



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Nova síntesi d'interès industrial d'un fàrmac genèric

Roser Tolrà Rovira

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

Programa de Doctorat en Química Orgànica de la Universitat de Barcelona

NOVA SÍNTESI D'INTERÈS INDUSTRIAL D'UN FÀRMAC GENÈRIC

Roser Tolrà Rovira

Directors:

Dr. Xavier Ariza Piquer

Departament de Química Inorgànica i Orgànica
Universitat de Barcelona

Dra. Marta Racamonde Villanueva

Esteve Química S.A.

Facultat de Química

Departament de Química Inorgànica i Orgànica
Secció de Química Orgànica
Universitat de Barcelona



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

EQ ESTEVE

Memòria presentada per

Roser Tolrà Rovira

per a optar al grau de Doctor per la Universitat de Barcelona

Dirigida i revisada per:

Dr. Xavier Ariza Piquer

Dra. Marta Racamonde Villanueva

Agraïments

Aquesta Tesi doctoral ha estat realitzada entre febrer de 2014 i febrer de 2017 al departament de química orgànica de la facultat de química de la Universitat de Barcelona i al departament de I+D d'Esteve Química S.A. sota la direcció del Dr. Xavier Ariza Piquer i la Dra. Marta Racamonde Villanueva, moltes gràcies als dos pels consells, ajuda i el temps dedicat. També voldria agrair la col·laboració i ajuda del Dr. Jordi García Gómez i del Dr. Jaume Farràs Soler.

M'agradaria agrair especialment al Dr. Joan Gabriel Solsona la seva ajuda, suport i coneixements transmesos durant el primer any d'aquesta Tesi.

A continuació m'agradaria donar les gràcies a Esteve Química S.A. i a l'AGAUR (Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca) de la Generalitat de Catalunya pel finançament prestat i, sobretot, per la confiança dipositada i la formació rebuda, així com també a tots els companys d'Esteve Química per la seva ajuda i suport en tot moment.

També m'agradaria agrair a tots els companys del departament de Química Orgànica i d'altres departaments que he anat coneixent al llarg d'aquests tres anys i que d'alguna manera o altre m'han ajudat en algun moment. Un agraïment molt especial als companys del grup FUT (Alejandro, Javi, Stuart i Juanma) que em van acollir als inicis d'aquest treball i sempre m'han ajudat i donat suport en tot. Gràcies de veritat. No em puc oblidar de la Blanca i la Cristina amb les quals he compartit l'experiència del doctorat industrial, gràcies pels ànims i pels riures, fan que els moments que semblen complicats deixin de ser-ho.

Gràcies a la meua família pel suport i la confiança, i en especial a l'Albert per la seva paciència en els moments més durs i per acompanyar-me durant aquesta experiència i totes les que ens queden per viure junts.

ÍNDIX GENERAL

PART TEÒRICA

| | |
|--|-----|
| 1. INTRODUCCIÓ GENERAL..... | 1 |
| 2. APROXIMACIÓ SINTÈTICA VIA REACCIÓ DE DIELS-ALDER..... | 12 |
| 3. APROXIMACIÓ SINTÈTICA VIA IODOLACTAMITZACIÓ..... | 42 |
| 4. APROXIMACIÓ SINTÈTICA VIA AZIRIDINACIÓ..... | 74 |
| 5. VIA ALTERNATIVA..... | 105 |
| RESUM I CONCLUSIONS GENERALS..... | 129 |

PART EXPERIMENTAL

| | |
|--|-----|
| INSTRUMENTACIÓ, DISSOLVENTS I TÈCNIQUES..... | 130 |
| 1. APROXIMACIÓ SINTÈTICA VIA REACCIÓ DE DIELS-ALDER..... | 132 |
| 2. APROXIMACIÓ SINTÈTICA VIA IODOLACTAMITZACIÓ..... | 162 |
| 3. APROXIMACIÓ SINTÈTICA VIA AZIRIDINACIÓ..... | 192 |
| 4. VIA ALTERNATIVA..... | 222 |
| ACRÒNIMS I ABREVIATURES..... | 242 |
| LLISTA DE COMPOSTOS..... | 247 |
| BIBLIOGRAFIA..... | 252 |

PART TEÒRICA

PART TEÒRICA. ÍNDEX GENERAL

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUCCIÓ GENERAL | 1 |
| 1.1. Etapes del desenvolupament industrial d'un fàrmac genèric..... | 2 |
| 1.2. Precedents sintètics | 3 |
| 1.3. Objectius i noves aproximacions | 5 |
| 2. APROXIMACIÓ SINTÈTICA VIA REACCIÓ DE DIELS-ALDER | 12 |
| 2.1. Introducció i precedents | 12 |
| 2.2. Síntesi del diè..... | 15 |
| 2.3. Addicions de Diels-Alder | 18 |
| 2.4. Hidrogenació del ciclohexè..... | 21 |
| 2.5. Isomerització | 30 |
| 2.6. Desprotecció de les amines | 31 |
| 2.7. Diferenciació de les amines..... | 36 |
| 2.8. Resum i conclusions | 40 |
| 3. APROXIMACIÓ SINTÈTICA VIA IODOLACTAMITZACIÓ | 42 |
| 3.1. Introducció..... | 42 |
| 3.2. Obtenció de la lactama..... | 44 |
| 3.3. Introducció del segon nitrogen amb amoníac..... | 47 |
| 3.4. Introducció del segon nitrogen amb azida | 50 |
| 3.5. Introducció del segon nitrogen amb ftalimida | 57 |
| 3.6. Introducció del segon nitrogen amb isocianat | 60 |

| | |
|--|-----|
| 3.7. Resum i conclusions | 69 |
| 4. APROXIMACIÓ SINTÈTICA VIA AZIRIDINACIÓ..... | 74 |
| 4.1. Introducció..... | 74 |
| 4.2. Reacció d'aziridinació i lactonització | 76 |
| 4.3. Obertura de la lactona..... | 86 |
| 4.4. Activació de l'alcohol | 91 |
| 4.5. Ciclacions | 93 |
| 4.6. Hidròlisi de la sulfamida cíclica de (+)- 55 | 98 |
| 4.7. Resum i conclusions | 102 |
| 5. VIA ALTERNATIVA..... | 105 |
| 5.1. Introducció i nova proposta sintètica | 105 |
| 5.2. Preparació de ciclohexens | 108 |
| 5.3. Aziridinació | 109 |
| 5.4. Obertura de la lactona..... | 111 |
| 5.5. Activació de l'alcohol | 115 |
| 5.6. Ciclació..... | 117 |
| 5.7. Resum i conclusions | 123 |
| RESUM I CONCLUSIONS GENERALS..... | 129 |

CAPÍTOL 1

Introducció general

ÍNDEX

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUCCIÓ GENERAL | 1 |
| 1.1. Etapes del desenvolupament industrial d'un fàrmac genèric..... | 2 |
| 1.2. Precedents sintètics | 3 |
| 1.3. Objectius i noves aproximacions | 5 |
| 1.3.1. Primera aproximació | 5 |
| 1.3.2. Segona aproximació | 7 |
| 1.3.3. Tercera aproximació | 8 |
| 1.3.4. Objectius | 10 |

1. INTRODUCCIÓ GENERAL

L'objectiu principal del present treball, en el marc d'una col·laboració entre la Universitat de Barcelona (UB) i Esteve Química (EQ), és el desenvolupament d'una ruta de síntesi amb novetat, patentable i industrialitzable per a l'obtenció de [(1*R*,2*S*,5*S*)-2-amino-5-(dimetilcarbamòil)ciclohexil]carbammat de *tert*-butil ((-)-1).

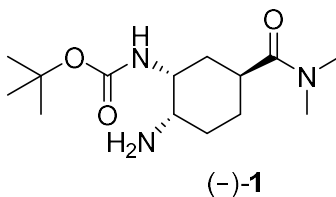


Figura 1

Aquesta molècula és un intermedi clau en la síntesi d'un principi actiu que actualment es comercialitza per reduir i prevenir el risc de coagulació sanguínia.

Els fàrmacs anticoagulants es poden classificar en tres grups principals:

- Els antagonistes de la proteïna K
- Els inhibidors del factor Xa
- Els inhibidors de la trombina

Dins dels antagonistes de la proteïna K trobem els compostos cumarínics com la warfarina, i les indandiones com la fenindiona. Dins dels altres dos grups, els anticoagulants es poden subclassificar en directes o indirectes en funció del mecanisme d'acció, com el idraparinux o l'apixaban en el cas dels inhibidors del factor Xa, i l'heparina no fraccionada (HNP) o el dabigatran per als inhibidors de la trombina.¹

L'intermedi objectiu del present treball (-)-1 és clau en la síntesi d'un principi actiu que forma part del grup d'inhibidors del factor Xa. Aquest fàrmac d'administració oral és un inhibidor altament selectiu, directe i reversible del

factor Xa lliure, la serina proteasa que es troba en l'última via comú de la cascada de coagulació.² Aquesta inhibició del factor Xa en la cascada de coagulació també inhibeix l'activitat de la protrombinasa la qual redueix la producció de trombina, sense afectar a l'hemostàsia ni a l'activació de les plaquetes, ja que el nivell de trombina basal es manté. D'aquesta manera s'allarga el temps de coagulació i es redueix el risc de patir una trombotosi.

La data de caducitat de les patents de la família del producte, és a dir, quan aquest passaria a ser genèric seria l'any 2022, tot i que, les patents podrien tenir extensions fins l'any 2027. Es va pensar doncs en la seva producció industrial a EQ a través d'una ruta que feia servir l'intermedi (-)-1. Calia trobar una aproximació sintètica per a aquest intermedi que es pogués desenvolupar a nivell industrial.

1.1. Etapes del desenvolupament industrial d'un fàrmac genèric

En el desenvolupament industrial d'un fàrmac genèric es realitza una primera avaluació del procés, a continuació es desenvolupa la ruta escollida i finalment es du a terme l'escalat del procés.

Dintre de l'avaluació és on es realitza una exploració dels precedents bibliogràfics de la molècula objectiu. S'analitzen les possibles aproximacions sintètiques i és per a això que es fa una anàlisi exhaustiva de totes les patents existents referents al fàrmac i una cerca bibliogràfica de treballs relacionats a la molècula.

A continuació el treball de laboratori permet avaluar la viabilitat de les diferents propostes i la que proporciona un resultat més satisfactori es desenvolupa. Aquesta és la part amb la que es va iniciar aquesta Tesi a la UB.

En aquest punt els esforços es centren en adaptar el nou procés d'escala de laboratori a un procés industrial i per això s'estudia més a fons cada nova etapa del procés seleccionat per tal d'optimitzar al màxim cada reacció. Es poden realitzar petites modificacions sintètiques per tal de facilitar l'escalat i l'aïllament del producte en una etapa de reacció. Inicialment, aquesta part estava

programada fer-la a EQ on es disposen d'instal·lacions més adients per a desenvolupar-la.

A continuació es passa a estudiar i determinar totes les possibles variables de reacció que siguin crítics per a cada etapa amb l'objectiu de definir uns intervals de treball que siguin segurs i que permetin du a terme el posterior escalat amb eficàcia.

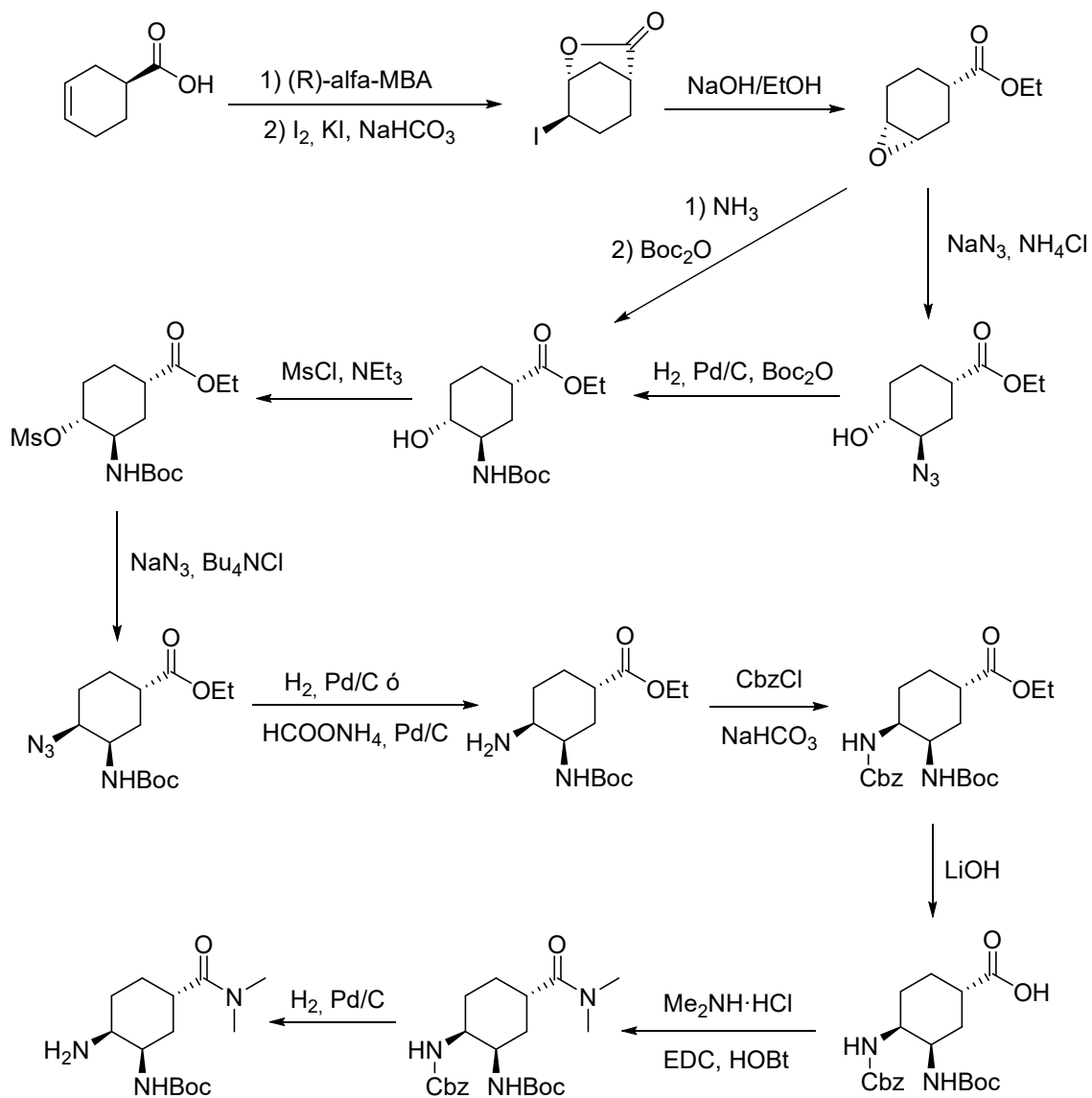
Aquests passos, entre d'altres, són imprescindibles per a la producció industrial i comercialització de qualsevol fàrmac.

1.2. Precedents sintètics

La molècula objectiu consta, en trets generals, d'un ciclohexà central trisubstituint amb un sistema *cis*-diamínic diferenciat i un derivat d'àcid.

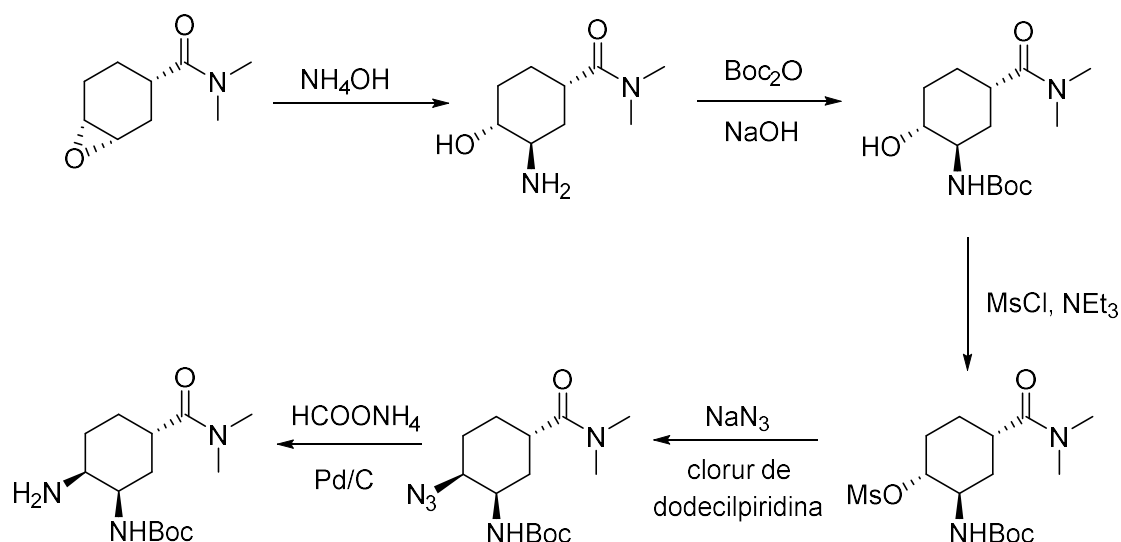
La majoria de referències bibliogràfiques existents referents a aquest intermedi són les patents presentades per la companyia Daiichi Sankyo.

En l'inici del present treball les patents existents conegudes³ reivindiquen el procés que parteix d'una resolució racèmica de l'àcid ciclohex-3-encarboxílic amb el producte enantiomèricament pur (*R*)-1-feniletamina per a obtenir l'àcid (*S*)-ciclohex-3-encarboxilic. Es construeix (-)-**1** via iodolactonització de l'àcid seguida d'epoxidació i apertura d'aquest amb amoníac o amb azida. Després de diverses transformacions s'aconsegueix obtenir un sistema amb els grups *cis*-diamino diferenciats. En les darreres etapes s'introdueix el grup dimetilamino sobre un sistema amb les amines protegides ortogonalment. El procediment general consta de 11 etapes en total (esquema 1).



Esquema 1

També descriuen la construcció a partir del derivat *N,N*-dimetilamida en comptes de l'ester etílic (esquema 2).



Esquema 2

1.3. Objectius i noves aproximacions

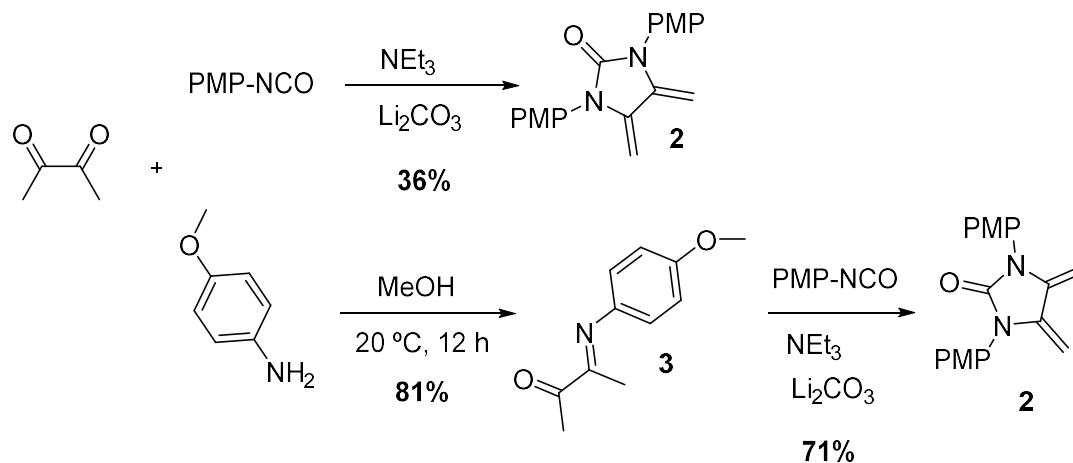
Per tal de disposar d'una síntesi industrial de (-)-1 calia que aquesta no infringís cap patent publicada i activa, ni cap que pogués aparèixer durant el desenvolupament del procés. És per això que en iniciar aquesta Tesi es proposaren tres processos innovadors que aportessin capacitat inventiva.

1.3.1. Primera aproximació

Es va veure que tots els processos existents per a arribar a obtenir (-)-1 partien del cicle de 6 baules format. Això va fer pensar en una possible aproximació on aquest sistema es construís durant la síntesi, el que faria innovadora la via sintètica i per tant protegible en forma de patent.

La reacció de Diels-Alder semblava una opció perfecta per a obtenir aquest sistema, donat que permet construir cicles de sis baules controlant la regio- i la diastereoselectivitat. Així doncs, es va plantejar la primera aproximació basada en la reacció de Diels-Alder com a etapa clau en la síntesi i en la que s'introduïrien els tres substituents del cicle. Partint d'aquesta base, calia un diè que tingués el sistema diamino integrat i un dienòfil que tingués el grup dimetilamida o bé algun grup que s'hi pogués transformar fàcilment.

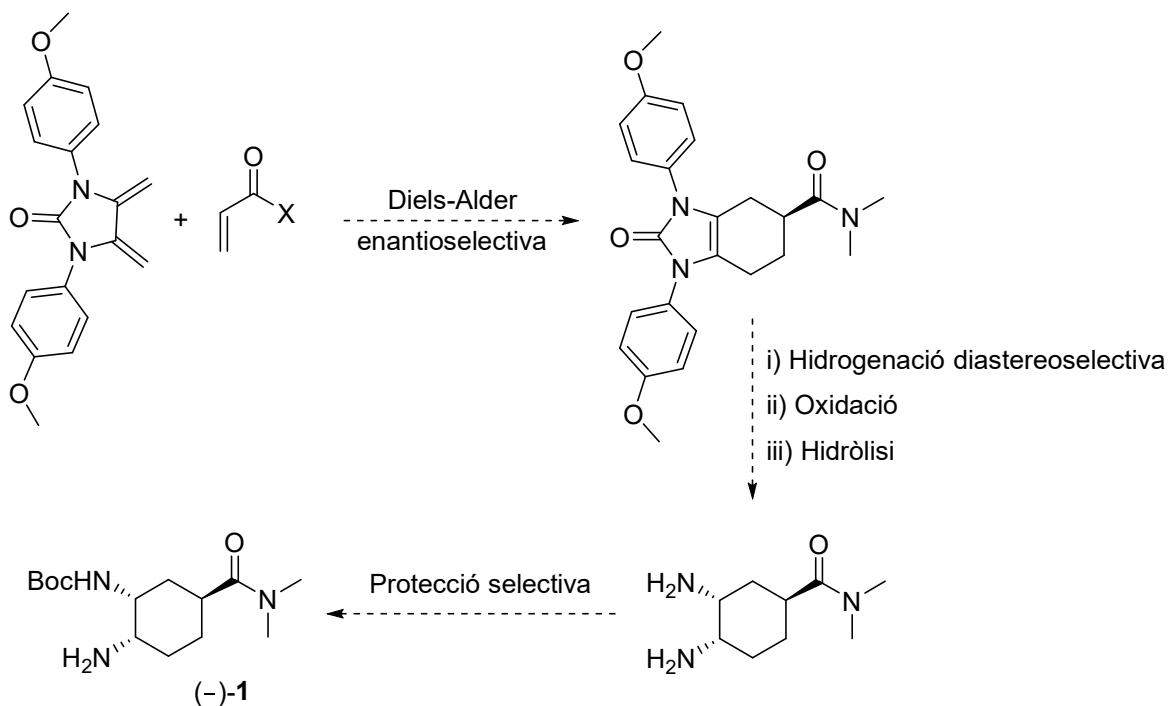
En la literatura, Bautista i col.⁴ descriuen dos procediments per a sintetitzar aquests diens tipus *exo*-2-imidazolidinona. Els dos procediments parteixen de la 2,3-butandiona i en un es fa reaccionar amb un isocianat i l'altre passa per la formació prèvia d'un intermedi α -iminocetònid (**3** a l'esquema 3).



Esquema 3

Com es pot observar, el segon procediment és el que proporciona el producte desitjat **2** amb millor rendiment, malgrat necessitar dues etapes, així que va ser el que es va escollir per a iniciar les proves d'aquesta aproximació. Aquest diè **2** era exactament el necessari i la seva obtenció estava descrita a la literatura⁴ però no estava descrit el seu ús com a diè en cap reacció de Diels-Alder, per tant, si funcionés presentaria una elevada novetat.

Així doncs aquest era el primer objectiu del present treball, obtenir (–)-**1** formant el ciclohexà a través d'una reacció Diels-Alder (esquema 4).

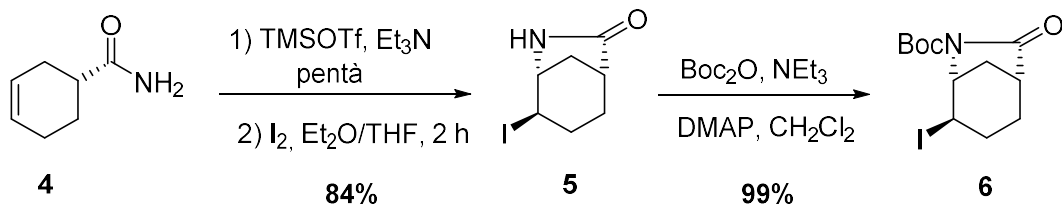


Esquema 4

1.3.2. Segona aproximació

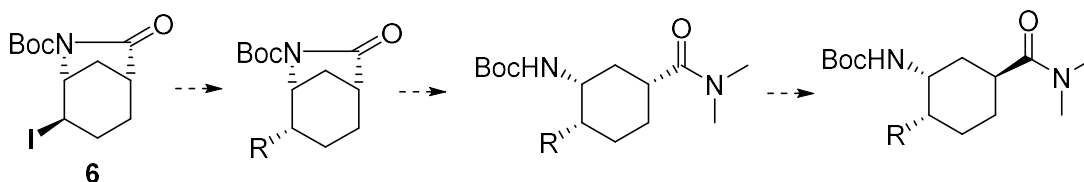
En la literatura, la introducció del sistema *cis*-diamino generalment es feia, com s'ha comentat anteriorment, via iodolactonització de l'àcid seguida d'epoxidació i apertura d'aquest amb azida o amb amoníac (veure esquema 1). L'alcohol resultant s'havia de substituir pel segon nitrogen via activació i substitució amb un segon equivalent d'azida. Veient aquesta seqüència de síntesi, es va pensar en una segona possible aproximació que passés a través d'un intermedi lactama enlloc d'una lactona. D'aquesta manera ja es tindria un dels nitrògens presents en el ciclohexà i només caldria introduir el segon seguint la mateixa metodologia de reaccions però en aquest cas per substitució directe de l'àtom de iode ja que no es formaria l'intermedi epòxid.

Corey i *col.*⁵ no només descriuen la formació de la iodolactama sinó que descriuen l'obtenció del derivat protegit amb el grup Boc d'aquesta amb molt bons rendiments (esquema 5).



Esquema 5

Un cop format aquest intermedi **6** el procediment podria ser semblant a l'original introduint el segon nitrogen amb amoníac, o bé es podria variar realitzant una substitució de l'àtom de iode amb un equivalent sintètic de l'amina com podria ser, per exemple, l'azida o el grup ftalimida. En aquest estadi, caldria epimeritzar en α a l'amida per a obtenir la molècula objectiu (-)-**1** (esquema 6).

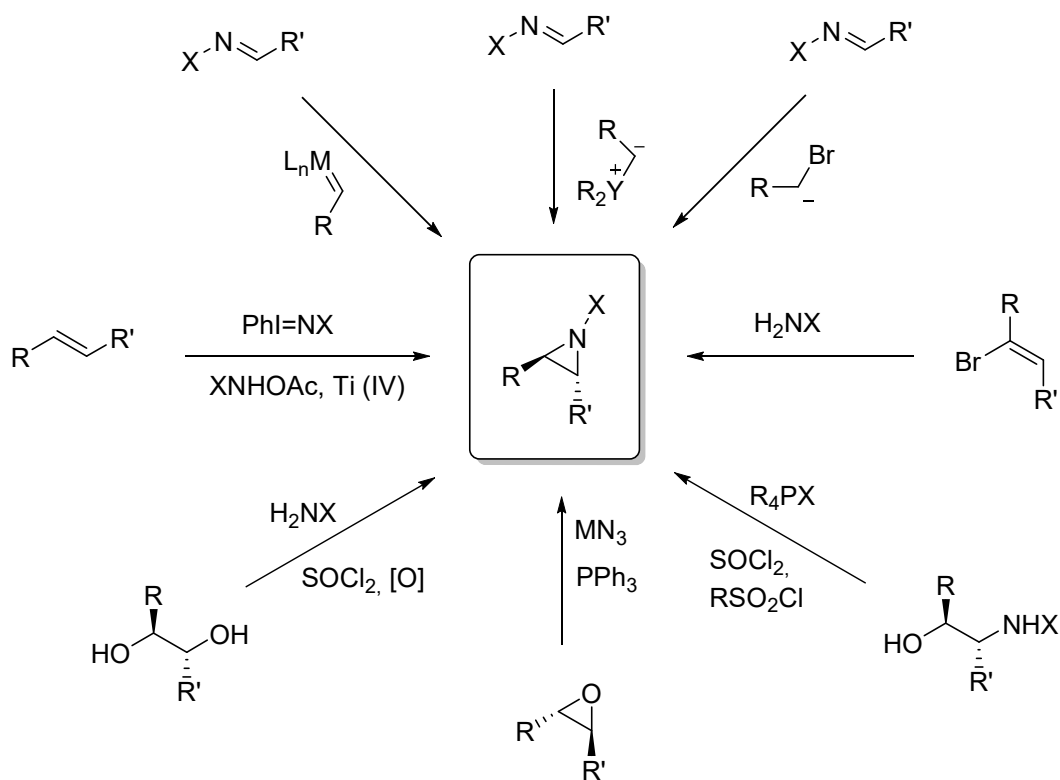


Esquema 6

1.3.3. Tercera aproximació

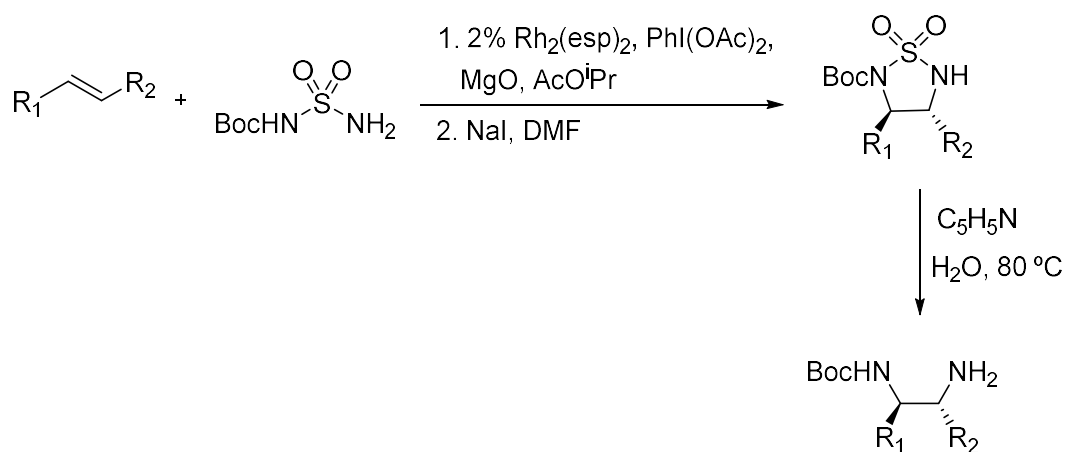
Donat que la metodologia general passava a través de l'obertura d'un intermedi epòxid es va pensar en utilitzar un intermedi aziridina, ja que la reactivitat podia ser semblant i, a més, d'aquesta manera també es tindria ja introduït un dels nitrògens i només caldria introduir l'altre.

Les metodologies sintètiques generals per a la preparació d'aziridines inclouen l'addició de nitrens a olefines, l'addició de carbens i ilurs sobre imines, i la ciclació de 1,2-amino alcohols, 1,2-aminohalurs i 1,2-azido alcohols⁶ (esquema 7).



Esquema 7

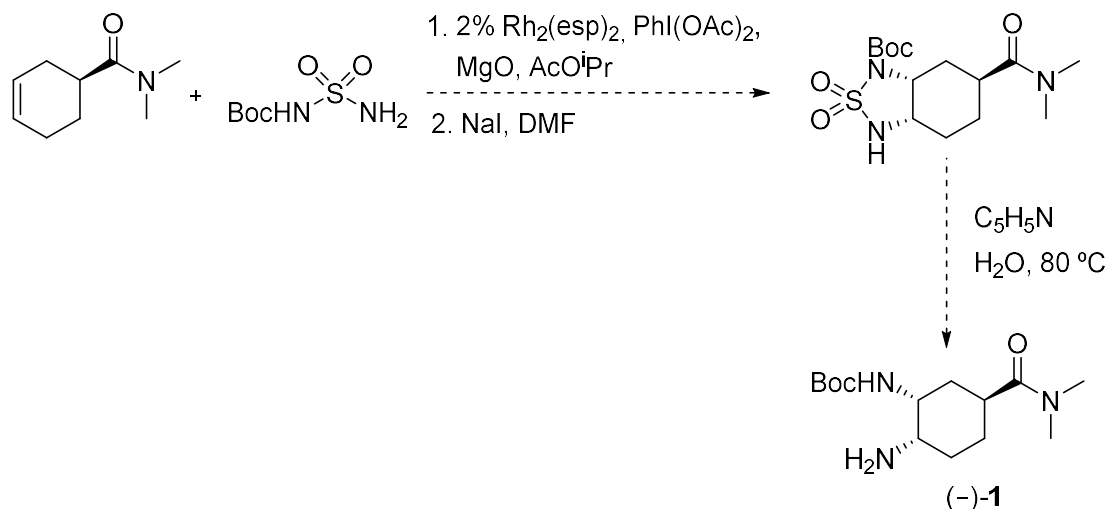
En l'apartat d'addició de nitrens a alquens, recentment Du Bois i *col.*⁷ descriuen la síntesi de sistemes *cis*-diamínics realitzant una aziridinació catalitzada amb rodi i seguidament una isomerització promoguda per NaI (esquema 8).



Esquema 8

En aquesta reacció es forma una sulfamida cíclica amb els dos nitrògens diferenciats la qual, amb un tractament amb aigua i piridina en calent s'hidrolitza deixant el sistema *cis*-diamino monoprotegit amb un grup Boc.

Seguint aquesta idea i tenint en compte la semblança d'aquest producte amb el producte objectiu (-)-1 es va decidir provar d'obtenir-lo seguint aquesta aproximació (esquema 9).



Esquema 9

1.3.4. Objectius

L'objectiu del present treball és el desenvolupament d'una nova aproximació estereoselectiva de (-)-1 que presenti inventiva i valor afegit sobre les existents, que sigui patentable i que, a més a més, pugui ser desenvolupada industrialment.

Dins l'objectiu principal es poden diferenciar tres objectius inicials més concrets per a l'obtenció del compost (-)-1:

- Desenvolupament d'una via sintètica basada en una reacció de Diels-Alder per a la formació de l'anell de ciclohexà.
- Desenvolupament d'una via sintètica alternativa basada en una iodolactamització.

- Estudi d'una via de síntesi mitjançant una aziridinació catalitzada per rodi.

CAPÍTOL 2

Aproximació sintètica via reacció de Diels-Alder

ÍNDEX

| | |
|---|----|
| 2. APROXIMACIÓ SINTÈTICA VIA REACCIÓ DE DIELS-ALDER | 12 |
| 2.1. Introducció i precedents | 12 |
| 2.1.1. Precedents del grup..... | 12 |
| 2.1.2. Proposta sintètica | 14 |
| 2.2. Síntesi del diè..... | 15 |
| 2.2.1. Precedents..... | 15 |
| 2.2.2. Obtenció de la imina 3 | 16 |
| 2.2.3. Obtenció del diè | 17 |
| 2.3. Addicions de Diels-Alder | 18 |
| 2.3.1. Precedents..... | 18 |
| 2.3.2. Reacció de Diels-Alder | 19 |
| 2.4. Hidrogenació del ciclohexè..... | 21 |
| 2.4.1. Precedents..... | 21 |
| 2.4.2. Catàlisi heterogènia | 22 |
| 2.4.3. Catàlisi homogènia | 25 |
| 2.4.4. Proves addicionals..... | 28 |
| 2.5. Isomerització | 30 |
| 2.6. Desprotecció de les amines | 31 |
| 2.6.1. Trencament oxidatiu dels <i>N</i> -PMP | 32 |
| 2.6.2. Hidròlisi de la urea | 33 |

| | |
|--|----|
| 2.7. Diferenciació de les amines..... | 36 |
| 2.7.1. Obtenció de la sal 18 | 37 |
| 2.7.2. Introducció de la urea amb trifosgè..... | 38 |
| 2.7.3. Intent de monoprotecció amb <i>tert</i> -butoxicarbonil | 39 |
| 2.8. Resum i conclusions | 40 |

2. APROXIMACIÓ SINTÈTICA VIA REACCIÓ DE DIELS-ALDER

2.1. Introducció i precedents

Tal com s'ha comentat en la introducció general, en aquest primer capítol s'explica l'intent d'obtenció de (-)-**1** formant l'anell de ciclohexà en una de les etapes de la síntesi a través d'una reacció de Diels-Alder.⁸

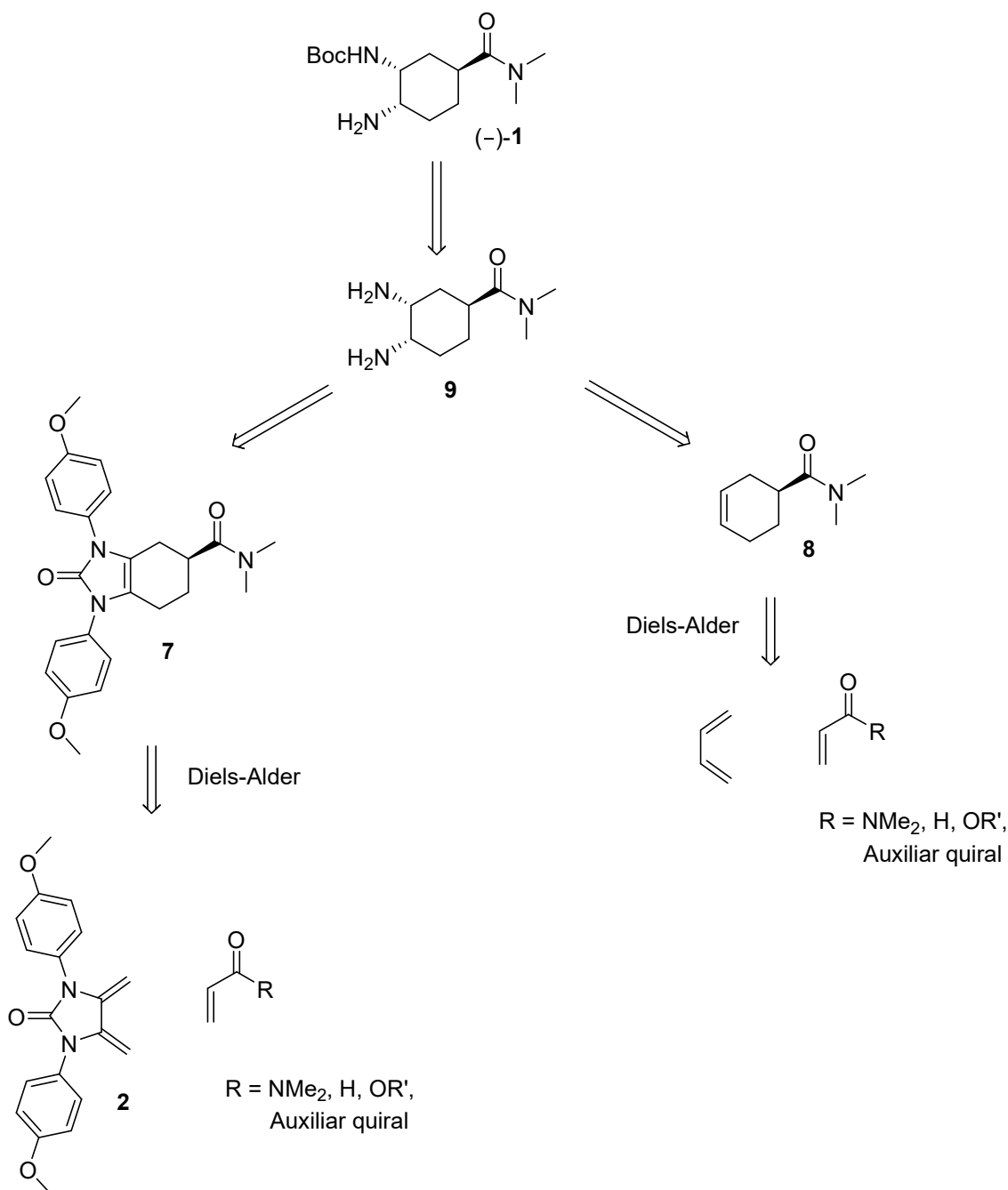
2.1.1. Precedents del grup

Durant els set mesos previs al inici de la present Tesi doctoral, el Dr. Velasco va fer una exploració inicial d'aquesta primera aproximació per tal d'arribar a obtenir la molècula objectiu (-)-**1**. Tenint en compte els precedents sintètics coneguts de la literatura, es van plantejar dues possibles vies d'accés al carbocicle de sis baules basades en dues anàlisis retrosintètiques realitzades. Totes dues es basaven en una reacció de Diels-Alder com a etapa clau (esquema 10).

Cal destacar que donada l'estereoquímica del sistema *cis*-diamino s'esperava poder protegir selectivament una de les dues posicions del sistema lliure per a poder arribar a obtenir (-)-**1**. En principi un dels grup amino ocuparia una posició axial en la conformació preferent de l'anell de sis, mentre que l'altre seria equatorial.

El Dr. Velasco va explorar reaccions de Diels-Alder enantioselectives per ambdues vies proposades mitjançant l'ús de catalitzadors quirals o auxiliars quirals. Malauradament en cap dels assajos realitzats es van obtenir rendiments prou bons per a continuar el seu estudi. En canvi, les versions racèmiques de la reacció de Diels-Alder van funcionar molt bé amb dienòfils molt activats com ara el clorur d'acrilòil però no van donar tant bons resultats utilitzant la dimetil acrilamida. Per tant, no es podia introduir directament la dimetilamida però s'utilitzaria el clorur d'acrilòil per a formar el ciclohexè i es transformaria l'intermedi clorur d'àcid format a dimetilamida amb una font de dimetilamina.

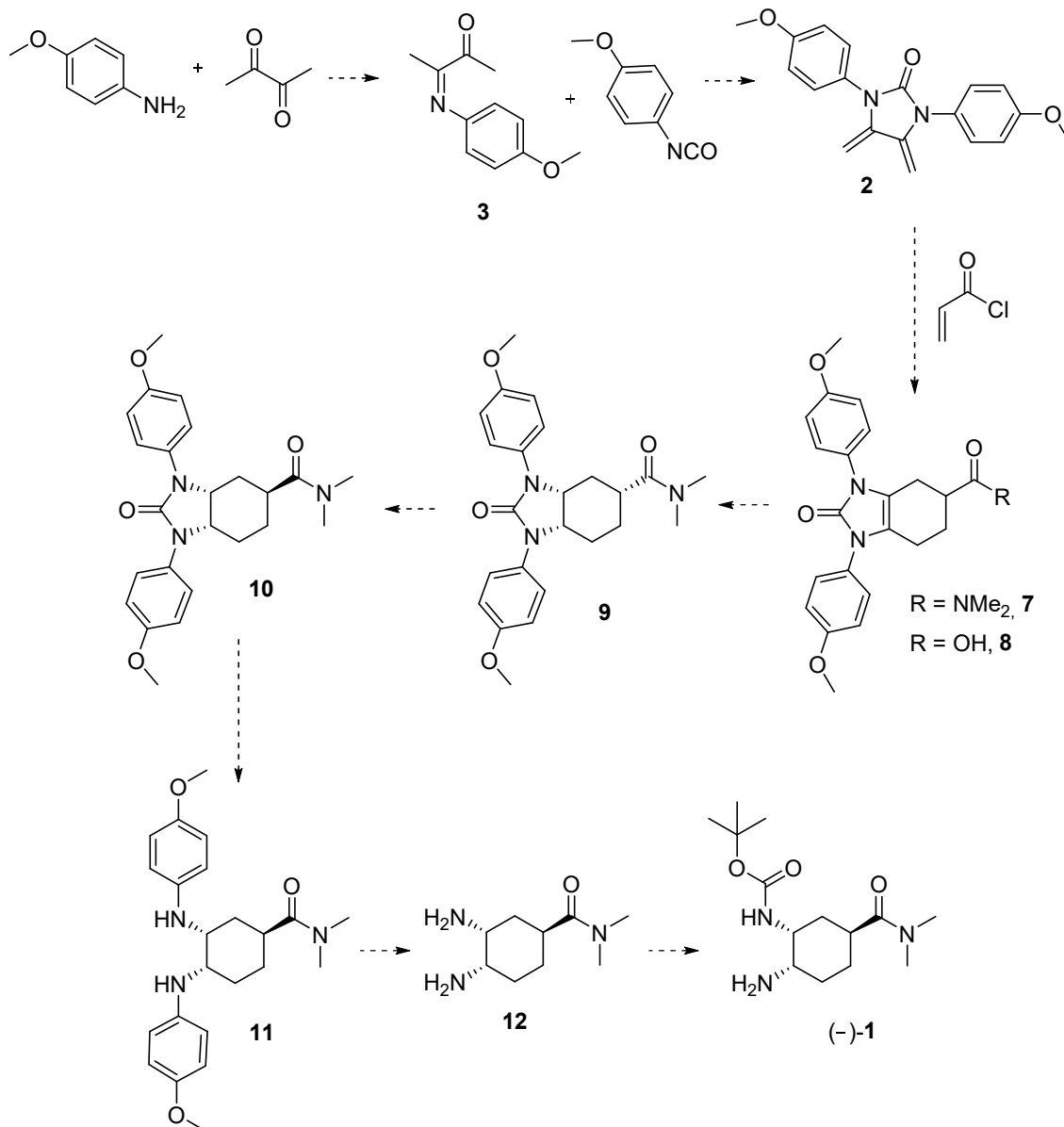
De les dues vies proposades, la més innovadora i sobre la qual es va treballar més era la que passava per la preparació de l'heterodiè **2**, el qual per reacció de Diels-Alder permetia construir el ciclohexè. En aquell moment, l'etapa d'hidrogenació es trobava en estudi però semblava que aquesta aproximació tenia possibilitats reals de ser apte per a una fase de desenvolupament.



Esquema 10

2.1.2. Proposta sintètica

Basats en els precedents comentats, l'esquema general de reaccions que es volia seguir per a obtenir (-)-1 és el que es mostra a l'esquema 11.



Esquema 11

En termes generals, aquesta aproximació partia de la formació de la imina **3** a partir de la 2,3-butandiona i la *p*-anisidina, seguida de la formació de l'heterodiè **2** per reacció amb isocianat de *p*-metoxifenil. Per reacció de **2** amb clorur d'acrilòil i la següent derivatització a dimetilamida es formaria l'adducte **7** a través d'una reacció de Diels-Alder, etapa clau en aquesta aproximació com ja

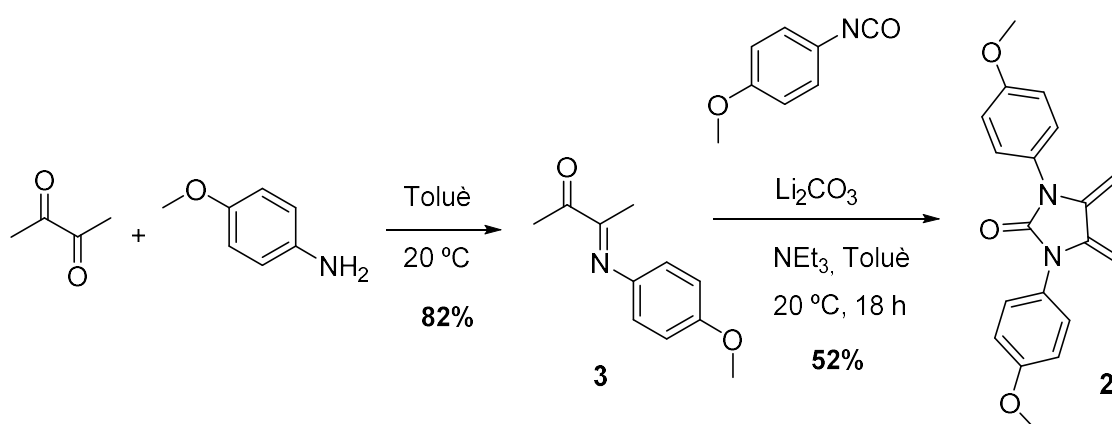
s'ha comentat anteriorment. Un cop format l'adducte, s'hidrogenaria estereoselectivament el doble enllaç format. L'experiència prèvia del Dr. Velasco en aquesta hidrogenació indicava que es produïa per la cara oposada al grup amida, obtenint el producte amb configuració *cis*. És per això, que donada l'estereoquímica de la molècula objectiu (-)-**1**, caldria epimeritzar el carboni en α a l'amida per a obtenir **10**. La hidròlisi de la urea, seguida de la desprotecció oxidativa dels grups *p*-metoxifenils (*N*-PMP) conduirien al sistema *cis*-diamino **12**. En aquest punt es monoprotegiria selectivament, amb el grup Boc, una de les posicions per a arribar al producte desitjat (-)-**1**.

2.2. Síntesi del diè

2.2.1. Precedents

La formació de diens exocíclics ha rebut una gran atenció a la literatura degut a la seva elevada reactivitat en reaccions de cicloadició i al potencial sintètic que tenen.⁹

En la literatura Bautista i *col.*⁴ descriuen com du a terme la reacció d'obtenció del diè que es volia obtenir per reacció de la *p*-anisidina amb la 2,3-butandiona. El Dr. Velasco va reproduir les condicions descrites però malauradament els resultats obtinguts no van ser els esperats. L'estudi posterior va proporcionar unes condicions que permetien obtenir **2** amb un rendiment moderat i de manera reproducible (esquema 12).

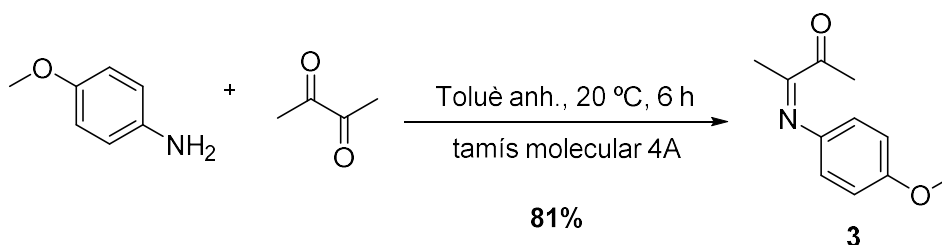


Esquema 12

Així, en l'estudi preliminar es van aconseguir unes condicions de reacció que permetien preparar **2** en dues etapes amb un rendiment global del 43%. Cal destacar que **2** era fotosensible però en un envàs enfosquit es podia conservar al congelador com a mínim tres mesos. A més, degradava en poc temps en solució i era molt sensible al medi àcid.

2.2.2. Obtenció de la imina **3**

Es van reproduir les condicions d'obtenció de la imina **3** per reacció de la 2,3-butandiona i la *p*-anisidina en toluè anhidre a temperatura ambient (esquema 13).



Esquema 13

S'addicionava tamís molecular a la reacció per tal d'afavorir l'alliberament de l'aigua i la formació del producte. En les primeres proves que es van realitzar es va detectar que a temps curts de reacció s'obtenia majoritàriament el subproducte diimina **13** (figura 2), la qual s'anava transformant amb el temps en la imina desitjada **3**.

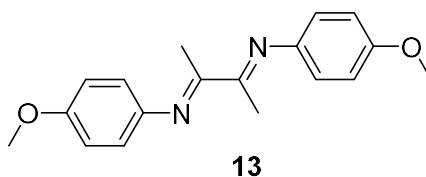
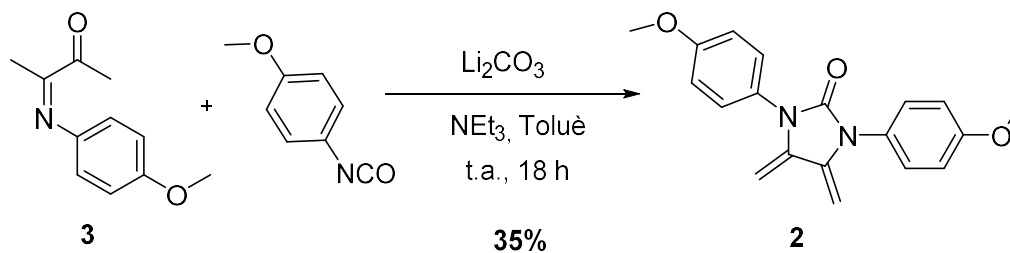


Figura 2

D'aquesta manera es van poder reproduir les condicions obtingudes en els precedents obtenint **3** en 6 hores i amb un rendiment del 81%.

2.2.3. Obtenció del diè

El diè **2** s'obtingué per reacció de **3** amb isocianat de *p*-metoxifenil en toluè anhidre, en presència de NEt₃ i carbonat de liti (esquema 14). Aquesta reacció s'havia de du a terme en la foscor per tal d'evitar la possible polimerització radicalària del diè.⁴

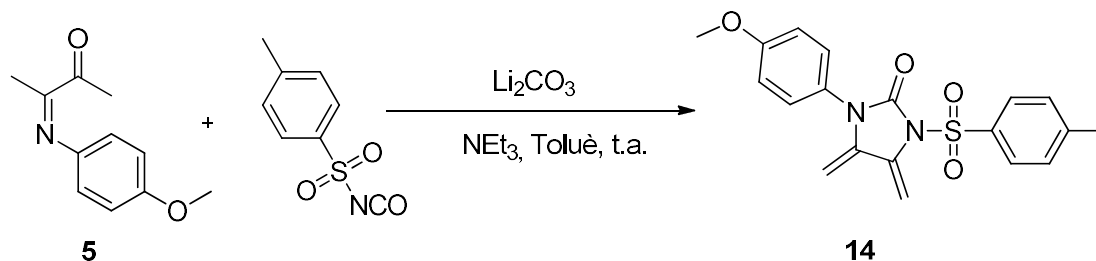


Esquema 14

Un cop acabada la reacció a les 22 hores, es va aïllar el producte per purificació en columna en gel de sílice desactivada, degut a la gran reactivitat del diè, obtenint el producte **2** amb un 35% de rendiment.

L'etapa de formació del diè es va poder reproduir seguint les condicions optimitzades però obtenint un rendiment lleugerament inferior al obtingut per el Dr. Velasco.

Es van realitzar dues proves addicionals per intentar obtenir un diè asimètricament substituït per reacció de l'isocianat de *p*-toluensulfonil amb la imina **5** (esquema 15).



Esquema 15

Es seguí el mateix procediment que en el cas del diè simètric però després de 27 hores es va aturar la reacció i es va obtenir una mescla complexa on no

s'identificava producte **14**, segons l'anàlisi de l'espectre de ^1H -RMN i de masses.

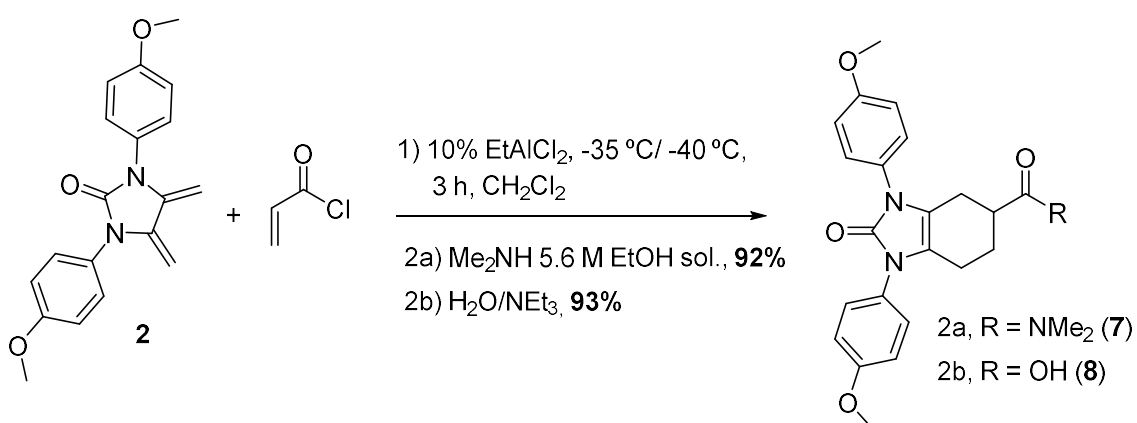
Es va descartar la síntesi del diè no-simètric i es va seguir endavant en la síntesi amb l'heterodiè **2**.

2.3. Addicions de Diels-Alder

2.3.1. Precedents

Tot i que el compost **2** no havia estat descrit a la literatura esmentada⁴ com a diè en reacció de Diels-Alder, el Dr. Velasco va aconseguir optimitzar les condicions d'aquesta transformació.

Va provar diferents condicions de reacció (dienòfils, dissolvents, àcids de Lewis, etc.) fins a obtenir unes condicions reproduïbles utilitzant un dienòfil molt reactiu com és el clorur d'acrilòil, clorur de metilè com a dissolvent de reacció i utilitzant EtAlCl_2 com a àcid de Lewis. La reacció es duia a terme a $-35 / -40\text{ }^\circ\text{C}$ durant 3 hores. L'avantatge d'utilitzar el clorur d'acrilòil era que permetia derivatitzar en el mateix matràs de reacció (*one pot*). Així es podia obtenir amb un bon rendiment o bé l'adducte dimetilamida **7** o bé l'adducte en forma d'àcid (**8** en l'esquema 16).



Esquema 16

2.3.2. Reacció de Diels-Alder

Les addicions de Diels-Alder són reaccions molt importants en el camp de la química orgànica ja que permeten obtenir ciclohexens substituïts estèreo- i regioselectivament.⁸ És per això que aquesta reacció és l'etapa clau d'aquesta aproximació, ja que és en aquest estadi on es forma el ciclohexè central de la molècula objectiu (-)-1.

Al reproduir les condicions de reacció per tal d'obtenir l'adducte amida **7**, es va utilitzar per a la derivatització del clorur d'àcid intermedi una solució comercial de *N,N*-dimetilamina 5.6 M en EtOH. A l'analitzar el cru de reacció es va observar que hi havia dos productes formats, l'amida **7** com a producte majoritari però també el subproducte derivatitzat a èster etílic **15** (figura 3).

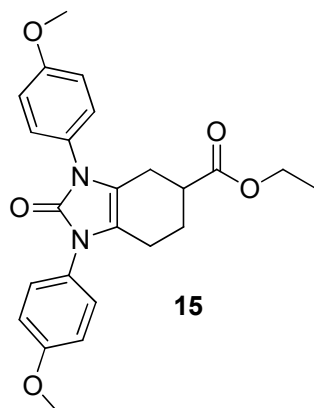
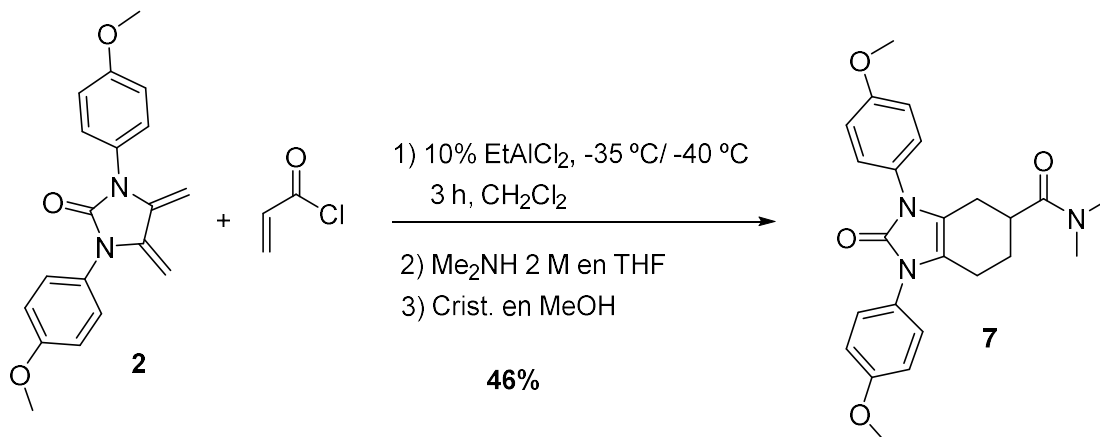


Figura 3

Aquest subproducte s'havia format per reacció de l'etanol de la solució de Me₂NH emprada i representava un 35% del rendiment. Es va decidir canviar la font de dimetilamina a una solució comercial en tetrahidrofurà per a evitar la formació d'aquest subproducte i millorar el rendiment de la reacció d'obtenció de l'amida **7**.

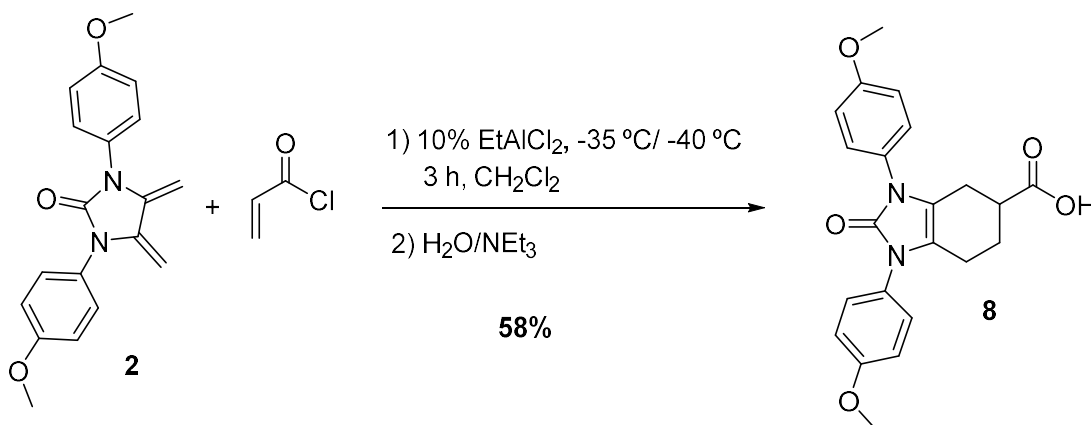
Efectivament al realitzar la derivatització amb la solució nova de dimetilamina en THF hi va haver un increment notable del rendiment.

També es va aconseguir trobar unes condicions per a aïllar **7** sense cromatografia, fent una cristallització en MeOH i obtenint l'amida pura amb un 46% de rendiment (esquema 17).



Esquema 17

En el cas de l'obtenció del derivat àcid **8**, també es van reproduir les condicions optimitzades en els precedents del Dr. Velasco i es va obtenir l'àcid **8** però en aquest cas, es va obtenir amb un rendiment inferior (esquema 18).



Esquema 18

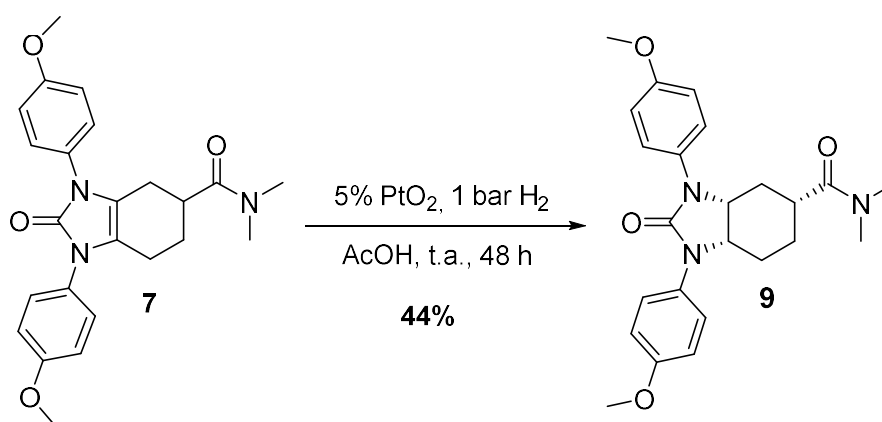
Un cop es tenien els ciclohexens **7** i **8** preparats es va passar a estudiar la seva hidrogenació.

2.4. Hidrogenació del ciclohexè

Les hidrogenacions de ciclohexens són reaccions àmpliament conegudes i existeixen nombrosos exemples en la literatura utilitzant tant catàlisi heterogènia com catàlisi homogènia.¹⁰

2.4.1. Precedents

Es van obtenir resultats esperançadors en les proves d'hidrogenació realitzades pel Dr. Velasco sobre l'adducte amida **7**. Utilitzant un 5% de PtO₂, es va aconseguir majoritàriament un únic producte hidrogenat **9** amb un 44% de rendiment, a 1 bar de pressió d'H₂, utilitzant AcOH com a dissolvent, a 20 °C i en 48 hores de reacció (esquema 19). Malauradament, l'estereoquímica relativa del grup carboxamido i l'urea del producte obtingut era *cis*, i no *trans* com la que trobem a la molècula objectiu (-)-**1**. Per altra banda, va realitzar dues proves utilitzant el catalitzador de Wilkinson però en cap de les proves assajades va obtenir bons resultats.



Esquema 19

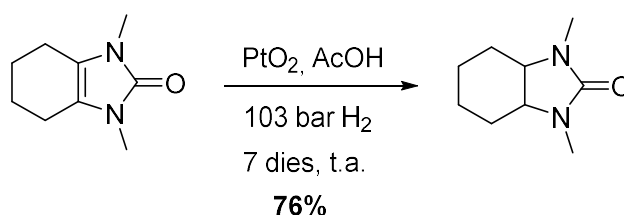
En el cas de l'adducte àcid **8**, va realitzar una prova amb 5 g de material de partida a les instal·lacions d'EQ seguint unes condicions semblants a les de la literatura utilitzant un 10% PtO₂, en AcOH, a 55 °C i a la pressió màxima que es podia aconseguir, 7.6 bar d'H₂. Malauradament el resultat no va ser el desitjat, ja que, la prova va donar una mescla complexa de productes de sobreredució dels grups aromàtics i, a més, es va confirmar per EM que s'havia format producte de reducció total dels grups aromàtics.

Va ser en aquest punt on es va tornar a estudiar aquesta hidrogenació, per tal d'aconseguir uns rendiments millors que fossin reproduïbles, escalables i que evitessin la sobreredució. Alhora també es volia explorar altres catalitzadors que reduïssin per la cara oposada del doble enllaç per tal d'aconseguir directament l'estereoquímica relativa del compost objectiu (–)-1.

2.4.2. Catàlisi heterogènia

Està descrit que les reduccions d'alquens tetrasubstituïts són lentes i que necessiten, a més a més d'un catalitzador molt actiu pressions d'hidrogen altes.¹¹ Un catalitzador heterogeni que s'utilitza habitualment per a aquests casos és el que va fer servir el Dr. Velasco: l'òxid de platí (IV).

De fet, Akester i col.¹¹ hidrogenen amb bon rendiment un sistema molt semblant al objectiu utilitzant PtO₂ en àcid acètic com a dissolvent (esquema 20).



Esquema 20

Dels dos possibles productes de reacció (*cis/trans*) es va veure que només se'n formava un, el qual correspon a l'isòmer **9** amb l'estereoquímica *cis* mostrada a l'esquema 19.

Malauradament els resultats obtinguts en els precedents no eren massa reproduïbles i en casos en què les condicions eren més extremes, com ja s'havia vist anteriorment, hi havia sobreredució del producte.

En la literatura també hi ha exemples de reduccions d'aquests tipus de sistemes amb altres catalitzadors heterogenis de Pt i Pd¹², així que inicialment també es van provar diverses condicions de reacció utilitzant aquests catalitzadors.

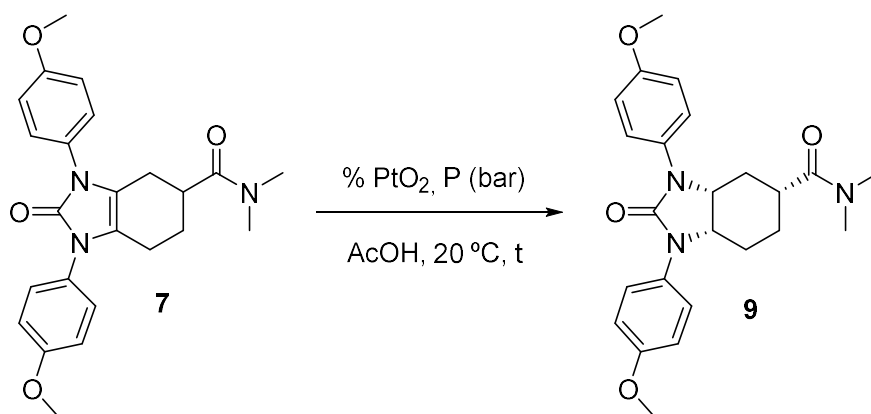
En pràcticament cap cas es va obtenir producte i en el que s'observava conversió, aquesta era molt baixa i es necessitaven temps i temperatures de reacció molt elevats. Els millors resultats amb el catalitzador de platí van ser utilitzant un 3% de Pt/C, 3 bars de pressió d'H₂, en EtOH i escalfant 16 hores a 50 °C i 8 hores més a 80 °C. En aquestes condicions només es va obtenir un 9% de producte hidrogenat, segons l'anàlisi de ¹H-RMN i de UPLC-MS del cru obtingut. Es van provar altres dissolvents, com el MeOH o l'AcOH glacial, utilitzant el mateix catalitzador de Pt/C però en cap cas es va veure la formació de l'amida hidrogenada **9**, segons l'anàlisi dels espectres de ¹H-RMN.

En el cas d'utilitzar el catalitzador de Pd, utilitzant en total 15% de Pd/C, 7 bars de pressió d'H₂, en EtOH i a 80 °C, després de 24 hores es va detectar aproximadament un 18% del producte hidrogenat **9**, segons l'anàlisi de ¹H-RMN i de UPLC-MS del cru obtingut.

Utilitzant aquest mateix catalitzador en AcOH es va obtenir només un 7% de producte hidrogenat **9**, tot i forçar les condicions utilitzant un 26% de catalitzador.

Així doncs els catalitzadors de Pt i Pd no semblaven uns bons candidats per a du a terme aquesta transformació ja que en cap cas s'havien trobat condicions per a formar **9** quantitativament.

Es va tornar a insistir en la hidrogenació amb PtO₂ que com s'havia vist en els precedents donava millors resultats. Després de reproduir les condicions que s'havia vist que funcionaven, es va realitzar un petit disseny d'experiments (DoE) per veure si es trobava algun factor que fos significatiu per a aquesta reacció. Els paràmetres que es van variar van ser la pressió d'H₂ i el percentatge de catalitzador, mentre que la resposta que es va estudiar va ser el % molar de **9** format, segons l'anàlisi de les integracions dels espectres de ¹H-RMN dels crus obtinguts. Les proves es van realitzar amb AcOH com a dissolvent i a 20 °C. Les condicions i resultats es resumeixen a la taula 1.



| Entrada | P (bar) | Cat. (%) | t (h) | % molar de 9* |
|---------|---------|----------|-------|---------------|
| 1 | 1 | 5% | 48 | 44% |
| 2 | 1 | 5% | 38 | 37% |
| 3 | 3 | 5% | 28 | 26% |
| 4 | 3 | 1% | 44 | 40% |
| 5 | 1 | 1% | 45 | 8% |
| 6 | 2 | 3% | 27 | 30% |

*Calculat per integració dels espectres de ¹H-RMN respecte a 7.

Taula 1. Resultats obtinguts en les proves d'hidrogenació amb PtO₂

L'entrada 1 correspon a les condicions de referència obtingudes en els precedents i la segona són les mateixes condicions reproduïdes posteriorment. Es va veure que augmentant la pressió a 3 bar i mantenint la proporció de catalitzador no s'observà cap millora (entrada 3). Si es disminuïen la quantitat de catalitzador i la pressió de treball la formació de **9** era pràcticament nul·la mentre que amb unes condicions intermitges s'obtenia un resultat de l'ordre del obtingut en els altres experiments (entrades 5 i 6). Després de realitzar les proves i veient els resultats obtinguts no es va observar cap efecte important dels factors estudiats sobre la formació de **9**.

Es van reproduir algunes de les condicions anteriors en EtOH, MeOH i en AcOEt per veure si es millorava el rendiment de la reacció. El millor cas va ser en EtOH i a 1 bar H₂ on després de 41 hores s'obtingué, d'acord amb l'anàlisi de ¹H-RMN i de UPLC-MS, un 26% molar del producte **9**. Ni en MeOH ni en AcOEt es va obtenir producte hidrogenat, tot i deixar la reacció durant 3 dies.

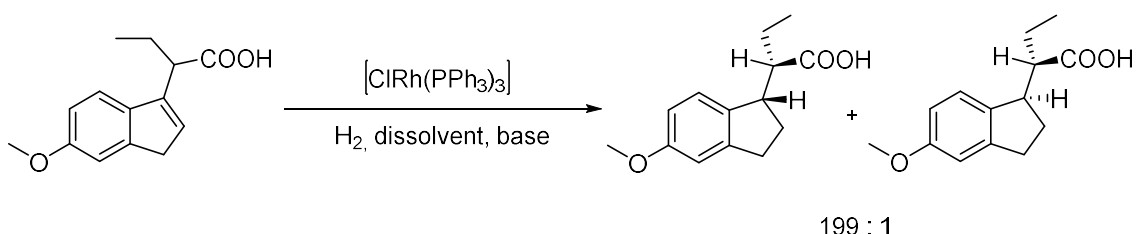
Així doncs, es va concloure que les millors condicions per a du a terme la reacció d'hidrogenació de **7** amb el PtO₂ eren utilitzar entre un 3 i un 5% de catalitzador, en àcid acètic i a 1 – 5 bar H₂, a t.a. i durant 35 – 40 hores. Amb aquestes condicions es podia obtenir com a màxim un 40% molar de producte hidrogenat **9**, segons l'espectre de ¹H-RMN del cru obtingut.

2.4.3. Catàlisi homogènia

Molts són els exemples presents en la literatura de reduccions de sistemes semblants al producte **7** utilitzant catalitzadors homogenis, tant de rodi com d'iridi.¹³⁻¹⁶

Un catalitzador de rodi habitual és el catalitzador de Wilkinson.¹³ Aquest catalitzador és altament actiu per a hidrogenacions de dobles enllaços no conjugats a temperatures i pressions ambientals. Alquens poc impedits reaccionen més ràpidament que els que tenen més impediment estèric. Aquest catalitzador sota unes condicions suaus i en presència d'hidrogen, no redueix compostos aromàtics, cetones, àcids carboxílics, amides o èsters ni nitrils o grups nitro. La hidrogenació és estereoespecíficament *cis* i habitualment es produeix per la cara menys impedida.

Per exemple, Zhang i *col.*¹³ descriuen reduccions d'olefines presents en molècules que contenen àcids carboxílics en posició α , utilitzant el catalitzador de Wilkinson en presència d'una base. En aquestes condicions obtenen el producte amb una diastereoselectivitat superior al 99% (esquema 21).



Esquema 21

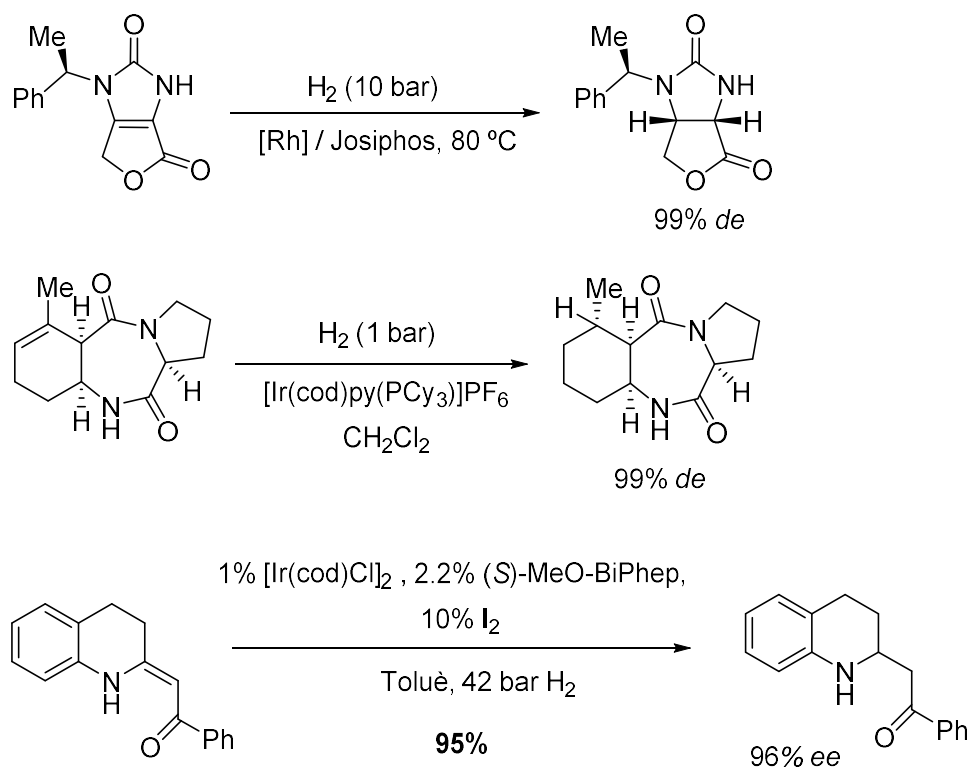
Els autors expliquen que aquesta bona estereoselectivitat és deguda a que el carboxilat que es genera es coordina amb el catalitzador i d'aquesta manera dirigeix la reducció de l'olefina. És important destacar que, en aquestes

condicions, només es redueix l'olefina, malgrat la presència d'un sistema aromàtic que no es veu afectat.

Aquest exemple va fer pensar que, en aquestes mateixes condicions, un mecanisme semblant a l'anterior es podria donar amb l'adducte àcid **8**, i obtenir d'aquesta manera l'adducte àcid hidrogenat. Malauradament al reproduir la reacció no es va obtenir el producte desitjat recuperant l'àcid inicial intacte, segons l'anàlisi del cru per UPLC-MS i per ¹H-RMN. Les proves realitzades amb els catalitzadors homogenis no van donar bons resultats pel producte àcid **8** ni per l'èster etílic **15**. Per a aquest últim es va realitzar una prova amb el catalitzador [IrCl(cod)]₂ però després de 24 hores només es va detectar un 5% de producte hidrogenat (per UPLC-MS).

Pel que fa a l'amida **7**, hi havia altres exemples en la literatura per a reduir aquests sistemes amb catalitzadors homogenis. Alguns treballs descriuen lligands quirals combinats amb catalitzadors de rodi per a la reducció d'imines que no reduïen els sistemes aromàtics presents en la molècula.¹⁴ D'altres, utilitzaven el catalitzador de Crabtree per fer reduccions dirigides en presència de grups carboxamida¹⁵ (esquema 22). Aquest efecte director s'atribueix a la coordinació del sistema CONH amb l'iridi present al catalitzador.

S'han descrit una gran varietat de transformacions enantioselectives utilitzant lligands bidentats quirals amb el catalitzador d'iridi, [Ir(μ-Cl)(1,5-cod)]₂, per a hidrogenar enamines, imines, olefines i compostos heteroaromàtics.¹⁶



Esquema 22

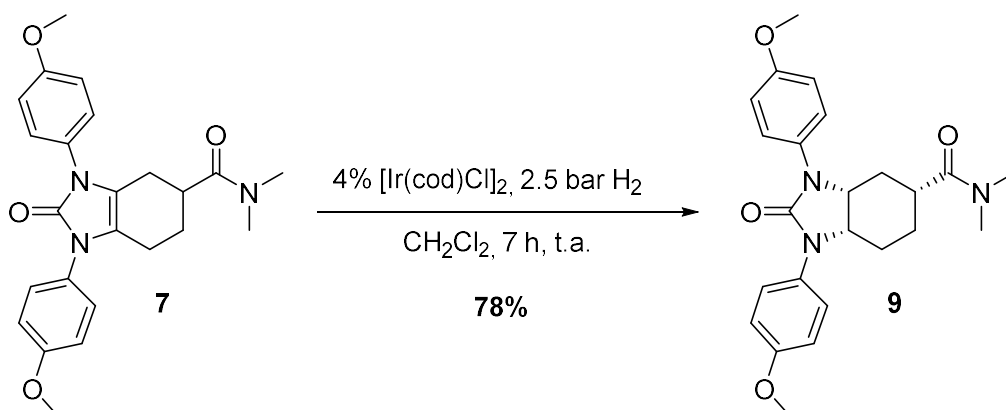
Es van reproduir algunes de les condicions anteriors descrites a la literatura. Es va provar el catalitzador de Wilkinson amb l'amida **7** amb CH_2Cl_2 i amb una mescla de THF/ t BuOH (1:1), però en cap dels casos es va obtenir producte hidrogenat, segons les anàlisis dels espectres de ^1H -RMN i de UPLC-MS.

Amb el catalitzador de Crabtree es van fer diferents proves, a partir de l'amida **7** i de l'àcid **8**, variant els equivalents de catalitzador, els temps i temperatures de reacció però en cap de les proves es va obtenir tampoc producte hidrogenat, segons el seguiment de les reaccions per UPLC-MS.

Es van provar també condicions de reducció per transferència de fase amb l'amida **7** utilitzant formiat d'amoni,¹⁷ en aquestes condicions tampoc es va obtenir gens de producte hidrogenat.

Finalment, i després de provar diferents catalitzadors i condicions experimentals, es van obtenir unes condicions senzilles i a més reproduïbles. Utilitzant un 4% del catalitzador del dímer d'iridi ($[\text{Ir(cod)Cl}]_2$) i a 2.5 bar H_2 en 7

hores s'obtenia una conversió del 90% i a més no apareixien subproductes de sobreredució (esquema 23).



Esquema 23

Seguint aquestes condicions el producte es va aïllar per cromatografia en columna en gel de sílice i es va obtenir **9** amb un rendiment del 78%. Es va comprovar la seva estereoquímica confirmant que en aquest cas s'obtenia també el producte hidrogenat amb configuració *cis*.

2.4.4. Proves addicionals

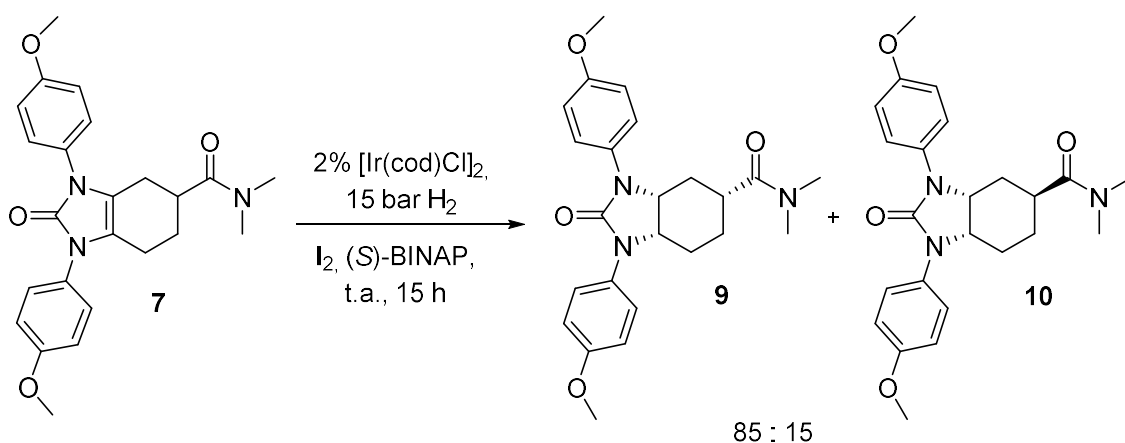
Es van realitzar una sèrie de proves a l'Institut Català d'Investigació Química (ICIQ) en col·laboració amb la Unitat de Tecnologies per a Reaccions Químiques. Aquesta unitat dóna suport tècnic en el desenvolupament de reaccions químiques, especialment en reaccions que es realitzen, per exemple, a reactors de microflow o reaccions que s'han de fer a altes pressions.

Es van utilitzar uns multireactors que podien treballar a unes pressions de 100 bar a t.a. fins a 130 bar a temperatures elevades. Tots els experiments es van realitzar a una pressió de 15 bar d' H_2 . Un dels dos equips que es va utilitzar tenia un sistema d'addició per tal d'afegir el catalitzador dissolt sobre la solució de substrat sota atmosfera d' H_2 .

Totes les proves es van fer amb clorur de metilè com a dissolvent i a t.a. Es van provar el catalitzador de Wilkinson, el dímer d'iridi ($[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$) i dos catalitzadors tipus Crabtree amb dos contraions diferents (BAr_F i PF_6). Aquests

dos últims són els que es van utilitzar en l'equip que tenia sistema d'addició per fer la càrrega del catalitzador sota atmosfera d'H₂. Es van realitzar un total de 14 experiments combinant diversos paràmetres i amb els dos substrats amida (7) i amb l'adducte àcid (8).

Només en una de totes les proves es va arribar a un 100% de conversió i a més es va obtenir un 15% del producte d'estereoquímica relativa *trans* entre els grups urea i amida, segons les anàlisis de ¹H-RMN de tots els crús. En aquesta prova es va utilitzar un 2% del dímer d'iridi [Ir(cod)Cl]₂, sobre el substrat amida 7, amb iode com a additiu i amb l'(*S*)-BINAP com a lligand quiral (esquema 24).



Esquema 24

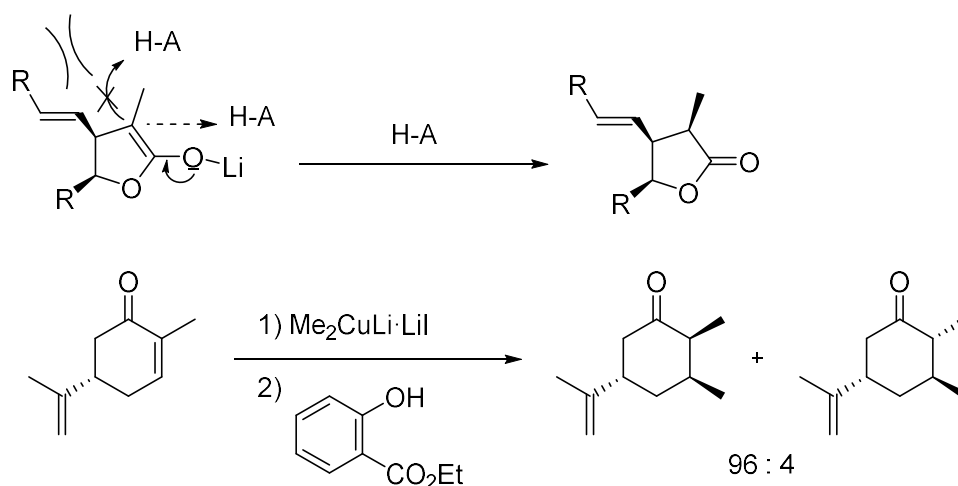
Era la primera vegada que s'aconseguia obtenir el producte isomeritzat 10 directament en l'etapa d'hidrogenació.

