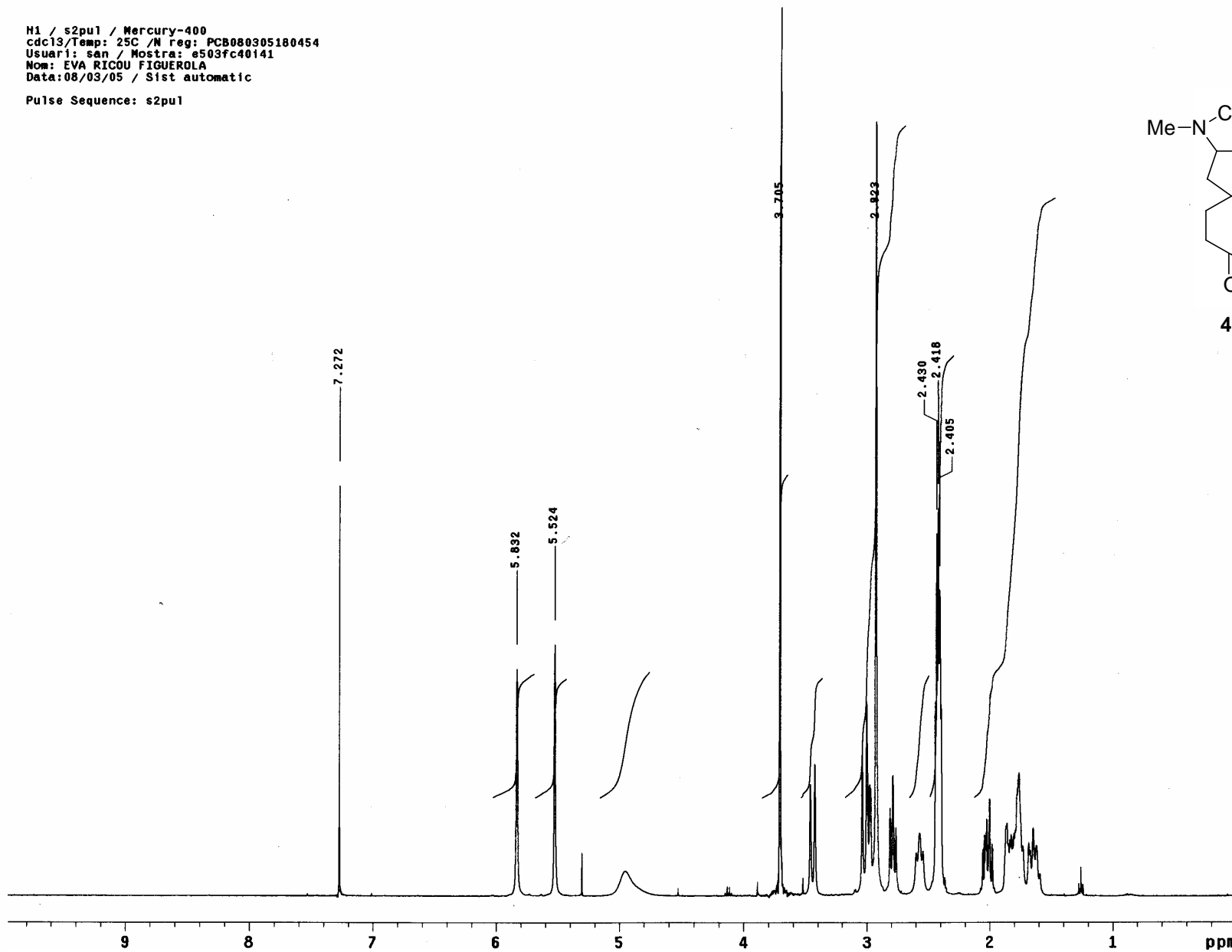
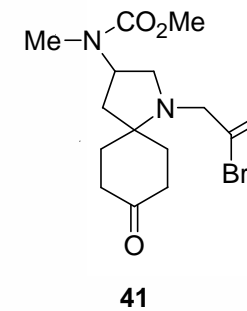
C13 / s2pu1 / Gemini-300A
cdc13/Temp: 25C /N reg: PCB310107180623
Usuari: san / Mostra: e529c
Nom: EVA RICDU FIGUEROLA
Data:31/01/07 / Sist automatic

Pulse Sequence: s2pu1



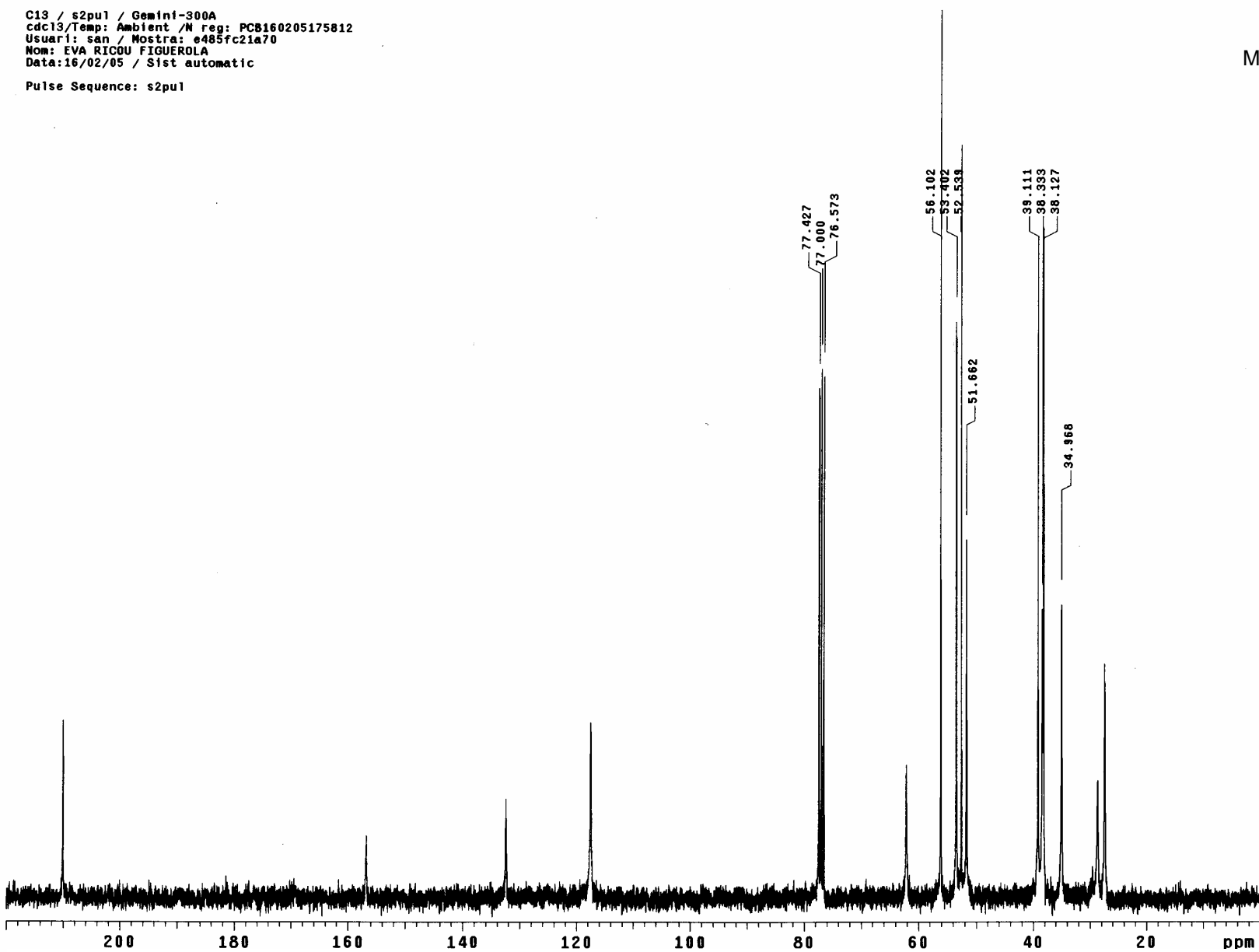
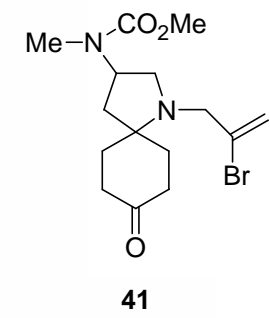
1-Al-il-3-(N-metil-N-metoxicarbonil)amino-1-azaspiro[4.5]dec-6-en-8-ona

H1 / s2pu1 / Mercury-400
cdc13/Temp: 25C /N reg: PCB080305180454
Usuari: san / Mostra: s503fc40141
Nom: EVA RICOU FIGUEROLA
Data:08/03/05 / Sist automatic
Pulse Sequence: s2pu1



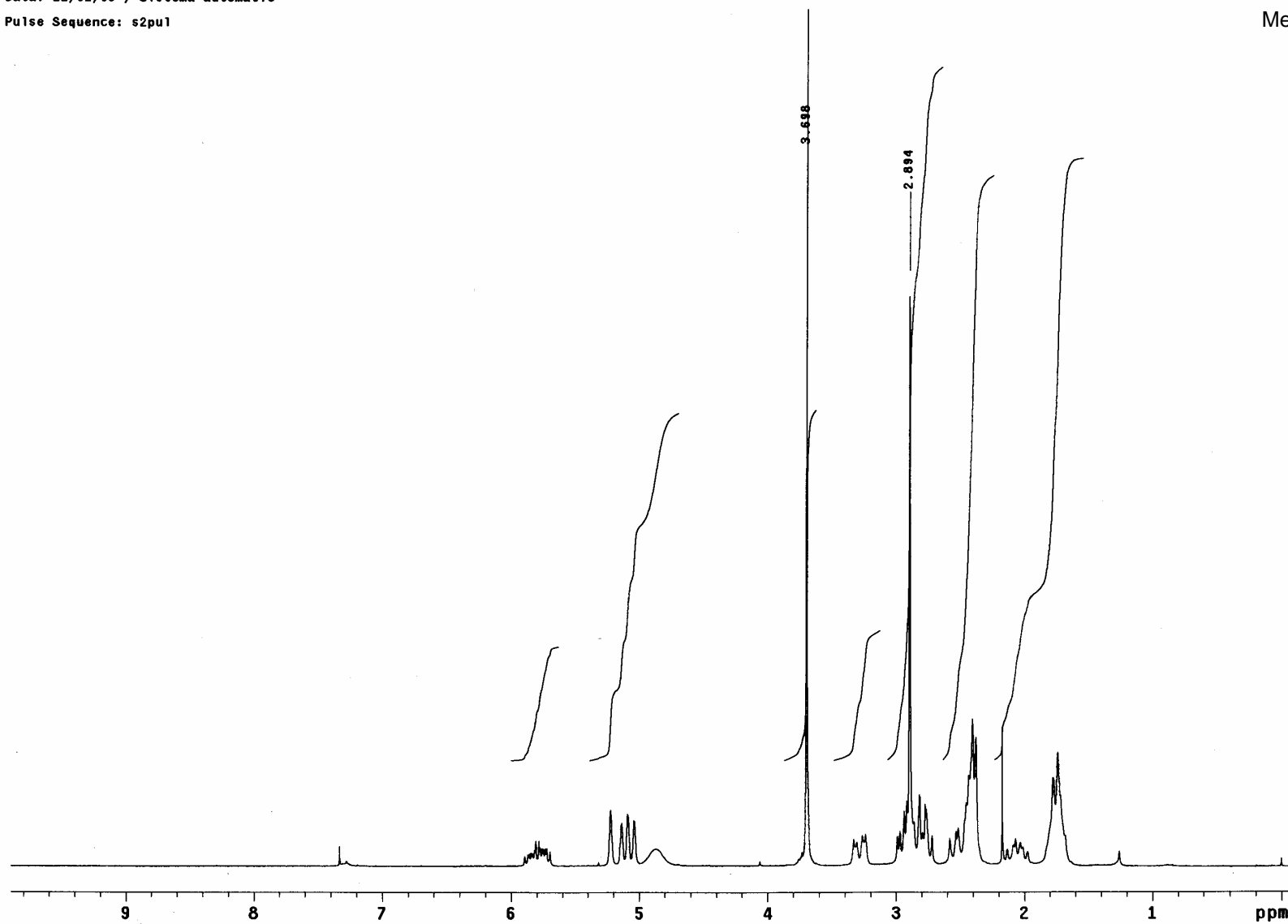
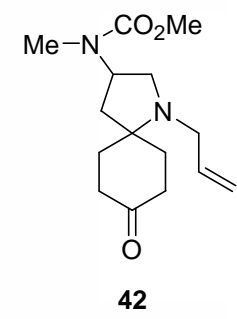
1-(2-Bromoprop-2-enyl)-3-(*N*-metil-*N*-metoxicarbonil)amino-1-azaspiro[4.5]decan-8-ona