Es van reproduir les condicions anteriors a 2 i 7 bar d'H₂ a les instal·lacions d'EQ per veure si es podia obtenir el mateix resultat però sense la necessitat d'utilitzar 15 bar H₂. Malauradament no es va obtenir gens de conversió, ni tan sols a producte *cis*, recuperant tota l'amida inicial. Pressions de 15 bar de H₂ eren massa elevades per a només obtenir un 15% molar del producte *trans*, així que es van establir les condicions estàndard d'hidrogenació trobades anteriorment (2.5 bar) amb què s'obtenia el producte *cis* 9 amb una bona conversió i rendiment (esquema 23).

En aquest punt es pensar en avançar en la via proposada buscant condicions d'isomerització de l'isòmer *cis* **9** cap el producte *trans* **10**, i deixant per més endavant un estudi més profund de la reacció d'hidrogenació que ens permetés l'accés directe a l'estereoisòmer *trans*.

2.5. Isomerització

Per tal d'isomeritzar l'isòmer *cis* cap a *trans*, es va pensar en aprofitar l'acidesa de l'hidrogen del carboni en α al carbonil de l'amida, per a formar l'enolat que en protonar-se podria donar l'estereoisòmer desitjat. Es van provar diverses condicions d'isomerització tant en condicions de protonació cinètica com termodinàmica.¹⁸ Aquest tipus de protonació estereoselectiva d'enolats ha estat emprada en la literatura sobre una gran varietat de substrats quirals. Es busca que l'agent donador del protó s'acosti preferentment per una de les dues cares diastereotòpiques de l'enolat quiral (esquema 25).



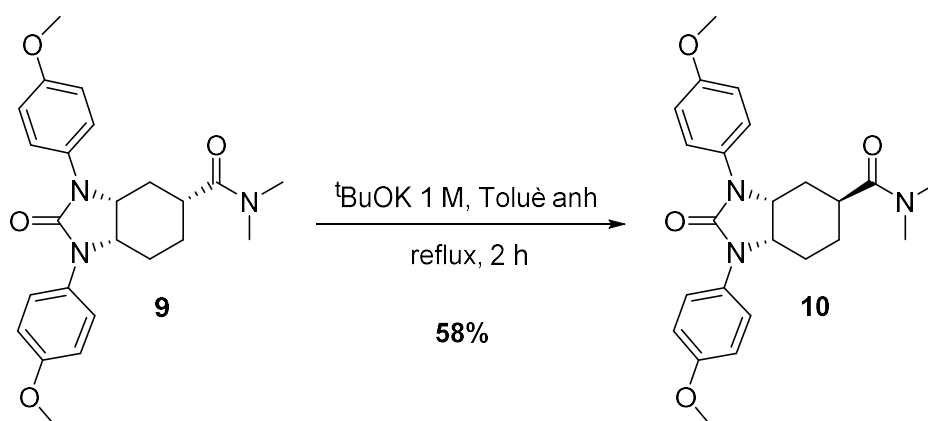
Esquema 25

La font de protó pot venir donada per una solució de sulfat de sodi, o bé per una solució d'un agent protonador quelatant (*chelating proton donor*, CPD) com poden ser el salicilat d'etil, l'acetoacetat d'etil, el malonat de dietil o per exemple, β -amino alcohols com l'etanolamina.¹⁸ En el nostre cas vàrem utilitzar una solució de salicilat d'etil per provar la protonació cinètica estereoselectiva.

Per tant, en condicions cinètiques de protonació es generà quantitativament l'enolat de liti amb una solució de LDA en THF anhidre i aquest es protonà amb la solució de salicilat d'etil. El cru resultant es va analitzar per $^1\text{H-RMN}$. Es provà amb l'amida hidrogenada **9** i amb l'adducte àcid **8**. Amb **9** només s'obtingué un 14% molar de producte isomeritzat mentre que amb l'àcid **8** s'obtingué una mescla complexa on no s'identificava cap producte.

Unes condicions termodinàmiques d'enolització-protonació només es van provar sobre **9** amb 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-è (DBU), $^t\text{BuOK}$ i $^t\text{BuONa}$ amb diversos dissolvents. Utilitzant DBU no es va obtenir gens de producte isomeritzat recuperant el material de partida, mentre que, amb les altres bases en tots els casos i condicions es va observar la formació del producte **10**, segons les anàlisis de CCF i de $^1\text{H-RMN}$ dels crus obtinguts. Les millors condicions per a isomeritzar van ser utilitzant una solució de $^t\text{BuOK}$ 1 M en toluè anhidre i a reflux amb què després de 2 hores s'obtenia una relació molar **9:10** de 14:86 a favor del compost d'interès *trans*.

El producte es va purificar amb dificultats per cromatografia en columna en gel de sílice per a poder obtenir **10** pur amb un rendiment de reacció del 58% (esquema 26).



Esquema 26

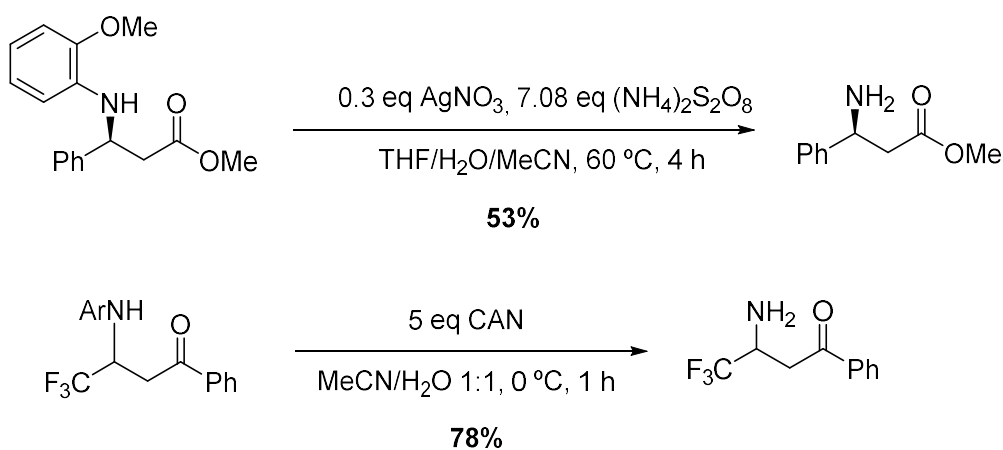
2.6. Desprotecció de les amines

En aquest punt es desconeixia l'ordre òptim de les etapes següents, és a dir, si hidrolitzar la urea primer i fer un trencament oxidatiu dels sistemes aromàtics

després o al revès. Per tal d'aprofitar material, es va decidir treballar amb l'adducte amida hidrogenat *cis* **9** com a substrat de partida, ja que en termes de reactivitat seria molt semblant al seu isòmer *trans* **10**, i era molt més fàcil la seva obtenció.

2.6.1. Trencament oxidatiu dels grups N-PMP

Per eliminar els grups *p*-metoxifenil existeixen diverses metodologies però se'n van provar dues: la que utilitza nitrat de plata amb persulfat d'amoni¹⁹ i la que utilitza nitrat de ceri i amoni (CAN)²⁰ (esquema 27).



Esquema 27

Seguint la primera metodologia, es va addicionar AgNO₃ sobre una solució de **9** i després d'escalfar a 60 °C es va afegir el persulfat d'amoni. El cru obtingut en aquesta reacció era molt complex, segons l'anàlisi de ¹H-RMN, i no es va poder recuperar ni el material de partida.

Utilitzant CAN, als 15 minuts d'afegir-lo sobre la solució de **9** ja no quedava material de partida i s'observava per ¹H-RMN una senyal molt intensa de 1,4-benzoquinona, fet que indicava que la reacció havia funcionat ja que és el subproducte que s'obté de la oxidació del grup N-PMP (figura 4).

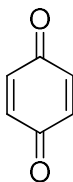
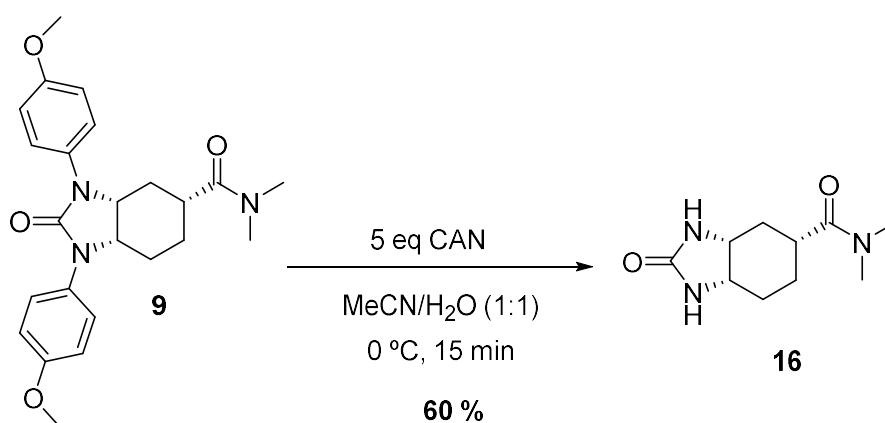


Figura 4

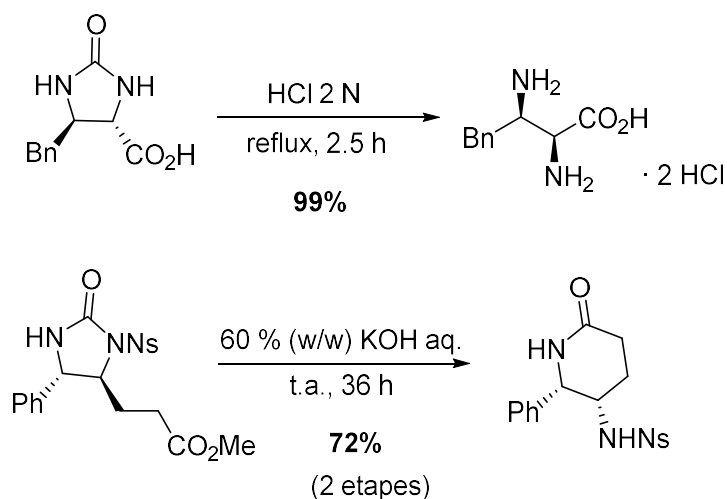
L'inconvenient que presentava aquesta reacció era que el producte es quedava a la fase aquosa i no es podia extreure. Així que, un cop acabada la reacció es va haver d'evaporar a sequedat la fase aquosa i purificar el residu que s'obtenia per cromatografia en columna en gel de sílice. D'aquesta manera es va obtenir el producte desitjat **16** amb un rendiment del 60% (esquema 28).



Esquema 28

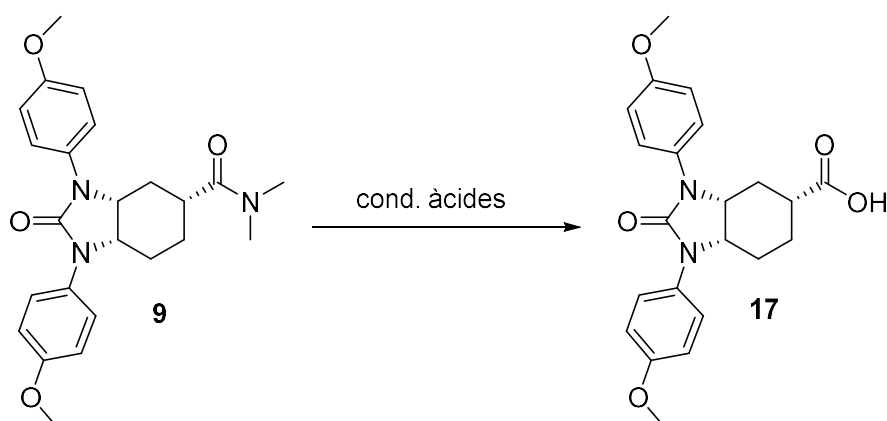
2.6.2. Hidròlisi de la urea

Les urees es poden hidrolitzar tant en condicions àcides com en condicions bàsiques. Hi ha nombrosos exemples en la literatura sobre aquest tipus de hidròlisi (esquema 29).²¹



Esquema 29

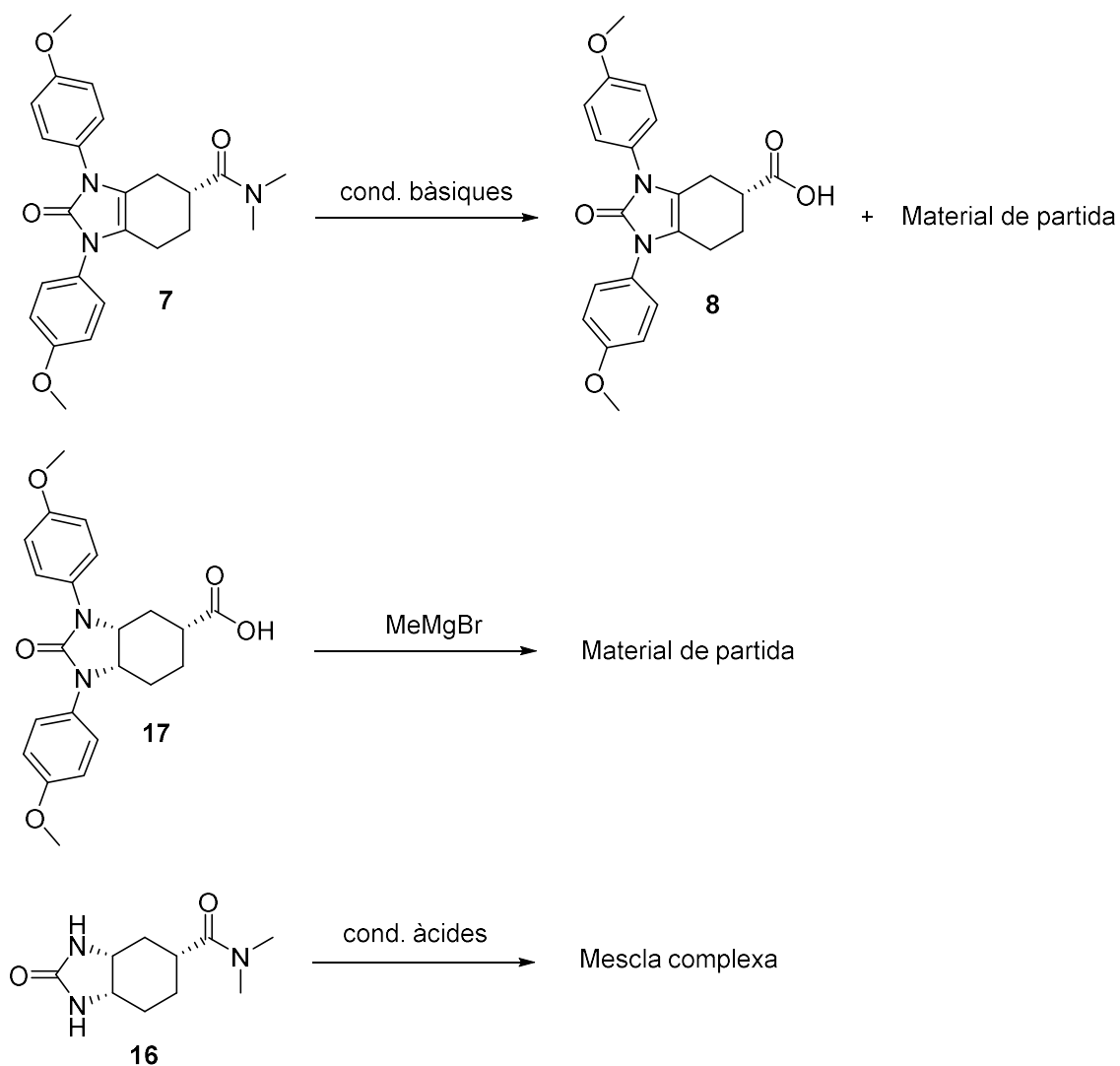
Segons els exemples de la literatura no semblava que la hidròlisi de la urea d'aquests tipus de sistemes hagués de presentar cap dificultat. Malauradament al provar-ho amb l'amida **9** seguint unes condicions bàsiques, en tots els casos es va recuperar el material de partida intacte, per l'anàlisi de $^1\text{H-RMN}$ dels crús obtinguts. Quan es van provar les condicions àcides tampoc es va obtenir el producte desitjat recuperant o bé l'amida **9** o bé, en alguns casos, es va recuperar producte amb el grup dimetilamida hidrolitzat a àcid, d'acord amb l'anàlisi dels espectres de $^1\text{H-RMN}$ i l'anàlisi de CCF dels crús obtinguts (**17** en l'esquema 30).



Esquema 30

Tal i com s'ha comentat anteriorment, al desconèixer l'ordre de les etapes posteriors es va decidir provar aquestes condicions d'hidròlisi sobre altres

substrats com ara l'amida **7** o l'àcid **17** obtingut anteriorment, i sobre el producte sense els grups *N*-PMP **16** (esquema 31).



Esquema 31

Així, es va realitzar una prova d'hidròlisi sobre l'adducte amida **7** sense hidrogenar en condicions bàsiques amb una solució 60% KOH a reflux, però no es va observar cap canvi l'únic que es va veure va ser una petita part de l'amida hidrolitzada a l'àcid **8**, segons l'anàlisi de l'espectre de ^1H -RMN del cru obtingut.

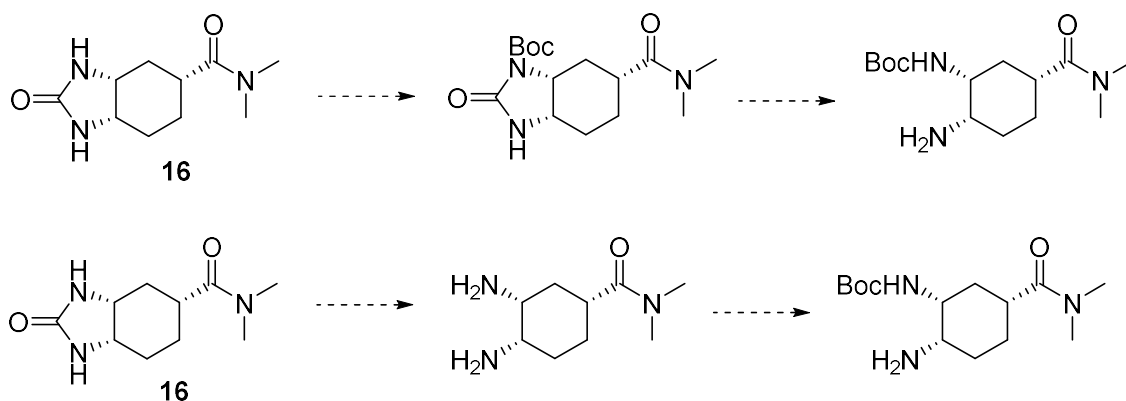
També es va realitzar una prova d'obertura de la urea a partir de l'intermedi àcid **17** per reacció amb un reactiu de Grignard. Es va utilitzar el MeMgBr però en aquest cas tampoc es va observar gens la formació del producte desitjat.

D'acord amb l'anàlisi de $^1\text{H-RMN}$ del cru, es recuperà majoritàriament l'àcid de partida **17**.

Donat que partint d'aquests intermedis no s'aconseguia hidrolitzar la urea, quan es va obtenir l'urea no aromàtica **16** en la desprotecció oxidativa també es va realitzar una prova sobre aquest en condicions àcides i escalfant a reflux. Malauradament en aquest cas s'obtingué una mescla complexa on a l'espectre de $^1\text{H-RMN}$ no apareixien les senyals de la dimetilamida i no s'aconseguia identificar cap producte majoritari.

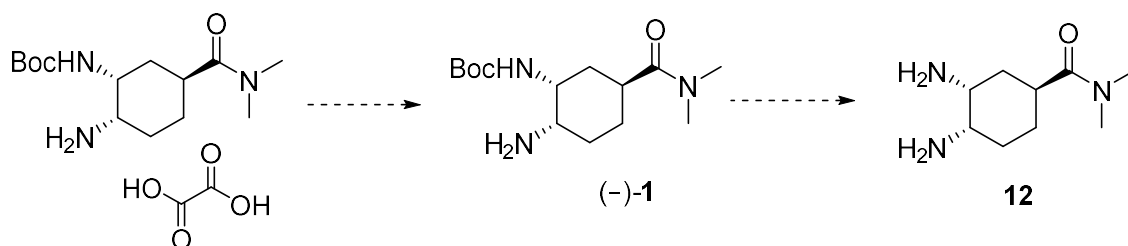
2.7. Diferenciació de les amines

En aquest estadi de la síntesi s'havien arribat a obtenir intermedis molt avançats com la urea **16**, però calia veure si en algun punt es podrien diferenciar els dos nitrògens del cicle. Una possibilitat era, la monoprotecció amb un grup *tert*-butoxicarbonil (Boc) de la urea **16** i una posterior hidròlisi del carbonil d'aquesta nova urea. L'altra possibilitat era hidrolitzar primer la urea i posteriorment monoprotegir una de les dues amines lliures (esquema 32).



Esquema 32

Davant la impossibilitat d'hidrolitzar la urea de **16**, per a poder obtenir el sistema *cis*-diamino lliure **12** i provar la selectivitat de monoprotecció sobre aquest, es va pensar en preparar **12** a partir de la sal oxàlica comercial de (-)-**1**. Primer s'alliberaria la base i després es faria una hidròlisi àcida del grup Boc (esquema 33).

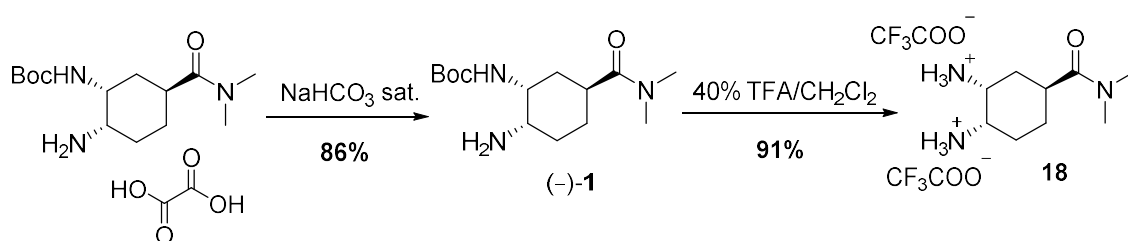


Esquema 33

2.7.1. Obtenció de la sal 18

El primer que es va fer va ser alliberar la base de la sal oxàlica comercial de (-)-1 amb un rentat amb una solució saturada de NaHCO₃ i extraient el producte amb clorur de metilè. En aquestes condicions es va obtenir el producte (-)-1 amb un 86% de rendiment.

Un cop es va tenir (-)-1 lliure es va hidrolitzar el grup Boc, de la forma més habitual, amb un tractament amb una solució 40% d'àcid trifluoroacètic en clorur de metilè durant 15 minuts. Inicialment es va provar d'aïllar el producte en medi bàsic aquòs, però no es va aconseguir la seva extracció amb dissolvents orgànics. Així doncs, es va decidir aïllar-lo en forma de bistrifluoroacetat (**18**) evaporant directament el cru a sequedat i obtenint-lo amb un 91% de rendiment (esquema 34).

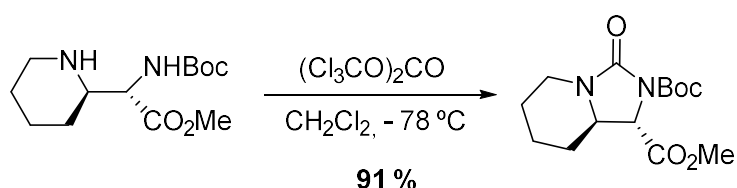


Esquema 34

Abans d'estudiar la reacció de monoprotecció sobre els dos productes sense els nitrògens diferenciats, la urea **16** i la sal **18**, es va intentar obtenir l'urea amb el grup Boc a partir de (-)-1 i de **18**, com a patró per a l'estudi d'aquestes monoproteccions.

2.7.2. Introducció de la urea amb trifosgè

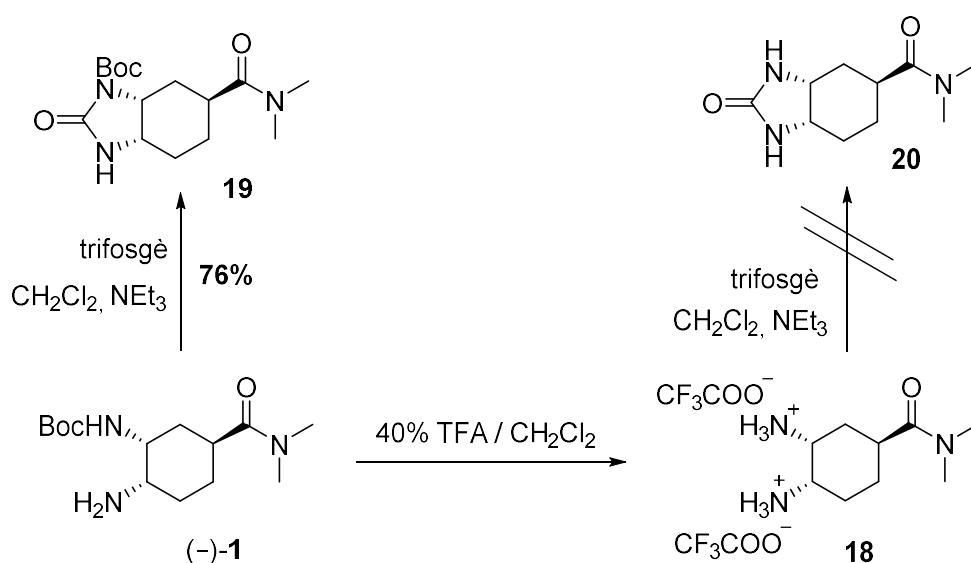
Un mètode per a introduir urees és utilitzar el fosgè com a reactiu, però aquest és altament tòxic i perillós i per això s'utilitza el trifosgè com a substitut, ja que es pot manipular més fàcilment.²² En la literatura hi ha exemples d'aquestes transformacions com, per exemple, la descrita per A. Viso i col.²³ on introdueixen una urea amb trifosgè sobre un sistema diamino diferenciat amb un 91% de rendiment (esquema 35).



Esquema 35

Així doncs, es va provar aquesta reacció sobre el producte (–)-**1** i sobre la sal **18**. En ambdós casos, es va afegir una solució de trifosgè sobre una solució del substrat a -78 °C i es va deixar augmentar la temperatura a temperatura ambient.

Només en la prova que es va realitzar sobre (–)-**1** es va obtenir el producte amb la urea **19** amb un 76% de rendiment (esquema 36).



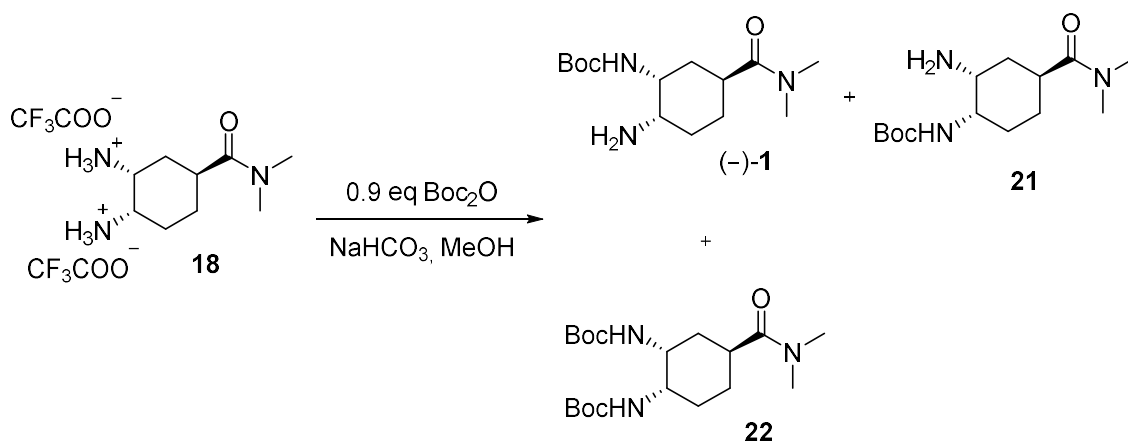
Esquema 36

Un cop sintetitzat el patró per a la monoprotecció selectiva de la urea **16** es va passar a provar la reacció de diferenciació sobre aquest i sobre la sal **18**.

2.7.3. Intent de monoprotecció amb *tert*-butoxicarbonil

Es va provar amb la urea **16** seguint les condicions habituals amb 2.0 eq de Boc₂O i DMAP catalítica en MeCN anhidre. Es va du a terme la reacció a t.a. i a reflux però en cap dels casos es va obtenir producte recuperant el material de partida, d'acord amb l'anàlisi dels espectres de ¹H-RMN i de les CCF.

Amb la sal **18** es van utilitzar 0.9 eq de Boc₂O per a determinar si s'obtenia majoritàriament el producte desitjat (–)-**1**, però el que es va obtenir va ser una mescla de productes monoprotegits ((–)-**1** + **21**) i part de producte completament protegit (**22**) amb una relació 1:3:9 respectivament (esquema 37).



Esquema 37

S'obtenia el producte desitjat (–)-**1** però, malauradament, era el que s'obtenia en una menor proporció, segons l'integració dels espectres de ¹H-RMN.

En la literatura apareixen alguns exemples d'aquest tipus de diferenciació d'amines però en cap cas s'aconsegueix protegir selectivament una de les amines obtenint mescles 1:1.²⁴ Els autors comenten que no hi ha regioselectivitat en aquestes etapes per tant la diferenciació hauria de venir d'algun pas anterior. Una possibilitat, per exemple, seria la formació de l'adducte Diels-Alder amb el diè asimètric substituït per a poder tenir les amines

diferenciades des del principi o bé poder obrir la urea de **16** per a diferenciar-les en aquest estadi.

En aquest punt, els entrebancs d'aquesta ruta eran nombrosos. D'una banda no s'havia aconseguit una Diels-Alder enantioselectiva, la hidrogenació del ciclohexè obtingut donava majoritàriament la diastereoselectivitat oposada a la desitjada i calia una etapa extra d'isomerització. D'altra banda, la hidròlisi de la urea no s'havia aconseguit i no semblava senzill protegir selectivament un dels dos nitrògens de les amines. Davant d'aquest escenari es va decidir deixar de banda aquesta ruta i dedicar els nostres esforços a avançar en altres rutes proposades.

2.8. Resum i conclusions

En aquesta primera aproximació basada en una reacció de Diels-Alder com a etapa clau no s'ha aconseguit arribar al producte desitjat (-)-**1**. Tot i això, s'ha partit de dues molècules senzilles comercials com són la *p*-anisidina i la 2,3-butandiona i s'han transformat a un heterodiè novel·lós **2** en dues etapes amb un 28% de rendiment global. L'obtenció d'aquest diè estava descrita, però no la seva utilització en reaccions de Diels-Alder.

S'ha fet reaccionar l'heterodiè **2** amb el clorur d'acrilòil a través d'una reacció de Diels-Alder i s'ha derivatitzat l'intermedi format a la dimetilamida **7** i a l'àcid carboxílic **8** amb bons rendiments.

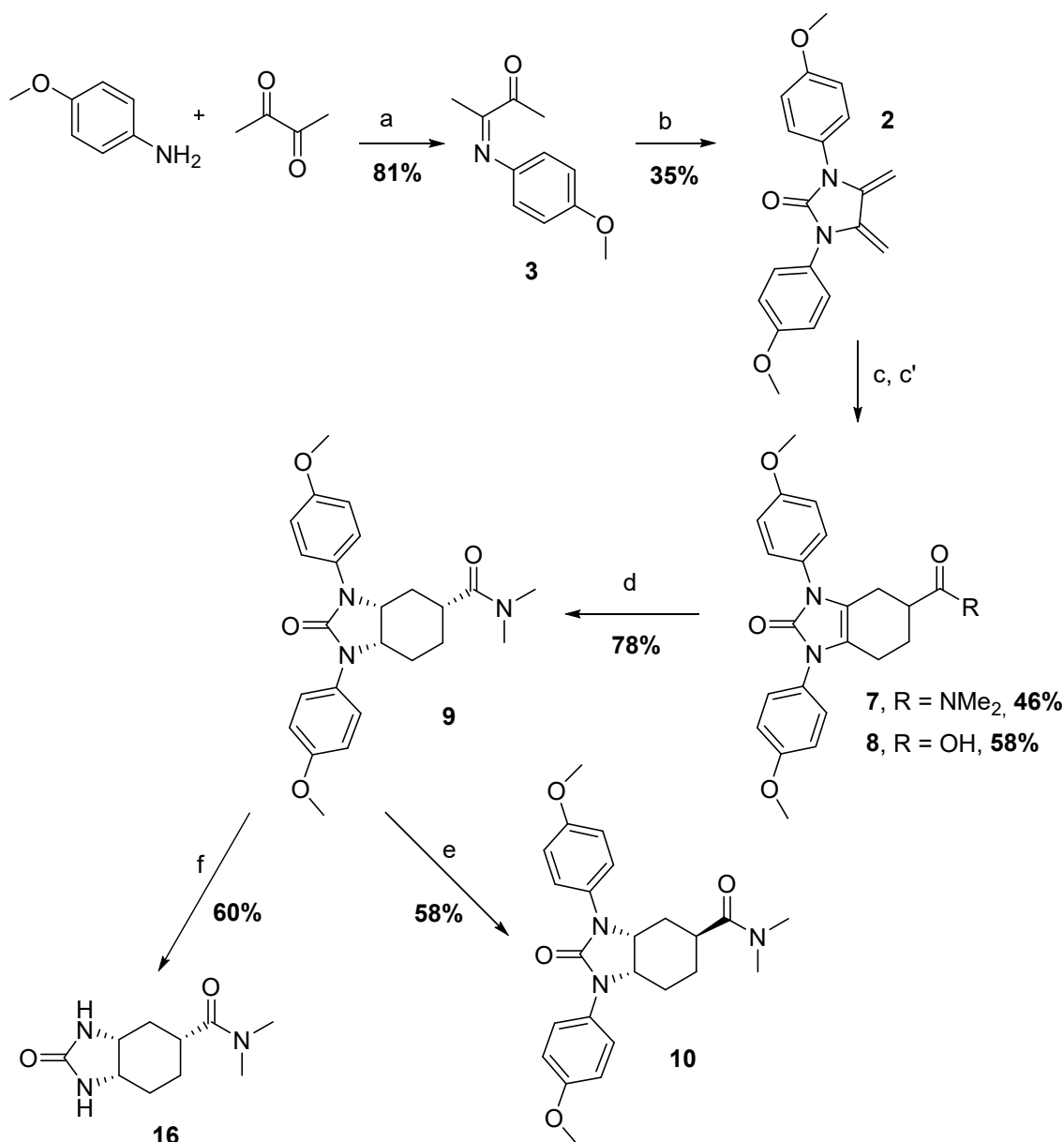
S'han trobat també unes condicions d'hidrogenació reproduïbles després de provar varis catalitzadors i condicions, utilitzant finalment un catalitzador homogeni d'iridi. S'ha obtingut un únic producte **9** amb la configuració *cis* i s'ha aconseguit epimeritzar a l'isòmer *trans* **10** utilitzant una solució de ^tBuOK 1 M en toluè a reflux.

S'han desprotegit oxidativament els N-PMP de **9** utilitzant una metodologia coneguda amb CAN obtenint la urea no aromàtica **16** amb bons rendiments.

Arribats a aquest punt no s'ha aconseguit hidrolitzar la urea de cap dels intermedis avançats que s'han obtingut en la síntesi. Tampoc s'han aconseguit

diferenciar les amines en la monoprotecció de **16** recuperant el material de partida ni sobre la sal **18** amb què s'ha obtingut una mescla de productes monoprotegits i diprotegits.

Els procediments establerts que s'han obtingut amb les dades més significatives es mostren a l'esquema 38.



(a) toluè anhidre, tamís molecular, t.a., 6 h.; (b) Li₂CO₃, NEt₃, isocianat de *p*-metoxifenil, toluè anh., t.a., 24 h; (c) i) clorur d'acrilòil, EtAlCl₂, CH₂Cl₂, - 40 °C, 3 h, ii) Me₂NH 2 M en THF, (c') i) clorur d'acrilòil, EtAlCl₂ 1.8 M, CH₂Cl₂, - 40 °C, 3 h, ii) NEt₃, H₂O; (d) 4% [IrCl(cod)]₂. H₂, CH₂Cl₂, t.a., 7 h; (e) ^tBuOK 1 M, toluè anh., reflux, 2 h; (f) CAN, MeCN:H₂O (1:1), 0 °C, 15 min.

Esquema 38

CAPÍTOL 3

Aproximació sintètica via iodolactamització

ÍNDIX

| | |
|--|----|
| 3. APROXIMACIÓ SINTÈTICA VIA IODOLACTAMITZACIÓ | 42 |
| 3.1. Introducció..... | 42 |
| 3.2. Obtenció de la lactama..... | 44 |
| 3.2.1. Síntesi de la (<i>R</i>)-ciclohex-3-encarboxamida (4)..... | 44 |
| 3.2.2. Obtenció de la iodolactama 5 | 45 |
| 3.2.3. Obtenció del derivat de Boc de 5 | 46 |
| 3.2.4. Obtenció del producte obert 25 | 46 |
| 3.3. Introducció del segon nitrogen amb amoníac..... | 47 |
| 3.3.1. Introducció d'amoníac a partir de 5 | 48 |
| 3.3.2. Introducció d'amoníac a partir de 6 | 49 |
| 3.3.3. Introducció d'amoníac a partir de 25 | 50 |
| 3.4. Introducció del segon nitrogen amb azida | 50 |
| 3.4.1. Substitució del iode..... | 51 |
| 3.4.1.1. A partir de 5 | 51 |
| 3.4.1.2. A partir de 6 | 53 |
| 3.4.1.3. A partir de 25 | 54 |
| 3.4.2. Isomerització de 33 i de (-)- 1 | 54 |
| 3.5. Introducció del segon nitrogen amb ftalimida | 57 |
| 3.5.1. Substitució del iode..... | 57 |
| 3.5.2. Hidrazinòlisi de la ftalimida | 60 |

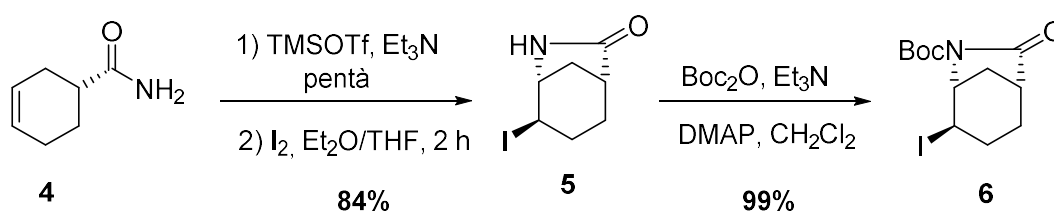
| | |
|--|----|
| 3.6. Introducció del segon nitrogen amb isocianat | 60 |
| 3.6.1. Obtenció d'urees obertes a partir de 5 | 61 |
| 3.6.1.1. Amb isocianat de <i>p</i> -metoxifenil..... | 61 |
| 3.6.1.2. Amb isocianat de <i>p</i> -toluensulfonil..... | 62 |
| 3.6.1.3. Amb isocianat de benzil..... | 62 |
| 3.6.2. Intent d'obtenció d'urees acícliques a partir de 25 | 63 |
| 3.6.3. Obertura de les iodolactames amb les urees obertes 42 i 43 .. | 64 |
| 3.6.4. Ciclació de les urees..... | 65 |
| 3.7. Resum i conclusions | 69 |

3. APROXIMACIÓ SINTÈTICA VIA IODOLACTAMITZACIÓ

3.1. Introducció

Tal i com s'ha comentat en la introducció general, en aquest segon capítol de la Tesi es descriu l'estudi de l'aproximació sintètica per tal d'arribar a obtenir (-)-**1** via una iodolactamització com a reacció clau de la síntesi.

Corey i col.⁵ descriuen la formació de la iodolactama **6** com a intermedi de la síntesi d'un principi actiu que s'utilitza per al tractament de la grip (esquema 39).



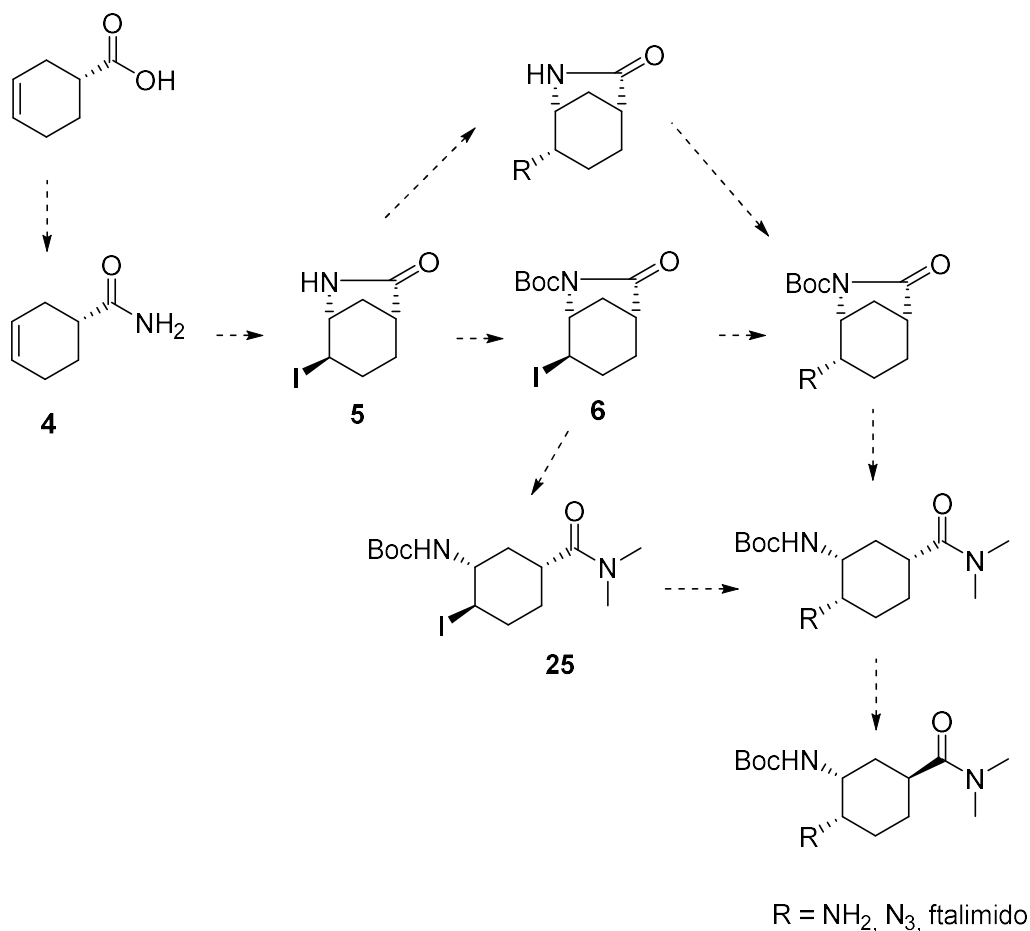
Esquema 39

Per reacció d'aminòlisi d'un èster generat prèviament obtenen l'amida **4** quantitativament. La iodolactamització de **4** seguint les condicions del protocol de Knapp²⁵ genera la lactama **5**, la qual es transforma per *N*-acilació amb dicarbonat de di-*tert*-butil al derivat de *tert*-butoxicarbonil (Boc) **6** amb un rendiment elevat.

Donada la configuració i la posició dels substituents del producte obtingut per Corey, es va pensar en una possible via per tal d'obtenir (-)-**1** derivatitzant aquests intermedis descrits i modificant-los d'una manera, a priori senzilla, fins a obtenir el producte desitjat (-)-**1**.

En el nostre cas es partiria de l'àcid comercial (*R*)-ciclohex-3-encarboxílic i es derivatitzaria a l'amida **4** corresponent. Després de reproduir les condicions descrites de iodolactamització i *N*-acilació s'obtidria el derivat de Boc **6**. En aquest punt es van pensar en diverses possibles aproximacions derivades d'aquest intermedi que podien conduir a l'objectiu desitjat. En termes generals, caldria substituir directament l'àtom de iode per una amina o un equivalent

sintètic d'aquesta, obrir la lactama amb dimetilamina i epimeritzar aquest últim centre per a arribar a l'objectiu (-)-1. Seguint aquesta aproximació s'utilitzarien relativament poques etapes (6 com a màxim) i transformacions, a priori, senzilles (esquema 40).



Esquema 40

A l'hora d'introduir l'amina calia anar amb compte ja que les reaccions d'alquilació d'aquestes es veuen limitades davant la dificultat d'aturar la reacció en l'etapa de monoalquilació. Fins i tot utilitzant 1 equivalent d'halur d'alquil, algunes molècules d'amina reaccionen una, dues i fins a tres vegades, obtenint com a resultat de la reacció una mescla complexa d'amines. És per a això que les propostes es basaven no només en la substitució directa de l'àtom de iode per amoníac, sinó que també es va pensar en utilitzar precursors sintètics d'aquest com l'azida o la ftalimida. En tots aquests darrers casos l'aproximació

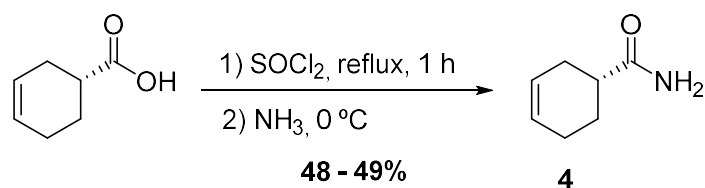
tindria una etapa més que la directe amb amoníac ja que caldria transformar el grup utilitzat a amina.

A priori no es coneixia l'ordre idoni de les etapes ni si era millor introduir el nitrogen sobre **5** o sobre **6**, així que es va decidir provar les reaccions partint de les dues possibilitats. Més endavant es va valorar també provar la introducció d'aquests grups sobre el producte obert **25** (esquema 40).

3.2. Obtenció de la lactama

3.2.1. Síntesi de de la (*R*)-ciclohex-3-encarboxamida (**4**)

La formació d'una amida a partir d'un àcid és una reacció bàsica i àmpliament descrita en la literatura. La transformació que es va realitzar està descrita per Marc Loudon i *col.*²⁶ (esquema 41).



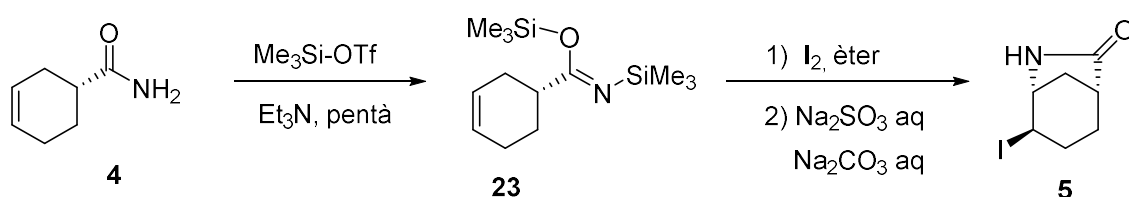
Esquema 41

El rendiment descrit pels autors és del producte obtingut per filtració, ja que a l'addicionar el clorur d'àcid intermedi sobre l'amoníac precipita l'amida **4**. Es van reproduir les condicions i filtrant el sòlid s'obtenia **4** amb només un 30% de rendiment. Extraient el filtrat diverses vegades amb clorur de metilè, es va aconseguir augmentar el rendiment fins a un 50%. Això indicava que el producte quedava parcialment dissolt en la solució d'amoníac i calia millorar l'extracció per tal d'augmentar el rendiment. Així doncs es van reproduir les condicions i un cop formada l'amida, no es va filtrar sinó que es van realitzar quatre extraccions amb clorur de metilè tot obtenint el producte **4** amb un 74% de rendiment.

Es va escalar la formació de l'amida a una escala de 15 g d'àcid i es va obtenir **4** amb un rendiment del 65%.

3.2.2. Obtenció de la iodolactama 5

Un cop es va tenir formada l'amida de partida es va procedir a formar la iodolactama **5** seguint el procediment descrit per Corey.⁵ Aquest procediment segueix el protocol de Knapp²⁵ que descriu la transformació d'amides insaturades a iodo lactames utilitzant triflat de trimetilsilil (Me_3SiOTf) en pentà i després addicionant una solució de iode en tetrahidrofurà. L'èxit de la ciclació depèn de la formació del *N,O*-bis(trimetilsilil)imidat intermedi **23** (esquema 42).



Esquema 42

S'utilitzen 2 equivalents de Me_3SiOTf on el primer dona la sililació sobre el nitrogen de l'amida i el segon equivalent produeix una sililació de l'oxigen del carbonil per a formar l'intermedi **23**. Knapp indica que per a obtenir una bona conversió de iodolactamització és necessari separar aquest *N,O*-bis(silil) derivat **23** de la sal de trifluorometansulfonat de trietilamoni generada durant la reacció, ja que, si no es separa bé, observen una disminució en el rendiment de ciclació. També descriuen que de tots els dissolvents estudiats, l'addició del iode és més favorable en THF degut a la seva basicitat de Lewis, la seva capacitat de solubilitzar el iode i de capturar la sal d'imini intermèdia **24** que es forma abans d'hidrolitzar-se a la iodolactama **5** (figura 5).

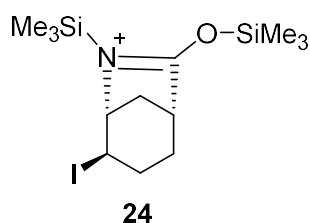
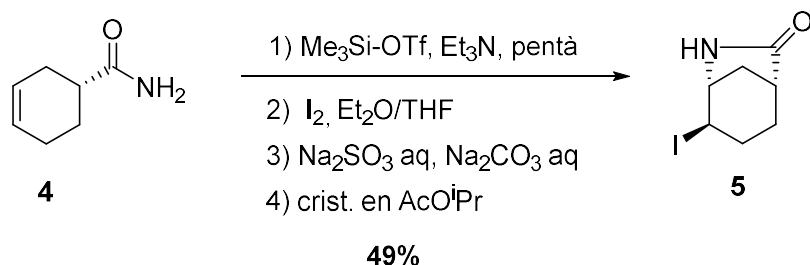


Figura 5

Després de reproduir aquestes condicions es va obtenir la iodolactama desitjada **5** amb un rendiment del 81% purificada per cromatografia en columna

en gel de sílice. També, es van trobar unes condicions de cristal·lització en AcOⁱPr amb les que s'obtenia el producte **5** pur amb un rendiment del 49% (esquema 43).

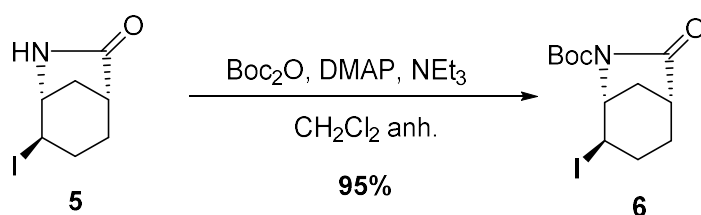


Esquema 43

Tot i què les condicions de cristal·lització no estaven optimitzades, s'obtinguè quantitat suficient de producte com per a realitzar totes les proves necessàries per a la validació de les aproximacions comentades en aquest capítol.

3.2.3. Obtenció del derivat de Boc de **5**

Donat que el producte objectiu (-)-**1** contenia el grup Boc en la posició on Corey⁵ l'introduïa, es va seguir el procediment que descriu en la literatura utilitzant Boc₂O, NEt₃ i DMAP en CH₂Cl₂. En aquestes condicions es va obtenir el producte **6** amb molt bon rendiment (esquema 44).

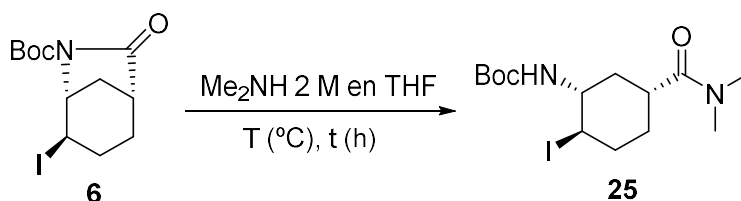


Esquema 44

3.2.4. Obtenció del producte obert **25**

Per a obtenir el producte obert amb l'amida es va pensar en fer-ho amb una solució de Me₂NH 2 M en THF comercial. L'inconvenient de la dimetilamina és que és gas, així que la reacció s'havia de fer en un sistema tancat per tal de

mantenir la mateixa concentració d'amina durant tota la reacció. Es van realitzar diverses proves variant la temperatura i el temps de reacció. Totes les proves es van seguir per CCF i els crús es van analitzar per ¹H-RMN. Els resultats de les proves realitzades es mostren en la taula 2.



| Entrada | T (°C) | Temps (h) | % molar de 25* |
|---------|--------|-----------|----------------|
| 1 | 50 °C | 3 h | 0% |
| 2 | 60 °C | 15 h | 30% |
| 3 | t.a. | 18 h | 100% |

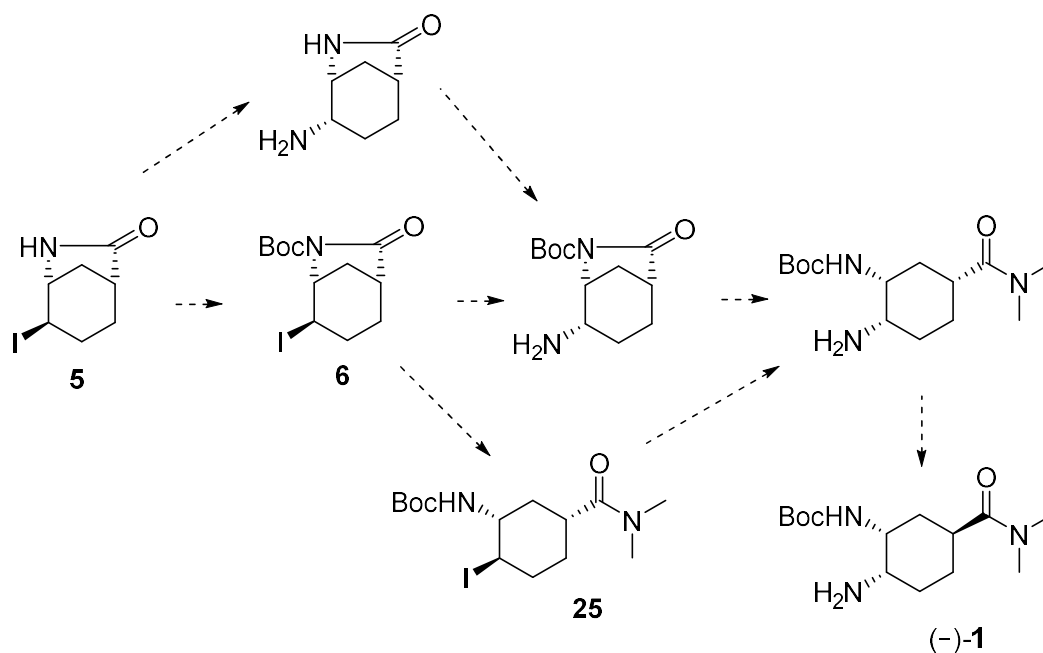
*Calculat per integració dels espectres de ¹H-RMN respecte a **6**.

Taula 2

Inicialment es van provar temps de reacció curts i escalfant però en aquestes condicions no es va veure cap transformació recuperant-se **6**. Es va pensar en que potser es necessitava més temps per a formar-se **25** (entrada 1). A temps més llargs escalfant una mica més s'obtenia poc producte i es va observar la formació d'olefina provinent de l'eliminació de iodur d'hidrogen (entrada 2). Les millors condicions van ser quan es va fer la reacció a t.a. durant 18 hores on amb una conversió pràcticament del 100% s'obtenia únicament **25** (entrada 3).

3.3. Introducció del segon nitrogen amb amoníac

La introducció del segon nitrogen de la molècula substituint el iode amb amoníac va ser la proposta més directe per tal d'obtenir **1**. Aquesta introducció es podria fer sobre diferents intermedis, tal i com s'indica a l'esquema 45.



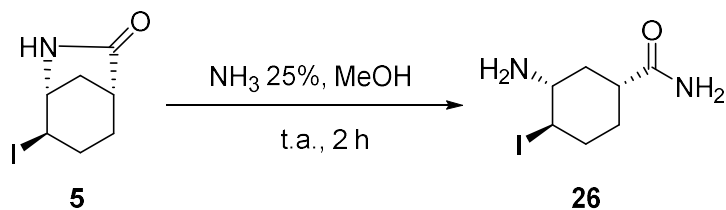
Esquema 45

Qualsevol de les aproximacions arribaria a un precursor molt proper a (-)-1 on només caldria isomeritzar el carboni en α a l'amida.

3.3.1. Introducció d'amoniac a partir de 5

Es van realitzar dues proves amb l'amoniac a temperatura ambient variant el dissolvent, una es va fer en MeOH i l'altre en THF.

En MeOH es va obtenir un producte majoritari que no corresponia al de substitució desitjat segons l'anàlisi de ¹H-RMN, sinó que va resultar ser el producte d'obertura de la iodolactama 5 amb amoniac per a donar l'amida 26 (esquema 46).



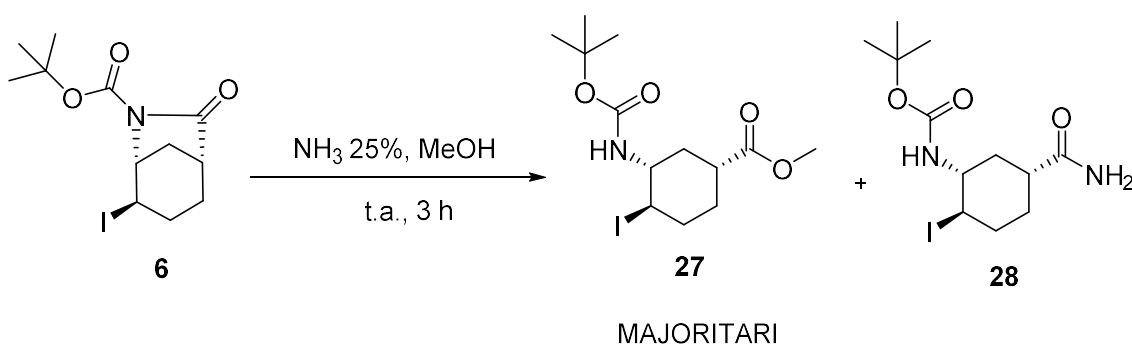
Esquema 46

En la prova en THF no es va veure cap transformació recuperant-se la iodolactama **5** de partida intacte.

3.3.2. Introducció d'amoníac a partir de 6

La substitució del iode a partir de l'intermedi **6** es va provar en MeOH i en dioxà.

En la prova en MeOH i amoníac tampoc es va obtenir el producte de substitució desitjat, l'anàlisi de $^1\text{H-RMN}$ va permetre identificar una mescla de dos productes oberts que contenen el iode. El producte majoritari va resultar ser el producte obert com a èster metílic **27** i l'altre més minoritari, d'acord amb l'espectre de masses, corresponia al producte obert amb l'amoníac **28** (esquema 47).



Esquema 47

Amb dioxà com a dissolvent s'obtingué molt majoritàriament el producte **28**. En cap de les proves es va obtenir el producte de substitució que es volia, només s'aconseguia obrir la lactama però el iode seguia present en tots els productes, tal i com havia passat amb l'intermedi **5** (secció 3.3.1.).

Donat que no es va poder substituir el iode ni a partir de **5** ni a partir de **6** es va provar fent la reacció sobre un intermedi obert com ara **25**.

3.3.3. Introducció d'amoníac a partir de 25

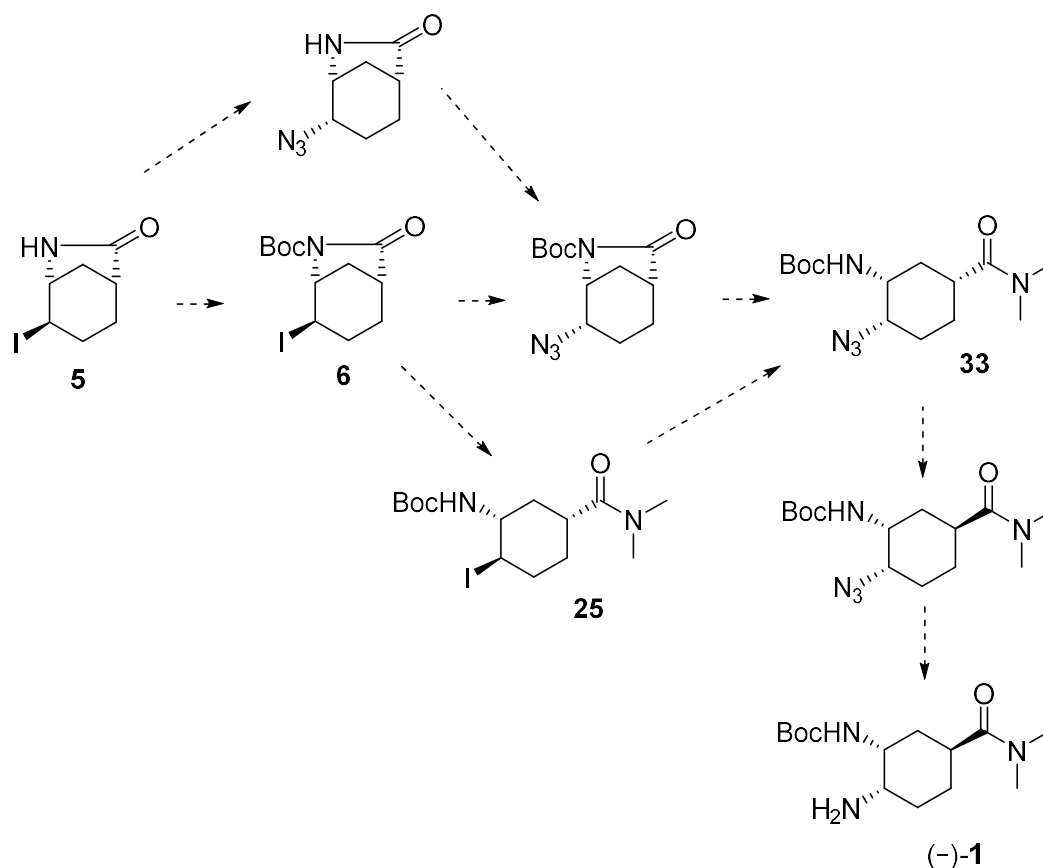
Es va provar la reacció en THF i en una mescla d'aquest amb dioxà per tal de millorar l'homogeneïtat de la reacció. Les proves es van du a terme a t.a. i es van deixar a diferents temps de reacció

En cap de les proves es va aconseguir obtenir **29** recuperant en totes **25** intacte. Al utilitzar el THF es van formar dues fases i va ser necessària una bona agitació però tot i això, després de 4 hores de reacció, no s'aconseguí producte. En una altra prova, a l'afegir el dioxà es va aconseguir una sola fase però en aquest cas, després de 16 hores de reacció tampoc es van identificar senyals de **29** a l'anàlisi de $^1\text{H-RMN}$ del cru de reacció.

Malauradament no s'aconseguí en cap cas la substitució del iode per amoníac i es va passar a estudiar una altra manera d'introduir el segon nitrogen.

3.4. Introducció del segon nitrogen amb azida

L'azida és una base feble i un bon nucleòfil que es pot transformar a amina. A priori, al ser una base feble no hi hauria d'haver tanta competència entre la substitució i l'eliminació de l'àtom de iode. Així, es va pensar en utilitzar l'azida per a arribar a obtenir (-)-**1** seguint l'aproximació que es mostra a l'esquema 48.



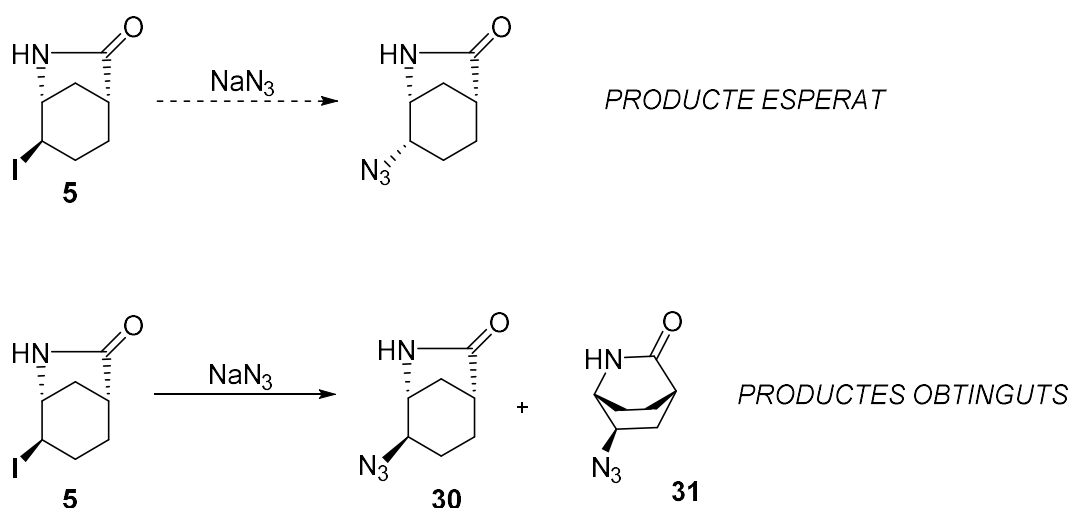
Esquema 48

3.4.1. Substitució del iode

La introducció de l'azida es va fer amb azidur de sodi i provant diferents dissolvents. Com a substrat de partida es va utilitzar **5**, **6** o **25**, tot intentant esbrinar en quin estadi era més convenient introduir el grup azida.

3.4.1.1. A partir de 5

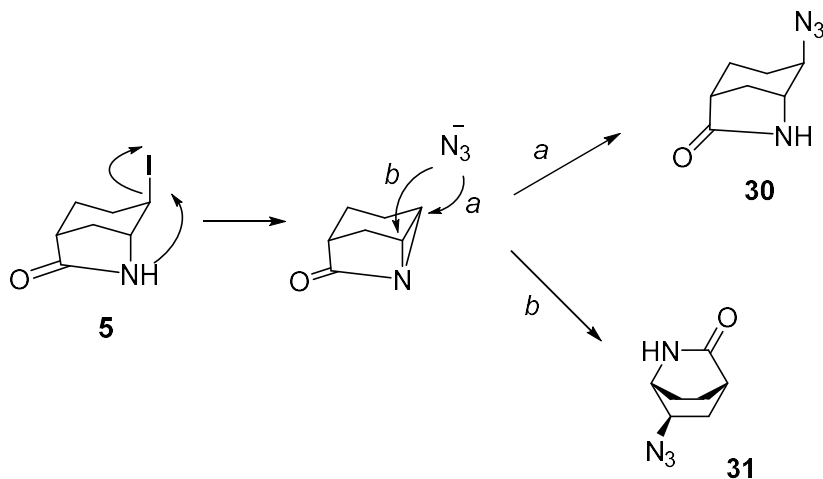
Com que s'utilitzava l'azidur sòdic per a introduir l'azida, es necessitava un dissolvent que solubilitzés sals, així que es va decidir provar la reacció amb DMF, DMSO, amb una mescla EtOH/H₂O i amb iodur de tetrabutilamoni (TBAB) com a agent de transferència de fase. En totes les condicions amb les què es va provar la reacció de substitució es va obtenir una mescla de dos productes que contenen l'azida doncs presentaven la banda característica al IR a ~2100 cm⁻¹, un d'ells més majoritari, i amb la mateixa massa (esquema 49).



Esquema 49

Malauradament, després d'analitzar bé totes les dades de ressonància magnètica nuclear es va veure que dels dos productes, cap corresponia al de S_N2 que s'esperava. Un d'ells era el producte de substitució amb retenció de configuració **30** i l'altre era l'isòmer constitucional **31**.

La formació d'aquests isòmers es pot explicar a partir de la formació d'un intermedi comú de tipus aziridina (esquema 50).



Esquema 50

La disposició antiperiplanar del nitrogen de l'amida amb el iode afavoreix la formació d'aquest intermedi que posteriorment s'obre amb l'azidur. Si l'atac nucleòfil el fa sobre el mateix carboni on hi havia el iode s'obté el producte **30**

de substitució del iode amb retenció de configuració (camí *a*). En canvi, si l'atac es produeix a la posició veïna s'obté l'isòmer **31** (camí *b*).

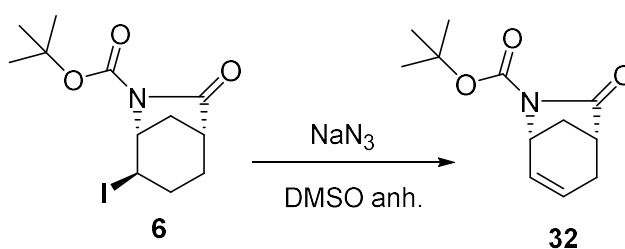
En totes les proves on s'obtenia barreja de productes aquesta era aproximadament de 60:40 de **30:31** respectivament. Es va fer una prova per veure si aquesta proporció variava partint d'una mescla 50:50 dels 2 isòmers i escalfant durant 1 hora en presència de NaN₃, però no va variar la proporció recuperant la mateixa mescla.

Com que cap dels productes era el que es volia i a més, els nitrògens es trobaven en disposició *trans*, es va provar la substitució partint del derivat de Boc **6**, que en tenir protegit el nitrogen hauria d'evitar la formació de l'aziridina.

3.4.1.2. A partir de 6

Es van realitzar les mateixes proves que en l'apartat anterior utilitzant DMF, DMSO i una mescla EtOH/H₂O.

En aquest cas, ni en DMF ni en DMSO es veia producte de substitució amb azida, segons l'anàlisi de ¹H-RMN i de IR. En DMF es recuperava material de partida i part d'aquest amb eliminació de l'àtom de iode per a donar **32** mentre que en DMSO no quedava **6** però tot s'havia transformat, segons l'anàlisi de ¹H-RMN, a producte d'eliminació **32** (esquema 51).



Esquema 51

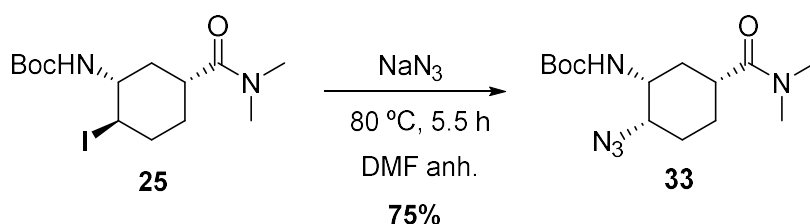
En la prova amb EtOH:H₂O es va haver d'augmentar la temperatura fins als 95 °C per començar a veure la formació d'algun producte. Malauradament es va observar que el grup Boc s'havia hidrolitzat i es va obtenir mescla de les azides regioisomèriques **30** i **31** (59:41).

Donat que els productes que s'obtenien en cap cas eren els que s'esperaven, es va provar la substitució del iode a partir de la iodolactama oberta **25** a veure si s'obtenia el producte de substitució esperat (esquema 48). Molt probablement, el nitrogen del carbamat **25** es trobaria en una posició equatorial i per tant en una disposició menys reactiva per a desplaçar a l'àtom de iode i formar l'aziridina.

3.4.1.3. A partir de 25

Coneixent els resultats i condicions dels experiments anteriors, aquesta prova es podia realitzar en DMF o en DMSO, però es va decidir provar-la en DMF, que era un dissolvent més fàcil d'eliminar.

Així doncs, es va dissoldre **25** i NaN_3 en DMF anhidra. La suspensió resultant es va haver d'escalfar fins a $80\text{ }^\circ\text{C}$ i deixar-la durant 5 hores i mitja per obtenir el producte esperat **33** amb un rendiment del 75% (esquema 52).

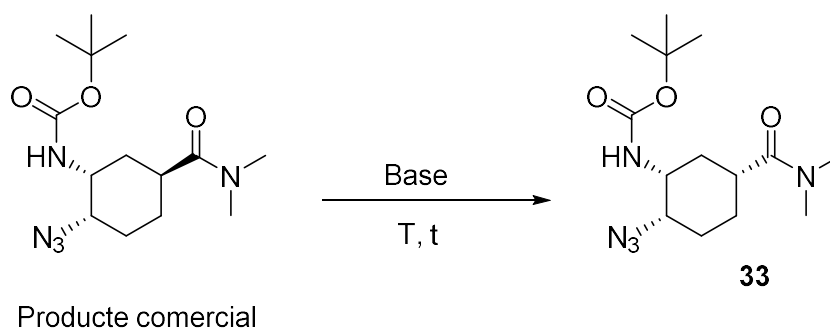


Esquema 52

En aquest cas la reacció seguia el mecanisme $\text{S}_{\text{N}}2$ esperat i s'obtenia, segons l'anàlisi de ^1H -RMN del cru, un únic producte de substitució **33**.

3.4.2. Isomerització de 33 i de (-)-1

Donat que es va obtenir poca quantitat del substrat **33**, les proves inicials d'isomerització es van realitzar a partir d'una mostra d'un substrat comercial del producte azida objectiu. Aquest producte és accessible comercialment, perquè és el precursor actualment utilitzat en la síntesi del compost (-)-**1** (esquema 53).



Esquema 53

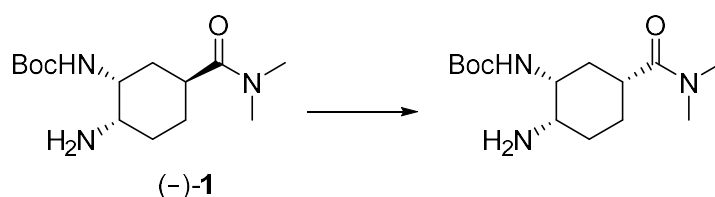
Seguint unes condicions termodinàmiques anàlogues a les emprades en els sistemes anàlegs del capítol 2, es va provar una solució de *tert*-butòxid potàssic 1 M en toluè anhidre i escalfant a 90 °C. Després de 2 hores no s'observà cap canvi, segons l'anàlisi de ¹H-RMN.

En quant a condicions de protonació cinètica, es van provar com a bases una solució de LDA 2 M i una solució de KHMDS 0.5 M, en THF anhidre a -78 °C i durant 1 hora. En protonar els enolats formats no s'observà cap canvi en cap de les proves realitzades, d'acord amb l'anàlisi de ¹H-RMN. Així doncs, érem incapaços d'isomeritzar aquest producte comercial i per tant, segurament l'isòmer **33** obtingut tampoc.

Tot i això, es va realitzar una prova d'isomerització de **33** a veure si es veia algun canvi però, com ja s'esperava, no s'observà el producte isomeritzat desitjat. Per a poder entendre aquest resultat es van realitzar proves d'incorporació de deuteri per veure si realment s'estava enolitzant la posició en qüestió. Això es veuria reflectit en l'espectre de ¹H-RMN, on s'hauria de veure la desaparició de la senyal del protó en α a l'amida. Després de diverses proves però, no s'observà la desaparició d'aquesta senyal veient-se només la disminució previsible de la senyal corresponent a l'hidrogen de l'NH.

Donat que no s'havia aconseguit isomeritzar l'azida es va pensar en provar d'isomeritzar l'amina (-)-**1**. Es van realitzar algunes proves per a intentar isomeritzar (-)-**1** partint d'una mostra comercial per a veure si era viable aquesta epimerització (esquema 54). Si s'epimeritzava, en la síntesi general

primer es reduiria l'azida i després es realitzaria la isomerització sobre la *cis*-diamina diferenciada.



Esquema 54

Es van iniciar les proves d'isomerització de (-)-1 en condicions termodinàmiques, utilitzant una solució de ^tBuOK 1 M a 60 – 70 °C i es va veure que en cap dels casos s'obtenia el producte desitjat sinó que en alguns casos s'obtenia una mescla de dos productes molt semblants entre sí i que no contenien el grup Boc. Després d'analitzar les dades i comparar amb altres productes similars que coneixíem, es va veure que el que s'obtenia realment era una mescla dels productes urea **20** i **16** (figura 6).

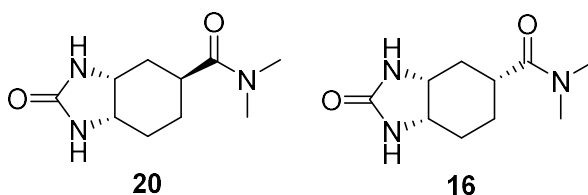


Figura 6

El que passava era que l'amina atacava al carbamat del grup Boc i s'eliminava el grup *tert*-butòxid formant-se la urea **20** amb les amines sense diferenciar. A més, en algunes proves s'obtenia mescla d'aquest i l'isòmer *cis* **16**. Aquest producte ja es coneixia donat que es va obtenir en la reacció de desprotecció oxidativa dels grups *N*-PMP comentada al capítol 2.

D'una banda, la dificultat en formar un dianió que permetés l'epimerització i d'altra les dificultats que suposa treballar amb azides a nivell industrial, ens van adreçar a emprar un substitut més adient per a entrar el segon nitrogen com és la ftalimida.

3.5. Introducció del segon nitrogen amb ftalimida

Aquesta aproximació es basa en la síntesi de Gabriel, la qual segueix un procediment que permet controlar l'alquilació d'amines primàries. Es basa en la reacció entre la ftalimida potàssica (precursor sintètic de l'amina) i halurs d'alquil per obtenir *N*-alquilftalimides. La hidròlisi²⁷ o la hidrazinòlisi²⁸ d'aquest precursor sintètic allibera el producte amb l'amina primària i ftalilhidrazina com a subproducte (figura 7).

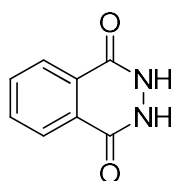
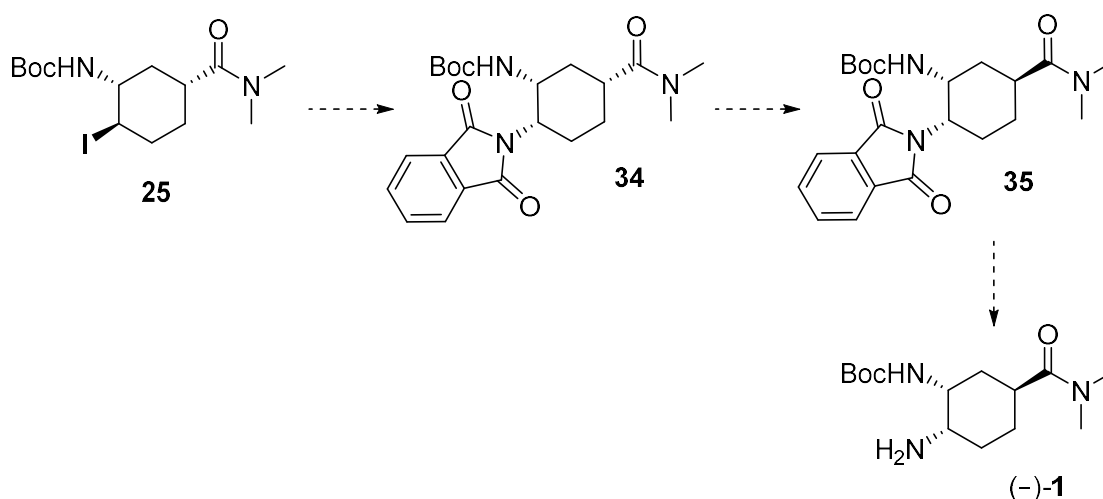


Figura 7

Basats en els resultats obtinguts en l'aproximació anterior es va decidir realitzar la introducció de la ftalimida a partir del producte iodat obert (**25** a l'esquema 55).

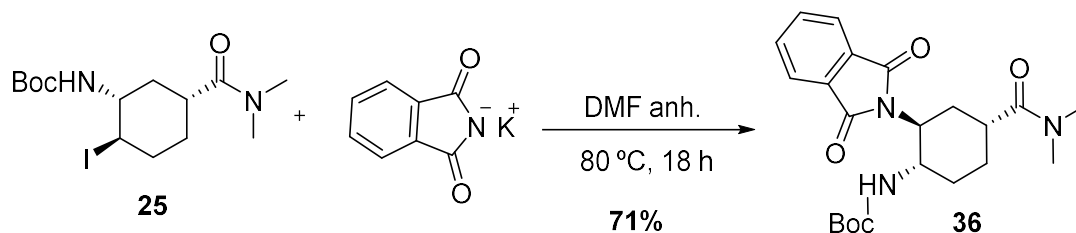


Esquema 55

3.5.1. Substitució del iode

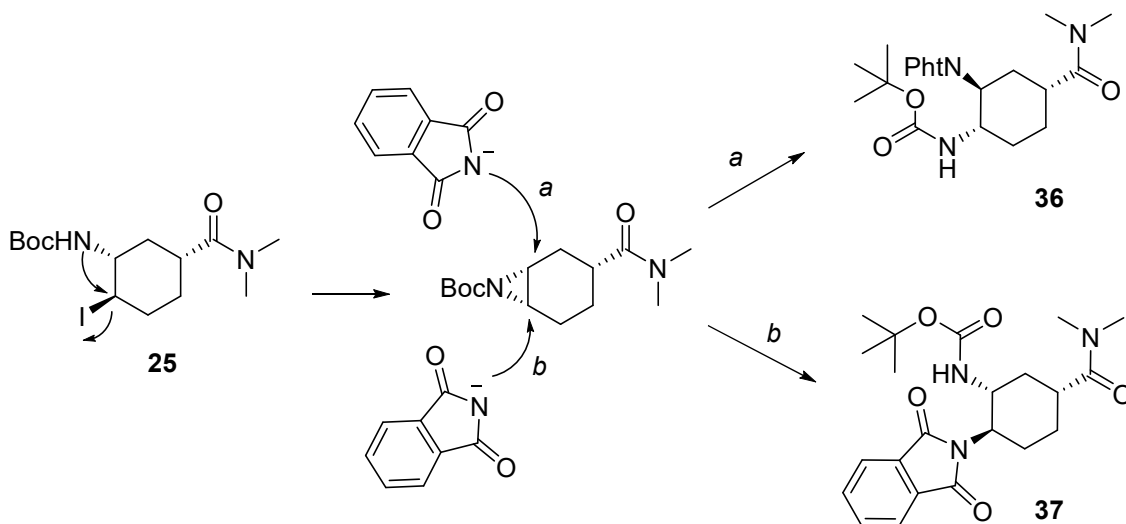
Aquesta substitució es va provar en DMF anhidra i a 80 °C, condicions en les quals per a introduir l'azida havien funcionat bé. Després de deixar la reacció

durant 18 hores es va obtenir un producte de substitució amb la ftalimida (NPht) amb un rendiment del 71%. Aquest producte inicialment es va pensar que era l'esperat via S_N2 , però al fer l'anàlisi espectroscòpic complet es va veure que molt probablement no era el producte que es creia, sinó que en aquest cas també hi havia hagut la formació d'una aziridina intermèdia i la ftalimida havia entrat a una altra posició de l'esperada formant el regioisòmer **36** (esquema 56).



Esquema 56

Com en el cas de les azides amb l'intermedi bicíclic, s'hauria format un intermedi *N*-acil-aziridínic, però en aquest cas l'obertura de l'aziridina només es donava per una posició preferent ja que s'obtenia un únic producte **36** (esquema 57).



Esquema 57

En aquesta reacció de substitució també es va detectar que es formava una petita part del subproducte d'eliminació de l'àtom de iode **38** (figura 8).

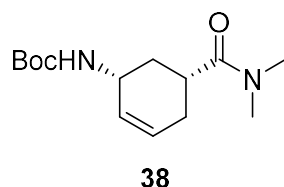
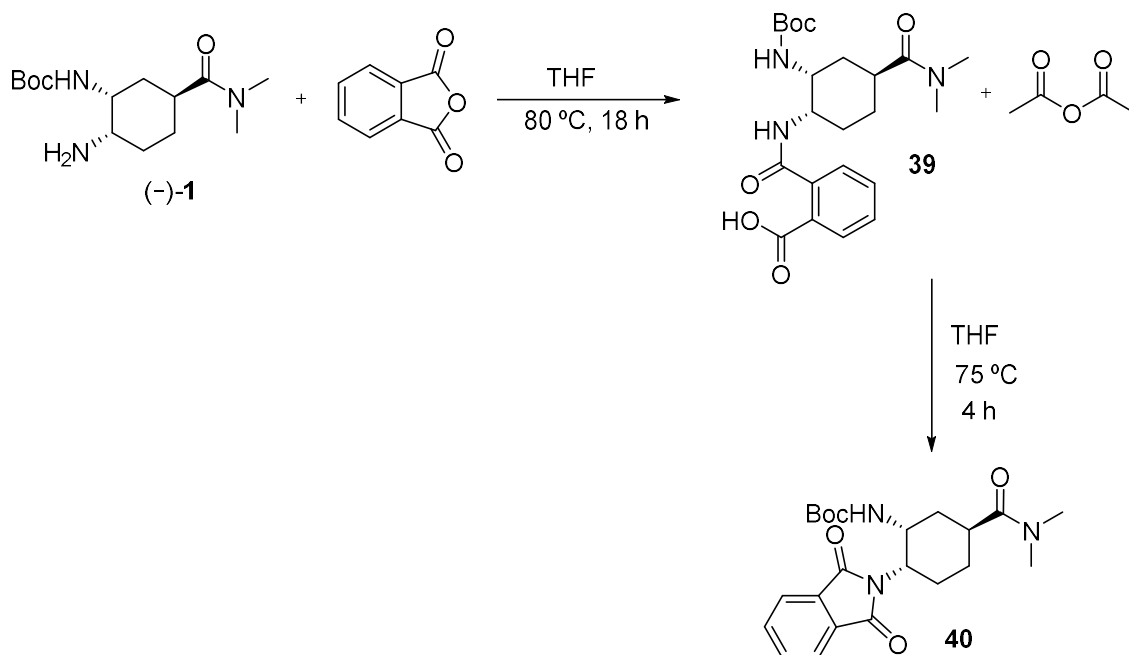


Figura 8

Per tal de confirmar que el producte obtingut no era l'esperat sinó l'isòmer **36**, es va sintetitzar el producte ftalimida desitjat a partir del producte comercial (-)-**1**. Això es va fer amb anhídrid ftàlic en THF i a 80 °C. Després de 24 hores s'observà que s'havia format el producte amb la ftalimida oberta **39**, i que en tractar-lo amb anhídrid acètic a 75 °C durant 4 hores forní el producte desitjat **40** amb un rendiment global del 40% (esquema 58).

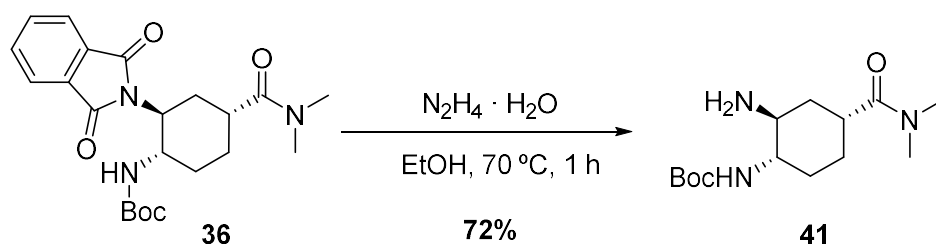


Esquema 58

La comparació de les dades espectroscòpiques de **40** i **36** clarament indicaven que no es tractava del mateix compost. D'altra banda, la confirmació de l'estructura de **36** es va assegurar en treure el grup ftalimido i fer un altre anàlisi espectroscòpic del producte obtingut.

3.5.2. Hidrazinòlisi de la ftalimida

La *N*-ftalimida es pot hidrolitzar en medi àcid aquós o bé en medi bàsic²⁷, però la hidròlisi en aquestes condicions és habitualment complicada. Per això, el tractament més efectiu és l'hidrazinòlisi amb hidrazina i etanol a reflux²⁸. Així doncs la solució de **39** en EtOH amb hidrazina monohidrat a 70 °C es transformà en 1 hora al producte **41** amb un rendiment del 72% (esquema 59).

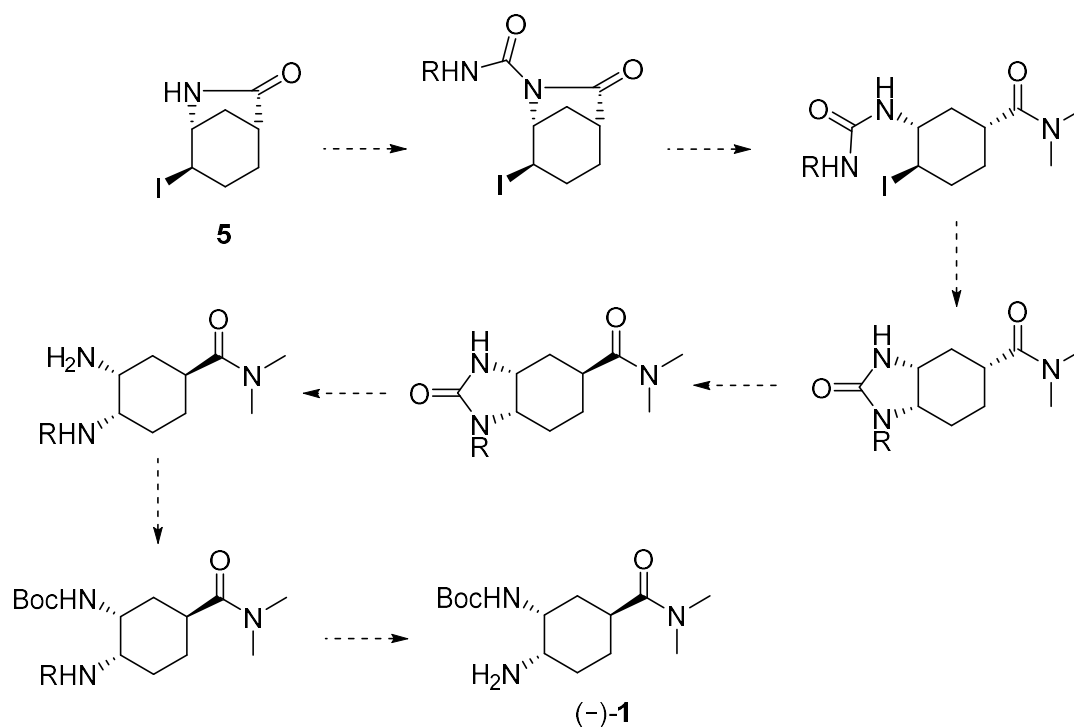


Esquema 59

Després de confirmar que s'obtenia un producte que no era l'esperat es va deixar aquesta aproximació i es va passar a estudiar la introducció del segon nitrogen amb isocianat.

3.6. Introducció del segon nitrogen amb isocianat

La idea general d'aquesta aproximació era introduir el segon nitrogen de l'anell de 6 intramolecularment. Així, a partir de **5** i un isocianat es podria generar una urea oberta, obrir la iodolactama amb dimetilamina i llavors du a terme una ciclació de la urea obtenint un producte amb els dos nitrògens diferenciats (esquema 60). Un cop en aquest estadi faltaria isomeritzar, hidrolitzar la urea, introduir el grup Boc i eliminar el grup de l'altre amina. D'aquestes darreres etapes se'n desconeixia l'ordre òptim.



Esquema 60

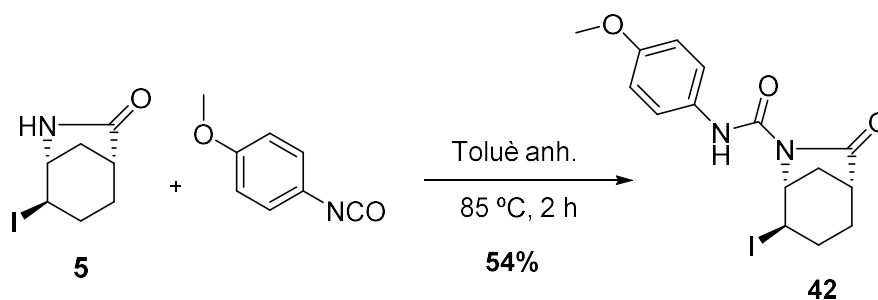
Els intermedis d'aquesta aproximació serien molt semblants als obtinguts als del capítol 2 d'aproximació sintètica via reacció de Diels-Alder. En aquell cas no es va poder hidrolitzar la urea però pensàvem que un grup atractor (R en l'esquema 60) a sobre d'un dels nitrògens podria afavorir aquesta hidròlisi.

3.6.1. Obtenció d'urees obertes a partir de 5

Es provaren tres isocianats diferents per a introduir el sistema urea: el de *p*-metoxifenil, el de *p*-toluensulfonil i el de benzil.

3.6.1.1. Amb isocianat de *p*-metoxifenil

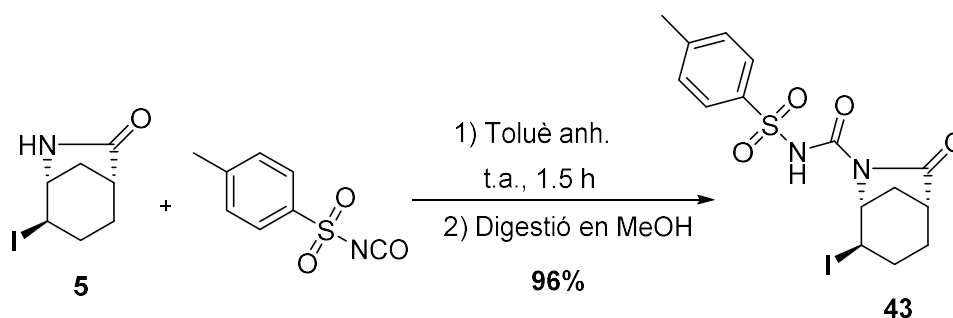
Inicialment es va provar la reacció amb el isocianat de *p*-metoxifenil en clorur de metilè i NEt₃ a t.a. però semblava que la reacció avançava lentament així que es va decidir variar el dissolvent i escalfar. Es va utilitzar toluè anhidre i després de 2 hores a 85 °C es va obtenir el producte **42** amb un rendiment del 54% (esquema 61).



Esquema 61

3.6.1.2. Amb isocianat de *p*-toluensulfonil

En aquest cas la reacció es va realitzar amb toluè anhidre, a temperatura ambient i es va deixar durant 1 hora i mitja. Es va obtenir el producte desitjat i es van aconseguir trobar unes condicions per purificar el producte fent una digestió en MeOH en calent. Seguint aquest procediment es va obtenir el producte **43** amb un rendiment del 96% (esquema 62).



Esquema 62

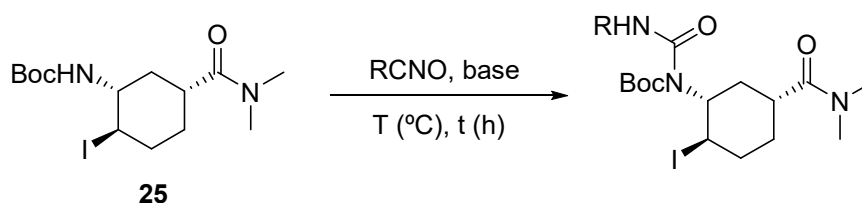
3.6.1.3. Amb isocianat de benzil

Es va realitzar una prova amb aquest isocianat seguint les condicions anteriors però no s'observava cap canvi, d'acord amb l'anàlisi de l'espectre per ¹H-RMN. Es va escalfar a 50 °C i es deixà durant 16 hores però tampoc es va aconseguir obtenir el producte desitjat recuperant la iodolactama **5**.

3.6.2. Intent d'obtenció d'urees acícliques a partir de **25**

La formació d'urees sobre el compost **25** amb isocianat donaria un producte amb els dos nitrògens diferenciats i que tindria el grup Boc introduït a la posició desitjada.

Es van provar diverses condicions sobre aquest substrat. Totes les reaccions es van seguir per CCF i els crús es van analitzar per ¹H-RMN. Les condicions emprades en les proves realitzades es resumeixen a la taula 3.



| Entrada | Dissolvent | Isocianat (eq) | Base (eq) | Temp. (°C) | temps (h) |
|---------|--------------------------------------|---------------------|--------------------|------------|-----------|
| 1 | Toluè anh. | TsNCO (1.20) | - | t.a. | 5 h |
| 2 | Toluè anh. | TsNCO (1.20 - 3.20) | - | 75 °C | 24 h |
| 3 | CH ₂ Cl ₂ anh. | TsNCO (1.20) | - | t.a. | 7 h |
| 4 | THF anh. | TsNCO (1.20 - 2.00) | LDA 2 M (1.00) | t.a. | 24 h |
| 5 | THF anh. | TsNCO (1.30) | KHMDS 0.5 M (1.30) | 50 °C | 8 h |
| 6 | THF anh. | BnNCO (2.00) | - | 50 °C | 24 h |
| 7 | Toluè anh. | PMPNCO (1.20) | - | 80 °C | 24 h |
| 8 | Toluè anh. | PMPNCO (1.20) | KHMDS 0.5 M (1.00) | 80 °C | 4 h |

TsNCO = isocianat de *p*-toluensulfonil; PMPNCO = isocianat de *p*-metoxifenil; BnNCO = isocianat de benzil.

Taula 3

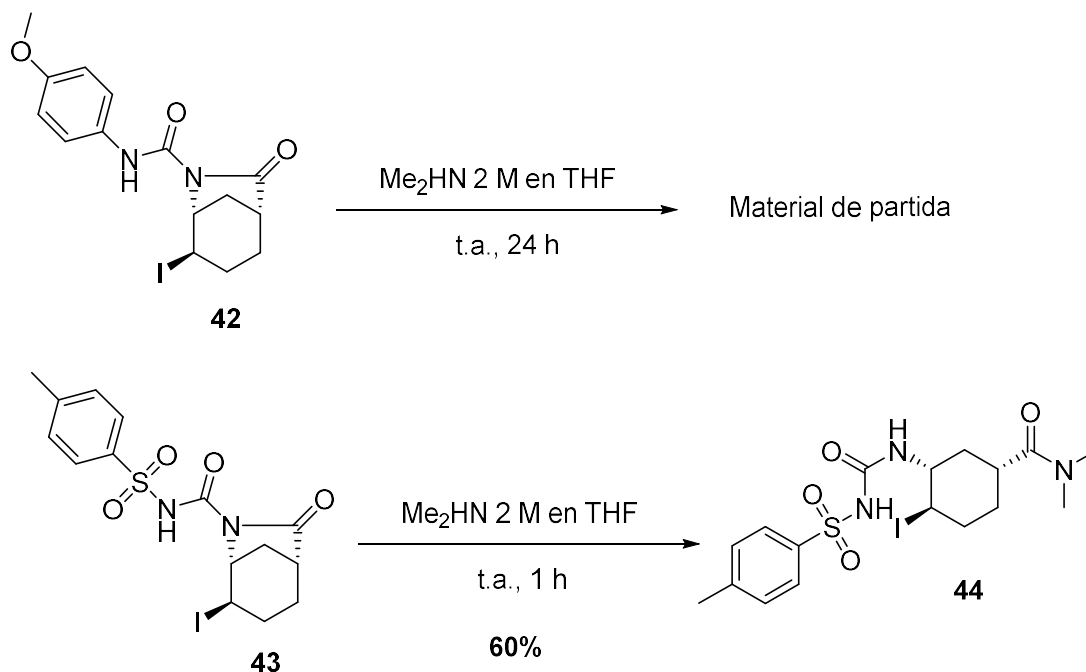
Es van realitzar proves amb els tres isocianats utilitzats a la secció 3.6.1. Amb el isocianat de *p*-toluensulfonil es van fer proves variant de 1.2 a 3.0 el número

d'equivalents, afegint o no una base i a diferents temperatures però en cap dels casos es va obtenir el producte desitjat, sempre es recuperava el material de partida intacte (entrades 1 – 5). Amb el isocianat de *p*-metoxifenil es van realitzar dues proves iguals, amb base i sense base però el resultat va ser el mateix per ambdues proves, recuperant també el material de partida **25** (entrades 7 i 8). Finalment amb el isocianat de benzil es va fer una prova que tampoc va funcionar a 50 °C durant 24 hores (entrada 6).

Com que aquesta darrera obtenció a partir del producte obert no va funcionar es va decidir seguir amb les dues urees formades a partir de **5**.

3.6.3. Obertura de les iodolactames amb les urees obertes **42** i **43**

Per a du a terme l'obertura es va seguir el procediment habitual amb la solució de Me₂NH 2 M en THF. Amb **42**, tot i deixar la reacció 24 hores no es va aconseguir el producte desitjat, segons l'anàlisi de ¹H-RMN. En canvi, amb la reacció de **43** en 1 hora es va obtenir la iodolactama oberta **44** amb un rendiment del 60% (esquema 63).



Esquema 63

3.6.4. Ciclació de les urees

Un cop es tenien els intermedis **42**, **43** i **44** era el moment de provar la ciclació a bicicle o a tricicle (en funció del substrat de partida) per a determinar si s'obtenia tal i com s'havia plantejat, el sistema cíclic amb els nitrògens diferenciats.

Per a **42** i **43** es va provar la formació del tricicle utilitzant com a base una solució de $t\text{BuOK}$ 1 M, però en cap cas es va obtenir producte esperat. Partint de **42** es va obtenir un cru complex d'on, segons l'anàlisi de l'espectre de ^1H -RMN, es va poder identificar el subproducte d'eliminació **45** (figura 9).

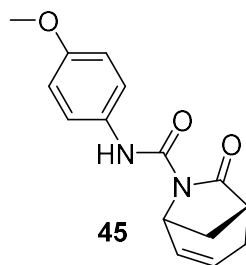
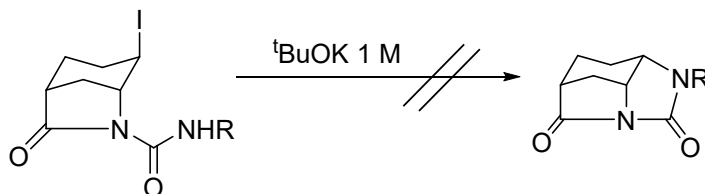


Figura 9

En canvi en les proves partint de **43** es recuperava el material de partida intacte, segons les anàlisis de ^1H -RMN dels crus obtinguts.

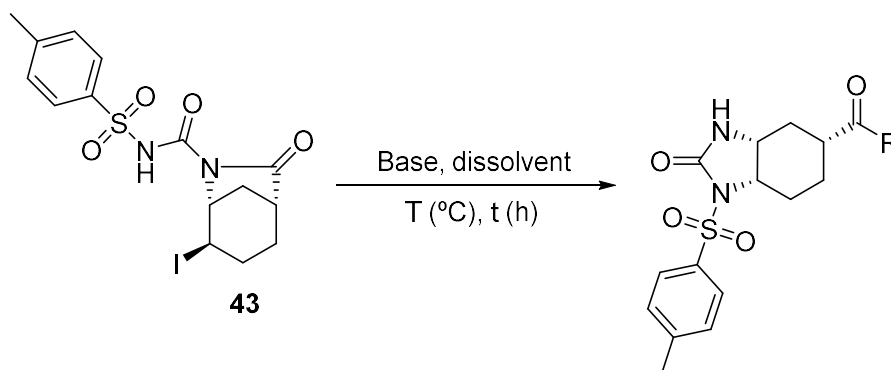
Tot i que l'àtom de iode es troba en la disposició adequada per a ser substituït, les expectatives d'èxit per a aquesta reacció no eren massa elevades donat que calia formar un tricicle molt tensionat (esquema 64).



Es va realitzar aleshores una prova amb el producte obert **44** i la mateixa solució anterior de $t\text{BuOK}$ 1 M com a base però tampoc es va obtenir l'urea

cíclica esperada. A l'addicionar la base, precipitava la sal de **44** i no es produïa cap evolució.

Al no obtenir cap dels productes cíclics es va pensar en provar d'obrir i ciclar en la mateixa reacció sense aïllar cap intermedi. Es va provar amb **43** i tots els crus de reacció es van analitzar per $^1\text{H-RMN}$. Les condicions utilitzades es resumeixen a la taula 4.

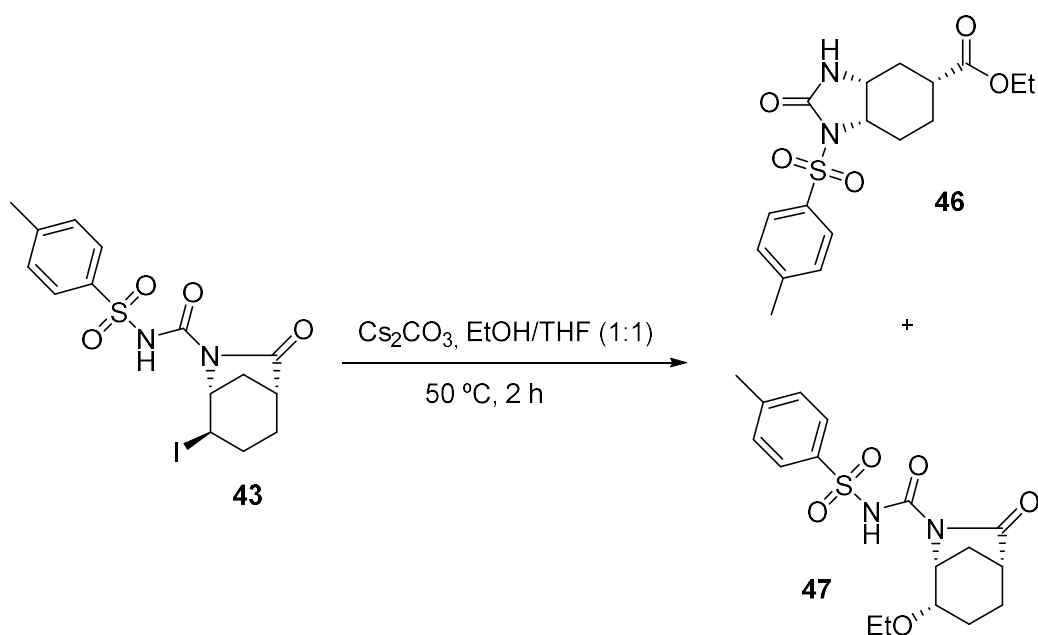


| Entrada | Base | Dissolvent | T (°C) | t (h) |
|---------|---------------------------------|----------------|--------------|---------|
| 1 | Me ₂ NLi | THF anh. | t.a. – 55 °C | 3 – 7 h |
| 2 | - | MeOH / H+cat | 65 °C | 24 h |
| 3 | NaOMe | THF anh. | 60 °C | 24 h |
| 4 | Cs ₂ CO ₃ | EtOH:THF (1:1) | 50 °C | 2 h |
| 5 | Cs ₂ CO ₃ | MeOH | 50 °C | 5 h |

Taula 4

La reacció es va provar utilitzant dimetilamidur de liti generat *in situ*, a partir d'una solució de Me₂NH 2 M en THF i BuLi 2 M en hexà, a diversos temps i temperatures però en tots els casos s'obtenia una mescla complexa on no s'identificava producte esperat (entrada 1). També es va provar sense èxit amb catàlisi àcida i metanol on es recuperà **43** (entrada 2). Altres proves realitzades amb base van ser amb metòxid de sodi i amb Cs₂CO₃ (entrades 3 - 5). En aquests últims casos, els crus de reacció indicaven que amb metòxid sòdic s'obtenia una mescla de dos productes que tenien la mateixa massa que el producte esperat però on també quedava material de partida. En el cas de les del carbonat de cesi, en la mescla d'EtOH:THF (1:1) també es van obtenir dos productes segons l'anàlisi de $^1\text{H-RMN}$ i l'espectre de masses del cru: un amb la

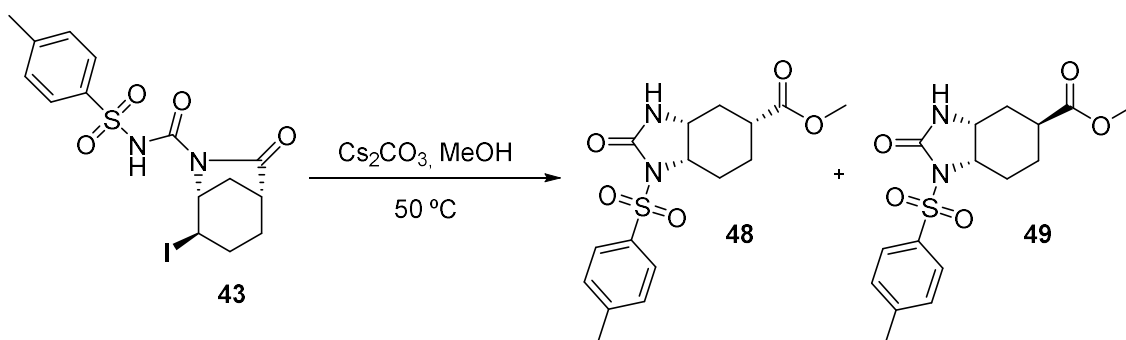
massa esperada que es va assignar com a **46** i l'altre semblava producte de substitució del iode per etòxid (**47** en l'esquema 65).



Esquema 65

Es van realitzar diverses proves amb Cs_2CO_3 en MeOH, variant el número d'equivalents de la base, i en totes es va obtenir una conversió del 100% que abocava majoritàriament a una mescla de dos productes amb la mateixa massa que el producte desitjat. És per això que en aquest punt es va decidir estudiar en detall aquesta reacció en MeOH.

Inicialment, coneixent únicament la massa, es va pensar que un d'aquests productes era la iodolactama oberta en forma d'èster metílic i el bicicle d'urea esperat **48**, mentre que l'altre podria ser el mateix producte però isomeritzat en α a l'amida (**49** en l'esquema 66). D'aquesta manera en una sola etapa es donaven tres reaccions: obertura, ciclació i isomerització (esquema 66). Es van provar diverses condicions de *work-up* i es va veure que si s'utilitzava una solució de HCl 2 M per a neutralitzar, part del producte èster s'hidrolitzava a àcid. Per això les condicions finals establertes van ser utilitzant una solució tampó de pH 7 o una solució saturada de NH_4Cl .



Esquema 66

Es va realitzar un seguiment per ^1H -RMN d'aquesta reacció traient una alíquota als 15 minuts, als 30 minuts, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h i 16 hores de reacció. Es va veure que en 1 hora pràcticament no quedava **43** i tot s'havia transformat a producte obert com a èster metílic (**50** en la figura 10). Després d'una hora de reacció aquest s'anava transformant a **48**, i a les 4 hores a més d'aquest semblava que hi havia part del producte obert **50** que havia substituït el iode per èter metílic. A les 6 hores pràcticament tot s'havia transformat a **48** alhora que part d'aquest anava passant a **49**. De 6 a 16 hores pràcticament no variava, mantenint-se majoritàri **48** respecte **49** amb una relació de 70:30.

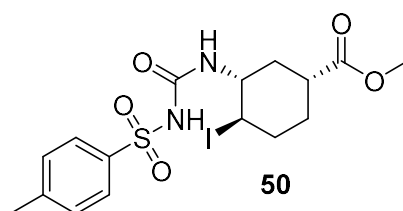


Figura 10

Arribats a aquest punt es va decidir aïllar i caracteritzar bé els intermedis obtinguts en aquesta reacció d'obertura, ciclació i isomerització. Sorprenentment, els desplaçaments químics de ^{13}C ens indicaren que no es tenia el que es pensava sinó que s'obtenia un producte en què si que s'havia obert la iodolactama amb el metòxid però la ciclació de la urea es feia a través de l'oxigen del carbonil i no a través del NTs tal com s'esperava (**51** en la figura 11).

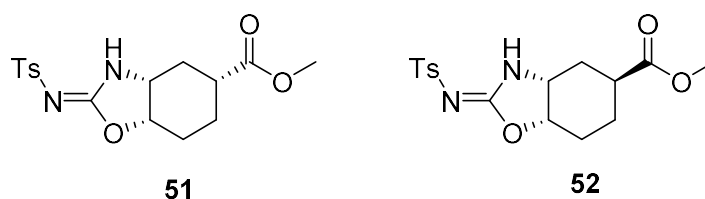


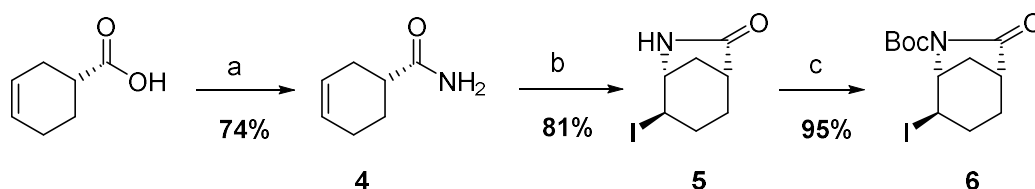
Figura 11

Un cop esbrinat el que formava, es va decidir provar de transformar aquest producte **51** al producte urea que es volia. Per això es va pensar en provar d'obrir l'heterocicle i veure si ciclava pel NTs per a formar el producte desitjat. Es va realitzar una prova d'isomerització amb iodur de sodi en DMF anhidra però després de 3 hores a 40 °C, 3 hores més a 80 °C i de 14 hores a 130 °C es va recuperar **51** intacte. Després de varis intents fallits es va descartar aquesta aproximació ja que no s'aconseguia isomeritzar cap al producte desitjat.

3.7. Resum i conclusions

Aquest capítol s'ha basat en intentar obtenir (-)-**1** però passant per un intermedi iodolactama enlloc de iodolactona pel què passava la via original patentada. Partint d'aquest intermedi lactama s'ha intentat substituir el iode seguint quatre aproximacions diferents per veure si amb alguna s'arribava al producte final.

Aquest intermedi clau s'obté via iodolactamització de la (*R*)-ciclohex-3-encarboxamida (**4**) seguint el procediment descrit per Corey i *col.*⁵. S'han reproduït aquestes condicions i s'ha obtingut **6** amb un rendiment global del 57% per a tres etapes (esquema 67).

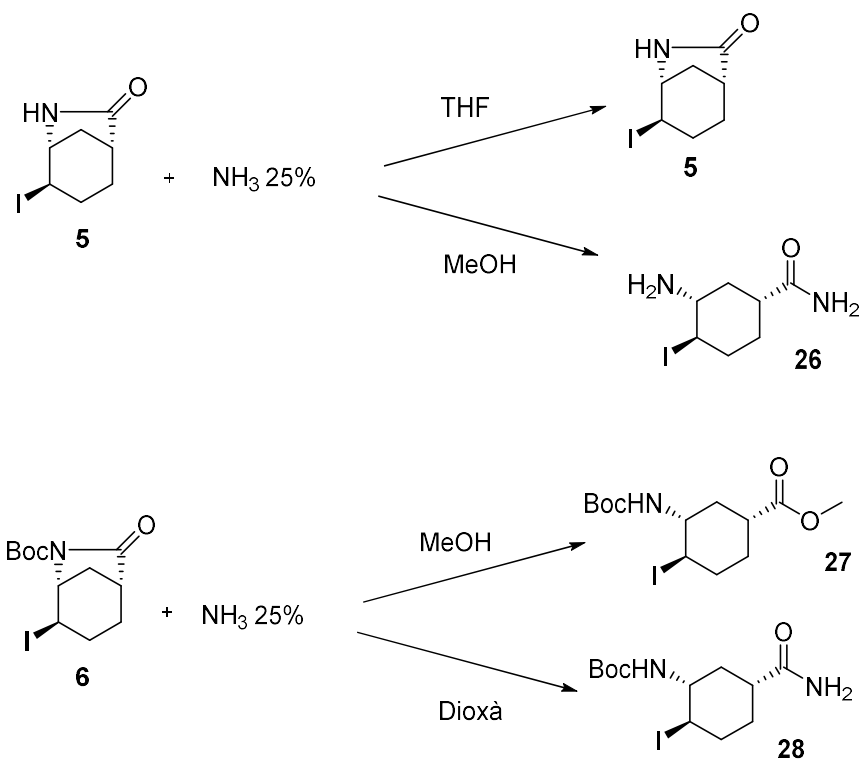


(a) i) SOCl_2 , reflux, 2 h, ii) NH_3 25%, 0 °C; (b) i) TMSOTf, NEt_3 , t.a., 2 h, ii) I_2 , 0 °C, 2h; (c) Boc_2O , DMAP, NEt_3 , CH_2Cl_2 , t.a., 4 h.

Esquema 67

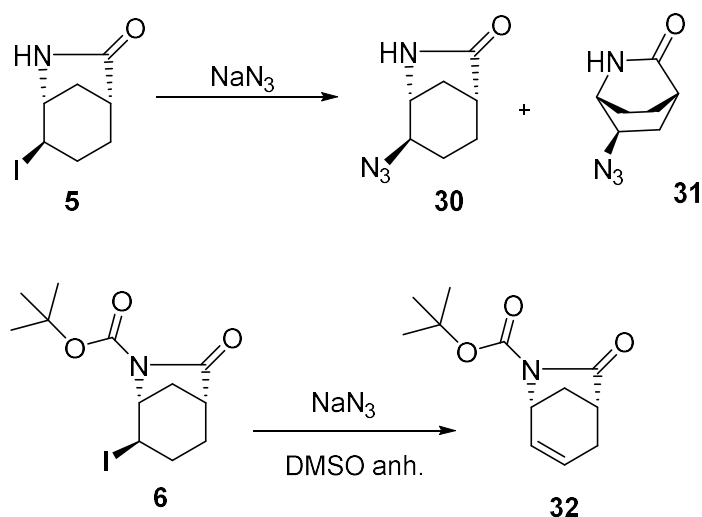
Un cop obtingut l'intermedi calia introduir el segon nitrogen i anar derivatitzant fins a aconseguir l'objectiu (-)-1.

La primera aproximació s'ha basat en la introducció del segon nitrogen amb amoníac per obtenir un intermedi molt similar i proper a (-)-1, però en cap dels intents s'ha aconseguit el producte desitjat. Partint de **5** s'ha obtingut el producte obert amb l'amoníac però en cap cas s'ha substituït el iode. Partint de **6** s'ha obtingut el mateix producte amida però amb el carbamat o bé el producte èster metílic en la prova que es va utilitzar MeOH (esquema 68).



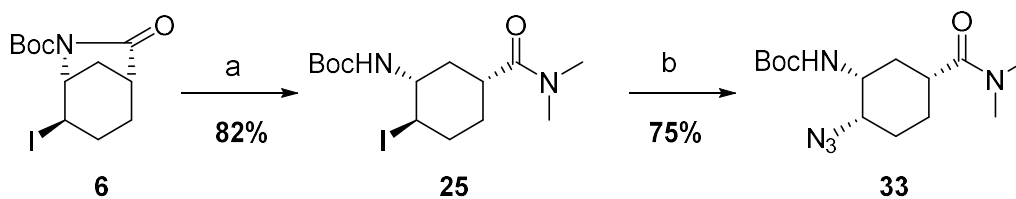
Esquema 68

La segona aproximació s'ha basat en substituir el iode per un grup azida seguint la metodologia original. Malauradament partint de **6** no ha funcionat obtenint-se majoritàriament producte d'eliminació **32**, i partint de **5** s'ha obtingut una mescla de dos regioisòmers que provenen d'un mateix intermedi aziridínic (esquema 69). Cap d'aquests productes obtinguts però va conduir a (-)-**1**, i per tant, en aquest punt es va fer un canvi d'estratègia.



Esquema 69

Variant l'ordre de les etapes s'ha obert primer **6** amb dimetilamina i s'ha aconseguit **25** sobre el que substituint el iode amb l'azida s'ha obtingut un únic producte **33** (esquema 70).

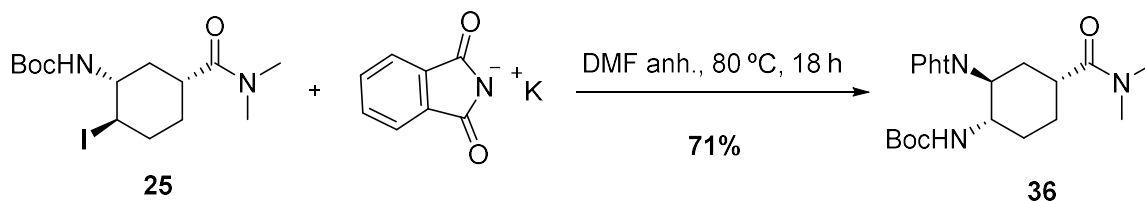


(a) Me_2NH 2 M, t.a., 18 h; (b) NaN_3 , DMF anh., 80 °C, 5.5h

Esquema 70

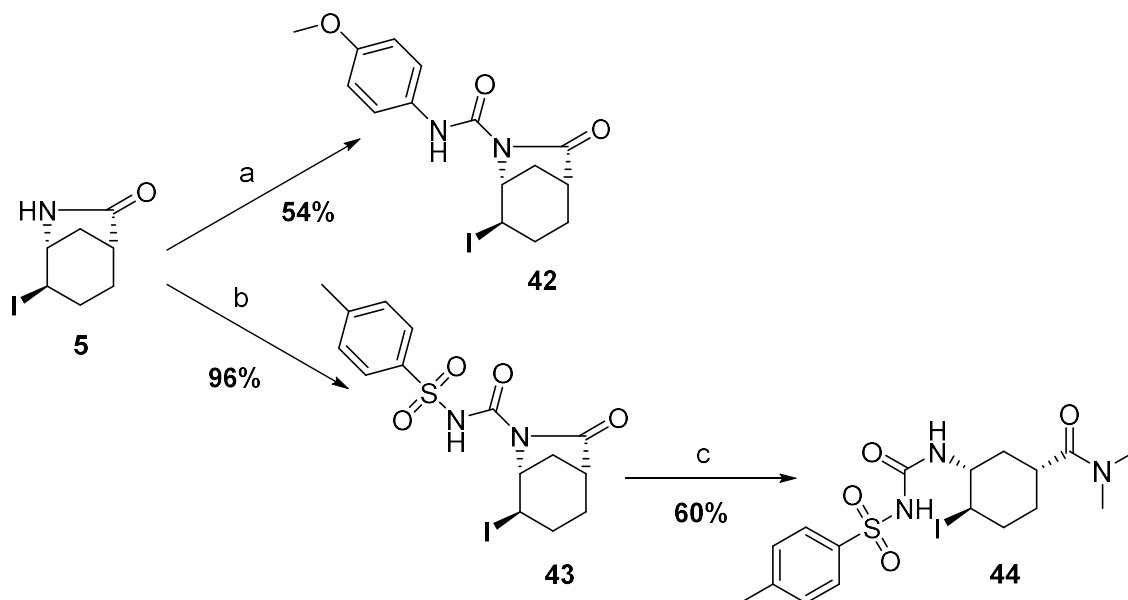
Malauradament aquest darrer intermedi no s'ha aconseguit epimeritzar en α a l'amida i per tant s'ha descartat aquesta aproximació.

En la tercera aproximació s'ha utilitzat el grup ftalimida com a equivalent sintètic del grup amina. La substitució del iode s'ha dut a terme a partir de l'intermedi **25** i s'ha format un únic producte **36**. Malauradament aquest producte és un regioisòmer del que s'esperava i que no és vàlid per a arribar a obtenir (-)-**1** (esquema 71).



Esquema 71

La darrera aproximació d'aquest capítol s'ha basat en la formació de sistemes tipus urea per reacció amb diferents isocianats. S'ha aconseguit obtenir dues urees obertes a partir de **5** amb el isocianat de *p*-metoxifenil (**42**) i amb el isocianat de tosíl (**43**). Quan s'ha intentat obtenir les urees cícliques, en cap dels casos s'ha obtingut el producte desitjat. També s'ha obtingut el producte obert **44** però malauradament tampoc s'ha aconseguit formar l'urea cíclica (esquema 72).



(a) PMPNCO, toluè anh., 85 °C, 2 h; (b) TsNCO, toluè anh., t.a., 1.5 h; (c) Me₂NH 2 M, t.a., 1 h.

Esquema 72

Així doncs veient els resultats obtinguts en totes les aproximacions per a introduir el segon nitrogen, finalment també s'ha descartat aquesta via de iodolactamització i s'inicià l'estudi d'una nova aproximació que es basà en la formació d'intermedis aziridínics utilitzant catàlisi de rodi.

CAPÍTOL 4

Aproximació sintètica via aziridinació

ÍNDIX

| | |
|---|-----|
| 4. APROXIMACIÓ SINTÈTICA VIA AZIRIDINACIÓ..... | 74 |
| 4.1. Introducció..... | 74 |
| 4.2. Reacció d'aziridinació i lactonització | 76 |
| 4.2.1. Obtenció de la (<i>R</i>)- <i>N,N</i> -dimetilciclohex-3-encarboxamida (54) | 76 |
| 4.2.2. Obtenció de <i>N</i> -(<i>tert</i> -butoxicarbonil)sulfamida (53) | 77 |
| 4.2.3. Intent d'obtenció del bicicle sulfamida (+)- 55 | 77 |
| 4.2.4. Obtenció de la lactona (+)- 57 | 78 |
| 4.3. Obertura de la lactona | 86 |
| 4.3.1. Amb H ₂ O bàsica | 87 |
| 4.3.2. Amb MeOH | 89 |
| 4.3.3. Amb Me ₂ NH | 90 |
| 4.4. Activació de l'alcohol | 91 |
| 4.4.1. Activació amb TsCl | 91 |
| 4.4.2. Activació amb MsCl | 92 |
| 4.5. Ciclacions | 93 |
| 4.5.1. Intent d'obtenció del bicicle sulfamida 69 | 94 |
| 4.5.2. Obtenció de la sulfamida bicíclica (+)- 55 | 95 |
| 4.5.3. Obertura i ciclació de la lactona (+)- 57 | 97 |
| 4.6. Hidròlisi de la sulfamida cíclica (+)- 55 | 98 |
| 4.7. Resum i conclusions | 102 |

4. APROXIMACIÓ SINTÈTICA VIA AZIRIDINACIÓ

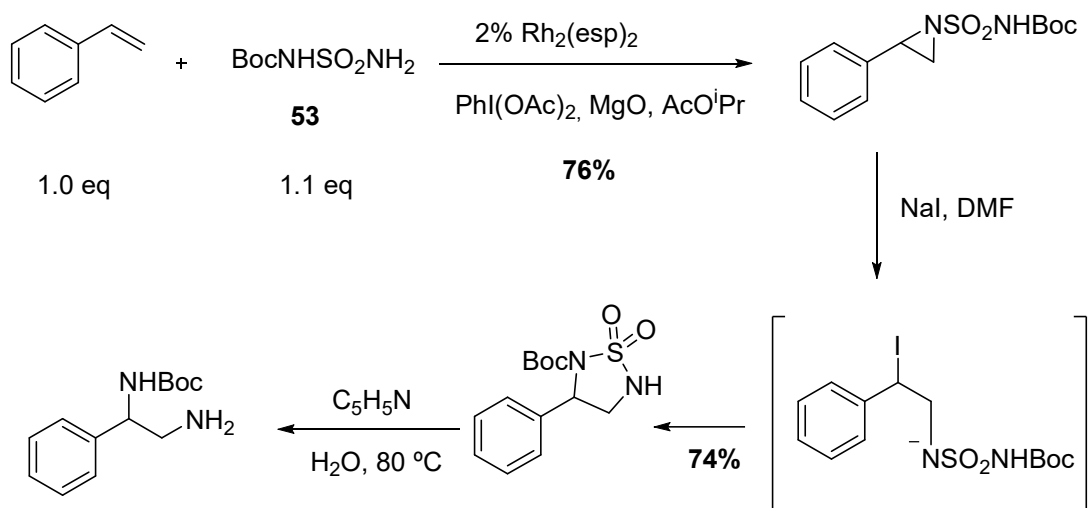
4.1. Introducció

L'ús d'un intermedi aziridínic per tal d'obtenir el sistema *cis*-diamínic de (-)-1 semblava una bona alternativa a l'intermedi epòxid que utilitzaven les síntesis originals patentades.

Vàrem proposar una aproximació basada en un treball de Du Bois i *col.*⁷ on es descriu la formació d'una aziridina que es pot transformar en un sistema 1,2-*cis*-diamínic a través d'una sulfamida cíclica.

La peculiaritat d'aquesta aziridinació radica en l'amina que formarà el nitrè que s'addiciona al doble enllaç amb catàlisi de rodi. Es tracta de l'amina **53** funcionalitzada com a una sulfamida on l'altre nitrogen incorpora un grup Boc.

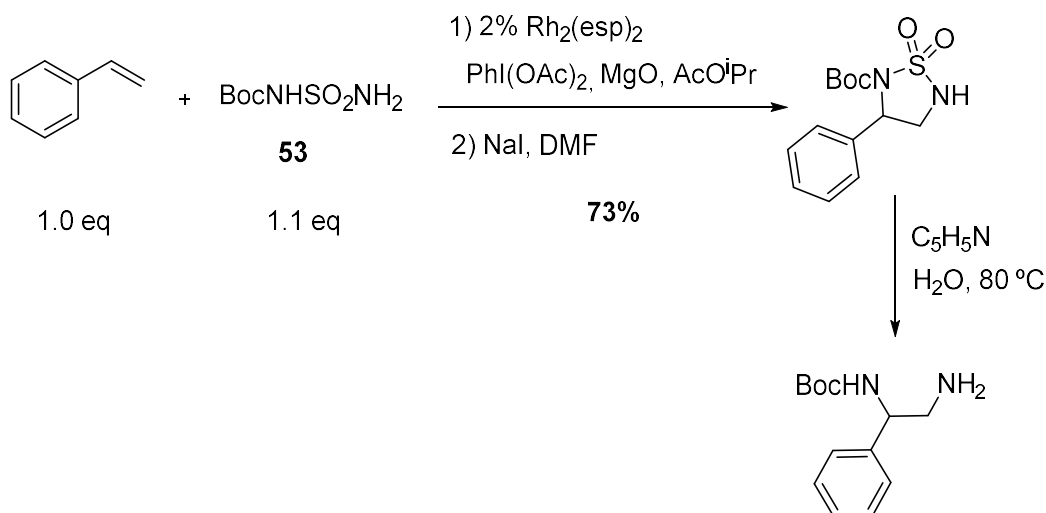
D'aquesta manera es pot isomeritzar l'aziridina formada a sulfamida cíclica mitjançant l'ús d'un reactiu nucleòfil apropiat com ara iodur de sodi. El tractament de la sulfamida cíclica amb piridina i aigua en calent allibera el sistema diferenciat *cis*-diamino (esquema 73).



Esquema 73

L'eficiència i la selectivitat de l'etapa d'aziridinació i el següent pas d'isomerització són suficientment altes com perquè l'aïllament de l'intermedi format sigui innecessària. Així, Du Bois i *col.*⁷ han desenvolupat aquest tipus de

metodologia per convertir un alquè a una sulfamida cíclica amb els nitrògens diferenciats al mateix matràs de reacció (*one pot*) sense necessitat d'aïllar l'intermedi. Un cop l'aziridina està formada s'addiciona una solució de NaI en DMF i es dona la isomerització que condueix al producte cíclic desitjat (esquema 74).

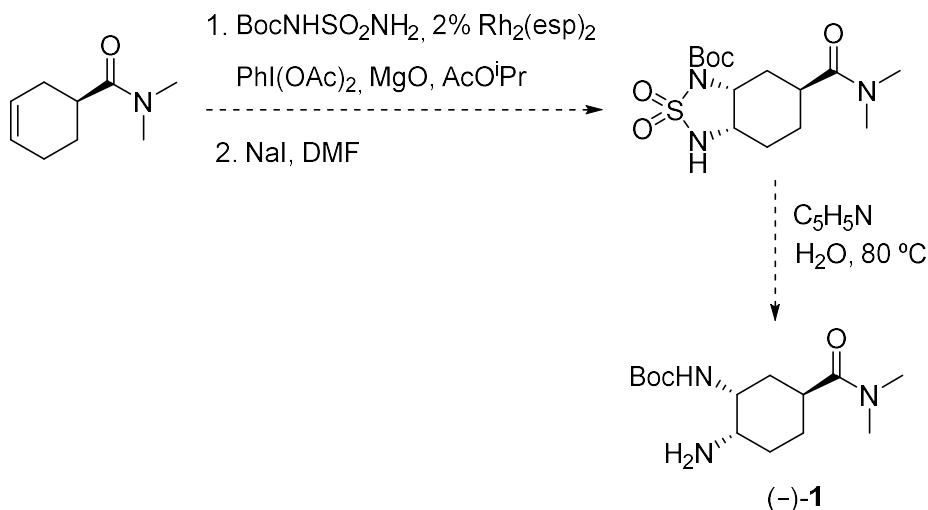


Esquema 74

Aplicant aquesta metodologia en el nostre cas, a priori es desconeixia la regio- i la diastereoselectivitat que s'obtidria i per tant, es va pensar que es podrien obtenir fins a quatre possibles isòmers: dos regioisòmers amb dos diastereòmers cadascun. Un d'aquests productes correspondria al precursor del objectiu i, tot i que el rendiment d'obtenció seria baix, s'obtidria en una sola etapa i de manera molt directe. Finalment, un cop es tingués la sulfamida cíclica, una hidròlisi d'aquesta amb aigua i piridina en calent conduiria al sistema diferenciat diamino objectiu.⁷ Així doncs, tot i desconèixer les probabilitats d'èxit es va decidir provar la reacció d'aziridinació esperant obtenir el producte objectiu en només dues etapes.

Per a la validació i l'exploració inicials d'aquesta via sintètica es va utilitzar l'àcid (*R*)-ciclohex-3-encarboxílic, que s'havia utilitzat en les aproximacions anteriors. Primer de tot es transformaria aquest àcid a la (*R*)-*N,N*-dimetilciclohex-3-encarboxamida seguint les condicions estàndard, i amb aquest producte es provaria l'aziridinació amb el catalitzador de rodi.

Seguint aquesta aproximació, si s'aconguís arribar al producte desitjat s'obtindria l'enantiòmer de (-)-1. En les aproximacions anteriors la configuració dels intermedis era diferent i calia una isomerització del carboni en α a l'amida, però en aquest cas, si funcionava bé caldria partir de l'àcid (S)-ciclohex-3-encarboxílic per a obtenir (-)-1 (esquema 75).

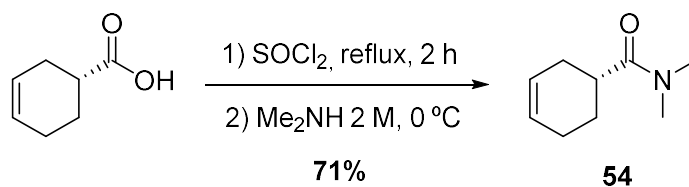


Esquema 75

4.2. Reacció d'aziridinació i lactonització

4.2.1. Obtenció de la (R)-N,N-dimetilciclohex-3-encarboxamida (54)

L'obtenció de l'àcid derivatitzat a dimetilamida es va fer seguint les condicions estàndard.²⁹ Primer es formà el clorur d'àcid intermedi amb clorur de tionil a reflux durant 2 hores i després s'addicionà aquest sobre una solució en fred de Me₂NH 2 M en THF. Seguint aquest procediment es va aconseguir el producte **54** amb un rendiment del 71% (esquema 76).

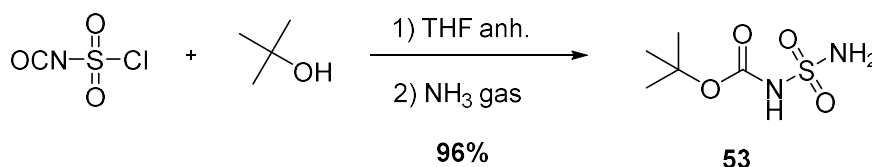


Esquema 76

4.2.2. Obtenció de N-(tert-butoxicarbonil)sulfamida (53)

Després de sintetitzar el material de partida amida, es va passar a sintetitzar la sulfamida **53** necessària per a aziridinar, tot seguint les condicions descrites a la literatura per Kurokawa i col.³⁰ Aquesta reacció es feia en dues etapes sense aïllar l'intermedi. Una primera per reacció de *tert*-butanol amb isocianat de clorosulfonil i una segona on es feia un bombolleig amb amoníac. En la literatura descriuen unes condicions de recristal·lització però el producte obtingut ja era força pur, només contenia restes de THF de la reacció que tot i provar la recristal·lització descrita en hexà : AcOEt no s'aconseguia eliminar per complet.

Es van reproduir doncs les condicions descrites obtenint el producte **53** amb un rendiment del 96% sense recristal·litzar (esquema 77).

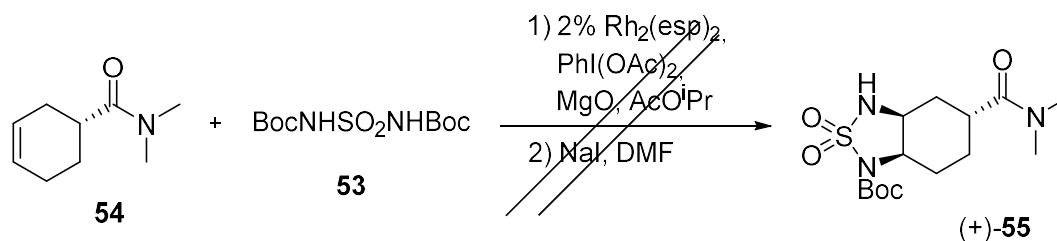


Esquema 77

Un cop es tenien els dos materials de partida sintetitzats es va passar a provar la reacció d'aziridinació directe amb el catalitzador de rodi.

4.2.3. Intent d'obtenció del bicicle sulfamida (+)-55

Es van seguir les condicions descrites a la literatura a partir de **54** però malauradament no es va aconseguir gens de producte bicíclic recuperant pràcticament tota l'amida de partida **54** amb restes dels lligands del catalitzador, Rh₂(esp)₂, de l'oxidant ((diacetoxiiodo)benzè, (PhI(OAc)₂)) i de la sulfamida **53**, segons l'anàlisi de ¹H-RMN del cru de reacció (esquema 78).



Esquema 78

Com que suposadament aquesta reacció passava a través d'una primera formació de l'aziridina i una segona isomerització d'aquesta, es va provar també de transformar l'aziridina suposadament formada amb NEt₃ per veure si millorava el resultat però malauradament es va obtenir un cru molt semblant al què s'obtenia amb les condicions descrites de NaI en DMF.

També es va realitzar una prova en la que no es va fer cap tractament per transformar l'aziridina, tot provant d'aïllar-la. En aquest cas es va obtenir majoritàriament producte d'eliminació **56** que es desconeixia si provenia de l'intermedi aziridina o bé d'una possible inserció al·lílica del nitrè format (figura 12).

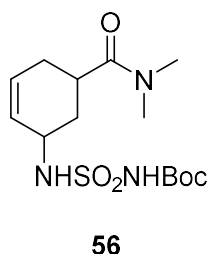


Figura 12

4.2.4. Obtenció de la lactona (+)-**57**

Després d'obtenir aquests resultats decebedors amb l'amida **54**, es va pensar en provar la reacció directament amb l'àcid (*R*)-ciclohex-3-encarboxílic per a determinar si s'obtenia el bicicle desitjat, en aquest cas com a l'àcid carboxílic **58** (figura 13).

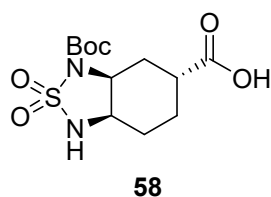
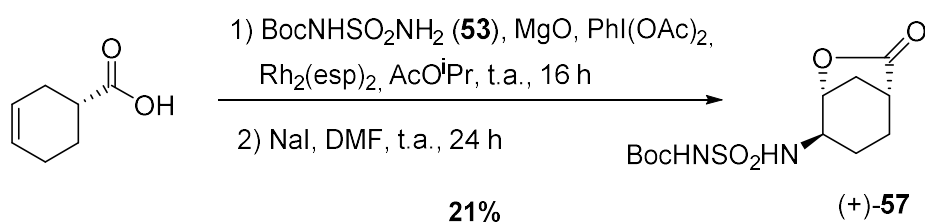


Figura 13

Inicialment es van reproduir les condicions descrites com en l'apartat anterior. Sorprenentment en aquest cas, tot i que també es recuperava molt d'àcid i sulfamida **53** inicials, s'obtenia un producte majoritari d'entre altres subproductes minoritaris.

Després de purificar aquest producte desconegut per cromatografia en columna en gel de sílice es va determinar que corresponia a la lactona (+)-**57**. Es va obtenir força pura amb un 21% de rendiment (esquema 79).



Esquema 79

No era fàcil la purificació de (+)-**57** donada la seva semblança amb **53** i l'àcid de partida. La cadena de sulfamida tenia cert caràcter àcid així que no es podia purificar (+)-**57** fent rentats bàsics i per cromatografia en capa fina no es trobaven unes bones condicions de separació. Així que es purificava per cromatografia en columna en gel de sílice però no s'acabava d'obtenir pura 100% sinó que sempre arrossegava una mica de **53**, d'àcid inicial i de l'olefina **59** que es formava en la reacció (figura 14).

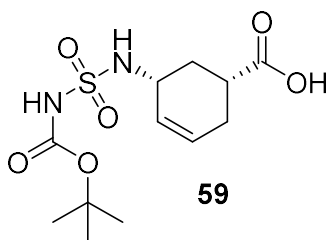
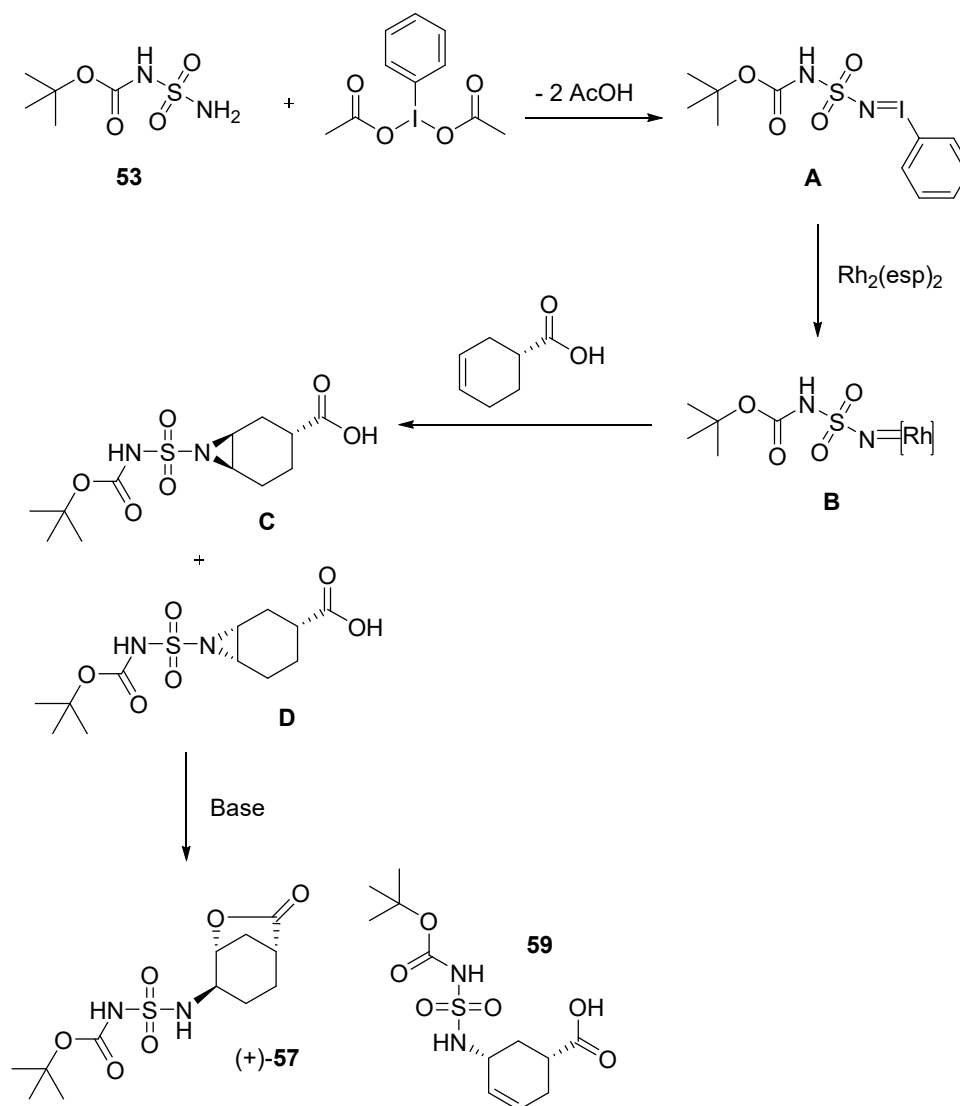


Figura 14

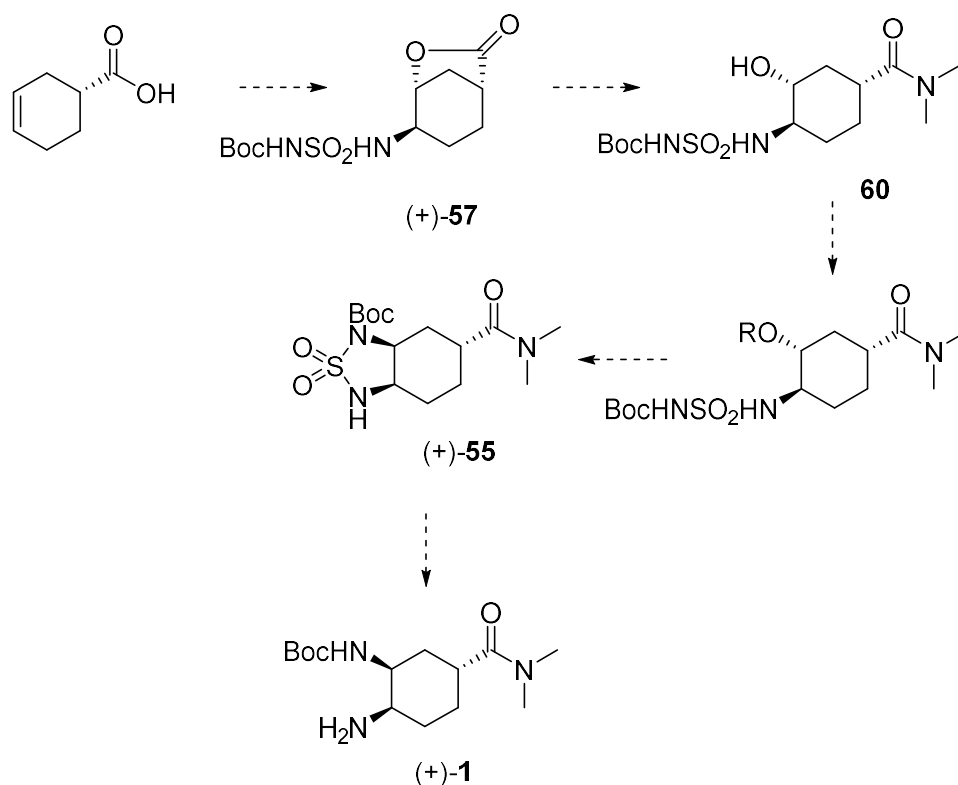
Per entendre com es formava aquest subproducte **59** calia entendre com funcionava el mecanisme d'aquesta reacció. Presumiblement, el mecanisme general passa a través de la transferència del nitrè format a l'olefina catalitzada pel rodi per a acabar formant una aziridina.

En el nostre cas, inicialment es formaria el precursor iminoiodat del nitrè (**A**) entre la sulfamida **53** i l'oxidant PhI(OAc)₂ que es transformaria al nitrè actiu amb el catalitzador de rodi (**B**). El rodi que no està unit al nitrogen del nitrè augmenta l'electrofilia de la part nitrènica atraient densitat electrònica i per tant n'augmenta la reactivitat. Aleshores, un cop format **B** aquest podria reaccionar amb l'olefina per les dues cares de l'anell formant dues possibles aziridines diastereomèriques (**C** i **D**). L'aziridina amb la configuració adequada per a ser obert pel carboxilat (**C**) evolucionaria a la lactona (+)-**57** mentre que l'altre suposem que eliminaria i formaria el subproducte **59**³¹ (esquema 80).



Esquema 80

L'obtenció d'aquest intermedi (+)-**57** enlloc del bicicle esperat ens va encoratjar ja que es podia anar transformant fàcilment fins a arribar a l'objectiu. Aleshores es va replantejar tota la via, de manera que en la nova proposta s'hauria d'obrir la lactona (+)-**57** amb dimetilamina, activar l'alcohol per a formar la sulfamida cíclica (+)-**55** i finalment hidrolitzar-la per a arribar al producte (+)-**1**, enantiòmer de l'objectiu (-)-**1** (esquema 81).



Esquema 81

Es tractava d'una via molt directe que pagava la pena explorar ja que un cop format (+)-**57**, quedaven resolts els problemes de regio- i estereoselectivitat de la ruta inicialment plantejada en aquest capítol.

Es va intentar optimitzar aquesta reacció per veure si s'aconseguia augmentar el rendiment d'obtenció de (+)-**57** tot i que considerant el mecanisme proposat, al formar-se les dues possibles aziridines, si la reacció no era diastereoselectiva, el rendiment màxim al que es podria arribar seria del 50%. Així doncs es van variar tant les condicions de formació de l'aziridina com les condicions de transformació d'aquesta. També es van intentar buscar condicions d'aïllament i cristal·lització per intentar evitar purificar la lactona (+)-**57** per cromatografia en columna en gel de sílice.

Malauradament, cap dels canvis realitzats en la formació de l'aziridina donava un increment notable en el rendiment. En canvi, es va observar que per transformar l'aziridina no calia utilitzar NaI, ja que en cap dels casos es va observar l'isomerització que ens hauria de portar cap al bicicle desitjat. Per a

formar la lactona n'hi havia prou amb què el carboxilat obrís l'aziridina. Per tal d'augmentar la nucleofília del carboxilat es va introduir un tractament amb NEt_3 a 50 °C per tal d'assegurar que tota l'aziridina passava a lactona. En alguns casos en què no s'havia realitzat aquest tractament s'obtenia molt poca lactona i es detectaven per $^1\text{H-RMN}$ les senyals de l'aziridina.

Per buscar condicions d'aïllament, es van fer proves d'extracció sobre el cru amb TBME, CH_2Cl_2 i AcO^iPr observant que amb TBME la lactona (+)-**57** era molt insoluble en comparació amb l'àcid (*R*)-ciclohex-3-encarboxílic de partida que es solubilitzava molt en aquest dissolvent. Donats aquests resultats es va aconseguir trobar unes condicions per a aïllar la lactona força pura amb un 13-14% de rendiment fent una digestió del cru en TBME a t.a. després de concentrar-lo a sequedat.

Un cop es van tenir les condicions bastant optimitzades es va passar a les instal·lacions d'EQ per a realitzar l'escalat i optimització d'aquesta reacció. En aquest cas es va utilitzar una sulfamida **53** comercial i dissolvents industrials, la resta de reactius eren els mateixos que els que s'havien utilitzat als laboratoris de la UB. Malauradament al realitzar una prova prèvia, a petita escala, per validar la sulfamida **53** comercial no es va obtenir la lactona (+)-**57** amb el rendiment esperat (13-14%), hi va haver una davallada d'aquest fins al punt de no obtenir pràcticament lactona (4-6%), tot i fent servir les condicions que als laboratoris de la UB eren reproduïbles.

Així doncs es va decidir fer un estudi exhaustiu de diferents factors que intervenien en la reacció per a intentar trobar la combinació que permetés tornar a obtenir (+)-**57** de manera reproduïble.

Es va fer un escombrat de dissolvents d'entre els quals els que van donar un millor rendiment i un cru més net eren el toluè i el CH_2Cl_2 . Amb el toluè la reacció es donava en fase heterogènia (a diferència del CH_2Cl_2) i es va detectar un subproducte **61** que es formava per l'oxidació del toluè pel nitrè de rodi (figura 15). Aquest fet semblava a priori negatiu, però en realitat era tot el contrari, ja que al consumir més sulfamida **53** el residu final era més pur, ja que el subproducte **61** era més fàcilment eliminable. Al concentrar la reacció de 36

volums (v, mL/g) inicials a 18 v també es va detectar el subproducte **62**³² (figura 15).

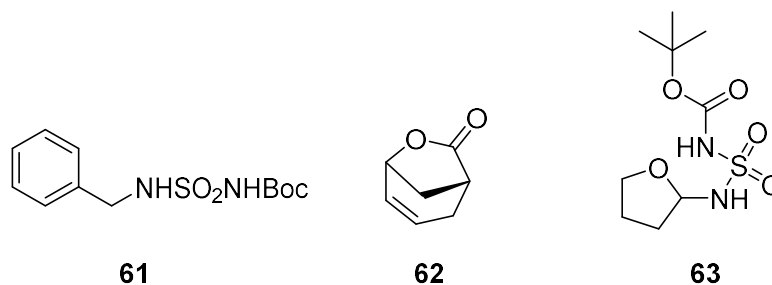


Figura 15

Com que no es millorava el rendiment, es va pensar en addicionar una petita quantitat de THF a la reacció donat que la sulfamida **53** sintetitzada a la UB, a diferència de la comercial, estava impurificada amb una mica de THF. Es va pensar que potser la presència d'aquest dissolvent podria millorar la solubilitat de la sulfamida. Malauradament quan es va provar es va recuperar l'àcid de partida, la sulfamida inicial **53** i s'observava la formació d'un subproducte desconegut que es va relacionar amb l'oxidació del THF (**63**) per part del nitrè de la reacció (figura 15).

També es van provar dos catalitzadors de rodi alternatius, el $(\text{Rh}_2(\text{OAc})_4)$ i el $\text{Rh}_2(\text{oct})_4$, ambdós disponibles a nivell industrial. Inicialment, es van provar amb el dissolvent en què estava descrita la reacció general, AcO^iPr . En aquestes condicions generals, amb el $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ no es va formar gens de lactona (+)-**57** mentre que amb $\text{Rh}_2(\text{oct})_4$ es va detectar la formació d'una petita quantitat de lactona. Posteriorment es va provar aquest darrer catalitzador amb els dos dissolvents que havien donat bons resultats en les condicions estàndard, malauradament amb CH_2Cl_2 no es va obtenir gens de conversió i amb toluè molt poca. Així doncs es va seguir utilitzant el catalitzador estàndard $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$.

En un intent de millorar la solubilitat, es va provar la reacció molturant la sulfamida **53** comercial i el MgO però no s'observà cap canvi significatiu. També es va recristal·litzar la sulfamida **53** comercial seguint les condicions

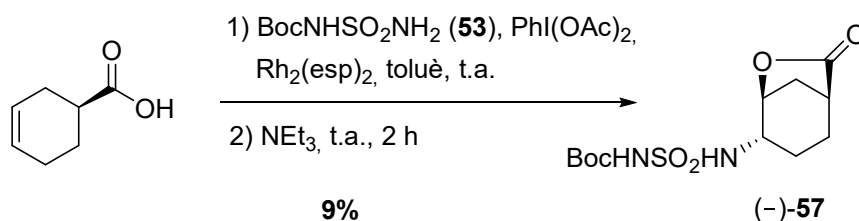
descrites però tampoc es va veure cap efecte important en el resultat de la reacció.

Ciesielski i *col.*³³ descriuen la formació de sistemes 1,2-diamínics seguint la mateixa metodologia que s'ha seguit fins al moment però sense utilitzar el MgO i utilitzant més equivalents d'oxidant. Inicialment es va realitzar una prova reproduint aquestes darreres condicions i es va obtenir un rendiment similar a l'habitual. Així doncs es va decidir continuar l'optimització sense el MgO i amb dos equivalents d'oxidant.

Les proves en les que augmentàvem els equivalents de la sulfamida **53** no donaven una major conversió i, a més, el residu final que s'obtenia era més impur perquè contenia més sulfamida **53**.

També es va estudiar novament l'aïllament, trobant unes condicions amb què directament precipités el producte (+)-**57** quan es concentrava quasi a sequedat i evitar d'aquesta manera la digestió en TBME. Enlloc de seguir el procediment que s'havia establert a la UB d'extreure amb AcOEt, concentrar a sequedat i fer una digestió del residu en TBME, directament es va extreure amb TBME i quan es concentrava fins a un volum mínim precipitava (+)-**57** com a sòlid molt fi i de fàcil filtració.

Si bé s'havia simplificat el procediment suprimint el MgO i el tractament final del residu, els intents realitzats no van millorar el rendiment final. En aquest punt es va decidir fer l'escalat de la reacció partint de l'àcid (S)-ciclohex-3-encarboxílic, sense utilitzar MgO, amb BocNHSO₂NH₂ (**53**) (1.1 eq), un 1% de cat. Rh₂(esp)₂ i PhI(OAc)₂ (2.0 eq). La transformació de l'aziridina a producte final es va fer amb NEt₃ a t.a. durant 2 hores i l'aïllament i l'aïllament es va realitzar ajustant el pH a 6 amb una solució de HCl 2 M i fent extraccions amb TBME. Les fases orgàniques es concentraren fins a un volum mínim, es deixaren a un bany a 0 °C i es filtraren obtenint (-)-**57** amb un 9% de rendiment (esquema 82).

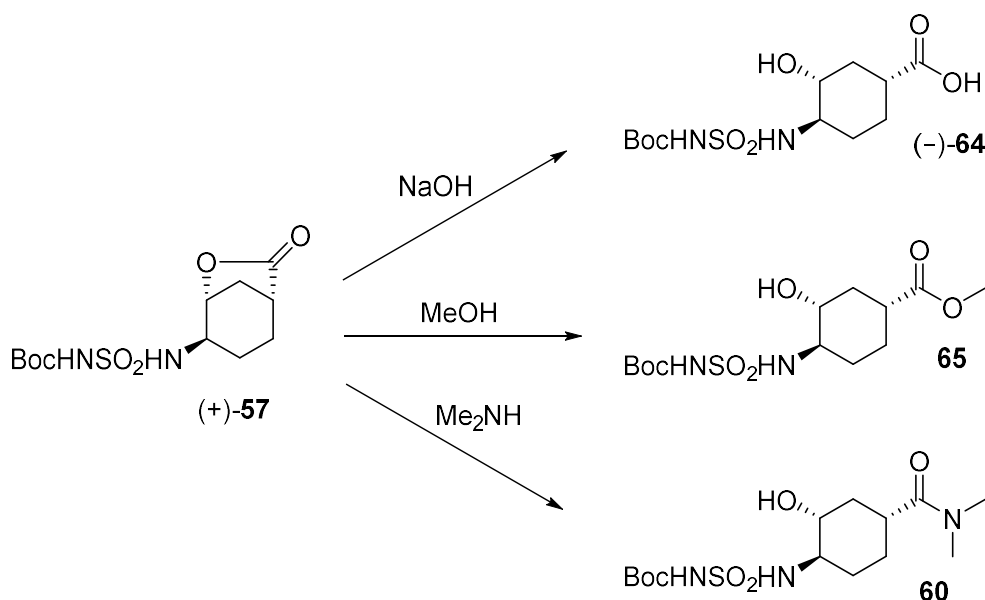


Esquema 82

Tot i realitzar l'escalat partint de l'àcid (*S*)-ciclohex-3-encarboxílic, totes les proves per a validar la via es van realitzar amb la lactona provinent de l'àcid (*R*)-ciclohex-3-encarboxílic donat que aquest escalat es va realitzar quasi al final de la part experimental de la Tesi.

4.3. Obertura de la lactona

Es va pensar en obtenir l'intermedi obert de la lactona (+)-**57** de diferents maneres: amb aigua bàsica per a obtenir el corresponent hidroxidiàcid (-)-**64**, amb MeOH per a l'hidroxidièster **65** i amb dimetilamina per a obtenir l'hidroxidimetilamida **60** (esquema 83).

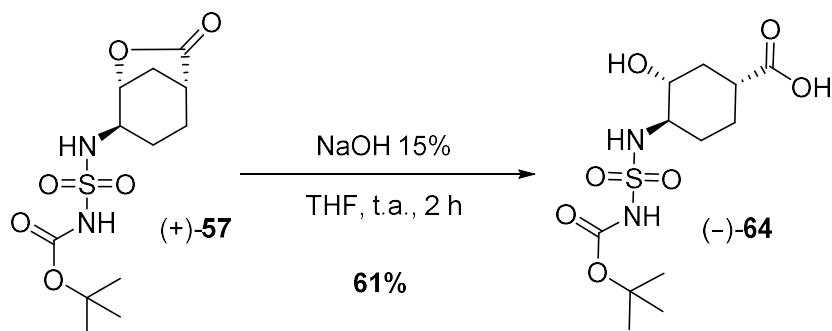


Esquema 83

D'aquesta manera es tenia més diversitat estructural i si no es podia avançar amb un dels intermedis s'intentaria amb un altre.

4.3.1. Amb H₂O bàsica

Es va fer un tractament clàssic de saponificació de la lactona (+)-**57** en THF i amb una solució de NaOH 15%. Després de 2 hores a temperatura ambient es va obtenir el producte (-)-**64** amb un rendiment del 61% (esquema 84).



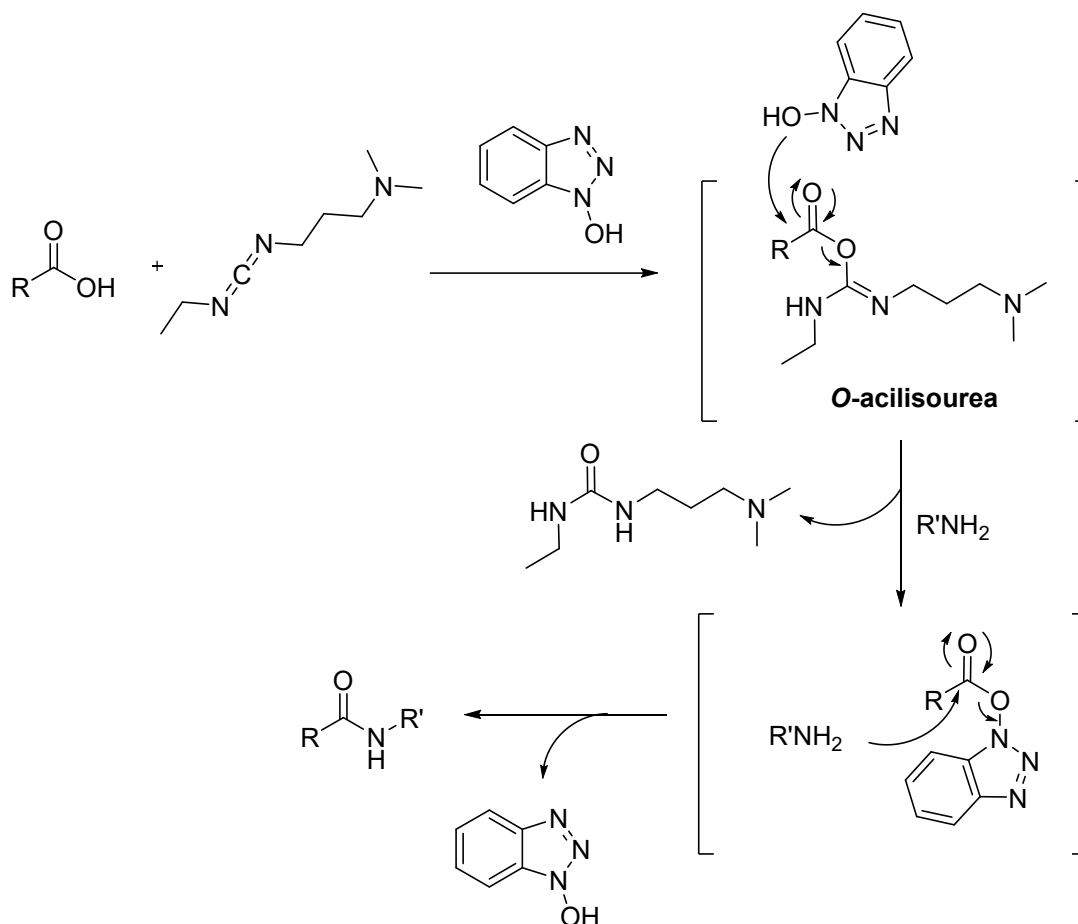
Es van realitzar algunes proves per a obtenir l'hidroxiàcid (-)-**64** sense aïllar la lactona (+)-**57** del cru d'aziridinació, és a dir, sense fer la digestió amb TBME. En aquests casos s'obtenia l'hidroxiàcid (-)-**64** amb un rendiment del 13%, rendiment millorat en comparació a quan es realitzaven dues etapes aïllant l'intermedi (+)-**57** (10% en dues etapes del 16% i 61%).

- Derivatització de l'àcid a dimetilamida

Un cop format l'hidroxiàcid (-)-**64** es va provar de formar la dimetilamida a partir d'aquest de dues maneres diferents: via un agent d'acoblament i per activació de l'àcid amb clorur de tosil.

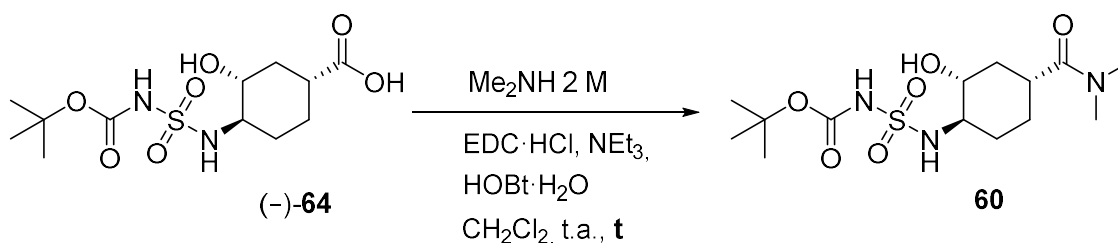
Agent d'acoblament EDC·HCl / HOBt·H₂O

Aquesta metodologia és àmpliament utilitzada en la síntesi de pèptids per a du a terme l'enllaç amida entre l'extrem C-terminal i el N-terminal dels aminoàcids. La 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) s'utilitza en combinació amb el 1-hidroxibenzotriazole (HOBt) com a activadors de l'àcid carboxílic per què reaccionin amb amines i formin amides. L'HOBt reacciona amb l'espècie intermèdia O-acilisourea formada per la carbodiimida i forma un segon intermedi menys propens a racemitzar. Finalment aquest reacciona amb l'amina per a formar l'amida (esquema 85).



Esquema 85

Donat que l'EDC s'afegeix com a clorhidrat, es van fer diferents proves d'acoblament afegint NEt_3 , excepte quan es va utilitzar un gran excés de la solució de Me_2NH 2 M en THF. Les condicions de les proves realitzades es resumeixen a la taula 5.



| Entrada | Me ₂ NH 2 M (X mmol) | EDC·HCl (Y mmol) | NEt ₃ (Z mmol) | HOBt·H ₂ O (H mmol) | t (hores) |
|---------|---------------------------------|------------------|---------------------------|--------------------------------|-----------|
| 1 | 0.43 | 0.20 | 0.10 | 0.20 | 20 h |
| 2 | 1.70 | 0.51 | - | 0.51 | 20 h |
| 3 | 0.51 | 0.20 | 0.04 | 0.20 | 5 h |

Taula 5

En cap de les proves assajades es va obtenir el producte desitjat **60** recuperant en quasi tots els casos (–)-**64**, d'acord amb l'anàlisi de l'espectre de ¹H-RMN. En les proves en les que s'afegia NEt₃ es detectava per ¹H-RMN que s'havia format una petita quantitat de lactona (+)-**57**, segurament com a conseqüència de l'atac de l'hidroxil sobre l'àcid activat.

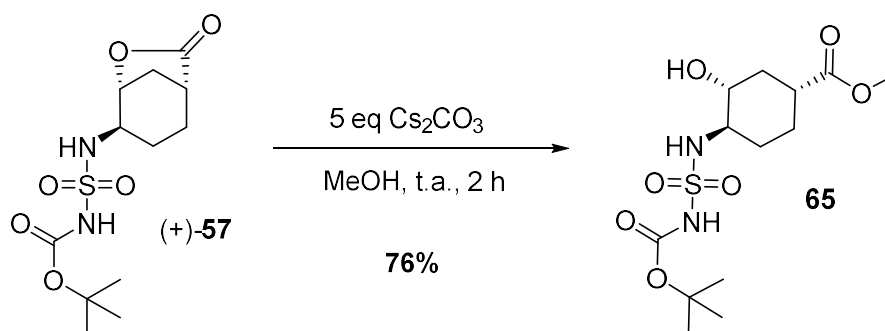
Via activació amb clorur de tosil

Es realitzà una prova on primer s'intentà formar simultàniament el O-tosilat de l'àcid i de l'alcohol amb clorur de tosil, 4-dimetilaminopiridina catalítica i NEt₃ en clorur de metilè. Després de 2 hores a t.a. s'addicionà una solució de Me₂NH 2 M en THF i es deixà 3 hores per intentar que es formés l'amida però el que es va obtenir va ser la lactona (+)-**57**, segons l'anàlisi de ¹H-RMN. Probablement, abans d'addicionar la dimetilamina ja devia estar formada la lactona com a conseqüència de l'activació de l'àcid amb el TsCl, com passava en el cas anterior amb l'activació amb els agents d'acoblament.

Malauradament en cap dels intents per a formar la dimetilamida es va tenir èxit recuperant l'àcid (–)-**64** o bé tornant a la formació de la lactona (+)-**57**. Els experiments realitzats semblaven indicar que l'activació del grup àcid provocava ineludiblement la re-lactonització.

4.3.2. Amb MeOH

Més fàcil va ser l'obertura de la lactona (+)-**57** amb MeOH en presència de carbonat de cesi per tal d'obtenir l'hidroxièster **65**, que es va aïllar amb un rendiment del 76% després de 2 hores a t.a.(esquema 86).



Esquema 86

En aquest cas també es va realitzar alguna prova fent la transformació des del cru de la lactona (+)-**57** sense fer la digestió amb TBME, i es va arribar a obtenir l'hidroxièster **65** amb un rendiment global del 17% calculat des de l'àcid de partida (dues etapes). Com en el cas de l'hidroxiàcid **65**, el rendiment d'obtenció de l'hidroxièster **65** també era superior al obtingut quan no es feia l'aïllament de la lactona (+)-**57**.

4.3.3. Amb Me₂NH

Per a intentar obrir la lactona (+)-**57** amb dimetilamina es van provar dues estratègies: fer la obertura amb una solució de Me₂NH 2 M en THF en tub tancat o bé generar l'amidur de liti *in situ* amb aquesta mateixa solució i una solució de BuLi 2.33 M en hexà.

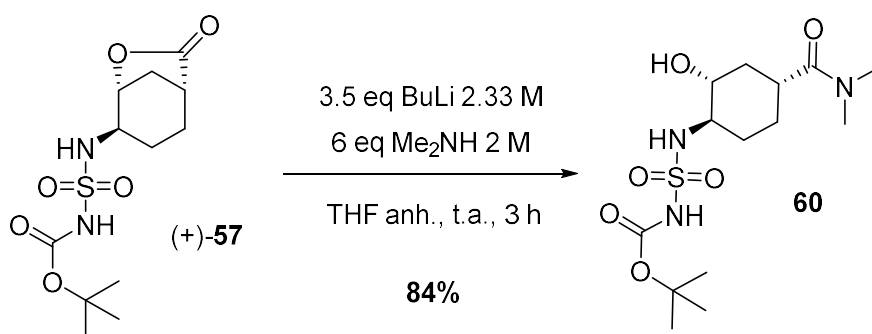
Tub tancat

L'obertura en tub tancat de la lactona **6** va funcionar molt bé per a l'obtenció de **25**, tal com s'ha comentat en el tercer capítol, així que es va pensar que amb la lactona també podria funcionar. Malauradament després d'estar (+)-**57** dissolt amb la solució de Me₂NH 2 M en THF durant 15 hores a t.a. i 5 hores a 60 °C no es va aconseguir obtenir el producte amida recuperant majoritàriament lactona inicial (+)-**57**.

Amb amidur de liti

El dimetilamidur de liti generat prèviament amb la solució de BuLi 2.33 M en hexà i Me₂NH 2 M es va addicionar sobre una solució de lactona (+)-**57** en THF

anhidre. Després de 3 hores a temperatura ambient no quedava pràcticament lactona i s'obtingué l'amida **60** amb un rendiment del 84% (esquema 87).



Esquema 87

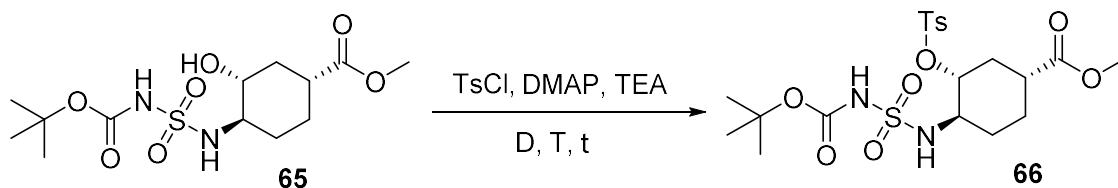
4.4. Activació de l'alcohol

Per tal de formar les sulfamides bicíclicues era necessària una activació prèvia dels alcohols corresponents. Aquesta es va provar amb clorur de *p*-toluensulfonil (TsCl) i amb clorur de metansulfonil (MsCl) seguint les condicions estàndard.

4.4.1. Activació amb TsCl

Obtenció de (1*R*,3*R*,4*R*)-4-[*N*-(*tert*-butoxicarbonil)sulfamoil]amino-3-(*tosiloxi*)ciclohexancarboxilat de metil (**66**)

Aquesta activació es va intentar realitzar a partir de l'hidroxièster **65** provant THF i CH₂Cl₂ com a dissolvents i a diferents temperatures i temps de reacció. Totes les reaccions es van seguir per ¹H-RMN. Les condicions emprades es resumeixen a la taula 6.



| Entrada | D anh. | T (°C) | t (hores) |
|---------|---------------------------------|--------------|-------------|
| 1 | CH ₂ Cl ₂ | t.a. | 24 h |
| 2 | THF | t.a. + 50 °C | 16 h + 24 h |
| 3 | THF | 50 °C | 15 h |

Taula 6

Deixant la reacció a t.a. i durant 24 hores es va recuperar majoritàriament **65** (entrada 1). Forçant una mica més les condicions, deixant la reacció 16 h a t.a. i després 24 h més a 50 °C es va obtenir un producte tosilat que no contenia el grup Boc (entrada 2). Finalment es va realitzar una prova escalfant directament a 50 °C i deixant-la durant 15 hores i el que es va obtenir va ser una mescla complexa on no s'identificava ni producte ni material de partida (entrada 3).