C13 / s2pu1 / Gemini-300A
cdc13/Temp: Ambient /N reg: PCB160205175812
Usuari: san / Mostra: e485fc21a70
Nom: EVA RICOU FIGUEROA
Data:16/02/05 / S1st automatic
Pulse Sequence: s2pu1



1-(2-Bromoprop-2-enyl)-3-(*N*-metil-*N*-metoxycarbonil)amino-1-azaspiro[4.5]decan-8-ona

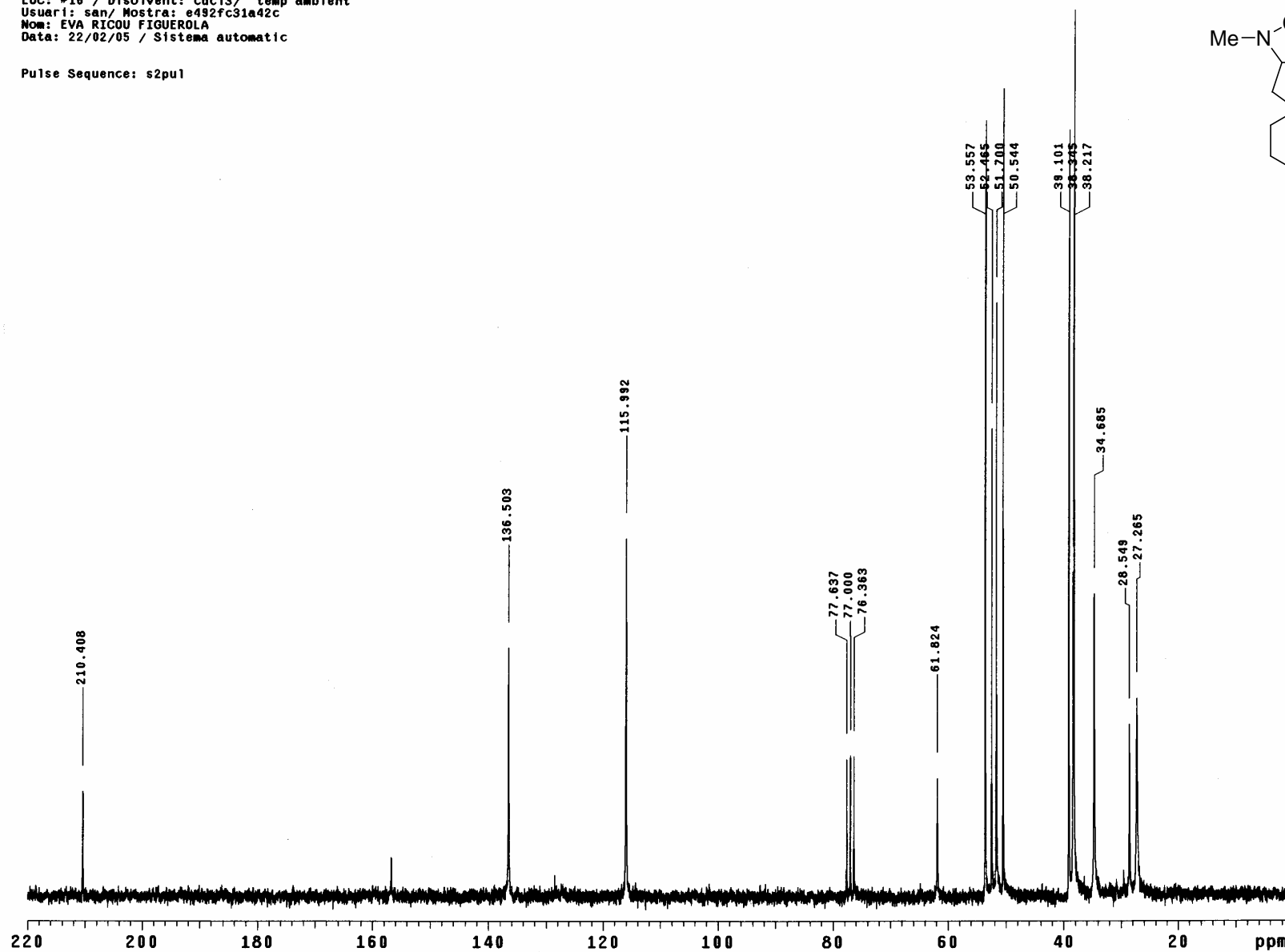
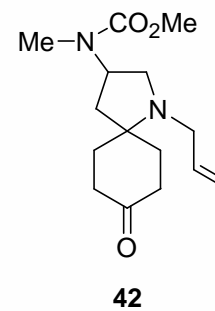
H1 / s2pu1 / Gem-200.D1vIV
LOC: #16 / Disolvent: cdc13/ temp ambient
Usuari: san/ Mostra: e492fc31a42c
Nom: EVA RICOU FIGUEROA
Data: 22/02/05 / Sistema automatic
Pulse Sequence: s2pu1



1-(Al-lil-3-(N-metil-N-metoxycarbonil)amino-1-azaspiro[4.5]decan-8-ona

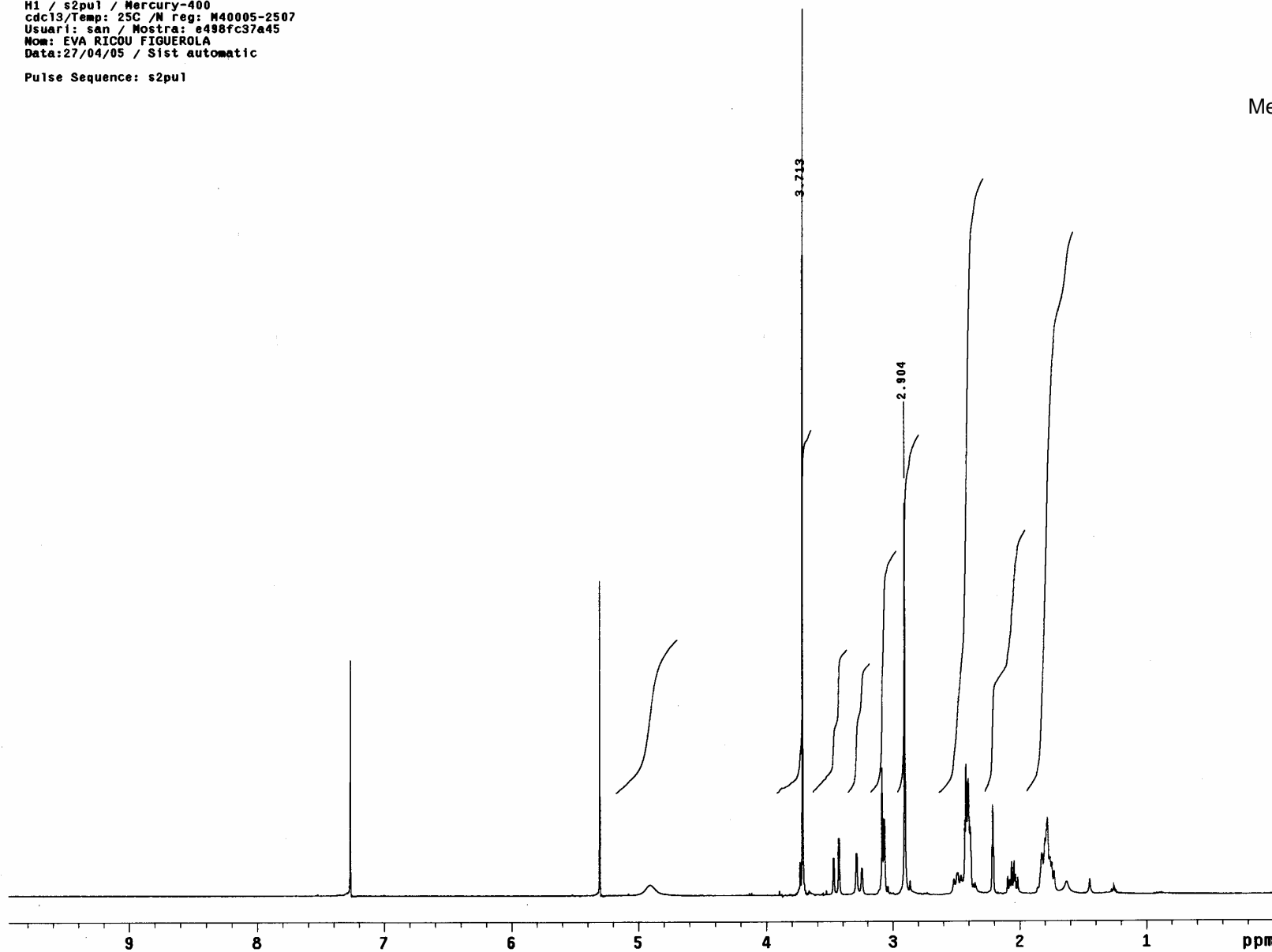
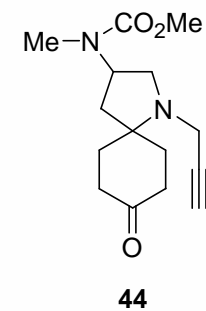
H1 / s2pu1 / Gem-200.D1vIV
LOC: #16 / Disolvent: cdc13/ temp ambient
Usuari: san/ Mostra: e492fc31a42c
Nom: EVA RICOU FIGUEROA
Data: 22/02/05 / Sistema automatic

Pulse Sequence: s2pu1



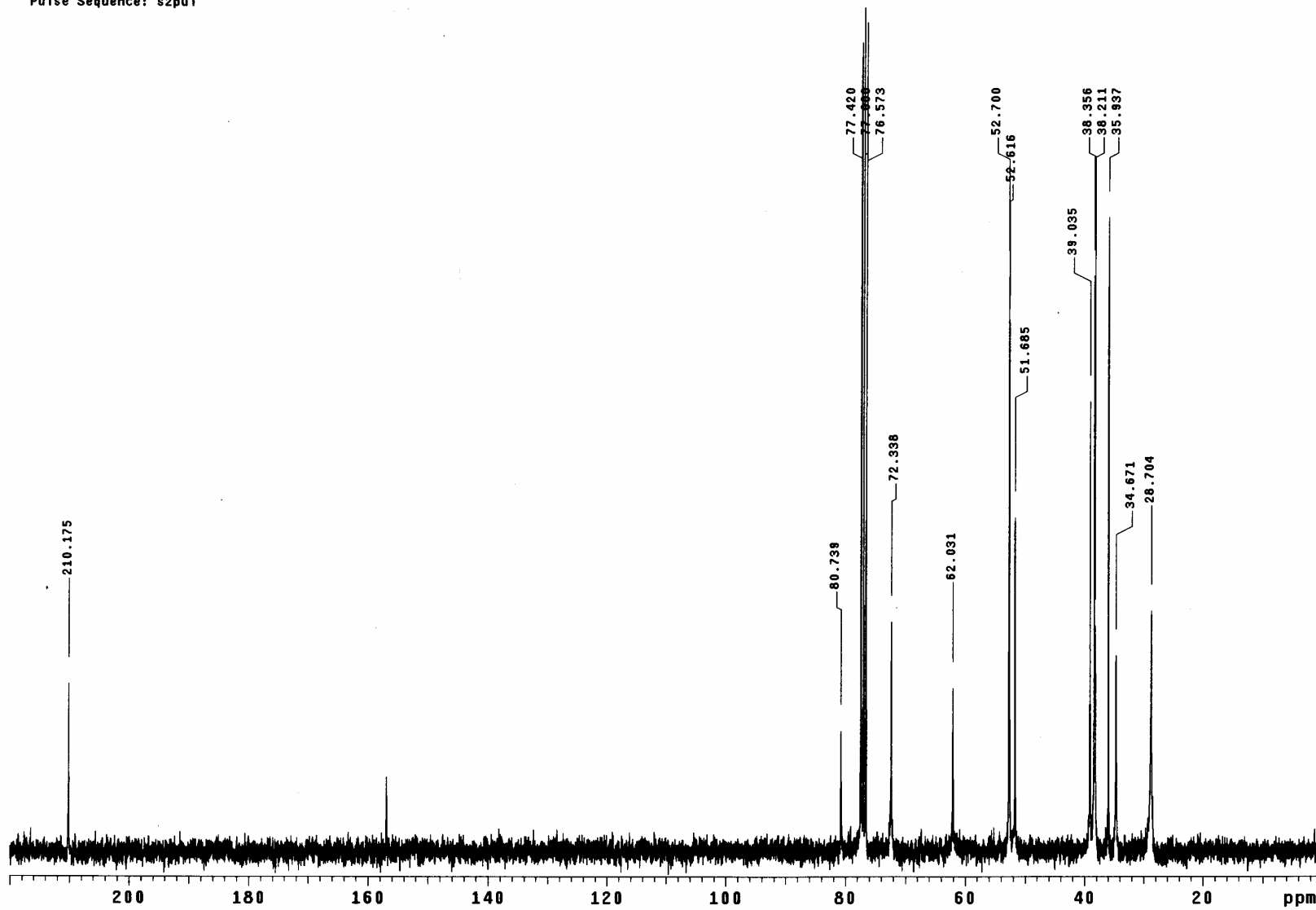
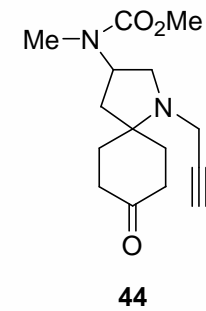
1-(Al-lil-3-(N-metil-N-metoxicarbonil)amino-1-azaspiro[4.5]decan-8-ona

H1 / s2pu1 / Mercury-400
cdc13/Temp: 25C /N reg: M40005-2507
Usuari: san / Mostra: e498fc37a45
Nom: EVA RICDU FIGUEROLA
Data:27/04/05 / Sist automatic
Pulse Sequence: s2pu1



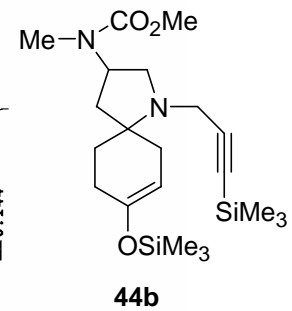
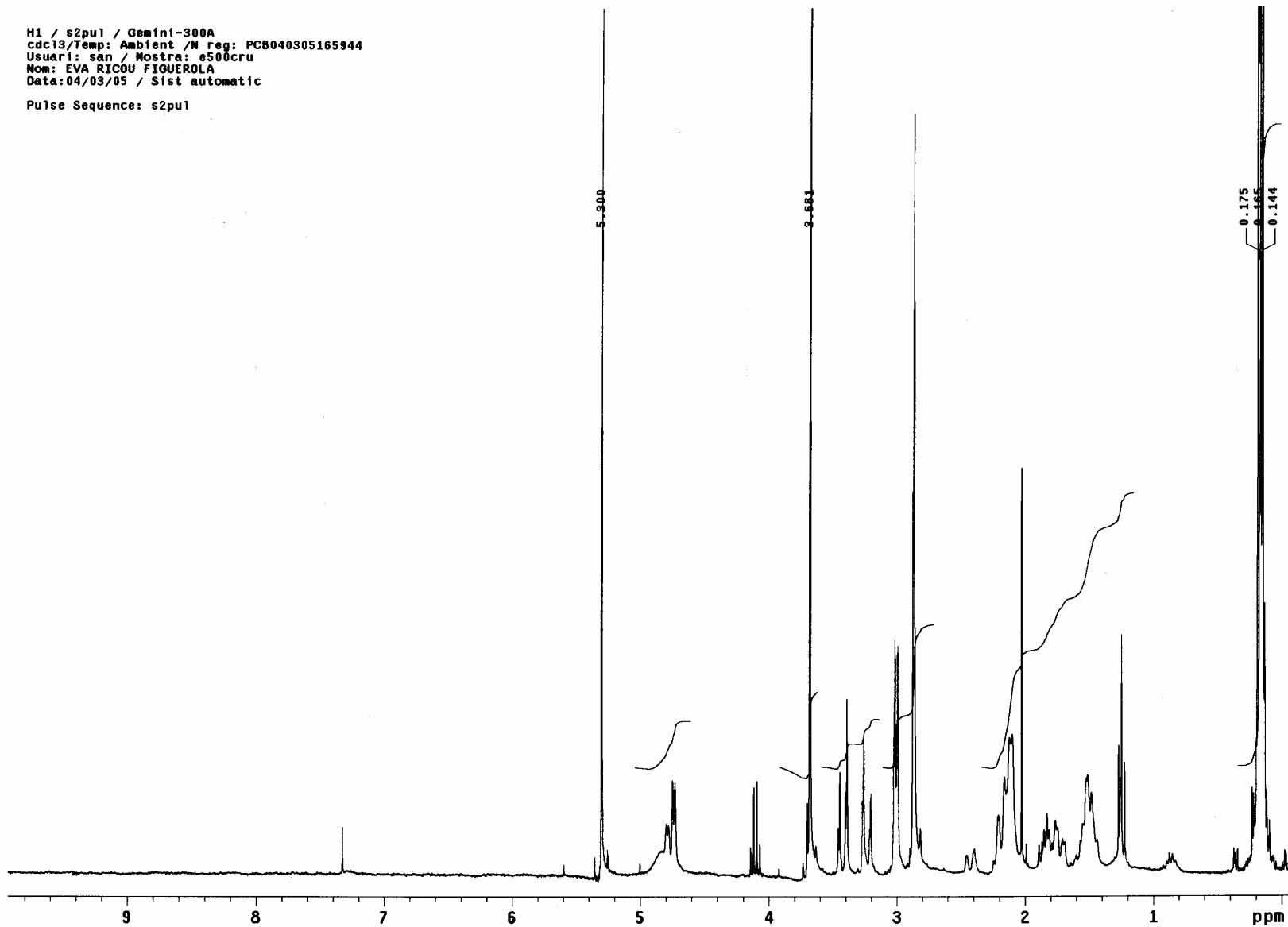
1-Propargil-3-(N-metil-N-metoxycarbonil)amino-1-azaspiro[4.5]decan-8-ona

C13 / s2pu1 / Gemini-300A
cdc13/Temp: Ambient /N reg: PCB010305182343
Usuari: san / Mostra: e498fc37a45
Nom: EVA RICOU FIGUEROA
Data:01/03/05 / Sist automatic
Pulse Sequence: s2pu1



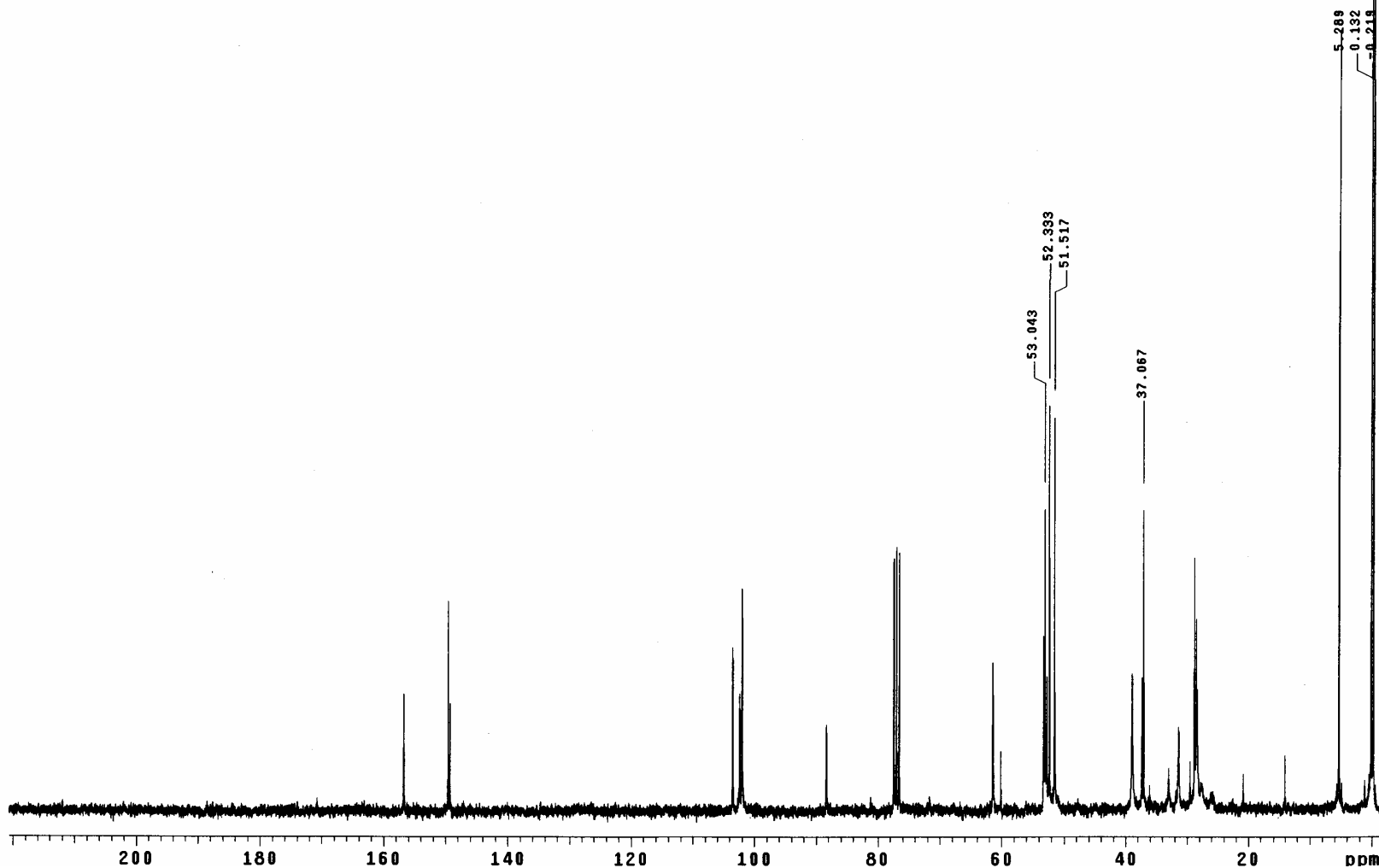
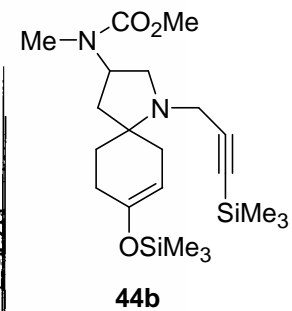
1-Propargil-3-(*N*-metil-*N*-metoxycarbonil)amino-1-azaspiro[4.5]decan-8-ona

H1 / s2pu1 / Gemini-300A
cdc13/Temp: Ambient /N reg: PCB040305165944
Usuari: san / Mostra: e500cru
Nom: EVA RICDU FIGUEROLA
Data: 04/03/05 / Sist automatic
Pulse Sequence: s2pu1