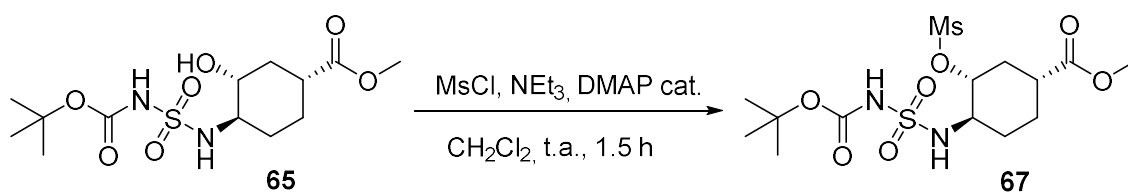
Tot i detectar per ¹H-RMN que s'havia format una petita fracció del producte **66** en les condicions de l'entrada 1, no es van trobar unes bones condicions per a la seva obtenció. Com que paral·lelament s'observà que el MsCl funcionava molt millor, es va descartar l'ús del TsCl i es va decidir realitzar l'activació de l'alcohol formant el mesilat.

4.4.2. Activació amb MsCl

En el cas de les proves amb el grup mesil també es va provar l'activació de l'alcohol primer amb l'èster **65** i un cop trobades unes condicions es provaria amb l'amida **60**.

Obtenció de (1*R*,3*R*,4*R*)-4-[*N*-(*tert*-butoxicarbonil)sulfamoil]amino-3-(metilsulfoniloxi)ciclohexancarboxilat de metil (**67**)

L'èster **65** es va provar amb diferents equivalents de MsCl per veure quines condicions eren les òptimes. Els resultats obtinguts es resumeixen a la taula 7.



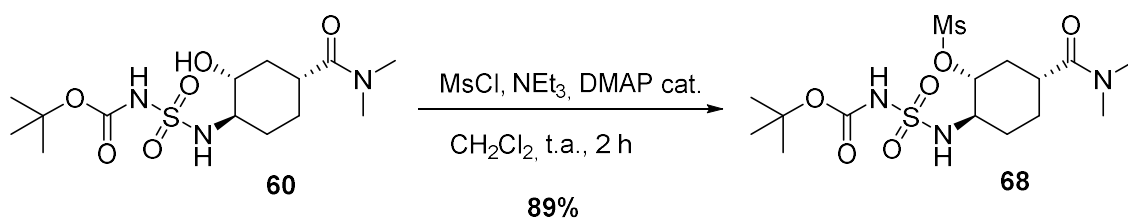
| Entrada | X eq NEt ₃ | Y eq MsCl | Rdt. (%) |
|---------|-----------------------|-----------|----------|
| 1 | 3.5 | 3.0 | 8% |
| 2 | 3.0 | 2.5 | 19% |
| 3 | 3.0 | 2.1 | 19% |
| 4 | 2.0 | 1.2 | 70% |

Taula 7

En base als resultats obtinguts s'observà que com més equivalents de MsCl s'utilitzaven inferior era la quantitat de **67** que s'obtenia (entrades 1 - 3) essent el millor rendiment el que es va obtenir utilitzant 1.2 eq de clorur de mesil (entrada 4).

Obtenció de metansulfonat de (1*R*,2*R*,5*R*)-2-[*N*-(*tert*-butoxicarbonil)sulfamoil]amino-5-(dimetilcarbamoil)ciclohexil (**68**)

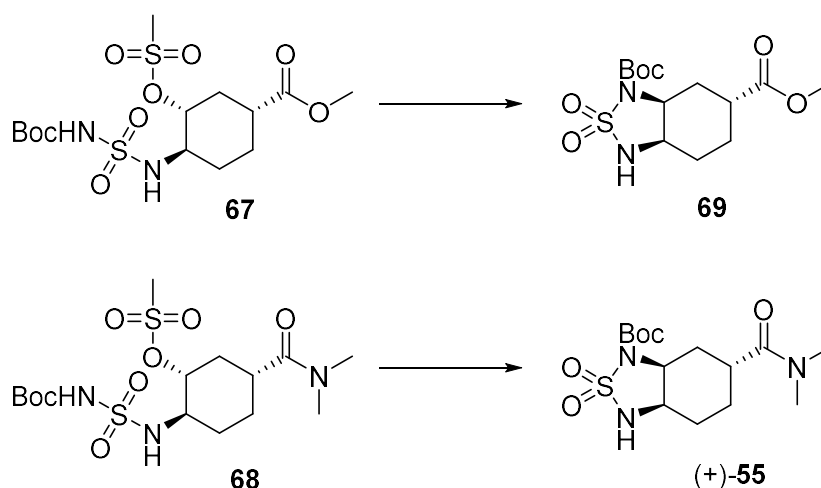
Després de trobar unes condicions d'activació òptimes amb l'èster es van reproduir utilitzant l'amida **60**. Així doncs es van utilitzar 1.1 eq de MsCl i després de 2 hores a t.a. es va obtenir **68** amb un rendiment del 89% (esquema 88).



Esquema 88

4.5. Ciclacions

En aquest punt es va abordar la reacció de ciclació del nitrogen de la sulfamida sobre el carboni activat pel grup mesil. Es van provar diferents bases i dissolvents per intentar trobar unes condicions òptimes d'obtenció de l'èster ciclada **69** i l'amida ciclada (+)-**55** (esquema 89).



Esquema 89

4.5.1. Intent d'obtenció del bicicle sulfamida **69**

Les proves inicials es van realitzar a partir de l'èster mesilat **67** i un cop es trobessin les condicions òptimes es provarien amb l'amida mesilada **68**. Es van provar diferents bases i temperatures de reacció.

Amb trietilamina en toluè anhidre i en MeCN anhidre no es va aconseguir obtenir el producte esperat, recuperant en tots els casos el material de partida **67**, segons les anàlisis de $^1\text{H-RMN}$ dels crús obtinguts. Al utilitzar carbonat de cesi en toluè anhidre, es va detectar un nou producte que no corresponia al bicicle esperat **69** sinó que era l'aziridina (1*S*,3*R*,6*R*)-7-[*N*-(*tert*-butoxicarbonil)sulfamoil]-7-azabicclo[4.1.0]hepta-3-carboxilat de metil (**70** en la figura 16).

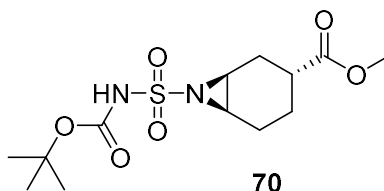


Figura 16

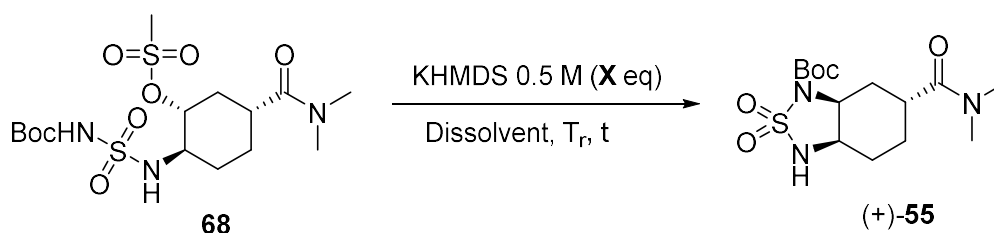
Amb una solució de LDA 2 M en THF anhidre es va observar que també s'obtenia **70** i que a més es necessitava un temps llarg de reacció per que **67** es transformés completament a **70**, segons el seguiment i l'anàlisi de $^1\text{H-RMN}$.

En canvi, en una prova amb dioxà anhidre es formà l'aziridina **70** en només 3 hores de reacció. Es va realitzar una prova també amb una solució en toluè de bis(trimetilsilil)amidur de potassi (KHDMS) 0.5 M, però en aquestes condicions es va obtenir majoritàriament una aziridina que havia perdut el grup Boc, d'acord amb l'anàlisi de ¹H-RMN del cru obtingut.

No es va aconseguir obtenir la sulfamida cíclica **69** desitjada però s'havien trobat unes bones condicions d'obtenció de l'aziridina **70**, la qual es provaria de transformar al cycle de cinc baules desitjat.

4.5.2. Obtenció de la sulfamida bicíclica (+)-55

Totes les proves de ciclació a partir de **68** es van realitzar amb la solució de KHMDS 0.5 M en toluè però es van provar diferents dissolvents, temperatures d'addició de la base (T_a), temperatures de reacció (T_r) i temps de reacció (t). Els resultats i les condicions utilitzades es resumeixen a la taula 8.



| Entrada | D | X (eq) | T_a | T_r | t (h) | Rdt. (%) |
|---------|---------------------------------|---------|--------|------------------|--------------|----------|
| 1 | THF anh. | 1.10 eq | -78 °C | 50 °C | 3 h | 0% |
| 2 | Toluè anh. | 1.10 eq | -78 °C | 50 °C + 90 °C | 2 h + 5 h | 28% |
| 3 | Toluè anh.: dioxà anh. (1:1) | 1.10 eq | -65 °C | 90 °C | 2 h | 35% |
| 4 | 2-Me-THF anh. | 1.10 eq | -78 °C | t.a. | 1 h | 0% |
| 5 | DMF anh. | 1.25 eq | -78 °C | 90 °C | 2 h | 37% |
| 6 | DMF anh. | 1.10 eq | -78 °C | 90 °C | 2 h | 48% |
| 7 | DMF anh. | 1.10 eq | -78 °C | 90 °C | 1 h | 65% |

Taula 8

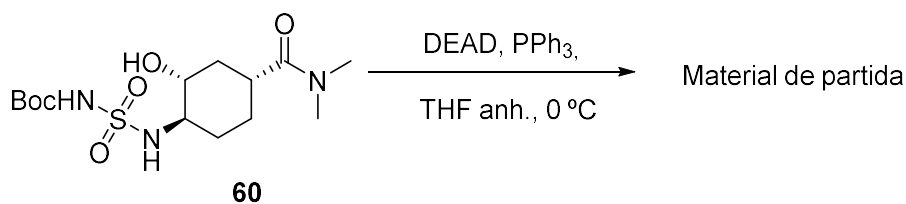
La primera prova que es va realitzar va ser en THF anhidre però després de 3 h a 50 °C no es va veure cap canvi (entrada 1). En toluè anhidre es va observar

que calia escalfar a més de 50 °C per a detectar la formació de producte (entrada 2). Tot i que en toluè s'obtenia producte, el material de partida **68** no era molt soluble. Per això es va provar una mescla de toluè : dioxà anhidres però en aquest darrer cas la mescla de reacció tampoc es dissolia completament i només es va aconseguir augmentar una mica el rendiment (entrada 3). Es va provar de ciclar en 2-Me-THF anhidre però a la hora de reacció es va aturar degut a la completa insolubilitat de **68** (entrada 4). Les darreres proves que van permetre aconseguir el producte (+)-**55** van ser en DMF anhidre on la mescla era soluble. En aquest cas es va veure que utilitzant més equivalents de base s'obtenia menys quantitat de producte. En DMF, utilitzant 1.1 eq de base i deixant la reacció 1 h a 90 °C es va obtenir el rendiment més alt (entrades 5 – 7).

Tot i trobar unes condicions de ciclació de l'amida es va decidir provar la reacció de Mitsunobu partint de l'alcohol **60** per veure si s'arribava al mateix producte i obtenir en una sola reacció el bicicle (+)-**55**.

La reacció de Mitsunobu ha estat àmpliament utilitzada per substituir alcohols amb inversió de configuració.³⁴ Així doncs es va pensar en utilitzar aquesta reacció, en aquest cas intramolecular, per a formar el bicicle (+)-**55** partint de **60**. És conegut que les reaccions de Mitsunobu sovint són transformacions que requereixen d'un excés important de reactius respecte de l'alcohol (azodicarboxilat, fosfina, nucleòfil) i de condicions de reacció estrictament anhidres a molt baixes concentracions però en el nostre cas es va utilitzar una relació equimolar de tots els reactius i una concentració baixa (0.09 M), per a adaptar-les al seu posterior escalat.

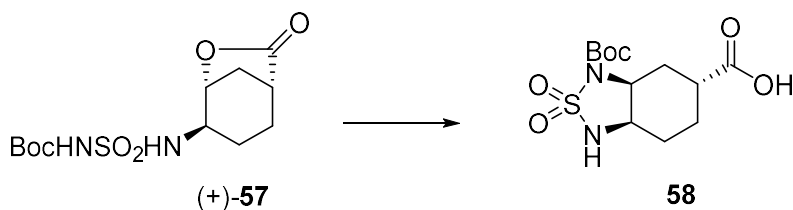
Malauradament no es va aconseguir el producte (+)-**55** sinó que en totes les proves realitzades es recuperava el material de partida intacte **60**, segons l'anàlisi de ¹H-RMN (esquema 90).



Esquema 90

4.5.3. Obertura i ciclació de la lactona (+)-57

En un intent de simplificar encara més la síntesi de la sulfamida bicíclica (+)-**55** es va pensar en obrir la lactona (+)-**57** de manera intramolecular per addició nucleòfila del nitrogen de la sulfamida sobre el carboni sp^3 veí (esquema 91).



Esquema 91

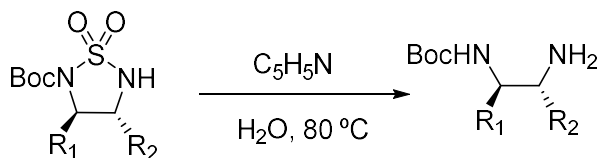
D'aquesta manera es podria formar directament el bicicle sulfamida obtenint-lo en aquest cas en forma de l'àcid **58**. Si funcionés aquesta reacció, podria ser una forma bastant directe d'arribar a (-)-**1** ja que un cop formada la lactona es transformaria a bicicle i només caldria introduir la dimetilamida i hidrolitzar la sulfamida.

Així doncs es va provar la reacció amb la solució de KHMDS 0.5 M en toluè donat que era la base amb la que s'havia aconseguit formar el bicicle amida (+)-**55**. Es va realitzar una prova en THF anhidre i després de 5 hores a 50 °C es va recuperar, d'acord amb l'anàlisi de l'espectre de ^1H -RMN, la lactona inicial (+)-**57**. També es va provar la reacció en DMF anhidra i es van provar diferents temps i temperatures de reacció però en cap cas tampoc es va identificar el producte desitjat inclús forçant massa les condicions s'obtenien unes mesclades complexes, d'acord amb les anàlisis de ^1H -RMN dels crus obtinguts.

Semblava doncs que l'èster tensionat no era tant bon grup sortint com inicialment es pensava.

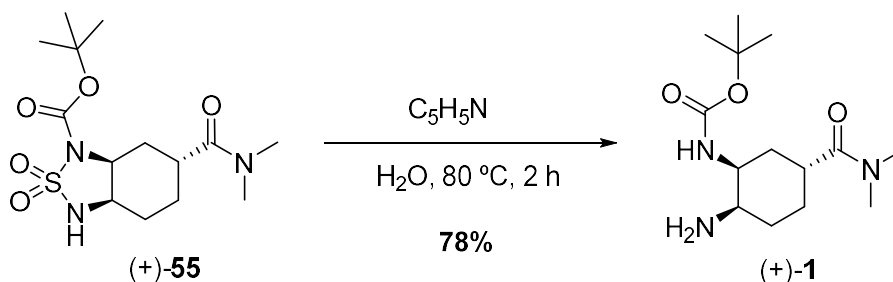
4.6. Hidròlisi de la sulfamida cíclica (+)-55

Du Bois i *col.*⁷ indiquen que per hidrolitzar les sulfamides cícliques en general, es necessiten habitualment unes condicions fortes d'àcid i temperatura alta, però, en canvi, les que contenen un grup Boc a sobre d'un dels nitrògens són més làbils. Quan aquestes últimes són escalfades en una solució aquosa de piridina, el fragment SO₂ es perd per a donar la diamina amb un grup Boc (esquema 92).



Esquema 92

Es van reproduir les condicions descrites amb el substrat (+)-55 i es va aconseguir obtenir el producte (+)-1 amb un 78% de rendiment (esquema 93).



Esquema 93

Cal destacar que com ja s'ha comentat, el producte (+)-1 corresponia ser l'enantiòmer de la molècula objectiu (-)-1.

Cal dir que durant la purificació de (+)-1 es va observar l'aparició d'una impuresa 71 que es trobava en el cru de reacció inicial (figura 17). Com que la reacció es feia en aigua i piridina, van ser necessaris arrossegaments amb toluè per tal d'eliminar-les completament. A mida que es destil·lava el toluè

s'estava afavorint la transformació de (+)-1 al subproducte **71** ja que s'anava eliminant l'aigua del medi. Aquest subproducte es formava per condensació de (+)-1 amb traces de benzaldehid presents al toluè utilitzat.

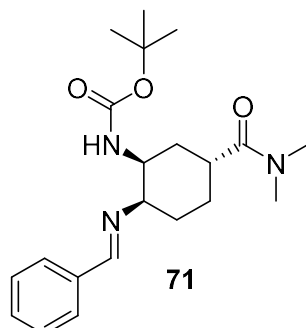
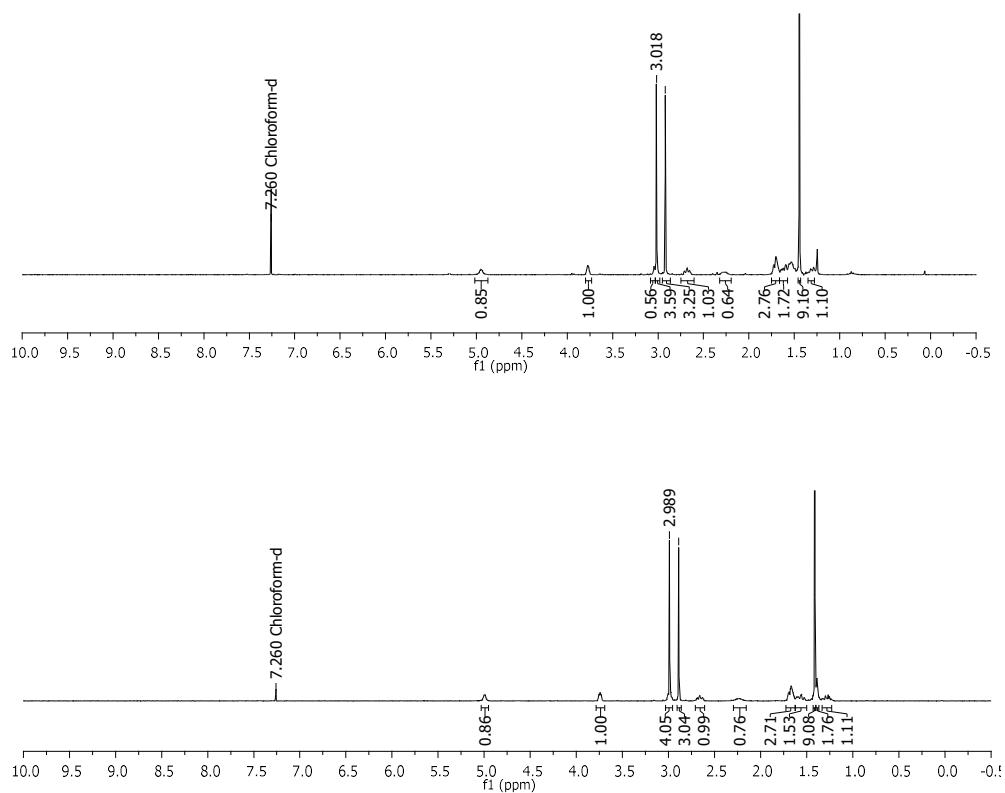


Figura 17

Un cop es va tenir (+)-1 pur, es van comparar els espectre de ^1H i ^{13}C amb els del producte comercial i objectiu (-)-1 i es va veure que eren idèntics (figura 18).

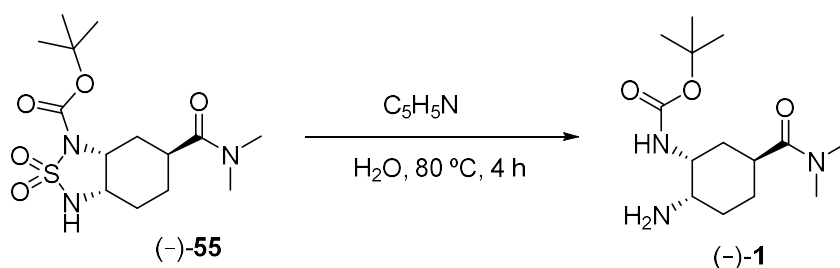


Espectre superior corresponent a (+)-1 obtingut, inferior corresponent a (-)-1 comercial.

Figura 18

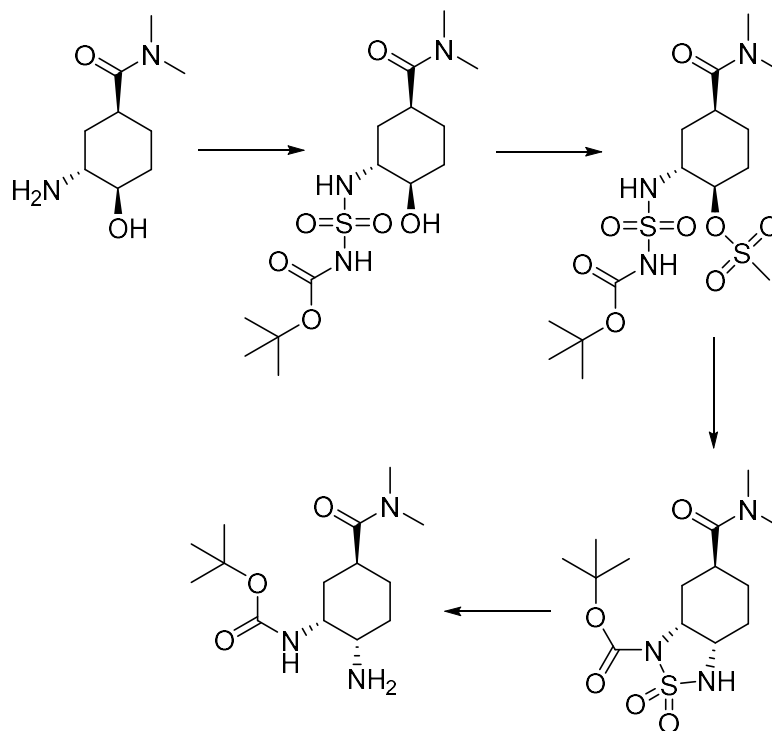
Després de fer totes les comprovacions adients es va veure que efectivament s'havia assolit l'objectiu de trobar una ruta de síntesi viable i alternativa a les ja existents per a aconseguir (-)-1. En aquest cas es va obtenir l'enantiòmer però només caldria iniciar la síntesi amb l'àcid (S)-ciclohex-3-encarboxílic per a obtenir el producte desitjat.

En aquest punt es va procedir a protegir legalment la ruta desenvolupada, però, malauradament es va trobar l'existència d'una patent³⁵ on, d'entre altres coses, reivindiquen l'enantiòmer del producte (+)-55 i la hidròlisi amb aigua i piridina en calent per a obtenir (-)-1 (esquema 94).



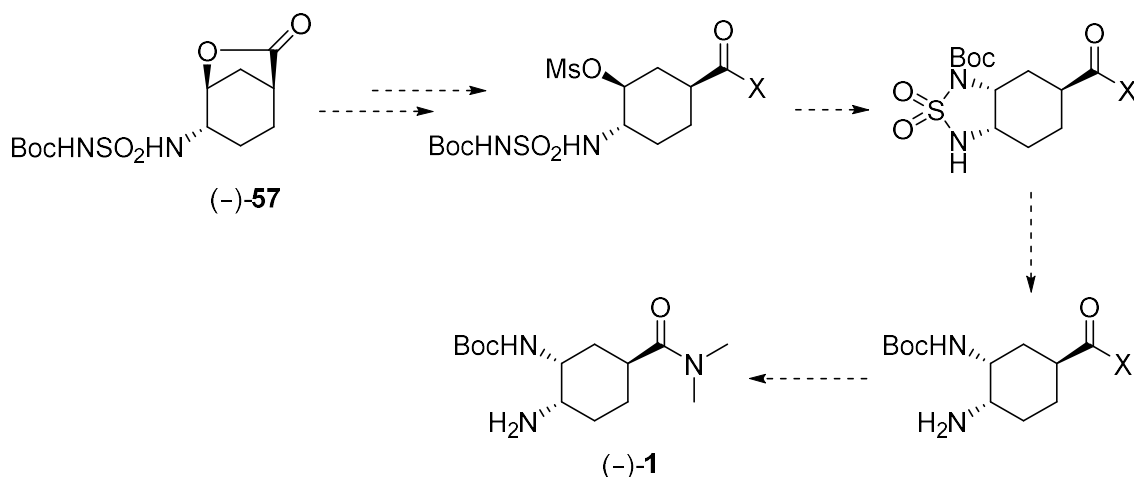
Esquema 94

En aquesta patent, la ruta no té cap similitud amb la nostra. Tots els intermedis oberts són diferents als obtinguts en aquest capítol però malauradament es convergeix en el mateix intermedi bicíclic (-)-55 que està reivindicat, fet que impedeix utilitzar la nova ruta proposada tal i com estava plantejada (esquema 95).



Esquema 95

Així doncs, calia modificar la ruta establerta per tal de no passar per l'intermedi (-)-55. Fent servir el mateix esquema sintètic, una possibilitat era accedir a un producte estructuralment relacionat amb (-)-55 que es pogués transformar en (-)-1. Inicialment es va pensar en una alternativa al grup dimetilamida de (-)-55 que un cop hidrolitzada la sulfamida es pogués convertir en (-)-1. D'aquesta manera, no passaríem per l'intermedi reivindicat (-)-55 i es podria produir industrialment sense infringir la patent. En definitiva, es volia seguir l'esquema de reaccions que s'havia desenvolupat però utilitzant algun equivalent sintètic o algun grup que després es pogués substituir en l'última etapa per la dimetilamida (esquema 96).



Esquema 96

4.7. Resum i conclusions

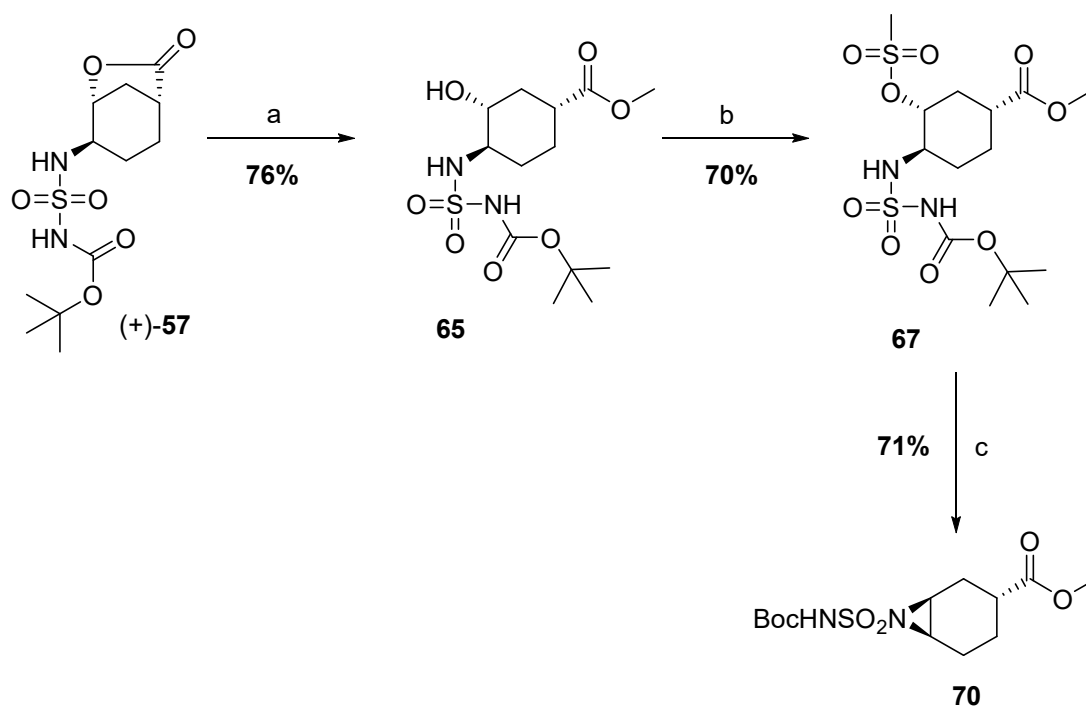
S'ha intentat reproduir la metodologia descrita per Du Bois i *col.*⁷ amb dos ciclohexens mono substituïts, un amb un grup amida i l'altre amb un àcid carboxílic. Malauradament amb l'amida no s'aconsegueix el producte esperat recuperant el material de partida, mentre que amb l'àcid tampoc s'obté el producte que s'esperava però tot i recuperar més del 50% d'àcid, es forma majoritàriament la lactona (+)-57. En les millors condicions s'ha aconseguit aïllar aquesta lactona (+)-57 mitjançant una digestió en TBME, amb un rendiment del 16%. S'ha realitzat un estudi molt ampli d'aquesta reacció però malauradament no s'ha aconseguit augmentar significativament el rendiment ni s'han pogut reproduir a EQ els resultats obtinguts en la fase inicial a la UB.

Aquesta lactona s'ha obert amb aigua bàsica per a obtenir l'hidroxiàcid (-)-64, amb MeOH en presència d'una base per a formar l'hidroxièster 65 i finalment amb dimetilamina per a obtenir l'hidroxiàmida 60. Tots tres intermedis s'han obtingut amb molt bons rendiments.

S'ha intentat derivatitzar l'hidroxiàcid (-)-64 a amida via agents d'acoblament i amb TsCl, però en cap de les proves s'ha obtingut producte amida formant-se en alguns casos la lactona de la que provenia. S'ha descartat doncs seguir l'aproximació amb el derivat àcid.

S'han trobat i optimitzat unes condicions d'activació de l'alcohol de l'hidroxièster **65** amb clorur de mesil i després s'han aplicat les mateixes condicions a l'hidroxiamida **60** obtenint els productes corresponents amb bons rendiments.

Amb aquests productes activats s'han realitzat proves de ciclació però en el cas de l'èster **67** no s'ha obtingut el bicicle sinó que s'ha obtingut l'aziridina **70**, la qual no s'ha aconseguit transformar al bicicle. S'ha descartat doncs l'aproximació via èster (esquema 97).



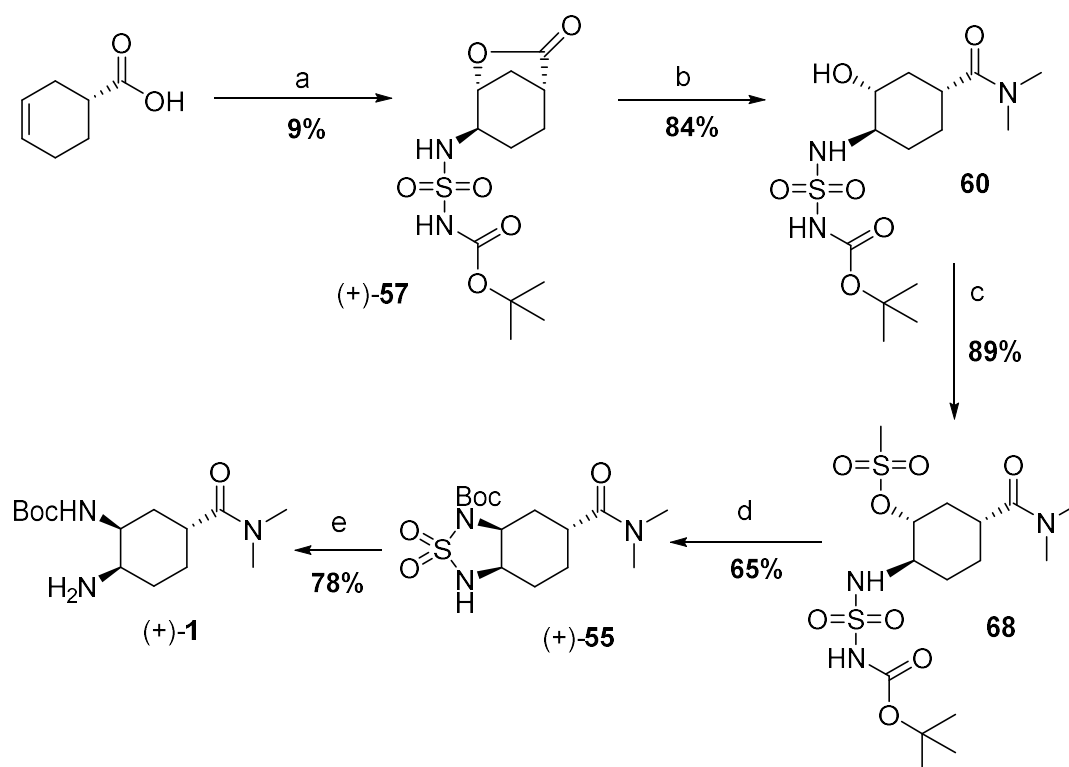
(a) 5 eq Cs₂CO₃, MeOH, t.a., 2 h; (b) 1.2 eq MsCl, 2 eq NEt₃, DMAP cat., CH₂Cl₂, t.a., 1.5 h; 3 eq Cs₂CO₃, toluè anh., 80 °C, 2 h.

Esquema 97

En el cas de l'amida mesilada **68** s'ha aconseguit obtenir el producte sulfamida cíclic esperat (+)-**55** amb bons rendiments.

També s'ha aconseguit hidrolitzar la sulfamida cíclica de (+)-**55** obtenint el producte (+)-**1**, enantiòmer del producte objectiu (–)-**1**. L'avantatge d'aquesta via amida és que tots els intermedis són sòlids i en quasi totes les reaccions s'obté un cru molt net, de manera que es pot evitar l'etapa de purificació dels intermedis.

En les millors condicions s'obté (+)-1 amb un rendiment global del 3.4% per a 5 etapes les condicions de les quals es resumeixen a l'esquema 98.



(a) i) 1.1 eq $\text{Boc}_2\text{NHSO}_2\text{NH}_2$, 1% $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$, 2.0 eq $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, toluè, t.a., 18 h; ii) 1.5 eq NEt_3 , t.a., 2 h; (b) 6 eq Me_2NH 2 M, 3.5 eq BuLi , THF anh., t.a., 3 h; (c) 1.1 eq MsCl , 5% DMAP , 1.5 eq NEt_3 , CH_2Cl_2 anh., t.a., 2 h; (d) 1.1 eq KHMDS , DMF anh., 90 °C, 1 h; (e) 1.25 eq H_2O , 12.5 eq piridina , 80 °C, 2 h.

Esquema 98

Malauradament, en les proves realitzades no s'ha pogut millorar el rendiment de la primera etapa, fet que condiona el rendiment global de la via.

Finalment, no serà possible utilitzar aquesta nova síntesi industrialment ja que existeix una patent³⁵ que reivindica, d'entre altres coses, els enantiòmers de (+)-55 i (+)-1 a més les condicions de reacció que s'han utilitzat per a la hidròlisi de la sulfamida cíclica.

Així doncs, s'intentarà trobar una manera per tal d'obtenir (-)-1 evitant infringir aquesta patent seguint una metodologia semblant a la que s'ha utilitzat en aquesta aproximació però utilitzant grups equivalents a la dimetilamida o grups que es puguin substituir fàcilment per aquesta.

CAPÍTOL 5

Via alternativa

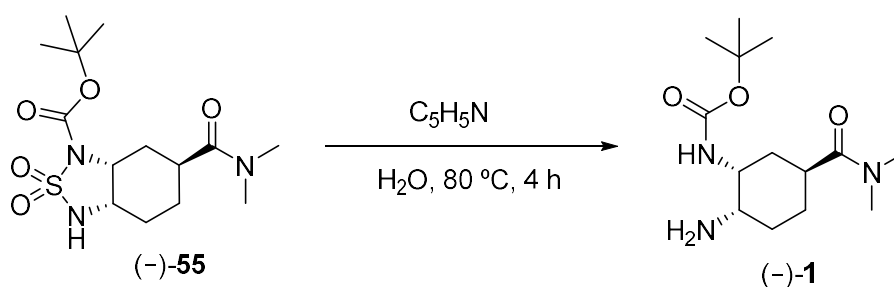
ÍNDIX

| | |
|---|-----|
| 5. VIA ALTERNATIVA..... | 105 |
| 5.1. Introducció i nova proposta sintètica | 105 |
| 5.2. Preparació de ciclohexens | 108 |
| 5.3. Aziridinació | 109 |
| 5.3.1. Intent de formar el bicicle amb l'èster de trifluoroetil 72 | 109 |
| 5.3.2. Intent de formar el bicicle amb l'èster fenílic 73 | 110 |
| 5.3.3. Intent de formar el bicicle amb el derivat 74 | 110 |
| 5.4. Obertura de la lactona | 111 |
| 5.4.1. Amb $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ | 111 |
| 5.4.2. Amb PhOH | 111 |
| 5.4.3. Amb <i>N,N</i> -dietilhidroxilamina..... | 113 |
| 5.5. Activació de l'alcohol | 115 |
| 5.6. Ciclació..... | 117 |
| 5.6.1. Intent de ciclació de l'èster de trifluoroetil 83 | 117 |
| 5.6.2. Intent de ciclació de l'èster 75 | 121 |
| 5.7. Resum i conclusions | 123 |

5. VIA ALTERNATIVA

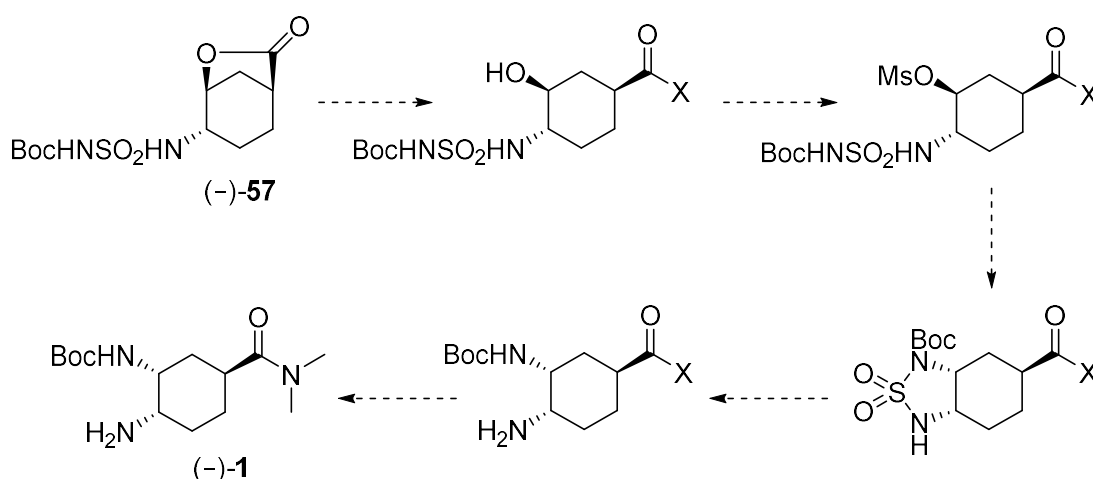
5.1. Introducció i nova proposta sintètica

Com s'ha comentat en el capítol anterior, degut a una de les reivindicacions d'una patent presentada per la companyia Daiichi Sankyo³⁵, el procés obtingut per a arribar a (-)-1 no és viable des del punt de vista de propietat intel·lectual. En aquesta patent es protegeix la sulfamida bicíclica que conté un grup dimetilamido i la corresponent hidròlisi cap a (-)-1 (esquema 99).



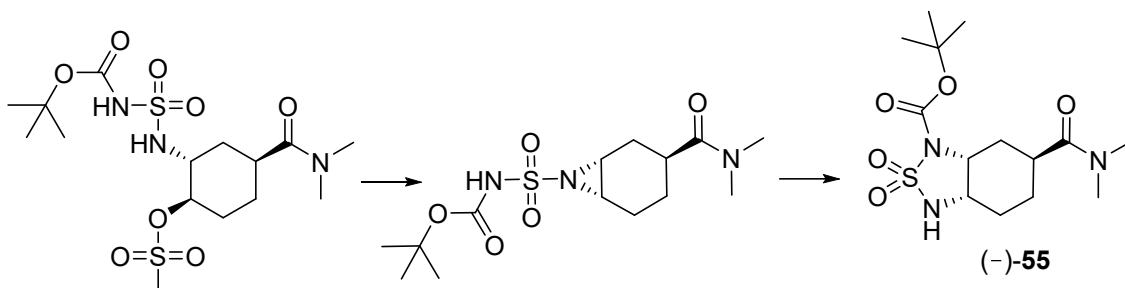
Esquema 99

Arribats a aquest punt es va decidir buscar alternatives sintètiques per a obtenir (-)-1 evitant passar per l'intermedi reivindicat. Es volia seguir la mateixa seqüència de reaccions però utilitzant un equivalent sintètic de la dimetilamida o un grup que s'hi pogués transformar amb relativa facilitat (esquema 100).



Esquema 100

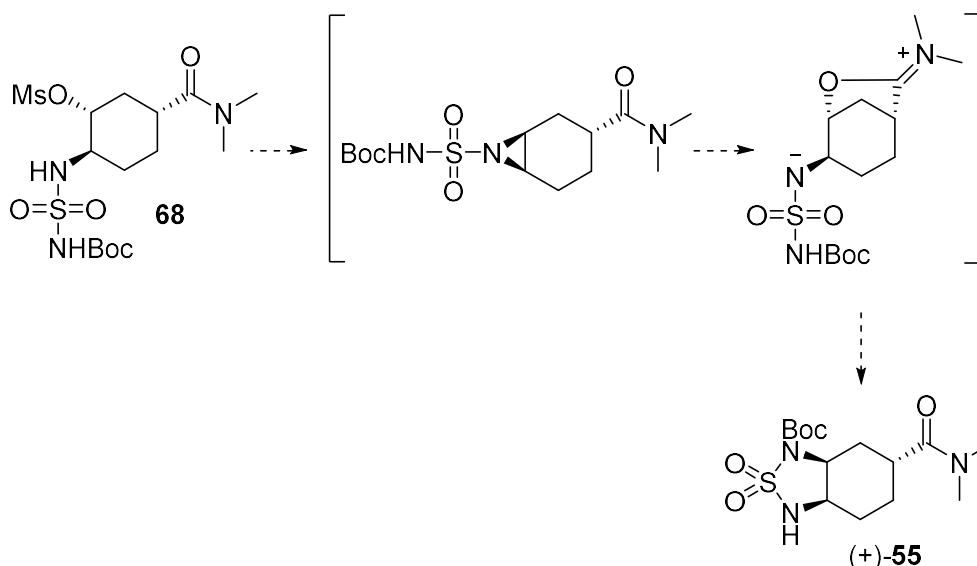
En la citada patent arribaven a la mateixa sulfamida bicíclica (+)-**55**, tot i que partien d'un regioisòmer. L'explicació que donen els autors és que la ciclació no és directa sinò que passa a través d'una aziridina que posteriorment transposa a la sulfamida desitjada (-)-**55** (esquema 101).



Esquema 101

La ciclació del mesilat **68** podria seguir un mecanisme semblant a través de l'aziridina o bé, una ciclació directa cap a l'anell de cinc baules sense passar pel de tres baules. En el cas del substrat que contenia la dimetilamida present en la molècula, mai s'havia aconseguit aïllar o veure aquest intermedi obtenint directament el producte cíclic. En canvi, en el cas en què es tenia l'èster, en la reacció de ciclació sempre s'havia aïllat aziridina tot i deixar temps llargs de reacció. A més, es van forçar condicions per veure si aquesta aziridina evolucionava cap al anell de cinc baules però no només no es va aconseguir sinó que si es forçaven massa les condicions el producte degradava.

Aleshores es va plantejar la hipòtesi de que l'amida o bé ciclava directament, o bé, si ho feia a través de l'isomerització de l'anell de tres a cinc baules, aquesta transposició estigués més afavorida per l'ajut anquimèric de l'amida. Una assistència anquimèrica que no estaria tan afavorida en el cas dels èsters (esquema 102).



Esquema 102

Basats en aquesta hipòtesi, buscàvem un substitut de l'amida que, d'una banda, evités passar per l'intermedi reivindicat, i d'altra, es pogués convertir fàcilment en la dimetilamida. Inicialment, es va pensar en realitzar la síntesi utilitzant èsters activats, com per exemple podria ser el de fenol o el de trifluoroetil, però en un intent d'afavorir l'ajut anquimèric d'isomerització es va pensar també en la *N,N*-dietilhidroxilamina. S'esperava que el nitrogen d'aquest grup es comportés com l'amida i afavorís en el trencament de l'enllaç C-N de l'aziridina (figura 19).

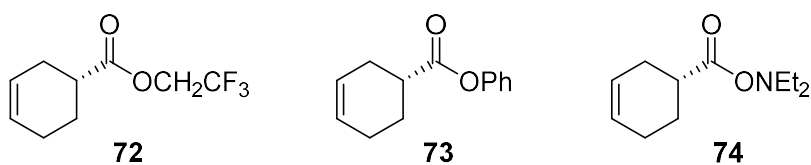
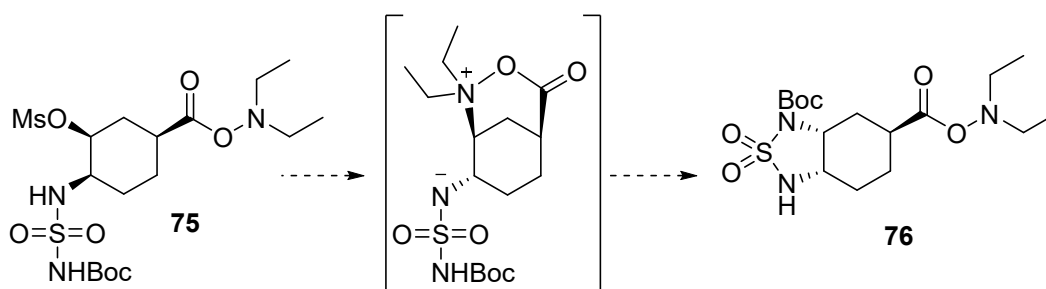


Figura 19

Com en l'aproximació anterior, primer de tot es derivatitzaria l'àcid a qualsevol dels èsters proposats i s'intentaria la reacció d'aziridinació directa amb el catalitzador de rodi, ja que era la via més directe per a intentar obtenir la sulfamida bicíclica. Si aquesta aziridinació no funcionava com havia passat amb la *N,N*-dimetil-3-ciclohexencarboxamida, s'intentaria avançar per l'altre camí a partir de l'àcid 3-ciclohexencarboxílic, obrint la lactona (+)-57 amb els

diferents alcohols i seguint amb les mateixes transformacions que s'han explicat en el capítol anterior. La transformació del derivat d'àcid a la dimetilamida es faria a l'última etapa ja que d'aquesta manera s'evitarien els intermedis finals de la patent i no es produiria cap infracció legal.

En el cas de la *N,N*-dietilhidroxilamina es volia veure si el nitrogen present podia fer, idealment, l'ajut anquimèric i arribar a formar el bicicle esperat o bé si es comportava com un èster formant l'aziridina (esquema 103).



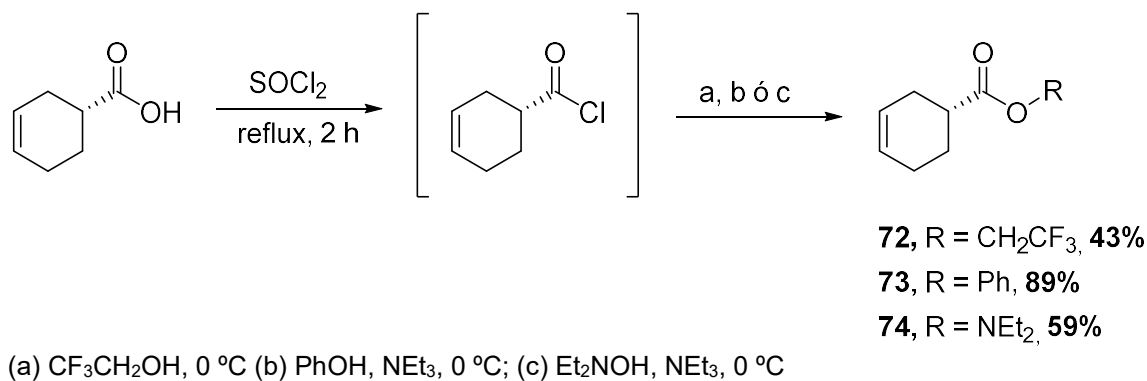
Esquema 103

En aquest últim cas, es van realitzar les proves partint de la lactona obtinguda al darrer escalat realitzat a partir de l'àcid (*S*)-ciclohex-3-encarboxílic.

5.2. Preparació de ciclohexens

El procediment per a l'obtenció dels ciclohexens de partida que es va seguir va ser l'estàndard²⁹ partint de l'àcid (*R*)-ciclohex-3-encarboxílic amb clorur de tionil per a obtenir l'intermedi clorur d'àcid i després afegir-lo sobre una solució en fred del producte al que es volia derivatitzar. Es va esterificar amb tres grups diferents: trifluoroetanol, fenol i *N,N*-dietilhidroxilamina.

En el cas del trifluoroetanol el residu es va addicionar sobre una solució d'aquest freda a un bany a 0 °C i es va obtenir (*R*)-ciclohex-3-encarboxilat de 2,2,2-trifluoroetil (**72**) amb un rendiment del 43%. Utilitzant fenol es va obtenir (*R*)-ciclohex-3-encarboxilat de fenil (**73**) amb un rendiment del 89% i amb la *N,N*-dietilhidroxilamina s'obtingué (*R*)-*O*-(ciclohex-3-encarbonil)-*N,N*-dietilhidroxilamina (**74**) amb un 59% de rendiment (esquema 104).



Esquema 104

Els èsters **72** i **74** eren més inestables que **73** i es van obtenir amb un rendiment inferior degut a que s'hidrolitzaven parcialment durant el procés de purificació per extracció o per cromatografia en columna en gel de sílice.

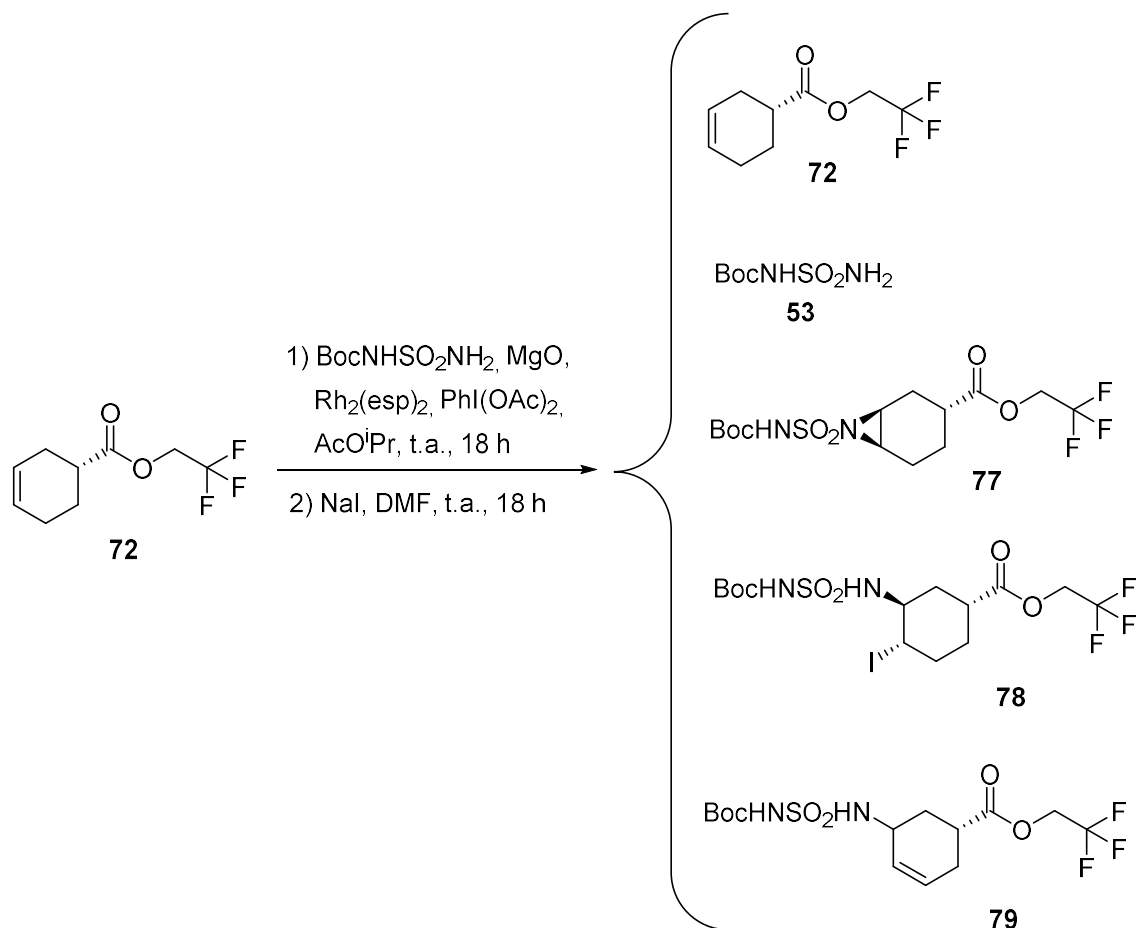
Un cop es van tenir els derivats d'àcid preparats es va procedir a provar la reacció d'aziridinació directa amb el catalitzador de rodi.

5.3. Aziridinació

5.3.1. Intent de formar el bicicle amb l'èster de trifluoroetil **72**

Aquesta reacció es va realitzar seguint la metodologia estàndard descrita en l'article de Du Bois i *col.*⁷ Es va utilitzar l'èster **72**, $\text{BocNHSO}_2\text{NH}_2$ (**53**), MgO , $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ i $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ per a formar l'aziridina i NaI en DMF per a intentar transformar-la a la sulfamida cíclica esperada.

Després de fer el tractament adequat al cru s'obtingué una mescla, segons l'anàlisi de $^1\text{H-RMN}$ i de MS, contenia l'aziridina **77**, producte d'obertura de l'aziridina amb el iode **78** i el producte d'eliminació **79**, a més a més de restes dels materials de partida **72** i **53** (esquema 105).



Esquema 105

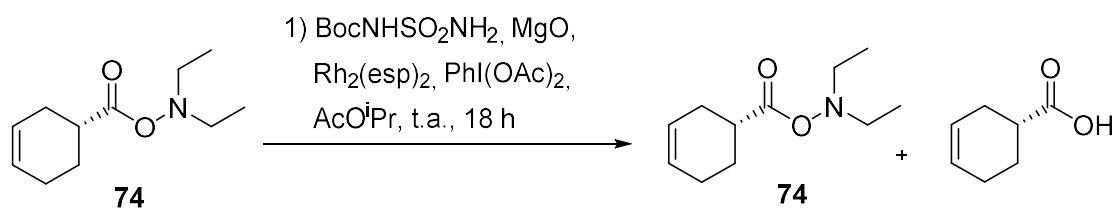
No es va detectar el producte esperat, així que es va procedir a provar aquesta reacció amb l'èster fenílic **73** tot esperant millors resultats.

5.3.2. Intent de formar el bicicle amb l'èster fenílic 73

Es va seguir el mateix procediment amb l'èster **73** però en aquest cas es recuperà molt majoritàriament material de partida. Malauradament tampoc es va detectar la formació de la sulfamida cíclica de l'èster de fenil segons l'anàlisi de ¹H-RMN.

5.3.3. Intent de formar el bicicle amb el derivat 74

Es reproduïren les condicions estàndard partint de l'hidroxilamina **74**, però en aquest cas, no es va fer cap tractament per a transformar l'aziridina. En aquest cas es recuperà part del material de partida intacte i part que s'havia hidrolitzat a àcid (*R*)-ciclohex-3-encarboxílic (esquema 106).



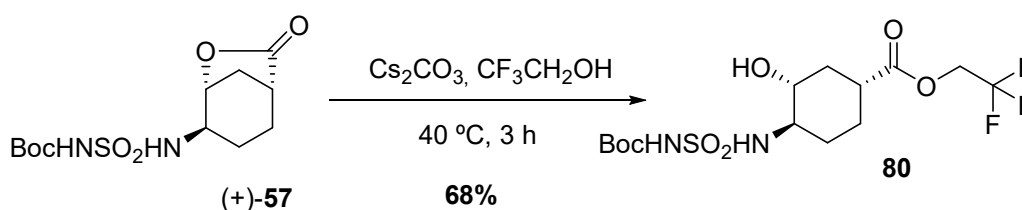
Esquema 106

Així doncs, donat que amb cap dels tres èsters s'obtingué el producte d'aziridinació i posterior transposició desitjat, es va intentar preparar els èsters desitjats mitjançant l'obertura de la lactona (+)-**57** amb els corresponents alcohols i continuar amb el mateix esquema sintètic que ens havia funcionat per a la síntesi de (-)-**1**.

5.4. Obertura de la lactona

5.4.1. Amb CF₃CH₂OH

Per tal d'obrir la lactona amb trifluoroetanol es seguí el mateix procediment que es va utilitzar per a formar l'èster metílic **65**, utilitzant Cs₂CO₃ com a base i en aquest cas el CF₃CH₂OH com a dissolvent. Es provà la reacció escalfant a reflux, a 40 °C i a t.a. Els resultats obtinguts eren semblants en els tres casos, però els millors s'obtingueren escalfant a 40 °C. En aquest darrer cas, es va obtenir el producte **80** amb un rendiment del 68% després de 3 hores de reacció a 40 °C (esquema 107).



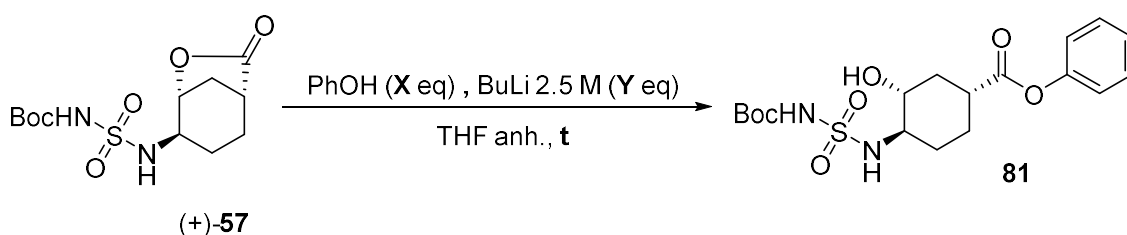
Esquema 107

5.4.2. Amb PhOH

Inicialment es van seguir les mateixes condicions que el cas anterior amb Cs₂CO₃ i PhOH però després d'estar 4 hores a 45 °C i no veure cap canvi,

segons l'anàlisi de ^1H -RMN i de CCF, es va aturar la reacció recuperant-se el material de partida **73**.

Per tal d'afavorir la reacció, es va decidir generar quantitativament l'anió fenòxid per addició en fred d'una solució de BuLi 2.5 M sobre el fenol i la solució resultant es va addicionar sobre (+)-**57**. La solució resultant s'escalfà a 45 °C durant un temps *t* (h). Totes les proves es van seguir per CCF i per ^1H -RMN. Les condicions emprades es resumeixen a la taula 9.



| Entrada | PhOH (X eq) | BuLi 2.5 M (Y eq) | t (hores) |
|---------|-------------|-------------------|-----------|
| 1 | 10 | 5 | 1 h |
| 2* | 2 + 1 + 1 | 2 + 1 + 1 | 48 h |
| 3** | 5 + 1 | 5 | 24 h |

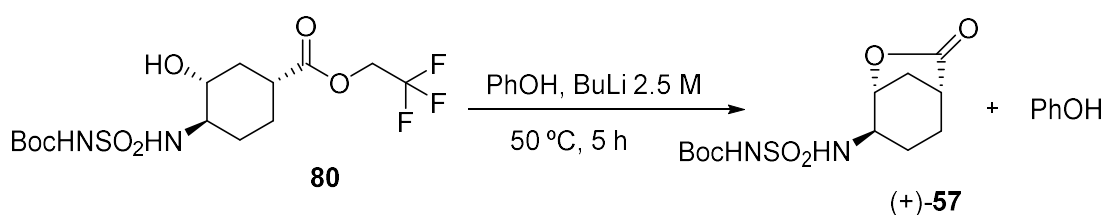
*Cada 3 h a 45 °C s'addicionà 1 eq més d'anió. **A les 3 h s'addicionà 1 eq més de fenol

Taula 9

Es va realitzar una primera prova on s'utilitzaren 5 eq de BuLi 2.5 M i un petit excés de PhOH per veure si s'observava algun canvi però després d'una hora, la reacció es va aturar recuperant el material de partida, segons l'anàlisi de l'espectre de ^1H -RMN (entrada 1). Es va realitzar una prova en la què es va generar una solució general de fenòxid de liti i s'addicionaren inicialment 2 eq d'aquest sobre (+)-**57**. S'escalfà a 45 °C i cada 3 hores se n'addicionà un més donat que no s'observava cap evolució, segons l'anàlisi de CCF. Es va anar addicionant l'anió fins a un total de 4 equivalents. Malauradament no es va veure gens de formació de producte, segons l'anàlisi de CCF i de ^1H -RMN (entrada 2). En una altra prova es van addicionar d'entrada 5 eq d'anió fenòxid i després de 4 hores a 45 °C tampoc s'observava cap canvi. Es va addicionar 1

eq més de PhOH però després de 20 hores es va aturar i es va recuperar (+)-**57** i el fenol, segons l'anàlisi de $^1\text{H-RMN}$ del cru obtingut (entrada 3).

Ja que cap dels intents d'obrir la lactona amb fenol va donar uns bons resultats es va decidir formar l'èster de fenil a partir de l'èster de trifluoroetil. Per això, es va formar el fenòxid de liti *in situ* amb una solució de BuLi 2.5 M i es va afegir sobre una solució de l'èster de trifluoroetil **80** a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Es va escalfar a $50\text{ }^\circ\text{C}$ i després de 5 h no s'havia format el producte desitjat. El material de partida **80** s'havia parcialment hidrolitzat al corresponent hidroxiàcid i, en part, també s'havia transformat a lactona (+)-**57** (esquema 108).



Esquema 108

En aquest punt es va descartar utilitzar el fenol ja que cap dels intents per a formar algun dels intermedis amb aquest grup va donar bons resultats.

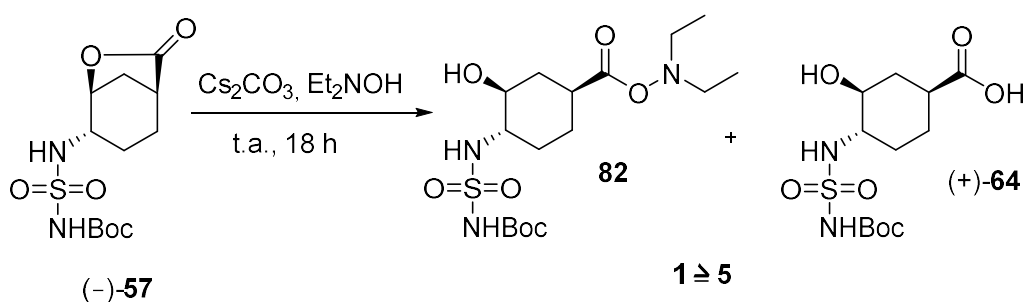
5.4.3. Amb *N,N*-dietilhidroxilamina

En aquest cas la lactona que es va utilitzar va ser la provinent del darrer escalat amb l'àcid (*S*)-ciclohex-3-encarboxílic ((-)-**57**). Per tal d'obrir-la amb la *N,N*-dietilhidroxilamina es va dur a terme una reacció sense afegir cap base externa i diverses proves utilitzant com a bases una solució de BuLi 1.6 M en hexà o bé Cs_2CO_3 .

En la prova en la que no s'afegí una base externa, es dissolgueren (-)-**57** i la *N,N*-dietilhidroxilamina en toluè i es deixà agitant a $115\text{ }^\circ\text{C}$ durant 4 hores per veure si s'observava alguna formació del producte obert. Malauradament no només no s'observà producte sinó que es va obtenir una mescla complexa on no s'identificava cap producte conegut, segons l'anàlisi de $^1\text{H-RMN}$ i de UPLC-MS del cru obtingut.

En la prova amb la solució de BuLi 1.6 M en hexà, es formà *in situ* una solució general d'anió de l'*N,N*-dietilhidroxilamina i es canul·là 1 eq d'aquest sobre una solució de (–)-**57** en THF. Després d'escalfar-se a t.a. s'addicionà cada hora 1 equivalent d'anió fins a un total de 3 equivalents. Després s'escalfà a 50 °C i es deixà agitant 3 hores. No s'aconseguí veure el producte en cap de les fraccions que es van aïllar, segons les anàlisis del cru de ¹H-RMN i de UPLC-MS, una després de fer el tractament aquós neutre on s'obtingué principalment la lactona (–)-**57** i l'altre després del tractament àcid que contenia l'hidroxiàcid (+)-**64**.

Finalment es va provar amb Cs₂CO₃ com a base. Després d'estar 18 h agitant a t.a., es va comprovar per UPLC-MS que apareixia la massa del producte esperat **82**, tot i que majoritàriament apareixia l'hidroxiàcid (+)-**64** amb una proporció de 1 ≥ 5, segons l'integració de les senyals de ¹H-RMN, a més d'algunes restes de BocNHSO₂NH₂ que s'arrossegaven de la lactona de partida (–)-**57** (esquema 109).



Esquema 109

Es van realitzar diferents proves seguint aquestes condicions i realitzant intents de purificar el producte ja fos per extracció o bé per cromatografia en columna en gel de sílice però tots ells van ser fallits. En cap dels intents es va aconseguir el producte **82** pur del tot, per columna cromatogràfica degradava i no s'obtenia cap fracció pura i per extracció s'obtenia molt poca quantitat segurament per hidròlisi del grup dietilhidroxilamino, segons les anàlisis realitzades de ¹H-RMN i de UPLC-MS.

Per comprovar aquesta inestabilitat del grup dietilhidroxilamino es va realitzar una prova fent una primera extracció amb una solució tampó de pH 7 sobre una

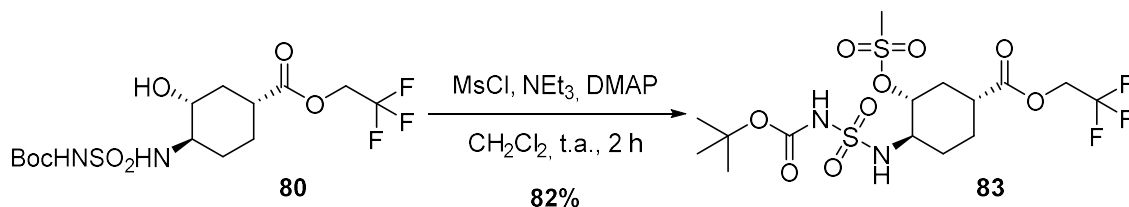
solució de l'hidroxilamina **74**. La fase aquosa resultant es va acidificar amb una solució de HCl 2 M i es va extreure. El resultat va ser que en les dues fraccions que es van obtenir s'identificava l'hidroxilamina **74** i en la provinent de l'extracció àcida també apareixia l'àcid (*R*)-ciclohex-3-encarboxílic. Això indicava clarament dues coses: que no hi havia una bona extracció del producte amb un medi neutre i a més, que part del producte s'hidrolitzava a l'extreure en medi àcid.

Finalment es va decidir seguir endavant amb el cru d'aquesta reacció d'obertura sense aïllar el producte **82** per intentar purificar en etapes posteriors si la seva estabilitat ho permetia. Així, després de 16 h agitant (-)-**57** amb Cs₂CO₃ a t.a., es va addicionar aigua sobre el cru i es va deixar que es separessin dues fases, una orgànica que contenia la Et₂NOH i una aquosa que contenia el Cs₂CO₃, **82** i (+)-**64**, segons l'anàlisi de ¹H-RMN i per UPLC-MS d'ambdues fases.

De seguida es va observar que el grup dietilhidroxilamino de **82** no era massa estable en solució, com ja s'havia comprovat, ja que durant la caracterització d'aquest producte per RMN s'observà la hidròlisi de l'èster en el temps d'espera prèvi a la realització dels espectres.

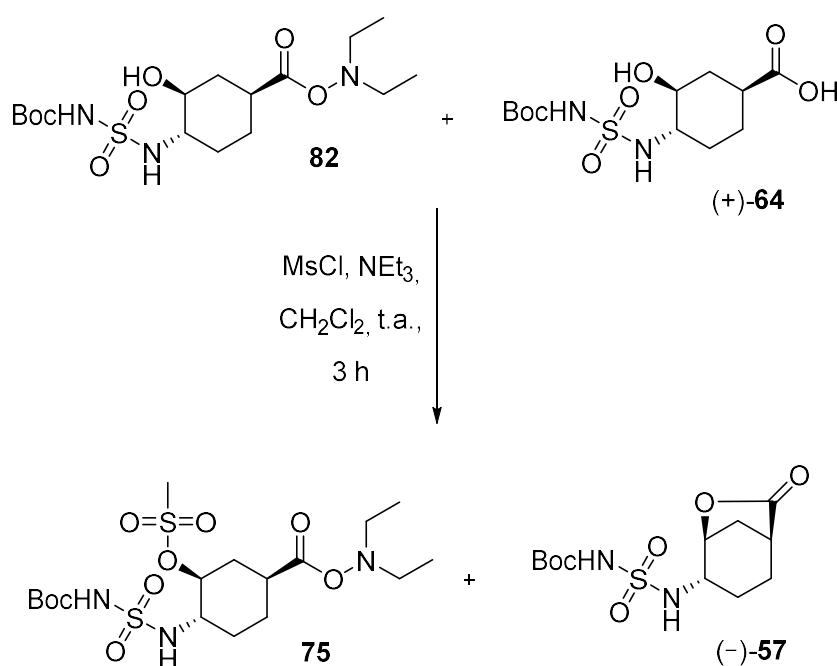
5.5. Activació de l'alcohol

En aquest cas l'activació de l'hidroxil es va realitzar seguint les condicions obtingudes en el capítol anterior amb MsCl. Per al derivat de trifluoroetil **80** s'utilitzà 1.1 eq de MsCl i s'obtingué el producte activat **83** amb un rendiment del 82% (esquema 110).



Esquema 110

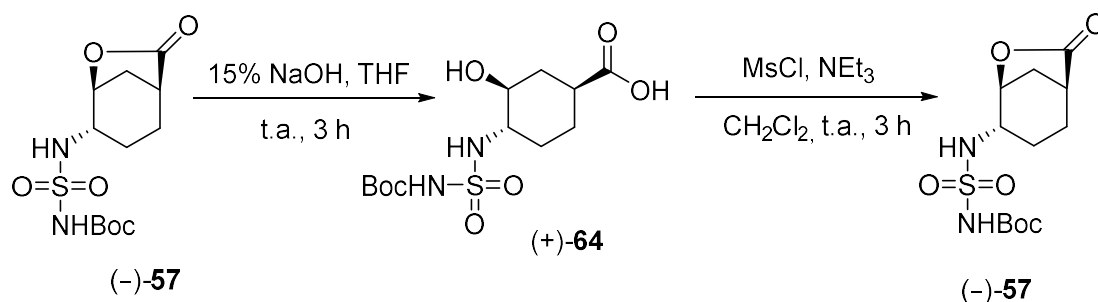
En el cas de l'èster derivat de l'hidroxiamina **82**, com ja s'ha comentat, en el cru hi havia a més de producte obert amb *N,N*-dietilhidroxiamina, l'hidroxiàcid (+)-**64** i Cs_2CO_3 que s'arrossegava de la primera etapa. Degut a la desconeixença de quina quantitat exacte hi havia de **82**, es van utilitzar 2.5 eq de MsCl respecte a la lactona (-)-**57**. Com que la reacció era heterogènia, després de 3 hores es va haver de filtrar el cru per facilitar l'aïllament. S'obtingué una mescla que contenia el mesilat desitjat **75** i la lactona (-)-**57** en una proporció 1:1.3, essent majoritària la lactona segons l'anàlisi de $^1\text{H-RMN}$ del cru de reacció (esquema 111).



Esquema 111

En el cru inicial de la reacció no apareixia la lactona (-)-**57** així que es va pensar que provenia de sotmetre l'hidroxiàcid en les condicions d'activació de l'alcohol, tal i com ja s'havia vist un indici de re-lactonització en el capítol anterior quan s'intentava transformar l'hidroxiàcid (-)-**64** a l'hidroxiàmida **60**.

Per a comprovar aquesta hipòtesi de re-lactonització, es va realitzar una petita prova hidrolitzant la lactona (-)-**57** a hidroxiàcid (+)-**64** i després sotmetent-lo a les condicions d'activació de l'alcohol amb MsCl . Efectivament es va comprovar que l'hidroxiàcid (+)-**64** es transformava a la lactona (-)-**57** en aquestes condicions (esquema 112).



Esquema 112

Tot i ser majoritari l'hidroxiàcid (+)-64 al cru inicial abans d'introduir el grup mesil, després d'aquesta reacció disminuïa la proporció de lactona (-)-57 que s'obtenia. Molt probablement, durant l'aïllament a pH 5.5-6, la lactona i l'hidroxiàcid que hagués pogut quedar sense reaccionar es quedaven a la fase aquosa i només s'extreia una petita part juntament amb el producte desitjat 75.

Tot i obtenir un cru del producte activat 75 no massa complex per $^1\text{H-RMN}$, la cromatografia en capa fina indicava una descomposició parcial en gel de sílice i per tant es va decidir no purificar aquest intermedi i seguir endavant amb tot el cru de reacció.

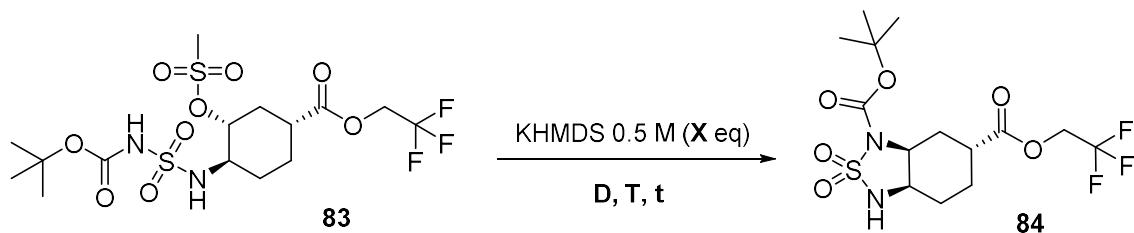
5.6. Ciclació

5.6.1. Intent de ciclació de l'èster de trifluoroetil 83

L'intent de formar el bicicle sulfamida del producte activat 83 es va realitzar de diverses maneres: sense afegir una base externa i escalfant, amb NEt_3 , amb una solució de KHMDs 0.5 M i amb Cs_2CO_3 .

En el cas de la NEt_3 totes les proves es van realitzar a 90°C i es van seguir per $^1\text{H-RMN}$. Es va realitzar una prova sense NEt_3 , amb 3 i 9 equivalents i una altre amb un excés de base. En totes les proves realitzades es va obtenir un cru complex on per l'anàlisi de $^1\text{H-RMN}$ no s'identificava el producte esperat ni el material de partida 83.

Utilitzant la solució de KHMDs 0.5 M en toluè es van realitzar també diverses proves amb diversos dissolvents i escalfant a diferents temperatures. Els resultats es resumeixen a la taula 10.



| Entrada | D | KHMDS (X eq) | T (°C) | t (hores) | Resultats* |
|---------|------------|--------------|--------|-----------|---------------------|
| 1 | DMF anh. | 0.8 | 90 °C | 2 h | Cru complex |
| 2 | DMF anh. | 1.1 | 90 °C | 2 h | Cru complex |
| 3 | Toluè anh. | 1.1 | 90 °C | 2 h | Cru complex |
| 4 | DMF anh. | 1.1 | t.a. | 2 h | 83:77 2:1 |

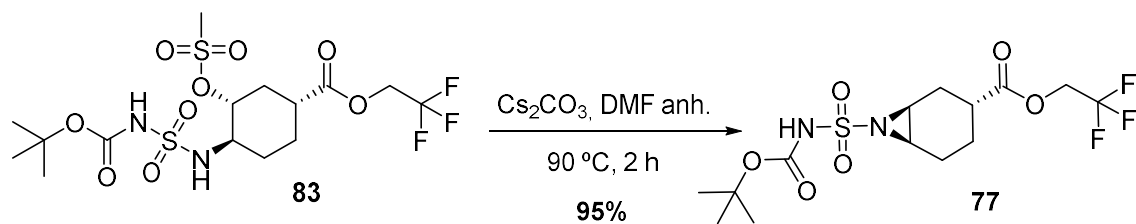
*Proporció calculada per l'anàlisi de ^1H -RMN del cru de reacció.

Taula 10

En aquest cas, escalfant a elevades temperatures i en poc temps s'observava una degradació del producte obtenint un cru complex on, per l'anàlisi de ^1H -RMN del cru, no es podia identificar ni el material de partida **83** (entrades 1 – 3). En canvi a temperatura ambient i en 2 hores eren unes condicions més suaus en les que es recuperava part del producte de partida **83** però també s'havia format una petita quantitat de l'aziridina **77** en una proporció, calculada per ^1H -RMN, de 2:1 d'aziridina (entrada 4).

Després d'aquests resultats es va decidir provar el carbonat de cesi en dos dissolvents diferents: en DMF anhidra i en $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ anhidre.

En DMF anh. a les 2 hores de reacció a 90 °C pràcticament tot el producte de partida **83** s'havia transformat en l'aziridina **77**, obtenint-se aquesta amb un 95% de rendiment (esquema 113).



Esquema 113

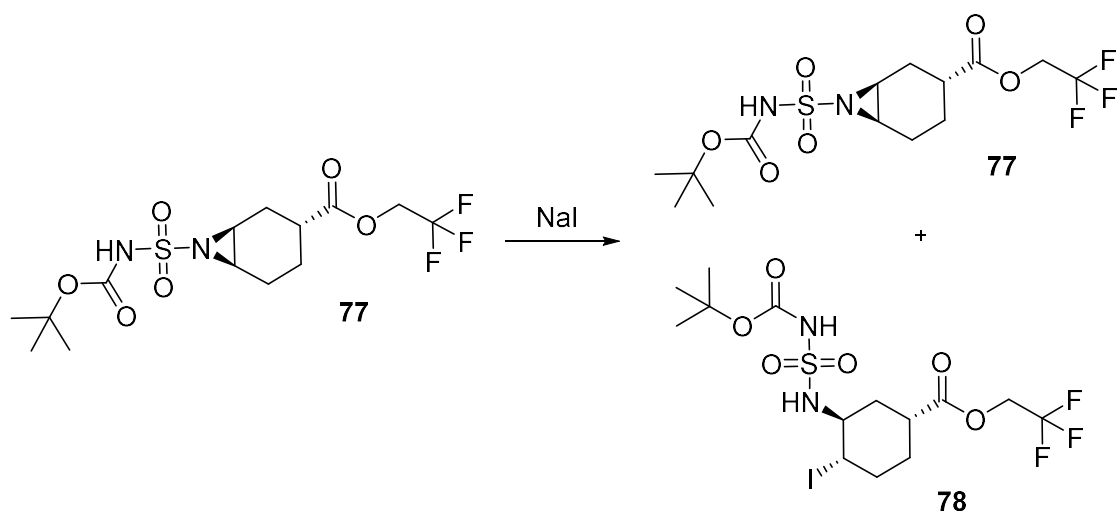
Aquestes condicions eren molt bones per obtenir l'aziridina **77**, però no es detectava gens de bicicle de cinc baules, segons l'anàlisi de $^1\text{H-RMN}$.

Utilitzant el trifluoroetanol com a dissolvent es va haver de deixar la reacció fins a 20 hores a 50 °C per arribar a obtenir un 85% molar d'aziridina **77**, però tampoc es va poder transformar al bicicle desitjat.

Totes les proves feien pensar que com en el cas de l'èster metílic **67** del capítol 4, els èsters assajats evolucionaven cap a l'aziridina però aquesta no s'aconseguia isomeritzar al cicle de cinc com es voldria.

Tot i així, es va decidir provar de formar l'aziridina **77**, aïllar-la i després intentar transformar-la al bicicle **84**.

Es va provar aquesta transformació amb NaI per veure si s'aconseguia du a terme la isomerització de l'aziridina que descriuen Du Bois i col.⁷ però enlloc d'utilitzar DMF com descriuen, es va utilitzar acetona anhidre i $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ anhidre. En ambdós casos es recuperava aziridina **77** i s'obtenia també el producte obert **78** però no s'observava gens de bicicle esperat **84**, d'acord amb les anàlisis de $^1\text{H-RMN}$ dels crús obtinguts (esquema 114).



Esquema 114

En vista d'aquests resultats, també es van decidir reproduir les condicions de la patent WO2014157653 A1, on activen l'alcohol amb MsCl i formen el bicicle en la mateixa reacció amb NEt_3 . Descriuen que després d'una hora a reflux es forma l'aziridina i deixant-la 4 hores més en aquestes condicions es forma la sulfamida cíclica de cinc baules. Es van reproduir doncs aquestes condicions partint de l'hidroxièster de trifluoroetil **80** però malauradament no s'obtingueren bons resultats, obtenint una mescla complexa on no s'identificava ni producte, ni l'aziridina **77**, segons l'anàlisi de ^1H -RMN del cru.

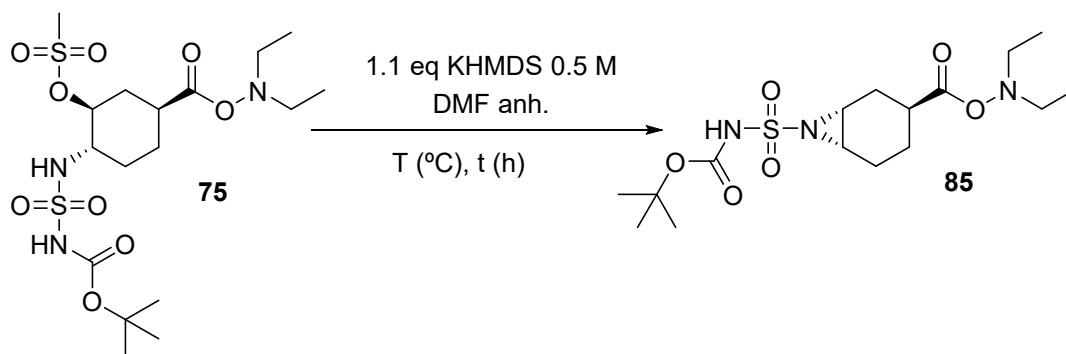
Aleshores es va pensar en formar l'aziridina seguint les condicions que s'havien trobat i que funcionaven bé amb carbonat de cesi, i intentar transformar-la sense aïllar-la amb NaI en DMF, tal i com feia Du Bois i *col.*⁷ Seguint aquestes condicions no s'obtingué el producte sinó que, d'acord amb l'anàlisi de l'espectre de ^1H -RMN del cru, es recuperà aziridina **77** i es formà una mica de lactona (+)-**57**. Aquesta lactona s'hauria format per la hidròlisi del grup trifluoroetil cap a un carboxilat que obriria l'aziridina per a obtenir la lactona.

Després de tots els intents fallits d'obtenir el bicicle de l'ester de trifluoroetil es va desestimar aquesta aproximació. Es va constatar que en el cas dels èsters no es donava la formació del bicicle, presumiblement perquè la isomerització no venia assistida per cap amida.

Finalment es va provar l'isomerització de l'èster derivat de la *N,N*-diètilhidroxilamina **75** per a comprovar si es comportava com un èster o bé s'aconseguia formar el bicicle com quan es tenia l'amida.

5.6.2. Intent de ciclació de l'èster **75**

Per a intentar ciclitzar l'èster derivat de la *N,N*-diètilhidroxilamina **75** es van seguir les mateixes condicions que s'havien utilitzat anteriorment per l'amida **68**. Aquestes condicions eren en DMF anhidra i una solució de KHMDS 0.5 M en toluè i escalfant. Es van realitzar proves a diferents temperatures, els resultats de les quals es resumeixen a la taula 11.



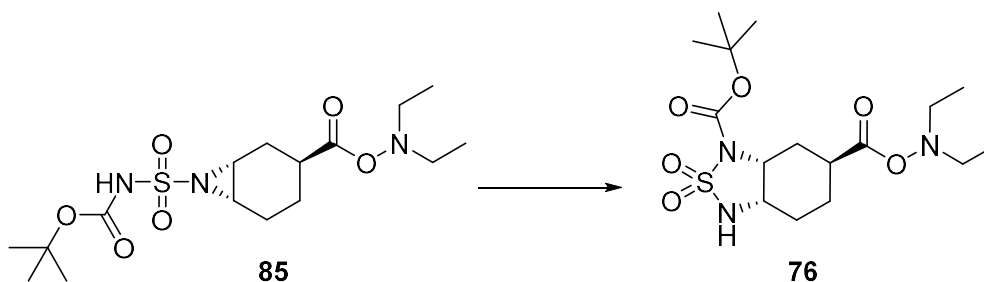
| Entrada | T (°C) | t (h) | Resultats |
|---------|--------|-------|---|
| 1 | 90 °C | 2 h | Degrada |
| 2 | t.a. | 1 h | No avança |
| 3 | 50 °C | 6 h | 46 : 35 : 19 85 : (-)-57 : 75 |
| 4 | 70 °C | 5 h | (-)-57 i sub. desc. |
| 5 | 60 °C | 6 h | Mescla 85 , (-)-57 i 75 |

Taula 11

La primera prova que es va realitzar va ser en les condicions idèntiques a les de la reacció que ens havia funcionat anteriorment amb l'amida **68**. Malauradament en aquest cas no només no s'observava producte cíclic sinó que a més hi havia degradació obtenint una mescla complexa on no s'hi podia identificar cap producte conegut, segons l'anàlisi del cru de ¹H-RMN i d'UPLC-MS (entrada 1). Sense escalfar no s'observava cap canvi i escalfant a 50 °C apareixien majoritàriament l'aziridina **85**, la lactona (-)-**57** i el material de

partida **75** (entrades 2 i 3). Es va escalfar més per veure si tot el mesilat es transformava a aziridina o bé si aquesta es transformava al bicicle però a 70 °C només s'identificava la lactona (–)-**57** amb subproductes desconeguts i a 60 °C es va aconseguir aziridina però no acabava del tot la reacció ja que quedava, d'acord amb l'anàlisi de ¹H-RMN i d'UPLC-MS del cru, material de partida **75** i també apareixien altres subproductes desconeguts (entrades 4 i 5).

En totes les proves on es formava l'aziridina **85**, se'n formava molt poca apareixent molta lactona i altres subproductes. Tot i això, es va aconseguir purificar una petita fracció per provar si es podia transformar a la sulfamida cíclica de cinc baules o bé, com en tots els casos on s'havia aïllat l'aziridina, es mantenia intacta o degradava (esquema 115).



Esquema 115

Així doncs, es van realitzar dues proves per veure si realment es podia transformar l'aziridina **85** a la sulfamida bicíclica.

Degut a que el grup dietilhidroxilamino conté l'amina i aquestes són bàsiques, es va pensar en realitzar una primera prova sense addicionar una base externa. Es va dissoldre l'aziridina **85** en DMF anhidra i es va escalfar a 90 °C. Després de 3 hores es va obtenir una mescla d'aziridina **85**, d'aquesta sense el grup Boc i altres subproductes desconeguts, segons l'anàlisi del cru per ¹H-RMN i del cru per UPLC-MS.