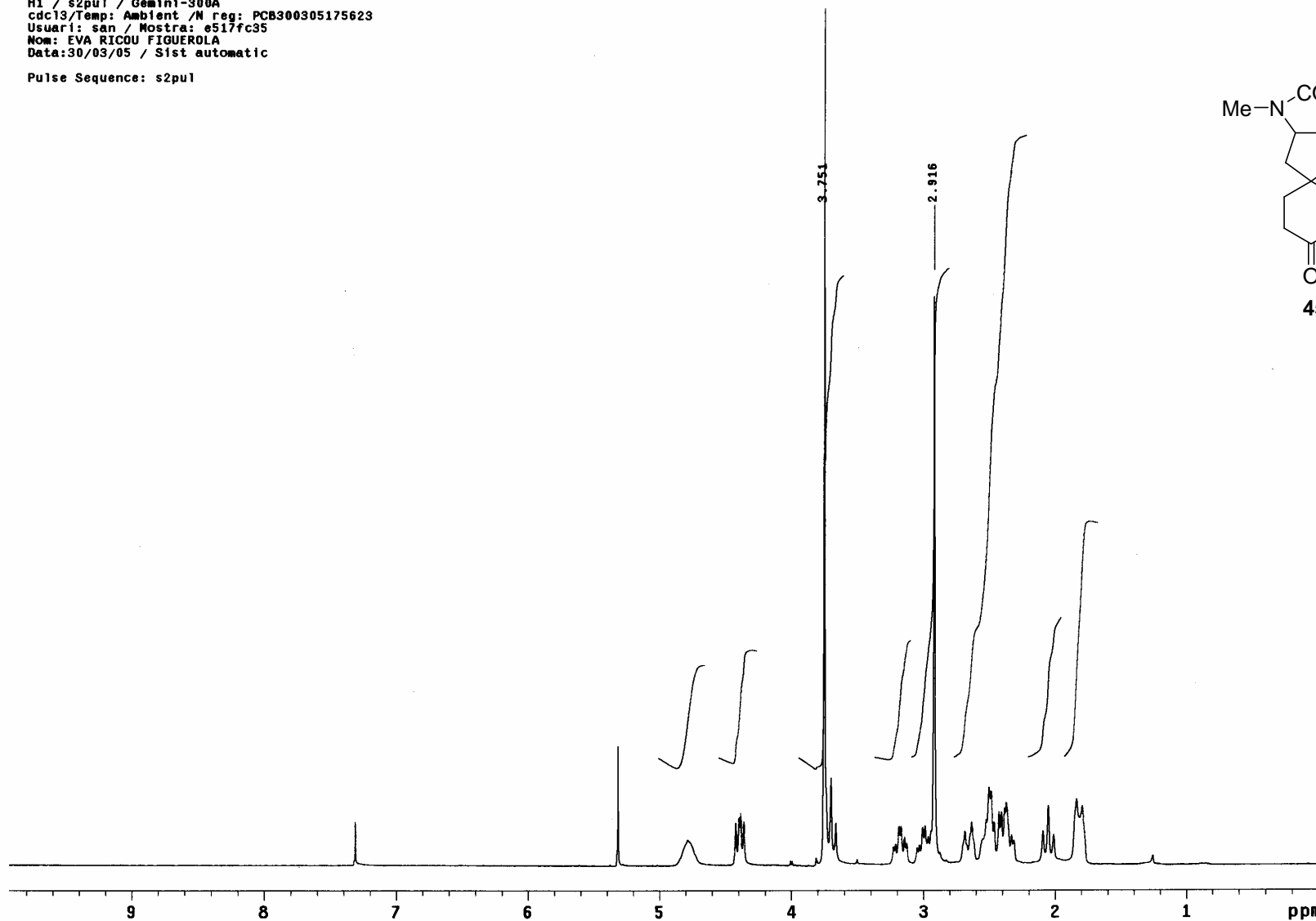
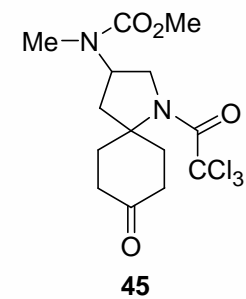
Trimetilsililenolèter del 3-(*N*-metil-*N*-metoxicarbonil)amino-1-(3-trimetilsilanilprop-2-inil)-1-azaspiro[4.5]decan-8-ona

C13 / s2pu1 / Gemini-300A
cdcl3/Temp: Ambient /N reg: PCB040305165944
Usuari: san / Mostra: e500cru
Nom: EVA RICOU FIGUEROLA
Data:04/03/05 / Sist automatic
Pulse Sequence: s2pu1



Trimetilsililenolèter del 3-(*N*-metil-*N*-metoxicarbonil)amino-1-(3-trimetilsilanilprop-2-inil)-1-azaspiro[4.5]decan-8-ona

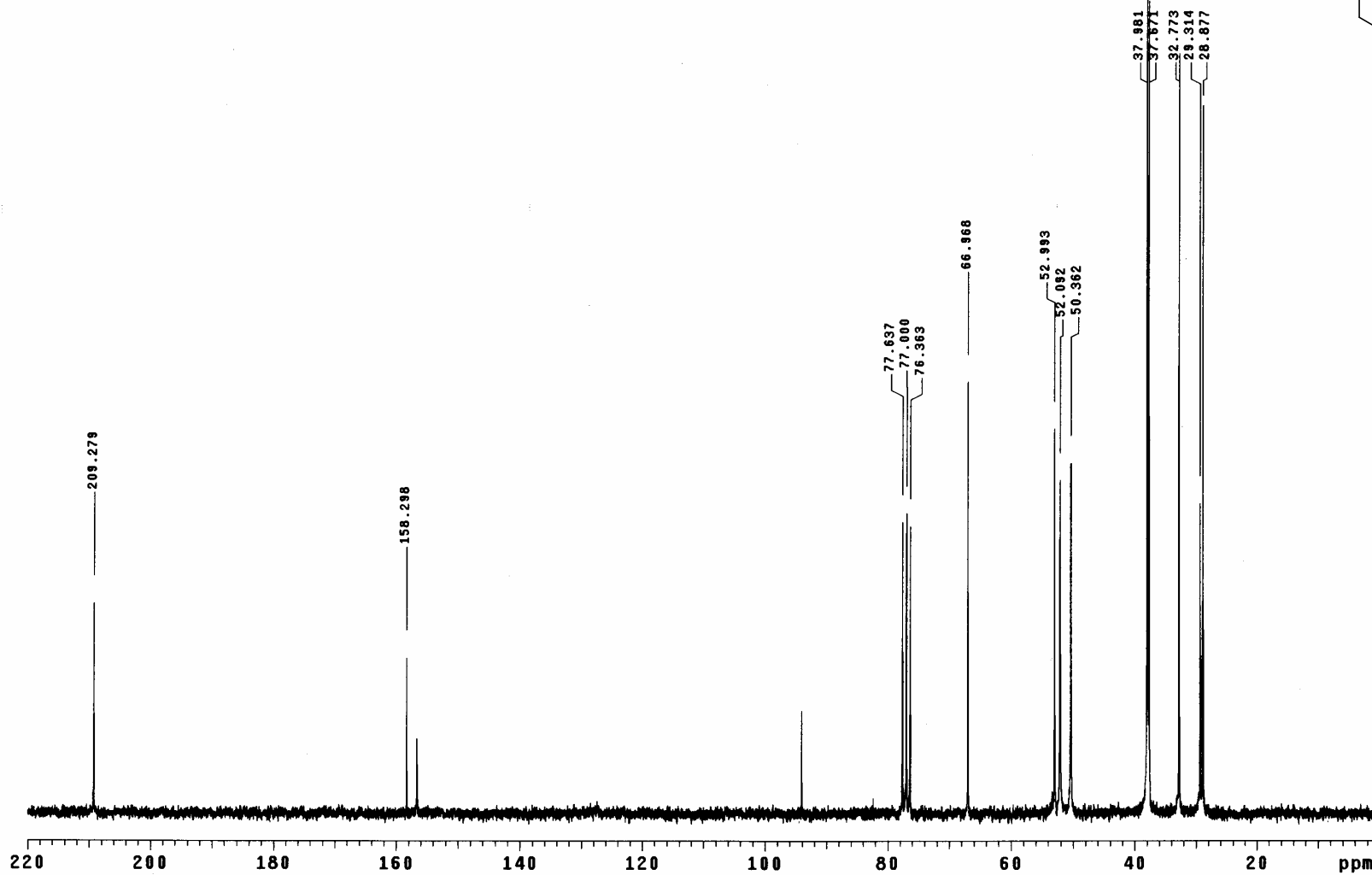
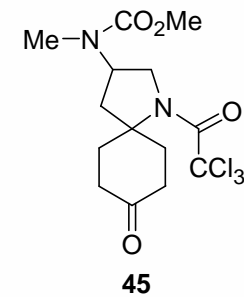
H1 / s2pu1 / Gemini-300A
cdc13/Temp: Ambient /N reg: PCB300305175623
Usuari: san / Mostra: e517fc35
Nom: EVA RICOU FIGUEROLA
Data:30/03/05 / Sist automatic
Pulse Sequence: s2pu1



1-Tricloroacetil-3-(N-metil-N-metoxicarbonil)amino-1-azaspiro[4.5]decan-8-ona

H1 / s2pu1 / Gem-200.DivIV
LOC: # 3 / Disolvent: cdcl3/ temp ambient
Usuari: san/ Mostra: e517fc35a52
Nom: EVA RICOU FIGUEROLA
Data: 30/03/05 / Sistema automatic

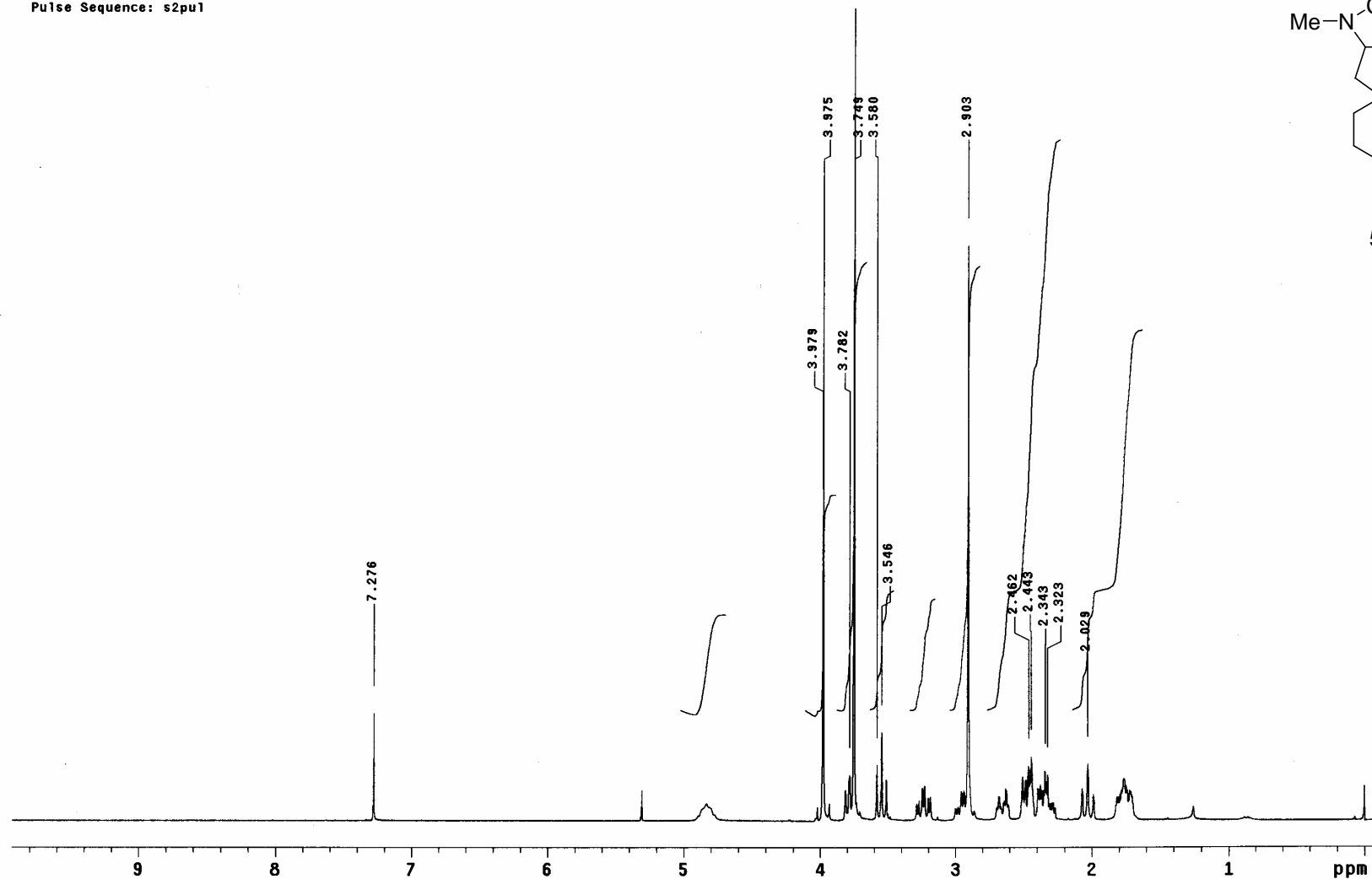
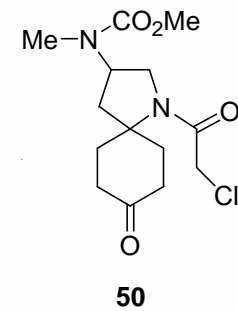
Pulse Sequence: s2pu1



1-Tricloroacetil-3-(*N*-metil-*N*-metoxicarbonil)amino-1-azaspiro[4.5]decan-8-ona

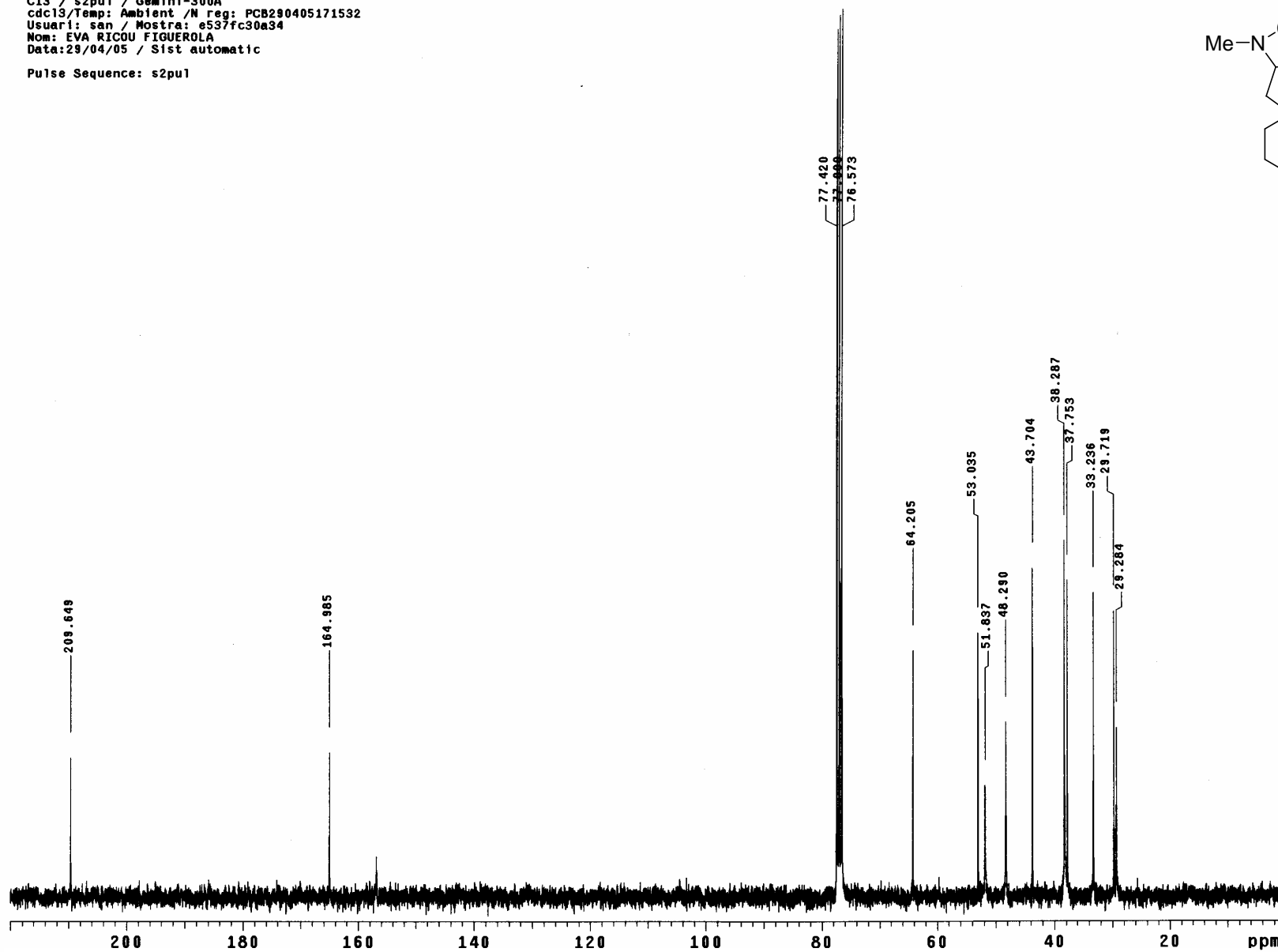
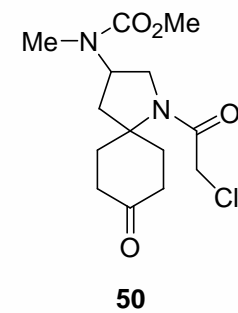
H1 / s2pu1 / Gemini-300A
cdc13/Temp: Ambient / N reg: PCB290405171532
Usuari: san / Mostra: e537fc30a34
Nom: EVA RICOU FIGUEROLA
Data:29/04/05 / Sist automatic

Pulse Sequence: s2pu1



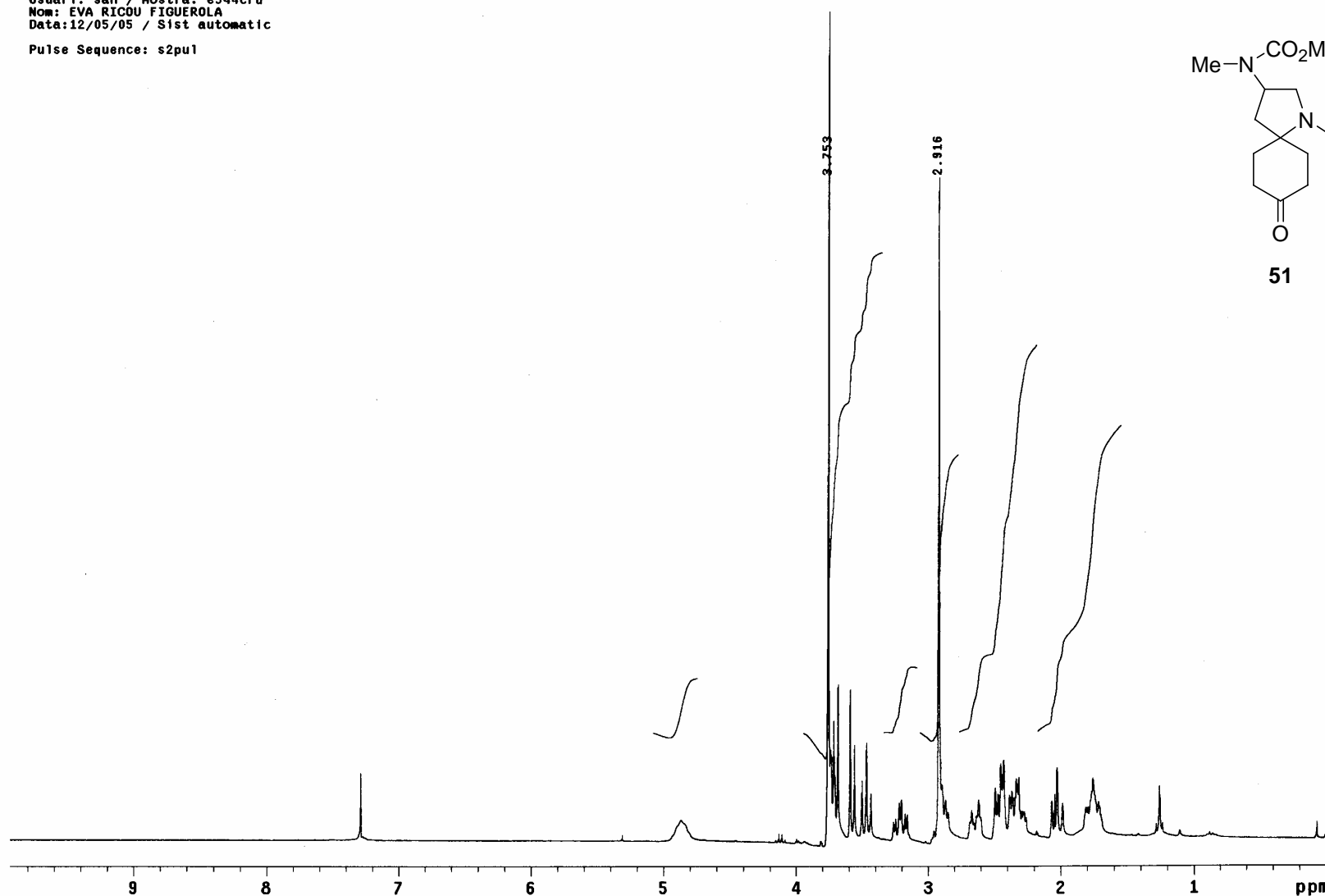
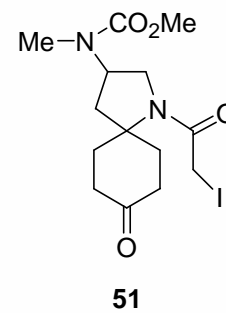
1-Cloroacetil-3-(*N*-metil-*N*-metoxicarbonil)amino-1-azaspiro[4.5]decan-8-ona

C13 / s2pu1 / Gemini-300A
cdc13/Temp: Ambient /N reg: PCB290405171532
Usuari: san / Mostra: e537fc30a34
Nom: EVA RICOU FIGUEROLA
Data:29/04/05 / Sist automatic
Pulse Sequence: s2pu1