Per a comprovar que quan es dissolia l'aziridina **85** realment quedés un pH bàsic es va mesurar el pH de la solució en CH₂Cl₂. La sorpresa va ser que aquest era lleugerament àcid (pH 5), conseqüència de l'acidesa del NH. Per

tant es va decidir que calia afegir una base externa per a assegurar el medi bàsic en la ciclació.

L'altre prova que es va realitzar va ser seguint les condicions descrites a WO2014157653 A1, però en aquest cas partint de l'aziridina ja formada. La solució d'aziridina **85** en CH₂Cl₂ i amb NEt₃ en excés s'escalfà a reflux i després de 5 hores s'obtingué un cru complex on no hi havia el producte desitjat i on si que es veia, d'acord amb l'anàlisi de ¹H-RMN i de UPLC-MS del cru, que quedava aziridina de partida que no havia evolucionat ni degradat.

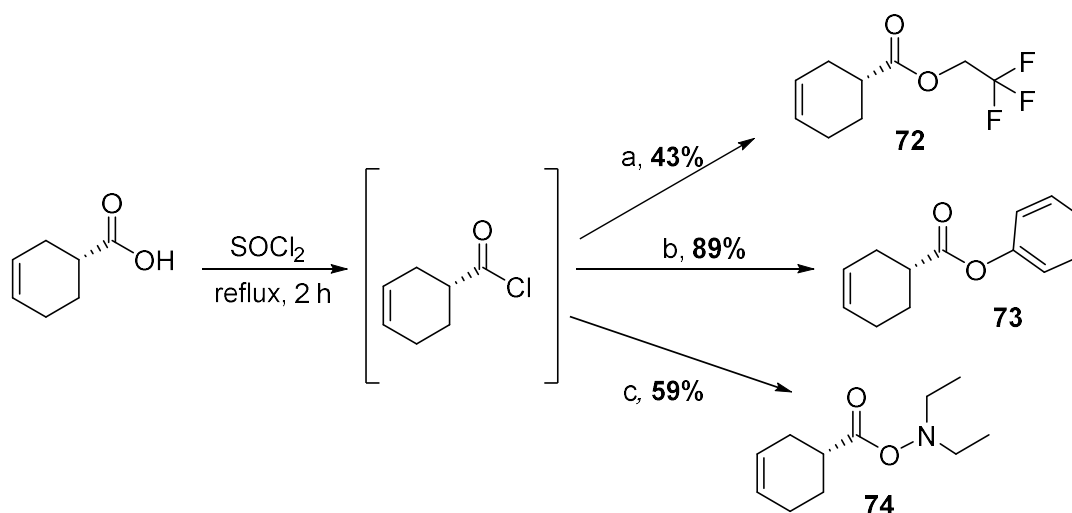
Per tant, tampoc s'ha aconseguit formar el bicicle amb el derivat dietilhidroxilamino com s'esperava. Aquest grup s'ha comportat com els èsters i ha format el que s'esperaria per a aquests, que és l'aziridina **85**. No s'ha aconseguit tampoc, com en cap dels casos en què es tenia aquest intermedi aziridina, transformar-la al bicicle desitjat.

Per falta de temps i en vista dels resultats obtinguts l'estudi es va aturar en aquest estadi. No havíem aconseguit trobar un substitut del grup dimetilamino com a alternativa a l'intermedi reivindicat a la patent.

5.7. Resum i conclusions

En aquest darrer capítol s'ha abordat l'estudi d'alternatives al grup dimetilamida per tal d'aconseguir una via innovadora per a obtenir (–)-**1** sense infringir cap patent. La idea ha estat seguir la metodologia que ha permès arribar a l'objectiu (–)-**1** en el capítol anterior però variant aquest grup per un altre que en la darrera etapa es pogués transformar en un grup dimetilamido. Els grups alternatius escollits han estat el trifluoroetòxid, el fenòxid i el grup *N,N*-dietilaminohidròxid.

S'ha començat aquest estudi derivatitzant l'àcid (*R*)-ciclohex-3-encarboxílic amb els tres grups en qüestió seguint el procediment estàndard a través del clorur d'àcid (esquema 116).



(a) $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$, 0 °C; (b) PhOH , NEt_3 , 0 °C; (c) Et_2NOH , NEt_3 , 0 °C.

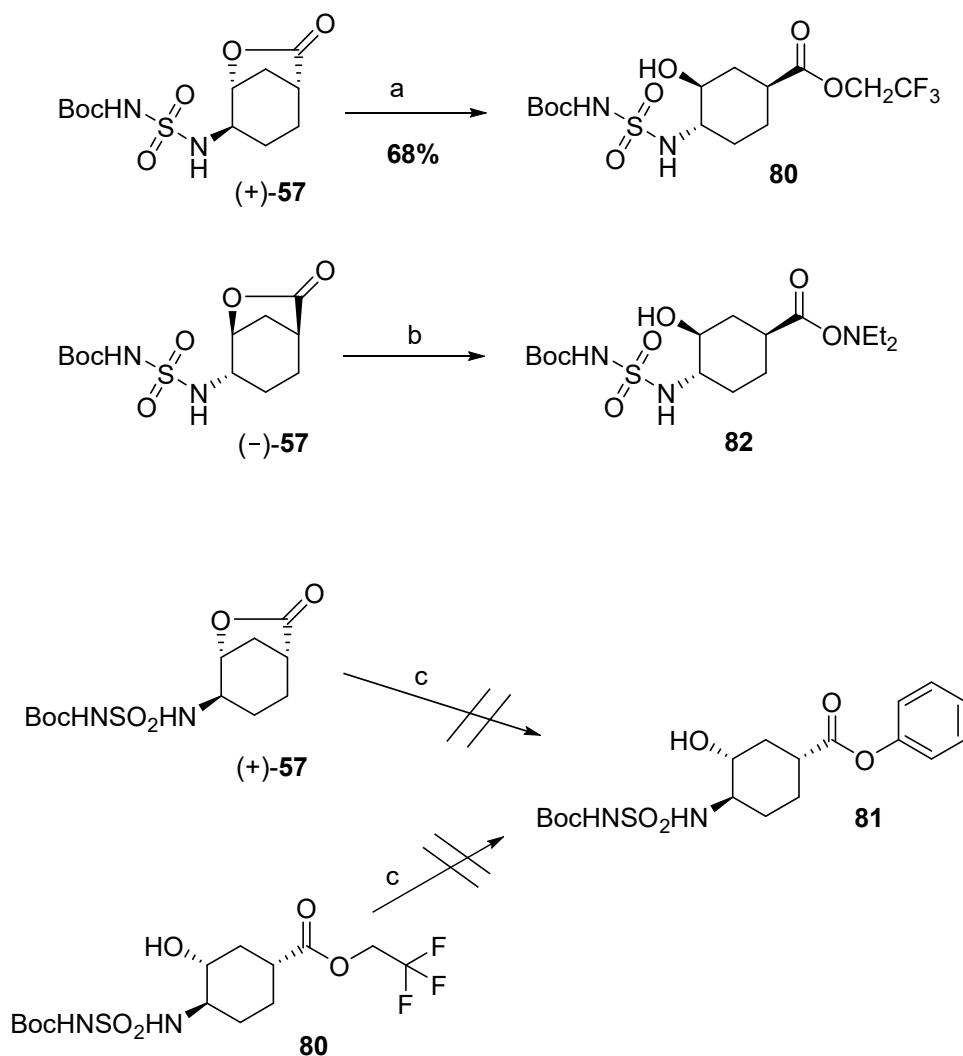
Esquema 116

Un cop s'han tingut els materials de partida sintetitzats s'ha provat la reacció d'aziridinació directe seguint la metodologia descrita per Du Bois i *col.*⁷, on a través del catalitzador de rodi, $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$, es forma el nitrè que realitzarà la inserció al doble enllaç del derivat d'àcid per a formar primer l'aziridina i amb la següent addició del NaI transformar-la a la sulfamida desitjada a través d'una isomerització.

Si funcionés aquesta reacció, com ja s'ha comentat anteriorment, seria la forma més directe d'obtenir (-)-**1**, ja que s'obtidria el bicicle de sulfamida i només caldria hidrolitzar i introduir el grup amida. Malauradament cap dels intents amb els nous materials de partida ha donat el resultat desitjat. En el cas de l'èster de trifluoroetil **72** s'ha obtingut una mescla de subproductes, alguns dels quals s'han pogut aïllar i caracteritzar, però on no s'ha format el bicicle esperat, segons l'anàlisi de $^1\text{H-RMN}$. Amb l'èster de fenil **73** s'ha recuperat més del 50% d'aquest i no s'ha observat tampoc producte bicíclic, segons l'anàlisi per $^1\text{H-RMN}$. De la reacció amb el tercer derivat **74** s'ha recuperat aquest i part que s'ha hidrolitzat a l'àcid, d'acord amb les anàlisis de $^1\text{H-RMN}$ i d'UPLC-MS del cru obtingut.

Així doncs s'ha provat la segona alternativa d'obrir la lactona amb els corresponents ROH i s'ha obtingut l'èster **80** pel trifluoroetanol amb un 64% de

rendiment i el producte obert **82** per la *N,N*-dietilhidroxilamina. No ha estat possible obtenir el producte obert **82** per al fenol partint des de la lactona (+)-**57** o des de l'èster de trifluoroetil **80** (esquema 117).



(a) Cs₂CO₃, CF₃CH₂OH, 40 °C, 2 h; (b) Cs₂CO₃, Et₂NOH, t.a., 18 h; (c) PhOH, base.

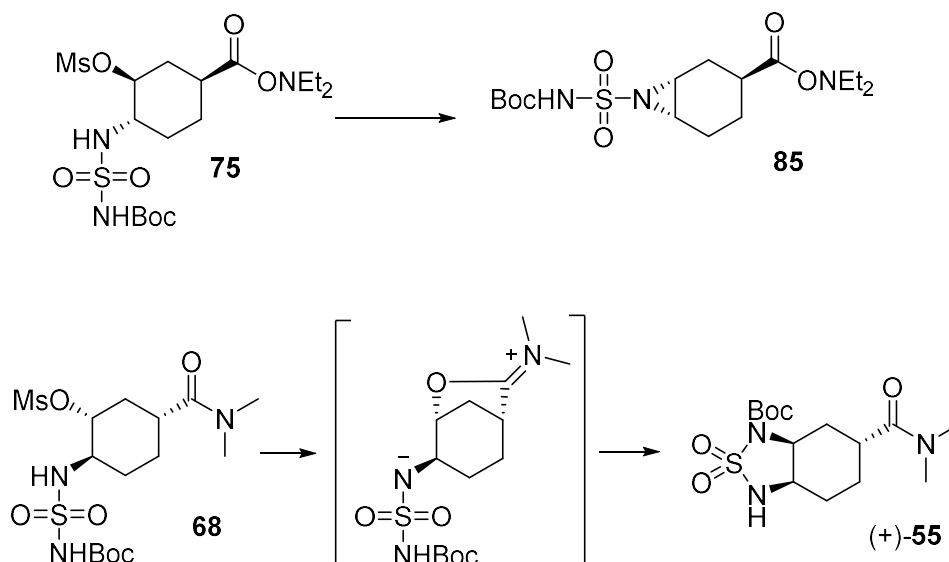
Esquema 117

S'ha activat l'hidroxil de l'èster de trifluoroetil **80** i s'ha intentat formar la sulfamida de cinc baules. Malauradament, cap dels intents ha donat el resultat esperat, obtenint o bé degradació o bé l'aziridina **77**, segons l'anàlisi de ¹H-RMN. Aquesta s'ha intentat transformar a bicicle però tampoc s'ha pogut du a terme aquesta isomerització recuperant l'aziridina **77**, un producte d'obertura de l'aziridina quan s'ha utilitzat NaI o bé una mescla complexa quan s'han reproduït les condicions de la patent WO2014157653 A1 amb MsCl i NEt₃.

En el cas del producte obert amb *N,N*-dietilhidroxilamina **82**, no s'ha pogut aïllar aquest intermedi obert ja que el grup dietilhidroxilamino és molt inestable i en tots els intents ha degradat. No obstant, s'ha continuat amb la seqüència sintètica proposada sense aïllar els productes del cru de reacció. Així, s'ha dut a terme l'activació de l'hidroxil amb MsCl obtenint el mesilat **75** impur que s'ha ciclats obtenint-se, com en el cas de l'èster de trifluoroetil i segons l'anàlisi de ¹H-RMN, l'aziridina **85**. Igualment aquesta aziridina s'ha intentat transformar cap al bicicle desitjat però en cap dels intents s'ha obtingut el producte desitjat, recuperant-se l'aziridina o la seva degradació, d'acord amb les anàlisis de ¹H-RMN i d'UPLC-MS.

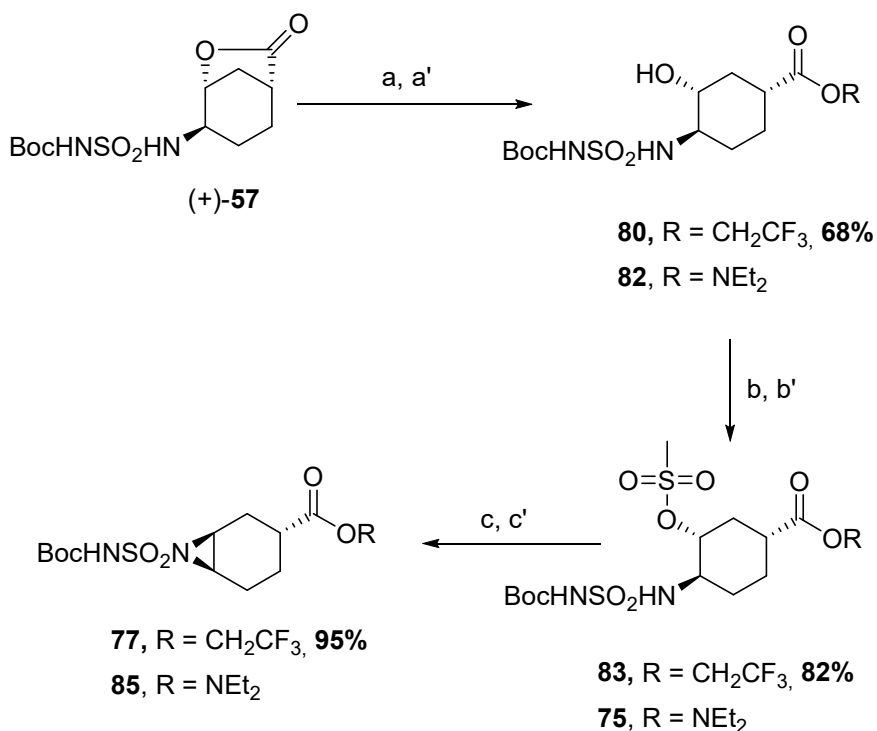
Es decideix doncs aturar aquesta aproximació dels èsters activats ja que, a més de no arribar a obtenir el producte final en cap dels casos, utilitzant la *N,N*-dietilhidroxilamina no s'han pogut aïllar bé els intermedis i la conversió en cada etapa era molt baixa. Fent un càlcul estimat per a la síntesi amb aquest derivat s'obté un rendiment d'obtenció de l'aziridina **85** a partir de (**-**)-**57** del 3% mentre que per al derivat de trifluoroetil s'obté un 53% de rendiment global per a les tres etapes.

Es confirma doncs que els èsters no són capaços de formar el bicicle de cinc baules sinó que formen l'aziridina. Es pot aïllar aquest intermedi aziridina però no es pot transformar en la sulfamida de cinc baules desitjada. Inicialment es pensava que el grup dietilhidroxilamino es podria comportar com la dimetilamida i per tant podria formar la sulfamida de cinc baules corresponent. Malauradament també s'ha comportat com un èster i per tant, tampoc s'ha aconseguit formar el bicicle (esquema 118).



Esquema 118

Un esquema general amb les condicions de síntesi realitzades per a aquesta última aproximació es pot veure a l'esquema 119. (Cal dir que tots els intermedis de la *N,N*-dietilhidroxilamina s'han obtingut a partir de l'enantiòmer de (+)-57 i per tant, per aquest cas, a l'esquema 119 estan representats els enantiòmers).



(a) Cs₂CO₃, CF₃CH₂OH, 40 °C, 2 h; (a') Cs₂CO₃, Et₂NOH, t.a., 18 h.; (b) MsCl, DMAP, NEt₃, CH₂Cl₂, t.a., 2 h; (b') MsCl, NEt₃, CH₂Cl₂, t.a., 3 h; (c) Cs₂CO₃, DMF anh., 90 °C, 2 h; (c') KHMDS 0.5 M, DMF anh., 50 – 60 °C, 6 h.

Esquema 119

RESUM I CONCLUSIONS GENERALS

RESUM I CONCLUSIONS GENERALS

En aquesta Tesi Doctoral s'han estudiat tres noves aproximacions, amb novetat i amb possibilitats de ser patentades, per tal d'obtenir una síntesi industrialitzable de (–)-1.

La primera via estudiada - capítol 2 - s'ha basat en la síntesi del carbocicle de sis baules a través d'una reacció de Diels-Alder com a etapa clau. Tot i haver aconseguit arribar a obtenir intermedis força avançats en la síntesi, no s'ha pogut obtenir el producte objectiu (–)-1 donat que no s'ha aconseguit ni hidrolitzar el grup urea ni diferenciar selectivament el sistema *cis*-diamino.

Al tercer capítol d'aquesta Tesi s'ha abordat una nova proposta de síntesi que passa a través d'una iodolactama protegida amb el grup Boc com a intermedi clau. A partir d'aquest intermedi, s'han provat quatre maneres diferents d'introduir el segon nitrogen a la molècula per tal de poder arribar a obtenir l'objectiu (–)-1. S'ha provat amb amoníac, azida, ftalimida i amb isocianat, intentant en aquest darrer cas introduir el segon nitrogen de manera intramolecular i formant sistemes tipus urea. Cap de les possibilitats estudiades ha permès aconseguir arribar a obtenir la molècula objectiu (–)-1.

Finalment, amb la tercera aproximació estudiada – quart capítol - s'ha aconseguit un procediment per a obtenir (–)-1 a través de reaccions senzilles. Malauradament, la presència d'una reivindicació en una patent impedeix poder utilitzar-la amb finalitats industrials i comercials. Tot i això, s'ha intentat seguir el mateix esquema sintètic evitant passar per l'intermedi reivindicat per tal de no infringir la patent. Per això, s'ha provat la formació de tres èsters activats diferents però cap d'ells ha permès arribar a obtenir el producte final, obtenint-se l'aziridina intermèdia corresponent. Aquesta aziridina no s'ha aconseguit isomeritzar al cicle de cinc baules en cap dels casos.

PART EXPERIMENTAL

PART EXPERIMENTAL. ÍNDEX GENERAL

| | |
|--|-----|
| INTRUMENTACIÓ, DISSOLVENTS I TÈCNiques..... | 130 |
| 1. APROXIMACIÓ SINTÈTICA VIA REACCIÓ DE DIELS-ALDER..... | 132 |
| 1.1. Síntesi del diè..... | 132 |
| 1.2. Adicions de Diels-Alder | 134 |
| 1.3. Hidrogenació del ciclohexè..... | 136 |
| 1.4. Isomerització. Obtenció de (3 <i>a</i> R,5 <i>S</i> ,7 <i>a</i> S)-1,3-bis(4-metoxifenil)- <i>N,N</i> -dimetil-2-oxooctahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazole-5-carboxamida (10)..... | 147 |
| 1.5. Desprotecció de les amines | 152 |
| 1.6. Diferenciació de les amines..... | 157 |
| 2. APROXIMACIÓ SINTÈTICA VIA IODOLACTAMITZACIÓ..... | 162 |
| 2.1. Síntesi de la iodolactama (5)..... | 162 |
| 2.2. Obtenció del derivat de Boc de 5 | 164 |
| 2.3. Obertura de 6 amb dimetilamina | 164 |
| 2.4. Introducció del segon nitrogen amb amoníac..... | 166 |
| 2.5. Introducció del segon nitrogen amb azida | 169 |
| 2.6. Introducció del segon nitrogen amb ftalimida | 177 |
| 2.7. Introducció del segon nitrogen amb isocianat | 180 |
| 3. APROXIMACIÓ SINTÈTICA VIA AZIRIDINACIÓ..... | 192 |
| 3.1. Preparació del ciclohexè | 192 |
| 3.2. Lactonització i aziridinació..... | 192 |
| 3.3. Obertura de la lactona (+)- 57 | 207 |

| | |
|--|-----|
| 3.4. Activació de l'alcohol | 211 |
| 3.5. Ciclacions | 214 |
| 3.6. Obertura i ciclació de (+)- 57 | 219 |
| 3.7. Hidròlisi de la sulfamida cíclica de (+)- 55 | 220 |
| 4. VIA ALTERNATIVA | 222 |
| 4.1. Preparació de ciclohexens | 222 |
| 4.2. Aziridinació | 224 |
| 4.3. Obertura de la lactona | 227 |
| 4.4. Activació de l'alcohol | 232 |
| 4.5. Ciclació | 234 |

*INSTRUMENTACIÓ, DISSOLVENTS I
TÈCNIQUES*

INSTRUMENTACIÓ, DISSOLVENTS I TÈCNIQUES

Els dissolvents utilitzats en les reaccions han estat purificats i assecats segons les tècniques convencionals, mentre que els dissolvents emprats en les cromatografies en columna i altres mètodes de purificació s'han utilitzat sense cap tractament addicional excepte el clorur de metilè que ha estat destil·lat.

Les cromatografies en capa fina (**CCF**) s'han realitzat sobre plaques analítiques de gel de sílice (F₂₅₄ Merck) amb un gruix de 0.25 mm. L'eluent emprat s'indica entre parèntesi en cadascun dels casos i els valors de **R_f** descrits són aproximats. Els reveladors usats foren la llum **UV** (254 nm) i solucions d'àcid fosfomolibdic, *p*-anisaldehid i permanganat potàssic.

Les rotacions específiques (**[α]_D**) foren determinades a temperatura ambient amb un polarímetre Perkin-Elmer 241 MC emprant la longitud d'ona corresponent a la línia D del sodi (589 nm). La concentració i el dissolvent emprats s'indiquen entre parèntesi.

Els espectres de **IR** foren enregistrats amb un espectrofotòmetre Jasco FT/IR 4200 o Nicolet 510 FT-IR. En la caracterització de compostos només s'indiquen les absorcions més significatives en cm⁻¹.

Els espectres de **RMN** de ¹H (400 MHz) i de ¹³C (101 MHz) foren enregistrats en un aparell Mercury 400 tant a les instal·lacions de la UB com a Esteve Química. Es va utilitzar com a dissolvent el CDCl₃, CD₃OD i (CD₃)₂CO, i com a referència, tetrametilsilà (TMS). Les constants d'acoblament (*J*) es donen en Hz, els desplaçaments en (ppm), i les multiplicitats de les senyals s'indiquen amb les següents abreviatures: s (singlet), d (doblet), t (triplet), q (quadruplet), quint (quintuplet), sex (sextuplet), m (multiplet), sa (singlet ample). Els sistemes més complexes es descriuen com a combinació de les abreviatures indicades: dd (doblet de doblats), dt (doblet de triplets), etc. Per a confirmar les assignacions i les estereoquímiques, en alguns casos s'han realitzat experiments bidimensionals (COSY, NOESY, HSQC i HMBC).

Les cromatografies en columna sobre gel de sílice foren realitzades a baixa pressió (**flash**) amb gel de sílice de 0.040-0.063 mm de grandària de partícula (*Merck*). L'eluent emprat s'indica en cada cas.

Els punts de fusió (**P_f**) foren realitzats amb un aparell Gallenkamp.

Els espectres de masses de baixa i alta resolució (**ESI**) foren realitzats en un aparell Agilent LC/MSD-TOF, en els Centres Científics i Tecnològics de la Universitat de Barcelona (CCiT-UB). Els espectres de masses realitzats a EQ, pel seguiment de les reaccions, s'han realitzat amb un equip Acquity Ultra Performance LC (**UPLC-MS**) seguint un mètode en MeCN i una fase mòbil aquosa amb un 0.05% d'àcid fòrmic. La columna emprada és una Waters Acquity UPLC BEH C18 amb una mida de partícula de 1.7 µm i una mida de porus de 130 Å.

Les proves addicionals d'hidrogenació realitzades a l'Institut Català d'Investigació Química (ICIQ) es van realitzar a dos reactors SPR16 *Slurry Phase Reactor* (Amtech GmbH), un de 1a generació i l'altre de 2a generació. Aquests reactors tenen 16 posicions per a dur a terme la reacció i cada un amb presa de mostra independent. Les condicions per a cada posició poden ser les mateixes o ser completament diferents.

CAPÍTOL 1

Aproximació sintètica via reacció de Diels-Alder

ÍNDIX

| | |
|--|-----|
| 1. APROXIMACIÓ SINTÈTICA VIA REACCIÓ DE DIELS-ALDER | 132 |
| 1.1. Síntesi del diè..... | 132 |
| 1.1.1. Obtenció de l'(E)-3-[(4-metoxifenil)imino]buta-2-ona (3)..... | 132 |
| 1.1.2. Obtenció de l'1,3-bis(4-metoxifenil)-4,5-dimetilenimidazolidin-2-ona (2)..... | 133 |
| 1.1.3. Intent d'obtenció d'un diè asimètric: 1-(4-metoxifenil)-4,5-dimetilen-3-tosilimidazolin-2-ona | 133 |
| 1.2. Adicions de Diels-Alder | 134 |
| 1.2.1. Obtenció de la 1,3-bis(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-2-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-benzo[d]imidazole-5-carboxamida (7) | 134 |
| 1.2.2. Obtenció de l'àcid 1,3-bis(4-metoxifenil)-2-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-benzo[d]imidazole-5-carboxílic (8) | 135 |
| 1.2.3. Obtenció del 1,3-bis(4-metoxifenil)-2-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-benzo[d]imidazole-5-carboxilat d'etil (15)..... | 136 |
| 1.3. Hidrogenació del ciclohexè..... | 136 |
| 1.3.1. Proves amb catalitzadors heterogenis | 136 |
| 1.3.1.1. PtO ₂ | 136 |
| 1.3.1.2. Pd/C | 138 |
| 1.3.1.3. Pt/C | 139 |
| 1.3.2. Proves amb catalitzadors homogenis | 140 |
| 1.3.2.1. Catalitzadors de rodi | 140 |

| | |
|--|-----|
| 1.3.2.1.1. Clorotris(trifenilfosfina)rodi(I) (Catalitzador de Wilkinson) | 140 |
| 1.3.2.1.2. Tetrafluoroborat de (biciclo[2.2.1]hepta-2,5-diè)[1,4-bis(difenilfosfino)butà]rodi(I) | 141 |
| 1.3.2.2. Catalitzadors d'iridi | 142 |
| 1.3.2.2.1. Hexafluorofosfat de (1,5-ciclooctadiè)(piridina) (triciclohexilfosfina)iridi(I) (catalitzador de Crabtree)... .. | 142 |
| 1.3.2.2.2. Diclorur de bis(1,5-ciclooctadiè)diiridi(I), [Ir(cod)Cl] ₂ | 143 |
| 1.3.3. Proves addicionals..... | 146 |
| 1.4. Isomerització: obtenció de (3 <i>a</i> RS,5 <i>SR</i> ,7 <i>a</i> SR)-1,3-bis(4-metoxifenil)- <i>N,N</i> -dimetil-2-oxooctahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazole-5-carboxamida (10) | 147 |
| 1.4.1. Protonació cinètica..... | 147 |
| 1.4.2. Protonació termodinàmica | 148 |
| 1.4.2.1. Formació de l'enolat amb DBU..... | 148 |
| 1.4.2.2. Formació de l'enolat amb ^t BuONa/ ^t BuOH | 149 |
| 1.4.2.3. Formació de l'enolat amb ^t BuOK/THF | 149 |
| 1.4.2.4. Formació de l'enolat amb ^t BuOK/Toluè | 150 |
| 1.5. Desprotecció de les amines | 152 |
| 1.5.1. Trencament oxidatiu dels grups PMP | 152 |
| 1.5.1.1. Intent amb AgNO ₃ / (NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ | 152 |
| 1.5.1.2. Amb nitrat de ceri i amoni (CAN)..... | 152 |
| 1.5.2. Hidròlisi de la urea | 153 |

| | |
|--|-----|
| 1.5.2.1. Condicions àcides | 153 |
| 1.5.2.2. Condicions bàsiques | 155 |
| 1.5.2.3. Reactiu de Grignard | 157 |
| 1.6. Diferenciació de les amines..... | 157 |
| 1.6.1. Obtenció del sistema diamino desprotegit de (-)- 1 | 157 |
| 1.6.1.1. Alliberament de la base de la sal oxàlica de (-)- 1 | 157 |
| 1.6.1.2. Hidròlisi del grup <i>tert</i> -butoxicarbonil de (-)- 1 | 158 |
| 1.6.2. Formació de la urea amb trifosgè | 158 |
| 1.6.2.1. A partir de (-)- 1 | 158 |
| 1.6.2.2. A partir de la sal 18 | 159 |
| 1.6.3. Intent de monoprotecció amb <i>tert</i> -butoxicarbonil | 160 |
| 1.6.3.1. A partir de la urea 16 | 160 |
| 1.6.3.2. A partir de la sal 18 | 160 |

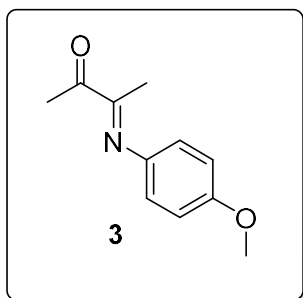
1. APROXIMACIÓ SINTÈTICA VIA REACCIÓ DE DIELS-ALDER

1.1. Síntesi del diè

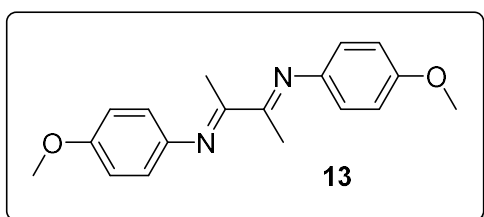
1.1.1. Obtenció de (E)-3-[(4-metoxifenil)imino]buta-2-ona (3)

Sobre una solució de *p*-anisidina (1.000 g, 8.12 mmol) en toluè anhidre (10 mL) i tamís molecular a temperatura ambient i sota atmosfera de N₂, s'addicionà gota a gota 2,3-butandiona (1.43 mL, 16.24 mmol). La solució groga resultant s'agità a temperatura ambient durant 6 h.

A continuació es filtrà el tamís molecular i es rentà amb CH₂Cl₂ (10 mL). S'evaporà el cru a sequedat i es purificà per cromatografia en columna en gel de sílice desactivada (CH₂Cl₂:AcOEt 95:5) amb què s'obtingueren 1,003 g de **3** (81%).



3. Sòlid groc intens. **Pf** (°C): 34 – 35. **Rf** (hexà:AcOEt 50:50) = 0.74. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 6.95 – 6.90 (2H, m, ArH), 6.82 – 6.77 (2H, m, ArH), 3.82 (3H, s, OCH₃), 2.51 (3H, s, CH₃CO), 2.01 (3H, s, N=CCH₃). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 200.8, 165.5, 157.4, 142.4, 121.3, 120.7, 55.6, 24.7, 14.1.

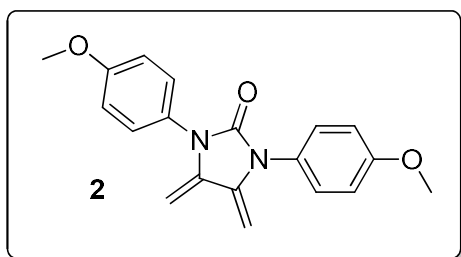


13. Sòlid groc. **Pf** (°C): 177 – 180. **Rf** (hexà:AcOEt 50:50) = 0.70. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 6.92 (4H, d, *J* = 8.6 Hz, ArH), 6.77 (4H, d, *J* = 8.6 Hz, ArH), 3.82 (6H, s, 2 x OCH₃), 2.18 (6H, s, 2 x N=CCH₃). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 168.4, 156.4, 144.0, 120.5, 114.2, 55.4, 15.4.

1.1.2. Obtenció de l'1,3-bis(4-metoxifenil)-4,5-dimetilenimidazolidin-2-ona
(2)

Sobre una suspensió de **3** (4.850 g, 25.36 mmol) i Li₂CO₃ (18.74 g, 253.6 mmol) en toluè anhidre (243 mL) a temperatura ambient, sota atmosfera de N₂ i protegit de la llum, s'afegí gota a gota NEt₃ anhidra (15.61 mL, 114.1 mmol). La mescla resultant s'agità a la foscor durant 1.5 h. A continuació s'addicionà isocianat de *p*-metoxifenil (16.42 mL, 126.8 mmol) i la mescla resultant s'agità a t.a. a la foscor durant 22 h.

Es filtrà el cru de reacció i el residu sòlid es rentà amb CH₂Cl₂ (20 mL). Els filtrats s'ajuntaren i els volàtils s'evaporaren a sequedat. El cru resultant es purificà per cromatografia en columna en gel de sílice desactivada (CH₂Cl₂:AcOEt de 95:5 a 80:20) amb què s'obtingueren 2.817 g de **2** (35%).



2. Sòlid ataronjat. **Pf (°C):** 160 – 161. **Rf** (Hexà:AcOEt 50:50) = 0.55. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 – 7.27 (4H, m, ArH), 7.01 – 6.97 (4H, m, ArH), 4.77 (2H, d, *J* = 2.2 Hz, C=CH₂), 4.26 (2H, d, *J* = 2.2 Hz, C=CH₂), 3.84 (6H, s, 2 × ArOCH₃). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 159.2, 154.1, 141.1, 129.1, 127.1, 114.9, 82.7, 55.6.

1.1.3. Intent d'obtenció d'un diè asimètric: 1-(4-metoxifenil)-4,5-dimetilen-3-tosilimidazolin-2-ona

Sobre una suspensió de **3** (0.150 g, 0.78 mmol) i Li₂CO₃ (0.58 g, 7.84 mmol) en toluè anhidre (7.5 mL) a temperatura ambient, sota atmosfera de N₂ i protegit de la llum, s'afegí gota a gota NEt₃ anhidra (0.49 mL, 3.53 mmol). La mescla resultant s'agità a la foscor durant 1.5 h. A continuació s'addicionà isocianat de *p*-toluensulfonil (0.60 mL, 3.92 mmol) i la mescla resultant s'agità a t.a. a la foscor durant 27 h.

Es filtrà el cru de reacció i el residu sòlid es rentà amb CH_2Cl_2 (10 mL). Els filtrats s'ajuntaren i els volàtils s'evaporaren a sequedat amb què s'obtingueren 1.535 g d'una mescla que, segons l'anàlisi de l'espectre de ^1H -RMN, era molt complexa.

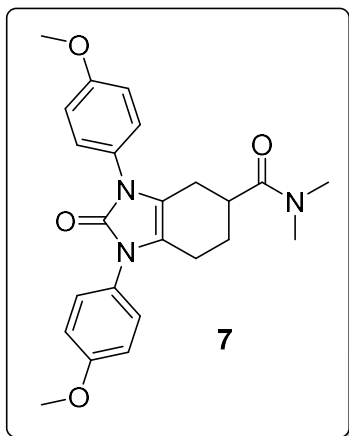
1.2. Addicions de Diels-Alder

1.2.1. Obtenció de 1,3-bis(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-2-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-benzo[d]imidazole-5-carboxamida (7)

Sobre una solució de **2** (2.000 g, 6.20 mmol) i clorur d'acrilòil (2.52 mL, 31.02 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (100 mL) sota atmosfera de N_2 i refredada a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ s'addicionà gota a gota una solució 1.8 M de EtAlCl_2 en toluè (0.34 mL, 0.62 mmol). Es deixà agitant la solució resultant a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ durant 3 hores.

S'addicionà sobre el cru de reacció una solució de Me_2NH 2 M en THF (50 mL), es deixà escalfar a temperatura ambient i es concentrà a sequedat.

Es cristal·litzà el cru en MeOH (70 mL) amb què s'obtingueren 1.200 g de **7** (46%).



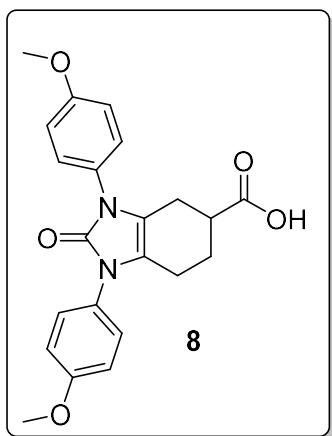
7. Sòlid blanc. **Rf** (CH_2Cl_2 :AcOEt 50:50) = 0.30. **IR** (ATR): 2923, 1679, 1631 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (4H, d, $J = 8.7$ Hz, ArH), 6.94 (4H, m, ArH), 3.82 (3H, s, OCH_3), 3.81 (3H, s, OCH_3), 3.05 (3H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_a(\text{CH}_3)_b$), 3.02 – 2.96 (1H, m, $\text{CHCON}(\text{CH}_3)_2$), 2.95 (3H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_a(\text{CH}_3)_b$), 2.80 (1H, m, $\text{NCCH}_a\text{H}_b\text{CH}$), 2.50 – 2.33 (2H, m, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{C}=\text{CCH}_a\text{H}_b\text{CH}_2$), 2.27 (1H, dd, $J = 15.9, 4.7$ Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{C}=\text{CCH}_a\text{H}_b\text{CH}_2$), 2.05 – 1.89

(2H, m, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{C}=\text{CCH}_a\text{H}_b\text{CH}_2$). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 174.3, 157.7, 156.3, 130.8, 126.9, 123.5, 114.3, 55.2, 54.1, 37.1, 36.1, 35.6, 29.9, 24.3, 23.2.

1.2.2. Obtenció de l'àcid 1,3-bis(4-metoxifenil)-2-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-benzo[d]imidazole-5-carboxílic (8)

Sobre una solució del diè nitrogenat **2** (4.000 g, 12.41 mmol) i clorur d'acriiloïl (5.04 mL, 62.04 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (200 mL) sota atmosfera de N₂ i refredada a – 40 °C s'addicionà lentament un solució 1.8 M de EtAlCl₂ en toluè (0.69 mL, 1.24 mmol). La mescla resultant es mantingué entre – 30 i – 40 °C durant 3 h.

S'addicionà lentament una solució de NEt₃ (8.50 mL, 62.04 mmol) en H₂O (80 mL). La reacció es deixà evolucionar a temperatura ambient i s'agità 1.5 h. S'acidificà amb una solució d'HCl 2 M (10 mL), s'agità 10 min i es decantaren les fases. Sobre la fase aquosa s'addicionaren H₂O (20 mL), HCl 2 M (1 mL), CH₂Cl₂ (20 mL) i es tornà a extreure. S'adjuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i es concentraren a sequedat. Es purificà el cru per cromatografia en columna en gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH 98:2 a 80:20) amb què s'obtingueren 2.830 g de **8** (58%) lleugerament impurificats amb àcid acrílic.

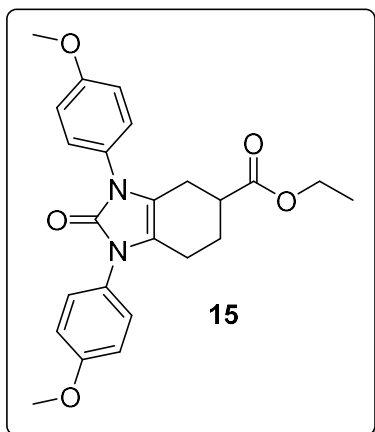


8. Sòlid marró. **R_f** (CH₂Cl₂:MeOH 95:5) = 0.23. **IR** (ATR): 2932, 2831, 1688, 1641 cm⁻¹. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) **δ** 7.29 (4H, dd, *J* = 9.0, 2.2 Hz, ArH), 6.95 (4H, dd, *J* = 8.9, 1.7 Hz, ArH), 3.82 (6H, s, OCH₃), 2.79 (1H, dddd, *J* = 11.6, 8.6, 5.6, 2.8 Hz, CHCOOH), 2.69 – 2.59 (1H, m, C=CCH_aH_bCHCOOH), 2.51 (1H, dd, *J* = 15.9, 5.6 Hz, C=CCH_aH_bCHCOOH), 2.44 – 2.36 (2H, m, C=CCH₂CH₂), 2.24 – 2.15 (1H, m, C=CCH₂CH_aH_b),

1.93 (1H, ddt, *J* = 13.5, 10.8, 7.8 Hz, C=CCH₂CH_aH_b). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) **δ** 178.0, 158.9, 158.8, 152.7, 128.0, 127.9, 127.6, 127.5, 117.4, 116.4, 114.6, 114.5, 55.5, 55.5, 39.3, 25.1, 23.3, 20.2.

1.2.3. Obtenció del 1,3-bis(4-metoxifenil)-2-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-benzo[d]imidazole-5-carboxilat d'etil (15)

Es seguí el procediment descrit en l'apartat 1.2.1. partint del diè nitrogenat **2** (2.82 g, 8.74 mmol) on es substituï la solució de Me₂NH 2 M en THF per una solució comercial de Me₂NH 5.6 M en EtOH (140 mL) i s'obtingueren 2.08 g de **7** (57%) i 1.28 g de **15** (35%).



15. Sòlid groc. **R_f** (CH₂Cl₂:AcOEt 50:50) = 0.63.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) **δ** 7.30 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, ArH), 7.29 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, ArH), 6.96 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, ArH), 6.95 (2H, d, *J* = 9.1 Hz, ArH), 4.15 (2H, m, CH₃CH₂O), 3.83 (3H, s, CH₃O), 3.82 (3H, s, CH₃O), 2.81 – 2.71 (1H, m, CHCOOCH₂CH₃), 2.70 – 2.60 (1H, m, NCCH_aH_bCH), 2.50 (1H, dd, *J* = 16.0, 5.5 Hz, NCCH_aH_bCH), 2.44 – 2.33 (2H, m, NCCH₂CH₂),

2.24 – 2.15 (1H, m, NCCH₂CH_aH_b), 1.92 (1H, m, NCCH₂CH_aH_b).

1.3. Hidrogenació del ciclohexè

1.3.1. Proves amb catalitzadors heterogenis

Totes les proves realitzades amb els catalitzadors heterogenis es van realitzar a partir de l'adducte amida **7**.

1.3.1.1. PtO₂

En etanol

Sobre una suspensió de l'amida **7** (0.072 g, 0.17 mmol) en etanol (1.6 mL) s'addicionà per càrrega en sec PtO₂·H₂O (0.002 g, 0.01 mmol). La suspensió es purgà amb N₂ i després amb H₂. Es deixà sota 1 bar de pressió d'H₂ i a temperatura ambient.

La reacció es va seguir per $^1\text{H-RMN}$ i a les 36 hores de reacció només apareixia un 24% molar de producte hidrogenat així que es va addicionar un 5% més de catalitzador. A les 5 hores es va aturar la reacció amb un 26% molar de producte hidrogenat, segons les senyals de l'espectre de $^1\text{H-RMN}$ i UPLV-MS. La resta era material de partida.

En acetat d'etil

Sobre una suspensió de l'amida **7** (0.100 g, 0.24 mmol) en AcOEt (2.2 mL) s'addicionà per càrrega en sec $\text{PtO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.003 g, 0.01 mmol). La suspensió es purgà amb N_2 i després amb H_2 . Es deixà sota 1 bar de pressió d' H_2 i a temperatura ambient.

A les 16 hores de reacció es va aturar recuperant únicament material de partida, segons l'anàlisi de l'espectre de $^1\text{H-RMN}$ i el cromatograma de UPLC-MS.

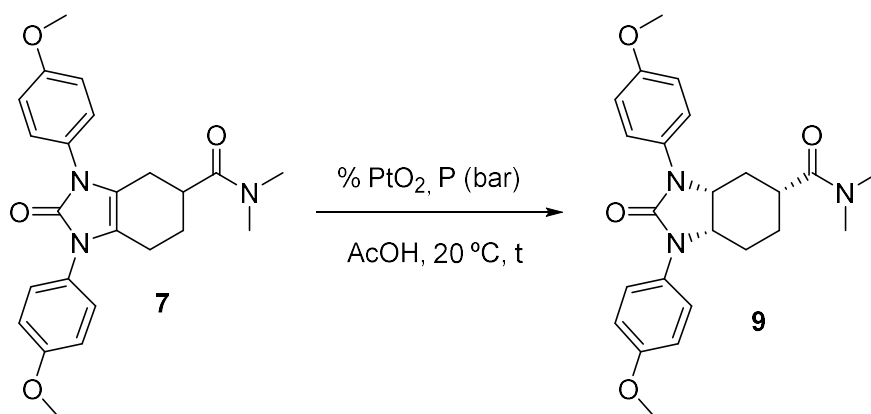
En MeOH

Sobre una suspensió de l'amida **7** (0.100 g, 0.24 mmol) en metanol (1.7 mL) s'addicionà per càrrega en sec $\text{PtO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.003 g, 0.01 mmol). La suspensió es purgà amb N_2 i després amb H_2 . Es deixà sota 1 bar de pressió d' H_2 i a temperatura ambient.

Després de 3 dies es va aturar recuperant únicament material de partida, segons l'anàlisi del cromatograma de UPLC-MS i l'espectre de $^1\text{H-RMN}$.

En àcid acètic glacial

Es va realitzar un petit DoE en AcOH i a 20 °C. Els factors que es van variar van ser la pressió d' H_2 i el percentatge de catalitzador. Les condicions i resultats obtinguts es resumeixen a la taula 12.



| Entrada | P (bar) | Cat. (%) | t (h) | % molar de 9* |
|---------|---------|----------|-------|---------------|
| 1 | 1 | 5% | 48 | 44% |
| 2 | 1 | 5% | 38 | 37% |
| 3 | 3 | 5% | 28 | 26% |
| 4 | 3 | 1% | 44 | 40% |
| 5 | 1 | 1% | 45 | 8% |
| 6 | 2 | 3% | 27 | 30% |

*Calculat per integració dels espectres de ¹H-RMN respecte a 7.

Taula 12

1.3.1.2. Pd/C

En etanol

Sobre una suspensió de l'amida **7** (1.043 g, 2.47 mmol) en etanol (52 mL) s'addicionà per càrrega en sec 10% Pd/C tipus 424 (0.030 g, 0.07 mmol). La suspensió es purgà amb N₂ i després amb H₂. Es deixà sota 3 bars de pressió d'H₂ i s'escalfà a 80 °C.

A les 4 hores no havia avançat gens la reacció (seguiment per UPLC-MS). Es va addicionar un 12% més de catalitzador (0.122 g, 0.29 mmol) i es va deixar a 7 bars de pressió d'H₂ i a 80 °C. Després de 20 hores es va aturar ja que per UPLC-MS apareixia només un 18% de producte hidrogenat. La resta era un 72% de material de partida i un 10% de subproductes desconeguts.

En àcid acètic glacial

Sobre una solució de l'amida **7** (1.100 g, 2.61 mmol) en àcid acètic glacial (55 mL) s'addicionà per càrrega en sec 10% Pd/C tipus 424 (0.032 g, 0.08 mmol). La suspensió es purgà amb N₂ i després amb H₂. Es deixà sota 3 bars de pressió d'H₂ i a temperatura ambient.

En 3 hores no va avançar la reacció (seguiment per UPLC-MS). S'addicionà més catalitzador (0.130 g, 0.31 mmol) i es deixà a 3 bars de pressió d'hidrogen. Després de 3 hores més es tornà a afegir més catalitzador (0.130 g, 0.31 mmol) i s'augmentà la pressió a 8 bar H₂.

Després de 12 hores en aquestes condicions es va aturar, observant-se per UPLC-MS un 7% de producte, un 83% de material de partida i un 10% de subproductes desconeguts.

1.3.1.3. Pt/C

En etanol

Sobre una suspensió de l'amida **7** (1.100 g, 2.61 mmol) en etanol (55 mL) s'addicionà per càrrega en sec 10% Pt/C tipus 128M (0.032 g, 0.08 mmol). La suspensió es purgà amb N₂ i després amb H₂. Es deixà sota 3 bars de pressió d'H₂ i a t.a.

A les 2 hores no va avançar gens (seguiment per UPLC-MS). Es va deixar a 3 bars de pressió d'H₂ i es va escalfar a 50 °C. Després de 16 hores no havia avançat així que es va decidir escalfar a 80 °C (es va dissoldre **3**) i es va deixar a la mateixa pressió d'H₂ durant 8 hores. A les 24 hores s'aturà finalment amb només un 9% de producte hidrogenat (per UPLC-MS).

En metanol

Sobre una suspensió de l'amida **7** (1.100 g, 2.61 mmol) en metanol (55 mL) s'addicionà per càrrega en sec 10% Pt/C tipus 128M (0.032 g, 0.08 mmol). La suspensió es purgà amb N₂ i després amb H₂. Es deixà sota 3 bars de pressió d'H₂ i es va escalfar a 55 °C.

Després de 8 hores no havia avançat gens (seguiment per UPLC-MS) així que s'addicionà més catalitzador (0.141 g, 0.33 mmol) i es deixà a 55 °C i 5 bar d'H₂ durant 16 hores.

No s'observà cap canvi després de 24 hores en total de reacció, es recuperà **7**.

En àcid acètic glacial

Sobre una solució de l'amida **7** (1.100 g, 2.61 mmol) en àcid acètic glacial (55 mL) s'addicionà per càrrega en sec 10% Pt/C tipus 128M (0.032 g, 0.08 mmol). La suspensió es purgà amb N₂ i després amb H₂. Es deixà sota 3 bars de pressió d'H₂ i a temperatura ambient.

A les 3 hores es va addicionar més catalitzador (0.136 g, 0.32 mmol), ja que no s'observà cap transformació en la reacció per UPLC-MS, i es deixà a 8 bars d'H₂ a temperatura ambient. Després de 3 hores s'aturà la reacció recuperant el material de partida.

1.3.2. Proves amb catalitzadors homogenis

Els catalitzadors homogenis es van provar tots amb l'adducte amida **7** i alguns amb els adductes àcid **8** i l'èster **15**.

1.3.2.1. Catalitzadors de rodi

1.3.2.1.1. *Clorotris(trifenilfosfina)rodi (I) (Catalitzador de Wilkinson)*

En THF/^tBuOH

De l'amida 7

Sobre una suspensió de **7** (0.200 g, 0.47 mmol) en una mescla THF/^tBuOH (1:1) (5.5 mL) s'addicionà per càrrega en sec el catalitzador de Wilkinson (0.018 mg, 0.02 mmol). La suspensió es purgà amb N₂ i després amb H₂. Es deixà sota 2.5 bars de pressió d'H₂ i s'escalfà a 80 °C.

Després de 24 hores no s'havia format producte, es va recuperar el material de partida i un 8 % de producte de sobreredució, segons l'anàlisi del cromatograma de UPLC-MS i l'espectre de ¹H-RMN.

En CH₂Cl₂

De l'amida 7

Sobre una solució de **7** (0.200 g, 0.47 mmol) en CH₂Cl₂ (3.5 mL) s'addicionà per càrrega en sec el catalitzador de Wilkinson (0.018 g, 0.02 mmol). La solució es purgà amb N₂ i després amb H₂. Es deixà sota 2.5 bars de pressió d'H₂ i s'escalfà a 60 °C.

En 5 hores no s'havia format producte, segons l'anàlisi de ¹H-RMN i de UPLC-MS, i es va addicionar més catalitzador (0.018 g, 0.02 mmol). Després de 20 hores es va aturar la reacció i es va recuperar el material de partida.

En EtOH/THF i NEt₃

De l'àcid 8

Sobre una solució de **8** (0.200 g, 0.51 mmol) en una mescla EtOH/THF (9:1) (2 mL) i NEt₃ (0.1 mL), s'addicionà per càrrega en sec el catalitzador de Wilkinson (0.023 mg, 0.03 mmol). La suspensió es purgà amb N₂ i després amb H₂. Es deixà sota 2.5 bars de pressió d'H₂ i a temperatura ambient.

A les 22 hores de reacció s'aturà recuperant el material de partida, d'acord amb l'anàlisi de l'espectre de ¹H-RMN i del cromatograma de UPLC-MS.

1.3.2.1.2. Tetrafluoroborat de (biciclo[2.2.1]hepta-2,5-diè)[1,4-bis(difenilfosfino)butà]rodi(I)

De l'amida 7

Sobre una solució de **7** (0.200 g, 0.47 mmol) en CH₂Cl₂ desoxigenat (1.6 mL) s'addicionà per càrrega en sec el catalitzador de rodi (0.013 g, 0.02 mmol). La solució es purgà amb N₂ i després amb H₂. Es deixà sota 2.5 bars de pressió d'H₂ i a temperatura ambient.

En 5 hores no s'havia format producte (seguiment per UPLC-MS) i es va addicionar un 4% més de catalitzador (0.018 g, 0.02 mmol). Després de 22

hores es va aturar la reacció i es va recuperar el material de partida, segons l'anàlisi de $^1\text{H-RMN}$.

1.3.2.2. Catalitzadors d'iridi

1.3.2.2.1. Hexafluorofosfat de (1,5-ciclooctadiè)(piridina)(triciclohexilfosfina) iridi(I) (catalitzador de Crabtree)

De l'àcid **8**

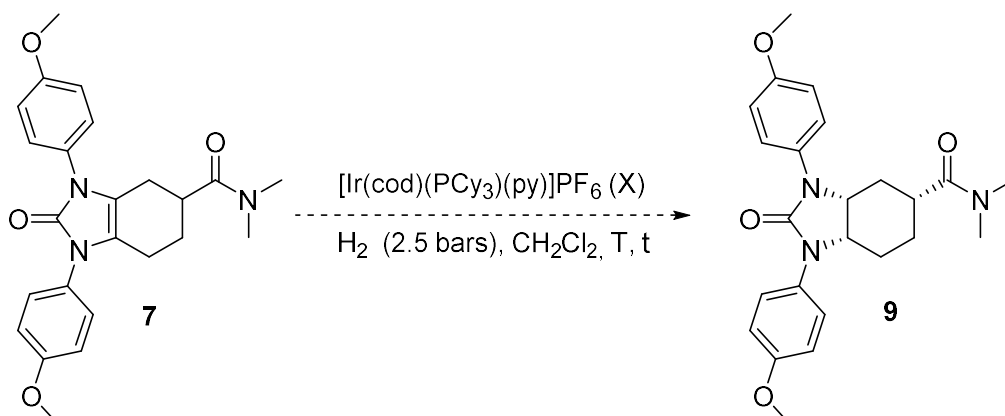
Sobre una solució de **8** (0.200 g, 0.51 mmol) en CH_2Cl_2 desoxigenat (4.2 mL) i 0.08 mL de NEt_3 , s'addicionà per càrrega en sec el catalitzador de Crabtree (0.001 mg, 0.002 mmol). La solució es purgà amb N_2 i després amb H_2 . Es deixà sota 2.5 bars de pressió d' H_2 i a temperatura ambient.

A les 3 hores de reacció s'aturà i es recuperà el material de partida ja que no havia avançat gens segons les anàlisis de UPLC-MS i $^1\text{H-RMN}$.

De l'amida **7**

Sobre una solució de **7** (0.200 g, 0.47 mmol) en CH_2Cl_2 desoxigenat (**S** mL) s'addicionà per càrrega en sec el catalitzador de Crabtree (**X** mol/mol). La solució es purgà amb N_2 i després amb H_2 . Es deixà sota 2.5 bars de pressió d' H_2 i a una temperatura **T** durant un temps **t**. El seguiment de la reacció es va fer per UPLC-MS

Les condicions emprades es resumeixen a la taula 13. En cap de les proves es va obtenir el producte desitjat, segons l'anàlisi dels cromatogrames de UPLC-MS. Majoritàriament es recuperava material de partida.



| Entrada | S (mL) | X (mol/mol) | T (°C) | t (hores) |
|---------|--------|-------------|--------|-----------|
| 1 | 1.6 mL | 0.030 | t.a. | 6 h |
| 2 | 4.0 mL | 0.030 | t.a. | 8 h |
| 3 | 4.2 mL | 0.001 | t.a. | 20 h |
| 4 | 4.2 mL | 0.002 | 40 | 4 h |
| 5* | 4.2 mL | 0.002 | t.a. | 4 h |

*Addició de 0.08 mL de NEt₃ a la reacció.

Taula 13

1.3.2.2.2. Diclorur de bis(1,5-ciclooctadiè)diiridi(I), [Ir(cod)Cl]₂

De l'àcid **8**

Sobre una solució de **8** (0.200 g, 0.51 mmol) en CH₂Cl₂ (1.6 mL) s'addicionà per càrrega en sec [IrCl(cod)]₂ 97% (0.014 mg, 0.02 mmol). La suspensió es purgà amb N₂ i després amb H₂. Es deixà sota 2.5 bars de pressió d'H₂ i a temperatura ambient.

A les 24 hores de reacció s'aturà la reacció i es va recuperar (segons UPLC-MS) un 63% de material de partida, un 4% de producte hidrogenat i un 33% de subproductes desconeguts.

De l'èster **15**

Sobre una solució de **15** (0.200 g, 0.51 mmol) en CH₂Cl₂ (1.6 mL) s'addicionà per càrrega en sec [IrCl(cod)]₂ 97% (0.013 mg, 0.02 mmol). La suspensió es purgà amb N₂ i després amb H₂. Es deixà sota 2.5 bars de pressió d'H₂ i a temperatura ambient.

A les 24 hores de reacció s'aturà la reacció i es va recuperar, segons les anàlisis del cromatograma de UPLC-MS i l'espectre de ¹H-RMN, un 88% de material de partida, un 5% de producte hidrogenat i un 7% de subproductes desconeguts.

Per transferència de fase

De l'amida **7**

Sobre una solució de **7** (0.200 g, 0.47 mmol) en CH₂Cl₂ (1.6 mL) desoxigenat s'addicionà formiat d'amoni (0.066 g, 1.04 mmol) i per càrrega en sec [IrCl(cod)]₂ 97% (0.010 g, 0.01 mmol). La solució es purgà amb N₂ i es deixà tapat.

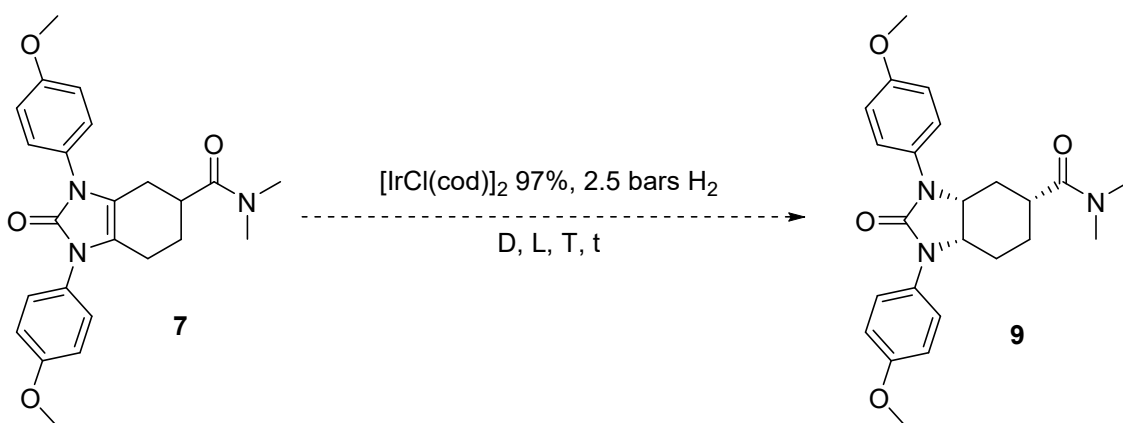
A les 22 hores s'aturà i es recuperà el material de partida ja que no s'havia format gens de producte, segons l'anàlisi de UPLC-MS.

Amb lligands

*De l'amida **7***

Es suspengué/dissolgué l'amida **7** (0.200 g, 0.47 mmol) en un dissolvent **D**, s'addicionà el lligand **L** i el catalitzador [IrCl(cod)]₂ 97%. Es purgà amb N₂ i després amb H₂. Es deixà a 2.5 bars de pressió d'H₂, a una temperatura **T** durant un temps **t**.

Les condicions emprades es resumeixen a la taula 14. En cap cas es va observar la formació de producte, segons el seguiment per UPLC-MS i ¹H-RMN, recuperant majoritàriament el material de partida.



| Entrada | Estat de 7 | D | L (%) | % cat. | T (°C) | t (hores) |
|---------|-------------------|---------------------------------|-----------------------|--------|--------|-----------|
| 1 | suspensió | Toluè | (R)-(S)-JOSIPHOS (3%) | 2% | 80 °C | 20 h |
| 2 | solució | CH ₂ Cl ₂ | (R)-(S)-JOSIPHOS (8%) | 4% | 45 °C | 24 h |
| 3 | solució | CH ₂ Cl ₂ | Tributilfosfina (8%) | 4% | t.a. | 20 h |

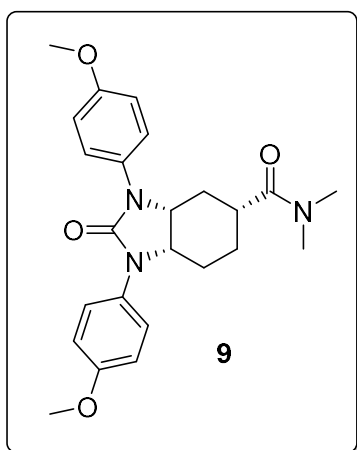
| | | | | | | |
|----------|---------|---------------------------------|----------------------|----|-------|------|
| 4 | solució | CH ₂ Cl ₂ | Tributilfosfina (2%) | 4% | t.a. | 4 h |
| 5 | solució | CH ₂ Cl ₂ | Trifenilfosfina (8%) | 4% | 65 °C | 24 h |

Taula 14

Sense lligands: obtenció de (3*a*R,5*R*,7*a*S)-1,3-bis(4-metoxifenil)-*N,N*-dimetil-2-oxooctahidro-1*H*-benzo[*d*]imidazole-5-carboxamida (**9**)

Sobre una solució de **7** (0.500 g, 1.18 mmol) en CH₂Cl₂ desoxigenat (4.0 mL) s'addicionà per càrrega en sec [IrCl(cod)]₂ 97% (0.032 g, 0.05 mmol). La solució es purgà amb N₂ i després amb H₂. Es deixà sota 2.5 bars d'H₂ a temperatura ambient.

A les 7 hores es concentrà el cru a sequedat i es purificà per cromatografia en columna en gel de sílice (CH₂Cl₂:AcOEt 50:50) amb què s'obtingueren 0.390 g de **9** (78%).

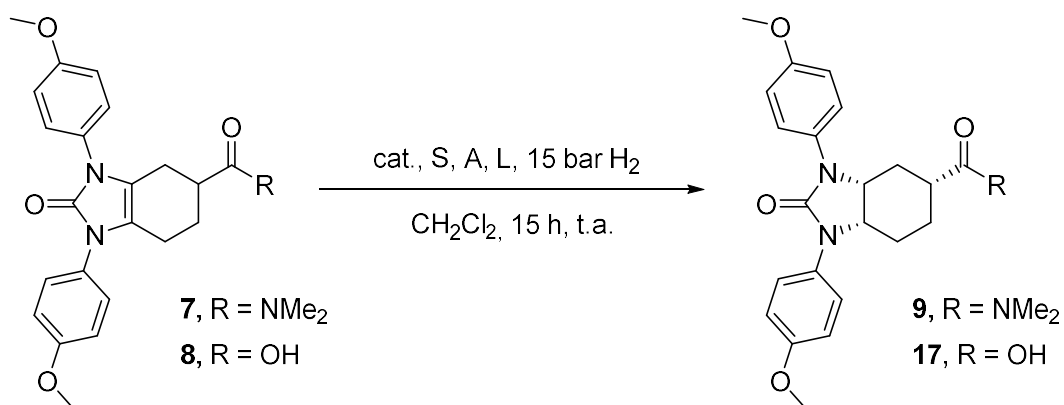


9. Sòlid blanc. **Pf (°C)**: 173 – 176. **Rf** (CH₂Cl₂:AcOEt 50:50) = 0.38. **IR** (ATR): 2929, 1679, 1631 cm⁻¹. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (2H, d, *J* = 9.1 Hz, ArH), 7.19 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, ArH), 6.91 (2H, dd, *J* = 9.0 Hz, ArH), 6.85 (2H, dd, *J* = 9.1 Hz, ArH), 4.20 (1H, dt, *J* = 10.6, 6.2 Hz, NCHCH₂CHCO), 4.13 (1H, dt, *J* = 6.6, 3.2 Hz, NCHCH₂CH₂), 3.79 (3H, s, OCH₃), 3.77 (3H, s, OCH₃), 2.98 (3H, s, N(CH₃)_a(CH₃)_b), 2.88 (3H, s, N(CH₃)_a(CH₃)_b), 2.55 – 2.45 (1H, m, CHCON(CH₃)₂), 2.12 – 2.04 (1H, m, NCHCH_aH_bCH₂), 2.03 – 1.95 (1H, m, NCHCH_aH_bCH), 1.83 – 1.76 (1H, m, NCHCH_aH_bCH), 1.75 – 1.59 (2H, m, NCHCH_aH_bCH_aH_b), 1.58 – 1.50 (1H, m, NCHCH₂CH_aH_b). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 174.4, 157.8, 156.3, 131.8, 130.9, 126.9, 123.5, 114.4, 114.3, 55.6, 55.5, 55.3, 54.1, 37.1, 36.3, 35.7, 29.9, 24.4, 23.3. **HRMS** (ESI): *m/z* 847.4385 [2M+H]⁺; calculat per a C₄₈H₅₉N₆O₈⁺: 847.4389.

1.3.3. Proves addicionals

Es van realitzar 14 experiments a l'Institut Català d'Investigació Química (ICIQ) utilitzant 5 tipus de catalitzadors, dos de rodi i tres d'iridi, a la unitat de tecnologies per a reaccions químiques al ICIQ. Les proves es van realitzar a dos reactors SPR16 Slurry Phase Reactor (Amtech GmbH). En totes les proves es va utilitzar un 2% del catalitzador en qüestió, 0.200 g de substrat (**S**), amb un additiu (**A**) (1.5 eq NEt₃, 10% I₂) o sense, amb un lligand quiral (**L**) (2.2% (*S*)-BINAP) o sense, en un volum total **V** de CH₂Cl₂ anhidre (**V** mL), a temperatura ambient, a 15 bar d'H₂ i durant 15 hores.

Les condicions experimentals de cada prova es resumeixen a la taula 15. En tots els casos excepte en l'entrada 7, es va recuperar el material de partida corresponent, d'acord amb l'anàlisi de l'espectre de ¹H-RMN dels crus.



| Entrada | Catalitzador | V | S | A | L |
|---------|---|-------|---|------------------|--------------------|
| 1 | RhCl(PPh ₃) ₃ | 1.6 | 8 | - | - |
| 2 | | 1.6 | 8 | NEt ₃ | - |
| 3 | | 1.6 | 7 | - | - |
| 4 | [Ir(cod)pyr (PCy ₃)]PF ₆ | 2.9** | 8 | - | - |
| 5 | | 2.9** | 8 | NEt ₃ | - |
| 6 | | 2.9** | 7 | - | - |
| 7* | [Ir(cod)Cl] ₂ | 1.6 | 7 | I ₂ | (<i>S</i>)-BINAP |
| 8 | | 1.6 | 7 | - | (<i>S</i>)-BINAP |
| 9 | | 1.6 | 8 | - | - |
| 10 | | 1.6 | 8 | NEt ₃ | - |
| 11 | [Rh(cod)Cl] ₂ | 1.6 | 7 | - | - |

| | | | | | |
|----|--|--------|---|------------------|---|
| 12 | [Ir(cod)pyr (PCy ₃)]BAR _F | 4.2*** | 8 | - | - |
| 13 | | 4.2*** | 8 | NEt ₃ | - |
| 14 | | 4.2*** | 7 | - | - |

*Conversió del 100% amb una proporció per ¹H-RMN de **9:10** de 85:15 respectivament. **1.6 mL solució substrat/H₂ + 1.3 mL solució de cat. addicionat. ***2.9 mL solució substrat/H₂ + 1.3 mL solució de cat. addicionat.

Taula 15

Les condicions de l'entrada 7 es van reproduir a les instal·lacions d'hidrogenació d'Esteve Química a 2 i 7 bar d'H₂. Després de 24 hores en cap cas es va veure producte hidrogenat, d'acord amb les anàlisis dels crus de UPLC-MS i de ¹H-RMN.

1.4. Isomerització: obtenció de (3aRS, 5SR, 7aSR)-1,3-bis(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-2-oxooctahidro-1H-benzo[d]imidazole-5-carboxamida (10)

1.4.1. Protonació cinètica

Formació de l'enolat amb diisopropilamidur de liti (LDA)

De l'amida **9**

Sobre una solució de diisopropilamina (0.050 mL, 0.33 mmol) en THF anhidre (2.5 mL) a – 78 °C i s'addicionà una solució de BuLi 2.5 M en hexà (0.132 mL, 0.33 mmol). La solució resultant s'addicionà via cànula a – 78 °C sobre una suspensió de **9** (0.087 g, 0.22 mmol) en THF anhidre (0.5 mL). La suspensió obtinguda s'escalfà a 70 °C i es deixà agitant a aquesta temperatura durant 14 hores.

S'aturà l'escalfament i s'addicionà sobre la suspensió una solució de salicilat d'etil (0.14 mL, 0.88 mmol) en THF anhidre (0.5 mL) prèviament preparada.

Als 10 minuts s'addicionà CH₂Cl₂ (5 mL) i H₂O (5 mL). Es decantaren fases i la fase aquosa es rentà dues vegades amb CH₂Cl₂ (2 x 5 mL). Les fases orgàniques s'ajuntaren i rentaren amb H₂O (5 mL). Es decantaren fases, la fase

orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es purificà el cru per cromatografia en columna en gel de sílice (CH₂Cl₂:AcOEt 50:50) amb què s'obtingueren 0.035 g de material de partida (**9**) i 0.010 g de **10** (12%).

De l'àcid 8

Sobre una solució de diisopropilamina (0.038 mL, 0.27 mmol) en THF anhidre (0.5 mL) a – 78 °C i s'addicionà una solució de BuLi 2.5 M (0.110 mL, 0.28 mmol). La solució resultant s'addicionà via cànula a – 78 °C sobre una solució de **8** (0.050 g, 0.13 mmol) en THF anhidre (2.0 mL). La solució obtinguda es deixà escalfar fins a 0 °C en 2 hores i es tornà a refredar a – 78 °C.

S'addicionà l'enolat generat via cànula sobre una solució de salicilat d'etil (0.080 mL, 0.51 mmol) en THF anhidre (1.0 mL) prèviament preparada i refredada a – 78 °C. Es deixà escalfar a t.a. i es deixà agitant a aquesta temperatura durant 1 hora.

S'addicionà CH₂Cl₂ (5 mL) i H₂O (5 mL). S'afegí una punta d'espàtula de NaCl per a tenir una bona separació de fases. Es decantaren fases i la fase aquosa es rentà dues vegades amb CH₂Cl₂ (2 x 5 mL). Es decantaren les fases, s'ajuntaren les fases orgàniques i s'assecaren amb MgSO₄ anhidre. Es concentraren a sequedat amb què s'obtingué una mescla complexa on no s'identificà producte, segons l'anàlisi de ¹H-RMN.

1.4.2. Protonació termodinàmica

1.4.2.1. Formació de l'enolat amb DBU

De l'amida 9

Sobre una solució de **9** (0.100 g, 0.24 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (1.0 mL) sota atmosfera de N₂ s'addicionà DBU (0.18 mL, 1.18 mmol). La solució resultant s'escalfà a 45 °C i es deixà agitant a aquesta temperatura durant 2 hores.

S'addicionà CH₂Cl₂ (5 mL) i una solució HCl 2 M (5 mL). Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i s'evaporà el dissolvent amb què es recuperaren 0.087 g de **9**, segons l'espectre de ¹H-RMN.

1.4.2.2. Formació de l'enolat amb ^tBuONa/^tBuOH

De l'amida **9**

Sobre **9** (0.100 g, 0.24 mmol) i ^tBuONa (0.050 g, 0.47 mmol) sota atmosfera de N₂ s'addicionà ^tBuOH anhidre (3.0 mL). La suspensió resultant s'escalfà a reflux i es deixà agitant a aquesta temperatura durant 24 hores.

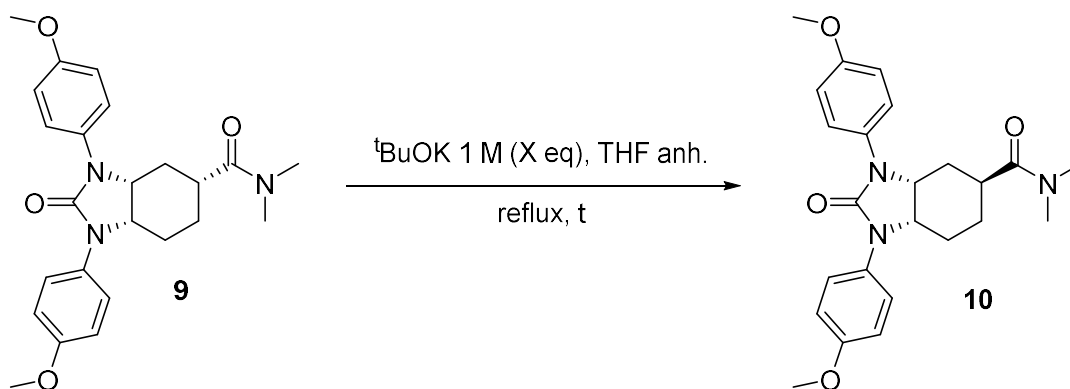
S'addicionà una solució de HCl 2 M (3 mL) i CH₂Cl₂ (3 mL). Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es concentrà a sequedat amb què s'obtingueren 0.150 g de cru. El cru mostrà per ¹H-RMN una relació *cis:trans* 72:28 de **10**. Es purificà per cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt 30:70) amb què s'obtingueren 0.015 g de **10** (15%).

1.4.2.3. Formació de l'enolat amb ^tBuOK/THF

De l'amida **9**

Es suspengué **9** en THF anhidre i s'addicionà una solució de ^tBuOK 1 M (**X** eq). S'escalfà a reflux i es deixà un temps **t**.

S'addicionà una solució saturada de NH₄Cl (5 mL) i CH₂Cl₂ (5 mL). Es decantaren fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren **Y** g amb una relació *cis:trans* calculada a partir dels espectres de ¹H-RMN. Els resultats obtinguts es resumeixen a la taula 16.



| Entrada | ^t BuOK 1 M (X eq) | t (hores) | 9 (g) | Y (g de cru) | cis:trans |
|---------|------------------------------|-----------|---------|--------------|-----------|
| 1* | 1.1 | 5 h | 0.040 g | 0.034 g | 93:7 |
| 2 | 1.0 | 2 h | 0.024 g | 0.012 g | 30:70 |
| 3 | 0.8 | 8 h | 0.018 g | 0.017 | 25:75 |
| 4* | 0.5 | 7 h | 0.020 g | 0.015 g | 25:75 |
| 5 | 0.2 | 4 h | 0.020 g | 0.020 g | 91:9 |

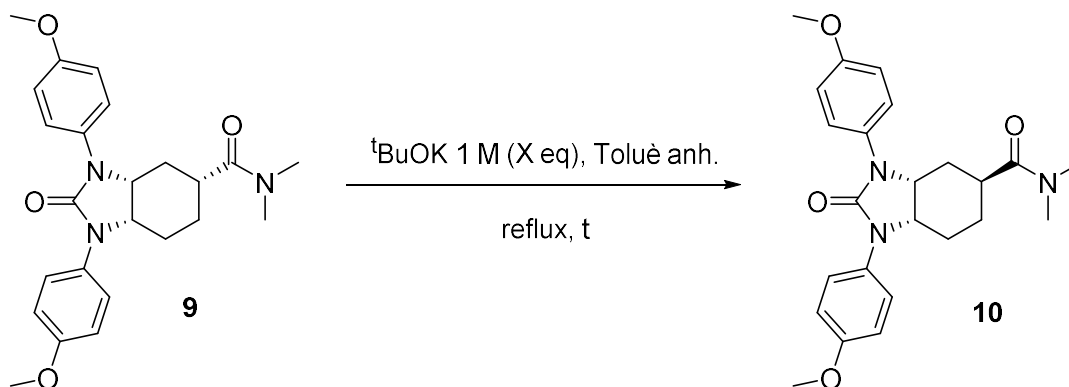
*A les 2 h ja apareixia la proporció final.

Taula 16

1.4.2.4. Formació de l'enolat amb ^tBuOK/toluè

De l'amida **9**.

Inicialment es van realitzar unes proves a petita escala per veure la proporció de producte *cis:trans*, calculada a partir dels espectres de ¹H-RMN, que podíem obtenir. Totes les proves es van realitzar a reflux i es deixaren durant un temps **t**. Els resultats obtinguts es resumeixen a la taula 17.



| Entrada | ^t BuOK 1 M (X eq) | t (hores) | 9 (g) | Y (g de cru) | cis:trans |
|---------|------------------------------|-----------|---------|--------------|-----------|
| 1* | 0.8 | 2 h | 0.100 g | 0.095 g | 14:86 |
| 2** | 0.8 | 7 h | 0.020 g | 0.014 g | 90:10 |
| 3*** | 0.8 | 2 h | 0.020 g | 0.015 g | 98:2 |
| 4 | 0.5 | 6 h | 0.020 g | 0.010 g | 20:80 |

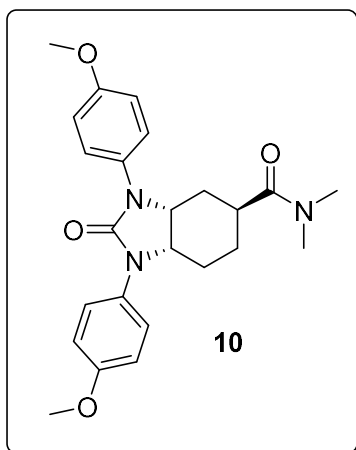
| | | | | | |
|------------|-----|-----|---------|---------|------|
| 5** | 0.5 | 6 h | 0.020 g | 0.019 g | 95:5 |
| 6 | 0.2 | 5 h | 0.020 g | 0.019 g | 96:4 |

*La reisomerització del producte isomeritzat en les mateixes condicions forní una relació *cis:trans* 9:91. **Prova feta amb ^tBuOK sòlid. ***Prova feta en dioxà anhidre

Taula 17

Condicions optimitzades:

Sobre una suspensió de **9** (0.220 g, 0.52 mmol) en toluè anhidre (6.6 mL) s'addicionà una solució de ^tBuOK 1 M (0.42 mL, 0.42 mmol) i s'escalfà a reflux. A les 2 hores s'aturà l'escalfament i s'addicionà una solució saturada de NH₄Cl (10 mL). Es decantaren fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es concentrà a sequedat. El residu obtingut es purificà per cromatografia en columna en gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH 97:3) amb què s'obtingueren 0.128 g de **10** (58%).



10. Sòlid blanc. **R_f** (CH₂Cl₂:MeOH 95:5) = 0.61. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, ArH), 7.29 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, ArH), 6.91 (4H, m, ArH), 4.51 (1H, dt, *J* = 7.5, 3.7 Hz, NCHCH₂CHCO), 4.28 (1H, q, *J* = 7.4 Hz, NCHCH₂CH₂), 3.79 (6H, s, OCH₃), 2.87 (3H, s, N(CH₃)_a(CH₃)_b), 2.80 (3H, s, N(CH₃)_a(CH₃)_b), 2.79 – 2.73 (1H, m, CHCON(CH₃)₂), 2.11 – 2.01 (1H, m, NCHCH_aH_bCH), 1.99 – 1.88 (2H, m, CH_aH_bCHCHCH_aH_bCH₂), 1.82 – 1.72 (1H, m, NHCHCH_aH_bCH₂), 1.71 – 1.51 (2H, m, NHCHCH_aH_bCH₂). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 174.9, 157.2, 156.5, 131.8, 131.1, 125.1, 123.4, 114.5, 114.4, 55.6, 55.5, 54.0, 53.5, 37.0, 35.7, 33.4, 27.1, 24.9, 23.3.

1.5. Desprotecció de les amines

1.5.1. Trencament oxidatiu dels grups PMP

1.5.1.1. Intent amb AgNO₃ / (NH₄)₂S₂O₈

Sobre una solució de **9** (0.050 g, 0.12 mmol) en una mescla prèvia de MeCN (1.7 mL), aigua (0.86 mL) i THF (0.18 mL), s'addicionà AgNO₃ (0.006 g, 0.04 mmol). Es cobrí de la llum i s'escalfà a 60 °C. Un cop a la temperatura, s'addicionà mica en mica el persulfat d'amoni (1.644 g, 0.84 mmol) i es deixà a 60 °C durant 6 hores.

Es neutralitzà el cru amb una solució saturada de NaHCO₃ fins a pH 7 i s'extragué amb AcOEt (3 x 5 mL). Es decantaren les fases, les fases orgàniques s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i es concentraren a sequedat. S'obtingué una mescla complexa de productes on no es va identificar res per l'anàlisi de ¹H-RMN del cru.

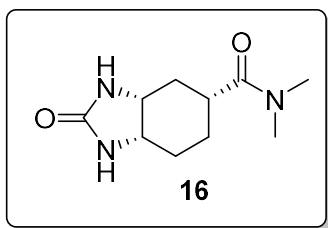
1.5.1.2. Amb nitrat de ceri i amoni (CAN)

Sobre una suspensió de **9** (0.060 g, 0.14 mmol) en MeCN (1 mL) freda amb un bany a 0 °C s'addicionà una solució de CAN (0.388 g, 0.71 mmol) en H₂O (1 mL).

Es deixà augmentar la temperatura a temperatura ambient i es deixà agitant 15 minuts.

S'eliminà el MeCN al rotavapor i s'afegí CH₂Cl₂ (5 mL) i H₂O (5 mL). Es decantaren les fases i la fase aquosa es concentrà a sequedat fent arrossegaments amb toluè (3 x 5 mL).

El sòlid obtingut es purificà per cromatografia en columna en gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH 90:10) amb què s'obtingueren 0.018 g de **16** (60%).



16. Gel incolor. **Rf** (CH₂Cl₂:MeOH 90:10) = 0.31. **RMN de ¹H** (400 MHz, CD₃OD) δ 4.18 (1H, dt, J = 6.7, 3.3 Hz, NCHCH₂CHCO), 3.92 (1H, dt, J = 10.7, 6.5 Hz, NCHCH₂CH₂), 3.17 (3H, s, N(CH₃)_a(CH₃)_b), 2.96 (3H, s, N(CH₃)_a(CH₃)_b), 2.84 – 2.74 (1H, m, CHCON(CH₃)₂), 2.24 – 2.16 (1H, m, NCHCH_aH_bCH₂), 2.12 – 2.04 (1H, m, NCHCH_aH_bCH), 1.96 – 1.77 (3H, NCHCH_aH_bCHCH_aH_bCH_aH_b), 1.75 – 1.66 (1H, m, NCHCH₂CH_aH_b). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CD₃OD) δ 177.6, 170.8, 53.7, 53.4, 37.6, 37.1, 36.1, 33.4, 27.2, 24.4.

1.5.2. Hidròlisi de la urea

1.5.2.1. Condicions àcides

A partir de **9**

- Amb H₂SO₄ en MeOH

Es suspengué **9** (0.100 g, 0.24 mmol) en MeOH (3.5 mL), s'addicionà H₂SO₄ (0.05 mL) i s'escalfà a reflux. Es deixà agitant la solució a aquesta temperatura durant 24 hores.

S'addicionà H₂O (5 mL) i CH₂Cl₂ (5 mL). Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es concentrà el cru a sequedat amb què es recuperaren 0.062 g de **9**, d'acord amb l'anàlisi de l'espectre de ¹H-RMN.

- Amb HCl 2 N

Es suspengué **9** (0.100 g, 0.24 mmol) en una solució de HCl 2 N (3 mL) i s'escalfà a reflux. Es deixà agitant la suspensió a aquesta temperatura durant 3 hores.

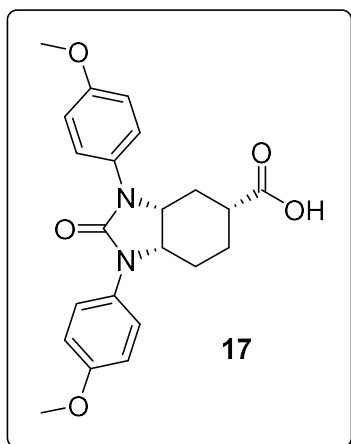
S'addicionà H₂O (5 mL) i CH₂Cl₂ (5 mL). Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es concentrà el cru a sequedat amb què s'obtingueren 0.100 g de cru. Es purificà aquest cru per cromatografia en

columna en gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH 95:5) amb què es van obtenir 0.087 g de **9** i 0.007 g de material de partida amb l'amida hidrolitzada, segons l'anàlisi de ¹H-RMN.

- Amb HCl 6 N

Es suspengué **9** (0.100 g, 0.24 mmol) en una solució de HCl 6 N (4 mL) i s'escalfà a reflux. Es deixà la solució resultant agitant a aquesta temperatura durant 24 hores.

Al refredar la reacció va precipitar un sòlid blanquinós que es va filtrar amb buit i placa filtrant obtenint-se 0.169 g i que es van deixar al DB a 40 °C durant 18 hores. Un cop sec, s'obtingueren 0.080 g del producte àcid **17** (84%).



17. Sòlid blanc. Rf (CH₂Cl₂:MeOH 95:5) = 0.24.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (2H, d, J = 8.2 Hz, ArH), 7.20 (2H, d, J = 8.0 Hz, ArH), 6.92 (2H, d, J = 7.8 Hz, ArH), 6.87 (2H, d, J = 8.0 Hz, ArH), 4.28 – 4.06 (2H, m, NCHCHN), 3.80 (3H, s, OCH₃), 3.78 (3H, s, OCH₃), 2.36 – 2.20 (2H, m, NCHCH_aH_bCHCOOH), 2.14 – 1.94 (1H, m, NCHCH_aH_bCH), 1.86 – 1.43 (4H, m, NCHCH₂CH₂).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 179.4, 157.9,

156.4, 131.6, 130.7, 127.0, 123.2, 114.6, 114.4, 55.6, 55.5, 54.9, 54.3, 39.0, 29.3, 24.2, 22.6.

- Amb HCl 6 N en MeOH

Es suspengué **17** (0.080 g, 0.20 mmol) en MeOH (3 mL), s'addicionà HCl 6 N (2 mL) i s'escalfà a reflux. Es deixà agitant la solució a aquesta temperatura durant 24 hores.

Al refredar precipità un sòlid que es filtrà amb buit i placa filtrant obtenint 0.024 g de material de partida amb l'amida hidrolitzada a èster metílic. Les aigües

mares es concentraren també amb què es recuperaren 0.037 g del mateix producte (73%).

A partir de 16

Sobre una solució de **16** (0.030 g, 0.14 mmol) en MeOH (1.2 mL) s'addicionà una solució d'HCl 6 N (3 mL) i s'escalfà a reflux. Es deixà agitant a aquesta temperatura durant 24 hores.