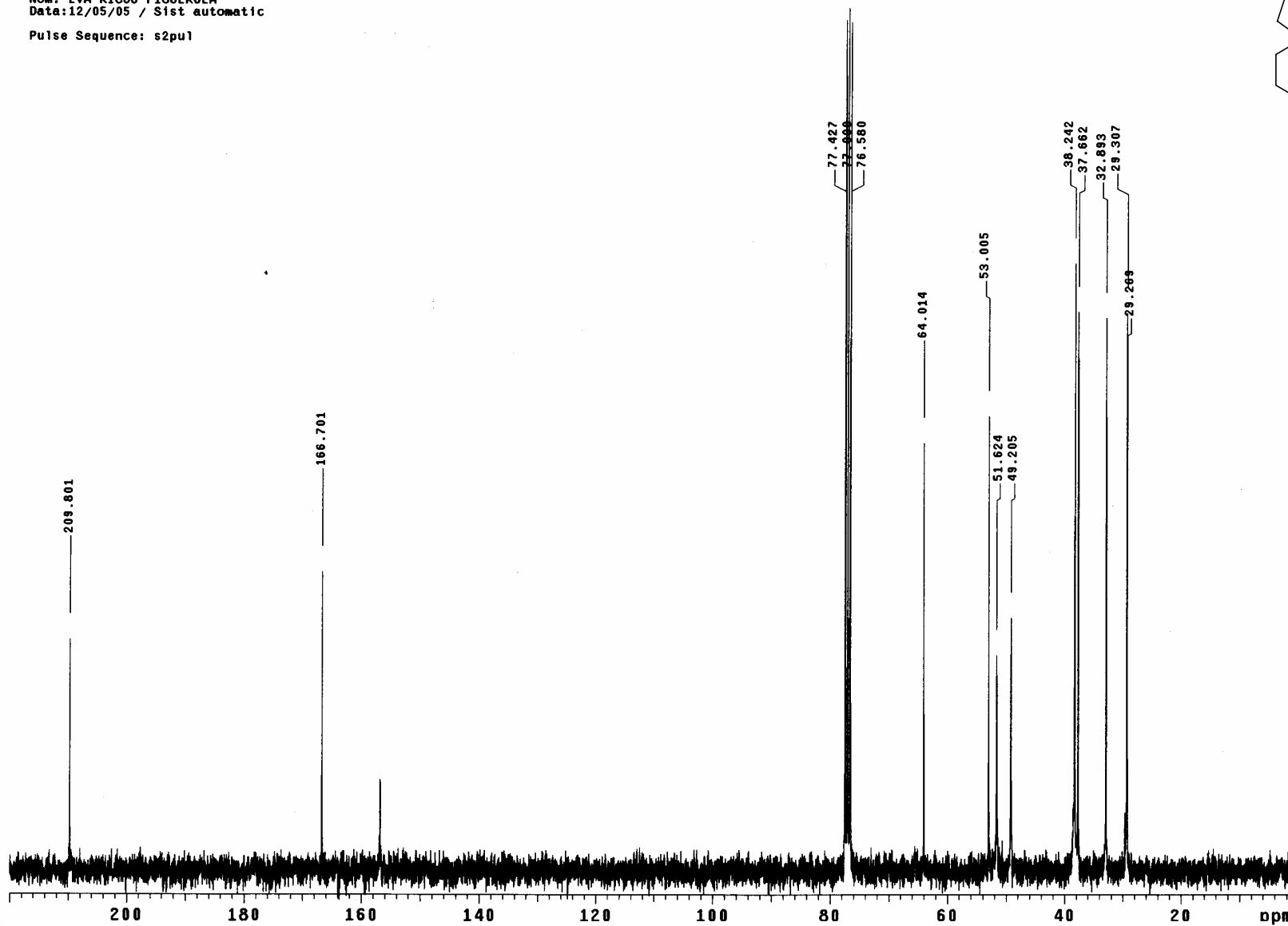
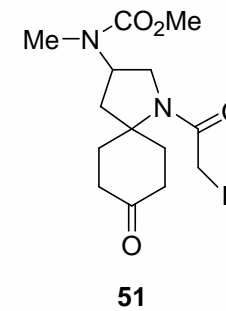
1-Cloroacetil-3-(*N*-metil-*N*-metoxicarbonil)amino-1-azaspiro[4.5]decan-8-ona

H1 / s2pu1 / Gemini-300A
cdc13/Temp: Ambient / N reg: PCB110505181753
Usuari: san / Mostra: e544cru
Nom: EVA RICDU FIGUEROLA
Data:12/05/05 / Sist automatic
Pulse Sequence: s2pu1



1-iodoacetil-3-(*N*-metil-*N*-metoxycarbonil)amino-1-azaspiro[4.5]decan-8-ona

C13 / s2pul / Gemini-300A
cdcl3/Temp: Ambient /N reg: PCB110505181753
Usuari: san / Mostra: e544cru
Nom: EVA RICOU FIGUEROLA
Data:12/05/05 / Sist automatic
Pulse Sequence: s2pul



1-iodoacetil-3-(*N*-metil-*N*-metoxicarbonil)amino-1-azaspiro[4.5]decan-8-ona

6.2.5. Preparació dels compostos del capítol 4

**New insight into NIS-Promoted aminocyclization. Synthesis of
decahidroquinolines from 2-allylcyclohexylamines.**

Faïza Diaba, Eva Ricou i Josep Bonjoch

Org. Lett. **2007**, 9, 0000 (web: 06/06/2007)

New Insights into NIS-Promoted Aminocyclization. Synthesis of Decahydroquinolines from 2-Allylcyclohexylamines[‡]

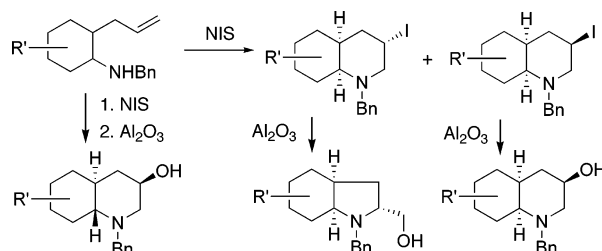
Fa'iza Diaba,* Eva Ricou, and Josep Bonjoch*

Laboratori de Química Orgànica, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona,
Av. Joan XXIII s/n, 08028-Barcelona, Spain

josep.bonjoch@ub.edu

Received March 30, 2007

ABSTRACT



Bishomoallylic secondary amines embodying the 2-allyl-*N*-benzylcyclohexylamine unit react with NIS to undergo cyclization through 6-endo processes in either the *cis* or *trans* series. Nevertheless, when the resulting *cis*-3-iododecahydroquinolines are treated with Al₂O₃, the *exo* derivatives evolve into octahydroindoles and the *endo* derivatives keep the same backbone, the configuration being retained in the generated alcohols.

The formation of functionalized nitrogen-containing rings is a constant endeavor in synthetic organic chemistry, giving access to building blocks that allow new approaches to many naturally occurring and biologically interesting compounds. Halocyclization of unsaturated derivatives with an intramolecular nucleophilic center plays an important role in the stereoselective construction of cyclic structures¹ and thus constitutes a suitable tool for the synthesis of azacyclic compounds. However, iodoaminocyclization of cyclic alkenylamines to build azabicyclic motifs using iodine(I) reagents^{2,3} has received limited attention, even starting from *N*-protected derivatives⁴ or anilines.⁵ In contrast, the reaction upon

noncyclic alkenylamines⁶ and the corresponding *N*-protected derivatives (amides or carbamates)⁷ has been profusely studied, usually resulting in five-membered rings through 5-endo and 5-exo cyclization processes.

In this work, we describe the results observed in the NIS-promoted cyclization in bishomoallylic secondary amines embodying the 2-allyl-*N*-benzylcyclohexylamine unit (Scheme

(3) Using NIS: (a) Blough, B. E.; Mascarella, S. W.; Rothman, R. B.; Carroll, F. I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 758–760. (b) Faltz, H.; Bender, C.; Liebscher, J. *Synthesis* **2006**, 2907–2922. (c) Beshore, D. C.; Smith, A. B., III *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 4148–4149.

(4) (a) Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C.; Leite, F. S.; Nunes, M. R. S.; Payret-Arrúa, M. E. *Tetrahedron* **1999**, 55, 10915–10924. (b) Jones, A. D.; Knight, D. W.; Hibbs, D. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 1182–1203. (c) Marcotullio, M. C.; Campagna, V.; Sternativo, S.; Constantino, F.; Curini, M. *Synthesis* **2006**, 2760–2766. (d) For the *t*-BuOI-promoted cyclization of *N*-alkenylamides: Minakata, S.; Morino, Y.; Oderaoroshi, Y.; Komatsu, M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3335–3337.

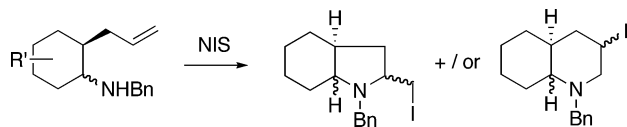
(5) (a) Francis, C. L.; Ward, A. D. *Aust. J. Chem.* **1994**, 47, 2109–2117. (b) Gataullin, R. R.; Minnigulov, F. F.; Khakimova, T. V.; Kazhanova, T. V.; Fatykhov, A. A.; Spirikhin, L. V.; Abdrakhmanov, I. B. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2001**, 50, 456–459. (c) Majumdar, K. C.; Kundu, U. K.; Das, U.; Jana, N. K.; Roy, B. *Can. J. Chem.* **2005**, 83, 63–67.

[‡] Dedicated to Prof. Miguel Yus on his 60th birthday.

(1) (a) Cardillo, G.; Orena, M. *Tetrahedron* **1990**, 46, 3321–3408. (b) French, A. N.; Bissmire, S.; Wirth, T. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 354–362.

(2) Using iodine: (a) Tanner, D.; Sellén, M.; Bäckvall, J.-E. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3374–3378. (b) Bowman, W. R.; Clark, D. N.; Marmon, R. J. *Tetrahedron* **1994**, 50, 1275–1294. (c) Bonjoch, J.; Diaba, F.; Puigbó, G.; Solé, D.; Segarra, V.; Santamaría, L.; Beleta, J.; Ryder, H.; Palacios, J.-M. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 2891–2897.

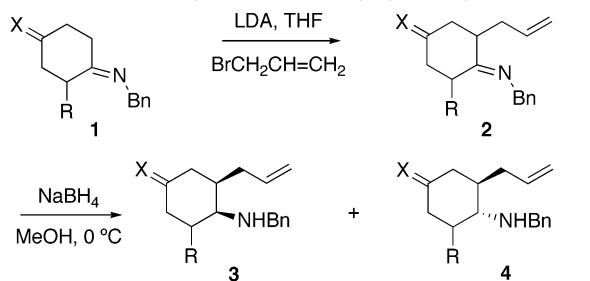
Scheme 1. Possible Regio- and Stereochemical Outcomes for Cyclization



1). Curiously, the iodoaminocyclization of 2-alkenylcyclohexylamines has not been studied so far, the only related precedent being the iodocyclization of a homoallylic sulfonamide.^{4b} Thus, the regio- and stereoselectivity of the iodine(I)-promoted aminocyclization of the cyclic starting materials reported here would give new insights into this classical reaction and, in turn, open new perspectives for the synthesis of decahydroquinoline derivatives.

The starting materials were prepared from the appropriate cyclohexanone according to the following three-step sequence: (i) imine formation; (ii) α -allylation; and (iii) reduction (Scheme 2). In series **a** and **b**, the imine was

Scheme 2. Synthesis of 2-Allylcyclohexylamines



yield from cyclohexanone derivatives (three steps)

Series: a, R = H ; X = H, H	63% 3a (50%) 4a (13%)
b, R = H ; X = OCH ₂ CH ₂ O	48% 3b (30%) 4b (18%)
c, R = Me ; X = H, H	61% 3c (41%) 4c (20%)

formed by reaction of benzylamine with cyclohexanone and the monoethyleneacetal of 1,4-cyclohexanedione, respec-

(6) (a) Wilson, S. R.; Sawicki, R. A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 287–291. (b) Williams, D. R.; Brown, D. L.; Benbow, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1923–1925. (c) Martin, O. R.; Liu, L.; Yang, F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1991–1994. (d) Bubnov, Y. N.; Misharin, M. A.; Ignatenko, A. V. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6259–6262. (e) Hügel, H. M.; Hugues, A. B.; Khalil, K. *Aust. J. Chem.* **1998**, *51*, 1149–1155. (f) Verhelst, S. H. L.; Martinez, B. P.; Timmer, M. S. M.; Lodder, G.; van der Marel, G. A.; Overkleef, H. S.; van Boom, J. H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9598–9603. (g) Davies, S. G.; Nicholson, R. L.; Price, P. D.; Roberts, P. M.; Smith, A. D. *Synlett* **2004**, 901–903. (h) Kim, J. H.; Long, M. J. C.; Deo, W. D.; Ryu, Y. B.; Yang, M. S.; Park, K. H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4082–4087. (i) Fiorelli, C.; Marchioro, C.; Martelli, G.; Monari, M.; Savoia, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3987–3993.

(7) Inter alia, see: (a) Tamaru, Y.; Kawamura, S.; Tanaka, K.; Yoshida, Z. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1063–1066. (b) Knight, D. W.; Redfern, A. L.; Gilmore, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2874–2883. (c) Hashihayata, T.; Sakoh, H.; Goto, Y.; Yamada, K.; Morishima, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 423–425. (d) Amjad, M.; Knight, D. W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2825–2828. (e) Davis, F. A.; Song, M.; Augustine, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2779–2786.

tively, at room temperature in CH₂Cl₂ solution. In series **c**, the reaction starting from 2-methylcyclohexanone required heating under Dean–Stark conditions for the preparation of **1c**. Imines **1** were allylated using LDA as a base in THF at –78 °C, and the resulting imines **2** were reduced with NaBH₄ to give a mixture of secondary amines **3** and **4** (4:1 to 2:1 according to the series; see Scheme 2).⁸ At this point, improving the diastereoselectivity of the reduction⁹ was not a priority because the availability of all the diastereomers would help evaluate the scope and limitations of the NIS-promoted cyclization process. To our knowledge, the protocol reported here for the synthesis of α -alkylated cyclohexylamines by alkylation of a cycloalkylimine and subsequent reduction of the imine is unprecedented because this type of compound (i.e., **3**, **4**) is usually prepared by reductive amination of the corresponding α -alkylated cyclohexanone.¹⁰

Treatment of *cis*-alkenylamine **3a** with NIS in CH₂Cl₂, using K₂CO₃ as the base, gave after filtration on a silica gel pad the decahydroquinolines **5a** and **6a**. If the reaction mixture was heated, the imide **7**¹¹ (42%) was isolated together with **6a** (27%), but when **5a** was heated in CH₂Cl₂ and NaI, it did not give the corresponding 2-iodomethyl derivative and was recovered.¹² Interestingly, when compounds **5a** and **6a** were eluted separately through Al₂O₃, alcohols **8a** and **9a** were isolated, respectively. Although it is well documented that nucleophilic substitution of 3-halopiperidines and 2-halomethylpyrrolidines proceeds stereospecifically through an aziridinium salt intermediate^{11a,13} with retention of configuration, to our knowledge, the stereospecific Al₂O₃-promoted formation of alcohols is unprecedented.

Having established the optimal conditions for the cyclization, we were ready to do a one-pot procedure. Treatment of amino alkene **3a** with NIS in CH₂Cl₂ followed by column chromatography upon alumina allowed the isolation of alcohols **8a** (43% for the two steps) and **9a** (29% for the two steps), constituting a 72% overall yield for the cyclization and interconversion of the functional group (Scheme 3). The ¹³C NMR data¹⁴ (see Supporting Information) of these

(8) Of the cyclohexylamines **3a–c** and **4a–c** here described, only **3a** has been previously reported. This amine has been prepared by an enantioselective reduction of imine **2a**: Ros, A.; Magriz, A.; Dietrich, H.; Ford, M.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1917–1920.

(9) For a recent example of diastereoselective reduction of 2-substituted iminocyclohexanes, see: Sanderson, J. M.; Findlay, J. B. C.; Fishwick, C. W. G. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11244–11252. For a classic paper in this field: Hutchins, R. O.; Su, W.-Y.; Sivakumar, R.; Cistone, F.; Stercho, Y. P. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3412. See also: Knupp, G.; Frahm, A. W. *Arch. Pharm.* **1985**, *318*, 250–257.

(10) For another procedure to achieve 3-alkyl-2-allylcyclohexylamines, starting from 2-cyclohexenone, see: Dijk, E. W.; Panella, L.; Pinho, P.; Naasz, R.; Meetsma, A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9687–9693.

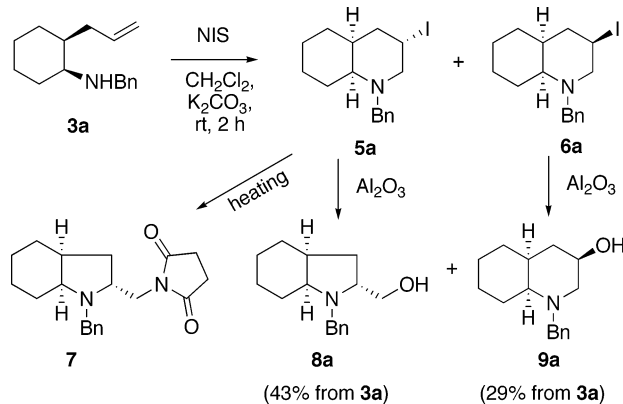
(11) For nucleophilic ring opening of bicyclic aziridinium ions, see: (a) Cossy, J.; Dumas, C.; Pardo, D. G. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1693–1699. (b) Graham, M. A.; Wadsworth, A. H.; Thornton-Pett, M.; Rayner, C. M. *Chem. Commun.* **2001**, 966–967.

(12) Hjelmgaard, T.; Tanner, D. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1796–1805.

(13) Hammer, C. F.; Weber, J. D. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2173–2180.

(14) For a classical conformational and configurational study on *cis*-decahydroquinolines: Vierhapper, F. W.; Eliel, E. L. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 51–62.

Scheme 3. Aminocyclization of **3a** and Further Transformations

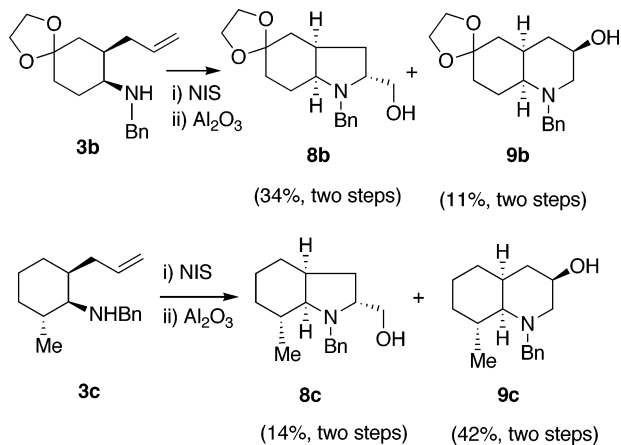


compounds prove that the relative configuration of C-3 in **6a** and **9a** is the same.

Additionally, octahydroindole **8a** was submitted to the reaction conditions developed by Cossy for the ring enlargement of prolinol derivatives (TFAA, Et₃N, THF, reflux; then NaOH)¹⁵ to give the corresponding *cis*-decahydroquinoline **10**, the epimer at C(3) of **9a**. This enlargement under thermodynamic reaction conditions clearly indicated that the ring contraction (**5a** → **7**) occurred under kinetic reaction conditions.

The iodoaminocyclization of **3b** and **3c** was further examined, yielding the results shown in Scheme 4. Although

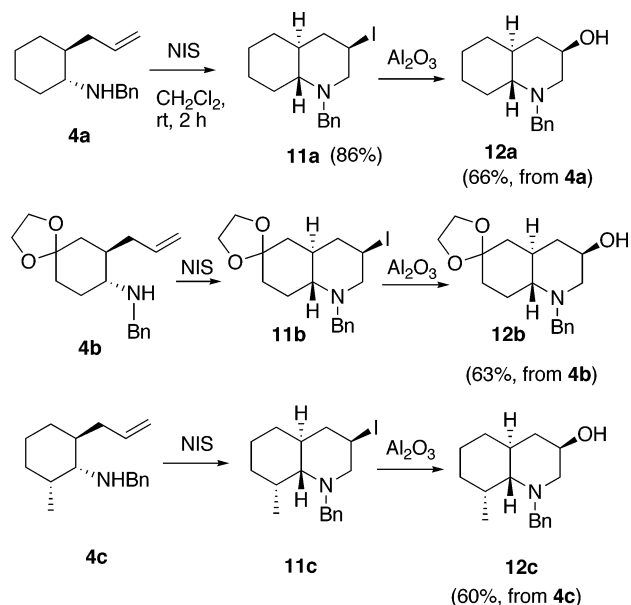
Scheme 4. Aminocyclization of **3b** and **3c**



the reaction from **3b** followed the same course as that from **3a**, the diastereoselectivity changed when starting from **3c**, and after treatment with Al₂O₃, decahydroquinoline **9c** was the main compound.

Gratifyingly, the iodoaminocyclization of trans derivatives **4a–c** with NIS installed a C(3) equatorial iodine atom in the single regio- and diastereomer formed. The decahydroquinolines **11** thus obtained were converted into the corresponding alcohols **12** with good yields (Scheme 5).

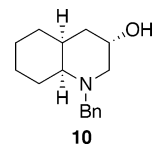
Scheme 5. Aminocyclization of Trans Derivatives **4**



Although decahydroquinolines **6**, **9**, and **10** showed the same conformational preference, it is noteworthy that in the 8-methyl-substituted derivatives, **6c** and **9c**, the nitrogen atom lone pair is located equatorially to avoid steric crowding between the C(8)-Me and the *N*-benzyl group.

The regio- and diastereoselectivity observed in the reported reactions from *cis* (**3a–c**) and trans compounds (**4a–c**) is consistent with the following envisaged scenario. The intramolecular C–N bond formation arises from the electrophilic activation of the double bond by the iodinating reagent.^{16,17} In *cis* derivatives, the observed diastereoselectivity, i.e., the facial selectivity for the nitrogen atom nucleophile addition to the π -bond, depends on substrate control of the conformationally mobile compounds **3**. As shown in Scheme 6, the coordination in conformation I occurs from the *re* face of the double bond and from the *si* face on conformation II. Each intermediate (A or B) or preassociative complex¹⁷ then undergoes a regioselective attack by the nitrogen atom leading to a 6-endo process.¹⁸

(15) For the application of this protocol to the synthesis of *cis*-decahydroquinolines, see: Mena, M.; Bonjoch, J.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5930–5935.

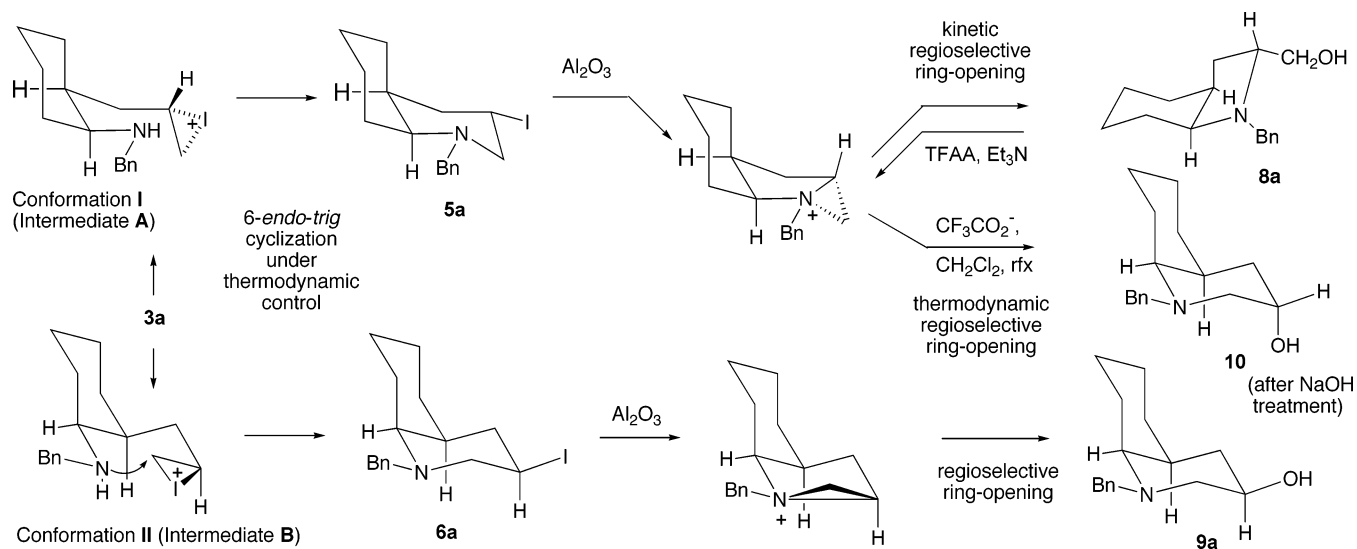


(16) For a semiempirical MO approach to the mechanism of the NIS-mediated nucleophilic addition, see: Mota, A. J.; Castellanos, E.; Alvarez de Cienfuegos, L.; Robles, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1615–1629.