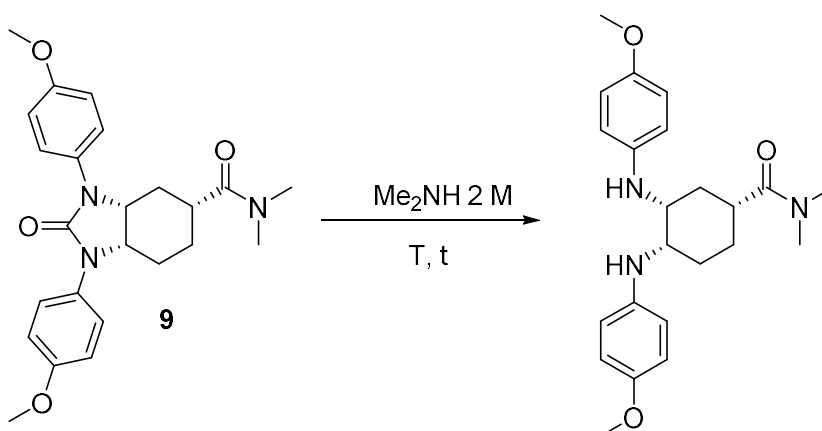
S'addicionà AcOEt (5 mL). Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es concentrà el cru a sequedat amb què s'obtingueren 0.018 g de cru que contenia una mescla complexa on no apareixien les senyals del grup dimetilamida per ¹H-RMN.

1.5.2.2. Condicions bàsiques

Me₂NH 2 M

Es van realitzar dues proves a diferent temperatura però seguint el mateix procediment. En ambdós casos la reacció es va seguir per CCF i ¹H-RMN.

La suspensió de **9** (0.050 g, 0.12 mmol) en una solució de Me₂NH 2 M en THF (1.3 mL) s'escalfà a una temperatura **T** durant un temps **t**. Es concentrà a sequedat amb què s'obtingueren **X** g de cru. Els resultats obtinguts es resumeixen a la taula 18. En tots els casos es recuperà el material de partida **9** segons els espectres de ¹H-RMN.



| Entrada | Temperatura (°C) | temps (hores) | X g cru |
|---------|------------------|---------------|---------|
| 1 | 60 °C | 4 | 0.049 g |
| 2 | 80 °C | 24 | 0.038 g |

Taula 18

KOH 60% / MeOH

A partir de l'amida hidrogenada 9

Es suspengué **9** (0.100 g, 0.24 mmol) en KOH 60% (3.7 mL) i s'afegí MeOH (1.0 mL). S'escalfà la suspensió a reflux i es deixà agitant a aquesta temperatura durant 24 hores.

S'addicionà AcOEt (5 mL) i es decantaren les fases. La fase aquosa es rentà dues vegades amb AcOEt (2 x 5 mL). Les fases orgàniques s'ajuntaren, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i es concentraren a sequedat amb què es recuperaren 0.087 g de **9**.

A partir de l'adducte amida 7

Es suspengué **7** (0.100 g, 0.24 mmol) en KOH 60 % (3.7 mL) i s'afegí MeOH (1.0 mL). La suspensió resultant s'escalfà a reflux i es deixà agitant a aquesta temperatura durant 28 hores.

S'addicionà CH₂Cl₂ (5 mL) i H₂O (5 mL). Es decantaren les fases i la fase aquosa es rentà dues vegades amb CH₂Cl₂ (2 x 5 mL). Les fases orgàniques s'ajuntaren, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i es concentraren a sequedat amb què s'obtingueren 0.053 g de cru que contenia **7** però també una petita quantitat d'àcid **8**, segons l'anàlisi de ¹H-RMN.

MeONa / MeOH

Sobre una solució de **9** (0.085 g, 0.20 mmol) en MeOH (3.5 mL) s'afegí MeONa (0.051g, 0.97 mmol) i s'escalfà a reflux durant 24 hores.

S'addicionà H₂O (5 mL) i CH₂Cl₂ (5 mL) i es decantaren les fases. La fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es concentrà a sequedat amb què, segons l'anàlisi de ¹H-RMN, es recuperaren 0.060 g de material de partida.

1.5.2.3. Reactiu de Grignard

Sobre una solució de l'àcid hidrogenat **17** (0.037 g, 0.09 mmol) en THF anhidre (1.0 mL) sota atmosfera de N₂ i freda a 0 °C, s'addicionà gota a gota MeMgCl 22% (0.094 mL, 0.28 mmol). Es deixà escalfar a t.a. i la solució passà a ser una suspensió. Després s'esclafà a reflux i es deixà a aquesta temperatura durant 4 hores.

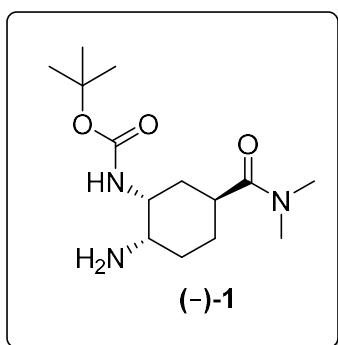
Es concentrà el cru a sequedat i es purificà per cromatografia en columna en gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH 95:5) amb què es recuperaren 0.025 g de **17**.

1.6. Diferenciació de les amines

1.6.1. Obtenció del sistema diamino desprotegit de (-)-1

1.6.1.1. Alliberament de la base de la sal oxàlica de (-)-1

Una solució de la sal oxàlica de (-)-1 (2.066 g, 5.50 mmol) en CH₂Cl₂ (41 mL) s'afegí sobre una solució saturada de NaHCO₃ (21 mL). S'agità durant 20 minuts i es decantaren fases. La fase aquosa s'extragué dues vegades més amb CH₂Cl₂ (2 x 30 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i es concentraren a sequedat amb què s'obtingueren 1.350 g de (-)-1 (86%).



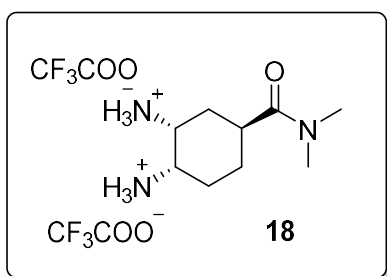
(-)-1. Sòlid blanc. **Pf (°C)**: 119 – 121. **[α]_D** = -47.6 (c 1.0, CHCl₃). **IR** (ATR): 3325, 2942, 1704, 1612, 1511 cm⁻¹. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) **δ** 4.99 (1H, d, *J* = 4.7 Hz, NH), 3.74 (1H, dq, *J* = 7.0, 3.5 Hz, CHNH₂Boc), 3.03 – 2.95 (4H, m, NH₂CH₂, N(CH₃)_a(CH₃)_b), 2.89 (3H, s, N(CH₃)_a(CH₃)_b), 2.71 – 2.60 (1H, m, CHCON(CH₃)₂), 2.31 – 2.14 (1H, m,

NH₂CHCH₂CH_aH_b), 1.72 – 1.63 (3H, m, CH_aH_bCHCH₂CH₂), 1.62 – 1.50 (1H, m, NH₂CHCH₂CH_aH_b), 1.41 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.34 – 1.21 (1H, m, CH_aH_bCHCH₂CH₂). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 175.2, 156.5, 79.4, 50.8, 37.0, 35.7, 33.8, 32.3, 29.0, 28.4, 27.0.

1.6.1.2. Hidròlisi del grup *tert*-butoxicarbonil de (-)-1

Sobre (-)-1 (0.030 g, 0.11 mmol) s'addicionà una solució 40 % TFA / CH₂Cl₂ (1.0 mL) i es deixà agitant a temperatura ambient durant 30 minuts.

Es concentrà el cru a sequedat amb què s'obtingueren 0.041 g de la sal **18** (95%).



18. Sòlid blanc. **Rf** (CHCl₃:MeOH:AcOH 73:25:2) = 0.38. **RMN de ¹H** (400 MHz, CD₃OD) δ 3.99 (1H, q, *J* = 3.5 Hz, NCH₂CH₂CH), 3.64 (1H, dt, *J* = 3.9, 11.8 Hz, NCH₂CH₂CH₂), 3.23 – 3.14 (1H, m, CHCON(CH₃)₂), 3.13 (3H, s, N(CH₃)_a(CH₃)_b), 2.93 (3H, s, N(CH₃)_a(CH₃)_b), 2.08 (2H, m, 2 CH₂), 2.05 – 1.86 (3H, m, CH₂, CH_aH_b), 1.70 – 1.57 (1H, m, CH_aH_b).

1.6.2. Formació de la urea amb trifosgè

1.6.2.1. A partir de (-)-1

Es prepararen dues solucions:

Solució A: Trifosgè (0.009 g, 0.03 mmol) dissolt en CH₂Cl₂ anhidre (5 mL) sota atmosfera de N₂.

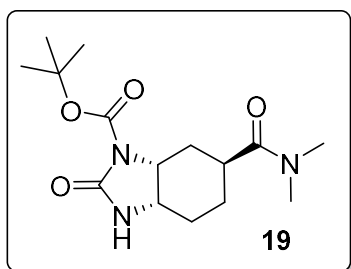
Solució B: (-)-1 (0.030 g, 0.11 mmol) dissolts en CH₂Cl₂ anhidre (15 mL) i NEt₃ (0.09 mL, 0.63 mmol) sota atmosfera de N₂.

Es van realitzar dues proves, en la primera la solució *B* es va transferir gota a gota via cànula sobre la solució *A* a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Es deixà augmentar la temperatura fins a t.a. i es deixà agitant a aquesta temperatura durant 2 hores.

En la segona prova l'addició va ser a la inversa, es va transferir gota a gota la solució *A* sobre *B* a t.a. en aquest cas. Es va deixar agitant a t.a. durant 24 hores.

Es concentrà el cru a sequedat en ambdós casos i en la primera prova es detectà, segons l'anàlisi de ^1H -RMN i de masses, un producte majoritari corresponent a un dímer de (-)-**1** unit per una urea i aproximadament un 30% molar de producte esperat.

En canvi en la segona no es va detectar el dímer observant-se per ^1H -RMN únicament producte esperat. Es purificà el cru per cromatografia en columna en gel de sílice (CH_2Cl_2 :MeOH 90:10) amb què s'obtingueren 0.025 g de **19** (76%).



19. Sòlid blanc. **Rf** (CH_2Cl_2 :MeOH 90:10) = 0.45.
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6.12 (1H, s, NH), 4.51 (1H, dt, $J = 8.6, 5.4$ Hz, BocNCH), 3.91 – 3.83 (1H, m, HNCH), 2.99 (3H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_a(\text{CH}_3)_b$), 2.96 – 2.92 (1H, m, $\text{CHCON}(\text{CH}_3)_2$), 2.91 (3H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_a(\text{CH}_3)_b$), 2.12 – 2.01 (1H, m, CH_aH_b), 1.93 – 1.75 (3H, m, CH_2 , CH_aH_b), 1.71 – 1.58 (2H, m, CH_2), 1.49 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).
RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 177.6, 168.8, 150.5, 83.9, 53.8, 53.5, 37.5, 37.0, 36.1, 33.2, 28.2, 26.9, 24.6.

1.6.2.2. A partir de la sal **18**

Sobre una solució de **18** (0.041 g, 0.10 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (20 mL) i NEt_3 (0.08 mL, 0.60 mmol) sota atmosfera de N_2 i a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, s'addicionà gota a gota i via cànula una solució de trifosgè (0.010 g, 0.03 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (4.4 mL). S'escalfà a t.a. i es deixà agitant a aquesta temperatura durant 8 hores.

Es concentrà el cru a sequedat i tot i detectar per masses la formació de producte, per $^1\text{H-RMN}$ hi havia majoritàriament material de partida.

1.6.3. Intent de monoprotecció amb tert-butoxicarbonil

1.6.3.1. A partir de la urea **16**

Es van realitzar dues proves: una a t.a. i l'altra a reflux.

Una suspensió de **16** (0.008 g, 0.04 mmol), dicarbonat de di-*tert*-butil (Boc_2O) (0.018 g, 0.08 mmol) i DMAP cat. (0.1 eq) en MeCN anhidre (1.0 mL) sota atmosfera de N_2 es deixà agitant a una temperatura **T**.

Després de 15 hores es concentrà el cru a sequedat, el qual mostrà per $^1\text{H-RMN}$ que, en ambdós casos, es recuperava el material de partida **16**.

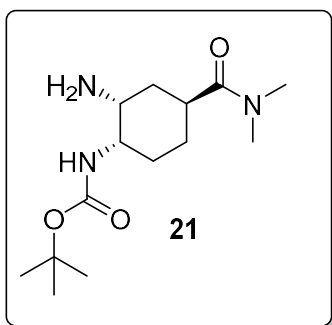
1.6.3.2. A partir de la sal **18**

Sobre una solució de la sal **18** (0.058 g, 0.14 mmol) en una solució saturada de NaHCO_3 (1.0 mL) i MeOH (1.0 mL), s'afegí Boc_2O (0.026 g, 0.12 mmol). S'agità la solució a temperatura ambient durant 17 hores.

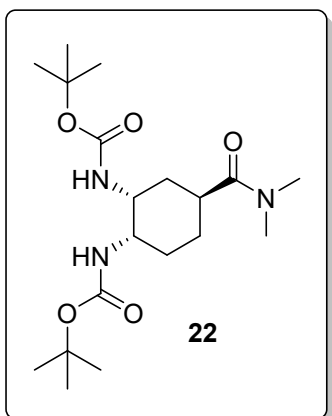
S'addicionà CH_2Cl_2 (5 mL) i s'ajustà el pH a 2 amb una solució d'HCl 2 M. Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO_4 anhidre i es concentrà a sequedat obtenint 0.009 g de **22** corresponent al producte diprotegit.

La fase aquosa àcida anterior es basificà a pH 11 amb una solució saturada de Na_2CO_3 i s'extragué amb CH_2Cl_2 (10 mL). Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO_4 anhidre i es concentrà a sequedat obtenint 0.006 g d'una mescla de productes **21** : (-)-**1** en proporció molar 0.67 : 0.33.

La fase aquosa final també es concentrà a sequedat d'on s'obtingueren 0.375 g, mescla de sals i material de partida que no havia reaccionat.



21. Sòlid blanc. **Rf** (CHCl₃:MeOH:AcOH 73:25:2) = 0.36. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.91 – 4.77 (1H, sa, NH), 3.63 – 3.52 (1H, m, CHNHBoc), 3.40 – 3.31 (1H, m, NH₂CH), 3.05 (3H, s, N(CH₃)_a(CH₃)_b), 2.93 ((3H, s, N(CH₃)_a(CH₃)_b), 2.83 (1H, tt, $J = 11.9, 3.4$ Hz, CHCON(CH₃)₂), 1.93 – 1.83 (1H, m, NCHCH_aH_bCH), 1.80 – 1.52 (4H, m, NCHCH₂CH_aH_b, NCHCH_aH_bCH), 1.44 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.37 – 1.26 (1H, m, NCHCH₂CH_aH_b). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 175.1, 156.4, 79.4, 50.7, 37.0, 35.8, 33.8, 32.2, 29.0, 28.3, 26.9.



22. Sòlid blanc. **Rf** (CHCl₃:MeOH:AcOH 73:25:2) = 0.92. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.95 – 4.77 (1H, sa, NH), 4.18 – 4.00 (1H, sa, CHNH), 3.72 – 3.50 (1H, m, CHNH), 3.02 (3H, s, N(CH₃)_a(CH₃)_b), 2.92 (3H, s, N(CH₃)_a(CH₃)_b), 2.76 – 2.48 (1H, m, CHCON(CH₃)₂), 2.10 – 1.86 (2H, m, CH₂), 1.84 – 1.56 (3H, m, CH_aH_b, CH₂), 1.45 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.43 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.39 – 1.26 (1H, m, CH_aH_b).

CAPÍTOL 2

Aproximació sintètica via iodolactamització

ÍNDIX

| | |
|--|-----|
| 2. APROXIMACIÓ SINTÈTICA VIA IODOLACTAMITZACIÓ | 162 |
| 2.1. Síntesi de la iodolactama (5)..... | 162 |
| 2.1.1. Obtenció del clorur de l'àcid (<i>R</i>)-ciclohex-3-encarboxílic | 162 |
| 2.1.2. Obtenció de la (<i>R</i>)-ciclohex-3-encarboxamida (4)..... | 162 |
| 2.1.3. Obtenció de (1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-iodo-6-azabicyclo[3.2.1]octan-7-ona (5)..... | 162 |
| 2.2. Obtenció del derivat de Boc de 5 | 164 |
| 2.3. Obertura de 6 amb dimetilamina | 164 |
| 2.4. Introducció del segon nitrogen amb amoníac..... | 166 |
| 2.4.1. Introducció d'amoníac a partir de 5 | 166 |
| 2.4.2. Introducció d'amoníac a partir de 6 | 167 |
| 2.4.3. Introducció d'amoníac a partir de 25 | 168 |
| 2.5. Introducció del segon nitrogen amb azida | 169 |
| 2.5.1. A partir de 5 | 169 |
| 2.5.2. A partir de 6 | 172 |
| 2.5.3. A partir del producte obert 25 | 173 |
| 2.5.4. Formació del carbamat de 30 i 31 | 174 |
| 2.5.5. Obertura dels productes 86 i 87 | 174 |
| 2.5.6. Proves d'isomerització | 175 |
| 2.5.6.1. Amb el producte de referència | 175 |
| 2.5.6.2. Isomerització de 33 | 176 |

| | |
|--|-----|
| 2.5.6.3. Intent d'isomeritzar (-)- 1 | 176 |
| 2.6. Introducció del segon nitrogen amb ftalimida | 177 |
| 2.6.1. Substitució del iode per ftalimida | 177 |
| 2.6.2. Obtenció del producte ftalimida 40 | 178 |
| 2.6.3. Hidrazinòlisi de 36 | 179 |
| 2.7. Introducció del segon nitrogen amb isocianat | 180 |
| 2.7.1. Formació d'urees a partir de la iodolactama 5 | 180 |
| 2.7.1.1. Amb isocianat de <i>p</i> -metoxifenil..... | 180 |
| 2.7.1.2. Amb isocianat de <i>p</i> -toluensulfonil..... | 181 |
| 2.7.1.3. Amb isocianat de benzil..... | 182 |
| 2.7.2. Intent d'obtenció de la urea acíclica de 25 | 182 |
| 2.7.3. Obertura del bicicle urea iodolactama 42 i 43 | 183 |
| 2.7.3.1. De 42 amb Me ₂ NH 2 M | 183 |
| 2.7.3.2. De 43 amb Me ₂ NH 2 M | 184 |
| 2.7.4. Ciclació de les urees..... | 184 |
| 2.7.4.1. Intent de formar un bicicle a partir de 44 | 184 |
| 2.7.4.2. Intent de formar un tricicle | 185 |
| 2.7.4.2.1. A partir de 42 | 185 |
| 2.7.4.2.2. A partir de 43 | 185 |
| 2.7.5. Obertura i ciclació de 43 | 186 |
| 2.7.5.1. Amb BuLi/Me ₂ NH | 186 |

| | |
|---|-----|
| 2.7.5.2. Amb MeOH/H ₂ SO ₄ cat. | 187 |
| 2.7.5.3. Amb NaOMe/THF..... | 187 |
| 2.7.5.4. Amb Cs ₂ CO ₃ /EtOH:THF (1:1)..... | 187 |
| 2.7.5.5. Amb Cs ₂ CO ₃ /MeOH | 188 |
| 2.7.6. Prova d'isomerització de 52 | 191 |

2. APROXIMACIÓ SINTÈTICA VIA IODOLACTAMITZACIÓ

2.1. Síntesi de la iodolactama (5)

2.1.1. Obtenció del clorur de l'àcid (R)-ciclohex-3-encarboxílic

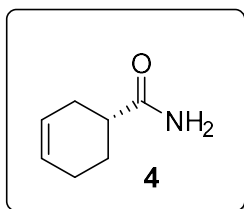
Sobre l'àcid (R)-ciclohex-3-encarboxílic (15.00 g, 118.9 mmol) sota atmosfera de N₂ s'addicionà clorur de tionil (39.0 mL, 535 mmol) i la solució àmbar s'escalfà a reflux.

Després de 2 hores s'eliminà l'excés de clorur de tionil al rotavapor i es feren arrossegaments amb toluè (2 x 30 mL).

2.1.2. Obtenció de la (R)-ciclohex-3-encarboxamida (4)

El residu final s'addicionà gota a gota sobre una solució d'amoniac 25% (135 mL) freda amb un bany a 0 °C.

Sobre la suspensió final s'addicionà CH₂Cl₂ (150 mL). Es decantaren fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren 9.690 g de **4** (65%).



4. Sòlid crema. **Pf (°C)**: 142 – 148. **Rf** (Hexà:AcOEt 30:70) = 0.22. **[α]_D** = +61.3 (c 1.0, CHCl₃). **IR** (ATR): 3342, 3165, 3025, 2921, 2835, 1638 cm⁻¹. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 6.24 (1H, sa, NH_aH_b), 5.76 (1H, sa, NH_aH_b), 5.67 (2H, m, CH=CH), 2.44 – 2.37 (1H, m, CHCONH₂), 2.22 – 2.20 (2H, m, CH=CHCH₂CHCO), 2.11 - 2.06 (2H, m, CHCH₂CH₂), 1.96 – 1.90 (1H, m, CHCH_aH_bCH₂), 1.71 – 1.61 (1H, m, CHCH_aH_bCH₂). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 180.2, 57.7, 39.9, 36.1, 29.8, 27.3, 22.8. **HRMS** (ESI): *m/z* 126.0914 [M+H]⁺; calculat per a C₇H₁₂NO⁺: 126.0913.

2.1.3. Obtenció de (1R,4R)-4-iodo-6-azabicyclo[3.2.1]octan-7-ona (5)

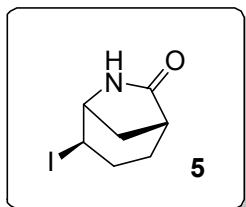
Sobre una suspensió de **4** (10.00 g, 79.89 mmol) i NEt₃ anhidra (24.5 mL, 176 mmol) en pentà anhidre (208 mL) sota atmosfera de N₂ s'addicionà gota a gota

una solució TMSOTf 99% (31.8 mL, 176 mmol) a 0 °C. La suspensió final es deixà agitant a temperatura ambient durant 2 hores.

Es deixaren decantar les dues fases. Es separà la fase superior via cànula i la fase inferior es rentà tres vegades amb Et₂O anhidre (3 x 100 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques i es concentraren al buit.

Sobre el residu obtingut en Et₂O anhidre (135 mL) s'addicionà una solució de I₂ (42.582 g, 167.77 mmol) en THF anhidre (26.4 mL) a 0 °C. La mescla s'agità a aquesta temperatura durant 3 hores.

S'addicionà una solució saturada de NaHCO₃ (100 mL), una solució saturada de Na₂SO₃ (100 mL) i AcOEt (150 mL). Es decantaren fases i la fase aquosa s'extragué dues vegades amb AcOEt (2 x 150 mL). Les fases orgàniques s'ajuntaren i es rentaren amb una solució saturada de NaCl (100 mL). Es decantaren fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es concentrà a sequedat amb què s'obtingueren 22.780 g de cru. Es cristal·litzà en AcOPr (50 mL) i s'obtingueren 9.800 g de **5** (49%).



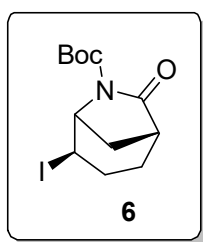
5. Sòlid groc. **Pf** (°C): 117 – 121. **Rf** (Hexà:AcOEt 30:70) = 0.26. **[α]_D** = +67.0 (c 1.0, CHCl₃). **IR** (ATR): 3191, 2957, 2933, 2857, 1679 cm⁻¹. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.01 (1H, sa, NH), 4.35 (1H, m, CH₂CHI), 3.88 (1H, m, NHCH), 2.57 (1H, dd, J = 11.5, 1.3 Hz, NHCHCH_aH_b), 2.46 – 2.36 (2H, m, COCH₂CH_aH_b), 2.28 – 2.21 (1H, m, NHCHCH_aH_b), 2.04 (1H, dd, J = 16.3, 5.4 Hz, COCHCH_aH_b), 1.80 (1H, tdd, J = 12.5, 5.4, 2.3 Hz, COCHCH_aH_bCH₂), 1.75 – 1.67 (1H, m, COCHCH_aH_bCH₂). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 180.2, 57.7, 39.9, 36.1, 29.8, 27.3, 22.8. **HRMS** (ESI): m/z 251.9879 [M+H]⁺; calculat per a C₇H₁₁INO⁺: 251.9880.

2.2. Obtenció del derivat de Boc de 5

Obtenció de (1*R*,4*R*)-4-iodo-7-oxo-6-azabicyclo[3.2.1]octan-6-carboxilat de *tert*-butil (**6**)

Sobre una solució de **5** (4.500 g, 17.92 mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL) s'addicionà Boc₂O (7.824 g, 35.85 mmol), NEt₃ (5 mL, 35.85 mmol) i DMAP cat. (0.166 g, 1.36 mmol). La solució resultant s'agità a temperatura ambient durant 4 hores.

S'addicionà una solució saturada de NH₄Cl (30 mL), aigua (30 mL) i CH₂Cl₂ (60 mL). Es decantaren fases i la fase aquosa s'extragué dues vegades amb CH₂Cl₂ (2 x 60 mL). Les fases orgàniques s'ajuntaren i rentaren amb una solució saturada de NaCl (30 mL). Es decantaren fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es purificà el cru per cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt 80:20) amb què s'obtingueren 6.000 g de **6** (95%).



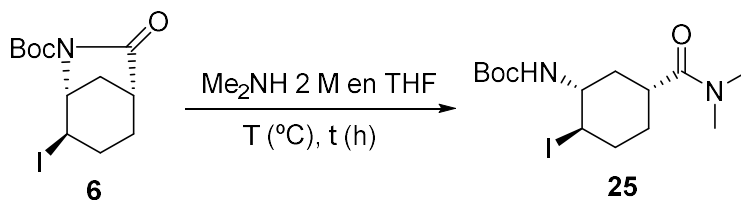
6. Sòlid groc. **Pf** (°C): 125 – 131. **Rf** (Hexà:AcOEt 30:70) = 0.65. **[α]_D** = -3.12 (c 1.0, CHCl₃). **IR** (ATR): 3439, 2967, 2926, 1767, 1695 cm⁻¹. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.65 (1H, m, *J* = 4.1 Hz, CH₂CHI), 4.41 (1H, m, CH₂CHNBoc), 2.61 – 2.57 (1H, m, COCHCH₂), 2.55 (1H, d, *J* = 12.0 Hz, BocNCHCH_aH_b), 2.29 (1H, ddt, *J* = 16.7, 12.1, 5.9 Hz, COCHCH₂CH_aH_b), 2.19 – 2.11 (1H, m, BocNCHCH_aH_b), 2.07 (1H, m, COCHCH₂CH_aH_b), 1.89 (1H, tdd, *J* = 12.6, 5.3, 2.3 Hz, COCHCH_aH_bCH₂), 1.80 – 1.70 (1H, m, COCHCH_aH_bCH₂), 1.50 (9H, s, C(CH₃)₃). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 175.0, 149.4, 83.6, 61.0, 42.2, 32.5, 29.6, 28.2, 24.7, 22.9. **HRMS** (ESI): *m/z* 374.0225 [M+Na]⁺; calculat per a C₁₂H₁₈INNaO₃⁺: 374.0224.

2.3. Obertura de 6 amb dimetilamina

Obtenció de [(1*R*,2*R*,5*R*)-5-(dimetilcarbamoi)-2-iodociclohexil]carbammat de *tert*-butil (**25**)

Es deixà una solució de **6** en una solució de Me₂NH 2 M en THF en un tub tancat a una temperatura **T** durant un temps **t**.

Es concentrà la reacció a sequedat amb què s'obtingueren **X** g de cru que s'analitzà per ¹H-RMN. Els resultats obtinguts en les proves realitzades es resumeixen a la taula 19.



| Entrada | T (°C) | temps (h) | 6 (g) | X g de cru | % molar de 25* |
|---------|--------|-----------|---------|------------|----------------|
| 1 | 50 °C | 3 h | 0.050 g | 0.048 g | 0% |
| 2 | 60 °C | 15 h | 0.050 g | 0.060 g | 20% |
| 3 | t.a. | 18 h | 0.050 g | 0.042 g | 100% |

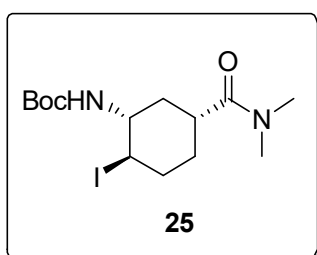
*Percentatge calculat d'acord amb l'anàlisi de l'espectre de ¹H-RMN del cru.

Taula 19

Condicions entrada 3 de la taula 19:

Es deixà una solució de **6** (0.400 g, 1.14 mmol) en una solució de Me₂NH 2 M en THF (3.6 mL, 7.20 mmol) en un tub tancat a temperatura ambient durant 18 hores.

Es concentrà el cru a sequedat i es purificà per cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt 10:90) amb què s'obtingueren 0.370 g de **25** (82%).



25. Sòlid blanc. **Pf (°C):** 152 - 159. **Rf** (Hexà:AcOEt 20:80) = 0.50. **[α]_D** = -45.9 (c 1.0, CHCl₃). **IR** (ATR): 3347, 2929, 1688, 1628. 1520 cm⁻¹. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.09 (1H, d, J = 7.9 Hz, NH), 3.94 (1H, td, J = 10.8, 4.0 Hz, ICH), 3.80 – 3.66 (1H, m, NHCH), 3.03 (3H, s, N(CH₃)_a(CH₃)_b), 2.90 (3H, s, N(CH₃)_a(CH₃)_b), 2.83 – 2.71 (1H, m, CHCON(CH₃)₂), 2.59 (1H, dq, J = 13.7, 3.8 Hz, CHICH_aH_bCH₂), 2.21 – 2.06 (2H, m, CH_aH_bCHCH₂CH_aCH_b), 1.63-1.58 (2H, m, CH₂CHCH₂CH₂), 1.57 – 1.51 (1H, m, CH_aH_bCHCH₂CH₂), 1.45 (9H, s, C(CH₃)₃). **RMN de ¹³C** (101 MHz,

$CDCl_3$) δ 174.0, 155.1, 79.6, 56.1, 38.9, 38.4, 37.3, 36.0, 35.8, 34.4, 30.7, 28.5.

HRMS (ESI): m/z 397.0990 $[M+H]^+$; calculat per a $C_{14}H_{26}IN_2O_3^+$: 397.0983.

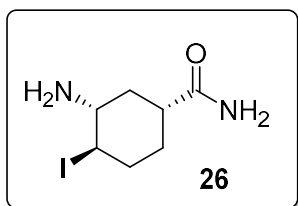
2.4. Introducció del segon nitrogen amb amoníac

2.4.1. Introducció d'amoníac a partir de 5

En MeOH: obtenció de (1R,3R,4R)-3-amino-4-iodociclohexancarboxamida (26)

Sobre una solució de **5** (0.123 g, 0.49 mmol) en MeOH (3.0 mL) s'addicionà una solució de NH_3 25% (8.0 mL, 105.7 mmol). La suspensió final s'agità a temperatura ambient durant 2 hores.

Es concentrà el cru a sequedat amb què s'obtingueren 0.090 g de **26**.



26. Sòlid blanc. **RMN de 1H** (400 MHz, CD_3OD) δ 4.14 (1H, ddd, $J = 12.1, 10.9, 4.3$ Hz, CH_I), 3.54 (1H, ddd, $J = 11.7, 10.7, 4.2$ Hz, CH_{NH_2}), 2.68 – 2.62 (2H, m, $ICHCH_aH_b$, $CHCONH_2$), 2.28 – 2.20 (1H, m, $CHCH_aH_bCHCONH_2$), 2.18 – 2.08 (2H, m, $ICHCH_aH_b$, $CHCH_aH_bCHCONH_2$), 1.75 – 1.63 (1H, m, $ICHCH_2CH_aH_b$), 1.62 – 1.52 (1H, m, $ICHCH_2CH_aH_b$). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CD_3OD) δ 178.52, 57.62, 42.90, 39.27, 34.55, 32.11, 28.53. **UPLC-MS**: $t_r = 0.59$ min., $[M+H]^+$ 268.78.

En THF

Sobre una solució de **5** (0.100 g, 0.40 mmol) en THF (2.0 mL) s'addicionà una solució de NH_3 25% (1.0 mL, 13 mmol). El sistema bifàsic final s'agità a t.a. durant 5 hores.

S'addicionà una solució de HCl 2 M (5 mL) i CH_2Cl_2 (5 mL). Es decantaren fases i la fase aquosa es basificà a pH 11 amb una solució saturada de Na_2CO_3 . S'addicionà CH_2Cl_2 (5 mL) i es decantaren les fases.

Les dues fases orgàniques es tractaren per separat. S'assecaren amb MgSO_4 anhidre i es concentraren a sequedat.

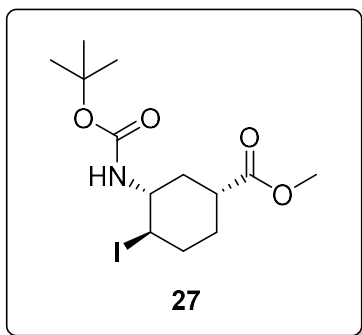
S'analitzaren les dues fraccions per ^1H -RMN. Amb la primera fase orgànica es recuperà el material de partida **5** i en la segona fase orgànica no es va extreure res.

2.4.2. Introducció d'amoníac a partir de 6

En MeOH: obtenció de (1R,3R,4R)-3-[(tert-butoxicarbonil)amino]-4-iodociclohexancarboxilat de metil (**27**)

Sobre una solució de **6** (0.050 g, 0.14 mmol) en MeOH (1.5 mL) s'addicionà una solució de NH_3 25% (2.0 mL, 26.42 mmol). La suspensió final s'agità a t.a. durant 3 hores.

S'eliminà el MeOH al rotavapor i s'addicionà H_2O (5 mL) i AcOEt (5 mL). Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO_4 anhidre i es concentrà a sequedat amb què s'obtingueren 0.026 g que contenen majoritàriament **27**, segons l'anàlisi de ^1H -RMN.

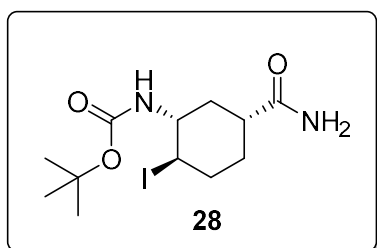


27. Sòlid blanc. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 5.19 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, NHCH), 3.83 (1H, td, $J = 11.4, 8.5$ Hz, ICH), 3.59 (3H, s, COOCH_3), 3.58 – 3.47 (1H, m, NHCH), 2.57 – 2.40 (2H, m, ICHCH_aH_b , CHCOOCH_3), 2.30 – 2.18 (1H, m, $\text{NHCHCH}_a\text{H}_b$), 2.04 (1H, ddd, $J = 26.2, 13.1, 3.7$ Hz, ICHCH_aH_b), 1.79 – 1.70 (1H, m, $\text{ICHCH}_2\text{CH}_a\text{H}_b$), 1.44 – 1.29 (2H, m, $\text{NHCHCH}_a\text{H}_b$, $\text{ICHCH}_2\text{CH}_a\text{H}_b$), 1.39 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 175.0, 155.3, 81.6, 56.3, 51.9, 41.8, 38.4, 35.7, 33.5, 30.5, 28.4. **UPLC-MS**: $t_r = 5.56$ min., $[\text{M}+\text{H}]^+ 383.67$.

En dioxà: obtenció de [(1R,2R,5R)-5-carbamoil-2-iodociclohexil]carbamat de tert-butil (**28**)

Sobre una solució de **6** (0.030 g, 0.09 mmol) en dioxà (0.3 mL) s'addicionà una solució de NH₃ 25% (0.07 mL, 0.86 mmol). La solució resultant s'agità a temperatura ambient durant 5 hores.

Es concentrà el cru a sequedat i s'obtingueren 0.030 g d'una mescla que, segons l'anàlisi de ¹H-RMN, contenia un 30% de **6** i un 70% de **28**.



28. Sòlid blanc. **RMN de ¹H** (400 MHz, CD₃OD) δ 6.93 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, NHCH), 4.02 (1H, ddd, $J = 12.3, 11.3, 4.3$ Hz, ICH), 3.65 – 3.53 (1H, m, NHCH), 2.59 (1H, ddd, $J = 13.4, 7.5, 3.6$ Hz, ICHCH_aH_b), 2.46 (1H, tt, $J = 12.4, 3.4$ Hz, CHCONH₂), 2.12 (1H, m, ICHCH_aH_b), 2.02 (1H, ddd, $J = 12.9, 6.4, 3.4$ Hz, NHCHCH_aH_b), 1.70 – 1.60 (1H, m, ICHCH₂CH_aH_b), 1.52 – 1.39 (2H, m, NHCHCH_aH_b, ICHCH₂CH_aH_b), 1.46 (9H, s, C(CH₃)₃). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CD₃OD) δ 179.6, 155.1, 80.1, 57.7, 44.3, 40.3, 37.6, 35.2, 32.2, 28.9. **UPLC-MS**: $t_r = 4.64$ min., [M+H]⁺ 368.75.

2.4.3. Introducció d'amoníac a partir de **25**

En THF

Sobre una solució de **25** (0.030 g, 0.08 mmol) en THF (0.6 mL) s'addicionà una solució de NH₃ 25% (0.60 mL, 7.93 mmol) i es deixà agitant a temperatura ambient durant 4 hores.

Es concentrà el cru a sequedat, fent coevaporacions amb toluè, amb què es recuperaren 0.027 g de material de partida **25**, segons l'anàlisi de ¹H-RMN.

En dioxà:THF (1:1)

Sobre una solució de **25** (0.020 g, 0.05 mmol) en una mescla de dioxà:THF (1:1) (0.8 mL) s'addicionà una solució de NH₃ 25% (0.40 mL, 5.28 mmol) i es deixà agitant a temperatura ambient durant 16 hores.

Es concentrà el cru a sequedat, fent coevaporacions amb toluè, amb què es recuperaren 0.017 g de material de partida **25**, segons l'anàlisi de l'espectre de ¹H-RMN.

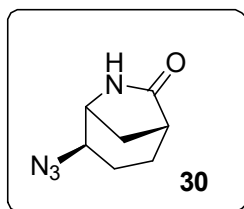
2.5. Introducció del segon nitrogen amb azida

2.5.1. A partir de 5

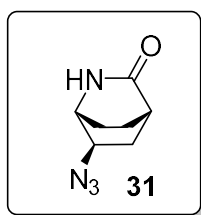
En DMF anhidra

Sobre una suspensió de NaN₃ (0.130 g, 1.99 mmol) en DMF anhidra (1.5 mL) sota atmosfera de N₂ s'addicionà una solució de **5** (0.100 g, 0.40 mmol) en DMF anhidra (1.0 mL) sota atmosfera de N₂. S'escalfà la suspensió a 50 °C i es deixa agitant 3 hores.

S'addicionà H₂O (5 mL) i AcOEt (5 mL). Es decantaren fases i la fase aquosa s'extragué dues vegades més amb AcOEt (2 x 5 mL). Les fases orgàniques s'ajuntaren, assecaren amb MgSO₄ anhidre i concentraren a sequedat amb què s'obtingueren 0.051 g de cru que contenia, segons l'anàlisi de ¹H-RMN, els dos productes amb l'azida amb una relació **30:31** de 61:39 (77%).



30. (1*R*,4*R*)-4-azido-6-azabicyclo[3.2.1]octan-7-ona. Sòlid blanc. **Pf** (°C): 114 – 117. **Rf** (Hexà:AcOEt 20:80) = 0.30. **[α]_D** = -0.3 (c 0.8, CHCl₃). **IR** (ATR): 3170, 3081, 2980, 2926, 2860, 2094, 1682 cm⁻¹. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 6.92 (1H, sa, NH), 3.79 (1H, t, *J* = 4.5 Hz, N₃CH), 3.71 – 3.66 (1H, m, NHCH), 2.34 (1H, q, *J* = 2.8 Hz, COCH), 2.11 – 2.07 (2H, m, NHCHCH₂), 2.07 – 1.96 (1H, m, N₃CHCH_aH_b), 1.90 – 1.81 (1H, m, N₃CHCH_aH_b), 1.80 – 1.66 (2H, m, COCHCH₂CH₂). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 180.5, 57.9, 54.1, 39.4, 32.8, 23.6, 22.4. **HRMS** (ESI): *m/z* 167.0927 [M+H]⁺; calculat per a C₇H₁₁N₄O⁺: 167.0927.

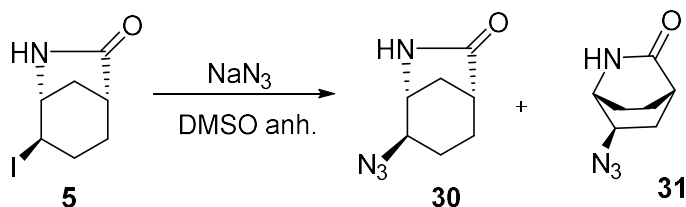


31. (1*S*,4*R*,6*S*)-6-azido-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona. Sòlid blanc. **R_f** (Hexà:AcOEt 20:80) = 0.28. **IR** (ATR): 3169, 2924, 2102, 1659 cm⁻¹. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.19 (1H, sa, NH), 3.88 (1H, dtd, *J* = 10.1, 4.1, 1.8 Hz, N₃CH), 3.60 (1H, dtd, *J* = 5.4, 3.7, 1.8 Hz, NHCH), 2.51 – 2.46 (1H, m, COCH), 2.32 – 2.22 (1H, m, COCHCH_aH_bCHN₃), 2.07 – 2.00 (1H, m, NHCHCH_aH_bCH₂), 1.87 – 1.73 (2H, COCHCH_aH_bCH₂), 1.71 – 1.61 (1H, m, NHCHCH_aH_bCH₂), 1.56 (1H, ddd, *J* = 14.0, 4.3, 2.4 Hz, COCHCH_aH_bCHN₃). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 177.7, 58.8, 50.4, 37.2, 30.5, 23.6, 21.2.

En DMSO anhidre

S'addicionà una solució de **5** (0.100 g, 0.40 mmol) en DMSO anhidre (1.0 mL) sota atmosfera de N₂ sobre una solució de NaN₃ (**X** mmol) en DMSO anhidre (1.0 mL) sota atmosfera de N₂. Es deixà agitant a temperatura ambient durant un temps **t**.

Els resultats obtinguts es resumeixen a la taula 20.



| Entrada | NaN ₃ (X mmol) | temps (hores) | Productes* |
|---------|---------------------------|---------------|----------------------------|
| 1 | 1.20 | 20 h | 5:30:31 50:25:25 |
| 2 | 5.00 | 5 h | 30:31 56:44 |

*Proporció calculada per la integració de les senyals de ¹H-RMN.

Taula 20

En EtOH / H₂O

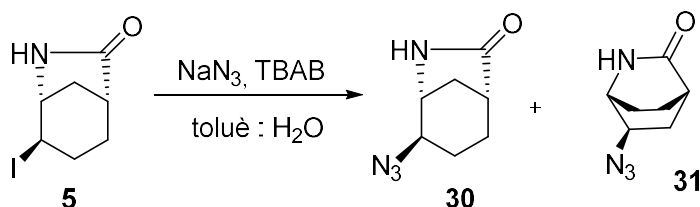
Sobre una solució de **5** (0.150 g, 0.60 mmol) en EtOH (2.0 mL) s'addicionà una solució de NaN₃ (0.194 g, 2.99 mmol) en aigua (2.0 mL) i s'escalfà a 90 °C. Es deixà agitant a aquesta temperatura durant 2 hores.

S'evaporà el dissolvent i s'afegí AcOEt (5 mL) i aigua (5 mL). Es decantaren fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es concentrà a sequedat amb què s'obtingueren 0.080 g de cru que contenia els dos productes amb l'azida amb una relació **30:31** de 62:38 (81%).

Amb un agent de transferència de fase

Sobre una solució de **5** (0.050 g, 0.20 mmol) en toluè (1.0 mL) s'addicionà una solució de iodur de tetrabutilamoní (TBAB) (0.015 g, 0.04 mmol) i NaN₃ (0.065 g, 1.0 mmol) en H₂O (1.0 mL). La solució resultant s'escalfà a una temperatura **T** durant un temps **t**.

Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es concentrà a sequedat. Els resultats de les proves realitzades es resumeixen a la taula 21.



| Entrada | T (°C) | t (h) | Productes* |
|---------|--------|-------|-----------------------|
| 1 | 50 °C | 1 h | 5 |
| 2 | 90 °C | 4 h | 30:31 30:70 |

*Proporció calculada a partir de la integració de les senyals de ¹H-RMN.

Taula 21

Prova de proporció entre 30 i 31 en DMSO-d₆

La prova es realitzà directament a un tub d'RMN.

S'ajuntà una solució de mescla de **30** i **31** amb una proporció 1:1 (0.010 g, 0.06 mmol) en DMSO-d₆ (0.4 mL) amb una solució de NaN₃ (0.020 g, 0.30 mmol) en DMSO-d₆ (0.4 mL). Es deixà a 50 °C durant 1 hora però no s'observà cap canvi. La proporció de **30:31** inicial es mantingué al llarg de tot l'experiment, d'acord amb l'anàlisi de l'espectre de ¹H-RMN.

2.5.2. A partir de 6

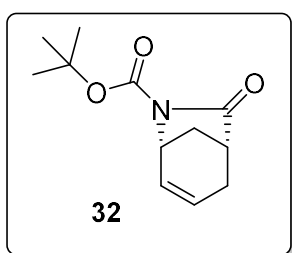
En DMF anhidra

Sobre una suspensió de NaN₃ (0.074 g, 1.14 mmol) en DMF anhidra (1.5 mL) sota atmosfera de N₂ s'addicionà una solució de **6** (0.080 g, 0.23 mmol) en DMF anhidra (1.0 mL) sota atmosfera de N₂. La suspensió final es deixà agitant a temperatura ambient durant 24 hores.

Es concentrà el cru a sequedat i es va observar per ¹H-RMN que no s'havia format cap dels productes amb l'azida. Es recuperà majoritàriament material de partida i es va detectar un producte d'eliminació del iode amb una relació 78:22.

En DMSO anhidre

S'addicionà una solució de **6** (0.080 g, 0.23 mmol) en DMSO anhidre (1.5 mL) sota atmosfera de N₂ sobre una solució de NaN₃ (0.074 g, 1.14 mmol) en DMSO anhidre (1.5 mL) sota atmosfera de N₂. Es deixà agitant a temperatura ambient durant 15 hores però no s'observà cap canvi. Després s'escalfà a 100 °C i a les 2 hores tot el material de partida s'havia transformat a producte d'eliminació del iode **32**.



32. Sòlid crema. **R_f** (Hexà:AcOEt 50:50) = 0.50. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 6.34 – 6.27 (1H, m, CH=CHCHN), 5.71 – 5.65 (1H, m, CH=CHCHN), 4.33 (1H, t, *J* = 5.3 Hz, CHN), 2.85 – 2.79 (1H, m, CHCO), 2.46 – 2.40 (2H, m, CH₂), 1.92 – 1.83 (2H, m, CH₂), 1.50

(9H, s, C(CH₃)₃).

En EtOH / H₂O

Sobre una solució de **6** (0.070 g, 0.20 mmol) en EtOH (4.0 mL) s'addicionà una solució de NaN₃ (0.065 g, 1.00 mmol) en aigua (2.0 mL). S'escalfà a 95 °C i es deixà agitant a aquesta temperatura durant 22 hores.

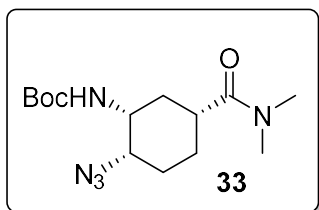
S'evaporà el dissolvent i s'afegí AcOEt (5 mL) i aigua (5 mL). Es decantaren fases, s'assecà la fase orgànica amb MgSO₄ anhidre i es concentrà a sequedat amb què s'obtingueren 0.025 g d'una mescla complexa que, segons les senyals de RMN de ¹H, contenia material de partida i els productes amb l'azida però sense el grup protector Boc **30:31** en una proporció de 59:41.

2.5.3. A partir del producte obert 25

*Obtenció de [(1R,2S,5R)-2-azido-5-(dimetilcarbamoi]ciclohexil]carbamat de tert-butil (**33**)*

Sobre **25** (0.030 g, 0.08 mmol) i NaN₃ (0.025 g, 0.38 mmol) sota atmosfera de N₂, s'addicionà DMF anhidra (1.0 mL) i s'escalfà la suspensió a 80 °C. Es deixà agitant a aquesta temperatura durant 5 hores i mitja.

Es concentrà el cru a sequedat i es purificà per cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt 40:60) amb què s'obtingueren 0.018 g de **33** (75%).



33. Sòlid blanc. **R_f** (CH₂Cl₂:MeOH 98:2) = 0.29. **IR** (ATR): 2098, 1668, 1630 cm⁻¹. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.86 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, NHCH), 3.99 – 3.92 (1H, m, N₃CH), 3.67 (1H, ddd, *J* = 16.1, 8.2, 3.9 Hz, NHCH), 3.02 (3H, s, N(CH₃)_a(CH₃)_b), 2.92 (3H, s, N(CH₃)_a(CH₃)_b), 2.61 (1H, tt, *J* = 11.7, 3.7 Hz, CHCON(CH₃)₂), 2.15 – 2.06 (1H, m, CH_aH_b), 1.81 – 1.61 (4H, m, CH₂, 2 CH_aH_b), 1.59 – 1.49 (1H, m, CH_aH_b), 1.43 (9H, s, C(CH₃)₃).

2.5.4. Formació del carbamat de 30 i 31

Sobre una solució de mescla d'azides **30** i **31** (0.060 g, 0.36 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (0.5 mL) sota atmosfera de N₂ s'addicionà una solució de Boc₂O (0.158 g, 0.72 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (0.2 mL) i una solució de DMAP cat. (0.003 g, 0.03 mmol) i NEt₃ anhidra (0.101 mL, 0.72 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (0.2 mL). La solució resultant es deixà agitant a t.a. durant 15 h.

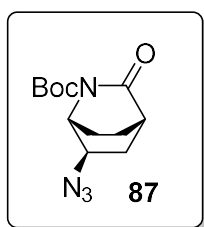
Es concentrà el cru a sequedat i es purificà per cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt 30:70) amb què s'obtingueren 0.091 g de mescla de les dues azides protegides **86** i **87** amb una proporció 45:55 respectivament calculada per ¹H-RMN (95%).

2.5.5. Obertura dels productes 86 i 87

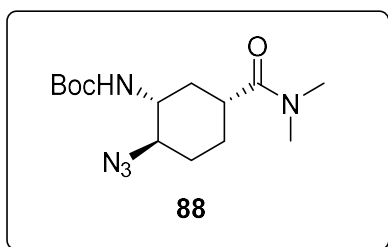
Es deixà una solució d'una mescla de **86** i **87** (0.091 g, 0.34 mmol) en una solució de Me₂NH 2 M en THF (1.0 mL, 2.05 mmol) agitant a temperatura ambient durant 72 hores.

Es concentrà el cru a sequedat i es purificà per cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt 30:70) amb què s'obtingueren 0.050 g de mescla (30:70) de les dues azides protegides (**86:87**), 0.022 g de **88** i 0.005 g de **31**.

El procediment de reacció es repetí amb la mescla d'azides deixant-la 72 hores més. Es concentrà el cru a sequedat i es purificà per cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 20:80) amb què s'obtingué una fracció pura de **88** que va permetre la seva caracterització.



87. Sòlid blanc. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.61 (1H, td, *J* = 3.6, 2.1 Hz, CHNBoc), 3.96 – 3.89 (1H, m, NHN₃), 2.62 – 2.58 (1H, m, CHCON), 2.33 (1H, m, N₃CHCH_aH_bCH), 2.10 (1H, dddd, *J* = 10.7, 5.6, 4.5, 2.2 Hz, NCHCH_aH_b), 1.94 – 1.83 (1H, m, NCHCH₂CH_aH_b), 1.83 – 1.69 (2H, m, NCHCH_aH_bCH_aH_b), 1.57 (1H, ddd, *J* = 9.8, 4.5, 2.3 Hz, N₃CHCH_aH_bCH), 1.54 (9H, s, C(CH₃)₃). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 173.1, 150.1, 83.8, 57.3, 52.5, 39.6, 30.1, 28.2, 22.7, 19.8.



88. Sòlid blanc. **Rf** (Hexà:AcOEt 20:80) = 0.15. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 4.84 (1H, d, $J = 7.0$ Hz, NHCH), 3.61 – 3.47 (1H, m, NHCH), 3.14 (1H, td, $J = 10.9, 4.4$ Hz, N_3CH), 3.04 (3H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_a(\text{CH}_3)_b$), 2.92 (3H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_a(\text{CH}_3)_b$), 2.65 (1H, tt, $J = 11.7, 3.7$ Hz, $\text{CHCON}(\text{CH}_3)_2$), 2.15 (1H, dq, $J = 7.8, 3.5$ Hz, $\text{N}_3\text{CHCH}_a\text{H}_b$), 2.10 – 2.01 (1H, m, $\text{NHCHCH}_a\text{H}_b$), 1.85 – 1.77 (1H, m, $\text{N}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_a\text{H}_b$), 1.65 – 1.51 (2H, m, $\text{NHCHCH}_a\text{H}_b\text{CHCH}_a\text{H}_b$), 1.49 – 1.45 (1H, m, $\text{N}_3\text{CHCH}_a\text{H}_b$), 1.44 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 173.9, 155.6, 79.9, 63.9, 53.3, 38.7, 37.3, 35.8, 34.8, 30.0, 28.5, 27.1.

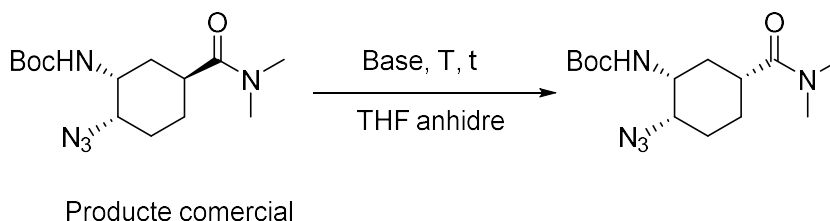
2.5.6. Proves d'isomerització

2.5.6.1. Amb el producte de referència

Inicialment es realitzaren proves amb un substrat de referència comercial.

Sobre una solució del producte de referència (0.020 g, 0.06 mmol) en THF anhidre (0.5 mL) sota atmosfera de N_2 refredada a -78 °C s'addicionà una base (mmol). Es deixà a una temperatura **T** durant un temps **t**.

S'addicionà una solució saturada de Na_2SO_4 en D_2O (1.0 mL). Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO_4 anhidre i es concentrà a sequedat. En tots els casos es recuperà el material de partida comercial, segons l'anàlisi de ^1H -RMN. Les condicions utilitzades es resumeixen a la taula 22.



| Entrada | Base (mmol) | T (°C) | temps (hores) |
|-----------|---------------------------|----------|---------------|
| 1* | $^t\text{BuOK}$ 1 M (0.8) | 95 °C | 2 h |
| 2 | LDA 2 M (2.0) | -78 °C | 1 h |

| | | | |
|----------|-------------------|--------|-----|
| 3 | LDA 2 M (3.0) | -78 °C | 1 h |
| 4 | KHMDS 0.5 M (3.0) | -78 °C | 1 h |

*La reacció es va du a terme en toluè anhidre.

Taula 22

2.5.6.2. Isomerització de **33**

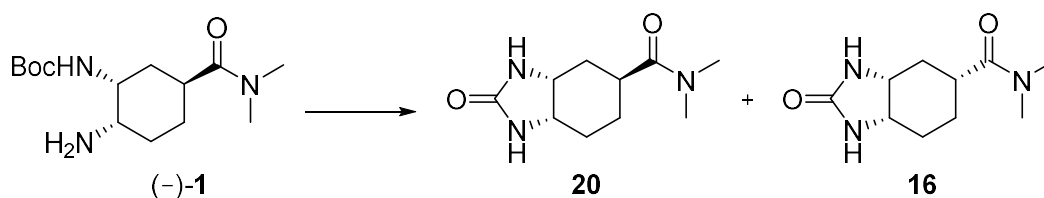
Sobre una solució de **33** (0.010 g, 0.03 mmol) en THF anhidre (0.5 mL) sota atmosfera de N₂ i refredada a -78 °C s'addicionà una solució de LDA 2 M (0.05 mL, 0.10 mmol). Es deixà agitant en fred durant 1 hora.

S'addicionà una solució saturada de Na₂SO₄ en D₂O (1.0 mL). Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es concentrà a sequedat amb què es recuperaren 0.006 g de material de partida **33**, segons l'anàlisi de l'espectre de ¹H-RMN.

2.5.6.3. Intent d'isomeritzar (-)-**1**

Sobre una solució de (-)-**1** en THF anhidre s'addicionà una base **B** i s'escalfà a una temperatura **T** durant un temps **t**.

S'addicionà una solució saturada de NH₄Cl i CH₂Cl₂. Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es concentrà a sequedat. Les condicions utilitzades en les proves realitzades es resumeixen a la taula 23.



| Entrada | Base (eq) | Temp. (°C) | temps (h) | Productes* |
|----------|--------------------------------|------------|-----------|-----------------------|
| 1 | ^t BuOK 1 M (2.2 eq) | 70 °C | 2 h | 20:16 20:80 |

| | | | | |
|----------|--------------------------------|-------|-----|-----------------------|
| 2 | ^t BuOK 1 M (1.5 eq) | 60 °C | 1 h | 20:16 20:80 |
| 3 | Cap | 60 °C | 2 h | (-)- 1 |

*Proporció calculada a partir de la integració de les senyals d'¹H-RMN.

Taula 23

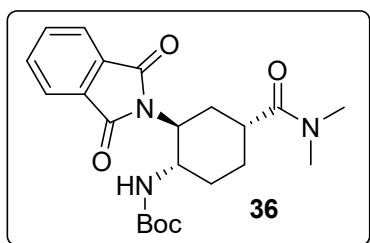
2.6. Introducció del segon nitrogen amb ftalimida

2.6.1. Substitució del iode per ftalimida

Obtenció de [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(dimetilcarbamoil)-2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)ciclohexil]carbamat de *tert*-butil (**36**)

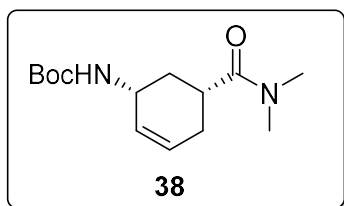
Una suspensió de **25** (3.695 g, 9.32 mmol) i ftalimida potàssica (8.636 g, 46.62 mmol) en DMF anhidra (277 mL) s'escalfà a 80 °C i es deixà agitant tota la nit.

Es concentrà el cru a sequedat i es purificà per cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt 40:60) amb què s'obtingueren 2.750 g de **36** (71%).



36. Sòlid blanc. **Pf** (°C): 139 – 143. **Rf** (Hexà:AcOEt 20:80) = 0.42. **[α]_D** = +23.0 (c 1.0, CHCl₃). **IR** (ATR): 3300, 2929, 1707, 1688, 1628, 1375 cm⁻¹. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (2H, dd, *J* = 5.0, 3.0 Hz, ArH), 7.63 (2H, dd, *J* = 5.3, 3.0 Hz, ArH), 4.80 (1H, td, *J* = 12.0, 4.5 Hz, CHNPht), 4.42 (1H, d, *J* = 9.7 Hz, NH), 4.25 – 4.07 (1H, m, CHNHBoc), 3.11 – 3.04 (1H, m, CHCON(CH₃)₂), 3.02 (3H, s, N(CH₃)_a(CH₃)_b), 2.92 (3H, s, N(CH₃)_a(CH₃)_b), 2.76 (1H, td, *J* = 12.9, 5.5 Hz, COCHCH_aCH_bCH), 2.00 – 1.86 (3H, m, COCHCH_aCH_bCH, NHCHCH_aH_bCH_aH_b), 1.85 – 1.65 (2H, m, NHCHCH_aH_bCH_aH_b), 1.02 **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 174.7, 168.8, 155.4, 133.6, 132.2, 123.1, 79.0, 52.0, 50.1, 37.7, 35.7, 34.9, 29.5, 28.7, 27.9, 26.4. **HRMS** (ESI): *m/z* 433.2433 [M+NH₄]⁺; calculat per a C₂₂H₃₃N₄O₅⁺: 433.2445.

Subproducte de la reacció:



38. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5.79 (1H, dtd, $J = 7.2, 4.7, 2.3$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCHNH}$), 5.57 (1H, d, $J = 10.1$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCHNH}$), 4.57 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, NH), 4.35 – 4.23 (1H, m, NHCH), 3.06 (3H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_a(\text{CH}_3)_b$), 2.95 (3H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_a(\text{CH}_3)_b$), 2.41 – 2.28 (2H, m, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 2.17 – 1.97 (3H, m, CH_2CHCO). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 174.6, 155.6, 128.9, 128.3, 79.4, 47.4, 37.4, 36.1, 35.8, 32.9, 28.5, 27.7.

2.6.2. Obtenció del producte ftalimida 40

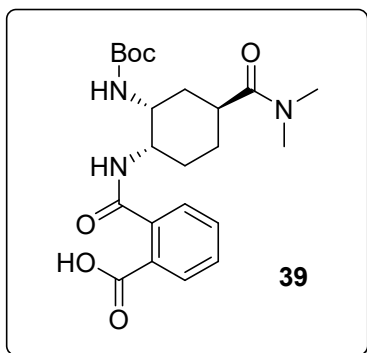
[(1R,2S,5S)-5-(dimetilcarbamoi)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)ciclohexil]carbamate de tert-butil (40)

Una suspensió de (–)-**1** (0.100 g, 0.35 mmol) i anhídrid ftàlic (0.052 g, 0.35 mmol) en THF anhidre (2 mL) sota atmosfera de N_2 s'escalfà a 80 °C i es deixà agitant durant 24 hores.

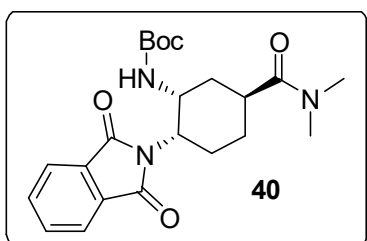
Es refredà a temperatura ambient, s'addicionà anhídrid acètic (0.065 mL, 0.70 mmol) i s'escalfà a 75 °C. Es deixà agitant a aquesta temperatura durant 4 hores.

S'addicionà una solució saturada de NaHCO_3 (5 mL) i s'eliminà el THF al rotavapor.

S'afegí AcOEt (5 mL) i es decantaren les fases. La fase orgànica s'assecà amb MgSO_4 anhidre i es concentrà a sequedat. Es purificà el cru per cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt 20:80) amb què s'obtingueren 0.058 g de **40** (40%) i 0.020 g de producte obert **39** (segons les senyals de ^1H -RMN i masses).



39. Sòlid blanc. **Rf** (Hexà:AcOEt 10:90) = 0.20. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97 – 7.91 (2H, m, ArH), 7.79 (1H, td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, ArH), 7.71 (1H, td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, ArH), 5.10 (1H, sa, NH), 4.21 (1H, dt, $J = 10.7, 4.2$ Hz, CHNHCO), 3.95 – 3.88 (1H, m, CHNHBoc), 3.05 (3H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_a(\text{CH}_3)_b$), 2.94 (3H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_a(\text{CH}_3)_b$), 2.91 – 2.81 (1H, m, CHCO), 1.90 – 1.53 (6H, m, 3 x CH_2), 1.44 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).



40. Sòlid blanc. **Rf** (Hexà:AcOEt 10:90) = 0.32. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (2H, dd, $J = 5.5, 3.0$ Hz, ArH), 7.69 (2H, dd, $J = 5.1, 3.0$ Hz, ArH), 5.84 – 5.74 (1H, m, NH), 4.44 – 4.31 (1H, m, CHNPh), 4.10 – 4.00 (1H, m, CHNHBoc), 3.03 (3H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_a(\text{CH}_3)_b$), 2.94 (3H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_a(\text{CH}_3)_b$), 2.89 – 2.70 (2H, m, $\text{COCHCH}_2\text{CH}_a\text{H}_b$), 2.29 – 2.17 (1H, m, $\text{NHCHCH}_a\text{H}_b$), 1.97 – 1.86 (1H, m, $\text{COCHCH}_a\text{H}_b\text{CH}_2$), 1.31 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 174.6, 169.1, 155.7, 134.2, 131.8, 123.5, 79.4, 52.5, 50.6, 37.1, 35.7, 34.0, 33.1, 28.3, 23.5.

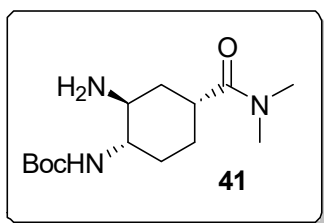
2.6.3. Hidrazinòlisi de 36

Obtenció de [(1S,2S,4R)-2-amino-4-(dimetilcarbamòil)ciclohexil]carbammat de tert-butí (41)

Sobre una solució de **36** (0.103 g, 0.25 mmol) en EtOH absolut (1.5 mL) s'addicionà hidrazina monohidrat (0.13 mL, 2.48 mmol) i s'escalfà a 70 °C. Es deixà agitant a aquesta temperatura durant 1 hora.

S'addicionà una solució saturada de NaHCO_3 (5 mL) i AcOEt (5 mL). Es decantaren fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO_4 anhidre i es concentrà

a sequedat. El residu obtingut es purificà per cromatografia en columna en gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH 90:10) amb què s'obtingueren 0.051 g de **41** (72%).



41. Sòlid blanc. **Pf (°C):** 68 – 74. **Rf** (CH₂Cl₂:MeOH 90:10) = 0.24. **[α]_D** = +22.8 (c 0.5, MeOH). **IR** (ATR): 3290, 2920, 1688, 1619 cm⁻¹. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.98 (1H, d, *J* = 8.17 Hz, NH), 3.40 – 3.26 (1H, m, NHCH), 3.22 – 3.11 (1H, m, NH₂CH), 3.00 (3H, s, N(CH₃)_a(CH₃)_b), 3.00 – 2.95 (1H, m, COCH), 2.88 (3H, s, N(CH₃)_a(CH₃)_b), 2.50 (2H, sa, NH₂), 2.06 – 1.96 (1H, NH₂CHCH_aCH_b), 1.95 – 1.84 (1H, m, BocNHCHCH_aH_b), 1.78 – 1.67 (1H, m, COCHCH_aH_bCH₂), 1.66 – 1.53 (2H, m, BocNHCHCH_aH_bCH_aH_b), 1.48 – 1.42 (1H, m, NH₂CHCH_aCH_b), 1.40 (9H, s, C(CH₃)₃). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 175.4, 156.0, 79.3, 53.9, 50.3, 37.5, 35.7, 34.3, 33.5, 28.4, 26.7, 25.3. **HRMS** (ESI): *m/z* 286.2137 [M+H]⁺; calculat per a C₁₄H₂₈N₃O₃⁺: 286.2125.

2.7. Introducció del segon nitrogen amb isocianat

2.7.1. Formació d'urees a partir de la iodolactama 5

2.7.1.1. Amb isocianat de *p*-metoxifenil.

Obtenció de (1R,4R)-4-iodo-N-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-azabicyclo [3.2.1]octan-6-carboxamida (42)

NEt₃/CH₂Cl₂ anhidre

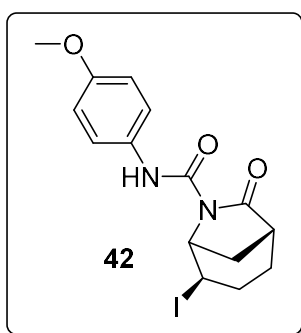
Sobre una solució de **5** (0.100 g, 0.40 mmol) i NEt₃ anhidra (0.06 mL, 0.40 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (1.0 mL) s'addicionà isocianat de *p*-metoxifenil (0.06 mL, 0.48 mmol). La solució resultant es deixà agitant a temperatura ambient durant 3 h.

Es concentrà el cru a sequedat amb què s'obtingueren 0.155 g que contenen, segons l'anàlisi de ¹H-RMN, iodolactama de partida **5**, restes de l'isocianat i un 15% de producte **42**.

Toluè anhidre

Sobre una solució de **5** (0.100 g, 0.40 mmol) en toluè anhidre (1.0 mL) s'addicionà isocianat de *p*-metoxifenil (0.26 mL, 1.99 mmol). La solució resultant s'escalfà a 85 °C i es deixà agitant a aquesta temperatura durant 2 h.

S'addicionà una solució d'HCl 2 M (2 mL) i es decantaren les fases. La fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es purificà el cru per cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt 90:10) amb què s'obtingueren 0.086 g de **42** (54%).



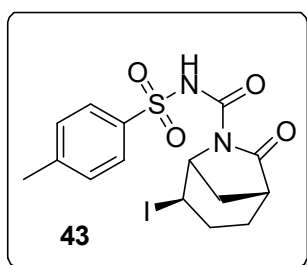
42. Sòlid blanc. Rf (Hexà:AcOEt 80:20) = 0.48. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 10.1 (1H, sa, NH), 7.42 (2H, d, J = 9.0 Hz, ArH), 6.87 (2H, d, J = 9.0 Hz, ArH), 4.73 (2H, m, NCH₂CHI), 3.80 (3H, s, ArOCH₃), 2.74 (1H, m, CHCON), 2.66 (1H, d, J = 12.0 Hz, NCHCH_aH_b), 2.32 – 2.18 (2H, m, NCHCH_aH_b, ICHCH_aH_b), 2.13 (1H, dd, J = 16.4, 5.4 Hz, ICHCH_aH_b), 1.96 (1H, tdd, J = 12.8, 5.5, 2.4 Hz, ICHCH₂CH_aH_b), 1.86 – 1.76 (1H, m, ICHCH₂CH_aH_b). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 178.5, 156.5, 149.3, 130.4, 121.8, 114.4, 59.8, 55.6, 42.8, 32.7, 29.8, 23.8, 22.7.

2.7.1.2. Amb isocianat de *p*-toluensulfonil.

Obtenció de (1*R*,4*R*)-4-iodo-7-oxo-*N*-tosil-6-azabicyclo[3.2.1]octan-6-carboxamida (**43**)

Sobre una solució de iodolactama **5** (6.450 g, 25.69 mmol) en toluè anhidre (65 mL), sota atmosfera de N₂ i refredada a 0 °C, s'addicionà gota a gota una solució d'isocianat de *p*-toluensulfonil (5.2 mL, 30.35 mmol). Es deixà escalfar la reacció a temperatura ambient i es deixà agitant a aquesta temperatura durant 1 hora i 30 minuts.

Es concentrà el cru a sequedat i es feu una digestió del producte en MeOH (26 mL) a temperatura ambient amb la què després de filtrar s'obtingueren 11.019 g de **43** (96%).



43. Sòlid blanc. **Pf (°C):** 154 – 158. **Rf** (Hexà:AcOEt 10:90) = 0.43. **[α]_D** = +22.7 (c 1.0, CHCl₃). **IR** (ATR): 3107, 1725, 1707, 1594 cm⁻¹. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 10.73 (1H, sa, NH), 7.97 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, ArH), 7.35 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, ArH), 2.74 – 2.69 (1H, m, COCHCH₂), 2.61 (1H, d, *J* = 12.2 Hz, CHICH_aH_b), 4.58 – 4.50 (2H, m, NCHCHI), 2.45 (3H, s, ArCH₃), 2.18 – 2.06 (3H, m, CHICH_aH_bCH₂CHCH₂), 1.98 – 1.97 (1H, tdd, *J* = 12.4, 6.1, 2.4 Hz, COCHCH_aH_bCH₂), 1.83 – 1.73 (1H, m, COCHCH_aH_bCH₂). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 178.7, 146.8, 145.4, 135.7, 129.7, 128.7, 59.7, 42.2, 32.5, 29.5, 22.7, 22.2, 21.9. **HRMS** (ESI): *m/z* 466.0296 [M+NH₄]⁺; calculat per a C₁₅H₂₁IN₃O₄S⁺: 466.0292.

2.7.1.3. Amb isocianat de benzil

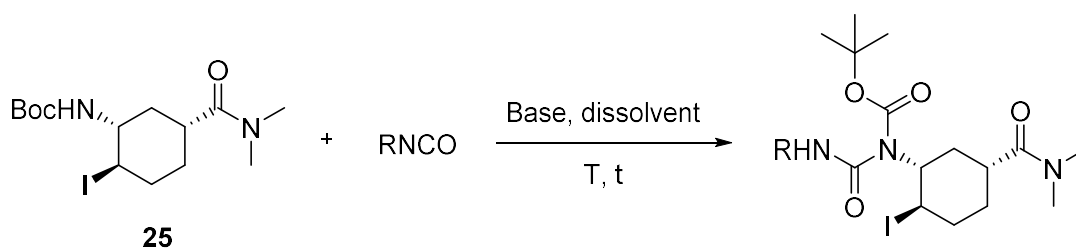
Sobre una solució de iodolactama **5** (0.020 g, 0.05 mmol) en THF anhidre (0.5 mL), sota atmosfera de N₂ s'addicionà gota a gota una solució d'isocianat de benzil (0.012 mL, 0.10 mmol). La suspensió resultant s'escalfà a 50 °C i es deixà agitant a aquesta temperatura durant 16 hores.

Es concentrà el cru a sequedat i es recuperà la iodolactama **5**, d'acord amb l'anàlisi de l'espectre de ¹H-RMN.

2.7.2. Intent d'obtenció de la urea acíclica de 25

Sobre **25** (0.020 g, 0.05 mmol) en un dissolvent anhidre sota atmosfera de N₂ s'afegí una base i isocianat (RNCO). Es deixà a una temperatura **T** durant un temps **t**.

S'addicionà una solució saturada de NH₄Cl i CH₂Cl₂. Es decantaren fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es concentrà a sequedat. Les condicions emprades es resumeixen a la taula 24. En cap de les proves es va observar producte esperat recuperant-se, segons l'anàlisi de ¹H-RMN, el material de partida **25**.



| Entrada | Dissolvent | Isocianat (eq) | Base (eq) | Temp. (°C) | temps (h) |
|---------|--------------------------------------|---------------------|--------------------|------------|-----------|
| 1 | Toluè anh. | TsNCO (1.20) | - | t.a. | 5 h |
| 2 | Toluè anh. | TsNCO (1.20 - 3.20) | - | 75 °C | 24 h |
| 3 | CH ₂ Cl ₂ anh. | TsNCO (1.20) | - | t.a. | 7 h |
| 4 | THF anh. | TsNCO (1.20 - 2.00) | LDA 2 M (1.00) | t.a. | 24 h |
| 5 | THF anh. | TsNCO (1.30) | KHMDS 0.5 M (1.30) | 50 °C | 8 h |
| 6 | THF anh. | BnNCO (2.00) | - | 50 °C | 24 h |
| 7 | Toluè anh. | PMPNCO (1.20) | - | 80 °C | 24 h |
| 8 | Toluè anh. | PMPNCO (1.20) | KHMDS 0.5 M (1.00) | 80 °C | 4 h |

TsNCO = isocianat de *p*-toluensulfonil; PMPNCO = isocianat de *p*-metoxifenil; BnNCO = isocianat de benzil

Taula 24

2.7.3. Obertura del bicicle urea iodolactama 42 i 43

2.7.3.1. De 42 amb Me₂NH 2 M.

Intent d'obtenció de (1R,3R,4R)-4-iodo-3-[3-(4-metoxifenil)ureido]-N,N-dimetilciclohexan-1-carboxamida

Es deixà un solució de **42** (0.020 g, 0.05 mmol) en una solució de Me₂NH 2 M en THF (0.15 mL, 0.30 mmol) agitant a temperatura ambient durant 24 hores.

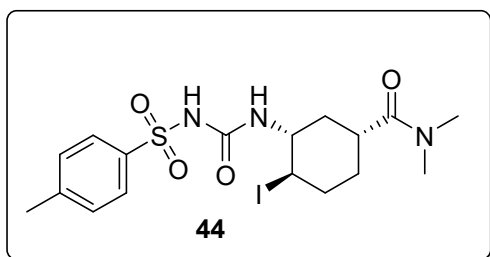
S'addicionà una solució saturada de NH₄Cl (5 mL) i AcOEt (5 mL). Es decantaren fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es recuperaren 0.014 g de material de partida, segons l'anàlisi de ¹H-RMN.

2.7.3.2. De 43 amb Me₂NH 2 M.

Obtenció de (1*R*,3*R*,4*R*)-4-iodo-*N,N*-dimetil-3-(3-tosilureido)ciclohexan-1-carboxamida (**44**)

Es suspengué **43** (0.050 g, 0.11 mmol) en una solució de Me₂NH 2 M en THF (0.34 mL, 0.67 mmol) i es deixà agitant a t.a. durant 1 hora.

Es concentrà el cru a sequedat amb què s'obtingueren 0.033 g de **44** (60%).



44. Sòlid blanc. **Rf** (Hexà:AcOEt 20:80) = 0.67. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, ArH), 7.25 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, ArH), 4.73 (1H, t, *J* = 4.2 Hz, CH_I), 4.53 (1H, t, *J* = 4.5 Hz, CHNH), 2.66 (6H, s, N(CH₃)₂), 2.54 – 2.50 (1H, m, CHICH_aH_b), 2.48 (1H, m, CHICH_aH_b), 2.39 (3H, s, ArCH₃), 2.26 – 2.13 (1H, m, CH_aH_b), 2.11 – 1.96 (2H, m, CH₂), 1.92 – 1.79 (1H, m, CH_aH_b). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 177.0, 155.1, 141.9, 140.6, 129.1, 127.2, 61.1, 43.6, 35.5, 32.6, 29.8, 25.7, 22.7, 21.6.

2.7.4. Ciclació de les urees

2.7.4.1. Intent de formar un bicicle a partir de 44

Sobre una solució de **44** (0.040 g, 0.08 mmol) en THF anhidre (0.5 mL) sota atmosfera de N₂ s'addicionà una solució de ^tBuOK 1 M en toluè (0.09 mL). La suspensió es deixà agitant a temperatura ambient durant 1 hora.

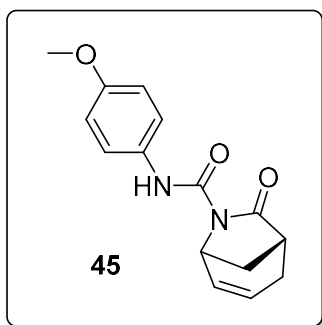
S'addicionà una solució saturada de NH₄Cl (5 mL) i AcOEt (5 mL). Es decantaren fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es concentrà a sequedat amb què es recuperaren 0.035 g de **44**, d'acord amb l'anàlisi de l'espectre de ¹H-RMN.

2.7.4.2. Intent de formar un tricicle

2.7.4.2.1. A partir de **42**

Sobre una solució de **42** (0.050 g, 0.12 mmol) en THF anhidre (0.5 mL) sota atmosfera de N₂ s'addicionà una solució de ^tBuOK 1 M en toluè (0.15 mL). La suspensió es deixà agitant a temperatura ambient durant 1 hora.

S'addicionà una solució de HCl 2 M (5 mL) i CH₂Cl₂ (5 mL). Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es concentrà a sequedat amb què s'obtingueren 0.020 g d'un cru complex. Es va identificar d'entre els subproductes obtinguts, d'acord amb l'anàlisi de l'espectre de ¹H-RMN, el producte d'eliminació de l'àtom de iode **45**.



45. R_f (Hexà:AcOEt 80:20) = 0.16. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 9.95 (1H, sa, NH), 7.41 (2H, d, J = 9.0 Hz, ArH), 6.85 (2H, d, J = 9.0 Hz, ArH), 6.45 – 6.38 (1H, m, CH=CHCHN), 5.73 – 5.67 (1H, m, CH=CHCHN), 4.67 (1H, t, J = 5.0 Hz, CHN), 3.79 (3H, s, ArOCH₃), 2.98 (1H, t, J = 4.4 Hz, CHCON), 2.52 (1H, dt, J = 5.4, 2.7 Hz, NCHCH_aH_b), 2.46 (1H, dt, J = 3.7, 2.0 Hz, NCHCH_aH_b), 2.38 – 2.31 (1H, m, CH=CHCH_aH_b), 2.00 (1H, d, J = 10.8 Hz, CH=CHCH_aH_b).

2.7.4.2.2. A partir de **43**

Sobre una solució de **43** (0.050 g, 0.11 mmol) en THF anhidre (0.5 mL) sota atmosfera de N₂ s'addicionà una solució de ^tBuOK 1 M en toluè (0.12 mL, 0.12 mmol). La suspensió s'escalfà a 50 °C i es deixà agitant durant 6 hores.

S'addicionà una solució d'HCl 2 M (5 mL) i CH₂Cl₂ (5 mL). Es decantaren fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es concentrà a sequedat amb què es recuperaren 0.039 g de material de partida, segons l'espectre de ¹H-RMN.

2.7.5. Obertura i ciclació de 43

2.7.5.1. Amb BuLi / Me₂NH

Amb 2 eq BuLi

Sobre una solució de **43** (0.025 g, 0.06 mmol) en THF anhidre (0.5 mL) sota atmosfera de N₂ i refredada a -78 °C s'addicionà dimetilamidur de liti generat *in situ* (0.025 mL, 1.0 eq BuLi 2.4 M sobre 0.5 mL d'una solució de Me₂NH 2 M en THF a -78 °C). S'escalfà a 55 °C i es deixà agitant a aquesta temperatura durant 5 hores.

S'analitzà una alíquota de la reacció per ¹H-RMN i no es va observar cap canvi significatiu, així que es tornà a refredar a -78 °C i s'addicionà BuLi 2.4 M (0.025 mL, 0.06 mmol). S'escalfà a 55 °C i es deixà a aquesta temperatura durant 2 hores més.

S'addicionà una solució saturada de NH₄Cl (5 mL) i AcOEt (5 mL). Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es concentrà a sequedat amb què s'obtingueren 0.008 g d'una mescla complexa on, segons l'anàlisi de ¹H-RMN del cru, no es va poder identificar cap producte.

Amb 2.5 eq BuLi

Sobre una solució de **43** (0.100 g, 0.22 mmol) en THF anhidre (0.5 mL) sota atmosfera de N₂ i refredada a -78 °C s'addicionà dimetilamidur de liti generat *in situ* (0.230 mL, 2.5 eq BuLi 2.4 M sobre 1.7 mL d'una solució de Me₂NH 2 M en THF a -78 °C). La solució resultant es deixà escalfar a t.a. i es deixà agitant a aquesta temperatura durant 3 hores.

S'addicionà una solució de HCl 2 M (5 mL) i AcOEt (5 mL). Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es concentrà a sequedat amb què s'obtingueren 0.052 g d'una mescla complexa on tot i aparèixer varies senyals de productes desconeguts, es va poder identificar que hi havia producte d'eliminació de l'àtom de iode en base a l'anàlisi de ¹H-RMN del cru.

2.7.5.2. Amb MeOH / H₂SO₄ cat.

S'escalfà una suspensió de **43** (0.050 g, 0.11 mmol) en MeOH (1.0 mL) amb una gota de H₂SO₄ a 65 °C i es deixà agitant a aquesta temperatura durant 24 hores.

S'addicionà una solució de HCl 2 M (5 mL) i AcOEt (5 mL). Es decantaren fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es concentrà a sequedat amb què, segons l'anàlisi de ¹H-RMN, es recuperaren 0.037 g de **43**.

2.7.5.3. Amb NaOMe / THF

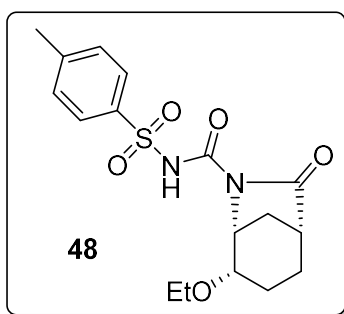
Sobre **43** (0.100 g, 0.22 mmol) i NaOMe (0.015 g, 0.25 mmol) sota atmosfera de N₂ s'addicionà THF anhidre (1.0 mL). La solució resultant s'escalfà a 60 °C i es deixà agitant a aquesta temperatura durant 24 hores.

S'addicionà una solució saturada de NH₄Cl (5 mL) i AcOEt (5 mL). Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es concentrà a sequedat amb què s'obtingueren 0.058 g de cru que, d'acord amb les integracions dels espectres de ¹H-RMN, contenia un 40% de **43**, 25% de **52**, 22% de **53** i un 12% d'un producte que d'acord amb els senyals de ¹H-RMN podria ser l'esperat, però que no es va aconseguir aïllar.

2.7.5.4. Amb Cs₂CO₃ / EtOH:THF (1:1)

Sobre una solució de **43** (0.025 g, 0.06 mmol) en una mescla EtOH:THF (1:1) (2.0 mL) i refredada a 0 °C es carregà Cs₂CO₃ (0.044 g, 0.14 mmol). S'escalfà la suspensió a 50 °C i es deixà agitant a aquesta temperatura durant 2 hores.

S'addicionà una solució saturada de NH₄Cl (5 mL) i AcOEt (5 mL). Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es concentrà a sequedat amb què s'obtingueren 0.018 g de cru que, d'acord amb les integracions dels espectres de ¹H-RMN, contenia un 74% de **52** i un 26% de **48**.

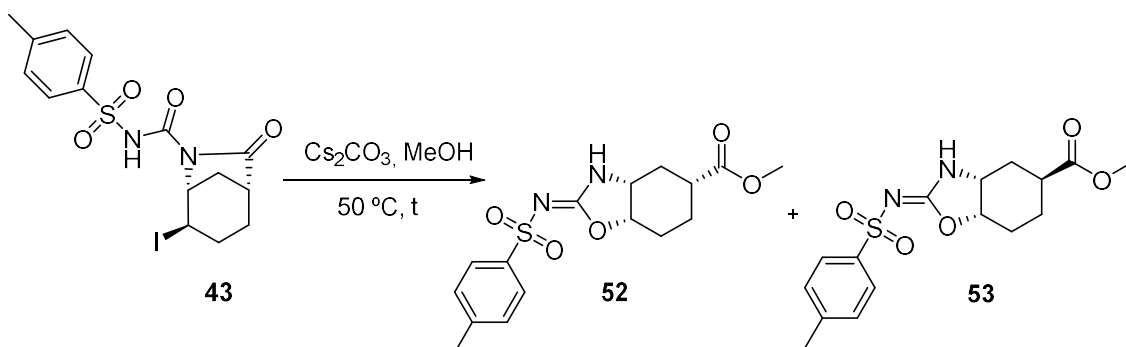


48. Sòlid blanc. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, ArH), 7.31 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, ArH), 4.76 (1H, sa, NH), 4.24 (1H, td, $J = 7.0, 4.5$ Hz, NCH), 4.12 (2H, m, OCH_2CH_3), 3.77 (1H, dd, $J = 11.7, 6.7$ Hz, $\text{CHOCH}_2\text{CH}_3$), 2.48 (1H, m, CHCON), 2.43 (3H, s, ArCH_3), 2.21 – 2.05 (2H, m, NCHCH_2CH), 1.98 – 1.87 (3H, m, $\text{COCHCH}_a\text{H}_b\text{CH}_2$, EtOCHCH_2), 1.73 – 1.67 (1H, m, $\text{COCHCH}_a\text{H}_b\text{CH}_2$), 1.23 (3H, m, OCH_2CH_3).