(17) For the sake of clarity, we have drawn the iodonium species in Scheme 6 as intermediates, although they might not actually have been formed.

(18) Interestingly, the aminocyclization of 2-allyl-*N*-tosylcyclohexylamines promoted by MCPBA oxidation always gives octahydroindole derivatives irrespective of the *cis* or *trans* relationship of the bishomoallylic amine used: Nuhrich, A.; Moulines, J. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3075–3088.

Scheme 6. Reaction Pathway of Compound 3a



Thus, the major compounds isolated from **3a** and **3b**, whose preferred conformation was I, were decahydroquinolines **5**,¹⁹ which would then evolve into octahydroindole derivatives **8**, whereas **3c**, whose preferred conformation was II according to the NMR data, primarily gave decahydroquinoline **6c** evolving into **9c**. The process in the *trans* series is highly regio- and stereoselective,²⁰ according to the thermodynamic control in the cyclization step and the kinetically controlled ring opening at the methine carbon in the aziridinium intermediate formed during the Al_2O_3 -promoted functional exchange ($\text{I} \rightarrow \text{OH}$).

In conclusion, both *cis*- and *trans*-2-allyl-*N*-benzyl-cyclohexylamine derivatives undergo 6-endo cyclizations leading to 3-iododecahydroquinolines, but the resulting *cis* derivatives behave differently. Thus, although the *exo* derivatives **5** with Al_2O_3 easily form aziridinium ions that evolve through a kinetic-controlled ring opening to octahydroindoles **8**, the *endo* derivatives **6** undergo a different regioselective aziridinium ring opening to give decahydroquinolines **9** through

(19) Unlike **6**, compounds **5** are conformationally heterogeneous at rt and showed very broad signals in their NMR spectra. Sharp and interpretable spectra of **5b** were obtained at -20°C .

(20) The NIS-promoted oxacyclization of *trans*-2-allylcyclohexanol gives an epimeric mixture of 2-iodomethylperhydrobenzofurane derivatives: Tanikaga, R.; Matsumoto, Y.; Sakaguchi, M.; Koyama, Y.; Ono, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6781–6783.

a nucleophilic attack at the methine carbon. Under thermodynamic reaction conditions, the ring opening of the aziridinium ion coming from the *exo* derivative **5a** follows a different regioselectivity, giving the decahydroquinoline **10**.

In summary, the first synthetic approach to decahydroquinolines using a $\text{N} \rightarrow \pi$ -cyclization promoted by NIS has been reported. We are currently applying this procedure to the synthesis of the marine alkaloid fascicularin.²¹

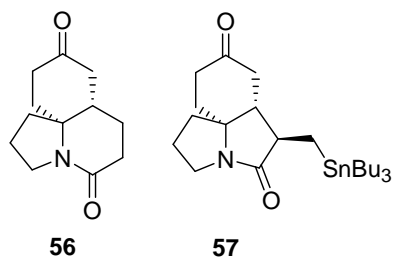
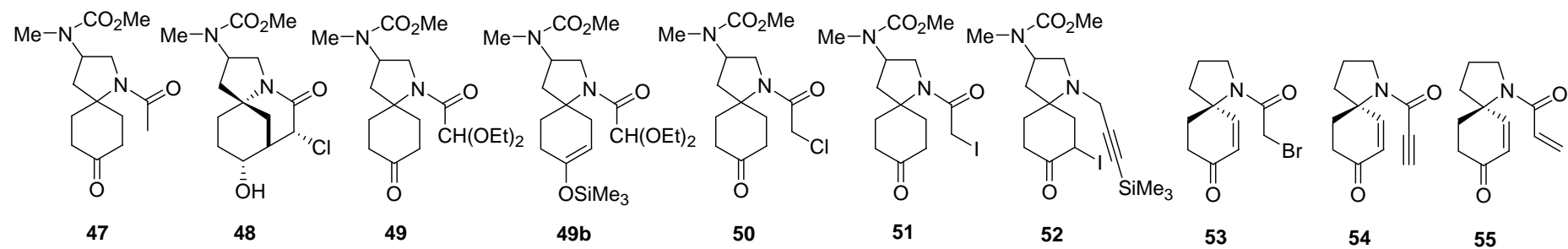
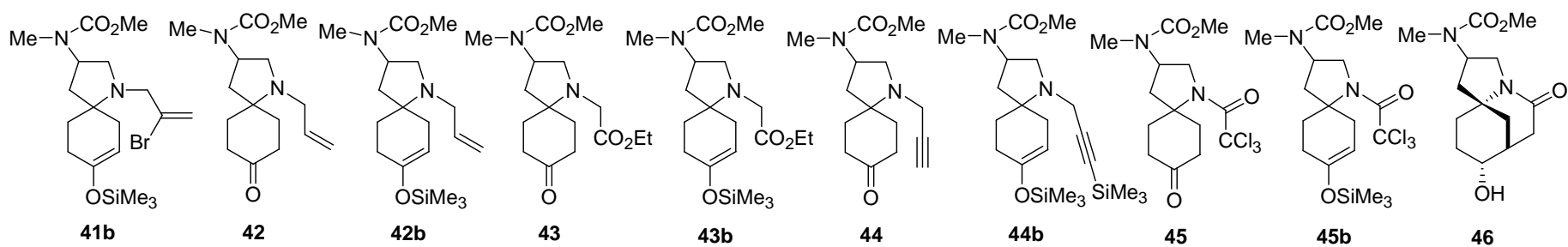
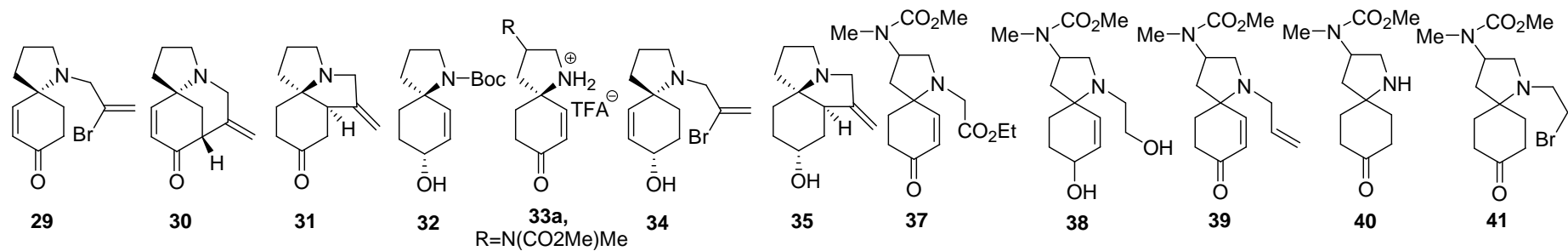
Acknowledgment. This research was supported by the MEC (Spain)-FEDER through project CTQ2004-04701/BQU. Thanks are also due to the DURSI (Catalonia) for grant 2005SGR-00442.

Supporting Information Available: Experimental and NMR data for all compounds reported, including tables of ^{13}C NMR chemical shifts of octahydroindoles and decahydroquinolines described. Copies of ^1H and ^{13}C NMR spectra of all new compounds as well as COSY and HSQC spectra when available. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

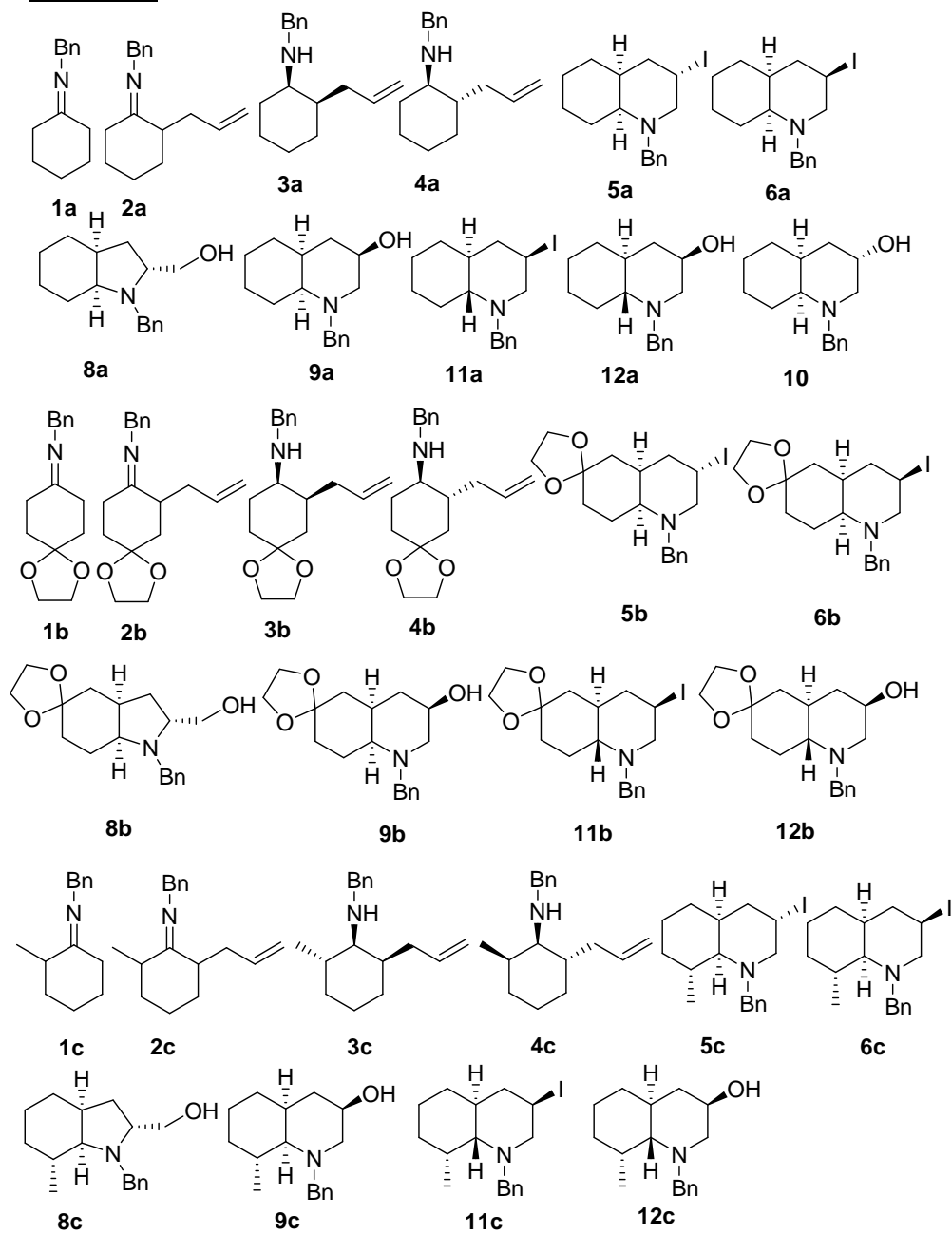
OL070770G

(21) (a) Weinreb, S. M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2531–2549. (b) Schär, P.; Cren, S.; Renaud, P. *Chimia* **2006**, *60*, 131–141.

Capitol 3



Capítol 4



Capítol 2