2.7.5.5. Amb Cs_2CO_3 / MeOH

Sobre una suspensió de **43** en MeOH es carregà Cs_2CO_3 (X eq) i s'escalfà a 50 °C. Es deixà agitant a aquesta temperatura durant un temps t.

S'addicionà una solució saturada de NH_4Cl i AcOEt. Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO_4 anhidre i es concentrà a sequedat. En tots els casos la conversió va ser del 100% i els resultats més significatius es resumeixen a la taula 25.



| Entrada | Cs_2CO_3 (X eq) | t (h) | 52:53 (%)* |
|---------|---------------------------------|-------|------------|
| 1 | 1.0 | 62 h | 87:13** |
| 2 | 1.5 | 62 h | 74:26 |
| 3 | 2.0 | 24 h | 70:30 |
| 4 | 2.5 | 7 h | 60:40 |
| 5 | 3.0 | 5 h | 66:34 |

| | | | |
|---|-----|------|----------|
| 6 | 3.8 | 24 h | 68:32*** |
|---|-----|------|----------|

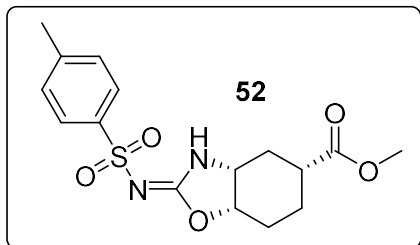
*Proporcions calculades segons l'anàlisi de $^1\text{H-RMN}$. **En l'espectre de $^1\text{H-RMN}$ s'observen senyals minoritàries de substitució de l'àtom de iode de **43** per OMe. ***work-up amb HCl 2 M on part de **52** s'ha hidrolitzat a àcid.

Taula 25

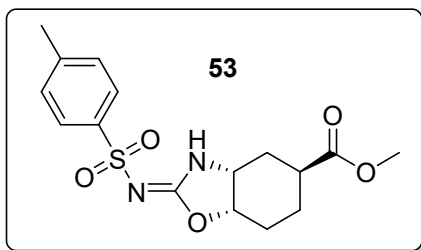
Procediment experimental escalat:

Sobre una suspensió de **43** (1.000 g, 2.23 mmol) en MeOH (25 mL) es carregà Cs_2CO_3 (1.454 g, 4.46 mmol) i s'escalfà a 50 °C. Es deixà agitant a aquesta temperatura durant 24 hores.

S'addicionà una solució tampó pH 7 (25 mL) es filtrà el sòlid suspès amb què s'obtingueren 0.262 g de **52** (33%). El filtrat s'extragué amb AcOEt (25 mL). Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO_4 anhidre i es concentrà a sequedat amb què s'obtingueren 0.263 g d'una mescla que contenia 0.079 g de **52** i 0.184 g de **53** (Rdt. global 67%).



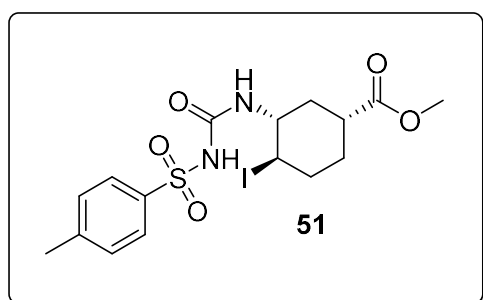
52. Sòlid blanc. **Pf** (°C): 151 – 160. **Rf** (Hexà:AcOEt 20:80) = 0.48. $[\alpha]_D^{20} = -22.0$ (c 1.0, CHCl_3). **IR** (ATR): 3379, 2942, 1726, 1618 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (1H, sa, NH), 7.78 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, ArH), 7.25 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, ArH), 4.62 (1H, dt, $J = 6.8, 3.6$ Hz, OCHCH₂), 3.95 (1H, dt, $J = 9.1, 6.3$ Hz, NCHCH₂), 3.66 (3H, s, COOCH₃), 2.38 (3H, s, ArCH₃), 2.32 – 2.19 (3H, m, NCHCH_aH_bCHCH₂CH_aH_b), 1.88 – 1.69 (2H, m, OCHCH_aH_bCH_aH_b), 1.66 – 1.47 (2H, m, NCHCH_aH_bCHCH_aH_b). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 174.1, 161.5, 142.8, 139.3, 129.2, 126.3, 77.3, 52.7, 52.0, 37.5, 30.7, 25.0, 21.8, 21.4. **HRMS** (ESI): m/z 353.1176 $[\text{M}+\text{H}]^+$; calculat per a $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}^+$: 353.1166.



53. Sòlid marró. **R_f** (Hexà:AcOEt 20:80) = 0.58. **RMN de ¹H** (400 MHz, *CDCl*₃) δ 7.83 (1H, sa, NH), 7.79 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.25 (2H, d, *J* = 7.9 Hz, ArH), 4.73 (1H, dt, *J* = 7.5, 5.0 Hz, OCHCH₂), 4.24 (1H, dt, *J* = 7.4, 5.0 Hz, NCHCH₂), 3.67 (3H, s, COOCH₃), 2.69 – 2.60 (1H, m, CHCOOCH₃), 2.39 (3H, s, ArCH₃), 2.00 – 1.94 (3H, m, NCHCH₂), 1.92 – 1.76 (3H, m, OCHCH₂CH_aH_b), 1.74 – 1.61 (1H, m, OCHCH₂CH_aH_b). **RMN de ¹³C** (100 MHz, *CDCl*₃) δ 174.9, 161.6, 143.0, 139.4, 129.4, 126.5, 77.2, 52.2, 52.1, 35.2, 28.5, 24.1, 21.6, 21.2. **HRMS** (ESI): *m/z* 353.1175 [*M*+*H*]⁺; calculat per a C₁₆H₂₁N₂O₅S⁺: 353.1166.

Seguiment de la reacció per ¹H-RMN

Sobre una suspensió de **43** (0.040 g, 0.09 mmol) en MeOH (1.0 mL) es carregà Cs₂CO₃ (0.073 g, 0.22 mmol) i s'escalfà a 50 °C. Es deixà a aquesta temperatura agitant i s'anà traient una alíquota (0.1 mL) als 15 minuts, 30 minuts, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h i 16 hores de reacció quan finalment s'aturà. Cada alíquota es tractà amb una solució saturada de NH₄Cl i AcOEt. Es decantaren les fases, s'assecà la fase orgànica amb MgSO₄ anhidre i es concentrà a sequedat. Els experiments de ¹H-RMN es feren amb *CDCl*₃.



51. **RMN de ¹H** (400 MHz, *CDCl*₃) δ 7.86 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.31 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, ArH), 6.73 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, NHCH), 4.00 – 3.80 (2H, m, NHCHCHI), 3.67 (3H, s, COOCH₃), 2.64 – 2.47 (2H, m, ICHCH₂), 2.43 (3H, s, ArCH₃), 2.32 (1H, m, CHCOOCH₃), 2.16 – 2.03 (1H, m, NHCHCH_aH_b), 1.89 – 1.79 (1H, m, NHCHCH_aH_b), 1.57 – 1.38 (2H, m, COCHCH₂CH₂).

2.7.6. Prova d'isomerització de 52

S'escalfà una solució de **52** (0.025 g, 0.07 mmol) i NaI (0.012 g, 0.08 mmol) en DMF anhidra (0.8 mL) a 40 °C. A les 3 hores estava **52** intacte així que es va escalfar a 80 °C. Després de 3 hores no havia evolucionat així que s'escalfà a 130 °C i es deixà 15 hores agitant a aquesta temperatura.

S'addicionà H₂O (5 mL) i AcOEt (5 mL). S'afegí una punta d'espàtula de NaCl per ajudar a separar fases. Es decantaren les fases i la fase aquosa s'extragué tres vegades amb AcOEt (3 x 5 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i es portaren a sequedat amb què s'obtingueren 0.040 g que contenien **52** i restes de DMF, segons l'anàlisi de l'espectre de ¹H-RMN del cru.

CAPÍTOL 3

Aproximació sintètica via aziridinació

ÍNDIX

| | |
|---|-----|
| 3. APROXIMACIÓ SINTÈTICA VIA AZIRIDINACIÓ..... | 192 |
| 3.1. Preparació del ciclohexè | 192 |
| 3.2. Lactonització i aziridinació..... | 192 |
| 3.2.1. Obtenció de <i>N</i> -(<i>tert</i> -butoxicarbonil)sulfamida (53) | 192 |
| 3.2.2. Reacció amb l'(<i>R</i>)- <i>N,N</i> -dimetilciclohex-3-encarboxamida (54)..... | 193 |
| 3.2.2.1. Formació de l'aziridina..... | 193 |
| 3.2.2.2. Transformació de l'aziridina..... | 193 |
| 3.2.2.2.1. Amb NaI en DMF | 193 |
| 3.2.2.2.2. Amb NEt ₃ | 194 |
| 3.2.2.2.3. Cap tractament addicional | 194 |
| 3.2.3. Reacció amb l'àcid (<i>R</i>)-ciclohex-3-encarboxílic | 195 |
| 3.2.3.1. Procediment general | 195 |
| 3.2.3.1.1. Formació de l'aziridina | 195 |
| 3.2.3.1.2. Transformació de l'aziridina | 195 |
| 3.2.3.2. Proves d'optimització en la formació de l'aziridina ... | 196 |
| 3.2.3.3. Proves d'optimització en la transformació de l'aziridina i al <i>work-up</i> | 199 |
| 3.2.3.4. Intent d'optimització de la reacció a EQ | 202 |
| 3.2.3.5. Escalat de la reacció d'obtenció de (–)- 57 a EQ | 204 |
| 3.3. Obertura de la lactona | 207 |
| 3.3.1. Amb H ₂ O bàsica | 207 |

| | |
|--|-----|
| 3.3.2. Amb MeOH | 209 |
| 3.3.3. Amb Me ₂ NH | 209 |
| 3.4. Activació del alcohol | 211 |
| 3.4.1. Amb clorur de <i>p</i> -toluensulfonil (TsCl)..... | 211 |
| 3.4.2. Amb clorur de metansulfonil (MsCl)..... | 212 |
| 3.4.2.1. A partir de l'èster 65 | 212 |
| 3.4.2.2. A partir de l'amida 60 | 213 |
| 3.5. Ciclacions | 214 |
| 3.5.1. A partir de l'èster 67 | 214 |
| 3.5.2. A partir de l'amida 68 | 217 |
| 3.5.2.1. Ciclació amb KHMDS 0.5 M..... | 217 |
| 3.5.2.2. Intent de ciclació via reacció de Mitsunobu de 60 | 218 |
| 3.6. Obertura i ciclació de (+)- 57 | 219 |
| 3.6.1. En THF anhidre..... | 219 |
| 3.6.2. En DMF anhidra..... | 219 |
| 3.7. Hidròlisi de la sulfamida cíclica de (+)- 55 | 220 |

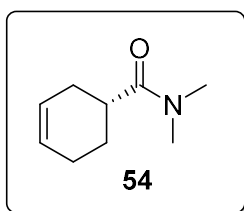
3. APROXIMACIÓ SINTÈTICA VIA AZIRIDINACIÓ

3.1. Preparació del ciclohexè

Obtenció de la (R)-N,N-dimetilciclohex-3-encarboxamida (54)

Seguint el procediment general descrit en l'apartat 2.1.1. per a preparar el corresponent clorur d'àcid a partir de l'àcid (R)-ciclohex-3-encarboxílic (1.00 g, 7.93 mmol). El residu final s'addicionà sobre una solució de Me₂NH 2 M en THF (36 mL, 71 mmol) freda a un bany a 0 °C. S'arrossegà el residu del cru amb THF (2 x 5 mL).

Sobre el cru final s'addicionà AcOEt (10 mL) i aigua (10 mL). Es decantaren fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ i es purificà el cru per cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt 20:80) amb què s'obtingueren 0.863 g de **54** (71%).



54. Oli àmbar. **R_f** (Hexà:AcOEt 10:90) = 0.43. **[α]_D** = +24.3 (c 1.0, CHCl₃). **IR** (ATR): 3021, 2929, 2838, 1628 cm⁻¹. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.76 – 5.62 (2H, m, CH=CH), 3.06 (3H, s, N(CH₃)_a(CH₃)_b), 2.95 (3H, s, N(CH₃)_a(CH₃)_b), 2.80 – 2.70 (1H, m, CHCON(CH₃)₂), 2.38 – 2.26 (1H, m, CH=CHCH_aH_bCHCO), 2.14 – 2.06 (2H, m, CH=CHCH₂CH₂), 2.08 – 2.01 (1H, m, CH=CHCH_aH_bCHCO), 1.85 – 1.76 (1H, m, CH=CHCH₂CH_aH_b), 1.76 – 1.66 (1H, m, CH=CHCH₂CH_aH_b). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 175.9, 126.5, 125.9, 37.2, 36.6, 35.7, 27.9, 25.5, 25.0. **HRMS** (ESI): *m/z* 154.1226 [M+H]⁺; calculat per a C₉H₁₆NO⁺: 154.1226.

3.2. Lactonització i aziridinació

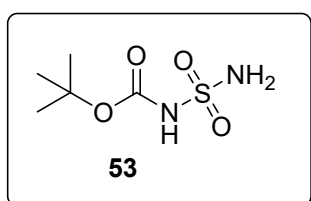
3.2.1. Obtenció de N-(tert-butoxicarbonil)sulfamida (BocNH₂SO₂NH₂, 53)

Sobre una solució d'isocianat de clorosulfonil (13.3 mL, 150 mmol) en THF anhidre (300 mL) sota atmosfera de N₂ i refredada a un bany a 0 °C, s'addicionà gota a gota tBuOH anhidre (14.4 mL, 152 mmol). La solució

resultant es deixà escalfar a t.a. i es deixà agitant a aquesta temperatura durant 1 hora.

Es refredà la solució a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i es bombollejà NH_3 gas durant 15 minuts. La suspensió resultant es deixà escalfar a t.a. i es deixà agitant a aquesta temperatura durant 12 hores.

Es tornà a refredar la suspensió a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ i s'acidificà amb una solució d'HCl 6 N fins a pH 1. S'addicionà AcOEt (200 mL) i H_2O (200 mL). Es decantaren les fases i la fase aquosa s'extragué tres vegades amb AcOEt (3 x 200 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i es concentraren a sequedat amb què s'obtingueren 28.26 g de **53** (96%).



53. Sòlid blanc. IR (ATR): 3359, 3269, 2936, 2863, 1712 cm^{-1} . RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1.50 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). RMN de ^{13}C (101 MHz, CD_3OD) δ 153.0, 83.2, 28.4.

3.2.2. Reacció de (R)-N,N-dimetilciclohex-3-encarboxamida (54).

Intent d'obtenció del bicicle sulfamida (+)-55

3.2.2.1. Formació de l'aziridina

Sobre una solució de **54** (0.250 g, 1.63 mmol) en AcOPr (9.0 mL) s'afegí $\text{BocNHSO}_2\text{NH}_2$ (0.352 g, 1.79 mmol), MgO 98% (0.142 g, 3.46 mmol), $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ 96% (0.026 g, 0.03 mmol) i $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 98% (0.590 g, 1.79 mmol). La suspensió es deixà agitant a t.a. durant 16 hores.

3.2.2.2. Transformació de l'aziridina

3.2.2.2.1. *Amb NaI en DMF*

S'addicionà sobre la suspensió una solució de NaI (0.269 g, 1.79 mmol) en DMF (10.0 mL) a t.a. i es deixà agitant durant 24 hores.

S'addicionà H₂O (15 mL) i AcOEt (15 mL). Es decantaren fases i la fase aquosa es rentà quatre vegades amb AcOEt (4 x 15 mL). Les fases orgàniques s'ajuntaren i es rentaren amb una solució saturada de NaCl (40 mL). Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es concentrà a sequedat amb què s'obtingué un cru complex on, d'acord amb l'espectre de ¹H-RMN, molt majoritàriament apareix material de partida **54**, a més dels lligands del catalitzador, restes de l'oxidant i BocNH₂SO₂NH₂.

3.2.2.2.2. *NEt₃*

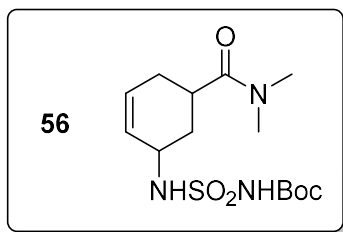
S'addicionà sobre la suspensió NEt₃ destil·lada (0.340 mL, 2.45 mmol) i s'escalfà a 80 °C. Es deixà agitant a aquesta temperatura durant 5 hores.

S'addicionà una solució saturada de NH₄Cl (15 mL) i AcOEt (15 mL). Es decantaren fases i la fase aquosa s'extragué dues vegades amb AcOEt (2 x 15 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i es concentraren a sequedat amb què es recuperà material de partida **54** majoritàriament.

3.2.2.2.3. *Cap tractament addicional*

Després de les 16 h s'addicionà sobre el cru una solució saturada de NaHCO₃ (15 mL). Es decantaren les fases i la fase aquosa es rentà dues vegades amb AcOEt (2 x 10 mL). Es decantaren les fases, s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i es concentraren a sequedat amb què s'obtingueren 0.534 g que contenen, segons l'anàlisi de ¹H-RMN, majoritàriament **54** i restes de PhI.

La fase aquosa bàsica s'acidificà amb una solució d'HCl 2 M fins a pH 1 i s'extragué dues vegades amb AcOEt (2 x 15 mL). Les fases orgàniques resultants s'ajuntaren, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i es concentraren a sequedat amb què s'obtingueren 0.150 g que contenen majoritàriament BocNH₂SO₂NH₂ i producte d'eliminació **56**, d'acord amb l'anàlisi de l'espectre de ¹H-RMN.



56. Sòlid blanc. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 6.04 – 5.95 (1H, m, $\text{CH}=\text{CHCHNH}$), 5.68 – 5.59 (1H, m, $\text{CH}=\text{CHCHNH}$), 5.24 (1H, d, $J = 5.6$ Hz, CHNH), 3.99 – 3.88 (1H, m, CHNH), 3.10 (3H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_a(\text{CH}_3)_b$), 2.95 (3H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_a(\text{CH}_3)_b$), 2.93 – 2.87 (1H, m, CHCON), 2.44 – 2.27 (1H, m, $\text{CH}=\text{CHCH}_a\text{H}_b\text{CHCOO}$), 2.20 – 2.05 (2H, m, $\text{CH}=\text{CHCH}_a\text{H}_b\text{CHCH}_a\text{H}_b$), 1.89 – 1.77 (1H, m, $\text{NHCHCH}_a\text{H}_b$), 1.49 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 150.5, 132.4, 124.0, 84.0, 48.8, 37.3, 35.9, 32.0, 31.8, 28.1, 27.7.

3.2.3. Reacció de l'àcid (R)-ciclohex-3-encarboxílic.

Obtenció de *N*-[(1*R*,4*R*)-7-oxo-6-oxabicyclo[3.2.1]octan-4-*il*]sulfamoïlcarbamat de *tert*-butil ((+)-57)

3.2.3.1. Procediment general

3.2.3.1.1. *Formació de l'aziridina*

Sobre $\text{BocNHSO}_2\text{NH}_2$ (0.065 g, 0.33 mmol), MgO 98% (0.026 g, 0.64 mmol), $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ 96% (0.005 g, 0.02 eq) i $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 98% (0.108 g, 0.33 mmol) sota atmosfera de N_2 s'addicionà via cànula una solució de l'àcid (R)-ciclohex-3-encarboxílic (0.038 g, 0.15 mmol) en AcO^iPr (1.0 mL). La suspensió resultant es deixà agitant a t.a. durant 14 hores.

3.2.3.1.2. *Transformació de l'aziridina.*

Amb NaI en DMF

Sobre la suspensió verda s'addicionà una solució de NaI (0.049 g, 0.33 mmol) en DMF anhidra (2.0 mL). Es deixà agitant la suspensió a t.a. durant 24 hores.

S'addicionà H_2O (20 mL) i AcOEt (10 mL). Es decantaren les fases i la fase aquosa s'extragué tres vegades amb AcOEt (3 x 10 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques i es rentaren amb una solució saturada de NaCl (10 mL). Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO_4 anhidre i es

concentrà a sequedat amb què s'obtingueren 0.069 g de cru en el que, segons l'espectre de $^1\text{H-RMN}$, hi havia majoritàriament àcid de partida, $\text{BocNHSO}_2\text{NH}_2$ i (+)-**57**, a més d'alguns subproductes desconeguts minoritaris. Es va purificar el cru per cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt 70:30) amb què s'obtingueren 0.027 g de (+)-**57** impurificats amb 0.007 g de $\text{BocNHSO}_2\text{NH}_2$ (21%).

3.2.3.2. Proves d'optimització en la formació de l'aziridina

Com que es va veure que no era necessari el tractament amb NaI en DMF, hi ha proves en les que es va canviar per un tractament amb NEt_3 a 50 °C.

- *Addició lenta de l'oxidant $\text{PhI}(\text{OAc})_2$*

Sobre una solució de l'àcid (*R*)-ciclohex-3-encarboxílic (0.200 g, 1.6 mmol) en AcO^iPr (7.2 mL) es carregaren $\text{BocNHSO}_2\text{NH}_2$ (0.342 g, 1.74 mmol), MgO 98% (0.138 g, 3.36 mmol) i $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ 96% (0.025 g, 0.03 mmol, 0.02 eq). Sobre la suspensió verdosa s'addicionà $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 98% (0.115 g, 0.35 mmol) i es deixà agitant a t.a. Cada 30 minuts s'addicionà la mateixa quantitat de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ fins a un total de 5 càrregues (0.573 g totals, 1.74 mmol). Es deixà agitant a t.a. durant 5 hores.

S'addicionà NEt_3 (0.35 mL, 2.38 mmol) sobre la suspensió verda i s'escalfà a 50 °C. Es deixà agitant a aquesta temperatura durant 3 hores.

S'addicionà una solució saturada de NaHCO_3 (10 mL) i AcOEt (10 mL). es decantaren les fases i la fase aquosa s'extragué tres vegades amb AcOEt (3 x 10 mL).

La fase aquosa final s'acidificà amb HCl 2 M fins a pH 1 i s'extragué tres vegades amb AcOEt (3 x 15 mL). Aquestes darreres fases orgàniques s'ajuntaren, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i es concentraren a sequedat amb què s'obtingueren 0.380 g de cru. Es va fer una digestió del residu amb TBME (1.15 mL, 3 v calculat a partir del pes del cru) a t.a. i durant 30 minuts al ultrasons. Es filtrà el sòlid al buit amb una placa filtrant amb què s'obtingueren

0.076 g d'un sòlid que contenia una mica de producte d'eliminació i lactona (+)-**57**, segons l'espectre de $^1\text{H-RMN}$ (15%).

- *Addició lenta de BocNHSO₂NH₂*

Sobre una solució de l'àcid (*R*)-ciclohex-3-encarboxílic (0.200 g, 1.6 mmol) en AcOⁱPr (7.2 mL) es carregaren MgO 98% (0.138 g, 3.36 mmol), Rh₂(esp)₂ 96% (0.025 g, 0.03 mmol, 0.02 eq) i PhI(OAc)₂ 98% (0.573 g, 1.74 mmol). Sobre la suspensió verdosa s'addicionà BocNHSO₂NH₂ (0.114 g, 0.58 mmol), i es deixà agitant a t.a. Cada 3 hores s'addicionà la mateixa quantitat de BocNHSO₂NH₂ fins a un total de 3 càrregues (0.342 g totals, 1.74 mmol). Es deixà agitant a t.a. durant 18 hores.

S'addicionà NEt₃ (0.35 mL, 2.38 mmol) sobre la suspensió verda i s'escalfà a 50 °C. Es deixà agitant a aquesta temperatura durant 3 hores.

S'addicionà una solució saturada de NaHCO₃ (10 mL) i AcOEt (10 mL). es decantaren les fases i la fase aquosa s'extragué tres vegades amb AcOEt (3 x 10 mL).

La fase aquosa final s'acidificà amb HCl 2 M fins a pH 1 i s'extragué tres vegades amb AcOEt (3 x 15 mL). Aquestes darreres fases orgàniques s'ajuntaren, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i es concentraren a sequedat amb què s'obtingueren 0.390 g de cru. Es va fer una digestió del residu amb TBME (1.20 mL, 3 v calculat a partir del pes del cru) a t.a. i durant 30 minuts al ultrasons. Es filtrà el sòlid al buit amb una placa filtrant amb què s'obtingueren 0.066 g d'un sòlid que contenia un 9% molar de producte d'eliminació **59** i lactona (+)-**57**, segons l'espectre de $^1\text{H-RMN}$ (12%).

- *Escalfant a reflux*

Sobre una solució de l'àcid (*R*)-ciclohex-3-encarboxílic (0.200 g, 1.6 mmol) en AcOⁱPr (7.2 mL) es carregaren BocNHSO₂NH₂ (0.342 g totals, 1.74 mmol), MgO 98% (0.138 g, 3.36 mmol), Rh₂(esp)₂ 96% (0.025 g, 0.03 mmol, 0.02 eq) i PhI(OAc)₂ 98% (0.573 g, 1.74 mmol). S'escalfà a reflux i es deixà agitant a aquesta temperatura durant 22 hores.

S'addicionà NEt_3 (0.35 mL, 2.38 mmol) sobre la suspensió verda i es refredà a 50 °C. Es deixà agitant a aquesta temperatura durant 3 hores.

S'addicionà una solució saturada de NaHCO_3 (10 mL) i AcOEt (10 mL). es decantaren les fases i la fase aquosa s'extragué tres vegades amb AcOEt (3 x 10 mL).

La fase aquosa final s'acidificà amb HCl 2 M fins a pH 1 i s'extragué tres vegades amb AcOEt (3 x 15 mL). Aquestes darreres fases orgàniques s'ajuntaren, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i es concentraren a sequedat amb què s'obtingueren 0.130 g d'un oli marró que, segons l'espectre de ^1H -RMN, corresponia a l'àcid (*R*)-ciclohex-3-encarboxílic.

- *Sense addició de $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$*

Sobre una solució de l'àcid (*R*)-ciclohex-3-encarboxílic (0.200 g, 1.6 mmol) en AcO^iPr (7.2 mL) es carregaren $\text{BocNH}\text{SO}_2\text{NH}_2$ (0.342 g totals, 1.74 mmol), MgO 98% (0.138 g, 3.36 mmol) i $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 98% (0.573 g, 1.74 mmol). S'escalfà a reflux i es deixà agitant a aquesta temperatura durant 22 hores.

Tractament amb NaI en DMF

Mateix procediment inicial però a escala 0.063 g (0.50 mmol) d'àcid (*R*)-ciclohex-3-encarboxílic.

S'addicionà una solució de NaI (0.082 g, 0.55 mmol) en DMF anhidra (2.5 mL). es deixà la suspensió marronosa agitant a t.a. durant 48 hores.

S'addicionà una solució saturada de NaCl (5 mL), AcOEt (5 mL) i H_2O (5 mL). Es decantaren les fases i la fase aquosa s'extragué tres vegades amb AcOEt (3 x 5 mL).

S'ajuntaren les fases orgàniques i es renatren amb una solució saturada de Na_2SO_3 (10 mL). Es decantaren les fases i la fase orgànica es rentà amb una solució saturada de NaCl (10 mL). Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO_4 anhidre i es concentrà a sequedat. Es feren arrossegaments amb toluè per tal d'eliminar completament la DMF.

S'obtingueren 0.118 g que contenien, segons els espectres de ^1H -RMN i masses, (1*R*,4*R*,5*R*)-4-iodo-6-oxabicyclo [3.2.1]octan-7-ona (86%).

Tractament amb NEt_3

S'addicionà NEt_3 (0.35 mL, 2.38 mmol) sobre la suspensió blanca i es refredà a 50 °C. Es deixà agitant a aquesta temperatura durant 3 hores.

S'addicionà una solució saturada de NaHCO_3 (10 mL) i AcOEt (10 mL). Es decantaren les fases i la fase aquosa s'extragué tres vegades amb AcOEt (3 x 10 mL).

La fase aquosa final s'acidificà amb HCl 2 M fins a pH 1 i s'extragué tres vegades amb AcOEt (3 x 15 mL). Aquestes darreres fases orgàniques s'ajuntaren, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i es concentraren a sequedat amb què s'obtingueren 0.320 g de cru que contenien, segons l'espectre de ^1H -RMN, l'àcid (*R*)-ciclohex-3-encarboxílic de partida i $\text{BocNHHSO}_2\text{NH}_2$.

3.2.3.3. Proves d'optimització en la transformació de l'aziridina i al *work-up*

La primera part de la reacció es va fer seguint el procediment general descrit a 3.2.3.1.1.

- *Amb NaI sense DMF*

S'afegí NaI (0.261 g, 1.74 mmol) sobre la suspensió i es deixà agitant a t.a. durant 18 hores.

S'addicionà una solució saturada de NaHCO_3 (10 mL) i AcOEt (10 mL). Es decantaren les fases i la fase aquosa s'extragué tres vegades amb AcOEt (3 x 10 mL).

La fase aquosa final s'acidificà amb HCl 2 M fins a pH 1 i s'extragué tres vegades amb AcOEt (3 x 15 mL). Aquestes darreres fases orgàniques s'ajuntaren, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i es concentraren a sequedat amb què s'obtingueren 0.260 g de cru que contenien, segons l'espectre de ^1H -RMN, restes de PhI , $\text{BocNHHSO}_2\text{NH}_2$, àcid de partida, producte d'eliminació **59**, aziridina i lactona (+)-**57** (5%).

- *Amb Cs₂CO₃ en DMF*

S'addicionà sobre la suspensió una solució de Cs₂CO₃ (0.716 g, 2.20 mmol) en DMF anhidra (5 mL) i es deixà agitant a t.a. durant 20 hores.

Es filtrà al buit amb placa filtrant, es rentà el residu amb AcOEt (10 mL) i al filtrat s'hi addicionà una solució saturada de NaCl (10 mL). Es decantaren les fases i la fase aquosa s'extragué dues vegades més amb AcOEt (2 x 10 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i es concentraren a sequedat amb què s'obtingueren 0.190 g d'un residu que contenia, segons l'anàlisi de ¹H-RMN, restes de PhI, àcid de partida, BocNHSO₂NH₂, i lactona (+)-**57** (9%).

- *Amb ^tBuOK/^tBuOH*

S'addicionà sobre la suspensió una solució de ^tBuOK (0.178 g, 1.59 mmol) en ^tBuOH anhidre (8 mL) i es deixà agitant a t.a. durant 24 hores.

S'addicionà una solució saturada de NaHCO₃ (10 mL) i AcOEt (10 mL). Es decantaren les fases i la fase aquosa s'extragué tres vegades més amb AcOEt (3 x 10 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques i es rentaren amb una solució saturada de NaCl (20 mL). Es decantaren les fases i la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es concentrà a sequedat amb què s'obtingueren 0.245 g d'un residu verd que contenia, segons l'espectre de ¹H-RMN, restes de PhI i BocNHSO₂NH₂.

La fase aquosa anterior s'acidificà amb HCl 2 M fins a pH 1 i s'extragué tres vegades amb AcOEt (3 x 15 mL). Aquestes darreres fases orgàniques s'ajuntaren, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i es concentraren a sequedat amb què s'obtingueren 0.560 g de cru que contenien, segons l'espectre de ¹H-RMN, restes de BocNHSO₂NH₂, àcid de partida, producte d'eliminació **59**, aziridina i lactona (+)-**57** (8%).

- *Solució saturada de NaHCO₃ 3 h a t.a.*

S'addicionà una solució saturada de NaHCO₃ (10 mL) i es deixà agitant a t.a. durant 3 hores.

Work-up amb una solució saturada de NaHCO₃

S'addicionà més solució saturada de NaHCO₃ (10 mL) i AcOEt (10 mL). Es decantaren les fases i la fase aquosa s'extragué dues vegades més amb AcOEt (2 x 10 mL). La fase aquosa s'acidificà amb HCl 2 M fins a pH 1 i s'extragué tres vegades amb AcOEt (3 x 15 mL). Es decantaren les fases, les fases orgàniques s'ajuntaren, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i es concentraren a sequedat amb què s'obtingueren 0.398 g de cru que contenien, segons l'espectre de ¹H-RMN, restes de BocNHSO₂NH₂, àcid de partida, producte d'eliminació **59**, aziridina i lactona (+)-**57** (4%).

Work-up amb una solució tampó de pH 7

Es decantaren les fases i la fase aquosa s'extragué dues vegades més amb AcOEt (2 x 10 mL). La fase aquosa s'acidificà amb HCl 2 M fins a pH 1 i s'extragué tres vegades amb AcOEt (3 x 10 mL). Es decantaren les fases, les fases orgàniques s'ajuntaren i s'extragueren dues vegades amb una solució tampó de pH 7 (2 x 20 mL). Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es concentrà a sequedat amb què s'obtingueren 0.319 g de cru que contenien, segons l'espectre de ¹H-RMN, restes de BocNHSO₂NH₂, àcid de partida, producte d'eliminació **59** i lactona (+)-**57** (17%).

La fase aquosa provinent de l'extracció amb la solució tampó a pH 7 s'acidifica amb HCl 2 M fins a pH 1 i s'extragué dues vegades amb AcOEt (2 x 10 mL). Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es concentrà a sequedat amb què s'obtingueren 0.232 g de cru que contenien, d'acord amb l'anàlisi de ¹H-RMN, restes de BocNHSO₂NH₂, àcid de partida, producte d'eliminació **59** i lactona (+)-**57** (5%).

- *NEt₃ 3 h a 50 °C*

S'addicionà NEt₃ (1.20 mL, 8.32 mmol, 1.5 eq) sobre la suspensió verda i s'escalfà a 50 °C. Es deixà agitant a aquesta temperatura durant 3 hores.

S'addicionà una solució saturada de NaHCO₃ (20 mL) i AcOEt (10 mL). Es decantaren les fases i la fase orgànica es rentà tres vegades amb una solució saturada de NaHCO₃ (3 x 20 mL).

La fase aquosa final s'acidificà amb HCl 2 M fins a pH 1 i s'extragué tres vegades amb AcOEt (3 x 20 mL). Aquestes darreres fases orgàniques s'ajuntaren, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i es concentraren a sequedat amb què s'obtingueren 1.33 g de cru. Es va fer una digestió del residu amb TBME (5 mL, 4 v calculat a partir del pes del cru) a t.a. i durant 30 minuts al ultrasons. Es filtrà el sòlid al buit amb una placa filtrant amb què s'obtingueren 0.319 g d'un sòlid que contenia àcid de partida, producte d'eliminació **59** i lactona (+)-**57**, segons l'anàlisi de ¹H-RMN (15%).

3.2.3.4. Intent d'optimització de la reacció a EQ:

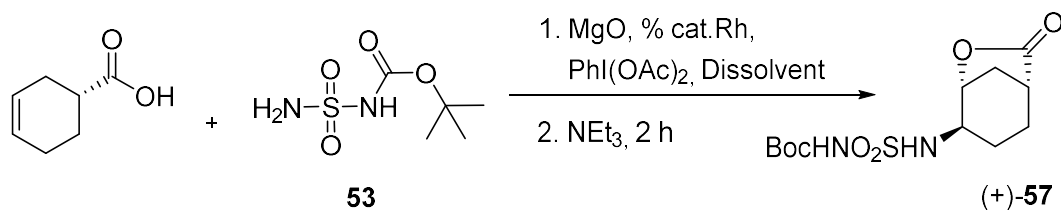
Sobre una solució de l'àcid (*R*)-ciclohex-3-encarboxílic en **X** volums (mL/g) d'un dissolvent **D** (industrial o comercial de Aldrich) es carregaren BocNHSO₂NH₂ industrial, cristal·litzat o molturat (eq), MgO 98% (eq), un catalitzador **Cat.** (eq) i PhI(OAc)₂ 98% (eq). Es deixà agitant a t.a. durant 16 hores.

S'addicionà NEt₃ (1.5 eq) sobre la reacció i es deixà agitant a t.a. durant 2 hores.

S'addicionà una solució saturada de NaHCO₃ i es decantaren les fases. La fase orgànica es rentà tres vegades amb una solució saturada de NaHCO₃. La fase aquosa final s'acidificà amb HCl 2 M fins a pH 1 i s'extragué tres vegades amb AcOEt. Aquestes darreres fases orgàniques s'ajuntaren, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i es concentraren a sequedat. Es va fer una digestió del residu amb TBME (3 v a partir de l'àcid de partida) a t.a., durant 30 minuts al ultrasons i després es filtrà el sòlid al buit amb Büchner.

En cap de les proves es va veure una millora significativa respecte les condicions estudiades anteriorment. Les condicions emprades en les proves realitzades es resumeixen a la taula 26.

Part experimental. Aproximació sintètica via aziridinació



| Entrada | D | X (mL/g) | BocNH ₂ SO ₂ NH ₂ (eq) | PhI(OAc) ₂ (eq) | MgO (eq) | Cat. (eq) |
|---------|-------------------------------------|----------|---|----------------------------|----------|---|
| 1* | AcO ⁱ Pr (Aldrich) | 36 | UB-97755-03 (1.10) | 1.10 | 2.12 | Rh ₂ (esp) ₂ (0.02) |
| 2 | AcO ⁱ Pr (ind) | 36 | Ind. (1.10) | 1.10 | 2.12 | Rh ₂ (esp) ₂ (0.02) |
| 3 | AcO ⁱ Pr (ind) | 36 | Ind. (1.10 + 0.55) | 1.10 | 2.12 | Rh ₂ (esp) ₂ (0.02) |
| 4 | AcO ⁱ Pr (ind) | 36 | Ind. (1.66) | 1.10 | 2.12 | Rh ₂ (esp) ₂ (0.02) |
| 5 | AcO ⁱ Pr (ind) | 36 | Ind. (1.10) | 1.10 | 2.12 | Rh ₂ (esp) ₂ (0.04) |
| 6 | AcO ⁱ Pr (ind) | 36 | Cristal. (1.10) | 1.10 | 2.12 | Rh ₂ (esp) ₂ (0.02) |
| 7 | AcO ⁱ Pr (Aldrich) | 36 | Cristal. (1.10) | 1.10 | 2.12 | Rh ₂ (esp) ₂ (0.02) |
| 8 | AcO ⁱ Pr (Aldrich) | 36 | Ind. (1.10) | 1.10 | 2.12 | Rh ₂ (esp) ₂ (0.01) |
| 9 | AcO ⁱ Pr (Aldrich) | 36 | Molturat (1.10) | 1.10** | 2.12 | Rh ₂ (esp) ₂ (0.02) |
| 10 | AcO ⁱ Pr (Aldrich) + THF | 36 | Ind. (1.10) | 1.10 | 2.12 | Rh ₂ (esp) ₂ (0.02) |
| 11 | THF (ind) | 36 | Ind. (1.10) | 1.10 | 2.12 | Rh ₂ (esp) ₂ (0.02) |
| 12 | MeCN (ind) | 36 | Cristal. (1.10) | 1.10 | 2.12 | Rh ₂ (esp) ₂ (0.02) |
| 13 | DMF (ind) | 36 | Cristal. (1.10) | 1.10 | 2.12 | Rh ₂ (esp) ₂ (0.02) |
| 14 | AcOEt (ind) | 36 | Ind. (1.10) | 1.10 | 2.12 | Rh ₂ (esp) ₂ (0.02) |
| 15 | Toluè (ind) | 36 | Cristal. (1.10) | 1.10 | 2.12 | Rh ₂ (esp) ₂ (0.02) |
| 16 | IPA (ind) | 36 | Ind. (1.10) | 1.10 | 2.12 | Rh ₂ (esp) ₂ (0.02) |
| 17 | MIK (ind) | 36 | Ind. (1.10) | 1.10 | 2.12 | Rh ₂ (esp) ₂ (0.02) |

| | | | | | | |
|----|---------------------------------------|----|-----------------|------|------|--|
| 18 | DMSO (ind) | 36 | Ind. (1.10) | 1.10 | 2.12 | Rh ₂ (esp) ₂ (0.02) |
| 19 | CH ₂ Cl ₂ (ind) | 36 | Cristal. (1.10) | 1.10 | 2.12 | Rh ₂ (esp) ₂ (0.02) |
| 20 | CH ₂ Cl ₂ (ind) | 36 | Ind. (1.10) | 1.10 | 2.12 | Rh ₂ (esp) ₂ (0.01) |
| 21 | CH ₂ Cl ₂ (ind) | 36 | Ind. (1.10) | 1.10 | no | Rh ₂ (esp) ₂ (0.02) |
| 22 | CH ₂ Cl ₂ (ind) | 36 | Ind. (1.50) | 2.00 | no | Rh ₂ (esp) ₂ (0.02) |
| 23 | CH ₂ Cl ₂ (ind) | 36 | Ind. (1.10) | 2.00 | no | Rh ₂ (esp) ₂ (0.02) |
| 24 | CH ₂ Cl ₂ (ind) | 18 | Ind. (1.10) | 2.00 | no | Rh ₂ (esp) ₂ (0.02) |
| 25 | Toluè (ind) | 36 | Ind. (1.10) | 2.00 | no | Rh ₂ (esp) ₂ (0.02) |
| 26 | Toluè (ind) | 18 | Ind. (1.10) | 2.00 | no | Rh ₂ (esp) ₂ (0.02) |
| 27 | Toluè (ind) | 25 | Ind. (1.10) | 2.00 | no | Rh ₂ (esp) ₂ (0.02) |
| 28 | AcO ⁱ Pr (Aldrich) | 36 | Cristal. (1.10) | 1.10 | 2.12 | Rh ₂ (oct) ₄ (0.02) |
| 29 | AcO ⁱ Pr (Aldrich) | 36 | Cristal. (1,10) | 1.10 | 2.12 | Rh ₂ (AcO) ₄ (0.02) |
| 30 | CH ₂ Cl ₂ (ind) | 36 | Ind. (1.10) | 1.10 | 2.12 | Rh ₂ (oct) ₄ (0.02) |
| 31 | Toluè (ind) | 36 | Ind. (1.10) | 1.10 | 2.12 | Rh ₂ (oct) ₄ (0.02) |

*Prova de referència realitzada a la UB. **PhI(OAc)₂ molturat.

Taula 26

3.2.3.5. Escalat de la reacció d'obtenció de (-)-57 a EQ:

Formació de l'aziridina

Sobre una solució de l'àcid (S)-ciclohex-3-encarboxílic (4.000 g, 31.7 mmol) en toluè (80 mL) s'addicionà BocNHSO₂NH₂ (6.844 g, 34.88 mmol), Rh₂(esp)₂ 96% (0.250 g, 0.32 mmol, 0.01 eq) i PhI(OAc)₂ 98% (20.843 g, 63.41 mmol).

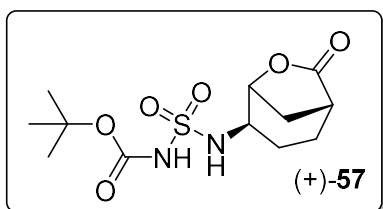
La suspensió es deixà agitant a temperatura ambient durant 16 hores.

Transformació de l'aziridina

Amb NEt₃

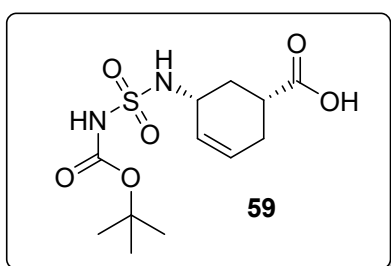
S'addicionà NEt₃ (6.6 mL) i s'agità a temperatura ambient durant 2 hores. S'addicionà acetona (40 mL), una solució saturada de NaHCO₃ (100 mL) i s'ajustà el pH a 8 amb NEt₃. Es decantaren fases i s'ajustà el pH de la fase aquosa a 6 amb HCl 2 M. La fase aquosa s'extragué amb TBME (4 x 150 mL). Les fases orgàniques s'ajuntaren i es concentraren fins a volum mínim i la suspensió resultant es refredà a 0 °C durant 2 hores.

Es filtrà el sòlid obtingut i es rentà amb TBME fred (2 x 4 mL). Després d'assecar-lo al DB a 40 °C s'obtingueren 0.930 g de (-)-**57** (9%).



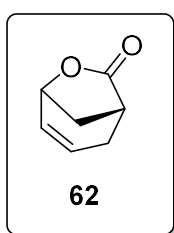
(+)-**57**. Sòlid blanc. **Pf (°C)**: 166 - 170. **Rf** (Hexà:AcOEt 20:80) = 0.74. **[α]_D** = +7.7 (c 1.0, acetona). **IR** (ATR): 3284, 3195, 2980, 2932, 1783, 1691 cm⁻¹. **RMN de ¹H** (400 MHz, (CD₃)₂CO) δ 4.75 – 4.69 (1H, t, *J* = 4.9 Hz, COOCH₃), 3.74 (1H, q, *J* = 5.4 Hz, NHCH₂), 2.61 – 2.53 (1H, m, CH₂COO), 2.39 (1H, d, *J* = 12.2 Hz, CHCH_aH_bCH), 2.34 – 2.25 (1H, m, CHCH_aH_bCH), 2.11 – 2.06 (1H, m, COCHCH_aH_bCH₂), 2.03 – 1.97 (1H, m, NHCHCH_aH_b), 1.90 – 1.82 (1H, m, NHCHCH_aH_b), 1.79 – 1.70 (1H, m, COCHCH_aH_bCH₂), 1.47 (9H, s, C(CH₃)₃). **RMN de ¹³C** (101 MHz, (CD₃)₂CO) δ 178.2, 151.6, 82.7, 78.9, 50.4, 38.6, 31.9, 28.2, 25.1, 23.4. **HRMS** (ESI): *m/z* 338.1389 [M+NH₄]⁺; calculat per C₁₂H₂₄N₃O₆S⁺: 338.1380.

Subproductes identificats en la reacció general:



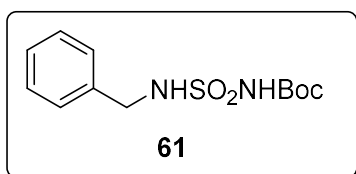
59. Sòlid groc. **Pf (°C)**: 119 – 125. **Rf** (Hexà:AcOEt 20:80) = 0.41. **[α]_D** = -6.4 (c 1.0, CHCl₃). **IR** (ATR): 3309, 2977, 2936, 1708 cm⁻¹. **RMN de ¹H** (400 MHz, CD₃OD) δ 5.93 – 5.85 (1H, m, CH=CHCHNH), 5.71 – 5.36 (1H, m,

CH=CHCHNH), 4.01 – 3.95 (1H, m, CHNH), 2.77 – 2.67 (1H, m, CHCOOH), 2.40 – 2.25 (1H, m, CH=CHCH_aH_b), 2.22 – 2.09 (2H, m, CH=CHCH_aH_bCHCH_aH_b), 1.83 (1H, ddd, $J = 13.6, 11.7, 4.9$ Hz, NHCHCH_aH_b), 1.49 (9H, s, C(CH₃)₃). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CD₃OD) δ 178.8, 152.6, 130.5, 126.8, 83.2, 48.8, 36.0, 32.6, 28.3. **HRMS** (ESI): m/z 319.0969 [M-H]⁻; calculat per a C₁₂H₁₉N₂O₆S⁻: 319.0969.

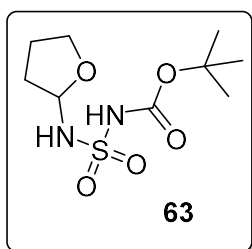


62. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.22 – 6.15 (1H, m, CH=CHCHO), 5.84 – 5.76 (1H, m, CH=CHCHO), 4.74 (1H, tt, $J = 5.4, 1.1$ Hz, CH=CHCHO), 2.91 – 2.85 (1H, m, OCHCH₂CH), 2.48 – 2.40 (3H, m, OCHCH₂CHCH_aH_b), 2.04 – 2.00 (1H, m, OCHCH₂CHCH_aH_b). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 178.9, 130.3, 129.3, 73.4, 38.0, 34.4, 29.1.

Subproducte identificat en les proves realitzades en toluè i en THF:



61. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.38 (2H, m, ArH), 7.36 – 7.31 (2H, m, ArH), 7.30 – 7.27 (1H, m, ArH), 4.28 (2H, d, $J = 6.4$ Hz, CH₂NH), 1.43 (9H, s, C(CH₃)₃).



63. RMN de ¹H (400 MHz, (CD₃)₂CO) δ 7.09 (1H, d, $J = 10.1$ Hz, NHCH), 5.28 (1H, ddd, $J = 9.5, 7.0, 3.6$ Hz, NHCH), 3.86 – 3.73 (2H, m, OCH₂CH_aH_b), 2.23 – 2.17 (1H, m, OCHCH_aH_b), 2.11 – 1.91 (2H, m, OCH₂, OCHCH_aH_bCH_aH_b), 1.85 – 1.77 (1H, m, OCHCH₂CH_aH_b), 1.46 (9H, s, C(CH₃)₃). **RMN de ¹³C** (101 MHz, (CD₃)₂CO) δ 151.9, 86.1, 82.1, 67.8, 32.2, 28.2, 24.8.

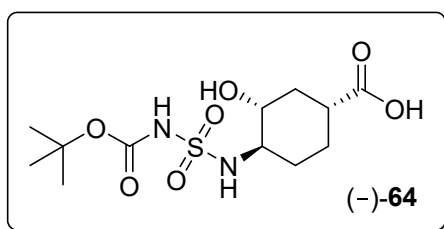
3.3. Obertura de la lactona (+)-57

3.3.1. Amb H₂O bàsica

Obtenció de l'àcid (1R,3R,4R)-4-[[N-(tert-butoxicarbonil)sulfamoil]amino]-3-hidroxiciclohexancarboxílic ((-)-64)

Sobre una solució de lactona (+)-57 (0.022 g, 0.07 mmol) en THF (0.9 mL) s'addicionà una solució de NaOH 15% (0.08 mL). Es deixà agitant a t.a. durant 1 hora.

S'addicionà una solució de HCl 2 M (5 mL) i AcOEt (5 mL). Es decantaren fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren 0.016 g de (-)-64 (61%).



(-)-64. Sòlid marró. **Pf (°C)**: 132 – 138. **Rf** (Hexà:AcOEt 20:80) = 0.16. **[α]_D** = -30.4 (c 1.0, MeOH). **IR** (ATR): 3465, 3262, 2923, 2562, 1733, 1707 cm⁻¹. **RMN de ¹H** (400 MHz, CD₃OD) δ 3.38 (1H, ddd, *J* = 11.2, 9.7, 4.5 Hz, CHOH), 2.99 (1H, td, *J* = 10.9, 4.3 Hz, CHNH), 2.42 – 2.32 (1H, m, CH₂CHCOOH), 2.28 – 2.20 (2H, m, NHCHCH₂CH_aCH_bCHCH_aCH_b), 2.17 - 2.09 (1H, m, NHCHCH_aCH_b), 1.99 – 1.91 (1H, m, NHCHCH₂CH_aCH_b), 1.49 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.40 – 1.30 (1H, m, HOCHCH_aCH_b), 1.29 – 1.24 (1H, m, NHCHCH_aCH_b). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CD₃OD) δ 178.1, 152.8, 83.4, 72.5, 60.5, 42.3, 37.5, 31.6, 28.6, 28.4. **HRMS** (ESI): *m/z* 337.1077 [M-H]⁻; calculat per a C₁₂H₂₁N₂O₇S⁻: 337.1075.

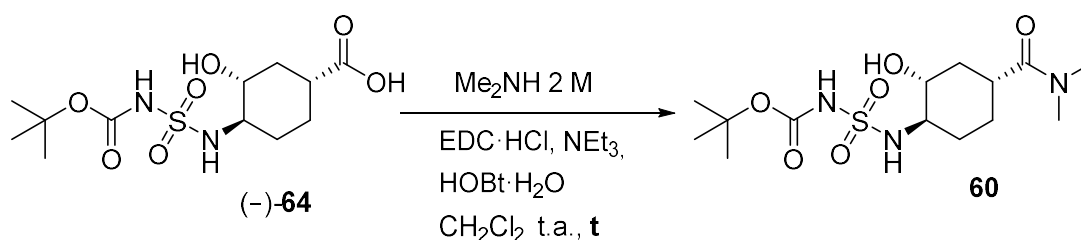
Derivatització de l'àcid (-)-64 a dimetilàmida 60

Via agent d'acoblament EDC·HCl / HOBt·H₂O

Sobre una suspensió de (-)-64 (0.058 g, 0.17 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (0.5 mL) s'addicionà una solució de EDC·HCl (**Y** mmol) en NEt₃ (**Z** mmol) i CH₂Cl₂ anhidre (0.5 mL). Després s'addicionà una suspensió de HOBt·H₂O (**H** mmol)

en CH₂Cl₂ anhidre (0.5 mL) i finalment s'addicionà una solució de Me₂NH 2 M en THF (**X** mmol). La solució final es deixà en agitació a t.a. durant un temps **t**.

S'addicionà una solució de HCl 2 M (5 mL) i CH₂Cl₂ (5 mL). Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es concentrà a sequedat. Els resultats de les proves realitzades es resumeixen a la taula 27.



| Entrada | Me ₂ NH 2 M (X mmol) | EDC·HCl (Y mmol) | NEt ₃ (Z mmol) | HOBT·H ₂ O (H mmol) | t (h) | Productes* |
|---------|---------------------------------|------------------|---------------------------|--------------------------------|-------|--|
| 1 | 0.43 | 0.20 | 0.10 | 0.20 | 20 h | (+)- 57 (Rdt.: 90%) |
| 2 | 1.70 | 0.51 | - | 0.51 | 20 h | (-)- 65 |
| 3 | 0.51 | 0.20 | 0.04 | 0.20 | 5 h | (+)- 57 i (-)- 65 63:37 |

*Proporcions calculades per les senyals dels espectres de ¹H-RMN dels crús.

Taula 27

Via activació amb TsCl

Sobre una suspensió de (-)-**64** (0.037 g, 0.11 mmol), DMAP cat. (5%) i TsCl (0.052 g, 0.28 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (1.3 mL) s'addicionà NEt₃ (0.04 mL, 0.28 mmol). La solució resultant es deixà agitant a t.a. durant 2 hores.

S'addicionà una solució de Me₂NH 2 M en THF (0.33 mL, 0.66 mmol) i es deixà agitant a t.a. durant 3 hores.

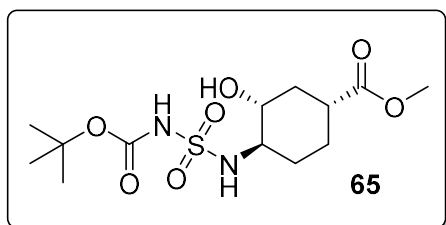
S'addicionà una solució de HCl 2 M (5 mL) i CH₂Cl₂ (5 mL). Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es concentrà a sequedat amb què s'obtingueren 0.032 g de cru que contien, segons les senyals de l'espectre de ¹H-RMN, lactona (+)-**57** i producte d'hidròlisi del TsCl en una proporció de 1:6.

3.3.2. Amb MeOH

Obtenció de (1R,3R,4R)-metil-4-[[N-(tert-butoxicarbonil)sulfamoil]amino]-3-hidroxiciclohexanecarboxilat de metil (**65**)

Sobre la lactona (+)-**57** (0.378 g, 1.18 mmol) i Cs₂CO₃ (1.922 g, 5.90 mmol) s'afegí MeOH (10 mL). La suspensió resultant s'agità a t.a. durant 2 h.

S'addicionà una solució saturada de NH₄Cl (10 mL) i es decantaren fases. La fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren 0.099 g de **65** (76%).



65. Sòlid crema. Pf (°C): 153 – 157. Rf (Hexà:AcOEt 50:50) = 0.30. [α]_D = -39.2 (c 1.0, CHCl₃). IR (ATR): 3493, 3281, 2942, 2584, 1707 cm⁻¹. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5.69 (1H, d, J = 7.1 Hz, NHCH),

3.64 (3H, s, OCH₃), 3.35 (1H, td, J = 11.0, 4.5 Hz, CHOH), 2.99 (1H, td, J = 11.4, 4.3 Hz, CHNH), 2.34 (1H, tt, J = 12.3, 3.5 Hz, CHCOOCH₃), 2.28 – 2.20 (2H, m, CH₂CH_aCH_bCH_aCH_b), 2.17 - 2.09 (1H, m, NHCHCH_aCH_b), 1.99 – 1.91 (1H, m, CH₂CH_aCH_bCHCH₂), 1.49 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.40 – 1.30 (1H, m, HOCHCH_aCH_b), 1.29 – 1.24 (1H, m, NHCHCH_aCH_b). RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 178.1, 152.8, 83.4, 72.5, 60.5, 42.3, 37.5, 31.6, 28.6, 28.4. HRMS (ESI): m/z 370.1657 [M+NH₄]⁺; calculat per a C₁₃H₂₈N₃O₇S⁺: 370.1642.

3.3.3. Amb Me₂NH

Obtenció de N-[(1R,2R,4R)-4-(dimetilcarbamoi)-2-hidroxiciclohexil]sulfamoilcarbamat de tert-butil (**60**)

Tub tancat

Es deixà una solució de (+)-**57** (0.019 g, 0.06 mmol) en una solució de Me₂NH 2 M en THF (2.0 mL, 4.02 mmol) agitant en un tub tancat a t.a. durant 15 hores.

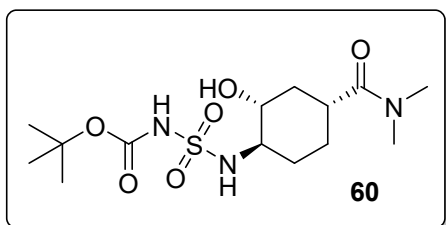
Al no haver-se format producte s'escalfà a 60 °C i es deixà agitant a aquesta temperatura durant 5 hores.

S'addicionà una solució saturada de NH₄Cl (10 mL) i AcOEt (10 mL). Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i s'evaporà el dissolvent amb què es recuperaren 0.007 g de (+)-**57**, segons l'espectre de RMN de ¹H.

Formació de l'amidur in situ

Sobre una suspensió de lactona (+)-**57** (1.15 g, 3.60 mmol) en THF anhidre (7 mL) i sota atmosfera de N₂ s'addicionà l'amidur prèviament format amb una dissolució de Me₂NH 2 M en THF (10.8 mL, 21.6 mmol) i una solució de BuLi 2.33 M (5.41 mL, 12.6 mmol) a – 70 °C. Es deixà augmentar la temperatura a t.a. i es deixà agitant durant 3 hores.

S'addicionà HCl 2 M (20 mL) i AcOEt (20 mL). Es decantaren les fases, s'extragué la fase aquosa dues vegades amb AcOEt (2 x 20 mL), s'ajuntaren les fases orgàniques i s'assecaren amb MgSO₄ anhidre. S'evaporà el dissolvent i s'obtingueren 1.11 g de **60** (84%).



60. Sòlid marró. **Pf (°C):** 186 – 195. **Rf** (CH₂Cl₂:MeOH 90:10) = 0.48. **[α]_D** = -28.8 (c 1.0, MeOH). **IR** (ATR): 3270, 2933, 2869, 1721, 1711 cm⁻¹. **RMN de ¹H** (400 MHz, CD₃OD) **δ** 3.41 (1H, ddd, *J* = 11.2, 9.6, 4.5

Hz, CHOH), 3.10 (3H, s, N(CH₃)_a(CH₃)_b), 3.04 – 2.95 (1H, m, CHNH), 2.92 (3H, s, N(CH₃)_a(CH₃)_b), 2.77 (1H, tt, *J* = 11.8, 3.4 Hz, CHCON(CH₃)₂), 2.19 – 2.08 (1H, m, CH_aH_bCHNH), 2.03 – 1.94 (1H, m, CH_aH_bCHOH), 1.78 – 1.69 (1H, m, CH_aH_bCHCON(CH₃)₂), 1.56 – 1.50 (1H, m, CH_aH_bCHCON(CH₃)₂), 1.57 – 1.49 (1H, m, CH_aH_bCHOH), 1.48 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.47 – 1.36 (1H, m, CH_aH_bCHNH). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CD₃OD) **δ** 176.7, 152.9, 83.4, 72.5, 60.7, 39.4, 37.6, 37.4, 36.0, 31.6, 28.5, 28.3. **HRMS** (ESI): *m/z* 366.1701 [M+H]⁺; calculat per a C₁₄H₂₈N₃O₆S⁺: 366.1693.

3.4. Activació de l'alcohol

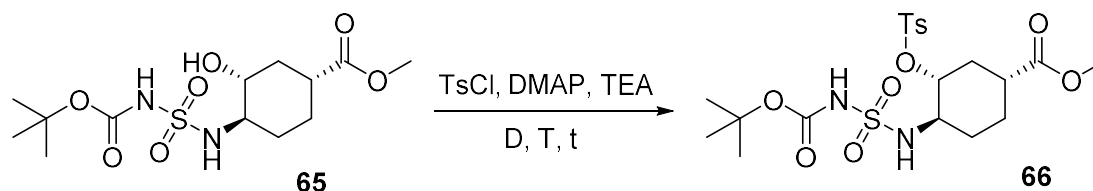
3.4.1. Amb clorur de p-toluensulfonil (TsCl)

A partir de l'èster 65

Sobre una solució de **65** (0.030 g, 0.09 mmol), DMAP cat. (0.05 eq) i NEt₃ (0.04 mL, 0.26 mmol) en un dissolvent **D** anhidre sota atmosfera de N₂ s'addicionà una suspensió de TsCl (0.039 g, 0.20 mmol) en un dissolvent **D** anhidre. Es deixà agitant a una temperatura **T** durant un temps **t**.

S'addicionà una solució saturada de NH₄Cl i AcOEt. Es decantaren fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es concentrà a sequedat. En cap cas d'obtingué majoritàriament el producte esperat, segons les anàlisis de ¹H-RMN dels crús obtinguts.

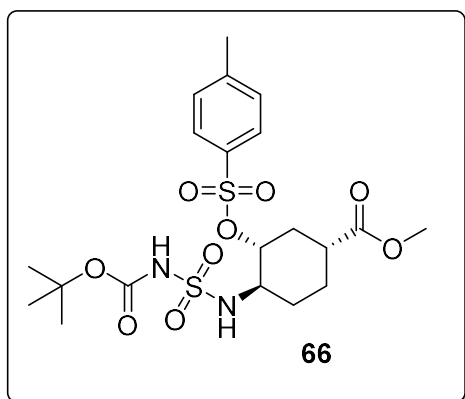
Les condicions emprades en les proves realitzades es resumeixen a la taula 28.



| Entrada | D | T (°C) | t (hores) | Rdt. (%) |
|---------|---------------------------------|--------------|-------------|-----------------|
| 1 | CH ₂ Cl ₂ | t.a. | 24 h | 10% |
| 2 | THF | t.a. + 50 °C | 16 h + 24 h | 40%* |
| 3 | THF | 50 °C | 15 h | Mescla complexa |

***66** amb el grup Boc hidrolitzat d'acord amb l'anàlisi de ¹H-RMN.

Taula 28



66. Rf (Hexà:AcOEt 50:50) = 0.32. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, ArH), 7.36 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, ArH), 5.28 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, NHCH), 4.29 (1H, ddd, $J = 10.6, 9.6, 4.3$ Hz, TsOCH), 3.68 (3H, s, OCH₃), 3.47 – 3.37 (1H, m, NHCH), 2.54 – 2.46 (1H, m, CH), 2.45 (3H, s, CH₃Ar), 2.41 – 1.74 (6H, m, 3 x CH₂), 1.49 (9H, s, C(CH₃)₃).

C(CH₃)₃).

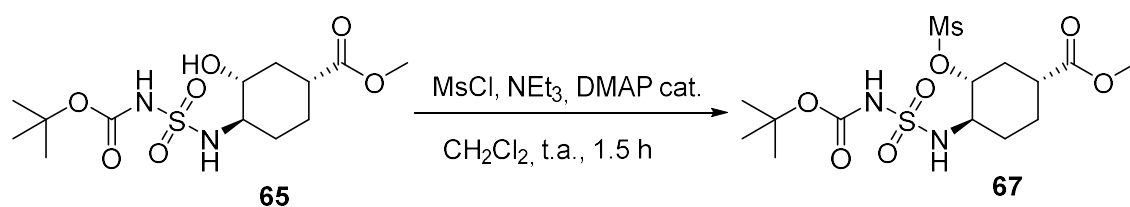
3.4.2. Amb clorur de metansulfonil (MsCl)

3.4.2.1. A partir de l'èster 65

Obtenció de (1R,3R,4R)-4-[[N-(tert-butoxicarbonil)sulfamoil]amino]-3-(metilsulfoniloxi)ciclohexancarboxilat de metil (**67**)

Sobre una suspensió de **65** i DMAP cat. (0.05 eq) en CH_2Cl_2 s'addicionà NEt_3 anhidra (**X** eq) i MsCl (**Y** eq). La solució resultant s'agità a temperatura ambient durant 1 hora i 30 minuts.

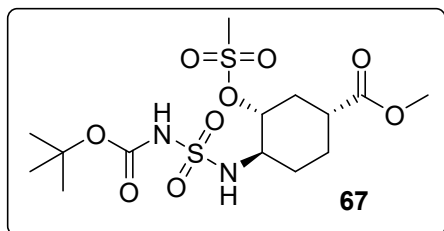
S'addicionà sobre el cru una solució saturada de NaHCO_3 i CH_2Cl_2 . Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO_4 anhidre, s'evaporà el dissolvent i es purificà el cru per cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt 50:50). Els resultats obtinguts es resumeixen a la taula 29.



| Entrada | X eq NEt_3 | Y eq MsCl | Rdt. (%) |
|---------|---------------------|-----------|----------|
| 1 | 3.5 | 3.0 | 8% |
| 2 | 3.0 | 2.5 | 19% |
| 3 | 3.0 | 2.1 | 19% |

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| 4 | 2.0 | 1.2 | 70% |
|---|-----|-----|-----|

Taula 29



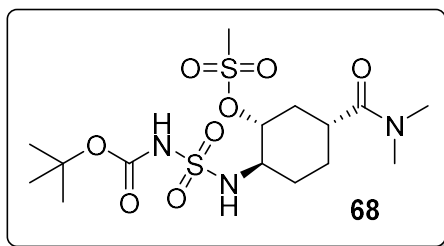
67. Oli marró. **R_f** (Hexà:AcOEt 50:50) = 0.38. **[α]_D** = -15.6 (c 1.0, CHCl₃). **IR** (ATR): 3255, 2948, 1720, 1717 cm⁻¹. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.59 (1H, d, *J* = 7.1 Hz, NHCH), 4.47 (1H, ddd, *J* = 11.2, 9.9, 4.7 Hz, CHSO₂CH₃), 3.68 (1H, s, COOCH₃), 3.45 – 3.35 (1H, m, CHNH), 3.14 (3H, s, CHSO₂CH₃), 2.58 – 2.51 (1H, m, CHCH_aH_bCHCOOCH₃), 2.51 – 2.41 (1H, tt, *J* = 12.0, 3.5 Hz, CHCOOCH₃), 2.34 – 2.25 (1H, m, NHCHCH_aH_b), 2.07 – 1.98 (1H, COCHCH_aH_bCH₂), 1.90 – 1.77 (1H, m, CHCH_aH_bCHCOOCH₃), 1.60 – 1.52 (1H, m, COCHCH_aH_bCH₂), 1.49 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.48 – 1.39 (1H, m, NHCHCH_aH_b). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 173.6, 150.2, 84.2, 79.7, 56.5, 52.2, 40.7, 38.8, 34.7, 31.7, 28.2, 26.8. **HRMS** (ESI): *m/z* 448.1430 [M+NH₄]⁺; calculat per a C₁₄H₃₀N₃O₉S₂⁺: 448.1418.

3.4.2.2. A partir de l'amida 60

Obtenció de metansulfonat de (1*R*,2*R*,5*R*)-2-[[*N*-(*tert*-butoxicarbonil)sulfamoil]amino]-5-(dimetilcarbamoil)ciclohexil (**68**)

Sobre una solució de **60** (1.060 g, 2.90 mmol), DMAP cat. (0.018 g, 0.15 mmol) i NEt₃ anhidra (0.607 mL, 4.35 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (32 mL) s'addicionà gota a gota clorur de mesil (0.247 mL, 3.19 mmol). La solució resultant s'agità a temperatura ambient durant 2 h.

S'addicionà una solució saturada de NH₄Cl (30 mL) i es decantaren les fases. La fase orgànica s'extragué dues vegades amb CH₂Cl₂ (2 x 20 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren 1.147 g de **68** (89%).



68. Sòlid blanc. **Pf (°C):** 117 – 123. **Rf** (CH₂Cl₂:MeOH 90:10) = 0.60. **[α]_D** = +0.73 (c 1.0, MeOH). **IR** (ATR): 3208, 2939, 1749, 1619 cm⁻¹. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) **δ** 5.90 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, NHCH), 4.50 (1H, td, *J* = 11.5, 4.7 Hz, CHSO₂CH₃), 3.46 – 3.35 (1H, m, CHNH), 3.15 (3H, s, CHSO₂CH₃), 3.04 (3H, s, N(CH₃)_a(CH₃)_b), 2.93 (3H, s, N(CH₃)_a(CH₃)_b), 2.73 (1H, tt, *J* = 12.2, 3.4 Hz, CHCON(CH₃)₂), 2.33 – 2.20 (2H, m, CH_aH_bCHCHCH_aH_bCH₂), 1.95 (1H, q, *J* = 12.4 Hz, CH_aH_bCHCHCH₂CH₂), 1.81 – 1.73 (1H, m, COCHCH_aH_bCHN), 1.62 (1H, qd, *J* = 13.5, 2.8 Hz, COCHCH_aH_bCHN), 1.54 – 1.44 (1H, m, NHCHCH_aH_b), 1.48 (9H, s, C(CH₃)₃). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) **δ** 173.2, 150.7, 83.6, 80.6, 56.4, 38.8, 38.4, 37.3, 36.0, 35.2, 30.6, 28.1, 27.1. **HRMS** (ESI): *m/z* 388.0849 [M-^tBu]⁺; calculat per a C₁₁H₂₂N₃O₈S₂⁺: 388.0843.

3.5. Ciclacions

3.5.1. A partir de l'èster 67

Amb NEt₃ en toluè anhidre

Sobre una solució de **67** (0.015 g, 0.04 mmol) en toluè anhidre (0.5 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N₂, s'addicionà NEt₃ (0.02 mL, 0.11 mmol) i s'escalfà a 80 °C. Es deixà agitant a aquesta temperatura durant 2 hores.

S'addiciona una solució saturada de NH₄Cl (5 mL) i toluè (6 mL). Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es concentrà a sequedat amb què es recuperaren 0.010 g que corresponien a material de partida **67**, segons les senyals de ¹H-RMN i la CCF.

Amb NEt₃ en MeCN anhidre

Sobre una solució de **67** (0.010 g, 0.02 mmol) en MeCN anhidre (0.5 mL) a temperatura ambient i sota atmosfera de N₂, s'addicionà NEt₃ (0.01 mL, 0.06

mmol) i s'escalfà a 60 °C. Es deixà agitant a aquesta temperatura durant 2 hores.

S'addiciona una solució saturada de NH₄Cl (5 mL) i s'eliminà el MeCN al rotavapor. S'addicionà AcOEt (5 mL). Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es concentrà a sequedat amb què es recuperaren 0.007 g de **67**, segons les senyals de ¹H-RMN i la CCF.

Amb LDA 2 M en THF anhidre

Sobre una solució de **67** (0.022 g, 0.05 mmol) en THF anhidre (0.7 mL) sota atmosfera de N₂ i refredada a -78 °C s'addicionà una solució de LDA 2 M (0.03 mL, 0.05 mmol). Es deixà escalfar la reacció a t.a. i es deixà agitant a aquesta temperatura durant 6 hores.

S'addiciona una solució saturada de NH₄Cl (5 mL) i CH₂Cl₂ (5 mL). Es decantaren les fases i la fase aquosa s'extragué dues vegades amb CH₂Cl₂ (2 x 5 mL). Es decantaren les fases, s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i es concentraren a sequedat amb què es van recuperar 0.018 g de **67**, segons les senyals de ¹H-RMN.

Es va fer una altre prova utilitzant 0.06 g de **67** i 1.2 eq de LDA 2 M. Després de 72 hores a t.a. es van obtenir 0.04 g d'aziridina **70**, segons l'anàlisi de ¹H-RMN (80%).

Amb LDA 2 M en dioxà anhidre

Sobre una solució de **67** (0.018 g, 0.04 mmol) en dioxà anhidre (0.8 mL) sota atmosfera de N₂ i refredada a 5 °C s'addicionà una solució de LDA 2 M (0.02 mL, 0.04 mmol). S'escalfà a 80 °C i es deixà agitant a aquesta temperatura durant 3 hores.

S'addiciona una solució saturada de NH₄Cl (5 mL) i CH₂Cl₂ (5 mL). Es decantaren les fases i la fase aquosa s'extragué dues vegades amb CH₂Cl₂ (2 x 5 mL). Es decantaren les fases, s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i es concentraren a sequedat amb què es van obtenir

0.019 g de cru que contenen, segons les senyals de ^1H -RMN, un 25% de **67** i un 75% d'aziridina **70**.

Amb KHMDS 0.5 M en DMF anhidra

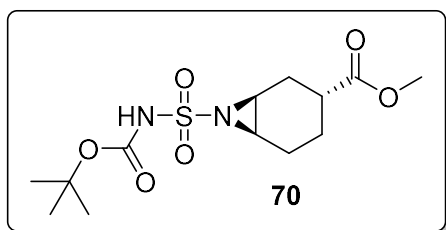
Sobre una solució de **67** (0.025 g, 0.06 mmol) en DMF anhidra (0.5 mL) sota atmosfera de N_2 i refredada a $-45\text{ }^\circ\text{C}$ s'addicionà una solució de KHMDS 0.5 M en toluè (0.13 mL, 0.06 mmol). Es deixà augmentar la temperatura a t.a. i s'escalfà a $90\text{ }^\circ\text{C}$ i es deixà agitant a aquesta temperatura durant 2 hores.

S'addiciona una solució saturada de NH_4Cl (5 mL) i toluè (5 mL). Es decantaren les fases i la fase aquosa s'extragué dues vegades amb toluè (2 x 5 mL). Es decantaren les fases, s'ajuntaren les fases orgàniques, s'assecaren amb MgSO_4 anhidre i es concentraren a sequedat amb què es van obtenir 0.009 g de cru que contenen, segons les senyals de ^1H -RMN, un 80% de **70** i un 20% de **70** amb el grup Boc hidrolitzat.

Amb Cs_2CO_3 en toluè anhidre: obtenció de (1S,3R,6R)-7-[N-(tert-butoxicarbonil)sulfamoil]-7-azabicclo[4.1.0]hepta-3-carboxilat de metil (**70**) :

Una suspensió de **67** (0.022 g, 0.05 mmol) i Cs_2CO_3 (0.049 g, 0.15 mmol) en toluè anhidre (1.0 mL) sota atmosfera de N_2 s'escalfà a $80\text{ }^\circ\text{C}$. Es deixà agitant a aquesta temperatura durant 2 hores.

S'addicionà una solució saturada de NH_4Cl (1.0 mL). Es decantaren fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO_4 anhidre i s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren 0.012 g de **70** (71%).



70. Oli groc. **R_f** (Hexà:AcOEt 50:50) = 0.40. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 3.68 (3H, s, COOCH_3), 3.25 (1H, ddd, $J = 7.2, 4.0, 1.4$ Hz, NCHCH_2CH), 3.17 – 3.11 (1H, m, $\text{NCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.58 – 2.47 (1H, m, CHCOOCH_3), 2.31 – 2.21 (1H, m, $\text{NCHCH}_a\text{H}_b\text{CH}$), 2.14 – 2.05 (1H, m, $\text{NCHCH}_a\text{H}_b\text{CH}_2$), 2.04 – 1.97 (1H, m, $\text{NCHCH}_a\text{H}_b\text{CH}$), 1.96 – 1.87 (1H, m, $\text{NCHCH}_a\text{H}_b\text{CH}_2$), 1.85 – 1.74 (1H, m, $\text{NCHCH}_2\text{CH}_a\text{H}_b$), 1.51 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.48 – 1.42 (1H, m,

NCHCH₂CH_aH_b). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 175.4, 149.2, 84.3, 52.0, 42.1, 41.2, 35.9, 25.7, 23.0, 21.5.

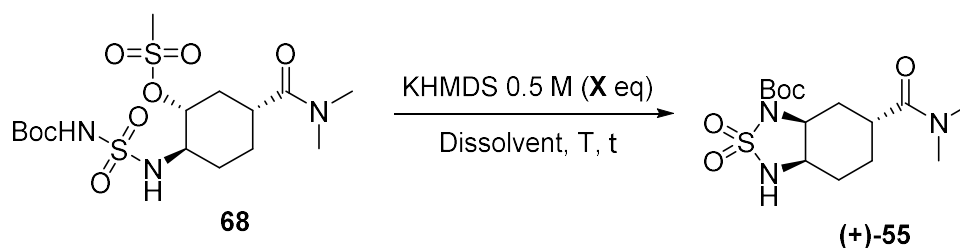
3.5.2. A partir de l'amida 68

Obtenció del *bicicle sulfamida (+)-55*

3.5.2.1. Ciclació amb KHMDS 0.5 M

S'addicionà KHMDS 0.5 M en toluè (**X** eq) sobre **68** en un dissolvent anhidre **D** sota atmosfera de N₂ i refredat a una temperatura **T_a**. Es deixà agitant a una temperatura de reacció **T_r** durant un temps **t**.

S'addiciona una solució saturada de NH₄Cl i toluè. Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es concentrà a sequedat. Els resultats obtinguts es resumeixen a la taula 30.



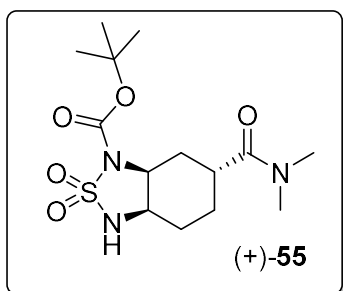
| Entrada | D | X (eq) | T _a | T _r | t (h) | Rdt. (%) |
|---------|------------------------------|---------|----------------|----------------|-----------|----------|
| 1 | THF anh. | 1.10 eq | -78 °C | 50 °C | 3 h | 0% |
| 2 | Toluè anh. | 1.10 eq | -78 °C | 50 °C + 90 °C | 2 h + 5 h | 28% |
| 3 | Toluè anh.: dioxà anh. (1:1) | 1.10 eq | -65 °C | 90 °C | 2 h | 35% |
| 4 | 2-Me-THF anh. | 1.10 eq | -78 °C | t.a. | 1 h | 0% |
| 5 | DMF anh. | 1.25 eq | -78 °C | 90 °C | 2 h | 37% |
| 6 | DMF anh. | 1.10 eq | -78 °C | 90 °C | 2 h | 48% |
| 7 | DMF anh. | 1.10 eq | -78 °C | 90 °C | 1 h | 65% |

Taula 30

Procediment sintètic de (+)-55 (entrada 7 de la taula 30):

Sobre una solució de **68** (0.077 g, 0.17 mmol) en DMF anhidra (1.5 mL) sota atmosfera de N₂ i refredada a – 35 °C s'addicionà KHMDS 0.5 M en toluè (0.383 mL, 0.19 mmol). Es deixà augmentar la temperatura a t.a. i s'escalfà a 90 °C. Es deixà agitant a aquesta temperatura durant 1 hora.

S'addicionà una solució de NH₄Cl (10 mL) i toluè (10 mL). Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren 0.04 g de (+)-**55** (65%).



(+)-**55**. Sòlid blanc. **Pf** (°C): 66 – 78. **Rf** (CH₂Cl₂:MeCN 60:40) = 0.48. **[α]_D** = +13.3 (c 1.0, CHCl₃). **IR** (ATR): 2920, 2850, 1717, 1615 cm⁻¹. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.07 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, NHCH), 4.71 – 4.62 (1H, m, SO₂N(Boc)CH), 3.91 – 3.81 (1H, m, SO₂NHCH), 3.02 (3H, s, N(CH₃)_a(CH₃)_b), 2.98 – 2.92 (1H, m, CHCO(CH₃)₂), 2.92 (3H, s, N(CH₃)_a(CH₃)_b), 2.21 – 2.04 (3H, m, CH₂CHCH₂CH_aH_b), 2.00 – 1.88 (1H, m, NHCHCH_aH_b), 1.79 (1H, ddt, *J* = 14.3, 9.3, 4.3 Hz, COCHCH_aH_bCH₂), 1.72 – 1.61 (1H, m, COCHCH_aH_bCH₂), 1.52 (9H, s, C(CH₃)₃). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 174.2, 149.8, 84.3, 58.1, 51.0, 37.6, 35.8, 33.8, 28.6, 28.1, 23.7, 22.5. **HRMS** (ESI): *m/z* 365.1859 [M+NH₄]⁺; calculat per a C₁₄H₂₉N₄O₅S⁺: 365.1853.

3.5.2.2. Intent de ciclació via reacció de Mitsunobu de 60

Sobre una solució de **60** (0.031 g, 0.09 mmol) i PPh₃ (0.022 g, 0.09 mmol) en THF anhidre (1.0 mL) sota atmosfera de N₂ i refredada a un bany a 0 °C, s'addicionà gota a gota DEAD 40% (w/v) (0.04 mL, 0.09 mmol). Després de 10 minuts a 0 °C es deixà escalfar la reacció a t.a. Es deixà agitant la reacció a aquesta temperatura durant 3 hores.

S'addicionà una solució de HCl 2 M (5 mL) i AcOEt (5 mL). Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es concentrà a sequedat amb què s'obtingueren 0.040 g de cru que contenia, segons les senyals de ¹H-RMN, material de partida **60**, DEAD i PPh₃.

3.6. Obertura i ciclació de (+)-57

3.6.1. En THF anhidre

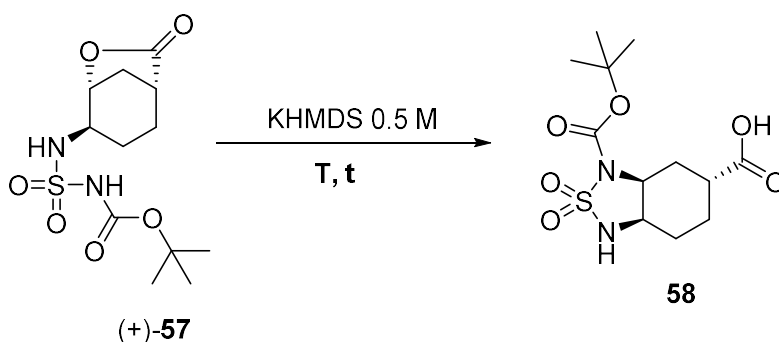
Sobre una suspensió de (+)-57 (0.100 g, 0.32 mmol) en un THF anh. (2.0 mL) sota atmosfera de N₂ i refredada a -78 °C s'addicionà una solució de KHMDS 0.5 M en toluè (0.69 mL, 0.35 mmol). La solució resultant es deixà escalfar a t.a. i després s'escalfà a 50 °C. Es deixà agitant a aquesta temperatura durant 5 hores.

S'addicionà una solució de HCl 2 M (5 mL) i AcOEt (5 mL). Es decantaren fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es concentrà a sequedat amb què es recuperaren 0.095 g de (+)-57, segons les senyals de ¹H-RMN i CCF.

3.6.2. En DMF anhidra

Sobre una solució de (+)-57 en DMF anhidra sota atmosfera de N₂ i refredada a un bany a -40 °C s'addicionà una solució de KHMDS 0.5 M en toluè (1.10 eq). Es deixà augmentar la temperatura a t.a. Després s'escalfà a una temperatura **T** i es deixà un temps **t**.

S'addicionà una solució saturada de NH₄Cl i AcOEt. Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es concentrà a sequedat amb què s'obtingueren **X** g de cru. En els tres primers casos es recuperà la lactona (+)-57 inicial, segons les senyals de ¹H-RMN i CCF. En l'últim cas (entrada 4) es va obtenir una mescla complexa on per ¹H-RMN no es va poder identificar cap producte conegut. Les condicions de les proves realitzades es resumeixen a la taula 31.



| Entrada | T (°C) | t (hores) | (+)-57 (g) | X g de cru |
|---------|--------|-----------|------------|------------|
| 1 | 50 °C | 4 h | 0.095 g | 0.090 g |
| 2 | 90 °C | 6 h | 0.100 g | 0.077 g |
| 3 | 120 °C | 2 h | 0.050 g | 0.028 g |
| 4 | 140 °C | 6 h | 0.072 g | 0.046 g |

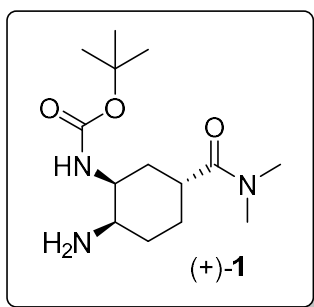
Taula 31

3.7. Hidròlisi de la sulfamida cíclica de (+)-55

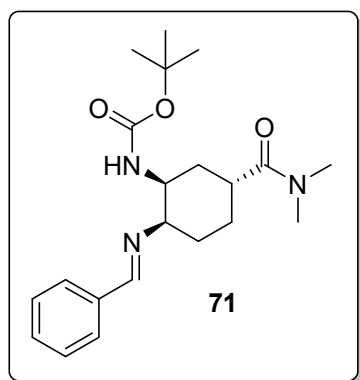
Obtenció de [(1*S*,2*R*,5*R*)-2-amino-5-(dimetilcarbamoil)ciclohexil]carbammat de *tert*-butil ((+)-1)

S'escalfà a 80 °C una solució de (+)-55 (0.224 g, 0.65 mmol) en piridina (2.8 mL) i aigua (0.28 mL) i es deixà agitant a aquesta temperatura durant 2 hores.

S'addicionà una solució saturada de NaHCO₃ (4 mL) i CH₂Cl₂ (4 mL). Es decantaren les fases i la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre. Per tal d'eliminar completament l'aigua i la piridina, es van fer coevaporacions amb toluè repetidament (4 x 10 mL) obtenint-se 0.143 g de (+)-1 (78%).



(+)-1. Sòlid blanc. **Pf (°C):** 108 – 113. **Rf** (CHCl₃:MeOH:AcOH 73:25:2) = 0.63. **[α]_D** = +47.2 (c 1.0, CHCl₃). **IR** (ATR): 3325, 2942, 1704, 1612, 1511 cm⁻¹. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.95 (1H, s, BocNH), 3.77 (1H, dq, *J* = 7.1, 3.4 Hz, CHNH₂Boc), 3.07 – 3.02 (1H, m, NH₂CH), 3.02 (3H, s, N(CH₃)_a(CH₃)_b), 2.92 (3H, s, N(CH₃)_a(CH₃)_b), 2.73 – 2.62 (1H, m, CHCON(CH₃)₂), 2.34 – 2.20 (1H, m, NH₂CHCH₂CH_aH_b), 1.76 – 1.66 (3H, m, CH_aH_bCHCH₂CH₂), 1.65 – 1.59 (1H, m, NH₂CHCH₂CH_aH_b), 1.44 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.35 – 1.27 (1H, m, CH_aH_bCHCH₂CH₂). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 175.2, 156.5, 79.4, 50.8, 37.1, 35.7, 33.9, 32.2, 29.0, 28.5, 27.0. **HRMS** (ESI): *m/z* 230.1504 [M-^tBu]⁺; calculat per a C₁₀H₂₀N₃O₃⁺: 230.1499.



71. Sòlid marró. **Pf (°C):** 172 – 180 (degrada). **IR** (ATR): 3341, 2917, 2857, 1707, 1619 cm⁻¹. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (1H, s, N=CHPh), 7.76 – 7.71 (2H, m, ArH), 7.44 – 7.39 (2H, m, ArH), 5.30 (1H, s, NH), 3.80 (2H, q, $J = 3.8$ Hz, CHNHBoc), 3.45 – 3.37 (1H, m, CHN=CHPh), 3.05 (1H, s, N(CH₃)_a(CH₃)_b), 2.94 (1H, s, N(CH₃)_a(CH₃)_b), 1.90 – 1.70 (3H, m, COCHCH₂CH_aH_b), 1.70 – 1.53 (2H, m, COCHCH₂CH_aH_bCHCHCH₂), 1.44 (9H, s, C(CH₃)₃). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 175.6, 160.7, 156.4, 136.2, 130.9, 128.7, 128.4, 79.3, 69.3, 51.6, 37.2, 35.8, 31.6, 28.6, 28.5, 26.4. **HRMS** (ESI): m/z 374.2441 [M+H]⁺; calculat per a C₂₁H₃₂N₃O₃⁺: 374.2438.

CAPÍTOL 4

Via alternativa

ÍNDIX

| | |
|--|-----|
| 4. VIA ALTERNATIVA..... | 222 |
| 4.1. Preparació de ciclohexens | 222 |
| 4.1.1. Obtenció de (<i>R</i>)-ciclohex-3-encarboxilat de 2,2,2-trifluoroetil (72) | 222 |
| 4.1.2. Obtenció de (<i>R</i>)-ciclohex-3-encarboxilat de fenil (73)..... | 222 |
| 4.1.3. Obtenció de (<i>R</i>)- <i>O</i> -(ciclohex-3-encarbonil)- <i>N,N</i> -dietilhidroxilamina (74) | 223 |
| 4.2. Aziridinació | 224 |
| 4.2.1. Intent de formació de la sulfamida cíclica amb 72 | 224 |
| 4.2.1.1. Formació de l'aziridina..... | 224 |
| 4.2.1.2. Transformació de l'aziridina..... | 224 |
| 4.2.2. Intent de formació de la sulfamida cíclica amb 73 | 226 |
| 4.2.2.1. Formació de l'aziridina..... | 226 |
| 4.2.2.2. Transformació de l'aziridina..... | 226 |
| 4.2.3. Intent de formació de la sulfamida cíclica amb 74 | 227 |
| 4.2.3.1. Formació de l'aziridina..... | 227 |
| 4.2.3.2. Transformació de l'aziridina..... | 227 |
| 4.3. Obertura de la lactona | 227 |
| 4.3.1. Amb CF ₃ CH ₂ OH | 227 |
| 4.3.2. Amb PhOH..... | 228 |

| | |
|---|-----|
| 4.3.2.1. Intent d'obtenció de (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[<i>N</i> -(<i>tert</i> -butoxicarbonil)sulfamoïl]amino]-3-hidroxiciclohexancarboxilat de fenil (81) | 228 |
| 4.3.2.2. Intent de substituir l'èster de trifluoroetil de 80 per fenil..... | 229 |
| 4.3.3. Amb Et ₂ NOH..... | 230 |
| 4.3.3.1. Amb BuLi en THF | 230 |
| 4.3.3.2. Sense addició de base externa | 231 |
| 4.3.3.3. Amb Cs ₂ CO ₃ | 231 |
| 4.4. Activació de l'alcohol | 232 |
| 4.4.1. Obtenció de (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-[[<i>N</i> -(<i>tert</i> -butoxicarbonil)sulfamoïl]amino]-3-[(metilsulfonil)oxi]ciclohexancarboxilat de 2,2,2-trifluoroetil (83)..... | 232 |
| 4.4.2. Obtenció de metansulfonat de (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-[[<i>N</i> -(<i>tert</i> -butoxicarbonil)sulfamoïl]amino]-5-[[diethylamino)oxi]carbonil]ciclohexil (75) | 233 |
| 4.5. Ciclació..... | 234 |
| 4.5.1. A partir del derivat amb trifluoroetil 83 | 234 |
| 4.5.1.1. Intents de formació de la sulfamida cíclica 84 | 234 |
| 4.5.1.1.1. Sense addició de base externa..... | 234 |
| 4.5.1.1.2. Amb NEt ₃ | 234 |
| 4.5.1.1.3. Amb KHMDS 0.5 M..... | 235 |
| 4.5.1.1.4. Amb Cs ₂ CO ₃ en DMF anhidra | 236 |

| | |
|---|-----|
| 4.5.1.1.5. Amb Cs ₂ CO ₃ en CF ₃ CH ₂ OH | 236 |
| 4.5.1.2. Transformació de l'aziridina 77 a la sulfamida cíclica | |
| 84 | 237 |
| 4.5.1.2.1. Amb NaI en acetona anhidre | 237 |
| 4.5.1.2.2. Amb NaI en CF ₃ CH ₂ OH anhidre | 237 |
| 4.5.1.3. Intent d'activació i ciclació de 80 amb MsCl i NEt ₃ ... | 238 |
| 4.5.1.4. Obtenció i isomerització de 77 amb NaI sense aïllar l'intermedi..... | 238 |
| 4.5.2. A partir del derivat amb <i>N,N</i> -dietilhidroxilamina 75 | 239 |
| 4.5.2.1. Obtenció de ((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-3-(((dietilamino)oxi)carbonil)-7-azabicyclo[4.1.0]heptan-7-il)sulfonilcarbamat de <i>tert</i> -butil (85)..... | 239 |
| 4.5.2.2. Transformació de 85 | 240 |
| 4.5.2.2.1. Sense base externa | 240 |
| 4.5.2.2.2. Amb NEt ₃ | 240 |

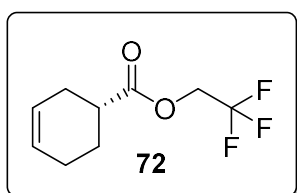
4. VIA ALTERNATIVA

4.1. Preparació de ciclohexens

4.1.1. Obtenció de (R)-ciclohex-3-encarboxilat de 2,2,2-trifluoroetil (72)

Es va seguir el procediment general descrit en l'apartat 2.1.1. per a preparar el corresponent clorur d'àcid a partir de l'àcid (R)-ciclohex-3-encarboxílic (0.800 g, 6.3 mmol). El residu final s'addicionà gota a gota sobre una solució de trifluoroetanol anhidre (4.5 mL, 45 mmol) fred a un bany a 0 °C. S'arrossegà el residu del cru amb THF (2 x 5 mL).

Sobre el cru final s'addicionà AcOEt (10 mL) i aigua (10 mL). Es decantaren fases i la fase orgànica es rentà dues vegades amb una solució saturada de NaHCO₃ (2 x 10 mL). Es decantaren fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren 0.564 g de **72** (43%).

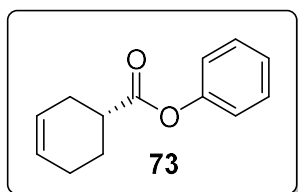


72. Oli àmbar. **R_f** (Hexà:AcOEt 50:50) = 0.88. **[α]_D** = +44.2 (c 1.0, CHCl₃). **IR** (ATR): 3027, 2929, 2841, 1751 cm⁻¹. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.74 – 5.63 (2H, m, CH=CH), 4.48 (2H, dq, *J* = 12.6, 8.5 Hz, OCH₂CF₃), 2.68 (1H, dddd, *J* = 11.2, 8.6, 6.6, 2.9 Hz, CH₂COOCH₂CF₃), 2.33 – 2.23 (2H, m, CH=CHCH₂CHCOO), 2.16 – 2.08 (2H, m, CH=CHCH₂CH₂CH), 2.07 – 1.98 (1H, m, CH=CHCH₂CH_aH_bCH), 1.80 – 1.66 (1H, m, CH=CHCH₂CH_aH_bCH). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 174.3, 126.8, 124.8, 123.2 (q, *J* = 277.2 Hz, CF₃), 60.3 (q, *J* = 36.5 Hz, CH₂CF₃), 39.0, 27.3, 24.9, 24.3.

4.1.2. Obtenció de (R)-ciclohex-3-encarboxilat de fenil (73)

Es va seguir el procediment general descrit en l'apartat 2.1.1. per a preparar el corresponent clorur d'àcid a partir de l'àcid (R)-ciclohex-3-encarboxílic (1.000 g, 6.3 mmol). El residu final s'addicionà gota a gota sobre una solució de fenol (1.07 mL, 11.4 mmol) i NEt₃ anhidra (3.18 mL, 22.8 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) freda amb un bany a 0 °C. S'arrossegà el residu del cru amb CH₂Cl₂ (2 x 5 mL).

Sobre el cru final s'addicionà CH₂Cl₂ (10 mL) i una solució saturada de NaHCO₃ (10 mL). Es decantaren fases i la fase aquosa es rentà tres vegades amb CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques i es rentaren amb una solució NaOH 15% (20 mL). Es decantaren fases, la fase orgànica final s'assecà amb MgSO₄ anhidre i s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren 1.427 g de **73** (89%).

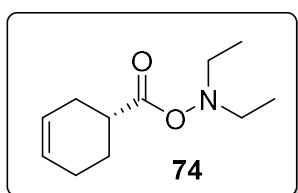


73. Oli àmbar. **Rf** (Hexà:AcOEt 50:50) = 0.88. **[α]_D** = +49.1 (c 1.0, CHCl₃). **IR** (ATR): 3024, 2923, 2837, 1755 cm⁻¹. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.34 (2H, m, ArH), 7.25 – 7.17 (1H, m, ArH), 7.10 – 7.05 (2H, m, ArH), 5.78 – 5.70 (2H, m, CH=CHCH₂), 2.88 – 2.77 (1H, m, CHCOOPh), 2.45 – 2.36 (2H, m, CH=CHCH₂CH), 2.21 – 2.10 (3H, m, CH=CHCH₂CH_aH_b), 1.91 – 1.76 (1H, m, CH=CHCH₂CH_aH_b). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 174.5, 150.9, 129.5, 126.9, 125.8, 125.1, 121.7, 39.5, 27.5, 25.2, 24.5. **HRMS** (ESI): *m/z* 203.1071 [M+H]⁺; calculat per a C₁₃H₁₅O₂⁺: 203.1067.

4.1.3. Obtenció de (R)-O-(ciclohex-3-encarbonil)-N,N-dietilhidroxilamina (74)

Es va seguir el procediment general descrit en l'apartat 2.1.1. per a preparar el corresponent clorur d'àcid a partir de l'àcid (*R*)-ciclohex-3-encarboxílic (0.500 g, 3.96 mmol). El residu final s'addicionà gota a gota sobre una solució de *N,N*-dietilhidroxilamina (2.14 mL, 20.81 mmol) i NEt₃ (5.80 mL, 41.62 mmol), freda a un bany a 0 °C. S'arrossegà el residu del cru amb CH₂Cl₂ (2 x 5 mL).

Sobre el cru final s'addicionà CH₂Cl₂ (10 mL) i una dissolució saturada de NaHCO₃ (10 mL). Es decantaren fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es purificà el cru per cromatografia en columna en gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH 99:1) amb què s'obtingueren 0.458 g de **74** (59%).



74. Oli àmbar. **Rf** (CH₂Cl₂:MeOH 98:2) = 0.64. **[α]_D** = +46.5 (c 1.0, CHCl₃). **IR** (ATR): 3026, 2979, 2935, 2837, 1754 cm⁻¹. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.70 – 5.55

(2H, m, $\text{CH}=\text{CH}$), 2.85 (4H, q, $J = 7.1$ Hz, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2.53 (1H, dddd, $J = 11.7, 9.2, 6.3, 2.9$ Hz, $\text{CHCOON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2.28 – 2.18 (2H, m, $\text{COCHCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 2.10 – 2.01 (2H, m, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 2.00 – 1.91 (1H, m, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_a\text{CH}_b$), 1.75 – 1.62 (1H, m, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_a\text{CH}_b$), 1.06 (6H, t, $J = 7.1$ Hz, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 174.8, 126.6, 125.0, 53.3, 38.5, 27.7, 25.3, 24.4, 11.8.

4.2. Aziridinació

4.2.1. Intent de formació de la sulfamida cíclica amb 72

4.2.1.1. Formació de l'aziridina

Sobre una solució de **72** (0.100 g, 0.70 mmol) en AcOPr (3.6 mL) s'addicionà $\text{BocNHSO}_2\text{NH}_2$ (0.141 g, 0.72 mmol), MgO 98% (0.057 g, 1.38 mmol), $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ 96% (0.010 g, 0.01 mmol) i $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 98% (0.236 g, 0.72 mmol). La suspensió s'agità durant tota la nit a temperatura ambient.

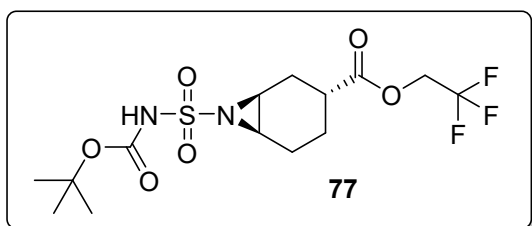
4.2.1.2. Transformació de l'aziridina

Amb NaI en DMF

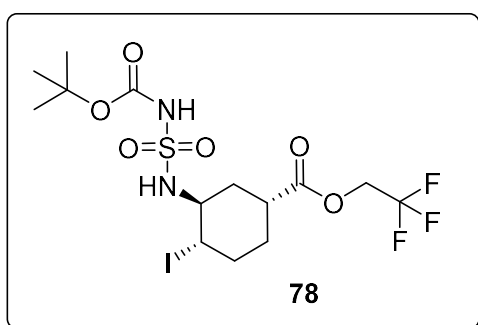
S'addicionà NaI (0.108 g, 0.72 mmol) dissolts en DMF (1.2 mL) i es deixà 24 hores a temperatura ambient.

Sobre la suspensió s'addicionà aigua (5 mL) i AcOEt (5 mL). Es decantaren fases i la fase aquosa es rentà tres vegades amb AcOEt (3 x 5 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques i es rentaren amb una solució saturada de NaCl (10 mL).

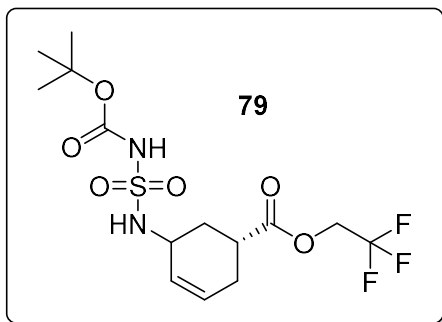
Es decantà la fase orgànica, s'assecà amb MgSO_4 anhidre, s'evaporà el dissolvent i es purificà el cru per cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt 80:20) amb què s'obtingueren 0.021 g d'aziridina oberta amb iode **78**, 0.038 g de producte d'eliminació **79**, 0.030 g d'aziridina **77** i 0.015 g mescla de $\text{BocNHSO}_2\text{NH}_2$ i material de partida **72**.

Subproductes identificats en la reacció

77. Sòlid blanc. **R_f** (Hexà:AcOEt 50:50) = 0.69. **IR** (ATR): 3236, 2977, 2926, 1745, 1698 cm⁻¹. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.46 (2H, qq, *J* = 8.7, 4.4 Hz, COOCH₂CF₃), 3.26 – 3.21 (1H, m, NCHCH₂CH), 3.14 (1H, t, *J* = 6.5 Hz, NCHCH₂CH₂), 2.68 – 2.59 (1H, m, CHCOO), 2.30 (1H, dd, *J* = 14.6, 4.5 Hz, NCHCH_aH_bCH), 2.12 – 2.02 (1H, m, NCHCH_aH_bCH₂), 2.01 – 1.89 (2H, m, NCHCH_aH_bCHCH₂CH_aH_b), 1.88 – 1.78 (1H, m, OOCCHCH_aH_bCH₂), 1.50 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.47 – 1.38 (1H, m, OOCCHCH_aH_bCH₂). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 173.4, 151.0, 123.0 (q, *J* = 277.4 Hz, CF₃), 84.1, 60.5 (q, *J* = 36.6 Hz, CH₂CF₃), 41.7, 40.7, 35.8, 28.0, 25.6, 22.8, 21.3. **HRMS** (ESI): *m/z* 420.1415 [M+NH₄]⁺; calculat per a C₁₄H₂₅F₃N₃O₆S⁺: 420.1411.



78. Sòlid blanc. **P_f** (°C): 148 – 152. **R_f** (Hexà:AcOEt 50:50) = 0.80. **[α]_D** = +6.3 (c 1.0, CHCl₃). **IR** (ATR): 3309, 3271, 2983, 2923, 1736, 1707 cm⁻¹. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.50 (2H, q, *J* = 8.5 Hz, OCH₂CF₃), 4.45 – 4.39 (1H, m, ICH), 3.77 (1H, q, *J* = 4.8 Hz, NHCH), 2.81 – 2.71 (1H, m, CHCOO), 2.57 (1H, ddd, *J* = 14.3, 10.4, 3.9 Hz, NHCHCH_aH_bCH), 2.16 – 2.96 (2H, m, ICHCH₂), 1.96 – 1.79 (3H, m, NHCHCH_aH_bCHCH₂), 1.48 (9H, s, C(CH₃)₃). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 172.4, 150.4, 83.9, 60.6, 56.0, 37.4, 29.7, 27.9.



79. Sòlid blanc. **Pf (°C):** 98 - 105. **RMN de ¹H** (400 MHz, *CDCl*₃) δ 5.98 – 5.92 (1H, m, CH=CHCHNH), 5.72 – 5.65 (1H, m, CH=CHCHNH), 5.18 (1H, d, *J* = 6.8 Hz, NHCH), 4.54 – 4.45 (2H, m, CH₂CF₃), 4.07 – 3.99 (1H, m, CHNH), 2.90 – 2.76 (1H, m, CHCOO), 2.74 – 2.63 (1H, m, CH_aH_b), 2.42 (1H, dt, *J* = 10.4, 5.6 Hz, CH_aH_b), 2.29 – 2.23 (1H, m, CH_aH_b), 1.96 – 1.87 (1H, m, CH_aH_b), 1.49 (9H, s, C(CH₃)₃).

4.2.2. Intent de formació de la sulfamida cíclica amb 73

4.2.2.1. Formació de l'aziridina

Sobre una solució de **73** (0.100 g, 0.50 mmol) en AcⁱOPr (3.6 mL) s'addicionà BocNHSO₂NH₂ (0.107 g, 0.54 mmol), MgO 98% (0.043 g, 1.05 mmol), Rh₂(esp)₂ 96% (0.008 g, 0.01 mmol) i PhI(OAc)₂ 98% (0.179 g, 0.54 mmol). La suspensió s'agità durant tota la nit a temperatura ambient.

4.2.2.2. Transformació de l'aziridina

Amb NaI en DMF

S'addicionà NaI (0.082 g, 0.54 mmol) dissolts en DMF (1.2 mL) i s'escalfà a 60 °C. Es deixà 24 hores agitant a aquesta temperatura.

Sobre la suspensió s'addicionà aigua (5 mL) i AcOEt (5 mL). Es decantaren fases i la fase aquosa es rentà tres vegades amb AcOEt (3 x 5 mL). S'ajuntaren les fases orgàniques i es rentaren amb una solució saturada de NaCl (10 mL).

Es decantà la fase orgànica, s'assecà amb MgSO₄ anhidre i s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren 0.188 g de cru complex on, segons les senyals de l'espectre de ¹H-RMN, majoritàriament era material de partida **73**.

4.2.3. Intent de formació de la sulfamida cíclica amb 74

4.2.3.1. Formació de l'aziridina

Sobre una solució de **74** (0.200 g, 1.00 mmol) en AcⁱOPr (7.2 mL) s'addicionà BocNHSO₂NH₂ (0.219 g, 1.12 mmol), MgO 98% (0.088 g, 2.15 mmol), Rh₂(esp)₂ 96% (0.016 g, 0.02 mmol) i PhI(OAc)₂ 98% (0.367 g, 1.12 mmol). La suspensió s'agità durant tota la nit a temperatura ambient.

4.2.3.2. Transformació de l'aziridina

Cap tractament addicional

S'addicionà sobre la suspensió una solució saturada de NaHCO₃ (10 mL) i AcOEt (5 mL). Es decantaren les fases i la fase orgànica s'extragué dues vegades amb una solució saturada de NaHCO₃ (2 x 10 mL). La fase orgànica final s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es concentrà a sequedat amb què, segons l'anàlisi de ¹H-RMN, es recuperaren 0.105 g de material de partida **77**.

Les fases aquoses s'ajuntaren i acidificaren amb una solució d'HCl 2 M fins a pH 1. Aquesta fase aquosa àcida s'extragué tres vegades amb AcOEt (3 x 15 mL). Les fases orgàniques s'ajuntaren, assecaren amb MgSO₄ anhidre i concentraren a sequedat amb què s'obtingueren 0.241 g que contenen àcid (*R*)-ciclohex-3-encarboxílic i BocNHSO₂NH₂, d'acord amb l'anàlisi de l'espectre de ¹H-RMN.

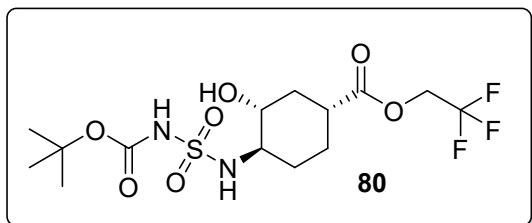
4.3. Obertura de la lactona

4.3.1. Amb CF₃CH₂OH

Obtenció de (1*R*,3*R*,4*R*)-4-*{[N*-(*tert*-butoxicarbonil)sulfamoil]amino}-3-hidroxiciclohexancarboxilat de 2,2,2-trifluoroetil (**80**)

Sobre lactona (+)-**57** (0.200 g, 0.63 mmol) i Cs₂CO₃ (0.509 g, 1.56 mmol) sota atmosfera de N₂ s'addicionà CF₃CH₂OH (5.0 mL). La solució resultant s'escalfà a 40 °C i es deixà agitant a aquesta temperatura durant 3 hores.

S'addicionà una solució saturada de NH₄Cl (10 mL) i CH₂Cl₂ (10 mL). Es decantaren fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es purificà el cru per cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt 50:50) amb què s'obtingueren 0.178 g de **80** (68%).



80. Sòlid blanc. **Pf** (°C): 97 – 104. **Rf** (Hexà:AcOEt 50:50) = 0.46. **[α]_D** = -15.7 (c 1.0, CHCl₃). **IR** (ATR): 3262, 3221, 1730, 1698 cm⁻¹. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.84 (1H, s, NHCH), 4.47 (2H, q, J = 8.4 Hz, CH₂CF₃), 3.47 (1H, ddd, J = 11.0, 9.6, 4.5 Hz, CHOH), 3.19 – 3.07 (1H, m, NHCH), 2.49 (1H, tt, J = 12.4, 3.6 Hz, CHCOO), 2.39 – 2.25 (1H, m, OHCHCH_aH_b), 2.24 – 2.15 (1H, m, NHCHCH_aH_b), 2.07 – 1.97 (1H, m, OOCCHCH_aH_bCH₂), 1.66 – 1.56 (1H, m, OHCHCH_aH_b), 1.55 – 1.51 (1H, m, OOCCHCH_aH_bCH₂), 1.49 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.44 – 1.31 (1H, m, NHCHCH_aH_b). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 172.6, 150.9, 123.0 (q, J = 277.3 Hz, CF₃), 84.4, 71.6, 60.6 (q, J = 36.6 Hz, CH₂CF₃), 59.6, 40.7, 35.4, 30.6, 28.1, 27.1. **HRMS** (ESI): m/z 443.1072 [M+Na]⁺; calculat per a C₁₄H₂₃F₃N₂NaO₇S⁺: 443.1070.

4.3.2. Amb PhOH

4.3.2.1. Intent d'obtenció de (1R,3R,4R)-4-[[N-(tert-butoxicarbonil)sulfamoïl]amino]-3-hidroxiciclohexancarboxilat de fenil (**81**)

Amb Cs₂CO₃

S'escalfà una suspensió de (+)-**57** (0.026 g, 0.08 mmol), PhOH (0.019 g, 0.20 mmol) i Cs₂CO₃ (0.065 g, 0.20 mmol) en THF anhidre (1.0 mL) sota atmosfera de N₂ a 45 °C. Es deixà agitant a aquesta temperatura durant 4 hores.

S'addicionà una solució de HCl 2 M (5 mL) i AcOEt (5 mL). Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es concentrà a sequedat

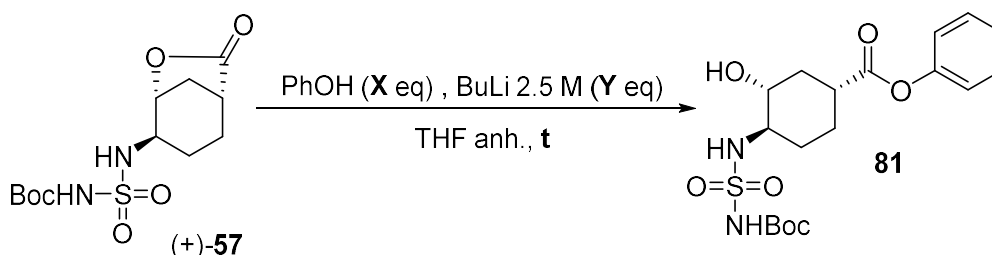
amb què es recuperaren 0.023 g de cru que, d'acord amb l'anàlisi de l'espectre de $^1\text{H-RMN}$, contienien (+)-**57** i PhOH.

Amb BuLi

Sobre una solució de (+)-**57** (0.026 g, 0.08 mmol) en THF anhidre (0.5 mL) sota atmosfera de N_2 i refredada a un bany a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ s'addicionà via cànula una solució de PhOH (**X** eq) i BuLi 2.5 M (**Y** eq) en THF anhidre (0.5 mL).

La solució resultant s'escalfà a $45\text{ }^\circ\text{C}$ i es deixà agitant durant un temps **t**.

S'addicionà una solució saturada de NH_4Cl (5 mL) i AcOEt (5 mL). Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO_4 anhidre i es concentrà a sequedat obtenint **G** g de cru. Les condicions emprades es resumeixen a la taula 32. D'acord amb l'anàlisi dels espectres de $^1\text{H-RMN}$ dels crus, en tots els casos es recuperà (+)-**57** i fenol de partida.



| Entrada | PhOH (X eq) | BuLi 2.5 M (Y eq) | temps (hores) | G (g cru) |
|-------------|-------------|-------------------|---------------|-----------|
| 1* | 10 | 5 | 1 h | 0.091 g |
| 2** | 2 + 1 + 1 | 2 + 1 + 1 | 48 h | 0.052 g |
| 3*** | 5 + 1 | 5 | 24 h | 0.067 g |

*Prova realitzada amb 0.050 g de (+)-**57**. **Cada 3 h a $45\text{ }^\circ\text{C}$ s'addicionà 1 eq més d'anió.***A les 3 h s'addicionà 1 eq més de fenol.

Taula 32

4.3.2.2. Intent de substituir l'èster de trifluoroetil de **80** per fenil

Sobre una solució de **80** (0.050 g, 0.12 mmol) en THF anhidre (0.5 mL) sota atmosfera de N_2 i refredada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, s'addicionà via cànula una solució de

PhOH (0.113 g, 1.20 mmol) i BuLi 2.5 M (0.24 mL, 0.6 mmol) en THF anhidre (0.5 mL).

La solució resultant s'escalfà a 50 °C i es deixà agitant a aquesta temperatura durant 5 hores.

S'addicionà una solució saturada de NH₄Cl (5 mL) i AcOEt (5 mL). Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es concentrà a sequedat amb què s'obtingueren 0.091 g de cru que, d'acord amb l'anàlisi de l'espectre de ¹H-RMN, contenia 0.035 g de lactona inicial (+)-**57** i 0.056 g de PhOH.

4.3.3. Amb Et₂NOH

Obtenció de *N*-((1*S*,2*S*,4*S*)-4-(((diethylamino)oxi)carbonil-2-hidroxiciclohexil)sulfamoil]carbamat de tert-butil (**82**)

4.3.3.1.1. Amb BuLi en THF

Sobre una solució de (+)-**57** (0.050 g, 0.16 mmol) en THF anhidre (0.5 mL) sota atmosfera de N₂ i refredada a - 15 °C s'addicionaren 0.1 mL d'una solució de Et₂NOH (0.040 mL, 3.10 mmol) i BuLi 1.6 M en hexà (0.970 mL, 1.55 mmol) en THF anhidre (1.0 mL). Es deixà escalfar a t.a. i cada hora s'addicionà 0.1 mL de la solució d'anió fins a un total de dues addicions més (3 eq d'anió addicionats en total).

S'escalfà la suspensió a 50 °C i es deixà agitant a aquesta temperatura durant 3 hores.

S'addicionà una solució tampó a pH 7 (5 mL) i AcOEt (5 mL). Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es concentrà a sequedat amb què s'obtingueren 0.010 g que, d'acord amb l'anàlisi de l'espectre de ¹H-RMN, contenien (+)-**57** i BocNHSO₂NH₂ majoritàriament.

La fase aquosa s'acidificà a pH 2 amb HCl 2 M i s'extragué amb AcOEt (10 mL). Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es concentrà a sequedat amb què s'obtingueren 0.034 g que també contenien,

d'acord amb l'anàlisi de l'espectre de ^1H -RMN, majoritàriament hidroxilàcid (–)-**64** i $\text{BocNHSO}_2\text{NH}_2$.

4.3.3.1.2. Sense addició de base externa

Sobre una solució de (+)-**57** (0.050 g, 0.16 mmol) en toluè (1.0 mL) s'addicionà Et_2NOH (1.0 mL, 3.12 mmol) i s'escalfà a 115 °C.

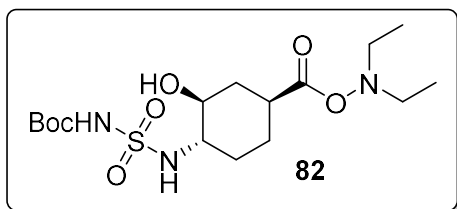
A cada hora de reacció es va treure una alíquota (1-2 gotes) per tal de seguir la reacció per ^1H -RMN.

Després de 4 hores s'aturà l'escalfament i s'addicionà una solució tampó pH 7 (5 mL) i toluè (5 mL). Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO_4 anhidre i es concentrà a sequedat. Es van obtenir 0.009 g de cru complex on, segons l'espectre de ^1H -RMN, no s'identificà cap producte majoritari.

4.3.3.1.3. Amb Cs_2CO_3

Sobre (–)-**57** (0.695 g, 2.17 mmol) i Cs_2CO_3 (1.768 g, 5.43 mmol) s'addicionà Et_2NOH (9.4 mL, 29.3 mmol). La suspensió es deixà agitant a t.a. durant 18 h.

S'addicionà H_2O (10 mL). Es decantaren les fases i la fase aquosa es concentrà a sequedat fent arrossegaments amb toluè per tal d'eliminar completament l'aigua. S'obtingueren 2.605 g de cru que contenia Cs_2CO_3 , producte **82** i (+)-**64** en una proporció $1 \geq 5$, segons l'anàlisi de l'espectre de ^1H -RMN.



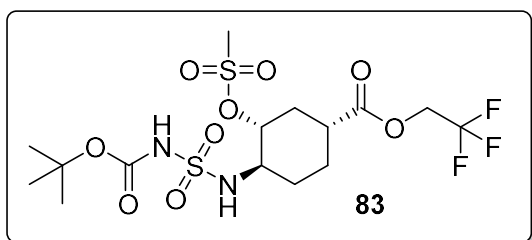
82. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 3.40 – 3.33 (1H, m, CHOH), 3.01 – 2.85 (5H, m, NHCH , $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2.52 – 2.37 (1H, m, CHCOON), 2.30 – 2.08 (4H, m, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CHOH}$, $\text{NHCHCH}_a\text{H}_b\text{CH}_2$), 1.51 – 1.46 (1H, m, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CHOH}$) 1.44 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.36 – 1.24 (1H, m, $\text{NHCHCH}_a\text{H}_b\text{CH}_2$), 1.08 (6H, t, $J = 7.1$ Hz, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$). **RMN de ^{13}C** (101 MHz, CD_3OD) δ 183.7, 161.9, 78.8, 60.3, 49.8, 46.4, 38.6, 32.0, 29.9, 28.9, 26.4, 13.5.

4.4. Activació de l'alcohol

4.4.1. Obtenció de (1R,3R,4R)-4-[[N-(tert-butoxicarbonil)sulfamoil]amino]-3-[(metilsulfonil)oxi]ciclohexancarboxilat de 2,2,2-trifluoroetil (83)

Sobre una solució de **80** (0.280 g, 0.67 mmol), DMAP cat. (0.003 g, 0.03 mmol) i NEt₃ anhidra (0.139 mL, 1.00 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (8 mL) sota atmosfera de N₂ s'addicionà gota a gota clorur de mesil (0.057 mL, 0.73 mmol). La solució resultant s'agità a temperatura ambient durant 2 h.

S'addicionà una solució saturada de NH₄Cl (10 mL) i es decantaren les fases. La fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es purificà el cru per cromatografia en columna en gel de sílice (hexà:AcOEt 50:50) amb què s'obtingueren 0.270 g de **83** (82%).

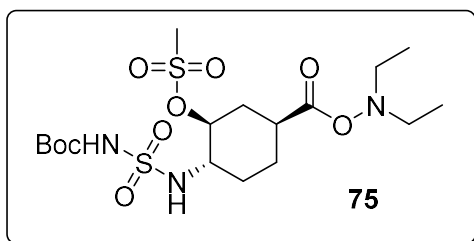


83. Sòlid blanc. **Pf (°C)**: 76 – 84. **Rf** (Hexà:AcOEt 50:50) = 0.51. **[α]_D** = -4.9 (c 1.0, CHCl₃). **IR** (ATR): 3265, 2983, 2929, 1726 cm⁻¹. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 6.03 (1H, d, *J* = 7.2 Hz, NHCH), 4.57 – 4.36 (3H, m, CHCH₂CHCOOCH₂CF₃), 3.43 – 3.34 (1H, m, NHCH), 3.14 (3H, s, CH₃SO₃CH), 2.68 – 2.48 (2H, m, CHCH_aH_bCHCOO), 2.31 – 2.21 (1H, m, NHCHCH_aH_b), 2.12 – 2.01 (1H, m, NHCHCH₂CH_aH_b), 1.93 – 1.80 (1H, m, CHCH_aH_bCHCOO), 1.61 – 1.51 (1H, m, NHCHCH₂CH_aH_b), 1.48 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.46 – 1.38 (1H, m, NHCH_aH_b). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 171.6, 151.1, 122.9 (q, *J* = 277.3 Hz, CF₃) 83.9, 79.5, 60.7 (q, *J* = 36.8 Hz, CH₂CF₃), 55.9, 40.2, 38.7, 34.2, 29.9, 28.1, 26.5. **HRMS** (ESI): *m/z* 1019.1799 [2M+Na]⁺; calculat per a C₃₀H₅₀F₆N₄NaO₁₈S₄⁺: 1019.1799.

4.4.2. Obtenció de metansulfonat de (1S,2S,5S)-2-[[N-(tert-butoxicarbonil)sulfamoil]amino]-5-[[diethylamino]oxi]carbonil]ciclohexil (75)

Sobre el cru que conté **82** sota atmosfera de N₂ s'addicionà CH₂Cl₂ anhidre (17 mL) i NEt₃ (0.3 mL, 1.0 eq). Sobre la suspensió resultant s'addicionà MsCl (0.4 mL, 2.5 eq) i es deixà agitant a t.a. durant 3 hores.

Es filtrà la suspensió al buit amb Büchner i el filtrat es recollí sobre una solució saturada de NH₄Cl (20 mL). Les sals es rentaren amb CH₂Cl₂ (5 mL) i s'ajuntà amb el filtrat. Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es concentrà a sequedat amb què s'obtingueren 0.504 g de cru que, d'acord amb l'anàlisi de l'espectre de ¹H-RMN, contenia lactona (–)-**57** i producte **75** en una proporció 1.3:1.



75. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4.49 – 4.39 (1H, m, CH₃SO₃CH), 3.43 – 3.31 (1H, m, NHCH), 3.12 (3H, s, CH₃SO₃CH), 2.98 (4H, q, J = 7.1 Hz, N(CH₂CH₃)₂), 2.56 – 2.37 (2H, m, CHCH_aH_bCHCOO), 2.09 – 1.95 (1H, m, NHCHCH_aH_b), 2.08 – 1.93 (1H, m, NHCHCH₂CH_aH_b), 1.88 – 1.67 (2H, m, CH₃SO₃CHCH_aH_bCHCH_aH_b), 1.54 – 1.49 (1H, m, NHCHCH_aH_b), 1.47 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.11 (6H, t, J = 7.1 Hz, N(CH₂CH₃)₂). **RMN de ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 178.5, 151.0, 83.5, 80.4, 55.9, 53.2, 39.9, 38.5, 34.9, 28.0, 24.4, 11.8.

- Obtenció de (–)-**57** a partir de (+)-**64**

Obtenció de (+)-**64**

Sobre una solució de (–)-**57** (0.128 g, 0.40 mmol) en THF (3.0 mL) s'addicionà una solució 15% de NaOH (0.32 mL, 1.20 mmol) i es deixà agitant a t.a. durant 3 hores.

S'addicionà una solució de HCl 1 M (5 mL) i AcOEt (5 mL). Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es concentrà a sequedat amb què s'obtingueren 0.075 g de (+)-**64** (56%).

Obtenció de (-)-**57**

Sobre una solució de (+)-**64** (0.075 g, 0.22 mmol) i NEt₃ (0.031 mL, 0.22 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (1.5 mL) sota atmosfera de N₂ s'addicionà MsCl (0.043 mL, 0.55 mmol). La solució resultant es deixà agitant a t.a. durant 3 hores.

S'addicionà una solució saturada de NH₄Cl (5 mL) i CH₂Cl₂ (5 mL). Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es concentrà a sequedat amb què s'obtingueren 0.116 g de cru que contenen, segons l'anàlisi de ¹H-RMN, producte (-)-**57** a més de restes de reactius.

4.5. Ciclació

4.5.1. A partir del derivat amb trifluoroetil **83**

4.5.1.1. Intents de formació de la sulfamida cíclica **84**

4.5.1.1.1. Sense addició de base externa

S'escalfà una solució de **83** (0.040 g, 0.08 mmol) en toluè anhidre (1.0 mL) a 90 °C i es deixà agitant a aquesta temperatura durant 2 hores.

Es concentrà el cru a sequedat amb què es recuperaren 0.034 g de material de partida **83**, segons l'anàlisi de ¹H-RMN.

4.5.1.1.2. Amb NEt₃

Amb 3.0 eq NEt₃

Sobre una solució de **83** (0.025 g, 0.05 mmol) en toluè anhidre (1.0 mL) sota atmosfera de N₂ s'addicionà NEt₃ destil·lada (0.021 mL, 0.15 mmol). La solució resultant s'escalfà 90 °C i es deixà agitant a aquesta temperatura durant 2 hores.

S'addicionà una solució saturada de NH_4Cl (5 mL) i AcOEt (5 mL). Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO_4 anhidre i es concentrà a sequedat amb què s'obtingueren 0.018 g d'un cru complex, segons l'anàlisi de $^1\text{H-RMN}$.

Amb 9.0 eq NEt_3

Sobre una solució de **83** (0.025 g, 0.05 mmol) en toluè anhidre (1.0 mL) sota atmosfera de N_2 s'addicionà NEt_3 destil·lada (0.065 mL, 0.45 mmol). La solució resultant s'escalfà 90 °C i es deixà agitant a aquesta temperatura durant 16 hores.

S'addicionà una solució saturada de NH_4Cl (5 mL) i AcOEt (5 mL). Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO_4 anhidre i es concentrà a sequedat amb què, segons l'anàlisi de $^1\text{H-RMN}$, s'obtingueren 0.020 g d'un cru complex.

Excés de NEt_3

Sobre una solució de **83** (0.020 g, 0.04 mmol) en toluè anhidre (1.0 mL) sota atmosfera de N_2 s'addicionà NEt_3 destil·lada (0.15 mL, 1.07 mmol). La solució resultant s'escalfà 90 °C i es deixà agitant a aquesta temperatura durant 72 hores.

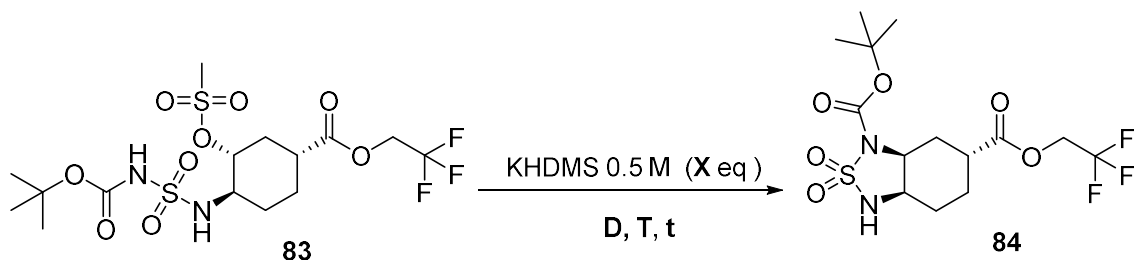
S'addicionà una solució saturada de NH_4Cl (5 mL) i AcOEt (5 mL). Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO_4 anhidre i es concentrà a sequedat amb què s'obtingueren 0.012 g d'un cru complex, segons l'anàlisi de l'espectre de $^1\text{H-RMN}$.

4.5.1.1.3. Amb KHMDs 0.5 M

Sobre una solució de **83** en un dissolvent anhidre **D** sota atmosfera de N_2 i refredada a - 40 °C s'addicionà una solució de KHMDs 0.5 M en toluè (**X** eq). La solució resultant s'escalfà a una temperatura **T** i es deixà agitant durant un temps **t**.

S'addicionà una solució saturada de NH_4Cl (5 mL) i CH_2Cl_2 (5 mL). Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO_4 anhidre i es

concentrà a sequedat. Els resultats obtinguts en les proves realitzades es resumeixen a la taula 33.



| Entrada | D | KHMDS 0.5 M (X eq) | T (°C) | t (hores) | Resultats |
|---------|------------|--------------------|--------|-----------|-------------------------------|
| 1 | DMF anh. | 0.8 | 90 °C | 2 h | Cru complex |
| 2 | DMF anh. | 1.1 | 90 °C | 2 h | Cru complex |
| 3 | Toluè anh. | 1.1 | 90 °C | 2 h | Cru complex |
| 4* | DMF anh. | 1.1 | t.a. | 2 h | 66% 83 : 33% 77 |

*Proporcions calculades d'acord amb l'anàlisi de ¹H-RMN del cru.

Taula 33

4.5.1.1.4. Amb Cs₂CO₃ en DMF anhidra

Obtenció de (1S,3R,6R)-7-[N-(tert-butoxicarbonil)sulfamoil]-7-azabicclo[4.1.0]heptan-3-carboxilat de 2,2,2-trifluoroetil (77)

Sobre **83** (0.025 g, 0.05 mmol) i Cs₂CO₃ (0.018 g, 0.06 mmol) s'addicionà DMF anhidra (0.5 mL). S'escalfà la suspensió resultant a 90 °C i es deixà agitant a aquesta temperatura durant 2 hores.

S'addicionà una solució saturada de NH₄Cl (5 mL) i CH₂Cl₂ (5 mL). La fase aquosa s'extragué tres vegades amb CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). Les fases orgàniques s'ajuntaren, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren 0.019 g d'aziridina **77** (95%).

4.5.1.1.5. Amb Cs₂CO₃ en CF₃CH₂OH

Sobre **83** (0.025 g, 0.05 mmol) i Cs₂CO₃ (0.018 g, 0.06 mmol) sota atmosfera de N₂ s'addicionà CF₃CH₂OH anhidre (0.5 mL). La solució resultant s'escalfà a 50 °C i es deixà agitant a aquesta temperatura durant 2 hores.

S'addicionà una solució saturada de NH₄Cl (5 mL) i CH₂Cl₂ (5 mL). La fase aquosa s'extragué dues vegades amb CH₂Cl₂ (2 x 5 mL). Les fases orgàniques s'ajuntaren, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren 0.020 g que contenien, segons l'anàlisi de l'espectre de ¹H-RMN, un 66% de **83** i un 33% de **77**.

Es tornà a posar sota les mateixes condicions però es deixà 18 hores.

S'obtingueren 0.015 g que contenien, d'acord amb l'anàlisi de l'espectre de ¹H-RMN, un 15% de **83** i un 85% de **77** (0.012 g de **77**, Rdt.: 62%).

4.5.1.2. Transformació de l'aziridina **77** a la sulfamida cíclica **84**

4.5.1.2.1. *Amb NaI en acetona anhidre*

S'escalfà una solució de **77** (0.007 g, 0.01 mmol) i NaI (0.006 g, 0.06 mmol) en acetona anhidre (0.4 mL) sota atmosfera de N₂ a 45 °C i es deixà agitant a aquesta temperatura durant 22 hores.

S'addicionà una solució saturada de NH₄Cl (5 mL) i CH₂Cl₂ (5 mL). La fase aquosa s'extragué dues vegades amb CH₂Cl₂ (2 x 5 mL). Les fases orgàniques s'ajuntaren, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren 0.010 g que, segons l'anàlisi de l'espectre de ¹H-RMN, contenien majoritàriament aziridina **77** però també aziridina oberta pel iode **78** (proporció 4:1).

4.5.1.2.2. *Amb NaI en CF₃CH₂OH anhidre*

S'escalfà una solució de **77** (0.012 g, 0.02 mmol) i NaI (0.006 g, 0.04 mmol) en CF₃CH₂OH anhidre (0.4 mL) sota atmosfera de N₂ a 70 °C i es deixà agitant a aquesta temperatura durant 18 hores.

S'addicionà una solució saturada de NH₄Cl (5 mL) i CH₂Cl₂ (5 mL). La fase aquosa s'extragué dues vegades amb CH₂Cl₂ (2 x 5 mL). Les fases orgàniques s'ajuntaren, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren 0.013 g de cru al qual, d'acord amb l'anàlisi de l'espectre de ¹H-RMN, hi havia material de partida **77**, producte obert pel iode **78** i algun subproducte sense identificar.

4.5.1.3. Intent d'activació i ciclació de **80** amb MsCl i NEt₃

Sobre una solució de **80** (0.025 g, 0.06 mmol) i NEt₃ anhidra (0.04 mL, 0.25 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (0.5 mL) sota atmosfera de N₂ s'addicionà gota a gota clorur de mesil (0.010 mL, 0.12 mmol). La solució resultant s'agità a temperatura ambient durant 1 hora.

S'addicionà MeCN anhidre (1.5 mL), NEt₃ (0.064 mL, 0.46 mmol) i s'escalfà a reflux. Es deixà agitant a aquesta temperatura durant 4 hores.

S'addicionà una solució saturada de NH₄Cl (5 mL) i CH₂Cl₂ (5 mL). Es decantaren les fases, la fase orgànica s'assecà amb MgSO₄ anhidre i es concentrà a sequedat amb què s'obtingueren 0.018 g d'un cru complex on, segons l'anàlisi de ¹H-RMN, no s'identificava producte ni aziridina **77**.

4.5.1.4. Obtenció i isomerització de **77** amb NaI sense aïllar l'intermedi

Amb Cs₂CO₃

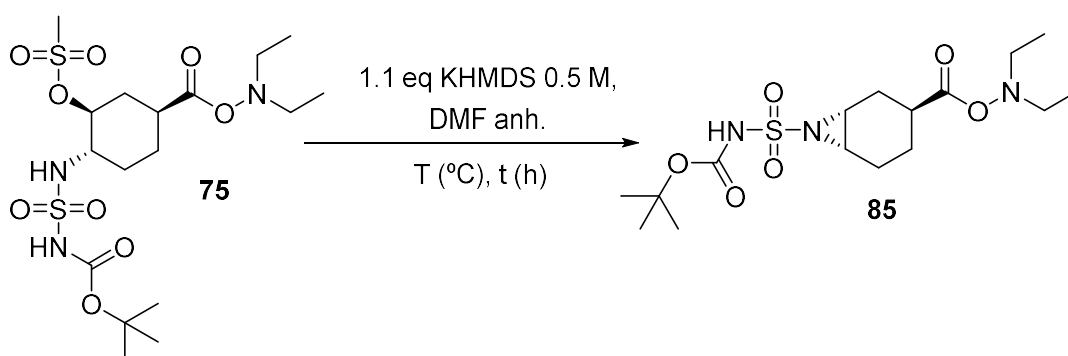
S'escalfà una suspensió de **83** (0.025 g, 0.05 mmol) i Cs₂CO₃ (0.018 g, 0.06 mmol) en DMF anhidra (0.5 mL) sota atmosfera de N₂ a 90 °C. Es deixà agitant la suspensió a aquesta temperatura durant 2 hores.

Es refredà a t.a. i s'addicionà una solució de NaI (0.008 g, 0.06 mmol) en DMF anhidra (0.1 mL). Es deixà agitant a t.a. durant 20 hores.

S'addicionà una solució saturada de NH₄Cl (5 mL) i AcOEt (5 mL). La fase aquosa s'extragué dues vegades amb AcOEt (2 x 5 mL). Les fases orgàniques s'ajuntaren, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i s'evaporà el dissolvent amb què s'obtingueren 0.017 g de cru que contenia un 47% d'aziridina **77** i un 53% de lactona (+)-**57**, segons l'anàlisi de ¹H-RMN.

4.5.2. A partir del derivat amb *N,N*-dietilhidroxilamina 75**4.5.2.1. Obtenció de ((1*R*,3*S*,6*S*)-3-(((dietilamino)oxi)carbonil)-7-azabicyclo[4.1.0]heptan-7-il) sulfonilcarbamat de *tert*-butil (85)**

Es van realitzar diferents proves a diferents temperatures, però sempre en DMF anhidra i utilitzant 1.1 eq d'una solució de KHMDS 0.5 M en toluè. Tots els crus es van analitzar per ¹H-RMN. Els resultats es resumeixen a la taula 34.



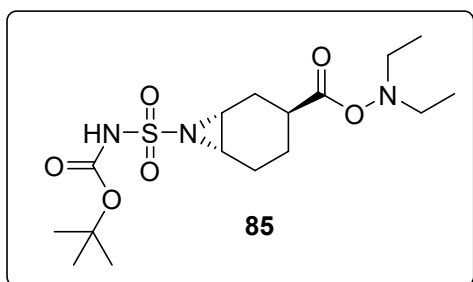
| Entrada | T (°C) | t (h) | Resultats |
|---------|--------|-------|--|
| 1 | 90 °C | 2 h | Degrada |
| 2 | t.a. | 1 h | No avança |
| 3 | 50 °C | 6 h | 46% 85 , 35% (-)- 57 , 19% 75 |
| 4 | 70 °C | 5 h | (-)- 57 i subprod. desc. |
| 5 | 60 °C | 6 h | Mescla 85 , (-)- 57 i 75 |

Taula 34**Procediment sintètic:**

D'acord amb l'entrada 5 de la taula 34, es dissolgué el cru d'obtenció de **75** (0.614 g) en DMF anhidra (12 mL) sota atmosfera de N₂ i es refreda a un bany a - 20 °C. S'addicionà gota a gota una solució de KHMDS 0.5 M en toluè (1.10 eq) i s'escalfà a 60 °C. Es deixà agitant a aquesta temperatura durant 6 hores.

S'addicionà una solució saturada de NH₄Cl (15 mL) i toluè (15 mL). La fase aquosa s'extragué dues vegades amb toluè (2 x 15 mL). Les fases orgàniques s'ajuntaren, s'assecaren amb MgSO₄ anhidre i es purificà el cru per

cromatografia en columna en gel de sílice (Hexà:AcOEt 30:70) amb què s'obtingueren 0.023 g de **85** (3% calculat a partir de la lactona (–)-**57** inicial).



85. Sòlid blanc. **Rf** (Heptà:AcOEt 20:80) = 0.64. **RMN de ¹H** (400 MHz, *CDCl*₃) δ 3.25 (1H, ddd, *J* = 7.1, 3.6, 1.5 Hz, NCH₂CH₂CH), 3.16 (1H, ddd, *J* = 13.3, 7.8, 1.0 Hz, NCH₂CH₂CH₂), 2.89 (4H, q, *J* = 7.0 Hz, N(CH₂CH₃)₂), 2.58 – 2.48 (1H, m, CH₂COO), 2.28 (1H, ddt, *J* = 14.5, 5.0, 1.4 Hz, NCHCH_aH_bCH), 2.15 – 1.86 (3H, m, NCHCH_aH_bCH, NCHCH₂CH₂), 1.83 – 1.72 (2H, m, NCHCH₂CH₂), 1.50 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.08 (6H, t, *J* = 7.1 Hz, N(CH₂CH₃)₂). **RMN de ¹³C** (101 MHz, *CDCl*₃) δ 174.1, 149.4, 84.3, 53.3, 42.1, 41.1, 35.1, 28.1, 26.1, 23.4, 21.5, 12.0.

4.5.2.2. Transformació de **85**

*Intent d'obtenir la sulfamida cíclica **76***

4.5.2.2.1. *Sense base externa*

S'escalfà una solució de **85** (0.023 g, 0.06 mmol) en DMF anhidra (1.5 mL) a 90 °C. Es deixà agitant a aquesta temperatura durant 3 hores.

Es concentrà el cru a sequedat fent arrossegaments amb toluè per tal d'eliminar tota la DMF i es recuperaren 0.019 g que, d'acord amb l'anàlisi de l'espectre de ¹H-RMN i l'anàlisi del cru per UPLC-MS, contenien mescla de l'aziridina **85**, aziridina **85** sense el grup Boc i altres subproductes sense identificar.

4.5.2.2.2. *Amb NEt₃*

S'escalfà una solució de **85** (0.019 g, 0.05 mmol) i NEt₃ (0.05 mL, 0.35 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (1.0 mL) a reflux. Es deixà agitant a aquesta temperatura durant 5 hores.

Es concentrà el cru a sequedat amb què s'obtingueren 0.016 g d'un cru complex. Segons les anàlisis de ^1H -RMN i de UPLC-MS d'aquest cru, no es va poder identificar cap senyal corresponent al producte sulfamida cíclica esperat i es va veure que quedava aziridina **85**.

ACRÒNIMS I ABREVIATURES

ACRÒNIMS I ABREVIATURES

| | |
|--|---|
| (S)-BINAP | (S)-(-)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftalè |
| [α]_D | Rotació específica |
| ¹H-RMN | Ressonància magnètica nuclear de protò |
| 2-Me-THF | 2-Metiltetrahidrofurà |
| àc. | Àcid |
| AcOⁱPr | Acetat d'isopropil |
| AcOEt | Acetat d'etil |
| AcOH | Àcid acètic |
| anh. | Anhidre |
| aq. | Aquós |
| BAr_F | Tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borat |
| BnNCO | Isocianat de benzil |
| Boc | <i>tert</i> -Butoxicarbonil |
| Boc₂O | Dicarbonat de di- <i>tert</i> -butil |
| BuLi | Butil liti |
| cat. | Catalitzador o catalítica |
| CAN | Nitrat de ceri i amoni |
| CCF | Cromatografia en capa fina |
| CH₂Cl₂ | Clorur de metilè |
| Cod | 1,5-Ciclooctadiè |

Acrònims i abreviatures

| | |
|---------------------------|--|
| col. | Col·laboradors |
| COSY | Espectroscòpia d'homocorrelació nuclear |
| CPD | <i>Chelating proton donor</i> |
| DBU | 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-è |
| DMAP | 4-Dimetilaminopiridina |
| DMF | <i>N,N</i> -Dimetilformamida |
| DMPU | <i>N,N'</i> -Dimetilpropilenurea |
| DMSO | Sulfòxid de dimetil |
| DoE | Disseny d'experiments |
| EDC | 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida |
| EM | Espectre de masses |
| eq | Equivalent |
| EQ | Esteve Química |
| ESI | Ionització per Electrospray |
| esp | Àcid $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrametil-1,3-benzendipropionic |
| Et₂O | Dietilèter |
| EtAlCl₂ | Diclorur d'etil alumini |
| EtOH | Etanol |
| GMP | <i>Good Manufacturing Practise</i> |
| HBPM | Heparina de baix pes molecular |
| HNF | Heparina no fraccionada |

Acrònims i abreviatures

| | |
|------------------------|---|
| HOBt | 1-Hidroxibenzotriazole |
| HSQC | <i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i> |
| ICIQ | Institut Català d'Investigació Química |
| IPA | Isopropanol |
| IR | Infraroig |
| JOSIPHOS | 1-Etildiciclohexilfosfina |
| KHMDS | Bis(trimetilsilil)amidur de potassi |
| LDA | Diisopropilamidur de liti |
| MeOH | Metanol |
| MIK | Metil isobutil acetona |
| mmol | Milimol |
| MP | Material de partida |
| MsCl | Clorur de metansulfonil o de mesil |
| NOESY | Espectroscòpia d'Efecte Nuclear Overhauser |
| N-PMP | <i>N-p</i> -Metoxifenil |
| Oct | Octanoat |
| OTf | Triflat |
| P | Pressió |
| PCy₃ | Triciclohexilfosfina |
| Pf | Punt de fusió |
| PF₆ | Hexafluorofosfat |

Acrònims i abreviatures

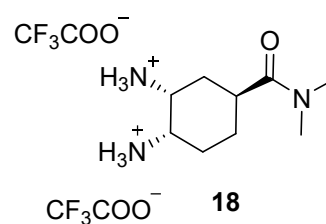
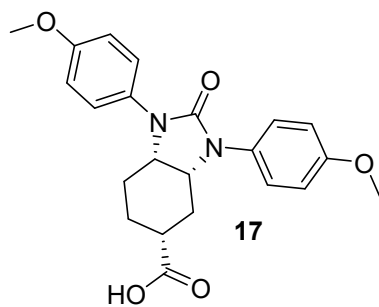
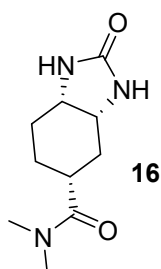
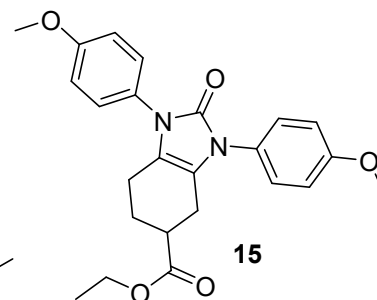
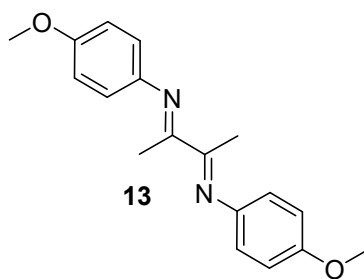
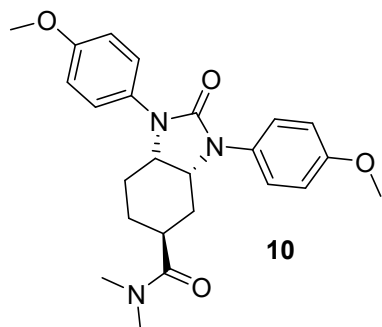
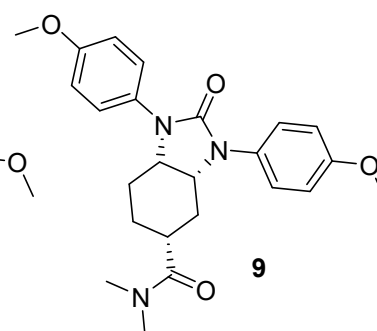
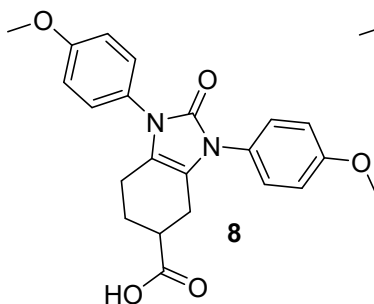
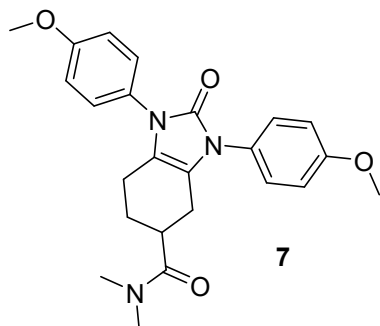
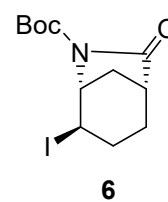
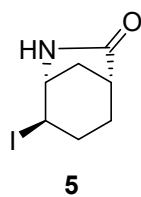
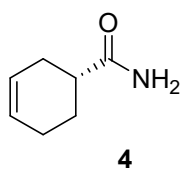
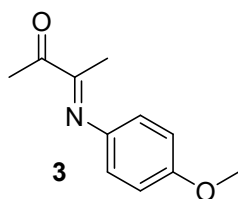
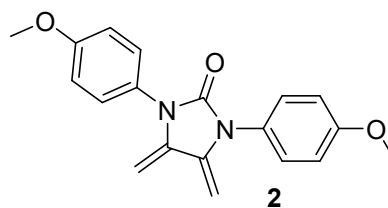
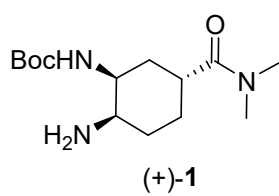
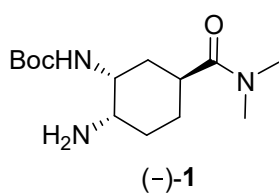
| | |
|--------------------------|---|
| Ph | Fenil |
| PhOH | Fenol |
| Pht | Ftalimida |
| PMPNCO | Isocianat de <i>p</i> -metoxifenil |
| Py | Piridina |
| Rdt. | Rendiment |
| RMN | Ressonància magnètica nuclear |
| S_N1 | Substitució nucleòfila unimolecular |
| S_N2 | Substitució nucleòfila bimolecular |
| T | Temperatura |
| t | temps o triplet |
| t.a. | Temperatura ambient |
| TBAB | Iodur de tetrabutilamoni |
| TBME | <i>tert</i> -Butil metil èter |
| ^tBuOH | <i>tert</i> -Butanol |
| ^tBuOK | <i>tert</i> -Butòxid de potassi |
| ^tBuONa | <i>tert</i> -Butòxid de sodi |
| TFA | Àcid trifluoroacètic |
| THF | Tetrahidrofurà |
| TMSOTf | Trifluorometansulfonat de trimetilsilil |
| To | Toluè |

Acrònims i abreviatures

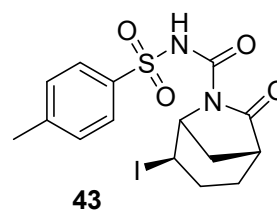
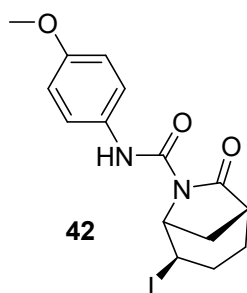
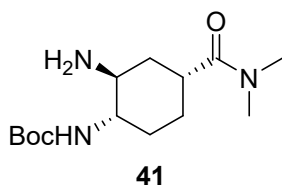
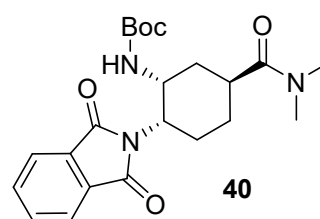
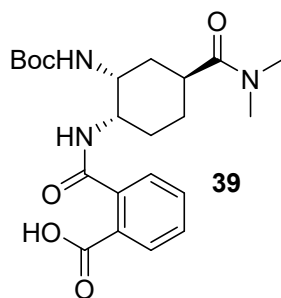
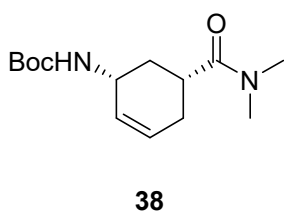
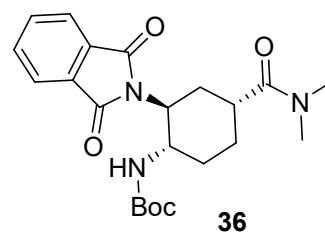
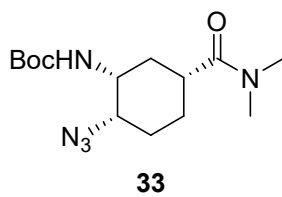
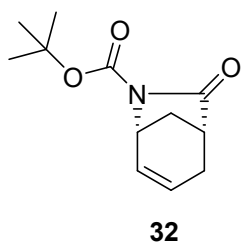
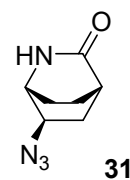
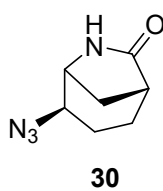
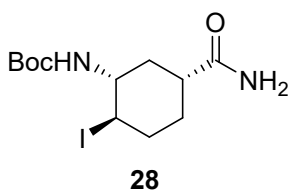
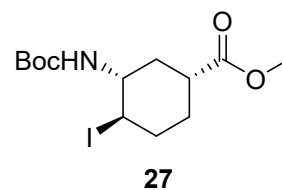
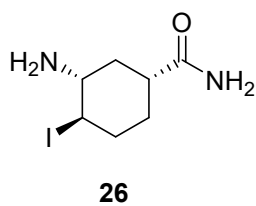
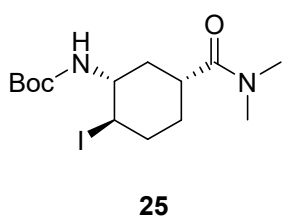
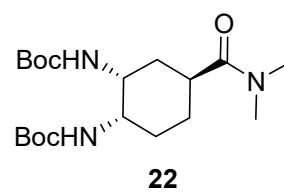
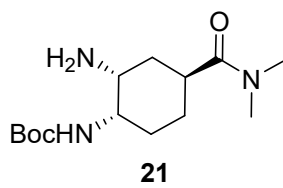
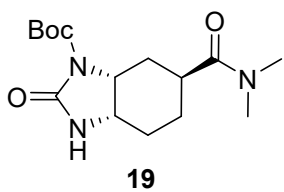
| | |
|----------------|---|
| TsCl | Clorur de <i>p</i> -toluensulfonil o de tosil |
| TsNCO | Isocianat de <i>p</i> -toluensulfonil |
| UPLC-MS | Ultra-Performance Liquid Chromatography |
| UV | Ultraviolat |

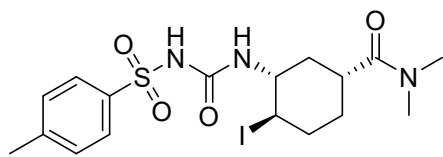
LLISTA DE COMPOSTOS

LLISTA DE COMPOSTOS

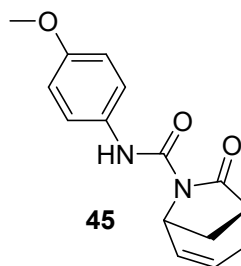


Lista de compostos

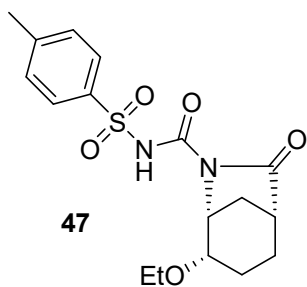




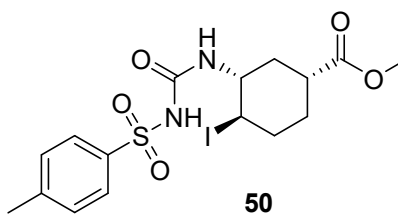
44



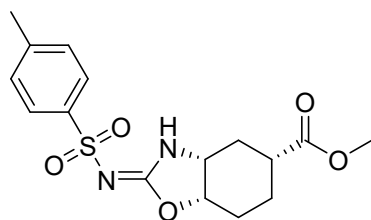
45



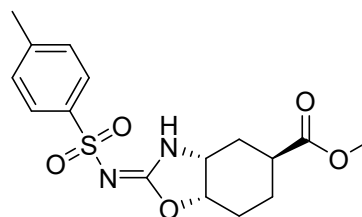
47



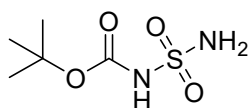
50



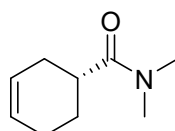
51



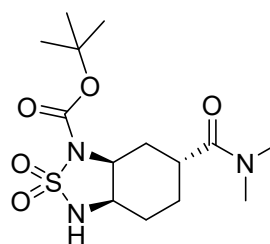
52



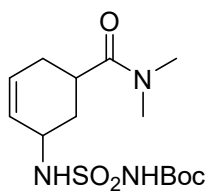
53



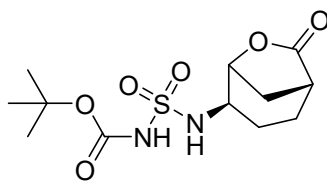
54



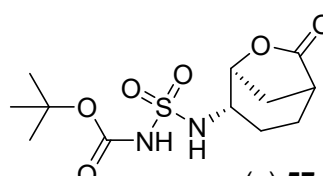
(+)-55



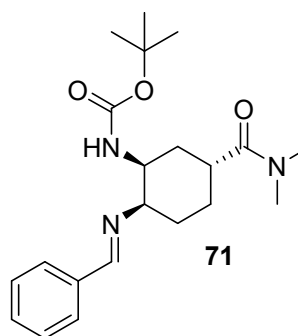
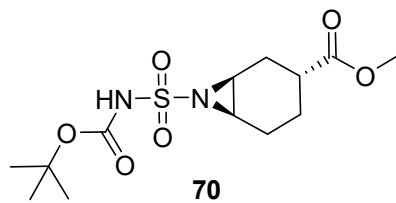
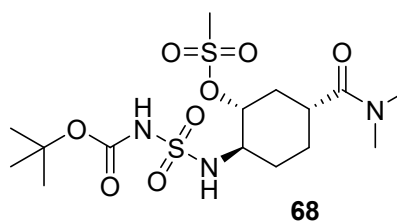
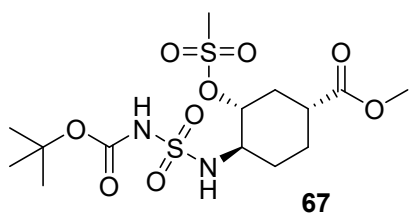
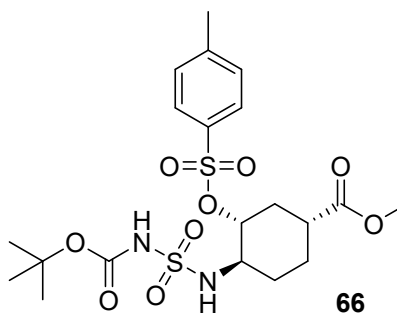
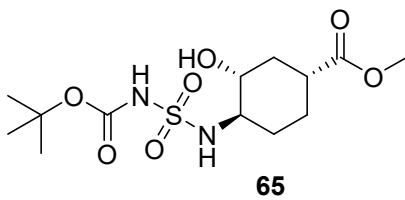
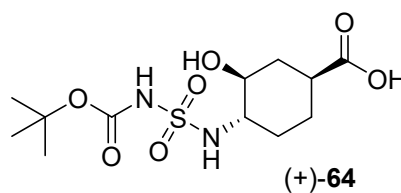
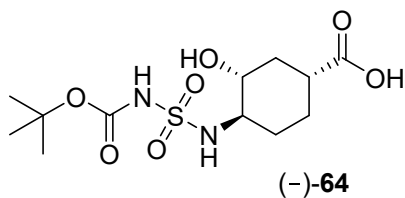
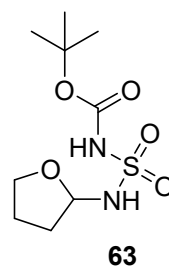
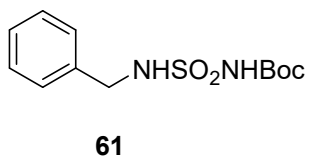
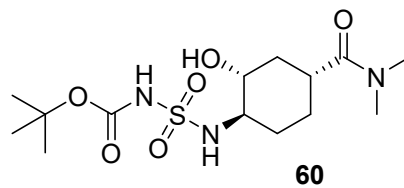
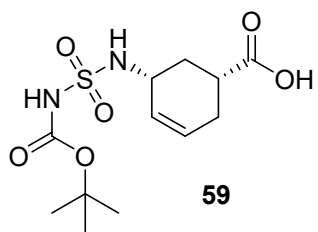
56



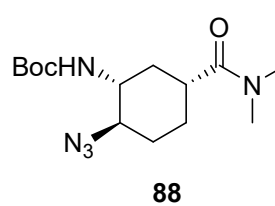
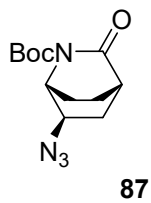
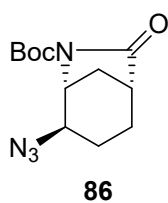
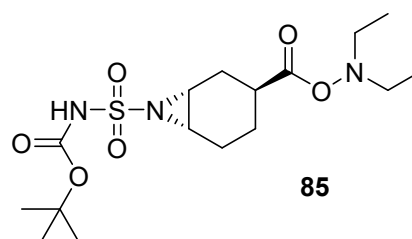
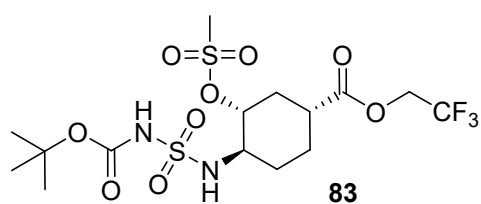
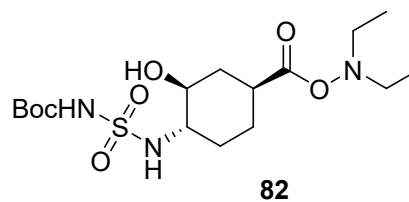
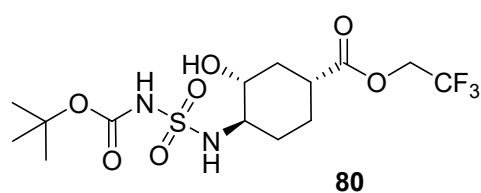
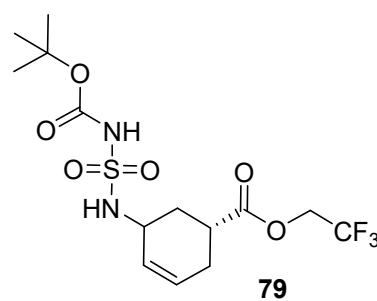
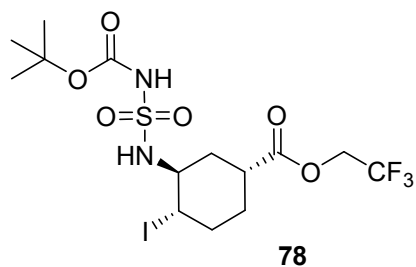
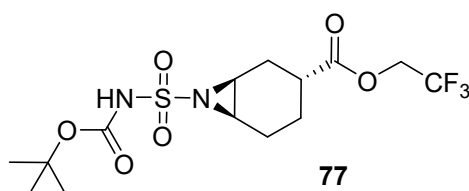
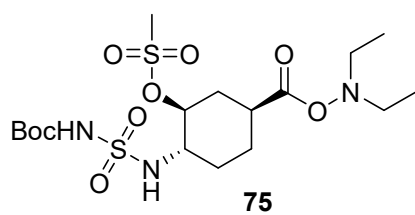
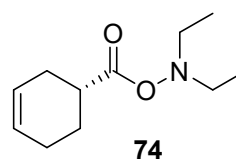
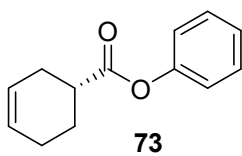
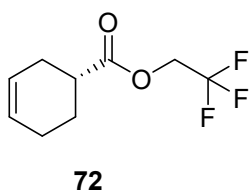
(+)-57



(-)-57



Llista de compostos



BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. .Yadav, M. R.; Patel, N. P.; Patel, D. V.; Murumkar, P. R. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *121*, 671-698.
2. (a) Mekaj, Y. H.; Mekaj, A. Y.; Duci, S. B.; Miftari, E. I. *Ther. Clin. Risk Manag.* **2015**, *11*, 967-977; (b) Casimiro-Garcia, A.; Dudley, D. A.; Heemstra, R. J.; Filipski, K. J.; Bigge, C. F.; Edmunds, J. J. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2006**, *16*, 119-145.
3. (a) Takayanagi, Y.; Furuya, Y.; Nakamura, Y. WO2014157612 A1, **2013**; (b) Nakamura, Y.; Mukesh, K. M.; Inamdar, M. I. WO2014081047 A1, **2012**; (c) Kawanami K.; Ishikawa, H.; Shoji, M. WO2012002538 A1, **2010**; (d) Kawanami, K. WO2010104106 A1, **2009**; (e) Koyama, T.; Kondo, S. WO2010104078 A1, **2009**; (f) Noguchi, S.; Koyama, T. WO2008156159 A1, **2007**; (g) Sato, K.; Kawanami, K.; Yagi, T. WO2007032498 A1, **2005**; (h) Ohta, T.; Komoriya, S.; Yoshino, T.; Uoto, K.; Nakamoto, Y.; Naito, H.; Mochizuki, A.; Nagata, T.; Kanno, H.; Haginoya, N.; Yoshikawa, K.; Nagamochi, M.; Kobayashi; S.; Ono, M. WO2004058715 A1, **2002**; (i) Ohta, T.; Komoriya, S.; Yoshino, T.; Uoto, K.; Nakamoto, Y.; Naito, H.; Mochizuki, A.; Nagata, T.; Kanno, H.; Haginoya, N.; Yoshikawa, K.; Nagamochi, M.; Kobayashi; S.; Ono, M. WO2003000657 A1, **2001**.
4. Bautista, R.; Tamariz, J.; Bernal, P.; Herrera, R.; Santoyo, B. M.; Lazcano-Seres, J. M.; Delgado, F. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7901-7911.
5. Corey, E. J.; Yeung, Y.; Hong, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6310-6311.
6. (a) Du Bois, J.; Trost, B. M.; Olson, D. E.; Maruniak, A.; Malhotra, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3336-3339; (b) Yudin, A. K.; Watson, I. D. G.; Yu, L. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 194-206; (c) Fruit, C.; Müller, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1019-1026; (d) Du Bois, J.; Wehn, P. M.; Lee, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4823-4826; (e) Du Bois, J.; Guthikonda, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13672-13673.

7. Du Bois, J.; Olson, D. E.; Su, J. Y.; Roberts, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13506-13509.
8. Corey, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650-1667; (b) Brieger, G.; Bennett, J. N. *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 63-97.
9. Tamariz, J.; Mandal, A. B.; Gómez, A.; Trujillo, G.; Méndez, F.; Jiménez, H. A.; Rosales, M.; Martínez, R.; Delgado, F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4105-4115.
10. (a) Chen, Y.-C.; Xiao, B.-X.; Du, W. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1018-1027; (b) Nelson, A.; Firth, J. D.; Craven, P. G. E.; Lilburn, M.; Pahl, A.; Marsden, S. P. *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 9837-9840; (c) Glorius, F.; Heitbaum, M.; Fröhlich, R. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 357-362.
11. (a) O'Brien, P.; Dixon, A. J.; McGrath, M. J. *Organic Syntheses* **2006**, *83*, 141-154; (b) Fraenkel, G.; Akester, J.; Cui, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 431-434.
12. (a) Lambert, W. T.; Crouse, G. D.; Sparks, T. C.; Cudworth, D. P. US8674109 B2, **2009**; (b) Rivera, N. R.; Jensen, M. S.; Hsiao, Y.; Yasuda, N.; Yang, C.; Wells, K. M.; Yau, J.; Palucki, M.; Tan, L.; Dormer, P. G.; Volante, R. P.; Hughes, D.L.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1959-1966; (c) Ichikawa, T.; Itoh, K.; Kitazaki, T.; Matsushita, Y.; Hosono, H.; Yamada, M.; Mizuno, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 1947-1953.
13. (a) Bezuidenhoudt, B. C. B.; van Tonder, J. H.; Marais, C.; Cole-Hamilton, D. J. *Synthesis* **2010**, *3*, 421-424; (b) Zhang, M.; Zhu, L.; Ma, X.; Dai, M.; Lowe, D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1587-1589; (c) Zhu, J.; González-Zamora, E.; Jourdan, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3163-3164; (d) Burke, S. D. (Ed.); Danheiser, R. L. (Ed.), (1999), *Handbook of Reagents for Organic Synthesis, Oxidizing and Reducing Agents* (p. 93-100), Wiley.
14. (a) Zhou, Y.-G.; Wang, D.-S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3014-3017; (b) Hou, G.; Tao, R.; Sun, Y.; Zhang, X.; Gosselin, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2124-2125; (c) Spindler, F.; Blaser, H.-U. *The handbook of homogeneous hydrogenation*, **2007**, *34*, 1193-1214.; (d) Herrera, V.; Muñoz, B.; Landeta, V.; Canudas, N. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2001**, *174*, 141-149;

15. (a) Pfaltz, A.; Smidt, P. S.; Zimmermann, N.; Studer, M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4685-4693; (b) Crabtree, R. H.; Davis, M. W. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2655-2661; (c) Rodrigo, R.; Weeratunga, G.; Rajapaksa, D. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5905-5907; (d) Brown, J. M.; Hall, S. A. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *285*, 333-341; (e) Evans, D. A.; Morrissey, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3866-3868; (f) Stork, G.; Kahne, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1072-1073.

16. (a) Zhou, Y.-G.; Huang, W.-X.; Yu, C.-B.; Shi, L. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3324-3327; (b) Wang, X.-B.; Wang, D.-W.; Lu, S.-M.; Yu, C.-B.; Zhou, Y.-G. *Tetrahedron : Asymmetry* **2009**, *20*, 1040-1045; (c) Hou, G. H.; Xie, H. J.; Yan, C. P.; Zhou, L. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1366-1367; (d) Eyer, M.; Merrill, R. E. WO1994024137 A1, **1993**.

17. Mangion, I. K.; Chen, C.-Y.; Li, H.; Maligres, P.; Chen, Y.; Christensen, M.; Cohen, R.; Jeon, I.; Klapars, A.; Krska, S.; Nguyen, H.; Reamer, R. A.; Sherry, B. D.; Zavalov, I. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2310-2313.

18. *Sulfat de sodi*: (a) Katemani, T.; Tsubuki, M.; Higurashi, K.; Honda, T. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2932-2939; (b) Takano, S.; Uchida, W.; Hatakeyama, S.; Ogasawara, K. *Chem. Lett.* **1982**, *11*, 733-736; *Salicilat d'etil*: (a) Krause, N.; Ebert, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *20*, 3831-3835; (b) Krause, N.; Mackenstedt, M. *Tetrahedron Letters* **1998**, *39*, 9649-9650; *Acetoacetat d'etil*: (a) Eames, J. *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 5787-5790; *Malonat de dietil*: (a) Coumbarides, G. S.; Eames, J.; Weerasooriya, N. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 935-941; *β -amino alcohols*: (a) Awandi, D.; Henin, F.; Muzart, J.; Pete, J.-P. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, *2*, 1101-1104.

19. Yamamoto, H.; Saito, S.; Hatanaka, K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1891-1984.

20. (a) Widenhoefer, R. A.; Li, H.; Song, F. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 955-962; (b) Verkade, J. M. M.; Hemert, L. J. C.; Quaedflieg, P. J. L. M.; Schoemaker, H. E.; Schürmann, M.; van Delft, F. L.; Rutjes, F. P. J. T. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1332-1336; (c) Takaya, J.; Kagoshima, H.; Akiyama, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1577-1579.; (d) Tomioka, K.; Hasegawa, M.; Taniyama, D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5533-5536.

21. (a) White, M. C.; Strambeanu, I. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12032–12037; (b) Du, H.; Wang, Y.; Hu, X. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5482-5485; (c) Shi, Y.; Zhao, B.; Fu, R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7577-7580; (d) Shi, Y.; Zhao, B.; Yuan, W.; Du, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11688-11689.; (e) Martens, J.; Keyserlingk, N. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 301-308; (f) Rapoport, H.; Dunn, P. J.; Haener, R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5017-5025.
22. (a) Ooi, T.; Ohmatsu, K.; Kawai, S.; Imagawa, N. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 4304–4306; (b) Rasheed, M. A.; Shaik, N. M.; Nirogi, R. *Synthetic Communications*, **2013**, *43*, 1796-1801; (c) Bregman, H.; Buchanan, J. L.; Chakka, N.; Dimauro, E.; Gunaydin, H.; Guzman, P. A.; Hua, Z.; Huang, H.; Huang, X.; Martin, M. W.; Patel, V. WO2013134079 A1, **2012**.
23. Viso, A.; Fernandez de la Pradilla, R.; Flores, A.; Garcia, A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8017-8026.
24. Nagata, T.; Nagamochi, M.; Kobayashi, S.; Komoriya, S.; Yoshino, T.; Kanno, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4587-4592.
25. (a) Knapp, S.; Gibson, F. S. *Org. Synth.* **1998**, *9*, 516-518; (b) Knapp, S.; Levorse, A. T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4006-4014.
26. Loudon, G. M.; Radhakrishna, A. S.; Almond, M. R.; Blodgett, J. K.; Boutin, R. H. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4272-4276.
27. Labsch, S.; Ye, S.; Adler, A.; Neudörfl, J-M.; Schmalz, H-G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1745-1751.
28. (a) Maryanoff, B. E.; Greco, M. N.; Zhang, H-C.; Andrade-Gordon, P.; Kauffman, J. A.; Nicolaou, K. C.; Liu, A.; Brungs, P. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1225-1239; (b) Khan, M. N. *J.Org.Chem.* **1995**, *60*, 4536-4541; (c) Sasaki, T.; Minamoto, K.; Itoh, H. *J.Org.Chem.* **1978**, *42*, 2320-2325.
29. (a) Akamanchi, K. G.; Bellale, E. V.; Bhalerao, D. S. *J.Org.Chem.* **2008**, *73*, 9473-9475; (b) Basaric, N.; Mandic, L.; Mlinaric-Majerski, K.; Griesbeck, A. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *25*, 4404-4414; (c) Hu, L.; Liu, J.; Shen, S.; Xu, X.; Liu, Z. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 1982-1993.

30. Kurokawa, T.; Du Bois, J.; Kim, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2777-2779.
31. (a) Liu, X.-W.; Lorpitthaya, R.; Sophy, K. B.; Kuo, J.-L. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1284-1287; (b) Rojas, M.; Levites-Agababa, E.; Menhaji, E.; Perlson, L. N. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 863-865.
32. Trost, B. M.; Verhoeven, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4730-4743.
33. (a) Ciesielski, J.; Dequirez, G.; Retailleau, P.; Gandon, V.; Dauban, P. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 9338-9347; (b) Dequirez, G.; Ciesielski, J.; Retailleau, P.; Dauban, P. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8929-8933; (c) Chen J., Zhou, L., Yeung, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3808-3811.
34. (a) Kumara Swamy, K. C.; Bhuvan Kumar, N. N.; Balaraman, E.; Pavan Kumar, K. V. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551-2651; (b) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1-28.
35. Nakamura, Y.; Michida, M.; Kaneda, T. WO2014157653A1, **2013**.